

Esclerose Múltipla: Diagnóstico por Imagem

*Autoria: Colégio Brasileiro de Radiologia
Academia Brasileira de Neurologia*

Elaboração Final: 15 de agosto de 2012

Participantes: Rocha AJ, Gama HPP, Bolzan A,
Mendonça RA, Machado SN, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Multiple Sclerosis, Myelitis Transverse, Acute Disease, Disease Progression, Demyelinating Diseases, Spinal Cord, Nervous System Diseases, Brain/pathology, Spinal Cord/pathology, Incidence, Prevalence, Female, Sex Factors, Risk Factors, complications, Diagnostic Techniques, Neurological; Radiography, Radionuclide Imaging, Image Processing, Computer-Assisted/methods*, Tomography, X-Ray Computed, Magnetic Resonance Imaging, Gadolinium DTDA, Blood-Brain Barrier, Diffusion Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Resonance Spectroscopy*, Image Enhancement, Radiographic Image Enhancement, Image Interpretation, Computer-Assisted; Sensitivity and Specificity, age of onset, child, child, preschool; adolescent, young adult, diagnosis, differential; encephalomyelitis, acute disseminated*. Esses descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer aos profissionais de saúde orientações sobre diagnóstico por imagem da esclerose múltipla, apresentando ferramentas adequadas para permitir diagnóstico precoce e evolução clínica.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 17.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória multifásica, que evolui ao longo de algumas décadas da vida e representa a causa mais comum de incapacidade neurológica em adultos jovens, nos países ocidentais. Nas últimas décadas, alguns modelos terapêuticos foram propostos, visando, principalmente, ao controle da inflamação a partir do diagnóstico precoce.

Diversas pesquisas têm confirmado o papel da ressonância magnética (RM), que revolucionou o entendimento dessa doença. A RM é atualmente considerada a principal ferramenta paraclínica para o diagnóstico, demonstrando precocemente a presença de disseminação do processo desmielinizante no tempo e no espaço. Os critérios atualmente aceitos permitem o diagnóstico da EM na primeira manifestação clínica, ou seja, na forma monossintomática da doença conhecida como síndrome clínica isolada (CIS, do inglês, clinically isolated syndrome). A RM também é útil para a monitorização da resposta terapêutica permitindo o acompanhamento *in vivo* de todas as fases evolutivas da EM.

I. QUAL MÉTODO DE IMAGEM DEVE SER EMPREGADO NA INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DA EM?

Até o momento não existe definição do padrão-ouro para validação dos testes diagnósticos em EM¹(B).

Desde o início dos anos 1980, a RM é a técnica de imagem considerada como “padrão-ouro”, com a maior sensibilidade para a demonstração *in vivo* das lesões desmielinizantes no encéfalo e na medula²(B)³(C), mas dependendo do tipo da ressonância há sensibilidade variando de 35% a 100% e especificidade entre 36% e 92%¹(B). Com o intuito de melhorar a possibilidade diagnóstica, sugere-se associação dos achados da RM com a avaliação do líquido (que apresenta sensibilidade variando de 69% a 91% e especificidade, de 59% a 94%). Essa combinação aumenta a sensibilidade para 56% a 100% e especificidade entre 53% e 96%¹(B). Desde então, vem crescendo o emprego da RM com o intuito de corroborar o diagnóstico clínico de EM, auxiliar no diagnóstico da forma monossintomática da doença, diferenciar de outras afecções desmielinizantes e também para excluir outras afecções do sistema nervoso central (SNC) que possam simular os achados clínicos da EM⁴⁻⁷(D).

Considerando-se a prevalência da EM em atenção primária de 5%, a realização de RM com gadolínio com sequências ponderadas em T1 e T2 apresenta $RV+ = 2$ (IC 95% 1,5-2,6), aumentando a probabilidade pré-teste de doença de 5% para 10%, nos pacientes que apresentem o exame alterado⁸(D).

Nas Tabelas 1 e 2, há destaque para os trabalhos com maior tempo de seguimento (entre parênteses os anos observados) entre a suspeita diagnóstica inicial de neurite óptica (Tabela 1) e CIS (Tabela 2) e o aparecimento de EM, fornecendo a razão de verossimilhança (probabilidade da presença de doença diante do resultado da RM positivo) à partir dos dados da sensibilidade e especificidade¹(B). Também foram destacados os critérios diagnósticos utilizados em cada um dos trabalhos destacados.

Recomendação

Até o momento, não há definição de um marcador biológico específico para a EM¹(B), mas a RM tem sido considerada como padrão-ouro para diagnóstico radiológico por imagem desde a década de 1980²(B). A avaliação por imagem da EM deverá ser realizada por meio de exames de RM que incluam sequências convencionais, visando à avaliação estrutural do encéfalo⁴⁻⁶(D). A RM é uma ferramenta útil, capaz de corroborar o diagnóstico clínico de EM⁴⁻⁷(D).

2. O EXAME DE RM PODE SER FEITO EM QUALQUER TIPO DE APARELHO?

Segundo as diretrizes do “Consortium of Multiple Sclerosis Centers”, discutidas durante a “Vancouver 2003 Guidelines for a standardized MRI protocol for MS”, é

Tabela 1

Ressonância magnética em paciente com neurite óptica.

TRABALHOS AVALIADOS	CD	SENS	ESP	RV+
Jacobs 1994 (5,5 anos)	McD	76%	51%	1,55 (IC 95% 1,23-1,95)
Becke 1997 (10 anos)	P	68%	68%	2,13 (IC 95% 1,55-2,91)
Danton 2003 (3 anos)	McD	74%	84%	4,63 (IC 95% 2,91-7,35)
Swanton 2010 (5 anos)	P	86%	24%	1,13 (IC 95% 0,99- 1,30)

CD - critério diagnóstico

SENS - sensibilidade

ESP - especificidade

RV+ - razão da verossimilhança positiva

Fonte: Autor Schaffter ¹(B)

P - Critério Diagnóstico de Poser

McD - Critério Diagnóstico de Mc Donald

preconizado o uso de aparelhos com magneto de, no mínimo, 1,0 Tesla⁸(D). A vantagem do emprego dos mais modernos equipamentos de RM com 3.0 Tesla ainda é objeto de investigação⁹(D). O uso de equipamentos de baixo campo magnético e, particularmente, aqueles de campo aberto, pode limitar sobremaneira a detecção das placas de desmielinização no encéfalo ou na medula, retardando o diagnóstico da doença.

Recomendação

Como a EM exige realização de exames para avaliações evolutivas durante um longo período de tempo, o ideal é que os exames sejam realizados de preferência em equipamento de, pelo menos, 1,0 Tesla⁸(D).

3. É NECESSÁRIO O USO DE CONTRASTE INTRA-VENOSO PARA O DIAGNÓSTICO DA EM?

O conhecimento atual da evolução das lesões desmielinizantes em EM, particularmente das placas, permite afirmar que o gadolínio é o marcador mais confiável de atividade inflamatória desmielinizante *in vivo*. Isso nos permite avaliar a extensão do comprometimento inflamatório no encéfalo e na medula, além de estimar o controle da atividade inflamatória após a instituição terapêutica^{3,10}(C)¹¹(D). O realce pelo contraste de uma lesão observada à RM traduz a passagem do gadolínio pela barreira hematoencefálica, com consequente extravasamento intersticial do material paramagnético. Por retratar a disfunção transitória da barreira hematoencefálica, a RM nos permite, ainda, acompanhar a evolução da placa¹²(B)¹³(D).

O padrão dessa impregnação (tamanho, forma e tipo) pode ser muito variável de um paciente para outro e entre as diferentes fases

Tabela 2

Ressonância magnética em pacientes com CIS.

TRABALHOS AVALIADOS	CD	SENS	ESP	RV+
Paolino 1996 (7 anos)	McD	60%	71%	2,07 (IC 95% 1,46-2,92)
Tintoré 2006 (7 anos)	P	68%	82%	3,78 (IC 95% 2,43-5,86)
Fisniku 2008 (20 anos)	p	90%	68%	2,81 (IC 95% 2,10-3,77)
Diaz-Sanches 2010 (6,5 anos)	P	72%	77%	3,13 (IC 95% 2,14- 4,57)

CD - critério diagnóstico

SENS - sensibilidade

ESP - especificidade

RV+ - razão da verossimilhança positiva

Fonte: Autor Schaffler ¹(B)

P - Critério Diagnóstico de Poser

McD - Critério Diagnóstico de Mc Donald

evolutivas da doença, em virtude do grau de comprometimento local, da fase evolutiva da própria placa e da resposta individual. Tem sido estimulada a busca da melhor técnica de imagem que permita a maior detecção de realce. Isso pode ser alcançado por meio do emprego de aquisições específicas de RM que aprimorem a detecção, da administração intravenosa de doses maiores de gadolínio (até dose tripla = 0,3 mmol/kg), e da aquisição de sequências mais tardias, com pelo menos 5 minutos após sua administração intravenosa^{12(B)}^{14(D)}.

Mais recentemente foram disponibilizados agentes de contraste com maior concentração do gadolínio, permitindo a administração de menor volume intravenoso, com maior sensibilidade para a detecção precoce de lesões inflamatórias ativas. Trata-se de moléculas macrocíclicas, mais estáveis, com menor risco de exposição do tecido à toxicidade pelo gadolínio e, portanto, com menos efeitos adversos^{15(C)}.

O emprego de gadolínio é ainda mais importante nas fases iniciais da doença, onde predomina o substrato inflamatório. Além disso, os critérios mais recentes de diagnóstico da EM propõem a demonstração de disseminação no espaço e no tempo com um único exame de RM^{16(B)}^{8,17-19(D)}. A caracterização de placas com e sem realce confirma coexistência de diferentes substratos inflamatórios (placas agudas e crônicas), confirmando a disseminação da doença no tempo^{14(D)}.

Estudo comparativo com a intenção de quantificar a melhora diagnóstica utilizando-se RM com contraste em relação à RM convencional demonstrou aumento de especificidade com perda de sensibilidade. Sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, de 88% e 65%, para RM convencional e, 59% e 80%,

para RM com contraste. Esses valores fornecem $RV+ = 2,51$ (IC 95% 1,91-3,32) para a RM convencional, o que aumenta a probabilidade de doença pré-teste de 5% para 12%, se o exame apresentar resultado anormal. Já a RM com contraste apresenta $RV+ = 2,95$ (IC 95% 1,93-4,51), aumentando a probabilidade de doença de 5% para 13%, sem diferença significativa entre os dois exames^{20(B)}.

Demonstração de disseminação no espaço e no tempo consegue diferenciar CSI e EM, tendo o emprego da RM com gadolínio sensibilidade baixa (73,5%) e boa especificidade (87,5%), com acurácia de 79,31%, fornecendo $RV+ = 6,08$ (IC 95% 3,53-10,47), aumentando a probabilidade de doença de 5% para 24%. Quando associamos as alterações da RM com presença de bandas oligoclonais do tipo IgG no líquido há aumento da acurácia para 94,82%. A associação de RM com gadolínio com presença de bandas oligoclonais no líquido, fornece sensibilidade de 94,2%, especificidade de 95,6%, com $RV+ = 23,64$ (IC 95% 9,04-61,82), aumentando a probabilidade pré-teste de doença de 5% para 55%^{21(B)}.

Recomendação

O uso do agente paramagnético (gadolínio) é útil na identificação de atividade inflamatória das placas no encéfalo ou na medula, sendo relevante para o acompanhamento da doença^{11(D)}, sem diferença significativa na capacidade diagnóstica ao ser comparado à RM convencional ($RV+ = 2,95$ versus $RV+ = 2,51$)^{20(B)}. A recente proposta da utilização de gadolínio para a demonstração da disseminação temporal da doença em um único exame de RM mostrou-se muito útil para o diagnóstico precoce, mesmo na forma monossintomática^{8(D)}, com aumento da capacidade diagnóstica ($RV+ = 6,08$)^{21(B)}.

Há aumento da certeza diagnóstica na associação de RM com contraste (gadolínio) com a pesquisa de líquido, com $RV+ = 23,64^{21}$ (B).

4. PARA O DIAGNÓSTICO DE EM HÁ NECESSIDADE DE INCLUIR EXAMES DE RM DA MEDULA ESPINAL OU APENAS DO ENCÉFALO?

A EM é uma doença desmielinizante inflamatória, com predomínio do acometimento da substância branca periventricular dos hemisférios cerebrais. Entretanto, podem coexistir lesões em diferentes regiões, inclusive na medula espinal.

A RM da medula espinal, principalmente com avaliação do segmento cervical, tem mostrado ser este um sítio frequente de lesões, já nas fases incipientes da EM na forma remitente-recorrente, mesmo na ausência de evidências clínicas²²(B). Isso motivou a revisão dos critérios do Painel Internacional, em 2005, com a inclusão de exames de RM da medula (cervical e/ou torácica), com o propósito de demonstração de disseminação das lesões no tempo e no espaço²³(D).

Considerando ser a medula espinal menos suscetível que o encéfalo às lesões decorrentes das afecções vasculares, principalmente no contexto das microangiopatias, a demonstração de lesões medulares sugestivas de desmielinização à RM acrescenta especificidade aos achados do exame e, conseqüentemente, ao diagnóstico de EM^{4,5}(D).

As principais características de RM observadas nas lesões medulares na EM remitente-recorrente são:

- Lesões pequenas, circunscritas e ovoides;
- Acometem até 2 corpos vertebrais em extensão;

- Estendem-se por até metade da secção transversa da medula, com predomínio na porção lateral e posterior;
- Não são confinadas à substância branca;
- Mais comuns na região cervical;
- Não determinam efeito expansivo significativo (mínimo ou ausente);
- Realce variável pelo gadolínio.

Considera-se como padrão-ouro a definição clínica de EM ativa, onde há associação de RM encefálica com a RM da medula espinal, com sensibilidade de 93% e especificidade de 63%, fornecendo uma razão de verossimilhança semelhante à RM convencional, $RV+ = 2,51$, aumentando a probabilidade de doença de 5% (prevalência em atendimento primário) para 12%²²(B).

Recomendação

Na avaliação da CIS, deve ser incluído o estudo de RM do encéfalo com gadolínio²¹(B). Atualmente tem sido defendida a realização de RM adicional da medula cervical e torácica, particularmente naqueles casos suspeitos de EM remitente-recorrente, nos quais a RM do encéfalo não permitiu a demonstração conclusiva de disseminação das lesões no tempo e no espaço^{11,18,19,23}(D).

A associação de RM encefálica com a RM da medula espinal fornece $RV+ = 2,51$, semelhante à RM convencional sozinha²²(B). Cuidado adicional deve ser tomado nos casos de EM primária progressiva, nos quais a ocorrência de lesão medular difusa, com poucas lesões no encéfalo, pode caracterizar a doença.

5. QUAIS SÃO AS TÉCNICAS PRIORITÁRIAS NO ESTUDO DE RM EMPREGADO NO DIAGNÓSTICO DA EM?

O diagnóstico da EM evoluiu sobremaneira após a definição dos novos parâmetros de RM para a demonstração de disseminação da doença no tempo e no espaço^{18,23}(D)²⁴⁻²⁷(B), melhorando a possibilidade diagnóstica fornecida pelos critérios de Paty et al.²⁶(B) e Fazekas et al.²⁷(B), ambos com sensibilidade de 88% e especificidade de 54%, fornecendo $RV+ = 1,91$ (IC95% 1,53-2,39). Utilizando-se quatro parâmetros concomitantes: realce do gadolínio, avaliações das regiões infratentorial, justacortical e periventricular criou-se critérios de Barkhof, com o qual se atingiu sensibilidade de 82% e especificidade de 78%, com $RV+ 3,73$ (IC 95% 2,55-5,45)²⁴(B). Em estudo realizado com população espanhola, a $RV+$ dos critérios de Paty e Fazekas também foram semelhantes, com $RV+ = 1,87$ (IC 95% 1,49-2,35), enquanto que os critérios de Barkhof apresentam $RV+ 2,70$ (IC 95% 1,92-3,81)²⁵(B). Os critérios do Painel Internacional (McDonald) abriram as portas para o uso da RM no diagnóstico precoce da EM. A revisão desses critérios, em 2005, acresceu à interpretação do encéfalo os parâmetros de interpretação da medula e padronizou a interpretação dos parâmetros de disseminação da doença no tempo e no espaço²³(D). Mais recentemente, novos critérios de disseminação espacial foram propostos e têm-se mostrado úteis na prática clínica¹⁶(B). Nesse contexto, a interpretação de um único exame de RM que documente a coexistência de lesões com e sem realce tem sido usada como parâmetro de disseminação da doença no tempo⁸(D). A simplificação dos parâmetros de interpretação da RM tem sido defendida e já foi incorporada como a mais nova revisão dos critérios do Painel Internacional (critérios de McDonald 2010)¹⁸(D), permitindo maior sensibilidade no diagnóstico precoce da forma remitente-recorrente da EM, sem, todavia, comprometer

a especificidade. A associação dos critérios de McDonald com os resultados de RM aumenta a probabilidade diagnóstica, com sensibilidade de 74%, especificidade de 86%, fornecendo $RV+ = 5,29$ (IC 95% 3,21-8,71), aumentando a certeza diagnóstica de 5% (prevalência pré-teste) para 22%²⁸(B).

Assim, a interpretação da RM deverá buscar demonstrar a disseminação espacial das lesões por meio do acometimento de sítios preferenciais, como região periventricular, incluindo a interface caloso-septal, substância branca justacortical, região infratentorial (tronco encefálico e substância branca cerebelar) e medula espinal. A presença de pelo menos uma lesão com realce, fora do local que esteja determinando as manifestações clínicas atuais, associada à presença de outras placas desmielinizantes sem sinais de quebra da barreira hematoencefálica, é suficiente para a demonstração de lesões com idades diferentes (aguda e crônicas), ou seja, caracteriza a disseminação da doença no tempo¹⁸(D).

CRITÉRIOS DE McDONALD 2010 PARA A DEMONSTRAÇÃO DE DISSEMINAÇÃO ESPACIAL

Para demonstração de disseminação espacial são exigidas¹⁶(B)¹⁸(D):

- Lesões T2 em pelo menos 2 de 4 áreas do SNC a serem avaliadas: periventricular, justa-cortical, infratentorial e medula espinal

NOTAS:

Realce das lesões pelo gadolínio não é exigido para a demonstração de disseminação espacial. Caso o indivíduo apresente uma síndrome de tronco encefálico ou da medula espinal, as lesões sintomáticas são excluídas dos critérios e não

devem contribuir para a estimativa do número de lesões.

Para demonstração de disseminação temporal são exigidos^{9,17}(D):

- O aparecimento de pelo menos uma nova lesão em T2 e/ou pelo menos uma lesão Gd+ no seguimento por RM, com referência ao exame de RM inicial (independente de quando este fora adquirido).
- Presença concomitante de lesões sintomáticas e assintomáticas Gd+ a qualquer momento da evolução.

Alguns centros já propuseram protocolos padronizados para a interpretação diagnóstica e acompanhamento dos pacientes com EM¹⁹(D).

Além desses parâmetros, as orientações do “Consortium of MS Centers MRI protocol for the Diagnosis and Follow-up of MS” foram revisadas e estão resumidas na Tabela 3⁴(D).

Recomendação

A aplicação correta das diferentes técnicas disponíveis de RM é fundamental para avaliação inicial e seguimento dos pacientes.

Tabela 3

MAGNETO	Não específico (→ T1); contudo, as aquisições devem apresentar boa qualidade (relação sinal/ruído e resolução adequadas).
Espessura de corte e espaço (gap)	< 3 mm, sem espaço para o encéfalo, exceto espessura < 4 mm para aquisições axiais da medula espinal
Sequências essenciais no encéfalo	- Sagital FLAIR - Axial FLAIR - Axial T2 - Axial T1 pré e pós-gadolinio
Quelato de gadolínio	Dose única de 0,1 mmol/kg. Retardo de pelo menos 5 minutos
Sequências opcionais para o encéfalo	- Axial DP - 3D IR T1 GE (1,0 ou 1,5 mm espessura)
Orientação	Cobertura de todo o encéfalo Usar plano subcalosal a partir do localizador sagital
Sequências essenciais na medula espinal	- Sagital T2 - Sagital DP ou STIR - Sagital T1
Sequências opcionais para a medula espinal	- Sagital T1 pós-gadolinio - Axial T1 pós-gadolinio - 3D IR T1 GE - Cobertura dos segmentos cervical e torácico até o cone medular - Quelato de Gadolínio não é necessário, quando já foi administrado no estudo conjunto do encéfalo

Tabela 3: Resumo dos protocolos padronizados para diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com EM.

Atualmente, a utilização de aquisições T2/FLAIR, incluindo o plano sagital, e o uso de aquisições T1 pré e pós-gadolínio intravenoso constituem as técnicas convencionais prioritárias visando à avaliação estrutural do encéfalo e da medula, que permitem o adequado preenchimento dos critérios diagnósticos da doença^{4,17,19}(D).

Houve melhora da acurácia no diagnóstico de EM a partir do momento que os critérios de McDonald foram associados aos resultados da RM, atingindo $RV + = 5,29^{28}$ (B).

6. QUAIS SÃO AS CORRELAÇÕES PATOLÓGICAS DOS PRINCIPAIS ACHADOS DE RM NO ACOMPANHAMENTO DA EM?

As técnicas convencionais de RM (T1, DP, T2/FLAIR e T1 com injeção intravenosa de gadolínio) permitem a avaliação estrutural do encéfalo e retratam o dano ao parênquima causado pelo surgimento e progressão das placas desmielinizantes^{4,5}(D). Além do diagnóstico e do acompanhamento da fase inflamatória da doença, as técnicas convencionais permitem estimar a ocorrência de atrofia do encéfalo no seguimento da EM^{7,29}(D). A redução volumétrica do parênquima encefálico ou o aumento das dimensões do sistema ventricular estimam, respectivamente, a atrofia cortical ou subcortical na evolução do processo patológico.

Novas técnicas de RM não-convencional permitem a avaliação do dano parenquimatoso difuso (substância branca de aparência normal), estimando a extensão da doença além dos limites macroscópicos da placa (dano microestrutural). Estão nessa categoria as

técnicas qualitativas e quantitativas de transferência de magnetização e a espectroscopia. Novas técnicas de análise microestrutural permitem estimar o dano axonal a partir da análise do movimento multidirecional das moléculas de água no tecido vivo (difusão tensorial)^{4,11,30}(D).

Os principais achados são apresentados na Tabela 4^{4,7,29,30}(D).

Recomendação

Enquanto as técnicas de RM estrutural são úteis para a demonstração da disseminação da doença no tempo e no espaço, a avaliação microestrutural estima o dano à substância branca de aparência normal ou o dano axonal. Novas técnicas de avaliação microestrutural têm sido aplicadas em recentes estudos científicos visando ao melhor detalhamento da progressão da doença *in vivo*^{4,7,29,30}(D).

7. QUAL DEVERÁ SER A PERIODICIDADE DOS EXAMES DE RM NO ACOMPANHAMENTO DA EM?

A avaliação clínica do acompanhamento da EM pode ser feita por meio das escalas Expanded Disability Status Scale (EDSS) ou Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) e é dependente dos escores encontrados antes do tratamento. Piora clínica de curto prazo (<1 ano) tem sensibilidade de 55% e $RV + 8,64$ para EDSS e 68% e $RV + 3,14$ para MSFC; essa capacidade diagnóstica piora quando se avalia piora entre 1-2 anos de doença, diminuindo EDSS para $RV + = 1,06$ e MSFC para $0,61^{31}$ (B).

Uma área ainda de incertezas é o papel da RM no acompanhamento dos pacientes com EM clinicamente definida e naqueles recebendo drogas modificadoras do curso natural da doença. Todavia, a maior disponibilidade dos exames de RM tem permitido o melhor acompanhamento dos resultados alcançados pelo tratamento de alto custo³²(D).

A periodicidade dos exames de RM após o diagnóstico de EM (EM clinicamente definida) tem variado muito na prática clínica, desde nunca se realizar uma RM de controle, a menos que haja um evento clínico, até se realizar uma RM anual, para avaliação da atividade subclínica da doença,

independente do curso da mesma³³(D). Ainda há necessidade de mais estudos, pois mesmo estando disponíveis várias técnicas de imagens, a possibilidade da RM definir melhoras decorrentes do tratamento ainda é questionável³⁴(D).

A avaliação da atividade da doença na RM pode ser monitorada por meio da contagem de novas lesões hiperintensas nas sequências T2 e de lesões com impregnação pelo gadolínio³⁴(D).

Muitos estudos vêm sendo desenvolvidos buscando definir um critério de sucesso *versus* falência do tratamento, com base na

Tabela 4

Correlações patológicas nos achados da RM com o seguimento dos pacientes com EM.

Técnica	Achado/Patologia
T2/DP	Focos ovalados de hipersinal contrastando com o fundo normal de substância branca Problema: identificação das lesões periventriculares e justacorticais
FLAIR	Demonstra com mais clareza as lesões periventriculares e justacorticais Problema: qualidade inferior para detecção de lesões infratentoriais e da medula, onde o T2 e DP são preferidos
T1 sem gadolínio	Lesões com hipossinal podem ser: a) temporárias (edema reversível ou desmielinização) ou; b) permanentes (perda axonal – “black hole”)
T1 com gadolínio	Detecta a quebra da BHE associada à inflamação ativa Útil no monitoramento da atividade da doença (importância na disseminação temporal) Dose tripla demonstra mais lesões com realce
MTC / MTC com gadolínio	Pulso de transferência de magnetização traz aumento na especificidade dos achados pela demonstração de placas desmielinizantes Importância na distinção de lesões com diferentes graus de comprometimento O estudo com a taxa de transferência de magnetização permite estimar com maior precisão o tempo de evolução das lesões
Difusão /DTI	Lesão axonal ou interrupção do trato de substância branca leva a aumento no ADC
Espectroscopia	Redução NAA (disfunção ou perda axonal) Aumento mio-inositol (aumento da atividade das células gliais) Aumento glutamato (relacionado à lesão axonal aguda)

atividade da doença pela RM. Contudo, como agravante, tem-se que os tratamentos para EM são parcialmente efetivos e o limite para a falência de um tratamento ainda não foi estabelecido. Consequentemente, pode ser impossível diferenciar uma parcial, mas boa resposta (redução do número de lesões com impregnação), de repostas ruins ao tratamento³²(D).

Além disso, embora a diminuição de lesões com impregnação pelo gadolínio possa estar relacionada ao esgotamento da fase inflamatória da doença, o seu significado para a evolução de incapacidade em longo prazo ainda permanece sem definição. A EM pode progredir mesmo na ausência de lesões com impregnação pelo gadolínio. No presente, entretanto, parece razoável inferir que, naqueles pacientes em tratamento nos quais não há recrudescimento das lesões com impregnação pelo gadolínio nos estudos de RM de controle, mais provavelmente não está ocorrendo boa resposta à terapia empregada^{30,32}(D).

Recomendações

É difícil avaliar a evolução clínica de pacientes portadores de EM, por meio da clínica³¹(B) ou das técnicas de imagem por RM^{32,33}(D). Apesar da dificuldade de consenso quanto à periodicidade dos exames de RM no acompanhamento da EM^{32,33}(D), parece razoável inferir que seu emprego possa ser feito por meio de exames anuais para os pacientes com EM clinicamente definida. A presença de intercorrência clínica ou modificação do padrão clínico esperado são justificativas suficientes para modificar esse prazo ou tornar necessária a indicação do exame a qualquer momento do acompanhamento³³(D). Nesse contexto, pacientes que não apresentam redução das lesões com impregnação pelo gadolínio merecem avaliação pormenorizada, pois podem ser incluídos nos critérios de falha na resposta terapêutica³⁰(D).

8. A INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CRIANÇAS É IGUAL À DOS ADULTOS?

Após ser negligenciada e até negada por algumas décadas, a EM com início na infância vem recebendo maior atenção recentemente. Isso se deve ao recente aumento do número de estudos com imagem (RM), descrevendo séries maiores de pacientes, que têm permitido acumular maior conhecimento da história natural *in vivo* da doença nessa faixa etária. O início da EM na infância e adolescência (antes dos 16 anos de idade) é raro, representando cerca de 2% a 5% do total de casos. Também exibe predomínio em mulheres, sendo que a maioria dos estudos demonstra uma relação que varia de 2,2 a 3:1 (M:H), maior do que aquela encontrada entre adultos. Nos casos com início muito precoce, entretanto, há tendência de número maior de homens acometidos.

Como nos adultos, o diagnóstico de EM na criança é desafiador, principalmente devido ao diagnóstico diferencial com a encefalomielite disseminada aguda (ADEM)³⁵(B). Apesar dos critérios de Callen serem mais sensíveis que o de Barkhof (82% *versus* 61%) e melhor para triagem, não permitem diferenciar EM de ADEM. Já os critérios de Barkhof em crianças apresentam RV+ maior que em adultos: RV+ 6,78 (IC 95% 3,56-12,89)³⁵(B).

De uma forma geral, quanto mais jovem a criança, mais atípica é a apresentação clínica, os exames laboratoriais e a neuroimagem. Assim, mais cuidado deve-se ter para estabelecer o diagnóstico de EM.

Tem sido defendido que a investigação diagnóstica ampla dos eventos inflamatórios

desmielinizantes iniciais na infância requer uma série mínima de exames, que incluem: RM do crânio e da medula espinal, estudo do líquido (incluindo contagem de células, proteínas totais e pesquisa de bandas oligoclonais), hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) e fator anti-nuclear (ANA). No que concerne a RM, a busca pelo conjunto de características que definirão os melhores critérios diagnósticos ainda está em curso, apesar de já existirem propostas recentes do uso da RM para esse propósito. Utilizando-se os critérios de Mc Donald, encontramos sensibilidade de 85%, especificidade 98%, com melhor RV+ que os critérios de Barkhof, porém com intervalo de confiança bastante largo, $RV+ = 42,50$ (IC 95% 10,75-168)³⁶(B).

Existem algumas peculiaridades do padrão de imagem da RM na infância. Primeiramente, os pacientes pediátricos parecem ter menos lesões na substância branca no momento do diagnóstico quando comparados aos adultos. Há tendência para o desenvolvimento de lesões grandes, pseudotumorais, maiores que 2 cm, associadas a edema vasogênico adjacente. Ao contrário dos adultos, lesões justacorticais parecem não contribuir de forma significativa como um critério diagnóstico de EM. Por outro lado, lesões do tronco encefálico emergem como um critério mais específico na infância. A aparência da RM na EM em pacientes na tenra infância é ainda mais particular. Durante o primeiro surto desmielinizante, em crianças menores de 10 anos de idade, podem-se evidenciar lesões mal definidas, bilaterais e difusas, na substância branca encefálica^{37,38}(D).

Recomendações

A investigação da EM nas crianças não resulta da extrapolação simples do conhecimento

acumulado da doença na população adulta. Um cuidado maior é exigido, tendo em vista o comportamento clínico, laboratorial e de imagem bastante particulares requerendo a realização de hemograma, velocidade de hemossedimentação, fator anti-nuclear, estudo do líquido e realização de RM de crânio e da medula espinal^{37,38}(D). Além disso, existe um espectro maior de possibilidades etiológicas a ser excluído nessa faixa etária^{35,36}(B). Uma particularidade relevante decorre do intervalo de acompanhamento por imagem de RM, com proposta de intervalos menores após o primeiro episódio desmielinizante (a cada 3/6 meses), visando ao diagnóstico seguro.

9. O DIAGNÓSTICO DE EM COM EXAME DE RM NORMAL É FREQUENTE?

Admite-se que para o diagnóstico de EM não é fundamental a realização de RM do crânio, desde que, clinicamente, caracterizem-se dois surtos separados por um período de 30 dias, com evidência de duas lesões objetivas ao exame neurológico^{4,18}(D). Contudo, na prática clínica, a RM do encéfalo e/ou da medula é sempre realizada.

A experiência acumulada dessa prática permite afirmar que uma RM do encéfalo normal sugere que o diagnóstico clínico da doença seja repensado, com vistas à diferenciação com outros processos patológicos que possam explicar melhor o conjunto clínico-radiológico. Apesar disso, está mantida a afirmação de que uma RM do encéfalo normal não exclui o diagnóstico^{18,39}(D).

Admite-se que até cerca de 5% dos pacientes com EM clinicamente definida não apresentam lesões na RM⁴(D). Esses pacientes, provavel-

mente, apresentam lesões na medula espinal ou as lesões ainda não são detectáveis pela RM. Com o advento de aparelhos de mais alto campo, como os de 3 Tesla, há a possibilidade de identificação de lesões que outrora não eram demonstradas. Vale lembrar que a utilização de um protocolo inapropriado também pode contribuir para a ocorrência de resultado falso-negativo da RM, aumentando o risco de achados eventuais sem implicação clínica⁴⁰(A).

Recomendações

Em pacientes com diagnóstico de EM e RM normal ou sem demonstrar lesões com padrão desmielinizante, devem ser buscadas outras possibilidades diagnósticas que melhor expliquem o contexto. Na prática é muito rara a ocorrência de RM do encéfalo normal em pacientes com EM, podendo chegar até a 5% dos casos⁴(D), mas RM do encéfalo normal não exclui o diagnóstico de EM^{18,39}(D).

10. É POSSÍVEL DIAGNOSTICAR LESÕES DESMIELINIZANTES NO ENCÉFALO EM PESSOAS SEM ALTERAÇÕES CLÍNICAS ATRIBUÍVEIS À EM?

Com a disseminação do conhecimento específico e pelo maior acesso aos exames de RM, temos nos deparado com esta situação, ou seja, a identificação incidental de lesões desmielinizantes focais do encéfalo e medula em indivíduos sem qualquer manifestação clínica atribuível a uma doença desmielinizante⁴¹(B). É possível que a maioria dessas alterações seja desprovida de qualquer especificidade quanto à etiologia ou decorra de substrato distinto da EM^{40,42,43}(A), mas o oposto também poderá existir, ou seja, achado radiológico de condições clínicas graves, em indivíduos assintomáticos⁴³(A).

Contudo, algumas anormalidades observadas são muito sugestivas de doença desmielinizante, com base nas características de sinal de RM e distribuição espacial das lesões encefálicas. Os termos síndrome radiológica isolada, EM subclínica e RAPID (doença inflamatória desmielinizante assintomática) têm sido empregados para a descrição dessa condição^{41,44-46}(B). O termo “síndrome” define um conjunto de sinais e sintomas, portanto, descreve uma condição clínica e não radiológica. Apesar dessa incongruência, esse tem sido o termo mais usado na literatura e esse diagnóstico já pode ser balizado por critérios definidos⁴⁴(B). Lesões com impregnação pelo contraste intravenoso e a caracterização de disseminação no espaço e no tempo na RM são critérios preditores do desenvolvimento de EM no seguimento, com risco relativo de 3,4 (IC 95% 1,3-8,7)⁴⁴(B).

Embora essa situação figure na prática clínica, os dados ainda são limitados quanto à história natural ou evolução desses indivíduos para CIS ou EM^{41,45,46}(B). De qualquer forma, parece que a síndrome radiológica isolada pode ser uma precursora da EM, sendo encontrados cerca de 33% de conversão para CIS no seguimento de 5,2 anos^{41,44}(B). No entanto, estudos futuros ainda se fazem necessários, visando ao melhor entendimento da história natural dessa condição, o risco de conversão para CIS ou EM e as recomendações relacionadas ao tratamento desses indivíduos.

Recomendações

Lesões desmielinizantes no SNC podem ocorrer em pacientes assintomáticos ou durante investigação de sintomas não relacionados à EM, como por exemplo, na investigação de cefaleia, trauma ou doença psiquiátrica^{40,42}(A).

Esse padrão denominado como síndrome radiológica isolada ainda não é bem entendido, mas há evidências de que seja uma síndrome precursora de EM com risco relativo de 3,4⁴⁴(B) e, desse modo, esses indivíduos devem ser seguidos de perto do ponto de vista clínico e com emprego de RM^{41,44}(B).

11. É SEGURO O DIAGNÓSTICO DE EM BASEADO NA CORRELAÇÃO ENTRE A CLÍNICA E A IMAGEM?

Inicialmente, os critérios utilizados para o diagnóstico de EM baseavam-se somente em aspectos clínicos. Os critérios propostos, em 1966, por Schumacher, requeriam a demonstração objetiva ao exame neurológico da disseminação no espaço e no tempo de lesões no SNC, bem como a exclusão de diagnósticos diferenciais⁴⁷(D). Esses critérios não são difíceis de demonstrar em um paciente com quadro clínico bem estabelecido, entretanto, distanciam o diagnóstico da forma monossintomática da doença. Assim, testes paraclínicos foram agregados como ferramentas adicionais para avaliação de pacientes suspeitos de EM⁴⁸(D).

O emprego da RM no diagnóstico da EM foi demonstrado em estudos subsidiários^{24,25}(B) e então admitido nos critérios do Painel Internacional (2001, 2005 e 2010) como o teste paraclínico mais relevante^{18,23,40}(D). Os critérios do Painel Internacional, revisados em 2005 e 2010, demonstram alta especificidade (90%), sensibilidade (77%) e acurácia (86%) da RM para o diagnóstico de EM nos pacientes que tiveram CIS^{17,18,23}(D). Esses valores de sensibilidade e especificidade fornecem $RV+ = 7,70$ (IC 95% 4,24-14,00), aumentando a certeza diagnóstica de 5% para 29%^{17,18,23}(D). O diagnóstico

firmado com bases clínicas e paraclínicas em centros especializados (terciários) dificilmente são alterados, mesmo em longos períodos de seguimento dos pacientes, sendo, portanto, reprodutível e seguro⁵⁰(B).

A presença de transtornos psiquiátricos dificulta o diagnóstico de EM, mais do que apresentação de formas incomuns e iniciais de EM, como quadro clínico que lembre enxaqueca ou acidente vascular encefálico⁵¹(B). Lesões de substância branca que imitam as lesões da EM só podem ser diferenciadas por meio da RM⁵²(D).

Recomendações

O emprego dos critérios diagnósticos de Swanton-Rovira/Magnims¹⁷(D), que subsidiaram a revisão do Painel Internacional McDonald 2010¹⁸(D), permite a demonstração segura da disseminação da doença no tempo e no espaço. A correlação entre a clínica e a imagem, particularmente a RM, permite descartar outras enfermidades e chegar a um diagnóstico de EM, mesmo nas formas monossintomáticas da doença^{50,51}(B). Existe uma pequena porcentagem de pacientes (1% a 2%) de difícil diagnóstico, que geralmente apresenta curso clínico progressivo primário, afetando preferencial ou isoladamente a medula, e com estudos paraclínicos normais.

12. QUAIS SÃO OS SINAIS DE ALERTA NA IMAGEM QUE DEVEM NOS FAZER SUSPEITAR DE OUTRAS POSSIBILIDADES DIAGNÓSTICAS?

A EM configura uma síndrome clínica e, portanto, jamais poderá prescindir de comemorativos neurológicos bem subsidiados. Apesar disso, a RM tem modificado muito os

critérios diagnósticos da doença, e tem ainda contribuído para a definição dos diagnósticos diferenciais, particularmente naquelas condições que evoluem com momentos de exacerbação e períodos intercíticos. A ampla utilização da RM, entretanto, pode expor a falha de interpretação, que se tornou a causa mais comum de erro diagnóstico. Isso ocorre porque muitas outras doenças simulam o padrão de RM das lesões da EM^{52,53}(D).

Os sinais de alerta de imagem para o diagnóstico errado de EM incluem: lesões focais simétricas na substância branca do encéfalo ou do cerebelo; predomínio de lesões periféricas em detrimento daquelas periventriculares típicas da distribuição perivenular; ausência de lesões ovoides; ausência de lesões que atinjam a superfície inferior do corpo caloso, denotando o comprometimento da interface calososseptal; lesões com efeito expansivo e lesões longitudinais extensas da medula espinal (maiores que 3 níveis vertebrais). É importante ressaltar que esses achados não excluem EM, mas sugerem que outros diagnósticos devam ser considerados^{52,53}(D). O diagnóstico de EM deve ser sempre questionado quando os achados clínicos ou de testes paraclínicos são inesperados ou atípicos para a doença. Esses achados atípicos são os que chamamos de sinais de alerta, pois nos direcionam para o possível erro diagnóstico. Dificilmente indivíduos com evidentes sinais de alerta terão EM⁵²(D).

Recomendação

Dificilmente indivíduos com EM apresentaram exames de imagem normal. Assim, se um indivíduo tem um exame de RM normal ou cujo padrão das lesões configura um dos sinais

de alerta da RM (supramencionados), deve-se procurar por outras possibilidades diagnósticas que melhor expliquem o conjunto de achados neurológicos⁵²(D).

13. A OCORRÊNCIA DE SÍNDROMES CLÍNICAS ISOLADAS, COMO A NEURITE ÓPTICA, PODE PRECEDER O DIAGNÓSTICO DE EM. A RM PODE CONTRIBUIR NA ESTIMATIVA DE RISCO DESTA EVOLUÇÃO?

A CIS consiste na forma mais comum de apresentação da EM na sua forma remitente-recorrente (EM-RR)⁴⁹(D). Resultam de lesões desmielinizantes mono ou multifocais do SNC, usualmente acometendo o nervo óptico, a medula espinal, o tronco encefálico ou o cerebelo^{17,30,52,53}(D).

A esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD) desenvolve-se em 56% a 88% dos indivíduos com RM anormal, durante um acompanhamento prolongado (7-14 anos), e em aproximadamente 20% daqueles com RM normal⁵⁴⁻⁵⁷(B). Indivíduos com um ou dois critérios de Barkhof apresentam probabilidade de desenvolvimento da EMCD, em 7 anos, com Hz=6,1 (IC 95% 2,2-16,6) e com três ou quatro critérios o risco ajustado aumenta para Hz=17,0 (IC 95% 6,7-43)⁵⁴(B).

O seguimento médio de 14,1 anos de pacientes com CIS demonstrou que há correlação moderada entre os resultados obtidos por meio do EDSS (EDSS=3,25 em escala de 0-10) e o volume das lesões encontradas na RM ($r=0,60$), assim como o aumento do volume dessas lesões em 5 anos ($r=0,61$). Isso fornece RM com sensibilidade de 92% e especificidade de 74%, fornecendo razão de

verossimilhança de $RV+ = 3,54$ (IC 95% 2,53-4,95), aumentando a probabilidade de doença de 5% (prevalência pré-teste) para 16%⁵⁵(B).

No contexto de uma CIS, a utilização da RM do encéfalo e, às vezes, da medula espinal, tem grande relevância diagnóstica e prognóstica. Estima-se a ocorrência de lesões encefálicas clinicamente silenciosas sugestivas de desmielinização em 50% a 70% dos pacientes com CIS, indicando a presença de disseminação espacial por RM.

O seguimento médio de 10 anos de pacientes com neurite óptica demonstra risco de desenvolvimento de EMCD, principalmente quando a RM demonstrar lesão única cerebral, com sensibilidade de 68% e especificidade de 68%, fornecendo razão de verossimilhança de $RV+ = 2,13$ (IC 95% 1,55-2,91), aumentando a probabilidade de doença de 5% (prevalência pré-teste) para 10%⁵⁶(B).

A Academia Americana de Neurologia publicou algumas recomendações que reforçam a contribuição e a importância da RM no diagnóstico de EMCD em indivíduos com CIS, excluindo outras possibilidades diagnósticas relevantes⁵⁸(D). Assim, em indivíduos com CIS, o achado de 3 ou mais lesões com hipersinal nas sequências T2 na substância branca à RM é um fator preditivo muito sensível (>80%) no desenvolvimento de EMCD nos próximos 7 a 10 anos. Já era previsto, naquela época, que a presença de um número menor de lesões na substância

branca (1 a 3) pudesse ser igualmente preditivo do desenvolvimento futuro de EM. Além disso, a presença de 2 ou mais lesões com impregnação pelo gadolínio no exame inicial é altamente preditiva do desenvolvimento futuro de EMCD. Outra recomendação é que a aparição de novas lesões em T2 ou nova lesão com impregnação pelo gadolínio em um exame subsequente, após o episódio de CIS, é altamente preditiva do desenvolvimento próximo de EMCD⁵⁸(D). E, por fim, a probabilidade de outro diagnóstico que não EM nos indivíduos com CIS em qualquer um dos contextos acima é muito baixa^{17,18,58}(D).

Recomendação

A RM tem papel fundamental na estimativa de risco de conversão de pacientes com CIS para EMCD⁵⁴⁻⁵⁷(B). De uma maneira geral, a presença de uma RM anormal em um indivíduo com CIS indica alto risco de conversão para EM, enquanto uma RM inalterada traduz-se em baixo risco de evolução para a doença⁵⁸(D).

CONFLITO DE INTERESSE

Rocha AJ: recebeu honorários por participação em conferências, e organização de eventos educacionais patrocinados pelas empresas Bayer, Biogen-Idex e Merck-Serono.

Machado SN: recebeu honorários por ministrar aulas patrocinadas pelas empresas Bayer Schering, Merck-Serono e Teva; recebeu honorários por participação em pesquisa patrocinada pelas empresas Bayer Schering e Teva.

REFERÊNCIAS

1. Schaffler N, Kopke S, Winkler L, Schippling S, Inglese M, Fischer K, et al. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis--a systematic review. *Acta neurologica Scandinavica* 2011;124:151-64.
2. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;2:1063-6.
3. Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, Macmanus DG, Moseley IF, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988;111:927-39.
4. Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F, Frank JA, Grossman R, Paty DW, Radue EW, Wolinsky JS. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:455-61.
5. Trip SA, Miller DH. Imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 Suppl 3:iii11-iii18.
6. Filippi M, Rocca MA. Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:212-7.
7. Rovira A, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(5):587-92.
8. Ali EN, Buckle GJ. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2009;27:203-19, ix.
9. Wattjes MP, Barkhof F. High field MRI in the diagnosis of multiple sclerosis: high field-high yield? *Neuroradiology* 2009;51:279-92.
10. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997;42:783-93.
11. Bot JC, Barkhof F. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and non-conventional MR techniques. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:81-99.
12. Katz B. Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials, and magnetic resonance imaging. *Surv Ophthalmol* 1993;37:387-9.
13. Morgen K, Jeffries NO, Stone R, Martin R, Richert ND, Frank JA, et al. Ring-enhancement in multiple sclerosis: marker of disease severity. *Mult Scler* 2001;7:167-71.
14. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest* 2001;81:263-81.
15. Uysal E, Erturk SM, Yildirim H, Seleker F, Basak M. Sensitivity of immediate and delayed gadolinium-enhanced MRI after injection of 0.5 M and 1.0 M gadolinium chelates for detecting multiple sclerosis

- lesions. *AJR. American journal of roentgenology* 2007;188:697-702.
16. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677-86.
 17. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;74:427-34.
 18. 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.
 19. Rovira A, Tintore M, Alvarez-Cermeno JC, Izquierdo G, Prieto JM. [Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis]. *Neurologia* 2010;25:248-65.
 20. Tas MW, Barkhof F, van Walderveen MA, Polman CH, Hommes OR, Valk J. The effect of gadolinium on the sensitivity and specificity of MR in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:259-64.
 21. Villar LM, García-Barragán N, Sádaba MC, Espiño M, Gómez-Rial J, Martínez-San Millán J, González-Porqué P, Alvarez-Cermeño JC. Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;266:34-7.
 22. Wiebe S, Lee DH, Karlik SJ, Hopkins M, Vandervoort MK, Wong CJ, et al. Serial cranial and spinal cord magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1992;32:643-50.
 23. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
 24. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
 25. Tintore M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:702-6.
 26. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.
 27. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with

- suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-5.
28. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sánchez E, Comabella M, Montalban X. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
29. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-12.
30. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1165-76.
31. Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, Tintore M, Río J, Polman CH, et al. Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology* 2008;70:1084-91.
32. Arnold DL, Matthews PM. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:S23-31.
33. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:448-56.
34. McFarland HF, Barkhof F, Antel J, Miller DH. The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:40-51.
35. Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Boon M, Catsman-Berrevoets CE, Hintzen RQ, Dutch Pediatric MSSG. A comparison of MRI criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS. *Neurology* 2010;74:1412-5.
36. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:961-7.
37. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, Rao S. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(16 Suppl 2):S13-22.
38. Banwell B, Shroff M, Ness JM, Jeffery D, Schwid S, Weinstock-Guttman B. MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:S46-53.
39. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106(3):147-58.
40. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357:1821-8.
41. Maia AC Jr, Rocha AJ, Barros BR, Tilbery CP. Incidental demyelinating inflammatory lesions in asymptomatic patients: a Brazilian cohort with radiologically isolated syndrome and a critical review of current literature. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2012;70:5-11.
42. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-34.

43. Yue NC, Longstreth WT, Jr., Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH, Poirier VC. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997;202:41-6.
44. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-5.
45. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlewski S, Brassat D, de Seze J, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;66:841-6.
46. Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler* 2009;15:918-27.
47. Schumacher GA. Problems of multiple sclerosis. *N Y State J Med* 1966;66:1743-52.
48. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
49. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
50. Nielsen JM, Uitdehaag BM, Polman CH. Long-term follow-up of suspected though unconfirmed MS. *Mult Scler* 2008;14:985-7.
51. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 2007;13:57-72.
52. Triulzi F, Scotti G. Differential diagnosis of multiple sclerosis: contribution of magnetic resonance techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64 Suppl 1:S6-14.
53. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
54. Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968-72.
55. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-64.
56. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-9.

57. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:217-21.
58. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:602-11.