

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

Validação de uma escala para mielopatia progressiva

Raphael Machado de Castilhos

Orientadora: Laura Bannach Jardim

Dissertação de Mestrado

2010

Agradecimentos e Dedicatórias

Aos pacientes, o agradecimento sincero pela compreensão da importância da pesquisa clínica.

À Professora Laura Bannach Jardim, pelos ensinamentos e estímulo constantes. Exemplo de profissional e pesquisadora.

À Deborah Blank, pela ajuda fundamental na aplicação das escalas empregadas nessa dissertação.

A meu irmão, Guilherme Machado de Castilhos, pela confecção do link na internet da escala que construímos.

A meus pais, pela educação que deram aos filhos; pelo amor e estímulos durante toda a vida.

À Fabiane, pelo inefável suporte.

Sumário

Resumo	4
1.Introdução	6
2.Revisão da literatura	7
2.1.Mielopatias - Conceito	7
2.2.Escalas	8
2.2.1.Objetivos dos instrumentos de medida	8
2.2.2.Classificação da Organização Mundial de Saúde	9
2.2.3.Disease Severity Score System (DS3)	10
2.2.4.Critérios de qualidade	11
2.3.Escalas usadas em mielopatia	14
2.4.Outras escalas de interesse para a construção da nova escala	16
2.5.Algumas condições relacionadas com mielopatia progressiva	17
2.5.1.Mucopolissacaridoses	17
2.5.2.Adrenomieloneuropatia	19
2.5.3.Mielopatia por HTLV-1	22
3.Referências utilizadas na revisão da literatura	24
4.Objetivos	32
5.Artigo científico em inglês	33
6.Considerações finais	68
7.Anexos	74

Resumo

As mielopatias progressivas podem ser secundárias a alguns erros inatos do metabolismo (EIM) como as Mucopolissacaridoses (MPS), as Mucopolipidoses (ML) e a Adrenomieloneuropatia (AMN). A escala para medir a gravidade de uma mielopatia que tem sido utilizada em algumas dessas condições é o escore JOA (Japanese Orthopaedic Association), escala que foi construída e validada somente para doença vertebral degenerativa. **Objetivos:** propor uma nova escala desenhada para mielopatias progressivas e apresentar dados de validação da JOA nessas doenças. **Métodos:** Uma nova escala foi construída, chamada “Progressive Myelopathy Severity Score System” (PROMSS), os seus escores variando de 0 a 100, e cobrindo os seguintes domínios: incapacidade motora (50% da escala), disfunção esfinteriana (20%), espasticidade (10%) e perda de sensibilidade (20%). Confiabilidades inter e intraexaminador foram testadas. A validação externa foi realizada através da sua comparação com as escalas já estabelecidas JOA, EDSS (Expanded Disability Status Scale), Índice de Barthel e Osame Motor Disability Score (OMDS). **Resultados:** 38 pacientes – 17 AMN, 3 MPS I, 3 MPS IV, 2 MPS VI, 2 ML e 11 pacientes com infecção pelo HTLV-1 – entraram no estudo. A média (dp) da PROMSS e JOA foi de 74,6(11,4) e 12,4(2,3), respectivamente. Conseguiu-se demonstrar evidência em favor da validade de construto (Spearman’s rank test com: JOA: $r = 0,84$, $p < 0,0001$; EDSS: $r = - 0,83$, $p < 0,0001$; Índice de Barthel: $r = 0,56$, $p < 0,002$; OMDS: $r = - 0,94$, $p < 0,0001$) e da confiabilidade (intraexaminador: $r = 0,83$; $p < 0,0001$; interexaminador: $r = 0,94$, $p < 0,0001$) da escala PROMSS. As propriedades métricas da JOA, por sua vez, foram similares às encontradas na

PROMSS. **Discussão:** Vários requisitos clinimétricos foram cumpridos por ambas escalas, PROMSS e JOA. A responsividade, entretanto, não foi testada, já que necessitaríamos de períodos maiores entre as avaliações para permitir alguma progressão dos quadros clínicos. Nós acreditamos que, por sua amplitude maior, a PROMSS poderá ser útil para estudos de seguimento em mielopatias por EIM.

1. Introdução

As mielopatias são parte importante da sintomatologia dos erros inatos do metabolismo (EIM). Doenças como as mucopolissacaridoses e a adrenomieloneuropatia apresentam-se ou evoluem como síndromes mielopáticas, e o grau de incapacidade gerado nos pacientes é sempre muito significativo. O desenvolvimento de escalas que possam quantificar a informação clínica e possibilitar o estudo dessas doenças é imperioso. Contudo, utilizam-se muitas vezes escalas já existentes, desenvolvidas para outras doenças e que sem dúvida não abrangem todas as peculiaridades dessas mielopatias. Ademais, algumas das escalas em uso não são tão sensíveis para demonstrar pequenas alterações nos pacientes.

Este estudo foi planejado para desenvolver uma escala de avaliação de gravidade da doença para as mielopatias progressivas decorrentes de erros inatos do metabolismo. No seu decorrer, viemos saber que uma das escalas inespecíficas já existentes, a JOA, já estaria sendo utilizada para acompanhar a progressão da compressão medular em alguns EIM. Felizmente, nossos dados possibilitaram agregar, àquele objetivo inicial, a apresentação de alguns dados de validação da JOA para os EIM, contribuindo com a sua aplicação eventual a essas doenças, e com a sua comparação com a nova escala.

2. Revisão da Literatura

2.1. Mielopatias – Conceito

A apresentação clínica das síndromes medulares é diversa e por vezes origem de dúvida diagnóstica. As manifestações iniciais variam desde queixas vagas, como cansaço nas pernas, até quadros mais dramáticos, como paraplegia. Os sintomas e sinais decorrentes da lesão mielopática envolvem perda de força e sensibilidade, exacerbação dos reflexos miotáticos fásicos e alterações esfinterianas [1].

A etiologia da síndrome medular abrange diversos processos patológicos, desde lesões vasculares a neurodegenerativas. Na avaliação do paciente, a determinação, através do exame físico, do nível da lesão no eixo rostrocaudal e da extensão no plano transversal é de fundamental importância. Além disso, a evolução temporal dos sintomas auxilia sobremaneira a investigação. Nesse aspecto, as causas dividem-se, de modo grosseiro, em estáticas, ou seja, não progridem (trauma raquimedular, lesões vasculares), e em progressivas, cuja história natural é a evolução inexorável dos sintomas (como acontece nas doenças neurodegenerativas, sejam elas hereditárias, autoimunes, ou infecciosas – caso da mielopatia pelo HTLV-1) [1].

2.2. Escalas

Algumas variáveis podem ser medidas diretamente, como peso e altura; outras (incapacidade, função cognitiva, qualidade de vida) somente podem ser medidas de forma indireta, através de suas manifestações; dessa forma, necessita-se de um método que transforme essas variáveis “latentes” em números mensuráveis e sujeitos à avaliação estatística [2-3]. As escalas suprem essa necessidade; sistematizam a informação obtida a partir do indivíduo e a transformam em variável numérica [2-3].

2.2.1. Objetivos dos instrumentos de medida

Existem várias formas de quantificar e objetivar a informação clínica. Em cada uma delas analisa-se um aspecto da doença, ou seja, organiza-se a informação a partir de um determinado objetivo [2]:

- a) Classificações: tem por objetivo ordenar as doenças que apresentem características comuns; as classificações podem ser baseadas em diferentes critérios: etiológico, clínico, morfológico ou evolutivo.
- b) Diagnóstico: os sistemas de escores para diagnóstico das doenças definem as condições que necessitam estar presentes antes que

determinado diagnóstico possa ser firmado com suficiente grau de acurácia e confiabilidade.

- c) Estadiamento: os sistemas de estadiamento focam principalmente a evolução da doença ao longo do tempo. Integram também medidas de gravidade da doença. É desejável que a cada escore corresponda um tratamento, já que os progressivos estágios da doença necessitam diferentes tratamentos.
- d) Escalas: têm o objetivo de graduar um déficit clínico. As escalas sistematizam a informação clínica atribuindo números a certas condições. As condições numeradas não correspondem a intervalos, mas sim a categorias ou subcategorias.

2.2.2. Classificação da Organização Mundial de Saúde

Saúde, para a OMS, é um estado de bem estar físico, mental e social, não apenas a ausência de enfermidade. Dessa forma, a determinação das consequências da doença para um indivíduo é um indicador fundamental para uma abordagem estruturada dos problemas de saúde.

Esta classificação data de 1980 (atualizada em 2001) e baseia-se na definição dos danos à saúde em seus diversos aspectos [4-6]:

- a) Deficiência (impairment): consequência fisiológica da má função de um órgão; relaciona-se com perda de função física ou psicológica;

- b) Incapacidade (disability): refere-se às consequências do dano a uma função fisiológica; implica alteração de comportamento do indivíduo;
- c) Desvantagem (handicap): caracteriza as consequências sociais da doença; reflete a adaptação do indivíduo ao meio ambiente resultante da deficiência e incapacidade.

Estes três conceitos relacionam-se da seguinte forma:

Doença → Deficiência → Incapacidade → Desvantagem

Dessa forma, uma escala que abranja os vários aspectos da saúde seria mais representativa da real consequência da doença para o paciente.

2.2.3. Disease Severity Score System

O conceito de *Disease Severity Score System (DS3)* apoia-se na perspectiva de que a percepção do impacto da doença sobre o paciente deve ser medida e adicionada a dados objetivos da gravidade da doença. Além disso, a inclusão de diversos aspectos de uma determinada doença sob a forma de subescalas com pesos predeterminados facilitaria a percepção de piora ou melhora da doença com um todo. Vários aspectos clinimétricos melhorariam, como confiabilidade e responsividade; além de que uma escala com múltiplos ítems reduziria o erro randômico [3]. Entretanto, embora este tipo de escala seja cientificamente forte, ela fornece escores pouco tangíveis, ou seja, em uma escala de gravidade de

0 a 100, o que significaria um escore de 50? Porém, apesar de a interpretação de uma escala desse tipo não ser fácil, a validade e peso científico é certamente maior do que uma escala que abrangesse somente um aspecto da doença e cujo resultado fosse diretamente interpretável.

2.2.4. Critérios de qualidade

A construção de um novo instrumento ou critério de medida deve ser submetida a rigorosos testes para avaliação de sua qualidade. De acordo com a teoria clássica do teste, um bom teste deve satisfazer os seguintes critérios de qualidade [7-9]:

a) Objetividade

Grau pelo qual os resultados são independentes dos investigadores que aplicam o teste; essa independência deve estar presente na obtenção dos dados e na sua avaliação e interpretação.

b) Confiabilidade (Reliability)

Este critério indica o grau de consistência da medida, ou seja, se a medida fornece os mesmos resultados sempre que é realizada. Em cada medida existem dois componentes: o escore verdadeiro e o erro de medida. A confiabilidade é definida como a proporção de variância verdadeira presente na variância observada. Existem vários métodos para avaliar a confiabilidade:

Confiabilidade teste-reteste: mede o mesmo sujeito em duas ocasiões com o mesmo instrumento e sob as mesmas condições (incluindo o mesmo examinador), e por isso eventualmente chamada de confiabilidade intraexaminador.

Confiabilidade interexaminador: determina a consistência pelo qual dois examinadores podem avaliar o mesmo sujeito da mesma forma.

Para medidas contínuas, o parâmetro de confiabilidade mais usado é o intraclass correlation (ICC). Para medidas ordinais, o coeficiente Kappa de Cohen deve ser usado. Para ambos, uma medida de no mínimo 0,70 é recomendada.

c) Validade

Refere-se a capacidade do teste de medir o que ele se propõe.

Validade de face: considera se a escala faz sentido, a partir da observação direta, para o examinador que a aplica, ou seja: os itens da escala medem o que eles aparentam? Considerada a evidência de validade mais fraca, tende a ser mais qualitativa do que quantitativa e geralmente baseada em consenso de especialistas.

Validade de construto: o instrumento realmente mede o construto (variável) que pretende medir? Existem três formas de abordar esse item:

- *Validade convergente*: se existirem instrumentos que meçam a mesma variável, o novo instrumento deve relacionar-se diretamente com eles.
- *Validade divergente*: se existirem instrumentos desenhados para medir outro construto, o novo instrumento não deve relaciona-se bem com eles.
- *Uso de controles*: se existirem controles saudáveis disponíveis, os pacientes com a condição sob estudo apresentam escores diferentes dos controles ou a escala não os diferencia?

Validade de conteúdo: o instrumento contém todos os aspectos relevantes da doença de forma a avaliar corretamente a variável em questão? Em geral, esse ítem é apresentado de forma descritiva, baseado na opinião de especialistas competentes.

Validade de critério: refere-se à capacidade do teste em correlacionar-se com um algum critério externo (ou padrão ouro) que represente o verdadeiro status do paciente.

Validade preditiva: o instrumento prediz a apresentação da variável no futuro?

2.3. Escalas usadas em mielopatia

Diversas escalas foram desenhadas para medir incapacidade ou estágio da doença em patologias envolvendo a medula espinhal. Algumas delas avaliam etiologias não progressivas, como trauma raquimedular. É o caso da ASIA (American Spinal Injury Association) [10]. A ASIA é um instrumento que objetiva apenas medir a altura da lesão medular, não tendo muita aplicação em doenças progressivas (ver Anexo).

A utilização, e validação, de uma mesma escala para diferentes doenças é prática comum na medicina, especialmente se elas apresentam manifestações clínicas semelhantes. A escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), por exemplo, foi criada para avaliar pacientes com Doença de Parkinson, mas é amplamente utilizada (a subescala motora – UPDRS III) na Paralisia Supranuclear Progressiva e Degeneração Corticobasal [11-12], ambas com patologias diferentes da Doença de Parkinson mas com alguns sintomas e sinais muito semelhantes. Entretanto, sabemos que a transposição de escalas entre doenças com etiologias diferentes traz o inconveniente de que características particulares da doença para a qual a escala não foi originalmente criada, não sejam avaliadas e quantificadas adequadamente.

Diferentemente da ASIA, outras escalas foram desenhadas para abordar doenças progressivas de etiologia auto-imune, viral e compressiva, nem sempre medulares [13-15]. Nenhuma foi criada para avaliar o envolvimento

progressivo dos tratos longos descendentes e ascendentes da medula nos erros inatos do metabolismo. Vamos revisá-las brevemente.

O escore JOA (Japanese Orthopaedic Association), por exemplo, foi desenvolvida para doença medular compressiva causada por degeneração vertebral e ligamentar. No decorrer do presente estudo, soubemos que ela está sendo usada em um ensaio clínico em pacientes com mucopolissacaridose [Dickson, comunicação pessoal]. A escala JOA contém os domínios incapacidade, força muscular objetiva, sensibilidade e função esfinteriana. Embora varie “pouco” (de -2 a 17 pontos), a JOA pode retratar a progressão de doenças crônicas (ver Anexo).

Da mesma forma, pacientes com mielopatia secundária à adrenomieloneuropatia foram avaliados, em estudos clínicos, com a EDSS (Extended Disability Status Scale), escala criada para esclerose múltipla [16-18]. A EDSS parte de um interrogatório sobre prejuízos (impairments), medidos pela FSS (Kurtzke Functional Systems Scores), e os reduz ao grau de incapacidade correspondente do paciente. Embora seja muito interessante por essa construção, a EDSS inclui avaliações de prejuízos causados por lesões de outras regiões do sistema nervoso central, como funções visuais, cognitivas e cerebelares; por isso, é de se esperar que não meça de forma totalmente satisfatória a doença medular (ver Anexos). Um aspecto da FSS merece destaque, em relação à mielopatia: as questões sobre o controle esfinteriano (ver Anexos).

Pacientes com HTLV (human T-lymphotropic virus) também já foram várias vezes avaliados, em ensaios clínicos, com a escala EDSS acima

descrita [19-22] Entretanto, houve estudos sobre essa condição que utilizaram uma quarta escala, chamada Osame Motor Disability Score (OMDS), embora nunca isoladamente [23-25]. A OMDS mede incapacidade funcional (disability) nos membros inferiores, especialmente relacionada à marcha.

2.4. Outras escalas de interesse para a construção da nova escala

Muito difundida é a avaliação da força muscular realizada pela “Medical Research Council Scale” [26]. Essa escala mede a força do grau zero (correspondente à plegia) ao cinco (normal) e, pela sua ampla aceitação e validade de face, pode ser aproveitada por DS3 com vantagens (ver Anexo). Utilizada simultaneamente a OMDS, ela retrataria o envolvimento motor com maior detalhamento.

Não há praticamente quadro medular que não envolva o aparecimento da espasticidade. Há uma escala já bastante estabelecida para medi-la como um prejuízo (impairment), chamada de Ashworth scale (ver Anexo). A espasticidade pode ou não trazer prejuízos diretos à adaptação dos pacientes: é consensual ser mais conveniente a uma mielopatia apresentar algum grau de espasticidade do que uma atonia do segmento envolvido [27].

Finalmente, resta incluir na discussão uma escala de incapacidade adicional e bastante difundida – o Índice de Barthel [28]. Trata-se de uma escala desenvolvida inicialmente para avaliação de pacientes com doença neuromuscular ou musculoesquelética internados para reabilitação; mede a

incapacidade do sujeito para as tarefas cotidianas de um modo genérico, que se aproxima de uma “medida de desvantagem” (handicap). Embora inespecífica, a Barthel tem sido usada como uma medida útil externa às escalas clínicas e que pode ajudar a sua validação (ver Anexo).

2.5. Algumas condições relacionadas com mielopatia progressiva

2.5.1. Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPSs) são um grupo heterogêneo de doenças lisossomais, cada uma causada pela deficiência específica de enzimas envolvidas na degradação dos glicosaminoglicanos (GAG). A deficiência enzimática leva ao acúmulo dos GAG nos lisossomos, resultando em disfunção celular [29]. As MPSs são herdadas de forma autossômica recessiva, exceto a MPS II (síndrome de Hunter) cuja herança é recessiva ligada ao X. O curso das MPSs é crônico e progressivo, embora a idade de início, espectro de sintomas e a gravidade variem significativamente [29]. A maioria das MPSs são caracterizadas por um envolvimento sistêmico, fásctes anormal, organomegalia e doença óssea (disostose múltipla). Geralmente o fenótipo no nascimento é normal, os sintomas e sinais surgindo nos primeiros anos de vida. O envolvimento do sistema nervoso central é variável [29].

A prevalência e incidência não são perfeitamente conhecidas devido à escassez de estudos de base populacional [29-30]. Um estudo retrospectivo na população australiana de 1980 a 1996 mostrou uma prevalência combinada de MPS de 1 para 22500 [31].

Há sete tipos de mucopolissacaridoses [29]:

- a. MPS I (Síndrome de Hurler): subtipos grave (Hurler) e atenuados (Hurler-Scheie e Scheie)
- b. MPS II (Síndrome de Hunter): subtipos grave e leve
- c. MPS III (Síndrome de Sanfilippo): subtipos IIIA, IIIB, IIIC e IIID
- d. MPS IV (Síndrome de Morquio): subtipos IVA e IVB
- e. MPS VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)
- f. MPS VII (Síndrome de Sly)
- g. MPS IX

O diagnóstico é realizado através da identificação das características da doença e da confirmação da deficiência enzimática [29,32].

A mielopatia nas MPSs é achado frequente e é geralmente cervical. O acúmulo de GAGs nas meninges leva à redução do diâmetro do canal e à compressão medular [34]. A presença de deformidade em giba e subluxação atlanto-axial podem agravar a lesão mielopática [35].

O tratamento da compressão medular nesses pacientes é cirúrgico e deve ser realizado de forma precoce [34-36]. Contudo, o risco cirúrgico nos

pacientes com MPS é elevado, devido às dificuldades no procedimento anestésico. As dificuldades relacionam-se com a obtenção da via aérea devido ao estreitamento da traquéia, ao espessamento das cordas vocais, pescoço curto, macroglossia e secreção nasal e pulmonar copiosas [37].

Devido aos riscos, em alguns pacientes a cirurgia é contra-indicada. Dessa forma, a terapia de reposição enzimática intratecal surgiu como forma de tratar esses pacientes. Em modelo animal de MPS, verificou-se que é um tratamento seguro e eficaz [38]. A experiência em humanos é limitada e ainda não existem estudos controlados [39-41].

O manejo dos pacientes com MPS baseia-se no tratamento sintomático e na terapia de reposição enzimática sistêmica para alguns tipos de mucopolissacaridose [41-42]: (MPS I, MPS II, MPS VI).

2.5.2. Adrenomieloneuropatia

A adrenomieloneuropatia (AMN) é uma variante fenotípica da adrenoleucodistrofia ligada ao X, sendo ambas doenças hereditárias do metabolismo peroxissomal [43]. São bioquimicamente caracterizadas pelo acúmulo de ácido graxos saturados de cadeia muito longa (em inglês, very long chain fatty acids – VLCFA) [44]. O acúmulo desses ácidos graxos é associado com desmielinização (nos casos com o fenótipo), anormalidades medulares, de nervo periférico e insuficiências adrenal e

testicular. A incidência estimada no nascimento é entre 1 em 35.000 homens, na nossa região [45]. São conhecidos ao menos seis fenótipos, sendo os mais frequentes a forma cerebral em crianças e a adrenomieloneuropatia. Apesar de o acúmulo VLCFA ocorrer na substância branca cerebral, córtex adrenal e testículos, quantidades pequenas estão presentes no sangue, sendo a base para o diagnóstico bioquímico. Em alguns pacientes há a necessidade de dosagem dos VLCFA em culturas de fibroblastos [44]. A presença de quantidades elevadas dos ácidos hexacosanóico e a relação deste com os ácidos docosanóico e tetracosanóico caracterizam a doença [44]. Em indivíduos do sexo masculino esta alteração bioquímica é universal, enquanto em mulheres heterozigotas ela ocorre em cerca de 88%, não sendo útil, portanto, para excluir heterozigose [46].

A herança é autossômica recessiva ligada ao X, sendo os indivíduos do sexo masculino predominantemente afetados. Mulheres heterozigotas também podem apresentar, em 20% dos casos, quadro semelhante, apesar de menos intenso, à adrenomieloneuropatia [43-44]. O gene localiza-se no cromossomo Xq28 [43].

Na AMN o início dos sintomas ocorre da terceira a quarta décadas de vida. Os déficits neurológicos decorrem principalmente da mielopatia e em menor parcela da neuropatia periférica. Os pacientes gradualmente desenvolvem paraparesia espástica, frequentemente associada à perda da sensibilidade vibratória em membros inferiores e a alteração esfinteriana [43-44]. Nos indivíduos do sexo masculino, envolvimento

cerebral tardio ocorre em cerca de 45% dos casos [43,47]. O comprometimento dos nervos periféricos dá-se sob a forma de polineuropatia sensitivo-motora; os estudos eletrofisiológicos mostram degeneração axonal [48]. A adrenoleucodistrofia pode apresentar-se, menos frequentemente, com quadro semelhante à degeneração espinocerebelar [49]. Entre os pacientes com AMN “pura” (somente com sintomas medulares) aqueles que apresentam alterações espectroscópicas na ressonância magnética tem pior prognóstico [43,50].

Na AMN, a mielopatia é primariamente devida à degeneração axonal, com atrofia dos tratos medulares descendentes e também ascendentes (em especial os cordões posteriores) [47].

O tratamento da adrenoleucodistrofia é predominantemente sintomático e inclui suporte fisioterápico e psicológico [43-44]. O tratamento sintomático inclui avaliação periódica da função adrenal e tratamento adequado com mineralocorticóide. Transplante de medula óssea é opção para crianças e adolescentes com lesão no sistema nervoso central (forma cerebral) que estejam assintomáticos ou com achados neuropsicológicos mínimos [51].

Não há tratamento disponível para a AMN, até o momento. Um ensaio clínico recentemente publicado demonstrou a ineficácia da lovastatina para essa forma da doença. [52].

2.5.3. Mielopatia por HTLV-1

O HTLV-1 (Human T-lymphotropic virus type 1) é um retrovírus oncogênico causador de mielopatia progressiva (também conhecida como paraparesia espástica tropical) [53]. É endêmico em diversas regiões (Sudoeste do Japão, Caribe, América Central e do Sul, Oriente Médio, África Equatorial) e estima-se que 20 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo [53-54]. Embora a prevalência seja elevada, somente 2-5% desenvolverão encefalomielopatia ou mielopatia, ou seja, a maioria dos seus portadores é assintomática [53]. As formas de transmissão são principalmente três: através do leite materno, contato sexual e através de sangue infectado [54]. A mielopatia é a manifestação mais comum da infecção pelo HTLV-1; caracteriza-se por paraparesia espástica progressiva, disfunção vesical e fecal, disfunção sexual, dor lombar, e sintomas e sinais sensitivos em membros inferiores, como perda da sensibilidade proprioceptiva e dor neuropática [53-54]. Manifestações menos frequentes incluem: sinais cerebelares, atrofia e neurite óptica, nistagmo e redução dos reflexos aquilianos. Os membros superiores geralmente não são fonte de queixa do paciente, porém há, na maioria dos pacientes, hiperreflexia. Alguns pacientes podem apresentar manifestações não neurológicas, como uveíte, alveolite pulmonar, artrite e síndrome de Sjögren [54]. O curso da doença é lento, com a maioria dos pacientes ficando dependente de cadeira de rodas 20 anos após o início dos sintomas [55].

O diagnóstico é realizado através da presença dos sintomas típicos da doença, presença de antígenos ou anticorpos no sangue e líquido cefalorraquidiano dos pacientes. É necessário excluir diversas doenças que podem apresentar quadro clínico idêntico à mielopatia pelo HTLV-1, já que a presença de sorologia positiva nem sempre leva à doença neurológica [53,54,56].

Não há terapia que impeça a deterioração neurológica dos pacientes [54]; diversas modalidades de tratamentos foram testadas, porém a maioria com estudos abertos ou com resultados modestos [54-57]. Para a maioria dos pacientes, o manejo é sintomático, baseado em tratamento fisioterápico, uso de apoio para a marcha e fármacos para disfunção vesical, espasticidade e dor.

3. Referências utilizadas na revisão da literatura

1. Byrne TN, Waxman SG - Paraplegia and Spinal Cord Syndromes. In: Bradley WG, Daroff RB, eds. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004: 351-366.
2. Masur H, Papke K - Scales and Scores in Neurology: Quantification of Neurological Deficits in Research and Practice. Stuttgart: Thieme, 2004.
3. Hobart J, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *Lancet Neurology* 2007;**6**:1094-1105.
4. International Classification of impairments, disabilities and handicaps: a manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva, World Health Organization, 1980.
5. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva, World Health Organization, 2001.
6. Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para a Família de Classificações Internacionais, organizador. CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2003.
7. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Quality of Life Research* 2002;**11**:193-205.

8. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology* 2007;**60**:34-42
9. DeVellis RF. Classical Test Theory. *Medical Care* 2006;**44**:S50-S59.
10. Maynard FM Jr., Bracken MB, Creasey G, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord* 1997;**35**[5]:266-274.
11. Lindermann U, Nicolai S, Beische D, et al. Clinical and Dual-Tasking Aspects In Frequent and Infrequent Fallers with Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders* 2010;**25**(8):1040-1046.
12. Borroni B, Alberici A, Agosti C, Cosseddu M, Padovani A. Pattern of behavioral disturbances in corticobasal degeneration syndrome and progressive supranuclear palsy. *International Psychogeriatrics* 2009;**21**(3):463-468.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;**33**:1444-1452.
14. Yanenobu K, Abumi K, Negata K, et al. Interobserver and Intraobserver Reliability of the Japanese Orthopaedic Association Scoring System for Evaluation of Cervical Compression Myelopathy. *Spine* 2001;**26**:1890-1895.
15. Osame M - Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner WA, ed. *Human Retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press, 1990:191-197.

16. Fatemi A, Smith SA, Dubey P, et al. Magnetization transfer MRI demonstrates spinal cord abnormalities in adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2005;**64**:1739-1745.
17. Dubey P, Fatemi A, Barker PB, et al. Spectroscopic evidence of cerebral axonopathy in patients with “pure” adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 2005;**64**:304-310.
18. Pillion JP, Kharkar S, Mahmood A, Moser H, Shimizu H. Auditory brainstem response findings and peripheral auditory sensitivity in adrenoleukodystrophy. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;**247**:130-137.
19. Olindo S, Cabre P, Lèzin A, et al. Natural History of Human T-lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy. *Archives of Neurology* 2006;**63**:1560-1566.
20. Carod-Artal FJ, Mourão Mesquita H, da Silveira Ribeiro L. Manifestaciones neurológicas y discapacidad em pacientes que padecen mielopatía asociada al HTLV-1. *Neurologia* 2007;**22(0)**:0-0.
21. Araújo AQC, Leite ACCB, Dultra SV, Andrada-Serpa MJ. Progression of neurological disability in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Journal of Neurological Sciences* 1995;**129**:147-151.
22. Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, et al. Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1-Infected Patients and Its Association With Overactive Bladder. *Urology* 2010;**75**:1100-1103.
23. Kuriyama N, Niwa F, Watanabe Y, et al. Evaluation of autonomic malfunction in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009;**150**:131-135.

24. Muniz AL, Rodrigues Jr W, Santos SB, et al. Association of Cytokines, Neurological Disability, and Disease Duration in HAM/TSP Patients. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2006;**64(2-A)**:217-221.
25. Croda MG, Penalva de Oliveira AC, Vergara MPP, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: The results from a 10 years open cohort. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;**262**:133-137.
26. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum No 45. London: Her Majesty's Stationery Office 1976.
27. Nance PW – Management of Spasticity. In: Lin VW, editor-in-chief. *Spinal Cord Medicine – Principles and Practice*. New York: Demos, 2003: 461-476.
28. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965;**14**:61-65.
29. Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *Journal of Pediatrics* 2004;**144**:S27:S3.
30. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Human Genetics* 1999;**105**:151-156.
31. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clage AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *Journal of American Medical Association* 1999; **281**:249-254.

32. Al Sawaf S, Mayatepek E, Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2008;**31**:473-480.
33. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic Resonance Imaging of the Brain, Neck and Cervical Spine in Mild Hunter's Syndrome (Mucopolysaccharidoses Type II). *Clinical Radiology* 1996;**51**:719-723.
34. Khan SA, Sehat K, Calthorpe D. Cervical Cord Compression in an Elderly Patient with Hurler's Syndrome: A Case Report. *Spine* 2003;**16**:E313-E315.
35. Mut M, Cila A, Varli K, Akalan N. Multilevel myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome and review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2005;**107**:230-235.
36. Thorne J, Javadpour M, Hughes DG, Wraith E, Cowie RA. Craniovertebral Abnormalities in Type VI Mucopolysaccharidoses (Maroteaux-Lamy Syndrome). *Neurosurgery* 2001;**48**:849-853.
37. Gaitini L, Fradis M, Vaida S, et al. Failure to control the airway in a patient with Hunter's syndrome. *The Journal of Laryngology and Otology* 1998;**112**:380-382.
38. Dickson P, McEntee M, Vogler C, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy: Successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. *Molecular Genetics and Metabolism* 2007;**91**:61-68.
39. Muñoz-Rojas MV, Horovitz DD, Jardim LB, et al. Intrathecal administration of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase to a MPS VI patient with pachymeningitis cervicalis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010;**99(4)**:346-350.

40. Munoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *American Journal of Medical Genetics A*. 2008; **146a(19)**:2538-44.
41. Desnik RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *Journal of Inherited and Metabolic Diseases* 2004;**27**:385-410.
42. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendation for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European Journal of Pediatrics* 2008;**1167**:267-277.
43. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997; **120**:1485-1508.
44. van Geel BM, Assies J, Wanders RJA, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997; **63**:4-14.
45. Jardim LB, da Silva AC, Blank D, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical course and minimal incidence in South Brazil. *Brain and Development* 2010;**32(3)**:180-190.
46. O'Brien TJ, Gates PG, Byrne E. Symptomatic female heterozygotes for adrenoleukodystrophy: a report of two unrelated cases and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience* 1996;**3(2)**:166-170.
47. Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW. Adrenomyeloneuropathy: A Neuropathologic Review Featuring its Noninflammatory Myelopathy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2000;**59(2)**:89-102.

- 48.van Geel BM, Koelman JHTM, Barth PG, Ongerboer de Visser BW. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: A clinical and electrodiagnostic study. *Neurology* 1996;**46**:112-118.
- 49.Tan E-K, Lim S-H, Chan L-L, Wong M-C, Tan K-P. X-linked adrenoleukodystrophy: spinocerebellar variant. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1999;**101**:137-140.
- 50.Marino S, De Luca M, Dotti MT, Stromillo ML, Formichi P, Galluzzi P. Prominent brain axonal damage and functional reorganization in “pure” adenomyeloneuropathy. *Neurology* 2007;**69**:1261-1269.
- 51.Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: Therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatric Transplantation* 2005;**9(suppl 7)**:55-62.
- 52.Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, et al. Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. *New England Journal of Medicine* 2010;**362(3)**:276-277.
- 53.Araújo AQC, Silva MTT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurology* 2006;**5**:1068-76.
- 54.Oh U, Jacobson S. Treatment of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Toward Rational Targeted Therapy. *Neurologic Clinics* 2008;**26**:781-797.
- 55.Olindo S, Cabre P, Lézin A, et al. Natural History of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy. *Archives of Neurology* 2006;**63**:1560-1566.

56. World Health Organization. Report of the scientific group on HTLV-1 and associated disease, Kagoshima, Japan, December 1988. Available from Manila, Philippines: World Health Organization, March, 1989; *Virus Diseases*. Humana T-Lymphotropic virus type I, HTLV-1. *WHO Weekly Epidemiological Records* 1989;**49**:382-383.
57. Machuca A, Rodés B, Soriano V – The effect of antiretroviral therapy of HTLV infection. *Virus Research* 2001;**78**:93-100.

4. Objetivos

Gerais

- a) Propor e validar uma nova escala (PROMSS), voltada para o acompanhamento e estadiamento das mielopatias progressivas, em especial aquelas que acontecem nos erros inatos do metabolismo;
- b) Trazer subsídios para a validação da escala JOA para o uso nas mucopolissacaridoses e na adrenomieloneuropatia;

Específicos

- a) Estabelecer a confiabilidade intra e interexaminadores das escalas PROMSS e JOA;
- b) Demonstrar a validade externa da PROMSS, usando como critérios externos a EDSS, o Índice de Barthel, a Osame Motor Disability Score e a JOA; e, dentro dos grupos etiológicos, usando como critério externo a idade e a duração da doença dos pacientes;
- c) Demonstrar a validade externa da JOA nas condições em estudo, usando como critérios externos a EDSS, o Índice de Barthel e a Osame Motor Disability Score; e, dentro dos grupos etiológicos, usando como critério externo a idade e a duração da doença dos pacientes.

5. Artigo científico em inglês

The study of progressive myelopathies through JOA and a new scale, PROMSS

Raphael M. Castilhos, MD ^{1, 3}, Deborah Blank, MD ³, Laura B. Jardim, MD PhD^{1, 2, 3}

¹ Post-graduation Program in Medical Sciences and ² Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ³ Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Laura B. Jardim,

Medical Genetics Service,

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-903 Porto Alegre, Brazil

Phone (55) (51) 33598011

Fax (55) (51) 33598010

e-mail: ljardim@hcpa.ufrgs.br

- Keywords: clinical scales; JOA; PROMSS; mucopolysaccharidoses; mucopolipidoses; adrenomyeloneuropathy; progressive myelopathies

To be submitted to the European Journal of Neurology

The study of progressive myelopathies through JOA and a new scale, PROMSS

Abstract

Progressive myelopathies can be secondary to inborn errors of metabolism (IEM) such as mucopolysaccharidosis (MPS), mucopolysaccharidoses (ML), and adrenomyeloneuropathy (AMN). The available scale, that of the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score, was validated only for degenerative vertebral diseases. **Aims:** to propose a new scale addressing progressive myelopathies, and to present validating data on JOA in these diseases. **Methods:** A new scale was constructed, called the “Progressive Myelopathy Severity Score System” (PROMSS), going from zero to 100, and covering motor disability (50% of the scale), sphincter dysfunction (20%), spasticity (10%), and sensory losses (20%). Inter- and intra-rater reliability were tested. External validation was tested by applying JOA, EDSS (Expanded Disability Status Scale), the Barthel index and the Osame Motor Disability Score. **Results:** 38 patients - 17 AMN, 3 MPS I, 3 MPS IV, 2 MPS VI, 2 ML and 11 patients with HTLV-1 infection -were entered into the study. The mean (sd) PROMSS and JOA scores were 74.6(11.4) and 12.4(2.3). Strong construct validity for PROMSS (Spearman’s rank test with: JOA: $r = 0.84$, $p < 0.0001$; EDSS: $r = -0.83$, $p < 0.0001$; Barthel: $r = 0.56$, $p < 0.002$; Osame: $R = -0.94$, $p < 0.0001$) and reliability (intra-rater: $r = 0.83$; $p < 0.0001$; inter-rater: $r = 0.94$, $p < 0.0001$) were demonstrated. The metric properties of JOA were similar to those found in PROMSS. **Discussion:** Several clinimetric requirements were met for both scales, PROMSS and JOA. Responsiveness was lacking; a longer periods is

needed between assessments. Since PROMSS has a wider range, it may be useful for follow-up studies on IEM myelopathies.

Introduction

Lesions of the spinal cord are characterized by sensory, motor and autonomic changes. Clinical presentations vary, to include any combination of strength and sensory loss, hyperactive stretch reflexes and sphincter abnormalities. The resulting symptoms will depend not only upon the location of the damage, but also upon the rapidity of the progression of the underlying disease. As a result, myelopathies can be divided into static and progressive disorders, with very different clinical courses and etiologies [1].

Among other causes, some inborn errors of metabolism (IEM) may cause progressive myelopathies, such as mucopolysaccharidoses (MPS) [2-3], mucopolipidoses (ML) [4], and adrenomyeloneuropathy (AMN) [5]. At least two mechanisms might be involved.

In MPS and ML, spinal cord compression is the main underlying mechanism, which can be secondary to (a) vertebral abnormalities (hypoplasia or absence of the odontoid process, or spondylolisthesis, due to ligamentous laxity) or to (b) infiltration of surrounding soft tissue structures, also termed pachymeningitis cervicalis, by undegraded glycosaminoglycans [6-7]. In contrast, the myelopathy associated with AMN is primarily due to an axonal degeneration, with spinal cord atrophy [8].

Several scales have been developed to measure the stage of disability or disease in a number of pathologies involving the spinal cord. Some scales have addressed non-progressive diseases, such as vascular or traumatic lesions. This is the case with the American Spinal Injury Association (ASIA) scale [9]. Other scales were designed to encompass some aspects of progressive spinal cord diseases, such as those related to auto-immune, viral or compressive etiologies [10-11]. Nevertheless, none of them were specifically developed for the progressive involvement of both ascending and descending tracts of the spinal cord in IEM. The well known Japanese Orthopaedic Association (JOA) Score [12] was developed to evaluate patients with degenerative cervical compression. JOA is presently used in clinical trials on mucopolysaccharidosis [Dickson, personal communication], although the disability profile of these patients is most probably different from those with degenerative vertebral diseases. The widely used Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Kurtzke Functional Systems Scores (FSS) were developed to follow patients with multiple sclerosis. For that reason, EDSS and FSS include aspects unrelated to the spinal cord, such as the assessment of cerebellar, brain stem, visual and cerebral functions. In spite of the fact that they never have been validated for these purposes, EDSS and FSS were used to follow patients with Human T cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) myelopathy [13-14]. We have recently used EDSS to follow the progress of MPS I and MPS VI patients under intrathecal therapy [15-16].

In order to deal with this deficiency, our aims were (a) to present some validation data on JOA in MPS and AMN; and (b) to propose a new clinical scale tailored to progressive myelopathies in general, aimed at providing a better responsiveness. We report on the reliability and validity of the new scale in patients with myelopathies caused by mucopolysaccharidosis, adrenomyeloneuropathy and HTLV-1 infection.

Methods

Construction of the new scale

A disease severity scoring system was built, called the “Progressive Myelopathy Severity Score System” (PROMSS) (**Suppl Mat. E-1**). We aimed to include the majority of symptoms of spinal cord long tract involvement. At the same time, in order to facilitate acceptance and feasibility, several partial scales that are well established in clinical practice, were incorporated into PROMSS. For these two reasons, PROMSS may be seen as a “scoring system”. PROMSS varied between zero (total disability) to 100 (normal) and covered the following domains: “motor disability reported” and “examined”, “sphincter dysfunction”, and “presence of spasticity and hyperreflexia “, and of “sensory losses”.

Two domains are subjective and rely on patient (or relative) information: the motor disability and the sphincter dysfunction reported. The “motor disability reported” domain was based on the queries presented by ODSS [17]. The main differences were related to the ascending order of the scale, and to the values. The “sphincter dysfunction” domain was adapted from the related subscore of FSS [11].

The other domains are related to quantitative assessments of the standardized neurological examination. The “motor examined domain” was adapted from the widely used Medical Research Council scale [18]. The “presence of spasticity and hyperreflexia” domain was based on the Ashworth scale [19], to which we added atony and two- or four-limb hyperreflexia as other possible findings. Again, the descending order was another adaptation. In contrast, the “sensory loss” domain was originally developed to be used in PROMSS.

All items were weighted, such that the contributions of each system would be as follows: motor strength, 50%; tonus and stretch reflexes, 10%; sphincter function, 20%; and sensory system, 20%. In order to simplify the scoring, a digital version of the scale was also developed and is freely available (**Suppl. Mat. 2**, and <http://sites.google.com/site/promsscale/> [20]).

Patients and validation procedures

This study was performed between January 2009 and January 2010, and was approved by the ethical committee of our institution. Informed consent was obtained from all study participants, or from their parents or guardians. PROMSS was initially addressed to myelopathies due to certain inborn errors of metabolism (IEM), like MPS and AMN. Since these patients are quite rare, patients with HTLV-1 infection were also included in the study, due to the progressive nature of this disease. Exclusion criteria were the presence of

cognitive involvement or a central nervous system disease causing neurologic dysfunction other than myelopathy. Patients were invited to two consecutive visits to our outpatient clinics. In the first visit, two examiners (RMC and DB) evaluated each patient, in order to test for inter-rater correlations. Ratings for the new scale and for JOA were generated independently by both investigators, and each examiner was blind to the other's score. An additional evaluation (in the second visit) was performed by one of the examiners (RMC) 30 to 45 days after the first examination, in order to evaluate intra-rater reliability. External validation was tested by applying EDSS, the Barthel index [21] and the Osame Motor Disability Score [22], during the second visit. JOA was also considered as an external validation for the new scale.

Statistical Analysis

To test correlations among measures, Pearson's coefficient was employed for continuous variables, and Spearman's rank test was used for ordinal or not normally distributed variables. Inter-rater and intra-rater reliability were expressed through intraclass correlation [23-24]. All tests were two-tailed; p-values less than 0.05 were considered statistically significant. Analyses were performed using SPSS 18.0 for Windows.

Results

Sample characteristics

Thirty-eight (18 males) patients with progressive myelopathies had accepted the invitation to participate in the study by January, 2010. There were 17 cases of AMN, three MPS I patients, three MPS IV patients, two MPS VI patients, two ML patients and 11 patients with HTLV-1 infection. Patients' age, disease onset and disease duration are shown in **Table 1**.

Analysis of PROMSS

PROMSS was easy to administer and required an average of 15 minutes per patient. The mean (range) PROMSS score, in the present sample of cases, was 74.61 (47.5 to 95.5). Scaling characteristics are summarized in **Table 2**. The present sample of patients presented a ceiling effect in PROMSS as well as in the JOA and in Barthel scales, reflecting the inclusion of mild to moderate cases (**Figure 1**).

Distribution of scores among the various diseases under study

There were significant differences in mean \pm sd of PROMSS scores according to the disease, with worse scores in HTLV-1 and in MPS IV (67 ± 15.8 and 67 ± 11 , respectively, $p = 0.038$, ANOVA) (**Figure 2**). All the scales under study were evaluated for each disease separately, namely: AMN, MPS/ML, and HTLV-1. In the MPS/ML subgroup, an association between Barthel scale and age was found ($r = 0.89$, $p = 0.04$).

Reliability: inter- and intra-rater tests

The intra-class correlation between the two examiners (blinded to each other) was very high ($r = 0.96$, CI: 93-98). Moreover, a high intra-class correlation was also found between the first and the second PROMSS, performed by the same examiner, with a 30- to 45-day interval ($r = 0.84$, CI: 0.64-0.90) (**Table 2**).

External validity

By using Spearman's rank test, PROMSS showed a good correlation with JOA ($r = 0.81$, $p < 0.0001$), EDSS ($r = - 0.85$, $p < 0.0001$) and the Osame Motor Disability Score ($r = - 0.89$, $p < 0.0001$). Although significant ($p < 0.001$), the

correlation with the Barthel scale was only moderate ($r = 0.58$) (**Table 2** and **Figure 3**).

Since six different disorders were included in this study, the main accepted factors of disease severity, such as disease duration and stage reached, could not be used to test external validity. Although PROMSS seemed to be associated with the disease duration of the two largest groups of patients – AMN and HTLV-1 –, no significance was achieved (**Figure 4**).

Analysis of JOA

JOA was also easy to administer and required an average of 10 minutes per patient. The mean (range) JOA score, in the present sample of cases, was 12.4 (6 to 17). Scaling characteristics are depicted in **Table 2** and **Figure 1**, and were quite similar to the PROMSS characteristics.

MPS IV patients presented more severe mean \pm sd JOA scores than the remaining ones (9.3 ± 3 , $p = 0.035$, ANOVA); JOA scores for HTLV-1 patients were not different from the MPS and ML subgroups, as was seen in the PROMSS scores (**Figure 2**).

JOA inter- and intra-rater tests showed high reliability, similar to those found in PROMSS. External validation of JOA included good correlations with Barthel, EDSS and Osame scales (**Table 2**). As already stated, the main accepted factors of disease severity, such as disease duration and stage reached, could not be used to test external validity in the overall sample, due to the heterogeneity of the diseases under study. Therefore, these parameters were compared with JOA inside the disease subgroup HTLV-1, MPS/ML, and AMN. In the AMN subgroup, JOA was associated with disease duration ($r = - 0.59$, $p = 0.02$) (**Figure 4**).

Discussion

Myelopathy is an important cause of disability in some metabolic diseases. In meningeal glycosaminoglycan (GAG) storage secondary to some forms of MPS and ML, patients may present an early onset and substantial neurologic morbidity due to spinal cord compression. In AMN, the spinal cord displays bilateral, usually symmetrical, long tract degeneration in a “dying-back” pattern. Although the mechanism of spinal cord involvement varies, these disorders have in common a relentless progression towards increasing disability.

The available scale for the assessment of cord compression is JOA. JOA was developed to measure the myelopathy caused by cervical spondylotic myelopathy, a disease that usually affects individuals of 50 years of age or older [12]. JOA has not been validated for AMN or for GAG storage diseases [25]. New therapies for metabolic causes of myelopathies are being developed [26-15-16], and a reliable and validated method to measure efficacy is needed. We have presented here some validating data about the use of JOA in cases of IEM, in the hope that this will help to answer this lack. However, JOA has a restricted range, between - 2 and 17 points, and this may raise some concern about its responsiveness during a hypothetical treatment. Therefore, we planned to build up a severity scale with a wider range, including disability information as well.

This study investigated some fundamental metric properties of PROMSS, and our results suggest that this proposed scale would be feasible and consistent. The items used in the scale follow the procedural steps of a standard neurological examination, which increases its content validity and acceptability. By adapting the present scale (PROMSS) to already well-accepted and widely used measurements, we aimed to build a reproducible instrument.

Inter- and intra-observer PROMSS scores correlations were very good, showing that the physicians agree, both in themselves and amongst themselves, when assessing the same patient on the same date (or after 30-45 days) using PROMSS. PROMSS does not require expensive equipment and is widely available to the medical community in general, able to be carried out in an acceptable time. External validation was achieved, since PROMSS correlated very strongly with at least three of the four external variables under study – JOA, Osame and EDSS. A moderate correlation was found between PROMSS and Barthel, where $r = 0.54$. Barthel is well known for its strong ceiling effect and low responsiveness in patients with stroke, multiple sclerosis and from neurorehabilitation units [27-29]. This is probably because most of its items have only two or three response options [30]. Nevertheless, Barthel was never tested in patients with MPS/ML or AMN; the only study that used it in patients with HTLV infection did not measure any clinimetric parameters [31].

Distribution of scores was skewed towards moderate to mild results in several scales studied. This phenomenon was observed in PROMSS, JOA and Barthel scores, and probably reflects a selection bias produced by the exclusion of more severely affected patients. Cognitive involvement may be associated with more severe clinical pictures, at least in patients with MPS and ML[3-32]. Therefore, JOA and PROMSS can be criticized for not being useful in severe, cognitively affected patients. Both JOA and PROMSS rely on subjective information during sensory examination. This can be circumvented by the application of a “reduced-PROMSS scale” (without the sensory subscore) to additional MPS patients with cognitive involvement. In any case, this cannot explain the ceiling effect that occurs in AMN or HTLV-1 patients, either.

In the present sample of patients, the metrical characteristics of JOA were good, and indeed very similar to those found in PROMSS. These results suggest that JOA may be used in IEM patients, and either procedure (JOA or PROMSS) can be chosen to follow these patients. Since JOA is well established, one can argue about the necessity of introducing a new scale. We can reply that PROMSS was devised to have a high responsiveness to changes in the clinical picture. This characteristic needs to be tested in the future after a good period of time has elapsed to allow changes in the clinical picture to emerge. Since PROMSS differs from JOA in its wide range and because it includes a disability domain, we believe it will be useful for follow-up studies on progressive myelopathies.

Acknowledgements

We are grateful to the patients who participated in this study. We also thank Professors Roberto Giugliani and Luiz N.T. Fernandes, and Drs. Carolina F.M. Souza and Cristina B.O.Netto, for selecting several of the patients for this study. This research was supported by the Brazilian funding agencies FIFE-HCPA, CNPq, CAPES, INAGEMP and FAPERGS. Prof. L.B.Jardim is supported by CNPq.

References

1. Byrne TN, Waxman SG – Paraplegia and Spinal Cord Syndromes. In: Bradley WG, Daroff RB, eds. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004: 351-366.
2. Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *Journal of Pediatrics* 2004;**144**:S27-S34.
3. Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery* **47**[1], 223-228. 2000.
4. Carl A, Waldman J, Malone A, et al. Atlantoaxial instability and myelopathy in mucopolipidosis. *Spine* 1991;**16**(2):215-217.
5. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997;**120**:1485-1508.
6. Al Sawaf S, Mayatepek E, Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2008;**31**:473-480.
7. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic Resonance Imaging of the Brain, Neck and Cervical Spine in Mild Hunter's Syndrome (Mucopolysaccharidoses Type II). *Clinical Radiology* 1996; **51**:719-

723.

8. van Geel BM, Assies J, Wanders RJA, et al. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997;**63**:4-14.
9. Maynard FM Jr., Bracken MB, Creasey G, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord* 1997;**35**[5]:266-274.
10. Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy. *Neurology* 1996;**46**:1016-1021.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;**33**:1444-1452.
12. Yanenobu K, Abumi K, Negata K, et al. Interobserver and Intraobserver Reliability of the Japanese Orthopaedic Association Scoring System for Evaluation of Cervical Compression Myelopathy. *Spine* 2001;**26**:1890-1895.
13. Croda MG, Penalva de Oliveira AC, Vergara MPP, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: The results from a 10 years open cohort. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;**262**:133-137.

14. Araújo A de QC, Leite ACCB, Dultra SV, et al. Progression of neurological disability in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Journal of the Neurological Sciences* 1995;**129**:147-151
15. Muñoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *American Journal of Medical Genetics part a* 2008;**146A(19)**:2538-2544.
16. Muñoz-Rojas MV, Horovitz DD, Jardim LB, et al. Intrathecal administration of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase to a MPS VI patient with pachymeningitis cervicalis. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010;**99(4)**:346-350.
17. Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA, et al. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002;**72**:596-601.
18. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum No 45. London: Her Majesty's Stationery Office 1976.
19. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy* 1987;**67**:206-207.
20. <http://sites.google.com/site/promsscale/> (accessed 06/17/2010).

21. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965;**14**:61-65.
22. Osame M - Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner WA, ed. *Human Retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press, 1990:191-197.
23. Weir JP. Quantifying test-retest Reliability Using the Intraclass Correlation Coefficient and the SEM. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2005;**19(1)**:231-240
24. Baumgartner TA. Estimating the Stability Reliability of a Score. *Measurement In Physical Education And Exercise Science* 2000; **4(3)**:175-178.
25. King JT, Tsevat J, Moossy JJ, et al. Preference-based quality of life measurement in patients with cervical spondylotic myelopathy. *Spine* 2004; **29**:1271-1280.
26. Kakkis, McEntee, Vogler, Le, Levy, Belichenko, Mobley, Dickson, Hanson, Passage. Intrathecal enzyme replacement therapy reduces lysosomal storage in the brain and meninges of the canine model of MPS I. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004;**83[1-2]**, 163-174.
27. Kwon S, Hartzema AG, Duncan PW, et al. Disability Measures in Stroke: relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale. *Stroke* 2004;**35(4)**:918-923.

28. Relationship Among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale. *Stroke* 2004;**35**:918-923.
29. Hobart J, Cano S. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: the role of new psychometric methods. *Health Technology Assessment* 2009;**13(12)**.
30. Cano SJ, O'Connor RJ, Thompson AJ, et al. Exploring disability rating scale responsiveness II: Do more response options help? *Neurology* 2006;**67**:2056-2059.
31. Carod-Artal FJ, Mourão Mesquita H, da Silveira Ribeiro L. Manifestaciones neurológicas y discapacidad em pacientes que padecen mielopatía asociada al HTLV-1. *Neurologia* 2007;**22(0)**:0-0.
32. Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, et al. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy syndrome. Case report and review of the literature. *Pediatric Neurosurgery* 2001;**35(1)**:35-38.

List of Tables

Table 1. Clinical characteristics of the included patients

Table 2. Metric properties of PROMSS and JOA

List of Figures

Figure 1 – Distribution of scales used in this study. *Lower row:* distribution according to the disease. In a descending order, A (PROMSS) and B (JOA): AMN, MPS I, MPS IV, MPS VI, ML, and HTLV-1; C (Barthel), D (EDSS) and E (Osame): AMN, MPS I, MPS IV, MPS VI, and HTLV-1.

Figure 2 – Distribution of (A) ages, (B) PROMSS and (C) JOA, according to different diseases under study

Figure 3 – Correlations between PROMSS and other scales under study.

Figure 4 – Correlations between disease duration and PROMSS in (A) and HTLV-1 infection and (B) Adrenomyeloneuropathy; and (C) between disease duration and JOA in Adrenomyeloneuropathy.

List of Supplementary Material

Suppl Mat. E-1 – PROMSS

Disability Subscale			
Arm disability scale – function checklist	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Dressing upper part of body (excluding buttons/zippers)			
Washing and brushing hair			
Turning a key in a lock			
Using knife and fork (spoon – applicable if the patient never uses knife and fork)			
Doing up /Undoing buttons/zippers			
Arm grade			
Normal			15
Minor symptoms or signs in one or both arms but not affecting any of the functions listed			12
Moderate symptoms or signs in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed			9
Severe symptoms or signs in one or both arms preventing at least one but not all functions listed			6
Severe symptoms or signs in both arms preventing all functions listed but some purposeful movements still possible			3
Severe symptoms and signs in both arms preventing all purposeful movements			0
Leg disability scale – function checklist	No	Yes	Not applicable
Do you have any problem with walking?			

Do you use a walking aid?				
How do you usually get around over about 10 meters?				
Without aid				
With one stick or crutch or holding someone's arm				
With two sticks or crutches or one stick or crutch and holding someone's arm				
With a wheelchair				
If you use a wheelchair, can you stand and walk a few steps with help?				
If you are restricted to bed most of the time, are you able to make some purposeful movement?				
Leg grade				
Walking is not affected			15	
Walking is affected but may walk independently away from home			12	
Usually uses unilateral support to walk away from home			9	
Usually uses bilateral support to walk away from home			6	
Usually uses wheelchair away from home, but able to stand and walk few steps with help			3	
Restricted to wheelchair, unable to stand or walk a few steps even with help			0	
Overall subscore: Arm grade + Leg grade			30	
Strength subscale				
Arm Strength	Elbow flexion		Shoulder abduction	
	R	L	R	L
Normal	2,5	2,5	2,5	2,5

Muscle strength is reduced but muscle contraction can still move joint against resistance	2	2	2	2	
The joint can be moved against gravity only with the examiner's resistance completely removed	1,5	1,5	1,5	1,5	
Muscle can move only if the resistance of gravity is removed	1	1	1	1	
Only a trace or flicker of movement is seen or felt	0,5	0,5	0,5	0,5	
No movement is observed	0	0	0	0	
Leg strength	Knee flexion		Hip flexion		
	R	L	R	L	
Normal	2,5	2,5	2,5	2,5	
Muscle strength is reduced but muscle contraction can still move joint against resistance	2	2	2	2	
The joint can be moved against gravity only with the examiner's resistance completely removed	1,5	1,5	1,5	1,5	
Muscle can move only if the resistance of gravity is removed	1	1	1	1	
Only a trace or flicker of movement is seen or felt	0,5	0,5	0,5	0,5	
No movement is observed	0	0	0	0	
Overall subscore	20				
Sensibility subscale					
Arm score					
Proofs	Criteria	R		L	
		No	Yes	No	Yes
Vibratory sensation in wrist and elbow	< 11 sec in any area	1	0	1	0
Using a needle: discrimination between tip and blunt end of needle; 10 repeats External side of forearm	> 2 mistakes out of 10	1	0	1	0

Hand		1	0	1	0
Using two plastic cup of water: discrimination between cold (10°C) and warm (40-60°C) water. 10 repeats in the forearm	> 2 mistakes	1	0	1	0
Arthrestesia (thumb). 10 repaets	> 2 mistakes	1	0	1	0
Leg score					
Proofs	Criteria	R		L	
		No	Yes	No	Yes
Vibratory sensation in first toe and knee	< 11 sec in any area	1	0	1	0
Using a needle: discrimination between tip and blunt end of needle. 10 repeats	> 2 mistakes out of 10	1	0	1	0
External side of thigh					
Foot		1	0	1	0
Using two plastic cups of water: discrimination between cold (10°C) and warm (40-60°C) water. 10 repeats on the external side of the leg.	> 2 mistakes	1	0	1	0
Arthrestesia (first toe). 10 repeats	> 2 mistakes	1	0	1	0
Overall subscore: Arm score + Leg score				20	
Tonus subscale					
		Arms		Legs	
		R	L	R	L

No increase in muscle tone	2,5	2,5	2,5	2,5
Slight increase in tone giving a "catch" when affected part is moved in flexion or extension.	2	2	2	2
More marked increase in tone but affected part is easily flexed.	1,5	1,5	1,5	1,5
Considerable increase in tone; passive movement difficult	1	1	1	1
Affected part is rigid in flexion or extension	0,5	0,5	0,5	0,5
Atonia	0	0	0	0
Hyperreflexia in all four limbs	-5			
Hyperreflexia in legs only	- 2,5			
Overall subscore: sum of scores for all four limbs				10
Sphincter subscale				
Normal				20
Mild urinary hesitance, urgency or retention				16
Moderate hesitance, urgency, retention of bowel or bladder, or rare urinary incontinence (intermittent self-catheterization, manual compression to evacuate bladder, or finger evacuation of stool)				12
Frequent urinary incontinence				8
In need of almost constant catheterization (and constant use of measures to evacuate stool)				4
Loss of bowel and bladder function				0
Overall subscore				20
PROMSS score				

Disability	30
Strength	20
Sensibility	20
Tonus	10
Sphincter	20
Total Score	100

Table 1. Clinical characteristics of the included patients

	Number of patients	Gender (male/female)	Age at examination Mean ± SD (95% CI) (years)	First complaint of cord compression (all in lower limbs)		Cord compression Mean ± SD (95% CI) (years)	
				Loss of strength	Sensory losses	Onset	Duration
AMN	17	5/12	43,1 (38,4 – 47,8)	8/17	9/17	36,5 (31,1 – 41,9)	6,6 (3,5 – 9,77)
MPS I	3	1/2	18 (11-22) ^b	3/3	0/3	9,6 (6-12) ^b	8,33 (5-10) ^b
MPS IV	3	3/0	17,3 (12-26) ^b	3/3	0/3	12,3 (7-20) ^b	5 ^a
MPS VI	2	2/0	13 (10-16) ^b	2/2	0/2	7,5 (5-10) ^b	5,5 (5-6) ^b
ML	2	2/0	28 (16-40) ^b	½	1/2	21,5(8-35) ^b	6,5 (5-8) ^b
HTLV-1	11	6/5	60,09 (56,1 – 64)	11/11	0/11	45,7(40,1-51,2)	14,3 (10,4-18,2)
Overall group	38	18/20	41,6 (35,8 – 47,4)	28/38	10/38	32,8 (27,5 – 38)	8,8 (6,7-10,8)

^a: Disease duration was the same in all patients ^b: minimum and maximum values

Table 2. Metric properties of PROMSS and JOA

	PROMSS	JOA
Mean score	74.61	12.4
Standard deviation	12.04	2.3
Median score	73.7	12
S.E.M.	1.95	0.4
Possible score range	0 to 100	- 2 to 17
Observed score range	47.5 to 95.5	6 to 17
Inter-rater reliability (inter-class correlations)	0.96***	0.92***
Intra-rater reliability (inter-class correlations)	0.84***	0.88***
Correlation with external variables		
<i>JOA</i> ^a	0.81 ***	----
<i>Barthel index</i> ^a	0.58 **	0.67***
<i>EDSS</i> ^a	-0.85 ***	-0.77***
<i>Osame Motor Disability Score</i> ^a	-0.89 ***	-0.87***

^aSpearman's rho.

*p < 0.05; **p < 0.001; ***p < 0.0001.

Figure 1 – Distribution of scores obtained in this study, in (a) PROMSS, (b) JOA, (c) Barthel, (d) EDSS, and (e) Osame scores. Lower row: score distribution according to each disease under study.

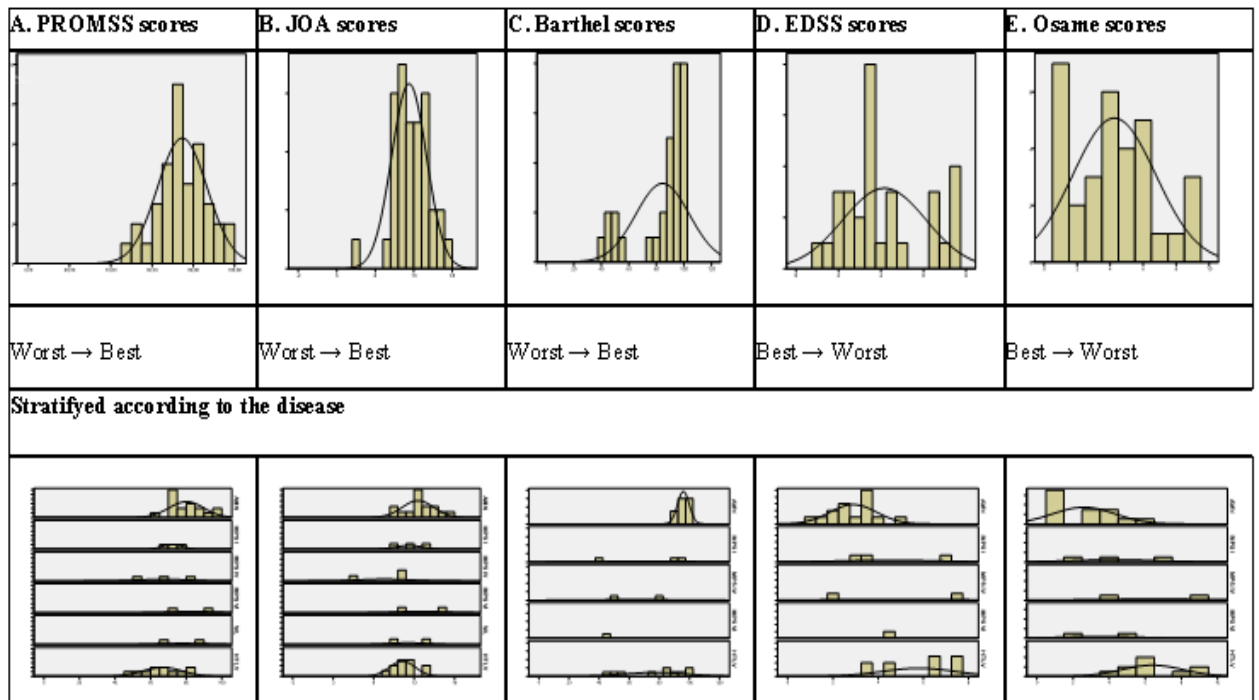


Figure 2 – Distribution of (A) age at onset, (B) PROMSS and (C) JOA scores, according to the different diseases under study. Boxes represent mean, sd, and range.

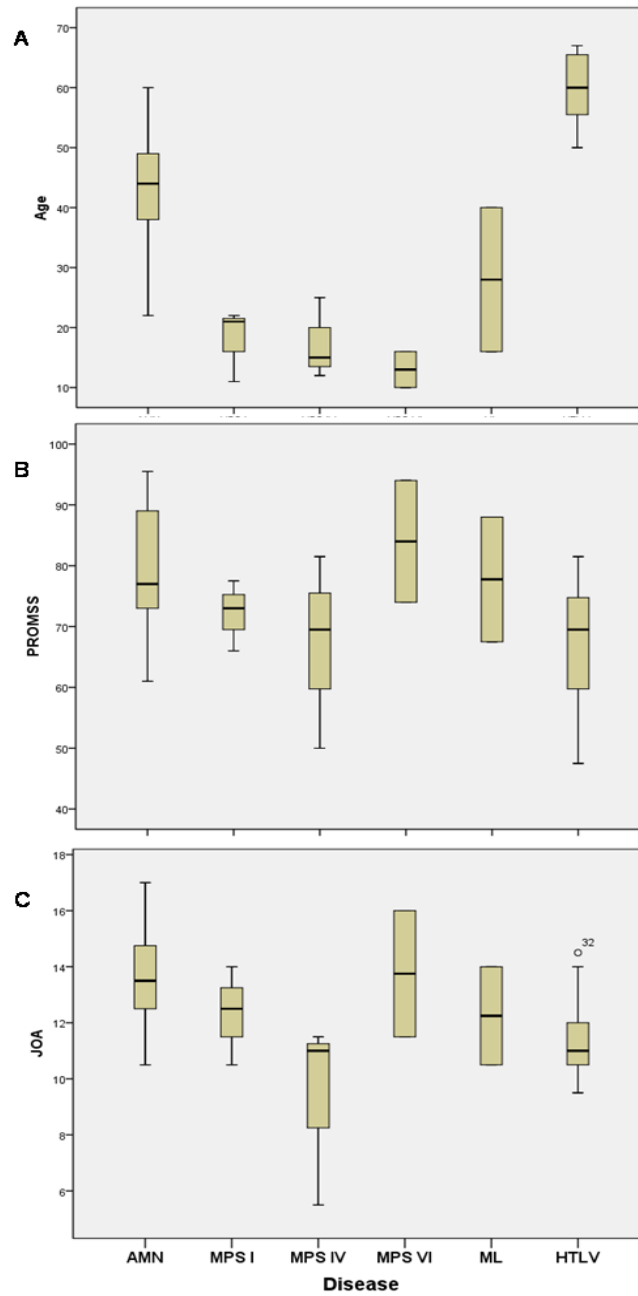


Figure 3 – Correlations between PROMSS and other scales under study.

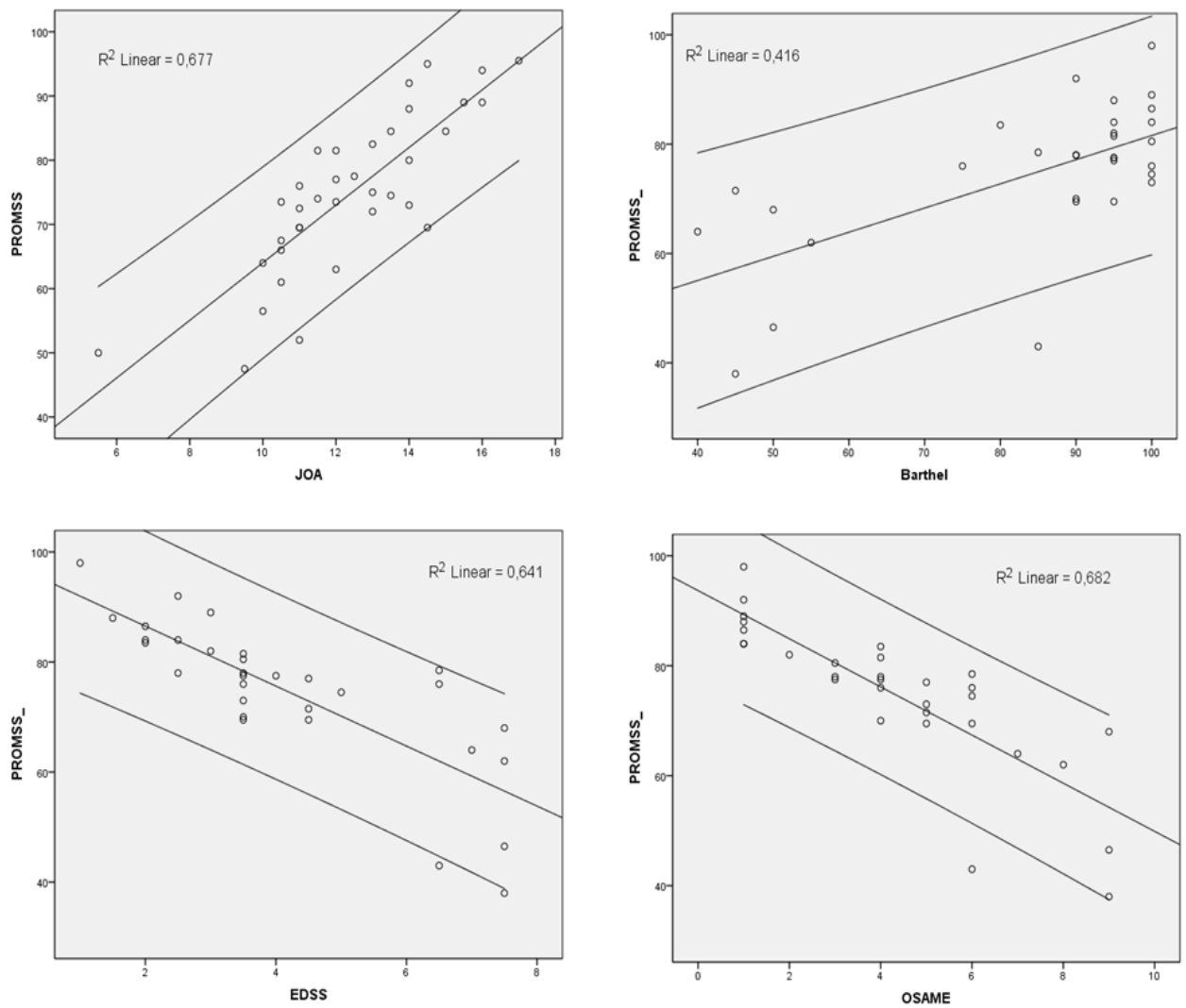
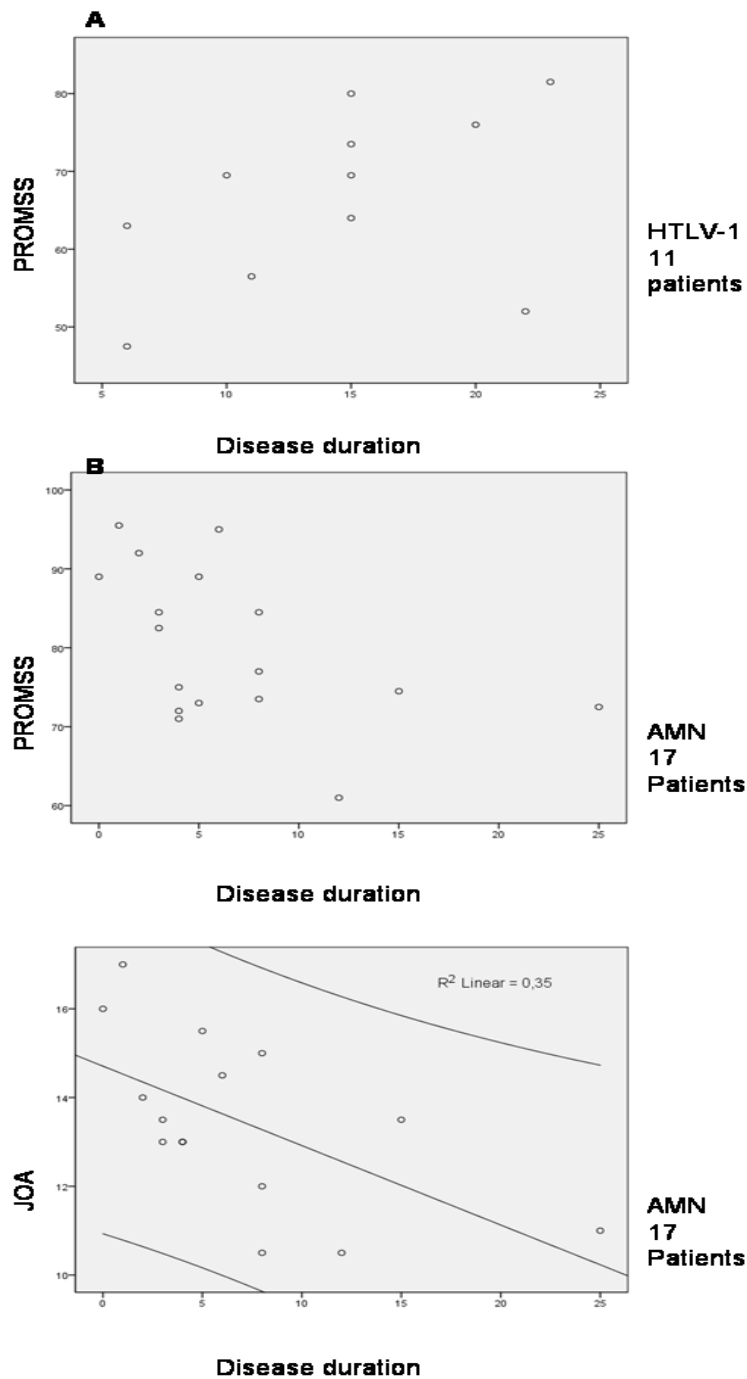


Figure 4 – Correlations between disease duration and PROMSS in (A) HTLV-1 infection and (B) Adrenomyeloneuropathy; and between (C) disease duration and JOA in Adrenomyeloneuropathy.



6.Considerações finais

A construção de uma Escala de Gravidade da Doença (Disease Severity Score System – DS3) aplicável às mielopatias decorrentes dos EIM foi a nossa meta principal com o presente estudo.

Um DS3 tem o objetivo de incluir em uma mesma escala os principais grupos de sintomas e sinais causados pela doença, além da quantificação da percepção da doença pelo paciente. Isso é útil por diversas razões: a inclusão de vários domínios aumentaria a capacidade da escala de detectar pequenas alterações na evolução da doença (melhora ou piora); pode-se estabelecer “pesos” para os diversos domínios, segundo a capacidade de cada item de causar disfunção para o paciente. E, por fim, em uma escala com muitos ítems, a presença do erro randômico é muito menor do que em uma escala de ítems simples.

Na escala PROMSS, os domínios se referem respectivamente à força – medida através da incapacidade relatada e também do prejuízo medido -, ao estado do tônus muscular, à sensibilidade e ao controle esfinteriano.

A seguir, expandiremos alguns comentários sobre a nova escala e também sobre a validação da JOA. Apresentaremos as dificuldades encontradas e também as soluções planejadas para dar uma resposta a elas.

Análise da PROMSS

A escala que construímos foi fácil de administrar e levou em média, para a sua aplicação, 15 minutos por paciente. A média dos escores da PROMSS foi de 74,61 (47,5 a 95,5). A inclusão de casos leves e moderados foi o responsável pela tendência a um efeito ceiling observado nessa escala e também na JOA e Barthel. O efeito ceiling, habitualmente, é definido como 15% ou mais dos pacientes atingindo o máximo valor possível da escala. Embora não tenhamos chegado a isso, é visível a tendência dos valores estarem mais concentrados na parte da direita da escala (valores maiores).

A confiabilidade foi avaliada através das confiabilidades intra e interexaminadores, ambas avaliadas com a estatística *intraclass correlation*. A confiabilidade intraexaminador foi elevada: $r = 0,96$, CI: 93-98. Na interexaminador, o resultado foi de: $r = 0,84$, CI: 0,64-0,90. Ambas foram acima do ponto de corte de 0,7, habitualmente usado para garantir qualidade na validação de escalas.

A validação foi realizada através de comparação com outras escalas que, apesar de não terem sido construídas para avaliação dessas doenças (MPS, AMN), são usadas frequentemente. A PROMSS tem boa correlação positiva com a JOA: $r = 0,81$, $p < 0.0001$; boa correlação negativa com a OMDS ($r = -0,89$, $p < 0.0001$) e com EDSS ($r = -0,85$, $p < 0.0001$). Com o índice de Barthel a correlação, apesar de estatisticamente significativa, foi fraca: $r = 0,58$ ($p < 0,001$).

Já que incluímos seis doenças diferentes no estudo, não foi possível a validação externa com duração e estágio da doença, apesar de a PROMSS parecer estar associada com duração da doença nos dois maiores grupos de doentes: AMN e HTLV-1.

Análise da JOA

A escala JOA também foi fácil de administrar e consumiu pouco tempo para cada paciente, em média 10 minutos. A médias dos escores, para todas as doenças, foi 12,4 (6 a 17). Os resultados encontrados foram muito semelhantes com a da PROMSS: confiabilidade intraexaminador (0,88, $p < 0,0001$) e interexaminador (0,92, $p < 0,0001$). A correlação com as escalas usadas para validação externa for similar também à PROMSS: Barthel (0,67, $p < 0,0001$), EDSS (- 0,77, $p < 0,0001$) e OMDS (- 0,87, $p < 0,0001$).

Assim como na PROMSS, os principais fatores de gravidade de doença, duração e estágio da doença, não puderam ser usados para validação externa em virtude da heterogeneidade das doenças em estudo.

Em resumo, as escalas PROMSS e JOA cumpriram os principais critérios clinimétricos exigidos para a validação de uma escala: confiabilidade e validade de construto e conteúdo.

Problema 1. A amostra

Conseguimos recrutar apenas 38 pacientes (18 homens) durante o ano em que esse estudo transcorreu. Esse número esteve aquém do n desejado de 50 casos. Já desde o princípio, incluímos os casos com HTLV-1 no estudo, ainda que a natureza da condição fosse muito diferente das demais doenças estudadas. Assim o fizemos, baseados em duas considerações. A primeira delas é que já imaginávamos ser difícil recrutarmos 50 casos de mielopatias devidas a EIM, residentes em Porto Alegre e nas cercanias, em apenas um ano. Perante a necessidade de chegarmos a uma amostra com poder estatístico, elegemos uma condição não genética, mas que cursava com uma mielopatia intrínseca (não óssea) progressiva. Essa doença era a mielopatia pelo HTLV-1. A segunda consideração era a de que o estudo já incluía doenças que afetavam grupos etários distintos – as doenças lisossômicas (MPSs e MLs) envolvendo algumas crianças e jovens e a AMN, apenas adultos – e que tinham diferentes patogêneses das suas mielopatias – as lisossômicas mais com depósito meníngeo e a AMN com degeneração axonal. Recrutamos 17 AMN, 3 MPSI, 3 MPSIV, 2 MPSVI, 2 ML e 11 HTLV-1. Houve diferenças significativas na média e desvio-padrão das idades e dos valores de todas as escalas estudadas em cada doença, com os valores mais baixos da PROMSS, por exemplo, nos pacientes com HTLV-1 (67 ± 15.8) e MPSIV (67 ± 11). Essas diferenças foram bem vindas, ao final, pois aumentaram a distribuição dos escores obtidos em todas as escalas.

Problema 2 – A responsividade das escalas e a potencial vantagem da PROMSS frente à JOA

Como já discutido anteriormente, para validarmos a PROMSS e JOA deveríamos cumprir alguns critérios clinimétricos, quais sejam: confiabilidade e validade. A responsividade não foi avaliada nesse estudo, embora seja uma das características clinimétricas mais importantes de uma escala voltada aos estudos de história natural e aos ensaios clínicos de uma condição. Conceitua-se como responsividade a capacidade de uma escala de detectar alterações clinicamente importantes ao longo do tempo, mesmo que essas alterações sejam pequenas. Em relação à potencial responsividade das escalas estudadas, consideramos o que segue. A PROMSS tem um elastério maior do que o da JOA, pois varia de zero a 100, enquanto a JOA varia de - 2 a 17. Finalmente, o domínio da sensibilidade é mais detalhadamente testado na PROMSS. Por essas razões imaginamos que a responsividade da PROMSS será melhor que a JOA para as MPSs e a AMN. Infelizmente, não foi possível avaliar a responsividade nesse estudo, realizado no âmbito de um Mestrado, em virtude de necessitarmos de um intervalo de tempo maior entre as avaliações; intervalo que fosse suficiente para que o exame físico dos pacientes mudasse e para que essa alteração fosse ou não detectada pelas escalas.

A solução será repetirmos essas escalas nos mesmos 38 indivíduos, doze meses após as suas últimas avaliações. Esse seguimento está planejado e resultará em uma comunicação científica adicional.

Problema 3 – A aplicação da PROMSS e da JOA apenas nos casos com cognição preservada

Como nossa escala contém um domínio de sensibilidade que necessita colaboração dos pacientes, excluimos aqueles com algum déficit cognitivo, como é o caso dos pacientes com MPS I forma Hurler ou MPS II forma grave. Como a gravidade da mielopatia, ao menos nas mucopolissacaridoses, parece estar relacionada com o declínio cognitivo, é muito possível que tenhamos excluído os pacientes com mielopatias mais graves.

Para testar essa possibilidade e para tentar obter uma amostra de casos examinados com uma distribuição de escores PROMSS mais próxima da distribuição em sino, pretendemos aplicar, no futuro, uma escala PROMSS “reduzida”, na qual se exclui o domínio de sensibilidade. Já examinamos essa possibilidade na amostra atual e observamos não haver grande modificação dos parâmetros da escala (dados não apresentados). Entretanto, a validação eventual de uma “PROMSS-reduzida” poderá ser muito útil, ao tornar a escala aplicável para os pacientes com déficit cognitivo.

7. Anexos

ASIA Impairment Scale

ASIA IMPAIRMENT SCALE

- A = Complete:** No motor or sensory function is preserved in the sacral segments S4-S5.
- B = Incomplete:** Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-S5.
- C = Incomplete:** Motor function is preserved below the neurological level, and more than half of key muscles below the neurological level have a muscle grade less than 3.
- D = Incomplete:** Motor function is preserved below the neurological level, and at least half of key muscles below the neurological level have a muscle grade of 3 or more.
- E = Normal:** motor and sensory function are normal

CLINICAL SYNDROMES

- Central Cord
- Brown-Sequard
- Anterior Cord
- Conus Medullaris
- Cauda Equina

STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY

		MOTOR		LIGHT TOUCH		PIN PRICK		SENSORY	
		R	L	R	L	R	L	KEY SENSORY POINTS	
C2									
C3									
C4									
C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow flexors						
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wrist extensors						
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow extensors						
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Finger flexors (distal phalanx of middle finger)						
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Finger abductors (little finger)						
T2									
T3									
T4									
T5									
T6									
T7									
T8									
T9									
T10									
T11									
T12									
L1									
L2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hip flexors						
L3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Knee extensors						
L4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ankle dorsiflexors						
L5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Long toe extensors						
S1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ankle plantar flexors						
S2									
S3									
S4-5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Voluntary anal contraction (Yes/No)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Any anal sensation (Yes/No)	

TOTALS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	=	<input type="checkbox"/>	MOTOR SCORE	(MAXIMUM) (50) (50) (100)
TOTALS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	<input type="checkbox"/>	PIN PRICK SCORE	(MAXIMUM) (58) (58) (58) (58) (max: 112)
			-	<input type="checkbox"/>	LIGHT TOUCH SCORE	(max: 112)

NEUROLOGICAL LEVEL <small>The most caudal segment with normal function</small>	SENSORY R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/>	COMPLETE OR INCOMPLETE? <input type="checkbox"/> <small>Incomplete = Any sensory or motor function in S4-S5</small>	ZONE OF PARTIAL PRESERVATION R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> <small>Caudal extent of partially innervated segments</small>
	MOTOR R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/>	ASIA IMPAIRMENT SCALE <input type="checkbox"/>	MOTOR R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/>

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)

0	Exame neurológico normal (todos os sistemas funcionais (SF) grau 0; cerebral grau 1 aceitável)
1	Sem incapacidade (1 SF grau 1)
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)
2	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
3	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF ($\frac{3}{4}$ SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros grau 0 ou 1)
4	Deambulação plena, até 500 metros sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros grau 0 ou 1)
4,5	Deambulação plena, até 300 metros sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros grau 0 ou 1)
5	Deambulação até 200 metros sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (1 SF grau 5, outros grau 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4)
5,5	Deambulação até 100 metros sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4)
6	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (2 SF grau 3+)
6,5	Assistência bilateral (mais que 2 SF 3+)
7	Não anda 5 metros mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (mais que 1 SF grau 4+; ou piramidal grau 5 isoladamente)
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito a cadeira de rodas. Necessita

	de ajuda para transferir-se (mais que 1 SF grau 4+)
8	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções do autocuidado; bom uso dos braços (combinações de vários SF graus 4+)
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (combinações de vários SF grau 4+)
9	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar e comer (equivalente é a maioria dos SF grau 4+)
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (quase todos os SF grau 4+)
10	Morte por Esclerose Múltipla

Kurtzke Functional Systems Scores (FSS)

Funções Piramidais

0	Normal
1	Sinais anormais sem incapacidade motora
2	Incapacidade mínima
3	Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
4	Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
5	Paraplegia, hemiplegia, ou quadriparesia acentuada
6	Quadriplegia
X	Desconhecido

Funções cerebelares

0	Normal
---	--------

1	Sinais anormais sem incapacidade
2	Ataxia discreta em qualquer membro
3	Ataxia moderada do tronco ou de membros
4	Ataxia grave em todos os membros (maioria dos movimentos é muito difícil)
5	Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia
X	Desconhecido

Funções do tronco cerebral

0	Normal
1	Somente sinais anormais
2	Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
3	Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos
4	Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
5	Incapacidade de deglutir ou falar
X	Desconhecido

Funções sensitivas

0	Normal
1	Diminuição da sensibilidade vibratória ou estereognosia somente em 1 ou 2 membros
2	Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros
3	Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta do tato ou dor e/ou diminuição de toda a propriocepção em 3-4 membros.
4	Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da

	propriocepção em mais de 2 membros
5	Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
6	Anestesia da cabeça para baixo
X	Desconhecido

Funções vesicais e fecais

(baseado na pior função, seja vesical ou fecal)

0	Normal
1	Sintomas urinários sem incontinência
2	Hesitação, urgência ou retenção vesical ou fecal moderada; ou incontinência urinária rara
3	Incontinência urinária frequente
4	Necessita cateterização quase constante
5	Perda da função vesical
6	Perda das funções vesical e fecal
X	Desconhecido

Funções visuais

0	Normal
1	Escotomas com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
2	Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
3	Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
4	Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
5	Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou

	menor que 20/60
6	Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
X	Desconhecido

Funções mentais

0	Normal
1	Alterações apenas do humor
2	Diminuição discreta da mentação
3	Diminuição moderada da mentação
4	Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
5	Demência ou grave síndrome cerebral crônica
X	Desconhecida

Medical Research Council scale

0	Sem movimentos visíveis. Plegia.
1	Esboço de contração visível ou palpável mas sem movimento.
2	Movimenta a articulação, não vence a gravidade.
3	Movimentos contra a gravidade, não vence a resistência.
4	Movimentos ativo contra gravidade e resistência.
5	Força normal.

Escala modificada de Ashworth

0	Nenhum aumento no tônus muscular.
1	Leve aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão momentânea ou por resistência mínima, no final da amplitude de movimento articular, quando a região é movida em flexão ou extensão.
1+	Leve aumento do tônus muscular, manifestado por tensão abrupta, seguida de resistência mínima em menos da metade da amplitude de movimento articular restante.
2	Aumento mais marcante do tônus muscular, mas a região é movida facilmente.
3	Considerável aumento do tônus muscular; o movimento passivo é difícil.
4	Parte afetada rígida em flexão ou extensão.

Índice de Barthel

Como você realiza as suas refeições?

10	Independente. Capaz de comer por si só em tempo razoável. A comida pode ser cozida ou servida por outra pessoa.
5	Necessita de ajuda para se cortar a carne, passar a manteiga, porém é capaz de comer sozinho.
0	Dependente. Necessita ser alimentado por outra pessoa.

Como você toma seu banho?

5	Independente. Capaz de se lavar inteiro, de entrar e sair do banho sem ajuda e de fazê-lo sem que outra pessoa supervisione.
0	Dependente. Necessita de algum tipo de ajuda ou supervisão.

Como você se veste? (parte superior e inferior do corpo)

10	Independente. Capaz de vestir-se e despir-se sem ajuda.
5	Necessita de ajuda. Realiza todas as atividades pessoais sem ajuda mais da metade das tarefas em tempo razoável.
0	Dependente. Necessita de algum tipo de ajuda

Como você realiza seus asseios?

5	Independente. Realiza todas as atividades pessoais sem nenhuma ajuda, os componentes necessários podem ser providos por alguma pessoa.
0	Dependente. Necessita de algum tipo de ajuda.

Como é sua evacuação?

10	Continente. Não apresenta episódios de incontinência.
5	Acidente ocasional. Menos de uma vez por semana necessita de ajuda para colocar enemas ou supositórios.
0	Incontinente. Mais de um episódio semanal.

Como é sua micção. Como você a realiza?

10	Continente. Não apresenta episódios. Capaz de utilizar qualquer dispositivo por si só (sonda, urinol, garrafa).
5	Acidente ocasional. Apresenta no máximo um episódio em 24 e requer ajuda para manipulação de sondas ou de outros dispositivos.
0	Incontinente. Mais de um episódio em 24 horas.

Como você vai ao banheiro?

10	Independente. Entra e sai sozinho e não necessita de ajuda por parte de outra pessoa.
5	Necessita de ajuda. Capaz de mover-se com uma pequena ajuda; é capaz de usar o banheiro. Pode limpar-se sozinho.
0	Dependente. Incapaz de ter acesso a ele ou de utilizá-lo sem ajuda maior

Como você realiza as suas transferências (cama, poltrona, cadeira de rodas)?

15	Independente. Não requer ajuda para sentar-se ou levantar-se de uma cadeira nem para entrar ou sair da cama.
10	Mínima ajuda. Incluindo uma supervisão ou uma pequena ajuda física.
5	Grande ajuda. Precisa de uma pessoa forte e treinada.
0	Dependente necessita um apoio ou ser levantado por duas pessoas. É incapaz de permanecer sentada.

Como você realiza a deambulação (locomoção, caminhar)

15	Independente. Pode andar 50 metros ou seu equivalente em casa sem ajuda ou supervisão. Pode utilizar qualquer ajuda mecânica exceto andador. SE utilizar uma prótese, pode colocar a prótese nela e tirar sozinho.
10	Necessita ajuda. Necessita supervisão ou uma pequena ajuda por parte de outra pessoa ou utiliza andador.

Como você realiza a subida e descida de escadas?

10	Independente. Capaz de subir e descer um piso sem ajuda ou supervisão de outra pessoa.
----	--

5	Necessita ajuda. Necessita ajuda e supervisão.
0	Dependente. É incapaz de subir e descer degraus.

Japanese Orthopaedic Association (JOA)

Funções Motoras

Dedos

0	Incapaz de alimentar-se sozinho com qualquer utensílio, incluindo, colher, garfo e\ou incapaz de abotoar botões de qualquer tamanho
1	Incapaz de usar garfo ou faca mas pode comer com colher
2	Capaz de comer com faca e garfo mas com muita dificuldade
3	Capaz de usar faca ou garfo com pouca dificuldade
4	Normal

Ombro e Cotovelo (avaliado pela escore de força MRC no deltóide ou bíceps, o que for mais fraco)

-2	força grau 2 ou menor
-1	força grau 3
-0,5	força grau 4
0	força grau 5

Extremidades inferiores

0	Incapaz de manter-se em pé ou caminhar de qualquer forma
0,5	Capaz de manter-se me pé mas não de caminhar
1	Incapaz de caminhar sem algum suporte
1,5	Capaz de caminhar sem suporte mas a marcha é instável
2	Capaz de caminhar independentemente mas necessita de suporte para subir escadas
2,5	Capaz de subir escadas sozinho, mas necessita de suporte para descer escadas

3	Capaz de marcha acelerada, porém a marcha não é normal
4	Normal

Funções sensitiva

Extremidades superiores

0	Perda completa da sensibilidade álgica e táctil
0,5	50% ou menos de sensibilidade normal e\ou dor ou dormência graves
1	Mais de 60% de sensibilidade normal e\ou dor ou dormência moderadas
1,5	Sensação subjetiva de dormência de qualquer grau mas sem déficit objetivo
2	Normal

Tronco

0	Perda completa da sensibilidade álgica e táctil
0,5	50% ou menos de sensibilidade normal e\ou dor ou dormência graves
1	Mais de 60% de sensibilidade normal e\ou dor ou dormência moderadas
1,5	Sensação subjetiva de dormência de qualquer grau mas sem déficit objetivo
2	Normal

Extremidades inferiores

0	Perda completa da sensibilidade álgica e táctil
0,5	50% ou menos de sensibilidade normal e\ou dor ou dormência graves
1	Mais de 60% de sensibilidade normal e\ou dor ou dormência moderadas
1,5	Sensação subjetiva de dormência de qualquer grau mas sem déficit objetivo
2	Normal

Função vesical

0	Retenção e/ou incontinência urinária
1	Sensação de retenção e/ou jato fino e/ou continência incompleta
2	Retardo ao urinar e/ou polaciúria
3	Normal

Progressive Myelopathy Severity Score System (PROMSS)

Subescala de incapacidade			
Disfunção Membros Superiores	Não afetado	Afetado mas não impedido	Impedido
Vestir parte superior do corpo (excluindo botões e zíperes)			
Lavar e pentear os cabelos			
Virar a chave na fechadura			
Usar garfo e faca (colher – aplicável se paciente nunca usou garfo e faca)			
Fechar e abrir botões e zíperes			
Escore Membros Superiores			
Normal			5
Sintomas ou sinais menores em um ou ambos membros superiores mas não afetando nenhuma das funções listadas.			4
Sintomas ou sinais moderados em um ou ambos membros superiores afetando mas não impedindo nenhuma das funções listadas.			3
Sintomas ou sinais graves em um ou ambos os membros superiores impedindo ao menos uma função listada.			2
Sintomas ou sinais graves em ambos os membros superiores impedindo todas as funções listadas mas algum movimento propositado ainda possível.			1
Sintomas e sinais graves em ambos membros superiores impedindo qualquer movimento propositado.			0
Disfunção Membros Inferiores	Não	Sim	Não aplicável
Você tem algum problema para caminhar?			
Você usa algum apoio para caminhar?			

Você caminha por cerca de 10 metros:				
Sem apoio				
Com uma bengala ou muleta ou segurando no braço de alguém				
Com duas bengalas ou muletas ou com uma bengala ou muleta e segurando no braço de alguém				
Com cadeira de rodas				
Se você usa cadeira de rodas, você consegue dar alguns passos com ajuda?				
Se você está restrito à cadeira de rodas ou à cama, você é capaz de realizar algum movimento proposital?				
Escore Membros Inferiores				
Marcha não afetada			5	
Marcha afetada, mas consegue caminhar independentemente fora de casa			4	
Geralmente usa apoio unilateral para caminhar fora de casa			3	
Geralmente usa apoio bilateral para caminhar fora de casa			2	
Geralmente usa cadeira de rodas para sair de casa, mas capaz de ficar em pé e dar alguns passos com ajuda			1	
Restrito a cadeira de rodas, incapaz de ficar em pé ou dar alguns passos com ajuda			0	
Escore total: Escore Membros superiores + Escore Membros Inferiores				
Subescala de força				
Força em Membros Superiores	Flexão do cotovelo		Abdução do braço	
	D	E	D	E
5 = normal				

4 = reduzida mas impondo alguma resistência contra examinador					
3 = vence a gravidade mas não o examinador					
2 = move se a gravidade for retirada					
1 = esboça movimento mas não desloca a articulação					
0 = normal					
Força em Membros Inferiores		Flexão do joelho		Flexão do quadril	
		D	E	D	E
5 = normal					
4 = reduzida mas impondo alguma resistência contra examinador					
3 = só vence a gravidade, não vence examinador					
2 = move se a gravidade for neutralizada					
1 = esboça movimento mas não desloca a articulação					
0 = plegia					
Escore total: Escore Membros Inferiores + Escore Membros Superiores					
Subescala de Sensibilidade					
Membros Superiores					
Provas	Critério de alteração	D		E	
		Normal (1)	Alterada (0)	Normal (1)	Alterada (0)
Sensibilidade vibratória no punho e no cotovelo.	< 11 seg em alguma das posições.				
Discriminação entre estímulo táctil e algésico usando agulha: 10	> 2 erros em 10				

vezes.					
Face externa do braço					
Dorso da mão					
Discriminação entre água fria (10°C) e quente (40-60°C): 10 vezes (antebraço).	> 2 erros em 10				
Sensibilidade cinético-postural (1º dedo) – 10 vezes	> 2 erros em 10				
Membros Inferiores					
Provas	Critério de alteração	D		E	
		Normal (1)	Alterada (0)	Normal (1)	Alterada (0)
Sensibilidade vibratória no hálux e no joelho.	<11 seg em algumas posições				
Discriminação entre estímulo tátil e algésico usando agulha: 10 vezes. Face externa na coxa	>2 erros em 10				
Dorso do pé					
Discriminação entre água fria (10°C) e quente (40-60°C): 10 vezes (face externa da perna).	>2 erros em 10				
Sensibilidade cinético-postural (hálux) – 10 vezes	>2 erros em 10				
Escore total: Escore Membros Inferiores + Escore Membros Superiores					
Subescala Espasticidade					

	Membros Superiores		Membros Inferiores	
	D	E	D	E
5 = Sem aumento do tônus muscular				
4 = Aumento leve do tônus.				
3 = Aumento mais marcado do tônus mas as partes afetadas são facilmente fletidas.				
2 = Aumento considerável do tônus, movimentos passivos são difíceis.				
1 = As partes afetadas são rígidas em flexão ou extensão.				
0 = Atonia				
Hiperreflexia nos quatro membros	-10			
Hiperreflexia somente em membros inferiores	-5			
Escore total: somatório do quatro membros				
Subescala de disfunção esfinteriana				
Normal			5	
Hesitação, urgência ou retenção urinárias leve			4	
Hesitação, urgência ou retenção urinária ou fecal moderadas, ou3 incontinência urinária rara (auto-cateterização intermitente, compressão manual para evacuar a bexiga ou uso dos dedos para evacuar)			3	
Incontinência urinária frequente			2	
Cateterização quase constante (ou uso constante de medidas para1 evacuar)			1	
Perda da função vesical e fecal			0	

Escore total disfunção esfinteriana		
Cálculo do escore total	Ajustador aritmético	Escore ajustado
Escore total disfunção	X 3	
Escore total força	÷2	
Escore total sensibilidade	Inalterado	
Escore total espasticidade	÷ 2	
Escore total função esfinteriana	X 4	
Total geral (soma dos escores parciais ajustados)		

Osame's Motor Disability Score (OMDS)

0	Marcha e corrida normais
1	Marcha normal mas corre lentamente
2	Marcha anormal
3	Marcha anormal e incapaz de correr
4	Necessita apoio para subir escadas
5	Necessita apoio unilateral para caminhar
6	Necessita apoio bilateral para caminhar
7	Necessita apoio bilateral para caminhar, mas limitada em 10 metros
8	Necessita apoio bilateral para caminhar, mas limitado a 5 metros
9	Incapaz de caminhar mas capaz de engatinhar
10	Engatinha com as mãos
11	Incapaz de caminhar mas vira-se na cama
12	Incapaz de virar-se na cama, mas pode mover os dedos dos pés
13	Completamente restrito ao leito (imóvel)