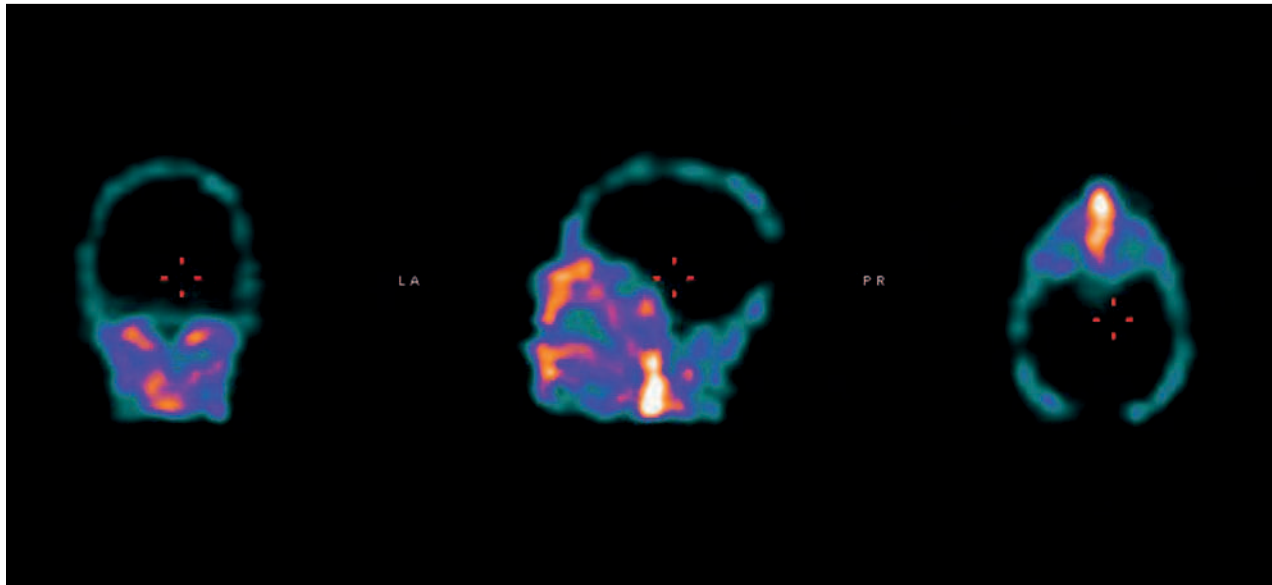


# Sinapse®

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

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



## Editorial

Serendipidade e a Arte da Neurologia Clínica

### Artigo Original/Original Article

Doença de Creutzfeldt-Jakob: Uma Década de Atividade Assistencial do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

### Artigo de Revisão/Review Article

Síndrome Radiológica Isolada em Idade Pediátrica: O Modelo Clínico Ideal para o Estudo da Remielinização?

### Casos Clínicos/Case Reports

Peri-Lead Edema After Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease: A Management Challenge

Congenital Myasthenic Syndromes and Pregnancy Outcome

Post-COVID-19 Myelitis Manifesting as Partial Brown-Séquard Syndrome

### Imagens em Neurologia/Images in Neurology

Glioblastoma as an Advanced Parkinson's Disease Mimicker

A Cintigrafia de Perfusão na Confirmação do Diagnóstico Clínico de Morte Cerebral



# Sumário/Table of Contents

## 3 **Agradecimento aos Revisores da Sinapse/Thanking Sinapse Peer Reviewers**

### **Editorial**

- 4 Serendipidade e a Arte da Neurologia Clínica  
*Serendipity and the Art of Clinical Neurology*  
Rui Araújo

### **Artigo Original/Original Article**

- 7 Doença de Creutzfeldt-Jakob: Uma Década de Atividade Assistencial do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro  
*Creutzfeldt-Jakob Disease: A Decade of Assistential Activity at Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro*  
Ana João Marques, Michel Mendes, Andreia Carvalho, Ricardo Almendra, Andreia Matas, Andreia Veiga, Pedro Guimarães, Ana Graça Velon, Maria do Céu Branco, João Paulo Gabriel, Mário Rui Silva

### **Artigo de Revisão/Review Article**

- 16 Síndrome Radiológica Isolada em Idade Pediátrica: O Modelo Clínico Ideal para o Estudo da Remielinização?  
*Radiologically Isolated Syndrome in Pediatric Age: The Ideal Clinical Model for the Study of Remyelination?*  
Joana Silva, Ricardo Faustino, Filipe Palavra

### **Casos Clínicos/Case Reports**

- 24 Peri-Lead Edema After Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease: A Management Challenge  
*Edema Peri-Eléctrodo Após Estimulação Cerebral Profunda na Doença de Parkinson: Um Desafio Diagnóstico e Terapêutico*  
Inês Antunes Cunha, Inês Carvalho, Cristiana Silva, Pedro Monteiro, Ricardo Pereira, Fradique Moreira
- 29 Congenital Myasthenic Syndromes and Pregnancy Outcome  
*Síndrome Miasténica Congénita e Gravidez*  
Firmina Sambayeta, Luísa Sousa, Luís Ribeiro, Sara Duarte, Carla Silva Pinto, João Martins, Enerstina Santos
- 34 Post-COVID-19 Myelitis Manifesting as Partial Brown-Séquard Syndrome  
*Mielite Pós-COVID-19 Apresentando-se como Síndrome de Brown-Séquard Parcial*  
Cristiana Silva, Ana Cláudia Lima, Isabel Santana, Sonia Batista

### **Imagens em Neurologia/Images in Neurology**

- 38 Glioblastoma as an Advanced Parkinson's Disease Mimicker  
*Glioblastoma como Mimetizador de Doença de Parkinson Avançada*  
Rita Raimundo, Paulo Linhares, Maria José Rosas
- 40 A Cintigrafia de Perfusão na Confirmação do Diagnóstico Clínico de Morte Cerebral  
*The Perfusion Scintigraphy in the Confirmation of Brain Death C Diagnosis*  
Andreia Baptista Marques, Fernando Abreu, José Pedro Carvalho, Sophia Pintão

## 42 **Instruções aos Autores e Políticas Editoriais / Instructions for Authors and Editorial Policies**

**Órgão oficial / Affiliations:**

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

**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:**

**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

**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

**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

**Pedro Alberto Silva**, Centro Hospitalar e Universitário de S. João e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Sónia Batista**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Leonor Correia Guedes**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

**Luís Maia**, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

**Manuel Correia**, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

**Ricardo Taipa**, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

**Sofia Reimão**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

**Conselho Editorial / Editorial Board**

**José Barros**, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

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

**José Ferro**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

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

**Mamede de Carvalho**, 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

**Raquel Gil-Gouveia**, Hospital da Luz e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Vitor Oliveira**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**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

**Periodicidade / Periodicity:**

Trimestral

**Versão eletrónica / 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 eletrónico / Email:** sinapse.spn@gmail.com

**Design / Publishing:**

Next Color, Porto

**Imagem de capa:** Imagem retirada do artigo “A Cintigrafia de Perfusão na Confirmação do Diagnóstico Clínico de Morte Cerebral”

**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](http://www.publicationethics.org)  
This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) [www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org)

**Revista Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia**

([www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com))

**Official Journal of the Portuguese Society of Neurology**

([www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com))

# Agradecimento aos Revisores da Sinapse / Thanking Sinapse Peer Reviewers

A revista Sinapse é o elemento aglutinador do trabalho científico e académico dos membros da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN) e de múltiplas outras sociedades científicas ou grupos de estudo que com ela se relacionam, tendo nas neurociências o objeto do seu trabalho. Constitui-se, assim, como órgão oficial de todos estes grupos, o que lhe permite alcançar uma dimensão eclética e abrangente. Se esta pluridimensionalidade se pode considerar uma mais-valia, não menos verdade é o facto de tal constituir uma enorme responsabilidade, exigindo dos seus revisores um trabalho dedicado e regular, que permite manter elevada a qualidade científica dos artigos publicados.

Deste modo, a equipa editorial da Sinapse expressa publicamente um sentido agradecimento a todos os revisores que têm colaborado com a revista e que, no ano de 2021, permitiram manter elevada a qualidade do trabalho desenvolvido. A atividade de revisão de artigos é morosa, pautada por um imenso altruísmo e muito meritória – acima de tudo, pela disponibilidade em exercer uma cidadania científica que se deseja manter e incentivar. Por isso, a todos e a cada um de vós, a SPN e a equipa editorial da revista Sinapse agradecem o esforço colocado na revisão por pares (*peer-review*), ao longo do ano de 2021:

Ana Catarina Fonseca  
Ana Novo  
Ana Paula Sousa  
Ana Rita Silva  
Ana Sofia Correia  
Anabela Matos  
António Freire Gonçalves  
António Martins da Silva  
Carla Ferreira  
Carlos Capela  
Catarina Resende de Oliveira  
Conceição Bento  
Cristina Januário  
Cristina Pereira  
Elsa Parreira  
Ernestina Santos  
Fernando Pereira Mendes  
Filipa Rodrigues  
Filipe Palavra  
Francisco Sales  
Gustavo Cordeiro  
Helena Gens  
Inês Correia  
Isabel Conceição  
Isabel Fragata  
Isabel Luzeiro  
Isabel Santana  
Joana Afonso Ribeiro  
Joana Damásio  
Joana Guimarães

João Lemos  
João Paulo Martins  
João Pedro Marto  
João Sargento Freitas  
João Sequeira  
Joaquim Cerejeira  
José Ferro  
José Mário Roriz  
José Pedro Vieira  
Liliana Pereira  
Mamede de Carvalho  
Manuel Correia  
Manuela Santos  
Marcos Barbosa  
Miguel Grunho  
Miguel Tábuas Pereira  
Miguel Rodrigues  
Mónica Vasconcelos  
Paulo Bugalho  
Pedro Alberto Silva  
Pedro Castro  
Pedro Nascimento Alves  
Ricardo Faustino  
Ricardo Taipa  
Rui Araújo  
Sara Machado  
Sofia Reimão  
Sónia Batista  
Sónia Figueiroa

## EDITORIAL

## Serendipidade e a Arte da Neurologia Clínica

## Serendipity and the Art of Clinical Neurology

 Rui Araújo<sup>1,2,\*</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

2-Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/220021/2022>

## Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Editorial, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

## \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Rui Araújo  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro,  
4200-319 Porto, Portugal  
[ruiaraujoneurologia@gmail.com](mailto:ruiaraujoneurologia@gmail.com)

Recebido / Received: 2022-03-16

Aceite / Accepted: 2022-03-29

Publicado / Published: 2022-04-07

## Aprender a observar

No início do internato a minha orientadora indicou-me os primeiros volumes de estudo: o *DeJong's The Neurological Examination*<sup>1</sup> – que algumas vezes garantiam que era preciso ler as 800 páginas nos primeiros dois meses – e o protocolo da via verde do AVC. Dediquei-me sobretudo ao primeiro. A maior parte dos doentes em enfermaria apresentavam doença cerebrovascular aguda cujo estudo etiológico e gestão de complicações constituíam o foco do meu trabalho. Os “olhos trocados” que preocupavam um familiar de um doente que “ficou a ver a dobrar”, com a tutoria adequada e o trabalho de casa feito, iam-se transformando em termos mais refinados como “diplopia binocular” e “oftalmoplegia internuclear”.

O capítulo dedicado aos reflexos patológicos<sup>1</sup> preocupou-me. Por um lado, pela quantidade de variantes do reflexo cutâneo-plantar. Quantas maneiras diferentes de desencadear uma extensão do hálux poderiam existir? Surgia também alguma frustração: acabara de aprender a levar, com a pres-

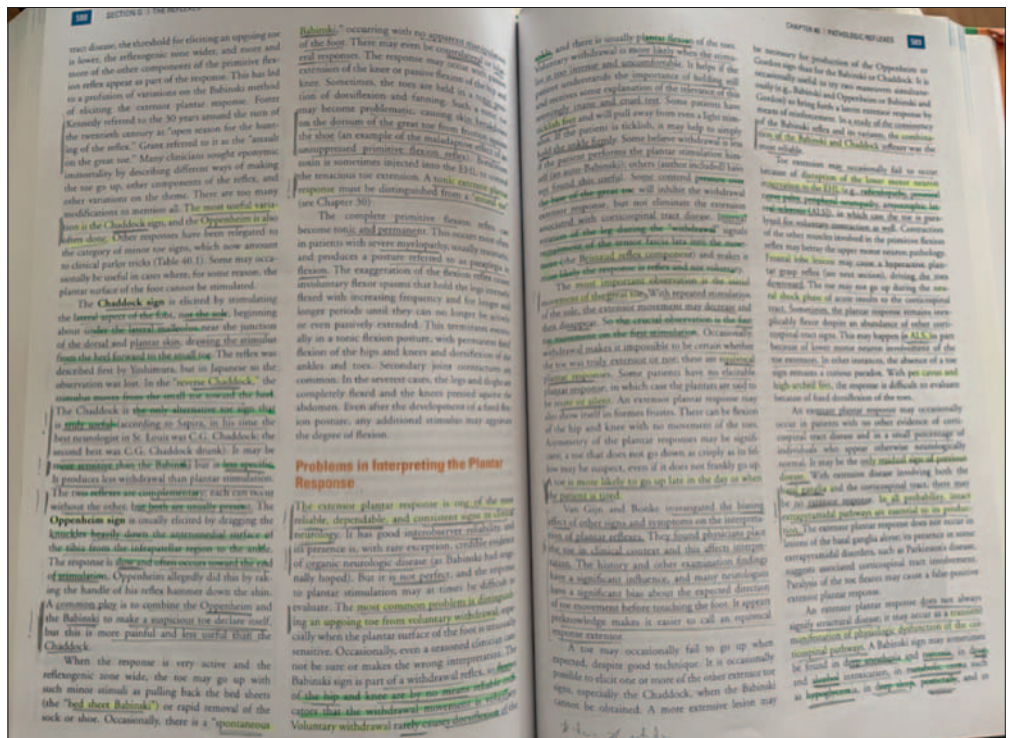


Figura 1. Páginas 588 e 589 do *DeJong's The Neurological Examination*, 7<sup>th</sup> edition. Note-se o asterisco na página 589, coluna da esquerda: “ideia para estudo”. Escrito em 2013.

são adequada, o cabo do martelo pelo bordo lateral da superfície plantar, e sabia já o ponto certo de inflexão em direção à base do hálux, e surge agora uma nova dúzia de variantes? Pelo que entendi a literatura era relativamente escassa e até contraditória em relação ao tema,<sup>2</sup> e penso que foi a primeira ideia que tive para um “trabalho”: estudar a variabilidade interobservador do reflexo (Fig. 1).

Este trabalho não mudou o mundo da neurologia. Contudo, introduziu-me, sem predisposição consciente prévia ou estratégia de saída, ao mundo da formulação de questões tendo como substrato a rotina dos meus dias e a realidade crua da medicina de cabeceira. Estive atento e interessado, e encontravam-se disponíveis bons orientadores e um ambiente favorável à exploração iniciática e ingênua – diferentes estirpes de sorte que convergiram harmoniosamente.

Em 2014 fui ao meu primeiro congresso internacional de Neurologia. Escolhi ir ao *teaching course* de alterações da marcha cujo prelector era o Professor Bastiaan Bloem (na altura um desconhecido para mim). Nele, o professor ensinava que cada “anomalia” da marcha tinha o seu diferencial – por exemplo, uma diminuição do balanceio do braço não seria “só” doença de Parkinson: poderia ser doença ortopédica, seqüela piramidal ou então “outra coisa”. Essa “outra coisa” era ilustrada por vídeos de Vladimir Putin com uma diminuição acentuada do balanceio do braço direito. “Este é o único vídeo para o qual não tenho explicação”, concluíra. Lembrei-me que vídeos semelhantes já tinham sido mostrados pelo Professor Joaquim Ferreira numa das reuniões da SPDMov no Vimeiro, e que o próprio tinha sugerido que podia ser consequência do treino na KGB. Este assunto não tinha mais surgido em memória até aquele momento, ao perceber o fascínio que este mistério exercia sobre alguém que seria suposto tudo saber. No final da apresentação abordei o Professor Bloem, e partilhei o que tinha ouvido.

*“KGB-gait, you say? Interesting! Can you please investigate that?”*

Achei que tinha sido uma maneira simpática de dar a conversa por terminada, e eu próprio considerei o assunto encerrado. E numa altura em que as matérias a estudar já ultrapassavam manuais de semiologia e as tarefas assistenciais avolumavam-se, a pertinência de estudar alterações da marcha na elite política russa afigurava-se-me secundária.

Contudo, depois de *aprender a ver, como deixar de ver?* Numa altura em que as bases da neurologia se iam consolidando, experienciava cada vez mais aquilo que Andrew

Lees descreve como “miopia impressionística”<sup>3</sup>: uma espécie de palinópsia mais ou menos benigna, em que começava a ver neurologia em todo o lado: síndromes parkinsonianas na rua, distonias cervicais em restaurantes, e até o próprio cérebro exposto no supermercado (Fig. 2).

No meu tempo livre, vestia o chapéu de Holmes e em vez das ruas de Londres do século XIX, perscrutava o YouTube. As alterações da marcha do presidente russo eram consistentes, e a mesma alteração estava presente noutros



**Figura 2.** Tomate num supermercado. No canto inferior direito encontra-se uma representação esquemática do cerebelo.

elementos da sua esfera política. Agora pairando sobre os meus ombros deixara de estar um irrelevante maneirismo, mas a possibilidade de uma epidemia de parkinsonismo no Kremlin. Agora tinha *mesmo* de ver a questão esclarecida. Um manual de treino da KGB detalhava a instrução para os agentes andarem com o braço próximo do corpo. O professor Bloem ficou convencido e a publicação concretizou-se. As mesmas estirpes de sorte surgiam novamente, desta vez num plano internacional.

*Observar* já não era só ferramenta de trabalho, era o principal veículo pelo qual podia eficazmente canalizar a criatividade e imaginação na direção do meu emprego quotidiano.

### Aprender a ouvir

No meu estágio na Holanda conheci o Sr. Herman. Trata-se de um violinista reformado, antigo *concertmaster* na *Netherlands Philharmonic Orchestra*. Apresentava alterações importantes da destreza manual, mas o maior impacto era a tocar violino. Era muito notório que apresentava uma doença de Parkinson. Mas o meu orientador ensinou-me a explorar as dimensões ocultas que existem além da cortina opaca do óbvio. E pedira-lhe para trazer o violino. Vi então alguém tocar violino como quem detalha as qualidades de uma cefaleia. Pude ver arte transformada em *semiologia*.

O Sr. Herman era capaz de iniciar a peça musical mui-

to bem, para depois apresentar um crescente número de erros e diminuição da intensidade da música. Cristalizava-se assim uma (“nova”) “dimensão auditiva” de bradicinésia que surgia indistinta dos outros elementos da anamnese ou do exame físico.

### A arte da neurologia clínica

As ligações da arte à Medicina são múltiplas. Habitualmente, quando alguém se refere a “arte da medicina” usa “arte” num sentido abrangente, de forma quase agnóstica em relação à forma e conteúdo. A “aplicação bem-intencionada da melhor ciência médica a um doente em particular”<sup>4</sup> é uma definição feliz, porque contempla a melhor técnica, associada à singularidade da pessoa.

A ligação da arte à neurologia é vasta. Inclui aspetos terapêuticos, como o tango para a doença de Parkinson,<sup>5</sup> e diagnósticos, como a alteração da pintura com agentes do paminérgicos<sup>6</sup> ou lesão estrutural.<sup>7</sup> A este propósito, refira-se a história do Dr. P., com agnosia visual que confundira a mulher com um chapéu.<sup>8</sup> Quando o Dr. Oliver Sacks, numa visita domiciliária, denota que os últimos quadros do Dr. P eram progressivamente mais abstratos, considerando “uma exibição trágica que pertence à neurologia e não à arte”, ouve da esposa:

*“You doctors, you’re such Philistines! Can you not see artistic development – how he ... advanced into abstract art?”*

Por vezes, esta ligação é tão bela que quase desejamos que seja verdade. Quem não quer acreditar que Shostakovich compôs a Valsa nº2 por influência de um projétil alojado no lobo temporal que lhe desencadeava alucinações auditivas?

A base de toda a arte é a sensação, escreve Fernando Pessoa.<sup>10</sup> A neurologia permite fazer notáveis descobertas se soubermos manter aberta a porta dos sentidos. O crescente investimento em disciplinas artísticas, como a poesia, vai ganhando terreno em escolas de Medicina.<sup>11</sup> Existirá melhor descrição de *wearing off* do que a de Hal Sirowitz, poeta com doença de Parkinson?

*“When the parkinson’s disease medication wears down, I turn into Cinderella. My means of transportation slows down to the speed of a pumpkin pulled by mice”<sup>12</sup>*

A “arte da neurologia clínica” será um dos motivos de encantamento por quem escolhe esta profissão. É um trabalho entusiasmante, em que por vezes temos a sorte de descobrir um mundo novo por debaixo de um seixo velho. Basta levarmos outros olhos. ■

### Agradecimentos

O autor agradece a Diogo Carneiro (CHUC) por este lhe ter apresentado a obra de Hal Sirowitz.

#### Responsabilidades Éticas

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

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

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem 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: Commissioned; without external peer review.


### References / Referências

- Campbell WW. DeJong’s the Neurological Examination. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Landau WM. Plantar reflex amusement: misuse, ruse, disuse, and abuse. *Neurology* 2005;65:1150-1 .
- Lees AJ. Noticing in neurology. *Pract Neurol*. 2019;19:427-30. doi: 10.1136/practneurol-2018-002176.
- Glass RM. The patient-physician relationship. *JAMA focus on the center of medicine*. *JAMA*. 1996;275:147-8.
- Lötzke D, Ostermann T, Büssing A. Argentine tango in Parkinson disease--a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2015;15:226. doi: 10.1186/s12883-015-0484-0.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Martínez-Corral M. Changes in artistic style and behaviour in Parkinson’s disease: dopamine and creativity. *J Neurol*. 2009;256:816-9.
- Forsythe A, Williams T, Reilly RG. What paint can tell us: A fractal analysis of neurological changes in seven artists. *Neuropsychology*. 2017;31:1-10.
- Sacks O. The man who mistook his wife for a hat. New York: Touchstone; 1998.
- Henahan D. Music view: Did Shostakovich have a secret? *The New York Times*. 10/07/1983. [Acedido a 16 março 2022] Disponível em: <https://www.nytimes.com/1983/07/10/arts/music-view-did-shostakovich-have-a-secret.html>.
- Pessoa F. A base de toda a arte é sensação. Arquivo Pessoa. [Acedido a 16 março 2022] Disponível em: <http://arquivopessoa.net/textos/4134>.
- Baptista A. Estudantes de Medicina do ICBAS vão aprender poesia e música. *Notícias Universidade do Porto*. [Acedido a 16 março 2022] Disponível em: <https://noticias.up.pt/estudantes-de-medicina-do-icbas-va-aprender-poesia-e-musica>. Acedido a 16 de março 2022.
- Sirowitz H. The speed of mice. *Parkinson’s Poetry*. [Acedido a 16 março 2022] Disponível em: <https://parkinsonspoetry.org/poems>.



## ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

**Doença de Creutzfeldt-Jakob: Uma Década de Atividade Assistencial do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro****Creutzfeldt-Jakob Disease: A Decade of Assistential Activity at Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro**

 Ana João Marques <sup>1,\*</sup>, Michel Mendes <sup>1</sup>, Andreia Carvalho <sup>1</sup>, Ricardo Almendra <sup>1</sup>, Andreia Matas <sup>1</sup>, Andreia Veiga <sup>1</sup>, Pedro Guimarães <sup>1</sup>, Ana Graça Velon <sup>1</sup>, Maria do Céu Branco <sup>1</sup>, João Paulo Gabriel <sup>1</sup>, Mário Rui Silva <sup>1</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro / Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210079/2022>

**Resumo**

**Introdução:** A doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (sDCJ) é a mais frequente das doenças priónicas humanas com uma incidência estimada de 1 caso por 1 000 000 habitantes/ano. Cursa com declínio cognitivo multidomínios, associado a síndrome piramidal, extrapiramidal e cerebeloso. Evolui de forma rapidamente progressiva, inexoravelmente fatal.

O nosso objetivo foi efetuar avaliação sociodemográfica, semiológica e evolutiva dos casos diagnosticados como DCJ provável no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD) desde 2010.

**Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo com base em registos padronizados de todos os casos diagnosticados como DCJ provável, incluídos, consecutivamente, desde Janeiro de 2010 a Julho de 2020.

**Resultados:** Identificaram-se 13 casos de DCJ provável (6 mulheres). A mediana de idade ao início dos sintomas foi 68 anos (44-74). A forma de apresentação mais comum foi o declínio cognitivo (46,2%), seguido de mioclonias (38,5%), ataxia (23,1%), sinais piramidais (23,1%) e extrapiramidais (23,1%). Em cerca de ¾ dos doentes observou-se um período inicial de sintomas inespecíficos, comportamento estranho, anorexia, insónia e tonturas. A observação por um médico neurologista ocorreu, numa mediana de 30 dias após o início de sintomas (15-240). Identificou-se em ressonância magnética cerebral (ponderações T2/FLAIR ou estudo difusão) um hipersinal no córtex cerebral em 84,6% dos casos e nos gânglios da base em 61,5%. A anomalia electroencefalográfica mais frequente foi a presença de complexos/descargas periódicas (46,2%). A pesquisa da proteína 14.3.3 no líquido cefalorraquidiano (LCR) foi positiva em todos os casos. A sobrevida estimou-se numa mediana de 3 meses (2-13). Apenas foi autorizada autópsia em 5 doentes, confirmando o diagnóstico.

**Conclusão:** Este grupo de doentes ilustra a variabilidade fenotípica da DCJ e alerta para a possibilidade da presença de sintomas inespecíficos numa fase inicial, cuja investigação poderá permitir o diagnóstico mais precoce.

**Abstract**

**Introduction:** Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is the most frequent of human prion diseases, with an estimated incidence of 1 case per million / habitants per year. Clinical manifestations include multidomain cognitive impairment with pyrami-

**Informações/Informations:**

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Original Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Palavras-chave:**

Síndrome de Creutzfeldt-Jakob/diagnóstico; Síndrome de Creutzfeldt-Jakob/epidemiologia.

**Keywords:**

Creutzfeldt-Jakob Syndrome/diagnosis; Creutzfeldt-Jakob Syndrome/epidemiology.

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Ana João Marques  
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Serviço de Neurologia, Avenida da Noruega, Lordelo 5000-508 Vila Real, Portugal  
[armarques@chtmad.min-saude.pt](mailto:armarques@chtmad.min-saude.pt)

**Recebido / Received:** 2021-12-13

**Aceite / Accepted:** 2022-02-02

**Publicado / Published:** 2022-04-07

dal, extrapyramidal and/or cerebellar signs. It is a rapidly progressive and fatal disease.

Our aim was to do a sociodemographic, clinical and progression evaluation of probable CJD cases diagnosed in Centro Hospitalar de Trás-os-Montes de Alto Douro (CHTMAD) since 2010.

**Methods:** Retrospective, descriptive study based on clinical records of all probable CJD cases diagnosed, consecutively included, between January 2010 and July 2020.

**Results:** We identified 13 cases of probable DCJ (6 women). Median age at beginning of symptoms was 68 years (44-74). The most common form of presentation was cognitive impairment (46.2%), followed by myoclonus (38.5%), ataxia (23.1%), pyramidal signs (23.1%) and extrapyramidal signs (23.1%). In about ¾ of patients there was an initial period of unspecified symptom such as strange behavior, anorexia, insomnia and dizziness. Neurological observation occurred at a median of 30 days after symptoms installation (15-240). Brain magnetic resonance imaging showed cortical hypersignal (T2/T2FLAIR or diffusion-weighted) in 84.6% of patients and basal ganglia hypersignal in 61.5%. Most frequent electroencephalogram anomaly was the presence of periodic discharges/complexes (46.2%). Cerebrospinal fluid analysis was positive for 14.3.3 protein in all cases. Median survival was 3 months (2-13). Autopsy was authorized in only 5 patients, confirming the diagnosis.

**Conclusion:** Our group of patients illustrate phenotypic variability of CJD and brings attention to the existence of an initial phase of unspecified symptoms, when prompt investigation may allow earlier diagnosis.

## Introdução

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença progressiva, neurodegenerativa e fatal causada pela acumulação no cérebro de uma proteína priónica anómala. Caracteriza-se por um envolvimento multidomínios cursando com declínio cognitivo associado a síndrome piramidal, extra-piramidal e cerebeloso. Distinguem-se três grandes subtipos da doença: a genética, a adquirida e a esporádica (sDCJ). Esta última, é a mais comum, correspondendo a cerca de 84% do total de casos de DCJ, estimando-se uma incidência de cerca de 1 caso por milhão de habitantes/ano.<sup>1,2</sup>

Geralmente, ocorre entre os 50-70 anos de idade e os doentes têm uma sobrevida após o diagnóstico curta, em média de cerca de 4 meses. Embora se teorize a existência de uma predisposição genética para a doença, a causa para a sDCJ permanece desconhecida.<sup>3</sup>

No que respeita à sua forma genética, também apelidada de familiar, esta associa-se a mutações patogénicas no gene *PRNP* e representa cerca de 10% dos casos. A forma adquirida inclui a doença iatrogénica – em contexto de contágio por uso de instrumentação conspurcada ou transplante de tecido de doentes com DCJ para indivíduos saudáveis – e a variante da DCJ, relacionada com a

exposição à doença na sua forma bovina através do consumo de carne de vaca infetada.<sup>4</sup>

A DCJ é pautada por uma demência rapidamente progressiva associada a diversos sintomas neurológicos como alterações visuais, mioclonias, ataxia e alterações da marcha. Importante ressaltar a existência de sintomas inespecíficos, de particular importância numa fase precoce da doença, como insónia ou perturbação cognitiva ou comportamental.

O diagnóstico definitivo exige a análise do tecido cerebral através de biópsia ou estudo *post-mortem*, no entanto, o Centro de Controlo de Doenças (CCD) delimitou critérios, revistos em 2018, que permitem um diagnóstico clínico com elevado grau de certeza.<sup>5</sup> Dos critérios de diagnóstico fazem parte as características clínicas, os achados em ressonância magnética crânio-encefálica (RM CE) e eletroencefalograma (EEG) e a presença de proteína 14.3.3 no líquido cefalorraquidiano.

O nosso trabalho tem por objetivo realizar uma avaliação sociodemográfica, semiológica e evolutiva dos casos diagnosticados como DCJ provável no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes de Alto Douro (CHTMAD) entre 2010 e 2020.

## Material e Métodos

Identificaram-se, com base nas notas de alta da hospitalização, todos os doentes internados no Serviço de Neurologia do CHTMAD com o diagnóstico de DCJ provável, segundo os critérios do CCD, entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de julho de 2020. Estes casos foram incluídos, consecutivamente, no estudo, recorrendo-se aos registos médicos hospitalares para se obterem as suas informações sociodemográficas e clínicas. Efetuou-se uma análise retrospectiva com base nesses registos.

A área de influência direta do CHTMAD estende-se pela população de Tarouca, Tabuaço, São João da Pesqueira, Montalegre, Moimenta da Beira, Lamego, Chaves, Boticas, Armamar, Valpaços, Vila Real, Vila Pouca de Aguiar, Santa Marta de Penaguião, Sabrosa, Ribeira de Pena, Peso da Régua, Murça, Mondim de Basto, Mesão Frio e Alijó,<sup>6</sup> totalizando uma população de cerca de 270 000 habitantes em 2021<sup>7</sup> (valor semelhante em Censis 2011),

Indiretamente e como área de atração abrange ainda, para algumas valências, a parte norte do distrito de Vila Real, a parte sul do distrito de Bragança, o norte do distrito de Viseu e a área leste do distrito do Porto.

De acordo com os critérios do CCD definiu-se doença de Creutzfeldt-Jakob provável como a presença de uma demência rapidamente progressiva com duas das seguintes manifestações clínicas: mioclonias, sinais cerebelosos ou visuais, sinais piramidais/extrapiramidais ou mutismo acinético e cuja investigação complementar mostrou um dos seguintes resultados: EEG típico (complexos periódicos de ondas abruptas), pesquisa da proteína 14.3.3 no LCR positiva e menos de 2 anos de doença ou RM-CE com hipersinal no núcleo caudado/putamen ou duas regiões corticais nas ponderações FLAIR ou estudo de difusão. Foram excluídas outras causas mais comuns para o quadro clínico.

A pesquisa da proteína 14.3.3 no líquido cefalorraquidiano foi realizada em todos os casos no Laboratório de Neuroquímica do Centro Hospitalar de Coimbra através de estudo comparativo de sangue e de LCR.

## Resultados

Neste período temporal contabilizou-se um total de 13 casos de DCJ provável (6 mulheres), de um total de 71 doentes nos quais o diagnóstico de DCJ foi considerado. Analisando a distribuição do número de diagnósticos anuais, verificámos a existência de uma grande variabilidade no total de casos por ano, sendo que entre

2013 e 2015 não identificámos nenhum doente e em 2018 e 2019 ocorreram 3 casos por ano (Fig. 1).



Figura 1. Número de casos de DCJ provável, por ano.

No que respeita às características demográficas da população em estudo estas encontram-se descritas na Tabela 1 sendo que se apurou uma discreta predisposição pelo sexo masculino (54,0%) e uma mediana de idade ao início de sintomas de 68 anos (44-74).

Tabela 1. Dados sociodemográficos dos casos de DCJ provável.

Doente	Sexo	Idade de início (anos)	Local residência - concelho	Sobrevida: sintomas-morte
1	masculino	62		3 meses
2	masculino	68		3 meses
3	masculino	60	Alijó	3 meses
4	feminino	69	Alfândega da Fé	2 meses
5	feminino	69	Tarouca	7 meses
6	masculino	70	Chaves	13 meses
7	masculino	63	Bragança	2,5 meses
8	feminino	68	Chaves	2,5 meses
9	feminino	73	Amarante	3 meses
10	masculino	74	Vila Real	3 meses
11	feminino	69	Bragança	6 meses
12	masculino	44	Régua	5 meses
13	feminino	62	Valpaços	6 meses

Fez-se ainda uma análise da mediana de tempo decorrido desde o início de sintomas até a observação por um Médico Neurologista que se estimou em 30 dias [15-240] e da mediana de tempo desde a observação médica até à obtenção do diagnóstico que ficou pelos 22 dias [12-40]. Por último, o tempo mediano entre início de sintomatologia e diagnóstico cifrou-se nos 45 dias [27-240].

**Tabela 2.** Sintomatologia dos doentes à apresentação da doença (primeiros 2 meses) e durante os meses seguintes.

SINTOMAS	Primeiros 2 meses doença % (n)	Durante a progressão % (n)
Declínio cognitivo	46,2% (6)	84,6% (11)
Ataxia	23,1% (3)	46,2% (6)
Sinais piramidais	23,1% (3)	76,9% (10)
Sinais extra-piramidais	23,1% (3)	61,5% (8)
Mioclonias	38,5% (5)	69,2% (9)
Alterações visuais	15,4% (2)	30,8%(4)
Sintomas sensitivos	7,7% (1)	7,7% (1)
Apraxia	23,1% (3)	38,5% (5)
Episódios epilépticos	7,7% (1)	7,7% (1)
Mutismo acinético	0	30,8%(4)
Alterações psiquiátricas	0	15,4% (2)

Analisando as características semiológicas dos 13 doentes identificados verificou-se em 10 deles (76,9%) um período inicial de sintomas inespecíficos: alterações comportamentais, anorexia, insónia ou tonturas. A forma de apresentação mais comum foi o declínio cognitivo, presente em 46,2% dos casos, seguido de mioclonias em 38,5% e ataxia, sinais piramidais ou extrapiramidais em 23,1% dos doentes. Com a progressão natural da doença evidenciou-se uma extensão a outros domínios, sendo de ressaltar a presença de mutismo acinético, situação classicamente descrita na DCJ, em 30,8% dos doentes.

Os dados referentes à investigação etiológica complementar realizada incluem os resultados do estudo imagiológico com RM-CE, estudo eletroencefalográfico e análise do LCR com pesquisa de proteína 14.3.3. Resalta-se o fato de que em nenhum doente se procedeu à análise RT-QuIC PCR para o príão por inexistência da técnica ou indisponibilidade da mesma (**Tabela 3**).

Os resultados do estudo imagiológico, que foi realizado, em mediana, 47 dias [30-120] após o início do quadro

**Tabela 3.** Investigação etiológica complementar dos 13 doentes.

Doente	EEG	RMN	PROTEINA 14.3.3
1	Atividade lenta	Hipersinal parietal bilateralmente	Positiva
2	Complexos periódicos (PSWC)	Hipersinal bilateral e simétrico das cabeças do caudado e hipersinal cortical frontal	Positiva
3	FIRDA	Hipersinal cortical hemisfério direito e esquerdo. Cabeça dos núcleos caudados e o putamen direito apresentem algum grau de hipersinal em T2 FLAIR	Positiva
4	Descargas periódicas	Hiperintensas corticais, localizadas nas regiões frontal inferior e temporoparietal esquerdas, assim como também nas regiões parietoocipitais.	Positiva
5	Discreta alteração ritmo base	Discreto hipersinal global dos nucleos cinzentos da base e eventualmente dos corpos mamilares	Positiva
6	Descargas periódicas	Hipersinal cortical parietal e occipital bilateral e com predomínio direito	Positiva
7	FIRDA	Hipersinal dos gânglios da base em T2	Positiva
8	Complexos periódicos (PSWC)	Discreto hipersinal em FLAIR com restrição a difusão do cortex frontal e parietal interno da alta convexidade à direita verificando-se também do nucleos caudado	Positiva
9	Descargas periódicas	Restrição à difusão cortical bilateral com predomínio frontal e parietal bilateral e também dos gg da base	Positiva
10	Atividade lenta	Hipersinal b1000, cortical temporo-parieto-occipital esquerdo tanto lateral como medialmente e também a nível cortical occipital e parietal direito	Positiva
11	Descargas periódicas	Area de hipersinal cortical temporo-parieto-occipital bilateral com restrição a difusão	Positiva
12	FIRDA	Hipersinal em b1000 e restrição à difusibilidade das moléculas de água, na região dos nucleos caudados e vertente anterior dos putamina, bilateral. Incipiente hipersinal b1000 de ambos os pulvinares e também cortical de predomínio frontal e parietal, bilateralmente, e temporal à esquerda.	Positiva
13	Atividade lenta	T2 observa-se hipersinal dos núcleos caudados, dos putamina e hipersinal talâmico principalmente posterior, mas também ao longo da vertente medial dos talamos, havendo ainda a referir hipersinal cortical frontal e parietal.	Positiva

EEG - eletroencefalograma; RMN - ressonância magnética nuclear; PSWC – complexos periódicos de ondas abruptas e lentas; FIRDA – atividade rítmica frontal intermitente.

clínico, mostram que em 11 doentes (84,6%) existia um hipersinal cortical nas sequências de T2/T2FLAIR ou estudo de difusão, em oito casos (61,5%) verificou-se hipersinal dos gânglios da base, foi descrito hipersinal cortical e dos gânglios da base em quatro situações (36,4%) e, por último, existia evidência de hipersinal cortical, talâmico e dos gânglios da base em um doente (7,7%). Topograficamente, o hipersinal cortical foi mais frequentemente encontrado nos lobos parietal e frontal.

O padrão mais vezes descrito no estudo eletroencefalográfico foi o de descargas periódicas, em quatro doentes (30,8%), seguido do padrão FIRDA (atividade rítmica frontal intermitente) em 23,1%. O padrão de complexos periódicos de ondas abruptas e lentas (PSWC) foi relatado em dois doentes (15,4%). O tempo mediano de evolução clínica até a realização de EEG foi de 45 dias (15-122).

O estudo do líquido cefalorraquidiano mostrou positividade para a proteína 14.3.3 em todos os doentes.

A sobrevida da população estudada estimou-se numa mediana de 3 meses (91 dias) com um mínimo de 2 meses e um máximo de 13 meses. Em 61,5% dos casos a sobrevida ficou entre os 2 e os 4 meses, inclusive, e 23,1% dos doentes sobreviveram entre 4 e 6 meses após o diagnóstico.

O estudo anátomo-patológico do tecido cerebral, apenas foi autorizado em cinco doentes, confirmando o diagnóstico em todos eles.

## Discussão

O nosso trabalho ilustra a realidade de uma doença rara, de progressão rápida e fatal num Centro Hospitalar de Nível II em Neurologia em mais de 10 anos de atividade assistencial. Foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica provável atendendo às características sociodemográficas do grupo estudado e meios complementares de diagnóstico realizados.

A maioria das séries de casos e programas de vigilância nacionais acerca de DCJ determinam valores de incidência na casa de 1 caso por milhão de pessoas/ano.<sup>8,9</sup> Em Portugal, dados da Direção Geral de Saúde apontam para uma incidência em 2017 de dois casos por 1 000 000 habitantes/ano.<sup>10</sup> O relatório das Doenças de Declaração Obrigatória da DGS contabilizou um total de 38 casos de DCJ provável ou definitiva entre 2010-2016 no Norte<sup>11,12</sup> sendo que no nosso Centro, em igual período, foram identificados cinco doentes, o que parece

traduzir um número de casos mais elevado do que o expectável.

A DCJ esporádica é uma entidade cujas manifestações numa fase inicial podem ser discretas o que pode levar ao seu subdiagnóstico.<sup>13</sup> Acrescenta-se que se trata de uma amostra pequena e, portanto, de uma estimativa mínima do número de casos, o que pode ser reflexo de doentes não diagnosticados por não terem tido acompanhamento hospitalar, serem seguidos em outros hospitais da região ou terem falecido sem ter sido equacionada a hipótese de diagnóstico. Ainda assim, entendemos que a possibilidade de doentes da área de influência do nosso centro com esta patologia não terem sido abordados no nosso hospital é baixa atendendo à dinâmica de observação e referenciação neurológica e ao caráter evolutivo e incapacitante da doença.

Contudo, o risco de sobrediagnóstico na população estudada é relevante, considerando o facto de que no nosso estudo apenas cinco casos tiveram confirmação de diagnóstico em autópsia e dois os achados típicos do EEG. A positividade para a proteína 14.3.3 no LCR (existente em todos os doentes), embora favorável ao diagnóstico de DCJ, não é específica, existindo condições que podem conduzir a falsos positivos. Tal facto é uma limitação do nosso trabalho uma vez que pode aumentar o número de casos prováveis de forma enganadora. No entanto, também reforçamos que, embora não exista confirmação em autópsia em muitos doentes e os dados contributivos para o diagnóstico (exames complementares) não sejam típicos em alguns casos, estes foram doentes em que se observou a sua evolução clínica, foram excluídos diagnósticos diferenciais e a hipótese de DCJ se mostrou como a mais provável.

Assim, o achado de um possível total de casos de DCJ superior ao esperado na nossa população, merece a consideração de um eventual estudo posterior, idealmente com maior amostra, multicêntrico e de carácter prospetivo para avaliar dessa possibilidade e dos possíveis fatores a contribuir para tal.

Estudos prévios têm demonstrado resultados contraditórios no que respeita à predileção de género na DCJ. Alguns autores encontraram maior número de mulheres com a doença<sup>3,9,14</sup> embora em estudos populacionais de grupos com DCJ a maioria dos doentes são homens ou não existe prevalência de género. Estes resultados têm por base o facto de existirem mais mulheres do que homens no mundo o que naturalmente, numa doença rara

como esta, se traduz num maior número total de mulheres com DCJ do que homens. No entanto, analisando grupos de doentes essa maior prevalência de mulheres já não se verifica. O nosso trabalho mostrou uma discreta predileção de sexo masculino (54,0%) estando de acordo com o que a maioria dos autores reporta.

Identificámos uma mediana de idade ao início dos sintomas de 68 anos [44-74] sendo que outros autores reportam uma idade de maior incidência entre os 55 e 75 anos<sup>2,15</sup> o que é congruente com os nossos achados.

A mediana de tempo decorrido desde início de sintomas até observação por Médico Neurologista foi de 30 dias [15-240] e o tempo mediano desde a observação médica até a obtenção do diagnóstico que ficou pelos 22 dias [12-40]. Não existem muitos dados na literatura acerca destes intervalos sendo por isso difícil aferir se este é um fator relevante na identificação dos casos no que respeita ao seu número e data de diagnóstico, contudo, atendendo ao caráter rapidamente progressivo da doença teorizamos que sim. Os tempos médios de espera para Consulta Externa de Neurologia no nosso Centro Hospitalar (dados referentes ao período entre novembro de 2020 e janeiro de 2021) para uma Consulta de prioridade normal e prioritária são de 88 e 56 dias,<sup>16</sup> respetivamente. Estes tempos são superiores aos tempos sintomas-neurologista (30 dias) e neurologista-diagnóstico (22 dias), o que demonstra que nestes doentes a observação foi precoce sendo esta celeridade na de extrema relevância podendo antecipar o seu diagnóstico.

As manifestações mais reportadas à apresentação foram o declínio cognitivo seguido de mioclonias, ataxia e sinais piramidais ou extrapiramidais. Estes resultados são semelhantes aos descritos na literatura.<sup>14,17</sup> Identificámos ainda que numa percentagem muito importante de doentes (76,9%), existiu um período inicial de sintomas inespecíficos: alterações comportamentais, anorexia, insónia e tonturas. Estes são sintomas comumente reportados noutras circunstâncias e que podem ser facilmente mal diagnosticados. Outros autores reportaram tonturas como um sintoma inicial em 2,6% – 8,7% dos doentes com DCJ esporádica<sup>18</sup> o que demonstra a relevância de explorar bem a anamnese com os doentes. A causa para esta manifestação inicial é ainda desconhecida uma vez que falta investigação acerca da fisiopatologia e tradução clínica da doença numa fase precoce.

Com a evolução da doença manifestaram-se outras queixas nomeadamente mutismo acinético e alterações

psiquiátricas e houve um aumento da prevalência de sintomatologia já manifesta à apresentação ilustrando aquilo que é a evolução normal e conhecida da doença na qual existe um envolvimento multidomínios com uma progressiva constelação de sintomas.

A pesquisa da proteína 14.3.3 no LCR faz parte dos critérios de diagnóstico da doença. Esta proteína é de alta sensibilidade embora não específica para a DCJ uma vez que existem patologias a condicionar falsos positivos como sejam outras formas de demência, meningoencefalite ou encefalopatia.<sup>19</sup> Alguns casos de DCJ esporádica são negativos para a proteína 14.3.3 e estes doentes tendem a ser aqueles com doença mais longa e/ou com apresentação clínica atípica ou doentes em que a pesquisa pode ter sido feita numa fase muito precoce. Mesmo considerando as suas limitações, a proteína 14.3.3 constitui atualmente o biomarcador mais relevante para o diagnóstico de DCJ.<sup>20</sup>

Diferentes foram os resultados obtidos no estudo eletroencefalográfico que, até ao surgimento da possibilidade de pesquisa da proteína 14.3.3. no LCR, era o meio de diagnóstico de eleição para substanciar o diagnóstico clínico de DCJ.<sup>21</sup> Na DCJ esporádica o EEG manifesta diferentes alterações ou padrões em relação com o estadió da doença. Deste modo, poder-se-ão encontrar desde achados inespecíficos como lentificação do traçado numa fase inicial até aos típicos complexos de ondas abruptas periódicas (PSWC) em fases mais avançadas.<sup>13</sup> Estes complexos são tipicamente ondas abruptas trifásicas e periódicas com cerca de 1 segundo de duração e representam elevada especificidade para a DCJ esporádica<sup>22,23</sup>) e a sua existência é reportada em cerca de 2/3 dos doentes com DCJ, na sua forma esporádica.<sup>24,25</sup> Na nossa população os PSWC observaram-se em dois casos (15,4%) o que traduz uma prevalência inferior à descrita na literatura. Tal pode dever-se ao momento da doença em que o exame é realizado uma vez que no nosso estudo foi feito a uma mediana de 45 dias de clínica e este padrão de EEG surge, em média, 3,7 meses após o início da doença pelo que alguns doentes poderiam ainda o vir a desenvolver.<sup>26</sup> Alguns autores descrevem ainda um outro padrão de complexos periódicos, não compatíveis com PSWC, mas de descargas periódicas lateralizadas que poderão apresentar-se numa fase prodrómica cuja progressão irá depois resultar em achados bilaterais.<sup>21</sup> No nosso estudo observou-se que estas descargas periódicas inespecíficas foram a

alteração mais prevalente no EEG estando presentes em quatro doentes. Embora estes achados sejam relevantes numa fase inicial, a descrição mais comum no EEG de doentes com DCJ esporádica nesta fase é a lentificação do ritmo de fundo ou padrão FIRDA<sup>22,27</sup> que identificámos em sete doentes (53,8%), dados em consonância com a literatura mais recente.

A importância do estudo imagiológico com RM CE está expressa no facto de os seus achados serem parte dos critérios de diagnóstico da DCJ. Contudo, a sua relevância é ainda maior numa fase inicial, uma vez que as alterações imagiológicas, podem preceder as manifestações clínicas tornando a RM o elemento determinante no diagnóstico precoce da DCJ.<sup>28-30</sup>

As alterações imagiológicas caracteristicamente observadas na DCJ são o envolvimento cortical e dos gânglios da base com hipersinal nas ponderações de difusão ou FLAIR.<sup>31</sup> Este hipersinal deve-se à degeneração espongiiforme e consequente redução de difusão das moléculas de água.<sup>13</sup> Em fases mais precoces as alterações são assimétricas evoluindo para a simetria com a progressão da doença<sup>2</sup> sendo que em fases tardias o hipersinal pode ser menos exuberante e dar lugar a atrofia cortical.<sup>32</sup> Com a evolução da técnica neurorradiológica expandiram-se as áreas anatómicas de diagnóstico sendo que no momento também se descrevem alterações na zona límbica.<sup>33</sup> Muitos autores atribuem três padrões anatómicos de alteração de sinal em FLAIR/difusão na DCJ esporádica: cortical e subcortical, predominantemente cortical ou predominantemente subcortical, por esta ordem de prevalência sendo que numa fase inicial estão mais presentes as anomalias corticais e as alterações dos gânglios da base surge posteriormente, embora o núcleo caudado pareça ser o mais atingido desde início.<sup>34</sup> Os resultados obtidos na nossa amostra estão de acordo com a literatura ainda que observemos uma percentagem mais elevada de doentes com hipersinal nos gânglios da base do que aquela que a maioria dos autores aponta, podendo existir relação com a fase da doença em que o estudo imagiológico foi realizado.

A sobrevida dos doentes incluídos no nosso estudo estimou-se num tempo mediano de 3 meses (91 dias) com um mínimo de 2 meses e um máximo de 13 meses. Estes resultados são congruentes com a maioria dos dados disponibilizados pelos Serviços de Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob. Os Serviços Europeus de Vigilância identificaram nos casos apurados entre 31 de

Dezembro de 1992 e 31 de Dezembro de 2002 uma sobrevida média de 5 meses.<sup>35</sup> O grupo de vigilância da DCJ na Argentina (1997-2008) mostrou uma sobrevida média de 4 meses e 20 dias nos doentes com a forma esporádica.<sup>36</sup> Sobrevidas maiores têm sido descritas em estudos populacionais no Japão<sup>37</sup> o que vários autores atribuem ao distinto sistema de saúde do país em que estes doentes receberam cuidados de ventilação e alimentação parentérica mesmo quando em estadios avançados da doença algo que não se verifica em países Europeus e Americanos.

O nosso trabalho tem algumas limitações, nomeadamente a amostra reduzida de doentes e a natureza unicêntrica do estudo o que pode necessariamente influenciar os resultados e as conclusões que se podem retirar. Uma outra condicionante prende-se com o modo de recolha e obtenção de informação clínica que tendo sido feito através dos registos médicos anteriores carece de uniformidade nos dados. Por último, o desenho retrospectivo do estudo não permite aferir em detalhe algumas informações mais particulares no que respeita a sintomatologia e evolução dos doentes. Um estudo com envolvimento multicêntrico poderia contribuir para o melhor entendimento desta rara entidade.

## Conclusão

Este estudo mostra a realidade de um Centro Hospitalar em 10 anos de atividade assistencial no que respeita à observação e avaliação de doentes com doença de Creutzfeldt-Jakob provável, pretendendo ilustrar a raridade da entidade e a variabilidade de apresentações clínicas. Permitiu comprovar o que outros autores teorizaram acerca da existência de uma fase prodrómica de doença pautada por sintomatologia inespecífica para a qual é necessária uma atenção particular de modo a identificar mais cedo os casos suspeitos.

A doença de Creutzfeldt-Jakob, na sua forma esporádica, reúne características típicas do ponto de vista clínico, eletroencefalográfico, imagiológico e de estudo de líquido que permitem o seu diagnóstico provável ainda que possam existir variabilidades nas apresentações para as quais devemos estar sensibilizados.

A observação precoce destes doentes é determinante para o seu correto diagnóstico e orientação futura uma vez que, apesar de no momento não existir terapêutica modificadora do curso da doença, é fundamental identificar os doentes e educar o próprio e a família

para o prognóstico inexoravelmente fatal a curto-médio prazo. ■

#### Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

AJM, JPG, MRS: Ideia do estudo.  
 AJM, AC: Desenho do estudo.  
 AJM, MM, RA, MCB: Recolha dos dados.  
 PG: Revisão dos estudos eletroencefalográficos.  
 AJM, AM, PG, JPG, AV: Análise dos dados.  
 AJM, RA, AC: Escrita do texto.  
 JPG, MRS: Revisão do texto.

#### 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 revista em 2013 e 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 as revised in 2013).

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

#### References / Referências

- Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol*. 1986;20:597-602. doi: 10.1002/ana.410200507.
- Sharma S, Mukherjee M, Kedage V, Muttigi MS, Rao A, Rao S. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease--a review. *Int J Neurosci*. 2009;119:1981-94. doi: 10.1080/00207450903139762.
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64:1586-91. doi: 10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132:2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191. Erratum in: *Brain*. 2012;135:1335.
- U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DH-CPP). [accessed oct 2021] Available at: <https://www.cdc.gov/ncezid/dhcpp/index.html>
- Serviço Nacional de Saúde. [consultado Out 2021] Disponível em: <http://www.chtmad.min-saude.pt/orgaos-de-gestao/caracterizacao-da-area-de-influenzia/>
- Instituto Nacional de Estatística. Censos 2021. [consultado Out 2021] Disponível em: [https://www.ine.pt/scripts/db\\_censos\\_2021.html](https://www.ine.pt/scripts/db_censos_2021.html)
- Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, et al. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med*. 2016;8:322ra9. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5169.
- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- Portal de Saúde Pública. Doença de Creutzfeldt-Jacob [consultado Out 2021] Disponível em: <http://portal.anmsp.pt/04-PrevencaoDoenca/DTDOmanual/inf.crtz.jacob.htm>
- [consultado Out 2021] Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/22530/1/Doencas%20de%20Declaração%20Obrigatória%202013-2016%2c%20Volume%20II%20-%20Regiões.pdf>
- Direção Geral da Saúde. Doenças de Declaração obrigatória: 2010 a 2013. [consultado Out 2021] Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2010-2013-volume-ii-pdf.aspx>
- Qi C, Zhang JT, Zhao W, Xing XW, Yu SY. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Analysis of 104 Cases. *Eur Neurol*. 2020;83:65-72. doi: 10.1159/000507189.
- Klug GM, Boyd A, Lewis V, Douglass SL, Argent R, Lee JS, et al; Australian National Creutzfeldt-Jakob Disease Registry. Creutzfeldt-Jakob disease: Australian surveillance update to December 2005. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2006;30:144-7.
- Holman RC, Khan AS, Kent J, Strine TW, Schonberger LB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1990: analysis of national mortality data. *Neuroepidemiology*. 1995;14:174-81.
- Ministério da Saúde. Tempos médios de espera. [consultado Out 2021] Disponível em: <http://tempos.min-saude.pt/#/instituicao/145>.
- Shi Q, Gao C, Zhou W, Zhang BY, Chen JM, et al. Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease in China from 2006 to 2007. *BMC Public Health*. 2008;18:8:360.
- Appleby BS, Appleby KK, Rabins PV. Does the presentation of Creutzfeldt-Jakob disease vary by age or presumed etiology? A meta-analysis of the past 10 years. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:428-35. doi: 10.1176/jnp.2007.19.4.428.
- Green AJ. Use of 14-3-3 in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Biochem Soc Trans*. 2002;30:382-6. doi: 10.1042/bst0300382.
- Fourier A, Dorey A, Perret-Liaudet A, Quadrio I. Detection of CSF 14-3-3 Protein in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients Using a New Automated Capillary Western Assay. *Mol Neurobiol*. 2018;55:3537-45. doi: 10.1007/s12035-017-0607-2.
- Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:935-51. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.007.
- Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39:E2. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328.
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Kallenberg K, Kretzschmar HA, Schulz-Schaeffer W, et al. Brain biopsy in patients with suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurosurg*. 2008;109:735-41. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0735.
- Levy SR, Chiappa KH, Burke CJ, Young RR. Early evolution and incidence of electroencephalographic abnormalities in



- Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol.* 1986;3:1-21. doi: 10.1097/00004691-198601000-00001.
25. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 2004;56:702-8. doi: 10.1002/ana.20261.
26. Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel Ket al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol.* 2000;48:323-9.
27. Glatzel M, Stoeck K, Seeger H, Lührs T, Aguzzi A. Human prion diseases: molecular and clinical aspects. *Arch Neurol.* 2005;62:545-52. doi: 10.1001/archneur.62.4.545..
28. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, Fujisawa H, Takenaka H, Ohgiya Y, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:560-6. doi: 10.2214/ajr.184.2.01840560.
29. Alvarez FJ, Bisbe J, Bisbe V, Dávalos A. Magnetic resonance imaging findings in pre-clinical Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Neurosci.* 2005;115:1219-25. doi: 10.1080/00207450590914491.
30. Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. *J Neuroimaging.* 2015;25:2-13. doi: 10.1111/jon.12098.
31. Fragoso DC, Gonçalves Filho AL, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2017;37:234-57. doi: 10.1148/rg.2017160075.
32. Mahale RR, Javali M, Mehta A, Sharma S, Acharya P, Srinivasa R. A study of clinical profile, radiological and electroencephalographic characteristics of suspected Creutzfeldt-Jakob disease in a tertiary care centre in South India. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6:39-50. doi: 10.4103/0976-3147.143189.
33. Na DL, Suh CK, Choi SH, Moon HS, Seo DW, Kim SE, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical-anatomic correlation. *Arch Neurol.* 1999;56:951-7. doi: 10.1001/archneur.56.8.951.
34. Ukisu R, Kushihashi T, Tanaka E, Baba M, Usui N, Fujisawa H, et al. Diffusion-weighted MR imaging of early-stage Creutzfeldt-Jakob disease: typical and atypical manifestations. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S191-204. doi: 10.1148/rg.26si065503..
35. European Centre for Disease Prevention and Control. European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EuroCJD) [consultado Out 2021] Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-work/disease-and-laboratory-networks/european-creutzfeldt-jakob-disease>
36. Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, D'Giano C, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in Argentina, 1997–2008. *Neuroepidemiology.* 2011;37:193-202. doi: 10.1159/000331907
37. Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. *J Epidemiol.* 2011;21:255-62. doi: 10.2188/jea.je20100085.

## ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

**Síndrome Radiológica Isolada em Idade Pediátrica: O Modelo Clínico Ideal para o Estudo da Remielinização?****Radiologically Isolated Syndrome in Pediatric Age: The Ideal Clinical Model for the Study of Remyelination?**Joana Silva <sup>1</sup>,  Ricardo Faustino <sup>2</sup>,  Filipe Palavra <sup>3,\*</sup>

1-Faculdade de Medicina / Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências / Universidade de Lisboa; Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches; Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Lisboa, Portugal

3-Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria, Hospital Pediátrico; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (ICBR); Centro Clínico e Académico de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/210032/2022>**Informações/Informations:**

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt);

Review Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Palavras-chave:**

Criança;  
Esclerose Múltipla;  
Ressonância Magnética.

**Keywords:**

Child;  
Magnetic Resonance Imaging;  
Multiple Sclerosis.

**\*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](mailto:fpalavra@fmed.uc.pt)

Recebido / Received: 2021-05-16

Aceite / Accepted: 2022-01-25

Publicado / Published: 2022-04-07

**Resumo**

A síndrome radiológica isolada (RIS) corresponde a uma situação clínica em que são identificadas em exames de imagem, nomeadamente de ressonância magnética, lesões de características desmielinizantes consideradas típicas de esclerose múltipla, sem que o indivíduo tenha tido, em algum momento, qualquer manifestação clínica a elas atribuível. Por este motivo, é a RIS habitualmente considerada como uma fase pré-sintomática da esclerose múltipla, o que a torna um alvo de investigação extremamente apetecível, no sentido de se modificar o risco de que se venha a desenvolver essa mesma doença. A RIS pode ser diagnosticada em idade pediátrica, mas são extremamente escassos os dados existentes sobre esta condição, de manifestação tão precoce na vida. Neste trabalho, far-se-á uma revisão narrativa sobre a RIS em idade pediátrica, refletindo-se criticamente sobre o benefício do seu estudo, particularmente para o (eventual) desenvolvimento de estratégias terapêuticas promotoras da remielinização e neuroproteção.

**Abstract**

Radiologically isolated syndrome (RIS) is a condition in which imagiological findings suggestive of demyelination, specifically multiple sclerosis, are seen in neurologically asymptomatic individuals. Hence, RIS is usually referred to as a pre-symptomatic stage of multiple sclerosis, making it an interesting research object, with the goal of modifying the risk of subsequent evolution to that demyelinating disease. RIS can be diagnosed in children and adolescents, but the data available on this condition for this age range is still scarce. This review on pediatric RIS focuses on the benefit of its research, specifically aiming at the eventual development of therapeutic interventions that, in the future, will eventually promote remyelination and neuroprotection.

## Introdução

A síndrome radiológica isolada (RIS, do inglês *radiologically isolated syndrome*) foi definida pela primeira vez por Darin Okuda *et al* em 2009, correspondendo a uma situação em que são encontradas, através de ressonância magnética (RM) realizada por qualquer outra causa, lesões típicas de esclerose múltipla (EM), na ausência de qualquer manifestação clínica associada à doença desmielinizante.<sup>1</sup> Desde a sua definição, esta condição tem sido estudada em adultos, apesar de não existirem, até ao momento, consensos sobre a sua gestão clínica. No entanto, é na população pediátrica que esta ausência de conhecimento robusto se agudiza.<sup>2,3</sup>

Verificou-se que em 36,1%-42% das crianças diagnosticadas com RIS ocorreu pelo menos um evento clínico num intervalo mediano de 2 anos,<sup>2,3</sup> demonstrando-se o elevado risco de evolução para EM. Estes achados revelam, consequentemente, a importância de caracterizar bem o diagnóstico de RIS na população pediátrica, a relação entre esta condição e a EM, os fatores de risco associados a esta conversão, a abordagem clínica após o diagnóstico e ainda a relação risco/benefício associada à implementação de terapêutica dirigida.

Por outro lado, a população de crianças com RIS surge como o grupo (teoricamente) ideal para o estudo dos mecanismos subjacentes à remielinização, pois é a população de indivíduos com lesões de natureza desmielinizante instaladas mais precocemente na vida e sem qualquer manifestação clínica associada, assumindo-se este aspecto como resultante do eventual sucesso dos mecanismos de neuroreparação fisiologicamente im-

plementados. A remielinização é um mecanismo espontâneo de regeneração da mielina que é tanto mais eficaz quanto menor for a idade do indivíduo.<sup>4</sup> Já foi demonstrado o seu benefício na prevenção da evolução da incapacidade em doentes com EM.<sup>5</sup> Todavia, não existe qualquer terapêutica aprovada que possa funcionar como promotora da sua ocorrência. Talvez possam os indivíduos com diagnóstico de RIS, particularmente em idade pediátrica, constituir um modelo biológico fulcral para o seu entendimento e para o estudo de estratégias que visem a sua otimização.

## Metodologia

Neste trabalho, far-se-á uma revisão narrativa e súmula da evidência que existe publicada sobre RIS em idade pediátrica. Para tal, efetuou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed® e Embase®, utilizando como palavras-chave “radiologically isolated syndrome”, “child” e “adolescent”. As referências bibliográficas indicadas por cada um dos trabalhos assim identificados foram também consultadas, sempre que oportuno.

## Crítérios de Diagnóstico de RIS

Tratando-se de uma condição em que não existem manifestações clínicas associadas, é importante que os critérios de diagnóstico tenham alta especificidade, de forma a evitar o sobrediagnóstico (gerador de ansiedade, particularmente no caso de doença em crianças, bem como de consumo de recursos desnecessários) e a utilização de terapêutica modificadora de doença sem indicação para tal.

**Tabela 1.** Critérios de DIS e DIT definidos pelo grupo MAGNIMS.<sup>9</sup>

<b>A disseminação no espaço (DIS) pode ser afirmada se estiverem envolvidas 2 das 5 seguintes áreas do sistema nervoso central:</b>
≥ 3 lesões periventriculares
≥ 1 lesão infratentorial
≥ 1 lesão na medula espinhal
≥ 1 lesão no nervo óptico*
≥ 1 lesão cortical ou justacortical
<b>A disseminação no tempo (DIT) pode ser afirmada se:</b>
Houver pelo menos 1 lesão nova em T2 e/ou 1 lesão com realce após administração de gadolínio num exame de imagem feito posteriormente, comparando com a RM basal, independentemente do <i>timing</i> em que é obtido o exame de seguimento
Houver presença simultânea de lesões assintomáticas com realce após administração de gadolínio e lesões não realçadas pelo contraste, em qualquer momento

\*Esta área lesional foi posteriormente desconsiderada, na revisão seguinte dos critérios de diagnóstico.

Os critérios de diagnóstico de RIS têm por base os critérios imagiológicos usados para diagnosticar EM, os critérios de McDonald. Estes foram pela primeira vez definidos em 2001<sup>6</sup> e foram já alvo de várias revisões – em 2005,<sup>7</sup> em 2010,<sup>8</sup> em 2016 pelo grupo *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis* (MAGNIMS)<sup>9</sup> e em 2017.<sup>10</sup> A RIS foi mencionada pela primeira vez na revisão do grupo MAGNIMS, não sendo considerada na de 2010 (em 2005 ainda nem sequer tinha sido definida a RIS). Apesar da ausência de recomendações específicas, o grupo MAGNIMS propôs que, em adultos, o diagnóstico de RIS seja feito com base nos critérios radiológicos de disseminação no espaço (*dissemination in space*, DIS) e no tempo (*dissemination in time*, DIT) da EM<sup>9</sup> (Tabela 1).

Efectivamente, comparando com os critérios contidos na revisão de 2010,<sup>8</sup> o grupo MAGNIMS apenas fez surgir de novo a possibilidade de considerar as lesões do nervo óptico na afirmação de DIS. Posteriormente, na revisão de 2017,<sup>10</sup> esta possibilidade voltou a ser retirada dos critérios, por se ter concluído que não tinha especificidade suficiente para o diagnóstico de EM.<sup>10</sup>

O grupo MAGNIMS considerou que, em crianças com mais de 11 anos de idade e sem uma apresentação sugestiva de encefalomielite aguda disseminada (ADEM), os critérios radiológicos de DIS e DIT deveriam ser os mesmos definidos para o adulto, segundo a revisão de 2010, sendo as suas propriedades epidemiológicas semelhantes, para o diagnóstico de EM.<sup>9</sup> Daqui se conclui que a definição de RIS em crianças deverá ser assumida de acordo com o estabelecido pelos critérios de McDonald 2010, associando-se alguns pormenores incluídos na definição inicial de Okuda: as lesões devem ser ovóides e bem delimitadas, deverão ter 3 ou mais mm de diâmetro e a sua distribuição não deve ser compatível com um padrão vascular.<sup>1</sup>

Foi nestes aspetos que se baseou Makhani *et al*, em 2017, para testar pela primeira vez o diagnóstico de RIS numa coorte de 38 crianças.<sup>2</sup> Em 2019, o mesmo grupo realizou um estudo com o objetivo de comparar a eficácia, enquanto preditores de um primeiro evento clínico, dos critérios de RM de DIS de McDonald de 2005 e do grupo MAGNIMS de 2016, ambos de forma isolada e em associação à presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>3</sup> Concluiu-se que a presença de bandas oligoclonais no LCR aumentava a especificidade de ambos os critérios de DIS. A especificidade

era superior quando utilizados os critérios de McDonald de 2005 associados à presença de bandas oligoclonais (83,3%). Apesar deste aumento de especificidade obtido pela adição do estudo do LCR, a discriminação entre crianças que, posteriormente, desenvolveram ou não manifestações clínicas compatíveis com EM foi reduzida, sugerindo a necessidade de se estudarem mais marcadores.<sup>3</sup> Ainda assim, este estudo enfatiza a relevância da avaliação do LCR no âmbito da caracterização de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, o que acabou por ser reconhecido pelo painel de peritos que efetuou a revisão de 2017 dos critérios diagnósticos de EM – a deteção de bandas oligoclonais passou a ser considerada critério de DIT.<sup>10</sup>

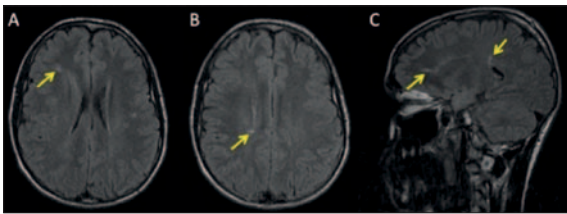
## Epidemiologia

Tratando-se de uma condição em que são identificadas lesões na RM sem que haja tradução clínica associada, os achados imagiológicos que definem a RIS são incidentais. Com o uso cada vez mais frequente deste exame de imagem, nomeadamente em crianças, têm sido reportados mais achados compatíveis com o diagnóstico de RIS, sendo as queixas de cefaleia as que motivam mais pedidos de exames.<sup>11</sup>

Uma metanálise realizada em 2019, que incluiu 7 estudos, sendo incluído um total de 5938 indivíduos saudáveis até aos 21 anos, identificou achados incidentais em 16,4% dos casos, estando hiperintensidades de sinal da substância branca presentes em 1,9% dessas RM.<sup>12</sup> É importante referir que o significado clínico destas hiperintensidades não foi detalhado, pelo que podem corresponder a outras alterações que não lesões desmielinizantes, sugerindo que a prevalência destas últimas seja ainda menor. Num dos estudos incluídos nesta metanálise, que incluiu crianças entre os 9 e os 12 anos, apenas uma das 3966 crianças (0,03%) apresentou lesões compatíveis com o diagnóstico de RIS.<sup>13</sup>

Até à data, apenas dois estudos de coorte retrospectivos de crianças com RIS foram realizados, havendo sobreposição de ambas as coortes.<sup>2,3</sup> O último, que identificou crianças com RIS num período de 22 anos, em 22 centros especializados no acompanhamento de doentes com EM, incluiu 62 crianças com o diagnóstico,<sup>3</sup> o que sugere que se trata de uma condição muito rara nesta faixa etária. No estudo de 2017, verificou-se que 71% das crianças incluídas eram do sexo feminino e que a mediana da idade em que foi feita a primeira RM que permitiu o diagnóstico foi

de 15,4 anos.<sup>2</sup> Em Portugal, não existe qualquer estudo epidemiológico sobre a prevalência da RIS, tanto em adultos como em crianças. Ainda assim, o Hospital Pediátrico de Coimbra é o único centro português a contribuir com um caso para os estudos de Makhani *et al*,<sup>2,3</sup> integrando o Consórcio Internacional para o Estudo da RIS. A **Fig. 1** corresponde ao resultado do estudo de imagem que conduziu a esse diagnóstico.



**Figura 1.** Imagens de RM crânio-encefálica de um adolescente de 17 anos de idade, a quem foi feito o diagnóstico de RIS. O estudo de imagem foi solicitado no âmbito da investigação etiológica de uma perturbação hipercinética do movimento, sugestiva do diagnóstico de tiques motores. O estudo T2 FLAIR axial (A e B) e sagital (C) permite a identificação de lesões periventriculares típicas de EM (setas).

### Diagnóstico Diferencial

Apesar de não haver manifestações clínicas atribuíveis às lesões que permitem o diagnóstico de RIS, os doentes em que estes achados incidentais foram encontrados fizeram, na maioria dos casos, uma RM por apresentarem algum tipo de sintomatologia neurológica.<sup>14</sup> Poderá, assim, ser colocada a hipótese de haver outro diagnóstico responsável pelos achados imagiológicos em determinados doentes, bem como que algumas crianças com RIS possam ter tido apenas um evento imunológico subclínico isolado.<sup>15</sup> A definição (ou não) de uma manifestação clínica associada às próprias lesões de natureza desmielinizante será o maior desafio do diagnóstico diferencial da RIS, também em crianças – se existirem manifestações clínicas, poder-se-á assumir o diagnóstico de uma síndrome clínica isolada (CIS, do inglês *clinically isolated syndrome*), se não for possível a afirmação de DIS e DIT para EM.

Em adultos, a causa mais frequente para a obtenção da RM foi a cefaleia, sendo responsável pela indicação em cerca de 50% dos casos. Entre outras não tão comuns encontram-se o traumatismo de crânio, distúrbios psiquiátricos, distúrbios endocrinológicos e epilepsia.<sup>14</sup> Já num estudo de coorte que incluiu 38 crianças, as cefaleias foram responsáveis por 53% das indicações (20 casos) para realização da RM, seguidas por crises epiléticas (4 casos), depressão (2 casos) e concussão cerebral

(2 casos).<sup>2</sup> Não se especificando o diagnóstico preciso da cefaleia, é de notar que a enxaqueca pode associar-se à presença de hiperintensidades de sinal em T2 na substância branca cerebral, na RM,<sup>16</sup> mesmo em crianças.

Nos últimos anos, tem ganho algum protagonismo o conceito de “pródromo” de EM, referindo-se precisamente a um conjunto de sinais, sintomas ou outras manifestações que antecedem a apresentação clinicamente definitiva da doença.<sup>17</sup> Ainda assim, apesar de o conceito ter sido introduzido no léxico médico, não existe um consenso sobre que tipo de sintomas incluir nesta mesma fase, nem mesmo na definição da sua duração.<sup>17,18</sup> Uma revisão sistemática recentemente publicada considera as queixas ansiosas, depressivas, de disfunção cognitiva e mesmo a enxaqueca como sendo muito prevalentes na fase prodrómica da EM.<sup>19</sup> Estes dados devem ser lidos com cautela, não implicando naturalmente qualquer relação de causalidade entre os referidos sinais e sintomas e o diagnóstico de EM. Esta afirmação é ainda mais relevante quando se considera a idade pediátrica, pois não existe especificamente para esta faixa etária qualquer evidência que permita suportar a caracterização de um verdadeiro pródromo. A RIS surge neste contexto com um potencial interesse adicional: o de biomarcador desta mesma fase prodrómica.<sup>17</sup> Objetivando-se nos estudos de imagem do sistema nervoso a presença de lesões clinicamente silenciosas, não há como refutar a existência de desmielinização precoce, assintomática e, neste sentido, prodrómica. Ainda assim, haverá que aprofundar seriamente o estudo da RIS, para se perceber quando, como e quanto poderá antecipar o diagnóstico de EM.<sup>18</sup>

### Evolução da RIS e Conversão para EM

A importância de identificar crianças com RIS assenta, sobretudo, na possibilidade de evolução para EM. Até ao momento, depois de estabelecido o diagnóstico não existe forma de prever se as crianças irão evoluir radiológica ou clinicamente para uma doença definitiva. Por essa razão, é fundamental perceber que grupo de crianças apresenta maior risco de conversão para EM.

O estudo retrospectivo de Makhani *et al*, realizado em 2017, identificou evolução radiológica em 23 crianças (61%), numa mediana de 1,1 anos desde a primeira RM, que conduziu ao diagnóstico de RIS. Verificou-se evolução para um primeiro evento clínico compatível com desmielinização do SNC em 16 crianças (42%),

numa mediana de 2,0 anos.<sup>2</sup> Já no estudo de 2019, realizado pelos mesmos autores, tendo sido expandida a coorte para 61 crianças, verificou-se evolução para um primeiro evento clínico numa menor percentagem de casos (36,1%, ou seja, em 22 crianças), numa mediana de tempo também inferior, de 1,7 anos desde a RM inicial.<sup>3</sup> É importante notar que ambos os estudos são de natureza retrospectiva, incluindo crianças acompanhadas em centros especializados de EM, pelo que o risco de subsequente desenvolvimento de eventos clínicos pode estar sobrestimado.

Verificou-se ainda que constituíam fatores de risco para evolução clínica a presença de lesões na medula espinhal, na RM, bem como a presença de bandas oligoclonais ( $\geq 2$ ) de IgG no LCR. Pelo contrário, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no risco de evolução radiológica ou clínica com base na idade, sexo, raça, motivo de realização de RM, utilização dos critérios de 2005, presença de lesões que realçam com gadolínio, presença de lesões em locais típicos de EM ou níveis séricos de 25-hidroxivitamina D.<sup>2</sup> Em 2020, Makhani *et al*, com uma coorte de 89 crianças, concluiu que idade mais avançada aquando da realização da primeira RM está associada a risco aumentado de um evento clínico compatível com desmielinização do sistema nervoso central, particularmente para crianças com 13 anos ou mais, em comparação com crianças com idade inferior.<sup>20</sup>

## Abordagem

Ainda não foi definido qualquer algoritmo para a abordagem sistemática de crianças com RIS. Uma vez que os estudos de coorte publicados até agora foram todos de natureza retrospectiva, as técnicas de imagem e o momento temporal em que devem ser aplicadas não foram ainda padronizados.<sup>2,3</sup>

A importância de definir um algoritmo para o acompanhamento destas crianças assenta sobretudo na possibilidade de dirigir a conduta com base no risco de evolução clínica de cada criança individualmente, por um lado evitando ansiedade desnecessária e, por outro, diminuindo a probabilidade de que se possa perder a melhor janela de oportunidade para a introdução de uma terapêutica. O ideal seria conseguir identificar que crianças têm um risco reduzido de evolução clínica (necessariamente para EM), mantendo-as num regime expectante. Pelo contrário, crianças que apresentassem um maior

risco, seriam acompanhadas num regime mais rigoroso e assíduo, de forma a identificar precocemente fatores de risco que justificassem uma intervenção (terapêutica ou com recursos a outros exames complementares) precoce.

Em adultos, foram já sugeridos algoritmos de abordagem da RIS.<sup>14,16,21</sup> Em 2010, Sellner *et al* propuseram um algoritmo que dividia a intervenção em dois cursos: o primeiro, “wait”, para doentes de menor risco, em que se espera que ocorra um evento clínico, sem qualquer consulta ou exame de seguimento, crendo que o tratamento imunomodulador iniciado após o primeiro evento é suficiente; e o segundo, “follow”, para doentes de risco mais elevado, em que são realizados, após 6 e 24 meses, RM de seguimento, comprovando-se ou não a existência de DIT. No caso desta ocorrer, é sugerido o estudo do LCR para orientar o início do tratamento farmacológico.<sup>16</sup> Já em 2018, um estudo sul-americano, que comparou dados colhidos nos Estados Unidos da América e na Europa, concluiu que 80%-94% dos neurologistas que acompanham doentes com RIS e que participaram nos estudos concordavam com a realização de punção lombar (PL) e análise da presença de bandas oligoclonais no LCR logo aquando do diagnóstico.<sup>21</sup>

No caso das crianças, o estudo com maior dimensão publicado até ao momento refere que a primeira manifestação clínica ocorreu numa mediana de 1,7 anos após o diagnóstico de RIS.<sup>3</sup> Este estudo não apresentou o tempo decorrido entre a obtenção da primeira RM e o momento da evolução radiológica, mas o estudo que o mesmo grupo de autores realizou 2 anos antes, com uma coorte menor, revelou que a evolução radiológica ocorreu após uma mediana de 1,1 anos.<sup>2</sup> Com base nesta informação, ressalta a necessidade de equacionar a antecipação da obtenção dos exames de imagem de controlo, em crianças e adolescentes, tendo em consideração a proposta de Sellner *et al*.<sup>16</sup> Em idade pediátrica, as evoluções radiológica e clínica parecem ser mais precoces.<sup>2,3,16</sup>

Tendo sido já estabelecida uma relação de risco entre 3 variáveis – presença de  $\geq 2$  bandas oligoclonais no LCR, presença de lesões na medula espinhal na RM e idade  $\geq 13$  anos – e a evolução para um primeiro evento clínico em crianças,<sup>2,3,20</sup> faz sentido que aquelas sejam incluídas na definição do curso clínico (“wait” ou “follow”) que se venha a considerar. Por isso, em idade pediátrica, a realização de uma PL é importante, particularmen-

te se estiverem presentes quaisquer outros dos fatores de risco citados. Ainda assim, é um gesto invasivo e não isento de riscos, sendo de extrema importância a auscultação da opinião da família e da criança sobre a estratégia a assumir. Para obviar estas dificuldades, encontra-se em período de recrutamento um ensaio clínico (NCT03979391) que pretende avaliar a qualidade diagnóstica do uso de lágrimas de crianças com RIS e CIS para pesquisa de bandas oligoclonais, como alternativa à realização da PL.<sup>22</sup>

## Tratamento

Não se recomenda a utilização de fármacos modificadores de doença (imunomoduladores ou imunossuppressores seletivos) na abordagem da RIS, tanto em adultos como em crianças e adolescentes.<sup>11,14,16,21</sup> Esta situação resulta do facto de não se atribuir às lesões identificadas qualquer manifestação clínica, mas foi já demonstrado que o tratamento precoce, após o primeiro evento clínico (ainda que sob a forma de CIS), atrasa a evolução para uma forma definitiva da doença (EM), seja pelo aumento da latência a um segundo surto, seja também pela redução da probabilidade de acumulação de novas lesões em RM.<sup>23</sup> É, pois, legítima a assumpção teórica de que a RIS corresponde a um estágio pré-clínico de EM e que poderia constituir-se como uma janela de oportunidade única para o controlo desta doença.<sup>15</sup> Isto é especialmente importante na população pediátrica, dado saber-se que, em comparação com adultos, as crianças com CIS apresentam uma maior taxa de conversão para EM, bem como menor tempo até à ocorrência desta conversão.<sup>24</sup>

A informação existente sobre a utilização de fármacos modificadores de doença em crianças com RIS é limitada. Num dos estudos conduzido por Makhani *et al*, verificou-se que cinco das 38 crianças foram tratadas com esse tipo de fármacos, nomeadamente com interferão-β1a, antes da ocorrência de qualquer evento clínico. Duas destas manifestaram os primeiros sintomas 3,4 meses e 10,1 anos após o início do tratamento, enquanto as restantes três se mantiveram assintomáticas após 1,7 a 15,3 anos.<sup>2</sup> Não é possível extrair qualquer conclusão robusta que relacione a utilização dos fármacos e a conversão a formas clinicamente definitivas de EM. Já se encontram a decorrer ensaios clínicos para avaliar a eficácia de dimefilumarato (estudo ARISE, NCT02739542) e teriflunomida (estudo TERIS; NCT03122652) na prevenção de um primeiro evento clínico em adultos com diagnóstico

de RIS,<sup>25,26</sup> mas nenhum em crianças. É compreensível que assim seja, pois, para além de extremamente rara nesta faixa etária, a RIS coloca um desafio adicional aos clínicos: a identificação de crianças ou adolescentes com um perfil de risco significativo de evolução para CIS e/ou EM, em que se justifiquem os efeitos adversos que são conhecidos e atribuíveis aos fármacos em causa, sendo que o tempo ideal de exposição não se encontra, de todo, esclarecido.<sup>11</sup>

Dado que o principal motivo de reserva relativamente à utilização de fármacos modificadores de doença em idade tão precoce é precisamente o perfil de segurança a longo prazo, é importante que seja ponderada, especialmente em crianças, a adoção de estilos de vida protetores. Em crianças com EM, já foi feita a associação entre maiores níveis séricos de vitamina D e uma diminuição em cerca de 34% na taxa de surtos, estando igualmente associados a este resultado o aumento do consumo de vegetais e a prática de exercício físico.<sup>27</sup> Existem, assim, relatos de suplementação com vitamina D em indivíduos com RIS,<sup>28</sup> embora tal procedimento careça de estudos dirigidos e recomendações formais.

## RIS: O Modelo Biológico Ideal para o Estudo da Remielinização?

### Remielinização na EM

Nos últimos anos, as terapêuticas desenvolvidas para tratamento da EM têm-se focado no controlo dos mecanismos inflamatórios e autoimunes conhecidos, de forma a minimizar a atividade da doença e, consequentemente, diminuir a probabilidade de ocorrência de surtos e de progressão da incapacidade. A procura de formas de intervenção terapêutica mais eficazes a longo prazo tem sido desafiante.<sup>5</sup> Com base na evidência de que a remielinização confere, de facto, neuroproteção em humanos, através de estudos anatomopatológicos *post-mortem* e estudos de imagem *in vivo* (técnicas avançadas de RM e de imagem molecular com tomografia por emissão de positrões [PET], utilizando, por exemplo, marcadores de neuroinflamação e ativação microglial, como o [<sup>11</sup>C]--(R)-PK11195),<sup>5</sup> faz sentido considerar a promoção da remielinização endógena como uma opção terapêutica. Todavia, a identificação de alvos moleculares para estimulação das vias promotoras da remielinização permanece um desafio enorme, sendo ainda necessário um estudo aprofundado dos mecanismos que a permitem.

As células precursoras de oligodendrócitos (OPC's)

têm a capacidade de migrar para zonas desmielinizadas e aí transformarem-se em oligodendrócitos maduros, capazes de produzir mielina. Recentemente, estudos demonstraram que também os oligodendrócitos maduros que sobrevivem à lesão têm participação ativa no processo de remielinização.<sup>5,29,30</sup> Para além da linhagem oligodendrocítica, também células com propriedades imunoinflamatórias, como as da microglia e astrócitos, intervêm na remielinização, pelas suas funções regenerativas, promovendo um microambiente favorável ao depósito de mielina recém-formada. As células da microglia, por exemplo, têm capacidade para a fagocitose de detritos de mielina danificada, processo que é fundamental para o correto enrolamento da mielina recém-formada; os astrócitos, por sua vez, produzem fatores de crescimento que promovem o recrutamento e diferenciação das OPC's.<sup>5,29,30</sup> Por fim, as próprias células nervosas, tendo por base as evidências de que a estimulação de atividade neuronal promove a mielinização em mamíferos, aparentam ter também um papel ativo na promoção da remielinização.<sup>5</sup>

### Remielinização, Idade e RIS

A eficiência da remielinização diminui com a idade.<sup>4</sup> Esta diminuição pode dever-se ao envelhecimento e consequente perda de propriedades plásticas de qualquer uma das células envolvidas neste processo, das OPC's à microglia, passando pelos neurónios e pelos astrócitos. Alguns estudos tentaram já identificar esses mecanismos e são apontados vários: aumento do atraso da colonização das lesões por OPC's, atraso da diferenciação destas células, atraso na regulação da expressão de fatores de crescimento pró-remielinizantes, supressão insuficiente dos inibidores da diferenciação de OPC's, diminuição da *clearance* de detritos de mielina e aumento da rigidez do tecido em que se encontram os oligodendrócitos.<sup>4,31</sup>

Em crianças com EM já foi demonstrado, através de uma técnica avançada de RM – transferência de magnetização –, que a capacidade de remielinização é tanto maior quanto menor a idade.<sup>31</sup> Brown *et al* colocam a possibilidade de os doentes que desenvolvem EM em idade pediátrica reterem fatores de crescimento promotores de remielinização até mais tarde, justificando assim o maior tempo de latência entre o diagnóstico e a evolução para maior incapacidade neste grupo, em relação a doentes que são diagnosticados quando adultos.<sup>31</sup> Se a RIS for assumida como a fase pré-clínica da EM, faz sentido considerá-la um período da doença em que a remielinização é rápida

e eficaz o suficiente para suprimir o aparecimento de manifestações clínicas. Sendo as lesões desmielinizantes que definem a RIS o evento desta natureza que mais precocemente surge na vida, é nas crianças que tal assume a máxima precocidade, que se cruza também com a máxima capacidade de reparação e remielinização. As crianças com RIS podem, assim, ser perspetivadas como o modelo biológico ideal para o estudo da capacidade de regeneração da mielina do sistema nervoso central.

A realização de estudos prospetivos de neuroreparação nestas crianças, usando métodos não invasivos, é um desiderato de imenso valor clínico. Todavia, a raridade da RIS nesta faixa etária, associada a alguma dificuldade metodológica existente para o estudo da remielinização tornam difícil o avanço desta área do conhecimento em ambiente clínico. Estudos colaborativos e de abrangência internacional serão necessários para ultrapassar estas dificuldades. Mas, apesar delas, os dados que desses eventuais estudos poderão surgir terão, seguramente, um impacto muito significativo na abordagem terapêutica de doenças primariamente desmielinizantes do sistema nervoso central, em qualquer idade.

### Conclusão

O diagnóstico de RIS, particularmente em idade pediátrica, tem subjacente alguma incerteza. São várias as perguntas de investigação que se podem gerar em torno desta que é a forma de desmielinização do sistema nervoso central que mais precocemente acomete qualquer indivíduo. E todas elas carecem de uma resposta contundente e abrangente. Por isso, a promoção do estudo da RIS em crianças e adolescentes é fulcral, tanto mais que pode esta situação ajudar a clarificar a biologia da remielinização e a sua (aparente) eficácia em idade pediátrica. Em relação a este aspeto, existem imensas perguntas por responder. O futuro trará certamente respostas. ■

#### Contribuição dos autores

JS: desenho e execução do estudo, elaboração do manuscrito.

RF: revisão do manuscrito.

FP: desenho e execução do estudo, revisão do manuscrito.

#### Authors' contribution

JS: study design and execution, manuscript elaboration.

RF: manuscript review.

FP: study design and execution, manuscript review.



**Responsabilidades Éticas**

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa 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**

- Okuda DT, Mowry EM, Behestian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental mri anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72:800-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.
- Makhani N, Lebrun C, Siva A, Brassat D, Carra Dallièrè C, De Seze J, et al. Radiologically isolated syndrome in children: clinical and radiologic outcomes. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflamm*. 2017;4:e395. doi: 10.1212/NXI.0000000000000395.
- Makhani N, Lebrun C, Siva A, Narula S, Wassmer E, Brassat D, et al. Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5:2055217319836664. doi: 10.1177/2055217319836664.
- Neumann B, Segel M, Chalut KJ, Franklin RJM. Remyelination and ageing: reversing the ravages of time. *Mult Scler*. 2019;25:1835-41. doi: 10.1177/1352458519884006.
- Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol*. 2020;19:678-88. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30140-X.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121-7. doi: 10.1002/ana.1032.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005; 58:840-6. doi: 10.1002/ana.20703.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, de Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15:292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Wilbur C, Yeh EA. Radiologically isolated syndrome in children: Current knowledge and future directions. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:79-84. doi: 10.1016/j.msard.2018.06.010.
- Dangouloff-Ros V, Roux CJ, Boulouis G, Levy R, Nicolas N, Lozach C, et al. Incidental brain MRI findings in children: A systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol*. 2019;40:1818-23. doi: 10.3174/ajnr.A6281.
- Jansen PR, Dremmen M, van den Berg A. Incidental Findings on Brain Imaging in the General Pediatric Population. *N Engl J Med*. 2017;377:1593-5. doi: 10.1056/NEJMc1710724.
- Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome - Incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler J*. 2013;19:271-80. doi: 10.1177/1352458512451943.
- Makhani N. The Radiologically Isolated Syndrome: An Opportunity to Prevent Multiple Sclerosis in Children. *Pediatr Neurol*. 2018;85:13-5. doi: 10.1016/j.pediatrneuro.2018.05.009.
- Sellner J, Schirmer L, Hemmer B, Mühlau M. The radiologically isolated syndrome: Take action when the unexpected is uncovered? *J Neurol*. 2010;257:1602-11. doi: 10.1007/s00415-010-5601-9.
- Makhani N, Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:515-21. doi: 10.1038/s41582-021-00519-3.
- Tremlett H, Marrie RA. The multiple sclerosis prodrome: Emerging evidence, challenges, and opportunities. *Mult Scler*. 2021; 27:6-12. doi: 10.1177/1352458520914844.
- Yusuf FLA, Ng BC, Wijnands JMA, Kingwell E, Marrie RA, Tremlett H. A systematic review of morbidities suggestive of the multiple sclerosis prodrome. *Expert Rev Neurother*. 2020; 20:799-819. doi: 10.1080/14737175.2020.1746645.
- Makhani N, Lebrun-Frenay C, Siva A, Wassmer E, Narula S, Mar S, et al. Older Age Is Associated with a First Clinical Demyelinating Event in Children with the Radiologically Isolated Syndrome (2671). *Neurology*. 2020;94:2671.
- Carnero-Contentti E, Pettinicchi JP, Caride A, López PA. Decision-making on radiologically isolated syndrome among Argentinean neurologists: A survey based on clinical experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:61-4. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.030.
- Isoelectric Focusing of Tears in Children With Radiologically Isolated or Clinically Isolated Syndrome (OBIT). [consultado Maio 2021] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979391>
- Forster M, Graf J, Mares J, Aktas O, Hartung HP, Kremer D. Drug Treatment of Clinically Isolated Syndrome. *CNS Drugs*. 2019;33:659-76. doi: 10.1007/s40263-019-00647-x.
- de Vries RMV, van Pelt ED, Mescheriakova JY, Wong YYM, Ketelslegers IA, Siepman TAM, et al. Disease course after clinically isolated syndrome in children versus adults: a prospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2017;24:315-21. doi: 10.1111/ene.13196.
- Assessment of Tecfidera® in Radiologically Isolated Syndrome (RIS) (ARISE). [consultado Maio 2021] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02739542>.
- Randomized, Double-blinded Study of Treatment: Teriflunomide in Radiologically Isolated Syndrome (TERIS). [consultado Maio 2021] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122652>.
- Brenton JN, Kammeyer R, Gluck L, Schreiner T, Makhani N. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts. *Semin Neurol*. 2020;40:192-200. doi: 10.1055/s-0040-1703000.
- Makhani N. Treatment Considerations in the Radiologically Isolated Syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22:3. doi: 10.1007/s11940-020-0608-8.
- Baaklini CS, Rawji KS, Duncan GJ, Ho MFS, Plemel JR. Central Nervous System Remyelination: Roles of Glia and Innate Immune Cells. *Front Mol Neurosci*. 2019;12:225. doi: 10.3389/fnmol.2019.00225.
- Franklin RJM, Frisén J, Lyons DA. Revisiting remyelination: Towards a consensus on the regeneration of CNS myelin. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;S1084-9521(20)30157-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.09.009.
- Brown RA, Narayanan S, Banwell B, Arnold DL, Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Magnetization transfer ratio recovery in new lesions decreases during adolescence in pediatric-onset multiple sclerosis patients. *Neuroimage Clin*. 2014;6:237-42. doi: 10.1016/j.nicl.2014.09.003.

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

# Peri-Lead Edema After Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease: A Management Challenge

## Edema Peri-Eléctrodo Após Estimulação Cerebral Profunda na Doença de Parkinson: Um Desafio Diagnóstico e Terapêutico

 Inês Antunes Cunha <sup>1,\*</sup>,  Inês Carvalho <sup>1</sup>,  Cristiana Silva <sup>1</sup>,  Pedro Monteiro <sup>2</sup>,  Ricardo Pereira <sup>2</sup>,  Fradique Moreira <sup>1</sup>

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

2-Serviço de Neurocirurgia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210068/2022>

### Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Keywords:

Brain Edema;  
Deep Brain Stimulation/  
adverse effects;  
Parkinson Disease/therapy;  
Postoperative Complications.

### Palavras-chave:

Complicações Pós-Operatórias;  
Edema Cerebral;  
Estimulação Cerebral  
Profunda/efeitos adversos;  
Doença de Parkinson/  
tratamento.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Inês Antunes Cunha  
Centro Hospitalar e  
Universitário de Coimbra,  
Serviço de Neurologia,  
Praceta Prof. Mota Pinto,  
3000-075, Coimbra, Portugal  
[ines.antcunha@gmail.com](mailto:ines.antcunha@gmail.com)

Recebido / Received: 2021-11-03

Aceite / Accepted: 2022-01-10

Ahead of Print: 2022-01-20

Publicado / Published: 2022-04-07

### Abstract

Deep brain stimulation (DBS) is a well-established surgical treatment for Parkinson's disease. Peri-lead edema (PLE) is a poorly understood complication of DBS. We hereby report three cases of unilateral PLE after bilateral subthalamic nucleus (STN)-DBS and discuss its diagnosis and management.

Patient 1 reported a new-onset headache one month after his surgical procedure. Antibiotic treatment was administered. His complaint resolved two days later. Patient 2 presented in an acute confusional state on the seventh post-operative day. He was treated with corticosteroid. Within a few days clear clinical improvement was seen. Patient 3 developed PLE 56 hours postoperatively. He remained asymptomatic and the edema improved completely without any treatment. Two patients showed an abrupt change in impedance evaluation.

PLE is an underestimated complication of DBS. It is clinically heterogeneous and its management is still lacking. Impedance evaluation can help in its early recognition, avoiding unnecessary medical or surgical procedures.

### Resumo

A estimulação cerebral profunda (ECP) é uma modalidade terapêutica eficaz na doença de Parkinson, sendo o edema peri-eléctrodo (EPE) uma complicação pouco compreendida desta terapêutica. Reportamos três casos submetidos a cirurgia de ECP bilateral no núcleo subtalâmico, que desenvolveram EPE unilateral.

O doente 1 apresentou-se com um quadro de cefaleia um mês após a cirurgia. Foi tratado com antibioterapia, melhorando clinicamente após dois dias. O doente 2 apresentou um estado confusional agudo no sétimo dia após cirurgia. Iniciou corticoterapia e os sintomas desapareceram alguns dias depois. O doente 3 mostrou um EPE 56 horas após cirurgia. Permaneceu assintomático e o EPE desapareceu sem tratamento instituído. Em dois doentes, a avaliação das impedâncias encontrava-se alterada.

O EPE é uma complicação clinicamente heterogénea, cuja frequência, abordagem e tratamento permanecem desconhecidos. A avaliação das impedâncias poderá ajudar no seu reconhecimento, impedindo procedimentos terapêuticos desnecessários.

## Introduction

Deep brain stimulation (DBS) is an increasingly applied, well-established surgery in patients with movement disorders including Parkinson's disease (PD).<sup>1,2</sup> Despite the significant benefits of this therapeutic modality, it is not free of surgical complications.<sup>3,4</sup> The most common complications include device-related failures, skin-erosions, infections and hemorrhage. Recently, peri-lead edema (PLE) has been recognized as a rare complication of DBS,<sup>1,2,4-6</sup> which can pose a diagnostic and management challenge.

## Case Reports

We hereby report three new cases of patients who underwent bilateral subthalamic nucleus (STN)-DBS with micro-electrode recording (MER), intraoperative macrostimulation and implanted with Medtronic™ 3389 electrodes.

### Case 1

A 47-year-old male with PD since his second decade of life underwent bilateral STN-DBS. The surgical procedure was uneventful. The postoperative head computed tomography (CT) scan (4 days after surgery) showed good placement of the electrodes and no abnormalities. One month later, the patient presented to the emergency room complaining of a new-onset headache. He described a bilateral frontal headache that would not go away with prescribed pain medications. Neurological exam confirmed good response to DBS and no other neurological signs were identified. Head CT scan revealed a right PLE (**Fig. 1A**). As he initially refused lumbar puncture, he was commenced on cefradine. All infective workup was subsequently negative. His symptoms subsided after two days and did not recur. A follow-up CT showed improvement of the edema 14 months after symptom onset (**Fig. 1B**).

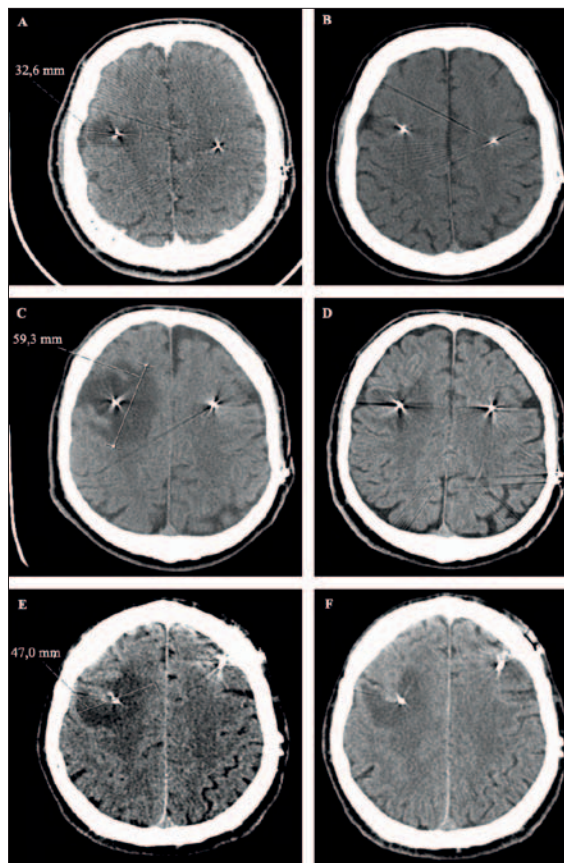
### Case 2

A 61-year-old man with advanced PD, which started 11 years earlier, underwent bilateral STN-DBS. During the surgical procedure, a second cannula passage was performed to correct its deviation. The control head CT scan, on the 2<sup>nd</sup> postoperative day, was normal. Seven days later, he developed an acute confusion state. Neurological examination revealed only mild confusion, with no changes in clinical response to DBS. The impedance evaluation was lower in the right electrode (396Ω vs 834Ω). Head CT scan revealed a significant right PLE (**Fig. 1C**). He was given a low dose of dexamethasone (2 mg for 5

days, 1 mg for 3 days, then 0.5 mg for 3 days). Symptom recovery took 5 days. Follow-up CT scan demonstrated improvement of edema 15 days after symptom onset (**Fig. 1D**). No further events were observed.

### Case 3

A 60-year-old male with PD, which started a decade earlier, underwent bilateral STN-DBS. There were no intraoperative complications. During clinical evaluation after his surgical procedure, the impedance measurement was clearly asymmetric, showing marked decreased in the right electrode (550Ω vs 1709Ω). Head CT scan 56 hours postoperatively demonstrated a right PLE (**Fig. 1E**). Edema was still visible in a follow-up CT



**Figure 1.** Neuroimaging findings. A. Brain CT scan with contrast one month after DBS of Patient 1 showing right cortical and subcortical hypointensity around the right electrode. B. Follow-up CT scan without contrast of Patient 1 showing dramatic improvement 14 months after symptom onset. C. Brain CT scan with contrast 7 days after DBS of Patient 2 showing right cortical and subcortical hypointensity around the right electrode. D. Follow-up CT scan without contrast of Patient 2 showing improvement 15 days after edema appearance. E. Brain CT scan with contrast 56 hours after DBS of Patient 3 showing bilateral cortical and subcortical hypointensity around the right electrode. F. Follow-up CT scan with no contrast of Patient 3 showing that edema is still visible 16 days later.

CT: cerebral tomography; DBS: deep brain stimulation.

**Table 1.** Demographic, clinical, radiological and treatment details of all three patients with peri-electrode edema.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sex	M	M	M
Age, y	47	61	60
Disease	PD	PD	PD
Disease duration, y	29	11	10
Medical history	-	Hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, benign prostatic hyperplasia	Recurrent urinary tract infections
UPDRS part III score before surgery	24 (on) 57 (off)	14 (on) 55 (off)	32 (on) 60 (off)
Procedure	Awake	Awake	Awake
Lead target	STN	STN	STN
MER *, no. tracks	R:3/L:3	R:3/L:3	R:3/L:4
Macrostimulation, no. tracks (no. tested positions)	R:3(2)/L:3(2)	R:3(2)/L:3(3)	R:3(3)/L:4(3)
Leads †	2	2	2
Lead model	Lead 3389, Medtronic	Lead 3389, Medtronic	Lead 3389, Medtronic
Order of implantation	L → R	R → L	R → L
No. total of brain penetrations	R: SP / L: SP	R: DP / L: SP	R: SP / L: DP
Subclavicular IPG	Activa RC, Medtronic	Activa RC, Medtronic	Activa RC, Medtronic
Normal postoperative CT	4 days	1 day	-
Edema appearance	30 days	7 days	56 hours
Symptoms at onset	Headache	Confusion	-
Laterality of PLE	R	R	R
Largest diameter of edema (mm)	32,6	59,3	47,0
Location	Cortical and subcortical	Cortical and subcortical	Cortical and subcortical
Stimulation at edema onset	ON	ON	OFF
Intervention	AB (ceftridine 1000 mg twice a day)	Steroids (dexamethasone 2 mg for 5 days, 1 mg for 3 days then 0.5 mg for 3 days)	Conservative
Recovery FU symptoms/imaging (days)	2/420	5/15	-/n.a.
FU	5 years and 7 months	3 months	2 months

\* During MER, three microelectrodes (anterior, central and lateral) were introduced simultaneously, except in Patient 3, in whom four microelectrodes (anterior, central, lateral and posterior) were performed.

† During surgical procedure, bilateral leads were implanted in one operation. All operations were performed by the same neurosurgeon (RP).

AB, antibiotics; CT, computerized tomography; DP, double passage; FU, follow-up; IPG, implantable pulse generator; L, left; M, male; MER, micro-electrode recording; n.a., not applicable; no, number; PD, Parkinson's disease; PLE, Peri-lead edema; R, right; SP, single passage; STN, subthalamic nucleus; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; y, years

scan 16 days later (**Fig. 1F**). He remained asymptomatic and no treatments were given.

All 3 patients maintained good response to DBS (videos in Appendix). Patient 1 was the first reported case in our center, followed subsequently by patients 2 and 3. The detailed clinical features, surgical procedure and

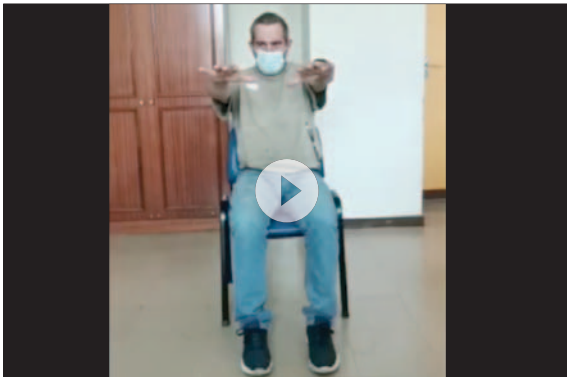
management of the patients are depicted in **Table 1**.

## Discussion

Although the presentation of all patients differed in some aspect (time of onset, clinical symptomatology), the CT scan appearance, transient nature and benign course

point towards an identical pathological process. PLE, as reported in previous studies,<sup>2,4,5,7</sup> occurs in the absence of hemorrhage, ischemia or infection in patients who initially did very well and had unremarkable brain imaging immediately following lead implantation. It has been recognized as a rare complication of DBS, although true incidence may be underestimated due to asymptomatic presentation, type of brain imaging performed and also because of the lack of routine brain scans in DBS patients.<sup>2,4,7,8</sup>

Similarly to the cases described in the literature,<sup>2,4</sup> the symptom onset range from the early to late post-operative period, mostly within the first 3 months after surgical procedure. Not all patients are symptomatic (Patient 3). Symptoms can be mild and non-specific, including headache (Patient 1), confusional state (Patient 2), seizures, new neurological deficits or worsening pre-existing PD signs.<sup>2,6</sup> A recent prospective MRI-study<sup>4</sup> found no correlation between edema volume and the presence of confusional state, which was more likely related to older age. Interestingly, our Patients 2 and 3 were the same age at the time of surgery and the clinical picture seemed to be more related to edema volume (Fig.s 1C and 1E).



Video A. Clinical follow-up of patient 1.



Video B. Clinical follow-up of patient 2.



Video C. Clinical follow-up of patient 3.

Why PLE occurs in a subset of patients is still obscure. Considerations include possible blood-brain barrier (BBB) disruption secondary to mechanical trauma or micro-hemorrhages along the electrode, CSF tracking along the electrode, immune reaction, or predisposition.<sup>2,4,5</sup> No common patient-related factor, including disease duration and medical history, was identified in our patients. Because patients can often develop unilateral edema with bilateral electrode lead placement, as seen in all of our patients, an allergic reaction to the material and a complication of the stimulation itself do not fully explain this entity.<sup>2,7,9</sup> We hypothesized that the double passage of the cannula in Patient 2 may be responsible for local trauma, which then led later to ipsilateral PLE, while good response to steroids may support the hypothesis of an underlying inflammatory process secondary to BBB disruption. This is also supported by previous literature.<sup>1-3,10</sup> However, processes associated with traumatic brain damage are expected to start within hours and thus cannot explain the long delay to onset observed in some cases (Patient 1), as also reported in other reports.<sup>6,7</sup>

Regardless of the etiology, in order to define an appropriate management and provide a correct prognosis, PLE should be distinguished from other rare intracranial complications associated with edema, such as vascular events or infections, which might require specific treatment. Imaging can help distinguishing between these conditions.<sup>2,6</sup> On the other hand, CT scan may underestimate the presence and entity of edema due to lead-related artifacts.<sup>4</sup> Interestingly, in Patients 2 and 3, lower impedances were noticed at edema onset, which is supported by a recent multicentric retrospective study.<sup>7</sup> If edema surrounds the stimulating tip of the lead, impedance variations might occur. This highlights the beneficial role that impedance evaluation can play in recognizing this complication, in addition to brain imaging.

Considering the self-limiting nature of this complication, it appears that explantation of the DBS system and prophylactic antibiotic treatment are not recommended. This is an important point because any edema may resemble an infection and lead to hasty antibiotic treatment, as we showed in Patient 1. Moreover, there is insufficient data from the literature to draw firm conclusions regarding whether steroid treatment shortens symptoms duration, whilst no specific studies have looked at comparing treatment modalities. In our case report, the accumulated clinical experience from the first two patients enabled a more pragmatic approach to the management of Patient 3.

Therefore, PLE has been described in a limited few publications, its exact cause has not yet been established, and more cases are needed to elucidate its pathophysiology and risk factors. Further research is necessary to clarify two main paradigms: 1) the best clinical approach in order to reduce abroad variability, namely optimal timing between surgical procedure and subsequent neuroimaging; and 2) the most effective management: should we “wait and see” or perform an exhaustive workup in all patients?

Although PLE seems a rare complication, it may be more common than currently realized. It is clinically heterogeneous, and its management is still lacking. The impedance change can help in early recognition. All physicians involved in postoperative DBS management should maintain a high index of suspicion for this complication in order to avoid unwarranted surgical procedures or antibiotic treatment. ■

### Acknowledgements

We thank Fan Cheng, BMBCh BA MRCP, for proof-reading the manuscript. We are thankful to the participants for their consents and to those who provided direct and indirect support to the success of the study.

### 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

- Habibi SA, Shahidi G, Parvaresh M, Fasano A, Pouranian M, Yazdi N, et al. Cerebral peri-lead edema following deep brain stimulation surgery. *Neurol Sci.* 2020;41:473-5. doi:10.1007/s10072-019-04042-8
- de Cuba CM, Albanese A, Antonini A, Cossu G, Deuschl G, Eleopra R, et al. Idiopathic delayed-onset edema surrounding deep brain stimulation leads: Insights from a case series and systematic literature review. *Park Relat Disord.* 2016;32:108-15. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.007
- Saitoh T, Enatsu R, Mikami T, Suzuki Y, Kanno A, Kitagawa M, et al. Peri-electrode edema after deep brain stimulation. *J Clin Neurosci.* 2019;59:29-31. doi:10.1016/j.jocn.2018.11.026
- Borellini L, Ardolino G, Carrabba G, Locatelli M, Rampini P, Sbaraini S, et al. Peri-lead edema after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: a prospective magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* 2019;26:533-9. doi:10.1111/ene.13852
- Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE. Symptomatic, non-infectious, non-hemorrhagic edema after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;383:42-6. doi:10.1016/j.jns.2017.10.003
- Deogaonkar M, Nazzaro JM, Machado A, Rezai A. Transient, symptomatic, post-operative, non-infectious hypodensity around the deep brain stimulation (DBS) electrode. *J Clin Neurosci.* 2011;18:910-5. doi:10.1016/j.jocn.2010.11.020
- Whiting AC, Catapano JS, Walker CT, Godzik J, Lambert M, Ponce FA. Peri-lead edema after deep brain stimulation surgery: a poorly understood but frequent complication. *World Neurosurg.* 2019;124:e340-5. doi:10.1016/j.wneu.2018.12.092
- Nolt MJ, Polasani RS, Masnyk TW, Rezak M, Rosenow JM. Prospective evaluation of the time course of white matter edema associated with implanted deep brain stimulation electrodes. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2021;99:203-6. doi:10.1159/000511115
- Costa C, Gomes F, Monteiro J, Bento L. Complication of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:1-2. doi:10.1136/bcr-2017-223264
- Lefaucheur R, Derrey S, Borden A, et al. Post-operative edema surrounding the electrode: An unusual complication of deep brain stimulation. *Brain Stimul.* 2013;6:459-60. doi:10.1016/j.brs.2012.05.012

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

## Congenital Myasthenic Syndromes and Pregnancy Outcome

## Síndrome Miasténica Congénita e Gravidez

 Firmina Sambayeta <sup>1,\*</sup>, Luísa Sousa <sup>1,2</sup>, Luís Ribeiro <sup>3</sup>, Sara Duarte <sup>1</sup>, Carla Silva Pinto <sup>4</sup>, João Martins <sup>5</sup>, Enerstina Santos <sup>1,6</sup>

1-Department of Neurology / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal

2-Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

3-Department of Neurology / Hospital Pedro Hispano - Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

4-Department of Obstetrics and Gynaecology / Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

5-Electromyography laboratory, MedicilLisboa, Lisboa, Portugal

6-Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210072/2022>

## Abstract

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are genetic conditions characterized by dysfunction of the neuromuscular transmission. There is limited data on pregnancy safety in myasthenia gravis for both mother and child. Retrospective study on pregnant CMS patients who were followed in two tertiary hospitals and their clinical data was analyzed.

Sixteen pregnancies from 9 patients with CMS and history of pregnancy were included: one had *CHAT*, two had *DOK-7* and six had *CHRNE* mutations. Previous reports showed that pregnancy can exacerbate the clinical manifestations of CMS. There are no specific recommendations for the disease during pregnancy. Our work adds sixteen pregnancies of women with CMS, without major complications for the mothers or newborns, except in one woman, with a *CHAT* mutation, who had significant worsening of her symptoms during pregnancy and post-partum period. The follow-up results of these women by a multidisciplinary team resulted in better outcomes.

## Resumo

As síndromes miasténicas congénitas (SMC) são doenças genéticas caracterizadas por disfunção da transmissão neuromuscular. Existem dados limitados sobre a segurança da gravidez na miastenia *gravis*, tanto para a mãe como para o filho. Análise retrospectiva de doentes grávidas com um SMC seguidos em dois hospitais terciários. Dezasseis gestações de 9 doentes com SMC foram incluídas: um tinha mutação no gene *CHAT*, dois *DOK-7* e seis no gene *CHRNE*. Estudos anteriores mostraram que a gravidez pode exacerbar as manifestações clínicas do SMC. Não existem recomendações específicas para a doença durante a gravidez. Nosso trabalho, acrescenta dezasseis gestações de mulheres com SMC, sem maiores complicações para as mães ou recém-nascidos, exceto em uma mulher, com mutação *CHAT*, que teve agravamento significativo dos sintomas durante a gravidez e pós-parto. O seguimento dessas mulheres em um centro multidisciplinar ocasionaram uma melhoria nos resultados.

## Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

## Keywords:

Myasthenic Syndromes, Congenital; Pregnancy Complications.

## Palavras-chave:

Complicações na Gravidez; Síndromes Miasténicas Congénitas.

## \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Firmina Sambayeta  
Rua Fernandes Costa, 230,  
2B, bloco 4,  
4100-240, Porto, Portugal  
[essanju86@hotmail.com](mailto:essanju86@hotmail.com)

Recebido / Received: 2021-11-18

Aceite / Accepted: 2022-01-25

Publicado / Published: 2022-04-07

## Introduction

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are congenital diseases characterized clinically by an insufficient neuromuscular transmission leading to progressive paresis. There is little data on the safety of pregnancy in CMS. The risk for children, related to genetic transmission or teratogenicity of the treatments, is not known.<sup>1</sup> According to previous reports, pregnancy can exacerbate the clinical manifestations of CMS for mothers. Patients considering pregnancy should be counseled to plan their management during pregnancy, delivery and postpartum, however there are no specific recommendations.<sup>2</sup>

## Case Reports

**Case 1:** A 32-year-old woman, born to non-consanguineous parents, began having difficulties walking at 15 months, with frequent falls and fatigability. On neurologic evaluation she presented with bilateral facial paresis, proximal weakness, myopathic gait and scoliosis. Respiratory function was normal. Electromyography (EMG) showed a 15% decrease of compound muscle action potential (CMAP) amplitude after 3Hz repetitive nerve stimulation (RNS). She was diagnosed with CMS and the genetic test confirmed compound heterozygote mutations c.1124\_1127dup and c.1378dup in *DOK-7* gene. She was started on oral salbutamol 4 mg/day, with partial improvement. At the age of 30, she expressed the intention to get pregnant. She had a genetic counseling consultation prior to the pregnancy that occurred one year later. Salbutamol was stopped in the first trimester, with slight worsening of fatigability. Salbutamol 1mg/day was restarted at the 20th week, with improvement. There was another slight worsening period at the 28th week, while maintaining treatment.

The patient had a vacuum-assisted vaginal delivery after 41 weeks. The newborn was a healthy boy with an Apgar score of 9/10 and a weight of 2880 g. In the postpartum period, she showed greater fatigability for 3 weeks that improved once salbutamol was increased to 2 mg/day. Since then, she has remained with minimal symptoms.

**Case 2:** A 22-year-old woman, born to non-consanguineous parents and without family history of neuromuscular disease. She had the first symptoms early in childhood, with easy fatigability and difficulty climbing stairs. She also reported long-term drooping eyelids, with progressive worsening. On the examination at age 17, she had symmetrical ptosis, bilateral ophthalmoparesis, marked facial diparesis and proximal

tetraparesis. RNS showed a pathologic decremental response of CMAP amplitudes. Respiratory function was normal. Anti-acetylcholine receptor and anti-MuSK antibodies were negative. The genetic study for CMS showed compound heterozygosity with c.134C>T and c.1124\_1127dup mutations in *DOK-7* gene. She was started on oral salbutamol 2-4 mg/day. An unplanned pregnancy occurred at age 21 years and she received genetic counseling. Salbutamol was stopped during the 1st trimester, with moderate worsening and restarted at the end of the 1st trimester, 6 mg/day, with improvement. She had a vacuum-assisted vaginal delivery after 39 weeks. The newborn was a healthy boy with good vitality, a weight of 2930 g and an Apgar score of 9/10. Postpartum was uneventful. Since then, she returned to the pre-pregnancy clinical status. There were no complications with the newborn, under exclusive breastfeeding for 6 months.

**Case 3:** A 39-year-old woman, born to first-degree consanguineous parents, along with 6 healthy brothers. The onset of symptoms was in childhood, with global fatigability on minimal efforts. She could not perform full arm elevation. On neurological evaluation, she had ptosis, ophthalmoparesis with diplopia, facial diparesis and proximal asymmetric tetraparesis.

Her first pregnancy was at the age of 25 years, with a normal course. By this time, she was not under specific therapy. A caesarean section was performed at 41 weeks due to lack of fetal descent, under general anesthesia. The newborn had neonatal hypoxia requiring resuscitation, with a good outcome. His weight was 3150 g. At 27 years old, she performed an EMG with RNS that showed a pathologic decremental response of CMAP amplitude in the facial muscles. Anti-acetylcholine receptor and anti-MuSK antibodies were negative. She was initially diagnosed with seronegative MG and started on pyridostigmine 180 mg/day plus prednisolone 60 mg/day without improvement. At this time, the diagnosis of probable CMS was also considered. Fluoxetine 20 mg/day was also given for associated depression.

At the age of 33, genetic testing for CMS was performed that detected two homozygous mutations, c.130dup in *CHRNE* gene. Prednisolone was stopped, and continued pyridostigmine with fluoxetine. The second pregnancy was at the age of 37 years; fluoxetine was stopped prior to the pregnancy. Respiratory function was normal. A caesarean section was performed under epidural anesthesia. The newborn was a healthy child, with an Apgar score of 9/10, weighing 3100 g. In both pregnancies, she experienced tolerable clinical



worsening during the post-partum period, without requiring hospitalization. Currently, the patient remains stable, with fluctuating weakness but being able to perform normal daily life activities.

**Case 4:** A 31-year-old woman, born to non-consanguineous parents, and with a sister with *CHRNE* mutations. Symptoms started at the age of 2 years, with global muscle weakness and ptosis. On evaluation, she had severe ophthalmoparesis, bilateral ptosis and proximal weakness. Genetic testing confirmed the compound heterozygote: c.1293insG and c.70insG mutations in *CHRNE* gene. She received pyridostigmine 240-360 mg/day, achieving optimal performance in daily activities. The RNS was not provided. Respiratory function tests showed a mild restrictive ventilatory pattern. The pregnancy occurred at the age of 30 years, with prior genetic counseling. She decided to reduce pyridostigmine to 180 mg/day, without clinical deterioration. The delivery was vaginal, vacuum-assisted, after 39 weeks. The newborn was a girl with good vitality, Apgar score 9/10, weighing 3020 g. There were no complications in the postpartum period. The baby was under exclusive breastfeeding until 6 months of age.

**Case 5:** A 46-year-old woman, born to non-consanguineous parents, presented with general motor weakness, ptosis and dysphonia since age of 3. The neurological evaluation at age 13 showed bilateral ptosis, ophthalmoparesis, diplopia and facial diparesis. Anti-acetylcholine receptor and anti-MuSK antibodies were negative. The RNS revealed a pathologic decremental response of CMAP amplitude and a positive edrophonium test. A diagnosis of seronegative MG was made. A thymectomy was performed and she was started on prednisolone 60 mg/day and pyridostigmine 360 mg/day. There was partial improvement of the cranial symptoms, with sustained limb weakness. Respiratory function tests showed a mild obstructive ventilatory syndrome. The pregnancy occurred at the age of 19 years, with a normal course and she had forceps assisted vaginal delivery, after 39 weeks. The newborn weighed 3000 g and had an Apgar score of 9/10. The patient had slight worsening of muscular weakness in the postpartum period, but remained stable afterwards. At the age 41 years, a clinical worsening occurred under pyridostigmine and prednisolone. Intravenous human immunoglobulin plus azathioprine 150 mg/day were started and improvement of motor symptoms was reported. At the age of 42 a genetic test was performed revealing homozygote mutations, c.130dup in *CHRNE* gene. Accordingly, immunosuppression was stopped and fluoxetine and salbutamol

were started with objective clinical improvement.

**Case 6:** A 40 year old woman, born to a non-consanguineous parents, had two miscarriages in the first trimester (the autopsy of the first fetus was non-conclusive) and a family history of myasthenic symptoms (mother and aunt, in whom the genetic test for CMS is on-going). The symptoms started at the age of 16, with episodes of diplopia and progressive weakness of proximal limbs. She was started on pyridostigmine 180 mg and fluoxetine 20 mg daily. She had no pathologic decremental response of CMAP amplitude in RNS. Anti-acetylcholine receptor and anti-MuSK antibodies were negative. The genetic test showed a heterozygote mutation in *CHAT* gene (-c.707C> T). She had two viable pregnancies, at the age of 32 and 36 years old. In both she experienced significant clinical worsening of fatigue and muscular weakness, during the post-partum period. Both deliveries were performed with caesarean section. The newborns had good vitality and are healthy, until the current date.

**Case 7:** Three women in a vertical family line (proband, mother and grandmother), without known consanguinity, their ages are 39, 57 and 80 years respectively. They had a previous clinical and electromyographic (uniformly slowed speeds in peripheral nerves around 20 m/s) diagnosis of Charcot-Marie-Tooth-I with *GARS* mutation (c.178G mutation> A, exon-1). Their first signs/symptoms of neuropathy appeared in the 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> decade of life. All three women also had complex oculomotor dysfunctions, fluctuating muscular fatigability, and variable severity with onset at the 4th decade. They all had favorable clinical response to pyridostigmine and fluoxetine. Anti-acetylcholine receptor and anti-MuSK antibodies were negative. A genetic panel (74 genes) on the proband detected a known *CHRNE* gene mutation (c.130 duplication, exon-2) confirmed by mendelioma and later confirmed in both the mother and grandmother.

All three women had pregnancies, all before the diagnosis of the myasthenic syndrome. Proband had three pregnancies and two deliveries. The first pregnancy was at the age of 20 years, with a miscarriage of a 26 weeks old fetus. The autopsy was inconclusive. The second pregnancy was at the age of 24 years old with normal course and delivery with forceps, at 41 weeks. The newborn weighted 3400 g and had an Apgar of 10/10. He died at 11 months by accidentally choking with an object. The third pregnancy occurred at 26 years old and the delivery was vaginal at 38 weeks. The newborn weighed 2100 g and had an Apgar of 10/10. He is healthy to date. All babies were under exclusive breastfeeding

**Table 1.** Clinical characteristics of our patients, their pregnancies and their newborns.

Case	Age of onset and CMS symptoms	Genetic mutation	Age at pregnancy	Symptoms during pregnancy	Delivery	Post-partum	New-born
<b>Case 1</b>	Symptom onset at 15 months Proximal limb muscle weakness Myopathic gait. Scoliosis RNS: 15% decrease of CMAP amplitude after 3Hz RNS	Compound heterozygote mutations c.1124_1127dup and c.1378dup in DOK-7 gene	31 yo	Mild worsening (1st and 3rd trimester)	Full term Vaginal Vacuum-assisted Epidural anaesthesia	Greater worsening in the first three weeks improved after salbutamol	Apgar score of 9/10
<b>Case 2</b>	Symptom onset in early childhood Fatigability with minimal efforts Ptosis, ophthalmoparesis facial diparesis Proximal limb weakness RNS: pathologic decremental response of CMAP amplitude	Compound heterozygote mutations c.134C>T and c.1124_1127dup in DOK-7 gene	21 yo	Mild worsening (in the 1st trimester after salbutamol suspension)	Full term Vaginal Vacuum-assisted	No symptoms	Apgar score of 9/10
<b>Case 3</b>	Symptom onset in childhood Easy fatigability, Ptosis, ophthalmoparesis, facial diparesis. Proximal limb weakness RNS: pathologic decremental response of CMAP amplitude	Homozygous mutations, c.130dup in <i>CHRNE</i> gene	25 and 37 yo	No relevant symptoms	Caesarean section General anaesthesia Caesarean section Epidural anaesthesia	Mild worsening on the 2nd post-partum period	Apgar score of the 1st newborn not provided (he had neonatal hypoxia requiring resuscitation with good outcome) 2nd newborn Apgar 9/10
<b>Case 4</b>	Symptom onset at age 2 Severe ophthalmoparesis and ptosis. Proximal limb weakness Mild restrictive ventilatory pattern EMG was not provided	Compound heterozygote mutations: c.1293insG and c.70insG in the <i>CHRNE</i> gene	30 yo	No relevant symptoms	Full term Vaginal Vacuum-assisted	No symptoms	Apgar score of 9/10
<b>Case 5</b>	Symptom onset at age 3 Ophthalmoparesis, ptosis, facial diparesis, dysphonia. Proximal limb weakness Mild obstructive ventilatory syndrome RNS: pathologic decremental response of CMAP amplitude	Homozygote mutations, c.130dup in <i>CHRNE</i> gene	19 yo	No relevant symptoms	Full term Vaginal Forceps-assisted	No symptoms	Apgar score of 9/10
<b>Case 6</b>	Symptoms onset at age of 16 Diplopia and progressive weakness of the proximal limbs. RNS: no pathologic response was detected	Heterozygote mutation (-c.707C>T in <i>CHAT</i> gene)	2 miscarriages in the 1st trimester and two viable pregnancies at the age of 32 and 36 yo	Clinical worsening with fatigue and muscular weakness in both pregnancies	Caesarean section in both deliveries	Important worsening of fatigue and muscular weakness, in both post-partum periods	Information not provided
<b>Case 7</b>	Three women in a vertical family line. All 3 had diplopia due to complex oculomotor misalignments, fluctuating muscular fatigability, onset in the 4th decade, except for the probando whose symptoms began earlier	<i>CHRNE</i> gene mutation (c.130 duplication, exon-2 detected)	3 women aged 39, 57 and 80 years (the probando had 1 miscarriage in the 2nd trimester, at age of 20) 5 viable pregnancies. Probando at age of 24 and 26 yo Mother at age of 19 and 26 yo Grandmother 24 yo	All viable pregnancies had normal course	1 delivery with forceps 1 with caesarean section; 3 vaginal deliveries	No symptoms	2 newborns had an Apgar of 10/10. The Apgar of the others 3 newborns was not provided, but no major complications were reported.

Yo: years old; RNS: repetitive nerve stimulation; CMAP: compound muscle action potential; EMG: electromyography.

until 6 months of age. Proband's mother had two pregnancies. The first at 19 years old with a vaginal delivery of a 3800 g baby girl (proband). The second occurred at 26 years old. The delivery was performed by caesarean section. She was born with 3450 g. Both babies were under exclusive breastfeeding until 6 months of age. The grandmother delivered at the age of 24 years a baby with 2400 g (proband's mother) by vaginal delivery. The baby was exclusively breastfed until 6 months of age. Although the diagnosis of the myasthenic syndrome was made after the pregnancies, a retrospective enquiry about possible relatable symptoms (or their worsening) during and in the months after the pregnancy and all three reported no symptoms.

## Discussion

We present the description of 16 pregnancies from 9 patients with congenital myasthenic syndromes. In our cohort all pregnancies were followed-up at a multidisciplinary center and occurred without significant major complications or life-threatening symptoms, as did the deliveries and postpartum period, with the exception of two pregnancies. One woman, with a *CHAT* mutation had a significant worsening of her symptoms in the course of pregnancy and post-partum period, although not requiring hospitalization in an intensive care unit. There were 3 miscarriages in two women (with *CHAT* and *CHRNE* mutations), one of them in the second trimester of pregnancy. The fetal autopsies were non-conclusive in both women and we cannot ascertain if there was a causal relationship with the mother's CMS. Some women suffered transient worsening in the pregnancy and post-partum period, all with good recovery.

There are few reports in the literature on pregnancy in CMS patients. The risks for their children are not known. In fact, so far, the largest cohort of pregnancies in CMS included only 8 patients, with mutations in *CHRNA1* that had mutations in *CHRNA1*, *CHRNE*, *CHRND*, *GFPT1*, *COLQ* and *DOK-7* genes.<sup>3</sup> In this group, symptoms worsened for six patients during at least one of their pregnancies, and one patient required hospitalization in an intensive care unit during the post-partum period. One patient never recovered to the pre-pregnancy clinical condition. Only one caesarean section was performed. The children's outcome was excellent, with the exceptions of a pulmonary artery atresia in the offspring of a mother on pyridostigmine, and a newborn with a severe neonatal CMS. For the mothers, the overall clinical prognosis was good since the vast majority of patients recovered to their pre-pregnancy clinical

status six months after delivery. Contrary to the French study, in our cohort most of women could breastfeed for 6 months, without complications. This work adds sixteen pregnancies from 9 mothers with a CMS: three of them resulted in spontaneous abortion (of uncertain cause), but in the remaining 13 a viable pregnancy was achieved without significant complications for the mothers or their newborns. This suggests that, with adequate planning and patient selection, pregnancy and delivery in CMS seems reasonably safe. Follow-up at a center specialized in neuromuscular diseases is very important.<sup>3</sup> ■

### Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

(1) Research Project: A. Conception, B. Organization, C. Execution; (2) Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique; (3) Manuscript Preparation: A. Writing of the First Draft, B. Review and Critique.

F.S.: 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B

L.S.: 1C, 2B, 3B

L.R.: 1C, 2B, 3B

S.D.: 1C, 2C, 2B

J.M.: 1A, 1B, 2B, 3C

C.S.P.: 1B, 3B

E.S.: 1A, 1B, 1C, 2C, 3A, 3B

### 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. Stephen H. Roblin et al. Anesthetic considerations for Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Anesth Analg.* 1978;67:441-7. doi: 10.1213/00000539-197807000-00013.
2. Amanda C. Guidon, E. Wayne Massey. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Neurol Clin.* 2012; 30:889-911. doi:10.1016/j.ncl.2012.04.002.
3. Servais L, Baudoin H, Zehrouni K, Richard P, Sternberg D, Fournier E, et al. Pregnancy in congenital myasthenic syndrome. *J Neurol.* 2013; 260: 815-19. doi:10.1007/s00415-012-6709-x.

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

# Post-COVID-19 Myelitis Manifesting as Partial Brown-Séquard Syndrome

## Mielite Pós-COVID-19 Apresentando-se como Síndrome de Brown-Séquard Parcial

 Cristiana Silva <sup>1,\*</sup>,  Ana Cláudia Lima <sup>1</sup>,  Isabel Santana <sup>1</sup>,  Sonia Batista <sup>1</sup>

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210074/2022>

### Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)  
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Keywords:

COVID-19/complications;  
Myelitis, Transverse;  
SARS-CoV-2.

### Palavras-chave:

COVID-19/complicações;  
Mielite Transversa;  
SARS-CoV-2.

### \*Autor Correspondente /

#### Corresponding Author:

Cristiana Filipa Ribeiro da Silva  
Praceta Professor Mota Pinto,  
3004-561, Coimbra, Portugal  
[cristianafsilva@hotmail.com](mailto:cristianafsilva@hotmail.com)

Recebido / Received: 2021-11-23

Aceite / Accepted: 2022-02-08

Publicado / Published: 2022-04-07

### Abstract

Myelitis is a rare neurological complication of COVID-19. We will describe a patient with post-COVID-19 myelitis manifesting as partial Brown-Séquard syndrome.

A 33-year-old male presented with progressive weakness of the lower limbs, evolving over the previous week. Six weeks before, the patient had had COVID-19, from which he had already recovered. Neurological examination revealed right lower limb weakness and reduced pain sensation on the left lower limb, with a T5-T6 sensory level. Thoracic magnetic resonance imaging (MRI) revealed a right intra-medullary lesion spanning from T3 to T4 with T2 signal hyperintensity. Cerebrospinal fluid study was normal, and SARS-CoV-2 was undetected. After excluding active infection, the patient received methylprednisolone and the symptoms improved. One month later, the neurological exam was considered normal and there was a significant lesion reduction on MRI.

SARS-CoV-2 infection should be considered as a possible aetiology for myelitis in all patients, even in those with mild infection or asymptomatic.

### Resumo

A mielite é uma complicação neurológica rara da COVID-19. Descrevemos o caso de um doente com mielite pós-COVID-19, que se apresenta como síndrome de Brown-Séquard parcial.

Um doente do sexo masculino, 33 anos, recorre ao hospital por história de fraqueza progressiva dos membros inferiores com uma semana de evolução. Seis semanas antes, tinha tido COVID-19, entretanto recuperado. Ao exame neurológico, apresentava défice de força do membro inferior direito e hipostesia à esquerda, com nível sensitivo T5-T6. A ressonância magnética (RM) torácica revelou lesão intramedular hiperintensa direita em T3-T4. O estudo do líquido cefalorraquidiano foi normal e não foi detetado SARS-CoV-2. Após exclusão de infeção ativa, o doente iniciou metilprednisolona, observando-se melhoria clínica. Um mês depois, o exame neurológico era normal e houve marcada redução da lesão na RM.

A infeção por SARS-CoV-2 deve ser considerada como uma possível etiologia de mielite em todos os doentes, mesmo naqueles com infeção ligeira ou assintomáticos.

## Introduction

Coronavirus disease (COVID-19) is the largest and most severe pandemic of our day.<sup>1,2</sup>

Although severe neurological complications are rare, the scale of the current pandemic translates into a significant pool of cases. They can be considered as para-infectious or post-infectious immune-mediated diseases.<sup>1,2</sup>

Myelitis has been described most frequently as a post-infection complication and appears to be severe and with great impact in the recovery.<sup>1,2</sup>

We describe a patient with post-COVID-19 myelitis manifesting as a partial Brown-Séquard syndrome.

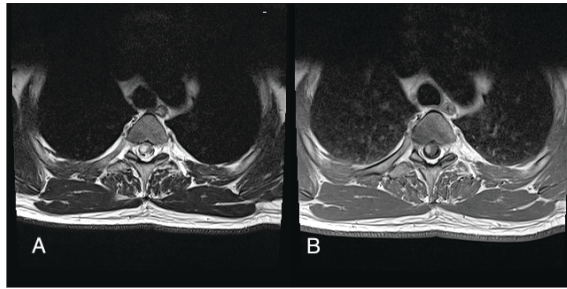
## Case Report

A 33-year-old male with unremarkable previous medical history presented with a one-week history of progressive weakness, diminished sensation in the lower limbs and urinary hesitancy. Six weeks before, the patient had been diagnosed with COVID-19, with a fever and mild respiratory symptoms. SARS-CoV-2 RNA was detected on a nasopharyngeal swab by a reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) method. He fully recovered and became SARS-CoV-2 negative after 3 weeks. The patient had not been vaccinated against SARS-CoV-2 at that time.

Neurological examination revealed right lower limb weakness (grade 4/5), left-sided hemihypoesthesia below T5-T6 and a hyperesthetic area coincident with the right T4 dermatome. Vibratory and joint position sensations were normal. Cognition and cranial nerves were unaffected.

Spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) revealed a T2 hyperintense intra-medullary lesion spanning from T3 to T4, located at the right anterolateral region, with gadolinium enhancement (**Fig.s 1 and 2**). Brain MRI was normal. Neuro-ophthalmologic evaluation, including optical coherence tomography and visual evoked potentials were normal, excluding subclinical damage of optic nerves.

General blood tests were unremarkable, including leucocytes, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, angiotensin converting enzyme, adenosine deaminase, folate, vitamin B12, 25-hydroxyvitamin D and protein electrophoresis. Serology (IgG) for SARS-CoV-2 was positive (IgM negative). Serology for Epstein-Barr virus was positive, with a pattern indicating a past infection. Serologies for cytomegalovirus, herpes simplex virus 1 and 2 (HSV 1 and 2), syphilis, brucella, borrelia, varicella-zoster, mycoplasma, interferon gamma



**Figure 1.** Pre-treatment spinal cord MRI. Axial T2-weighted (A) and T1 gadolinium (B) images show signal hyperintensity at the right anterolateral region of the spinal cord with lesion enhancement.



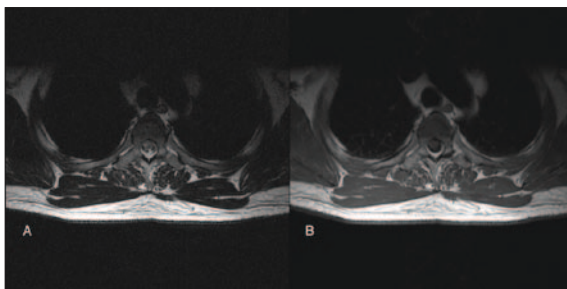
**Figure 2.** Pre-treatment spinal cord MRI. Sagittal T2-weighted (A) and T1 gadolinium (B) images show signal hyperintensity spanning from T3 to T4 with lesion enhancement.

and HIV were negative. The autoimmune panel, including antinuclear antibodies, anti-double stranded DNA, extractable nuclear antigen antibodies (anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Jo-1, anti-Sm and anti-Scl70), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, cardiolipin antibodies and beta-2 glycoprotein 1 antibodies was normal. Antibodies for myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin 4 were negative.

Cerebrospinal fluid (CSF) study was normal (protein 22 mg/dL, glucose 63 mg/dL, cell count 1/mm<sup>3</sup>). Multiplex-PCR detection for HSV-1, HSV-2, enterovirus, varicella-zoster virus, human herpesvirus 6, human parechovirus, cytomegalovirus, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus monocytogenes* and *Cryptococcus neoformans/gattii* was negative. CSF cultures for bacteria, viruses, and fungi were negative. IgG oligoclonal bands were negative and SARS-CoV-2 RNA was not detected by RT-PCR.

After excluding active infection, the patient was started on methylprednisolone (1 g/daily for 5 days) with a rapid improvement of the symptoms, being discharged on a tapering regimen of oral steroids.

One month later, the patient was asymptomatic, the neurological exam was normal, and the spinal cord MRI showed a considerable reduction of the lesion volume



**Figure 3.** Post-treatment spinal cord MRI. Axial T2-weighted (A) and T1 gadolinium (B) images show marked improvement of the spinal cord lesion.



**Figure 4.** Post-treatment spinal cord MRI. Sagittal T2-weighted (A) and T1 gadolinium (B) images show marked improvement of the spinal cord lesion, with no evidence of enhancement.

without gadolinium enhancement (**Fig.s 3 and 4**). One year later, the patient remains asymptomatic, with no signs of infectious or demyelinating disease.

## Discussion

Recognition of neurological disease associated with SARS-CoV-2 in patients whose respiratory infection is mild or asymptomatic might prove challenging, especially if COVID-19 illness occurred weeks earlier. Other authors have suggested criteria for the definition of COVID-19-related neurological disease, namely the presence of SARS-CoV-2 in respiratory or other non-CNS samples, thus indicating acute infection at the time of neurological symptoms onset. A time frame of 6 weeks has been suggested for Guillain-Barré syndrome, however this time period has not been defined for myelitis.<sup>1</sup> In spite of this, most of the published cases of myelitis related to SARS-CoV-2 had a latency period ranging from 10 days to 6 weeks, suggesting a post-infectious origin.<sup>3,4</sup>

It is known that SARS-CoV-2 is a neurotropic virus, but the disease mechanisms are not yet fully understood.<sup>1,2</sup> The angiotensin converting enzyme 2 receptor, essential for the virus to enter cells, is also found in brain vascular endothelium and one of the possible entry routes to the central nervous system (CNS) is through

the olfactory bulb.<sup>1,2</sup> The neurological disease mechanisms include direct viral invasion, a systemic inflammatory response and a prothrombotic state.<sup>1,2</sup> Several mechanisms have been proposed for post-infectious neurological disorders, such as molecular mimicry (the self-antigen has a similar structure to the pathogen-antigen, resulting in loss of immune tolerance), epitope spreading (there is a widening immune response to other epitopes, including self-antigens), bystander activation (immune cells produce inflammatory mediators, which can activate autoreactive lymphocytes) and polyclonal B-cell activation caused by persistent infection.<sup>1-4</sup>

In this case, direct infection of the CNS by SARS-CoV-2 seems unlikely since the myelitis occurred six weeks after the acute infection and the virus was not detected in the CSF by RT-PCR. Therefore, we assumed the diagnosis of post-infectious myelitis secondary to SARS-CoV-2 infection, considering the temporal profile, the exclusion of other causes after an extensive workup and the evident clinical improvement that occurred after steroid treatment.

To the best of our knowledge, only a few cases of myelitis as a complication of COVID-19 have been reported,<sup>3,5-9</sup> with an estimated incidence of 0.5 per million.<sup>3</sup> Most of the cases were in middle aged men, manifesting as acute transverse myelitis and tetraparesis.<sup>3,5-9</sup> Despite longitudinally-extensive lesions being the most prevalent, 30% of the cases affected 3 or less cord segments, mostly at thoracic levels.<sup>3</sup> Most of the reported cases had a long latency period (> 10 days), however only 2 cases were reported after 4 weeks of COVID-19 infection.<sup>3</sup> CSF examinations revealed inflammatory changes on several cases, but only two patients tested positive for SARS-CoV-2 in the CSF.<sup>3,8</sup> Most of them were treated with steroids, but the overall response to treatment was unsatisfactory.<sup>3,5-8</sup> Our case sets itself apart from others because it manifested as a short myelitis lesion 6 weeks after COVID-19 infection, in a younger individual, with an excellent response to steroids and full recovery.

More neurological complications are expected to arise in clinical practice and, therefore, a higher level of suspicion for SARS-CoV-2 association is needed, even if the symptoms appear weeks after COVID-19 and the patients had mild or asymptomatic infection. Testing for SARS-CoV-2 on CSF should be incorporated in the diagnostic workup of an inflammatory myelitis. To hasten recovery, prompt treatment with high-dose intravenous steroids should be initiated. ■

**Contributorship Statement / Declaração de Contribuição**

CS: Concepção; análise e interpretação dos dados; Redação e aprovação final.

ACL: Concepção; Redação e aprovação final.

IS: Revisão crítica com contribuição intelectual; Aprovação final.

SB: Concepção; análise e interpretação dos dados; Redação e revisão crítica; Aprovação final.

**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. Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael B, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
2. Nepal G, Rehrig J, Shrestha G, Shing Y, Yadav J, Ojha R, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Crit Care.* 2020; 24:421. doi: 10.1186/s13054-020-03121-z.
3. Román G, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse myelitis (ATM): clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol.* 2021; 26:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786.
4. Blackburn K, Wang C. Post-infectious neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020; 13: 1-17. doi: 10.1177/1756286420952901
5. Chow C, Magnussen J, Lp J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2020; ;13:e236720. doi: 10.1136/bcr-2020-236720.
6. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Kramer S, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J Neurology.* 2020; 267:2196-7. doi: 10.1007/s00415-020-09934-w.
7. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv preprint.* 2020. doi:10.1101/2020.03.16.20035105.
8. Garg R, Paliwal V, Gupta A. Spinal cord involvement in COVID-19: a review. *J Spinal Cord Med.* 2021: 1-15. doi: 10.1080/10790268.2021.1888022.
9. Kara S, Candelore T, Youssef P, Nedd K. Evidence of Post-COVID-19 Transverse Myelitis Demyelination. *Cureus.* 13(10). doi:10.7759/cureus.19087

## IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

## Glioblastoma as an Advanced Parkinson's Disease Mimicker

## Glioblastoma como Mimetizador de Doença de Parkinson Avançada

✉ Rita Raimundo <sup>1,\*</sup>, Paulo Linhares <sup>2,3,4</sup>, Maria José Rosas <sup>4,5</sup>

1-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

2-Serviço de Neurocirurgia / Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

3-Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental / Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

4-Unidade de Doenças de Movimento e Cirurgia Funcional / Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

5-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/210064/2022>

#### Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Keywords:

Deep Brain Stimulation; Glioma.

#### Palavras-chave:

Estimulação Cerebral Profunda; Glioma.

#### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Ana Rita Marcos Raimundo  
Departamento de Neurologia,  
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](mailto:ritaraimundo15@gmail.com)

Recebido / Received: 2021-10-17

Aceite / Accepted: 2021-01-25

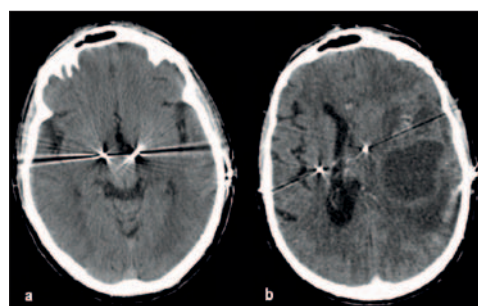
Publicado / Published: 2022-04-07

A 62 year-old caucasian man with advanced Parkinson's disease (PD) beginning at the age of 39, presenting a akinetic-rigid subtype and right predominance, was submitted to bilateral deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nuclei (**Fig. 1a**) at 51 with significant clinical improvement, although with no effect in the pre-existing dysarthria.

In the last years, he had been progressively worsening in language (dysarthrophonia), balance (postural instability, with need of a walking aid) and cervical dystonia, scoring 28 in part III of UPDRS in the last Neurological consultation (March 2021). Moreover, the stimulation parameters for DBS were set to 3.5V/90µs/160Hz on the left and 3.2V/60µs/160Hz on the right side (voltage/impulse duration/impulse frequency) and he was medicated with levodopa/benserazide 250/25 mg ¼-tablet tid and pramipexole 1.05 mg id.

In April 2021, he presented in the emergency room with a 2 weeks period of severe clinical deterioration with behavioral changes, anarthria and impossible gait. His neurological examination additionally showed global aphasia, right homonymous hemianopsia, right central facial palsy and ipsilateral pyramidal syndrome, on top of the previously known, although aggravated, right akinetic-rigid parkinsonian syndrome, ipsilateral pisa syndrome and cervical dystonia.

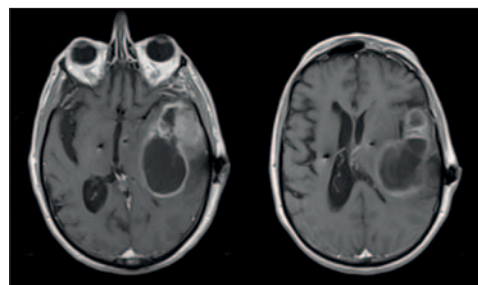
The computed tomography (CT) scan disclosed an intra-axial lesion in the left hemisphere with solid and cystic components, displaying peripheral contrast enhancement and edema and causing a significant mass effect and



**Figure 1.** **Figure 1a:** DBS electrodes in the subthalamic nuclei, in the post-op CT scan. **Figure 1b:** Left fronto-temporo-parietal cystic lesion, with peripheral contrast enhancement and mass effect, causing a significant displacement of the DBS electrodes.

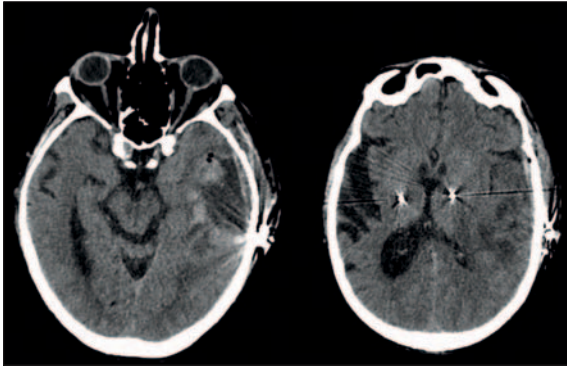
shift of the DBS electrodes (**Fig. 1b**), which remained operational although with elevated impedance in 2 non-stimulated contacts on the right electrode.

The extra-cranial extensions of the DBS system were substituted, with subsequent normalization of the impedance values, allowing the performance of a brain MR (**Fig. 2**) and



**Figure 2.** Large expansive cystic-necrotic lesion centered in the left temporal lobe, with intense and heterogeneous contrast enhancement and augmented perfusion, producing a significant shift in the DBS electrodes. The images are compatible with a neoplastic lesion, probably in line with a high-grade glioma (T1-weighted image with gadolinium contrast).





**Figure 3.** Post-op CT scan showing no midline deviation and minor displacement of the DBS electrodes. The surgical site displays a heterogeneous peripheral contrast enhancement, probably related to post-op inflammatory phenomena or tumor remnant.

confirmation the previously found neoplasm, which was surgically removed (**Fig. 3**) and disclosed a glioblastoma, WHO IV.

Hence, we want to point out a mimicker of a long standing Parkinson's disease submitted to DBS. This phase of PD evolution typically shows a progressive deterioration in language and gait, associated with cognitive/psychiatric symptoms, all of them non-responsive to DBS adjustments, frequently requiring dopaminergic medication and non-pharmacological interventions, such as physical and speech therapy.<sup>1</sup>

However, a rapid clinical deterioration in chronic DBS patients should make us consider several scenarios: stimulation parameters or pharmacological maladjustment, DBS system dysfunction, primary disease progression and, at last, the appearance of a new pathology.<sup>2</sup> Additionally, the development of atypical symptoms (such as aphasia and right pyramidal syndrome in our patient) points to the last option, requiring an immediate imaging study.<sup>2</sup>

The appearance of malignant glial tumors in chronically stimulated patients is rare (only 4 cases reported in the literature) and probably under-diagnosed, consider-

ing the global epidemiology of DBS patients and glial tumors. The relation between these two pathologies has been extensively investigated and no causality effect was found so far, although further studies are required.<sup>2,3</sup> ■

#### Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

RR: Seleção e orientação do caso clínico, Redação do manuscrito.

PL: Seleção e orientação do caso clínico, Revisão e Crítica.

MJR: Seleção e orientação do caso clínico, Revisão e Crítica.

#### 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.

#### References / Referências

1. Jankovic J. Parkinson Disease and Other Movement Disorders. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 1427-1437.
2. Roldán P, Najarro R, Di Somma A, Culebras D, Hoyos JA, Compta Y, et al. Malignant glioma developed on a patient under deep brain stimulation patient: pitfalls in management. *World Neurosurg*. 2019; 129:85-89. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.234.
3. Mindermann T, Mendelowitsch A. Deep brain stimulation and development of a high-grade glioma: incidental or causal association? *Acta Neurochir*. 2016; 158:915-7. doi: 10.1007/s00701-016-2773-9.

## IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

## A Cintigrafia de Perfusão na Confirmação do Diagnóstico Clínico de Morte Cerebral

## The Perfusion Scintigraphy in the Confirmation of Brain Death Diagnosis

 Andreia Baptista Marques <sup>1,\*</sup>, 
  Fernando Abreu <sup>1</sup>, 
  José Pedro Carvalho <sup>1</sup>, 
  Sophia Pintão <sup>1</sup>

1-Serviço de Medicina Nuclear / Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/210065/2022>

#### Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Cintigrafia;  
Morte Cerebral/diagnóstico por imagem.

#### Keywords:

Brain Death/diagnostic imaging;  
Radionuclide Imaging.

#### \*Autor Correspondente /

#### Corresponding Author:

Andreia Marques  
Serviço de Medicina Nuclear  
Avenida Prof. Doutor Reinaldo dos Santos  
2790-134 Carnaxide, Portugal  
[anbmarques.md@gmail.com](mailto:anbmarques.md@gmail.com)

Recebido / Received: 2021-11-01

Aceite / Accepted: 2022-01-15

Publicado / Published: 2022-04-07

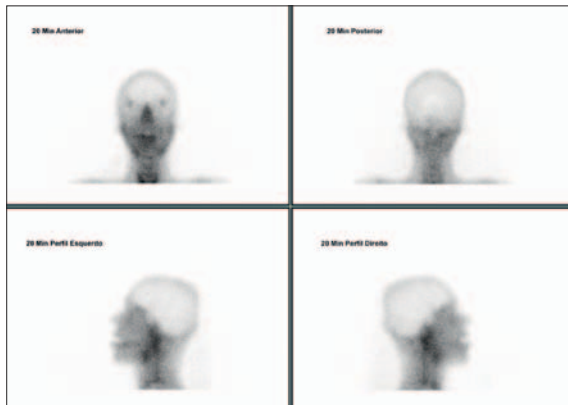
Doente do sexo masculino, de 23 anos de idade, vítima de queda de um veículo de duas rodas da qual resultou traumatismo crânio-encefálico grave e que foi admitido no serviço de urgência em estado de coma, com ausência de reflexos do tronco cerebral. Realizou uma tomografia computadorizada crânio-encefálica que revelou a presença de edema cerebral difuso e de hematoma epidural e subdural parietocipital, com fratura subjacente da calote craniana. Laboratorialmente apenas se destacava

a presença de canabinóides na urina, pelo que lhe foi requisitada a realização de cintigrafia de perfusão cerebral para confirmação da suspeita clínica de morte cerebral. As imagens do estudo dinâmico adquiridas imediatamente após a injeção de 20 mCi de hexametilpropilenamina oxima marcada com tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ) evidenciaram a presença de atividade na região nasal (sinal “hot nose”) (Fig. 1). As imagens adquiridas aos 20 e 30 minutos após a injeção (planares e tomográficas, respetiva-

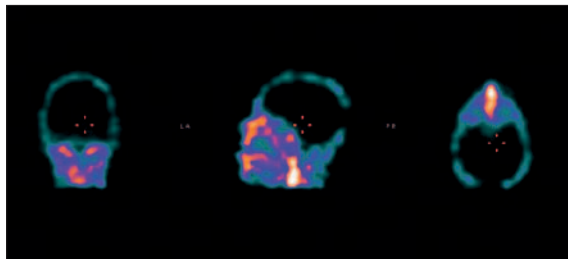


**Figura 1.** Estudo dinâmico realizado imediatamente após a injeção de 20 mCi de  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  mostrou ausência de perfusão no território intracraniano da artéria carótida interna e aumento da perfusão colateral através do ramo maxilar da artéria carótida externa, produzindo um aumento de atividade na região nasal - sinal “hot nose” (seta).

mente) mostraram ausência de captação supra e infratentorial do radiofármaco, mas mantida no crânio e couro cabeludo (sinal “*hollow skull*”), exceptuando na região parietoccipital que apresentava defeito de captação em relação com o local do hematoma e fratura (Fig.s 2 e 3). Após a confirmação da ausência de perfusão cere-



**Figure 2.** Imagens planares adquiridas aos 20 minutos após a injeção evidenciaram ausência de perfusão intracraniana, mas mantida no crânio e couro cabeludo (sinal “*hollow skull*”), excepto na região parietoccipital, local do hematoma e fratura.



**Figure 3.** Imagens tomográficas adquiridas cerca de 30 minutos após a injeção evidenciaram ausência de perfusão intracraniana, mas mantida no crânio e couro cabeludo (sinal “*hollow skull*”), excepto na região parietoccipital, local do hematoma e fratura..

bral pela cintigrafia (40 horas após o evento traumático), foram efetuadas provas de morte cerebral (às 44 e 48 horas) e o óbito foi declarado, tendo sido feita recolha de órgãos para transplante.

A cintigrafia de perfusão cerebral com radiofármacos lipofílicos avalia o fluxo sanguíneo cerebral e, de forma indireta, o metabolismo cerebral. Consequentemente, é um estudo altamente específico para a confirmação do diagnóstico clínico de morte cerebral, uma vez que a ausência de fluxo sanguíneo cerebral é incompatível com a viabilidade do tecido neuronal.

A morte cerebral é uma entidade de diagnóstico

clínico, cuja confirmação pode ser apoiada por meios complementares de diagnóstico, como a angiografia cerebral, o eco-Doppler transcraniano e a cintigrafia de perfusão cerebral, que ao comprovarem a ausência de perfusão supra e infratentorial podem ser um critério diagnóstico decisivo, particularmente importante quando a avaliação clínica e eletroencefalográfica são duvidosas.<sup>1</sup>

Adicionalmente, sendo a cintigrafia de perfusão cerebral um estudo que utiliza substâncias não tóxicas, acresce o benefício de não inviabilizar a doação de órgãos para transplante.<sup>2</sup>

No presente caso clínico, a presença de fármacos depressores do sistema nervoso central (canabinóides) tornava a avaliação clínica não fidedigna e a cintigrafia de perfusão cerebral com <sup>99m</sup>Tc-HMPAO permitiu confirmar o diagnóstico clínico da suspeita de morte cerebral e, consequentemente, a colheita de órgãos para transplante. ■

#### 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. Donohoe KJ, Agrawal G, Frey KA, Gerbaudo VH, Mariani G, Nagel JS, et al. SNM practice guideline for brain death scintigraphy 2.0. *J Nucl Med Technol.* 2012;40:198-203. doi: 10.2967/jnmt.112.105130..
2. Zuckier LS, Kolano J. Radionuclide studies in the determination of brain death: criteria, concepts, and controversies. *Semin Nucl Med.* 2008;38:262-73. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.03.003.

# 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](http://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 [//doi] [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](mailto: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
Original Article	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
Review Article	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
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	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
Images in Neurology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10
Guidelines	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](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 desformatação 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 adota 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.

### Crítérios 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](http://www.sinapse.pt)

**Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação**

**Aims and Scope / Editorial Policy**

em [www.sinapse.pt/normas-de-publicacao](http://www.sinapse.pt/normas-de-publicacao)

Indexada nas bases bibliográficas:

**EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)**

**EMBASE.com (Elsevier)**

**SCOPUS (Elsevier)**

**[www.indexrmp.com](http://www.indexrmp.com)**