

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Neuropatia Oftalmoplégica Dolorosa Recorrente: Um Desafio Diagnóstico na Idade Pediátrica

Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy: A Diagnostic Challenge in the Pediatric Age

 Margarida Camacho Sampaio ^{1,*};  Henrique Coimbra Queirós ²;  Filipe Palavra ^{1,3,4}; Rui Pedro Pais ²; Catarina Paiva ⁵; Carmen Costa ¹

1-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Serviço de Imagem Médica – Unidade de Neurorradiologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCIBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Centro Académico Clínico de Coimbra, Coimbra, Portugal

5-Serviço de Oftalmologia – Unidade de Oftalmologia Pediátrica / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/230059/2024>

Resumo

A neuropatia oftalmoplégica dolorosa recorrente (NODR) é uma entidade clínica rara, cuja fisiopatologia não está bem esclarecida.

Apresentamos o caso de uma menina que, aos 14 meses, iniciou subitamente ptose palpebral direita e parésia incompleta do nervo oculomotor ipsilateral. A ressonância magnética revelou um espessamento da emergência do referido nervo. Cumpriu tratamento com corticosteroíde e, ao longo dos anos, apresentou múltiplos episódios semelhantes, concluindo-se pelo diagnóstico de NDOR. O segundo caso envolve uma adolescente de 17 anos, com antecedentes de enxaqueca episódica e infeção assintomática a SARS-CoV-2, também com ptose palpebral direita, com evolução rápida para parésia incompleta do nervo oculomotor ipsilateral. Consideraram-se a miastenia *gravis* ocular, uma nevralgia craniana associada à COVID-19 e também a NDOR como hipóteses, não tendo havido recidivas, até ao momento.

O reconhecimento da NDOR é difícil. Esta situação pode contribuir para que a sua prevalência esteja subestimada, particularmente na idade pediátrica.

Abstract

Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy (RPON) is a rare clinical entity, whose pathophysiology is not well understood.

We present the case of a girl who, at 14 months of age, suddenly started right eyelid ptosis and incomplete paresis of the ipsilateral oculomotor nerve. Magnetic resonance imaging revealed a thickening of the emergence of that nerve. She was treated with corticosteroids and, over the years, presented multiple similar episodes, concluding with the diagnosis of RPON. The second case involves a 17-year-old girl with a history of episodic migraine and asymptomatic SARS-CoV-2 infection, also with right palpebral ptosis, with rapid progression to incomplete paresis of the ipsilateral oculomotor nerve. Ocular myasthenia *gravis*, a cranial neuralgia associated with COVID-19, and RPON were considered as hypotheses, with no recurrences to date.

RPON recognition is difficult. This situation may contribute to its underestimation of prevalence, particularly in children.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 24, Número 1, janeiro-março 2024. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 24, Number 1, January-March 2024. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;
Oftalmoplegia/diagnóstico;
Enxaqueca Oftalmoplégica/diagnóstico;
diagnóstico;
Enxaqueca Oftalmoplégica/tratamento farmacológico.

Keywords:

Child;
Ophthalmoplegia/diagnosis;
Ophthalmoplegic Migraine/diagnosis;
Ophthalmoplegic Migraine/drug therapy.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Margarida Camacho de Sampaio
Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria
Hospital Pediátrico
Avenida Afonso Romão
3000-602 Coimbra, Portugal
margaridacamachosampaio@gmail.com

Recebido / Received: 2023-08-13

Aceite / Accepted: 2024-02-09

Ahead of Print: 2024-03-30

Publicado / Published: 2024-04-30

Introdução

A neuropatia oftalmopléica dolorosa recorrente (NODR), previamente conhecida como enxaqueca oftalmopléica (descrita por Charcot, em 1890), é uma entidade rara, caracterizada por episódios súbitos e recorrentes de oftalmoparésia associada a cefaleia ipsilateral.¹⁻⁴ Em 2013, a Classificação Internacional de Cefaleias, na sua 3ª edição (ICHD-3) renomeou a enxaqueca oftalmopléica como NODR,³⁻⁵ cujos critérios de diagnóstico implicam pelo menos duas crises de cefaleia unilateral associada a parésia ipsilateral de um, dois ou todos os nervos oculomotores, bem como a exclusão, por investigação apropriada, de uma lesão orbitária, parasselar ou da fossa posterior. O quadro clínico não deve ser melhor explicado por outro diagnóstico da ICHD-3.⁶

A NODR tem uma prevalência estimada de 0,7 casos por 1 000 000 de indivíduos.¹ A maioria dos casos ocorre em idade pediátrica, com uma idade mediana de apresentação de 8 anos (mínima 3 meses e máxima 74 anos).⁴ A literatura descreve que cerca de 2/3 dos casos ocorrem no sexo feminino,¹⁻⁴ no entanto, na revisão sistemática realizada com 165 doentes por Liu *et al*, o rácio do sexo feminino/masculino foi de 1,4:1.⁴ A cefaleia pode ocorrer até duas semanas antes da oftalmoparésia, com uma mediana de apresentação de 1,6 dias de antecedência e pode durar dias a semanas, enquanto a oftalmoparésia pode persistir desde 2 a 3 semanas até 3 meses ou mesmo permanecer.⁷ A cefaleia não apresenta as características típicas de enxaqueca num terço dos casos. Na revisão de Liu *et al*, o nervo oculomotor foi afetado em 54% dos casos, o abdúcens em 37%, o troclear em 4% e mais do que um par craniano em 4% dos casos.⁷ Raramente, ocorre o compromisso isolado da pupila devido à parésia parassimpática do nervo oculomotor.⁸ Os exames de neuroimagem, nomeadamente a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) crânio-encefálica (CE), para além de serem úteis na exclusão de diagnósticos alternativos, revelam espessamento da emergência cisternal e/ou realce com gadolínio dos nervos afetados em cerca de 75% dos casos.⁷ Na revisão sistemática de Gelfand *et al*, foi realizada angio-RM em metade dos casos e em 7% identificaram-se alterações vasculares, nomeadamente contactos neurovasculares que não pareceram contribuir etiologicamente para o quadro clínico.⁷ É característica a reversibilidade destas alterações na neuroimagem com a resolução clínica.^{7,9} O tratamento da NODR não está

definido, mas, tendo em conta a possível etiologia inflamatória, a corticoterapia tem sido a estratégia utilizada, com boa resposta.¹

Casos Clínicos

Apresentamos dois casos clínicos de instalação em idade pediátrica, que ilustram a heterogeneidade desta condição clínica.

Caso I

Menina de 14 meses, previamente saudável, levada ao Serviço de Urgência (SU) por apresentar um quadro, com 48 horas de evolução, de ptose palpebral e exotropia do olho direito, associando limitação dos movimentos oculares e irritabilidade. Concomitantemente, apresentava rinorreia, tosse e febre, com 7 dias de evolução. Realizou TC-CE em hospital secundário, que não revelou alterações e teve alta. Foi posteriormente observada pela Neuropediatria num hospital terciário, devido à persistência dos défices, tendo sido identificada uma limitação da adução e supravversão à direita, ptose homolateral e pupilas simétricas, sem outros défices neurológicos. A observação oftalmológica mostrou um fundo ocular sem papiledema, para além do já conhecido. Laboratorialmente, não apresentava alterações da fórmula leucocitária e a proteína C reativa era normal. Não foi realizada punção lombar. Dadas as manifestações clínicas, numa criança de idade tão precoce e apesar de não haver grande suporte laboratorial para assumir claramente uma etiologia infecciosa, foi feito tratamento com ceftriaxone endovenoso e metilprednisolona (em dose equivalente a 1 mg/kg/dia de prednisolona), em regime de internamento, durante quatro dias. Completou tratamento com 10 dias de amoxicilina + ácido clavulânico e prednisolona oral (1 mg/kg/dia), com recuperação total dos défices em 9 dias. Realizou RM-CE e da órbita, que revelou um ligeiro espessamento do III nervo craniano direito na sua emergência (**Fig. 1**), não se podendo excluir uma etiologia tumoral. Perante a dúvida diagnóstica, repetiu a RM-CE aos 19 meses, completamente assintomática, na qual já não se identificava qualquer espessamento ou realce anómalo do nervo. Aos 24 meses, teve um segundo episódio com as mesmas características, que resolveu com deflazacorte oral (1 mg/kg/dia), durante 10 dias. A RM-CE nesse episódio demonstrou realce após administração de gadolínio, a nível da emergência cisternal do III nervo craniano

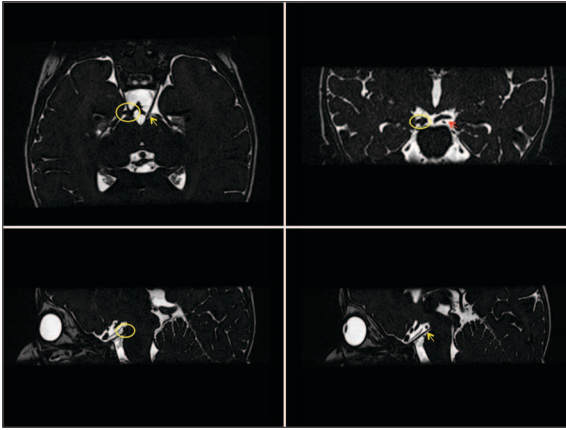


Figura 1. A sequência ponderada em T2 demonstra contacto neurovascular (circunferência) entre o segmento P1 da artéria cerebral posterior (ACP) direita e a emergência cisternal do nervo oculomotor ipsilateral, que se encontra comprimido (*entrapped*) entre o vaso e a protruberância e espessado.

Existe adequado espaço, preenchido por LCR entre as estruturas vasculares (ACP e artéria cerebelosa superior esquerdas) e o nervo oculomotor esquerdo, que apresenta normal espessura (seta).

direito (**Fig. 2**), favorecendo a hipótese de se tratar de um processo inflamatório. Aos 3 anos teve um terceiro episódio com características idênticas, que resolveu com a mesma terapêutica, tendo sido colocada a hipótese diagnóstica de NODR. No total, apresentou já 8 episódios, tendo passado a referir queixas de cefaleia de características migraínosas em concomitância com a ptose palpebral que foi manifestando, quase sempre à direita. Todos os episódios foram tratados com corticoterapia oral (o último com prednisolona oral 1 mg/kg/dia, 5 dias) sem progressão para oftalmoparésia. Foi proposta profilaxia para a enxaqueca, que foi recusada pela família,

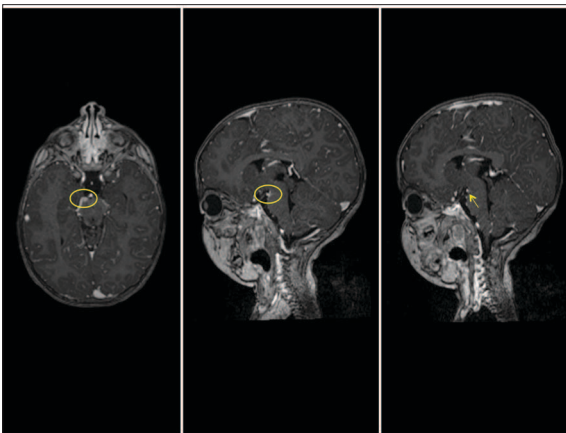


Figura 2. A sequência ponderada em T1 após administração de gadolínio demonstra ligeiro foco de realce localizado à emergência cisternal do nervo oculomotor direito (circunferência), não havendo realces anómalos à esquerda (seta).

uma vez que as crises apresentam frequência esporádica e resolvem com analgesia. Atualmente tem 11 anos, não apresenta sequelas e não tem episódios há 2 anos.

Caso 2

Adolescente de 17 anos, do género feminino, com antecedentes de enxaqueca episódica e infeção assintomática por SARS-CoV-2 nas duas semanas prévias, observada no SU de um hospital terciário por queixas álgicas localizadas ao ângulo interno do olho direito com 36 horas de evolução, associando ptose palpebral ipsilateral e diplopia com 12 horas de evolução. O exame neurológico revelou pupilas isocóricas e isorreativas, ptose palpebral direita, movimentos oculares preservados e sem dor associada, havendo diplopia em supravversão e sendo o restante exame neurológico sem alterações. Foi observada por Otorrinolaringologia e Oftalmologia, que não identificaram qualquer etiologia subjacente. Realizou TC-CE e angio-RM-CE, que não revelaram alterações. Durante a permanência em SU (aproximadamente 3 horas), ocorreu progressão para ptose completa à direita, com movimentos oculares e função pupilar mantida, tendo surgido também uma cefaleia ipsilateral à parésia, de características migraínosas, sem outros défices. As hipóteses diagnósticas colocadas foram: miastenia *gravis* ocular (MGO), neuropatia craniana associada à COVID-19 ou primeiro episódio de NODR. Analiticamente, não apresentava elevação dos parâmetros inflamatórios e os anticorpos anti-receptor de acetilcolina foram negativos. Não havendo outras manifestações clínicas associadas, não foi realizado estudo de autoimunidade sistémica e também não foi solicitada punção lombar. A NODR foi encarada como hipótese de diagnóstico provável, pelo que foi instituída terapêutica com prednisolona, em regime de ambulatório. Na reavaliação, após 24 horas, apresentava limitação dos movimentos oculares, diplopia vertical e horizontal, ptose palpebral direita completa e pupilas isocóricas e isorreativas, documentando-se, portanto, uma parésia incompleta do III par, permanecendo uma cefaleia de intensidade menor. Ao quinto dia de doença, o quadro progrediu para parésia completa do referido nervo, com anisocória e midríase do olho direito (**Fig. 3**). Foi verificada melhoria a partir do sexto dia de tratamento e, ao 9º dia de doença, apresentava resolução completa das queixas. Cumprido quatro dias de prednisolona oral (60 mg/dia), ajustando-se a dose para 80 mg/

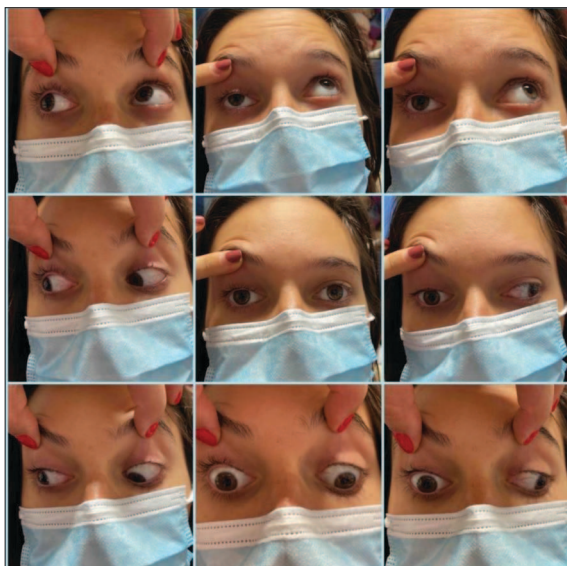


Figura 3. A imagem revela uma parésia completa do nervo oculomotor direito, evidente no quinto dia de doença. A doente apresentava limitação dos movimentos oculares à direita, ptose palpebral completa, anisocória e midríase ipsilaterais.

dia em D4 (que manteve durante mais 3 dias) e iniciou depois uma retirada progressiva do fármaco. Posteriormente foi realizado estudo de autoimunidade sistémica, que se revelou negativo.

Desde há 14 meses que não apresenta qualquer episódio semelhante.

Discussão

A paralisia congénita é a causa mais frequente da parésia do III par em idade pediátrica (43%), seguida do traumatismo (20%), inflamação local (17%), MGO (mimetizador e não verdadeira parésia) e NODR. Embora menos frequentes, os aneurismas (7%), especialmente a envolver a artéria comunicante posterior, são também uma das causas mais importantes de parésia do nervo oculomotor. Existem outros diagnósticos diferenciais a considerar, como tumores, nomeadamente schwannoma ou linfoma, e doenças granulomatosas.¹

Apresentamos o caso de uma criança cujo primeiro episódio ocorreu aos 14 meses e se manifestou com oftalmoparésia (envolvendo músculos inervados pelo III par craniano), associando irritabilidade, o que, dada a sua idade, poderia traduzir a existência de queixas de dor (cefaleia?) ou o incómodo associado à diplopia. Os dois primeiros episódios relacionaram-se com intercorrências presumivelmente infecciosas, pelo que, no primeiro evento, mesmo considerando o resultado normal obtido no

exame de imagem e o carácter inocente da avaliação analítica, foi assumida a necessidade de efetuar tratamento dirigido a essa causa. No entanto, a repetição dos episódios, mais tarde associados a cefaleia ipsilateral a preceder a oftalmoparésia, a exclusão de outras causas, mas sobretudo o carácter intermitente do espessamento e do realce do nervo oculomotor com gadolínio na RM-CE (achado característico em 75% dos exames de imagem), permitiram afirmar o diagnóstico de NODR.⁷

Quanto ao segundo caso, por se tratar de uma adolescente que se apresentou com ptose palpebral unilateral com agravamento progressivo, a primeira hipótese de diagnóstico considerada foi a de MG. Uma vez que a ptose e/ou diplopia, define a principal forma de apresentação da MG, designada por MGO.¹¹ No caso apresentado, os anticorpos anti-receptor da acetilcolina não foram detetados, mas sabe-se que a sua ausência não exclui o diagnóstico, uma vez que não são detetados em quase 50% dos casos de MGO.^{12,13} Contra esta hipótese de diagnóstico, haverá que considerar a idade (adolescente) e a recuperação total dos défices após corticoterapia. Os antecedentes de infeção por SARS-CoV-2, duas semanas antes, permitiram colocar a hipótese de neuropatia craniana associada à COVID-19. Sabe-se que esta infeção tem causado manifestações sistémicas, mas, embora mais raramente, também têm sido reportados casos de atingimento isolado dos nervos cranianos.¹⁴ Na literatura, os VI, VII e III pares têm sido descritos como os mais afetados, podendo ser responsáveis por manifestações como ageusia, paralisia facial e oftalmoparésia.¹⁵ Estas situações surgem em todos os grupos etários (desde os 6 aos 62 anos de idade) e habitualmente resolvem de forma espontânea, com reabilitação funcional.¹⁵ Na revisão sistemática de 56 casos de Finsterer *et al*, a maioria associava-se a COVID-19 ligeira, embora sem descrição do tempo entre a doença e o surgimento do compromisso neuropráxico dos pares cranianos; 41% teve resolução completa e 59% apenas parcial.¹⁵ Esta hipótese diagnóstica não pode ser completamente excluída no segundo caso apresentado, embora o quadro clínico típico de oftalmoparésia completa com cefaleia ipsilateral e resolução total das queixas com corticoterapia sugira como diagnóstico mais provável a NODR. Ainda assim, embora esta seja uma hipótese provável, não é possível assumir este diagnóstico, uma vez que se trata de um primeiro episódio e, segundo os critérios estabelecidos pela ICHD-3, tal implica pelo menos duas

crises. Em cerca de um quarto dos casos de NODR não se identificam alterações na neuroimagem, o que levanta a questão sobre se não existem verdadeiramente ou se o timing para a realização da neuroimagem poderá ter alguma implicação na normalidade dos resultados obtidos.⁵ Doenças inflamatórias sistêmicas/granulomatoses/vasculites podem justificar este quadro, pelo que será importante permanecer alerta para eventuais manifestações futuras destas doenças.

De salientar que ambos os casos tiveram evolução favorável com o tratamento com corticoterapia oral e em nenhum caso se estabeleceram sequelas (dano neurológico permanente está descrito em cerca de 20% dos casos de NODR).⁵ Sabe-se que, embora o tratamento com corticosteróides não seja consensual, verifica-se uma elevada taxa de resposta (96%) a esta terapêutica, bem como minimização do risco de surgimento de sequelas.⁴ No primeiro caso, o início precoce de corticoterapia nos múltiplos episódios poderá ter sido determinante em impedir o estabelecimento de complicações, tratando-se de uma forma de expressão tão precoce na vida. A fisiopatologia da NODR é desconhecida, mas a principal teoria propõe tratar-se de um processo desmielinizante recorrente, semelhante ao que ocorre nas doenças inflamatórias desmielinizantes, com períodos de surto e remissão,⁷ daí resultando o benefício associado à corticoterapia.

Conclusão

A NODR de início em idade pediátrica reveste-se de algumas particularidades, principalmente relacionadas com a dificuldade em excluir, de forma categórica, outras eventuais explicações para o quadro clínico. Muitas das vezes, o factor “tempo” é crucial para perceber a recorrência (ou não) dos sintomas, assim como toda a constelação fenomenológica dos eventos que possam ocorrer. Ainda assim, mesmo tratando-se de entidades raras, é importante apurar o melhor possível o diagnóstico diferencial, pois disso depende uma melhoria da qualidade de vida da criança e, necessariamente, da família. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MCS, HQ: Pesquisa e elaboração do manuscrito.

FP: Avaliação clínica dos doentes e elaboração do manuscrito.

RPP, CP: Revisão do manuscrito.

CC: Avaliação clínica dos doentes e revisão do manuscrito.

Todos os autores aprovam a versão final a ser publicada.

MCS, HQ: Research and elaboration of the manuscript.

FP: Clinical evaluation of patients and drafting of the manuscript.

RPP, CP: Revision of the manuscript.

CC: Clinical evaluation of patients and revision of the manuscript.

All authors approve the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Furia A, Liguori R, Donadio V. Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy: A case report with atypical features and a review of the literature. *Cephalalgia*. 2023;43:3331024221133386. doi: 10.1177/03331024221133386.
2. Aleksic DZ, Drakulic SM, Ljubisavljevic S. Recurrent Painful Ophthalmoplegic Neuropathy: Migraine, Neuralgia, or Something Else? *J Oral Facial Pain Headache*. 2020;34:374-8. doi: 10.11607/ofph.2656.
3. Günay Ç, Edem P, Hiz-Kurul AS, Yasar E, Yis U. Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: a report of two new pediatric cases. *Turk J Pediatr*. 2022;64:592-8. doi: 10.24953/turkjped.2021.1124.
4. Liu Y, Wang M, Bian X, Qiu E, Han X, Dong Z, et al. Proposed modified diagnostic criteria for recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: Five case reports and literature review. *Cephalalgia*. 2020;40:1657-70. doi: 10.1177/0333102420944872.
5. Falsaperla R, Presti S, Lo Bianco M, Catanzaro S, Marino S, Ruggieri M. Diagnostic controversies in recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy: single case report with a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2022;48:82. doi: 10.1186/s13052-022-01274-x.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
7. Gelfand AA, Gelfand JM, Prabakhar P, Goadsby PJ. Ophthalmoplegic “migraine” or recurrent ophthalmoplegic cranial neuropathy: new cases and a systematic review. *J Child Neurol*. 2012;27:759-66. doi: 10.1177/0883073811426502.
8. Choi JY, Jang SH, Park MH, Kim BJ, Lee DH. Ophthalmoplegic migraine with alternating unilateral and bilateral internal ophthalmoplegia. *Headache*. 2007;47:726-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00795_2.x.
9. Bharucha DX, Campbell TB, Valencia I, Hardison HH,

- Kothare SV. MRI findings in pediatric ophthalmoplegic migraine: a case report and literature review. *Pediatr Neurol.* 2007;37:59-63. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.008.
10. Kekatpure MV, Panmand P, Nalubolu S. Neuroimaging of a Paediatric Ophthalmoplegic Migraine. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25:131-2. doi: 10.4103/aian.AIAN_327_21.
 11. Fortin E, Cestari DM, Weinberg DH. Ocular myasthenia gravis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29:477-84. doi: 10.1097/ICU.0000000000000526. .
 12. Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ. Ocular Myasthenia. *Neurol Clin.* 2018;36:241-51.
 13. Díaz-Maroto I, García-García J, Sánchez-Ayaso PA, Alcahut Rodríguez C, González-Villar E, Pardal-Fernández JM, et al. Ocular myasthenia gravis and risk factors for developing a secondary generalisation: description of a Spanish series. *Neurologia.* 2023;38:229-35. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.09.004.
 14. Bohania N, Ish P, Nune A, Iyengar KP. Cranial neuropathy in COVID-19: a case series and review of literature. *Infez Med.* 2021;29:609-13. doi: 10.53854/liim-2904-15.
 15. Finsterer J, Scorza FA, Scorza C, Fiorini A. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22:39-45. doi: 10.17305/bjbms.2021.6341.