

# ESCLEROSE MÚLTIPLA COM AUSÊNCIA DE PATOLOGIA ORO FACIAL

## 1 CASO CLÍNICO<sup>1</sup>

Margarida Amorim Bruno  
Aluna de Medicina Dentária  
Faculdade de Ciências da Saúde - UFP  
13414@ufp.pt

*A Esclerose Múltipla (EM), doença autoimune que afecta o sistema nervoso central, desmielinizante, degenerativa, envolve lesão tecidual causada por células Th1. Para o médico dentista aparece, frequentemente, acompanhada de nevralgia do trigémio pelo que deve estar particularmente atento a manifestações secundárias como xerostomia, candidíase ou gengivite.*

*A eficácia terapêutica do IFN- $\beta$  em EM está bem documentada, reduzindo os surtos, apesar de poderem ocorrer efeitos secundários também de localização oral.*

*É apresentado um caso em que as manifestações orofaciais estão ausentes.*

<sup>1</sup> Artigo revisto pelo Prof. Doutor Fleming Torrinha e pela Prof<sup>a</sup>. Doutora Sandra Clara Soares

# 1. INTRODUÇÃO

A EM é uma doença crónica, lenta, progressiva e desmielinizante do Sistema Nervoso Central (SNC). A sua expressão e sintomatologia são variáveis de caso para caso e com o tempo de evolução sendo que a perda de mielina se verifica tanto no cérebro como na medula espinal, com consequentes sinais e sintomas neurológicos.

Na EM, os axónios e as bandas de mielina encontram-se lesados, interrompendo a condução eléctrica e originando paralisia ou perda de funções corporais. As áreas atingidas, denominam-se placas e podem variar de 1 a 2 mm a vários centímetros, e embora cicatrizando, não são tão eficazes na condução – a lesão do axónio é irreversível, ocorrendo atrofia cerebral. Em Portugal a doença afecta cerca de cinco mil portugueses e em todo o Mundo atinge cifras de dois milhões e meio de indivíduos (Sousa, 2004).

Esta doença é rara em regiões tropicais e mais comum nas zonas temperadas (Marrie, 2004).

# 2. ETIOLOGIA

Embora de etiologia desconhecida são sugeridos alguns agentes ambientais como intervenientes na génese da doença, agentes estes, por vezes contraídos durante a infância, como o vírus do Herpes, Epstein-Barr, Varicela e alguns retrovírus (McFarland *et al.*, 1988).

Não é considerada uma doença hereditária, mas ocorre com mais frequência entre membros da mesma família; esta maior susceptibilidade está associada à classe II da região MHC, especificamente ao alelo DR2 e ao seu correspondente haplótipo (Holmes *et al.*, 2005).

Factores ambientais como a nutrição, o clima, o stress são também apontados como potenciais agentes no desenvolvimento de EM.

# 3. IMUNOPATOGÉNESE

A nível do sistema imune (SI) a inflamação em EM traduz-se pela presença de células mononucleares como linfócitos T, plasmócitos e macrófagos na barreira hemato-encefálica. As lesões verificadas, advêm de uma resposta auto-imune contra antígenos específicos, como a MBP - "myelin basic protein" e a MOG - "myelin oligodendrocyte glycoprotein" (Johns e Bernard, 1999; Berger e Reindl, 2000). A resposta autoimune mediada por linfócitos T, nomeadamente Th1 (Jensen *et al.*, 2005; Espejo *et al.*, 2004), determina a produção de IFN- $\alpha$  e linfotóxicas (Huang *et al.*, 2001).

O fenótipo das células produtoras das citocinas (incluindo marcadores Th1 expressos nos linfócitos T), determinado em amostras de sangue do paciente, pode servir inclusive como marcador da evolução da doença - estável ou aguda (Ferrance *et al.*, 1998).

A variedade das lesões sugere também que o infiltrado de células inflamatórias está associado à deposição e activação de proteínas do complemento (Lionel *et al.*, 2004).

È detectado, também, a nível humoral um aumento de imunoglobulina G no fluido cerebrospinal (CSF) o que aponta para a possível origem infecciosa da EM (Burgoon *et al.*, 2004). Os níveis de IgG encontrados no CSF são 8 vezes maiores que os encontrados no sangue (Link *et al.*, 1989), embora dados sugiram que após tratamento estes níveis possam estabilizar (Lionel *et al.*, 2004).

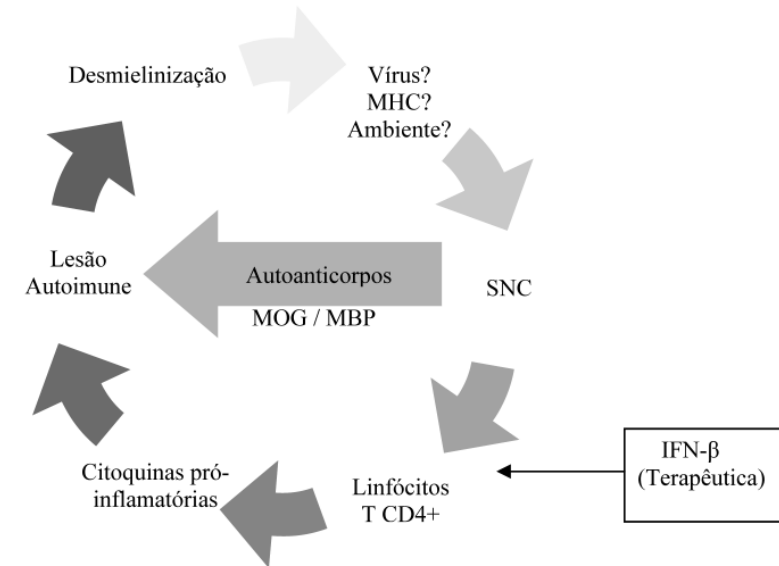


Fig.1 Imunopatogénese da EM e acção terapêutica do IFN- $\beta$

# 4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TIPOS DE EM

Há factores que indicam a progressão da doença tais como a frequência dos surtos, sua duração, recuperação completa ou não, e a expressão de alguns sintomas sensoriais como disestesia ou parestesia.

A rápida progressão do número e intensidade dos surtos relaciona-se com um pior prognóstico, podendo incluir espasmos musculares, espasticidade, paralisia e problemas de equilíbrio.

A visão é geralmente afectada podendo ficar enevoada ou haver diplopia.

Há dificuldade em andar, vertigens, labirintíase, problemas de coordenação e fadiga constante e inexplicável.

Ocorre perda de sensação ao toque, perda de memória, disfunção cognitiva, alterações de humor, voz arrastada, afagia por problemas na deglutição, incontinência urinária, obstipação e alteração da função sexual.

Todos estes sintomas podem ser escalonados, obtendo-se um determinado "score" da doença, segundo critérios internacionais – índice EDSS – "Kurtzke Expanded Disability Status Score" (Kasper *et al.*, 2005).

[adaptado de <http://www.ms-network.com>]

TIPO	CURSO DA DOENÇA
RRMS (remitente-recorrente)	Caracterizada pelo aparecimento e desaparecimento da doença, com ou sem completa recuperação: ocorre inicialmente em cerca de 80-90 % dos pacientes com MS, e os sintomas podem durar vários dias ou semanas. Os surtos são imprevisíveis. Desenvolvem geralmente após 10-15 anos, a SPMS.
SPMS (progressiva secundária)	Caracteriza-se pelo agravamento dos sintomas sem recuperação e uma progressiva deterioração mesmo sem surtos. A incapacidade pode ser moderada ou severa.
PROGRESSIVA PRIMÁRIA	Há progressão desde o início, com ou sem surtos. Os sintomas agravam-se com o tempo. Por vezes melhoram ligeiramente, noutras ficam estacionários. Diagnosticada geralmente em indivíduos acima dos 40 anos.
BENIGNA	Há a completa recuperação do doente; são casos raros e isolados. Os pacientes não ficam incapacitados.

Fig.2 Tipos de EM e progressão da doença

## 5.PATOLOGIA ORAL

Os profissionais de saúde, nomeadamente, os médicos dentistas, devem ser alertados para sintomas e sinais relacionados com a patologia oral e que por sua vez, podem ser manifestações iniciais de MS.

Alguns dos sintomas mais frequentes incluem a nevralgia do trigémio, a neuropatia trigeminal sensitiva, a paralisia facial e o Síndrome de Sjögren (SS) (Borghetti *et al.*, 1999; Chemaly *et al.*, 2000). O SS é uma doença auto-imune sistémica que afecta as glândulas salivares e lacrimais causando xerostomia e xerofalmia.

A nevralgia do trigémio, ocorre em 1,9% dos casos, o espasmo hemifacial e a nevralgia glossofaríngea podem ocorrer quando a lesão desmielinizante envolve os nervos cranianos do 5º, 7º e 9º pares, respectivamente (Williams *et al.*, 1995; Chemaly *et al.*, 2000).

A nevralgia é geralmente unilateral, caracterizando-se por uma dor lancinante, de curta duração (alguns segundos) mas que se repete ao longo do dia; ocorre por toque no queixo, escovagem dos dentes ou na mastigação.

A neuropatia trigeminal pode ser progressiva, irreversível e bilateral (Williams *et al.*, 1995; Chemaly *et al.*, 2000; Borghetti *et al.*, 1999).

O tremor dos músculos faciais (especialmente da porção inferior do músculo orbicular do olho) ou a contracção que lentamente se dissemina por toda a face resultam de lesão corticobulbar (Kasper *et al.*, 2005).

A paralisia facial surge mais tardiamente, em cerca de 24,3% dos indivíduos podendo confundir-se com outras patologias (Chemaly *et al.*, 2000).

Uma inspecção bucal revela na maioria das situações uma dentição saudável e ausência de lesões na mucosa oral. Por vezes detectam-se alterações gustativas (Lecky *et al.*, 1987).

## 6.DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico diferencial de EM é muito importante pois aquela pode-se confundir com outras perturbações (Calabresi, 2004).

O diagnóstico de EM envolve a intervenção de um neurologista e da realização de Meios Complementares de Diagnóstico em que a Ressonância Magnética (RM) é o exame onde se detectam as anomalias em 95% dos pacientes. A RM é o meio mais sensível e efectivo na detecção de áreas desmielinizadas no SNC: as secções do cérebro revelam pequenas áreas acinzentadas irregulares (lesões mais antigas) e áreas rosadas (lesões agudas) nos hemisférios cerebrais (Williams *et al.*, 1995; Kasper *et al.*, 2005).

Os Potenciais Evocados – prova das capacidades eferentes (motoras) e aferentes (visuais, auditivas e somatosensitivas) – são também muito usados para detecção de anomalias.

A nível sanguíneo destacam-se, nestes indivíduos, a presença de anticorpos auto-ímmunes antinucleares - ANA.

Pelo que respeita ao tratamento da EM este passa, essencialmente, pela estabilização do indivíduo, promovendo e mantendo a sua qualidade de vida uma vez que a re-mielinização não é possível; a terapia é essencialmente sintomática visando também reduzir a actividade biológica da doença.

Podem ser utilizados anti-inflamatórios, cortico-esteróides, ACTH ou agentes imunomoduladores: interferões (IFNs). Todos os fármacos usados poderão ter efeitos secundários a nível oral.

O médico dentista tem de ser cuidadoso na prescrição de certos fármacos, como os esteróides para evitar que o paciente entre em atrofia adrenérgica.

É frequente em indivíduos com EM que o próprio tratamento possa causar chilitose, gengivite, estomatite, xerostomia, candidíase e infecções oportunistas, podendo também ocorrer hiperplasia das glândulas salivares.

Os pacientes sujeitos a imunossupressores estão também mais predispostos a infecções secundárias, estomatites, úlceras, glossites e gengivites, sendo que uma terapia prolongada pode levar ao desenvolvimento de neoplasias malignas (carcinoma celular escamoso).

No consultório médico dentário deve-se ter, também, particular atenção a qualquer cirurgia para evitar hemorragias e infecções subsequentes.

#### O IFN- BETA

Os IFNs são citocinas secretadas pelos leucócitos que participam na proliferação celular e intervenção do SI contra vírus e tumores; podem ser do tipo  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , sendo os primeiros do Tipo I e o  $\gamma$  do Tipo II.

O IFN-  $\beta$  é produzido por linfócitos T e NK e tem essencialmente propriedades anti-virais.

O IFN-  $\alpha$  é produzido por fibroblastos, células epiteliais e macrófagos e tem essencialmente uma função reguladora da proliferação e activação celular.

No tratamento de EM devido às suas propriedades imunomoduladoras, é usado o IFN- $\beta$ , de nome comercial – Rebif® - “Recombinant Beta Interferon”, o que resulta na diminuição da frequência de surtos, principalmente em indivíduos com RRMS ou SPMS (Jiang *et al.*, 1995; Arnason, 1996).

O Rebif® foi aprovado pela FDA – “Food and Drug Administration” – apenas em 2002 embora já venha a ser usado nos EUA no tratamento de EM do tipo RRMS (Bayas e Gold, 2003).

O IFN- $\beta$  reduz o número e intensidade dos surtos mas tem associados alguns efeitos secundários: febre, mialgias, linfopenia depressão, etc.... Por vezes determinados pacientes sujeitos a este tratamento a longo prazo, desenvolvem disfunções da tiróide, pelo que devem ser submetidos anualmente à avaliação hormonal respectiva (Kreisler *et al.*, 2003; Caraccio *et al.*, 2005).

O IFN- $\beta$  deve ser administrado o mais cedo possível após o diagnóstico de MS. A resposta do paciente ao IFN- $\beta$  é definida pelo aparecimento/tamanho das “lesões brancas” vistos na RM (Rudick *et al.*, 2004).

A nível imunológico crê-se que há uma dependência do IFN- $\beta$  para equilibrar a resposta Th1/Th2 regulando a activação e maturação de monócitos, células dendríticas e actividade das células T (Pellegrini *et al.*, 2004).

A nível dos linfócitos T aquele promove a sua activação, migração para o SNC e síntese e libertação de citocinas, contrabalançando os efeitos do IFN- $\alpha$ : este efeito dá-se também na libertação de neurotransmissores, nomeadamente catecolaminas, fazendo a ponte entre o SNC e o SI (Cosentino *et al.*, 2005; Okada *et al.*, 2005). Como tal, o tratamento com IFN-  $\beta$  deve ser seguido com uma administração de agentes adrenérgicos e dopaminérgicos maximizando os seus efeitos e evitando os adversos (Cosentino *et al.*, 2005).

Pacientes que não respondem ou com fraca resposta ao IFN- $\beta$  podem tentar terapêuticas imunomoduladoras diferentes, nomeadamente anticorpos de origem humana anti-integrinas, ex: Natalizumab, visto que há um papel importante das moléculas de adesão nesta doença (Graber *et al.*, 2005), mas ainda está sujeito a aprovação pela FDA.

Os estudos completos de indivíduos com EM – do tipo RRMS e terapêutica com IFN- $\alpha$  têm sido feitos até ao máximo de 10 anos, daí que a eficácia deste agente a longo prazo ou mesmo a sua toxicidade ainda não estejam devidamente testadas (Fernandez, 2004).

Quanto à dose administrada de IFN- $\alpha$ , os estudos mostram que a dose mais alta - 44mg três vezes por semana, é comparativamente melhor que a dose menor de 22mg (Francis, 2004) e que uma vez usada a dose superior, não é recomendada a sua diminuição, mesmo que não ocorram surtos (Barbero *et al.*, 2004).

## 7. CASO CLÍNICO

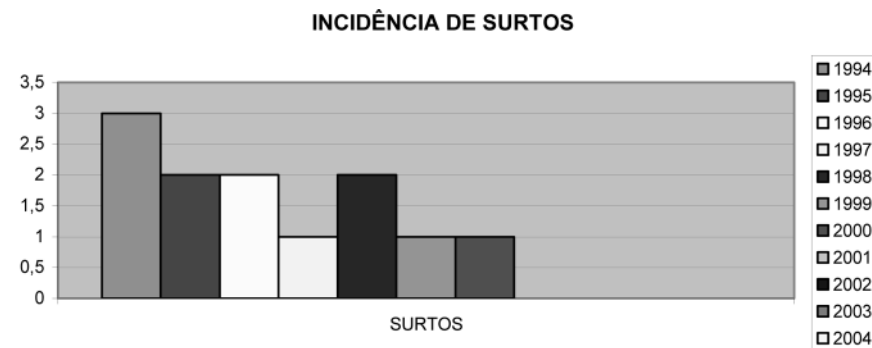
Em 1994, um estudante do Ensino Superior, de 22 anos, sem historia clínica relevante, foi confrontado com a súbita parestesia dos membros - perdeu parcialmente a sensibilidade do lado direito do corpo e acusou também algumas alterações visuais.

Observado por um Neurologista no Hospital Particular de Lisboa e após exames neurológicos e uma Ressonância Magnética craniana foi-lhe diagnosticada EM.

Nos 2 anos seguintes ao diagnóstico da doença não efectuou quaisquer tratamentos, tendo, após este período iniciado a terapêutica com IFN- $\alpha$  (Rebif®) na concentração de 22 mg, três vezes por semana.

Os surtos foram gradualmente diminuindo (quadro 1) e em 2000 manifestou-se o último, traduzindo-se num ataque epiléptico que atingiu os membros direitos, superior e inferior e a face lateral direita.

Segundo indicação médica a dose de IFN-  $\alpha$  foi alterada para 44mg com intervalos de 48horas.



Tab.1 Incidência de surtos de EM ao longo do tempo

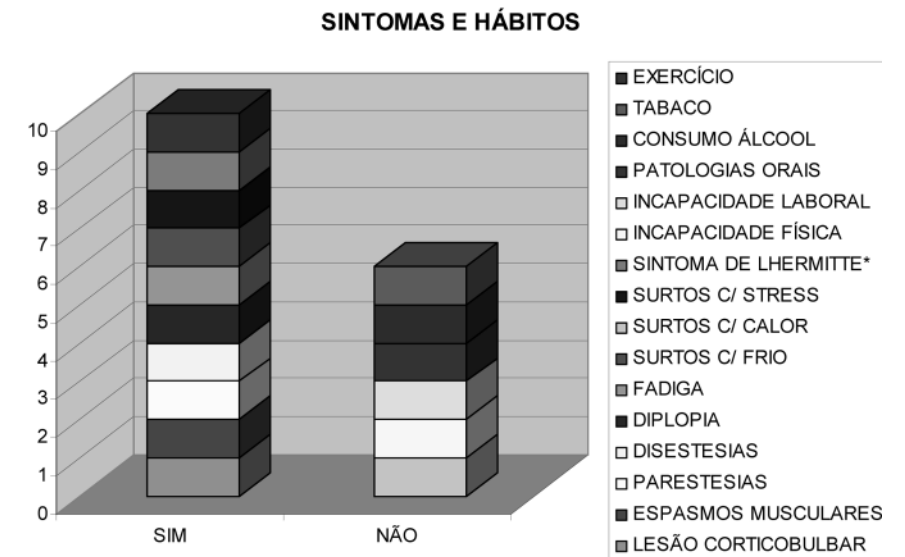
Actualmente a doença encontra-se estacionária, estando as placas de desmielinização cerebrais e da medula espinal inactivas.

Os seus sintomas e hábitos encontram-se abaixo descritos (quadro 2) e face ao seu diagnóstico o indivíduo realiza anualmente duas RM e exames de Potenciais Evocados.

Tendo efectuado análises clínicas, apenas em 2002, o hemograma nada revelou (anemia ou linfopenia) e os valores das imunoglobulinas G, A e M, no soro, encontravam-se dentro dos valores de referência.

Relativamente à cavidade oral, não apresenta qualquer sintomatologia, nomeadamente gengivite, estomatite, candidíase, pequenas hemorragias ou mesmo xerostomia e, até à data, não apresenta sinais ou sintomas de SS: a sua higiene oral é cuidada.

\*Sensação de choque eléctrico



Tab.2 Sintomas e hábitos do indivíduo

Nunca apresentou nevralgia do trigémio e aquando dos surtos a paralisia facial foi sempre reversível, sabendo-se “à priori” que indivíduos com EM também apresentam estados de ansiedade muito elevados o que aumentaria a probabilidade do aparecimento de patologias periodontais e oclusais entre outras.

O índice CPO (número de Cáries, dentes Perdidos, dentes Obturados) mantém-se inalterável sendo que a sua alimentação não foi alterada.

As suas consultas dentárias são muito esporádicas uma vez que a sua cavidade oral não apresenta patologias aparentes: a mucosa oral não apresenta lesões podendo tal estar também relacionado com o facto deste ter deixado de fumar desde 1994.

O facto deste indivíduo não apresentar patologias orofaciais associadas a EM é bastante raro pois, como referido anteriormente, as mesmas podem surgir como expressão da doença, ou pelo contrário, na sequência do tratamento com IFN- $\alpha$ .

Em termos de dados recolhidos, essencialmente por Centros de estudos de EM Britânicos e Americanos, os pacientes com RRMS que seguiram a mesma terapêutica, tal ocorreu entre 7 a 10 anos, daí que este caso seja especialmente interessante, quer pela eficácia do IFN- $\alpha$ , desde 1996, quer pela ausência das esperadas patologias orais e mesmo maxilofaciais.

É de notar também que a EM como, atrás referido, varia geograficamente e apresenta mesmo variações de prevalência em determinadas etnias.

O jovem em causa é caucasiano mas com ascendência negra. Poder-se-á questionar se tal facto não poderá ser factor de intervenção na expressão do quadro clínico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arnason, B. (1996). Interferon Beta in Multiple Sclerosis. *In: Clinical Immunology and Immunopathology* Vol 81, No. 1, October, pp. 1-11.

Barbero, P. *et al.* (2004). High-dose, frequently administered interferonbeta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over long term: the interferon beta dose-reduction study. *In: J Neurol Sci.* Jul 15;222(1-2), pp.13-9.

Bayas, A., Gold, R. (2003). Lessons from 10 years of interferon beta-1b (Betaferon/Betas) treatment. *IN: J Neurol.* Dec;250 Suppl 4:IV 3-8.

Berger, T., Reindl, M. (2000). Immunopathogenic and clinical relevance of antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) in Multiple Sclerosis. *In: J Neural Transm Suppl.* (60), pp. 351-60.

Borghetti, V. *et al.* (1999). Neuralgia do Trigémio como Manifestação Inicial de Esclerose Múltipla. *In: Revista Médica HSPV;* 11 (25), pp. 65-69.

Burgoon, M., Gilden, D., Owens, G. (2004). B cells in multiple sclerosis. *In: Front Biosci.* Jan 01;9, pp. 786-96.

Calabresi, P. (2004). Diagnosis and management of multiple sclerosis. *In: Am Fam Physician.* Nov 15;70(10), pp.1935-44.

Caraccio, N. *et al.* (2005). Long term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing IFN- $\alpha$  1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *In: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* Abril (10), pp. 2004-2326.

Chemaly, D., Lefrançois, A., Pérusse, R. (2000). Oral and Maxillofacial Manifestations of Multiple Sclerosis. *In: J Can Dent Assoc;* 66, pp. 600-5.

Cosentino, M. *et al.* (2005). Interferon- $\alpha$  and interferon- $\beta$  affect endogenous catecholamines in human peripheral blood mononuclear cells: Implications for multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology,* 162, pp.112-121.

Durelli, L. (2004). Is multiple sclerosis a disease that requires frequent beta interferon dosing?. *In: J Neurol.* Sep;251 Suppl 4:IV 13-24.

Esclerose Múltipla afecta adulto jovem. Disponível em <http://www.saude.sapo.pt/gP1/531501.html> [Consultado em 21/06/2005]

Espejo, C. *et al.* (2004). INF-beta treatment modulates the CD28/CTLA-4-mediated pathway for IL-2 production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *In: Multiple Sclerosis* Dec;10(6), pp. 630-5.

Fernandez, O. (2004). Interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: are there benefits from long-term use?. *In: CNS Drugs*;18(15), pp. 1057-70.

Ferrance, P. *et al.* (1998). Cytokine Production and Surface Marker Expression in Acute and Stable Multiple Sclerosis: Altered IL-12 Production and Augmented Signaling Lymphocytic Activation Molecule (SLAM) – Expressing Lymphocytes in Acute Multiple Sclerosis. *In: The Journal of Immunology*; 160, pp. 1514-1521.

Graber, J. *et al.* (2005). Interferon- $\alpha$ -1a induces increases in vascular cell adhesion molecule: implications for its mode of action in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*; 161, pp. 169-176.

Holmes, S. *et al.* (2005). Multiple Sclerosis: MHC associations and therapeutic implications. *In: Expert Rev Mol Medicine*; Feb. 14; 7(3), pp. 1-17.

Huang, Y. *et al.* (2001). Altered phenotype and function of blood dendritic cells in multiple sclerosis are modulated by IFN-beta and IL-10. *In: Clin Exp Immunol.* May; 124(2), pp. 306-14.

Jensen, J., Krakauer, M., Sellebjerg, F. (2005). Cytokines and adhesion molecules in multiple sclerosis patient treated with interferon-beta 1b. *In: Cytokine*; Jan. 7;29(1), pp. 24-30.

Jiang, H. *et al.* (1995). Interferon- $\alpha$ -1b induces interferon  $\alpha$ -induced antigen-presenting capacity of human glial and B cells. *In: Journal of Neuroimmunology*; 61, pp. 17-25.

Jonhs, T., Bernard, C. (1999). The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *In: Journal of Neurochem.* Jan; 72(1), pp. 1-9.

Kasper, D., Braunwald, E., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. (2005). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16ª Edição. Estados Unidos da América, McGraw-Hill Companies Inc

Kreisler, A. *et al.* (2003). Multiple sclerosis interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *In: Acta Neurol Scand.* Feb;107(2), pp.154-7.

Lecky, B., Hughes, R., Murray, N. (1987). Trigeminal sensory neuropathy. A study of 22 cases. *In: Brain.* Dec; 110(Pt 6), pp. 1463-85.

Link, H. *et al.* (1989). B cells and antibodies in MS. *In: Res Immunol.* Feb;140(2), pp. 219-26.

Lionel, A. *et al.* (2004). Evolution of self-reactive Ig G antibody repertoires in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunology Letters*, 97, pp. 55-62.

Marrie, R. (2004). Environmental Risk factors in Multiple Sclerosis Aetiology. *In: The Lancet Neurology* Vol 3, pp. 709-18.

McFarland, H., Goodman, A., Jacobson, S. (1998). Virus-specific cytotoxic T cells in multiple sclerosis. *In: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 161, pp. 2804-2809.

Multiple Sclerosis. Disponível em <http://www.ms-network.com> [Consultado em 23/09/2004]

Okada, K. *et al.* (2005). Effects of interferon- $\alpha$  on the cytokine production of astrocytes. *In: Journal of Neuroimmunology* 159, pp. 48-54.

Pellegrini, P. *et al.* (2004). IFNbeta-1 $\alpha$  treatment and reestablishment of Th1 regulation MS patients: dose effects. *In: Clin Neuropharmacol.* Nov-Dec;27(6), pp. 258-69.

Rudick, R. *et al.* (2004). Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *In: Ann Neurol.* Oct;56(4), pp. 548-55.

Williams, P., Warwick, R., Dyson, M., Bannister, L. (1995). *Gray Anatomia*. 37ª Edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a inestimável colaboração do Prof. Doutor Fleming Torrinha e da Prof<sup>a</sup>. Doutora Sandra Clara Soares, pelas preciosas indicações para a realização deste trabalho.

O agradecimento final vai para Rui Calado, a origem e o destino desta pesquisa.