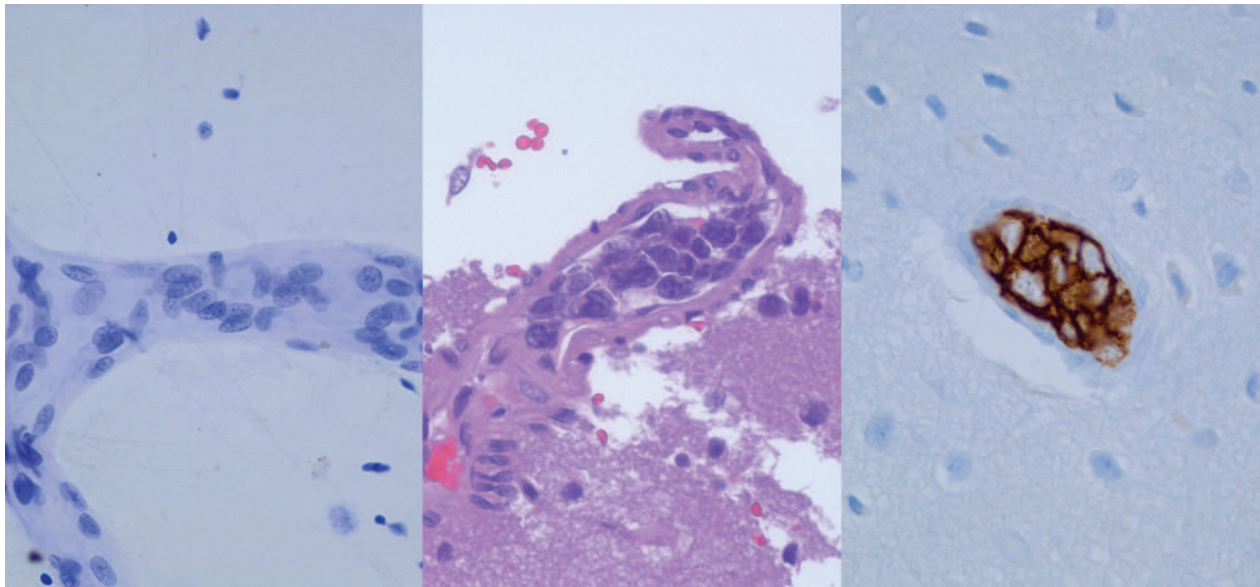


Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia
Journal of the Portuguese Society of Neurology

ISSN: 1645-281X - E-ISSN: 2184-4240



Editorial

Insights into Autoimmune Movement Disorders in Children: Echoes of the 14th Congress of the Portuguese Neuropaediatrics Society

Artigo Original/Original Article

Estudo da Enxaqueca em Idade Pediátrica nos Cuidados de Saúde Primários da Região Centro de Portugal

Artigos de Revisão/Review Articles

The Spectrum of Anti-MOG Associated Demyelinating Diseases in Children: A Review Illustrated with Clinical Cases

Teleneurologia: Situação Atual, Oportunidades e Desafios para Portugal

Casos Clínicos/Case Reports

Adult-Onset Rasmussen's Encephalitis: Response After Steroid Pulses

Miopatia Necrotizante Imuno-Mediada: A Propósito de um Caso Clínico

Síndrome de Miller-Fisher em Idade Pediátrica: Particularidades Clínicas e Desafios Diagnósticos

Intravascular Lymphoma: The Great Imitator – A Case Report

Cefaleia Crónica na Adolescência: Há Lugar para o Uso Excessivo de Medicamentos?

Posterior Fossa Subdural Empyema: A Severe and Usually Late Diagnosed Complication

Anesthetic Management of a Patient with Sleep Paralysis

RESLES: 5-Fluorouracil Encephalopathy

Cefaleia e Doença Celíaca: O Que Há em Comum?

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

Pontine and Extra Pontine Myelinolysis Secondary to Hyperglycemia

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 5 **Insights into Autoimmune Movement Disorders in Children: Echoes of the 14th Congress of the Portuguese Neuropaediatrics Society**
Perspectivas sobre Doenças do Movimento Autoimunes em Crianças: Ecos do 14º Congresso da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
 Mohammad SS, Palavra F

Artigo Original/Original Article

- 9 **Estudo da Enxaqueca em Idade Pediátrica nos Cuidados de Saúde Primários da Região Centro de Portugal**
Pediatric Migraine Study in Primary Health Care at Central Region of Portugal
 Lopes Freitas R, Mina M, Madanelo I, Silva B, Silva C, Cebola J, Ribeiro M, Tomás L, Figueiredo I, Amaral L, Paixão L, Esperança A, Pinto V, Rosendo I, Palavra F

Artigos de Revisão/Review Articles

- 17 **Espectro de Doenças Desmielinizantes Associadas aos Anticorpos Anti-MOG em Idades Pediátricas: Revisão Ilustrada com Casos**
The Spectrum of Anti-MOG Associated Demyelinating Diseases in Children: A Review Illustrated with Clinical Cases
 Duarte Armindo R, Healion E, Palavra F
- 25 **Teleneurologia: Situação Atual, Oportunidades e Desafios para Portugal**
Teleneurology: Current Situation, Opportunities and Challenges in Portugal
 Teixeira L, Araújo R

Casos Clínicos/Case Reports

- 36 **Encefalite de Rasmussen de Início Adulto: Resposta Após Pulsos de Esteróides**
Adult-Onset Rasmussen's Encephalitis: Response After Steroid Pulses
 Navarro-Flores A, Alva-Díaz C, Pacheco-Barrios K, Vasquez-Quicaño K, Quispe NM, Sanchez RR
- 41 **Miopatia Necrotizante Imuno-Mediada: A Propósito de um Caso Clínico**
Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: A Case Report
 Silva A, Vieira D, Rebelo O, Geraldo A
- 46 **Síndrome de Miller-Fisher em Idade Pediátrica: Particularidades Clínicas e Desafios Diagnósticos**
Pediatric Miller-Fisher Syndrome: Clinical Features and Diagnostic Challenges
 Martins AI, Cordeiro A, Grilo E, Vasconcelos M, Palavra F
- 51 **Linfoma Intravascular: O Grande Mimetizador – Um Caso Clínico**
Intravascular Lymphoma: The Great Imitator – A Case Report
 Raimundo R, Matas A, Pinto M, Taípa R, Gabriel JP
- 55 **Cefaleia Crónica na Adolescência: Há Lugar para o Uso Excessivo de Medicamentos?**
Chronic Headache in Adolescence: Is there a Place for Medication Overuse?
 Duarte AI, Carvalho AR, Palavra F
- 60 **Empiema Subdural da Fossa Posterior: Uma Complicação Severa e Tardamente Diagnosticada**
Posterior Fossa Subdural Empyema: A Severe and Usually Late Diagnosed Complication
 Antunes CM, Nogueira JF, Oliveira LC, Filipe MA
- 65 **Controlo Anestésico de um Doente com Paralisia do Sono**
Anesthetic Management of a Patient with Sleep Paralysis
 Ferraz IL, Tarroso MJ, Afonso J, Teixeira S
- 68 **RESLES: Encefalopatia por 5-Fluorouracil**
RESLES: 5-Fluorouracil Encephalopathy
 Correia RR, Vieira PL, Paiva P, Martin S, André ME
- 71 **Cefaleia e Doença Celíaca: O Que Há em Comum?**
Headache and Celiac Disease: What Is in Common?
 Carvalho AR, Duarte AI, Palavra F

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

- 76 **Mielinólise Pôntica e Extrapôntica Secundária a Hiperglicemia**
Pontine and Extra Pontine Myelinolysis Secondary to Hyperglycemia
 Machado M, Lourenço J

- 78 **Instruções aos Autores e Políticas Editoriais / Instructions for Authors and Editorial Policies**

Órgão oficial/Affiliations:

- Sociedade Portuguesa de Neurologia
- Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
- Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
- Sociedade Portuguesa de Cefaleias
- Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
- Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
- Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
- Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
- Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
- Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
- Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
- Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica
- Conselho Português para o Cérebro

Director/Director:

Isabel Luzeiro (Presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia), Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editor-Chefe/Editor-in-Chief:

Catarina Resende Oliveira, Centro de Neurociências de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editores Associados/Associate Editors:

Isabel Luzeiro, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Filipe Palavra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

Isabel Pavão Martins, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Elsa Parreira, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

Cristina Januário, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Maria José Sá, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal

João Lemos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Mamede de Carvalho, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Teresa Coelho, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Manuel Melo Pires, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Patrícia Canhão, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

António Martins da Silva, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Conselho Editorial/Editorial Board:

Dra. Isabel Luzeiro, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Dr. Filipe Palavra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Dr. José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
Prof. Doutor José Barros, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Prof. Doutora Isabel Pavão Martins, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Prof. Doutor Miguel Viana Baptista, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Prof. Doutor Mamede de Carvalho, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Prof. Doutor António Martins da Silva, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Prof. Doutora Cristina Januário, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Prof. Doutor José Pereira Monteiro, i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Prof. Doutora Teresa Coelho, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Prof. Doutora Raquel Gil-Gouveia, Hospital da Luz e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Prof. Doutor Vítor Oliveira, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Prof. Doutor José Pimentel, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Consultora de Estatística/Statistical Consultant:

Maria Carolina Silva, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Editor Técnico/Technical Editor:

Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Assistente Editorial/Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

Propriedade, Edição e Administração/**Property, Editing and Management:**

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

A revista SINAPSE® está licenciada com uma Licença Creative Commons - Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional.

SINAPSE is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License.

CC BY NC ND

Periodicidade/Periodicity:

Trimestral

Versão electrónica/Electronic version:

www.sinapse.pt

Indexação/Indexing-Abstracting:

EMBASE - Elsevier

SCOPUS - Elsevier

IndexRMP

Contactos/Editorial Contacts:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Trav. Álvaro Castelões, nº 79-2º andar-sala 9
4450-044 Matosinhos, Portugal

Tm.: +351 933 205 202

Correio electrónico/Email: sinapse.spn@gmail.com

Design/Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagens do artigo "Linfoma Intravascular: O Grande Mimeticador - Um Caso Clínico"

Produção gráfica/Graphic production: Porto

Registo/Register: Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper.

Registo de Marca/Trade Mark: 358 268 (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

E-ISSN: 2184-4240

Depósito Legal/Legal Deposit: 172 674/01

Tiragem/Edition: 2000 exemplares/2000 units

Preço unitário/Price per number: 10€

Assinatura anual/Annual subscription: 15€

A SINAPSE® está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

Revista Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia
(www.spneurologia.com)

Official Journal of the Portuguese Society of Neurology
(www.spneurologia.com)

EDITORIAL

Insights into Autoimmune Movement Disorders in Children: Echoes of the 14th Congress of the Portuguese Neuropaediatrics Society

Perspectivas sobre Doenças do Movimento Autoimunes em Crianças: Ecos do 14^o Congresso da Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

Mohammad SS¹, Palavra F^{2,3,4,*}

1-<https://orcid.org/0000-0003-1219-4781> | Kids Neuroscience and USyd Clinical School / The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia.
2-<https://orcid.org/0000-0002-2165-130X> | Centre for Child Development – Neuropediatrics Unit, Hospital Pediátrico / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

3-University of Coimbra, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCIBR), Faculty of Medicine, Coimbra, Portugal.

4-Clinical Academic Center of Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal.

Last February, the city of Porto hosted the 14th Congress of the Portuguese Neuropaediatrics Society, which was focused on movement disorders in children. One of the most participated sessions was dedicated to autoimmune movement disorders, particularly to their clinical and therapeutic peculiarities. The spectrum of autoimmune movement disorders in children consists of encephalitic syndromes like anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis, post infectious syndromes such as Sydenham's chorea (SC), movement disorders accompanying systemic autoimmune disorders like systemic lupus erythematosus (SLE) and infection-triggered movement disorders with a putative immune mediated basis, such as paediatric acute neuropsychiatric syndrome (PANS).

Since the description of anti-NMDAR antibodies with an evolving, multi-symptom encephalitis syndrome in 2007,¹ our understanding of this specific disorder has grown so that we now understand it as disorder of mainly children and young adults. Movement disorders and seizures seem to be more common presenting features in children, whereas psychiatric features are commoner at presentation in adults.

The clinical phenomenology of movement disorders in anti-NMDAR encephalitis is complex, consisting of a mixture of perseverative behaviour, stereotypies and other hyperkinetic movements and sometimes hypokinetic movements in adolescents, young adults or later stage of the disease. Recognition of this phenomenology has been instrumental not only in the diagnosis of this disorder in many cases, but also the recognition of herpes simplex encephalitis triggering autoimmune encephalitis in children.² Even though several disorders have biomarker associations (**Table 1**), these may not always be accessible in all settings or the turnaround times may be long. The importance of clinical phenomenology, along with supporting initial investigations has been recognised leading to the proposal of diagnostic criteria for various autoimmune encephalitis syndromes,³ which was validated on a retrospective paediatric cohort showing high sensitivity and specificity for anti-NMDAR encephalitis.⁴ Some other clinical syndromes can point towards particular antibody or disease associations. Pure chorea with mood lability, with or without the full accompaniment of other features of acute rheumatic fever points towards SC and less commonly can be due to SLE or as a part of anti-NMDAR or autoimmune basal ganglia encephalitis (BGE). SC remains the most common cause of acute onset of chorea in many countries and second after cerebrovascular incidents in other countries. Alternative clinical phenomenology such as myoclonus or rigidity may point towards other syndromes (**Table 1**).

Antibodies to the NR1 subunit of the NMDA receptors fulfil the now accepted cell surface paradigm in autoimmune neurological disorders and these can be a valuable diagnostic

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Editorial, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, January-March 2020. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Filipe Palavra
Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Avenida Afonso Romão
3000-602 Coimbra, Portugal
fpalavra@med.uc.pt

DOI: 10.46531/sinapse/ED/200030/2020

Table 1. Autoimmune movement disorders presented by syndrome, movement disorder, other features and diagnostic features.

Group	Syndrome	Movement disorder	Other features	Diagnostic features
Encephalitis syndromes	NMDAR antibody encephalitis	Stereotypical hyperkinetic movements, perseverative movements, chorea, dystonia, rigidity	Encephalopathy, agitation and psychosis, aphasia, seizures, dysautonomia, sleep dysregulation	CSF and serum anti-NMDAR antibodies to the NR1 subunit MRI normal in 70% of cases EEG changes are non-specific, but an extreme delta brush pattern or extreme spindles can be a clue
	Autoimmune basal ganglia encephalitis	Dystonia, akinesia	Emotional disorders	MRI basal ganglia T2W hyperintensities, serum anti-D2R antibodies
	Stiff-person spectrum disorder	Myoclonus, rigidity, hyperekplexia PERM	Encephalopathy, seizures	Anti-GlyR antibodies (can have limbic T2W hyperintensities on MRI) Anti-DPPX antibodies (recent weight loss and diarrhoea are a clue) Rare associations: Anti-amphiphysin Anti-LGI1 Anti-GABA A Anti-GABA B Anti-GAD65 antibodies in high titres
Post infectious syndromes	Sydenham chorea	Chorea	Emotional disorder	Recent streptococcal infection, rheumatic carditis
	Opsoclonus-myoclonus-ataxia	Opsoclonus, myoclonus, ataxia		Post infectious cases have MRI changes in the brainstem or cerebellum Rare antibody associations: Anti-GQ1B Anti-GABA-A Anti-DPPX Anti-Glutamate receptor $\delta 2$ Anti-Hu Anti-GAD65
Paraneoplastic syndromes	Opsoclonus-myoclonus-ataxia	Opsoclonus, myoclonus, ataxia	Sleep disturbance, irritability	Clinical syndrome, neural crest tumour
	Anti-NMDAR encephalitis	#as above	#as above	Ovarian teratoma in adolescent females
Infection triggered syndromes	Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection (PANDAS) and PANS	Infection associated relapsing-remitting tics	Emotional lability, obsessive-compulsive disorder	Clinical syndrome
Movement disorders associated with systemic autoimmune disease	Neuropsychiatric SLE	Chorea, parkinsonism	Emotional disorder, psychosis, cognitive deficits, seizures	Lupus autoantibodies Anti-phospholipid antibodies
	Anti-phospholipid syndrome	Chorea	Emotional disorder, psychosis, cognitive deficits, seizures	Anti-phospholipid antibodies
	Hashimoto encephalopathy	Chorea, dystonia, ataxia	Encephalopathy, psychiatric features, seizures	Anti-thyroid antibodies, likely cell surface antibodies (NMDAR antibodies)
	Coeliac disease	Ataxia, chorea, other	Seizures, cognitive, psychiatric features	Coeliac autoantibodies Anti-TTG antibodies, intracranial calcifications

Abbreviations: CSF=cerebrospinal fluid, D2R=dopamine receptor D2, DPPX=dipeptidyl-peptidase-like protein 6, EEG=electroencephalogram, GlyR=glycine receptor, GABA=gamma amino butyric acid, GAD=glutamic acid decarboxylase, GQ1B=ganglioside Q1B, LGI1=leucine-rich glioma inactivated 1, MRI=magnetic resonance imaging, NMDAR=N-methyl-D-aspartate receptor, PANS=paediatric acute neuropsychiatric syndrome, PERM=progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, SLE=systemic lupus erythematosus, TTG=tissue transglutaminase.

biomarker of disease.^{3,5} Molecules like anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies and many paraneoplastic antibodies bind to intracellular nuclear antigens, such as anti-Hu and anti-Yo. These antibodies that bind to denatured intracellular antigens are useful biomarkers of a paraneoplastic or autoimmune process, but are not considered to be strictly pathogenic and do not induce disease in animal models. In terms of diagnostic use, the use of validated assays that pick-up disease-specific antibodies is important, as is choice of the correct samples (**Table 1**). Other investigation modalities can help provide evidence for diagnosis, such as ancillary blood or cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, electroencephalogram (EEG) changes and presence or absence of magnetic resonance imaging (MRI) abnormalities. Neuroimaging is often normal or non-specific in the majority of children with autoimmune movement disorders syndromes (**Table 1**), but can sometimes point towards specific disorders such as BGE or anti-GABA A (Gamma-Aminobutyric Acid-A) receptor encephalitis, where multifocal or diffuse cortical and subcortical T2 weighted hyperintensities are reported.⁵

The recognition of autoimmune movement disorders is important, as these are treatable conditions where outcomes can be modified significantly by timely use of immune therapies. Nevertheless, despite the many advances that have been made in understanding the pathophysiology of these conditions, the therapeutic approach is somewhat simplistic and not targeted.⁶ Since these diseases are characterized by the existence of active neuroinflammation, the use of systemic corticotherapy is perfectly justified. These drugs have broad anti-inflammatory properties and exert effects on the permeability of the blood-brain-barrier, contributing to the reduction of oedema. Intravenous methylprednisolone is the most used drug, but oral prednisolone, dexamethasone and also adrenocorticotrophic hormone (ACTH) may be considered, in specific situations. A very broad mechanism of action is also recognized to intravenous immunoglobulin (IVIg), which can contribute to the removal of pathogenic antibodies from the bloodstream, as well as other molecules and immune active constituents. Although more invasive, plasma exchange uses the same principles, offering the opportunity to remove, by physical means, those

same pathogenic molecules.^{6,7}

The remission of this type of disease is not achieved immediately, so the maintenance of immunosuppressive therapy over time can be an issue, particularly if we consider the long-term adverse effects of corticosteroids in children. The concept of steroid-sparing immune suppression gains, thus, prominence, and there are some drugs with the potential to take on this role. Rituximab, a monoclonal antibody that depletes CD20-positive cells from the blood, is one of the most frequently used. By eliminating antibody-producing cells from circulation, its effects have also an impact on the activity of T and natural killer cells, so the therapeutic benefit can be broader than initially considered.⁸ Cyclophosphamide is an antineoplastic agent and a potent immunosuppressant that can be used for the same purpose as rituximab. Both drugs have a relatively rapid onset effect, so the induction of a state of remission can be an advantage associated with their use. Nevertheless, maintaining this same remission can be a issue in children, given that the adverse effects associated with these drugs can have profound implications, at an early stage of life. Therefore, as a maintenance strategy, drugs such as mycophenolate mofetil, methotrexate and azathioprine may be used.⁶ Even so, it is important to consider that there are refractory and complex cases, which can thus be more difficult to control, in clinical terms. In line with the knowledge that has been acquired from other medical areas, therapeutic targets have been identified that could motivate a more specific prescription, in the future. It is possible that drugs such as interleukin-6 antagonists, tumour necrosis factor-alpha antagonists, or Janus kinase blockers may become an option for treating children affected by immune-mediated movement disorders.⁶

In addition to immunotherapy, there may be a need to consider some specific interventions, depending on the precise diagnosis to be made. In paraneoplastic syndromes, the removal of the underlying tumour may be relevant for treatment success and, in PANS, some antibiotics (such as azithromycin) have been reported to have beneficial implications in the control of some features of the clinical syndrome.⁹ Moreover, the myriad of clinical manifestations that may be associated with the diagnosis of an immune-mediated movement disorder may justify

the use of several groups of drugs, only for symptomatic control. Benzodiazepines, L-dopa, antipsychotics, antiepileptic drugs, antidepressants and analgesics are just some of the pharmacological classes that could be mentioned in this context.⁶

Scientific knowledge about immune-mediated diseases, even in groups as specific as children, is substantially growing. This naturally puts the burden of continuous updating on the clinician, but it is also a very challenging stimulus. We live in a difficult time for congresses and face-to-face meetings. But science brings us closer and its universal language made this article possible, a reflex of a past medical congress, in an effort shared between Portugal and Australia. ■

Referências

1. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61: 25-36. doi:10.1002/ana.21050.
2. Mohammad SS, Sinclair K, Pillai S, Merheb V, Aumann TD, Gill D, et al. Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-Methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor. *Mov Disord*. 2014; 29: 117-22. doi: 10.1002/mds.25623.
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
4. Ho ACC, Mohammad SS, Pillai SC, Tantsis E, Jones H, Ho R, et al. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59: 1256-60. doi: 10.1111/dmcn.13579.
5. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016; 12: 1-13. doi:10.3988/jcn.2016.12.1.1.
6. Mohammad SS, Dale RC. Principles and approaches to the treatment of immune-mediated movement disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22: 292-300. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.11.010.
7. De Grandis E, Parodi S, Conte M, Angelini P, Battaglia F, Gandolfo C, et al. Long-term follow-up of neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome. *Neuro-pediatrics*. 2009; 40:103-11. doi: 10.1055/s-0029-1237723.
8. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of Rituximab in Pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*. 2014; 83: 142-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000000570.
9. Blankenship P, Kurek K. Azitromycin prophylaxis in an adolescent with PANDAS. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020; 25: 61-3. doi: 10.5863/1551-6776-25.1.61.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Estudo da Enxaqueca em Idade Pediátrica nos Cuidados de Saúde Primários da Região Centro de Portugal**Pediatric Migraine Study in Primary Health Care at Central Region of Portugal**

Lopes Freitas R^{1,*}, Mina M², Madanelo I³, Silva B⁴, Silva C⁵, Cebola J⁶, Ribeiro M⁷, Tomás L⁸, Figueiredo I⁸, Amaral L⁹, Paixão L¹⁰, Esperança A¹¹, Pinto V¹², Rosendo I¹³, Palavra F¹⁴

1-<https://orcid.org/0000-0001-8980-5021> / Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal

2-Unidade de Saúde Familiar "A Ribeirinha"; Guarda, Portugal

3-Unidade de Cuidados de Saúde Primários de Vouzela; Vouzela, Portugal

4-Unidade de Saúde Familiar Pulsar; Coimbra, Portugal

5-Unidade de Saúde Familiar Águeda+; Águeda, Portugal

6-Unidade de Cuidados de Saúde Primários Fonte do Rei; Leiria, Portugal

7-Unidade de Cuidados de Saúde Primários Figueira da Foz Urbana; Figueira da Foz, Portugal

8-Unidade de Saúde Familiar Lusitana; Viseu, Portugal

9-Unidade de Saúde Familiar Serra da Lousã; Lousã, Portugal

10-Unidade de Saúde Familiar Coimbra Centro; Coimbra, Portugal

11-Unidade de Saúde Familiar Flor de Sal; Aveiro, Portugal

12-Unidade de Cuidados de Saúde Primários Belmonte; Belmonte, Portugal

13-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Unidade de Saúde Familiar Coimbra Centro; Coimbra, Portugal

14-<https://orcid.org/0000-0002-2165-130X> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Coimbra, Portugal

Resumo

Introdução: A enxaqueca é uma cefaleia primária comum, que pode ter início em idade pediátrica. Não existem dados concretos nos cuidados de saúde primários (CSP) em Portugal. Foi objetivo deste estudo caracterizar uma população pediátrica com diagnóstico de enxaqueca em seguimento nos CSP da região Centro de Portugal, abordando aspetos demográficos, epidemiológicos e clínicos.

Métodos: No primeiro trimestre de 2018, a partir de dados retrospectivos colhidos exclusivamente em ambiente de CSP, selecionámos uma amostra de indivíduos em idade pediátrica de 11 unidades de saúde, com diagnóstico de enxaqueca codificado nos problemas ativos do sistema informático. Foram recrutados sequencialmente e entrevistados de acordo com um guião pré-definido, baseado nos critérios da Classificação Internacional de Cefaleias. Realizámos a análise estatística descritiva das variáveis recolhidas.

Resultados: Recrutámos 117 indivíduos e, após entrevista, apenas 72 foram incluídos. Estimámos uma prevalência de enxaqueca pediátrica de 0,35% nessas unidades, afetando predominantemente adolescentes do sexo feminino. O intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico teve uma mediana de 1,3 anos (0-3 anos). Confirmámos que faziam terapêutica profilática 22,2% dos casos e terapêutica abortiva de crise 97,2% deles, sendo as classes mais utilizadas os analgésicos simples (65,7%) e anti-inflamatórios não esteróides (50,0%). Apenas uma minoria utilizava triptanos (2,9%). A automedicação foi reportada em 12,5% dos casos. Recorriam à terapêutica não farmacológica 66,7% dos doentes.

Discussão: O diagnóstico e prevalência estimada de enxaqueca pediátrica nos CSP ficaram aquém dos valores descritos na literatura. O tratamento implementado nas crises é adequado, mas a utilização de terapêutica não farmacológica e profilática poderão ser otimizadas, nesta população particular. Salva-se, no entanto, que este foi um estudo preliminar de natureza retrospectiva realizado numa população de uma zona geográfica específica do país, carecendo naturalmente de confirmação posterior.

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Original Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, january-march 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cefaleia/diagnóstico;
Cefaleia/tratamento farmacológico;
Criança;
Cuidados Primários de Saúde;
Enxaqueca/diagnóstico;
Enxaqueca/tratamento farmacológico.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Elsa Rafaela Lopes Freitas
Rua de Sanfalhos 674,
Pedroso – 4415-330 Vila Nova de Gaia, Portugal
rafaelalopes16@gmail.com

Recebido / Received: 2020-02-01

Aceite / Accepted: 2020-05-24

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/AO/200007/2020

Keywords:

Child;
Headache/diagnosis;
Headache/drug therapy;
Migraine Disorders/diagnosis;
Migraine Disorders/drug
therapy;
Primary Health Care.

Abstract

Introduction: Migraine is a common primary headache, which can begin in the pediatric age. There are no concrete data on primary health care (PHC) in Portugal. This study aimed to characterize a pediatric population with migraine followed at PHC in the central region of Portugal, addressing demographic, epidemiological and clinical aspects.

Methods: In the first trimester of 2018, from retrospective data collected exclusively in a PHC environment, we selected a sample of pediatric individuals of 11 health units with a diagnosis of migraine encoded in the active problems of units' informatics system. They were sequentially recruited and interviewed according to a pre-defined guide, based on the International Classification of Headache Disorders criteria. A descriptive analysis of collected variables was conducted.

Results: We recruited 117 individuals and, after interview, only 72 were included. We estimated a prevalence of pediatric migraine of 0.35% in these units, affecting predominantly female adolescents. The time elapsed between the onset of symptoms and the diagnosis had a median of 1.3 years (0-3 years). We confirmed that prophylactic therapy was used by 22.2% of cases and abortive therapy by 97.2%, with the most commonly used classes being simple analgesics (65.7%) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (50.0%). A minority used triptans (2.9%). Self-medication was reported in 12.5% of cases; 66.7% referred the usage of non-pharmacological therapy.

Discussion: The diagnosis and estimated prevalence of pediatric migraine in PHC units fell short of the values described in the literature. The abortive treatment was considered adequate, but the use of non-pharmacological and prophylactic therapies may be optimized in this particular population. However, this was a preliminary study of a retrospective nature carried out in a population of a specific geographic area of the country, naturally requiring further confirmation.

Introdução

A enxaqueca é uma cefaleia primária, comum e debilitante, não só pela dor, mas também pelos restantes sintomas associados.^{1,2} Pessoas de todas as idades podem referir queixas de cefaleia sugestivas de diagnóstico, incluindo crianças e adolescentes.^{2,3}

De acordo com a bibliografia, estima-se que a prevalência da enxaqueca em idade pediátrica se encontre entre os 2,7%-10%.^{3,4} Tal traduz-se indubitavelmente numa diminuição da qualidade de vida de crianças e adolescentes e, possivelmente, do respetivo desempenho escolar.⁵⁻⁸ Em Portugal, a literatura sobre a epidemiologia de enxaqueca em idade pediátrica é escassa.⁹

O diagnóstico da enxaqueca é clínico, baseando-se numa anamnese detalhada e num exame físico rigoroso.^{3,10} Os respetivos critérios de diagnóstico encontram-se elencados na Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD), cuja versão 3 (definitiva) se publicou recentemente.¹ Não obstante, as crianças e adolescentes afetadas por esta doença têm dificuldade em descrever re-

trospetivamente as características dos episódios de dor e, deste modo, tornam a anamnese muito dependente da informação cedida pelos pais e/ou representantes legais.^{2,11} Assim, apesar da melhoria e uniformização do conhecimento científico, torna-se um verdadeiro desafio clínico o diagnóstico preciso desta entidade, sobretudo na idade pediátrica.¹²

Mais ainda, a abordagem terapêutica destes doentes deve ser individualizada e interdisciplinar.^{4,11,13} Porém, a escolha da terapêutica analgésica e a eventual opção pela utilização de um agente profilático podem ser complexas.¹⁰ Apesar da maioria da população pediátrica ser eficazmente tratada nos cuidados de saúde primários (CSP),¹¹ crianças e adolescentes são frequentemente referenciados aos cuidados hospitalares, implicando a intervenção da Neurologia Pediátrica.⁶ Existe uma noção empírica relacionada com uma relutância genérica relativa à utilização de fármacos nesta população em particular, mas tal é também um aspeto que merece ser clarificado e desmistificado, para melhoria geral da qua-

lidade de vida das crianças e dos adolescentes.

Em suma, na população pediátrica, a enxaqueca carece de investigação de natureza clínica, não só a nível diagnóstico, como também terapêutico. Este estudo teve como objetivo caracterizar uma amostra pediátrica de indivíduos com diagnóstico de enxaqueca, inscritos em unidades de CSP da região centro de Portugal, analisando variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas.

Material e Métodos

O presente estudo observacional, retrospectivo, descritivo e multicêntrico, realizou-se durante o primeiro trimestre de 2018, em onze unidades prestadoras de CSP da região centro de Portugal, nomeadamente nos agrupamentos de centros de saúde (ACES) do Baixo Mondego, Baixo Vouga, Cova da Beira, Dão Lafões, Pinhal Interior, Pinhal Litoral e Unidade Local de Saúde da Guarda.

O estudo teve início após a aprovação da comissão de ética da Administração Regional de Saúde Centro. O consentimento informado foi assinado por todos os participantes e/ou respetivos representantes legais.

A população-alvo abrangeu os indivíduos em idade pediátrica (<18 anos), com diagnóstico de enxaqueca (código N89) nos problemas ativos, recolhidos através das plataformas *MIM@UF* ou *Medicine One*, seguidos em consulta de medicina geral e familiar (MGF) nas onze unidades de saúde que participaram no estudo. A utilização das referidas plataformas, em cada uma das unidades de saúde, ocorria havia um período variável de tempo, mas em todos os casos superior a 1 ano. Determinou-se o número total de doentes com idade inferior a 18 anos de cada unidade de saúde participante, usando as mesmas plataformas informáticas, para se estimar a prevalência de enxaqueca em idade pediátrica nestas unidades.

Os indivíduos que cumpriam os critérios de inclusão foram convidados a participar no estudo por contacto telefónico. Posteriormente, à medida que compareciam sequencialmente à consulta de MGF, devidamente acompanhados dos representantes legais, participaram numa entrevista clínica estruturada, organizada e construída a partir dos critérios da ICHD-3beta (por, na altura, ser a versão vigente da ICHD) que incluía variáveis como: sexo, idade atual (em anos), idade de início dos sintomas (em anos), idade do diagnóstico (em anos), sintomatologia, existência de sintomas compatíveis com síndromes episódicos que podem estar associados a enxaqueca, referenciação para cuidados hospitalares (e

respetiva idade), seguimento atual em cuidados hospitalares, terapêutica farmacológica profilática e abortiva da crise, quem a prescreveu e, por último, medidas não farmacológicas adotadas para o controlo da dor.

Esses elementos foram registados numa folha de cálculo de acordo com uma codificação composta pelas iniciais da unidade de saúde e pela ordem numérica do comparecimento na consulta, mantendo-se desta forma o anonimato do doente. Foram excluídos os indivíduos que, apesar de possuírem diagnóstico codificado nas plataformas informáticas, não compareceram à consulta de MGF e os que, após realização da entrevista clínica, se concluiu apresentarem outros diagnósticos que não o de enxaqueca.

O tratamento farmacológico foi ainda classificado como “Adequado” ou “Não adequado”, de acordo com vários critérios: recomendações de painéis de peritos sobre a utilização de fármacos para tratamento da enxaqueca em idade pediátrica,¹⁴ informação contida no resumo das características do medicamento (RCM) relativamente à sua utilização em indivíduos com idade inferior a 18 anos e a dose prescrita avaliada à luz do que seria a dose-alvo para o percentil 50 (P50) do peso para a idade e sexo da criança ou adolescente, segundo as curvas do Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

I – Análise Estatística

Toda a análise foi efetuada com recurso ao software IBM SPSS *Statistics 23*® para Windows®.

As variáveis qualitativas foram descritas com recurso a frequências absolutas e relativas, enquanto que as quantitativas foram descritas pela sua média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo e primeiro e terceiro quartis. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada recorrendo ao teste de Kolmogorov-Smirnov ou ao teste de Shapiro-Wilk, quando apropriado. Considerou-se estatisticamente significativa qualquer diferença em que $p < 0,05$.

Resultados

Neste estudo, da amostra total dos 20 832 indivíduos em idade pediátrica seguida no conjunto das 11 unidades de saúde, 117 indivíduos apresentavam como problema ativo o diagnóstico de enxaqueca (codificado como N89), nas plataformas informáticas utilizadas. Cumpriam critérios de inclusão 72 desses indivíduos (61,5%), estimando-se uma prevalência de 0,35% de

enxaqueca na população pediátrica em seguimento nas unidades de saúde que participaram no estudo (mínimo: 0,07%; máximo: 2,99%).

Foram excluídos 45 dos 117 indivíduos inicialmente identificados (38,5%), dado que 34 não compareceram à consulta de MGF e II, após a realização da entrevista clínica baseada nos critérios da ICHD-3beta, apresentavam outros diagnósticos (**Fig.1**).

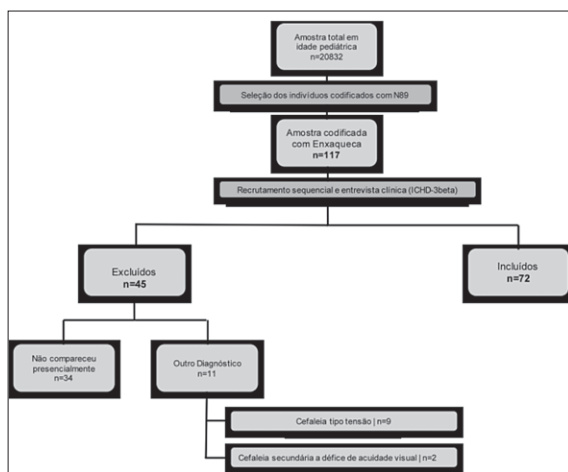


Figura 1. Fluxograma relativo ao método de seleção da amostra em estudo.

Os aspetos sociodemográficos, características clínicas e os dados referentes ao diagnóstico encontram-se apresentados nas **Tabelas 1 e 2**. A maioria dos indivíduos eram adolescentes (> 10 anos) (86,1%) do sexo feminino (58,3%). A idade mediana de início dos sintomas foi a de 8 anos (média de $8,3 \pm 3,6$ anos) e o diagnóstico de enxaqueca foi feito mais tarde, com mediana de 11 anos ($10,5 \pm 3,0$ anos). O intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a concretização do

Tabela 2. Características clínicas da enxaqueca na população incluída no estudo.

	Frequência (%)
Intensidade da dor	
• Fraca	0 (0%)
• Média	28 (38,9%)
• Forte	44 (61,1%)
Localização	
• Unilateral	10 (13,9%)
• Bilateral	46 (63,9%)
• Indefinida	16 (22,2%)
Pulsatilidade	44 (61,1%)
Sintomas acompanhantes	
• Náuseas	51 (70,8%)
• Vômitos	35 (48,6%)
• Fotofobia	61 (84,7%)
• Fonofobia	61 (84,7%)
Fatores agravantes	38 (52,8%)
Pródromo ou aura	
• Fadiga	58 (80,6%)
• Palidez	35 (48,6%)
• Dificuldade de concentração	29 (40,3%)
• Alteração do comportamento	22 (30,6%)
• Alodinia	12 (16,7%)
• Sintomas visuais	2 (2,8%)
• Défice motor de carácter focal	26 (36,1%)
• Parestesias de carácter focal	13 (18,1%)
• Disartria	6 (8,3%)
• Disartria	6 (8,3%)
Equivalentes Migrainosos	23 (31,9%)
• Perturbação gastrointestinal recorrente	
- vômitos cíclicos	7 (9,7%)
- enxaqueca abdominal	15 (20,8%)
• Vertigem paroxística benigna	11 (15,3%)
• Torcicolo paroxístico benigno	3 (4,2%)

diagnóstico de enxaqueca teve uma mediana de 1,3 anos (média de $2,2 \pm 2,4$ anos).

No que diz respeito à sintomatologia, a maioria apresentava cefaleia de intensidade forte (61,1%), bilateral (63,9%) e pulsátil (61,1%). A maioria tinha sintomas acompanhantes (97,2%) e foram referidos fatores agravantes em 52,8% dos casos. A maioria referia algum tipo

Tabela 1. Características sociodemográficas e diagnósticas da população incluída no estudo.

	Frequência (%)	Média ± Desvio padrão (anos)	Mínimo - Máximo (anos)	Percentil		
				25	50	75
Idade (anos)						
• 7-10	10 (13,9%)					
• >10	62 (86,1%)					
Sexo						
• Feminino	42 (58,3%)					
• Masculino	30 (41,7%)					
Tempos (anos)						
• Idade de início dos sintomas		$8,3 \pm 3,6$	1,8 – 16,0	5,3	8,0	12,0
• Idade de diagnóstico de enxaqueca		$10,5 \pm 3,0$	5,0 – 17,0	8,0	11,0	12,4
• Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de enxaqueca		$2,2 \pm 2,4$	0 – 10,0	0	1,3	3,0

de sintoma compatível com pródromo (80,6%). Apenas uma minoria reportava sintomatologia possivelmente compatível com síndromes episódicas que podem estar associados a enxaqueca (31,9%). Frequentavam apenas a consulta de MGF 56,9% dos casos. Foram referenciados para consulta hospitalar 43,1% dos indivíduos e

45,2% ainda permaneciam em controlo periódico, considerando a data de encerramento do estudo.

O recurso à terapêutica farmacológica foi uma atitude praticamente universal, na população estudada (98,6%). Apenas 16 doentes (22,2%) utilizavam terapêutica profilática (**Tabela 3**), dos quais 3 não sabiam

Tabela 3. Terapêutica farmacológica profilática na enxaqueca pediátrica, na amostra estudada.

Classe dos fármacos	Fármaco	Frequência absoluta	Adequação do fármaco	Dose diária	Adequação da dose
Inibidor dos canais de cálcio	Flunarizina	5	+	5 mg	+
Antiepilético	Carbamazepina	1	-	*	*
	Topiramato	3	+	25 mg	+
Antidepressivo tricíclico	Amitriptilina	1	+	25 mg	+
Beta-bloqueador	Propranolol	2	+	10 mg	-
Triptano	Frovatriptano	1	-	2,5 mg	-
Procínético	Domperidona	1	-	10 mg	-
Benzodiazepina	Bromazepam	1	-	3 mg	-

Nota: nas células referentes à adequação do fármaco e da dose: + adequado; - não adequado;

*caso não avaliado, por desconhecimento da posologia.

Tabela 4. Terapêutica farmacológica abortiva de crise utilizada na amostra estudada.

Classe dos fármacos	Fármaco	Frequência absoluta	Adequação do fármaco	Posologia	Adequação da dose
Analgésico	Paracetamol	45	+	10 a 15 mg/kg/dose	+
	Metamizol	1	+	*	*
Anti-inflamatório não-esteróide	Ibuprofeno	34	+	5 a 10 mg/kg/dose	+
	Naproxeno	1	+	250 mg id	+
Relaxante muscular	Ticolquicosido	1	-	4 mg id	-
Triptano	Zolmitriptano	2	+	2,5 mg id	+
Anti-histamínico	Dimenidrinato	1	+	50 mg id	+
Inibidor dos canais de cálcio	Flunarizina	1	+	5 mg id	+

Nota: nas células referentes à adequação do fármaco e da dose: + adequado; - não adequado;

*caso não avaliado, por desconhecimento da posologia.

especificar os fármacos utilizados. Os doentes sob terapêutica profilática iniciaram-na, em média, aos $11,2 \pm 3,9$ anos, sendo a idade mínima de 4 anos e máxima de 16 anos. Considerando os indivíduos que já interromperam a terapêutica farmacológica profilática, verificou-se que a realizaram durante $1,8 \pm 1,5$ anos em média, sendo que o mínimo e máximo de anos de tratamento foi de 1 e 6, respetivamente. Apenas 4 doentes mantinham esta terapêutica, à data do encerramento do estudo. A maioria dos indivíduos encontrava-se adequadamente

tratada, quanto à classe farmacológica em uso (69,2%) e à posologia escolhida (53,8%). Dois indivíduos referiam a utilização de mais do que um fármaco profilático. A maioria iniciou este tipo de tratamento no contexto da consulta de Neurologia Pediátrica (11,1%), seguindo-se a consulta de Pediatria (8,3%) e a de MGF (2,8%).

No que diz respeito à terapêutica abortiva da crise, 97,2% dos indivíduos utilizavam-na. Destes, 46 indivíduos utilizavam analgésicos simples (65,7%), 35 anti-inflamatórios não esteróides (AINE) (50%) e dois triptanos (2,9%).

Encontravam-se medicados com mais do que um fármaco 15 indivíduos (21,4%). Estes doentes encontravam-se, na sua maioria (92,9%), tratados de forma adequada quanto à classe farmacológica e posologia usada, de acordo com os critérios previamente explicitados. Apenas um indivíduo se encontrava inadequadamente tratado com um relaxante muscular (tiocolquicosido) para a crise de enxaqueca. Adicionalmente, quatro indivíduos não sabiam referir as doses utilizadas. A **Tabela 4** resume esta informação. Os especialistas em MGF foram os que mais prescreveram este tipo de fármacos (47,2%), seguidos do Pediatra (25,0%) e do Neurologista (18,1%). Nove indivíduos referiam automedicação (12,5%). Alguns indivíduos encontravam-se medicados e controlados por mais do que um especialista (5,7%).

Relativamente à terapêutica não farmacológica, 48 indivíduos utilizavam-na (66,7%), sendo que a maioria preferia o repouso (56,9%) (inclui sono), escuridão (38,9%) e o silêncio (27,6%). O recurso a intervenções de natureza não farmacológica incluiu ainda as seguintes estratégias: aplicação de gelo (6,9%); toalha de água fria na região frontal (6,9%); restrição alimentar (2,8%); café (2,8%); pressionar a região dolorosa (2,8%); exercícios de relaxamento (1,4%).

Discussão

Estudos epidemiológicos prévios referem que a enxaqueca está largamente subdiagnosticada e subtratada mundialmente, principalmente em crianças e adolescentes.¹⁵ De facto, tal como esperado, estimámos uma prevalência de enxaqueca pediátrica de 0,35% na zona geográfica servida pelas Unidades de Saúde participantes no estudo, que fica muito aquém do expectável, comparativamente com outros estudos, (embora se reforce que os dados não são, de todo, consensuais).⁹ Para isto podem concorrer, hipoteticamente, três causas imediatas: a subcodificação informática, a codificação equívoca do próprio diagnóstico (à falta de melhor epíteto, assume-se a enxaqueca como diagnóstico mais provável) ou o subdiagnóstico propriamente dito, não se identificando as características clínicas que, na criança e no adolescente, permitem estabelecer o diagnóstico da cefaleia primária em análise.

Também como descrito, a partir da adolescência (> 10 anos) a enxaqueca acomete sobretudo o sexo feminino.^{16,17} No entanto, na população estudada não encontramos uma diferença tão acentuada entre sexos, tal como descrito por Lewis *et al*³ (1,3 vezes *versus* 3 vezes).

Quanto aos aspetos diagnósticos propriamente ditos,

este é o primeiro estudo que investiga o tempo decorrido até ao diagnóstico de enxaqueca em idade pediátrica em Portugal, que seja do nosso conhecimento. Encontrou-se, de facto, um atraso no diagnóstico com uma mediana de 1,3 anos, o que, apesar de tudo, é mais favorável do que o que se regista noutros países europeus, como a Itália.¹⁸ Este hiato poderá ser justificado pela pouca relevância que as crianças, os adolescentes e os próprios pais ou representantes legais tendem a atribuir às queixas de cefaleia, procurando ajuda médica apenas quando o impacto das crises se repercute na dinâmica familiar e escolar. No nosso estudo, foram encontrados 9,4% de indivíduos com um diagnóstico errado de enxaqueca, que se traduziria numa abordagem terapêutica provavelmente inapropriada e ineficaz.¹² Este é um aspecto que reforça a importância (e necessidade) da formação contínua nesta área e da divulgação da formulação dos critérios de diagnóstico mais atual, para que todos os profissionais de saúde se sintam confortáveis, desde logo, na identificação e no diagnóstico dos variados tipos de cefaleia que podem surgir na criança e no adolescente.

Quanto aos aspetos terapêuticos, à semelhança do que está descrito na literatura, apenas uma minoria dos doentes fazia profilaxia.¹⁹ A realização de terapêutica profilática poderá ser um indicador de gravidade da enxaqueca e, efetivamente, a decisão de iniciar terapêutica neste sentido foi mais frequentemente assumida por Neurologistas Pediátricos. A flunarizina foi o fármaco mais comumente utilizado na prevenção da enxaqueca e, de facto, vários estudos comprovam a sua eficácia.^{20,21} O propranolol, pouco estudado em crianças e adolescentes,³ quando utilizado, encontrava-se em doses infraterapêuticas, de acordo com a nossa análise dos registos de prescrição.

É importante realçar que, em alguns casos, o fármaco escolhido para profilaxia foi considerado desadequado. Relativamente ao frovatriptano, pode ser utilizado em ciclos curtos (de miniprofilaxia) na enxaqueca associada ao período menstrual,^{19,22} mas, no caso do nosso estudo, o indivíduo tratado dessa forma era do sexo masculino, o que exclui essa possibilidade terapêutica. Foram igualmente considerados desadequados a carbamazepina, a domperidona e o bromazepam, apesar de não se conhecerem os antecedentes pessoais dos indivíduos sob tais regimes terapêuticos, a ponto de se encontrar uma explicação plausível para a sua utilização prática.

Todos os indivíduos faziam terapêutica abortiva de crise, à exceção de dois, sobretudo prescrita pela especialidade de MGF, contrariamente ao que é descrito por Colombo

et al.¹⁸ Tal facto demonstra que os Médicos de Família das unidades de saúde que integraram o estudo se encontram confortáveis na gestão farmacológica desta situação clínica.

Tal como está descrito na literatura, verificámos que a terapêutica abortiva de crise mais utilizada consistiu em analgésicos simples e AINE,^{9,23} sendo que apenas uma pequena percentagem de indivíduos reportou o uso de triptanos.²⁴ Todavia, de acordo com um artigo de evidência clínica baseado numa revisão sistemática da Cochrane, não há superioridade de nenhuma destas classes em relação aos triptanos,^{25,26} na população pediátrica.

Ressalva-se que quase todos os doentes se encontram adequadamente tratados na crise, registando-se uma gestão bastante eficiente desta situação clínica, nos cuidados de saúde primários.¹⁵ Relativamente aos analgésicos, a utilização de paracetamol na dose de 10 a 15 mg/kg/dose,²⁵ em formulação oral ou retal, demonstrou ser uma abordagem bastante utilizada e eficaz, particularmente em concomitância com terapêutica não farmacológica, como o repouso.¹⁰ Todos os doentes tinham doses terapêuticas adequadas de acordo com o resumo das características do medicamento (RCM) e o P50 para o peso, de acordo com a idade e o sexo. No que diz respeito à utilização do metamizol, este é um fármaco útil no controlo da dor,²¹ mas raramente utilizado na prática ambulatória, particularmente em crianças e adolescentes. Ainda assim, o indivíduo que o referiu usar como abortivo da crise desconhecia a respetiva dose e frequência habitual de administração, pelo que não foi considerado na análise da adequação terapêutica. Relativamente aos AINE, o ibuprofeno foi o fármaco mais utilizado. De facto, é também um fármaco de primeira linha por ser relativamente seguro e efetivo. A posologia considerada adequada foi de 5 a 10 mg/kg/dose,²⁵ de acordo com o P50 do peso para a idade e o sexo e todos os indivíduos se encontravam medicados com doses adequadas. Quanto ao naproxeno, geralmente utilizado como segunda linha, considerou-se como dose adequada a de 2,5 a 5 mg/kg/dose, pelo que o indivíduo que o referiu utilizar se considerou também adequadamente tratado. Dois indivíduos referiam utilizar zolmitriptano oral na crise de enxaqueca. Este é um fármaco com um bom perfil de segurança²⁷ em adolescentes, mas a informação sobre a eficácia é muito variável.²⁸ Como posologia adequada consideraram-se 2,5 a 5 mg por toma,¹⁰ pelo que um dos indivíduos se encontrava tratado de forma adequada. No entanto, um outro não soube especificar a dose habitual com que se encontrava medicado.

O dimenidrinato funciona como um antiemético eficaz

no tratamento sintomático de náuseas e vômitos. Este deve ser utilizado na dose de 50 a 100 mg oralmente, em crianças com idades superiores ou iguais a 12 anos, pelo que a sua utilização se considerou apropriada, nos casos em que tal foi referido,²¹ essencialmente como adjuvante analgésico na crise de enxaqueca. A flunarizina é um inibidor dos canais de cálcio utilizado como terapêutica profilática. Havia apenas um indivíduo a fazer este fármaco na dose de 5 mg e num regime que sugeria a sua utilização como abortivo da crise de enxaqueca. Ainda que a utilização deste medicamento possa fazer sentido, neste contexto (considerando-se adequada), a flunarizina não deve ser usada como fármaco abortivo da crise. O tiocolquicosido é um relaxante muscular utilizado em adolescentes com mais de 16 anos como tratamento adjuvante para contrações musculares dolorosas. Sendo que se trata de um fármaco que não tem indicação na profilaxia da enxaqueca, considerámos a sua utilização desadequada.

Ainda assim, é de realçar a percentagem considerável de automedicação que foi encontrada. Tal não parece necessariamente negativo, dado poder traduzir uma capacitação efetiva das famílias para a gestão da crise de enxaqueca, sem haver necessidade da constante aprovação médica para a manipulação de analgésicos simples e AINE (pois foram efetivamente estes os fármacos mais usados). No extremo oposto encontram-se as famílias em que a criança, o adolescente ou o representante legal não sabiam referir a terapêutica habitual. Nestes casos, o grau de capacitação para a gestão da terapêutica será necessariamente mais baixo, reforçando o trabalho que, a este nível, poderá ser feito, por parte dos próprios profissionais de saúde.

Relativamente à terapêutica não farmacológica, à semelhança de outros estudos, o repouso (incluindo períodos de sono) foi utilizado pela maioria das crianças e adolescentes com enxaqueca.²³ Contudo, será importante reforçar, junto das famílias e da própria comunidade escolar (dado que tal poderá implicar uma certa interferência no desempenho escolar da criança ou do adolescente), o benefício desta intervenção terapêutica inócua e simples, mas eficaz. De facto, em ambiente escolar, a existência de condições para que a criança possa repousar ou dormir num local com pouca luminosidade e silencioso pode ser uma estratégia muito útil na gestão desta situação.

Conclusão

Apesar de os critérios de diagnóstico estarem perfeitamente estabelecidos, a identificação assertiva de uma

enxaqueca, em idade pediátrica, ainda se acompanha de um atraso significativo entre o início dos sintomas e o diagnóstico efetivo. Este é um aspecto que merece naturalmente um reforço junto dos profissionais de saúde, mas também da própria população em geral, com vista a combater um certo niilismo perante queixas de cefaleia em crianças e adolescentes. Esta é uma área que carece de investigação futura dirigida. ■

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.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

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.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

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

References / Referências

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Abu-Arafeh A, Andrasik F, Bellini B, Cescut A, Craba F, et al. Childhood headache - Clinics in Developmental Medicine. 2nd ed. London: Mac Keith Press; 2013.
- Lewis D, Berkowitz C, Galloway G. Headache in children and adolescents - First Consult. ClinicalKey. 2011. [acedido Nov 2019] Disponível em: <https://www.clinicalkey.com/>
- Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116:e295-302.
- Wöber-Bingol C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. Curr Pain Headache Rep. 2013;17:341. doi: 10.1007/s11916-013-0341-z.
- Benzon H, Rathmell J, Turk D, Argoff C, Hurley R. Pediatric Chronic Pain Management. Practical Management of Pain. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2013.
- Hickman C, Lewis K, Little R, Rastogi R, Yonker M. Prevention for Pediatric and Adolescent Migraine. Headache. 2015;55:1371-81.
- Johnson A, Bickel J, Lebel A. Pediatric migraine prescription patterns at a large academic hospital. Ped Neurol. 2014;51:706-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.018.
- Martins I. Enxaqueca - da Clínica para a Etiopatogenia. Acta Med Port. 2009;22:589-98.
- Rubin D, Kornblau D, Conway E, Caplen S. Neurologic Disorders. Rosen's Emergency Medicine - concepts and clinical practice. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014.
- Harding A, Clark L. Pediatric migraine: common, yet treatable. Nurse Pract. 2014; 39:22-31. doi: 10.1097/01.NPR.0000454980.88918.f0.
- Winner P, Hershey AD. Epidemiology and diagnosis of migraine in children. Curr Pain Headache Rep. 2007;11:375-82.
- Faедda N, Cerutti R, Verdecchia P, Migliorini D, Arruda M, Guidetti V. Behavioral management of headache in children and adolescents. J Headache Pain. 2016;17:80.
- Winner P. Pediatric and adolescent migraine. In: Information for health care professionals. Chicago: American Headache Society; 2009.
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia. 2007; 27:193-210.
- Cvetkovic V, Plavec D, Lovrencic-Huzjan A, Strineka M, Azman D, Bene R. Prevalence and clinical characteristics of headache in adolescents: a Croatian epidemiological study. Cephalalgia. 2014; 34:289-97. doi: 10.1177/0333102413507636.
- Lewis D. Headaches in Infants and Children. Swaiman's Pediatric Neurology - Principles and Practice. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2012.
- Colombo B, Dalla Libera D, De Feo D, Pavan G, Annovazzi PO, Comi G. Delayed diagnosis in pediatric headache: an outpatient Italian survey. Headache. 2011;51:1267-73. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01976.x.
- Silberstein S, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012;78:1337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20.
- Tajti J, Szok D, Csati A, Vecsei L. Prophylactic Drug Treatment of Migraine in Children and Adolescents: An Update. Curr Pain Headache Rep. 2016;20:1. doi: 10.1007/s11916-015-0536-6.
- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2009;16:968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
- Macone AE, Perloff MD. Triptans and migraine: advances in use, administration, formulation, and development. Expert Opin Pharmacother. 2017;18:387-97. doi: 10.1080/14656566.2017.1288721.
- Cavestro C, Montrucchio F, Benci P, Pompilio D, Mandrino S, Cencio PG, et al. Headache prevalence and related symptoms, family history, and treatment habits in a representative population of children in Alba, Italy. Ped Neurol. 2014;51:348-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.022.
- Gallelli L, Iannacchero R, De Caro E, Peltrone F, Colosimo M, De Sarro G. A questionnaire-based study on prevalence and treatment of headache in young children. J Headache Pain. 2005;6:277-80.
- Faber AJ, Lagman-Bartolome A, Rajapakse T. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Paediatr Child Health. 2017;22:454-8. doi: 10.1093/pch/pxx170.
- Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD005220. doi: 10.1002/14651858.CD005220.pub2.
- Kacperski J, Hershey AD. Newly approved agents for the treatment and prevention of pediatric migraine. CNS Drugs. 2016;30:837-44. doi: 10.1007/s40263-016-0375-y.
- McKeage K. Zolmitriptan nasal spray: a review in acute migraine in pediatric patients 12 years of age or older. Paediatr Drugs. 2016;18:75-81. doi: 10.1007/s40272-015-0160-2.

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

The Spectrum of Anti-MOG Associated Demyelinating Diseases in Children: A Review Illustrated with Clinical Cases

Espectro de Doenças Desmielinizantes Associadas aos Anticorpos Anti-MOG em Idades Pediátricas: Revisão Ilustrada com Casos

Duarte Armindo R^{1,*}; Healion E²; Palavra F^{3,4,5}

1-<https://orcid.org/0000-0003-0001-742X> / Neuroradiology Department / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.

2-Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

3-<https://orcid.org/0000-0002-2165-130X> / Centre for Child Development, Neuropediatrics Unit / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

4-University of Coimbra, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculty of Medicine, Coimbra, Portugal.

5-Clinical Academic Center of Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal.

Resumo

Introdução: Os autoanticorpos contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (anti-MOG) estão associados a um largo espectro de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), sobretudo em idades pediátricas.

Este artigo tem como principal objetivo sumarizar os mais recentes dados publicados sobre o espectro de doenças desmielinizantes associadas a anti-MOG em crianças, integrando casos com documentada seropositividade para anti-MOG diagnosticados num centro terciário em Portugal.

Métodos: Foi realizada uma revisão dos artigos publicados em inglês durante o período 2008-2018, ilustrada com casos clínicos da nossa prática.

Resultados: Foram incluídos e analisados quarenta e oito artigos. Os anticorpos anti-MOG estão associados a um início precoce da doença e as crianças com doenças desmielinizantes do SNC apresentam títulos mais altos que os adultos com as mesmas entidades, reforçando o facto de estes anticorpos poderem ter um papel específico nos eventos desmielinizantes em idades pediátricas. Quatro casos clínicos ilustram este espectro clínico.

Conclusão: Os anticorpos anti-MOG estão associados a um espectro clínico muito heterogéneo, sendo evidente a sua relação com doenças desmielinizantes do SNC em idades pediátricas. Ainda não é possível definir um fenótipo clínico comum. O conhecimento aprofundado destas entidades nosológicas e sua fisiopatologia é fundamental para o correto diagnóstico e acompanhamento destes doentes.

Abstract

Introduction: Antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) are associated with a wide spectrum of demyelinating diseases of the central nervous system, particularly in pediatric patients.

This article aims to summarize the most recent literature about the spectrum of anti-MOG-associated diseases in children, integrating cases with documented seropositivity for anti-MOG antibodies diagnosed at a tertiary center in Portugal.

Methods: A review of articles written in English and published during the 2008-2018 period was conducted and illustrated with clinical cases from our practice.

Results: Forty-eight papers were included and reviewed. Anti-MOG antibodies are associated with an earlier age at disease onset and children with acquired demyelinating syndromes have higher titers of these antibodies when compared with

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 1-2, January-march - April-June 2020. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anticorpos;
Criança;
Doenças Autoimunes
Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central;
Glicoproteína Mielina-Oligodendrócito/antagonistas & inibidores.

Keywords:

Autoantibodies;
Child;
Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS;
Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein/antagonists & inhibitors.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Rui Duarte Armindo
Avenida Carlos Teixeira 3,
2674-514 Loures, Portugal
ruimiguelarmindo@gmail.com

Recebido / Received: 2020-01-19

Aceite / Accepted: 2020-02-23

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
AR/200002/2020

adults with the same diseases, highlighting the fact that anti-MOG antibodies may have a particular role in demyelinating events in children. Four clinical cases illustrate the disease spectrum.

Conclusion: Anti-MOG antibodies are associated with a very heterogeneous clinical spectrum, with an evident relation with acquired demyelinating syndromes in children. It is not yet possible to delineate a common clinical phenotype. Clinical awareness and knowledge of the pathophysiology of these entities can be crucial for correct diagnosis and management of these patients.

Introduction

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) is a glycoprotein exclusively expressed in the central nervous system (CNS) and its location in myelin outermost surface and membrane of oligodendrocytes makes it a potential target for autoimmune phenomena.¹ Autoantibodies against MOG may represent important diagnostic and prognostic biomarkers as anti-aquaporin-4 (anti-AQP4) in neuromyelitis optica (NMO) and neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSD) has been since its identification in the early 2000s.²

Anti-MOG antibodies can be associated with a large spectrum of acquired demyelinating diseases, predominantly in pediatric ages. Using cell-based assays (CBA), anti-MOG antibodies have been identified in children with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), optic neuritis (ON), NMO/NMOSD and transverse myelitis (TM) but rarely in patients with multiple sclerosis (MS) or older ages.^{3,4}

The mechanism through which anti-MOG antibodies are pathogenic is not yet fully understood, precluding their consideration as biomarkers so far in specific diagnostic criteria.⁵

Methods

This review is based on data collected from articles published in the PubMed platform over the 2008-2018 period, focusing on anti-MOG antibodies and the spectrum of associated diseases in children and adolescents (age under 18 years old). The keywords used for article selection were “anti-MOG”, “spectrum”, “acquired demyelinating syndromes”, “pediatric” and “children”; alone and in combination. All articles identified were written in English and only items for which the full text was available were considered. A total of 46 articles were included in this review.

After defining the spectrum of CNS conditions asso-

ciated with anti-MOG antibodies, we illustrate it with clinical cases from our institution, a tertiary center for Neuropediatrics in Portugal.

Pathophysiological Background

1 – The target protein

MOG belongs to the immunoglobulin superfamily and the full-length protein is composed of 218 amino acids. It is exclusively expressed on the outermost lamellae of the myelin sheath and on the surface of oligodendrocytes in CNS. MOG represents less than 0.05% of myelin proteins but plays an important role as a surface biomarker of oligodendrocyte maturation. It is also relevant for myelin integrity, adhesion and cell surface interactions. Its location in the external surface of the myelin sheath makes it a putative target for autoimmune mechanisms that result in CNS inflammation and demyelination.⁴⁻⁸

MOG was identified for the first time 30 years ago, in an animal model of multiple sclerosis (MS) which showed that antibodies against MOG can increase demyelination, inducing both cell-mediated cytotoxicity and humoral immune response. However, the pathophysiological mechanisms mediated by these antibodies remain not totally clear.^{8,9}

2 – Antibody detection

There are different types of anti-MOG antibodies, but only those against conformational epitopes on the extracellular domain seem to be pathogenic. When using animal models, it is important to consider that the predicted sequence of the mature MOG protein is conserved among mammalian species, but certain epitopes are length or species-dependent, which means that applicability to humans needs to be carefully evaluated.¹⁰ With the development of CBA, the majority of studies confirmed that both prevalence and titers of anti-MOG antibodies are higher in children with CNS demyelina-

tion than in adults. Higher antibody titers are consistently associated with younger age at disease onset.^{11,12} In studies using CBA, anti-MOG antibodies were rarely found on healthy controls or in patients with other inflammatory neurological diseases, like viral encephalitis, neither on systemic immune diseases, such as type 1 diabetes mellitus, suggesting that anti-MOG antibodies are specific for CNS demyelination.^{7,9,13-15}

3 – Anti-MOG immunopathogenesis

There is growing evidence that B cells and antibodies have a central role in inflammatory and demyelinating events in the CNS.^{9,16} It is not yet known if anti-MOG antibodies have an active role in demyelinating diseases or if their presence is an epiphenomenon secondary to myelin destruction and antigen spreading.⁵ First studies using animal models argue in favor of a secondary immune reaction such as an antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.¹ One study has shown that MOG IgG from pediatric patients can induce natural killer (NK) cells, causing the death of cells expressing MOG. The same study also evidenced that there is a correlation between antibody titers and the extension of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, leading to the assumption that higher titers are associated with higher levels of cytotoxicity.^{5,9}

Anti-MOG antibodies are mainly produced peripherally, their detection is more sensitive in the serum than in the cerebrospinal fluid (CSF) and no association with intrathecal oligoclonal bands has been established. To be pathogenic in humans, anti-MOG antibodies probably need to pass through the blood-brain barrier (BBB). The most reasonable hypothesis suggests that reactive T cells activated during infections damage the BBB, allowing pathogenic antibodies to access the CNS. Another possible theory is that direct infection of the brain parenchyma exposes CNS antigens to the immune system, affecting BBB and triggering autoimmunity.^{5,17}

The majority of anti-MOG antibodies are able to fix complement and bind Fc receptors (IgG 1 isotype). There is emerging evidence that complement component C5a is involved in Fc receptor regulation and sensing. Fc receptor (FcR) and complement interact with each other at the level of C5a at sites of inflammation.^{18,19}

Recent research on the cytokines profile in anti-MOG positive patients verified that B cell-related cytokines in CSF were significantly higher in these subjects. Specifically, CXCL13 is increased in anti-MOG positive pa-

tients. This cytokine facilitates Th17 cell migration into the CNS. In turn, Th17-related cytokines, such as IL-6, correlate with monophasic acquired demyelination syndromes, working as critical switch factors to activate naive T cells towards pro-inflammatory Th17 lymphocytes. In addition, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is also induced by Th17 cells and stimulates survival, proliferation and differentiation of neutrophils.²⁰

The histopathology associated with anti-MOG antibodies shows demyelinating lesions with features of MS pattern II, highlighting their strong inflammatory burden, with well-demarcated confluent plaques, macrophages containing myelin debris and evidence of complement cytotoxicity. Anti-MOG antibodies cause disruption of the oligodendrocyte cytoskeleton with loss of organization of the thin filaments and of the architecture of microtubules.^{21,22}

The Clinical Spectrum

I – Acquired demyelinating syndromes in children and anti-MOG antibodies

Acquired demyelinating syndromes (ADS) in children are complex diseases resulting from an interaction between a genetic susceptibility profile and environmental risk factors of multiple natures. Previous studies reported nationwide ADS incidences of 0.6-0.9/100 000 children.^{23,24} The clinical spectrum is very heterogeneous, comprising MS, ADEM, NMO/NMOSD, ON, TM and clinically isolated syndrome (CIS).¹² MS, idiopathic ON and ADEM represent the most common inflammatory and demyelinating diseases of the CNS among all ages. Demyelinating diseases are considered an important cause of neurological disability in children and young adults. The establishment of their relationship with anti-MOG antibodies may be of relevance to identify specific forms of these diseases, with potentially different treatment and prognosis.⁸

I.1 – Acute disseminated encephalomyelitis

ADEM is a well-characterized demyelinating syndrome defined by multifocal involvement of CNS and encephalopathy. Brain magnetic resonance imaging (MRI) typically shows diffuse and poorly demarcated, bilateral lesions involving most predominantly the cerebral white matter and the spinal cord. This entity affects mainly children and young adults. It is typically preceded by exposure to infectious agents.²⁵⁻²⁷

ADEM has usually a monophasic presentation, especially if early diagnosed and adequately treated, pro-

viding a favorable prognosis. Anti-MOG antibodies are present in approximately 50% of children with ADEM, making it the most frequent syndrome associated with anti-MOG seropositivity. Patients usually have very high titers of these antibodies at presentation.²⁷

A subgroup of children with ADEM develops a relapsing disease course, often leading to a diagnosis of MS or NMOSD. More recently, a distinct phenotype has been described, with patients presenting ADEM followed by single or recurrent episodes of ON.^{4,17,28,29} The majority of children with ADEM followed by ON (ADEM-ON) are positive for anti-MOG antibodies. ADEM-ON could be the final diagnosis in up to 40% of anti-MOG positive patients who initially presented with ADEM. Episodes of ON in this context are usually severe and very disabling.²⁸

1.2 – Optic neuritis

ON is characterized by oculodynia aggravated with eye movement and visual loss and is a common manifestation of MS or NMOSD.^{30,31} Recent data suggest that anti-MOG antibodies are present in certain forms of ON. There is a strong association between anti-MOG antibodies and simultaneous bilateral and/or recurrent ON among all ages.³¹

ON imaging frequently shows bilateral and extensive involvement of the optic nerves, affecting mostly the anterior visual pathway.³¹ The entity defined as recurrent ON (RON) is typically corticosteroid-responsive, often requiring systemic immunosuppression for a steroid-sparing effect.^{30,31}

ON is the second most prevalent demyelinating manifestation associated with anti-MOG antibodies. Patients usually have a relapsing disease course and it seems reasonable to suggest early secondary prevention strategies, such as corticosteroid maintenance, intravenous immunoglobulin (IVIg) or chronic immunosuppression with mycophenolate mofetil or rituximab.³²

1.3 – Transverse myelitis

TM is caused by inflammation of the spinal cord and it is characterized by motor, sensory and/or autonomic dysfunction with acute onset. The diagnosis of isolated myelitis is rare in children, more commonly being a manifestation of other ADS. The typical MRI appearance is of abnormal signal affecting more than two-thirds of the cross-sectional area of the cord extending for up to 3-4 spinal segments. Correct diagnosis and rapid initiation of treatment are

fundamental to achieve a favorable prognosis. Treatment options include immunomodulatory therapy using intravenous corticosteroids or plasma exchange.³³ There is little information about the association of TM with anti-MOG antibodies, but cases of longitudinally extensive TM (LETM) with marked grey matter involvement have recently been described in children with these antibodies. Additionally, anti-MOG associated myelitis frequently involves the lower cord, including the *conus medullaris*.³⁴

1.4 – Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders

NMO is an autoimmune demyelinating disorder classically characterized by episodes of recurrent unilateral or bilateral ON and LETM.³⁵ Additional diagnostic criteria include a brain MRI that does not match the criteria for MS and seropositivity for anti-AQP4 antibodies.¹⁹ Atypical forms of the disease are included in the designation of NMOSD, which comprises patients with single or recurrent events of LETM or recurrent or simultaneous bilateral ON.³⁵

NMO pathogenesis is related to anti-AQP4 antibodies.³⁶ AQP4 is a water channel protein essentially expressed by astrocytes and the antibody is a highly sensitive and specific biomarker for NMO.^{8,37} Near 90% of patients with NMO and more than half of the patients with NMOSD are positive for anti-AQP4 antibodies, but a subgroup of patients (up to 12%-30% in some series) is seronegative for AQP4 antibodies.⁵ Recent studies revealed the presence of anti-MOG antibodies in patients seronegative for anti-AQP4.^{19,31,35-38}

Anti-MOG positive patients frequently have a younger age at onset and a clinical phenotype of recurrent ON or LETM. There is also a strong association between anti-MOG antibodies and simultaneous bilateral ON and lesions of the lower cord are significantly more common in anti-MOG than anti-AQP4 seropositive patients. In addition, anti-MOG positive patients frequently have a better prognosis.³⁷⁻³⁹

Recent data suggest that a minority of patients is positive for both anti-AQP4 and anti-MOG antibodies, presenting worse prognosis.³⁰ MRI imaging and optical coherence tomography (OCT) are indispensable for the diagnosis and evaluation of NMOSD,³⁷ with recent works suggesting significantly higher macular damage on patients with anti-AQP4 antibodies than in those positive for anti-MOG.⁴⁰

1.5 – Multiple sclerosis

MS is the most common demyelinating disease of the CNS among all age groups. It is relatively uncommon in childhood, representing near 5% of the total MS population.^{7,27} Anti-MOG antibodies are present in a small percentage of children with MS. Studies in MS patients did not use a very high titer for cut off, suggesting that anti-MOG antibodies are rare in MS and may even represent a negative biomarker for this condition. Anti-MOG positive children with MS usually have different clinical phenotypes, presenting with more evident pleocytosis, rare intrathecal oligoclonal bands and atypical MRI lesions, confluent and asymmetrical.^{4,17,26,29,41}

Clinical Relevance

It remains difficult to establish a straightforward clinical spectrum for anti-MOG related conditions, given the variety of the aforementioned phenotypes already associated with the presence of these antibodies. There seems to be a bimodal distribution of anti-MOG seropositive patients by age of onset, with a younger group (4-8 years old) having a high prevalence of ADEM and an older group (13-18 years old) having predominantly ON.¹⁶

Anti-MOG antibodies were found in around 1/3 of children with ADS. There are no significant differences in patient gender, race or family history of autoimmune diseases.^{3,16} Recent studies found that a substantial proportion of anti-MOG positive patients have relapsing disease courses, normally associated with high persisting titers,³⁵ discrediting earlier beliefs that invariably associated these antibodies with good prognosis and supporting the argument for anti-MOG testing at disease onset and during follow-up.^{32,42-44}

Some laboratory and imaging findings seem to be associated with anti-MOG seropositivity: peripheral leukocytosis, CSF pleocytosis and absent CSF oligoclonal bands, large T2 hyperintense lesions with cortical and deep grey matter involvement have been described.^{4,16} Some series and case reports highlighted frequent sparing of the corpus callosum and thoracic cord, but others found lesions with this topography in the anti-MOG positive group.^{16,43}

Immunological and histopathological data can also help in the differentiation of anti-MOG associated demyelination from other ADS, by revealing primary demyelination of oligodendrocytes, antibody deposition and complement activation.⁴⁵

These differences led researchers from different groups to propose that anti-MOG antibody-associated

CNS demyelination should be considered an independent disease entity.⁴²⁻⁴⁵

Treatment and Outcomes

Considering anti-MOG antibodies and their pathogenic potential, it seems reasonable to treat anti-MOG associated diseases with immunosuppressive agents, including corticosteroids, IVIg, plasma exchange or B-cell-directed therapies, such as rituximab. Disease-modifying immunomodulatory therapy used for MS may have a detrimental impact on anti-MOG positive children.^{43,46}

The efficacy of current treatment options is highly variable,⁴ but there is usually an initial response to steroids and plasma exchange. Steroid-sparing therapies such as azathioprine and mycophenolate mofetil could be very useful to avoid side effects but may take a longer time to reach total efficacy.⁴² Late-onset neutropenia after rituximab therapy (LONART), a rare but potentially life-threatening complication, has recently been reported in two patients under long-term rituximab therapy for anti-MOG associated conditions.⁴⁷ Treatment failure rates are also more elevated on non-steroidal maintenance immunotherapy.²⁸

Relapses should be acutely treated with high doses of steroids (intravenous methylprednisolone 1000 mg/day or 30 mg/kg/day in children under 30 kg, during 3-7 days), followed by low doses of oral prednisone or monthly IVIg, mycophenolate mofetil or rituximab.⁴⁸

Anti-MOG antibodies serostatus (absence/presence and titers) should be used in conjunction with clinical information to guide maintenance therapy, but stronger recommendations are needed on this subject.^{28,32,37,45}

Case Reports

Case 1 – ADEM-ON

An 11-year-old boy was originally admitted with acute-onset encephalopathy, focal occipital seizures and sphincter dysfunction. Initial MRI showed diffuse, bilateral lesions involving most predominantly the cerebral white matter (**Fig. 1**), compatible with the diagnosis of ADEM.

After a good clinical and radiological response to corticotherapy, during a follow-up period of 4 years, two episodes of right ON were registered (**Fig. 2**). During the second of these episodes, anti-MOG seropositivity was determined. Maintenance therapy with azathioprine has been effective.

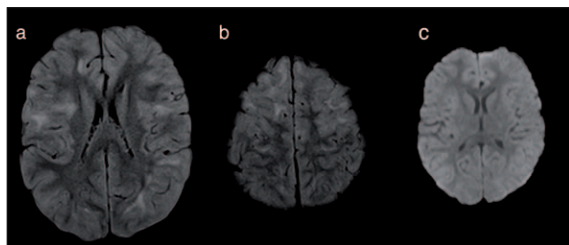


Figure 1. Brain MRI; axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (a, b) and diffusion-weighted imaging (DWI) (c) images showing diffuse foci of hyperintensity predominantly involving the subcortical white matter of both cerebral hemispheres, without evidence of restricted diffusion.

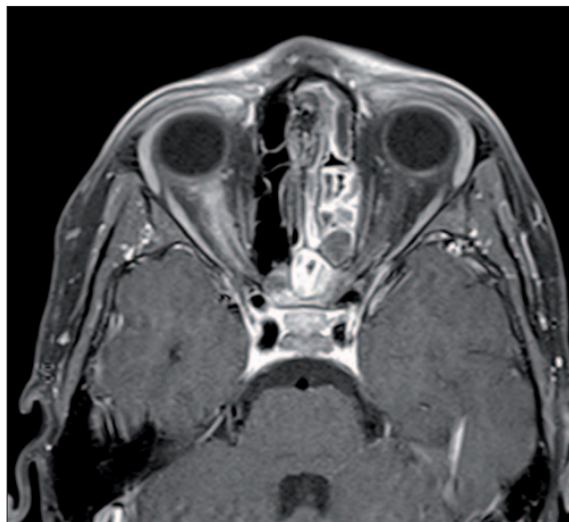


Figure 2. MRI of the orbits; axial post-contrast T1-weighted image of the orbits showing enhancement of the intra-orbital portion of the right optic nerve and optic nerve sheath compatible with optic neuritis.

Case 2 – RON

A 15-year-old male adolescent with history of right ON two years earlier (considered idiopathic at the time), was admitted with a similar clinical presentation and serum analysis was positive for anti-MOG antibodies. MRI showed typical signs of ON (**Fig. 3**), without evidence of other demyelinating lesions.

Case 3 – TM

A 14-year-old boy presented with subacute paraparesis with left-side predominance, sphincter dysfunction and loss of sensation in the lower half of the body. These symptoms had been preceded by an upper respiratory viral infection. Spinal MRI documented a lower cord transverse myelitis pattern, slightly asymmetric (**Fig. 4**), highly suggestive of anti-MOG involvement, even though first blood tests were negative for anti-MOG or anti-AQP4 antibodies (serum study was only performed after the beginning

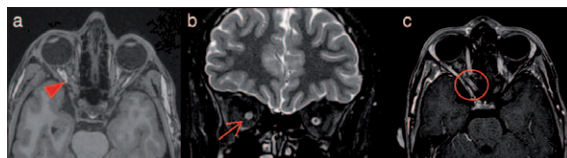


Figure 3. MRI of the orbits; axial T1-weighted (a), coronal T2-weighted (b) and axial post-contrast T1-weighted images showing swelling (red arrowhead), high T2 signal (red arrow) and contrast-enhancement (red circle) of the right optic nerve.

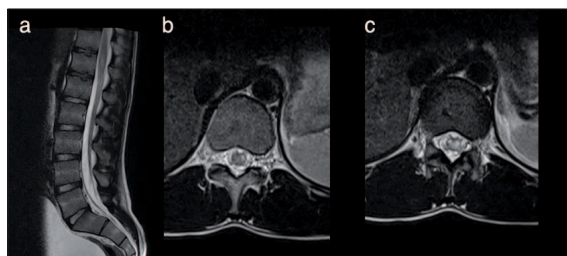


Figure 4. Spinal cord MRI; sagittal T2-weighted (a) and axial images at the level of T11 (b) and T12 (c) documenting a longitudinally extensive transverse myelitis of the lower segments of the spinal cord (and conus medullaris) characterized by parenchymal expansion and T2 hyperintensity with predominant grey matter involvement.

of corticosteroid treatment). There was good response of the motor symptoms and almost complete resolution of the MRI findings with 7 days of intravenous corticotherapy and there is no evidence of further demyelinating episodes over a follow-up period of around 6 months.

Case 4 – NMOSD

A 2-year-old girl presented with fever and marked drowsiness, without motor or other focal neurological deficits. Brain MRI showed multiple and bilateral supratentorial lesions, predominantly of the subcortical white matter, with foci of contrast enhancement (**Fig. 5**).

After an apparently good clinical response to corticosteroids, follow-up MRI 6 months later showed multiple de novo intracranial demyelinating lesions, some with radiological evidence of inflammatory activity and one with the typical aspect of NMOSD “arch bridge”

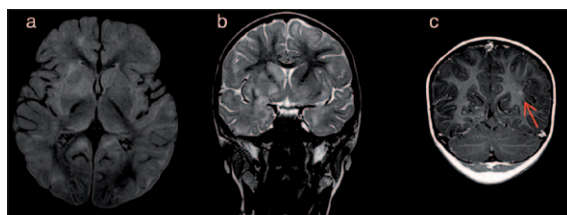


Figure 5. Brain MRI; axial FLAIR (a), coronal T2-weighted (b) and coronal post-contrast T1-weighted images evidencing multiple and bilateral cortical and subcortical T2/FLAIR hyperintense lesions, marked involvement of the right basal ganglia and some areas of patchy subcortical enhancement (red arrow).

pattern (**Fig. 6**). Laboratory tests showed anti-MOG seropositivity. The diagnosis of anti-MOG associated NMOsD was considered probable and after treatment of the relapse with corticotherapy she was started on monthly IVIg. No further episodes or lesions were documented in a follow-up period over 2 years.

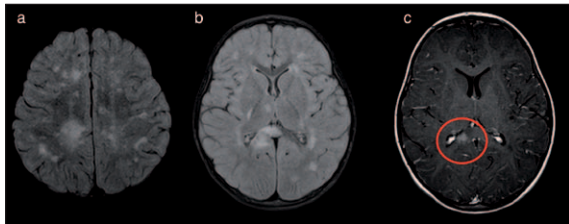


Figure 6. Brain MRI; axial FLAIR (a, b) and post-contrast T1-weighted (c) images showing various de novo subcortical lesions, with a typical “arch bridge” callosal lesion with heterogeneous enhancement after contrast (red circle).

Conclusion

Anti-MOG antibodies are highly associated with ADS in children, representing a possible diagnostic and prognostic biomarker for the diagnosis of these demyelinating diseases in pediatric ages. Our cases are good examples of the diversity of phenotypes included in this spectrum, also illustrating some of the more common imaging findings and therapeutic options discussed. With growing knowledge of immunopathogenic mechanisms associated with anti-MOG antibodies, large prospective, multi-center studies are now needed to assess the true clinical relevance and possible correlation titers with disease activity.⁴⁴ ■

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 para publicação foi 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. Pechl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases. *Front Immunol.* 2017;8:529. doi: 10.3389/fimmu.2017.00529.
2. Reindl M, Jarius S, Rostasy K, Berger T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30:295–301. doi:10.1097/wco.0000000000000446.
3. Hennes E-M, Baumann M, Lechner C, Rostasy K. MOG spectrum disorders and role of MOG-antibodies in clinical practice. *Neuropediatrics.* 2017; 49:3–11. doi: 10.1055/s-0037-1604404.
4. Thulasirajah S, Pohl D, Davila-Acosta J, Venkateswaran S. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated pediatric central nervous system demyelination: clinical course, neuroimaging findings, and response to therapy. *Neuropediatrics.* 2016; 47:245-52. doi:10.1055/s-0036-1583184.
5. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev.* 2016;15:307-24. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.004.
6. Adoni T. Anti-MOG syndrome: a road to be paved. *Arq Neuropsiquiatria.* 2017;75:685–6. doi:10.1590/0004-282x20170147.
7. Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajzer-Kornek B, Ehling R, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol.* 2011; 138:247-54. doi:10.1016/j.clim.2010.11.013.
8. Reindl M, Di Pauli F, Rostasy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9:455-61.
9. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol.* 2009; 66:833-42. doi:10.1002/ana.21916.
10. Menge T, Lalive PH, von Budingen HC, Genain CP. Conformational epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein are targets of potentially pathogenic antibody responses in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2011;8:161. doi: 10.1186/1742-2094-8-161.
11. Nakashima I. Anti-MOG antibody associated diseases. *Brain Nerve.* 2017; 69:1331-6. doi:10.11477/mf.1416200912.
12. Ketelslegers IA, Van Pelt DE, Bryde S, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoets CE, Hamann D, et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort. *Mult Scler.* 2015;21:1513-20. doi: 10.1177/1352458514566666.
13. Lalive PH, Menge T, Delarasse C, Della Gaspera B, Pham-Dinh D, Villoslada P, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein are serologic markers of early inflammation in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;10:2280-5.
14. McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, Franz B, Kennedy J, McArdel S, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol.* 2009;183:4067-76. doi:10.4049/jimmunol.0801888.
15. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med.* 2007; 13:211-7. doi: 10.1038/nm1488.
16. Fernandez-Carbonell C, Vargas-Lowy D, Musallam A, Healy B, McLaughlin K, Wucherpfennig KW, et al. Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies. *Mult Scler J.* 2016; 22:174-84. doi: 10.1177/1352458515587751.
17. Polat I, Yis U, Karaoglu P, Ayanoglu M, Ozturk T, Guleryuz H, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody persistence in a steroid-dependent ADEM case. *Pediatrics.* 2016;137. pii: e20151958. doi: 10.1542/peds.2015-1958.
18. Schmidt RE, Gessner JE. Fc receptors and their interaction with complement in autoimmunity. *Immunol Lett.* 2005; 100:56-67. doi:10.1016/j.imlet.2005.06.022.
19. Lechner C, Baumann M, Hennes EM, Schanda K, Marquard

- K, Karenfort M, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:897-905. doi: 10.1136/jnnp-2015-311743.
20. Kothur K, Wienholt L, Tantsis EM, Earl J, Bandodkar S, Prelog K, et al. B cell, Th17, and neutrophil related cerebrospinal fluid cytokine/chemokines are elevated in MOG antibody associated demyelination. *PLoS One*. 2016; 11:e0149411. doi: 10.1371/journal.pone.0149411.
 21. Berg CT, Khorrooshi R, Asgari N, Owens T. Influence of type I IFN signaling on anti-MOG antibody-mediated demyelination. *J Neuroinflammation*. 2017; 14:127. doi:10.1186/s12974-017-0899-1.
 22. Dale RC, Tantsis EM, Merheb V, Kumaran RY, Sinmaz N, Pathmanandavel K, et al (2014) Antibodies to MOG have a demyelination phenotype and affect oligodendrocyte cytoskeleton. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014; 1:e12. doi:10.1212/nxi.0000000000000012.
 23. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambara K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009; 72:232-9. doi:10.1212/01.wnl.00000339482.84392.bd.
 24. De mol CL, Wong YYM, Van pelt ED, Ketelslegers IA, Bakker DP, Boon M, et al. Incidence and outcome of acquired demyelinating syndromes in Dutch children: update of a nationwide and prospective study. *J Neurol*. 2018; 265:1310-9. doi: 10.1007/s00415-018-8835-6.
 25. Mayer MC, Meinel E. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:897-905. doi: 10.1136/jnnp-2015-311743.
 26. Baumann M, Sahin K, Lechner C, Hennes EM, Schanda K, Mader S, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86:265-72. doi: 10.1136/jnnp-2014-308346.
 27. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:263-83. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5.
 28. Wong YY, Hacohen Y, Armangue T, Wassmer E, Verhelst H, Hemingway C, et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Eur J Neurol*. 2018;25:782-6. doi: 10.1111/ene.13602.
 29. Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, Sugie H, Morita M, Kezuka T, et al. Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics*. 2014; 45:196-9. doi:10.1055/s-0034-1371179.
 30. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015; 2:e131. doi:10.1212/nxi.0000000000000131.
 31. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson AP, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016; 22:470-82. doi: 10.1177/1352458515593406.
 32. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VS, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89:127-37. doi:10.1136/jnnp-2017-316880
 33. Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE. Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. *J Child Neurol*. 2012; 27:1426-36. doi: 10.1177/0883073812452916.
 34. Wang C, Narayan R, Greenberg B. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated with gray matter predominant transverse myelitis mimicking acute flaccid myelitis: a presentation of two cases. *Pediatr Neurol*. 2018;86:42-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.06.003.
 35. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014; 82:474-81. doi:10.1212/wnl.0000000000000101.
 36. Zhou L, Huang Y, Li H, Fan J, Zhangbao J, Yu H, et al. MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: A clinical and pathological study in Chinese Han patients. *J Neuroimmunol*. 2017; 305:19-28. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.007.
 37. Yan Y, Li Y, Fu Y, Yang L, Su L, Shi K et al (2016) Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMO. *Sci China Life Sci*. 2016;59:1270-81.
 38. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W (2016) The immunology of neuromyelitis optica-current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2016;17:273. doi: 10.3390/ijms17030273.
 39. dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D, Fujihara K, Sato DK, et al. MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis: lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol*. 2018;9:217. doi: 10.3389/fneur.2018.00217.
 40. Pandit L, Mustafa S, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K. MOG-IgG-associated disease has a stereotypical clinical course, asymptomatic visual impairment and good treatment response. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4:2055217318787829. doi: 10.1177/2055217318787829.
 41. Probstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2011;77:580-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318228c0b1.
 42. Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, Benedetti MD, Schanda K, Alberti D, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol*. 2017;264:2420-30. doi: 10.1007/s00415-017-8635-4.
 43. Konuskan B, Yildirim M, Gocmen R, Okur TD, Polat I, Kilic H, et al. Retrospective analysis of children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-related disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:1-7. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.022.
 44. Di Pauli F, Reindl M, Berger T. New clinical implications of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in children with CNS demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:35-7. doi: 10.1016/j.msard.2018.02.023.
 45. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418762083. doi: 10.1177/1756286418762083.
 46. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, Jurynczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*. 2018;75:478-87. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4601.
 47. Biotti D, Lerebours F, Bonneville F, Ciron J, Clanet M, Brasat D. Late-onset neutropenia and neurological relapse, during long-term rituximab therapy in myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody spectrum disorder. *Mult Scler*. 2018;24:1645-7. doi: 10.1177/1352458518765677.
 48. Reindl M. Clinical course of MOG antibody-associated recurrent demyelinating diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89:118. doi: 10.1136/jnnp-2017-317249.

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Teleneurologia: Situação Atual, Oportunidades e Desafios para Portugal

Teleneurology: Current Situation, Opportunities and Challenges in Portugal

Teixeira L¹, Araújo R^{2,3,*}1-<https://orcid.org/0000-0001-6629-8530> / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.2-<https://orcid.org/0000-0002-3610-3437> / Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal.3-<https://orcid.org/0000-0002-3610-3437> / Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Resumo

A crescente prevalência e a elevada morbimortalidade da doença neurológica em Portugal colocam novos desafios aos cuidados de saúde. Tendo em conta a desigualdade da distribuição regional da especialidade de Neurologia, a teleneurologia apresenta-se como uma alternativa para melhorar a acessibilidade a cuidados especializados. Procedemos a uma revisão da literatura sobre a utilização de teleneurologia, nomeadamente em relação a segurança, benefícios e riscos da sua utilização. Os resultados mostram que a teleneurologia se tem revelado uma ferramenta útil para a orientação de doentes a nível dos cuidados de saúde primários e a nível hospitalar. O seu potencial é especialmente relevante na doença vascular cerebral. A consulta por teleneurologia tem sido considerada satisfatória por doentes e profissionais de saúde, poupando tempo e custos aos doentes e instituições. Entre os desafios à sua implementação generalizada estão os custos do equipamento, a segurança dos dados dos doentes e a (i)literacia digital.

Abstract

The increasing prevalence and high morbidity and mortality of neurological diseases in Portugal poses new challenges for healthcare. Given the unequal regional distribution of neurologists in the country, the implementation of teleneurology emerges as an alternative to improve accessibility to specialised care and to address these long-term challenges. In this article, we review the literature regarding the safety, benefits and risks of using teleneurology in different neurological disorders. The results show that teleneurology has proven to be a useful tool for patient orientation at primary and hospital level. Its potential is particularly relevant in cerebrovascular disorders. Teleneurology consultations have been considered satisfactory by patients and healthcare professionals, saving patients and institutions' time and costs. Challenges to its widespread implementation include equipment costs, patient data security and digital (i)literacy.

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, january-march 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

COVID-19;
 Neurologia;
 Portugal;
 Telemedicina.

Keywords:

COVID-19;
 Neurology;
 Portugal;
 Telemedicine.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Rui Araújo
 Serviço de Neurologia,
 Centro Hospitalar
 Universitário São João
 Alameda Prof. Hernâni
 Monteiro,
 4200-319 Porto, Portugal
rmma22@gmail.com

Recebido / Received: 2020-02-09
Aceite / Accepted: 2020-05-04
Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
 AR/200013/2020

Introdução

I. Epidemiologia da Doença Neurológica

A doença neurológica é muito prevalente, tendo um grande impacto social e económico. Uma análise sistemática de 2010 atribui globalmente a perda de cerca de 2 500 anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs) por 100 000 habitantes à doença neurológica.¹ Estes números têm tendência a aumentar, especialmente nos países desenvolvidos, devido ao envelhecimento da população.² A inovação técnica e científica coloca novos desafios aos países ocidentais. Dada a constante inovação no campo das neurociências e a prevalência da doença neurológica, urge repensar os atuais modelos de prestação de cuidados aos doentes neurológicos.

Considerando as diferentes patologias neurológicas, é relevante destacar o acidente vascular cerebral (AVC) como principal causa de morte em Portugal, com uma taxa de mortalidade padronizada de 54,6 por 100 000 habitantes. É também uma grande causa de morbilidade e incapacidade física prolongada (o AVC isquémico, por exemplo, foi responsável por 248 507 dias de internamento em 2014).^{3,4} Adicionalmente, as síndromes demenciais são muito prevalentes em Portugal, com uma estimativa de 160 287 pessoas afetadas em 2014.⁵ Aproximadamente 5,91% e 24,8% da população portuguesa acima de 60 e 85 anos, respetivamente, sofria de algum tipo de demência em 2014.⁵ Um relatório publicado pela Organização Mundial de Saúde e pela Alzheimer's Disease International estima que em 2050 cerca de 115 milhões de pessoas irão ter doença de Alzheimer, o que representa um crescimento exponencial em comparação com 2010, em que 35,6 milhões sofriam da doença.⁶ De igual forma, as cefaleias têm uma prevalência muito elevada. Um estudo transversal de 1995 aponta que 88,6% da população refere que já sofreu de cefaleias ao longo da vida, sendo que as de intensidade mais elevada constituem 12,4% do total. A cefaleia tipo tensão é a mais comum, seguida da enxaqueca.⁷ Uma revisão sistemática expõe a elevada prevalência das cefaleias, assim como a redução da qualidade de vida, da *performance* escolar e o absentismo laboral que estas acarretam, com significativo impacto social e económico.⁸ Em relação a outras áreas da Neurologia, estima-se que existam em Portugal cerca de 50 000 doentes com epilepsia,⁷ e aproximadamente 5000 com esclerose múltipla (EM).⁷ A prevalência global da esclerose lateral amiotrófica foi estimada em 5,40 por 100 000 habitantes.⁹ Existem ain-

da outras patologias neurológicas com diferentes incidências, de grande relevância social e humana.

Em resumo, é possível dizer que a doença neurológica é prevalente, incapacitante e com tendência crescente.

2. Acessibilidade à Consulta de Neurologia

No que toca à demografia médica em Portugal, segundo dados de 2012 do Colégio de Neurologia, existem em Portugal 3,4 neurologistas por 100 000 habitantes, sendo que os mesmos recomendam que existam quatro neurologistas por 100 000 habitantes.¹⁰ A Direção Geral de Saúde afirma em 2016 que deveriam existir 4,5 neurologistas por 100 000 habitantes em Portugal.¹¹

De acordo com a Rede de Referenciação Hospitalar em Neurologia, publicada em 2016, observava-se uma grande variação regional no número de neurologistas clínicos em Portugal: a Administração Regional de Saúde (ARS) Norte e a ARS Lisboa e Vale do Tejo (LVT) tinham, respetivamente, 99 e 101 neurologistas clínicos. A ARS Centro tinha 60 neurologistas.¹¹ Os dados de 2016 contabilizavam dois especialistas em Neurologia no Hospital de Évora e na ARS Algarve trabalhavam 10 neurologistas. Esta situação traduzia-se num desequilíbrio no número de consultas externas e internamentos em desfavor do Alentejo (830 consultas e 1,5 doentes saídos do internamento de neurologia por 100 000 habitantes) e do Algarve (1238 consultas e 116 doentes saídos do internamento por 100 000 habitantes) em comparação com Norte, Centro e LVT (todos com mais de 3200 consultas e 120 doentes saídos do internamento por 100 000 habitantes).¹¹

Nas ARS Norte, Centro e LVT encontramos os Centros Nacionais de Referência, por exemplo para a epilepsia refratária e paramiloidose familiar, assim como centros especializados em tratamento e unidades de subespecialidades neurológicas como neurofisiologia e neuropatologia, sendo que doentes de outras ARS de vez em quando recorrem a estes centros após referenciação secundária.¹¹ É também de notar que em 2015, a nível nacional, a taxa de cumprimento do tempo máximo de resposta garantido era de 76%, com um espectro extremo entre hospitais (0%-100%).¹¹ A partir destes dados é razoável admitir que populações mais afastadas dos grandes centros hospitalares possam beneficiar de estratégias que aumentem a acessibilidade a consulta de Neurologia ou de subespecialidade.

3. A Telemedicina e a Teleneurologia

A telemedicina utiliza a tecnologia e os avanços eletrónicos para praticar medicina à distância, permitindo um contacto médico-doente em tempo real. A telemedicina está a desenvolver-se rapidamente com o apoio das tecnologias de comunicação, aumentando a equidade e a acessibilidade aos cuidados médicos especializados.¹² Isto é particularmente relevante para populações afastadas dos grandes centros urbanos e para pessoas com mobilidade reduzida. Também abre possibilidades em situações urgentes, em que uma opinião de especialista muitas vezes é necessária, mas não está disponível no local.

Para além dos cuidados urgentes, a teleneurologia permite o seguimento de doentes crónicos. Em Portugal existem já grupos *online* (de *facebook*, *whatsapp*), plataformas de apoio a doentes e grupos de médicos que visam a discussão de casos e a partilha de ideias.¹³ Em vários países (Austrália, os Estados Unidos da América, Canadá, e em alguns centros Europeus) foram já implementadas ferramentas de teleneurologia.

Em Portugal, o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) introduziu consultas de urgência de telemedicina na Via Verde do AVC, tendo realizado 2027 consultas entre Agosto de 2015 e 31 de Dezembro de 2018.¹⁴ O programa da Via Verde do AVC da Região Centro inclui, para além do CHUC, outros sete hospitais: o Hospital Distrital da Figueira da Foz, o Centro Hospitalar de Leiria, o Centro Hospitalar Baixo Vouga, o Centro Hospitalar Tondela-Viseu, a Unidade Local de Saúde da Guarda, o Centro Hospitalar da Cova da Beira e a Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. Segundo a Ficha Técnica publicada pelo Centro Nacional de Telesaúde, para estabelecer este sistema foram necessários uma plataforma de videoconferência, computadores para registo, acesso à internet e uma plataforma de acesso a imagens de radiologia do hospital de admissão. O médico de serviço à via verde de AVC do hospital de admissão, ao receber um doente com suspeita de AVC, contacta o CHUC para informar que se irá realizar uma teleconsulta, fornecendo os dados do doente para que possa ser aberto um evento de consulta em ambos os hospitais. A partir deste momento, é possível através do portal do profissional estabelecer uma videoconferência com um neurologista de serviço. Assim, o mesmo pode prestar o apoio necessário, nomeadamente à indicação para terapêutica de reperusão. No final de cada teleconsulta elabora-se um relatório clínico com o parecer

médico e plano de tratamento, que fica disponível no Registo de Saúde Eletrónico do doente.¹⁴ A ARS Alentejo também implementou um programa de telemedicina que abrange os distritos de Évora, Beja e Portalegre, com 28 instalações interligadas, incluindo 22 Centros de Saúde, cinco hospitais regionais e a Administração Regional de Saúde. Neste programa está incluída a especialidade de neurologia.¹⁵

A 6 de março de 2013 foi publicado na 2ª série do Diário da República, o Despacho n.º 3571/2013, que preconiza o desenvolvimento de uma rede de telemedicina no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Segundo o mesmo Despacho, os serviços e estabelecimentos do SNS devem priorizar o desenvolvimento de uma estratégia que utilize as tecnologias de comunicação para permitir telemonitorização e teleconsultas em tempo real e em tempo diferido. (a) Os estabelecimentos hospitalares devem também trabalhar com os Agrupamentos dos Centros de Saúde (ACES), sendo recomendada a cooperação com outros hospitais que necessitem do apoio especializado. De acordo com despacho, todas as primeiras consultas devem ser presenciais.¹⁶

É também de realçar que foram definidas seis áreas clínicas – dermatologia, fisioterapia, neurologia, cardiologia, cardiologia pediátrica e pneumologia – a priorizar no desenvolvimento de ferramentas de telemedicina em Portugal, sendo recomendado que se considere a implementação de teleconsultas como alternativa à contratação de médicos especialistas para um estabelecimento hospitalar. No Despacho n.º 3571/2013 sublinha-se que a assistência em casos de urgência neurológica deve ser garantida a todos os doentes, especialmente na Via Verde do AVC e nas unidades de AVC, que deverão contar sempre com a intervenção de neurologistas, independentemente da localização e do tipo de hospital.¹⁶

A 21/07/2016, a Ordem dos Médicos publicou o Regulamento n.º 707/2016 no Diário da República.¹⁷ O artigo 46º sublinha a importância de respeitar a relação médico-doente na telemedicina, mencionando que a telemedicina não pode substituir esta relação. Para além disto, aponta que um médico só deve tomar decisões ou emitir pareceres sobre um caso apresentado por telemedicina se tiver obtido toda a informação necessária através das tecnologias de comunicação disponíveis. Será razoável considerar-se que, em certas situações clínicas, e dada a natureza da própria especialidade, algumas patologias/queixas não sejam compatíveis com

a observação à distância com a tecnologia atual (por exemplo, a realização de fundoscopia ou a avaliação dos reflexos miotáticos).

A recente pandemia COVID-19 levou a alterações profundas a nível dos cuidados de saúde, nomeadamente a nível da redução das deslocações de profissionais e de doentes, assim como à redução ou interrupção de atividade não urgente. A pandemia levou a que, em determinados contextos, o ato médico ocorresse de forma não presencial. A título de exemplo, no Centro Hospitalar Universitário São João, múltiplas consultas de Neurologia decorreram por via telefónica com a concordância do doente ou cuidador. Vários autores sublinham a importância da telemedicina no contexto da pandemia COVID-19.¹⁸ Em relação à teleneurologia em particular, um editorial recente da revista *Neurology* destaca o papel da pandemia no desenvolvimento desta.¹⁹

Revisão bibliográfica

Foi realizada uma revisão da literatura relativamente à telemedicina em Neurologia, utilizando os termos *Telemedicine*, *Mobile Health*, *Telehealth*, *eHealth*, *mHealth* em conjunto com *Neurology*, *Nervous System Diseases*, *Neurologist*. Foram pesquisadas as bases de dados *PubMed* e *Google Scholar* e selecionados os artigos relevantes após análise dos títulos e resumos. Após a revisão foram novamente pesquisadas estas bases de dados utilizando os termos *Telemedicine*, *Mobile Health*, *Telehealth*, *eHealth*, *mHealth* em conjunto com *Epilepsy* e *Dementia*, seguindo o mesmo processo descrito anteriormente, por falta de informação sobre o uso da teleneurologia nestas patologias em específico na pesquisa anterior.

Na secção seguinte apresentamos um resumo dos benefícios e desafios da implementação da teleneurologia mencionados nos diferentes estudos. De seguida fazemos uma revisão relativamente à teleneurologia e as suas aplicações em diferentes patologias neurológicas em específico. Concluímos com uma análise SWOT (**Tabela 1**) das “forças, oportunidades, fraquezas e ameaças” da implementação da teleneurologia em Portugal,²⁰ assim como com uma tabela resumo dos principais estudos analisados (**Tabela 2**).

Resultados

Segundo a Academia Americana de Neurologia (AAN), a teleneurologia tem o potencial de aumentar o acesso à especialidade de neurologia, a produtividade

dos hospitais e a retenção de doentes, o que contribui para a sua custo-efetividade a longo prazo.²¹

Numa revisão da literatura de 2020, o grupo de trabalho de telemedicina da AAN analisa o potencial da teleneurologia em patologias neurológicas específicas, tendo excluído o AVC devido à evidência já existente decorrente das redes de referência para tratamento do AVC isquémico agudo. Assim, nesta revisão, os autores consideram que a grande maioria dos estudos aponta para a não-inferioridade do uso da teleneurologia na satisfação de doentes e médicos na diversidade de patologias neurológicas estudadas – traumatismo cranioencefálico, cefaleia, demência, epilepsia, doenças do movimento, esclerose múltipla e doenças neuromusculares. Apontam também a necessidade de mais estudos que comparem o uso da teleneurologia com consultas presenciais para diferentes patologias.¹²

Relativamente aos cuidados hospitalares, a teleneurologia oferece a possibilidade de contacto e apoio de especialista, de rotina ou emergente, a hospitais sem acesso à especialidade de neurologia, através de tecnologias custo-efetivas com sistemas de vídeo e áudio. Vários estudos mostram que a teleneurologia tem o potencial de evitar transferências desnecessárias e melhorar o diagnóstico, orientação e tratamento dos doentes neurológicos, especificamente em serviços de Medicina Interna.^{12,22}

As consultas de seguimento por telemedicina, tanto em casa dos doentes como com o apoio dos cuidados de saúde primários ou secundários permitem diminuir o tempo e o custo das viagens para os doentes.²¹ Isto é ainda mais relevante em doenças crónicas e degenerativas em que os doentes têm frequentemente limitações de mobilidade.

Um estudo português implementou a telemedicina como uma ferramenta de consulta entre neurologistas do Hospital de Santa Maria (HSM) e especialistas de medicina geral e familiar (MGF) em 1998 durante 14 semanas. Foram discutidos 30 casos através de tecnologia de videoconferência. Os autores do estudo consideraram que existiram ganhos do ponto de vista da acuidade diagnóstica, orientação terapêutica, pedido de exames complementares e deslocações evitáveis ao hospital com a utilização da teleneurologia.²³ Com o desenvolvimento tecnológico dos últimos 20 anos, as potencialidades deste modelo, que ainda não está generalizado, são ainda mais apelativas.

No que toca aos desafios à implementação destas

ferramentas, é necessário ter em conta que o doente tem o direito de recusar a consulta à distância, sendo necessário obter a sua concordância para a realização da consulta de teleneurologia.²⁴ A iliteracia digital é também ainda uma barreira. O apoio local técnico e o treino apropriado dos utilizadores e dos profissionais de saúde são fundamentais para garantir a aplicação adequada da teleneurologia.²⁵

Os custos do equipamento e da sua manutenção, de modo a garantir uma ligação interutilizador de qualidade e com o menor número de falhas possível, constituem também uma barreira à implementação generalizada da teleneurologia. É importante garantir a segurança dos dados dos doentes, garantindo o anonimato e uma encriptação dos dados que garanta a sua inacessibilidade a terceiros.²⁶

Num estudo que comparava as percepções de médicos na Austrália e no Reino Unido relativamente à telemedicina, verificou-se que alguns especialistas exprimiam preocupação com a relação médico-doente em consultas à distância. Mencionaram, por exemplo, que na telemedicina era impossível apertar a mão ao doente. A linguagem corporal tanto do médico como do doente, por serem menos visíveis, afetavam também a qualidade da relação estabelecida.²⁷ Neste mesmo estudo, a ausência de uma relação prévia de confiança foi também apontada como uma limitação, existindo alguma relutância por parte dos médicos referenciadores em aceitar o parecer à distância de colegas que não conheciam.²⁷ Por outro lado, a confiança nos dados obtidos no exame neurológico por médicos não neurologistas foi apontada como uma limitação por parte de quem emite o parecer. A fundoscopia, o exame dos pares cranianos, da força muscular, do tónus e dos reflexos foram considerados particularmente difíceis.²⁸

I. Áreas Específicas da Neurologia

Doença Vascular Cerebral

A European Stroke Association e a American Heart Association publicaram recomendações relativamente à utilização de telemedicina para doença cerebrovascular aguda.^{29,30,31} Nestas, são discutidos modelos operacionais que visam a criação de redes de referência de forma a se providenciar tratamento reperfusor no menor tempo possível. As *guidelines* apoiam a utilização da telemedicina, nomeadamente na decisão de administração de alteplase em hospitais periféricos através

da articulação com centros de referência a partir da teleconsulta. Adicionalmente, a partilha de imagens de tomografia computadorizada (TC) e angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) em tempo real permite seleccionar adequadamente os candidatos a trombectomia mecânica que deverão ser transferidos.

Prevenção – A telemedicina pode ser utilizada no âmbito da prevenção primária e secundária da doença vascular cerebral. Um estudo piloto com 75 doentes seguidos em consulta de prevenção de AVC implementou um programa de telemedicina para consultas de seguimento hospitalar que demonstrou uma grande satisfação para os doentes quando comparado com as consultas presenciais e foi considerado seguro pelos especialistas. Os ganhos foram particularmente significativos em termos de custos, nomeadamente em termos da deslocação.³² Uma revisão da literatura aponta também que a telemedicina tem potencial para garantir apoio aos cuidados primários para a prevenção do AVC em zonas sem acesso a consultas especializadas.²⁵

Intervenção especializada no Serviço de Urgência – As terapêuticas de reperfusão (nomeadamente fibrinólise endovenosa e trombectomia mecânica) revelaram-se de enorme importância nos últimos anos, alterando o paradigma do tratamento do AVC isquémico agudo. A pouca familiaridade dos profissionais com estas técnicas, assim como a indisponibilidade física das mesmas em alguns centros, foram apontadas como causas para a exclusão de alguns doentes que poderiam beneficiar destas terapêuticas.³³ Demonstrou-se, através de uma grande quantidade de estudos prospetivos realizados em vários países, que o contacto por telemedicina com um neurologista em salas de emergência de hospitais sem acesso à especialidade melhorou a triagem e aumentou as taxas de fibrinólise e o prognóstico funcional a longo prazo em doentes com AVC, sem aumentar as complicações do tratamento.³⁴⁻³⁶ Alguns estudos longitudinais obtiveram até, com técnicas de telemedicina, resultados não inferiores aos resultados obtidos com médicos especialistas a avaliar os doentes no local.^{37,38}

Pré-hospitalar – A integração de serviços de telemedicina e de radiologia em ambulâncias e *Mobile Stroke Treatment Units (MSTUs)*(b) permite aumentar a velocidade de acesso dos doentes em fase aguda de AVC a médicos especialistas de modo a diminuir o tempo de acesso a fibrinólise ou trombectomia mecânica. Já se realizaram alguns estudos prospetivos, tanto na

Europa como nos Estados Unidos da América, que demonstraram uma redução no tempo de acesso ao tratamento.^{25,39} Serão necessários mais estudos para avaliar o custo-efetividade de tais intervenções e os benefícios na morbidade e mortalidade dos doentes.³⁵

Reabilitação – Uma revisão da literatura aponta que a telemedicina permite auxiliar na reabilitação de doentes com sequelas de AVC, através do apoio multidisciplinar nas suas próprias casas e no seu próprio ambiente, quando estes têm dificuldade em deslocar-se a centros de reabilitação.²⁵

Demências

Um estudo na Alemanha desenvolveu um portal na internet com o intuito de ligar 42 cuidadores de doentes com demência entre eles e com profissionais de saúde, e também de os apoiar com motores de busca e informações úteis relativamente à progressão da doença e cuidados básicos. O estudo teve bons resultados, com 89% dos cuidadores interessados em continuar com acesso à plataforma após esta experiência.⁴⁰

Foi realizada uma revisão que visava estudar o apoio de ferramentas de telemedicina como *websites*, aplicações móveis e ferramentas de comunicação com profissionais de saúde em casos de demência. Esta revisão concluiu que a teleneurologia pode ajudar doentes com demência na gestão da sua doença, principalmente em fases iniciais. Em fases mais avançadas, a telemonitorização demonstrou-se útil.⁴¹

Cefaleias

O apoio da neurologia através de tecnologias de comunicação pode melhorar a orientação, diagnóstico e tratamento de doentes que recorrem aos cuidados de saúde primários com cefaleias.²³ O apoio a serviços de Medicina Interna através de telemedicina mostrou também benefícios no que toca à gestão e tratamento destes doentes, como mostra um estudo que ligou durante 39 meses um hospital central com serviço de neurologia a 10 hospitais sem apoio da especialidade. Estes hospitais, que previamente a esta intervenção referenciavam 100% dos doentes neurológicos, com apoio da teleneurologia geriram 87% dos doentes sem referência, 6% dos quais eram casos de cefaleia.²²

A European Headache Federation publicou um conjunto de *guidelines* sobre como obter uma segunda opinião de um especialista em casos de cefaleia através

de telemedicina. As *guidelines* focam-se sobretudo na obtenção completa dos sinais, sintomas e exames complementares de diagnóstico e propõe um modelo de formulário a seguir.⁴²

Doenças do movimento

Um estudo prospetivo aleatorizado comparou durante um ano os cuidados de saúde normais que 195 doentes com doença da Parkinson recebiam com estes mesmos cuidados mais a possibilidade de realizarem quatro consultas de telemedicina com um neurologista, a partir das suas casas. O estudo mostrou que as consultas de telemedicina na doença de Parkinson são seguras e eficazes, não alterando a qualidade de vida destes doentes comparativamente com as consultas presenciais e reduzindo o tempo e custo das viagens.⁴³

Um estudo piloto avaliou os benefícios de estabelecer um canal de comunicação disponível 24 horas, com vídeo e áudio, de maneira a que 50 doentes com Doença de Parkinson avançada pudessem contactar neurologistas quando tivessem sintomas agudos, para que a medicação pudesse ser ajustada rapidamente e o progresso monitorizado. Durante o período do estudo de um ano, 264 chamadas foram realizadas, sendo que este estudo demonstrou que um apoio 24 horas, sete dias por semana era possível, com resultados compatíveis com uma melhor qualidade de vida dos doentes e um grande interesse por parte dos mesmos em prolongar o apoio para além do período do estudo de um ano.⁴⁴

Cada vez mais projetos de telemedicina e cuidados continuados com ferramentas de comunicação estão a integrar doentes com doenças do movimento, em diferentes países, e verifica-se que têm revelado bons resultados de acessibilidade e satisfação quer dos doentes quer dos profissionais de saúde.⁴⁵

Doença do Neurónio Motor

Uma revisão sistemática publicada em 2016 concluiu existir pouca investigação na área da telemedicina aplicada a doentes com esclerose lateral amiotrófica.⁴⁶ Os autores sublinham a particular importância de utilizar ferramentas de boa qualidade e acessibilidade, dadas as alterações da mobilidade e comunicação que estes doentes apresentam.⁴⁶ Alguns estudos observacionais apontam vantagens da teleneurologia na prestação de cuidados a estes doentes, em particular a nível dos custos de deslocação.⁴⁷

Um estudo holandês seguiu quatro doentes com esclerose lateral amiotrófica através de teleconsulta com um médico de reabilitação, para além dos seus cuidados de saúde habituais. Os doentes demonstraram satisfação com a telemedicina, especialmente para questões práticas da gestão da doença, mas mencionaram que em caso de discussão de temas com elevada carga emocional preferiam consulta presencial.⁴⁸

Um estudo publicado em 2018 demonstrou os resultados de um programa de telemedicina utilizado em complemento às consultas tradicionais, com auto-registo de sinais vitais e sintomas. O registo era posteriormente revisto por um profissional de enfermagem, que contactava o doente, podendo antecipar consulta ou convocar uma reunião multidisciplinar. Foram incluídos 40 doentes com o diagnóstico de doença do neurónio motor. Os autores mostraram benefícios na deteção de complicações agudas e no acompanhamento dos doentes, em comparação com o contacto em consulta isolado.^{49,50}

Não encontramos artigos referentes a teleneurologia em outras doenças neuromusculares na literatura.

Epilepsia

Um estudo 41 doentes com epilepsia que residiam longe do centro onde tinham as consultas de neurologia. Durante seis meses,¹⁸ doentes continuarem com apoio presencial e 23 passaram a ser seguidos através de um centro de teleneurologia. Após o estudo, 83% dos doentes afirmaram preferir a próxima consulta por teleneurologia, sendo que se observou uma grande redução nos custos da viagem e dias de trabalho perdidos para doentes e acompanhantes em caso de consultas presenciais.⁵¹

Uma revisão demonstrou que a teleneurologia tem potencial para o seguimento de doentes com epilepsia que residem em áreas remotas, sendo comparável com consultas de seguimento presenciais.²⁶

Doenças Desmielinizantes

Um estudo que realizou 36 consultas de seguimento por videoconferência em casa de doentes com EM demonstrou uma satisfação por parte dos mesmos comparável à satisfação de consultas presenciais, sendo que 97,1% recomendariam consultas de telemedicina a outros.⁵²

Os 74 centros de neurologia que responderam a um inquérito sobre telemedicina realizado na Alemanha, afirmaram ter interesse em ferramentas de teleneurologia que permitissem a coleção de mais dados, sintomas

e sinais em doentes neurológicos e com EM, com 87% a mostrar interesse numa plataforma de documentação e discussão de casos de doentes com EM. Também estariam interessados em aumentar o contacto entre doentes e profissionais de saúde, assim como a educação para a saúde através do uso da tecnologia.⁵³

Sono

O sono é uma área da Neurologia em que a telemedicina pode ser igualmente útil. Um ensaio clínico na área da insónia mostrou benefício nos doentes expostos a um programa *online* interativo e automatizado, de terapia cognitivo-comportamental para a insónia, quando comparado com programas “estáticos” de informação aos doentes. O ensaio mostrou benefício a nível de escalas de gravidade de insónia, como a *Insomnia Severity Index* (ISS), entre outras.⁵⁴

A Academia Americana da Medicina do Sono (AAMS) publicou um position paper definindo a abrangência e aplicabilidade teleneurologia na área. A AAMS mostra-se favorável à utilização da teleneurologia, enfatizando que as interações “simultâneas” (ie, em que o doente e o médico comunicam em tempo real) poderão ser melhores do que outras modalidades de teleconsulta sobretudo em gestos mais sensíveis, como a prescrição. Apoiam também a teleneurologia como ferramenta de educação para a saúde e interação com os cuidados de saúde primários.⁵⁵

2. Análise SWOT

Seguidamente apresentamos na **Tabela 1** uma análise SWOT relativa às forças, fraquezas, oportunidades e ameaças à implementação da teleneurologia em Portugal. As forças e oportunidades principais prendem-se com a possibilidade de realizar uma consulta com segurança e considerada satisfatória para os doentes, a prestação de intervenção especializada em contextos de urgência e redução de deslocações e transferências desnecessárias. Contudo, a perda da interação presencial com possível prejuízo da relação médico-doente, a impossibilidade de realizar determinadas manobras do exame neurológico como a fundoscopia ou a pesquisa de reflexos miotáticos, assim como os custos da instalação e manutenção do equipamento são as principais fraquezas e ameaças à implementação da teleneurologia.

Apresentamos também na **Tabela 2** um resumo dos principais estudos relativos à teleneurologia em diferentes áreas da Neurologia.

Tabela 1. Análise SWOT da implementação de teleneurologia em Portugal

Teleneurologia (Influências Internas)		Implementação em Portugal (Influências Externas)	
Forças	Fraquezas	Oportunidades	Ameaças
Tempo e custo de viagens reduzido para doentes	Relação médico-doente	Acesso mais equitativo dos doentes à especialidade de neurologia	Custo inicial e de manutenção de equipamento
Não inferioridade na satisfação de doentes	Menor rigor semiológico - impossibilidade de realizar exame neurológico completo	Custo-benefício a longo prazo	Segurança dos dados dos doentes
Considerada segura por especialistas e estudos		Seguimento prolongado de doenças crónicas incapacitantes	Iliteracia digital
Diagnóstico, orientação e tratamento em cuidados primários com apoio especialista		Evita transferências desnecessárias	

Tabela 2. Resumo dos principais estudos relativamente ao uso da telemedicina nas diferentes áreas da neurologia

Autor, ano, (país)	Referência	Área	Metodologia	Tamanho amostra	Resultados principais
Harper, et al, 2019, EUA	22	Neurologia geral	Discussão de casos entre hospitais comunitários e terciários (com Neurologia)	3626 consultas de teleneurologia	Redução da referenciação para hospitais terciários em 87%, com satisfação dos médicos.
Paiva, et al, 2000, Portugal	23	Neurologia geral	Discussão de casos em cuidados de saúde primários por teleneurologia	30 doentes	Ganhos em capacidade diagnóstica (43%) e terapêutica (50%); redução de 20% da referenciação para consulta hospitalar.
Bodechtel, et al, 2013, Alemanha	35	Doença vascular cerebral	Teleconsultas para a abordagem do AVC agudo	1413 teleconsultas	Apoio na decisão da realização de fibrinólise. 24% transferências para centros com terapêutica de fase aguda.
Nguyen-Huynh, et al, 2018, EUA	36	Doença vascular cerebral	KPNC* EXPRESS program†	867 doentes tratados com fibrinólise	Aumento dos doentes tratados com fibrinólise (34/mês vs 62/mês). Diminuição tempo porta-agulha de (53,5 vs 34 minutos). Aumento do número de hemorragias intracerebrais (3,8% vs 2,2%).
Fong, et al, 2015, Japão	37	Doença vascular cerebral	Comparação de consultas por telefone e telerradiologia com consultas presenciais no AVC agudo	152 doentes sujeitos a fibrinólise	Outcome ligeiramente melhor dos doentes discutidos com teleneurologia.
Nardetto, et al, 2016, Itália	38	Doença vascular cerebral	Comparação de teleneurologia com consultas presenciais no AVC agudo	131 doentes sujeitos a fibrinólise	Sem diferenças estatisticamente significativas nos tempos porta-agulha e porta-TAC.
Itrat, et al, 2016, EUA	39	Doença vascular cerebral	Comparação da abordagem do AVC agudo em MSTIs‡ com cuidados habituais	100 doentes com sintomas de AVC	Tempo porta-TAC e porta agulha reduzido no grupo MSTIs.
Beck, et al, 2017, EUA	43	Doença de Parkinson	Cuidados de saúde habituais comparados com cuidados de saúde habituais associados a teleneurologia	195 doentes com doença de Parkinson	Poupança significativa de tempo e deslocamentos nos doentes submetidos a teleconsulta.
Durner, et al, 2017, Alemanha	44	Doença de Parkinson	Serviço de tratamento em casa 24/7 com <i>live stream</i>	50 doentes, 264 teleconferências.	75% dos doentes gostariam de continuar com o tratamento domiciliário.
Nijeweme-d'Hollosy, et al, 2006, Holanda	48	Esclerose lateral amiotrófica	Teleneurologia para além dos cuidados de saúde habituais	4 doentes	Doentes satisfeitos com teleneurologia e com ferramentas de telecomunicação nos cuidados de saúde.
Hobson, et al, 2019, Reino Unido	49	Doença do neurónio motor	Teleneurologia associado a cuidados habituais comparando com cuidados habituais	40 doentes e 37 cuidadores	Adesão elevada, identificação adequada de complicações agudas.
Ahmed, et al, 2008, Canadá	51	Epilepsia	Teleneurologia comparada com consultas presenciais	41 doentes	83% dos doentes preferiam a teleconsulta; redução significativa de custos.
Robb, et al, 2019, EUA	52	Esclerose múltipla	Viabilidade, custos e satisfação dos doentes com a utilização de teleneurologia	36 doentes	Satisfação dos doentes; menores custos.
Ritterband LM, 2017, EUA	54	Sono	Efeitos em insónia crónica de programa automatizado de terapia cognitivo-comportamental comparado com informação online	303 doentes	Menor severidade de insónias, tempo para adormecer e número de vezes que acordaram com terapia cognitivo-comportamental

A Kaiser Permanente Northern California (KPNC) é uma rede de cuidados de saúde Americana, sediada na Califórnia, mas que opera em 8 estados, incluindo através de clínicas, hospitais e outros centros de cuidados. † O Stroke EXpediting the PRocess of Evaluating and Stopping Stroke (EXPRESS) program, desenvolvido pela KPNC, é um programa de gestão dos casos agudos do AVC que permite que todos os casos de AVC sejam ativamente geridos por um neurologista, através do uso da telemedicina. ‡ Mobile Stroke Treatment Units (MSTIs) são unidades móveis de tratamento de AVCs equipadas com tecnologia de telemedicina e telerradiologia, assim como com o material necessário para tratar o AVC em fase aguda.

Conclusão

Em Portugal existem desigualdades no acesso à especialidade de neurologia. Acresce a isso o facto de a doença neurológica afetar, frequentemente, população idosa com dificuldades cognitivas e de mobilidade. Adicionalmente, o cenário atual de pandemia COVID-19 vem reforçar a necessidade de utilizar outras estratégias a nível da prestação de cuidados como a teleneurologia. A evidência mostra segurança e satisfação de profissionais e doentes em relação a este tipo de teletrabalho. A Academia Americana de Neurologia tem um grupo de trabalho dedicado especificamente à teleneurologia, tendo promovido recentemente eventos formativos *online*,²⁴ dado o maior recurso a esta ferramenta nos últimos meses no contexto de pandemia.

Dentro das várias áreas da Neurologia, a evidência em relação à teleneurologia é mais robusta para a doença vascular cerebral, sobretudo no contexto de AVC agudo e referenciação inter-hospitalar para tratamento reperfusor. Existe literatura que demonstra benefício da teleneurologia também noutras áreas, como as doenças do movimento, cefaleias, sono, epilepsia e demência. A análise SWOT realizada demonstra uma preponderância de forças e oportunidades em comparação com as fraquezas e ameaças identificadas.

Assim, a teleneurologia poderá contribuir para atender às necessidades crescentes de cuidados de Neurologia, em particular de uma população mais envelhecida com residência longe dos centros urbanos. ■

- (a) **Teleconsultas em tempo diferido** implicam a recolha de dados na presença do paciente, que são depois enviados através de redes de comunicação para análise posterior, com o intuito de receber uma opinião especializada.
- (b) **MSTUs** são unidades móveis de tratamento de AVCs, equipadas com tecnologia de telemedicina e telerradiologia, assim como com o material necessário para tratar o AVC em fase aguda, através de terapêuticas de reperfusão, redução da pressão arterial, entre outros.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

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.

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

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

References / Referências

1. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197–223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
2. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem DR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8:S3–8. doi: 10.3233/JPD-181474.
3. Li WA, Geng X, Ding Y. Stroke is a global epidemic: new developments in clinical and translational cerebrovascular diseases research. *Neurol Res*. 2017;39:475–6. doi:10.1080/01616412.2017.1330307.
4. Ferreira RC, Neves RC, Nogueira PJ, Farinha CS, Oliveira AL, Soares A, et al. Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números - 2015. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2016.
5. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho Á. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. *Acta Med Port*. 2015;28:182–8. doi:10.20344/amp.6025.
6. Wortmann M. Dementia: A global health priority - Highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimer's Res Ther*. 2012;4:4–6. doi: 10.1186/alzrt143.
7. Direção-Geral da Saúde. Estudo EMCoDe: Esclerose Múltipla – Conhecer e Desmistificar. Lisboa: DGS;2011.
8. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: When the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain*. 2019;20:41. doi:10.1186/s10194-019-0993-0.
9. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41:118–30. doi:10.1159/000351153.
10. Colégio de Neurologia da Ordem dos Médicos. Estudo de Evolução Prospetiva de Médicos no Sistema Nacional de Saúde - Neurologia. 2012. Lisboa: OM; 2012.
11. Direção Geral da Saúde. Rede de Referência Hospitalar em Neurologia. 2016.Lisboa: DGS; 2016
12. Hatcher-martin JM, Adams JL, Anderson ER, Bove R, Burrus TM, Chehrena M, et al. Telemedicine in neurology - Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. *Neurology*. 2020;94:1–9. doi:10.1212/WNL.00000000000008708
13. Pestana SE. Saúde Web 2.0 – O Papel Das Comunidades Virtuais De Doentes Na Área Da Saúde: Um Estudo De Caso Para Portugal. [Dissertação académica, Instituto Superior de Estatística e Gestão de Informação, Universidade Nova de Lisboa]. Lisboa: ISEGI, UNL: 2010.
14. Centro Nacional de Telessaúde. Ficha Técnica - Teleconsulta de Urgência na Via Verde do AVC. Lisboa: CNT; 2019.
15. ARS Alentejo. Programa de Telessaúde do Alentejo: Preambulo. [Accessed March 8, 2020] Available from: <http://www.arsalentejo.min-saude.pt/Profissionais/ProgramaTelessaudeAlentejo/Paginas/Preambulo.aspx>
16. Despacho n.º 3571/2013. Diário da República. 2a série. No 46 (06-03-2013), p. 8325–6.
17. Regulamento n.º 707/2016. Diário da República. 2a série. No139 (21-07-2016), p. 444–51.
18. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for

- Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 (in press). doi:10.1056/NEJM2003539.
19. Klein BC, Busis NA. COVID-19 is catalyzing the adoption of teleneurology. *Neurology*. 2020 (in press). doi:10.1212/WNL.0000000000009494.
 20. Pickton DW, O'Brien S. What's swot in strategic analysis? *Strateg Chang*. 1998;7:101–9. doi:10.1002/(SICI)1099-1697(199803/04)7:2
 21. Wechsler LR, Tsao JW, Levine SR, Swain-Eng RJ, Adams RJ, Demaerschalk BM, et al. Teleneurology applications: Report of the telemedicine work group of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:670–6. doi:10.1212/WNL.0b013e3182823361.
 22. Harper K, Mcleod M, Brown SK, Wilson G, Turchan M, Gittings EM, et al. Teleneurology service provided via tablet technology: 3-year outcomes and physician satisfaction. *Rural Remote Health*. 2019;19:4743. doi:10.22605/RRH4743.
 23. Paiva T, Coelho H, Almeida A, Navarro T, Teles Araújo M, Belo C. Teleconsulta em neurologia na Unidade de Saúde A: Abordagem Preliminar. *Acta Med Port*. 2000; 13:149–58.
 24. Free Webinar: Telemedicine and COVID-19 - American Academy of Neurology. [Accessed March 8, 2020] Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=Pw-Jdy3-T9g>
 25. Akbik F, Hirsch JA, Chandra RV, Frei D, Patel AB, Rabinov JD, et al. Telestroke: The promise and the challenge. Part two - expansion and horizons. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:361–5. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012340
 26. Patel UK, Malik P, DeMasi M, Lunagariya A, Jani VB. Multidisciplinary Approach and Outcomes of Tele-neurology: A Review. *Cureus*. 2019;11:e4410. doi:10.7759/cureus.4410.
 27. Bagot KL, Cadilhac DA, Bladin CF, Watkins CL, Vu M, Donnan GA, et al. Integrating acute stroke telemedicine consultations into specialists' usual practice: A qualitative analysis comparing the experience of Australia and the United Kingdom. *BMC Health Serv Res*. 2017;17:751. doi:10.1186/s12913-017-2694-1.
 28. Wechsler LR. Advantages and limitations of teleneurology. *JAMA Neurol*. 2015;72:349–54. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3844.
 29. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G, Zvan B, Campos ST, Alashev A, et al. Recommendations on telestroke in Europe. *Eur Stroke J*. 2019;4:101–9. doi:10.1177/2396987318806718.
 30. Wechsler LR, Demaerschalk BM, Schwamm LH, Adeoye OM, Audebert HJF, Christopher V, et al. Telemedicine quality and outcomes in stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e3–e25. doi:10.1161/STR.0000000000000114.
 31. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344–e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211.
 32. Appireddy R, Khan S, Leaver C, Martin C, Jin A, Durafourt BA, et al. Home Virtual Visits for Outpatient Follow-Up Stroke Care: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res*. 2019;21:e13734. doi:10.2196/13734
 33. Seabury S, Bognar K, Xu Y, Huber C, Commerford SR, Tayama D. Regional disparities in the quality of stroke care. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1234–9. doi:10.1016/j.ajem.2017.03.046
 34. Sauser-Zachrisson K, Shen E, Sangha N, Ajani Z, Neil WP, Gould MK, et al. Safe and Effective Implementation of Telestroke in a US Community Hospital Setting. *Perm J*. 2016;20:11–5. doi:10.7812/TPP/15-217.
 35. Bodechtel U, Puetz V. Why Telestroke networks? Rationale, implementation and results of the Stroke Eastern Saxony Network. *J Neural Transm*. 2013;120:S43–7. doi:10.1007/s00702-013-1069-y.
 36. Nguyen-Huynh MN, Klingman JG, Avins AL, Rao VA, Eaton A, Bhopale S, et al. Novel telestroke program improves thrombolysis for acute stroke across 21 hospitals of an integrated healthcare system. *Stroke*. 2018;49:133–9. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018413.
 37. Fong WC, Ismail M, Lo JWT, Li JTC, Wong AHY, Ng YW, et al. Telephone and teleradiology-guided thrombolysis can achieve similar outcome as thrombolysis by neurologist on-site. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1223–8. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.022
 38. Nardetto L, Dario C, Tonello S, Brunelli MC, Lisiero M, Carraro MG, et al. A one-to-one telestroke network: the first Italian study of a web-based telemedicine system for thrombolysis delivery and patient monitoring. *Neurol Sci*. 2016;37:725–30. doi:10.1007/s10072-016-2569-y.
 39. Itrat A, Taqui A, Cerejo R, Briggs F, Cho SM, Organek N, et al. Telemedicine in prehospital stroke evaluation and thrombolysis taking stroke treatment to the doorstep. *JAMA Neurol*. 2016;73:162–8. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3849.
 40. Schaller S, Marinova-Schmidt V, Gobin J, Criegee-Rieck M, Griebel L, Engel S, et al. Tailored e-Health services for the dementia care setting: A pilot study of “eHealthMonitor.” *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015;15:58. doi:10.1186/s12911-015-0182-2.
 41. Bossen AL, Kim H, Williams KN, Steinhoff AE, Strieker M. Emerging roles for telemedicine and smart technologies in dementia care. *Smart Homecare Technol Telehealth*. 2015;3:49–57. doi:10.2147/SHTT.S59500.
 42. Pereira-Monteiro J, Wysocka-Bakowska MM, Katsarava Z, Antonaci F. Guidelines for telematic second opinion consultation on headaches in Europe: On behalf of the European Headache Federation (EHF). *J Headache Pain*. 2010;11:345–8. doi:10.1007/s10194-010-0211-6
 43. Beck CA, Beran DB, Biglan KM, Boyd CM, Dorsey ER, Schmidt PN, et al. National randomized controlled trial of virtual house calls for Parkinson disease. *Neurology*. 2017;89:1152–61. doi:10.1212/WNL.0000000000004357.
 44. Durner G, Durner J, Dunsche H, Walle E, Kurzeuther R, Handschu R. 24/7 Live Stream Telemedicine Home Treatment Service for Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4:368–73. doi:10.1002/mdc3.12436.
 45. Achey M, Aldred JL, Aljehani N, Bloem BR, Biglan KM, Chan P, et al. The past, present, and future of telemedicine for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29:871–83. doi:10.1002/mds.25903
 46. Hobson EV, Baird WO, Cooper CL, Mawson S, Shaw PJ, McDermott CJ. Using technology to improve access to specialist care in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2016;17:313–24. doi:10.3109/21678421.2016.1165255.
 47. McClellan F, Washington M, Ruff R, Selkirk SM. Early and innovative symptomatic care to improve quality of life of ALS patients at Cleveland VA ALS Center. *J Rehabil Res Dev*. 2013;50:vii–xvi. doi: 10.1682/JRRD.2013.05.0107.
 48. Nijeweme-d'Hollosy WO, Janssen EPF, Huis in 't Veld RMHA, Spoelstra J, Vollenbroek-Hutten MMR, Hermens H. Tele-treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Telemed Telecare*. 2006;12:31–4. doi:10.1258/135763306777978434.
 49. Hobson EV, Baird WO, Bradburn M, Cooper C, Mawson S, Quinn A, et al. Using telehealth in motor neuron disease to increase access to specialist multidisciplinary care: a UK-based pilot and feasibility study. *BMJ Open*. 2019;9:e028525. doi:10.1136/bmjopen-2018-028525.
 50. Hobson EV, Baird W, Bradburn M, Cooper C, Mawson S, Quinn A, et al. Process evaluation and exploration of telehealth in motor neuron disease in a UK specialist centre. *BMJ Open*. 2019;9:e028526. doi:10.1136/bmjopen-2018-028526.
 51. Ahmed SN, Mann C, Sinclair DB, Heino A, Iskiw B, Quigley D, et al. Feasibility of epilepsy follow-up care through telemed-

- icine: A pilot study on the patient's perspective. *Epilepsia*. 2008;49:573–85. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01464.x.
52. Robb JF, Hyland MH, Goodman AD. Comparison of telemedicine versus in-person visits for persons with multiple sclerosis: A randomized crossover study of feasibility, cost and satisfaction. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101258. doi:10.1016/j.msard.2019.05.001.
53. Kern R, Haase R, Eisele JC, Thomas K, Ziemssen T. Designing an Electronic Patient Management System for Multiple Sclerosis: Building a Next Generation Multiple Sclerosis Documentation System. *Interact J Med Res*. 2016;5:e2. doi:10.2196/ijmr.4549.
54. Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, Lord HR, Gonder-Frederick L, Frederick C, et al. Effect of a web-based cognitive behavior therapy for insomnia intervention with 1-year follow-up: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:68-75. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3249.
55. Singh J, Badr MS, Diebert W, Epstein L, Hwang D, Karres V, et al. American Academy of Sleep Medicine (AASM) position paper for the use of telemedicine for the diagnosis and treatment of sleep disorders. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:1187-98. doi:10.5664/jcsm.5098.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Adult-Onset Rasmussen's Encephalitis: Response After Steroid Pulses

Encefalite de Rasmussen de Início Adulto: Resposta Após Pulsos de Esteróides

Navarro-Flores A^{1,2}, Alva-Díaz C^{3,*}, Pacheco-Barríos K^{2,4}, Vasquez-Quicaño K⁵, Quispe NM⁵, Sanchez RR⁵

1-Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Villarrealinos (SOCEMVI), Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.

2-Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú.

3-Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú.

4-Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima, Perú.

5- Servicio de Neurología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrônica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, january-march 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Encephalitis/diagnosis;
Encephalitis/therapy;
Epilepsia Partialis Continua.

Palavras-chave:

Encefalite/diagnóstico;
Encefalite/tratamento;
Epilepsia Partialis Continua.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Carlos Alva-Díaz
Av. Guardia Chalaca 2176,
Bellavista – Callao, Peru.
carlos.alexander.alva@gmail.com

Recebido / Received: 2019-07-01

Aceite / Accepted: 2019-12-09

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
CC/190016/2020

Abstract

Introduction: Rasmussen's encephalitis (RE) is an infrequent chronic neurological disorder characterized by unihemispheric inflammation of the brain cortex, refractory epilepsy, and progressive motor and cognitive decline. The presentation in adulthood is uncommon and represents around 10% of the cases.

Case Report: A 54-year-old woman developed focal myoclonic seizures involving the right face and upper limb. The seizures were recurrent and progressed to *Epilepsia partialis continua*. Gradually, she developed cognitive impairment. The magnetic resonance imaging showed left unihemispheric frontoparietal moderate atrophy compared to the baseline magnetic resonance imaging. Rasmussen's encephalitis was diagnosed according to the Bien criteria. The antiepileptic drug combination treatment partially controlled the seizures. After pulses of methylprednisolone, the patient was discharged seizure-free.

Conclusion: Rasmussen's encephalitis is rare in adults; however, it should be considered as a differential diagnosis in patients with a history of pharmacoresistant focal seizures with progressive involvement of higher functions and imaging studies showing cerebral hemiatrophy. Current pharmacological treatment for this condition does not include the use of steroids. Nevertheless, in this case, methylprednisolone represented a treatment option in a limited-resource context.

Resumo

Introdução: A encefalite de Rasmussen (ER) é uma doença neurológica crônica pouco frequente, caracterizada por inflamação unihemisférica do córtex cerebral, epilepsia refratária e declínio motor e cognitivo progressivo. A apresentação na idade adulta é incomum e representa cerca de 10% dos casos.

Caso Clínico: Uma mulher de 54 anos desenvolveu convulsões mioclônicas focais envolvendo a face direita e o membro superior. As crises foram recorrentes e evoluíram para *epilepsia partialis continua*. Gradualmente, a doente desenvolveu comprometimento cognitivo. A ressonância magnética mostrou atrofia frontoparietal unihemisférica moderada em comparação com a ressonância magnética basal. A encefalite de Rasmussen foi diagnosticada de acordo com os critérios de Bien. O tratamento combinado com fármacos antiepilépticos controlou parcialmente as

convulsões. Após tratamento com metilprednisolona injetável aplicada sequencialmente a paciente recebeu alta sem convulsões.

Conclusão: A encefalite de Rasmussen é rara em adultos; no entanto, deve ser considerado como diagnóstico diferencial em pacientes com histórico de crises focais farmacorresistentes com envolvimento progressivo de funções cognitivas e estudos de imagem mostrando hemiatrofia cerebral. O tratamento farmacológico atual para essa condição não inclui o uso de esteróides. No entanto, neste caso, a metilprednisolona representou uma opção de tratamento num contexto de recursos limitados.

Introduction

Rasmussen's encephalitis (RE) is a rare chronic cerebral disease, characterized by unilateral cortical inflammation, drug-resistant epilepsy, and progressive cognitive and motor impairment.¹ RE affects mainly pediatric population, while adolescence or adult-onset is very rare (<10%).²

Worldwide epidemiological data about Rasmussen disease is scarce. The estimated incidence in Europe ranges from 1.7 to 2.4 cases per 10 million inhabitants, without differences among gender, age or ethnicity.^{3,4} In Latin-America, the data is limited to case reports and series.^{5,6}

The pathophysiology is not yet fully known. It is clear that there is an inflammatory response mediated by T lymphocytes, initially T-helpers, involved in autoimmunity, which would explain the permanent inflammation, the presence of circulating anti-neural antibodies and the destruction of the brain parenchyma.⁷ Adult-onset RE does not reach the criteria for autoimmune encephalitis (<30%) and specific autoimmune biomarkers are still missing.⁸ Nevertheless, autoantibodies against glutamate receptors, AMPAR and Munc-18-1 could be found in classic RE.⁹

The onset is marked by focal to bilateral seizures that might progress to *epilepsia partialis continua* (EPC) in half of the patients. Additionally, there are encephalitic symptoms such as irritability, emotional lability, and hyperactivity. Over the course of the disease, the hemiparesis and neurological deficits establish, while the frequency of the seizures arises. These, are resistant to medical treatment, and partial epileptic status may appear.^{1,10} The most effective treatment in the pediatric presentation is surgery, and the results are favorable.¹¹

The diagnostic criteria for RE were established by Bien *et al* in the "European Consensus Statement" (81% sensitivity and 92% specificity.¹² They were reviewed and modified by Olson *et al*¹³ (Table 1).

Table 1. The Bien Diagnostic criteria for Rasmussen's encephalitis modified by Olson.

PART A	3/3 REQUIRED
1.- Clinical	Focal seizures (with or without <i>epilepsia partialis continua</i>) and Unilateral cortical deficit(s).
2.- EEG	Unihemispheric slowing with or without epileptiform activity and Unilateral seizure onset
3.- MRI	Unihemispheric focal cortical atrophy and at least one of the following: - Grey or white matter T2/FLAIR hyperintense signal - Hyperintense signal or atrophy of the ipsilateral caudate head
PART B	2/3 REQUIRED
1.- Clinical	<i>Epilepsia partialis continua</i> or progressive° unilateral cortical deficit(s)
2.- MRI	Progressive° unihemispheric focal cortical atrophy
3.- Histopathology	T cell dominated encephalitis with activated microglial cells (typically, but not necessarily forming nodules) and reactive astrogliosis. Numerous parenchymal macrophages, B cells or plasma cells or viral inclusion bodies exclude the diagnosis of RE.
ADDITIONAL	Item 3 of Part B plus 2 Items of part A

Progressive ° = at least two clinical or imaging tests suggest the presence of the entity, each separated by six months.

Legend: The diagnostic criteria for Rasmussen's encephalitis were first established by Bien *et al* at the European consensus statement for RE in 2005. In 2013, Olson *et al* included an additional criterion.

Adult-onset Rasmussen's encephalitis represents less than 10% of the total cases. The presentation is less aggressive and progressive, while the diagnosis is challenging since the classic criteria are hardly reached.⁸

We report the case of adult-onset RE according to the diagnostic criteria, which exemplify the diagnostic and therapeutic challenges, and the potential use of steroid pulses in a limited-resource context.

Case Report

In 2013, a previously healthy 54-year-old right-handed woman, from Callao, Peru, developed involuntary movements of the right arm. She went to a local hospital and received treatment with benzodiazepines, which she quit over undetermined time. In 2015, she came to our neurology department with myoclonic seizures in the right face and ipsilateral upper limb. The seizures were focal, without loss of consciousness, last five to ten seconds and repeated 30 to 40 times per day. At the neurological examination, loss of muscular She was performed an electroencephalogram (EEG); however, it was not conclusive. In the cerebrospinal fluid (CSF) exam, the cytochemical study did not show any alterations. The adenosine deaminase profile (ADA) was between normal ranges; the Gram stain, the India ink stain was negative as so was the ANCA and ANA profile. After this results, we excluded the possibility for infectious diseases or systemic autoimmune. Therefore, she was diagnosed with hemiconic epilepsy and started on antiepileptic drug combination therapy, responding with partial control of the seizures. Nevertheless, three months later she progressed to focal status epilepticus, it was refractory to midazolam but responded to IV phenytoin. She was discharged home with a new combination of drugs that could not control the seizures completely either. A year after this episode, the family reported she gradually developed progressive memory loss and behavioral alterations. The neuropsychological assessment reported moderate cognitive impairment, difficulties in the executive functions of conceptual modality (calculation and abstraction), and attention to visual stimuli and deferred audio-verbal memory. By this point, epilepsy had become refractory.

Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows cortico-subcortical atrophy with a left frontotemporal predominance, in addition to basal ganglia hyperintensity in T2 / FLAIR. The patient had a previous MRI from 2013, which showed no signs of inflammation or lesions. In a control interictal non-video EEG that lasted 45 minutes, there were evident alteration such as left frontocentral slowing, epileptiform activity in frontal and left temporal regions and spikes in derivations FPI, F7, T3, T5 (**Fig. 1**). There were no other findings in the rest of derivations.

During the disease, she was prescribed a combined antiepileptic drug treatment as follows: Levetiracetam (1500 mg b.i.d.), lamotrigine (100 mg b.i.d.), lacosamide

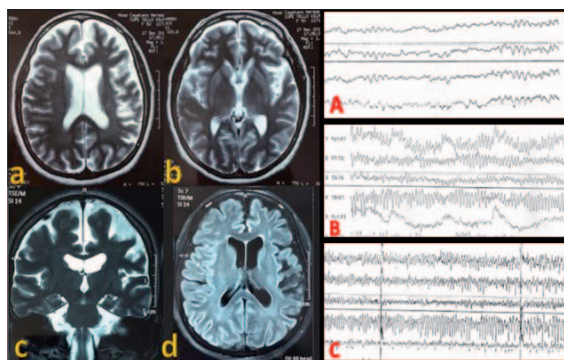


Figure 1. Radiological and electrophysiological features.

On the left, the MRI shows: (a) T2 axial incidence, there is atrophy of the left hemisphere (b) cortical atrophy of the left hemisphere, with a predominance in the temporal and frontal peri-insular region. (c) T2 coronal incidence, the previously described atrophy conditions discrete enlargement of the left lateral ventricle. (d) T2/FLAIR, hyperintensity in left basal nuclei. On the right, the EEG shows: (A) left frontocentral slowing, (B) epileptiform activity in frontal and left temporal regions and (C) spikes in derivations FP1, F7, T3, T5.

(100 mg b.i.d.), and clonazepam (4 mg b.i.d.). Despite the efforts, the seizures remained refractory.

In August 2017, the patient had a focal status epilepticus which responded to midazolam; however, she was readmitted for the same cause four months later. In the later episode the treatment with midazolam failed, so she was started on pulses of methylprednisolone. The result was remarkable; therefore, she was programmed for monthly pulses of methylprednisolone for three days, at 1 g per day. After the pulses, the patient remained completely seizure-free and the cognitive neuropsychological assessments were normal at the moment of discharge. A timeline of the course of the disease and the approach could be seen in **Fig. 2**.

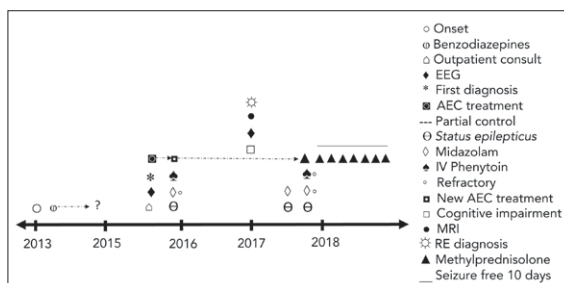


Figure 2. Timeline of disease course and approach.

This timeline shows the evolution of the disease and the treatment administered in each moment, since the onset of the symptoms and the first medical prescription, through every relapse, until the last pulse of methylprednisolone at discharge. AEC: Antiepileptic drug combined treatment.

Diagnosis according to the criteria

The patient fulfilled the 3/3 items of part A (clinical,

EEG and MRI), for the diagnosis of Rasmussen encephalitis, established by Bien *et al* and modified by Olsen.^{12,13} We did not perform a brain biopsy, because of the patient and her family decision.

Discussion

The patient met the diagnostic criteria proposed by Bien *et al*, which included: focal seizures and unilateral cortical deficit, EEG alterations and progressive unihemispheric atrophy in MRI. Cognitive deterioration was slow, as well as the appearance of the hyperintensity in basal nuclei in T2 / FLAIR, characteristics of adult RE.

ER is a rare entity, with low prevalence and incidence rates and even indirectly calculated through case series reports. In addition to this, the adult presentation is rarer, as the case of our patient, being recognized in only 10% of the cases mainly a pediatric disease.

In addition, the ER of the adult does not always fulfill all the classic criteria, especially with the hyperintensity in T2 / FLAIR. The pathognomonic radiological images are not always presented in the adult as described in the child, these could even be bilateral or accompanied by cortical dysplasia and the time of appearance in the MRI is variable.¹⁴ As in the case of our patient, the delayed of the appearance of the image last around two years; as well as the hemispheric atrophy progressed slowly.

There had been described that most of the late-onset patient fulfill part B criteria, which requires long-term follow-up (up to 77%). This explains the lateness in diagnosis in this age group.⁸ We follow our patient for more than a year until the diagnosis; she exhibited symptoms that satisfied the criteria which characterized this presentation of the disease: i) classical focal lobe epilepsy evolving into multifocal epilepsy, ii) delayed occurrence of neurological impairment and iii) delayed focal cortical atrophy.⁸

Regarding the immunological evaluation in our case, we could not perform a comprehensive laboratory exploration due to the not availability of these tests in the Peruvian public health system. However, we suggest for future similar cases to test the anti-GAD and anti-VGKC titles as previous cases reported.^{5,6}

Seizures were refractory to conventional treatment and combined AED. Despite the clinical presentation, motor and cognitive impairment are much less disabling and progressive than the expected in pediatric disease. This pattern was previously described.¹ Additionally,

Gambardella *et al* reports in a series of three cases of female patients, with a mean age at diagnosis of 33 years, who present a variant of the disease characterized by focal seizures but without the classic progressive motor deficit, a phenotype called by the author as limited focal chronic encephalitis, who responded well to immunotherapy,¹⁵ similar characteristics presented in our patient.

Kupila *et al* reported a case of adult RE, with biopsy-confirmed diagnosis, who developed unilateral focal onset seizures, which progressed to EPC; improved with intravenous immunoglobulin (IVIG), fosphenytoin, and methylprednisolone administration. The patient remained seizure-free for three years (time of publication) with AED combined treatment, oral prednisone and monthly pulses of IVIG.¹⁶ Poloni *et al* reported the case of a 29-year-old patient with RE, who meets the diagnostic criteria of Bien *et al*, with polymorphic crises (focal, motor and sensory), with infection screening tests negative, who improved with courses of methylprednisolone. However, three years later, he presented hemiparesis, cognitive symptoms, and depression, and a CSF examination suggestive of CMV infection, which when treated with high-dose intravenous polyvalent immunoglobulins (HDIV), achieved remarkable improvement. He underwent twelve HDIV courses in the following four years in addition to treatment with control antiepileptic drugs, with remission of symptoms that he maintained during follow-up for 15 years.¹⁷ For that, we are currently doing a follow up of our patient to detect earlier changes in the neurological status and start other immunomodulatory therapies if she needs it. The initial administration of methylprednisolone in this patient was mainly because IVIG is not available in the Peruvian public health system due to their high cost.

The treatment in adults is mainly medical and palliative. Unlike the pediatric presentation, most adult patients probably will not benefit from total hemispherectomy, unless seizures represent a vital risk. Varadakar *et al* suggest considering the seizures as an axis for deciding the approach.¹ To enhance the outcome of medical treatment on seizures, the adjuvant uses of immunomodulatory therapy has been tested.⁸ In the case of our patient, epileptic focal and myoclonic seizures were disabling, therefore treatment with antiepileptic drugs was started, trying the best possible combination with the greatest therapeutic effect and fewest side effects. Currently, treatment with monthly methylprednisolone

pulses, achieved partial remission of the seizures, entitling our patient functionality and independence. ■

Acknowledgments/Agradecimentos: We have to express our appreciation to the Neurology department of the “Daniel Alcides Carrion” National Hospital for sharing their location in the aim of knowledge.

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

1. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* 2014; 13:195-205. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70260-6.
2. Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol.* 1992;57:419-33.
3. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia.* 2013;54:543-50. doi: 10.1111/epi.12042.
4. Lamb K, SWJ, Mensah A. Prevalence and clinical outcome of Rasmussen encephalitis in children from the United Kingdom. *Develop Med Child Neurol.* 2013; 55:13-4.
5. Caraballo RH, Fortini S, Cersosimo R, Monges S, Pasteris MC, Gomez M, et al. Rasmussen syndrome: an Argentinean experience in 32 patients. *Seizure.* 2013;22:360-7. doi: 10.1016/j.seizure.2013.02.003.
6. Caraballo R, Tenembaum S, Cersósimo R, Pomata H, Medina C, Soprano A, et al. Síndrome de Rasmussen. *Rev Neurol.* 1998; 26:978-83.
7. Owens GC, Huynh MN, Chang JW, McArthur DL, Hickey MJ, Vinters HV, et al. Differential expression of interferon-gamma and chemokine genes distinguishes Rasmussen encephalitis from cortical dysplasia and provides evidence for an early Th1 immune response. *J Neuroinflammation.* 2013; 10:56. doi: 10.1186/1742-2094-10-56.
8. Dupont S, Gales A, Sammey S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen Encephalitis: A literature appraisal. *Autoimmun Rev.* 2017;16:803-10. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.022.
9. Samanci B, Tekturk P, Tuzun E, Erdag E, Kinay D, Yapici Z, et al. Neuronal autoantibodies in patients with Rasmussen's encephalitis. *Epileptic Disord.* 2016;18:204-10. doi: 10.1684/epd.2016.0829.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:522-30.
11. Gómez NG, Hamad AP, Centeno RS, Ferrari TP, Carrete Jr H, Caboclo LO, et al. Evolución posquirúrgica en pacientes con encefalitis de Rasmussen operados por hemisferotomía. *Rev Neurol.* 2013;56:214-9.
12. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain.* 2005;128:454-71.
13. Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlina PD, Poduri A, Gooty VD, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia.* 2013;54:1753-60. doi: 10.1111/epi.12334.
14. Castellano JF, Meyer JA, Lado FA. A case series of adult-onset rasmussen's encephalitis: diagnostic and therapeutic challenges. *Front Neurol.* 2017;8:564. doi: 10.3389/fneur.2017.00564.
15. Gambardella A, Andermann F, Shorvon S, Le Piane E, Aguglia U. Limited chronic focal encephalitis: another variant of Rasmussen syndrome? *Neurology.* 2008; 70:374-7.
16. Kupila L, Jutila L, Immonen A, Vanninen R, Mervaala E, Pateau A, et al. Late-onset Rasmussen's encephalitis and long-term remission. *Epileptic Disord.* 2011;13:88-91. doi: 10.1684/epd.2011.0412.
17. Poloni TE, Galli A, Pichiecchio A, di Lodovico L, Ceroni M. Good outcome in adult-onset Rasmussen's encephalitis syndrome: is recovery possible? *Epileptic Disord.* 2015;17:204-8. doi: 10.1684/epd.2015.0743.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Miopatia Necrotizante Imuno-Mediada: A Propósito de um Caso Clínico

Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: A Case Report

Silva A^{1,*}; Vieira D¹; Rebelo O¹; Geraldo A¹

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Resumo

Introdução: A miopatia necrotizante imuno-mediada (MNIM) é um tipo de miopatia auto-imune pouco frequente, que se distingue pela presença de necrose das fibras musculares, e pela associação a determinados auto-anticorpos.

Caso Clínico: Homem de 62 anos que apresenta desde há 3 meses quadro progressivo de fraqueza muscular dos membros inferiores, e posteriormente dos superiores, de predomínio proximal, marcha miopática, disfagia, astenia generalizada e perda ponderal. O estudo complementar foi sugestivo de patologia muscular, tendo sido excluídas causas infecciosas, tóxicas ou associadas a doenças sistémicas. A biopsia muscular foi crucial para o diagnóstico definitivo de MNIM, tendo a pesquisa de anticorpos anti-SRP e anti-HMGCR sido negativa. O doente mantém o seguimento e estudo para despiste de possível neoplasia oculta.

Discussão: Apesar de rara, a MNIM é um diagnóstico a ter em consideração na presença de um quadro clínico sugestivo, dada a possibilidade da existência de patologias concomitantes associadas e início de tratamento precoce.

Abstract

Introduction: Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) is a rare cause of autoimmune myopathy which is characterized by necrosis of muscle fiber, and association with specific autoantibodies.

Case Report: A 62-year-old man presents progressive weakness in lower limbs, and then in the upper limbs, a myopathic gait, dysphagia, asthenia and weight loss for 3 months. Investigation suggested muscle disease, and secondary causes including infectious, toxic and systemic disease were excluded. Muscle biopsy was crucial for the diagnosis of IMNM; anti-SRP and anti-HMGCR were both negative. Patient maintains follow-up and investigation to search for a possible occult neoplasia.

Discussion: Although infrequent, IMNM is a diagnosis to consider in a patient with a suggestive symptomatology, given the possibility of concomitant associated conditions and initiating early treatment.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, January-March 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.
Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Doenças Autoimunes;
 Miosite;
 Músculo Esquelético;
 Necrose.

Keywords:

Autoimmune Diseases;
 Muscle, Skeletal;
 Myositis;
 Necrosis.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Alexandra Silva
 Serviço de Neurologia
 Centro Hospitalar e
 Universitário de Coimbra
 Praceta Prof. Mota Pinto,
 3004-561 Coimbra, Portugal
malexandradsilva@gmail.com

Recebido / Received: 2019-06-23

Aceite / Accepted: 2020-01-06

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
 CC/190014/2020

Introdução

As miopatias inflamatórias são um grupo heterogêneo de doenças auto-imunes raras, que se caracterizam pela existência de fraqueza muscular, elevação das enzimas musculares, presença de auto-anticorpos e de aspetos inflamatórios na biópsia muscular. Estima-se que tenham uma prevalência de 9-14 casos por 100 000 pessoas.¹ O conhecimento acerca deste grupo de doenças tem vindo a progredir nos últimos anos. Assim, as miopatias inflamatórias foram melhor caracterizadas e encontram-se subdivididas nos subtipos: miopatia com corpos de inclusão, dermatomiosite, polimiosite e miopatia necrotizante imuno-mediada (MNIM).²

Deste grupo, a MNIM representa 20% - 30% dos casos, sendo que a idade média de início se encontra entre os 40 e os 60 anos.³ Distingue-se das demais miopatias inflamatórias pela existência de necrose das fibras musculares associada a um infiltrado inflamatório escasso. Apresenta uma importante associação com neoplasias e, em alguns casos, há uma história prévia de exposição a estatinas.

Foram descritos dois auto-anticorpos associados à MNIM: anti-SRP (*signal recognition particle*) e anti-HMGCR (*hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductase*) e o seu papel na patogénese da doença ainda é objeto de estudo.²

Caso Clínico

Apresentamos um caso de um homem de 62 anos de idade, previamente saudável, que recorreu à consulta de Neurologia em Junho de 2018. Apresentava um quadro insidioso, com evolução progressiva desde há 3 meses, de fraqueza muscular dos membros inferiores, associada a dificuldade na marcha, com progressão para os membros superiores, sem noção de alteração da sensibilidade ou dor. Referia disfagia tanto para sólidos como para líquidos, astenia generalizada e perda ponderal (5 kg no intervalo de 1 mês). Não apresentava antecedentes pessoais relevantes e estava medicado com pantoprazol e trazodona.

Ao exame neurológico salientava-se uma tetraparésia flácida simétrica, de predomínio proximal (grau 3 na abdução dos braços e na flexão das coxas), reflexos miotáticos presentes e simétricos, e uma marcha com padrão miopático. Sem alterações das sensibilidades, fasciculações, ou sinais de fadigabilidade musculoesquelética.

O estudo analítico revelou elevação da creatina cinase (CK) 6488 U/L (N<171) e das enzimas musculares

[aldolase 148 U/L (N<7,6) e mioglobina 3582 ng/mL (N 16-96)], assim como da lactato desidrogenase 773 U/L (N<248) e das transaminases hepáticas [ALT 182 U/L (N<45); AST 287 U/L (N<35)]. As serologias infecciosas, doseamentos hormonais, vitamínicos e o estudo da autoimunidade foram normais, incluindo os anticorpos associados a miosites (**Tabela 1**). A electroforese das proteínas e imunofixação não apresentavam alterações. Os marcadores tumorais encontravam-se negativos (CEA, alfafetoproteína, PSA, CA 19,9, CYFRA 21,1), à excepção do CA 72,4 133 U/mL (< 6,7), neuroenolase específica 20 ng/mL (<15,0) e cromogranina A 232,8 ng/mL (< 85,0).

Tabela 1. Estudo analítico

Serologias	
VIH, VDRL, borrelia, toxoplasma	Negativo
IGRA	Negativo
Hormonologia e vitaminas	
TSH, T4 Livre, anticorpos anti-tiroideus, TRABS	Normal
ACTH, cortisol	Normal
Paratormona	Normal
Vitamina D, ácido fólico e vitamina B12	Normal
Autoimunidade	
Anticorpos antinucleares	Padrão granular fino denso (1:640)
Anti ds-DNA	Negativo
Anti-SSA60, SSB, Sm, RNP, Scl70, JO1	Negativos
Anti-C-ANCA e P-ANCA	Negativos
Anticorpos associados a miosites	Negativos
Anti-CCP	Negativo
Anticorpos antineuronais	Negativos
Anti-cardiolipinas IgM e IgG	Negativos
Anti-factor intrínseco e células parietais gástricas	Negativos
Anticorpo 3-hidroxi,3-metilglutarilcoenzima A reductase (HMGCR)	Negativo
SSA52, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, Jo1, PM-Scl75, PM-Scl-100, Ku, SAE1, NXP2, MDA5, TIF1, Mi-2	Negativos

O electromiograma revelou sinais de lesão da fibra muscular.

A ressonância magnética ponderada em T2 dos membros superiores e inferiores proximais demonstrou hipersinal nos músculos curto adutor e obturador exter-

no bilateral, rectos femorais, trapézios, subescapulares e infra-espinhosos, traduzindo áreas de edema (**Fig. 1**).

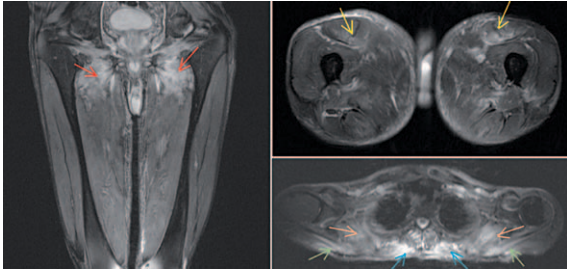


Figura 1. Ressonância magnética (RM) dos membros inferiores – Área de hipersinal em T2 nos músculos curto adutor e obturador externo bilateral (setas vermelhas) rectos femorais (setas amarelas), trapézios (setas azuis), subescapulares (setas laranja) e infra-espinhosos (setas verdes), traduzindo áreas de edema.

Foi efetuada biópsia muscular no músculo quadríceps, que mostrou fibras musculares necróticas e em regeneração assim como infiltrado inflamatório escasso, compatível com miopatia necrotizante imuno-mediada. A marcação para o complexo *major* de histocompatibilidade (MHC-I) revelou uma grande expressão nas fibras necróticas e menor expressão nas fibras não necróticas. (**Fig.s 2. A, B, C**).

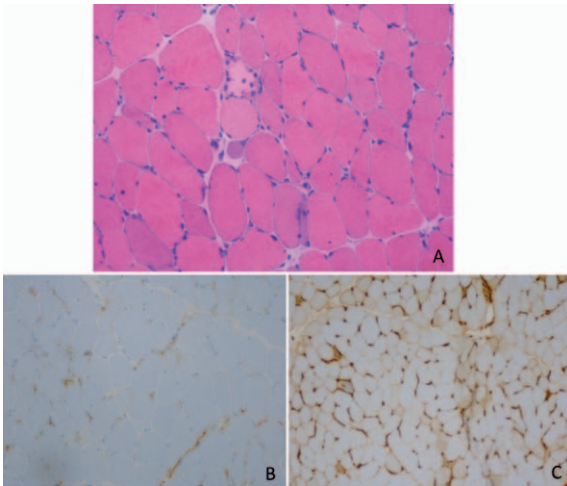


Figura 2. Estudo anatomopatológico do músculo. A (H&E) - Fibras musculares necróticas e em regeneração com infiltrado inflamatório escasso; B (marcação para complemento C5b-9) - Deposição de complexo de ataque à membrana (MAC) no sarcolema de fibras não-necróticas; C (marcação para MHC-I) - Expressão do complexo *major* de histocompatibilidade MHC-I com grande expressão nas fibras necróticas e menor expressão nas fibras não necróticas.

A pesquisa dos auto-anticorpos anti-SRP e anti-HMGCR revelou-se negativa.

Foi realizado estudo para despiste de neoplasia oculta, incluindo a pesquisa de sangue oculto nas fezes, en-

dosopia digestiva alta, tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal e PET com 18F-FDG (doente não deu o consentimento para colonoscopia), não tendo revelado alterações.

O doente iniciou tratamento com prednisolona 60 mg id e micofenolato de mofetil 1000 mg 2 id, verificando-se melhoria progressiva do défice de força e da fadiga. Posteriormente foi reduzida a dose de corticoíde.

Em consulta, 6 meses depois, objetivou-se melhoria global da força muscular, apresentando apenas um discreto défice de força muscular na abdução do polegar, grau 4. Manteve-se terapêutica com micofenolato de mofetil 1000 mg 2 id e foi reduzida a dose de prednisolona para 40/5 mg (dias alternados).

Discussão

A MNIM faz parte do grupo das miopatias inflamatórias idiopáticas às quais pertencem também a polimiosite, dermatomiosite e a miosite por corpos de inclusão.

Foram descritas variações étnicas na prevalência e severidade da MNIM. Os nativos Afro-Americanos apresentam-se geralmente com formas de doença mais severa.^{4,5} O desenvolvimento da MNIM com anticorpos anti-HMGCR+ após a exposição a estatinas parece menos frequente na população asiática, quando comparada com caucasianos.^{4,6,7}

O diagnóstico desta patologia tem por base o quadro clínico, a elevação das enzimas musculares, a presença de auto-anticorpos e alterações específicas na biópsia muscular. Os autoanticorpos anti-SRP e anti-HMGCR estão presentes em apenas 10% dos doentes. O anticorpo anti-SRP está presente em 5% dos doentes, sendo mais frequente nos mais jovens (~40 anos) e clinicamente associa-se a um atingimento muscular mais grave, com menor resposta à terapêutica.¹ A enzima HMGCR participa na biossíntese de colesterol e a presença do anticorpo anti-HMGCR associa-se à exposição a estatinas, estimando-se que cerca de metade a dois terços dos casos de MNIM anti-HMGCR+ tenham história prévia de exposição a estes fármacos.¹ Neste caso, não foram detectados nenhum destes anticorpos no soro, o que ainda assim permite fazer o diagnóstico desta doença, atendendo à presença de um quadro clínico e estudo complementar compatíveis.

Há autores que defendem que na presença de um quadro clínico sugestivo com anti-SRP+ ou anti-HMGCR+, a biópsia muscular não é necessária para confir-

mar o diagnóstico.³ Ainda não foram sistematizados os efeitos da imunossupressão a nível histológico, no que toca à comparação de amostras de músculo no pré e pós tratamento, no entanto, parece que os doentes apresentam alterações histopatológicas apesar de se encontrarem já em tratamento na altura da biópsia.⁸ Os achados do EMG são tipicamente os de uma miopatia com sinais de irritabilidade da membrana,⁹⁻¹² mas estes achados não fazem a distinção entre a MNIM e os outros subtipos de miopatias inflamatórias. Foram também descritas descargas miotónicas e pseudomiotónicas, que parecem ser muito mais frequentes nos casos de doentes expostos a estatinas.¹³

A MNIM associa-se frequentemente a outras patologias, sendo as mais frequentes as neoplasias e as doenças do tecido conjuntivo. A neoplasia síncrona com o diagnóstico de miopatia pode ocorrer desde 3 anos antes até 3 anos após o diagnóstico de miopatia. Não existe um tipo específico de neoplasia com maior associação a esta miopatia.¹⁴ Este risco é maior nos casos em que o doente é seronegativo, como é o caso do doente apresentado.

Apesar da elevação de alguns marcadores tumorais, o estudo para despiste de neoplasia oculta não revelou qualquer alteração. O doente mantém vigilância regular de sinais e sintomas que possam estar relacionados com possíveis neoplasias.

O tratamento de indução da MNIM consiste em corticoterapia oral 1 mg/kg/dia associada a um agente imunossupressor (entre os mais utilizados, o metotrexato ou o rituximab). Como tratamento de manutenção está recomendado reduzir os corticosteróides para a mínima dose eficaz e manter o imunossupressor durante pelo menos 2 anos de doença bem controlada.¹⁴ Este doente iniciou terapêutica com prednisolona e micofenolato de mofetil, com melhoria significativa dos défices. Tratando-se de uma patologia com possível benefício clínico com o tratamento, como ocorreu neste caso, esta deve ser sempre equacionada perante um quadro de uma miopatia.

No entanto, é de salientar que a fraqueza muscular se pode manter mesmo com o uso de terapêutica imunossupressora intensiva.¹⁵ Cerca de metade dos doentes com anticorpos anti-SRP/anti-HMGCR mantêm fraqueza muscular após 2 anos de tratamento.^{14,16} A fraqueza muscular é mais comum nos doentes com anticorpos anti-HMGCR positivos e com envolvimento

do tecido conjuntivo, especificamente do perimísio, sugerindo que a lesão muscular é um fator determinante para o défice de força.¹⁷ Os doentes mais jovens com anticorpos anti-HMGCR e anti-SRP positivos parecem ter um pior prognóstico.^{4,5,18}

Apesar de rara, a MNIM é um diagnóstico a ter em consideração na presença de um quadro clínico de miopatia, uma vez que o seu correto diagnóstico e tratamento, e a vigilância de possíveis patologias concomitantes modificam o prognóstico do doente. ■

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 dos 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.

Referências

1. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:21. doi: 10.1007/s11926-018-0732-6.
2. Day JA, Limaye V. Immune-mediated necrotizing myopathy: A critical review of current concepts. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:420-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.002.
3. Allenbach Y, Benveniste O. Peculiar clinicopathological features of immune-mediated necrotizing myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:655-63. doi: 10.1097/BOR.0000000000000547.
4. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, Albayda J, Paik J, Werner JL, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology.* 2017;56:787-94. doi: 10.1093/rheumatology/kew470.
5. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik J, Danoff SK, et al. Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal Recognition Particle. *Arthritis Care Res.* 2017;69:263-70. doi: 10.1002/acr.22920.
6. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:1038-44. doi: 10.1136/jnnp-2016-313166.
7. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Rome-

- ro NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine*. 2014;93:150-7. doi: 10.1097/MD.0000000000000028.
8. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;52:189-95. doi: 10.1002/mus.24642.
 9. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:642-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.001.
 10. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. *Muscle Nerve*. 2015;51:253-8. doi: 10.1002/mus.24307.
 11. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2757-66. doi: 10.1002/art.27572.
 12. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011;63:713-21. doi: 10.1002/art.30156.
 13. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol*. 2015;72:996-1003. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1207.
 14. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain*. 2016;139:2131-5. doi: 10.1093/brain/aww054.
 15. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:61. doi: 10.1186/s13023-015-0277-y.
 16. Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol*. 2012;69:728-32. doi: 10.1001/archneurol.2011.1728.
 17. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2:e124. doi: 10.1212/NXI.0000000000000124.
 18. Ge Y, Lu X, Peng Q, Shu X, Wang G. Clinical characteristics of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase antibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *PLoS One*. 2015;10:e0141616. doi: 10.1371/journal.pone.0141616.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Síndrome de Miller-Fisher em Idade Pediátrica: Particularidades Clínicas e Desafios Diagnósticos**Pediatric Miller-Fisher Syndrome: Clinical Features and Diagnostic Challenges**Martins AI^{1,2}, Cordeiro A³, Grilo E⁴, Vasconcelos M², Palavra F^{2,5,*}

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

2-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

3-Serviço de Medicina Física e Reabilitação, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

4-Serviço de Pediatria Médica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

5-Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, January-March 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;
 Gangliosídeos;
 Imunoglobulinas Intravenosas;
 Síndrome de Miller-Fisher/
 diagnóstico;
 Síndrome de Miller-Fisher/
 tratamento.

Keywords:

Child;
 Gangliosides;
 Immunoglobulins, Intravenous;
 Miller Fisher Syndrome/diagnosis;
 Miller Fisher Syndrome/therapy.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Filipe Palavra
 Centro de Desenvolvimento da Criança, Unidade de Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
 Avenida Afonso Romão,
 3000-602 Coimbra, Portugal.
fpalavra@fmed.uc.pt

Recebido / Received: 2019-06-05**Acite / Accepted:** 2020-01-06**Publicado / Published:** 2020-06-30DOI: 10.46531/sinapse/
CC/190008/2020**Resumo**

A síndrome de Miller-Fisher é uma polineuropatia desmielinizante aguda e caracteriza-se clinicamente por oftalmoparésia, hiporreflexia e ataxia. Apesar de corresponder a uma das variantes da síndrome de Guillain-Barré, existem várias particularidades clínicas, laboratoriais e imagiológicas inerentes à faixa etária dos doentes. O presente caso clínico é referente a um doente de três anos de idade com quadro de desequilíbrio na marcha e alteração dos movimentos oculares com 3 dias de evolução. O exame neurológico revelou oftalmoplegia, ataxia apendicular e axial e hiporreflexia. O estudo do líquido cérebro-espinhal evidenciou dissociação albumino-citológica, enquanto que os testes de condução nervosa, a ressonância magnética crânio-encefálica e a pesquisa de anticorpos anti-gangliosídeos não apresentaram alterações. O doente foi diagnosticado com síndrome de Miller-Fisher e iniciou terapêutica com imunoglobulina humana endovenosa (2 g/kg), por 5 dias. Aos 3 meses de seguimento encontrava-se assintomático. É fundamental reconhecer as peculiaridades da síndrome de Miller-Fisher pediátrica, somadas à dificuldade da realização de um exame neurológico minucioso e à multiplicidade de diagnósticos diferenciais nesta faixa etária, permitindo um correto diagnóstico e orientação terapêutica.

Abstract

Miller-Fisher syndrome is an acute demyelinating polyneuropathy and classically presents with ophthalmoplegia, hyporeflexia, and ataxia. Although being one of the rare variants of Guillain-Barré syndrome, there are several clinical, laboratory and imaging peculiarities of Miller-Fisher syndrome inherent to patient's age group. We present a three-year old patient, which presented with a three days-history of gait imbalance and ocular movements impairment. Neurological examination revealed complete ophthalmoplegia, appendicular and axial ataxia and hyporeflexia. Cerebrospinal fluid study revealed albuminocytologic dissociation while nerve conduction tests, brain magnetic resonance imaging and anti-ganglioside antibodies screening were unrevealing. The patient was diagnosed with Miller-Fisher syndrome and started intravenous human immunoglobulin (2 g/kg), for 5 days. Three months after the diagnosis, the patient was fully recovered and the neurological examination was unremarkable. It is crucial to recognize pediatric Miller-Fisher syndrome particularities, surpass the difficulties in performing an accurate neurological exam in young patients and recognize the multiple entities to consider in the differential diagnosis of pediatric Miller-Fisher syndrome, in order to perform a correct diagnosis and establish an appropriate therapeutic strategy.

Introdução

A síndrome de Miller-Fisher (SMF) é uma das variantes da síndrome de Guillain-Barré (SGB) e caracteriza-se pela tríade clínica de oftalmoparésia, ataxia e arreflexia, aliada à ausência de atingimento motor apendicular.¹ Desde a sua descrição inicial por Fisher, em 1956,² têm sido reportados casos maioritariamente em população adulta, expondo uma paucidade de referências a esta patologia em idade pediátrica. De facto, apesar de não existirem estudos epidemiológicos que determinem a incidência de SMF em crianças, estima-se que esta seja de 2-8/10 milhões ao ano, assumindo que a SMF corresponde a 5% - 6% dos casos de SGB e que este tem uma incidência de 0,8/100 000 crianças.³

A existência de uma síndrome infecciosa prévia (geralmente respiratória ou gastrointestinal) tem sido referida em cerca de 70% dos doentes pediátricos com SMF, sendo o *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) o agente mais frequentemente identificado através de estudos laboratoriais.⁴

A identificação recente de anticorpos IgG anti-gangliosídeos com sensibilidade e especificidade relevantes para o diagnóstico de SGB e SMF constituiu um auxílio importante para o reconhecimento de um maior número de casos, particularmente de formas atípicas da doença. Estima-se que os anti-gangliosídeos da classe anti-GQ1b estejam presentes em até 90% dos doentes adultos com SMF e que desempenhem um papel ativo na sua fisiopatologia.⁵ Ainda assim, na criança a seropositividade para estes anticorpos não parece ser tão elevada, existindo séries em que não ultrapassa os 30%.⁶

Descrevemos um caso pediátrico raro de SMF com negatividade para os anticorpos anti-GQ1b.

Caso Clínico

Uma criança do sexo masculino, de 3 anos de idade, foi trazida ao serviço de urgência por um quadro clínico de desequilíbrio na marcha com três dias de evolução. Os pais negavam contexto infeccioso prévio, traumatismos, febre, cefaleia, sonolência, alterações gastrointestinais ou genito-urinárias. Tratava-se de uma criança previamente saudável, filho de pais não consanguíneos, com desenvolvimento psicomotor adequado à idade.

Ao exame objectivo, apresentava-se apirético, normotenso, vigil e colaborante. A realização de movimentos oculares conjugados, tais como movimentos de perseguição e sacadas era impossível, por oftalmoplegia

completa bilateral, afectando também os movimentos de convergência. As pupilas encontravam-se reativas à luz, sem defeito relativo pupilar aferente e a fundoscopia era normal. Era notória a existência de retração palpebral bilateral, ataxia apendicular e do tronco. Os reflexos miotáticos encontravam-se presentes bilateralmente, mas com respostas diminuídas, à exceção do reflexo aquiliano, que estava abolido bilateralmente; os reflexos cutâneo-plantares exibiam uma resposta em flexão. O doente não apresentava fraqueza facial, disartria ou disfagia. A avaliação da força muscular segmentar era normal, assim como a avaliação da sensibilidade termo-álgica, apesar da limitação inerente à interpretação desta semiologia em idades tão precoces.

Foi realizado um extenso estudo de diagnóstico diferencial, que incluiu: avaliação analítica com hemograma, bioquímica (função renal, hepática, proteína-C reactiva, creatina-cinase), função tiroideia e estudo da coagulação, sem alterações. O doente foi submetido à realização de punção lombar para análise do líquido cérebro-espinhal (LCE), que revelou glicorria dentro de valores normais, elevação ligeira da concentração de proteínas (53 mg/dL) e uma diminuta presença de células (<1 leucócito/mm³), sendo a cultura de LCE negativa. Foi ainda realizado um amplo estudo serológico, dirigido a vários agentes microbianos (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes *simplex* vírus, rubéola, *Toxoplasma*, *Chlamydia* e *Streptococcus* do grupo A), tendo sido negativo. A pesquisa de vírus e bactérias nas fezes foi positiva para *C. jejuni*. Foi também realizada pesquisa de anticorpos IgG anti-gangliosídeos, que foi negativa. O estudo neurofisiológico (com velocidades de condução nervosa) dos membros inferiores e o estudo de imagem com ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE), realizados na primeira semana de patologia, não revelaram qualquer alteração.

Foi admitido o diagnóstico de SMF e o doente iniciou terapêutica com imunoglobulina humana endovenosa (dose-alvo de 2 g/kg, durante 5 dias), assim como reabilitação motora. Duas semanas após o início do tratamento, registou-se uma melhoria da ataxia apendicular e axial, mantendo-se a oftalmoplegia e a retração palpebral (ainda que esta menos acentuada). Aos 3 meses de seguimento, as alterações dos movimentos oculares já não se encontravam presentes e o exame neurológico era completamente normal.

Discussão

A SMF é numa polineuropatia desmielinizante aguda com propensão para atingimento de pares cranianos, nomeadamente os motores oculares.⁷ É considerado uma variante da SGB, havendo contudo autores que defendem a existência de um espectro clínico contínuo que envolve várias formas de SMF, SGB e ainda a encefalite de Bickerstaff (esta forma inclui alteração do estado de consciência e/ou hiperreflexia).⁸ O diagnóstico de SMF baseia-se em critérios clínicos – presença de oftalmoparésia, ataxia e arreflexia, na ausência de défice motor apendicular relevante² – e é apoiado pela presença de dois achados laboratoriais: dissociação albumino-citológica no LCE e presença de anticorpos IgG anti-gangliosídeos no soro.⁵ Assim, o quadro clínico do nosso doente era perfeitamente compatível com uma SMF, uma vez que apresentava oftalmoparésia completa de todos os pares cranianos oculares motores (III, IV e VI), ataxia apendicular e axial e hiporreflexia. Apesar de a hiporreflexia constituir parte integrante quer da SMF, quer da SGB, em idade pediátrica tais entidades poderão apresentar-se com normo ou até mesmo hiperreflexia.⁹ O grau de oftalmoparésia na SMF pode variar e pode adquirir características heterogéneas, mimetizando outras condições clínicas: parésia isolada do VI par craniano, retração palpebral, parésia da divergência ou convergência, oftalmoplegia internuclear, espasmo da convergência e síndrome de Parinaud.¹⁰ É fundamental a exclusão de existência de uma lesão expansiva, nomeadamente uma massa intra-axial de localização pré-tectal perante a evidência de retração palpebral, como foi realizado nesta criança.

Tal como nos doentes diagnosticados com SGB, na SMF é comum a existência de um episódio infeccioso prévio, geralmente relacionado com o sistema respiratório ou com o gastrointestinal. Em crianças, tal evento pode ser identificado em até 2/3 dos doentes, sendo que em metade desses casos é possível identificar o agente *C. jejuni*.¹¹ Apesar de não ter existido um episódio clínico infeccioso muito exuberante, foi possível identificar este agente nas fezes do nosso doente, constituindo um achado favorável ao diagnóstico de uma patologia imunomediada pós-infecciosa, como a SMF.

A pesquisa de anticorpos IgG anti-gangliosídeos no soro dos doentes constitui uma ferramenta auxiliar de diagnóstico com especificidade elevada, encontrando-se presentes em até 90% dos doentes adultos com SMF, tal

como foi já referido.⁵ Estudos imuno-histoquímicos revelaram que o epitopo GQ1b é expresso primariamente nas zonas paranodais do III, IV e VI nervos cranianos, tendo sido proposto um contributo direto deste epitopo na oftalmoparésia da SMF. Em doentes pediátricos, é característica a parésia bilateral do VI par craniano em contexto de SMF, contrastando com o panorama de indivíduos adultos. Foi proposto que este achado clínico se possa relacionar com a variabilidade na distribuição de epitopos GQ1b no VI par craniano conforme o grupo etário.⁵ A ataxia característica da SMF é provavelmente devida a anticorpos anti-estruturas cerebelosas presentes no soro dos doentes.¹² Trabalhos prévios demonstraram a existência de reações imunológicas cruzadas entre o gangliosídeo GQ1b e epitopos de *C. jejuni* (este agente infeccioso expressa lipo-oligosacáridos com estrutura muito semelhante ao componente de carboidrato do gangliosídeo GQ1b), realçando a relação entre a SMF e a existência de infecção recente por este agente patogénico.¹³ Na SMF, os títulos séricos de anti-gangliosídeos atingem o seu pico na apresentação clínica, diminuindo ao longo de 3-4 semanas. Contudo, em cerca de 5% - 10% dos casos de SMF, no adulto, estes anticorpos não são positivos na fase aguda⁵ – nas crianças, esta percentagem poderá ser superior e este caso clínico ilustra precisamente esta realidade. Pensa-se que, nestes casos, a clínica poderá ser devida a outros epitopos não identificáveis com os meios disponíveis atualmente.

A lista de diagnósticos diferenciais, perante um quadro agudo de oftalmoparésia e ataxia na criança, é extensa e heterogénea. Desta fazem parte patologias tão diversas como lesões vasculares do tronco cerebral, lesões ocupantes de espaço, rombo-encefalite de causa infecciosa, encefalomielite aguda disseminada (ADEM), intoxicação farmacológica e traumatismos.¹⁴ Num estudo que englobou 120 doentes em idade pediátrica observados em contexto hospitalar por um quadro de ataxia de início agudo, a maioria dos diagnósticos estabelecidos (59%) foram de ataxia cerebelosa pós-infecciosa, geralmente associados a infecções por varicela-zoster e provavelmente motivados por mecanismos autoimunes. Nesta série, apenas um caso foi devido a SMF. A cerebelite/romboencefalite infecciosa aguda, um quadro que se reveste de morbi-mortalidade bastante mais acentuadas, aparenta ser menos comum, contudo poderá levar a edema localizado à fossa posterior, colocando rapidamente a vida da criança em perigo. É, por

isso, fundamental a sua diferenciação de uma síndrome pós-infecciosa.¹⁴ Nestes casos, a RM-CE poderá revelar alterações, tais como hiperintensidades cerebelosas e edema difuso.¹⁵ O agente etiológico poderá ser de difícil determinação, uma vez que a presença de hipertensão intracraniana poderá constituir uma contraindicação formal à realização de punção lombar e análise de LCE. Uma história clínica detalhada poderá ser a chave para a obtenção de um possível ou provável diagnóstico etiológico de ataxia de início agudo, com ou sem alterações oculares motoras. Assim, a história clara de exposição a tóxicos e/ou fármacos deverá levantar a hipótese de cerebelite tóxica; uma história de traumatismo poderá indicar a existência de um acidente vascular cerebral da fossa posterior ou de um acidente vascular transitório. Nestes casos, a existência de uma dissecção arterial deverá ser ativamente procurada. Se os episódios de ataxia forem recorrentes, e havendo história familiar, poderá também ser considerada a hipótese de uma ataxia episódica.¹⁴ Aquando da realização do exame neurológico, é fundamental que este permita excluir outros diagnósticos diferenciais, tais como a existência de opsoclonus, mioclonias e/ou sinais focais, que deverão fazer pensar na síndrome de opsoclonus/mioclónus ou numa ADEM.

Os exames de imagem, tais como a RM-CE e os exames laboratoriais - serologias e análise de LCE - constituem ferramentas fundamentais na exclusão destes diagnósticos alternativos. Adicionalmente, a RM com administração de contraste endovenoso pode ainda auxiliar na confirmação diagnóstica de SGB, ao revelar realce das raízes dos nervos periféricos e cauda equina em até 95% das crianças com SGB. Os dados de RM relativos a crianças com diagnóstico de SMF são escassos, estando, contudo, este achado já descrito na literatura.¹⁶ Porém, este sinal imagiológico não é específico destas patologias – o realce pode também ser identificado após realização de punção lombar ou noutras neuropatias inflamatórias.¹⁵ A análise das características do LCE assume particular importância como adjuvante do diagnóstico da SMF, ainda que este seja primariamente realizado com base em achados clínicos. Contudo, o aumento da proteinorráquia em detrimento do número de células, característico da SGB e das suas variantes, apenas ocorre em até 25% dos doentes pediátricos com SMF na primeira semana de doença, aumentando para 71% na segunda semana e 84% na terceira semana.¹⁶⁻¹⁸ Tal facto poderá explicar a elevação apenas modesta das prote-

ínas no LCE do nosso doente, uma vez que a punção lombar foi realizada na primeira semana de doença.

O estudo eletromiográfico (com velocidades de condução nervosa) realizado nos doentes com SMF pode apresentar resultados normais ou apenas ligeiramente alterados,⁴ sendo a alteração mais comum correspondente à ausência do reflexo H do músculo solear.¹⁹ Assim, a presença de um resultado normal na eletromiografia, tal como ocorreu no presente caso clínico, não deve anular a hipótese diagnóstica de SMF.

A terapêutica preconizada em casos de SMF na infância é semelhante à dos adultos e à da SGB, no geral. A vigilância clínica e a monitorização cardíaca assumem um papel de importância extrema, considerando as possíveis complicações disautónomicas que podem advir desta situação. Tanto a realização de plasmaferese como a administração de imunoglobulina humana endovenosa (IgEv) demonstraram promover a recuperação da marcha na SGB e diminuir o tempo de internamento hospitalar.²⁰ Enquanto a plasmaferese atua através da redução dos níveis de auto-anticorpos circulantes, podendo também diminuir as concentrações de citocinas pró-inflamatórias circulantes e moléculas de adesão celular, a IgEv tem a capacidade de ligação aos anticorpos patogénicos, diminuindo a produção de anticorpos mediada por linfócitos B e aumentando o catabolismo destes auto-anticorpos, conseguindo também inibir o sistema do complemento.¹ Apesar de ambas as terapêuticas apresentarem taxas de eficácia semelhantes, que parecem ser superiores quando a terapêutica é iniciada dentro dos primeiros 15 dias de doença, a IgEv é geralmente preferida para o tratamento da SGB e SMF em idade pediátrica, devido ao melhor perfil de segurança e efeitos secundários, assim como à maior comodidade de administração. Uma dose total de 2 g/kg por 2-5 dias é geralmente bem tolerada em todas as idades, incluindo em crianças e adolescentes.²⁰

O nosso doente teve um percurso clínico favorável, não apresentando qualquer alteração ao exame neurológico três meses após o início dos sintomas. De facto, um curso clínico benigno é a regra na SGB e na SMF pediátricas, com taxas de recuperação total superiores às identificadas em doentes adultos.⁷ Adicionalmente, as crianças com SGB apresentam um baixo risco de complicações respiratórias, nomeadamente insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório.²⁰

A SMF em idade pediátrica ainda apresenta vários as-

petos que carecem de melhor caracterização, tal como a história natural, a possibilidade de se apresentar de formas atípicas (incluindo sem dados paraclínicos normalmente a ele associados) e a definição da melhor estratégia terapêutica. São necessários mais estudos, preferencialmente prospetivos, de forma a colmatar estas lacunas. ■

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.

Referências

- Ryan MM. Pediatric Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25:689-93. doi:10.1097/MOP.0b013e328365ad3f
- Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med.* 1956;255:57-65. doi:10.1056/NEJM195607122550201
- Desforges JF, Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326:1130-6. doi:10.1056/NEJM199204233261706
- Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve.* 2007;36:615-27. doi:10.1002/mus.20835
- Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol.* 1992 ;31:677-9. doi:10.1002/ana.410310619
- Yoon L, Kim BR, Kim HY, Kwak MJ, Park KH, Bae MH, et al. Clinical characterization of anti-GQ1b antibody syndrome in Korean children. *J Neuroimmunol.* 2019;330:170-3. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.01.003
- Lin JJ, Hsia SH, Wang HS, Lyu RK, Chou ML, Hung PC, et al. Clinical variants of Guillain-Barré syndrome in children. *Pediatr Neurol.* 2012;47:91-6. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.011
- Steer AC, Starr M, Kornberg AJ. Bickerstaff brainstem encephalitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Child Neurol.* 2006;21:533-4. doi:10.1177/08830738060210061401
- Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol.* 2012;259:1181-90. doi:10.1007/s00415-011-6330-4
- Akinci G, Öztura I, Hiz-Kurul S. Anti-GQ1b-negative Miller Fisher syndrome presented with one-sided horizontal gaze palsy. *Turk J Pediatr.* 2010;52:317-20. doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.287-290.239
- Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. *Neurology.* 1993;43:1911-7. doi:10.1212/WNL.43.10.1911
- Kornberg AJ, Pestronk A, Blume GM, Lopate G, Yue J, Hahn A. Selective staining of the cerebellar molecular layer by serum IgG in Miller-Fisher and related syndromes. *Neurology.* 1996;47:1317-20. doi:10.1212/WNL.47.5.1317
- Jacobs BC, Hazenberg MP, van Doorn PA, Endtz HP, van der Meché FG. Cross-reactive antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barre or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis.* 1997;175:729-33. doi:10.1093/infdis/175.3.729
- Thakkar K, Maricich SM, Alper G. Acute ataxia in childhood: 11-year experience at a major Pediatric Neurology Referral Center. *J Child Neurol.* 2016;31:1156-60. doi:10.1177/0883073816643407
- De Bruecker Y, Claus F, Demaerel P, Ballaux F, Sciot R, Lagae L, et al. MRI findings in acute cerebellitis. *Eur Radiol.* 2004;14:1478-83. doi:10.1007/s00330-004-2247-y
- Mulkey SB, Glasier CM, El-Nabbout B, Walters WD, Ionita C, McCarthy MH, et al. Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol.* 2010;43:263-9. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.011
- Iwata F, Utsumi Y. MR imaging in Guillain-Barre syndrome. *Pediatr Radiol.* 1997;27:36-8. doi:10.1007/s002470050059
- Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol.* 2009;215:1-9. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.05.020
- Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: Clinical analysis of 581 cases. *J Neurol.* 2008;255:674-82. doi:10.1007/s00415-008-0775-0
- Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: A prospective multicentre study. *Neuropediatrics.* 2007;38:10-7. doi:10.1055/s-2007-981686

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Intravascular Lymphoma: The Great Imitator – A Case Report

Linfoma Intravascular: O Grande Mimeticador – Um Caso Clínico

Raimundo R^{1,*}; Matas A²; Pinto M³; Taipa R³; Gabriel JP²

1-0000-0002-4659-425X / Departamento de Neurologia / Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal.

2-Departamento de Neurologia / Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal.

3-Departamento de Neuropatologia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.

Abstract

Introduction: Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) is an uncommon and aggressive lymphoma, presented typically with diverse and progressive neurological manifestations associated with constitutional symptoms. However, the lack of specific features makes its diagnosis challenging.

Case Report: A 58-year-old man presented with progressive focal deficits, behavioral alterations, consciousness fluctuation and fever of unknown cause. Neuroimaging showed multiple ischemic infarctions, despite the absence of embolic source, and CSF analysis showed pleocytosis with elevated proteins, with no evidence of neoplastic cells. Brain biopsy revealed intravascular proliferation of neoplastic lymphoid cells, CD20 positive, confirming the diagnosis of IVLBCL.

Discussion: Although the IVLBCL demonstrates a central nervous system predilection, it is uncommon to exclusively involve it. This case highlights the difficulty of achieving this diagnosis, suggesting that lesion biopsy should be planned as soon as possible.

Resumo

Introdução: O linfoma intravascular de grandes células B (IVLBCL) é um linfoma raro e agressivo, cuja apresentação consiste tipicamente em manifestações neurológicas progressivas associadas a sintomas constitucionais. Contudo, a ausência de achados específicos torna o seu diagnóstico desafiante.

Caso Clínico: Senhor de 58 anos apresentou uma clínica de défices neurológicos focais progressivos, alteração de comportamento, flutuação da consciência e febre de etiologia indeterminada. O estudo imagiológico cerebral revelou múltiplas lesões isquémicas recorrentes, na ausência de foco embólico, e o estudo de líquido revelou uma pleocitose com proteinorráquia, com estudo anatomopatológico negativo. A biópsia lesional revelou proliferação intravascular de células linfoides neoplásicas, CD20 positivas, confirmando o diagnóstico de IVBCL.

Discussão: Apesar do IVLBCL apresentar uma predileção pelo sistema nervoso central, o seu envolvimento exclusivo é raro e acarreta dificuldades diagnósticas. Este caso exemplifica a necessidade de realização precoce de biópsia lesional.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, January-March 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Central Nervous System; Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse.

Palavras-chave:

Sistema Nervoso Central; Linfoma Difuso de Grandes Células B.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Ana Rita Marcos Raimundo
Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE, Unidade Hospitalar de Vila Real, Av. Noruega, Lordelo, 5000-508 Vila Real, Portugal
ritaraimundo15@gmail.com

Recebido / Received: 2019-10-17

Aceite / Accepted: 2019-12-23

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
CC/190028/2020

Introduction

Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) is an uncommon and aggressive variant of diffuse large B-cell lymphomas, defined by a lymphoid cell proliferation in small to medium vessels, with the absence of extravascular tumor mass or cells in the circulating blood.¹ The annual estimated incidence is around 0.5/1 000 000, with a mean age of diagnosis between the sixth and seventh decade and a discrete male predominance.²

This neoplasm can virtually affect every organ, usually resulting from small vessels occlusion by neoplastic cells, providing an enormous variety of presenting symptoms and consequently frequent misdiagnosis or post-mortem diagnosis.³ The pathophysiological aspects of this entity remain not fully understood, as it is still unclear whether IVLBCL represents embolization of neoplastic lymphocytes into the vascular lumina or clonal evolution of nodal lymphoma with loss of expression of chemokine receptors critical for migration across vascular walls.³

Herein, we present a case with a rare feature that posed as a diagnostic challenge: the exclusive involvement of the central nervous system (CNS).

Case Report

A 58-year-old Caucasian man, with a past medical history of minor depression and no regular medication, was admitted to the emergency room (ER) with a sudden onset of right sensory deficit. The neurologic examination exclusively showed a right thermoalgic hypoaesthesia and the general examination was normal. Brain magnetic resonance (MRI) revealed a left frontoparietal lesion (**Fig. 1a**) and he was discharged with the diagnosis of acute lacunar ischemic infarction, medicated with an antiplatelet agent.

Two months later, he returned to the ER complaining of slurred speech, dizziness and right motor deficit. His wife had been noticing behavioral changes, such as apathy. A new brain MRI disclosed bilateral lesions, predominantly located in the left middle cerebral artery territory, with no diffusion restriction or contrast enhancement, interpreted as subacute bilateral ischemic infarctions (**Fig. 1b**). The extensive work-up revealed a normal 24 hours electrocardiography monitoring, carotid and vertebral doppler ultrasound, echocardiogram and thoraco abdominopelvic computerized tomography. Blood work showed a slight increase in the erythrocyte sedimentation rate (ESR 28 mm/h) and cerebrospinal

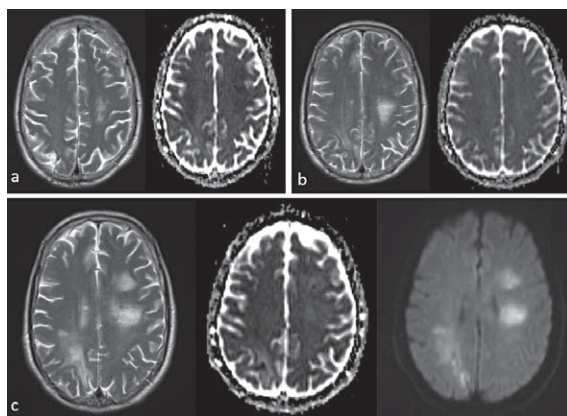


Figure 1. Brain MRI images; **a.** At presentation with a left cortico-subcortical frontoparietal T2 hyperintensity with diffusion restriction (T2 weighted image and ADC map); **b.** T2 hyperintensities in the left centrum semiovale and in the right peritrigonal region, with no diffusion restriction (T2 weighted image and ADC map); **c.** Lesion progression with bilateral areas of diffusion restriction and mass effect, one month later (T2-weighted image, ADC map and diffusion-weighted image).

fluid (CSF) analysis revealed pleocytosis (25 lymphocytes, 90% mononuclear) with raised proteins (2.38 g/dL), however no infectious agent or autoimmune status were identified. Flow cytometry immunophenotyping and CSF anatomopathology were also negative.

A month later, sustained fever occurred without an obvious infectious focus, and although the meropenem course performed, his condition continued to worsen, with consciousness fluctuations and bilateral frontal release signs. There was evidence of imagiological progression (**Fig. 1c**), cortico-subcortical dysfunction and focal epileptiform activity in the electroencephalogram and increased pleocytosis in the CSF. A lesion biopsy revealed proliferation of large atypical lymphoid cells within the vessels, producing luminal obstruction (**Fig. 2a, 2b and 2c**), confirming the diagnosis of IVLBCL.

The patient was submitted to a course of dexamethasone with no benefit. The clinical condition continued to worsen and he died about 4 month after initial manifestation.

Discussion

The diagnosis of this neoplasm is challenging due to the absence of specific symptoms, laboratory or imagiological findings. A histological analysis is frequently required as a skin, brain or other organs biopsy.¹⁻³ The rapid progression of the lymphoma is demonstrated in this case, as the definitive diagnosis was made shortly before the patient's death, when the therapeutic op-

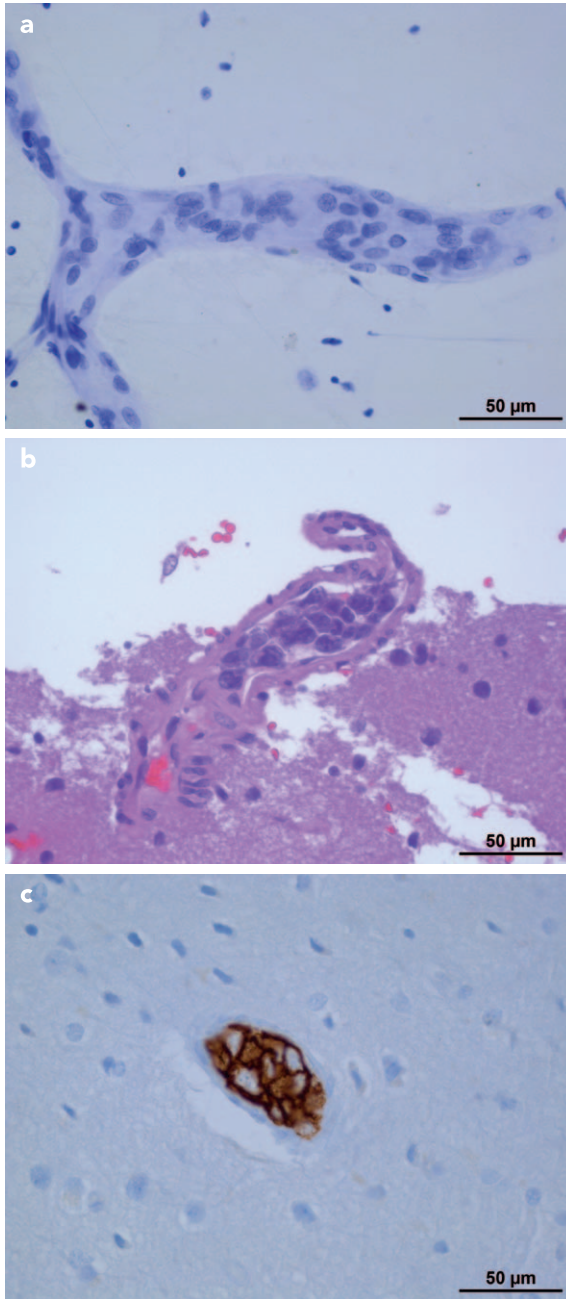


Figure 2. Histopathological findings of brain biopsy revealing proliferation of large atypical lymphoid cells in the vessels, producing luminal obstruction (**2.a** Intra-operative smear, toluidine blue; **2.b** H&E). Immunohistochemistry study revealed that neoplastic cells were CD20 positive (**2.c**).

tions were being taken into account.

Considering the clinical features, the IVLBCL is extremely heterogeneous in its clinical presentation and its presence has been described in small vessels of nearly every organ, although it demonstrates a CNS predilection.^{1,2,4}

CNS manifestations are common and diverse, from cognitive impairment/dementia to encephalopathy,

stroke-like events or seizures. The rapid progression of neurological signs with no other explanation should always lead to the suspicion of IVLBCL.^{2,5} The peripheral nervous system can also be involved, as neuropathy, myopathy or neurogenic bladder.^{2,3}

Our case presented with predominant and progressive neurological manifestations, however other diagnostic entities were considered before the correct diagnosis. For instance, the diagnosis of acute lacunar stroke was made in the first admission. Nonetheless, the behavioral changes and right hemiparesis two months later, with new lesions in the MRI and no evidence of traditional vascular risk factors or embolic source, questioned the ischemic etiology. Inflammatory and prothrombotic etiologies were also considered, although the lack of specific findings in the extensive study made these hypotheses less likely. The posterior evolution with fever of unknown cause and altered mental status, with the concomitant work up performed, pointed to an IVLBCL.

As seen in this case, fever is a prominent sign in IVLBCL, as well as other constitutional symptoms.^{1,6} Our case presented fever during the progression of neurological features, and was submitted to a course of antibiotherapy with little improvement. An exhaustive search for an infectious etiology often contributes to the diagnosis delay reported by many authors.

A skin predilection has also been reported,^{3,6} as well as a “cutaneous variant” with the unique affection of the skin, a female predominance and a better prognosis.⁶ However, recent studies have failed to show a relevant skin involvement,^{1,2} concordantly with the reported case that did not disclose skin lesions.

Other organs are usually involved by this neoplasm, namely the bone marrow, spleen or liver, and so far this lymphoma has been reported in almost every vascular bed in the organism.^{2,7} However, the reported case did not disclose involvement of any other organ besides the CNS, which is rarely reported on the literature.

Although there are no specific laboratory characteristics for IVLBCL, it is common to find elevated LDH, ESR and $\beta 2$ microglobulin, as well as anemia. Less frequently, thrombocytopenia, leucopenia and hypoalbuminemia can also be present.^{3,6,8} Our case revealed an elevated ESR, however this single finding is very unspecific and was interpreted as an acute phase alteration.

CSF changes are also heterogeneous, being the protein elevation the commonest⁶ (seen in the presented

case). Immunophenotyping of peripheral or CSF leucocytes does not appear to be a helpful technique in the diagnosis of this neoplasm, as it turns out negative in the majority of cases³ (as disclosed in this case), due to the lack of circulating lymphoma cells.⁹

There are no pathognomonic imagiological features in IVLBCL. Previous studies reported no brain lesions on MRI in half of patients with neurological manifestations,⁵ however a recent study reported otherwise: the presence of brain lesions in MRI in patients without neurological symptoms.¹⁰ This study has also divided the MRI features in 4 categories: hyperintense lesion in the pons on T2WI, nonspecific white matter changes, infarct-like lesions and meningeal thickening and/or enhancement. The authors state that the hyperintense lesion in the pons on T2WI was present in the majority of the patients with high specificity, suggesting that this pattern may be valuable for appropriate diagnosis of IVLBCL.¹⁰ Intraparenchymal mass-like lesions can also be observed, however the main imagiological feature of this entity is rapid lesion progression.¹¹

The case presented as infarct-like lesions (with diffusion restriction), that pointed to an ischemic vascular etiology. However, additional features helped in achieving the correct diagnosis: the evolution as multifocal infarctions without the evidence of an embolic, inflammatory or prothrombotic process.

In summary, IVLBCL is a rare and aggressive neoplasm, with a high mortality rate. We presented a case showing a rare manifestation of this disease: an IVLBCL restricted to the central nervous system. ■

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. Brunet V, Marouan S, Routy JP, Hashem MA, Bernier V, Simard R, et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine*. 2017; 96:e5985. doi: 10.1097/MD.0000000000005985.
2. Fonkem E, Dayawansa S, Stroberg E, Lok E, Bricker PC, Kirmani B, et al. Neurological presentations of intravascular lymphoma (IVL): meta-analysis of 654 patients. *BMC Neurol*. 2016; 16:9. doi: 10.1186/s12883-015-0509-8.
3. Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's "great imitator". *Oncologist*. 2006; 11:496-502. doi: 10.1634/theoncologist.11-5-496.
4. Nizamutdinov D, Patel NP, Huang JH, Fonkem E. Intravascular Lymphoma in the CNS: Options for Treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19:35. doi: 10.1007/s11940-017-0471-4.
5. Cruto C, Taipa R, Monteiro C, Moreira I, Melo-Pires M, Correia M. Multiple cerebral infarcts and intravascular central nervous system lymphoma: A rare but potentially treatable association. *J Neurol Sci*. 2013; 325:183-5. doi: 10.1016/j.jns.2012.10.012.
6. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant.' *Br J Haematol*. 2004; 127:173-83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05177.x.
7. Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E, Willemze R, Seymour JF, Bairey O, et al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica*. 2007; 92:486-92.
8. Orwat DE, Batalis NI. Intravascular large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136:333-8. doi: 10.5858/arpa.2010-0747-RS.
9. Yunce M, Munganlinskaya N, Selinger S. Intravascular large B-cell lymphoma presenting as multiple stroke: A case report. *Medicine*. 2018; 97:41. doi: 10.1097/MD.00000000000012793.
10. Abe Y, Narita K, Kobayashi H, Kitadate A, Takeuchi M, Kikuchi Y, et al. Clinical value of abnormal findings on brain magnetic resonance imaging in patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2018; 97:2345-52. doi: 10.1007/s00277-018-3481-8.
11. Renjen PN, Khan NI, Gujrati Y, Kumar S. Intravascular large B-cell lymphoma confirmed by brain biopsy: a case report. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. doi: 10.1136/bcr-2012-007990.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Cefaleia Crônica na Adolescência: Há Lugar para o Uso Excessivo de Medicamentos?**Chronic Headache in Adolescence: Is there a Place for Medication Overuse?**Duarte AI^{1,*}; Carvalho AR²; Palavra F³1-<https://orcid.org/0000-0002-7033-8141> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.2-<https://orcid.org/0000-0003-2401-8339> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.3-<https://orcid.org/0000-0002-2165-130X> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (ICBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra.**Resumo**

A cefaleia por uso excessivo de medicamentos é uma entidade heterogénea, relativamente comum em idade pediátrica, mas sub-diagnosticada. O diagnóstico baseia-se no reconhecimento da utilização excessiva de fármacos para tratamento agudo da cefaleia, que propiciam o aumento da frequência e intensidade da dor, induzindo a progressão para a cronicidade. A fisiopatologia e, conseqüentemente, a relação causal entre a cefaleia e o consumo excessivo de determinadas classes de fármacos não estão totalmente esclarecidas. Apresenta-se o caso de uma adolescente de 13 anos referenciada à consulta por um quadro clínico compatível com uma cefaleia tipo tensão crônica. Após caracterização adequada das crises e da sua relação com a toma frequente de analgésicos simples, identificou-se uma cefaleia por uso excessivo de medicamentos. A abordagem terapêutica baseou-se na educação e aconselhamento, descontinuação do fármaco analgésico e instituição de profilaxia adequada. Discute-se a clínica, a relação da cefaleia com a utilização excessiva de analgésicos e a orientação terapêutica em idade pediátrica.

Abstract

Medication-overuse headache is a heterogeneous entity, relatively common in pediatric age, but underdiagnosed. Its diagnosis is based on the recognition of medication overuse for acute headache treatment, which increases the frequency and intensity of pain and induces the progression of headache to chronicity. Its pathophysiology and, consequently, the causal relationship between headache and medication overuse of certain drug classes are not fully understood. We report the case of a 13-year-old female referred to Neuropediatrics evaluation for a clinical condition compatible with chronic tension-type headache. After adequate characterization of the headache profile and of its relationship with the frequent use of simple analgesics, a medication-overuse headache was identified. The therapeutic approach was based primarily on education and counselling, discontinuation of the abused drug and institution of adequate prophylaxis. We discuss the clinical presentation, the relationship between headache and the excessive use of analgesics and the therapeutic approach at paediatric age.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, january-march 2020. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adolescente;
Transtornos da Cefaleia Secundários.

Keywords:

Adolescent;
Headache Disorders,
Secondary.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Ana Isabel Duarte
Avenida Afonso Romão
Alto da Baleia
3000-602 Coimbra, Portugal
ana_isad21@hotmail.com

Recebido / Received: 2019-11-23

Aceite / Accepted: 2020-01-22

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
CC/190033/2020

Introdução

A cefaleia em idade pediátrica é uma causa frequente de referenciação a consulta médica,¹ bem como de recurso ao Serviço de Urgência.² Nesta faixa etária, o prognóstico da cefaleia primária é geralmente favorável, mas a recorrência das queixas e potencial evolução para a cronicidade podem levar a que uma entidade dita benigna tenha um impacto muito negativo no quotidiano das crianças e das famílias, contribuindo para o absentismo escolar, para a criação de um estigma social e interferindo nas relações sociais e familiares.^{2,3}

Os analgésicos são utilizados de forma usual no tratamento agudo da cefaleia, embora seja reconhecido que a sua utilização excessiva pode promover a progressão da cefaleia, em termos de frequência, intensidade e duração das crises.⁴ A utilização de analgésicos simples em grande quantidade reflete a sua fácil acessibilidade e o baixo custo, sendo esta uma questão importante, em termos de saúde pública.^{5,6} A cefaleia por uso excessivo de medicação (CUEM) é hoje reconhecida como uma entidade específica na classificação internacional de cefaleias.^{7,8} Segundo a Classificação Internacional de Cefaleias – Terceira Edição (ICHD-3), que classifica esta entidade no ponto 8.2, a CUEM define-se como uma cefaleia crónica que surge como consequência do uso regular de fármacos para o tratamento agudo e/ou sintomático da própria cefaleia.⁸ Os critérios de diagnóstico implicam que a cefaleia ocorra em ≥ 15 dias por mês num doente com história prévia de cefaleia primária, que haja uso regular de um ou mais fármacos nos últimos 3 meses e inexistência de outro diagnóstico que possa explicar os sintomas do doente. Dependendo do fármaco, o número de dias de utilização para se considerar uma CUEM difere. Para opióides, ergotamina, triptanos e analgésicos combinados considera-se o diagnóstico se a sua utilização for ≥ 10 dias por mês; no caso de analgésicos não opióides (paracetamol, anti-inflamatórios não esteróides), se a sua utilização for ≥ 15 dias por mês.^{8,9} Na versão prévia da classificação, seria necessário documentar uma melhoria das queixas de cefaleia após suspensão do fármaco em abuso, para concretização do diagnóstico (o que o tornava eminentemente retrospectivo). Todavia, a revisão mais recente da classificação deixou de considerar esse critério como obrigatório.^{7,10}

Nem sempre é fácil reconhecer a relação entre a utilização excessiva de medicamentos e a cefaleia,¹¹ sobretudo porque a história é muitas vezes omitida pelos doentes, seja por desconhecimento da possível causalidade,

seja por culpabilidade ou comportamento de negação (semelhante a outros tipos de adição).¹² Para além deste fator, uma relação temporal entre a utilização excessiva de medicamentos e o agravamento do padrão da cefaleia pode não ser simples de reconhecer,¹³ particularmente em idade pediátrica.

Apresentamos um caso ilustrativo desta patologia, envolvendo uma adolescente com cefaleia crónica diária e utilização excessiva de analgésicos.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 13 anos, referenciada à Consulta de Neurologia Pediátrica pelo seu Médico Assistente, por queixas de cefaleias recorrentes. Não apresentava antecedentes patológicos de relevo e a família não referia qualquer preocupação relacionada com o seu desenvolvimento psicomotor. Não havia também antecedentes familiares de cefaleia ou outra patologia relevante.

Na consulta, esta adolescente referia queixas de uma cefaleia “quase diária”, com mais de 6 meses de evolução, com uma localização holocraniana, sem que se tivesse identificado um claro factor precipitante. Caracterizava a dor como um “peso”, sem haver pulsatilidade associada, com agravamento ao longo do dia e claro predomínio vespertino. A dor era acompanhada de fotofobia, mas sem fonofobia, sem náuseas ou vômitos e sem qualquer sinal de carácter focal concomitante. Não apresentava despertares noturnos motivados pela cefaleia. A dor cedia ao tratamento com ibuprofeno 400 mg (7,5 mg/kg/dose), apesar de referir uma curta duração do alívio induzido pelo fármaco. Ao exame neurológico, não se identificou qualquer défice motor ou sensitivo de carácter focal ou qualquer alteração relevante para o contexto clínico (realça-se a normalidade do exame do fundo ocular). Perante o quadro apresentado na primeira avaliação, foi colocada a hipótese de cefaleia tipo tensão crónica, tendo sido entregue um diário para registo e caracterização das cefaleias, mantendo analgesia simples em SOS.

Quatro meses depois, foi reavaliada em consulta. O diário de crises mostrava manter uma cefaleia de intensidade moderada, com recurso diário a medicação analgésica (ibuprofeno) (**Fig. 1**). Perante esta situação, o diagnóstico passou a incluir o de cefaleia por uso excessivo de fármaco anti-inflamatório não esteróide (8.2.3.2, na ICHD-3) e foi suspensa a toma de Ibuprofeno, foram efetuados ensinamentos sobre a CUEM, iniciou-se um

CHUC

DIÁRIO DE REGISTO DE CEFALÉIAS

Nome: _____ Ano: _____

Classifica as tuas Cefaleias (dores de cabeça) de acordo com a seguinte legenda:

0 Dor Leve - não interfere nas atividades + Dor Forte - impede as atividades ** Dor incapacitante

1 Dor Moderada - interfere, mas não impede as atividades X Se necessitares de tomar algum analgésico em SOS

A acrescentar Horário - M (manhã), T (tarde) ou N (noite/madrugada)

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Janeiro	Class.	[Handwritten data]																														
	Horário	[Handwritten data]																														
Fevereiro	Class.	[Handwritten data]																														
	Horário	[Handwritten data]																														
Março	Class.	[Handwritten data]																														
	Horário	[Handwritten data]																														
Abril	Class.	[Handwritten data]																														
	Horário	[Handwritten data]																														
Maio	Class.	[Empty]																														
	Horário	[Empty]																														
Junho	Class.	[Empty]																														
	Horário	[Empty]																														

Observações: _____

Figura 1. Diário de cefaleias.

tratamento profilático com amitriptilina 10 mg por dia, associando-se apenas o paracetamol em SOS, para queixas de cefaleia mais intensa e incapacitante.

Três meses depois, referia uma resposta positiva ao tratamento. Apesar de manter dor durante mais do que 15 dias por mês, esta era caracterizada como sendo de menor intensidade e já não era diária. Para além disso, no mesmo período de tempo, teve apenas necessidade de recorrer ao tratamento analgésico simples em 7 dias distintos. Mantém-se ainda em seguimento na consulta de Neurologia Pediátrica.

Discussão

Estima-se que a CUEM afete cerca de 60 milhões de pessoas em todo o mundo, com custos estimados três vezes superiores aos da enxaqueca.¹³ Este impacto socioeconómico está essencialmente associado ao absentismo (laboral ou escolar), baixa produtividade, utilização frequente dos recursos de saúde e gastos com fármacos.^{5,13} A prevalência da CUEM varia entre estudos (0,5% - 7,2%), mas a maioria dos autores aponta para uma prevalência de 1% - 2% na população geral,^{5,14-16} atingindo os 11% - 70% em doentes com cefaleia crónica diária.¹⁵ Esta prevalência é significativamente superior no género feminino.^{15,16}

No que diz respeito à população pediátrica, existem poucos estudos epidemiológicos publicados.^{4,9} Estima-se que cerca de metade dos adolescentes americanos com enxa-

queca crónica (correspondendo a 1,75% da população adolescente) utilizem fármacos de forma excessiva.⁹ Por sua vez, um estudo conduzido em Taiwan reportou uma prevalência de 0,3% de CUEM na sua população adolescente,¹⁷ percentagem consistente com um estudo norueguês que reportou uma prevalência de 0,5% neste grupo etário.¹⁸ Este valor é consideravelmente superior em estudos realizados em centros terciários e em consulta especializada.^{4,9}

Qualquer fármaco para alívio sintomático pode estar relacionado com a CUEM, embora se saiba que alguns fármacos estão associados a sintomas mais frequentes e de instalação mais rápida.¹³ Uma revisão sistemática, que analisou 29 estudos, concluiu que o risco de CUEM era menor com os analgésicos simples, triptanos e ergotamina, comparativamente aos analgésicos combinados, opióides e barbitúricos.¹⁹ Este estudo foi concordante com o de Bigal *et al*, que reportou também que os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) estão associados a um risco aumentado de evolução para cefaleia crónica em doentes com cefaleia frequente (> 10 dias/mês), mas podem ser protetores se o número crises/mês for reduzido.²⁰ O tipo de fármaco implicado na CUEM difere entre populações, cultura e sistema de saúde subjacente. O projeto designado por COMOESTAS,⁵ baseado num estudo multicêntrico, que incluiu 669 doentes com CUEM de 7 países diferentes, referenciados a centros terciários europeus e latino-americanos, concluiu que os analgésicos simples constituíam fármacos de abuso

em 46,9% da população, em 15,4% dos casos de utilização diária. Esta utilização era significativamente superior na Europa (54,3%, $p < 0,001$) comparativamente à América Latina (AL) (33,3%), onde dominava a ergotamina (72,2% vs 3,7% na Europa, $p < 0,01$). No que diz respeito aos triptanos, estes estavam associados a 31% dos casos na Europa versus 6% dos casos na AL ($p < 0,001$). Os analgésicos combinados apresentavam uma distribuição mais equitativa, 24% na Europa versus 29% na AL. Apenas uma pequena percentagem apresentava uma utilização excessiva de opióides (1,5%).⁵ Estas diferenças encontradas refletem essencialmente a política de prescrição/venda livre destes fármacos em cada país, assim como a comparticipação dos mesmos. Em idade pediátrica, os fármacos associados à CUEM são essencialmente analgésicos simples, sobretudo o paracetamol e o ibuprofeno,²¹ verificando-se uma tendência crescente para a auto-medicação na adolescência.²² No caso específico desta doente, verificamos que o fármaco implicado foi um AINE, o que é efetivamente coincidente com o que se encontra descrito no panorama europeu. O ibuprofeno, passível de venda livre no nosso país, tem vindo a ser utilizado de forma rotineira e excessiva, mesmo noutros contextos clínicos. De notar que, na primeira consulta, não tinha ficado clara qualquer utilização excessiva do fármaco, por parte da adolescente em causa. É muito frequente que este tipo de consumos se refiram como “normais”, não sendo transmitidos aos clínicos. O registo de cefaleias funciona aqui como um importante instrumento de documentação diagnóstica e, mais ainda, de potencial utilização pedagógica, no futuro.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CUEM não estão esclarecidos.^{7,23} Pensa-se que vários fatores poderão estar implicados: predisposição genética, mecanismos de sensibilização central e fatores bio-comportamentais.¹³ Relativamente à predisposição genética, uma revisão sistemática reportou 50 polimorfismos em 33 genes associados a maior susceptibilidade para a CUEM.²⁴ Estes genes estão associados a mecanismos de transmissão serotoninérgica e dopaminérgica, stress oxidativo, vias metabólicas e associadas ao CGRP (*calcitonin gene-related peptide*).^{13,24} Por sua vez, os mecanismos de sensibilização central assumem um papel preponderante.¹³ Alguns autores referem que a exposição repetida a determinado fármaco pode contribuir para uma sub-regulação dos receptores de serotonina e induzir modificações em vias inibitórias centrais.¹³ Estudos imagiológicos de doentes com CUEM concluíram que esta está associada a uma atipia estrutural, funcional e metabólica de

áreas do cérebro responsáveis pela dor, identificando alterações subjacentes a outros comportamentos aditivos (sistema dopaminérgico mesocorticolímbico).²⁵ As alterações associadas às áreas de processamento da dor tendem a normalizar após a descontinuação do fármaco e implementação de um tratamento eficaz, sugerindo que são secundárias à CUEM. No entanto, a função e estrutura das áreas comuns a outros comportamentos aditivos mantêm-se alteradas após a suspensão do fármaco, o que reflete uma predisposição individual para o abuso de substâncias.^{13,25} Outros fatores bio-comportamentais associados incluem a existência de ansiedade (nomeadamente ansiedade antecipatória), depressão e abuso de substâncias psicoativas.⁴ Apesar de nenhuma destas situações ter sido claramente identificada nesta adolescente, devem ser lembradas na abordagem destes casos, sobretudo nesta faixa etária.

A prevenção primária e o esclarecimento do doente (e respectiva família) é a base para a abordagem desta patologia.¹³ A maioria dos estudos reportou uma melhoria nos sintomas após suspensão ou descontinuação do fármaco, embora se saiba que o sucesso desta intervenção depende da coexistência de outras co-morbilidades.¹¹ A suspensão imediata mostrou ser uma estratégia mais eficaz que a descontinuação progressiva; todavia esta eficácia está obviamente relacionada com o tempo prévio de utilização excessiva e com o fármaco em questão.¹¹ Associar uma terapêutica profilática pode ter um importante impacto na melhoria dos sintomas,¹³ embora não seja totalmente claro quando deva ser iniciada.¹¹ No caso relatado, a estratégia utilizada foi a suspensão do analgésico em abuso, a substituição por outro analgésico simples apenas quando a cefaleia era incapacitante (exercendo aqui alguma educação para a saúde) e o início de um antidepressivo tricíclico em dose baixa como terapêutica profilática. Esta estratégia traduziu-se numa melhoria do padrão e frequência das queixas da doente, que passou a apresentar alguns dias livres de dor, assim como uma redução genérica da respetiva intensidade.

O diagnóstico desta entidade é exclusivamente clínico, de acordo com os critérios estabelecidos, pelo que uma anamnese cuidada, um registo de crises e o reconhecimento de factores de risco para potencial utilização excessiva de fármacos são cruciais para que se possa realizar. Isto implica o estabelecimento de uma relação de confiança e de disponibilidade para com o adolescente, na qual assentará a intervenção terapêutica futura. O reconhecimento da CUEM por pediatras e clínicos gerais, assim como o envolvimento dos mesmos em programas educacionais dirigidos

a esta população específica, poderão ser factores importantes para uma mudança de paradigma na prescrição e utilização de fármacos analgésicos. Naturalmente, outros estudos serão necessários para fundamentar as estratégias terapêuticas mais eficazes, em particular nas crianças e adolescentes. Ainda assim, o reconhecimento desta entidade clínica será sempre a base para que se possa melhorar, efectivamente, a qualidade de vida das crianças e das respetivas famílias. ■

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

- Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52:1088. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x.
- Rauci U, Della VN, Ossella C, Paolino MC, Villa MP, Reale A, et al. Management of childhood headache in the emergency department. review of the literature. *Front Neurol.* 2019;23:10-886. doi: 10.3389/fneur.2019.00886.
- Tarannum ML, Kathleen RM, Jianping H, Khoromi S, Knight E, Nelson KB. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol.* 2009;24:536-43. doi: 10.1177/0883073808327831.
- Chiappedi M, Balottin U. Medication overuse headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18:404. doi: 10.1007/s11916-014-0404-9.
- Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, Bendtsen L, Tassorelli C, Nappi G, et al. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain.* 2015;17:20. doi: 10.1186/s10194-016-0612-2.
- Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhabri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatment for acute migraine. *J Headache Pain.* 2016;17:107. doi: 10.1186/s10194-016-0696-8.
- Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischer H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain.* 2018;19:50. doi: 10.1186/s10194-018-0875-x.
- Monteiro JM, Barros JR, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Tradução Portuguesa da Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª edição. *Sinapse.* 2018;18(2; Supl 2):S1-S165.
- Gelfand A, Goadsby P. Medication overuse in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18: 428. doi: 10.1007/s11916-014-0428-1.
- Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2006;26:742-746. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01172.x
- Chen PK, Wang SJ. Medication Overuse and Medication Overuse Headache: Risk factors, Comorbidities, Associated Burdens and Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatment Approaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23:60. doi: 10.1007/s11916-019-0796-7.
- Sousa LD. Cefaleias por Abuso Medicamentoso – aspectos clínicos. *Sinapse.* 2002;2:22- 6.
- Diener HC, Dodick D, Evers S. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol.* 2019;18:891-902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does Chronic Daily Headache Arise De Novo in Association With Regular Use of Analgesics? *Headache.* 2003;43:179-90. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03041.x
- Viana M, Icco R, Allena M, Sances G, Højland JR, Katsarava Z, et al. Clinical subtypes of medication overuse headache – findings of a large cohort. *Headache.* 2019;59:1481-91. doi: 10.1111/head.13641.
- Ferrari A, Baraldi C, Sterniei E. Medication overuse and chronic migraine: a critical review according to clinical pharmacology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:1127-44. doi: 10.1517/17425255.2015.1043265.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact and medication overuse. *Neurology.* 2006;66:193-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000183555.54305.f0.
- Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology.* 2006;66:198-201. doi: 10.1212/01.wnl.0000193630.03650.19.
- Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhabri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain.* 2016;17:107. doi: 10.1186/s10194-016-0696-8.
- Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. *Neurology.* 2008;71:1821-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000335946.53860.1d
- Piazza F, Chiappedi M, Maffioletti E, Galli F, Balottin U. Medication overuse headache in school-aged children: more common than expected? *Headache.* 2012;52:1506-10. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02221.x.
- Chambers CT, Reid GJ, McGrath PJ, Finley GA. Self-administration of over-the-counter medication for pain among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:449-55. doi: 10.1001/archpedi.1997.02170420019003.
- Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:575-83. doi: 10.1038/nrneurol.2016.124.
- Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2018;38:1361-73. doi: 10.1177/0333102417728244.
- Schwedt TJ, Chong CD. Medication Overuse Headache: Pathophysiological Insights from Structural and Functional Brain MRI Research. *Headache Currents* 2017. *Headache.* 2017;57:1173-78. doi: 10.1111/head.13037.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Posterior Fossa Subdural Empyema: A Severe and Usually Late Diagnosed Complication

Empiema Subdural da Fossa Posterior: Uma Complicação Severa e Tardamente Diagnosticada

Antunes CM^{1,*}; Nogueira JF²; Oliveira LC³; Filipe MA⁴

1-<https://orcid.org/0000-0001-5517-8824> / Serviço de Neurocirurgia / Hospital de Braga, Braga, Portugal.

2-<https://orcid.org/0000-0003-2768-410X> / Serviço de Neurocirurgia / Hospital de Braga Braga, Portugal.

3-<https://orcid.org/0000-0003-1230-3925> / Serviço de Neurocirurgia / Hospital de Braga Braga, Portugal.

4-<https://orcid.org/0000-0003-2500-094X> / Serviço de Neurocirurgia / Hospital de Braga Braga, Portugal.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, january-march 2020. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Cranial Fossa, Posterior/ diagnostic imaging; Cranial Fossa, Posterior/ surgery; Empyema, Subdural/ diagnostic imaging; Empyema, Subdural/surgery.

Palavras-chave:

Empiema Subdural/cirurgia; Empiema Subdural/diagnóstico por imagem; Fossa Posterior/cirurgia; Fossa Posterior/diagnóstico por imagem.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:
Cristiano Martins Antunes
Hospital de Braga
Serviço de Neurocirurgia
Sete Fontes – São Victor
4710-243 Braga, Portugal
cristianoantunesneuroc@gmail.com
cristiano_antunes@live.com.pt

Recebido / Received: 2019-12-16

Aceite / Accepted: 2020-01-23

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
CC/190035/2020

Abstract

Subdural Empyema is usually associated with paranasal sinusitis and otitis media/mastoiditis. Posterior fossa subdural empyema is uncommon and late diagnosis is frequent. A 23-years-old male case with a posterior fossa subdural empyema associated with otitis media is reported. Emergent craniectomy, followed by a later stage tympanomastoidectomy, and long duration intravenous antibiotics were performed. Cultures revealed a polymicrobial infection. An ipsilateral temporal abscess occurred on a later stage and required multiple punctures for drainage. Due to brain temporal edema with mass effect, a decompressive craniectomy was required. Left-side hemiparesis was reverted with rehabilitation. Complete recovery was achieved with right-side hypoacusis. Magnetic resonance imaging is critical for diagnosis and follow-up. Surgical treatment englobes two stages: Empyema drainage and focus control - the first on an emergent basis, the second as soon as safely possible. Since subdural empyema is a severe condition, early diagnosis is essential to reduce morbidity and mortality.

Resumo

O empiema subdural associa-se geralmente a sinusite paranasal e/ou otite média/mastoidite. O empiema subdural na fossa posterior é raro e o diagnóstico tardio é frequente. Descreve-se um caso de um homem de 23 anos de idade com um empiema subdural da fossa posterior associado a uma otite média. Foi tratado com uma craniectomia emergente, seguida de timpanomastoidectomia numa fase ulterior, e antibioterapia endovenosa de longa duração. As culturas revelaram uma infeção polimicrobiana. Um abscesso temporal ipsilateral ocorreu em um estágio posterior e exigiu múltiplas punções para drenagem. Devido ao edema cerebral com efeito de massa, foi necessária uma craniectomia descompressiva. A hemiparesia do lado esquerdo sequelar foi revertida após a fisioterapia. A recuperação completa foi obtida com hipoacusia direita residual. A ressonância magnética é fundamental para o diagnóstico e seguimento. O tratamento cirúrgico engloba dois estágios: drenagem de empiema e controle de foco - o primeiro em uma base emergente, o segundo logo que possível com segurança. Dado que o empiema subdural é uma condição severa, o diagnóstico precoce é fundamental para reduzir a morbilidade e a mortalidade.

Introduction

Intracranial suppurative infections incidence increased with human immunodeficiency virus emergence. Brain abscess has an incidence of 0.3-1.3 cases per 100 000 per year in United States, five times higher than subdural empyema (SEmp).¹ SEmp is not an uncommon pathology, accounting to 15% - 20% of intracranial infections.

SEmp associates to paranasal sinuses infections and otitis media/mastoiditis in up to 80%.²⁻⁴ For this reason, a current or recent history of sinusitis/otitis on a septic patient with neurological signs requires an investigation to exclude SEmp. In fact, complimentary tests aimed for these otorhinolaryngological conditions may also diagnose SEmp - computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI).

Courville⁵ described how infection spreads to subdural space - directly by bone/dura erosion and indirectly by thrombophlebitis in middle-ear mucosa veins with dural sinuses and veins involvement (which may result in venous thrombosis). Microbial flora, as in sinusitis, embraces aerobic streptococci, staphylococci, gram-negative bacilli and anaerobic streptococci.⁶⁻⁸ Other causes include cranial trauma or surgery, chronic subdural hematoma's infection and bacteremic spread from a distant focus, generally from a pulmonary source.⁹ Bacterial meningitis is an important predisposing condition in children, rarely preceding SEmp in adults.

Mausser et al studied the factors affecting the SEmp outcome in 102 patients and they found that the likelihood of survival without severe disability was 81% in alert patients whereas it decreased to less than 38% for those in coma at the time of presentation.¹⁰ This fact highlights the importance of an early diagnosis. Posterior fossa (PF) SEmp is particularly uncommon. A high clinical suspicion shall be present beyond a patient complaining from malaise, headache, nausea and vomiting, with meningeal irritation signs and a recent history of sinusitis/otitis. Hydrocephalus is common. Cranial nerves deficits may result from pus in cerebellopontine angle or from mass effect compression. Seizures are uncommon in PF SEmp.⁴

Generally, antibiotics directed to sinusitis/otitis allow a transient clinical improvement followed by an acute deterioration. CT has limitations in posterior fossa - partial volume averaging effects and normal tentorial enhancement may hamper the diagnosis.¹¹ MRI is bet-

ter and provides a finest soft tissue definition which is crucial for diagnosis and treatment planning.

Initial treatment is generally surgical and emergent. The goal is a proper PF decompression.

A case of a 23-years-old immunocompetent male with a PF SEmp is reported. A literature review on the subject is performed. Knowledge on the condition is critical to early diagnosis which is important on prognosis.

Case Report

A 23-years-old male complaint from malaise, right-side otalgia and purulent otorrhea, fever (39.5°C) with chills, headache, nausea and vomiting for two days. During the six months previously to this episode, patient had several episodes of purulent otorrhea on rightside being treated conservatively with oral antibiotics. He was never evaluated by Otorhinolaryngology. Despite being a smoker, he had no other medical conditions, namely, immunosuppressive diseases. Patient was diagnosed with otitis media and initiated amoxicillin/clavulanic acid and topic ofloxacin on ambulatory. Patient reported partial symptoms relief but, after two days, he regained fever and developed headache, cervicalgia, nausea and vomiting. He returned to the hospital and a head CT was performed being reported as normal - despite a small collection over the right cerebellar hemisphere could already be identifiable - (**Fig. 1a**). Lumbar cerebrospinal fluid was compatible with meningitis (3802 leucocytes - 88.8% polymorphonuclear, hyperproteinorrachia 181 mg/dL and glucose 62 mg/dL). After 12 hours of observation, a headache intensification, nausea and inability to tolerate recumbency was observed. CT was repeated (**Fig. 1b**) and revealed a mass effect PF collection (44x11 mm).

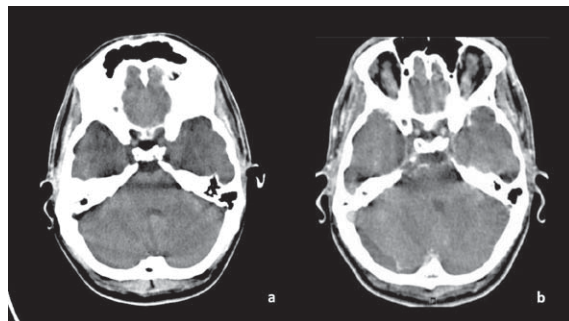


Fig. 1. Figure 1a - Initial Head CT which was reported as normal. A small crescentic extraxial hypodense collection on right-side posterior fossa was already identifiable. **Figure 1b** - Head CT after clinical deterioration. Right-side posterior fossa collection growth (44x11 mm) with mass effect over right cerebellar hemisphere and fourth ventricle.

Patient was transferred to our center. He ameliorated from intracranial hypertension (ICH) symptoms after mannitol but presented minor ataxia and right-side nystagmus. MRI (**Fig. 2**) was performed which excluded other complications - cerebritis/abscess and transverse/sigmoid sinus thrombosis. MRI confirmed, based on diffusion sequences, that the PF collection was compatible with an empyema and revealed an increase in its volume and mass effect. Also, MRI confirmed a right-side otomastoiditis and a cholesteatoma as the infection focus.

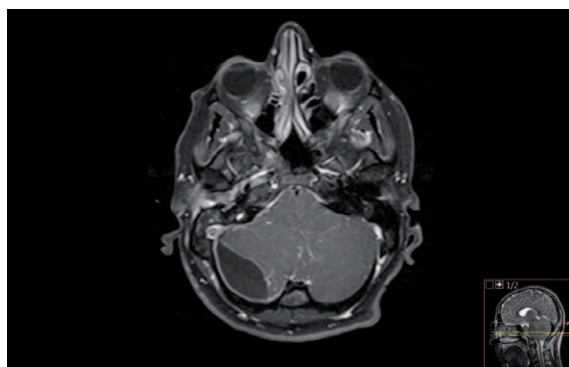


Fig. 2. MRI with gadolinium. Axial cut on posterior fossa. Hypointense collection with peripheral contrast enhancement. Mass effect over right-side cerebellar hemisphere and fourth ventricle. DWI sequences showed restriction compatible with an inflammatory collection.

An emergent PF craniectomy was performed with pus drainage. A drainage catheter was left for two days. Post-operative CT revealed complete empyema evacuation. Patient was transiently admitted in the Intensive Care Unit and sedation was tapered on the next day. Patient was stabilized and he was then observed by Otorhinolaryngology which scheduled, after four days, a radical tympanomastoidectomy and cholesteatoma removal to control infection focus. Facial nerve function was preserved. Post-operative period went well with ataxia and ICH symptoms resolution.

Pus cultures revealed a polymicrobial infection. Large spectrum antibiotics were initiated upon admission with vancomycin, ceftriaxone and metronidazole.

Follow-up MRI (**Fig. 3**) exhibited a resolution on SEMP (**Fig. 3a**) but a small 13 mm temporal abscess was diagnosed (**Fig. 3b**). Abscess grown to 25 mm and it was drained by Neuronavigation guided aspiration (which was repeated for 3 times). Pus cultures revealed the same agents identified in PF SEMP with similar antibiotic sensibilities. It was decided to escalate antibiotics by adding gentamycin and meropenem. Due to temporal oedema with mass effect causing left side hemiparesis

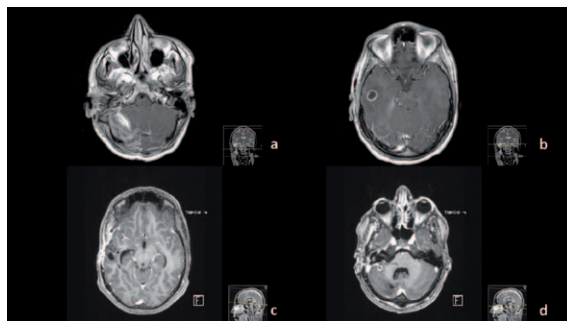


Fig. 3. Postoperative MRI. **Fig. 3a** shows resolution of subdural pus collection. A cerebellar hematoma was treated conservatively. **Fig. 3b** shown a temporal 13 mm abscess which was treated with 4 neuronavigation guided stereotactic punctures plus intravenous antibiotics. A decompressive craniectomy was made to deal with intracranial hypertension. **Fig.s 3c and 3d** shows last MRI control on temporal and cerebellar abscesses. A residual (and stable on multiple MRI controls) collection on right cerebellar hemisphere was treated conservatively.

and conscience level depression, a right-side decompressive craniectomy was required.

A long cycle of intravenous antibiotics – 42 days of vancomycin, ceftriaxone and metronidazole plus 19 of days of gentamycin and meropenem – was completed.

A grade 4 left-side hemiparesis resolve after rehabilitation. A residual right-side mechanical hypoacusis was observed. MRI controls revealed temporal lobe abscess resolution (**Fig. 3c**). A residual collection on right cerebellar hemisphere was treated conservatively (**Fig. 3d**). Patient was discharged home with regular follow-up in ambulatory. He is currently waiting for a cranioplasty **Fig. 4**.



Fig. 4. Last CT control performed for supratentorial cranioplasty planning (9 months after initial surgery), without contrast, shows a sequela hypodensity on the right cerebellar hemisphere. No image suggesting cerebellar abscess was observed.

Discussion

Despite SEMP being uncommon, it is not a rare condition and its severity requires a prompt recognition

and treatment to avoid neurological disability or even mortality. Since empyema is not capsule contained, it spreads over intracranial spaces making it an emergent condition. Most of SEMP occur as an extension from a local infection⁴ and, especially in patients with previous otitis/sinusitis, clinical suspicion shall be high. Most of the infratentorial SEMP occur as a result otogenic infections. In posterior fossa mass effect lesions, patient deterioration may occur abruptly due brainstem compression or hydrocephalus.^{11,12}

CT is the most accessible exam, but MRI is critical for diagnosis due better soft tissue definition. Diffusion-weighted sequences are useful to identify inflammatory collections.¹¹

Mortality rates on SEMP are currently close to 10.8% in supratentorial and 3.7% in PF. PF mass effect producing lesions tend to be diagnosed earlier – this fact highlights the importance of early diagnosis to avoid morbimortality.

SEMP treatment englobes two stages: empyema drainage and infection focus control. Conservative treatment has been described for small collections. However, antimicrobial therapy alone does not reliably sterilize empyema collections.¹⁴

SEMP drainage is required on an emergent basis aiming posterior fossa decompression and hydrocephalus resolution, collection to microbiological cultures and bacterial and toxin clearance to avoid their effect over the nervous tissue and its blood supply. Surgical modality is controversial and may differ from burr-hole to wide craniectomies. Studies have demonstrated a lower mortality in craniectomy treated patients.¹⁵ Multiple burr-holes are required to allow extensive evacuation and irrigation. We usually irrigate with saline plus antibiotic (ex: gentamicin). For patients undergoing craniotomy/craniectomy, wide exposure is required for an effective drainage. Pus/membranes adherent to cortex shall be left untouched to avoid infarction/epilepsy. A second drainage procedure was required in 50% of patients treated by burr-hole compared to 20% of those treated by craniotomy.¹⁰

Early focus infection control is of paramount importance for treatment success. On supratentorial SEMP associated with paranasal sinusitis, we defend simultaneous surgery for SEMP drainage and for focus control – sinus drainage. In SEMP associated with otitis/mastoiditis and cholesteatoma, the complexity of the approach

and its hazards must be weighted in order to decide the proper moment to approach the infectious focus. Tympanomastoidectomy in an acute inflammatory phase is associated with higher bleeding and risk to facial nerve injury.¹⁶ For this reason, SEMP shall be emergently evacuated and focus control shall be performed soon after reuniting the proper conditions – stabilized patient, otolaryngology support, facial nerve monitoring, neuronavigation, proper microscope. This conduct was also described by Zanetti and Nassif¹⁷ in pediatric population.

In the presented case, neurological stability and otorhinolaryngologic proper support delayed focus control in four days upon SEMP drainage which could have contributed to infection progression with temporal lobe abscess.

Conclusion

SEMP is a severe pathology in which early diagnosis and treatment are vital to avoid further complications and to maximize the outcome. For this reason, in a proper clinical context (septic patient with history of recent sinusitis/otitis), this diagnosis must be excluded. Immediate pus evacuation is imperative but, focus control is also of paramount importance. Long duration intravenous antibiotics and regular follow-up imaging controls are required to assure complete resolution. ■

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. Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. *Semin Neurol*. 20:353-360, 2000.
2. Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR, Gouws E. Intracranial

- subdural empyemas in the era of computed tomography: a review of 699 cases. *Neurosurgery*. 1999; 44:529-35.
3. Silverberg AL, DiNubile MJ. Subdural empyema and cranial epidural abscess. *Med Clin North Am*. 1985; 69:361-74.
 4. Dill SR, Cobbs CG, McDonald CK. Subdural empyema: analysis of 32 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:372-86.
 5. Courville CB. Subdural empyema secondary to purulent frontal sinusitis: a clinicopathologic study of forty-two cases verified at autopsy. *Arch Otolaryngol*. 1944; 39:211-30.
 6. Kaufman DM, Litman N, Miller MH. Sinusitis: induced subdural empyema. *Neurology*. 1983; 33:123-32.
 7. Osborn MK, Steinberg JP. Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:62-7.
 8. Yoshikawa TT, Chow AW, Guze LB. Role of anaerobic bacteria in subdural empyema. Report of four cases and review of 327 cases from the English literature. *Am J Med*. 1975; 58:99-104.
 9. Nathoo N, Nadvi SS, Van Dellen JR. Traumatic cranial empyemas: a review of 55 patients. *Br J Neurosurg*. 2000; 14:326-30.
 10. Mauser HW, Van Houwelingen HC, Tulleken CA. Factors affecting the outcome in subdural empyema. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50:1136-41.
 11. van de Beek D, Campeau NG, Wijdicks EF. The clinical challenge of recognizing infratentorial empyema. *Neurology*. 2007; 69:477-81.
 12. Venkatesh MS, Pandey P, Devi BI, Khanapure K, Satish S, Sampath S, Chandramouli BA, Sastry KV: Pediatric infratentorial subdural empyema: analysis of 14 cases. *J Neurosurg* 105:370-377, 2006.
 13. Madhugiri VS, Sastri BV, Srikantha U, Banerjee AD, Somanna S, Devi BI, et al. Focal intradural brain infections in children: an analysis of management and outcome. *Pediatr Neurosurg*. 2011; 47:113-24. doi: 10.1159/000330542.
 14. Yilmaz N, Kiyamaz N, Yilmaz C, Bay A, Yuca SA, Mumcu C, et al. Surgical treatment outcome of subdural empyema: A clinical study. *Pediatr Neurosurg*. 2006; 42:293-8.
 15. Mat Nayan SA, Mohd Haspani MS, Abd Latiff AZ, Abdullah JM, Abdullah S. Two surgical methods used in 90 patients with intracranial subdural empyema. *J Clin Neurosci*. 2009; 16:1567-71.
 16. Mirza O, Varadarajan V, Youshani AS, Willatt DJ. Escherichia coli positive infratentorial subdural empyema secondary to mastoiditis and underlying cholesteatoma. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014.
 17. Zanetti D, Nassif N: Indications for surgery in acute mastoiditis and their complications in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 70:1175-82.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Anesthetic Management of a Patient with Sleep Paralysis**Controlo Anestésico de um Doente com Paralisia do Sono**Ferraz IL^{1,2,*}; Tarroso MJ²; Afonso J²; Teixeira S²

1-ORCID- 0000-0001-5141-1377

2-Serviço de Anestesiologia / Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal.

Abstract

Sleep paralysis is surprising common, with 7.6% of general population experience at least once episode during their life. There are inconsistent results in the literature about the nature, physiopathology and outcome of this syndrome, which it is usually associated with narcolepsy. Sleep paralysis occurs when a person wakes up during rapid eye movement (REM) stage of sleep. Difficulty to control breathing, hallucinations and inability to execute voluntary activity can be very disruptive. This is usually accompanied by vivid and waking dreams, which makes of this syndrome a very unpleasant syndrome.

Data available for patients undergoing surgical procedures are also scarce. The response to anesthetic medications and possible interactions in sleep paralysis patients is unclear in the perioperative period. This case report pretends to detail the anesthetic management of a patient with the diagnosis of sleep paralysis.

Resumo

A paralisia do sono é uma doença comum, dado que 7,6% da população experienciada pelo menos um episódio na sua vida. Esta doença está usualmente associada a narcolepsia, mas há escassas publicações na literatura sobre a sua origem, fisiopatologia e prognóstico. A paralisia do sono caracteriza-se por despertares durante o estado de sono REM – *rapid eye movement*. Durante os episódios, o doente manifesta dificuldades respiratórias, alucinações e paralisia motora, acompanhados por sonhos vívidos, o que torna esta síndrome numa experiência desagradável.

Na literatura há poucos casos clínicos publicados sobre doentes com paralisia do sono submetidos a procedimentos cirúrgicos. A resposta destes doentes aos fármacos anestésicos e as possíveis interações medicamentosas no período perioperatório são desconhecidas. O presente caso clínico pretende detalhar o manuseio anestésico de uma doente com paralisia do sono.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, january-march 2020. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Anesthesia;
Sleep Paralysis;
Neurology.

Palavras-chave:

Anestesia;
Paralisia do Sono;
Neurologia.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Inês Lencastre Moura Ferraz
Rua da Venezuela, 275 -
9º direito,
4150-743 Porto, Portugal
inesferraz0204@gmail.com

Recebido / Received: 2020-02-05
Aceite / Accepted: 2020-05-05
Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
CC/200009/2020

Introduction

Sleep paralysis (SP) occurs in 7.6% of general population, being more frequent in teenagers and young adults.¹ Commonly, it is associated with psychiatric or other sleep disorders, such as narcolepsy syndrome. SP occurs when a person wakes up during rapid eye movement (REM) stage of sleep. Difficulty to control breathing, hallucinations and inability to execute voluntary activity can be very disruptive. There are several risk factors associated to SP: hypertension, narcolepsy, obstructive sleep apnea (OSA), alcohol disease and post-traumatic stress disorder.¹

This syndrome is usually associated with narcolepsy. When it occurs as isolated episodes it is called isolated sleep paralysis. Diagnostic of recurrent isolated sleep paralysis (RISP) require at least two significant fear episodes in the past 6 months.

It is theorized that SP may represent a dysfunction in the reticular activating system. Others have considered it is a dissociation between the physical and mental components of sleep, where the physical aspects of sleep can exist briefly without the presence of mental component. This syndrome is not associated with intracranial lesions, epilepsy, or drug abuse.² Diagnosis is based on clinical interviews or questionnaires.¹

Good sleeping habits often improve clinical outcome, but sometimes pharmacologic treatment is necessary. Treatment options are based upon studies of narcolepsy, small case studies and logical deductions. The first question is how relevant are these episodes disturbing the patients that justify treatment? Many pharmacological agents have been used, often in the context of narcolepsy. The most used agents are tricycling antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors due to their ability to suppression of REM sleep.

Clinical implications of SP in the anesthetic management are not clear, with only one case² reported in the literature. We present a case of a patient with SP submitted to abdominal hysterectomy under general anesthesia.

Case Report

We present a case of a 39-year-old woman with SP and mild OSA (Apnoea Hypoapnoea Index-AHI index 5) scheduled for abdominal hysterectomy. SP was diagnosed 5 years ago due to recurrent morning episodes of “awake dreams” confirmed by her husband. She was

submitted to neurological evaluation and medicated with oxcarbazepine, due to initial differential diagnosis with frontal epilepsy. Although improvement in total sleep time with that drug,³ patient started to complain about drowsiness. So, due to the absence of new episodes, treatment was suspended a few months ago without clinical impact.

Standard ASA monitoring and preoxygenation until EtO₂ > 90% was started in the operating room. Induction was performed with fentanyl (3 mcg/kg) and propofol (2 mg/kg). After loss of consciousness, neuromuscular blocking monitoring was initiated with train of 4 (TOF) and rocuronium (0.6 mg/kg) was administered. After complete neuromuscular block, the patient was intubated. Mechanical ventilation was initiated in a volume controlled mode, with a tidal volume of 500 mL, respiratory rate of 12 ventilations/min and positive end expiratory pressure of 7 cmH₂O. Anesthesia was maintained with O₂ and desflurane. Analgesia was performed with paracetamol (1000 mg), ketorolac (30 mg), morphine (4 mg) and ropivacaine incisional infiltration. Prophylaxis of nausea and vomiting was made with ondansetron. At the end of the procedure, there was T0 in TOF stimulation and sugammadex (4 mg/kg) was administered to achieve reversal of neuromuscular block. After 60 seconds, patient recovered from deep neuromuscular block and was able to open her eyes and lift her head. She was successfully extubated in the operating room and transferred to the post anesthesia care unit (PACU). There were no registered complications and intensive care unit (ICU) admission was not necessary.

Discussion

The anesthetic management of SP patients can be challenging, since it can be a cause for delayed recovery from anesthesia. Most of the cases are attributed to residual effects of anesthetic and analgesic medications. However, this phenomenon can be secondary to other unusually causes like serotonin syndrome, postoperative delirium, central anticholinergic syndrome, psychiatric disorders and surgical complications.⁴

Regional or combined anesthesia seem to have clinical advantages, since these techniques are generally associated with faster awake, better pain control and less need for systemic opioids. In this case, we decided to perform a general anesthesia because of the site and

the extent of surgical incision. Multimodal systemic analgesia was sufficient to promote an adequate pain relief, although an epidural or TAP block could have been considered.

Quantitative measurement of the anesthesia depth and the neuromuscular function help clinicians to guide drug administration and recovery. We think that these clinical tools associated with the use of sugammadex were important factors to avoid delayed emergence from anesthesia and residual neuromuscular block.

ICU admission should be always anticipated in these patients, especially when they have concurrent medical factors or are submitted to major surgeries. In our case, the patient was successfully extubated in the operating room and had no complications in the PACU.

This patient had another concomitant sleep disorder – obstructive sleep apnea. Patients with this syndrome are susceptible to the central respiratory depressant effects of benzodiazepines, neuroleptics, and opioids⁵ and post-operative respiratory complications. However, this patient had mild disease without the indication for treatment with CPAP. We considered that the measurements we took for the anesthetic management of sleep paralysis would be the same as for OSA.

Conclusion

SP is a surprisingly common medical condition and can be an important cause of delayed recovery from anesthesia. There is not clinical evidence of the best anesthesia in these patients. However, depth of anesthesia monitoring, opioid sparing anesthesia and analgesia seem to be the best option.⁶ We think our case report adds valuable information, since there is only one case described in the literature. However, further case

reports in describing anesthesia management in SP patients are necessary to improve clinical outcome. ■

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. Sharpless B. A clinician's guide to recurrent isolated sleep paralysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 1761-7.
2. Spector M, Bourke D. Anaesthesia, sleep paralysis and physostigmine. *Anesthesiology*. 1977. 46:296-297.
3. Ayala-Guerrero F, Mexicano G, González V, Hernandez M. Effect of oxcarbazepine on sleep architecture. *Epilepsy Behav*. 2009; 15:287-90. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.04.013.
4. Tzabazis A, Miller C, Dobrow M, Zheng K, Brock-Utne JG. Delayed emergence after anaesthesia. *J Clin Anesth*. 2015; 27:353-60. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.03.023.
5. Martinez G, Faber P. Obstructive sleep apnoea. *Contin Educ Anesth Critical Care Pain*. 2011; 11: 5-8.
6. Hu S, Singh M, Wong J, Auckley D, Hershner S, Kakkar R, et al. Anesthetic management of narcolepsy patients during surgery: a systematic review. *Anesth Analg*. 2018;126:233-46. doi: 10.1213/ANE.0000000000002228.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

RESLES: 5-Fluorouracil Encephalopathy

RESLES: Encefalopatia por 5-Fluorouracil

Correia RR^{1,*}; Vieira PL²; Paiva P²; Martin S²; André ME²

1-<https://orcid.org/0000-0002-7948-7346> / Mestrado / Centro de Responsabilidade Integrado de Medicina Interna / ULS Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal.

2-Mestrado / Centro de Responsabilidade Integrado de Medicina Interna / ULS Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, January-March 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Corpus Callosum;
Encephalitis;
Fluorouracil / adverse effects;
Neurotoxicity Syndromes;
Nervous System Diseases / chemically induced.

Palavras-chave:

Corpo Caloso;
Doenças do Sistema Nervoso/ induzido quimicamente;
Encefalite;
Fluorouracil /efeitos adversos;
Síndromes Neurotóxicas.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Rita Reis Correia
Rua Dr. António Trindade
6000-351 Castelo Branco,
Portugal
rt_correia@hotmail.com

Recebido / Received: 2020-01-20

Aceite / Accepted: 2020-04-19

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
CC/200003/2020

Abstract

A 54-year-old man undergoing palliative chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma with 5-fluorouracil resorted to the emergency department for progressive drowsiness, disorientation and decreased visual acuity, 24 hours after chemotherapy. He presented posterior aphasia and a right hemiparesis (grade 4 with preserved face). Magnetic resonance imaging showed a high signal intensity lesion in the centrum of the splenium of the corpus callosum in T2 weighted, a hypointensity in the T1 and a restriction in the DWI. A diagnosis of ammonia encephalopathy secondary to 5-fluorouracil was made. Treatment was started with thiamine and lactulose. Despite a slight symptomatic improvement, the patient died a month later due to the evolution of the underlying cancer.

Resumo

Homem de 54 anos sob quimioterapia paliativa com 5-fluorouracil para um adenocarcinoma pancreático, recorreu ao Serviço de Urgência por prostração progressiva, desorientação e diminuição da acuidade visual, 24 horas após sessão de quimioterapia. Ao exame objectivo, apresentava afasia posterior e hemiparesia direita (grau 4 com face preservada). A ressonância magnética mostrou uma lesão de alta intensidade de sinal no centro do esplênio do corpo caloso em T2 ponderada, baixa intensidade em T1 e restrição em DWI. Assumiu-se o diagnóstico de encefalopatia por amónia secundária ao 5-fluorouracil. O tratamento foi iniciado com tiamina e lactulose. Apesar de uma ligeira melhoria sintomática, o paciente morreu um mês depois devido à evolução subjacente do carcinoma.

Introduction

Neurotoxicity is an important cause of neurological disorders, and should be excluded in patients with abnormal neurological examination.¹ RESLES is a reversible splenial lesion syndrome.² Several causes are described in the literature, including chemotherapy.¹

Neurotoxicity induced by 5-fluorouracil (5-FU) is rare and usually reversible, especially if the diagnosis is early and the drug is discontinued.^{3,4} The clinical presentation is nonspecific, but neuroimaging is usually characteristic.¹ We report a case that reflects the importance of this approach.

Case Report

A 54-year-old Caucasian man present with 48 hours of progressive history of drowsiness, disorientation and decreased visual acuity. Two months before, he was diagnosed with pancreatic adenocarcinoma, with hepatic metastasis. He was undergoing palliative chemotherapy with the DeGramont protocol (folinic acid-200 mg/m²; 5-FU-400 mg/m²). His medical and family history was unremarkable for other conditions. Twenty-four hours after the completion of the first cycle of chemotherapy, the patient was admitted at the emergency room with the referred symptoms. The patient was normotensive, euglycemic and afebrile.

Neurological examination revealed mild apathy, trouble obeying commands, disorientation for time and place and impaired attention (difficult to perform forward and backward digit span test). Cranial nerves examination was normal. Muscle strength was normal, except for grade 4-5 in right upper extremity.

Serum analysis showed elevated alkaline phosphatase (725 U/L; normal range, 38-126 U/L) and ammonia (36 µmol/L; normal range 9-30 µmol/L). A respiratory alkalosis with hypocapnia was present in the blood gas analysis. Biochemistry and culture of cerebrospinal fluid were normal. No abnormal findings were detected in brain computer tomography (CT) images. Magnetic resonance imaging in T2 weighted showed a hypersignal lesion in the centrum of the splenium of the corpus callosum (**Fig.s 1B e C**), a hypointensity in T1 (**Fig. 1A**) and with restriction diffusion on DWI (**Fig. 1D**) After exclusion of infectious, vascular, auto-immune and neoplastic etiologies, it was assumed the diagnosis of ammonia encephalopathy secondary to 5-FU.

Treatment with thiamine and lactulose was initiated.

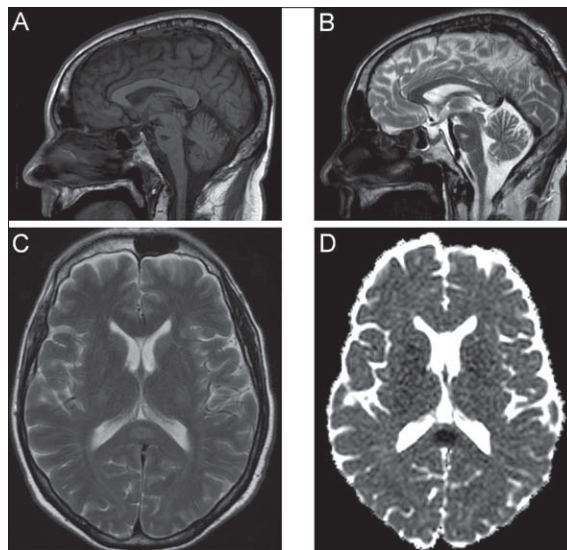


Figure 1. Magnetic resonance imaging in T2 weighted showed a hypersignal lesion in the centrum of the splenium of the corpus callosum (Fig.1B e C), a hypointensity in T1 (Fig.1A) and with restriction diffusion on DWI (Fig.1D)

Despite a slight symptomatic improvement, the patient died a month later due to the evolution of the underlying cancer.

Discussion

5-FU is a fluorine-substituted analogue to pyrimidine uracil, whose main action is to block DNA synthesis by inhibition of the thymidylate synthetase. The catabolism of pyridine is performed in 85% of the cases by the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD).^{4,5}

5-FU induced neurotoxicity is uncommon. The acute form often consists of an encephalopathy and symptomatology may vary from confusion or ataxia to seizures.^{3,5-7}

In the literature, the symptoms usually start on average 9 hours after administration and the complete recovery appears 15 hours after discontinuation.^{6,7}

The exact pathological process associated to drug-induced leukoencephalopathy remains unclear.^{4,7} There are two hypotheses accepted for explaining this process: the first one considers that the injury is caused by the ammonia increase. The 5-FU activity consists of blocking Krebs cycle by fluoroacetate, a product of fluorouracil catabolism, thus interfering with the urea cycle.^{3,5,7-9} An alternative explanation is that the drug is capable of increase thiamine metabolism inducing a deficit of thiamine, similar to the Wernicke syndrome.^{3,5,9} Apart from the pathological process, the final lesion consists of myelin destruction, even in the early stage of the disease.⁴

Several studies suggest that DPD deficiency may be a risk for 5-FU induced leukoencephalopathy.^{3,6}

The predilection for the splenium of the corpus callosum is unclear, but may be associated to its relative lack of adrenergic innervation, making it susceptible to hypoxic vasodilatation and autoregulation failure with consequent overperfusion.²

Based on the literature, the diagnostic criteria include: (1) development of encephalopathy during or shortly after administration; (2) Exclusion of other metabolic or physical factors that may have an effect on the consciousness level, such as hyperglycemia, hypoglycemia, azotemia, hepatic failure, electrolyte imbalance, sepsis, central nervous system involvement of cancers or vascular causes; (3) exclusion of a drug effect caused by concomitant medications.^{5,6}

Hyperammonemia, lactic acidosis and hypocapnia were often found concomitantly in the development of encephalopathy.^{4,7,10}

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI-MRI) is more sensitive than CT scan for white matter. For this reason, DWI-MRI is the best method to early detection of RESLES and allows the definitive diagnosis of this characteristic encephalopathy.^{4,11}

The common presentation is a high signal intensity lesion in white matter and corpus callosum in T2 weighted MRI.^{1,4,11}

In one study, electroencephalogram (EEG) examinations of eight patients revealed diffuse cortical dysfunction with diffuse slow waves or diffuse intermittent theta waves, suggesting metabolic or toxic encephalopathy.⁵⁻⁷

Our patient fulfilled all the criteria, which allowed the diagnosis. Like other described cases, the common symptoms started in the first week after chemotherapy, with increased ammonia and a characteristic image at MRI.

Diagnosis of posterior reversible encephalopathy is less likely because it usually involves posterior subcortical white matter.¹²

The treatment consists of the discontinuation the 5-FU and the administration of thiamine and lactulose.^{2,5,10} When necessary, corticosteroids and anticonvulsant have been administered.^{1,5}

In summary, RESLES is a splenic-restricted lesion of the corpus callosum, usually clinically and radiologically reversible, with an excellent prognosis, except in patients with an underlying severe disorder such as ours.² ■

Acknowledgement / Agradecimento:

Doctor José Tomás (Serviço de Neurologia/ULS Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal), was essential in the whole process of reviewing the case.

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

- Lucato LT, McKinney AM, Short J, Teksam M, Truwit CL. Reversible findings of restricted diffusion in 5-fluorouracil neurotoxicity. *Australas Radiol.* 2006;50:364-8.
- Garcia-Monco JC, Cortina IE, Ferreira E, Martínez A, Ruiz L, Cabrera A, et al. Reversible splenic lesion syndrome (RESLES): what's in a name? *J Neuroimaging.* 2011;21:e1-14. doi: 10.1111/j.1552-6569.2008.00279.x.
- Pellacani C, Eleftheriou G. Neurotoxicity of antineoplastic drugs: Mechanisms, susceptibility, and neuroprotective strategies. *Adv Med Sci.* 2020;65:265-85. doi: 10.1016/j.advms.2020.04.001.
- R, Miyamoto S, Nakamura F, et al. Early detection of 5-FU-induced acute leukoencephalopathy on diffusion-weighted MRI. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:121-4.
- Pirzada NA, Ali, II, Dafer RM. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2000;34:35-8.
- Yeh KH, Cheng AL. High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonaemia, lactic acidosis and encephalopathy. *Br J Cancer.* 1997;75:464-5.
- Mitani S, Kadowaki S, Komori A, Sugiyama K, Narita Y, Taniguchi H, et al. Acute hyperammonemic encephalopathy after fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Medicine.* 2017;96:e6874. doi: 10.1097/MD.0000000000006874.
- Marella H, Peravali R, Jain A, Nair S, Maliakkal B, Agbim U, et al. Hyperammonemic encephalopathy associated with 5-fluorouracil in a patient with previous orthotopic liver transplantation. *Bay Univ Med Cent Proc.* 2020;33:256-7. doi: 10.1080/08998280.2019.1708689
- Cho IJ, Chang HJ, Lee KE, Won HS, Choi MY, Nam EM, et al. A case of Wernicke's encephalopathy following fluorouracil-based chemotherapy. *J Korean Med Sci.* 2009;24:747-50. doi: 10.3346/jkms.2009.24.4.747.
- Cheung WY, Fralick RA, Cheng S. The confused cancer patient: a case of 5-fluorouracil-induced encephalopathy. *Curr Oncol.* 2008;15:234-6.
- Xu W, Zhou Y, Jiang Y, Zhang L, Tang Q. Clinical and magnetic resonance imaging features of reversible splenic lesion syndrome in adults: a small case series. *Eur Neurol.* 2019; 82:86-92. doi: 10.1159/000505019.
- Mehta S, Singh G, Paul BS. Teaching NeuroImages: 5-FU-induced acute leukoencephalopathy. *Neurology.* 2013;80:e191. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182904d03.
- Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017;264:1608-16. doi: 10.1007/s00415-016-8377-8.
- Elkiran ET, Altundag K, Beyazit Y, Guler N, Kars A. Fluorouracil-induced neurotoxicity presenting with generalized tonic-clonic seizure. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2171. doi: 10.1345/aph.1E070

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Cefaleia e Doença Celíaca: O Que Há em Comum?**Headache and Celiac Disease: What Is in Common?**Carvalho AR¹; Duarte AI²; Palavra F^{3,*}1-<https://orcid.org/0000-0003-2401-8339> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal2-<https://orcid.org/0000-0002-7033-8141> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal3-<https://orcid.org/0000-0002-2165-130X> / Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Universidade de Coimbra; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Coimbra, Portugal.**Resumo**

A doença celíaca é uma doença com um grande espectro de manifestações, que vão muito além da apresentação clássica, com má progressão ponderal. As manifestações extraintestinais assumem um papel importante na abordagem diagnóstica e, por isso, devem ser reconhecidas. A cefaleia pode considerar-se uma manifestação extraintestinal da doença ou surgir ao longo da sua evolução. Existe um aumento da prevalência de cefaleia nos doentes com doença celíaca e vice-versa. Apresenta-se o caso de um menino de 5 anos com diagnóstico de doença celíaca (estabelecido no contexto de investigação por má progressão ponderal), que apresentava queixas de cefaleia episódica e vertigem paroxística. Discute-se a semiologia do quadro, a categorização diagnóstica da cefaleia e dos sintomas acompanhantes, ponderando o seu carácter primário ou secundário à doença autoimune de base.

Abstract

Celiac disease is a condition with a large spectrum of manifestations that goes far beyond the classic presentation, with poor weight progression. Extra-intestinal manifestations play an important role in the diagnostic approach and should therefore be recognized. Headache may be considered an extra-intestinal manifestation of the disease or may arise throughout its course. There is an increased prevalence of headache in celiac disease patients and vice-versa. We present the case of a 5-year-old boy with a diagnosis of celiac disease (established in the context of investigation for poor weight progression), who had complaints of episodic headache and paroxysmal vertigo. The semiology of the condition, the diagnostic categorization of headache and its accompanying symptoms are discussed, considering its primary or secondary features, in this case to the underlying autoimmune disease.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, january-march 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cefaleia;
Criança;
Doenças Celiaca/complicações.

Keywords:

Celiac Disease / complications;
Child;
Headache / etiology.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Filipe Palavra
Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico
Avenida Afonso Romão
3000-602 Coimbra, Portugal
fpalavra@fmed.uc.pt

Recebido / Received: 2019-10-08**Aceite / Accepted:** 2019-10-30**Publicado / Published:** 2020-06-30**DOI:** DOI:10.46531/sinapse/CC/190027/2020

Introdução

A cefaleia é uma queixa comum em crianças e adolescentes,¹ assumindo uma prevalência elevada na população geral e sendo caracterizada por variáveis clínicas muito diversas, de onde resultam vários tipos de diagnósticos (de cefaleias primárias a secundárias, o espectro clínico é muito amplo). Pode apresentar-se como contínua, intermitente ou ocasional e associar-se, por vezes, a náuseas, vômitos ou sintomas neurológicos transitórios. Em crianças, a cefaleia é geralmente benigna, transitória e com um prognóstico favorável, mas o aparecimento dos sintomas supracitados pode fazer com que a expressão clínica de uma entidade dita benigna se transforme num evento com impacto muito negativo no dia-a-dia das crianças e das famílias, desde logo contribuindo para o absentismo escolar e, necessariamente, complicando o relacionamento com os pares.¹ A coexistência de diferentes tipos de cefaleia pode dificultar um diagnóstico preciso.² Ainda assim, é importante concretizá-lo, pois algumas entidades beneficiam de tratamento específico, contribuindo para uma importante redução da frequência das queixas e, naturalmente, para um incremento da qualidade de vida.³

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia dependente de glúten,² sendo considerada uma doença autoimune, desencadeada pela ingestão desse tipo de proteína.⁴ Tem uma prevalência estimada de aproximadamente 0,7%-2% na população em geral e 0,4%-1,3% em crianças.^{5,6} Ocorre principalmente no intestino delgado proximal, em indivíduos geneticamente suscetíveis.⁷ As manifestações clínicas da doença variam e podem incluir desde sintomatologia gastrointestinal típica a queixas intestinais mínimas, incomuns ou ausentes, havendo também possibilidade de ocorrência de manifestações extraintestinais⁵ Sintomas neurológicos podem constituir-se como manifestação extraintestinal da doença⁷ (os mais característicos são a ataxia cerebelosa e as queixas sugestivas de uma neuropatia periférica),⁸ podendo desenvolver-se durante a evolução da mesma ou ser uma apresentação inicial.⁶ As queixas de cefaleia entre crianças com diagnóstico de DC são frequentes, assumindo uma prevalência de 18,3% (95% CI 10,4%-30,2%), de acordo com uma revisão recentemente publicada⁹ e sendo descritas como tendo características de enxaqueca. Ainda assim, de acordo com os resultados apresentados pelos mesmos autores, em 75% das crianças com cefaleia, tais queixas melhoram ou resolvem com recur-

so a uma dieta isenta de glúten (o único tratamento eficaz e disponível para a doença de base),⁴ havendo possibilidade de assumir, assim, o diagnóstico de uma cefaleia associada a uma perturbação da homeostasia (a DC, neste caso), de acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias, versão 3 (parte 2, capítulo 10).¹⁰ As crianças que não melhoram com a supressão da ingestão de glúten poderão, de facto, ter uma cefaleia primária (uma enxaqueca, dadas as características clínicas frequentemente reportadas) em concomitância com a DC, o que tem necessariamente outras implicações terapêuticas. Efectivamente, em dois estudos caso-controlo^{3,11} e em dois estudos de coorte^{2,12} previamente publicados, foi possível demonstrar que a associação entre a enxaqueca e a DC não é espúria e, de facto, os indivíduos que já têm o diagnóstico estabelecido de enxaqueca apresentam uma prevalência de DC superior à que é conhecida para a população em geral, acima referida (numa análise agrupada de todos os estudos, determinou-se uma prevalência de DC em crianças já com o diagnóstico de enxaqueca de 2,4% [95%CI 1,5%-3,7%]).⁹

Por isso, a anamnese cuidada é fundamental, pois nela radica o sucesso do diagnóstico clínico e, necessariamente, da estratégia terapêutica a implementar. Apresentamos um caso ilustrativo desta situação, envolvendo uma criança com DC e queixas de cefaleia.

Caso Clínico

Apresenta-se o caso de um menino de 5 anos de idade, com diagnóstico de DC estabelecido aos 2 anos, no contexto do estudo de uma má progressão ponderal. Não apresenta outros antecedentes patológicos de relevo, mas tem antecedentes familiares de enxaqueca (avó materna). Foi referenciado à Consulta de Neurologia Pediátrica por referir queixas descritas como “episódios de tonturas” com desequilíbrio, instabilidade na marcha e náusea associada, sendo por vezes acompanhados de vômitos. Alguns destes episódios cursam também com movimentos oculares anormais, parecendo corresponder a um nistagmus horizonte-rotatório, pela descrição da mãe (movimentos nunca presenciados por qualquer profissional de saúde). Estes episódios são habitualmente de curta duração, mas a mãe descreve alguns eventos com 1-2 horas, em que a criança fica também pálida. Alguns destes eventos paroxísticos tiveram uma relação temporal muito próxima com queixas de cefaleia aparentemente holocraniana, de intensidade forte,

caracterizada pela criança como sendo “um tambor na cabeça” (pulsátil), com clara interferência nas suas atividades lúdicas e condicionando absentismo no infantário. É também referido pela família um alívio das queixas de dor com o repouso, sem haver necessidade de recorrer a um fármaco analgésico, na maioria das situações.

Retrospectivamente, foi esclarecido pela mãe que os eventos paroxísticos caracterizados por desequilíbrio e “tontura” tiveram início antes de estabelecido o diagnóstico de DC. Para além disso, poderá ter havido episódios de irritabilidade e dor referida pela criança, em simultâneo ou em diferido, em relação às queixas de desequilíbrio, que nunca preocuparam os pais nem motivaram a procura de ajuda especializada, dado que eram de curta duração e resolviam de forma espontânea ou após o repouso. Perante esta história, foi aprofundada a relação dos sintomas supracitados com a ingestão de glúten (referindo a mãe que, logo após o diagnóstico de DC se registou uma má adesão à terapêutica, havendo ingestão de glúten sem o conhecimento dos cuidadores). De facto, nunca pareceu aos pais que as queixas neurológicas se tivessem modificado (em termos de frequência e intensidade) com a alteração dietética referida: nem agravado com a ingestão esporádica de glúten, nem melhorado após a retirada da referida proteína da dieta, que mantém com adesão total, neste momento.

Do exame neurológico realizado na consulta, destacam-se os seguintes achados: ótima impressão clínica (criança bem cuidada, simpática e colaborante), sem alterações valorizáveis da linguagem, com fundoscopia normal bilateralmente, sem qualquer alteração dos movimentos oculares e com pupilas isocóricas e isorreativas. Não se identificaram alterações valorizáveis da sensibilidade da face ou assimetrias faciais neurogénicas; sem qualquer défice motor ou sensitivo de carácter focal, a envolver os membros, sendo os reflexos miotáticos simétricos e o reflexo cutâneo-plantar em flexão, bilateralmente. Não se identificaram quaisquer alterações nas provas de coordenação cinética, sendo o padrão de marcha normal. Nunca foram referidas pela criança ou percecionadas pelos pais quaisquer dificuldades auditivas. Atendendo à normalidade do exame clínico, não foi solicitado qualquer estudo complementar, nomeadamente por ressonância magnética.

Discussão

Perante a história apresentada, considerou-se como

diagnóstico mais provável o de uma vertigem paroxística benigna, enquanto síndrome episódio frequentemente associado a enxaqueca, na infância (classificado em I.6.2, na ICHD-3).¹⁰ Mais ainda, a criança e a família descrevem episódios de cefaleia muito sugestivos de corresponderem já a uma enxaqueca. De facto, não parece que existam, de momento, quaisquer indícios de associação temporal das queixas dolorosas com a descompensação da doença autoimune, a ponto de se poder invocar qualquernexo de causalidade passível de mudar a orientação diagnóstica para uma cefaleia secundária (nomeadamente associada a perturbação da homeostasia, como foi anteriormente referido).

Zelnik *et al*, verificaram que era mais comum a presença de manifestações neurológicas em crianças com DC, comparativamente aos controlos (51,4% vs 19,9%).⁸ Outro estudo realizado com 297 crianças reportou uma prevalência de manifestações neurológicas em 13,5% dos doentes com DC, sendo a cefaleia/enxaqueca a mais comum.⁷ A prevalência de cefaleia em doentes com DC variou entre 9,7%⁷ e 24,8%.¹² Já no extremo oposto, em 2 estudos realizados em Itália, a prevalência de DC em doentes com cefaleia já estabelecida foi maior relativamente à população pediátrica em geral (5% vs 0,6%)¹² e à população geral italiana (2,04% vs 1,2%).²

No caso clínico em apreciação, a DC apresentou-se de uma forma clássica, com má progressão ponderal. Ainda assim, num estudo conduzido por Lionetti *et al*, em doentes com diagnóstico de DC, a apresentação atípica foi mais frequente em doentes com cefaleia concomitante, comparativamente com os doentes sem cefaleia (52,3% vs 20,5%),¹² sendo que, em 12,3% dos casos, a cefaleia fez efetivamente parte do conjunto de sintomas (atípicos) que levaram ao diagnóstico de DC.¹²

Diferentes mecanismos patogénicos poderão ser responsáveis pela associação entre cefaleia recorrente e DC. Uma das hipóteses que pode permitir justificá-la está relacionada com a má absorção crónica, que causa défices vitamínicos e conduz a uma síntese diminuída de serotonina.^{2,12} Outra teoria defende que o aparecimento de cefaleia está associado a um distúrbio do tónus vascular, induzido pelo compromisso da resposta imunitária e pelo consequente desequilíbrio na produção de mediadores inflamatórios (predominando a síntese de citocinas pró-inflamatórias), causado pela ingestão de glúten, na DC. A implementação de uma dieta sem glúten pode

contribuir para uma melhoria dos sintomas, atuando na regulação da imunidade sistêmica, permitindo uma melhor absorção de fármacos administrados para a cefaleia e a recuperação da mucosa intestinal.²

Lionetti, Nenna e seus colaboradores verificaram que, em doentes com cefaleia e diagnóstico de DC, após o início da dieta sem glúten, havendo boa adesão à terapêutica, a grande maioria dos indivíduos reporta uma melhoria ou resolução dos episódios de dor.^{2,8,12} De facto, este parece ser o principal elemento semiológico que permite a distinção entre uma cefaleia primária e uma secundária, neste contexto, sendo maior a expressão epidemiológica da cefaleia secundária. No estudo de Lionetti *et al*,¹² em doentes com diagnóstico prévio de DC, a implementação da dieta sem glúten contribuiu para uma resolução das queixas de cefaleia em 27,3% dos casos, tendo melhorado de forma significativa 50% deles. Nos doentes em que as queixas de cefaleia persistiram, foi possível apurar que 47,6% deles não aderiram à dieta sem glúten. No estudo de Nenna e colaboradores,² 54,5% dos casos tiveram uma resolução completa dos sintomas dolorosos, enquanto os restantes relataram uma redução acentuada da frequência e intensidade dos episódios de cefaleia, após a modificação da dieta.

Segundo Sansotta *et al*, as crianças com DC e com uma dieta isenta de glúten registam maiores taxas de resolução de sintomatologia tanto gastrointestinal como extraintestinal, quando comparadas com adultos.¹³ Ainda assim, a duração mais longa da sintomatologia antes do diagnóstico parece relacionar-se com uma menor probabilidade de alcançar uma resolução completa das queixas, após a implementação da dieta sem glúten, assim como com uma maior dificuldade em aderir efetivamente à dieta.¹³ Por isso mesmo, deve ser enfatizada a importância do diagnóstico precoce nestas crianças, tanto mais quando, com frequência, o quadro é inicialmente dominado por sintomas típicos, de má progressão ponderal, como aconteceu com o caso em análise.

Num estudo conduzido em idade pediátrica, realizado por Rashid *et al*,¹⁴ verificou-se que 54% dos doentes com DC têm reações entre 0,5 a 60 horas (mediana de 2 horas) após a ingestão acidental de glúten, sendo referida cefaleia em 24%.¹⁴ A persistência da cefaleia pode ser um sinal de má adesão à dieta sem glúten,¹² quando se considera o seu carácter secundário. No caso clínico apresentado, a mãe referia que a adesão à dieta, logo após o diagnóstico de DC, não foi a adequada, havendo

ingestão de glúten sem conhecimento dos cuidadores. Ainda assim, reforça também que nunca considerou que este aspecto tivesse qualquer impacto na expressão clínica da cefaleia e dos paroxismos vertiginosos descritos. Este é um aspecto que consideramos relevante, para corroborar o carácter primário da cefaleia, tal como já referido.

Por fim, este caso reforça um outro aspeto clinicamente relevante: assumindo a cefaleia como uma possível expressão clínica de DC em idade pediátrica (dita extraintestinal), o rastreio serológico da DC pode ser aconselhável, como parte da orientação diagnóstica em doentes com queixas frequentes de cefaleia, particularmente se apresentarem uma fraca resposta ao tratamento analgésico convencional.⁷ A resposta favorável à introdução de uma dieta sem glúten pode ajudar a corroborar fortemente a presunção diagnóstica de uma doença com ele relacionada. Ainda assim, todos estes aspectos exigem tempo de observação e, da parte do clínico, uma flexibilidade científica importante, pois com o tempo podem surgir outros elementos semiológicos que ajudem a modificar (ou não) a orientação diagnóstica inicialmente proposta. ■

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. Lateef TM, Merikangas KR, He J, Kalaydjian A, Khoromi S, Knight E, et al. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol.* 2009;24:536-43. doi: 10.1177/0883073808327831.
2. Nenna R, Petrarca L, Verdecchia P, Florio M, Pietropaoli N, Mastrogiorgio G, et al. Celiac disease in a large cohort of children and adolescents with recurrent headache: A retro-

- spective study. *Dig Liver Dis.* 2016;48:495-8. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.015.
3. Inaloo S, Dehghani SM, Farzadi F, Haghighat M, Imanieh MH. A comparative study of celiac disease in children with migraine headache and a normal control group. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22:32-5. doi: 10.4318/tjg.2011.0153.
 4. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:75-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001420.
 5. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:700-7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03647.x.
 6. Sel ÇG, Aksoy E, Aksoy A, Yüksel D, Özbay F. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood. *Acta Neurol Belg.* 2017;117:719-27. doi: 10.1007/s13760-017-0781-z.
 7. Isıkay S, Kocamaz H. The neurological face of Celiac Disease. *Arq Gastroenterol.* 2015;52:167-70. doi: 10.1590/S0004-28032015000300002.
 8. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics.* 2004;113:1672-6. doi:10.1542/peds.113.6.1672
 9. Zis P, Julian T, Hadjivassiliou M. Headache associated with coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10:1445. doi: 10.3390/nu10101445.
 10. Monteiro JM, Barros JR, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Tradução Portuguesa da Classificação Internacional de Cefaleias – 3ª edição. *Sinapse.* 2018;18(2; Supl 2):S1-S165.
 11. Borgna-Pignatti C, Fiumana E, Milani M, Calacoci M, Soriani S. Celiac disease in children with migraine. *Pediatrics.* 2004;114:1371. doi: 10.1542/peds.2004-1337
 12. Lionetti E, Francavilla R, Maiuri L, Ruggieri M, Spina M, Pavone P, et al. Headache in pediatric patients with celiac disease and its prevalence as a diagnostic clue. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:202-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31818f6389.
 13. Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, Jericho H. Celiac disease symptom resolution: effectiveness of the glutenfree. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:48-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000001634.
 14. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, et al. Celiac disease: Evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005;116:e754-9. doi: 10.1542/peds.2005-0904.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Pontine and Extra Pontine Myelinolysis Secondary to Hyperglycemia

Mielinólise Pôntica e Extrapôntica Secundária a Hiperglicemia

Machado M^{1,*}; Lourenço J²1- <https://orcid.org/0000-0002-8940-3839>2- <https://orcid.org/0000-0003-2398-5888>

Serviço de Neurologia, / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 1, janeiro-março 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 20, Number 1, January-March 2020. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Hyperglycemia;
Myelinolysis, Central Pontine.

Palavras-chave:

Hiperglicemia;
Mielinólise Central Pôntica.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Manuel Machado
Rua José Duro
manuelmachado@gmail.com

Recebido / Received: 2019-12-19

Aceite / Accepted: 2020-02-22

Publicado / Published: 2020-06-30

DOI: 10.46531/sinapse/
IN/190038/2020

Case Report

A 23 years-old female, diagnosed with type I diabetes, presented to the emergency department with acute-onset gait and upper limb ataxia, and left-sided hemiparesis. She had a history of poor adherence to the anti-diabetic treatment with HbA1c > 14% and significant glycemic fluctuations, between 80-500 mg/dL, the week before admission.

On examination, she was dehydrated. Her muscle tone was normal, she had a mild left hemiparesis and left hemiataxia. Her gait was ataxic with a negative Romberg test and no somatosensory abnormalities.

Her plasma glucose level was 370 mg/dL, with normal sodium and potassium levels. The total osmolality was 295 mOsm/dL. She was treated for her hyperglycemia with insulin therapy.

Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed one central pontine lesion and two symmetrical lesions of the middle cerebellar peduncles with increased signal intensity on T2 and FLAIR, with restricted diffusion (**Fig.s 1 and 2**).

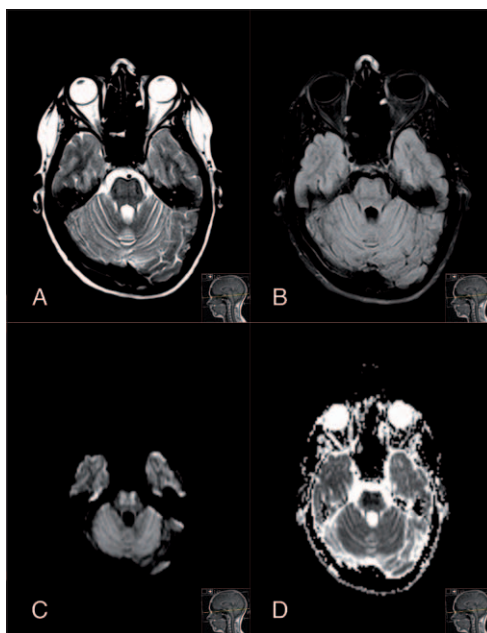


Figure 1. Axial MRI of the central pontine area - Hyperintensity signal in central pontine area in A) Axial fluid-attenuated inversion recovery image; B) T2-weighted image; C) and D) DWI and ADC showing restricted diffusion.

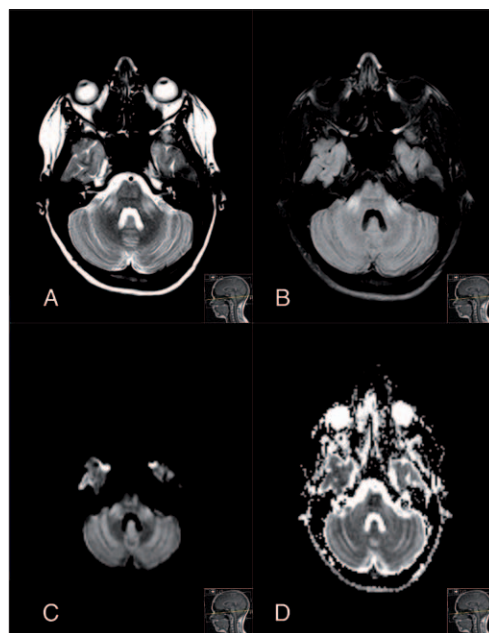


Figure 2. Axial MRI of the middle cerebellar peduncles - Hyperintensity signal in both middle cerebellar peduncles in A) Axial fluid-attenuated inversion recovery image; B) T2-weighted image. C) and D) DWI and ADC showing restricted diffusion.

Her clinical history and neuroimaging were consistent with pontine myelinolysis (also known as osmotic demyelination syndrome) due to hyperglycemia and/or glycemic fluctuations.

She initiated physiotherapy and instructed to maintain strict glycemic control.

Six months after discharge, she had recovered almost completely remaining with mild gait ataxia.

Discussion

Osmotic demyelination syndrome (ODS) is a disorder caused by damage to the myelin sheath of brain cells. This syndrome includes pontine myelinolysis (PM) and extra pontine myelinolysis (EPM), either alone or in combination.¹ The preferred location of osmotic myelinolysis is in the pons, which makes PM much more common than EPM.

EPM is most frequently located in the mesencephalon, thalamus and basal ganglia.¹ The clinical presentation of EPM and PM correlates with the size and the location of the lesions.

PM is characterized by progressive lethargy, tetraparesis, dysarthria, ophthalmoplegia, dysphasia, ataxia, and reflex changes. Clinical symptoms of EPM are more variable.

Diagnosis can be confirmed by finding the demyelinating brain lesions in brain MRI or in computed tomography (CT) images, though with much less sensitivity.¹

ODS is a severe medical condition, and if left untreated, can lead to a poor prognosis.

Although it is most commonly described after the

rapid correction of severe hyponatremia, rarely, it can be found as a complication of hyperosmolar states, like in diabetes mellitus.²

PM associated with a lesion of the cerebellar peduncles (secondary to Wallerian degeneration or due to a primary myelinolysis process) as a complication of hyperosmolar hyperglycemia is rare. ■

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. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extra-pontine myelinolysis: A systematic revision. *Eur J Neurol*. 2014; 21:1443-50. doi: 10.1111/ene.12571.
2. Sharma C, Kumawat BL, Panchal M, Shah M. Osmotic demyelination syndrome in type 1 diabetes in the absence of dyselectrolytaemia: an overlooked complication? *BMJ Case Rep*. 2017; 2017:bcr2016219148. doi: 10.1136/bcr-2016-219148.

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

O título, resumo e palavras-chave, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à SINAPSE devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e/ou inglês de nível razoável.

Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a SINAPSE rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (cc-by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um e-mail ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um link para a versão online desse contrato.

Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do *International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org) e do *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos ou outros elementos que permitam a identificação dos participantes no estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei n.º 113/2013 de 7/08/2013, e eventuais actualizações posteriores). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as normas acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado escrito, o que deve ser documentado no artigo. Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam cientificamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, do tutor ou representante legalmente definido).

Permissões

Todo o material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Existe um conflito de interesses quando o julgamento profissional sobre um interesse primário (como o bem-estar dos doentes ou a validade da investigação) pode ser influenciado por um interesse secundário (como ganho financeiro).

As relações financeiras são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e têm maior probabilidade de prejudicar a credibilidade da revista, dos autores e da própria ciência. No entanto, os conflitos podem ocorrer por outros motivos, como relacionamentos pessoais ou rivalidades, competição académica e crenças intelectuais.

Todos os participantes do processo de revisão por pares e publicação - não apenas autores, mas também revisores, editores e membros do conselho editorial da SINAPSE - devem considerar os seus conflitos de interesse ao cumprir as suas funções no processo de revisão e publicação do artigo e devem divulgar todos os relacionamentos que possam ser vistos como potenciais conflitos de interesse.

Os autores devem referir todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (*ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto.

Resultados de ensaios clínicos

A SINAPSE apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a SINAPSE exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é "qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde". Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como "qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde" e resultados relacionados com a saúde como "qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes".

Registo de ensaios clínicos

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na SINAPSE, de acordo com as recomendações do ICMJE (<http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

Disponibilização dos dados

A SINAPSE sugere que todos os dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo de investigação original sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A SINAPSE exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugere-se formulações para a referida declaração:

“Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [do] [com acesso livre/ com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Pode ser solicitado aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação noutra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Submissão do Manuscrito

Os manuscritos são submetidos através do site da SINAPSE em <http://www.SINAPSE.pt>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: sinapse.spn@gmail.com

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

- Artigos Originais reportando investigação clínica ou básica (ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, outros estudos observacionais);
- Artigos de Revisão
- Revisões Sistemáticas com ou sem Meta-Análise;

d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;

e) Imagens em Neurologia;

f) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;

g) Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;

h) Perspectivas;

i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

Título em português e inglês, conciso, específico e informativo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

II. Autores e afiliações

Na secção da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectivas afiliações (serviço, instituição, cidade, país) e grau académico mais elevado.

III. Financiamento

Todos as fontes de financiamento, no domínio público ou privado, incluindo bolsas, que contribuíram para a realização do trabalho.

IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Indicar endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido, capaz de representar isoladamente o conteúdo do artigo, escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings* (MeSH), <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusão), deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações.

VII. Os autores também deverão anexar a declaração de “Protecção de pessoas e animais”, Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse.

Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito.

Texto

Artigos Originais

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoid a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusion

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Artigos de Revisão Narrativa

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias pré-existentes e sugerem novas. Abrangem áreas amplas.

O foco deve ser uma actualização sobre a compreensão actual da etiologia ou fisiopatologia das doenças, considerações diagnósticas e terapêutica.

Essas revisões devem abordar uma questão ou questão específica relevante para a prática clínica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, a SINAPSE aceita ocasionalmente artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos deve ser fornecida uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) e realizado o registo do protocolo na PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 100 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Tendo em conta a sua natureza, os relatos de casos clínicos devem ter um número parcimonioso de autores - excepcionalmente mais de 5. No caso de serem mais de 5 co-autores a carta de submissão deve indicar clara e detalhadamente qual o papel de cada um no manuscrito, de modo a justificar a sua inclusão na linha de autoria à luz dos critérios do ICMJE (<http://www.icmje.org/>). A permissão do doente (parente mais próximo, tutor legal) pode ser necessária.

Se o doente(s) descrito nestes manuscritos é identificável, o formulário de consentimento do doente deve ser preenchido e assinado pelo doente(s) (ou tutor/representante legal) e submetido com o manuscrito. Dificultar a identificação do doente através da omissão de dados cientificamente irrelevantes é aceitável, mas a alteração desses dados não o é.

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial, solicitados por convite do Editor-Chefe, e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, com um máximo de 20 referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. As Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10

referências bibliográficas e podem conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Neurologia

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas.

Uma imagem visual de uma observação neurológica interessante e única, com uma breve descrição do problema clínico e dos achados neurológicos do paciente.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências bibliográficas, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo. A permissão do doente (parente mais próximo, tutor legal) pode ser necessária.

Nesta secção também serão aceites artigos versando tópicos neurológicos abordados em obras de cariz artístico (incluindo pintura, escultura, teatro e cinema) ou relacionados com os artistas que as criaram.

Perspectiva

Este tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial, sendo no entanto também sujeitas a consideração editorial as candidaturas espontâneas para publicação. Pode abranger uma ampla diversidade de tópicos importantes em biomedicina, saúde pública, investigação, descoberta, prevenção, ética, política de saúde ou lei de saúde. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas e 2 figuras. Não têm resumo.

Guidelines

As recomendações para a prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras. Este tipo de artigo pode ser submetido por grupos de trabalho organizados no âmbito de encontros ou associações científicas, ou grupos de autores com trabalho especializado realizado no tópico em causa.

Referências**1. Citação no texto**

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. As comunicações pessoais devem estar devidamente autorizadas pelo emissor das comunicações, assumindo os autores a responsabilidade pela autorização. A citação de uma referência como "in press" implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores (num máximo de 6, a partir daí deve ser utilizado *et al.*), o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas, e DOI.

Certifique-se que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros. A lista de referências deve ser adicionada na secção designada para tal, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
<i>Original Article</i>	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
<i>Review Article</i>	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
<i>Systematic Review</i>	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
<i>Case Report</i>	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
<i>Images in Neurology</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
<i>Editorial</i>	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
<i>Letter to the Editor</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
<i>Current Perspectives</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10
<i>Guidelines</i>	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada na "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de referência

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:804-22. doi: 10.1038/nrd.2018.136.

- Com mais de 6 autores

Zesiewicz T, Salemi JL, Perlman S, Sullivan KL, Shaw JD, Huang Y, et al. Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;8:233-242. doi: 10.2217/nmt-2018-0013.

Referência de livro:

2. Battler A. Stem Cell and Gene-Based Therapy: *Frontiers in Regenerative Medicine*. Berlin: Springer; 2006.

Referência de capítulo de livro:

3. Pagel JF, Pegram GV. The role for the primary care physician in sleep medicine. In: Pagel JF, Pandi-Perumal SR, editors. *Primary care sleep medicine*. 2nd ed. New York: Springer; 2014.

Referências Web:

No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS proposals to implement certain disclosure provisions of the Affordable Care Act. [Accessed January 30, 2018] Available from: <http://www.cms.gov/apps/media/press/factsheet.asp?Counter=4221>.

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer no final do texto.

Agradecimentos (facultativo)

Tem como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso no texto. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos

decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), e a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pela denominação comum internacional (DCI). Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome DCI, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®). O mesmo princípio é aplicável aos dispositivos médicos.

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

Aos genes e estruturas relacionadas devem ser atribuídos os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) ou o *HUGO Gene Nomenclature Committee*. Antes da submissão de um manuscrito relatando grandes conjuntos de dados genômicos (por exemplo, sequências de proteínas ou DNA), os conjuntos de dados devem ser depositados em um banco de dados disponível publicamente, como o *GenBank* do NCBI, e um número de acesso completo (e número da versão, se apropriado) deve ser fornecido na seção Métodos.

Tabelas e Figuras

As Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: “Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2)”; “Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1)”.

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores de aspectos cientificamente relevantes (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estes não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.

- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita, reservando-se a SINAPSE de publicar uma versão a preto e branco na versão impressa da revista.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (.jpg)
Portable Document Format (. Pdf)
PowerPoint (.ppt)*
TIFF (. Tif)
Excel*

* O material gráfico submetido em formato Powerpoint (.ppt) ou Excel (.xls) deve ser também submetido em formato Portable Document Format (.pdf) dada a possível deformação quando abertos em computadores e programas sob diferentes definições.

Permissão para publicação: No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

Ficheiros Multimédia

Os ficheiros multimédia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimédia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc. ; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

SINAPSE segue AMA Manual Style, 10ª edição (<http://www.amamanualofstyle.com>) e ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://icmje.org/recommendations>)

Última revisão | 1 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

A SINAPSE é uma revista médica, propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), publicada em edição clássica e em suporte electrónico.

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

- Sociedade Portuguesa de Neurologia
- Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
- Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
- Sociedade Portuguesa de Cefaleias
- Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
- Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
- Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
- Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
- Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
- Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
- Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
- Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica
- Conselho Português para o Cérebro

A SINAPSE é uma revista internacional com revisão por pares, para médicos que tratam pessoas com doenças neurológicas e para outros profissionais de saúde interessados na estrutura e função do sistema nervoso normal e doente. O público-alvo da revista inclui médicos, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos, psicólogos, fisioterapeutas, epidemiologistas, investigadores clínicos, outros especialistas envolvidos nos cuidados de saúde (incluindo a área da gestão e administração) e cientistas das áreas básicas e de translação.

A SINAPSE publica artigos em português e/ou inglês. A SINAPSE é publicada continuamente desde 2005.

É uma revista com arbitragem científica (*peer review*) que publica em acesso aberto, com especial ênfase na área das Neurociências, mas não só.

Liberdade Editorial

A SINAPSE adopta a definição de liberdade editorial do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) descrita pela *World Association of Medical Editors*, que afirma que o Editor-Chefe assume completa autoridade sobre o conteúdo editorial da revista. A Sociedade Portuguesa de Neurologia, enquanto proprietária da SINAPSE, não interfere no processo de avaliação, selecção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tendo o Editor-Chefe total independência editorial.

Visão Geral

A SINAPSE rege-se de acordo com as normas de edição biomédicas elaboradas pelo ICMJE, disponíveis em <http://www.icmje.org/>, e do *Committee on Publication Ethics* (COPE), disponíveis em <https://publicationethics.org/>.

A política editorial da SINAPSE incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Council of Science Editors, disponíveis em <https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

Estas normas estão em conformidade com as *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (ICMJE *Recommendations*), disponíveis em: <http://www.icmje.org/recommendations/>

Orientação para Apresentação de Estudos

Os textos devem ser preparados de acordo com as orientações do ICMJE *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* disponíveis em <http://www.icmje.org/recommendations/>

A SINAPSE recomenda as linhas orientadoras para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org/>). As listas de verificação estão disponíveis para vários desenhos de estudo, incluindo:

- *Randomized controlled trials* (CONSORT - <http://www.consort-statement.org/downloads>)
- *Systematic reviews and meta-analyses** (PRISMA - <http://www.prisma-statement.org/>) and protocols (PRISMA-P - <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma-protocols/>)

- *Observational studies* (STROBE - <http://www.strobe-statement.org/>)
- *Case reports* (CARE - <http://www.care-statement.org/>)
- *Qualitative research* (COREQ - <http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>)
- *Diagnostic/prognostic studies* (STARD - <http://www.stard-statement.org/>)
- *Economic evaluations* (CHEERS - <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/80>)
- *Pre-clinical animal studies* (ARRIVE - <http://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>)

* Os autores de revisões sistemáticas também devem fornecer um link para um ficheiro adicional da secção 'métodos', que reproduz todos os detalhes da estratégia de pesquisa.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade e originalidade da investigação e seu significado para os leitores da SINAPSE. Excepto onde indicado de outra forma, os manuscritos são submetidos a *peer review* cego por dois revisores anónimos, pelo menos. A aceitação ou rejeição final cabe ao Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso, directo, de modo que sejam inteligíveis para o leitor. Quando as contribuições são consideradas adequadas para publicação com base em conteúdo científico, o Editor-Chefe reserva-se o direito de modificar os textos para eliminar a ambiguidade e a repetição, e melhorar a comunicação entre o autor e o leitor. Se forem necessárias alterações extensivas, o manuscrito será devolvido ao autor para revisão.

Os manuscritos que não cumpram as instruções para autores podem ser devolvidos para modificação antes de serem revistos.

Critérios de Autoria e Formulário de Autoria

Como referido nos *Requirements* do ICMJE, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo necessário especificar, em carta de apresentação, o contributo de cada autor para o trabalho.

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, em baixo indicados e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores. Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito, deverão ser reconhecidos na secção de Agradecimentos, especificando o seu contributo.

Cada manuscrito deve ter um "autor correspondente" convenientemente identificado desde a fase inicial de submissão do artigo. Porém, todos os autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos.

Autores são aqueles que:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo,
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho.

Além de ser responsável pelas partes do trabalho que tenha feito, um autor deve ser capaz de identificar quais dos co-autores foram responsáveis pelas outras partes específicas do trabalho.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria, mas justificam a inclusão na secção "Agradecimentos".

Qualquer alteração na autoria após a submissão deve ser aprovada por escrito por todos os autores.

Não serão consentidas alterações à autoria ou à ordem dos autores após aceitação do manuscrito para publicação.

Se um *medical writer* esteve envolvido na redacção do manuscrito, é ne-

cessária uma declaração assinada pelo autor correspondente com indicação do nome e se houve o financiamento dessa pessoa. Esta informação deve ser acrescentada na secção “Agradecimentos”. A revista SINAPSE exige uma declaração assinada pelo *medical writer* indicando em que este dá permissão para ser nomeado na secção “Agradecimentos”.

Papel do Autor Correspondente

O autor correspondente funcionará em nome de todos os co-autores como o correspondente preferencial com a equipa editorial durante o processo de submissão e revisão.

O autor correspondente é responsável, em nome de todos os co-autores, pela comunicação com a SINAPSE durante a submissão, fase de *peer review* e processo de publicação. Também é responsável por assegurar todos os requisitos administrativos da SINAPSE (fornecimento de detalhes de autoria; aprovação da comissão de ética; formulários de conflitos de interesse; consentimento informado).

Consentimento dos Doentes

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas ou em exames imagiológicos, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam a identificação inequívoca dos participantes na investigação/artigo ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes.

Os estudos envolvendo doentes ou voluntários precisam de aprovação da comissão de ética e consentimento informado dos participantes. Estes devem ser documentados no artigo.

As barras “blackout” ou dispositivos similares não anonimizam doentes em imagens clínicas: é necessário o apropriado consentimento.

Submissão e Publicação Duplicadas

A SINAPSE não aceita material previamente publicado em forma impressa ou eletrónica, ou manuscritos em consideração simultânea noutra revista.

A SINAPSE endossa as políticas do ICMJE em relação à duplicação de publicações: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>.

Política de Plágio

Seja intencional ou não, o plágio é uma violação grave. Definimos plágio como reprodução de outro trabalho com pelo menos 25% de similaridade e sem citação. Se for encontrada evidência de plágio antes ou depois da aceitação do artigo ou após a sua publicação, será dada ao autor uma oportunidade de refutação. Se os argumentos não forem considerados satisfatórios, o manuscrito será retratado e o autor sancionado pela publicação de trabalhos por um período a ser determinado pelo Editor-Chefe. O Editor-Chefe poderá ainda decidir informar as instituições de afiliação profissional dos autores acerca do sucedido.

Publicação Fast-Track

Um sistema *fast-track* está disponível para manuscritos urgentes e importantes que atendam aos requisitos da SINAPSE para revisão rápida e publicação.

Os autores podem solicitar a publicação rápida através do processo de submissão de manuscritos, indicando claramente a razão por que o seu manuscrito deve ser considerado para revisão acelerada e publicação. O Editor-Chefe, com apoio dos Editores Associados ou Conselho Editorial, decidirá se o manuscrito é adequado para publicação rápida e comunicará a sua decisão dentro de 48 horas ao autor correspondente. Se o Editor-Chefe achar o manuscrito inadequado para publicação rápida, o manuscrito pode ser proposto para o processo normal de revisão, ou os autores podem retirar a sua submissão. A decisão editorial sobre manuscritos aceites para revisão rápida será feita dentro de cinco dias úteis.

Se o manuscrito for aceite para publicação, a SINAPSE terá como objectivo publicá-lo electronicamente em 16 dias.

Revisão por Pares

Todos os artigos de investigação, e a maioria das outras tipologias de artigos, publicadas na SINAPSE passam por uma revisão por pares. Os revisores são obrigados a respeitar a confidencialidade do processo de revisão pelos pares e não revelar detalhes de um manuscrito ou sua revisão, durante ou após o processo de revisão por pares. Se os revisores desejam envolver um colega no processo de revisão, devem primeiro obter permissão do Editor.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade, clareza e originalidade da investigação e seu significado para nossos leitores. Os manuscritos devem ser escritos num estilo claro, conciso, directo. O manuscrito não pode ter sido publicado, no todo ou em parte, nem submetido para publicação noutra lugar.

Todos os manuscritos enviados são inicialmente avaliados pelo Editor-Chefe e podem ser rejeitados nesta fase, sem serem enviados para revisão por pares. A decisão de aceitação ou rejeição final recai sobre o Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

A SINAPSE segue uma rigorosa revisão cega por pares. A SINAPSE enviará os manuscritos para revisores externos seleccionados de uma base de dados pré-existente, ou convidará novos revisores para o efeito.

Todos os manuscritos que não cumpram as instruções aos autores podem ser rejeitados antes de serem revistos. A aceitação final é da responsabilidade do Editor-Chefe.

As cartas ao Editor ou os Editoriais serão avaliadas pelo Conselho Editorial, mas também poderão ser solicitadas revisões externas.

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

- A) Aceite sem alterações
- B) Aceite, mas dependendo de pequenas revisões
- C) Reavaliar após grandes alterações
- D) Rejeitado

Após a receção do manuscrito, se estiver de acordo com as instruções aos autores e cumprir a política editorial, o Editor-Chefe ou Editor Associado por este incumbido de fazer a gestão do processo de revisão enviam o manuscrito para pelo menos dois revisores.

Dentro de 15 dias, o revisor deve responder ao Editor-Chefe ou Editor Associado, indicando os seus comentários sobre o manuscrito sujeito a revisão e sugestão de aceitação, revisão ou rejeição do trabalho. Dentro de 10 dias, o Editor-Chefe tomará uma decisão que poderá ser: aceitar o manuscrito sem modificações; enviar os comentários dos revisores aos autores de acordo com o estabelecido, para que estes possam rever o artigo; rejeição.

Quando são propostas alterações ao texto inicial os autores têm 15 dias (período que pode ser estendido a pedido dos autores) para apresentar uma nova versão revista do manuscrito, incorporando os comentários editoriais e dos revisores. Têm de responder a todas as perguntas e enviar também uma versão revista do manuscrito, com as emendas inseridas destacadas com uma cor diferente.

O Editor-Chefe tem 10 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar a nova versão, ou encaminhá-la para uma nova apreciação por um ou mais revisores.

Qualquer decisão do Editor-Chefe será sempre comunicada ao Autor Correspondente.

Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurarem a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores.

Custos de Publicação

Não haverá custos de publicação (não tem taxas de submissão nem de publicação das imagens a cores, que poderão ser publicadas a preto e branco na versão impressa da revista e a cores na versão eletrónica).

Provas Tipográficas

As provas tipográficas serão enviadas aos autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da SINAPSE. A revisão deve ser aprovada pelo autor correspondente. Os autores dispõem de 48 horas para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções tipográficas e/ou ortográficas de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da SINAPSE.

Erratas

A SINAPSE publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Quaisquer alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

Retratações

Os Revisores e Editores assumem que os autores relatam trabalho com base em observações honestas. No entanto, se houver dúvidas substanciais sobre a honestidade ou integridade do trabalho, submetido ou publicado, o editor informará os autores da sua preocupação, procurará esclarecimento junto da instituição patrocinadora do autor e/ou instituição empregadora. Consequentemente, se estes considerarem o artigo publicado como fraudulento, a SINAPSE procederá à retratação. Se este método de investigação não obtiver uma conclusão satisfatória, o Editor-Chefe pode optar por conduzir a sua própria investigação, e pode optar por publicar uma nota de preocupação sobre a conduta ou integridade do trabalho. O Editor-Chefe

poderá decidir relatar a situação à instituição dos autores, de acordo com os procedimentos recomendados pelo *Committee on Publication Ethics* (<https://publicationethics.org/>).

Patrocínios

A SINAPSE é propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia, que suporta todos os custos de operação da revista. Sem prejuízo deste facto, a SINAPSE poderá angariar patrocinadores, como por exemplo empresas da indústria farmacêutica ou outras, que geram receitas através da publicidade. A publicidade não poderá pôr em causa a independência científica da revista nem influenciar as decisões editoriais e terá de estar de acordo com a legislação geral, bem como das disposições legais específicas da área da saúde e do medicamento.

Nota final: aconselha-se a todos os autores a leitura das *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, emitidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors*, disponíveis em <http://www.icmje.org/>

Última revisão: Junho 2019

Órgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
Sociedade Portuguesa de Cefaleias
Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica
Conselho Português para o Cérebro

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

Aims and Scope / Editorial Policy

em www.sinapse.pt/normas-de-publicacao

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)

EMBASE.com (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexrmp.com