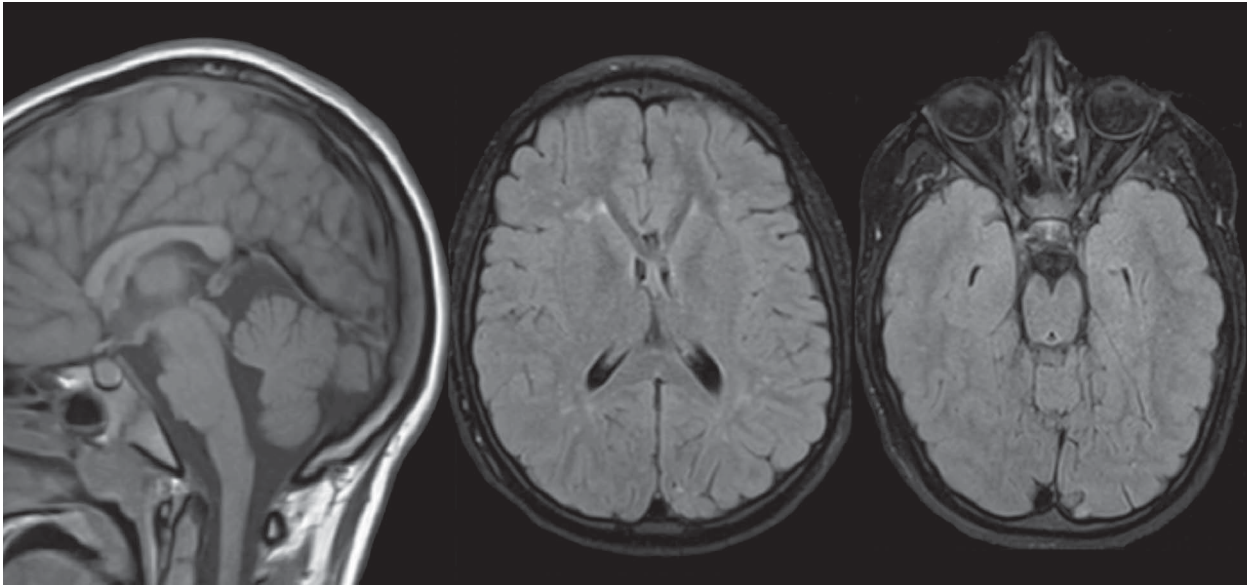


Sinapse®

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

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



Editorial

Revista Sinapse: Onde Estamos e Para Onde Pretendemos Ir?

Artigo Original/Original Article

Clinical, Electrophysiological and Molecular Features in Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies

Artigo de Revisão/Review Article

Sintomatologia Psiquiátrica como Manifestação Primária de Esclerose Múltipla Pediátrica: Revisão Sistemática da Literatura

Casos Clínicos/Case Reports

A Novel ACTA2 Gene Disease-Causing Variant Presenting with a Complex Brain Phenotype

AVC Isquémico Agudo Secundário a Arterite de Takayasu: Como Abordar?

Disfunção Cognitiva em Acidente Vascular Cerebral Isolado do Tronco Cerebral

Susac Syndrome and COVID-19 Infection: A Two-Direction Therapeutic Dilemma

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

The Hidden Giant: A Cavernous Malformation within the Brainstem

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 161 **Revista Sinapse: Onde Estamos e Para Onde Pretendemos Ir?**
Sinapse Journal: Where Are We and Where do We Intend to Go?
Helena Donato, Filipe Palavra, Catarina Resende de Oliveira

Artigo Original/Original Article

- 163 **Clinical, Electrophysiological and Molecular Features in Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies**
Características Clínicas, Neurofisiológicas e Moleculares na Neuropatia Hereditária com Sensibilidade às Paralisias de Pressão
Joana Afonso Ribeiro, Luciano Almendra, Anabela Matos, Argemiro Geraldo, Luís Negrão

Artigos de Revisão/Review Articles

- 170 **Sintomatologia Psiquiátrica como Manifestação Primária de Esclerose Múltipla Pediátrica: Revisão Sistemática da Literatura**
Psychiatric Presentation of Childhood Multiple Sclerosis: Systematic Literature Review
Luísa Duarte, Carlos Gonçalves, João Caseiro, Filipe Palavra

Casos Clínicos/Case Reports

- 181 **A Novel ACTA2 Gene Disease-Causing Variant Presenting with a Complex Brain Phenotype**
Apresentação de um Fenótipo Cerebral Complexo Causado por uma Nova Variante no Gene ACTA2
Mafalda Mendes Pinto, Filipa Rodrigues, Carmen Costa, Lisete Lopes, Sofia Fernandes, Isabel Alonso, Ana Filipa Geraldo, Rui Pedro Pais, Ricardo Veiga, Filipe Palavra
- 184 **AVC Isquémico Agudo Secundário a Arterite de Takayasu: Como Abordar?**
Acute Ischemic Stroke Secondary to Takayasu's Arteritis: How to Approach
Patrícia Rodrigues Marques, Carolina Maia, Egídio Machado, Fernando Alves Silva
- 190 **Disfunção Cognitiva em Acidente Vascular Cerebral Isolado do Tronco Cerebral**
Cognitive Impairment After Isolated Brainstem Stroke
Catarina Matos, André Carvalho, Carlos Figueiredo, Maria Cristina Costa
- 194 **Susac Syndrome and COVID-19 Infection: A Two-Direction Therapeutic Dilemma**
Síndrome de Susac e Infecção por COVID-19: Um Dilema Terapêutico de Duas Direções
Ana Baltasar Corral, Ana Fernández Revuelta, Vicente Gajate García, Marta García Yepes, Alberto Marcos Dolado, Eva López Valdés, Manuela Jorquera Moya, Ramón Torres Imaz, William Aragones Sanzen-Baker, Ricardo Constantino Ginestal Lopéz

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

- 199 **The Hidden Giant: A Cavernous Malformation within the Brainstem**
O Gigante Escondido: Um Cavernoma no Tronco Cerebral
Daniela Ferro, Marta Soares Carreira, Guilherme Silva, António Vilarinho, Luísa Fonseca

Errata/Erratum

- 200 [Sinapse 2020;20(3):113-120]

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

Órgão oficial/Affiliations:

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

Director/Director:

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

Editor-Chefe/Editor-in-Chief:

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

Editores Associados/Associate Editors:

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

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

Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conselho Editorial/Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consultora de Estatística/Statistical Consultant:

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

Editor Técnico/Technical Editor:

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

Assistente Editorial/Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

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

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

A revista SINAPSE® está licenciada com uma Licença Creative Commons – Atribuição–Não Comercial–Sem Derivações 4.0 Internacional.
SINAPSE is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License.

CC BY NC ND

Periodicidade/Periodicity:

Trimestral

Versão 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: Imagens retiradas do artigo “A Novel ACTA2 Gene Disease-Causing Variant Presenting with a Complex Brain Phenotype”

Produção gráfica/Graphic production: Porto

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

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

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

ISSN: 1645-281X

E-ISSN: 2184-4240

Depósito Legal/Legal Deposit: 172 674/01

Tiragem/Edition: 2000 exemplares/2000 units

Preço unitário/Price per number: 10€

Assinatura anual/Annual subscription: 15€

A SINAPSE® está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org
This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org




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

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

EDITORIAL

Revista Sinapse: Onde Estamos e Para Onde Pretendemos Ir?

Sinapse Journal: Where Are We and Where do We Intend to Go?

 Helena Donato ¹,  Filipe Palavra ^{2,*},  Catarina Resende de Oliveira ³

1-Serviço de Documentação e Informação Científica / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

2-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCIBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

3-Center for Innovative Biomedicine and Biotechnology and Center for Neurosciences (CIBB-CNC) / Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/210003>

Onde estamos

O ano de 2020 chegou ao fim. Foram muitos os desafios que, a todos os níveis, tivemos que enfrentar e procurar ultrapassar – uma doença infecciosa de expressão mundial abalou os fundamentos da nossa organização social e todos tivemos que, de alguma forma, aprender a conviver com uma nova realidade e a valorizar todo o investimento clínico e científico que nos permite, no advento de 2021, ter esperança num programa de vacinação massiva que nos devolva o que considerávamos solidamente adquirido.

Também na Revista Sinapse o ano de 2020 teve impacto. Coincidindo com o primeiro ano do mandato de uma nova Direcção para a Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), a Revista de todos nós, prestes a cumprir 20 anos de idade, foi desde logo assumida como uma prioridade absoluta e como um instrumento de divulgação científica ímpar, com muito potencial para crescer e fazer crescer a própria SPN. Ao longo deste ano, conseguiram-se publicar, no tempo adequado, os 4 números que fazem da Sinapse uma revista de cadência regular e tiragem trimestral. Conseguiu-se aumentar de forma significativa a submissão de trabalhos, sem os quais, diga-se, o primeiro objectivo não teria sido conseguido. Conseguiu-se consolidar o processo de modernização técnica e editorial, que permite à Sinapse ombrear com as melhores práticas a este nível – estando agora inscrita na CrossRef, os artigos são identificados com um DOI (*digital object identifier*), o que agiliza a sua inequívoca circulação pela web e encontra-se já disponível a publicação em “ahead of print” no site da Revista, acelerando a divulgação dos trabalhos aceites para publicação. Outra prática editorial que começou a ser seguida foi o uso do *Open Researcher and Contributor ID* (ORCID) para identificação de autores. O seu uso evita qualquer ambiguidade resultante de semelhança entre nomes de autores, uma vez que substitui o respectivo nome por uma combinação numérica única.

Mas, apesar de todas estas conquistas, existem ainda algumas necessidades prementes, para que se alarguem os horizontes de influência da Revista. Estando indexada à SCOPUS, à EMBASE e ao IndexRMP, é objectivo de toda a estrutura editorial da Sinapse fazê-la crescer ainda mais, consolidando o seu relevante papel como instrumento de divulgação científica. Sabemos bem para onde pretendemos ir, mas a trajectória de crescimento far-se-á cumprindo determinados requisitos, para os quais é imprescindível a ajuda de todos os colaboradores da Revista.

Para onde pretendemos ir?

Para conseguir a desejada indexação em outras bases de dados bibliográficas internacionais, como a PubMed/Medline, a Web of Science da Clarivate Analytics e obter um factor de impacto atribuído pelo Journal Citation Reports (JCR), a Sinapse tem de manter a estratégia de melhoria da qualidade dos artigos que publica, expandindo a diversidade internacional e aumentando a acessibilidade a esses mesmos artigos.¹ Conseguir estas indexações é uma missão de todos, exigindo

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Editorial, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, October-December 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

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

Recebido / Received: 2021-01-13
Aceite / Accepted: 2021-01-13
Publicado / Published: 2021-01-18

esforço, tenacidade e capacidade de crítica. Mais importante que publicar um bom número é manter constante a qualidade científica, editorial e a produção (gráfica e informativa), pois são a constância e pontualidade que garantem a credibilidade e respeito da Revista a nível internacional.

A Sinapse cumpre as mesmas regras editoriais das revistas internacionais de prestígio, pois as suas instruções aos autores e políticas editoriais seguem Orientações Internacionais: International Committee of Medical Journal Editors (ICJME), Committee on Publication Ethics (COPE), EQUATOR Network, Council of Science Editors (CSE), *Editorial Policy Statements; Declaration of Helsinki*; descrição do processo de arbitragem científica (*peer review + fast track*); Declaração da Autoria e promoção da autoria responsável; evidência da declaração de Conflitos de Interesse; Formulários de consentimento informado; Permissões de republicação de imagens; Correções e Retratações.

A Sinapse tem qualidade editorial, isto é, títulos que reflectem o conteúdo dos artigos; usa MeSH keywords; as referências bibliográficas dos artigos que publica são actuais; publica a história do artigo (datas de submissão/aceitação/publicação); os artigos são publicados com as respectivas declarações de responsabilidade ética e de conflitos de interesse. Todavia, é necessário investir na promoção da Sinapse²:

1. aumentando a sua visibilidade;
2. consciencializando os autores, líderes de opinião e grupos de trabalho para a qualidade da revista;
3. aumentando o número de submissões nacionais e internacionais;
4. melhorando a qualidade dos artigos publicados e permitindo que estes sejam citados por revistas internacionais de impacto;
5. publicando mais em língua inglesa, o que possibilitará alargar o leque de revisores, assim como aumentar a citação da Sinapse por autores internacionais;

6. convidando autores com trabalhos citados a publicar na revista;
7. identificando “hot topics” e convidando autores relevantes a publicar sobre esses temas;
8. aumentando a rapidez na publicação;
9. potenciando o papel dos revisores (peças-chave da qualidade dos trabalhos publicados), criando “normas para revisores”;
10. promovendo a revista na web: nas redes sociais genéricas (Facebook; Twitter; LinkedIn) e nas redes sociais académicas (Research Gate; Academia; Mendeley...).

Como conclusão, é possível afirmar que o que realmente promove a qualidade de uma revista é, primeiro e acima de tudo, a competência e dedicação dos seus editores e revisores, bem como a excelência do seu processo editorial. O trabalho de conjunto entre a equipa editorial e um corpo de revisores altamente dedicados e motivados atrairá mais autores e melhores trabalhos, que permitirão atingir o nível de excelência que levará à indexação nas bases de dados que definimos como alvo. Depende de todos, editores, revisores e autores alcançar este tão almejado objectivo. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

Proveniência e Revisão por Pares: 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; Not externally peer reviewed.

References / Referências

1. Larivière V, Haustein S, Börner K. Long-distance interdisciplinarity leads to higher scientific impact. *PLoS One*. 2015;10:e0122565. doi: 10.1371/journal.pone.0122565.
2. Donato H. Understanding Journal Evaluation and Strategies to Increase Impact. *Rev Port Pneumol*. 2016;22:67-9.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Clinical, Electrophysiological and Molecular Features in Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies**Características Clínicas, Neurofisiológicas e Moleculares na Neuropatia Hereditária com Sensibilidade às Paralisias de Pressão**

 Joana Afonso Ribeiro ¹, Luciano Almendra ², Anabela Matos ²,  Argemiro Geraldo ², Luís Negrão ^{2,*}

1-Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico de Coimbra; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Unidade de Doenças Neuromusculares, Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/200055/2020>

Abstract

Introduction: Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) is an autosomal-dominant inherited peripheral neuropathy caused by deletions of the *PMP22* gene (*PMP22*). It is classically characterized by episodes of repeated focal pressure neuropathies at common entrapment sites. Atypical forms are recognized and may occur in up to 56% of HNPP patients. The electrophysiological characteristics and the genetic studies are paramount for its diagnosis. We aim to describe clinical, electrophysiological and genetic features of a cohort of patients diagnosed with HNPP at a tertiary hospital.

Methods: Retrospective study of patients with a confirmed diagnosis of HNPP, using descriptive statistics for their characterization.

Results: Seventeen patients from 15 different families were included. Nine were males, and the overall mean age was 42.6 years-old. Age at first symptoms ranged from 3 to 46 years-old, with mean time until diagnosis of 9.3 years. Nine patients (53%) presented recurrent painless mononeuropathies or isolated focal compressive neuropathies, and eight patients (47%) had atypical presentation phenotypes, such as "Charcot-Marie-Tooth-like (CMT-like) and sensory neuropathy. Intra-familial clinical heterogeneity was observed. All patients showed nerve conduction slowing at common entrapment sites (median, ulnar and peroneal nerves), and signs of a more generalized peripheral nerve involvement were present in more than half of the patients. Fifteen patients carried the *PMP22* gene deletion, and point mutations were present in two.

Conclusion: Our cohort presents similar clinical characteristics to the literature description, with a significant proportion of patients with atypical presentations. The absence of clinical-electrophysiological correlation emphasise the importance of nerve conduction and genetic studies for the definite diagnosis of the disease.

Resumo

Introdução: A neuropatia hereditária com sensibilidade às paralisias de pressão (HNPP) é uma neuropatia periférica de hereditariedade autossómica dominante, causada por alterações genéticas no gene *PMP22*. Na sua forma clássica, caracteriza-se por episódios de neuropatias focais de repetição em locais comuns de compressão. Têm sido reconhecidas formas atípicas de doença, que podem ocorrer em até 56% dos

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Original Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, October-december 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Hereditary Sensory and Motor Neuropathy/diagnosis; Hereditary Sensory and Motor Neuropathy/physiopathology; Neural Conduction.

Palavras-chave:

Condução Nervosa; Neuropatia Hereditária Motora e Sensorial/diagnóstico; Neuropatia Hereditária Motora e Sensorial/fisiopatologia.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Luís Negrão
Unidade de Doenças Neuromusculares
Serviço de Neurologia
,Hospitais da Universidade de Coimbra Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
luisngraoster@gmail.com

Recebido / Received: 2020-09-27

Aceite / Accepted: 2020-11-05

Ahead of Print: 2020-12-21

Publicado / Published: 2021-01-18

doentes com HNPP. Os achados neurofisiológicos e o estudo genético são essenciais para o seu diagnóstico. O objetivo deste trabalho é a descrição clínica, neurofisiológica e genética de uma coorte de doentes com HNPP acompanhados num hospital terciário.

Metodologia: Estudo retrospectivo de doentes com diagnóstico de HNPP, utilizando estatística descritiva para caracterização da amostra.

Resultados: Foram incluídos dezassete doentes pertencentes a quinze famílias, sendo nove do sexo masculino, com idade média de 42,6 anos. A idade de início da sintomatologia foi entre os 3 e os 46 anos, com um tempo médio até ao diagnóstico de 9,3 anos. Nove doentes (53%) apresentaram-se com a forma típica da doença – mononeuropatias indolores recorrentes ou neuropatias em locais de compressão, e oito doentes (47%) apresentaram formas atípicas, como Charcot-Marie-Tooth-like (CMT-like) e neuropatias sensitivas. Observou-se variabilidade intra-familiar. No estudo neurofisiológico, todos os doentes apresentaram redução das velocidades de condução nervosa em locais comuns de compressão (nervos mediano, cubital e peroneal) e, em mais de metade, o envolvimento era mais generalizado. Quinze doentes apresentavam deleção no gene *PMP22*, e mutações pontuais foram descritas em dois doentes.

Conclusão: O nosso grupo de doentes apresenta características semelhantes às descritas na literatura, com uma proporção significativa de doentes com apresentações clínicas atípicas. A ausência de correlação clinico-electrofisiológica salienta a importância dos estudos de condução nervosa e da genética para o diagnóstico definitivo da doença.

Introduction

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) is an autosomal-dominant inherited peripheral neuropathy, classically characterized by episodes of repeated focal pressure neuropathies at common entrapment sites. Atypical presentations may occur in up to 56% of patients. These phenotypes include Charcot-Marie-Tooth-like (CMT-like) polyneuropathy, chronic sensory polyneuropathy, progressive mononeuropathy, recurrent positional short-term sensory symptoms and presenting symptoms mimicking a Guillain-Barré syndrome.¹⁻⁵ Therefore, in the diagnostic evaluation of HNPP, neurophysiological and genetic testing are essential.¹⁻³

Electrophysiologically, the most common findings are abnormal sensory responses (absent or with low amplitude with prolonged latency), prolonged distal motor latencies with normal or slightly diminished conduction velocities (CV), and CV slowing, in the range of demyelination (<39 m/s), at normal sites of entrapment. These changes are also observed in patients with atypical presentations.^{1,6-7} Albeit the absence of consensus for the neurophysiological changes in HNPP patients, guidelines for its diagnosis have been proposed (Table 1).⁸ A recent study defined

Table 1. Guidelines to the neurophysiologic diagnosis of HNPP

Diffuse electrophysiological abnormalities (all mutation carriers)
Bilateral increase in DML of the median nerve associated with bilateral reduced median sensory nerve conduction velocity at the palm-wrist segment and at least delayed DML or reduced MNCV in one of the peroneal nerves
MNCV of the ulnar nerve at the elbow segment is frequently reduced
MNCV in the lower limbs may be moderately reduced
Sensory nerve action potentials amplitudes may be reduced, mostly in the upper limbs

Based on Dubourgh O, et al. Guidelines for the diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.

DML - distal motor latency; MNCV - motor nerve conduction velocity.

that HNPP should be suspected in patients with an electrophysiological study showing a demyelinating neuropathy associated to carpal tunnel syndrome, plus another motor nerve conduction abnormality (diminished CV of the ulnar nerve at the elbow, prolonged distal motor latency of the ulnar nerve, diminished CV of the peroneal nerve at the fibular head) and a sensory nerve abnormality in a nerve not prone to compression (sural or radial nerves).¹

Genetically, the most common mutation is a deletion on chromosome 17p12 bearing the peripheral myelin protein 22 (*PMP22*) gene. Less often, the disease

is caused by point mutations in the same gene.^{1,9} The most relevant genotype-phenotype correlation occurs in patients with a frameshift variant (p.Arg95Glnfs128) – although usually presenting a typical HNPP phenotype, are more likely to have clinically evident motor or sensory neuropathy mimicking CMT-1.¹⁰ The estimated prevalence of the deletion causing HNPP in a Northern England population is estimated in 7.3/100 000 inhabitants, lower than CMT-1A, although both genetic changes are related to a reciprocal recombination event.¹¹ It is possible that HNPP is underdiagnosed, mainly due to the insidious nature and possible variable penetrance of the disease.^{1,3,11}

Histopathological findings include focal sausage-shaped thickening of the myelin sheath, called “*tomacula*”, which is considered the hallmark of the disease.^{1-5,9}

In this study we aim to describe clinical, electrophysiological and genetic features of seventeen patients with HNPP, observed in an adult Neuromuscular Disease Reference Unit.

Material and Methods

We retrospectively identified patients with a molecular confirmed diagnosis of HNPP, who attended the Neuromuscular Disease Unit of a tertiary referral Neuromuscular Disease Unit in central Portugal.

Clinical, neurophysiological, laboratory and genetic data were collected from medical records.

Nerve conduction studies (NCS) comprised motor and sensory evaluation in all patients. Motor NCS included ulnar and median nerves in the upper limbs and peroneal nerve in the lower limbs - the responses were recorded from abductor *digiti minimi*, abductor *pollicis brevis*, and extensor *digitorum brevis* muscles, respectively. Motor nerve CV was calculated in the above-below elbow and below elbow-wrist segments for the ulnar nerve; elbow-wrist segment for the median nerve; and popliteal fossa to fibular head and fibular head to ankle segments for peroneal nerve. Sensory nerve responses were recorded with the antidromic method. The ulnar and median sensory responses were recorded with ring electrodes placed in the index and fifth fingers, respectively, at a fixed distance of 14 cm from the cathode and sural nerve response was recorded with a bar electrode located behind the lateral malleolus at a distance of 12 cm from the cathode. If needed, these measures were

adapted proportionally to patients' height.

The latencies of the compound motor action potential (CMAP) and sensory nerve action potential (SNAP) were measured from the shock artifact to the initial negative deflection or to the top of the initial positive deflection of the SNAP when it presented a triphasic form. Amplitude of the CMAP and SNAPs were measured from baseline to the top of the negative deflection. The results were considered abnormal when above two standard deviations from the mean normative value according to data of the Electromyography Laboratory. Partial motor nerve conduction block was defined by a reduction in 30% or more of the proximal CMAP amplitude and area compared to the distal CMAP.¹²

Results

We included 17 patients, nine males and eight females, with current mean age of 42.6 years-old (ranging from 21 to 70 years old). Their demographic and clinical characterization is showed in **Table 2**. Age of first clinical symptoms ranged from 3 to 46 years-old (median age of 21.5 years), with a mean time from first symptom to molecular diagnosis of HNPP of 9.3 years. None of the patients had personal history of diabetes *mellitus* or other medical comorbidities that could contribute to a peripheral neuropathy. The 17 patients belonged to 15 unrelated families, and two patients had a positive family history of a similar disease, although the affected relatives were not available for observation. In these familial cases, there were traits of autosomal-dominant transmission of a peripheral nervous system disorder, although clinical features were not the same between family members.

3.1 Clinical features

We classified patients in two phenotypical presentations: typical (recurrent and painless mononeuropathies), and atypical.

Nine patients presented with recurrent painless mononeuropathies (n=7) or isolated carpal tunnel syndrome (n=2), considered the typical presentation of the disease. The reported age of first symptoms ranged from 12 to 35 years old (mean 18.1; median 16.0, standard deviation 7.9), with a male:female ratio of 6:3.

Eight patients had atypical presentations. First symptoms were reported from 3 to 46 years old

(mean age 30.3; median 32.0; standard deviation 13.73), with a male:female ratio of 3:5.

A common symptom in a majority of patients was transient sensory changes following superficial compression, like carrying bags or leg crossing. Patients' current neurological manifestations are summarized in **Table 2**.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with HNPP

Demographics	
Gender proportion (Male:Female)	9:8
Age at symptom-onset	25.0 years (12.8; 3-46)
Current age/age at examination	42.6 years (14.5; 21-70)
Clinical presentation	
Typical presentation (recurrent neuropathies)	9 (53%)
Peroneal neuropathy	4
Ulnar neuropathy	2
Isolated bilateral carpal tunnel syndrome	2
Brachial plexopathy	1
Atypical presentation	8 (47%)
CMT-like	4
Sensory neuropathy	3
Guillain-Barré-like	1
Current clinical features	
Strength	
Normal strength	9 (52.9%)
LL weakness	4 (23.5%)
UL and LL weakness	4 (23.5%)
Sensation	
Impaired vibration	8 (47.1%)
Hyposthesia	10 (58.8%)
Pes cavus	5 (29.4%)

Values represent absolute numbers (%) and means (standard deviation; minimum-maximum).

LL – lower limbs; UL – upper limbs.

a. Typical presentation (n=9 patients)

Four patients were observed at the time of first symptoms – three patients with a peroneal neuropathy and one patient with sensory changes in the upper

limbs after cervical mobilization. One patient with right peroneal neuropathy reported a previous right foot drop in adolescence. One other patient reported transient upper right limb weakness, and presented at the neuromuscular unit with a right ulnar neuropathy at the elbow. The other patient presented a recurrent bilateral ulnar neuropathy, with spontaneous clinical remission. Two patients presented an isolated symptomatic bilateral carpal tunnel syndrome, but showed evidence of lower limb involvement in nerve conduction studies, which was clinically asymptomatic but allowed diagnosis of HNPP.

In this group, two unrelated female patients, now aged 49 and 35 years old (which presented with bilateral carpal tunnel syndrome and a peroneal neuropathy, respectively) came to develop clinical signs of chronic neuropathy, demonstrated by distal motor and sensory changes (predominant in lower limbs) and pes cavus. One other male patient, currently aged 56 years old, with an HNPP form of presentation with a transient peroneal neuropathy, ultimately developed a bilateral carpal tunnel syndrome.

b. Atypical presentation (n=8 patients)

Four patients exhibited a CMT-like presentation - one female presented a severe chronic generalized neuropathy, starting in childhood (the youngest of our cohort); one male presented a mild chronic neuropathy predominantly affecting lower limbs since early adulthood; and two related patients, one male and one female, presented, respectively, a moderate neuropathy since adolescence and a mild neuropathy starting in adulthood.

Three female patients presented a chronic sensory neuropathy – one of these patients was under investigation for a neuropathy, and was diagnosed after her grand-daughter presented a typical HNPP phenotype.

Finally, one patient had an acute presentation mimicking a Guillain-Barré syndrome, and was also diagnosed with optic neuropathy and non-specific white matter brain lesions. Since his first clinical symptoms he had relapses consistent with a polyneuropathy.

3.2 Electrophysiological features (Table 3)

The electrophysiological features included generalized changes in motor and/or sensory nerve conduction studies, including diffuse sensory nerve con-

Table 3. Motor and sensory nerve conduction studies.

	n (%)	Ref. values		n (%)	Ref. values
Ulnar nerve			Peroneal nerve		
Prolonged DML	6/17 (35.6%)	< 3.5 ms	Prolonged DML	7/15 (46.7%)	< 6 ms
MNCV forearm	1/17 (5.9%)	≥ 50 m/s	MNCV leg	5/15 (33.3%)	≥ 40 m/s
MNCV elbow	12/16 (75.0%)		MNCV knee	8/13 (61.5%)	
Reduced distal CMAP	2/16 (12.5%)	≥ 5 mV	Diminished distal CMAP	5/15 (33.3%)	≥ 2 mV
SNCV	2/8 (25.0%)	≥ 45 m/s	Absent distal CMAP	4/15 (26.7%)	
Diminished SNAP	2/8 (25.0%)	> 12 µV			
Absent SNAP	8/16 (50.0%)				
Median Nerve			Sural Nerve		
Prolonged DML	16/17 (94.1%)	< 4 ms	SCV	4/5 (80.0%)	≥ 40 m/s
MNCV forearm	2/17 (11.8%)	≥ 49 m/s	Reduced SNAP	3/16 (18.8%)	> 6 µV
Reduced distal CMAP	4/17 (23.5%)	≥ 4 mV	Absent SNAP	11/16 (68.8%)	
SNCV	7/9 (77.8%)	≥ 45 m/s			
Diminished SNAP	4/17 (23.5%)	> 15 µV			
Absent SNAP	8/17 (47.1%)				

n – proportion of abnormal results for total number of explored nerves; DML – distal motor latency; MNCV – motor nerve conduction velocity; SNCV – sensory nerve conduction velocity; distal CMAP – distal compound muscle action potential; SNAP – sensory nerve action potential. Reference values are the normative ones of the Neurophysiological Laboratory.

duction slowing and prolonged distal motor latency (DML), associated with focal nerve conduction slowing in common entrapment sites. All patients had increased DML of the median nerve, and the most common sites of focal nerve slowing (besides median nerve at the wrist) were the elbow (66.7%) and the fibular head (26.7%).

Two patients had distinct neurophysiological findings. The youngest patient, with a CMT-like atypical presentation, had a diffuse sensory-motor neuropathy with secondary axonal damage. The other patient had prolonged distal latencies of the sensory and motor responses of the median nerve, and absent/low amplitude SNAPs of the ulnar nerve, associated with a bilateral slowing of motor nerve conduction velocity and a partial motor-conduction block in the elbow segment, with normal motor and sensory study in the lower limbs.

3.3 Genetic study

Fifteen patients (88.2%) carried the 17p11.2 deletion in *PMP22* gene, the most common genetic abnormality related to HNPP. Two other patients from

the same family (mother and son), were carriers of a point mutation in the *PMP22* gene, and their clinical, neurophysiological and genetic findings were already described in a previous paper.⁹

Discussion

In our sample, male:female ratio (of approximately 1) and age of first symptoms were in line with other patient series.¹⁻³ In our cohort, HNPP is a disease that usually starts between the 2nd and 3rd decades of life, and there is a trend for the disease to begin in a younger age in typical HNPP presentations. Most of our patients did not have family history of the disease, but, as previously described, due to the insidious onset and sometimes mild and recurrent symptoms with full recovery, disease recognition is difficult only on clinical grounds.¹

Regarding clinical presentation, it was noticed that atypical presentations were more frequently than usually reported. The presentation of 14p11.2 deletion as a progressive polyneuropathy has been identified since 1995¹³ and, in our cohort, progressive sensory-motor or sensory neuropathies were present in

five patients with the aforementioned genetic change.

The patients with typical presentation exhibited clinical signs of a more generalized peripheral nervous system involvement, and two patients progressed to a chronic neuropathy. Recurrent positional short-term sensory symptoms, often considered an atypical presentation for the disease, did not appear isolated in our patients, but instead constituted a common complaint, as reported in another small study with 12 patients.¹⁴ We highlight the importance to obtain a history of recurrent sensory complaints (numbness or tingling) related to pressure on upper or lower limbs.

In the patient with the GBS-like presentation, it was difficult to exclude an inflammatory superimposed process at the beginning, as CSF results were not available. It was previously reported that CMT and HNPP patients may be susceptible to inflammatory peripheral nervous system acute disorders,¹ but the patient continued to have GBS-like relapses, so the inflammatory hypothesis is less feasible.

In our cohort there are no asymptomatic patients, as reported in other patient series, and clinically observed sensory or motor signs in patients with both typical and atypical presentation do not have a major repercussion in ambulation, which makes HNPP a fairly benign condition. There is only one severe case, with impaired ambulation, as already previously described in the literature.^{15,16}

NCS are also in line with previously reported findings – generalized changes in motor and sensory nerve conduction studies were the rule, being described as an asymmetric sensorimotor neuropathy with focal slowing on NCS; the most commonly affected nerves were, in upper limbs, the motor median and ulnar, and, in lower limbs, the peroneal, reflecting common sites of entrapment. Sural nerve sensory responses were abnormal in the majority of patients.

Clinical and genetic correlation has been difficult in HNPP. We believe that the girl with the atypical presentation of a severe neuropathy, with neurophysiological study showing a secondary axonal degeneration, might carry a yet unidentified point mutation or a genetic variant in the other *PMP22* allele contributing to her phenotype. The most severe forms of HNPP were described in patients carrying compound heterozygous deletions,¹⁴ although in this patient next generation sequencing for hereditary neuropathy

was negative. In the familial cases, genetic testing allowed recognition and diagnosis of other family members in two families, with previous generation patients having an undiagnosed neuropathy. It is noteworthy the intra-familial phenotypical heterogeneity, as previously reported.^{1,3-5}

To summarize, current literature emphasizes the presence of atypical forms of HNPP, as observed in our group of patients. The related absence of clinical-electrophysiological correlation highlights the importance of nerve conduction studies and genetic study for the definite diagnosis of the disease. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

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

References / Referências

- Luigetti M, Grande AD, Conte A, Monaco ML, Bisogni G, Romano A, et al. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HNPP patients with 17p12 deletion: A single-center experience. *J Neurol Sci.* 2014; 341:46-50. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.046.
- Mouton P, Tardieu S, Gouider R, Birouk N, Maissonobe T, Dubourg O, et al. Spectrum of clinical and electrophysiological features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology.* 1999; 52:1440-6.
- Oliveira A, Pereira R, Onofre P, Marques V, Andrade G, Barreira A, et al. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to the 17p11.2 deletion. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74:99-105. doi: 10.1590/0004-282X20160010.
- Andreadou E, Yapijakis C, Parakevas GP, Stravropoulos P, Karadimas C, Zis VP, et al. Hereditary neuropathy with liability

- ity to pressure palsies: the same molecular defect can result in diverse clinical presentation. *J Neurol*. 1996; 243:225-30.
5. Lorenzoni PJ, Suemi C, Kay K, Cavalec C, Ardent R, Werneck LC, Scola RS. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a single-center experience in southern Brazil. *Neurol Int*. 2016; 8:6677. doi: 10.4081/ni.2016.6677.
 6. Takahasi S, Chum M, Kimpinski K. Electrodiagnostic characterization of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2017;18:119-24. doi: 10.1097/CND.0000000000000152.
 7. Ginanneschi F, Filippou G, Giannini F, Carluccio M, Adinolfi A, Frediani B, et al. Sonographic and electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17:391-8. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00437.x.
 8. Dubourgh O, Mouton P, Brice A, LeGuern E, Bouche P. Guidelines for the diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord*. 2000; 10:206-8. doi: 10.1016/s0960-8966(99)00103-0.
 9. Negrão L, Matos A, Geraldo A, Tavares P, Costa H. A novel peripheral myelin protein 22 point mutation with liability to peripheral nerve compression. *Sinapse*. 2010; 10.1:13-7.
 10. Lenssen PP, Gabreels-Festen AA, Valentijn LJ, Jongen PJ, van Beersum SE, van Engelen BG, et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Phenotypic differences between patients with the common deletion and a PMP22 frame shift mutation. *Brain*. 1998;121:1451-8.
 11. Foley C, Schofield I, Eglon G, Bailey G, Chinnery PF, Horvath R. Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 283:572-3.
 12. Goudier R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maissonobe T, Léger JM, et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology*. 1995; 45:2018-23.
 13. Mancardi GL, Mandich P, Nassani S, Schenone A, James R, Defferrari R, et al. Progressive sensory-motor polyneuropathy with tomaculous changes is associated to 17p11.2 deletion. *J Neurol Sci*. 1995; 131: 30-4.
 14. Phan L, Beydoun S. Diagnostic challenge of 12 cases of Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy (HNPP). *Neurology*. 2018; 90: S15.
 15. Asahina M, Kuwabara S, Hattori T, Asahina M, Katayama K. Respiratory insufficiency in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:110-1.
 16. Al-Thihli K, Rudkin T, Carson N, Poulin C, Melançon S, Der Kaloustian VM. Compound heterozygous deletions of PMP22 causing severe Charcot-Marie-Tooth disease of the Dejerine-Sottas disease phenotype. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2412-6. doi: 10.1002/ajmg.a.32456.

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Sintomatologia Psiquiátrica como Manifestação Primária de Esclerose Múltipla Pediátrica: Revisão Sistemática da Literatura**Psychiatric Presentation of Childhood Multiple Sclerosis: Systematic Literature Review**

 Luísa Duarte ^{1,*},  Carlos Gonçalves ¹,  João Caseiro ¹,  Filipe Palavra ^{2,3}

1-Serviço de Pedopsiquiatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

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

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/200050/2020>

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, October-December 2020. Electronic version in www.sinapse.pt

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

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

Palavras-chave:

Criança;
Esclerose Múltipla;
Perturbações Mentais.

Keywords:

Child;
Mental Disorders;
Multiple Sclerosis.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Luísa Duarte
Serviço de Pedopsiquiatria
Hospital Pediátrico
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra
Avenida Afonso Romão
3000-602 Coimbra, Portugal
anaduarte713@hotmail.com

Recebido / Received: 2020-09-15

Aceite / Accepted: 2020-12-21

Ahead of Print: 2020-12-28

Publicado / Published: 2021-01-18

Resumo

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, que atinge também crianças e adolescentes. A associação entre psicopatologia e EM é frequente em adultos, mas existe pouca investigação acerca desta comorbilidade na infância. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre psicopatologia como apresentação inicial de EM pediátrica.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e Embase, utilizando os termos "multiple sclerosis child* [AND] psychiatr* [AND/OR] presenting symptom". Dos 84 resultados obtidos, foram selecionados 3 artigos, cujo título/resumo se adequavam ao tema. Das referências bibliográficas destes, foram selecionados mais 2 artigos.

Resultados: Foram revistos 5 artigos. Heilä et al (1995) descreveram o caso de uma adolescente de 15 anos que apresentou sintomatologia maníaca, acompanhada de dificuldades cognitivas. A investigação clínica encontrou alterações compatíveis com o diagnóstico de EM. Lopez-Meza et al (2005) descreveram um caso de uma adolescente de 11 anos que, após uma aparente encefalite herpética, desenvolveu quadro psicopatológico de perturbação do controlo dos impulsos e sintomas afetivos, de agravamento progressivo. Foi feito, aos 21 anos, o diagnóstico de EM. Treadwell-Deering et al (2007) descreveram um caso de um adolescente de 14 anos, com uma perturbação de hiperatividade/défice de atenção, que desenvolveu sintomatologia psicótica com má resposta à terapêutica, dificuldades na fala, motricidade fina e atenção, confirmando-se posteriormente o diagnóstico de EM. Tapos e Sivaswamy (2013) descreveram um caso de um adolescente de 16 anos, com diagnóstico prévio de perturbação esquizoafetiva com fraca resposta à terapêutica. Exibia uma ligeira espasticidade dos membros inferiores, ataxia e disartria, concretizando-se posteriormente o diagnóstico de EM. Ackerman (2017) descreveu um caso de um adolescente de 16 anos, consumidor regular de canabinóides, que desenvolveu sintomas psicóticos atípicos com duração de vários meses, sendo posteriormente diagnosticado com EM.

Discussão: É frequente negligenciar-se a possibilidade de sintomatologia psiquiátrica surgir no contexto de quadros clínicos que não incluem tipicamente sintomas psiquiátricos. Crianças e adolescentes com sintomas psicopatológicos devem ser submetidos a colheita cuidada da história, exame neurológico e, caso indicado, estudo de imagem. É fundamental a sensibilização dos clínicos que trabalham diretamente com estes jovens.

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system that also affects children and adolescents. The association between psychopathology and MS is frequent in adults, but there is little research on this comorbidity in childhood. The aim of this work was to make a systematic literature review on psychopathology as an initial presentation of pediatric MS.

Methods: A search was performed on the PubMed and Embase databases, using the terms "multiple sclerosis child* [AND] psychiatr* [AND/OR] presenting symptom". Of the 84 results obtained, 3 articles whose title or summary were considered adequate, were selected. From these articles' bibliographic references, 2 additional articles were included.

Results: Five articles were reviewed. Heilä *et al* (1995) described the case of a 15-year-old adolescent who presented with manic symptoms accompanied by cognitive difficulties. Clinical investigation found changes compatible with the diagnosis of MS. Lopez-Meza *et al* (2005) described the case of an 11-year-old girl who, after an apparent herpetic encephalitis, developed a psychopathological picture of disturbed impulse control and affective symptoms, of progressive worsening. At the age of 21, a diagnosis of MS was made. Treadwell-Deering *et al* (2007) described a case of a 14-year-old teenager with attention deficit hyperactivity disorder, who developed psychotic symptoms with poor response to therapy, difficulties in speech, fine motor skills and attention, being subsequently diagnosed with MS. Tapos and Sivaswamy (2013) described a case of a 16-year-old teenager with a previous diagnosis of schizoaffective disorder with poor response to therapy, exhibiting a slight spasticity of the lower limbs, ataxia and dysarthria, which subsequently allowed the diagnosis of MS. Ackerman (2017) described a case of a 16-year-old teenager, a regular cannabinoid consumer, who developed atypical psychotic symptoms lasting several months and was later diagnosed with MS.

Discussion: The possibility of psychiatric symptoms arising in the context of clinical conditions that do not typically include psychiatric manifestations is often overlooked. Children and adolescents with psychopathological symptoms must undergo careful anamnesis, neurological examination and, if indicated, imaging studies. It is essential to raise the awareness of clinicians who work directly with these young people.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é a mais frequente doença desmielinizante primária do sistema nervoso central (SNC)¹ e tem um pico de incidência entre os 20-40 anos de idade, podendo, no entanto, manifestar-se em qualquer faixa etária.^{2,3} Tem uma prevalência de 4,7/100 000 na população geral e de 0,9/100 000 em idade pediátrica (< 18 anos),^{3,4} sendo que estudos retrospectivos apontam para que 2,7%-10% de todos os casos possam ter início na infância. Isto poderá ser mais frequente em indivíduos de determinadas raças (como a hispânica)³ e no sexo feminino,³ embora tal possa não ser tão evidente em faixas etárias mais baixas.⁴ A EM com início em idade pediátrica foi reco-

nhecida há apenas 40 anos² e, se é verdade que tem vindo a ser progressivamente diagnosticada de forma mais efetiva, é também verdade que o diagnóstico diferencial nessas idades é mais complexo, podendo ser mais difícil a utilização dos critérios de diagnóstico validados para a idade adulta (critérios de McDonald).²

A EM pode afetar uma miríade de funções neurológicas, podendo cursar, nomeadamente, com sintomas visuais, motores, sensoriais, cognitivos ou psiquiátricos. De facto, a coexistência de psicopatologia e EM foi descrita pela primeira vez há 94 anos⁵ e é atualmente considerada uma associação frequente, que ocorre em 60%-95% dos doentes adultos.^{2,6,7} A psicopatologia pode ser a manifestação inicial de EM

ou, mais frequentemente, surgir com a sua progressão,^{4,6} constituindo-se como um dos principais fatores a contribuir para a morbidade e mortalidade desta doença.⁶ A perturbação depressiva e a perturbação bipolar são as doenças psiquiátricas mais comuns nesta população de doentes, sendo também reportadas perturbações de ansiedade, de personalidade, psicóticas e sintomas psiquiátricos como agitação, ansiedade, irritabilidade, apatia, elação do humor, mania, desinibição, catatonia, tentativas de suicídio, alucinações e delírio.^{2,3,6,7}

Tanto o processo de doença, como o tratamento da EM podem ter um impacto negativo na saúde mental dos doentes.⁶ Acredita-se que doentes com uma maior concentração de lesões desmielinizantes nos lobos frontais e temporais, especialmente no lobo temporal esquerdo, têm probabilidade aumentada de desenvolver sintomas psiquiátricos.^{3,7} Também citocinas inflamatórias, como o interferão-alfa e a interleucina-1, envolvidas na fisiopatologia da EM, interferem com os sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos que medeiam o comportamento e o humor, podendo contribuir para o surgimento de psicopatologia.³ Sintomatologia psiquiátrica pode ainda surgir como um efeito adverso ao tratamento com corticosteróides ou agentes modificadores da doença.³

Estima-se que a prevalência de sintomatologia psiquiátrica como manifestação primária de EM seja de 0,2%-2% dos casos.^{2,3,6} No entanto, a maioria dos doentes que se apresentam com sintomas afetivos ou de perturbação de personalidade não são submetidos a uma investigação neurológica profunda.³ Existe pouca investigação acerca da comorbilidade entre psicopatologia e EM de início em idade pediátrica. Sendo esta uma doença rara nesta faixa etária, a investigação limita-se a estudos retrospectivos e relatos de caso. As manifestações psiquiátricas da EM pediátrica estão mal compreendidas, particularmente quando estas se constituem como os primeiros (ou únicos) sintomas da doença nestas idades.

O objetivo deste trabalho foi rever os casos descritos na literatura onde um quadro psicopatológico foi considerado como apresentação inicial de EM pediátrica, ponderando as implicações que esta apresentação pode ter no diagnóstico e prevalência da doença, bem como no seu prognóstico.

Métodos

Este trabalho é uma revisão da literatura e teve como base as orientações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁸

Foi realizada uma pesquisa nos motores de busca PubMed e Embase, utilizando os termos “multiple sclerosis child* [AND] psychiatr* [AND/OR] presenting symptom” no dia 10 de setembro de 2019. Dos 84 resultados obtidos, foram selecionados 3 artigos, cujo título/resumo se adequava ao tema desta revisão (foram excluídas 81 referências atendendo ao título, ao conteúdo do resumo ou ao facto de serem trabalhos repetidos). A partir das referências bibliográficas dos artigos selecionados, foram adicionalmente considerados mais 2 artigos, perfazendo um total de 5 (Fig. 1). Foram utilizados trabalhos exclusivamente escritos em inglês e francês (excluíram-se trabalhos escritos em alemão e polaco), sem se ter interposto qualquer filtro relacionado com o ano de publicação.

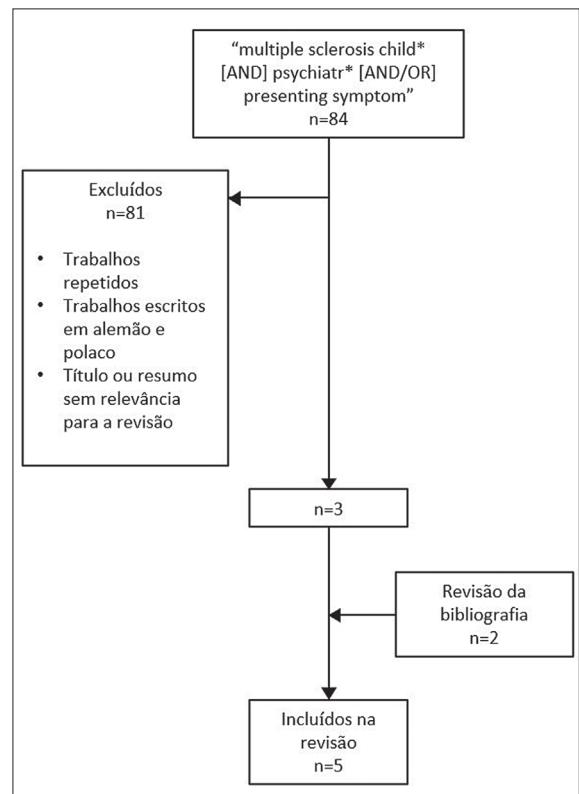


Figura 1. Fluxograma representando o processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.

Resultados

Foi-nos possível identificar 5 artigos contendo a descrição de casos de EM pediátrica cujas primeiras manifestações foram sintomas psiquiátricos, publicados entre 1995 e 2017 (**Tabela 1**). Todos dizem respeito a adolescentes, com idades compreendidas entre os 11 e os 16 anos, 2 do sexo feminino e 3 do sexo masculino.

O primeiro caso foi descrito por Heilä *et al*, em 1995⁹ (**Tabela 1**). Tratava-se de uma adolescente de 15 anos, com bom aproveitamento académico, com antecedentes pessoais irrelevantes e antecedentes familiares de pai com história progressiva de perturbação psicótica breve. A jovem apresentava hiperatividade, insónia, pressão do discurso, irritabilidade, labilidade emocional, fuga de ideias e delírios somáticos e per-

Tabela 1. Resumo dos 5 casos descritos na literatura de sintomatologia psiquiátrica como manifestação inicial de EM pediátrica

Artigo	Identificação	Antecedentes	Sintomas	Evolução após o diagnóstico de EM
Heilä <i>et al</i> 1995	15 anos, sexo feminino	Bom aproveitamento académico; antecedentes pessoais irrelevantes; pai com história progressiva de perturbação psicótica breve	Dois episódios maníacos no espaço de 6 meses; sem sinais ou sintomas neurológicos focais	Não iniciou terapêutica modificadora da doença e manteve medicação psiquiátrica; após 1 ano de seguimento, encontrava-se não medicada, sem reaparecimento da sintomatologia psiquiátrica, com manutenção das alterações cognitivas e com um mau aproveitamento académico
Lopez-Meza, <i>et al</i> 2005	11 anos, sexo feminino	Bom aproveitamento académico; provável encefalite herpética prévia	Perturbação do controlo dos impulsos, sintomas afetivos de agravamento progressivo, resistente à medicação psiquiátrica	Não iniciou terapêutica modificadora da doença e manteve medicação psiquiátrica, com melhoria da impulsividade e dos sintomas afetivos e sem necessidade de reinternamento
Treadwell-Deering <i>et al</i> 2007	14 anos, sexo masculino	Aproveitamento académico razoável; PHDA; antecedentes familiares irrelevantes	Sintomatologia psicótica	Boa adesão ao tratamento psicotrópico, mas sem adesão ao tratamento modificador da doença, com manutenção da sintomatologia psiquiátrica e RM subsequentes com novas lesões de EM
Tapos <i>et al</i> 2013	16 anos, sexo masculino	Provável perturbação esquizoafetiva	Episódios de tristeza intensa, isolamento social, absentismo escolar e ideação suicida, alternados por episódios de agressividade, despersonalização, desorganização do pensamento e alucinações auditivas; dificuldades a subir e a descer escadas; diminuição significativa do aproveitamento escolar	Iniciou terapêutica modificadora da doença, com boa adesão e resposta, com redução progressiva da medicação psicotrópica e mantendo-se sem sintomas psiquiátricos ou neurológicos
Ackerman. 2017	16 anos, sexo masculino	Marcada irritabilidade e birras intensas desde a primeira infância; consumidor regular de canabinóides desde os 14 anos, opositor, desafiante, intolerante à frustração e com vários comportamentos delinquentes; acompanhamento pedopsiquiátrico mantido de forma irregular desde os 12 anos; pai com sarcoidose	Sintomas psicóticos atípicos resistentes à medicação psiquiátrica; vários sintomas físicos atribuídos a efeitos secundários da medicação neuroléptica	Iniciou tratamento modificador da doença e diminuiu gradualmente os psicofármacos, com importante melhoria do quadro psicopatológico, mas com manutenção ou agravamento dos sintomas físicos que tinham sido previamente atribuídos a efeitos secundários da medicação neuroléptica

EM - esclerose múltipla; PHDA - perturbação de hiperatividade/défice de atenção; RM - ressonância magnética

secutórios. Apresentava-se subfebril e com uma leucopenia neutropénica, aparentemente reativas a uma infeção respiratória vírica. Não apresentava sintomas neurológicos focais e uma avaliação psicométrica breve não revelou alterações. Foi submetida a um electroencefalograma (EEG), que exibiu paroxismos de ondas lentas e algumas pontas de topografia frontal bilateral, a uma tomografia computadorizada (TC) e a uma ressonância magnética (RM), que não apresentaram alterações. Após estabilização do quadro em contexto de internamento, com administração de medicação antipsicótica (clorpromazina e tioridazina), teve alta com o diagnóstico de episódio maniaco. Cerca de 6 meses depois, verificou-se um reaparecimento dos sintomas, desta vez, acompanhados de delírios de grandiosidade, distratibilidade, elação do humor, agressividade, desinibição sexual, hiperfagia e gastos monetários desenfreados. O exame neurológico (EN) revelava hiperreflexia miotática nos membros inferiores (MI) e uma ligeira hipostesia distal do MI esquerdo. O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelou uma pleocitose (à custa de mononucleares) e um índice de imunoglobulina G (IgG) elevado. O EEG mantinha as alterações encontradas anteriormente. A RM revelou a presença de lesões difusas da substância branca, em torno dos ventrículos, estendendo-se bilateralmente ao centro semioval e a tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT) revelou uma ligeira hipoperfusão relativa do lobo frontal esquerdo. Os potenciais evocados somato-sensitivos revelaram uma resposta atenuada à esquerda. A avaliação neuropsicológica revelava dificuldades na atenção, aprendizagem verbal, fluência e busca de palavras. Foi diagnosticada com uma EM provável e estabilizada em internamento, com recurso a medicação antipsicótica (haloperidol, metotrimeprazina) e carbamazepina. Por receio de que a corticoterapia agravasse o quadro de mania, não foi iniciada terapêutica para o surto de doença desmielinizante e também se optou por não se fazer tratamento modificador da doença com interferão beta. Após 1 ano de seguimento, a doente encontrava-se não medicada, sem reaparecimento da sintomatologia psiquiátrica, com manutenção das alterações cognitivas descritas anteriormente e com um mau aproveitamento académico.

Lopez-Meza, *et al* (2005)⁷ descreveram o caso de

uma adolescente de 11 anos (**Tabela 1**), com bom aproveitamento académico, que desenvolveu alterações do discurso, dificuldades na escrita e postura pueril, que desapareceram com um curto curso de corticoterapia e foram interpretadas como sendo tradutoras de uma encefalite herpética. Aos 12 anos, iniciou um quadro de alterações do comportamento, com impulsividade, agressividade, labilidade emocional, postura pueril, ingestão de objetos não alimentares, ideação suicida, múltiplas tentativas de suicídio e marcada desinibição sexual. Aos 14 anos, começou a prostituir-se e a abusar de múltiplas substâncias, entre elas canabinóides. Ao longo de 8 anos, a doente foi tratada com antidepressivos (fluoxetina, citalopram) e carbamazepina e submetida a psicoterapias dinâmica e familiar, sem sucesso. Aos 20 anos, durante um internamento pós-tentativa de suicídio, a doente foi submetida a uma investigação clínica profunda. Ao exame mental, apresentava elação do humor, disforia e marcada labilidade emocional. O EN era normal, mas a RM revelou múltiplas lesões supratentoriais da substância branca, bem como atrofia dos lobos frontal e temporal, bilateralmente. A SPECT revelou hipoperfusão de predomínio frontal e temporal. A avaliação analítica, imunológica e do LCR, incluindo bandas oligoclonais, foram inocentes. Testes eletrofisiológicos revelaram uma grave disfunção das vias propriocetivas e da via auditiva direita. Foi ainda realizada uma biópsia nervosa, que foi normal. As alterações comportamentais foram resistentes ao tratamento com vários antidepressivos (inibidores seletivos da recaptção de serotonina não especificados pelos autores do trabalho, buspirona) e antipsicóticos (tioridazina, risperidona). Aos 21 anos, durante um internamento por ideação homicida e suicida, a RM revelou múltiplas novas lesões da substância branca nos lobos frontais e temporais, região periventricular e corpo caloso. Assumiu-se o diagnóstico de EM e foi iniciado tratamento antipsicótico de última linha (clozapina), com resposta sintomática incompleta. Manteve-se esta medicação em ambulatório, juntamente com um estabilizador de humor (ácido valprílico), com melhoria da impulsividade e dos sintomas afetivos e sem necessidade de reinternamento.

Treadwell-Deering *et al* (2007)² descreveram o caso de um adolescente hispânico, de 14 anos (**Tabela 1**), com antecedentes familiares irrelevantes, apro-

veitamento académico razoável e diagnóstico prévio de perturbação de hiperatividade/défice de atenção (PHDA) que se encontrava medicado com psicoestimulante (metilfenidato), com boa resposta, desde o primeiro ano de escolaridade. O doente desenvolveu subitamente delírios religiosos, persecutórios e de grandiosidade, alucinações auditivas, desorganização do discurso, labilidade emocional, insónia e anorexia. O psicoestimulante foi interrompido e iniciou, em internamento, terapêutica com antidepressivo (paroxetina) e antipsicótico (risperidona), com melhoria do quadro, mas com aparecimento de visão turva, parestesias faciais e dos MI e hipersalivação, pelo que o antipsicótico foi descontinuado. Apenas com o antidepressivo, o doente desenvolveu elação do humor, insónia total, irritabilidade, comportamento destrutivo e agravamento da atividade delirante, pelo que um antipsicótico diferente (quetiapina) foi iniciado. Após a alta, o doente desenvolveu agressividade física e verbal, ideação homicida e comportamentos hipersexualizados, sendo reinternado devido ao surgimento de ideação suicida, comportamentos autolesivos e agravamento do delírio religioso, que não respondeu ao aumento de dose dos fármacos anteriormente instituídos. O doente iniciou então marcha com inversão plantar e desenvolveu alucinações visuais, pelo que o antipsicótico foi substituído por um terceiro (ziprasidona). O EN não identificou défices de carácter focal. Foi realizada uma avaliação neuropsicológica que revelou impulsividade, dificuldades na atenção e um pobre funcionamento adaptativo, bem como significativa descoordenação motora fina bilateral e dificuldades na busca de palavras, de surgimento recente. Uma história pregressa cuidada, revelou que, vários meses antes do início dos sintomas psiquiátricos, o doente tinha realizado uma RM por queixas de cefaleia, que revelou 2 discretas lesões hiperintensas, sugestivas de um processo inflamatório desmielinizante, na região frontoparietal direita e na região temporoparietal do hemisfério esquerdo. Uma RM realizada na altura do surgimento da sintomatologia psicótica revelou 3 novas lesões da substância branca nas regiões periventricular direita e frontal esquerda. Outra RM, realizada 2 meses depois, revelou mais lesões sugestivas de terem natureza desmielinizante. O estudo analítico do LCR revelou mais de 5 bandas oligoclonais não presentes no soro e o estudo reumatológico permitiu

excluir lúpus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, sarcoidose e doença celíaca, chegando-se assim ao diagnóstico de EM. O doente iniciou então corticoterapia (metilprednisolona), em conjunto com medicação psicotrópica (ziprasidona, quetiapina), com melhoria do quadro, mas aumento da agitação, que motivou uso de benzodiazepinas (não especificadas pelos autores do trabalho). Após a alta, manteve tratamento psicofarmacológico (quetiapina, valproato de sódio), com melhoria da sintomatologia psicótica, mas manutenção da labilidade emocional, irritabilidade, agressividade e mau aproveitamento académico, acompanhadas de aumento ponderal e sedação. Apesar da boa adesão ao tratamento psicotrópico, o doente não aderiu ao tratamento modificador da doença (não especificado pelos autores do trabalho), sendo que a sintomatologia psiquiátrica se manteve sem melhoria significativa e estudos de imagem subsequentes exibiram novas lesões de EM.

Tapos e Sivaswamy (2013)³ descreveram o caso de um adolescente de raça caucasiana, de 16 anos (**Tabela 1**), com labilidade emocional com 12 meses de evolução. Apresentava episódios de tristeza intensa, com isolamento social, absentismo escolar e ideação suicida, alternados com episódios de agressividade, despersonalização, desorganização do pensamento e alucinações auditivas. Apresentava também, desde há pouco tempo, dificuldades a subir e descer escadas e uma diminuição significativa do aproveitamento escolar. Aos 6 meses de evolução do quadro, teria sido diagnosticado com uma perturbação esquizoafetiva e teria iniciado medicação antipsicótica (não especificada) e psicoterapia, com apenas uma ligeira melhoria sintomatológica. Alguns meses (número não especificado pelos autores do trabalho) antes do início do quadro psicopatológico, teria tido um episódio de parestesias dos MI com 2 dias de duração. Ao EN, apresentava disartria, ligeira espasticidade dos MI, hiperreflexia miotática também nos MI, marcha instável de base alargada, dificuldades na marcha em tandem, incapacidade em saltar num só pé, dificuldades na corrida e sinal de Babinski presente, bilateralmente. Apresentava dificuldades na leitura e na compreensão, lento processamento de informação, pobre memória a curto prazo, funcionamento cognitivo médio-inferior e vários problemas internalizantes. As RM cranioencefálica e da coluna vertebral revelaram

lesões hiperintensas da substância branca adjacente aos ventrículos, no cerebelo e na região torácica da medula espinhal, sugestivas de doença primariamente desmielinizante do SNC. O LCR apresentava 9 bandas oligoclonais não detetadas no soro e um índice de IgG aumentado. Estudos analíticos bacterianos, virais e autoimunes foram inocentes. Foi feito o diagnóstico de EM e o doente iniciou terapêutica modificadora da doença (acetato de glatirâmero) com boa adesão e resposta e com desmame progressivo da medicação psicotrópica, mantendo-se sem recaídas psiquiátricas/neurológicas posteriores.

Ackerman (2017)¹⁰ descreveu o caso de um adolescente iraniano de 16 anos (**Tabela 1**), com antecedentes pessoais de marcada irritabilidade e birras intensas desde a primeira infância e antecedentes familiares de pai com sarcoidose diagnosticada aos 12 anos de vida do jovem. Tratava-se de um adolescente consumidor regular de canabinóides desde os 14 anos, opositor, desafiante, intolerante à frustração e com vários comportamentos delinquentes. Aos 16 anos, o doente começou a apresentar isolamento social, ideação persecutória e desinvestimento académico progressivos, pelo que o pai o levou a visitar a família ao Irão. Aí, o doente exibiu vários delírios persecutórios e comportamentos bizarros, pelo que o pai o trouxe de volta para a Bélgica, onde foi internado. Durante este internamento, o doente desenvolveu adicionalmente desinibição sexual, agressividade e ansiedade intensas, sendo tratado com vários neurolépticos orais e intramusculares, benzodiazepinas e estabilizadores do humor (não especificados pelos autores), que levaram ao aparecimento de sintomas extrapiramidais e não resultaram numa resposta sintomatológica apreciável. Daqui teve alta para um centro de dia, não se tendo integrado com os pares, mantendo sintomatologia ansiosa e delirante persecutória e desenvolvido alucinações auditivas e visuais, motivo pelo qual foi novamente hospitalizado. Durante este segundo internamento, observaram-se cansaço rápido e dificuldades em realizar atividades educacionais simples, ideias delirantes somáticas, bem como comportamentos da linha obsessivo-compulsiva. Foi realizada uma investigação clínica complementar, que incluiu exame físico, estudo analítico e EEG, todos sem alterações. Apesar dos vários fármacos com que foi tratado (não especificados pelos

autores), o doente manteve-se sempre com convicções implausíveis irrefutáveis e com ruminções ansiosas significativas, para além de múltiplos sintomas, aparentemente secundários aos psicofármacos instituídos. Teve novamente alta para o centro de dia e foi depois submetido a uma RM, que mostrou lesões supra e infra-tentoriais, no núcleo caudado direito e na cápsula interna, bem como na região lateral direita e na região cervical superior da medula espinhal, consistentes com o diagnóstico de doença desmielinizante do SNC. O LCR exibia um índice de IgG aumentado, bem como um padrão leucocitário compatível com inflamação. O estudo analítico excluiu patologia autoimune sistémica e os potenciais evocados visuais foram normais. Ao longo do acompanhamento em ambulatório, apresentou, ao EN, hipoestesia e parésia do membro superior direito, reflexo patelar hipocinético à direita e ataxia da marcha. Subsequentes RM de controlo mostraram novas lesões desmielinizantes, reforçando os conceitos de disseminação no tempo e no espaço. Foi assim diagnosticado com uma EM, iniciou tratamento modificador da doença (não especificado pelos autores do trabalho) e foi submetido a uma diminuição gradual dos psicofármacos, com importante melhoria do quadro psicopatológico, mas com manutenção/agravamento de vários dos sintomas físicos que tinham sido previamente atribuídos a efeitos secundários da medicação neuroléptica.

Discussão

É frequente negligenciar-se a possibilidade de sintomatologia psiquiátrica surgir no contexto de quadros clínicos que não incluem tipicamente sintomas psiquiátricos.

Estima-se que, em jovens adultos com sintomas psicóticos, 5%-10% têm etiologia não psiquiátrica.³ De facto, a avaliação de um doente com sintomatologia psicótica pode incluir a realização de uma RM,¹³⁻¹⁶ a qual poderá eventualmente conduzir ao diagnóstico de uma EM e motivar a realização de exames complementares adicionais. No entanto, este não é um estudo de imagem comum na avaliação da grande maioria dos doentes com sintomas psiquiátricos.

Sintomatologia psiquiátrica acompanhada de lesões desmielinizantes, na ausência de sintomas neurológicos, suporta, mas não prova uma relação etiológica entre estes dois grupos patológicos. No entanto,

a frequente comorbilidade entre psicopatologia e EM^{2,6,7} faz com que alguns autores tenham já sugerido que a EM deveria ser sempre considerada um diagnóstico diferencial em doentes com queixas psiquiátricas.² Apesar de rara, a EM pediátrica existe, e, nesta faixa etária, a possibilidade de haver outra causa clínica para sintomas psiquiátricos pode ser subvalorizada.³ Assim, sintomas de instalação aguda, sem fase prodrómica/com uma resposta insatisfatória ao tratamento psiquiátrico devem motivar uma investigação clínica aprofundada.²

De qualquer modo, os casos descritos merecem-nos algumas considerações, no âmbito de uma apreciação mais crítica. O caso reportado por Heilä *et al* (1995)⁹ parece corresponder a uma doente com perturbação bipolar que, durante a história da sua doença, apresenta também alterações ao EN (hiperreflexia miotática e hipostesia num membro) e, neste contexto, é submetida a estudos complementares, que se revelam posteriormente compatíveis com a suspeita diagnóstica de EM. É difícil apontar a EM como causa da sintomatologia psiquiátrica desta doente, cuja avaliação, aquando das primeiras manifestações clínicas (nomeadamente, EN e RM), não indicou quaisquer alterações, para além de que os sintomas psiquiátricos responderam à psicofarmacologia instituída, sem que fosse iniciado qualquer tratamento para a EM. De facto, a perturbação bipolar é relativamente frequente nesta faixa etária,¹¹ mas não deixa de ser curiosa a coincidência do segundo episódio de agravamento psiquiátrico com o aparecimento de sinais neurológicos focais. E foi precisamente neste contexto que a RM realizada permitiu identificar as lesões que levantaram a suspeita do diagnóstico de uma EM, tornando difícil uma assumpção linear e categórica de independência entre os diagnósticos.

O caso descrito por Lopez-Meza, *et al* (2005)⁷ traduz, do ponto de vista psiquiátrico, um quadro altamente atípico, sugestivo de patologia neurológica. Seria sensato considerar, nomeadamente, a possibilidade dos sintomas descritos corresponderem a manifestações neuropsiquiátricas de doenças sistémicas com possível atingimento neurológico, como é o caso do LES, patologia com significativa sobreposição clínica e biológica com a EM¹ (mas com maior incidência do que esta, em idade pediátrica)¹², ou até mesmo da doença de Behçet (não é possível extrair, do trabalho

original, informação que permita afirmar a exclusão desta possibilidade diagnóstica). Mas é um facto que, 10 anos após o início dos sintomas e sem nunca se ter descrito qualquer queixa neurológica (as manifestações reportadas são exclusivamente de natureza psiquiátrica), é concretizado o diagnóstico de EM. É, assim, concebível que se assuma que foram as queixas psiquiátricas que levaram ao diagnóstico de EM, mas é muito atípico um percurso de 10 anos em que apenas se tenham objetivado manifestações dessa esfera (a EM é uma doença que habitualmente evolui por surtos não estereotipados e de natureza multifocal). Não existem dados objetiváveis suficientes, prévios ou contemporâneos ao início da sintomatologia psiquiátrica, capazes de suportar a existência desta patologia aos 11 anos de idade, parecendo mais provável o surgimento da EM algures durante os 10 anos de evolução do quadro psicopatológico.

No caso descrito por Treadwell-Deering *et al* (2007)² existiram vários momentos em que foi realizada investigação clínica mais aprofundada, nomeadamente com recurso a RM, não só no momento da manifestação dos sintomas psicóticos, como é preconizado,¹³⁻¹⁶ mas também vários meses antes e depois, sendo que os resultados foram sempre sugestivos de uma EM. Adicionalmente, a sintomatologia psiquiátrica deste doente pareceu responder, em parte, tanto ao tratamento com corticoesteróides, como com antipsicóticos. Parece, assim, provável que os sintomas psiquiátricos se possam relacionar com a EM, havendo mesmo documentação (por RM) da existência de novas lesões de natureza desmielinizante aquando da manifestação dos sintomas psicóticos.

O quadro psicopatológico do caso descrito por Tapos *et al* (2013)³ fez-se acompanhar de várias alterações ao EN, que já teriam surgido, de forma transitória, alguns meses antes do início dos sintomas psiquiátricos. A evolução clínica, que associa sinais e sintomas neurológicos de carácter focal a manifestações psiquiátricas revela-se, assim, consistente com a possível existência de uma associação entre todos. Efetivamente, o estudo complementar que vem a ser posteriormente feito, ao estabelecer o diagnóstico de uma EM, permite unificar a constelação de sintomas e associá-la à doença desmielinizante do SNC. Ainda assim, apesar da excelente resposta sintomatológica do doente, é de notar que a investigação capaz de

objetivar a presença de uma EM foi realizada somente após 1 ano de evolução do quadro.

Por fim, o caso descrito por Ackerman (2017)¹⁰ traduz um atraso na realização de exames complementares de diagnóstico num adolescente com sintomas psicóticos atípicos e resistentes ao tratamento. De notar que, na evolução clínica do doente a que este caso diz respeito, são referidos sintomas extrapiramidais (associados, pela descrição, ao tratamento neuroléptico implementado), mas não se efetua qualquer outra caracterização destas mesmas manifestações. No limite, um quadro de *clumsy legs* poderia ser sugestivo da existência de eventuais lesões focais, que fossem já sugestivas de uma primeira manifestação de EM. Ainda assim, foi o quadro neurocognitivo que motivou o pedido de exames complementares, nos quais se fundou o diagnóstico de EM. E há uma relação interessante entre a implementação de tratamento modificador da doença (não especificado), a redução gradual dos psicofármacos e a melhoria do quadro psicopatológico após o diagnóstico da doença desmielinizante. Não podendo afirmar-se a existência da EM aquando do início da psicopatologia, a evolução clínica sugere a existência de uma possível relação entre ambas.

Ainda assim, os artigos revistos não são suficientes para indicar a existência de uma relação causal e inequívoca entre EM e psicopatologia de manifestação em idade pediátrica. Efetivamente, as descrições são muito escassas. No entanto, a abundante literatura que apoia a existência dessa mesma relação entre EM e psicopatologia em adultos,^{5,6,17-22} bem como o reconhecimento de outros quadros neurológicos que podem cursar com sintomas psiquiátricos “puros” em idade pediátrica, como o LES²³⁻²⁹ e algumas encefalites autoimunes (como a encefalite mediada por anticorpos anti-receptor NMDA do glutamato)³⁰⁻³³, alertam-nos para a importância de, pelo menos, se investigar a possível relação da psicopatologia com doença do SNC, incluindo de natureza desmielinizante. É um facto que, nos últimos anos se tem ampliado o leque de exames complementares de diagnóstico que podem ser solicitados para investigar todas estas situações clínicas. Os casos descritos nos artigos supra-citados beneficiariam da inclusão, nos esquemas de diagnóstico diferencial, da determinação da presença dos anticorpos anti-MOG (glicoproteína oligodendro-

cítica da mielina), anti-AQP4 (aquaporina 4), de uma série de anticorpos relativos ao estudo das encefalites autoimunes, do eventual estudo molecular para algumas leucoencefalopatas hereditárias e até mesmo de algumas técnicas avançadas de RM, que poderiam melhorar a respetiva caracterização imagiológica. Todavia, esta é uma área do conhecimento em franca expansão, particularmente em idade pediátrica, sendo que estas ferramentas não estariam seguramente ao dispor de todos os clínicos que reportaram os casos que estão na base desta revisão. A contínua evolução do conhecimento vai oferecendo novos métodos e estratégias de abordagem clínica, mas vai também reforçando a necessidade de analisar criticamente a bibliografia disponível.

Conclusão

Um primeiro episódio psicótico deve ser sempre objeto de uma avaliação clínica aprofundada, nomeadamente quando as manifestações se assumem como atípicas. Crianças e adolescentes com sintomas sugestivos de psicopatologia (psicótica ou não), para além de uma colheita cuidada da história médica e do desenvolvimento¹⁰ (incluindo consumo de substâncias, nomeadamente canabinóides, que poderão estar a ser utilizados por aliviarem sintomas neurológicos)^{6,10}, devem ser submetidos a um exame clínico detalhado. Caso esteja indicado, poder-se-á ainda recorrer a um estudo de imagem cerebral, antes de se iniciar tratamento com psicofármacos.³ Se estabelecido o diagnóstico de EM, com ou sem sintomas psiquiátricos, os doentes devem ser cuidadosamente acompanhados, devido ao risco de desenvolverem défices no funcionamento cognitivo ou problemas emocionais e comportamentais secundários, que podem interferir com o seu funcionamento académico e social.²⁻⁴ Um diagnóstico tardio de uma doença neurológica como a EM pode ter graves implicações em termos prognósticos, tanto físicas, como mentais,¹⁰ a curto e a longo prazo. Por sua vez, um diagnóstico precoce aumentará a possibilidade de implementação de intervenções educacionais e terapêuticas adequadas,²⁻⁴ pelo que a sensibilização dos clínicos acerca desta temática se reveste de particular importância.

O diagnóstico de uma EM pediátrica pode constituir-se como um verdadeiro desafio clínico, tanto mais quando os sintomas iniciais não se incluem na

esfera de manifestações mais sugestivas desta doença do SNC. Suspeitar de uma EM quando uma criança/adolescente se apresenta apenas com manifestações psiquiátricas pode ser difícil, mas a literatura contém, como se apresentou, um escasso número de casos publicados que reforçam a necessidade de, pelo menos, pensar na possível associação entre a psicopatologia e a desmielinização do SNC. Esta é uma área que carece de investigação aprofundada, sendo a escassez de referências bibliográficas encontradas sintomática da sua raridade e da dificuldade que esta linha de investigação tem associada. Múltiplas perguntas de investigação encontram-se ainda sem resposta, sendo necessários mais estudos para as clarificar. Ainda assim, a estreita colaboração entre a Neurologia Pediátrica e a Psiquiatria da Infância e da Adolescência é crucial para a realização desse trabalho. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

- Kalinowska-Lyszczarz A, Pawlak MA, Pietrzak A, Pawlak-Bus K, Leszczynski P, Puszczewicz M, et al. Distinct regional brain atrophy pattern in multiple sclerosis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2018;27:1624-35. doi: 10.1177/0961203318781004.
- Treadwell-Deering D, Evankovich K, Lotze T. Case report: 'purely' psychiatric presentation of multiple sclerosis in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:1213-7. doi: 10.1097/chi.0b013e3180ca86bf.
- Tapos D, Sivaswamy L. Mood disorder as the presenting manifestation of demyelination. *Case Rep Neurol*. 2013;5:104-9. doi: 10.1159/000351282.
- Mccann KK, Farmer JE, Patel N. Childhood-onset multiple sclerosis and mood disorders: a case study. *Child Neuropsychol*. 2004;10:102-16. doi: 10.1080/09297040490911113.
- Cottrell SS, Wilson SA. The affective symptomatology of disseminated sclerosis.: a study of 100 cases. *J Neurol Psychopathol*. 1926;7:1-30.
- Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:697-708. doi: 10.1136/jnnp-2016-315367.
- Lopez-Meza E, Corona-Vazquez T, Ruano-Calderon LA, Ramirez-Bermudez J. Severe impulsiveness as the primary manifestation of multiple sclerosis in a young female. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59:739-42.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
- Heilä H, Turpeinen P, Erkinjuntti T. Case study: mania associated with multiple sclerosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:1591-5.
- Ackerman K. At the intersection of neurology and psychiatry: the impact of the differential diagnosis. *Rev Med Brux*. 2017;38:143-7.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Chicago: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Cabral M, Escobar C, Conde M, Ramos M, Melo Gomes JA. Juvenile systemic lupus erythematosus in Portugal: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 56 patients. *Acta Reumatol Port*. 2013;38:274-85.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1-56.
- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005;50:7S-57S.
- Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:410-72. doi: 10.1177/0004867416641195.
- National Collaborating Centre for Mental Health UK. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. London: NICE; 2013.
- Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology*. 2005;65:1123-5.
- Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry*. 2004;49:157-63.
- Pinkston JB, Alekseeva N. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2006;28:284-90.
- Lo Fermo S, Barone R, Patti F, Laisa P, Cavallaro TL, Nicoletti A, et al. Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: a retrospective study. *Mult Scler*. 2010;16:742-8.
- Haussleiter IS, Brüne M, Juckel G. Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2:13-29.
- Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11:51-7.
- Lim LS, Lefebvre A, Benseler S, Peralta M, Silverman ED. Psychiatric illness of systemic lupus erythematosus in childhood: spectrum of clinically important manifestations. *J Rheumatol*. 2013;40:506-12. doi: 10.3899/jrheum.120675.
- Papero PH, Bluestein HG, White P, Lipnick RN. Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1990;8:417-24.
- Fietta P, Fietta P, Delsante G. Psychiatric and neuropsychological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Acta Biomed*. 2011;82:97-114.
- Zuñiga-Zambrano YC, Vásquez R. Trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico en un hospital de referencia. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2014;43:73-9.
- Muscal E, Nadeem T, Li X, Mian A, Harris TB. Evaluation and treatment of acute psychosis in children with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): consultation-liaison service experiences at a tertiary-care pediatric institution. *Psychosomatics*. 2010;51:508-14. doi: 10.1176/appi.psy.51.6.508.
- Quilter MC, Hiraki LT, Korczak DJ. Depressive and anxiety symptom prevalence in childhood-onset systemic lupus ery-

- thematosus: a systematic review. *Lupus*. 2019;28:878-87. doi: 10.1177/0961203319853621.
29. Knight AM, Xie M, Mandell DS. Disparities in psychiatric diagnosis and treatment for youth with systemic lupus erythematosus: analysis of a national US medicaid sample. *J Rheumatol*. 2016;43:1427-33. doi: 10.1016/j.pedhc.2015.09.004.
30. Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2016;30:347-58.
31. Gerstle K, Hur MH, Moussa T. Pediatric anti-NMDA-R encephalitis: presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Ann*. 2019;48:e387-e390. doi: 10.3928/19382359-20190917-01.
32. Remy KE, Custer JW, Cappell J, Foster CB, Garber NA, Walker LK, et al. Pediatric anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a review with pooled analysis and critical care emphasis. *Front Pediatr*. 2017;5:250.
33. Suthar R, Saini AG, Sankhyan N, Sahu JK, Singhi P. Childhood Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Indian J Pediatr*. 2016;83:628-33.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

A Novel ACTA2 Gene Disease-Causing Variant Presenting with a Complex Brain Phenotype

Apresentação de um Fenótipo Cerebral Complexo Causado por uma Nova Variante no Gene ACTA2

 Mafalda Mendes Pinto ^{1,*}, Filipa Rodrigues ^{2,3}, Carmen Costa ³, Lisete Lopes ⁴, Sofia Fernandes ⁵,  Isabel Alonso ⁶,  Ana Filipa Geraldo ⁷, Rui Pedro Pais ¹, Ricardo Veiga ¹,  Filipe Palavra ^{3,8}

1-Área Funcional de Neurorradiologia, Serviço de Imagem Médica / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

2-Serviço de Pediatria (Aveiro) e Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria (Coimbra) / Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

3-Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria / Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Serviço de Cardiologia Pediátrica / Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

5-Serviço de Genética Médica / Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

6-Instituto de Biologia Molecular e Celular I3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal; Genetyca ICM – Instituto de Estudos Celulares e Moleculares, Porto, Portugal

7-Serviço de Neurorradiologia / Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200032/2020>

Abstract

ACTA2 is a gene that encodes a smooth muscle (aortic) alpha-actin present in vascular smooth muscle cells, whose function includes contraction and motility of the vessels. Some variants of this gene have been described, causing many systemic problems, including a very characteristic cerebrovascular phenotype. Recently, brain parenchymal abnormalities beyond the classic vascular involvement were described.

We present a 13-year-old girl who came to the Emergency Department with a clinical picture very suggestive of a stroke and whose etiological investigation proved to be very complex, leading to the identification of a totally novel heterozygous c.542A>T; p.(Asp181Val) disease-causing variant in ACTA2 gene. This was associated with a complex brain phenotype, including not only vascular disease, but also recently described parenchymal findings.

This novel disease-causing variant should be considered in patients with cerebrovascular disease and morphological brain parenchymal involvement, as this diagnosis has important therapeutic implications and requires multisystemic surveillance.

Resumo

O gene ACTA2 codifica uma alfa-actina presente nas células musculares lisas dos vasos, permitindo a sua contractilidade e motilidade. Têm sido descritas variantes deste gene, responsáveis por distúrbios sistémicos, incluindo fenótipo cerebrovascular característico raro. Recentemente, foram descritas alterações estruturais cerebrais parenquimatosas, associadas ao envolvimento da vasculatura.

Apresentamos o caso de uma adolescente de 13 anos que recorreu à Urgência com quadro clínico sugestivo de acidente vascular cerebral, mas cuja investigação etiológica se revelou complexa; identificou-se uma nova variante – c.542A>T; p.(Asp181Val) – causadora de doença, em heterozigotia, no gene ACTA2. Associou-se a um fenótipo cerebral complexo, incluindo não somente doença dos vasos sanguíneos, mas também as alterações parenquimatosas recentemente descritas.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, october-december 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Actins/genetics; Adolescent; Cerebrovascular Disorders/genetics.

Palavras-chave:

Actinas/genética; Adolescente; Perturbações Cerebrovasculares/genética.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Mafalda Mendes Pinto
Praceta Prof. Mota Pinto,
Hospitais da Universidade
de Coimbra, Serviço de
Imagem Médica
3004-561, Coimbra, Portugal
mafaldamendespinto@hotmail.com

Recebido / Received: 2020-06-24

Aceite / Accepted: 2020-10-18

Ahead of Print: 2020-12-21

Publicado / Published: 2021-01-18

Perante doentes que se apresentem com doença cerebrovascular e alterações morfo-estruturais do parênquima cerebral, deve ser considerada a hipótese de doença associada ao gene *ACTA2*, incluindo a nova mutação que descrevemos, porque este diagnóstico tem implicações terapêuticas e necessidade de vigilância multissistémica.

Introduction

ACTA2 gene encodes an alpha-actin muscle actin present in vascular smooth muscle cells, whose function includes contraction and motility of the vessels.¹ Different *ACTA2* disease-causing variants were recently described, leading to a variety of systemic diseases, including cardio and cerebrovascular, congenital mydriasis, pulmonary hypertension, gastrointestinal and bladder problems.² First disease-causing variants in this gene were described in patients with thoracic aortic aneurysms and/or dissections of the vessel and subsequently many additional cardiovascular malformations extended the phenotype, including early onset coronary artery disease, patent ductus arteriosus and bicuspid aortic valves.³ Regarding cerebrovascular involvement, a typical imaging pattern characterized by ectasia of proximal and occlusion of terminal internal carotid arteries with straight course of cerebral arteries, absence of moyamoya vessels and white matter microvascular lesions has been initially described, in patients with *ACTA2* variants.^{2,4} More recently, D'Arco *et al* described the coexistence of morphological parenchymal findings in patients with the p.(Arg179His) variant.⁴

We report an adolescent with a novel likely pathogenic variant in *ACTA2* gene, whose central nervous system phenotype also includes parenchymal abnormalities beyond the classic vascular involvement.

Case Report

A 13-year-old girl with previous history of patent ductus arteriosus and inter-auricular communication surgically repaired in the first months of life was admitted to the emergency room with global aphasia and mild right hemiparesis. Emergent magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple chronic microvascular white matter lesions, as well as left cortical frontal acute ischemic lesions with diffusion restriction, matching her clinical picture. Nevertheless, many morphological parenchymal abnormalities were also observed: hypoplasia, bending and V-shaping (on axial images) of

anterior corpus callosum, accompanied by deficient anterior *gyrus cinguli* and radial frontal gyration; horizontal orientation and thickening of the fornix; flattening of the pons on the midline, with reduction of its antero-posterior diameter, and multiple indentations in the anterior surface of the midbrain, accompanied by a mild antero-posterior elongation with reduction of the lateral-lateral diameter and squeezing of the cerebral peduncles (**Fig. 1**). MRI-angiography and digital subtraction an-

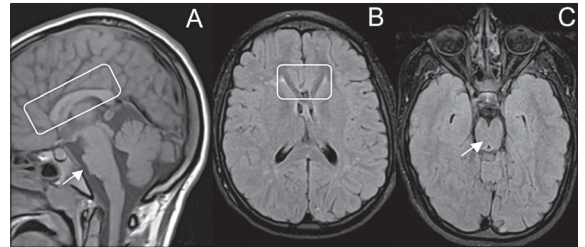


Figure 1. MRI sagittal T1 WI (A) revealed bending and hypoplasia of anterior corpus callosum, deficient anterior *gyrus cinguli*, radial frontal gyration, horizontal orientation and increased thickness of the fornix (inside the box) and flattening of the pons on the midline (arrow) with reduction of the antero-posterior diameter. Axial FLAIR showed (B) V-shaped anterior corpus callosum (inside the box) and antero-posterior elongation of the midbrain with squeezing of the cerebral peduncles (C – arrow).

giography showed stenosis of distal cavernous internal carotids, proximal M1 and A1 segments and diffuse straightening of cerebral arteries in a “twig-like” pattern, with absence of moyamoya-like vessels (**Fig. 2**). This distinctive pattern of cerebrovascular involvement associated with so characteristic brain parenchymal abnormalities raised the suspicion of *ACTA2*-re-

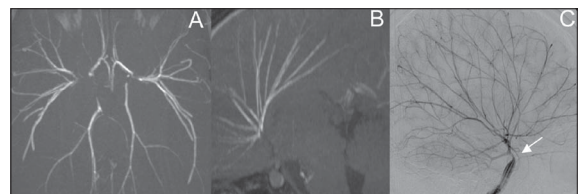


Figure 2. MRI angiography TOF (A – axial and B – sagittal MIP reconstructions) and digital subtraction angiography (C – lateral view of internal carotid artery) showed diffuse straightening of cerebral arteries in a “twig-like” pattern, without moyamoya vessels. Stenosis of distal internal carotid arteries was also seen (C – arrow).

lated disease. An extensive morphological and functional cardiac evaluation was performed, revealing no abnormalities. No pulmonary hypertension was detected and no other complaints involving different organs or systems have been reported by the patient. The neurological examination also did not, at any time, identify any relevant pupillary changes.

She was then genetically tested and a novel heterozygous variant (NM_001613.4: c.542A>T; p.(Asp181Val)) was found in the *ACTA2* gene. Parents were studied and none had the same variant, which was assumed to be *de novo* and classified as likely pathogenic.

Discussion

Our case supports recent findings that the neuroimaging phenotype associated to *ACTA2* causative variants does not only include characteristic cerebrovascular findings (including “twig-like” artery pattern) and microvascular disease, but also intracranial parenchymal malformations, probably due to, at least in part, increased rigidity of the intracranial arteries.⁴ Such parenchymal abnormalities have been previously reported in the corpus callosum, anterior cingulate gyrus, frontal gyrus, fornix, pons and midbrain and, interestingly, they were all present in our patient.⁴ Most of the cases reported in the literature with such a complex and similar phenotype result from *ACTA2* Arginine 179 alterations, as illustrated by the case review published in 2018 by Ellen S. Regalado *et al.*⁵ Interestingly, our case, despite clinical and imagiologically very similar to the previous ones, results from a different variant, emphasising the genetic complexity of this entity.

In fact, a new variant in *ACTA2* gene was found in our case and assumed to be disease-causing, due to: 1) a compatible clinical phenotype; 2) absence of the identified variant in the asymptomatic parents, which was compatible with the described autosomal dominant transmission pattern associated with this gene; 3) absence in gnomAD, 1000 Genomes, ESP or dbSNP databases; 4) bioinformatic analysis with SIFT, Polyphen-2, Mutation Taster and CADD score predicting it to be deleterious; and 5) a low rate of benign missense variants identified in *ACTA2* gene; missense variants in this gene are commonly associated with disease.

Conclusion

ACTA2 variants (and the c.542A>T variant, in particular) should be considered in patients with cerebral arteriopathy. This diagnosis has therapeutic implications, as revascularization seems to be associated with a higher surgical risk than classic moyamoya disease. In addition, clinical surveillance of other organs and systems is required in affected patients, since this is a systemic condition. ■

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. Shi-Min Y. α -Smooth muscle actin and *ACTA2* gene expressions in vasculopathies. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2015;30:644-9. doi: 10.5935/1678-9741.20150081.
2. Munot P, Saunders DE, Milewicz DM, Regalado ES, Ostergaard JR, Braun KP, et al. A novel distinctive cerebrovascular phenotype is associated with heterozygous Arg179 *ACTA2* mutations. *Brain.* 2012;135:2506-14. doi: 10.1093/brain/aww172.
3. Meuwissen ME, Lequin MH, Bindels-de-Heus K, Bruggenwirth HT, Knapen MF, Dalinghaus M, et al. *ACTA2* mutation with childhood cardiovascular, autonomic and brain anomalies and severe outcome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:1376-80. doi: 10.1002/ajmg.a.35858.
4. D'Arco F, Alves CA, Raybaud C, Chong WK, Ishak GE, Ramji S, et al. Expanding the distinctive neuroimaging phenotype of *ACTA2* mutations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39:2126-31. doi: 10.3174/ajnr.A5823.
5. Regalado ES, Mellor-Crummey L, De Backer J, Braverman AC, Ades L, Benedict S, et al. Clinical History and Management Recommendations of the Smooth Muscle Dysfunction Syndrome Due to *ACTA2* Arginine 179 Alterations. *Genet Med.* 2018; 20:1206–15. doi:10.1038/gim.2017.245.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

AVC Isquémico Agudo Secundário a Arterite de Takayasu: Como Abordar?

Acute Ischemic Stroke Secondary to Takayasu's Arteritis: How to Approach

Patricia Rodrigues Marques ^{1,*}, **Carolina Maia** ², **Egídio Machado** ², **Fernando Alves Silva** ¹

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

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200039/2020>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020.

Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, October-December 2020.

Electronic version in www.sinapse.pt

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

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

Palavras-chave:

Acidente Vascular Cerebral;
Arterite de Takayasu;
Trombectomia;
Trombólise Mecânica.

Keywords:

Stroke;
Mechanical Thrombolysis;
Takayasu Arteritis;
Stroke, Thrombectomy.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Patricia Rodrigues Marques
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra -
Departamento de Neurologia
- Praceta Prof. Mota Pinto,
3000-075 Coimbra, Portugal
patricia.ror.marques@gmail.com

Recebido / Received: 2020-08-05

Aceite / Accepted: 2020-11-05

Ahead of Print: 2020-12-21

Publicado / Published: 2021-01-18

Resumo

A arterite de Takayasu (AT) é uma doença inflamatória crónica, rara, e potencialmente devastadora. Cerca de 10% a 20% dos casos podem ser complicados por acidentes vasculares cerebrais (AVC) e/ou acidentes isquémicos transitórios. Neste artigo, descrevemos o caso de uma mulher de 39 anos de idade, admitida no serviço de urgência após a instalação súbita de sintomas sugestivos de AVC agudo, tendo sido submetida a fibrinólise endovenosa e terapêutica endovascular (angioplastia e trombectomia), com recuperação dos défices neurológicos. Não foram registadas complicações decorrentes do tratamento reperfusor. Apesar de, analisando retrospectivamente, a doente apresentar sinais e sintomas sugestivos de arterite de Takayasu, este diagnóstico só foi equacionado na abordagem endovascular, mediante a observação das alterações angiográficas típicas. Pretendemos acrescentar aos poucos relatos encontrados na literatura, um novo caso de AT em que as estratégias de reperfusão aguda foram usadas de forma segura e eficaz no tratamento do AVC isquémico. Adicionalmente reforçamos a necessidade de manter um elevado nível de suspeição, a fim de se considerar este diagnóstico no contexto clínico apropriado.

Abstract

Takayasu's arteritis (TA) is a rare chronic inflammatory disease, potentiality devastating. About 10% to 20% of all cases may be complicated by strokes or transient ischemic attacks. In this article we describe the case of a 39-year-old woman admitted to the emergency room after sudden onset symptoms suggestive of an acute stroke, being submitted to intravenous thrombolysis and endovascular therapy (angioplasty and thrombectomy), with neurological recovery. There were no complications resulting from reperfusion treatment. Although, retrospectively, the patient presented signs and symptoms suggestive of TA, this diagnosis was only considered during the endovascular treatment, through the observation of typical angiographic changes. We intend to add, to the few reports found in literature, a new case of TA in which acute reperfusion strategies were used safely and effectively in ischemic stroke treatment. Additionally, we reinforce the need to maintain a high level of suspicion, in order to consider this diagnosis in the appropriate clinical context.

Introdução

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite idiopática que envolve a aorta e os seus ramos principais.^{1,2} A apresentação clínica pode ser muito heterogênea e inespecífica, dependendo da localização e gravidade das alterações vasculares encontradas.¹ O envolvimento neurológico pode ocorrer em até 50% dos casos, incluindo, numa minoria, acidentes isquémicos transitórios e acidentes vasculares cerebrais.³⁻⁵

Existe pouca evidência sobre a segurança das terapêuticas de reperfusão aguda no acidente vascular cerebral (AVC) isquémico em doentes com AT, havendo alguns relatos na literatura que descreveram a utilização eficaz destes procedimentos nesta patologia, sem aparentes complicações associadas.⁶⁻¹⁰ Há que considerar, contudo, potenciais obstáculos decorrentes das alterações inflamatórias dos vasos, tornando mais difícil e problemática a execução destas técnicas.

Neste artigo descrevemos o caso de uma jovem de 39 anos de idade com diagnóstico de AT estabelecido após a ocorrência de um AVC isquémico. Na fase aguda a doente foi submetida a fibrinólise endovenosa, angioplastia e trombectomia mecânica, obtendo-se repermeabilização do vaso ocluído, sem ocorrência de complicações.

Caso Clínico

Mulher de 39 anos de idade, de nacionalidade Brasileira, a residir em Portugal há mais de 10 anos, avaliada no serviço de urgência após instalação súbita de fraqueza nos membros direitos e alteração da linguagem, com início duas horas antes da admissão. À avaliação neurológica apresentava afasia global, hemianópsia homónima direita, parésia facial e hemiplegia ipsilateral (*National Institutes Of Health Stroke Scale* (NIHSS) de 22). Realizou tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica que identificou discreta perda da diferenciação do núcleo pálido e do córtex insular esquerdos (*Alberta Stroke Program Early CT Score* de 8), e hiperdensidade espontânea da artéria cerebral média (ACM) ipsilateral, tendo sido comprovada por angio-TC cranioencefálica a oclusão da porção proximal do segmento M1 da ACM esquerda (**Fig. 1**). Cerca de 2h30 após instalação dos sintomas, iniciou alteplase (0,9 mg/Kg), sendo transferida para a sala de angiografia para realização de trombectomia mecânica. O procedimento foi dificultado pela presença de estenose sub-oclusiva a nível da emergência da artéria



Figura 1. Imagem de angio-TC dos vasos cranianos evidenciando ausência de preenchimento de fluxo a nível da artéria cerebral média esquerda (seta).

carótida comum (ACC) esquerda, que foi dilatada com balão de angioplastia a fim de permitir a progressão do catéter guia através da artéria carótida interna (ACI) até à ACM. Adicionalmente foi admitida a coexistência de estenose grave/oclusão no eixo carotídeo direito, uma vez que a circulação anterior direita intracraniana estava dependente da circulação contralateral, identificando-se o seu preenchimento a partir da ACI esquerda, após a administração de contraste (**Fig. 2**). A ACM esquerda

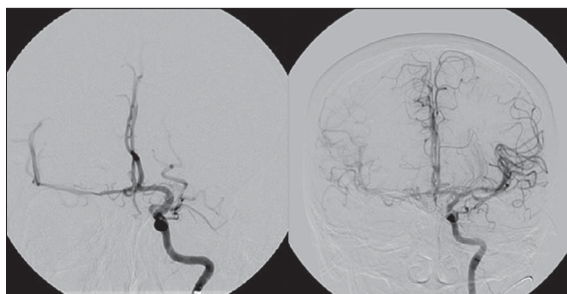


Figura 2. Imagem de angiografia antes (esquerda) e após (direita) recanalização da artéria cerebral média esquerda. De notar presença de preenchimento na circulação contralateral.

foi recanalizada após uma passagem com o sistema de aspiração *AXS Catalyst®* obtendo-se um *Thrombolysis in cerebral ischemia* de 3, cerca de quatro horas após a instalação dos sintomas. Tendo sido colocada a hipótese de doença de grandes vasos inflamatória durante o pro-

cedimento, foi realizado angiograma do arco aórtico, demonstrando a presença de redução difusa do calibre com oclusão do tronco braquiocefálico, estenose grave do ostium da artéria vertebral esquerda e oclusão da artéria subclávia esquerda (**Fig.s 3 e 4**). Atendendo à



Figura 3. Angio-TC cervical mostrando ausência de preenchimento das artérias carótida comum esquerda e interna direita e vertebral direita filiforme; de notar a exuberância dos troncos arteriais cervicais profundos.



Figura 4. Reconstrução tridimensional ilustrando de forma mais evidente a patologia estenótica/oclusiva difusa dos troncos supra-aórticos, observada na angio-TC.

documentação, em angiograma tardio, da estabilidade do calibre da ACC esquerda após dilatação inicial com balão, optou-se pela não colocação de *stent*. Depois do procedimento, que decorreu sem outras complicações, a doente foi admitida na Unidade de AVC (UAVC), já com reversão parcial dos défices neurológicos. Às 24 horas mantinha parésia facial central direita ligeira (NIHSS de 1, *modified Rankin scale* de 0), apresentando na TC cranioencefálica de controlo hipodensidade parenquimatosa envolvendo o núcleo lenticular esquerdo, com extensão à vertente adjacente da coroa radiária, em relação com lesão vascular isquémica recente, sem sinais de transformação hemorrágica. Exame físico com pulsos radiais não palpáveis, bilateralmente, e tensão arterial imensurável em ambos os membros superiores.

Revedo o registo eletrónico de saúde da doente, apurou-se uma história de cansaço generalizado nos meses antecedentes, que levaram à identificação de anemia (Hb 9,7 g/dL), para a qual a doente estava a ser medicada com sulfato ferroso. Apresentava também, desde a mesma altura, cefaleia holocraniana praticamente diária, de intensidade ligeira. Além destes sintomas estavam descritas queixas diminuição progressiva da acuidade visual bilateral e episódios transitórios, com duração de poucos segundos, de perda súbita de visão - sem identificação de patologia oftalmológica relevante - e ain-

da períodos de dor nos membros inferiores durante a marcha. Nos últimos três meses tinha apresentado dois episódios de hemiparesia direita súbita, que reverteram espontaneamente após cerca de 15 minutos. De notar, alguns meses antes, um registo do seu Centro de Saúde onde era referido não ser possível avaliar a tensão arterial da doente.

O estudo complementar vascular com angio-TC cervical mostrou aspeto filiforme da maioria dos vasos supra-aórticos, com ausência de fluxo na emergência dos seus principais ramos. O estudo por eco-Doppler carotídeo-vertebral e transcraniano documentou espessamento difuso da parede dos vasos cervicais, com estreitamento endoluminal marcado e, a nível intracraniano, fluxo aplanado, sugerindo a presença de compromisso arterial grave a montante. O estudo analítico (**Tabela 1**) identificou elevação da proteína C reativa (PCR), mas sem elevação associada da velocidade de sedimentação (VS), e a presença do auto-anticorpo anticoagulante lúpico (não confirmado em nova pesquisa realizada 12 semanas depois). Estes achados foram integrados num diagnóstico de arterite de Takayasu, com base nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia.¹¹ Foi iniciado tratamento com prednisolona 80 mg/dia, pantoprazol 40 mg/dia, atorvastatina 40 mg/dia e ácido acetilsalicílico 100 mg/dia. Duas semanas após início de corticoterapia realizou uma tomografia por emissão de positrões com 18F-fluorodesoxiglicose, não exibindo captação do radiofármaco pela parede das grandes artérias da crossa da aorta (ou outro segmento arterial), traduzindo ausência de atividade da doença. O estudo cardíaco com ecocardiograma transtorácico e Holter não revelou alterações relevantes.

A doente desde então não apresentou novos eventos vasculares e melhorou das queixas de cansaço e redução dos episódios de claudicação (seguimento a 12 meses). Do ponto de vista arterial repetiu angio-TC toraco-abdominal aos 3 meses e angiografia de subtração digital aos 10, mantendo os aspetos inicialmente descritos: espessamento parietal difuso da aorta ascendente e crossa, estenose marcada do tronco braquiocefálico com oclusão distal, oclusão da ACC direita, estenose da ACC esquerda no seu segmento proximal (50% – 75%), estenose da artéria vertebral esquerda e oclusão de ambas as subclávias. Estudo da aorta descendente não evidenciou alterações. Estudos seriados por eco-Doppler cervical e transcraniano mostraram melhoria

Tabela 1. Resultados analíticos obtidos à admissão no internamento na Unidade de AVCs

Hemograma	
Hemoglobina (12-16)	11,1 g/dL
Hematócrito (36-46)	35,8%
Volume globular médio (83-101)	73,2 fL
Hemoglobina corpuscular média (27-32)	24,7 pg
Leucócitos (4-10)	9,6x10 ⁹ /L
Velocidade de sedimentação	6 mm/h
Bioquímica	
HbA1c (4-6)	5,9%
Glicose (60-109)	101 mg/dL
Creatinina (0,55-1,02)	0,77 mg/dL
AST (GOT) (<31)	19 U/L
ALT (GPT) (<34)	32 U/L
Desidrogenase láctica (LDH) (<247)	154 U/L
Proteína C reativa (<0,50)	6,45 mg/dL
Procalcitonina (0-0,5)	0,01
Ácido úrico	3,3 mg/dL
Colesterol total (<190)	209 mg/dL
Colesterol HDL (>60)	45,2 mg/dL
Colesterol LDL	170 mg/dL
Triglicéridos (43,8-195,1)	85 mg/dL
Transferrina	245
Ferro	50
Sa transferrina	20,4%
Ferritina	20
Proteinograma eletroforético	Normal
Tipagem sangue	ORh+
Hormonologia	
T4 Livre (0,7-1,5)	6,1 ug/dL
TSH (0,4-4)	2,77 mU/L
Vitamina B12 (187-883)	372 pg/mL
Ácido fólico (>3,5)	2,28 ng/mL
Autoimunidade	
Fator reumatóide	<11 U/mL
Ac anti-nucleares	Negativos
p-ANCA, c-ANCA	Negativos
antiDsDNA - pendente	negativos
Hemostase	
Anticoagulante lúpico	Positivo
Anticardiolipina IgG e IgM	Negativo
Anti GPbeta2 IgG e IgM	Negativo
Serologias	
HIV 1/2 (Ag / Acs)	Não reactivo
HCV - Acs. IgG/IgM	Não reactivo
Hepatite B (HBV) AgHBs	Não reactivo
Sífilis screening - IgG/IgM	Negativo

A **bold** estão assinalados os resultados alterados.

muito significativa do fluxo intracraniano em relação ao inicialmente observado, objetivando-se apenas atenuação ligeira do fluxo na ACM direita, sugerindo melhoria dos mecanismos de colateralidade.

Apesar do bom controlo sintomático, ocorreram infeções oportunistas e efeitos secundários da corticoterapia, motivos que levaram à introdução precoce de metotrexato e redução da dosagem de prednisolona.

Discussão

A arterite de Takayasu é uma doença rara cuja incidência deverá rondar os 2,6 casos por milhão de habi-

tantes a cada ano, sendo mais comum em populações asiáticas.¹ É também mais frequentemente diagnosticada em mulheres entre a segunda e terceira décadas de vida, com menos de 10%-15% dos casos a ocorrerem depois dos 40 anos de idade.¹

Trata-se de uma vasculite crónica de possível natureza auto-imune, que envolve predominantemente a aorta e os seus ramos principais.^{1,2} Associa-se a alterações inflamatórias progressivas das paredes dos vasos, com espessamento difuso, estenoses e oclusões.^{3,4} A sua etiologia ainda não está bem esclarecida.

A identificação e o tratamento precoce da AT têm como objetivo o controlo da atividade da doença a fim de reduzir a morbilidade e prevenir a ocorrência de complicações.³ Acidentes vasculares cerebrais ou acidentes isquémicos transitórios são descritos em 10%-20% dos casos, sendo raramente a primeira manifestação da doença.^{3,5}

Descrevemos o caso de um AVC agudo numa jovem de 39 anos de idade, em que foi identificada oclusão da ACM, provavelmente decorrente de embolização artéria-artéria, atendendo a que não foram identificadas outras fontes embolígenas e à coexistência de uma estenose sub-oclusiva da ACC esquerda. Na fase aguda, foi submetida a fibrinólise endovenosa e trombectomia mecânica, após angioplastia por balão da estenose da ACC esquerda para acesso à ACM ocluída. Obteve-se repermeabilização completa do vaso, sem complicações associadas aos procedimentos, nomeadamente dissecação arterial ou transformação hemorrágica. O diagnóstico de AT só foi estabelecido depois do tratamento agudo do AVC. Uma pesquisa na PubMed introduzindo os termos “intravenous thrombolysis and Takayasu’s arteritis” e “mechanical thrombectomy and Takayasu’s arteritis” identificou cinco casos de AVC agudo em doentes com AT submetidos a estratégias reperfusoras agudas: dois realizaram fibrinólise endovenosa e trombectomia mecânica e três realizaram apenas fibrinólise endovenosa.⁶⁻¹⁰ Três desses doentes eram mulheres com 18, 52 e 61 anos de idade, e os outros dois eram homens de 28 e 43 anos. Dois dos doentes apresentavam sintomas prévios inespecíficos (cefaleia, cansaço), um apresentava história de hipertensão arterial e um episódio de amaroze fugaz. Apenas dois tinham o diagnóstico de AT antes da ocorrência do AVC. Em todos foi identificado um trombo na ACM, tendo dois sido tratados de forma bem-sucedida com fibrinólise endovenosa seguida de

trombectomia mecânica; dois obtiveram recanalização do vaso apenas com fibrinólise; o último não obteve recanalização completa mas melhorou clinicamente. Nos dois casos em que foi realizada trombectomia mecânica, não foram reportadas dificuldades adicionais durante o procedimento, nomeadamente a necessidade de angioplastia com balão ou *stent*. Em nenhum caso ocorreu transformação hemorrágica ou outras complicações. No nosso caso, como descrito, houve necessidade de dilatar a ACC esquerda, que apresentava uma estenose sub-oclusiva, tendo sido considerada a necessidade de colocação de um *stent*, que acabou por não ser colocado atendendo à estabilidade do calibre da ACC após a dilatação. Pesou também nesta decisão a suspeita de uma doença inflamatória sistémica subjacente, existindo baixa evidência da eficácia do *stent* neste tipo de lesões, em particular na doença ativa, e risco de re-estenose elevado. Descrevemos assim a nossa experiência com a utilização de fibrinólise endovenosa e trombectomia mecânica no tratamento do AVC agudo na AT e possíveis desafios na execução destes procedimentos, associados às alterações morfológicas da parede dos vasos nesta patologia.

Outro aspeto que salientamos é a dificuldade no diagnóstico desta patologia.¹ Não havendo marcadores serológicos específicos, é recomendada a integração dos achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos.^{11,12} Como mostrado na **Tabela 1**, a investigação etiológica do AVC no caso apresentado incluiu um extenso estudo analítico para exclusão de outras causas possíveis, incluindo autoimunes e trombofilias, tendo sido destacadas a elevação da PCR e a identificação do auto-anticorpo anti-coagulante lúpico. A VS e PCR, enquanto reagentes de fase aguda, estão elevadas em diversas condições inflamatórias e têm sido usadas para monitorizar a atividade e evolução da doença. A PCR tem sido considerada mais específica, mas nem uma nem outra distinguem de forma confiável AT ativa de inativa.¹³ Valores normais de VS não excluem o diagnóstico de AT ativa.¹⁴ Tem sido mencionada a associação entre anticorpos antifosfolipídicos e AT, no entanto a AT complicada de uma síndrome de anticorpo anti-fosfolipídico (SAAF) parece ser bastante rara.¹⁴ Apesar de poderem ser identificados em até 45% dos casos de AT não está claro de que forma estes anticorpos contribuem para a fisiopatologia da doença, e a maior parte das vezes são encontrados transitoriamente, devendo ser feita a confirmação da sua positividade

através de uma nova pesquisa, realizada pelo menos 12 semanas após a primeira, a fim de se estabelecer o diagnóstico de SAAF.¹⁴

Descrevemos o caso de uma mulher jovem que apresentava desde há alguns meses queixas de fadiga, cefaleias, anemia, alterações transitórias da visão e claudicação da marcha. No registo clínico de uma consulta no médico de família havia a informação de que não era possível avaliar a tensão arterial. Antes do AVC já tinha tido dois episódios de fraqueza transitória dos membros direitos. Apesar de retrospectivamente a doente apresentar vários sinais e sintomas sugestivos de AT, o diagnóstico só foi equacionado depois de se identificarem as alterações vasculares típicas nos exames complementares.

Em conclusão, a AT é uma doença rara e clinicamente heterogénea, mas que deve ser considerada em doentes com AVC e sintomas sistémicos.¹ A fibrinólise endovenosa e a trombectomia mecânica, parecem ser abordagens seguras e eficazes no tratamento do AVC isquémico agudo nestes doentes. ■

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. Manfrini O, Bugiardini R. Takayasu's arteritis: A case report and a brief review of the literature. *Heart Int.* 2006;2:66. doi:10.4081/hi.2006.66
2. Zhang Y, Zhang D, Qu Y, Fan P, Liu YX, Zhang HM, et al. Anemia in patients with Takayasu arteritis: prevalence, clinical features, and treatment. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16:689-94. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.09.003
3. Gouda W, Alsaqabi F, Alkadi A, Amr H, Moshref A, Mahdy ME. Ischemic stroke as the first presentation of takayasu's arteritis in young male. *Clin Case Rep.* 2020;8:258-61
4. Hwang J, Kim SJ, Bang OY, Chung CS, Lee KH, Kim DK, et

- al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: lesion patterns and possible mechanisms. *J Clin Neurol.* 2012;8:109-15. doi:10.3988/jcn.2012.8.2.109
5. Quinn KA, Gribbons KB, Carette S, Cuthbertson D, Khalidi NA, Koenig CL, et al. Patterns of clinical presentation in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50:576-81. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.012
 6. Hedna VS, Patel A, Bidari S, Elder M, Hoh BL, Yachnis A, et al. Takayasu's arteritis: Is it a reversible disease? Case Report and Literature Review. *Surg Neurol Int.* 2012;3:132. doi:10.4103/2152-7806.102947
 7. Silver M. Takayasu's arteritis - an unusual cause of stroke in a young patient. *West J Emerg Med.* 2012;13:484-87. doi:10.5811/westjem.2011.12.6881
 8. Komatina N, Lepic T, Labovic B, Stevovic T, Petronijevic M, Radovinovic-Tasic S, et al. Relapse of Takayasu arteritis as a cause of suicidal poisoning and subsequent major ischemic stroke successfully treated with thrombolytic therapy. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73:788-92. doi:10.2298/VSP150717092K
 9. Field K, Gharzai L, Bardeloza K, Houghton B. Takayasu arteritis presenting as embolic stroke. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017220001. doi:10.1136/bcr-2017-220001
 10. Herlin B, Baud JM, Chadenat ML, Pico F. Contrast-enhanced ultrasonography in Takayasu arteritis: watching and monitoring the arterial inflammation. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015:bcr2015211094. doi:10.1136/bcr-2015-211094
 11. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1129-34.
 12. Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Matsumura Y, et al. Overview of Late Outcome of Medical and Surgical Treatment for Takayasu Arteritis. *Circulation.* 2008;118:2738-47. doi.org/10.1161/CIRCULATIONHA.107.759589
 13. O'Connor TE, Carpenter HE, Bidari S, Waters MF, Hedna VS. Role of inflammatory markers in Takayasu arteritis disease monitoring. *BMC Neurol.* 2014;14:62. doi:10.1186/1471-2377-14-62
 14. Fukui S, Hirota S, Iwamoto N, Karata H, Kawakami A. Takayasu Arteritis With Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibody-Positive Antiphospholipid Syndrome: Case Report and Literature Review. *Medicine.* 2015;94:e2345. doi:10.1097/MD.0000000000002345

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Disfunção Cognitiva em Acidente Vascular Cerebral Isolado do Tronco Cerebral

Cognitive Impairment After Isolated Brainstem Stroke

 Catarina Matos ^{1,*},  André Carvalho ²,  Carlos Figueiredo ³,  Maria Cristina Costa ³

1-Serviço de Medicina Física e de Reabilitação / Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal

2-Unidade de Psicologia / Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal

3-Serviço de Neurologia / Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, E.P.E., Amadora, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200040/2020>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020.

Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, October-December 2020.

Electronic version in www.sinapse.pt

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

Nenhuma reutilização comercial.

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

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

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

Palavras-chave:

Acidente Vascular Cerebral;
Disfunção Cognitiva;
Enfartes do Tronco Cerebral.

Keywords:

Brain Stem Infarctions;
Cognitive Dysfunction;
Stroke.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:

Catarina Matos
Serviço de Medicina Física e de Reabilitação, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, E.P.E. IC19,
2720-276 Amadora, Portugal
cmatos.md@gmail.com

Recebido / Received: 2020-08-08

Aceite / Accepted: 2020-12-04

Ahead of Print: 2020-12-21

Publicado / Published: 2021-01-18

Resumo

Existe uma visão clássica de que a cognição está poupada após uma lesão infratentorial isolada.

Apresenta-se o caso de um doente jovem, autónomo e ativo, com acidente vascular cerebral isquémico pontino. Dele resultou uma hemiparésia direita atáxica ligeira, mas a re-integração social foi condicionada pelo aparecimento de queixas cognitivas. Documentou-se o compromisso dos processos atencionais, da memória verbal imediata e verbal-interferida, do pensamento abstrato e da iniciativa motora. Cumpriu um programa de reabilitação cognitiva.

Faz-se uma breve revisão temática visando sensibilizar para a importância de atentar para o compromisso cognitivo potencial em lesões vasculares isoladas do tronco cerebral.

Abstract

Cognition is classically considered to be spared after an isolated infratentorial lesion.

The authors present the clinical case of a young, previously independent and active man who suffered an ischemic stroke involving an isolated pontine lesion. A mild right ataxic hemiparesis resulted, but social reintegration was hindered by the onset of cognitive symptoms. A neuropsychological evaluation disclosed dysfunction in attentional processes, immediate verbal and inferred-verbal memory, abstract thinking and motor initiative. Significant improvement was noted over 6 months of cognitive rehabilitation.

This case, as well as previous reports of cognitive impairment following infratentorial vascular lesions, highlights the importance of looking for rare but potentially disabling cognitive dysfunction in isolated brainstem stroke.

Introdução

Existe uma visão clássica de que a cognição está poupada numa lesão infratentorial isolada.¹ A literatura é limitada sobre as consequências neuropsicológicas dos acidentes vasculares do tronco cerebral.²

Apresenta-se o caso de um doente jovem autónomo com acidente vascular cerebral isquémico pôntico de que resultou uma hemiparésia direita atáxica ligeira, com evolução favorável sob reabilitação, mas cuja reintegração social foi condicionada pelo aparecimento de queixas cognitivas no domínio executivo e mnésico.

Este caso suscitou uma revisão sobre uma problemática pouco documentada e visa sensibilizar para a importância da identificação e caracterização do compromisso cognitivo em doentes com lesões infratentoriais.

Caso Clínico

Trata-se de um homem de 56 anos, afrodescendente, autónomo, dextro, produtor de música. Tinha antecedentes pessoais de hipertensão arterial e dislipidemia.

Apresentou-se ao acordar com uma diminuição da força muscular dos membros direitos, desequilíbrio e alteração da articulação verbal. No Serviço de Urgência objetivou-se hipertensão arterial (HTA) (260/90 mmHg), disartria ligeira, parésia facial central direita, hemiparésia direita atáxica ligeira, marcha com desequilíbrio preferencial para a direita. A tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica não revelou alterações agudas. Uma ressonância magnética crânio-encefálica apurou um enfarte isquémico recente dependente dos ramos perfurantes da artéria basilar em topografia pôntica esquerda, não se identificando lesões recentes com envolvimento supratentorial (**Fig. 1**). Uma angio-TC documentou estenose moderada a grave focal do segmento distal da artéria basilar, imediatamente antes da emergência de ambas as artérias cerebelosas superiores (**Fig. 2**). Não teve indicação para terapêutica endovascular, ficando sob terapêutica médica otimizada. A HTA foi de difícil controlo, havendo suspeita de estenose das artérias renais por eco-Doppler. O doente foi orientado para a consulta de Nefrologia.

Funcionalmente salientam-se a lentificação psico-motora, o défice de motricidade manual fina direita, a dificuldade no controlo motor seletivo do membro inferior direito, alguma instabilidade na marcha e o compromisso em atividades da vida diária. Iniciou-se Reabilitação precoce em internamento, com intervenção em terapia ocupacional e fisioterapia. Constatou-se uma evolução

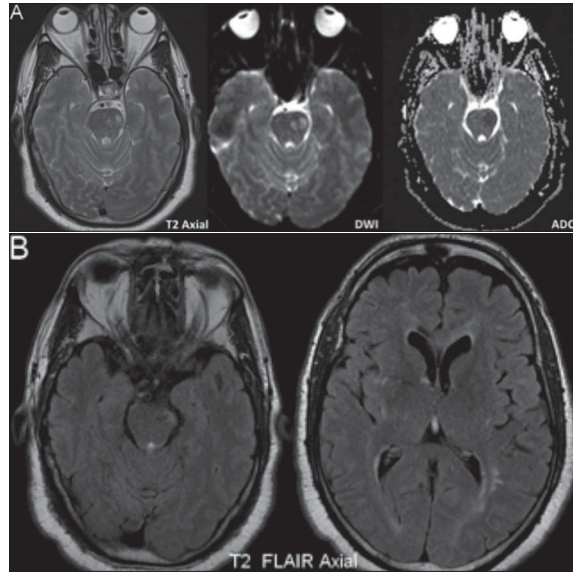


Figura 1. Em cima (A), enfarte pôntico esquerdo recente identificado na ressonância magnética. Em baixo (B), as imagens supratentoriais, incluindo região temporal, com escassez de lesões nessas regiões.

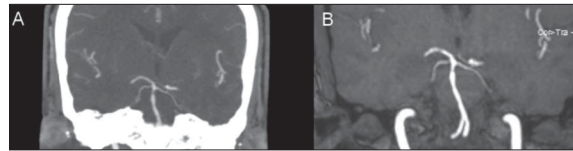


Figura 2. Estenose do segmento distal da artéria basilar, imediatamente antes da emergência de ambas as artérias cerebelosas superiores em angio-TC (A) e angio-RM (B).

favorável da destreza e da motricidade manual fina, do controlo motor seletivo do membro inferior e da qualidade da marcha. Já em ambulatório, tornaram-se evidentes os défices executivos e mnésicos reconhecidos pelo próprio e a esposa com início abrupto pós AVC, comprometendo a sua reintegração socioprofissional.

Foi aplicado um protocolo de avaliação neuropsicológica (**Fig. 3**) com base na Escala de Memória de

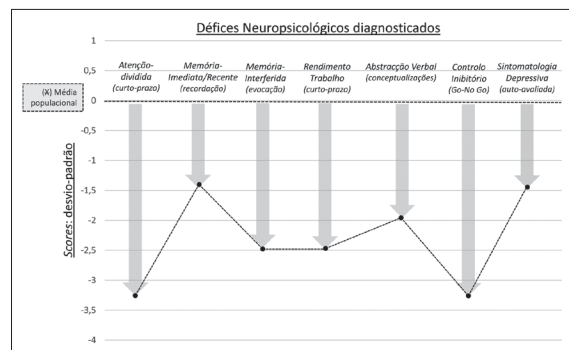


Figura 3. Avaliação neuropsicológica.

Os defeitos são classificados em desvios padrão em relação ao valor médio para o grupo de referência. Ligeiro: -1 a -2, Moderado: -2 a -3, Acentuado: <-3.

Wechsler, Bateria de Avaliação Frontal e Inventário de Depressão de Beck, que documentou um perfil caracterizado por: alterações de predomínio frontal e pré-frontal do tipo-disexecutivas (com um rendimento de trabalho global lento; dispersão dos processos de sustentação da atenção-dividida; defeito ligeiro a moderado da abstração verbal em tarefas de conceptualização e baixo controlo inibitório com perseveração ao nível da sequenciação e programação motora); alterações de predomínio temporal bilateralmente do tipo-amnésicas (com defeito ligeiro da memória verbal-imediata nos processos de recordação de informação recente e defeito moderado da memória verbal-interferida nos processos de evocação de palavras previamente retidas) e presença de sintomatologia depressiva em grau ligeiro.

Face ao potencial clínico-reabilitativo, foi proposto para um programa de Reabilitação Cognitiva com os objectivos de (1º) treinar estratégias de compensação face aos défices mnésicos sequelares (esquecimentos) com recurso a ajudas externas; (2º) readquirir esquemas de reorganização mental (mnemónicas) face ao défice atencional de base e (3º) dar apoio psico-educativo ao doente e à família face ao impacto destas alterações na qualidade de vida funcional. O programa durou cerca de 6 meses com 23 sessões semanais (50 minutos) em ambulatório, verificando-se melhoria do quadro neuropsicológico e afectivo, fundamentais na preparação da alta clínica/hospitalar.

Discussão

Tratando-se de um aparente caso simples de lesão pequena isolada do tronco cerebral, acompanhou-se de défices cognitivos com repercussão na reintegração socioprofissional do doente.

O número de casos descritos de disfunção afetiva ou cognitiva após lesão do tronco cerebral tem aumentado,³ embora se desconheça a prevalência.

Uma série de 24 doentes com lesão vascular isolada do tronco cerebral ou cerebelo⁴ documentou pior desempenho nos domínios executivos da memória de trabalho, velocidade motora e integração de competências visuais, espaciais e motoras. Houve regresso ao trabalho em 57% dos doentes um ano após o AVC, apesar da boa recuperação motora.⁴

Uma série de 7 doentes⁵ referenciados para unidade de Reabilitação com lesões limitadas do tronco cerebral documentou em todos, alterações de, pelo menos, um domínio da cognição.

Uma análise⁶ dum registo nacional de doentes jovens com AVC e compromisso cognitivo, reportou 36 casos de AVC isquémico infra-tentorial, com T-scores médios para apatia, desinibição, função executiva e inteligência emocional mais comprometidos no grupo com enfarte infra-tentorial do que no grupo com enfarte parieto-occipital. Os 16 doentes que conseguiram retomar a profissão tinham queixas subjetivas de dificuldade.⁶

Uma revisão de 75 doentes com AVC do tronco cerebral reportou disfunção executiva e défices atencionais como os fenómenos cognitivos mais típicos.³ Só foram analisados doentes com lesão vascular isolada.

Foi descrita disfunção cognitiva numa série de 34 doentes com AVC do tronco cerebral.⁷ Os domínios afetados foram linguagem, atenção e função visuo-espacial. A área e o volume da lesão tiveram pouco impacto no declínio cognitivo e afetivo.⁷ O nosso doente teve uma pequena lesão vascular protuberancial acompanhada de disfunção cognitiva.

É postulado que o tronco cerebral não modula apenas a cognição e o afeto através de conexões recíprocas com os hemisférios cerebrais, mas também pelas ligações próximas com o cerebelo.³

O tronco cerebral está envolvido em inúmeras vias que ligam o córtex cerebral às estruturas límbicas. A interrupção das vias ascendentes do tronco cerebral poderia levar a compromisso cognitivo.⁷

Em vários casos reportados, a disfunção executiva traduziu-se por SPECT em hipoperfusão frontal na ausência de lesão estrutural dessa região.³ Como as vias cortico-pôntinas e ponto-cerebelosas que ligam o cerebelo e o cérebro passam pelo tronco cerebral,⁸ uma lesão pôntica poderia perturbar o papel modulador do cerebelo no funcionamento cortical superior e límbico.³

Também tem sido sugerido que a diaschisis que afeta as áreas corticais e límbicas após lesão do tronco cerebral poderá alterar a sua função neurotransmissor.^{7,9}

Consideramos ainda importante as características sociodemográficas deste doente, dado que certos autores salientam que grupos populacionais minoritários de diferentes etnias podem ser mais difíceis de identificar e estudar pela existência de determinadas barreiras, tais como: desconfiança e falta de confidencialidade; insegurança; acesso precário a assistência médica; pouco conhecimento por menor acesso à informação; dificuldades com a língua oral ou escrita e diferenças culturais.^{10,11}

Dado que podem ser alvo de reabilitação neuropsicológica, importa atentar e identificar as consequências cognitivas e afetivas dos AVC do tronco cerebral. ■

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. Nelles G, Cotonis KA, Valente SL, Higgins JL, Jacobs DH, Kaplan JD, et al. Recovery following lateral medullary infarction. *Neurology*. 1998; 50:1418–22. doi: 10.1212/wnl.50.5.1418
2. Van Zandvoort M, de Haan E, van Gijn J, Kapelle LJ. Cognitive functioning in patients with a small infarct of the brainstem. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003; 9: 490–4. doi: 10.1017/S1355617703000146
3. D'Aes T, Marien P. Cognitive and affective disturbances following focal brainstem lesions: a review and report of three cases. *Cerebellum*. 2015; 14: 317–340. doi: 10.1007/s12311-014-0626-8
4. Malm J, Kristensen B, Karlsson, Carlberg B, Fagerlund M, Olsson T. Cognitive impairment in young adults with ipratentorial infarcts. *Neurology*. 1998; 51:433-40. doi: 10.1212/wnl.51.2.433
5. Garrard P, Bradshaw D, Jäger HR, Thompson AJ, Losseff, Playford D. Cognitive dysfunction after isolated brain stem insult. An underdiagnosed cause of long-term morbidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73:191–4. doi: 10.1136/jnnp.73.2.191
6. Hoffmann M, Cases LB. Etiology of frontal network syndromes in isolated subtentorial stroke. *Behav Neurol*. 2008; 20:101–5. doi: 10.3233/BEN-2008-0220
7. Fu X, Lu Z, Wang Y, Huang L, Wang X, Zhang H, et al. A Clinical Research Study of Cognitive Dysfunction and Affective Impairment after Isolated Brainstem Stroke. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9:400. doi: 10.3389/fnagi.2017.00400
8. Schmähmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998; 561–79. doi: 10.1093/brain/121.4.561
9. Omar R, Warren JD, Ron MA, Lees AJ, Rossor MN, Kartsounis LD. The neuro-behavioural syndrome of brainstem disease. *Neurocase*. 2007;13:452–65. doi: 10.1080/13554790802001403
10. Cundiff JL. Is mainstream psychological research “womanless” and “raceless”? An updated analysis. *Sex Roles*. 2012; 67:158-73. doi: 10.1007/s11199-012-0141-7
11. Sood JR, Stahl SM. Community engagement and the resource centers for minority aging research. *Gerontologist*. 2011; 51:S5-S7. doi: 10.1093/geront/gnr036

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Susac Syndrome and COVID-19 Infection: A Two-Direction Therapeutic Dilemma**Síndrome de Susac e Infecção por COVID-19: Um Dilema Terapêutico de Duas Direções**

 Ana Baltasar Corral ¹,  Ana Fernández Revuelta ¹,  Vicente Gajate García ¹,  Marta García Yepes ¹,  Alberto Marcos Dolado ¹,  Eva López Valdés ¹,  Manuela Jorquera Moya ²,  Ramón Torres Imaz ³,  William Aragonés Sanzen-Baker ⁴,  Ricardo Constantino Ginestal Lopéz ^{1,*}

1-Servicio de Neurología / Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

2-Servicio de Radiología / Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

3-Servicio de Oftalmología / Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

4-Servicio de Otorrinolaringología / Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200057/2020>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020. Versão eletrônica em www.sinapse.pt

Case Report, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, october-december 2020. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Coronavirus Infections; COVID-19; Susac Syndrome.

Palavras-chave:

COVID-19; Infecções por Coronavírus; Síndrome de Susac.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Ricardo Constantino Ginestal López
Hospital Clínico San Carlos,
Servicio de Neurología, Calle del
Profesor Martín Lagos s/n, 28040
Madrid, Espanha
rcginestal@yahoo.es

Recebido / Received: 2020-10-03

Aceite / Accepted: 2020-12-04

Ahead of Print: 2020-12-21

Publicado / Published: 2021-01-18

Abstract

Susac syndrome (SuS) is an autoimmune-mediated microvessel occlusion disease of the central nervous system, retina and inner ear. Treatment consists in the use of corticosteroids, intravenous immunoglobulin, mycophenolate mofetil, tacrolimus, rituximab and cyclophosphamide. Immunocompromised patients may be at higher risk of severe COVID-19 and, simultaneously, infections could exacerbate SuS disease activity. A 32 years-old female with extremely severe SuS, treated with a combination of mycophenolate mofetil, rituximab, cyclophosphamide and oral prednisone, developed a life-threatening COVID-19 infection. Immunosuppressants were stopped and anticoagulant therapy was instituted. Forty-one days after COVID-19 infection diagnosis, she was discharged with her neurological status unchanged. Even considering the life-threatening COVID-19 infection risk, maintaining combined immunosuppression is advised in an extremely severe SuS. Confirmation of COVID-19 infection would be the only reason to stop immunosuppressants. COVID-19 hypercoagulable state may increase thrombosis risk. Anticoagulant treatment is associated with COVID-19 lower mortality and, arguably, with a better prognosis of SuS.

Resumo

A síndrome de Susac (SuS) de mecanismo auto-imune, provoca oclusões microangiopáticas no encéfalo, retina e ouvido interno. Consoante a sua gravidade, o tratamento é uma combinação de corticóides, imunoglobulina intravenosa, micofenolato de mofetil, tacrolimus, rituximab e ciclofosfamida. A imunossupressão pode aumentar o risco de infecção grave por COVID-19. Concomitantemente, as infecções podem reactivar a SuS. Uma doente com uma SuS extremamente grave, tratada com micofenolato de mofetil, rituximab, ciclofosfamida e prednisona, desenvolveu uma infecção COVID-19 de risco vital. Os imunossupressores foram retirados e iniciaram-se anti-coagulantes. A doente teve alta sem mudanças no seu estado neurológico, 41 dias depois. Mesmo perante o risco duma infecção COVID-19 com risco vital, é recomendado manter os imunossupressores numa SuS extremamente grave. A confirmação do diagnóstico da infecção COVID-19 deveria ser o único motivo para retirar os imunossupressores. Os anticoagulantes melhoram o prognóstico da COVID-19 e deveriam ser especialmente ponderados se coincide com uma SuS.

Introduction

Susac syndrome (SuS) is a rare and disabling disorder caused by autoimmune-mediated microvessel occlusions in the central nervous system (CNS), retina and inner ear.¹ The treatment is based on the sequential use and/or combination of corticosteroids, intravenous immunoglobulin, mycophenolate mofetil, tacrolimus, rituximab and cyclophosphamide.²

Mortality from COVID-19 appears to be, principally, driven by age, gender and comorbidities such as obesity and smoking.³ It is also assumed that immunocompromised patients may be at higher risk of severe clinical presentations of infections such as COVID-19, through greater viral replication.⁴ Simultaneously, infections could exacerbate SuS disease activity, as infections do in other autoimmune diseases.⁵

Case Report

In January 2020, a 32 years-old female (smoker, 130 kg of body weight, body mass index 38) was admitted because of subacute behavioral changes, unexplained headache and gait impairment. Neuroimaging was key for diagnosis, showing rounded FLAIR and T2 hyperintense “snowball lesions” in the corpus callosum (**Fig. 1**).

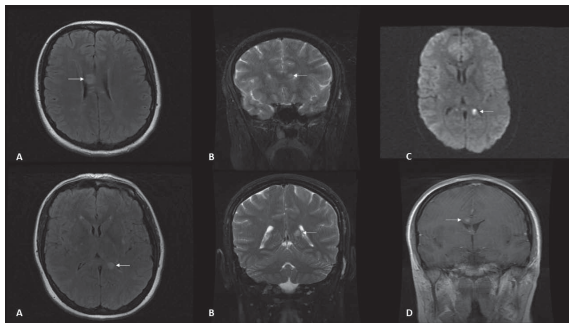


Figure 1. Brain magnetic resonance imaging scan

- A. Axial FLAIR-weighted images showing Susac's characteristic corpus callosum snowball lesions (arrows).
- B. Coronal T2-weighted images displaying corpus callosum body and splenium snowball lesions (arrows).
- C. Diffusion-weighted image: hyperintense lesion in the splenium of the corpus callosum (arrow).
- D. Coronal T1-weighted image: body of corpus callosum Gadolinium-enhancing lesion (arrow).

The classic triad of SuS, encephalopathy, peripheral retinal arterial branch occlusions and sensorineural hearing loss, confirmed the diagnosis. Initially, intravenous 1 g/day/5days methylprednisolone was administered. With no clinical improvement after the first pulse, she received 5 more days of methylprednisolone in addition to intravenous immunoglobulins (0.4 g/kg/day/5days). With

only very mild recovery, treatment was escalated to mycophenolate mofetil (1000 mg bid), two 1000 mg doses of rituximab (11th and 25th January) and oral prednisone (1 mg/kg/day, in this case not exceeding 80 mg/day, as recommended by Rennebohm *et al*²). Significant recovery was finally achieved, with independent walking, no headache and normal behavior. She was discharged on February 12. Treatment after discharge was mycophenolate mofetil (1000 mg bid), prednisone (80 mg/day), omeprazole (20 mg/day) and calcium carbonate/colecalciferol 1 pill/day.

Seventeen days after the last rituximab dose, and maintaining the same doses of mycophenolate mofetil and prednisone, she was readmitted. She had developed right hemiparesis/hypoesthesia and double incontinence. She was unable to walk. A significant worsening of executive functions was evident. Due to the extreme severity of this SuS, mycophenolate mofetil was discontinued and cyclophosphamide treatment (1300 mg, 10 mg/kg) was administered on March 5. Cyclophosphamide protocol was, following Rennebohm *et al* guidelines,² two initial doses of 10-15 mg/kg, two weeks apart. After these “per protocol” doses, treatment with cyclophosphamide was to be stopped and mycophenolate mofetil was to be reinitiated if improvement was considered satisfactory. If improvement was unsatisfactory, cyclophosphamide was to be continued with another 10-15 mg/kg dose in 2 weeks and then 10-15 mg/kg every 3 weeks for 3 doses. Thereafter, 10-15 mg/kg doses were to be administered every 4 weeks for 1 to 3 more times. With a considerable improvement after the first cyclophosphamide administration, being able to walk unaided, controlling bladder and bowel functions, and with an almost normal cognitive testing examination, the patient was discharged on March 14. Treatment at discharge was prednisone 80 mg/day, omeprazole 20 mg/day, calcium carbonate/colecalciferol 1 pill/day, calcifediol 0,266 mg per month (vitamin D 15.960 UI) and trimethoprim-sulfamethoxazole 160/800 mg 1 pill/day.

The second dose of cyclophosphamide was scheduled on March 19. Vital signs were tested before administration. She had fever (38°C). No symptoms of COVID-19 were reported by the patient. Her neurological status was stable. Initial laboratory investigations showed an absolute lymphocyte count of 600 cells/ μ L, C-reactive protein of 5.21 mg/dL (normal range: 0.1 to 0.5), and D-dimer of 1016 ng/mL (normal range: 0.1 to 500).

Chest X-ray showed a bilateral ground glass opacity with associated linear atelectasis (**Fig. 2A**). Additional

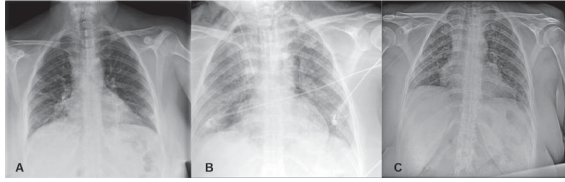


Figure 2. Chest X-ray evolution of our patient

- A. Bilateral peripheral chest opacities with basal atelectasis.
 B. Radiological worsening with extensive bilateral infiltrates. Subcutaneous cervical emphysema and 12 mm apical pneumothorax.
 C. Overall improvement, with predominance of bilateral interstitial infiltrates.

tests (electrocardiogram, arterial gasometry, computed tomography pulmonary angiogram) ruled out a pulmonary thrombotic event. SARS-CoV-2 PCR was positive. At that time, the patient was taking prednisone 80 mg per day and was maintained unchanged. The second dose of cyclophosphamide was then postponed. She was started on hydroxychloroquine (400 mg bid for the first 24 hours, 200 mg bid afterwards) and lopinavir/ritonavir 200/50 mg (2 pills every 12 hours). On March 23, azithromycin (500 mg/day) was added on the suspicion of bacterial lung superinfection, as per our hospital protocol regarding COVID-19 management. Pneumocystis jiroveci pneumonia was not suspected as the patient had been on trimethoprim-sulfamethoxazole since the previous hospitalization. On March 23, peripheral blood lymphocyte number was 500 cells/ μ l. Neurologically unchanged, the patient's respiratory condition worsened steadily. A progressive decrease in oxygen saturation (89% with FiO₂ 100% on March 26, up to a nadir of 70% on March 28) and absolute lymphocyte counts (nadir 200 cells/ μ l) occurred. Azithromycin was substituted by meropenem (1000 mg tid) due to the clinical deterioration and the suspected nosocomial lung superinfection in an immunocompromised patient. High dose intravenous (iv) methylprednisolone (1000 mg/day for three days) was started and a Boussignac continuous positive airway pressure was needed. Nevertheless, the patient was admitted to Intensive Care Unit on April 2 and intubated due to continued deterioration of her respiratory function. Her chest X-ray showed a marked deterioration of the lung infiltrates (**Fig. 2B**). A subcutaneous cervical emphysema and a 12 mm apical pneumothorax were seen due to a traumatic central venous catheter insertion. She was on mechanic ventila-

tion for five days. Because of high D-dimer levels (2459 ng/mL) and even in the absence of clinical or paraclinical evidence of pulmonary thrombosis, enoxaparin 60 mg bid (1 mg/kg/day) was prescribed for the prevention of thrombotic events in a high-risk ICU patient with a 5-fold increase of D-dimer levels and a body weight > 120 kg. She returned to the Pneumology ward, without new neurological symptoms, one week later. Finally, on April 28, after 41 days, the patient was discharged home with a marked improvement of the previously extensive bilateral infiltrates (**Fig. 2C**), no oxygen therapy, and no deterioration on her CNS neurological status compared to March 14. Enoxaparin 60 mg bid was stopped one month after discharge. She did not get a new MRI because SARS-CoV-2 PCR was still positive on June 2. As per September 8, the patient received a new dose of rituximab (1000 mg), and her neurological condition was stable.

Discussion

COVID-19 infection in SuS patients, particularly in those with combined immunosuppressive therapy, raises a two-direction therapeutic dilemma.

First, the effect of immunosuppressants on COVID-19 severity. Both combined immunosuppression and COVID-19 can lead to very low lymphocyte counts, resulting in bacterial superinfections and more severe COVID-19,⁶ as in our patient. However, recent reviews have presented, with limited data, that patients with multiple sclerosis (MS) treated with disease modifying drugs do not obviously have an increased risk of acquiring symptomatic SARS-CoV-2 infection.⁷ Similarly, mortality from COVID-19 in cancer patients seems to be principally related to age, gender and comorbidities and not to cytotoxic chemotherapy.⁸ Not all immunosuppressive drugs have the same impact on COVID-19 severity. Mycophenolate mofetil is likely to cause more harm than benefit.⁹ On the contrary, recent reviews have presented, with small series of patients, that individuals with MS treated with fingolimod¹⁰ or anti-CD20 monoclonal antibodies¹¹⁻¹³ could have milder forms of COVID-19 infection because of a dampened "cytokine storm syndrome".⁷ Nevertheless, a recently presented study by Sormani *et al*¹⁴ reveals the opposite, that the use of anti-CD20 agents (ocrelizumab or rituximab) was significantly associated with an increased risk of severe COVID-19 course. Data for cyclophosphamide are scant.

Second, the effect of COVID-19 infection on SuS evolution. The cytokine storm syndrome could hypothetically reactivate SuS and, therefore, the use of immunosuppressants may be needed for preventing a severe relapse of the autoimmune disease. Moreover, SARS-CoV-2 induced complement hyperactivation, endothelial dysfunction and cytokine storm have a prothrombotic effect. COVID-19 patients develop a pro-coagulative state directly related to disease severity.¹⁵ The COVID-19-related hypercoagulable state may increase the risk of ischaemic lesions, both micro- and macrovascular thrombosis.¹⁶ Strokes have been reported to be prevalent among patients with COVID-19. The cause is not clear but the COVID-19 associated “sepsis-induced coagulopathy” (SIC) may contribute to endothelial dysfunction, microthrombosis, and stroke. There is some evidence that low molecular weight heparins may be useful in the SIC hypercoagulable state associated with COVID-19¹⁷ and that anticoagulant treatment is associated with lower mortality.¹⁵ In this line of thought, a recent review by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center recommends the use of 40 mg subcutaneous enoxaparin twice daily for COVID-19 patients with more than 120 kg of weight residing in the clinical ward for the prevention of thrombosis. For Intensive Care Unit high-risk patients with D-dimer values exceeding 3.0 mg/mL the same approach to prophylaxis should be considered with enoxaparin, 40 mg twice daily for patients > 120 kg of body weight.¹⁸

Even with a severe COVID-19 infection, our patient’s SuS clinical condition did not get worse. Probably, even if therapeutic decision-making is more challenging during the COVID-19 pandemic, maintaining combined immunosuppression is clinically justified in an extremely severe SuS to control disease evolution, assuming the risk of getting infected by SARS-CoV-2. Confirmation of COVID-19 infection would be the only reason to stop immunosuppressants, in order to avoid a more severe infection. More information on the precise effect of the different immunosuppressants on COVID-19 is needed to make evidence-based decisions. Regarding anticoagulants, not only for the general prognosis of a severe COVID-19 disease, but also taking into consideration the underlying SuS, which causes occlusions in microvessels in the CNS, retina and inner ear, the early use of anticoagulation should be weighed.

The very low prevalence of SuS will not allow to have

large registries of patients with SuS and COVID-19 infection. Therefore, therapeutic decisions will have to be made on the basis of SuS isolated clinical reports and on the data of more prevalent immunosuppressant-treated conditions such as MS or cancer. ■

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

- N1. Vishnevskia-Dai V, Chapman J, Sheinfeld R, Sharon T, Huna-Baron R, Manor RS, et al. Susac syndrome: clinical characteristics, clinical classification, and long-term prognosis. *Medicine*. 2016; 95: e5223. doi:10.1097/MD.0000000000005223.
- Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome - An update. *Int J Stroke*. 2018; 1747493017751737. doi:10.1177/1747493017751737.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
- Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17: 88. doi:10.1007/s11910-017-0800-8.
- Panitch HS. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994; 36 Suppl: S25-S28. doi:10.1002/ana.410360709.
- Sá MJ. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and COVID-19. *Sinapse*. 2020;20:34-36. doi: 10.46531/sinapse/AR/COVID19/SaMJ/2020.
- Berger JR, Brandstadter R, Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7: e761. doi:10.1212/NXI.0000000000000761.
- Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 (in press). doi:10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
- Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedscience*. 2020; 14: 1022.

- doi:10.3332/ecancer.2020.1022.
10. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, Sarrafi R, Khorvash F, Maghzi AH, et al. COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7: e753. doi:10.1212/NXI.0000000000000753.
 11. Giovannoni G. Anti-CD20 immunosuppressive disease-modifying therapies and COVID-19. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 41: 102135. doi:10.1016/j.msard.2020.102135.
 12. Montero-Escribano P, Matías-Guiu J, Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Pytel V, Matias-Guiu JA. Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102185. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185.
 13. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Covisep investigators. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77:1079-88. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581.
 14. Sormani, MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al. Musc-19 Study Group. Disease Modifying Therapies and COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis [accessed 6/15/2020] Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3631244> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3631244>.
 15. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al. COVID-19 group. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 (in press). doi: 10.1007/s11239-020-02242-0.
 16. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020; 194: 101-15. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029.
 17. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res.* 2020;11:322-5. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9.
 18. McBane RD 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and rapid guidance from Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:2467-86. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

The Hidden Giant: A Cavernous Malformation within the Brainstem

O Gigante Escondido: Um Cavernoma no Tronco Cerebral

 Daniela Ferro ^{1,*}, Marta Soares Carreira ², Guilherme Silva ³,  António Vilarinho ⁴, Luísa Fonseca ⁵

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

2-Serviço de Medicina Interna / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

3-Serviço de Neurorradiologia / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

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

5-Unidade de AVC / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/200053/2020>

Case

A 34 year-old woman presented with a one-month history of progressive ataxia, right facial hyposthesia and hemiparesis. She had no other brainstem signs, namely other cranial nerve involvement or altered consciousness. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed a cavernous angioma in the left side of the pons with a significant surrounding recent bleeding, measuring approximately 30 mm (**Fig. 1**). The patient under-

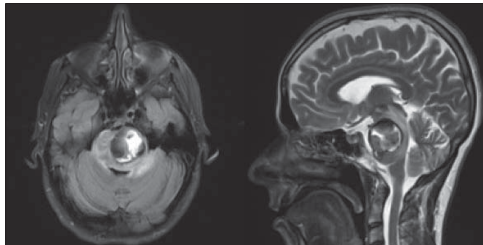


Figure 1. Pre-operative MRI, showing a pontine angioma with extension to the ponto-mesencephalic transition (axial image on the left and sagittal on the right)

went surgery through retrosigmoid craniectomy access, approaching the lesion between the fifth and seventh cranial nerves with intra-operative neurophysiological monitoring. Post-operative MRI confirmed lesion removal (**Fig. 2**). Twelve months

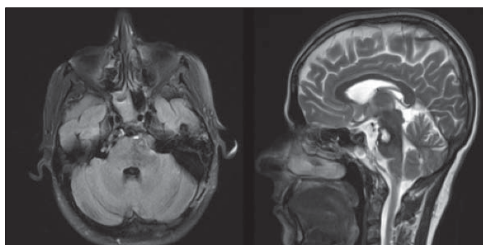


Figure 2. MRI taken two months after surgery (axial image on the left and sagittal on the right)

after surgery, she only referred tongue dysesthesia. With this case, we highlight that despite being a challenging surgery, the extraction of brainstem angiomas remains the curative option for these life-threatening lesions and that a carefully studied surgical approach may lead to excellent clinical and surgical results.^{1,2} ■

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. Gui S, Meng G, Xiao X, Wu Z, Zhang J. Surgical Management of Brainstem Cavernous Malformation: Report of 67 Patients. *World Neurosurg.* 2019;122:e1162-71. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.008
2. Sandalcioglu IE, Wiedemayer H, Secer S, Asgari S, Stolke D. Surgical removal of brain stem cavernous malformations: surgical indications, technical considerations, and results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:351-5. doi: 10.1136/jnnp.72.3.351

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, october-december 2020. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Brain Stem Neoplasms/ diagnostic imaging; Hemangioma, Cavernous, Central Nervous System/ diagnostic imaging; Magnetic Resonance Imaging.

Palavras-chave:

Hemangioma Cavernoso do Sistema Nervoso Central/ diagnóstico por imagem; Neoplasias do Tronco Cerebral/diagnóstico por imagem; Ressonância Magnética.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Daniela Ferro
Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 PORTO, Portugal
danielaferro91@gmail.com

Recebido / Received: 2020-09-19

Aceite / Accepted: 2020-12-03

Ahead of Print: 2020-12-21

Publicado / Published: 2021-01-18

ERRATA / ERRATUM

Abordagem ao Estado de Mal Convulsivo em Idade Pediátrica

[Sinapse 2020;20(3):113-120] foi publicado com um erro na linha de autoria.

Na página 113, [onde se lê:](#)

João Nuno Carvalho ^{1,*}, Marta Martins ¹, Cristina Pereira ², Conceição Robalo ², Inês Carrilho ³, José Paulo Monteiro ^{1,2}

[Deve ler-se:](#)

João Nuno Carvalho ^{1,*}, Marta Martins ¹, Cristina Pereira ², Conceição Robalo ², Inês Carrilho ³, José Paulo Monteiro ¹

Também nas informações de afiliação constantes na mesma página 113, [onde se lê:](#)

1-Centro de Desenvolvimento da Criança Torrado da Silva, Serviço de Pediatria / Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal
2-Neuropediatria e Neurofisiologia, Hospital Pediátrico / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
4-Serviço de Neuropediatria, Centro Materno-Infantil do Norte / Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

[Deve ler-se:](#)

1-Centro de Desenvolvimento da Criança Torrado da Silva, Serviço de Pediatria / Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal
2-Neuropediatria e Neurofisiologia, Hospital Pediátrico / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
3-Serviço de Neuropediatria, Centro Materno-Infantil do Norte / Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

[Link:](http://www.sinapse.pt/section.php?id=75) <http://www.sinapse.pt/section.php?id=75>

Palavras-chave:

Adolescente;
Criança;
Estado de Mal Epiléptico;
Epilepsia.

Approach to Convulsive Status Epilepticus in Children and Adolescents

[Sinapse 2020;20(3):113-120] exhibited an error on the authorship line.

On page 113, where it currently [reads:](#)

João Nuno Carvalho ^{1,*}, Marta Martins ¹, Cristina Pereira ², Conceição Robalo ², Inês Carrilho ³, José Paulo Monteiro ^{1,2}

It [should read:](#)

João Nuno Carvalho ^{1,*}, Marta Martins ¹, Cristina Pereira ², Conceição Robalo ², Inês Carrilho ³, José Paulo Monteiro ¹

Also, on the affiliation informations in the same page 113, where it [reads:](#)

1-Centro de Desenvolvimento da Criança Torrado da Silva, Serviço de Pediatria / Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal
2-Neuropediatria e Neurofisiologia, Hospital Pediátrico / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
4-Serviço de Neuropediatria, Centro Materno-Infantil do Norte / Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

It [should read:](#)

1-Centro de Desenvolvimento da Criança Torrado da Silva, Serviço de Pediatria / Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal
2-Neuropediatria e Neurofisiologia, Hospital Pediátrico / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
3-Serviço de Neuropediatria, Centro Materno-Infantil do Norte / Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

[Link:](http://www.sinapse.pt/section.php?id=75) <http://www.sinapse.pt/section.php?id=75>

Keywords:

Adolescent;
Child;
Epilepsy;
Status Epilepticus.

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

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

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

Copyright

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

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

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

Auto-Arquivo

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

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

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

Sugerem-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

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 “Proteção 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, avoiding 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 secções: 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). 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;2:233-242. 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, seqüências 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 seqüência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas 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 seqüência 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 publicação 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 11 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 redação do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exatidão 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 noutro 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 electrónica).

Provas Tipográficas

As provas tipográficas serão enviadas aos autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da SINAPSE. A revisão deve ser aprovada pelo autor correspondente. Os autores dispõem de 48 horas para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções tipográficas e/ou ortográficas de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da SINAPSE.

Erratas

A SINAPSE publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Quaisquer alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

Retratações

Os Revisores e Editores assumem que os autores relatam trabalho com base em observações honestas. No entanto, se houver dúvidas substanciais sobre a honestidade ou integridade do trabalho, submetido ou publicado, o editor informará os autores da sua preocupação, procurará esclarecimento junto da instituição patrocinadora do autor e/ou instituição empregadora. Consequentemente, se estes considerarem o artigo publicado como fraudulento, a SINAPSE procederá à retratação. Se este método de investigação não obtiver uma conclusão satisfatória, o Editor-Chefe pode optar por conduzir a sua própria investigação, e pode optar por publicar uma nota de preocupação sobre a conduta ou integridade do trabalho. O Editor-Chefe

poderá decidir relatar a situação à instituição dos autores, de acordo com os procedimentos recomendados pelo *Committee on Publication Ethics* (<https://publicationethics.org/>).

Patrocínios

A SINAPSE é propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia, que suporta todos os custos de operação da revista. Sem prejuízo deste facto, a SINAPSE poderá angariar patrocinadores, como por exemplo empresas da indústria farmacêutica ou outras, que geram receitas através da publicidade. A publicidade não poderá pôr em causa a independência científica da revista nem influenciar as decisões editoriais e terá de estar de acordo com a legislação geral, bem como das disposições legais específicas da área da saúde e do medicamento.

Nota final: aconselha-se a todos os autores a leitura das *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, emitidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors*, disponíveis em <http://www.icmje.org/>

Última revisão: Junho 2019

Órgão oficial de:

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

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

Aims and Scope / Editorial Policy
em www.sinapse.pt/normas-de-publicacao

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)
EMBASE.com (Elsevier)
SCOPUS (Elsevier)
www.indexmp.com