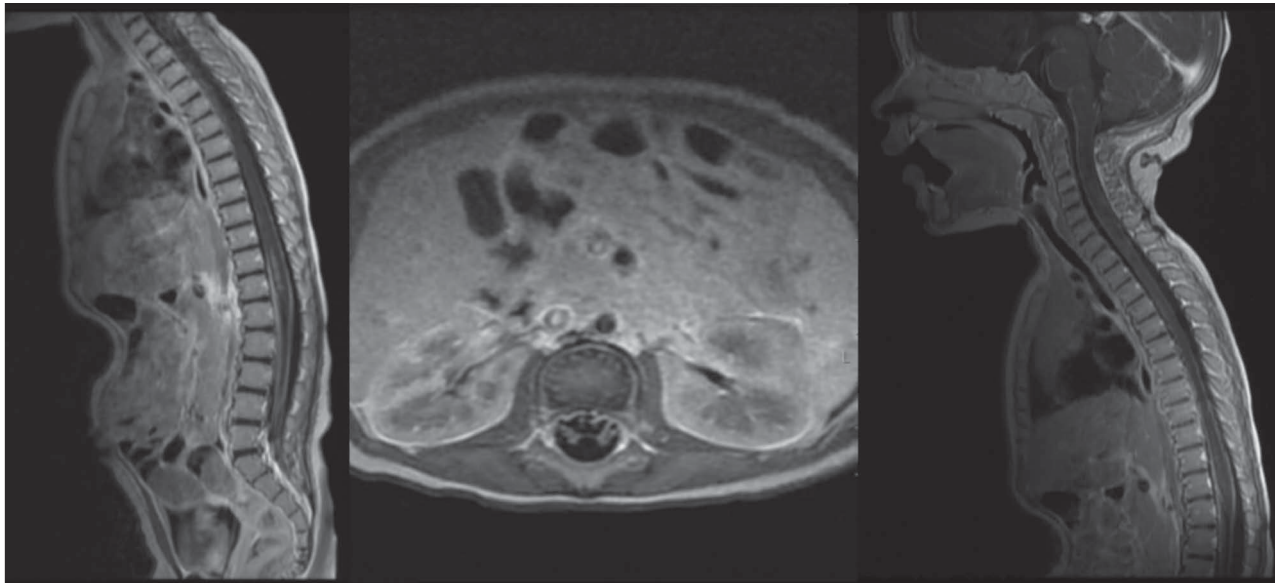


Sinapse®

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

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



Editorial

Neurologia e Aves

Artigo Original/Original Article

Epigenetic Analysis of Long-term Epilepsy-Associated Tumors by Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

Casos Clínicos/Case Reports

Superior Cerebellar Artery Dissection in a Patient Diagnosed with Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Case Report

X-Linked Adrenoleukodystrophy: A Heterogeneous Peroxisomal Disorder you Should Not Miss

Hemifacial Myokymia as the Presenting Feature of Multiple Sclerosis

Imagem em Neurologia/Image in Neurology

A Look into Familial Hemiplegic Migraine

Is it Guillain-Barré Syndrome with Extense Leptomenigeal Enhancement?

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 157 **Neurologia e Aves**
Neurology and Birds
Luís Santos

Artigo Original/Original Article

- 160 **Epigenetic Analysis of Long-term Epilepsy-Associated Tumors by Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification**
Análise Epigenética de Tumores Associados a Epilepsia de Longa Duração por Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
Joana Jesus-Ribeiro, Ilda Patrícia Ribeiro, Luis Miguel Pires, Olinda Rebelo, Ricardo Pereira, Conceição Bento, Francisco Sales, Isabel Santana, António Freire, Joana Barbosa Melo

Casos Clínicos/Case Reports

- 169 **Superior Cerebellar Artery Dissection in a Patient Diagnosed with Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Case Report**
Disseção da Artéria Cerebelosa Superior numa Doente Diagnosticada com Síndrome de Vasoconstrição Cerebral Reversível: Um Caso Clínico
Tiago Pedro, Ruben Maia, Rafaela Costa, Bárbara Martins, Joana Ribeiro, Rui Domingues, Teresa Brito, Pedro Abreu, Pedro Castro, Ricardo Soares-dos-Reis
- 173 **X-Linked Adrenoleukodystrophy: A Heterogeneous Peroxisomal Disorder you Should Not Miss**
Adrenoleucodistrofia Ligada ao X: Uma Doença Peroxissomal Heterogénea de Diagnóstico Obrigatório
Pedro Lopes das Neves, João Durães, Isabel Monteiro, Luísa Diogo, Maria do Carmo Macário
- 179 **Hemifacial Myokymia as the Presenting Feature of Multiple Sclerosis**
Mioquimias Periorais como Forma de Apresentação de Esclerose Múltipla
Marta Magriço, Filipa Serrazina, Inês Freire, Miguel Viana Baptista

Imagens em Neurologia/Images in Neurology

- 182 **A Look into Familial Hemiplegic Migraine**
A Imagem de uma Enxaqueca Hemiplérgica Familiar
José Sá Silva, Vasco Sousa Abreu, Diogo Costa, João Pedro Filipe
- 184 **Is it Guillain-Barré Syndrome with Extense Leptomenigeal Enhancement?**
Será uma Síndrome Guillain-Barré com Realce Leptomenigeo Extenso?
Teresa Botelho, Marta Oliveira Martins, Joana Pinto, Filipe Palavra

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

Órgão oficial / Affiliations:

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

Director / Director:

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

Editor-Chefe / Editor-in-Chief:

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

Editores Associados / Associate Editors:

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

Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conselho Editorial / Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consultora de Estatística / Statistical Consultant:

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

Editor Técnico / Technical Editor:

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

Assistente Editorial / Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

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

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

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

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

CC BY-NC

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral

Versão eletrónica / Electronic version:

www.sinapse.pt

Indexação / Indexing-Abstracting:

EMBASE – Elsevier

SCOPUS – Elsevier

IndexRMP

Contactos / Editorial Contacts:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Trav. Álvaro Castelões, n.º 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 “Is it Guillain-Barré Syndrome with Extense Leptomenigeal Enhancement?”

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

Neurologia e Aves

Neurology and Birds

 Luís Santos ^{1,*}

1-Serviço de Neurologia / Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/230018/2022>

Quando no verão do ano passado me propuseram fazer uma apresentação no Congresso de Neurologia sobre neurologia e aves, no âmbito do tema do congresso – multidisciplinaridade – confesso que a minha primeira reação foi agradecer e recusar, pois temia que meia-hora a falar sobre doenças neurológicas causadas pelas aves seria muito enfadonho e entediante. Ao mesmo tempo, pensei que não deveria desperdiçar esta oportunidade de poder partilhar com os meus colegas de profissão alguns conhecimentos sobre ornitologia, em particular sobre a inteligência das aves e, por isso, decidi aceitar o convite.

A associação entre síndrome de Guillain-Barré (SGB) e a infecção por *Campylobacter jejuni* é conhecida por todos os neurologistas, desde o primeiro ano do internato ou mesmo desde o curso de medicina, e é mencionada em todos os artigos de revisão da doença. Esta associação é especialmente forte nas formas axonais de doença e ocorre com mais frequência em países do sudeste asiático e América Latina.^{1,2} O que é omissa na maioria dos artigos é que são as galinhas o principal vector de transmissão desta bactéria aos seres humanos.³ A bactéria *C. jejuni* é um comensal nas galinhas, não causando doença nestes animais e é excretada nas fezes.⁴ Os seres humanos são infectados através do contacto próximo com as galinhas, pela ingestão de água contaminada ou pela ingestão de carne sub-cozinhada.⁵ Estima-se que mais de metade das galinhas para consumo humano sejam portadoras da bactéria. Esta infecção é a principal causa de gastroenterite bacteriana em seres humanos e cerca de 1 caso em cada 1000 desenvolve um SGB.³

Outro conceito conhecido por todos os neurologistas é o papel do *gyrus* fusiforme na identificação de faces. Com o advento da ressonância funcional tornou-se possível estudar *in vivo* em indivíduos saudáveis, o envolvimento de diferentes partes do córtex nos vários processos cognitivos. Foi deste modo que se percebeu que os observadores de aves utilizam o *gyrus* fusiforme na identificação visual das aves. Ao visualizar uma ave, um observador de aves recolhe uma série de características visuais, tais como o tamanho global da ave, o tamanho relativo das várias partes do corpo (comprimento do bico ou das patas, por exemplo), as cores e a sua localização no corpo da ave, a postura e os movimentos da ave; conseguindo com a análise destes elementos identificar correctamente a espécie. Deste modo, ao ver uma ave, um observador que conheça aquela espécie



Figura 1. O tordo *Turdus philomelos* utiliza pedras para partir a concha de caracóis.
Autor da fotografia: Pedro Inácio.

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 4, outubro-dezembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Editorial, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Artérias Cerebrais;
COVID-19;
Doenças Arteriais Cerebrais/complicações;
Perturbações Cerebrovasculares;
Vasoconstrição.

Keywords:

Cérebro;
Neurónios;
Pássaros.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:
Luís Santos
Rua da Junqueira 126,
1349-019 Lisboa, Portugal
lfsantos@chlo.min-saude.pt

Recebido / Received: 2023-02-26
Aceite / Accepted: 2023-02-27
Publicado / Published: 2023-03-09

cie em particular, não diz que está a ver um pássaro, diz que está a ver um tentilhão ou um chapim, do mesmo modo que quando vemos alguém que conhecemos, não afirmamos que estamos a ver um ser humano, dizemos que estamos a ver o João ou a Maria. Pelo contrário, os indivíduos que não tiveram qualquer treino para identificar as diferentes espécies de aves, não recorrem ao *gyrus fusiforme* quando visualizam uma.⁶

A inteligência das aves só começou a receber a devida atenção, por parte da comunidade científica, nas últimas décadas. As aves, ao contrário dos mamíferos, não eram consideradas animais particularmente inteligentes. A expressão “cérebro de passarinho” é usada para insultar alguém considerado pouco esperto. Apesar do seu reduzido volume cerebral e da ausência de sulcos na superfície do cérebro, as aves possuem um número semelhante de neurónios ao dos primatas⁷ e compensam a constituição típica do córtex dos primatas, de 6 camadas de neurónios e uma superfície ampliada do córtex graças à existência de sulcos, por uma estrutura sem sulcos chamada *pálio*, capaz de albergar uma densidade muito superior de neurónios.⁸

Um dos sinais indicadores de inteligência superior é a capacidade de um animal se reconhecer a si próprio, capacidade que é reconhecida em algumas espécies de aves, como por exemplo as pegas “Pica pica”.⁹ Outro sinal de inteligência é a utilização de instrumentos reconhecida em muitas espécies de aves, desde o comum tordo *Turdus philomelos* (**Fig. 1**) que utiliza pedras para partir a concha dos caracóis, ou o tentilhão *Geospiza pallida*, que Darwin estudou nas Galápagos e que utiliza paus aguçados para extrair insectos do tronco de árvores. Muitos mais exemplos podem ser dados, mas uma espécie merece destaque – o Corvo da Nova Caledónia *Corvus moneduloides* – não só é capaz de utilizar vários instrumentos e de antecipar o resultado da utilização de diferentes instrumentos, como mostrou ser capaz de modificar a forma de um arame para obter uma extremidade em forma de gancho (ver vídeos no Youtube®) e assim conseguir extrair o alimento de um invólucro.¹⁰

Algumas aves têm excelentes capacidades de memorização. Um dos exemplos mais citados é o do Quebranozes de Clark *Nucifraga columbiana*. Durante o verão enterra milhares de pinhões e no inverno consegue recordar mais de 10 000 locais de armazenamento num raio de 30 km.¹¹

Todas as aves vocalizam e sabe-se que os diferentes

sons têm significados distintos. Tipicamente, há sons para o acasalamento, sons para marcar território, sons para indivíduos da mesma espécie se manterem em contacto (particularmente importante quando se deslocam nas copas das árvores, onde a visibilidade é escassa), sons para avisar a presença de um predador, sons que os juvenis emitem para atrair a atenção dos progenitores e sons cujo objectivo ainda não foi por nós entendido. Há inclusivamente aves que conseguem aprender a nossa linguagem, como os papagaios cinzentos *Psittacus erithacus*.¹²

A orientação no espaço é outra capacidade notável de muitas espécies de aves, em especial as que fazem longas viagens migratórias transcontinentais. Para isso as aves recorrem a várias estratégias, tais como orientação pelo sol, por marcos visuais da paisagem (rios, costa, estradas, etc.), pelas estrelas (muitas aves migram de noite), pelo olfacto e, talvez a mais singular, a orientação pelos campos magnéticos da terra. Esta capacidade reside num órgão especializado, cujos receptores se encontram na retina e no bico e que permite determinar a posição relativa, quer no eixo norte-sul quer no eixo oeste-este, ou seja, um autêntico GPS biológico.¹³

A capacidade de apreciar a beleza é considerada um apanágio exclusivamente humano e um sinal da nossa inteligência superior. Todavia, esta exclusividade tem sido contestada por vários investigadores. Um dos primeiros a chamar a atenção de que certos animais fazem escolhas de acordo com atributos estéticos foi Darwin, a propósito da evolução das penas da cauda do grande faisão de *Argus Argusianus argus*. Para Darwin, as longas e atractivas penas da cauda evoluíram para o que são hoje, porque as fêmeas escolhem os machos com quem querem acasalar pela beleza das penas; mecanismo a que chamou seleção sexual e que funciona em paralelo com a seleção natural (lei do mais forte).¹⁴ Noutras espécies de aves como os Pergoleiros, os machos constroem estruturas (as pérgolas) decoradas com muitos elementos coloridos e as fêmeas escolhem os machos para acasalar em função da “beleza” destas construções.¹⁵ Noutra grupo de aves, os Manaquins, são as complexas coreografias que os machos executam que são avaliadas pelas fêmeas e que decidem a escolha do parceiro.¹⁶

Todos estes exemplos atestam a complexidade dos comportamentos das aves e estão na origem do fascínio de tantas pessoas pela observação de aves. Citando o naturalista David Attenborough “Everyone likes birds.

What wild creature is more accessible to our eyes and ears, as close to us and everyone in the world, as universal as a bird?" ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

References / Referências

- McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol.* 1993;33:333-42. doi: 10.1002/ana.410330402.
- McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, Li CY, Bai AY, Wu HS, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet.* 1991;338:593-7. doi: 10.1016/0140-6736(91)90606-p.
- Blaser MJ. Epidemiologic and clinical features of *Campylobacter jejuni* infections. *J Infect Dis.* 1997;176:S103-5. doi: 10.1086/513780.
- Awad WA, Hess C, Hess M. Re-thinking the chicken-Campylobacter *jejuni* interaction: a review. *Avian Pathol.* 2018; 47: 352-63. doi: 10.1080/03079457.2018.1475724.
- Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni*--an emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:28-35. doi: 10.3201/eid0501.990104.
- Gauthier I, Skudlarski P, Gore JC, Anderson AW. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nat Neurosci.* 2000;3:191-7. doi: 10.1038/72140.
- Olkowicz S, Kocourek M, Lu an RK, Portes M, Fitch WT, Herculano-Houzel S, et al. Birds have primate-like numbers of neurons in the forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:7255-60. doi: 10.1073/pnas.1517131113.
- Medina L, Abellán A. Development and evolution of the pallidum. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20:698-711. doi: 10.1016/j.semdb.2009.04.008.
- Prior H, Schwarz A, Güntürkün O. Mirror-induced behavior in the Magpie (*Pica pica*): evidence of self-recognition. *PLoS Biol.* 2008;6:e202. doi: 10.1371/journal.pbio.0060202.
- Hunt GR. Manufacture and use of hook-tools by New Caledonian crows. *Nature.* 1996; 379: 249-51.
- Vander Wall SB. An experimental analysis of cache recovery in Clark's nutcracker. *Animal Behav.* 1982; 30: 84-94.
- Pepperberg IM. Vocal learning in Grey parrots: A brief review of perception, production, and cross-species comparisons. *Brain Lang.* 2010;115:81-91. doi: 10.1016/j.bandl.2009.11.002.
- Mouritsen H, Ritz T. Magnetoreception and its use in bird navigation. *Curr Opin Neurobiol.* 2005;15:406-14. doi: 10.1016/j.conb.2005.06.003.
- Fritzsche K, et al. The 150th anniversary of The Descent of Man: Darwin and the impact of sex-role reversal on sexual selection research. *Biol J Linnean Soc.* 2021; 134: 525-40.
- Endler JA, Endler LC, Doerr NR. Great bowerbirds create theaters with forced perspective when seen by their audience. *Curr Biol.* 2010; 20: 1679-84. doi: 10.1016/j.cub.2010.08.033.
- Prum RO. Aesthetic evolution by mate choice: Darwin's really dangerous idea. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367:2253-65. doi: 10.1098/rstb.2011.0285.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Epigenetic Analysis of Long-term Epilepsy-Associated Tumors by Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification**Análise Epigenética de Tumores Associados a Epilepsia de Longa Duração por Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification**

Joana Jesus-Ribeiro^{1,2,*}, **Ilda Patrícia Ribeiro**^{2,3}, **Luis Miguel Pires**^{2,3}, **Olinda Rebelo**⁴, **Ricardo Pereira**⁵, **Conceição Bento**⁶, **Francisco Sales**⁶, **Isabel Santana**^{7,8}, **António Freire**^{8,9}, **Joana Barbosa Melo**^{2,3}

1-Neurology Department, Leiria Hospital Center, Leiria, Portugal

2-Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR) and Center of Investigation on Environment, Genetics, and Oncobiology (CIMAGO), Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Laboratory of Cytogenetics and Genomics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Neuropathology Laboratory, Neurology Department, Coimbra University Hospital Center, Coimbra, Portugal

5-Neurosurgery Department, Coimbra University Hospital Center, Coimbra, Portugal

6-Epilepsy and Sleep Monitoring Unit, Neurology Department, Coimbra University Hospital Center, Coimbra, Portugal

7-Neurology Department, Coimbra University Hospital Center, Coimbra, Portugal

8-Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

9-Neurology Department, Luz Hospital, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/220054/2023>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 4, outubro-dezembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;

Original Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in www.sinapse.pt

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

Keywords:

Brain Neoplasms/diagnosis; Brain Neoplasms/genetics; DNA Methylation; Epilepsy; Gene Expression Profiling.

Palavras-chave:

Epilepsia; Metilação de DNA; Neoplasias Encefálicas/diagnóstico; Neoplasias Encefálicas/genética; Perfilação da Expressão Génica.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Joana de Jesus Ribeiro
R. de Santo André,
2410-197 Leiria, Portugal
joanajribeiro@gmail.com

Recebido / Received: 2022-08-09

Aceite / Accepted: 2023-01-20

Publicado / Published: 2023-03-09

Abstract

Introduction: Ganglioglioma and dysembryoplastic neuroepithelial tumor represent the most common neoplasms in the group of long-term epilepsy-associated tumors. Mapping of epigenetic alterations, particularly DNA methylation, has recently been shown to offer promising perspectives in brain tumors, identifying key genes that may serve as potential diagnostic biomarkers. We aim to perform a genetic and epigenetic analysis using long-term epilepsy-associated tumors' tissue, to contribute to the identification of such biomarkers.

Methods: DNA copy number alterations and methylation status in genes relevant to tumorigenesis were analyzed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification using fresh frozen postoperative tissue obtained from epilepsy surgery.

Results: From the six tumors included in the study (three gangliogliomas and three dysembryoplastic neuroepithelial tumors), one ganglioglioma harboring a *BRAF*:p.V600E mutation presented changes in methylation status. This particularly patient had a focal epilepsy with video-electroencephalogram (EEG) revealing an ictal pattern in the right occipito-parietal region. Brain magnetic resonance imaging revealed a right mesial temporal lesion. His seizure frequency increased despite antiepileptic treatment and two years later he underwent his first surgery. Two more surgeries were performed years later due to seizure recurrence associated to an increase of the residual tumor. Postsurgical Engel class is IIA at three years of follow-up. Copy number losses were detected in chromosomes 1p (TP73), 2p (MSH6), 3p (VHL), 10p (CREM), 11q (GSP1), 12q (CHFR), 14q (MLH3), 16p (PYCARD), 17p (TP53), 17q (BRCA1) and 19p (STK11). Copy number gains were detected in chromosome 11p (CD44). The *MGMT* (58%) and *CD44* (51%) genes were methylated.

Conclusion: A high number of chromosomal aberrations were identified in one ganglioglioma, among which deletions dominated, reinforcing the spectrum of chromosomal abnormalities previously described. We observed copy number gain and methylation in *CD44*, which contributes to cell-cell/cell-matrix interactions. The methylation of *MGMT*, involved in DNA repair, is concordant to other studies. Our data highlight the importance of unravel new chromosomal imbalances and the role of DNA methylation in these tumors, which may provide more arguments in favor of an integrative histological and (epi)genetic classification.

Resumo

Introdução: O ganglioglioma e o tumor neuroepitelial disembrionoplásico representam as neoplasias mais comuns no grupo de tumores associados a epilepsia de longa duração. O mapeamento de alterações epigenéticas, particularmente a metilação do DNA, demonstrou oferecer perspectivas promissoras nos tumores cerebrais, identificando genes-chave que podem representar potenciais biomarcadores diagnósticos. O nosso objetivo é realizar uma análise genética e epigenética usando tecido de tumores associados a epilepsia de longa duração, para contribuir na identificação de tais biomarcadores.

Métodos: Alterações no número de cópias de DNA e padrão de metilação em genes relevantes para tumorigênese foram analisados por *methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*, usando tecido pós-operatório fresco congelado obtido na cirurgia de epilepsia.

Resultados: Dos seis tumores incluídos no estudo (três gangliogliomas e três tumores neuroepiteliais disembrionoplásicos), um ganglioglioma com mutação *BRAF*:p.V600E apresentou alterações na metilação. Este doente em particular tinha uma epilepsia focal, com o vídeo-eletroencefalograma (EEG) a revelar um padrão ictal na região occipito-parietal direita. A ressonância magnética cerebral revelou uma lesão temporal mesial direita. A frequência das crises aumentou apesar do tratamento antiepilético e dois anos depois foi submetido à sua primeira cirurgia. Mais duas cirurgias foram realizadas anos depois devido à recorrência de crises associada ao aumento do tumor residual. A classe de Engel pós-cirurgia é IIA aos três anos de seguimento. Perdas no número de cópias foram detetadas nos cromossomas 1p (TP73), 2p (MSH6), 3p (VHL), 10p (CREM), 11q (GSTP1), 12q (CHFR), 14q (MLH3), 16p (PVCARD), 17p (TP53), 17q (BRCA1) and 19p (STK11). Ganhos no número de cópias foram detetados no cromossoma 11p (CD44). Os genes *MGMT* (58%) e *CD44* (51%) encontravam-se metilados.

Conclusão: Identificou-se um elevado número de alterações cromossômicas num ganglioglioma, com predomínio de deleções, reforçando o espectro de alterações cromossômicas previamente descrito. Observámos um ganho no número de cópias e metilação do *CD44*, que contribui para interações célula-célula/célula-matriz. A metilação do *MGMT*, envolvida na reparação do DNA, está de acordo com outros estudos. Os nossos dados destacam a importância de desvendar novos desequilíbrios cromossômicos e o papel da metilação do DNA nesses tumores, fornecendo mais argumentos a favor de uma classificação histológica e (epi)genética integrada.

Introduction

A brain tumor compromising the neocortex or neuronal circuits can cause a seizure and progress into chronic epilepsy. Long-term epilepsy-associated tumors (LEATs) refer to a heterogeneous spectrum of generally low-grade brain tumors recognized in patients with long-term medically refractory epilepsy.^{1,2} Ganglioglioma (GG), with its biphasic composition of neuronal and glial cell elements, represented the most frequent brain tumor in a European multicentric study analyzing epi-

lepsy surgery brain specimens, followed by dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT).³ However, the differential diagnosis and histopathological classification between LEATs entities is sometimes a challenge, due to variable microscopic features and multiple architectural growth patterns.^{1,4} Although most cases have indolent clinical behavior, a subgroup of these tumors does recur, and others are unresectable.^{1,5} Malignant tumor progression is exceptional and generally restricted to the glial component.^{1,5} Thus, it is important to better un-

Table 1. Summary of gene function and chromosomal localization of the 38 genes in study

Symbol	Name	Function	Chromosomal localization
<i>TP73</i>	Tumor protein p73	Apoptosis related gene	1p36.32
<i>MSH6</i>	mutS homolog 6	DNA mismatch repair	2p16.3
<i>VHL</i>	Von Hippel-Lindau tumor suppressor, E3 ubiquitin protein ligase	Ubiquitination and proteasomal degradation	3p25.3
<i>RARB</i>	Retinoic acid receptor, beta	Transcription regulation, cell growth and differentiation	3p24.2
<i>CASR</i>	Calcium-sensing receptor	Cellular calcium homeostasis	3q21.1
<i>IL2</i>	Interleukin 2	Immune response	4q27
<i>APC</i>	Adenomatous polyposis coli	Antagonist of the Wnt signaling pathway, cell migration and adhesion, transcriptional activation, and apoptosis	5q22.2
<i>ESR1</i>	Estrogen receptor 1	Transcription regulation, cellular proliferation and differentiation	6q25.1
<i>CDK6</i>	Cyclin-dependent kinase 6	Differentiation and Cell cycle control	7q21.2
<i>CFTR</i>	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)	Transport of chloride ions	7q31.2
<i>CDKN2A</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	Cell cycle control, apoptosis regulation	9p21.3
<i>PAX5</i>	Paired box 5	Regulator in early development	9p13.2
<i>PTCH1</i>	Patched 1	Receptor for sonic hedgehog	9q22.33
<i>CREM</i>	cAMP responsive element modulator	Component of cAMP-mediated signal transduction	10p11.21
<i>KLLN</i>	killin, p53-regulated DNA replication inhibitor	Cell cycle control	10q23.31
<i>PTEN</i>	Phosphatase and tensin homolog	Cell cycle regulation	10q23.31
<i>MGMT</i>	O-6-methylguanine-DNA methyltransferase	DNA repair	10q26.3
<i>CD44</i>	CD44 molecule (Indian blood group)	Cell-cell and cell-matrix interactions	11p13
<i>WT1</i>	Wilms tumor 1	Transcription factor binding	11p13
<i>PAX6</i>	Paired box 6	Transcription regulation	11p13
<i>GSTP1</i>	Glutathione S-transferase pi 1	Apoptosis regulation	11q13.2
<i>ATM</i>	ATM serine/threonine kinase	Cell cycle control	11q22.3
<i>CADM1</i>	Cell adhesion molecule 1	Cell adhesion	11q23.3
<i>PAH</i>	Phenylalanine hydroxylase	Phenylalanine catabolism	12q23.2
<i>CHFR</i>	Checkpoint with forkhead and ring finger domains, E3 ubiquitin protein ligase	Cell cycle control	12q24.33
<i>BRCA2</i>	Breast cancer 2, early onset	DNA repair, Cell cycle control	13q13.1
<i>RB1</i>	Retinoblastoma 1	Cell cycle control	13q14.2
<i>MLH3</i>	mutL homolog 3	DNA mismatch repair	14q24.3
<i>THBS1</i>	Thrombospondin 1	Cell-cell and cell-matrix interactions	15q14
<i>TSC2</i>	Tuberous sclerosis 2	Cell cycle control	16p13.3
<i>PYCARD</i>	PYD and CARD domain containing	Apoptosis regulation	16p11.2
<i>CDH13</i>	Cadherin 13	Cell adhesion	16q23.3
<i>TP53</i>	Tumor protein p53	Cell cycle control and apoptosis	17p13.1
<i>PMP22</i>	Peripheral myelin protein 22	Growth regulation	17p12
<i>BRCA1</i>	Breast cancer 1, early onset	DNA repair, Cell cycle control	17q21.31
<i>STK11</i>	Serine/threonine kinase 11	Cell metabolism, cell polarity, apoptosis and DNA damage response	19p13.3
<i>KLK3</i>	kallikrein-related peptidase 3	Angiogenesis regulation	19q13.33
<i>GATA5</i>	GATA binding protein 5	Transcription factor binding	20q13.33

derstand the molecular pathogenesis of these tumors, their epigenetic pattern, and risk factors for recurrence or malignant transformation.^{1,4}

DNA methylation is one of the main types of epigenetic modifications in humans, and it plays an important part in tumorigenesis.⁶ Numerous studies have demonstrated that methylome profiling is a robust approach to central nervous system tumor classification, which sometimes transcend conventional histopathologic diagnosis.⁷⁻¹¹ Aberrant methylation of normally unmethylated CpG-rich areas, also known as CpG (cytidine phosphate guanosine) islands, which are located in or near the promoter region of many genes, have been associated with transcriptional inactivation of important tumor suppressor genes and DNA repair genes.¹² Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) has been accepted as a reliable method for the detection of changes in methylation status as well as copy number quantification in selected genomic DNA sequences in a simple reaction.¹²

In this study, we demonstrate the use of the MS-MLPA assay on DNA samples from LEATs, including GG and DNT tissue, in order to identify potential biomarkers through a genetic and epigenetic analysis.

Material and Methods

Six fresh-frozen tissue specimens from LEATs, obtained during epilepsy surgery, were analyzed with MS-MLPA. DNA from brain tissues of patients and controls were extracted using QIAamp DNA mini kit (50) (Qiagen, p/n 51304, Valencia, CA, USA), according to the manufacturer's instructions. The DNAs were quantified by UV spectrophotometric analysis using a Nanodrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Scientific, USA).

MS-MLPA analyses were performed using SALSA MLPA Kit ME002 (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands), which can simultaneously detect copy number alterations (CNAs) in 38 different tumor-related genes, and aberrant methylation patterns in a subset of 25 of these genes (**Table 1**). All MS-MLPA reactions were performed according to a standard protocol described by Nygren *et al*,¹² with minor modifications. Briefly, 100 ng of each DNA sample was denatured and, after the addition of the probemix, the probes were allowed to hybridize for 15 hours at 60°C. Subsequently, the samples were divided into two groups, i.e., half of the samples was directly ligated and in the other half the ligation was combined with HhaI digestion. Multiplex PCR was carried out for 35 cycles of 30 seconds at 95°C, 30 seconds at 60°C, and 1 minutes at 72°C. All the reactions were carried out in a thermal cycler equipped with a heat lid (ABI 2720, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The PCR products were heat-denatured and analyzed on a Gene Scan ABI PRISM 3130 capillary electrophoresis system (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Three control specimens (postmortem brain tissue collected upon autopsy of patients without known history of neurological disease), as well as a negative control (without DNA), were always included in each MLPA assay.

Binning of the raw data and comparative analyses were performed using Coffalyser.NET software. For each MLPA probe we determined the specific cut-off values for gain and loss, using 95% confidence intervals as determined on tissues from non-tumor subjects. A copy number gain was scored when a value exceeded 1.2 and a copy number loss was scored when a value was lower than 0.8. A gene promoter was considered

Table 2. Sample characterization

Pt	Histopathological diagnosis	Sex	Age at epilepsy onset (y)	Disease duration at surgery (y)	Age at surgery (y)	Brain location	Type of surgery	Engel surgical outcome (follow-up after surgery)
1	DNT	F	11	8	19	Left frontal	Lesionectomy	IA (4 y)
2	GG	M	1	6	7	Left temporal	ATL + AH	IA (4 y)
3	DNT	M	17	37	54	Right temporal	Lesionectomy	IA (3 y)
4	GG BRAF:p.V600E	M	27	8	35	Right temporal	Lesionectomy	IIA (3 y)
5	DNT	M	6	2	8	Right parietal	Lesionectomy	IA (1 y)
6	GG BRAF:p.V600E	F	24	2	26	Left temporal	ATL	IIIA (1 y)

DNT: dysembryoplastic neuroepithelial tumor; GG: ganglioglioma; F: female; M: male; y: years; ATL: anterior temporal lobectomy; AH: amygdalohippocampectomy

methylated when the methylation dosage ratio was ≥ 0.50 , which means that at least 50% of the DNA was methylated. These cut-off values were based on our

previous work¹³ and more recently recommendations.¹⁴

All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local

Table 3. MS-MLPA data from GG tissue

Chrom./Genes	Copy number alterations	Chrom./Genes	Methylation dosage ratio
[01p (n=1)].[TP73]	0.59	[01p (n=1)].[TP73]	13%
[02p (n=1)].[MSH6]	0.74	[02p (n=1)].[MSH6]	7%
[03p (n=2)].[VHL]	0.78	[03p (n=2)].[VHL]	0
[03p (n=2)].[RARB]	1.08	[03p (n=2)].[RARB]	3%
[03q (n=1)].[CASR]	1.03	[06q (n=1)].[ESR1]	9%
[04q (n=1)].[IL2]	1.04	[09p (n=2)].[CDKN2A]	8%
[05q (n=1)].[APC]	0.95	[09p (n=2)].[PAX5]	11%
[06q (n=1)].[ESR1]	1.11	[10q (n=4)].[KLLN]	5%
[07q (n=2)].[CDK6]	1.17	[10q (n=4)].[MGMT]	40%
[07q (n=2)].[CFTR]	1.08	[10q (n=4)].[MGMT]	58%
[09p (n=2)].[CDKN2A]	1.04	[11p (n=3)].[PAX6]	0
[09p (n=2)].[PAX5]	1.06	[11p (n=3)].[WT1]	11%
[09q (n=1)].[PTCH1]	1.08	[11p (n=3)].[CD44]	51%
[10p (n=1)].[CREM]	0.79	[11q (n=4)].[GSTP1]	0
[10q (n=4)].[KLLN]	0.94	[11q (n=4)].[ATM]	4%
[10q (n=4)].[PTEN]	1.02	[11q (n=4)].[CADM1]	0
[10q (n=4)].[MGMT]	1.13	[12q (n=2)].[CHFR]	12%
[10q (n=4)].[MGMT]	1.15	[13q (n=3)].[BRCA2]	7%
[11p (n=3)].[PAX6]	1.12	[13q (n=3)].[RB1]	0
[11p (n=3)].[WT1]	1.01	[13q (n=3)].[RB1]	0
[11p (n=3)].[CD44]	1.21	[15q (n=1)].[THBS1]	3%
[11q (n=4)].[GSTP1]	0.79	[16p (n=2)].[PYCARD]	7%
[11q (n=4)].[ATM]	0.89	[16q (n=1)].[CDH13]	1%
[11q (n=4)].[ATM]	0.87	[17p (n=2)].[TP53]	12%
[11q (n=4)].[CADM1]	1.11	[17q (n=1)].[BRCA1]	4%
[12q (n=2)].[PAH]	1.06	[19p (n=1)].[STK11]	0
[12q (n=2)].[CHFR]	0.77	[20q (n=1)].[GATA5]	16%
[13q (n=3)].[BRCA2]	0.95		
[13q (n=3)].[RB1]	1.12		
[13q (n=3)].[RB1]	0.95		
[14q (n=1)].[MLH3]	0.76		
[15q (n=1)].[THBS1]	1.13		
[16p (n=2)].[TSC2]	0.91		
[16p (n=2)].[PYCARD]	0.78		
[16q (n=1)].[CDH13]	1.13		
[17p (n=2)].[TP53]	0.77		
[17p (n=2)].[PMP22]	1.03		
[17q (n=1)].[BRCA1]	0.70		
[19p (n=1)].[STK11]	0.75		
[19q (n=1)].[KLK3]	0.91		
[20q (n=1)].[GATA5]	1.04		

Ethics Committee. Informed written consent was obtained from all patients.

Results

Six patients were included in the study, four out of six (67%) were male. Neuropathological diagnosis revealed three GGs (two with *BRAF*:p.V600E mutations determined by real-time PCR), and three DNTs, according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System.¹⁴ The median age at epilepsy onset was 14 years (IQR 20), the median of disease duration at surgery was seven years (IQR 13) and the median age at surgery was 23 years (IQR 32). A favorable surgical outcome (Engel class IA) was observed in four out of six (67%) patients. Sample characterization is described in **Table 2**. From the six LEATs analyzed with MS-MLPA, one GG tissue (patient 4) presented changes in methylation status (**Table 3**). We describe in more detail the clinical data of this patient.

A 37-years-old, caucasian male, with no risk factors for epilepsy and no relevant family history, which started having seizures at the age of 27. The neurological exam was normal. He was admitted to the Epilepsy and Sleep Monitoring Unit for epilepsy characterization. Video-electroencephalogram (EEG) recorded two seizures arising from the right occipito-parietal region (**Fig. 1A**), characterized by a visual and psychic aura, evolving to a brief automotor component, then progressing to a bilateral tonic-clonic seizure. EEG background activity was normal. Interictal EEG showed rare right temporal epileptiform discharges. Brain magnetic resonance imaging (1.5 Tesla) revealed a right medial temporal lobe tumoral lesion (**Fig. 1B**). The patient was treated with up-titrating dose of levetiracetam and clobazam. His seizure frequency increased despite antiepileptic treatment and two years later he underwent brain surgery (lesionectomy), with no postsurgical complications. Two more surgeries were performed years later, the last one at the age of 35, both due to seizure recurrence associated to an increase of the residual tumor. Eslicarbazine acetate was introduced as a second add-on treatment. The patient has an Engel outcome of IIA since the last surgery (approximately three years of follow-up), with rare seizures now. Microscopy of the paraffin-embedded permanent sections and appropriate histochemical stains and antibody immunoreactivities, confirmed a diagnosis of a GG harboring *BRAF*:p.V600E

mutation (CNS WHO grade I).

MS-MLPA revealed genetic imbalances in twelve genes (**Table 3**), with a clear predominance of copy number losses. Indeed, copy number losses were detected in chromosomes 1p (*TP73* gene), 2p (*MSH6* gene), 3p (*VHL* gene), 10p (*CREM* gene), 11q (*GSTP1* gene), 12q (*CHFR* gene), 14q (*MLH3* gene), 16p (*PYCARD* gene), 17p (*TP53* gene), 17q (*BRCA1* gene) and 19p (*STK11* gene). On the other hand, copy number gains were identified in chromosome 11p (*CD44* gene).

Regarding methylation analysis, both *MGMT* and *CD44* genes were methylated (**Table 3**). The *MGMT* presented a methylation dosage ratio of 58% and the *CD44* demonstrated a methylation dosage ratio of 51% (**Table 3**). Although GG is a compound tumor, these results represent the percentage of total methylation for the tissue as a whole, not considering its heterogeneity. Methylation scores below 0.50 were discarded according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System recommendations.¹⁴

Discussion

Here we describe a MS-MLPA assay, performed with LEATs tissue, for the detection of aberrant methylation patterns of CpG islands and copy number changes of many genes with relevance for oncogenesis, highlighting the results obtained in a GG.

Most LEATs present a flat copy number profile. However, a few common chromosomal alterations have been described in studies including GGs and DNTs, namely gains of chromosomes 5, 6, 7, and 16.^{15,16} A high number of chromosomal aberrations were detected in one of our GG tissue samples, among which deletions dominated, reinforcing the spectrum of complete and partial chromosomal abnormalities previously identified applying other cytogenomic techniques.¹⁷⁻²⁰ We found that none of the genes evaluated exhibited both copy number loss and methylation. In contrast, we observed copy number gain and methylation in *CD44* gene. *CD44* is a non-kinase cell surface transmembrane glycoprotein, which is involved in cell activation, cell-cell and cell-matrix adhesion, cell migration, and cell-substrate interaction.²¹ *CD44* functions as a receptor for hyaluronate and many other extracellular matrix components.²¹ Akiyama *et al* demonstrated that the expression of the hyaluronate receptors, *CD44* and *RHAMM* (receptor for HA-mediated motility), is virtually ubiquitous amongst

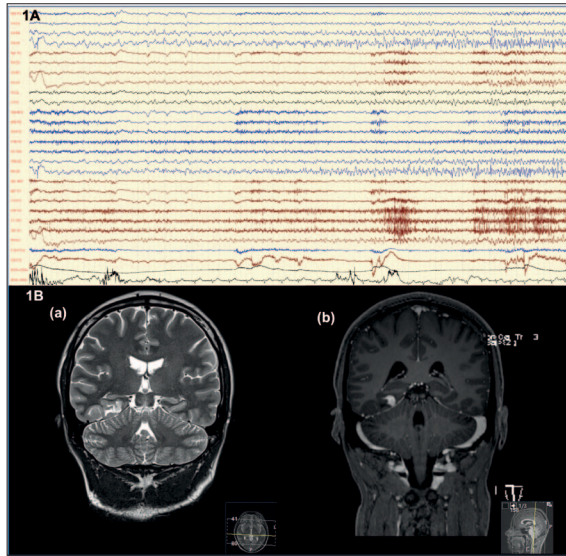


Figure 1. Video-EEG and brain MRI of patient 4.

1A: Video-EEG showing an ictal pattern in the right occipito-parietal region (20 mm/sec, 70 μ V/cm, HFF: 70 Hz, LFF: 1,6 Hz).

1B: Coronal T2 (a) and Coronal Reformatted 3D T1 post-gadolinium (b) showing a right medial temporal lobe tumoral lesion, involving the cortex of parahippocampal and fusiform gyrus, but sparing the hippocampus, with approximately 2 cm of maximum diameter. The tumor is heterogeneous, with a lateral cystic area and a medial solid component avidly enhancing with gadolinium.

glioma cell lines, and surgical specimens of human brain tumors, including two GGs.²¹ There was a gradient of expression amongst gliomas, with high grade gliomas expressing more RHAMM and CD44 than lower grade lesions or non-neoplastic specimens of human brain.²¹

The methylation of *MGMT* in our GG tissue is concordant to previous studies.^{22,23} *MGMT*, known as O-6-methylguanine-DNA-methyltransferase, is a DNA repair enzyme that repairs damaged guanine nucleotides by transferring the methyl at O⁶ site of guanine to its cysteine residues.²⁴ The expression of *MGMT* is governed by epigenetic gene silencing, which means that when the CpG island of *MGMT* promoter is methylated, the *MGMT* protein expression should be low.^{22,23} The level of *MGMT* varies widely according to the type of tumor, and even varies among tumors of the same type.²⁵ Wang and coworkers showed that 20% (5/25) of the GGs (WHO grade I) analyzed by pyrosequencing (PSQ) harbored *MGMT* promoter methylation.²² Liu *et al* reported that methylation-specific PCR (MSP) analysis revealed *MGMT* promoter methylation in all the 3/3 (100%) cerebellar GGs.²³ On the other hand, in a study with nine WHO grade I GGs from cerebral and extrac-

erebral locations, 56% (5/9) of the tumors exhibited nuclear staining for *MGMT* protein.⁵ Tumors with more intensive *MGMT* protein expression tended to recur more frequently, corresponding to the worse prognostic predictive value.⁵ This data suggested that the status of *MGMT* protein expression may have prognostic value for WHO grade I GGs.⁵ Moreover, *MGMT* methylation has been detected in other LEATs, namely 25% (1/4) of pilocytic astrocytoma and 75% (3/4) papillary glioneuronal tumors.^{22,26} While *MGMT* has been deeply investigated in diffuse infiltrative gliomas and related drug response to alkylating agents, its role in low-grade tumors is less clearly understood, and further studies are needed.^{24,25}

DNA methylation profiling is highly robust and reproducible even from small samples and poor quality material.⁷ A number of different methods and platforms, including PSQ, MSP, methylation-sensitive high-resolution melting, next generation sequencing, and MS-MLPA have been used to detect promoter methylation in tumors.²² Due to its simplicity, the MS-MLPA method described here may have potential as a screening tool to identify specific epigenomic alterations, helping tumor classification.¹² The main advantages of MS-MLPA are: (1) a large number of genes can be studied using a minimum amount of DNA; (2) owing to its simple procedure, large number of samples can be analyzed simultaneously; and (3) MLPA is quantitative and can discriminate between methylation of one, both or none of the alleles.¹²

In conclusion, our data highlight the importance of identify chromosomal regions for further fine mapping and epigenetically assess LEATs tissue, in order to unravel key genes that may serve as potential diagnostic biomarkers, contributing to an integrative tissue-based histological and (epi)genetic classification. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

JJ-R: Design of the work, acquisition of the data, interpretation of the data, writing the manuscript, manuscript review and final approval.

IPR: Acquisition of the laboratory data, analysis and interpretation of the laboratory data, manuscript review and final approval.

LMP: Acquisition of the laboratory data, analysis and interpretation of the laboratory data, manuscript review and final approval.

OR: Acquisition of the samples, analysis and interpretation of the histopathological data, supervision of the work, manuscript review and final approval.

RP: Acquisition of the samples, analysis and interpretation of the clinical data, manuscript review and final approval.

CB: Study execution, analysis and interpretation of the clinical data, manuscript review and final approval.

FS: Study execution, analysis and interpretation of the clinical data, manuscript review and final approval.

IS: Design of the work, supervision of the work, manuscript review and final approval.

AF: Design of the work, supervision of the work, manuscript review and final approval.

JBM: Design of the work, analysis and interpretation of the data, manuscript review and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

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

References / Referências

- Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8: 27. doi: 10.1186/s40478-020-00904-x
- Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol.* 2012; 22: 350-379. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00582.x.
- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1648-1656. doi: 10.1056/NEJMoa1703784.
- Blümcke I, Coras R, Wefers AK, Capper D, Aronica E, Becker A, et al. Review: Challenges in the histopathological classification of ganglioglioma and DNT: microscopic agreement studies and a preliminary genotype-phenotype analysis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019; 45: 95-107. doi: 10.1111/nan.12522.
- Chang IW, Hsu CT, Lin JW, Hung CH. The prognostic impact of MGMT expression on low-grade gangliogliomas: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Folia Neuro-pathologica.* 2013; 51: 275-82. doi: 10.5114/fn.2013.39716.
- Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature.* 2019; 571: 489-99. doi: 10.1038/s41586-019-1411-0.
- Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 2018; 555: 469-74. doi: 10.1038/nature26000.
- Capper D, Stichel D, Sahm F, Jones DT, Schrimpf D, Sill M, et al. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018; 136: 181-210. doi: 10.1007/s00401-018-1879-y.
- Stone TJ, Keeley A, Virasami A, Harkness W, Tisdall M, Delgado EI, et al. Comprehensive molecular characterisation of epilepsy-associated glioneuronal tumours. *Acta Neuropathol.* 2018; 135: 115-29. doi: 10.1007/s00401-017-1773-z.
- Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, Santiago T, Gupta K, Dalton JD, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 833-45. doi: 10.1007/s00401-016-1539-z.
- Priesterbach-Ackley LP, Boldt HB, Petersen JK, Bervoets N, Scheie D, Ulhøi BP, et al. Brain tumour diagnostics using a DNA methylation-based classifier as a diagnostic support tool. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2020; 46: 478-492. doi: 10.1111/nan.12610.
- Nygren AO, Ameziane N, Duarte HM, Vijzelaar RNCP, Wafiszq Q, Hess CJ, et al. Methylation-specific MLPA (MS-MLPA): simultaneous detection of CpG methylation and copy number changes of up to 40 sequences. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33: e128. doi: 10.1093/nar/gni127.
- Ribeiro IP, Caramelo F, Marques F, Domingues A, Mesquita M, Barroso L, et al. WT1, MSH6, GATA5 and PAX5 as epigenetic oral squamous cell carcinoma biomarkers - a short report. *Cell Oncol (Dordr).* 2016; 39: 573-82. doi: 10.1007/s13402-016-0293-5.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23:1231-51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- Dyke J, Calapre L, Beasley A, Gray E, Allcock R, Bentel J. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and low pass whole genome sequencing (LP-WGS) to the classification / characterisation of low grade glioneuronal tumours. *Pathol Res Pract.* 2022; 229: 153724. doi: 10.1016/j.prp.2021.153724.
- Prabowo AS, van Thuijl HF, Scheinin I, Sie D, van Essen HF, Iyer AM, et al. Landscape of chromosomal copy number aberrations in gangliogliomas and dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015; 41: 743-55. doi: 10.1111/nan.12235.
- Hoischen A, Ehrler M, Fassunke J, Simon M, Baudis M, Landwehr C, et al. Comprehensive characterization of genomic aberrations in gangliogliomas by CGH, array-based CGH and interphase FISH. *Brain Pathol.* 2008; 18: 326-37. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00122.x.
- Yin X L, Hui AB, Pang JC, Poon WS, Ng HK. Genome-wide survey for chromosomal imbalances in ganglioglioma using comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002; 134: 71-6. doi: 10.1016/s0165-4608(01)00611-2.
- Pekmezci M, Villanueva-Meyer JE, Goode B, Van Ziffle J, Onodera C, Grenet JP, et al. The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta Neuropathol Commun.* 2018; 6: 47. doi: 10.1186/s40478-018-0551-z.
- Xu LX, Holland H, Kirsten H, Ahnert P, Krupp W, Bauer M, et al. Three gangliogliomas: results of GTG-banding, SKY, genome-wide high resolution SNP-array, gene expression and review of the literature. *Neuropathology.* 2015; 35: 148-57. doi: 10.1111/neup.12176.
- Akiyama Y, Jung S, Salhia B, Lee S, Hubbard S, Taylor M, et al. Hyaluronate receptors mediating glioma cell migration and proliferation. *J Neurooncol.* 2001; 53: 115-27. doi: 10.1023/a:1012297132047.
- Wang L, Li Z, Liu C, Chen L, Liu L, Hu z, et al. Comparative assessment of three methods to analyze MGMT methylation status in a series of 350 gliomas and gangliogliomas. *Pathol Res Pract.* 2017; 213: 1489-93. doi: 10.1016/j.prp.2017.10.007.
- Liu B, Arakawa Y, Murata D, Mineharu Y, Yokogawa R, Tanji M, et al. Clinicopathological, Radiological, and Genetic

- Analyses of Cerebellar Gangliogliomas with Long-Term Survival. *World Neurosurg.* 2016; 94: 521-8. doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.051.
24. Yu W, Zhang L, Wei Q, Shao A. O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT): challenges and new opportunities in glioma chemotherapy. *Front Oncol.* 2020; 9. doi: 10.3389/fonc.2019.01547.
25. Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med.* 2000;343:1350-4. doi: 10.1056/NEJM200011093431901. Erratum in: *N Engl J Med* 2000;343:1740.
26. Myung JK, Byeon SJ, Kim B, Suh J, Kim SK, Park CK, et al. Papillary glioneuronal tumors: a review of clinicopathologic and molecular genetic studies. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 1794-805. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823456e6

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Superior Cerebellar Artery Dissection in a Patient Diagnosed with Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Case Report

Dissecção da Artéria Cerebelosa Superior numa Doente Diagnosticada com Síndrome de Vasoconstrição Cerebral Reversível: Um Caso Clínico

TI Tiago Pedro ^{1,*}, Ruben Maia¹, Rafaela Costa^{2,3}, Bárbara Martins^{2,3}, Joana Ribeiro⁴, Rui Domingues⁵, Teresa Brito⁶, Pedro Abreu^{2,3}, Pedro Castro^{2,3,7}, Ricardo Soares-dos-Reis^{2,3,8}

1-Department of Neuroradiology, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E., Porto, Portugal

2-Department of Neurology, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E., Porto, Portugal

3-Department of Clinical Neurosciences and Mental Health, Faculty of Medicine of University of Porto, Portugal

4-Department of Medicine, Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E., Tomar, Portugal

5-Department of Medicine, Hospital de Braga, E.P.E., Braga, Portugal

6-Department of Medicine, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E., Porto, Portugal

7-Cardiovascular Research and Development Unit, Faculty of Medicine of University of Porto, Portugal

8-i3s - institute for research and innovation in health, University of Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/220056/2022>

Abstract

Arterial dissection is an uncommon complication of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). We describe the case of a 35-year-old woman with a migraine history who presented with recurrent thunderclap headache and focal neurological signs, including right hemiataxia. She had been diagnosed with COVID-19 disease two weeks earlier. Neuroimaging revealed multifocal stenosis of the posterior circulation arteries and dissection of the right superior cerebellar artery. She improved significantly throughout her one-week hospitalization and maintained only mild ataxia. The interplay between COVID-19 disease, RCVS, and arterial dissection requires further investigation.

Resumo

A dissecção arterial é uma complicação rara da síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (RCVS). Descrevemos o caso de uma mulher de 35 anos com história de enxaqueca recorrente e sinais neurológicos focais, incluindo hemiataxia direita. Ela tinha sido diagnosticada com a doença COVID-19 duas semanas antes. A neuroimagem revelou estenose multifocal das artérias da circulação posterior e dissecção da artéria cerebelosa superior direita. A doente melhorou significativamente durante a sua hospitalização e manteve apenas ligeira ataxia. A interação entre a doença COVID-19, RCVS, e a dissecção arterial requer mais investigação.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 4, outubro-dezembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;

Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in www.sinapse.pt

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

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

Nenhuma reutilização comercial.

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

Keywords:

Cerebral Arterial Diseases/ complications;
Cerebral Arteries;
Cerebrovascular Disorders;
COVID-19;
Vasoconstriction.

Palavras-chave:

Artérias Cerebrais;
COVID-19;
Doenças Arteriais Cerebrais/ complicações;
Perturbações Cerebrovasculares;
Vasoconstrição.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Tiago Oliveira Pedro
Department of Neuroradiology,
Centro Hospitalar Universitário
de São João, E.P.E.
Al. Prof. Hernâni Monteiro,
4200-319, Porto, Portugal
tiagoliveirapedro@hotmail.com

Recebido / Received: 2022-09-04

Aceite / Accepted: 2022-11-18

Ahead of Print: 2022-12-31

Publicado / Published: 2023-03-09

Introduction

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) occurs in the setting of multifocal reversible vasospasm of the intracerebral arteries and manifests with recurrent thunderclap headache, focal neurological signs, seizures, and both ischemic and hemorrhagic strokes. It is commonly triggered by vasoconstrictive drugs or the post-partum state. Vascular abnormalities, such as cervical artery dissection, have been found in 7% to 12% of RCVS patients. To our knowledge, this is the first case reported of RCVS associated with dissection of the superior cerebellar artery (SCA) in a patient who recently recovered from COVID-19.

Case Report

A 35-year-old woman presented to our emergency department with two episodes of bilateral occipital thunderclap headache separated by a three-hour interval, associated with nausea and vomiting, photophobia, and phonophobia. The pain intensity was rated with a 10 out of 10 intensity and did not improve after taking ibuprofen. She did not tolerate orthostatic position, straining, and lifting heavy objects. The patient denied fever, visual disturbances, confusion, trauma, and seizures.

Her past medical conditions included episodic migraine with typical aura, obesity, and lower limb varicose veins. She had had a positive nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 two weeks earlier, but no symptoms were present during the examination. She has been an active smoker since the age of 17 (18 pack-years) but denies alcohol or illicit drug use. Her current medications included sumatriptan *pro re nata* (PRN; 'as needed') and a progestin contraceptive implant, although she had not taken sumatriptan for this headache episode. Family history was irrelevant and vital signs were within normal parameters. Neurological examination revealed lethargy, gaze-evoked nystagmus, horizontal hypermetric saccades, left facial hypoesthesia and mild facial palsy, dysarthria, and right-sided limb ataxia. There was no hemiparesis, and visual fields were normal to confrontation. The patient had normal strength and reflexes of the upper and lower extremities bilaterally. There was no neck stiffness or other signs of meningeal irritation. The patient scored 6 points on the National Institutes of Health Stroke Scale.¹

Initial laboratory studies including blood count, C-reactive protein, cardiac markers, and coagulation studies were unremarkable. Brain computed tomography (CT) was normal at admission but repeat brain CT 8 hours later showed decreased attenuation of the right cerebellar hemisphere which was in accordance with

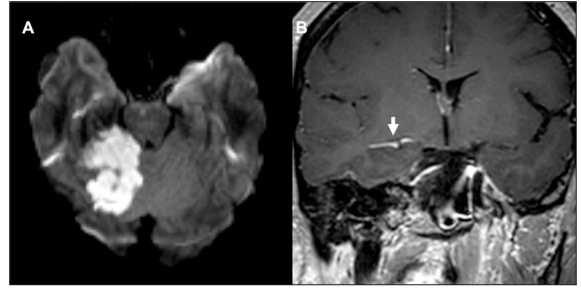


Figure 1. A: Axial diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) demonstrating right cerebellar hemisphere restricted diffusion consistent with acute cerebellar ischemia. B: Coronal oblique T1 weighted magnetic resonance vessel wall imaging (VWI) after gadolinium administration showed a long SCA hyperintense filling compatible with arterial dissection and intramural thrombus (white arrow).

the occlusion of the proximal segment of the right SCA found on subsequent CT angiography. Transcranial Doppler (TCD) ultrasound showed increased velocity at the M1 segment of the left middle cerebral artery, A1 portion of the anterior cerebral artery, basilar artery, and both posterior cerebral arteries. Magnetic resonance (MR) angiography disclosed stenosis of the prepontine segment and fusiform dilatation of the ambient and quadrigeminal segments of the right SCA, with an eccentric T1 weighted hyperintensity suggestive of arterial dissection with intramural thrombus (**Fig. 1B**). Luminal irregularities in the V4 segment of both vertebral arteries, basilar artery trunk, anterior inferior cerebellar arteries, left SCA, posterior cerebral arteries, A2 segment of both anterior cerebral arteries, and M2 branches of middle cerebral arteries were also found (**Fig. 2**). Lumbar puncture, further bloodwork, including autoimmun-

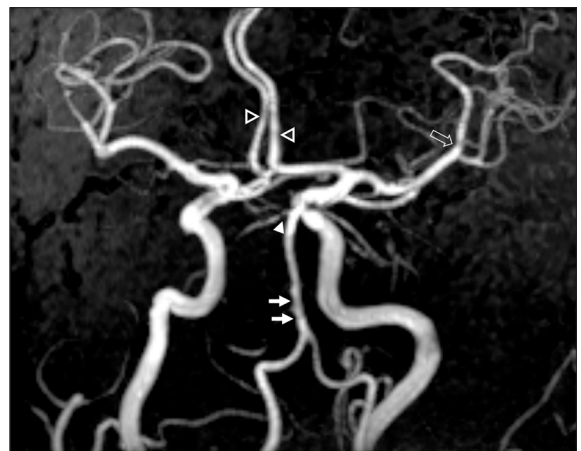


Figure 2. Maximum intensity projection (MIP) of magnetic resonance (MR) angiography showing stenosis of the prepontine segment of the right superior cerebellar artery (white arrowhead) followed by fusiform dilatation of the arterial lumen. Note the discrete multifocal luminal irregularities affecting the basilar artery (white arrows), the M1 segment of the left middle cerebral artery (empty arrow), and the A2 portion of both anterior cerebral arteries (empty arrowheads).

ity serum markers, and transthoracic echocardiogram, were unremarkable.

The diagnosis of RCVS was established (RCVS2 score of 7), and the patient was placed on nimodipine 30 mg three times daily orally, which was titrated to half of the dosage on day 7 of treatment given the improvements in cerebral blood flow velocities after repeating TCD. The patient received antiplatelet therapy during the hospital stay and was discharged to a rehabilitation facility with only mild right-sided ataxia and dysarthria.

Discussion

This case report describes a rare site for arterial dissection in a patient with the classic presentation of RCVS that had been previously diagnosed with SARS-CoV-2 infection. Thunderclap headache in RCVS mimic those of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage. They are triggered by exertion or the Valsalva maneuver and recur in approximately 90% of the patients.¹ However, these headaches are different from previous migraine episodes. The mechanisms behind RCVS are not fully understood, but sympathetic-mediated changes in the vascular tone of the distal brain vasculature are generally accepted. Pregnancy, use of vasoconstrictive drugs, invasive neurosurgical procedures, unruptured saccular aneurysms, and cerebral venous thrombosis are commonly associated triggers.² MR angiography is the first-line non-invasive investigation and TCD may help predict ischemic complications.³ RCVS may be complicated by subarachnoid hemorrhage, stroke, and arterial dissection. While the presentation of our patient may be typical, the dissection of the SCA associated with RCVS is an unusual finding. A series of 20 cases of RCVS associated with cervical artery dissection found that recurrent thunderclap headache was the most common presentation. The demographics of these patients matched those of RCVS and cervical artery dissection alone, although there was an unusually high frequency of multiple vertebral artery dissection. The lack of autonomic control of the posterior circulation in outcoming rapid changes in the blood pressure compared to the anterior circulation may explain why these arteries were predominantly involved when the dissection was multifocal.⁴ At 3 months, patients were discharged with a modified Rankin Scale (mRS) score of 0 and vasoconstriction had resolved in all patients. However, 9 out of 30 dissected arteries developed either residual stenosis or aneurysms.⁵

Superior cerebellar artery dissection is already a rare entity on its own with only a few cases previously described. Contrary to the SCA, the posterior inferior

cerebellar artery (PICA) seems to be the most dissected cerebellar artery. Cerebellar artery dissection is more common on the proximal arterial segment and shows a young female predominance. Cerebellar ischemia is found in almost half of the patients and headache is the most common presenting symptom.⁶ Whether RCVS or SCA dissection started first in this patient remains elusive. RCVS may raise the likelihood of arterial dissection by increasing intraluminal pressure after the stenosis, but the intima dissection can also release vasoactive substances capable of inducing vasospasm.⁵ The low incidence of both SCA dissection and RCVS makes a causal relation more likely.

Vasoactive substance use is a known trigger factor for RCVS, but not for arterial dissection. However, inflammation is a known risk factor for both. Cases of common, internal carotid and vertebral arteries dissection in asymptomatic COVID-19 patients have been reported,⁷⁻¹⁰ but no record of cerebellar arteries involvement is described to date. The viral infection is set to trigger an inflammatory response with consequent endothelial damage and intimal vessel disruption.¹¹ These patients exhibited elevated leukocyte counts and inflammatory markers, so the lack of these findings and the timing of our patients' spontaneous dissection raises questions on whether the SARS-CoV-2 infection may have played a part in her presentation. The role of COVID-19 disease on RCVS is also not straightforward. RCVS has been found in two patients with COVID-19 disease,^{12,13} but this phenomenon was not attributed directly to the infection itself. SARS-CoV-2 enters cells via the ACE2-receptors and the downregulation of those proteins may lead to increased brain vessel hypertonia and promote cerebral vasospasm.¹⁴

Our study was limited due to the lack of follow-up imaging, but it was deemed unnecessary given the favorable clinical improvement. However, the interplay between SARS-CoV-2 infection, RCVS, and arterial dissection requires further investigation. ■

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, TP, upon reasonable request.

Acknowledgements/Agradecimientos:

The authors would like to thank the patient and her family for cooperating with data acquisition and consenting to this publication.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

TP, RM, RC, BM, RSR: Design, writing, and final approval.
JR, RD, TB, PA, PC: Critical review with intellectual input and final approval.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: O Dr. Ricardo Soares-dos-Reis recebeu apoio não financeiro da Bayer para participação em reuniões; Biogen; Boehringer Ingelheim; Daiichi Sankyo; Eisai; GE Healthcare; Mylan; Novartis; Roche; Sanofi; Teva. O Dr. Ricardo Soares-dos-Reis recebeu honorários de palestrante/consultoria da Roche e da Biogen. O Dr. Ricardo Soares-dos-Reis recebeu uma bolsa de investigação da Biogen. Os restantes autores não têm conflitos de interesse relevantes ou subvenções a declarar.

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: Dr. Ricardo Soares-dos-Reis has received non-financial support for meeting attendance from Bayer; Biogen; Boehringer Ingelheim; Daiichi Sankyo; Eisai; GE Healthcare; Mylan; Novartis; Roche; Sanofi; Teva. Dr. Ricardo Soares-dos-Reis has received speaker/consulting fees from Roche and Biogen. Dr. Ricardo Soares-dos-Reis has received a research grant from Biogen. The remaining authors have no relevant conflicts of interest or grant support 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

- Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol.* 2011;68:1005-12. doi: 10.1001/archneurol.2011.68.
- Singhal AB. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome as Syndromes of Cerebrovascular Dysregulation. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021;27:1301-20. doi: 10.1212/CON.0000000000001037.
- Chen SP, Fuh JL, Chang FC, Lirng JF, Shia BC, Wang SJ. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol.* 2008;63:751-7. doi: 10.1002/ana.21384.
- Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015;14:914-925. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8.
- Mawet J, Boukobza M, Franc J, Sarov M, Arnold M, Bousser MG, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology.* 2013;81:821-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cbe2.
- Gotoh H, Takahashi T, Shimizu H, Ezura M, Tominaga T. Dissection of the superior cerebellar artery: a report of two cases and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2004;11:196-9. doi: 10.1016/s0967-5868(03)00136-x.
- Gencler OS, Ege MR, Aslan A. Unilateral common carotid artery dissection in a patient with recent COVID-19: An association or a coincidence? *J Clin Neurosci.* 2021;87:26-28. doi: 10.1016/j.jocn.2021.02.010.
- Patel P, Khandelwal P, Gupta G, Singla A. COVID-19 and cervical artery dissection- A causative association? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:105047. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105047.
- Purdy K, Long R, Jickling G. Case Report: COVID-19 Infection and Cervical Artery Dissection. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106:874-6. doi: 10.4269/ajtmh.21-0999.
- Chang J, Le P. A case of carotid artery dissection in a patient with post-covid-19 syndrome. *Chest.* 2021;160:A860. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.806. [11] Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol.* 2009;8:668-78. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5.
- Dakay K, Kaur G, Gulko E, Santarelli J, Bowers C, Mayer SA, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and dissection in the setting of COVID-19 infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:105011. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105011.
- Mansoor T, Alsarah AA, Mousavi H, Khader Eliyas J, Girotra T, Hussein O. COVID-19 Associated Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Successfully Treated with Nimodipine and Aspirin. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30:105822. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105822.
- Vieira C, Nery L, Martins L, Jabour L, Dias R, Simões E Silva AC. Downregulation of Membrane-bound Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Receptor has a Pivotal Role in COVID-19 Immunopathology. *Curr Drug Targets.* 2021;22:254-81. doi: 10.2174/1389450121666201020154033.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

X-Linked Adrenoleukodystrophy: A Heterogeneous Peroxisomal Disorder you Should Not Miss**Adrenoleucodistrofia Ligada ao X: Uma Doença Peroxissomal Heterogénea de Diagnóstico Obrigatório**

 Pedro Lopes das Neves^{1,*},  João Durães^{2,3,4,5},  Isabel Monteiro²,  Luísa Diogo⁵,  Maria do Carmo Macário^{2,3,4,5}

1-Serviço de Neurologia, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Lisboa, Portugal

2-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Centre for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

5-Reference Centre for Inherited Metabolic Disorders, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/220057/2022>

Abstract

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a rare peroxisomal disease caused by a mutation in gene *ABCD1*, impairing peroxisomal β -oxidation of very long-chain fatty acids. It has a heterogeneous clinical presentation that may difficult the diagnosis, with three main phenotypes: an Addison syndrome-like phenotype with adrenal insufficiency; a myeloneuropathic form, which progresses as a spastic paraparesis; a cerebral form with potentially extensive brain demyelination. Females can present with a phenotype resembling the myeloneuropathic form, but with a slow progression. Prompt recognition and diagnosis are essential, as allogenic hematopoietic stem cell transplantation can be offered for the cerebral form of the disease, the phenotype with the worst prognosis.

We present four clinical cases of patients followed in our neurometabolic reference centre with X-ALD, highlighting different clinical presentations, diagnostic workup, management and possible clues for the diagnosis.

Resumo

A adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) é uma doença peroxissomal rara causada por uma mutação no gene *ABCD1*, e que compromete a β -oxidação peroxissomal dos ácidos gordos de cadeia muito longa. Tem uma apresentação clínica heterogénea que pode tornar o diagnóstico difícil, com três fenótipos principais: um fenótipo síndrome de Addison-like com insuficiência suprarrenal; a forma mieloneuropática, que progride com uma paraparesia espástica; e uma forma cerebral com desmielinização cerebral potencialmente extensa. As mulheres podem apresentar-se com um fenótipo que se assemelha à forma mieloneuropática, mas com progressão lenta. O reconhecimento e diagnóstico atempados são essenciais, uma vez que o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas pode estar indicado para a forma cerebral da doença, o fenótico com pior prognóstico.

Apresentamos quatro casos clínicos de pacientes com X-ALD seguidos no nosso centro de referência de doenças neurometabólicas, enfatizando as diferentes apresentações clínicas, abordagem diagnóstica, seguimento e possíveis pistas para o diagnóstico.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 4, outubro-dezembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;

Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in www.sinapse.pt

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

Keywords:

Adrenoleukodystrophy/ diagnosis;
Adrenoleukodystrophy/ genetics;
Adrenoleukodystrophy/ therapy.

Palavras-chave:

Adrenoleucodistrofia/ diagnóstico;
Adrenoleucodistrofia/genética;
Adrenoleucodistrofia/ tratamento.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Pedro Lopes das Neves
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca,
Serviço de Neurologia,
IC19,
2720-276 Amadora, Portugal
pedrolopesneves@gmail.com

Recebido / Received: 2022-09-11

Aceite / Accepted: 2022-12-11

Ahead of Print: 2022-12-31

Publicado / Published: 2023-03-09

Introduction

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is an inherited metabolic disorder of peroxisomes.¹ It is caused by a mutation in the *ABCD1* gene located at chromosome Xq28, which codes an ATP-binding cassette responsible for the transport of very long-chain fatty acids (VLCFA) into peroxisomes for degradation through β -oxidation.² Adrenocortical cells and myelin producing cells (oligodendrocytes and Schwann cells) seem to be particularly vulnerable to the toxic accumulation of VLCFA, which induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress.² This scenario may result in: (1) adrenal insufficiency, which ultimately will affect 80% of patients³; (2) a neuronal dying-back axonopathy, with myelopathy and peripheral neuropathy, caused by axonal disruption in the context of myelin disturbance; and (3) a cerebral demyelination process, which may occur on top of the previous, and that is probably caused by VLCFA-mediated myelin membrane instability inducing a proinflammatory brain environment.^{2,4} This inflammatory activity may lead to the disruption of the blood-brain barrier, and clinically progress from behavioural changes to focal neurological deficits, severe disability and ultimately death.

This complex pathophysiology results in four main clinical phenotypes: (1) an Addison-only (AO) phenotype; (2) an adrenomyeloneuropathy (AMN) phenotype, which presents with a progressive spastic paraparesis, sensory ataxia, sphincter dysfunction, and a sensory-motor mostly axonal peripheral neuropathy; (3) a cerebral adrenoleukodystrophy (CALD) phenotype, which may begin at any age (childhood is most common, adolescence and adulthood are rarer), and be the initial presentation of the disease. It starts insidiously with cognitive and behavioural symptoms and may evolve rapidly with extensive cerebral inflammatory demyelinating lesions; finally (4) around 50% of female carriers may develop an AMN-like phenotype by the 4th to 5th decade of life.^{5,6} The heterogeneous clinical presentation and the fact that the phenotype may evolve as disease progresses make diagnosis particularly challenging.

The diagnosis of X-ALD can be suggested by an elevated plasma VLCFA and confirmed by genetic testing.⁵ The prompt recognition of this entity is crucially important, as allogenic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) may prevent progression of CALD,⁷ and recognition of the other phenotypes may guarantee adequate follow-up.⁵

The objective of this article is to present the clinical cases of patients with X-ALD followed in our neurometabolic reference centre, highlighting relevant findings and possible clinical clues in the different phenotypes. After obtaining consent from each patient (or their caregiver), we reviewed their clinical processes, wrote a clinical vignette, and commented on each of them based on recent literature. To ensure anonymity, name initials were changed. The two last cases were found to be recently reviewed elsewhere.⁸

Case Reports

Case 1 – A boy with a changing skin color, abdominal pain and vomiting

A 9-year-old boy when he was admitted to the pediatric hospital. In the last 2 months, his grandmother noticed he was always tired, anorexic, losing weight, with pollakiuria and drinking around 1.5 L of water every day. He had a recent admission in the emergency department due to abdominal pain and persistent vomiting but was discharged after fluid therapy and resolution of hyponatremia and hyperkalemia. His grandmother noticed that his skin color was darker in the last months. His past medical history (including birth history and development milestones) and his family history (besides some cases of diabetes mellitus type 2) presented no relevant changes. His medical examination revealed skin hyperpigmentation without other relevant findings, with a normal neurological examination. The analytical study showed an elevated ACTH. Considering the negativity of the autoimmune study, VLCFA were measured and found elevated. The genetic study showed a hemizygous pathogenic point mutation in the *ABCD1* gene, and his brain magnetic resonance imaging (MRI) was considered normal. He was medicated with corticosteroids. He is followed in our adult metabolic consultation, remains neurologically stable, and his follow-up brain MRIs remain unremarkable.

This boy presented with symptoms that suggest an acute adrenal crisis: abdominal pain, vomiting, dehydration, hyponatremia and hyperkalemia. Hyperpigmentation can support clinical suspicion. The diagnosis of primary adrenal insufficiency (PAI) is established based on elevated ACTH and low serum cortisol. A boy with PAI and a negative autoimmune study (i.e. negative 21-hydroxylase autoantibodies) should prompt the search for a genetic cause, namely X-ALD.⁹

The diagnosis of X-ALD in patients presenting with AO phenotype has major implications for the neurological follow-up of these patients for two important reasons: (1) virtually all male patients with X-ALD mutation will develop AMN by their third and fourth decade of life (i.e. the prevalence of AO phenotype decreases with age)⁵; (2) the risk of developing cerebral demyelination for patients below 18 years of age is around 40%,⁴ and periodic brain MRI is necessary to identify early cerebral involvement (from 3 to 12 years of age, biannual MRI is recommended).^{10,11} At this early stage of the disease, appropriate treatment has a higher probability of being effective.¹²

Case 2 – A frightened boy with strange eyes

Was a healthy boy with normal psychomotor development. In a retrospective novel written by his mother and included in his clinical process we read: “my beautiful boy grew without a problem. He was healthy and strong... With one peculiarity... He was really and truly joyful. I never met a child like that... He had an unexplainable happiness.”

In the summer of his eight-year of life, his mother noticed a change in his son's behaviour and abnormal eye movements: “Suddenly, changed. He started with a breathtaking fear of being alone. He just wanted to be close to me. His look also changed... There were times his eyes would run away. (...) My boy was unfocused...” He was examined by a pediatric neurologist that recognized an incomplete right third cranial nerve palsy. A correction with prismatic lenses was attempted without success.

His clinical symptoms progressed in the next 2 weeks: “He was stumbling, falling, banging his head in the walls, he could not see where he was going and was losing peripheral vision”. He was reexamined by pediatric neurology and ophthalmology, revealing difficulty understanding orders, poor visual acuity (OD <1/10, OS 3/10) with optic atrophy, postural instability with retropulsion, ataxic gait impossible in tandem, and global hyporeflexia. Brain MRI showed bilateral periventricular occipito-parietal demyelinating lesions, and blood VLCFA were elevated. A *de novo* pathogenic point mutation in the *ABCD1* gene (c.1553 G>A) was found through genetic study, not present in his mother. Considering the advanced stage of the disease, no therapeutic options were available, and his neurological status evolved unfavorably.

During his follow-up in endocrinology consultation, and due to borderline serum cortisol (4.7 ug/mL), he was started on hydrocortisone 10 + 5 mg.

Is 29 years old now. He has a global aphasia, a spastic tetraparesis and is bedridden. His mother is his caregiver: “I give him a kiss in his forehead. He seems to react. I am afraid that it is not a reaction to my kiss, but an involuntary and unconscious act...”. He is followed in our reference center with supportive therapies.

This clinical case presents a CALD phenotype with devastating neurological progression. In this young onset form of the disease the presentation with behavioural changes is typical (sometimes poor school performance is an initial complaint, suggesting an attention deficit disorder).⁵ The presentation with diplopia and exotropia is also described in the literature.¹³ Although preferential involvement of frontal white matter is possible in around 15%-17% of patients,¹⁴ most CALD demyelinating lesions affect parieto-occipital regions explaining the low visual acuity.

AHSCT is the standard therapy for childhood CALD.⁶ However, the benefit of such an aggressive therapy will depend on the neurologic status and extension of brain lesions before treatment.¹⁵

In this case, cerebral involvement occurred with no prior endocrinological or neurological symptoms, and the mutation was *de novo*. In other words, neither personal or family history, nor clinical symptoms alerted us to the possibility of a disease. This raises the importance of considering including X-ALD in the national newborn screening program, which is already available in other countries,¹⁶ and seems to have a favorable economic impact.¹⁷

Case 3 – A man with trouble walking and difficulties speaking

Was six years old when he was diagnosed with adrenal insufficiency and medicated with steroids since then. He lost follow-up in the next years.

Around the age of 44, he started complaining about an unsteady gait associated with sexual and urinary dysfunction. His neurological examination presented a spastic paraparesis MRC 4+ with hyperreflexia and bilateral Babinski sign. His brain MRI showed bilateral and symmetrical pyramidal tract demyelination. VLCFA were elevated in plasma and the genetic testing showed an hemizygotic pathogenic point mutation in the gene *ABCD1*.

At the age of 47, was admitted to our neurological ward. He complained that in the last months his gait worsened significantly, and in the previous weeks, his speech was less fluent. His neurological examination showed a non-fluent aphasia with intact comprehension, an inappropriate laughter, and a progression of his motor deficit, with a tetraparesis with functional impact on gait (MRC 3 in the lower limbs and MRC 4 in the upper limbs). His brain MRI showed active cerebral parieto-occipital demyelination lesions (**Fig. 1**) with contrast enhancement in the splenium of the *corpus callosum* (**Fig. 2**). He was treated with 3 days of methylprednisolone 1 g with poor clinical response.

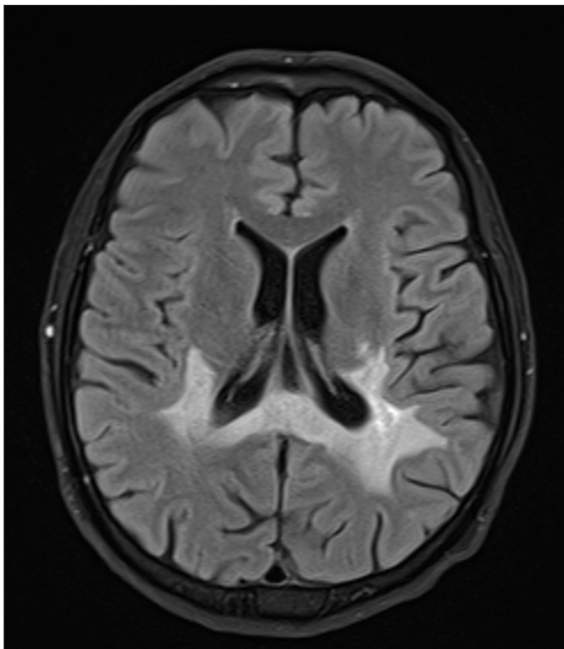


Figure 1. Patient 3 axial brain MRI T2/FLAIR sequence showing an extensive occipito-parietal hyperintensity, corresponding to a CALD form of X-ALD with demyelinating lesions.

In the next year he was admitted again in our hospital, this time due to an Addisonian crisis and seizures in the context of respiratory tract infection. He was discharged after resolution of infection and adjustment of corticoid therapy but died soon of further medical complications.

This patient presents the entire spectrum of this disease: (1) at an early age, he developed an AO phenotype; (2) around 38 years later he progressed to an AMN with a spastic paraparesis and sexual and urinary dysfunction; (3) three years later, an adult-onset CALD phenotype developed.

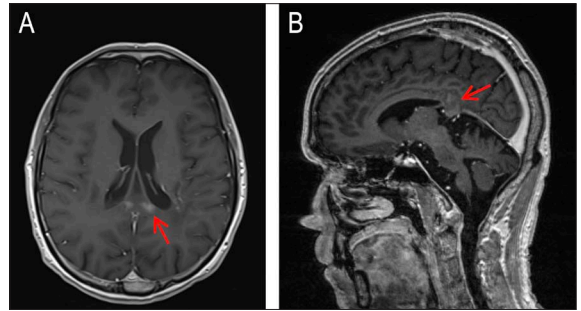


Figure 2. Patient 3 axial (A) and sagittal (B) brain MRI post-gadolinium T1 sequences showing corpus callosum contrast enhancement (red arrow), compatible with active demyelinating lesions with brain-barrier disruption.

As stated previously, AMN phenotype will develop in virtually all X-ALD male patients. The brain MRI showing pyramidal tract demyelination may represent a non-inflammatory dying-back axonopathy of spinal cord pyramidal neurons (Wallerian degeneration). This is associated with a better prognosis than CALD and does not imply brain involvement.¹⁸ These imaging findings may be wrongly interpreted as amyotrophic lateral sclerosis.⁴

Around 20% of patients with clinical symptoms suggestive of an AMN phenotype will progress to cerebral disease in the next 10 years.⁵ Therefore, a regular follow-up of AMN patients with careful neurologic evaluation and annual MRI is recommended.⁵ New blood biomarkers of neurodegeneration, like neurofilament light chain, are currently being investigated and may help in monitoring disease progression.¹⁹

Short recent series of adult X-ALD patients treated with AHSCT seem to support this therapeutic option in highly selected adult patients.²⁰ In our patient, high doses of steroids were tried in a desperate attempt to stop inflammation, but no evidence currently exists for its use.

The reason why some patients evolve to CALD in childhood and others in adult life is largely unknown. No genotype-phenotype correlation exists, and a multifactorial model with genetic, epigenetic and environmental contributions may offer a better explanation for this heterogeneity.²¹

Case 4 – A woman who was run over by a car and had “stuck legs”

Is a 54 years-old woman with gait difficulties. She associates the beginning of her symptoms to an accident she had 5 years before (she was run over by a car, without bone fractures). Since then, she notices her gait is progressively getting worse, because her legs “get

stuck” mainly in the morning. Additionally, she has urinary incontinence.

From her family history, we highlight a nephew who was diagnosed with X-ALD.

Her neurological examination showed a tetraparesis more evident in the lower limbs (upper limbs MRC 4+, lower limbs MRC 4), generalized myotatic hyperreflexia with ankle clonus, bilateral Babinski sign and spastic gait.

Considering her history and to rule out spinal cord compression, she was investigated with an MRI of cervical and dorsal spine that showed bone degenerative disease, with no signal changes of spinal cord. Her MRI of the brain showed T2 biparietal periventricular white matter signal changes, described as being of ischemic etiology.

Her genetic testing was positive for a heterozygous mutation in the *ABCD1* gene (c.1212_1214delGTC).

This case describes the typical female X-ALD presentation and reminds us that female carriers might be symptomatic and present with AMN phenotype in around 80% of cases. Although the beginning of the symptoms was linked to an accident, the progression of symptoms would be less suggestive of a traumatic/compressive etiology. Female carriers will develop symptoms later in life than men (50% of female carriers by 40 years of age, and 65% by 65 years)⁶ and will progress slowly.²² Women were estimated to increase their EDSS by 0.08 points/year,²² and above 60 years of age it will reach on average 3.5.²³ Around 44% and 28% will develop urinary (like our patient) and fecal incontinence, respectively.²³

Only 1% will develop adrenal insufficiency and cerebral involvement is described rarely.⁶

Most importantly, VLCFA measurement might be in the normal range in around 15%-20% of female carriers.²² Brain MRI shows degeneration of cortico-spinal tract in a lower percentage of cases than men.⁵

In this case, the diagnosis was facilitated by the positive family history, which sometimes is not present as *de novo* mutations are possible (case 2). Genetic testing is very important to confirm etiology and to offer proper genetic guidance in case women want to get pregnant.

Discussion

With this small case series, we wanted to highlight the following learning points:

1. X-ALD is a rare disease with a heterogeneous clinical

presentation, that spans all ages;

2. X-ALD should be put high in your differential diagnosis list in the following clinical scenarios: (i) males with adrenal insufficiency and negative autoimmune workup; (ii) males and females with spastic paraparesis after acquired and more common genetic causes have been excluded; (iii) subacute behavioural changes in children, possibly associated with cortical signs; (iv) cerebral leukodystrophy with parieto-occipital involvement (or frontal involvement in less than 1/4 of patients), that can present gadolinium enhancement; (v) family history of any clinical X-ALD phenotype, as heterogeneous clinical presentations may occur across the same family²¹;
3. Although the disease is X-linked, remember that female carriers present with an AMN phenotype;
4. Measurement of VLCFA is easily accessible and a sensitive metabolic screening test (only in males), and must be confirmed by genetic testing as it is not totally specific⁵;
5. CALD can be treated with AHSCT, but only if neurologic status and extent of brain lesions are favourable.¹⁵ Once thought to modify AMN progression, Lorenzo’s oil shows an analytical “cosmetic effect”, and was proven not to be effective.⁴ Corticosteroids might be needed in case of adrenal insufficiency;
6. All X-ALD should be followed in a neurological consultation for life. Clinical symptoms (including behavioural changes or declining school performance) should be carefully questioned, and neurological examination thoroughly performed. Imaging follow-up every 6-12 months or when new symptoms emerge is mandatory.^{5,11}

As new therapeutic strategies are successfully developed (like hematopoietic stem cell transplant with autologous cells corrected by lentiviral vector carrying wild-type *ABCD1* gene), and newborn screening strategies start being implemented across the globe,⁷ neurologists may enter a new era in the treatment and diagnosis of this devastating disease, offering a new hope to X-ALD patients. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

PLN: Study design, manuscript elaboration and final approval.

JD: Study design, manuscript elaboration, manuscript review and final approval.

IM and LD: Manuscript review and final approval.

MCM: Study design, manuscript review and final approval.

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

- Aubourg P, Wanders R. Peroxisomal disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1593-609. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00028-9.
- Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie.* 2014;98:135-42. doi: 10.1016/j.biochi.2013.11.023.
- Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, et al. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:118-26. doi: 10.1210/jc.2018-01307.
- Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:486. doi: 10.1007/s11910-014-0486-0.
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51.
- Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci.* 2020;80:52-72. doi: 10.1002/jdn.10003.
- Mallack EJ, Turk B, Yan H, Eichler FS. The Landscape of Hematopoietic Stem Cell Transplant and Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21:61. doi: 10.1007/s11940-019-0605-y.
- Fadiga L, Melo M, Saraiva J, Paiva I. The clinical spectrum of X-linked adrenoleukodystrophy: from Addison's-only in men to middle-age neurologic manifestations in women. *Hormones.* 2022;21:33-40. doi: 10.1007/s42000-021-00325-y.
- Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275:104-15. doi: 10.1111/joim.12162.
- Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, Hayden D, Lauer A, Caruso PA, Musolino PL, Eichler FS. MRI brain lesions in asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2019;92:e1698-708. doi: 10.1212/WNL.0000000000007294.
- Mallack EJ, Turk BR, Yan H, Price C, Demetres M, Moser AB, et al. MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44:728-39. doi: 10.1002/jimd.12356.
- Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol.* 2007;6:687-92. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70177-1.
- Lee AG, Olson RJ, Bonthius DJ, Phillips PH. Increasing exotropia and decreasing vision in a school-aged boy. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:672-9. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.08.020.
- Gupta AO, Nascene DR, Shanley R, Kenney-Jung DL, Eisengart JB, Lund TC, et al. Differential outcomes for frontal versus posterior demyelination in childhood cerebral adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44:1434-40. doi: 10.1002/jimd.12435.
- Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood.* 2011;118:1971-8. doi: 10.1182/blood-2011-01-329235.
- Moser AB, Seeger E, Raymond GV. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: Past, Present, and Future. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8:16. doi: 10.3390/ijns8010016.
- Bessey A, Chilcott JB, Leaviss J, Sutton A. Economic impact of screening for X-linked Adrenoleukodystrophy within a newborn blood spot screening programme. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:179. doi: 10.1186/s13023-018-0921-4.
- Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, Gupte N, Bezman L, Moser HW, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology.* 2003;61:369-74. doi: 10.1212/01.wnl.0000079050.91337.83.
- Weinhofer I, Rommer P, Zierfuss B, Altmann P, Foiani M, Heslegrave A, et al. Neurofilament light chain as a potential biomarker for monitoring neurodegeneration in X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Commun.* 2021;12:1816. doi: 10.1038/s41467-021-22114-2.
- Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, Jehn C, Peceny R, Vuong GL, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:313-24. doi: 10.1002/jimd.12044.
- Palakuzhiyil SV, Christopher R, Chandra SR. Deciphering the modifiers for phenotypic variability of X-linked adrenoleukodystrophy. *World J Biol Chem.* 2020;11:99-111. doi: 10.4331/wjbc.v11.i3.99.
- Huffnagel IC, Dijkgraaf MG, Janssens GE, van Weeghel M, van Geel BM, Poll-The BT, et al. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:30. doi: 10.1186/s13023-019-1008-6.
- Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM, Schür R, de Bie RM, Verhamme C, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain.* 2014;137:693-706. doi: 10.1093/brain/awt361.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Hemifacial Myokymia as the Presenting Feature of Multiple Sclerosis

Mioquimias Periorais como Forma de Apresentação de Esclerose Múltipla

 Marta Magriço ^{1,*},  Filipa Serrazina ¹, Inês Freire ²,  Miguel Viana Baptista ¹

1-Serviço Neurologia / Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

2-Serviço de Neurorradiologia / Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/220062/2022>

Abstract

The clinical presentation of multiple sclerosis (MS) is variable and can pose a diagnostic challenge. A case of unilateral perioral myokymia as the revealing feature of MS is reported. We present the case of a 43-year-old male, observed in our outpatient clinic with a two-week history of continuous involuntary wavelike movement across the left side of his face. Neurological examination revealed left-sided facial myokymia with perioral involvement and hemifacial spasm. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple white matter hyperintensities on T2/FLAIR, suggestive of demyelination, involving periventricular, juxta-cortical regions, and the corpus callosum.

Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed CSF-specific oligoclonal bands. The diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis was made according to the McDonald Criteria from 2017. This case illustrates an unusual presentation of MS and highlights the importance of awareness of possible MS in young adults with facial myokymia, more so when continuous and with perioral involvement.

Resumo

A apresentação da esclerose múltipla (EM) é heterogénea e é um desafio de diagnosticar. Reporta-se um caso clínico de mioquimias periorais unilaterais como forma de apresentação de EM. Apresenta-se o caso de um homem, 43 anos, observado em consulta de neurologia por um quadro com duas semanas de movimentos ondulantes, contínuos da hemiface esquerda. No exame neurológico destacava-se a presença de mioquimias, contínuas, da região perioral esquerda e hemiespasmos facial. Ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) revelou múltiplas lesões hiperintensas na ponderação T2/FLAIR, da substância branca, localizadas à região periventricular, justa-cortical e corpo caloso, sugestivas de doença desmielinizante.

Punção lombar com presença de bandas oligoclonais tipo 2. Pelos critérios de McDonald (2017), admitiu-se o diagnóstico de EM surto-remissão. O presente caso ilustra uma apresentação rara de EM e realça a importância de investigação adicional em doentes jovens com mioquimias faciais, particularmente contínuas e localizadas à região perioral.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 4, outubro-dezembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt;
Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in www.sinapse.pt

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

Keywords:

Demyelinating Diseases/
diagnostic imaging;
Facial Nerve Diseases/
diagnostic imaging;
Multiple Sclerosis/diagnosis.

Palavras-chave:

Doenças Desmielinizantes/
diagnóstico por imagem;
Doenças do Nervo Facial/
diagnóstico por imagem;
Esclerose Múltipla/diagnóstico.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Marta Magriço
R. da Junqueira 126,
1349-019 Lisboa, Portugal
marta.icn.magrico@gmail.com

Recebido / Received: 2022-10-22
Aceite / Accepted: 2023-01-14
Publicado / Published: 2023-03-09

Introduction

The clinical presentation of multiple sclerosis (MS) is variable and can pose a diagnostic challenge. Hemifacial myokymia and hemifacial spasm have rarely been reported as the presenting features of MS and may easily be missed.¹⁻³ Here, we report a rare case of a male with continuous hemifacial myokymia as the presenting feature of MS.

Case Report

A 43-year-old man with a personal history of major depressive disorder under escitalopram 10 mg for 10 years presented to our outpatient clinic with a two-week history of involuntary wavelike movement across the left side of his face. The general examination was normal, and the neurologic examination revealed continuous, spontaneous left-sided facial myokymia, especially around the mouth, and a left-sided hemifacial spasm (see supplemental video). Right volun-



Supplemental video. Neurological examination revealed continuous, spontaneous left-sided facial myokymia, especially around the mouth, and a left-sided hemifacial spasm.

tary facial movements were preserved. He also had generalized hyperreflexia and imbalance performing tandem gait. Laboratory analyses were unremarkable. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed CSF-specific oligoclonal bands. Brain magnetic resonance imaging (MRI) described multiple white matter hyperintensities on T2/FLAIR, suggestive of demyelination, involving periventricular, juxtacortical regions and the corpus callosum (Fig. 1) Unfortunately, gadolinium was not administered. The spinal cord MRI was normal. The diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis was made according to the McDonald Criteria from 2017. The patient was treated with methylprednisolone 1 g a day for 3 days and recovered completely after 1 month. He also started peginterferon beta-1a. A follow-up brain MRI was performed three months after the initial study and revealed a new lesion in the dor-

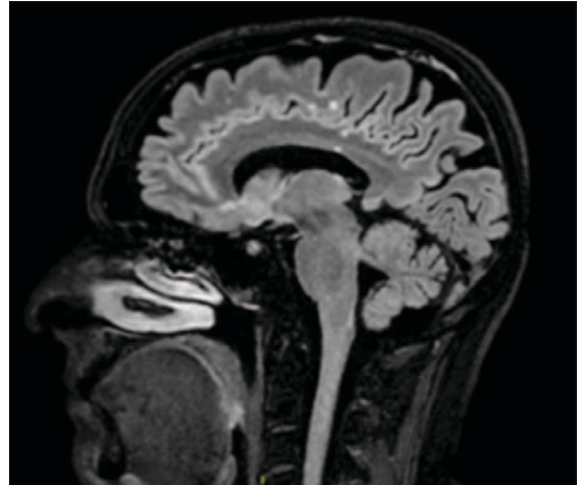


Figure 1. Brain MRI: sagittal T2 FLAIR FS images showing multiple white matter hyperintensities on T2/FLAIR, suggestive of demyelination, involving juxtacortical regions and the corpus callosum.

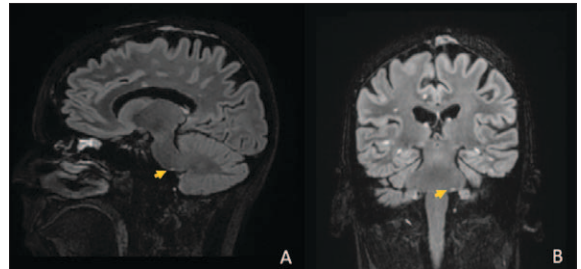


Figure 2. Follow-up Brain MRI: sagittal (A) and coronal (B) T2 FLAIR FS images showing a hypersignal in the dorsolateral aspects of the left pons (yellow arrows).

solateral portion of the left pons (Fig. 2), which was hyperintense on T2/FLAIR and had no enhancement after gadolinium administration.

Discussion

We report a rare case of MS manifested by hemifacial myokymia and hemifacial spasm. Facial myokymia is defined as an involuntary movement disorder of the musculature supplied by the facial nerve and characterized by spontaneous undulating, vermicular movements that spread throughout the face.³ The prevalence of facial myokymia in MS is uncertain, however in a recently published article that evaluated 2260 patients with MS, 1.28% had facial myokymia in the course of the disease.⁴ Although eyelid myokymia is recognized as a common and usually benign symptom, associated with stress, caffeine intake, fatigue, or exercise, strict unilateral continuous myokymia, especially with perioral involvement, as in our patient, suggests the presence of a structural pontine lesion, warning the need for brain imaging.⁵ Unilateral myokymia may be associated with brainstem lesions,

namely tumors, cysticercosis, Guillain-Barre syndrome, or MS.⁶ Myokymia may be the presenting feature of MS,^{2,3,7-10} as in our case, or may correspond to relapse in a patient with an established multiple sclerosis diagnosis undergoing immunomodulatory or immunosuppressive treatment.^{11,12} Also, it is well known that facial myokymia seems to be related to dorsolateral tegmentum pontine lesions concerning the ipsilateral post-nuclear portion of the facial nerve, particularly lateral to its genu.² In our case, the initial brain MRI failed to identify the pontine lesion, later described in the follow-up MRI. We hypothesized that different acquisition MRI techniques with different slices thickness and different sensitivity accrual could explain the absence of the tiny brainstem lesion on the first brain MRI scan. Moreover, the “clinic-radiological paradox” in MS is a well-known entity, that has been described as a mismatch between clinical assessment and visible lesions on MRI.¹³

The clinical outcome of patients with facial myokymia and hemifacial spasm associated with multiple sclerosis is uncertain. However, facial myokymia is usually self-limited and most patients recover in less than 12 months. Also, myokymia seems to respond well to the relapse treatment with corticosteroids or symptomatic treatment with gabapentin, carbamazepine, and botulinum toxin.^{1,14,15} Nevertheless, the hemifacial spasm may persist for longer periods and require multiple treatments, such as botulinum toxin.^{1,14}

In summary, this case illustrates an unusual presentation of multiple sclerosis and highlights the importance of awareness of possible multiple sclerosis in young adults with persistent facial myokymia, especially those with perioral involvement. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MM: First draft of the manuscript, conception and final approval.

FS;IF;MVB: Critical review and final approval.

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. Marin Collazo IV, Tobin WO. Facial Myokymia and Hemifacial Spasm in Multiple Sclerosis: A Descriptive Study on Clinical Features and Treatment Outcomes. *Neurologist*. 2018;23:1-6. doi: 10.1097/NRL.000000000000163.
2. London F, Hadhoum N, Zéphir H, Vermersch P, Outterryck O. Continuous hemifacial myokymia as the revealing symptom of demyelinating disease of the CNS. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:10-11. doi: 10.1016/j.msard.2016.11.001.
3. Parr AC, Bashford J, Silber E. Facial myokymia as the presenting feature of multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2022;22:233-4. doi: 10.1136/practneurol-2021-003268.
4. Etemadifar M, Sabouri M, Zarepour M, Akhavan Sigari A, Salari M. Facial involvement in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;67:104110. doi: 10.1016/j.msard.2022.104110.
5. Ghosh R, Roy D, Dubey S, Das S, Benito-León J. Movement Disorders in Multiple Sclerosis: An Update. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2022;12:14. doi: 10.5334/tohm.671.
6. Sharma RR, Mathad NV, Joshi DN, Mazarelo TB, Vaidya MM. Persistent facial myokymia: a rare pathognomic physical sign of intrinsic brain-stem lesions: report of 2 cases and review of literature. *J Postgrad Med*. 1992;38:37-40, 40A-40B.
7. Jacobs L, Kaba S, Pullicino P. The lesion causing continuous facial myokymia in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1994;51:1115-9. doi: 10.1001/archneur.1994.00540230053012.
8. Palasí A, Martínez-Sánchez N, Bau L, Campdelacreu J. Unilateral eyelid myokymia as a form of presentation of multiple sclerosis. *Neurologia*. 2013;28:187-9. doi: 10.1016/j.nrl.2011.09.010.
9. Hertz R, Espinosa J, Lucerna A, Stranges D. Multiple Sclerosis Presenting with Facial Twitching (Myokymia and Hemifacial Spasms). *Case Rep Neurol Med*. 2017;2017:7180560. doi: 10.1155/2017/7180560.
10. Dupeyron A, Chaury F, Guiraud-Chaumeil C, Tranchant C. Hémicontracture et myokimies faciales continues révélatrices d'une sclérose en plaques. *Rev Neurol*. 2001;157:315-7.
11. Clay JL, Villamar MF. Continuous facial myokymia in multiple sclerosis. *Clin Case Rep*. 2020;8:2326-7. doi: 10.1002/ccr3.3135.
12. Salavisa M, Serrazina F, Pires P, Correia AS. Teaching Video NeuroImages: Infratentorial Multiple Sclerosis Relapse Presenting as Continuous Hemifacial Myokymia. *Neurology*. 2021;97:e111-2. doi: 10.1212/WNL.00000000000012052.
13. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:239-45. doi: 10.1097/00019052-200206000-00003.
14. Sedano MJ, Trejo JM, Macarrón JL, Polo JM, Berciano J, Calleja J. Continuous facial myokymia in multiple sclerosis: treatment with botulinum toxin. *Eur Neurol*. 2000;43:137-40. doi: 10.1159/000008152.
15. Habek M, Adamec I, Gabelic T, Brinar VV. Treatment of facial myokymia in multiple sclerosis with botulinum toxin. *Acta Neurol Belg*. 2012;112:423-4. doi: 10.1007/s13760-012-0092-3.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

A Look into Familial Hemiplegic Migraine

A Imagem de uma Enxaqueca Hemiplégica Familiar

José Sá Silva^{1,*}, **Vasco Sousa Abreu**¹, **Diogo Costa**², **João Pedro Filipe**¹
 1-Serviço de Neurorradiologia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
 2-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/220058/2022>

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 4, outubro-dezembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;
 Hemiplegia;
 Magnetic Resonance Imaging;
 Migraine with Aura;
 Mutation.

Palavras-chave:

Criança;
 Enxaqueca com Aura;
 Hemiplegia;
 Mutação;
 Ressonância Magnética.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

José Sá Silva
 Largo do Prof. Abel Salazar,
 4099-001 Porto, Portugal
jose.msas.silva@gmail.com

Recebido / Received: 2022-09-24

Aceite / Accepted: 2023-01-14

Publicado / Published: 2023-03-09

We present an 8-year-old girl, with family history of familial hemiplegic migraine (FHM) type 2, with confirmed *ATP1A2* mutation in the mother. She had a previous episode of headache with associated motor deficit, but the remainder of her prior medical history was unremarkable.

She presented to the emergency department with a history of fever and left unilateral headache, accompanied by right-sided weakness and speech disturbances with progressive worsening for two days.

At admission, neurological examination revealed mild hemiparesis and moderate motor and sensory aphasia, as well as an attention deficit.

Analytical study and lumbar puncture were normal. Electroencephalography revealed slow activity in the left hemisphere.

Magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse cortical swelling and T2/FLAIR hyperintensity in the left hemisphere. Areas of restricted diffusion were identified in the left postcentral cortex and in the subcortical white matter of the left temporal lobe. Contrast enhanced imaging, angiographic or perfusion studies were not performed.

A presumptive diagnosis of a severe FHM attack was established and treatment was initiated with 100 mg of methylprednisolone for five days. The symptoms progressively resolved within a week after the start of treatment, but the aphasia had not resolved completely at the time of discharge. Migraine prophylaxis with 25 mg of lamotrigine daily was initiated.

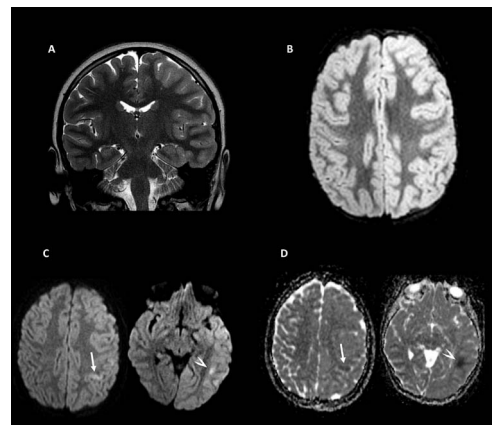


Figure 1. Cerebral MRI during migraine attack: (A) coronal T2-weighted and (B) axial T2 FLAIR images showing diffuse cortical swelling and hyperintensity in the whole left hemisphere; (C) Diffusion weighted imaging with (D) ADC map confirming restricted diffusion in the postcentral cortex (arrows) and subcortical white matter of the temporal lobe (arrowheads).

A follow-up MRI nine months later revealed a normal exam, with complete resolution of all the previous findings. By this time her neurological exam was also normal, with complete resolution of all clinical findings.

Genetic testing confirmed mutation in *ATP1A2* gene in our patient.

Due to its rarity, imaging findings in FHM are not well established. Imaging studies between attacks are typically normal. Cortical swelling and T2/FLAIR hyperintensity are the most often described findings during attacks and are normally reversible.¹

Although ours and other published cases suggest that reversible restricted diffusion on MRI might occasionally occur in hemiplegic migraine attacks, the presence of restricted diffu-

sion as a definite characteristic of FHM is still at issue: reversible restricted diffusion has been reported, including in cases of children with pathogenic ATP1A2 variants,^{2,4} but cases with normal diffusivity or even increased diffusivity in the ADC maps are also described.⁵ In the absence of a permanent lesion in the follow-up exam, we disfavor the hypothesis of the restricted diffusion in our patient being due to infarction. Diffusivity anomalies in FHM may be related to perfusion changes during attacks,⁶ and vasospasm may also play a role here,⁵ but further investigation is needed. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

JSS: Conception and writing of the manuscript and preparation of the images.

VSA: Acquisition and interpretation of data for the work.

DC: Acquisition and interpretation of data for the work

JPF: Critical review with intellectual contribution.

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. Roth C, Ferbert A, Huegens-Penzel M, Siekmann R, Freilinger T. Multimodal imaging findings during severe attacks of familial hemiplegic migraine type 2. *J Neurol Sci.* 2018;392:22-27. doi: 10.1016/j.jns.2018.06.019.
2. Jacob A, Mahavish K, Bowden A, Smith ET, Enevoldson P, White RP. Imaging abnormalities in sporadic hemiplegic migraine on conventional MRI, diffusion and perfusion MRI and MRS. *Cephalalgia.* 2006;26:1004-9. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01131.x.
3. Huang D, Liu M, Wang H, Zhang B, Zhao D, Ling W, et al. De novo ATP1A2 variants in two Chinese children with alternating hemiplegia of childhood upgraded the gene-disease relationship and variant classification: a case report. *BMC Med Genomics.* 2021;14:95. doi: 10.1186/s12920-021-00947-6.
4. Kornbluh AB, Chung MG. Teaching NeuroImages: Transient cytotoxic edema in a child with a novel ATP1A2 mutation. *Neurology.* 2020;95:e1441-2. doi: 10.1212/WNL.0000000000010103.
5. Bosemani T, Burton VJ, Felling RJ, Leigh R, Oakley C, et al. Pediatric hemiplegic migraine: role of multiple MRI techniques in evaluation of reversible hypoperfusion. *Cephalalgia.* 2014;34:311-5. doi: 10.1177/0333102413509432.
6. Mourand I, Menjot de Champfleury N, Carra-Dallière C, Le Bars E, Roubertie A, Bonafé A, et al. Perfusion-weighted MR imaging in persistent hemiplegic migraine. *Neuroradiology.* 2012;54:255-60. doi: 10.1007/s00234-011-0946-z.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Is it Guillain-Barré Syndrome with Extense Leptomenigeal Enhancement?

Será uma Síndrome Guillain-Barré com Realce Leptomeníngeo Extenso?

Terese Botelho^{1,*}, Marta Oliveira Martins¹, Joana Pinto², Filipe Palavra^{1,3,4}

1-Center for Child Development - Neuropediatrics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Medical Imaging Department - Neuroradiology Unit, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Laboratory of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Clinical Academic Center of Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/220064/2022>

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 4, outubro-dezembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Guillain-Barre Syndrome/
diagnostic imaging;
Infant;
Magnetic Resonance Imaging.

Palavras-chave:

Lactente;
Ressonância Magnética;
Síndrome de Guillain-Barre/
diagnóstico por imagem.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Terese Botelho
R. Dr. Afonso Romão,
3000-602 Coimbra, Portugal
teresaabotelho@gmail.com

Recebido / Received: 2022-10-24

Aceite / Accepted: 2023-02-24

Publicado / Published: 2023-03-09

Guillain-Barré syndrome (GBS), an acute immune-mediated polyneuropathy characterized by progressive ascending weakness and areflexia,¹ occurs in both adult and pediatric populations, but is uncommon in children less than two years of age.¹ Cerebrospinal fluid with albuminocytological dissociation is a typical feature in GBS, and also a root enhancement may be seen on spinal cord images, obtained by magnetic resonance imaging (MRI).²

We report a case of a 5-months-old healthy infant, admitted to the Emergency Department in 2018, with decreased spontaneous movements of lower limbs, particularly in the left one, with less than 24 hours of evolution. Four days before, she had had a fever, associated with cough and rhinorrhea, without any causal agent having been identified (syncytial respiratory virus, influenza and adenovirus were tested), in a previous observation carried out in another hospital. Clinical examination showed a left lower limb paralysis, without pain on mobilization or inflammatory signs, and myotatic hyporeflexia in both lower limbs, being even more marked on the left. Based on the hypothesis of post-infectious radiculitis, a 1.5 Tesla MRI was performed under sedation (using a low dose of intravenous propofol and dexmedetomidine, maintaining spontaneous breathing), which showed diffuse leptomenigeal enhancement involving the entire height of the cord, surpassing the posterior fossa superiorly, until the cauda equina roots,

which were thickened and enhancing after gadolinium administration (Figs. 1 and 2). Lumbar

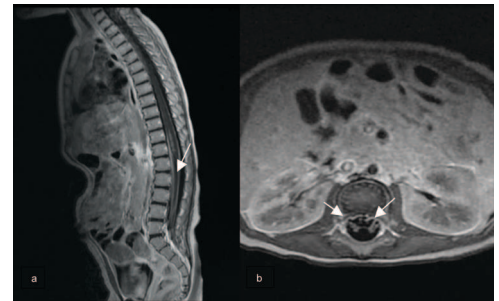


Figure 1 (a,b). Axial and sagittal contrast-enhanced T1-weighted show marked enhancement of the cauda equina nerve roots (arrows).

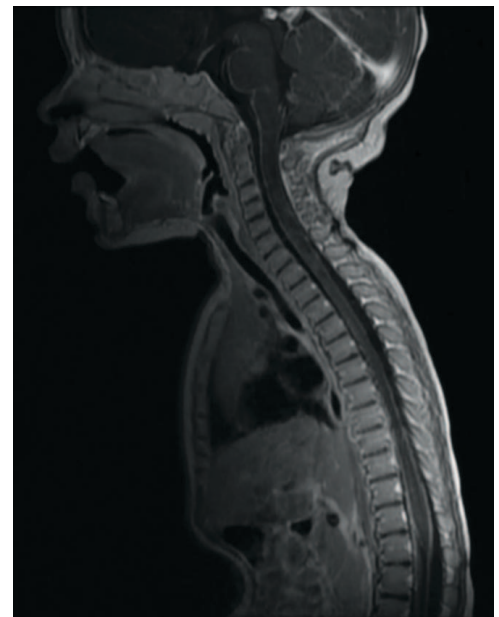


Figure 2. Sagittal contrast-enhanced T1-weighted shows intense leptomenigeal enhancement involving the spine and the posterior fossa structures

puncture was performed, identifying albuminocytological dissociation (proteins: 81.9 mg/dL [12.0-60.0]; rare cells) and anti-ganglioside antibodies were not detected in a blood sample. No microorganisms were detected in blood and cerebrospinal fluid cultures, and no agent was identified using molecular techniques. Treatment with intravenous immunoglobulin was prescribed over 4 days (0.4 mg/kg/day), with marked functional improvement. At discharge, spontaneous movements of the lower limbs were seen, but still asymmetrical (being more limited on the left), and normal deep tendon reflexes were elicited. She started a rehabilitation program and, 4 months later, was completely recovered without any neurological focal deficits. In this period, considering the clinical improvement observed and the fact that she was a 5-month-old infant, it was decided not to perform a neurophysiological study by electroneuromyography.

This case is suspicious to correspond to a diagnosis of GBS at an unusual age and with an atypical presentation, with asymmetrical involvement of the lower limbs. Cauda equina root enhancement has been described on spinal MRI,³ but a diffuse leptomeningeal involvement is extremely rare. There is no consistent relationship between this finding and the age of the child, but this association in an infant is interesting (it is not known whether it could be the result of immune immaturity or not). ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

TB: Conception, writing and final approval.
 MOM: Conception and final approval.
 JP: Images preparation and final approval.
 FP: Conception, critical review with intellectual contribution and final approval.

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. Bloch SA, Akhavan M, Avarello J. Weakness and the inability to ambulate in a 14-month-old female: a case report and concise review of Guillain-Barre Syndrome. *Case Rep Emerg Med.* 2013;2013:1-5. doi:10.1155/2013/953612
2. Goldman N, Cuvellier J-C, Soto-Ares G, Vallee L. A post cytomegalovirus Guillain-Barre syndrome, with atypical presentation, associated with arachnoiditis in a 10-month-old girl. *Neurol Neurosurg.* 2018;1:1-2. doi:10.15761/NNS.1000108
3. Yikilmaz A, Doganay S, Gumus H, Per H, Kumandas S, Coskun A. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barre syndrome. *Child's Nerv Syst.* 2010;26:1103-8. doi:10.1007/s00381-010-1197-8

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

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

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

Copyright

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

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

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

Auto-Arquivo

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

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

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

Privacidade e Consentimento Informado

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

Permissões

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

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

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

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

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

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

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

Resultados de ensaios clínicos

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

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

Registo de ensaios clínicos

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

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

Disponibilização dos dados

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

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

Sugere-se formulações para a referida declaração:

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

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

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

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

Submissão dos Trabalhos

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

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar se 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;

- Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- Imagens em Neurologia;
- Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;
- Perspectivas;
- Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

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

II. Autores e afiliações

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

III. Financiamento

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

IV. Autor Correspondente

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

V. Resumo e Keywords

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

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

VI. Resumo Estruturado

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

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

Prémios e Apresentações prévias

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

Texto

Artigos Originais

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

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

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

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

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusion

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

Artigos de Revisão Narrativa

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

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

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

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

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

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

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

Caso Clínico

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

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

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

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

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

Editoriais

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

Cartas ao Editor

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

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

Imagens em Neurologia

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

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

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

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

Perspectiva

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

Guidelines

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

Referências**1. Citação no texto**

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

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

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

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

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

II. Formato

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

III. Estilo de referência

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

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

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

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

- Com mais de 6 autores

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

Referência de livro:

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

Referência de capítulo de livro:

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

Referências Web:

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

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

Notas de Rodapé

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

Agradecimentos (facultativo)

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

Abreviaturas

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

Unidades de Medida

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

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

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

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

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

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

Tabelas e Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

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

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

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

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

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

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

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

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

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

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

Ficheiros Multimédia

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

Anexos/ Apêndices

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

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

Estilo

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

Última revisão 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.

Critérios de Autoria e Formulário de Autoria

Como referido nos *Requirements* do ICMJE, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo necessário especificar, em carta de apresentação, o contributo de cada autor para o trabalho.

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, em baixo indicados e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores. Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito, deverão ser reconhecidos na secção de Agradecimentos, especificando o seu contributo.

Cada manuscrito deve ter um "autor correspondente" convenientemente identificado desde a fase inicial de submissão do artigo. Porém, todos os autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos.

Autores são aqueles que:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo,
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho.

Além de ser responsável pelas partes do trabalho que tenha feito, um autor deve ser capaz de identificar quais dos co-autores foram responsáveis pelas outras partes específicas do trabalho.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria, mas justificam a inclusão na secção "Agradecimentos".

Qualquer alteração na autoria após a submissão deve ser aprovada por escrito por todos os autores.

Não serão consentidas alterações à autoria ou à ordem dos autores após aceitação do manuscrito para publicação.

Se um *medical writer* esteve envolvido na redacção do manuscrito, é ne-

cessária uma declaração assinada pelo autor correspondente com indicação do nome e se houve o financiamento dessa pessoa. Esta informação deve ser acrescentada na secção “Agradecimentos”. A revista SINAPSE exige uma declaração assinada pelo *medical writer* indicando em que este dá permissão para ser nomeado na secção “Agradecimentos”.

Papel do Autor Correspondente

O autor correspondente funcionará em nome de todos os co-autores como o correspondente preferencial com a equipa editorial durante o processo de submissão e revisão.

O autor correspondente é responsável, em nome de todos os co-autores, pela comunicação com a SINAPSE durante a submissão, fase de *peer review* e processo de publicação. Também é responsável por assegurar todos os requisitos administrativos da SINAPSE (fornecimento de detalhes de autoria; aprovação da comissão de ética; formulários de conflitos de interesse; consentimento informado).

Consentimento dos Doentes

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas ou em exames imagiológicos, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam a identificação inequívoca dos participantes na investigação/artigo ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes.

Os estudos envolvendo doentes ou voluntários precisam de aprovação da comissão de ética e consentimento informado dos participantes. Estes devem ser documentados no artigo.

As barras “blackout” ou dispositivos similares não anonimizam doentes em imagens clínicas: é necessário o apropriado consentimento.

Submissão e Publicação Duplicadas

A SINAPSE não aceita material previamente publicado em forma impressa ou eletrónica, ou manuscritos em consideração simultânea noutra revista.

A SINAPSE endossa as políticas do ICMJE em relação à duplicação de publicações: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>.

Política de Plágio

Seja intencional ou não, o plágio é uma violação grave. Definimos plágio como reprodução de outro trabalho com pelo menos 25% de similaridade e sem citação. Se for encontrada evidência de plágio antes ou depois da aceitação do artigo ou após a sua publicação, será dada ao autor uma oportunidade de refutação. Se os argumentos não forem considerados satisfatórios, o manuscrito será retratado e o autor sancionado pela publicação de trabalhos por um período a ser determinado pelo Editor-Chefe. O Editor-Chefe poderá ainda decidir informar as instituições de afiliação profissional dos autores acerca do sucedido.

Publicação Fast-Track

Um sistema *fast-track* está disponível para manuscritos urgentes e importantes que atendam aos requisitos da SINAPSE para revisão rápida e publicação.

Os autores podem solicitar a publicação rápida através do processo de submissão de manuscritos, indicando claramente a razão por que o seu manuscrito deve ser considerado para revisão acelerada e publicação. O Editor-Chefe, com apoio dos Editores Associados ou Conselho Editorial, decidirá se o manuscrito é adequado para publicação rápida e comunicará a sua decisão dentro de 48 horas ao autor correspondente. Se o Editor-Chefe achar o manuscrito inadequado para publicação rápida, o manuscrito pode ser proposto para o processo normal de revisão, ou os autores podem retirar a sua submissão. A decisão editorial sobre manuscritos aceites para revisão rápida será feita dentro de cinco dias úteis.

Se o manuscrito for aceite para publicação, a SINAPSE terá como objectivo publicá-lo electronicamente em 16 dias.

Revisão por Pares

Todos os artigos de investigação, e a maioria das outras tipologias de artigos, publicadas na SINAPSE passam por uma revisão por pares. Os revisores são obrigados a respeitar a confidencialidade do processo de revisão pelos pares e não revelar detalhes de um manuscrito ou sua revisão, durante ou após o processo de revisão por pares. Se os revisores desejam envolver um colega no processo de revisão, devem primeiro obter permissão do Editor.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade, clareza e originalidade da investigação e seu significado para nossos leitores. Os manuscritos devem ser escritos num estilo claro, conciso, directo. O manuscrito não pode ter sido publicado, no todo ou em parte, nem submetido para publicação noutra lugar.

Todos os manuscritos enviados são inicialmente avaliados pelo Editor-Chefe e podem ser rejeitados nesta fase, sem serem enviados para revisão por pares. A decisão de aceitação ou rejeição final recai sobre o Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

A SINAPSE segue uma rigorosa revisão cega por pares. A SINAPSE enviará os manuscritos para revisores externos seleccionados de uma base de dados pré-existente, ou convidará novos revisores para o efeito.

Todos os manuscritos que não cumpram as instruções aos autores podem ser rejeitados antes de serem revistos. A aceitação final é da responsabilidade do Editor-Chefe.

As cartas ao Editor ou os Editoriais serão avaliadas pelo Conselho Editorial, mas também poderão ser solicitadas revisões externas.

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

- A) Aceite sem alterações
- B) Aceite, mas dependendo de pequenas revisões
- C) Reavaliar após grandes alterações
- D) Rejeitado

Após a receção do manuscrito, se estiver de acordo com as instruções aos autores e cumprir a política editorial, o Editor-Chefe ou Editor Associado por este incumbido de fazer a gestão do processo de revisão enviam o manuscrito para pelo menos dois revisores.

Dentro de 15 dias, o revisor deve responder ao Editor-Chefe ou Editor Associado, indicando os seus comentários sobre o manuscrito sujeito a revisão e sugestão de aceitação, revisão ou rejeição do trabalho. Dentro de 10 dias, o Editor-Chefe tomará uma decisão que poderá ser: aceitar o manuscrito sem modificações; enviar os comentários dos revisores aos autores de acordo com o estabelecido, para que estes possam rever o artigo; rejeição.

Quando são propostas alterações ao texto inicial os autores têm 15 dias (período que pode ser estendido a pedido dos autores) para apresentar uma nova versão revista do manuscrito, incorporando os comentários editoriais e dos revisores. Têm de responder a todas as perguntas e enviar também uma versão revista do manuscrito, com as emendas inseridas destacadas com uma cor diferente.

O Editor-Chefe tem 10 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar a nova versão, ou encaminhá-la para uma nova apreciação por um ou mais revisores.

Qualquer decisão do Editor-Chefe será sempre comunicada ao Autor Correspondente.

Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurarem a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores.

Custos de Publicação

Não haverá custos de publicação (não tem taxas de submissão nem de publicação das imagens a cores, que poderão ser publicadas a preto e branco na versão impressa da revista e a cores na versão eletrónica).

Provas Tipográficas

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

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

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

Erratas

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

Retratações

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

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

Patrocínios

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

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

Última revisão: Junho 2019

Órgão oficial de:

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

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

Aims and Scope / Editorial Policy

em www.sinapse.pt/normas-de-publicacao

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)

EMBASE.com (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexrmp.com