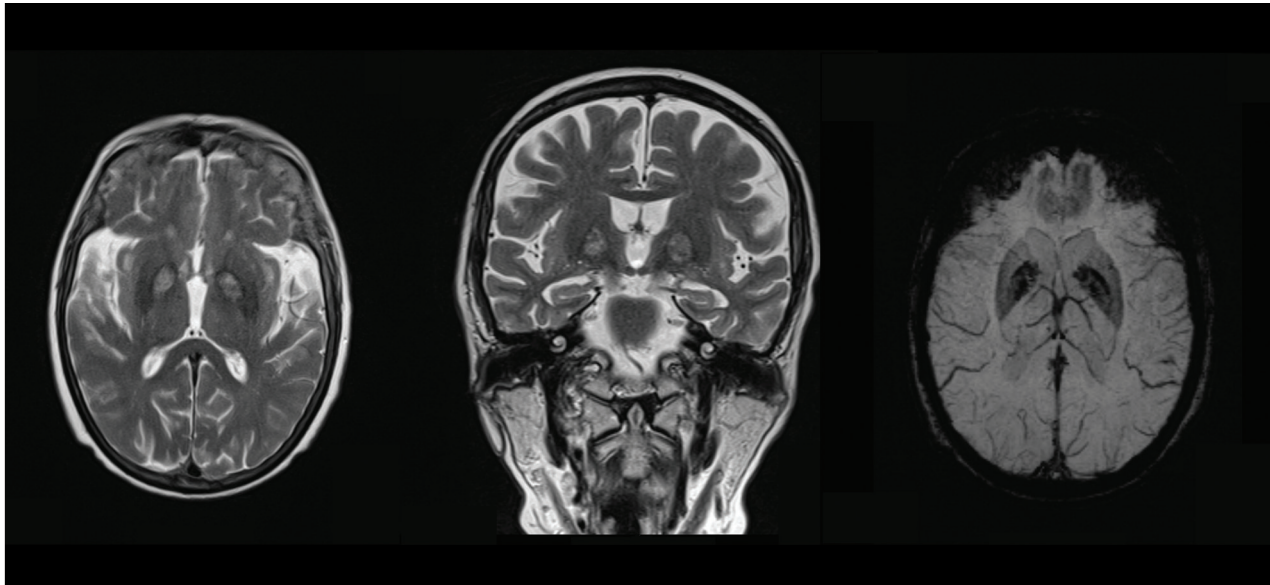


Sinapse®

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

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



Editorial

Artificial Intelligence and Pediatric Neurology

Artigo Original/Original Article

IMPRESS: Impact of Baseline Depression in Multiple Sclerosis Patients Starting Treatment with Interferon β -1a

Casos Clínicos/Case Reports

Neurolinfomatose Bilateral do Ângulo Ponto-Cerebeloso

King-Denborough Syndrome: Report of a Family

Imagens em Neurologia/Images in Neurology

Atypical Parkinsonism with Eye-of-the-Tiger Sign

Eagle's Syndrome: Imaging Diagnosis

A Rare Case of Thyroid Gland Transient Hypoperfusion After Penetrating Cervical Trauma

Gastric Cancer Initially Presenting as Paraparesis

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 137 **Artificial Intelligence and Pediatric Neurology**
Inteligência Artificial e Neurologia Pediátrica
Christian Korff

Artigo Original/Original Article

- 141 **IMPRESS: Impact of Baseline Depression in Multiple Sclerosis Patients Starting Treatment with Interferon β -1a**
IMPRESS: Impacto da Depressão de Base em Doentes com Esclerose Múltipla que Iniciaram Tratamento com Interferão β -1a
António Salgado, Ângela Silva, Ernestina Santos, Catarina Flores, Rita Lau

Casos Clínicos/Case Reports

- 151 **Neurolymphomatose Bilateral do Ângulo Ponto-Cerebeloso**
Bilateral Neurolymphomatosis of the Cerebellopontine Angle
Carolina Q Azoia, Ana João Marques, André Costa, Ricardo Taipa, Luis Rocha
- 157 **King-Denborough Syndrome: Report of a Family**
Síndrome de King-Denborough: Relato de uma Família
João Vasco, Eulália Viveiros, Paula Pires

Imagens em Neurologia/Images in Neurology

- 161 **Atypical Parkinsonism with Eye-of-the-Tiger Sign**
Parkinsonismo Atípico com o Sinal dos Olhos-de-Tigre
Rita Machado, Inês Carvalho, João Lemos, Fradique Moreira
- 163 **Eagle's Syndrome: Imaging Diagnosis**
Síndrome de Eagle: Diagnóstico por Imagem
Sara Oliveira Araújo, Mayara Oliveira da Silva, Márcio Luís Duarte
- 165 **A Rare Case of Thyroid Gland Transient Hypoperfusion After Penetrating Cervical Trauma**
Um Caso Raro de Hipoperfusão Transitória da Glândula Tireoide Após Trauma Cervical Penetrante
Leonardo Furtado Freitas, Brian Bitar, Raquel DelCarpio, Jean-Pierre Pelage
- 167 **Gastric Cancer Initially Presenting as Paraparesis**
Cancro Gástrico Revelado por Paraparésia
Daniela Antunes, Carla M Pinto

- 169 **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, nº 79-2º andar-sala 9
4450-044 Matosinhos, Portugal

Tm.: +351 933 205 202

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

Design / Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagens retiradas do artigo “Atypical Parkinsonism with Eye-of-the-Tiger Sign”

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

Artificial Intelligence and Pediatric Neurology

Inteligência Artificial e Neurologia Pediátrica

 Christian Korff ^{1,2,*}

1-Neuropediatrics Unit, Department of Pediatrics, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Switzerland

2-Faculty of Medicine, Genève University, Genève, Switzerland

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/230064/2023>

The ultra-fast development of artificial intelligence (AI), and the immensity of hope and fear it generates, is fascinating. To illustrate the announced revolution related to the most recent advances in the domain, UNO's Secretary General António Guterres published a warning statement highlighting the need for urgent regulation of AI tools and put specific emphasis on its use in the military domain. Similarly, in a common tribune, the creators of some of the most recent AI tools themselves raised concerns about their future development and use.

On a more modest level, that of our humble clinical environment, it is long acquired that AI will help assisting numerous important diagnosis and patient management procedures. To name a few, these include large-scale data analysis and comparison for early imaging diagnosis and prognosis, medical summary writing based on data extraction from patient electronic files, and long-term EEG seizure or spike detection, for example.

Similarly, many researchers have already integrated the use of various forms of AI in their academic activities. These include writing summaries of available knowledge on a specific field, text editing, graphic presentation of large datasets, or generation of research projects ideas, among many more. Concrete results may emerge in clinical practice very soon. Interesting research projects use AI platforms in the aim of repurposing existing drugs to better treat certain rare diseases due to specific gene variants, for example.

As a consequence, many hospitals and academic institutions have started to propose teaching sessions dedicated to AI-related challenges in their medical study program (while nevertheless highlighting the need for strict and continuously updated usage regulations).

One interesting question that arises is how patients themselves will interact with conversational robots (chatboxes), and how this usage will affect their medical care and their relationship with caregivers. Will patients and families be able to understand and reprocess the information given by chatboxes without our additional explanations, without our personal advice and sympathy...? The question is open...

As impressive as is the generation in just a few seconds of a 500-word answer to a quite complex question, we all need to remember that the mechanism used by chatboxes to generate these paragraphs is far from being «intelligent» in the sense we usually understand it for human beings... Chatboxes «just» propose average sequences of words grouped according to their frequency of association in the sources used. Major weaknesses of this «statistical» approach include the lack of ponderation of the information found, and the absence of source citation, that may prevent correct interpretation and replacement in the personal context of a given patient by non-experts.

To illustrate these limits, here are 3 examples of answers to medical questions given by the ChatGPT free testing system called Playground (<https://platform.openai.com/>, version GPT-3.5-turbo-16k, answer voluntarily limited to 500 words by the author of the questions). These are followed by personal comments.

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Editorial, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;
Artificial Intelligence;
Neurology.

Palavras-chave:

Criança;
Inteligência Artificial;
Neurologia.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Christian Korff
Hôpitaux Universitaires de Genève
6 Rue Willy-Donzé,
CH-1211 Genève 14, Suisse
christian.korff@hcuge.ch

Recebido / Received: 2023-09-26

Aceite / Accepted: 2023-09-28

Publicado / Published: 2023-10-18

Q1: How do you treat absence seizures?

«Absence seizures, also known as petit mal seizures, are a type of generalized epilepsy seizure characterized by brief episodes of impaired consciousness without convulsions or major motor symptoms. Here are some common treatment approaches for absence seizures:

1. Antiepileptic medications: The first-line treatment for absence seizures is typically antiepileptic medications. The most commonly prescribed medications include ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine. These medications help regulate abnormal electrical activity in the brain, reducing or eliminating absence seizures. The choice of medication will depend on factors such as the individual's age, coexisting medical conditions, and potential side effects.

2. Lifestyle modifications: Certain lifestyle modifications can help manage absence seizures. Good sleep hygiene, regular sleep patterns, and adequate sleep duration are important as sleep deprivation can trigger seizures. Stress reduction techniques, including relaxation exercises and mindfulness, may also be helpful in some cases.

3. Ketogenic diet: In some cases, a ketogenic diet may be considered for the treatment of absence seizures. This high-fat, low-carbohydrate diet has been shown to be effective in reducing seizure activity in some individuals with epilepsy, including absence seizures. It is typically implemented under the guidance of a registered dietitian or medical professional experienced in ketogenic diets.

4. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy: VNS therapy involves implanting a small device that stimulates the vagus nerve in the neck. It is an adjunctive treatment option that may be considered for individuals with drug-resistant absence seizures who are not eligible for surgery. VNS therapy has shown to reduce seizure frequency in some patients.

5. Other therapies: In cases where medication and other conventional treatments do not effectively control absence seizures, other interventions like responsive neurostimulation (RNS) or epilepsy surgery may be considered. However, these options are typically reserved for individuals with drug-resistant seizures and require evaluation and discussion with an epilepsy specialist.»

Personal comment: Although this answer includes some relevant points, lots of important aspects are lacking. The definition of absences is quite vague, there is no mention of their specific EEG correlate, the typical age of onset is not

specified, The ILAE classification proposal and its subcategories of absences is not cited. Most sentences are very general, others do not apply at all to typical absences («epilepsy surgery may be considered... »!).

Q2: Which investigations are indicated in a 3-year-old girl with absence seizures?

«In a 3-year-old girl with absence seizures, a comprehensive evaluation would typically involve several investigations to diagnose and understand the underlying cause of the seizures. Here are some commonly indicated investigations:

1. Electroencephalogram (EEG): An EEG is essential for the diagnosis and classification of absence seizures. It helps record and analyze the brain's electrical activity, allowing for the identification of characteristic patterns associated with absence seizures, such as generalized 3 Hz spike-and-wave discharges.

2. Medical history and physical examination: A detailed medical history helps capture the frequency, duration, and characteristics of the absence seizures. A thorough physical examination is necessary to check for any neurological abnormalities or other signs that might be associated with the seizures or underlying conditions.

3. Genetic testing: Genetic testing may be recommended to identify any specific gene mutations or genetic abnormalities associated with absence seizures or related epilepsy syndromes. This investigation can help determine if there are any specific genetic factors influencing the seizures and guide treatment decisions or family counseling.

4. Blood tests: Routine blood tests may be conducted to assess general health, rule out any metabolic or electrolyte imbalances, and identify any underlying conditions associated with seizures. These blood tests may include a complete blood count, metabolic panels, liver and kidney function tests, and screening for genetic or metabolic disorders.

5. Imaging studies: While imaging studies are not typically considered for the routine evaluation of absence seizures, there may be certain cases where they are deemed necessary. Imaging studies, such as a brain MRI or CT scan, may be recommended if there are specific concerns about structural abnormalities or brain lesions that could be contributing to the seizures.

It is crucial to consult with a pediatric neurologist or epileptologist who specializes in evaluating and managing

ing seizures in children. They can guide the appropriate investigations based on the individual case and provide personalized care for the child with absence seizures. »

Comment: The order in which these various points are given should be slightly different. Patient history and examination come always first! The EEG paragraph is correct, but no mention is made of the easy way to trigger absence seizures with hyperventilation. Bullet points 3-5 are too general to be useful. Most importantly, no mention is made of the early-age of onset (<4 years) of absences in this specific patient, which could suggest the need of a lumbar puncture to search for a GLUT1-deficiency syndrome, which is potentially treatable with a ketogenic diet...

Q3a: Is valproic acid indicated in juvenile myoclonic epilepsy?

«Yes, valproic acid (VPA) is commonly indicated and considered a first-line treatment option for juvenile myoclonic epilepsy (JME). JME is a specific epilepsy syndrome characterized by the presence of myoclonic jerks, generalized tonic-clonic seizures (*grand mal* seizures), and absence seizures.

Valproic acid has been shown to be effective in controlling the different seizure types associated with JME, including myoclonic jerks and generalized seizures. It works by stabilizing neuronal activity and inhibiting the spread of abnormal electrical discharges in the brain.

Q3b: Is valproic acid indicated in a 15-year-old girl with juvenile myoclonic epilepsy?

«Yes, valproic acid (VPA) is commonly indicated in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy (JME) in adolescents, including a 15-year-old girl. Valproic acid is considered a first-line treatment choice for JME due to its effectiveness in controlling different seizure types associated with the syndrome, including myoclonic jerks, generalized tonic-clonic seizures, and absence seizures. Considering the age of the patient, valproic acid is often a preferred option as it has a broad spectrum of action and can effectively target and control the various seizure types seen in JME. It is important to have a discussion with a pediatric neurologist or epilepsy specialist, as they can assess the individual's specific characteristics, medical history, and potential side effects of the medication.»

Q3c: How about teratogenicity?

«Valproic acid (VPA) is known to have a higher risk

of teratogenicity compared to many other antiepileptic drugs. Teratogenicity refers to the potential to cause congenital malformations or developmental issues in the fetus if taken during pregnancy. Exposure to valproic acid during pregnancy has been associated with an increased risk of major congenital malformations, such as neural tube defects (e.g., *spina bifida*), craniofacial abnormalities, heart defects, and developmental delays. The risk appears to be dose-dependent, with higher doses associated with a higher risk of teratogenic effects. Due to this higher risk of teratogenicity, it is important to carefully consider the risks and benefits of using valproic acid in women of childbearing age, including 15-year-old girls, especially if there is a possibility of pregnancy. This decision should be made in consultation with a neurologist or epileptologist who specializes in epilepsy management, taking into account factors such as the individual's seizure control, overall health, and the availability of alternative treatment options. If valproic acid is deemed necessary, it is crucial to use effective contraception methods to prevent pregnancy while taking the medication. However, if the patient is already pregnant or planning to become pregnant, alternative treatment options with lower teratogenic potential may be preferred, and a thorough discussion should take place with healthcare providers to ensure the safest course of action for both the patient and the potential fetus.

Ultimately, the decision regarding the use of valproic acid should be based on an individualized assessment of the risks and benefits in each specific case, with careful consideration of the potential teratogenic effects and the patient's reproductive plans. »

Comment: This interesting «dialogue» illustrates the importance of the formulation of the question. Patients unaware of the potential teratogenic effects of valproate are at risk of staying ignorant of this crucial point if they're satisfied with the answer to Q3a...

Incomplete information, simplistic and general statements, errors... Although of definite interest, chatboxes will need to be improved to be really useful in our clinical practice. Google research is currently developing a new tool called Med-PALM 2. This tool, designed to be specifically adapted to the medical world, demonstrated impressive capacities to answer medical-exam style questions, but still needs to be evaluated in real-life. (Singhal K et al, <https://sites.research.google/med-palm/>, 2023)

To conclude, here's how playground answers when asked: **How do you foresee the role of AI in pediatric neurology?**

«Artificial intelligence (AI) has the potential to revolutionize many aspects of pediatric neurology. Here are a few ways in which AI could play a role:

1. **Diagnosis and early detection:** AI algorithms can analyze large datasets of patient records, brain imaging scans, genetic information, and other relevant data to aid in early detection and diagnosis of neurological disorders in children. This can lead to timely interventions and better outcomes.

2. **Personalized treatment plans:** AI can help develop personalized treatment plans by considering various factors such as a child's health history, genetic makeup, and response to previous therapies. By analyzing vast amounts of data, AI algorithms can suggest tailored treatment options for specific neurological conditions, enabling more effective treatment strategies.

3. **Decision support systems:** Pediatric neurologists often face complex decision-making scenarios where AI can provide valuable support. AI algorithms can help analyze medical literature, clinical guidelines, and patient data to assist doctors in making informed decisions about treatment options, medication dosages, and potential complications.

4. **Monitoring and prognosis:** AI can aid in monitoring patients with neurological disorders by processing real-time data from wearable devices, sensors, and other monitoring systems. By continuously analyzing the data, AI algorithms can detect patterns, predict disease progression, and enable early intervention.

5. **Rehabilitation.»**

All of this is true. But once again... Nothing more than non-specific, superficial and overly simplistic sen-

tences, aren't they?

While some fear that certain medical professions will rapidly disappear and be replaced by AI-driven robots, I believe that in our field of Pediatric Neurology, a personalized «human look», a long-term trustful relationship, regular and open discussions with patients will undoubtedly remain at the forefront of care in the near future. Just like patients, and like what happened with the development of Internet in its early years, we will nevertheless need to keep on learning how to use these new tools properly with our patients. Just like in any dialogue, we will need to understand that the answers given by chatboxes will largely depend on the way the question is asked... Importantly, AI tools including chatboxes will need to go through strict validation processes before they can be considered as usable in clinical practice. Some of the previously mentioned fears may be justified, time may tell. Our field of Pediatric Neurology is however so deeply characterized by repeated storytelling; active, attentive, often doubtful and subjective, but experienced human ear and eye evaluation; non-verbal language interpretation; direct observation; placement of information in a specific patient context... That increased active exchanges with our patients appear more than ever necessary to be able to make AI useful in the real world. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

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

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

Provenance and Peer Review: Commissioned; without external peer reviewed.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

IMPRESS: Impact of Baseline Depression in Multiple Sclerosis Patients Starting Treatment with Interferon β -1a**IMPRESS: Impacto da Depressão de Base em Doentes com Esclerose Múltipla que Iniciaram Tratamento com Interferão β -1a**

 António Salgado ¹,  Ângela Silva ²,  Ernestina Santos ³,  Catarina Flores ^{4,*},  Rita Lau ⁴

1-Neurology Department / Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

2-Neurology Department / Hospital Da Senhora Da Oliveira, Guimarães, Portugal

3-Neurology Department / Centro Hospitalar Universitário do Porto - Hospital de Santo António, Porto, Portugal

4-Medical Department / Biogen Portugal, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/230009/2023>

Abstract

Introduction: Some studies suggest an association between interferon beta (IFN β) therapies and the development of depression symptoms in multiple sclerosis (MS). This study aimed to evaluate the impact of baseline depression (BLD) on depression score variation at 24 months (m) in MS patients starting treatment with IFN β -1a.

Methods: Multicenter, prospective, observational study in patients recently diagnosed with relapsing-remitting MS or clinically isolated syndrome, starting treatment with IFN β -1a intramuscular. The physician and the patient completed a questionnaire in each visit (baseline, 6, 12, 18 and 24 m) including demographic and clinical data, disability, depression, fatigue, balance, mental state, sleepiness and coping, compliance with MS treatment, treatment discontinuation, and adverse events.

Results: A total of 110 patients were included in the analysis, 20% with BLD. Both patient groups (with and without BLD) were similarly distributed concerning baseline demographic and clinical characteristics, except for EDSS, that was higher in patients with BLD (median EDSS of 1.25 \pm 1.75 vs 1.0 \pm 1.5; $p=0.047$). In BLD patients, only depression severity varied significantly over the five evaluations ($p=0.034$), with a marked decrease at 6 months. In patients without BLD, no significant variations were observed. BLD had a significant effect on variation in depression severity at 24 m ($p=0.0253$) and baseline fatigue was a good predictor for global fatigue over the study period ($p=0.0399$).

Conclusion: Despite its impact on MS patients, depression is frequently underdiagnosed and undertreated. IMPRESS results suggest that BLD and fatigue scores in MS patients influence score variations over the treatment period. Further research on depression and MS association may lead to better understanding of this relation.

Resumo

Introdução: Alguns estudos sugerem uma associação entre as terapias com interferão beta (IFN β) e o desenvolvimento de sintomas de depressão na esclerose múltipla (EM). Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da depressão basal (DB) na variação do score de depressão aos 24 meses (m) em doentes com EM a iniciar tratamento com IFN β -1a.

Métodos: Estudo observacional, prospetivo, multicêntrico em doentes com diag-

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Depression/etiology; Interferon beta-1a; Multiple Sclerosis/ complications; Multiple Sclerosis/drug therapy.

Palavras-chave:

Esclerose Múltipla/ complicações; Esclerose Múltipla/tratamento farmacológico; Interferão beta-1a.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Catarina Flores
Biogen Portugal
Av. Duque de Ávila, 141 -
7.º andar
1050-081 Lisboa, Portugal
catarina.flores@biogen.com

Recebido / Received: 2023-02-03

Aceite / Accepted: 2023-10-03

Publicado / Published: 2023-10-18

nóstico recente de EM surto-remissão ou síndrome clinicamente isolada, a iniciar tratamento com IFN β -1a por via intramuscular. O médico e o doente completaram um questionário em cada visita (*baseline*, 6, 12, 18 e 24 m), incluindo dados demográficos e clínicos, incapacidade, depressão, fadiga, equilíbrio, estado mental, sonolência e *coping*, adesão ao tratamento de EM, descontinuação do tratamento e eventos adversos.

Resultados: Foram incluídos 110 doentes na análise, 20% com DB. Os grupos de doentes (com e sem DB) foram distribuídos de forma semelhante relativamente a características demográficas e clínicas basais, exceto na EDSS, que foi mais elevada em doentes com DB (EDSS mediana de $1,25 \pm 1,75$ vs $1,0 \pm 1,5$; $p = 0,047$). Em doentes com DB, apenas a gravidade da depressão variou significativamente ao longo das cinco avaliações ($p = 0,034$), com uma diminuição acentuada aos 6 meses. Em doentes sem DB, não foram observadas variações significativas. A DB teve um efeito significativo na variação da gravidade da depressão aos 24 m ($p = 0,0253$) e a fadiga basal foi um bom preditor para a fadiga global durante o período de estudo ($p = 0,0399$).

Conclusão: Apesar do seu impacto nos doentes com EM, a depressão é frequentemente subdiagnosticada e subtratada. Os resultados do IMPRESS sugerem que os scores de depressão e fadiga basais em doentes com EM influenciam as variações dos scores durante o período de tratamento. Estudos adicionais sobre a associação entre depressão e EM podem levar a uma melhor compreensão sobre esta relação.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating and degenerative disease of the central nervous system (CNS).¹ The clinical manifestations of MS include several signs and symptoms of neurological dysfunction. In the advanced stages of the disease, MS leads to disability, which has a devastating effect on patients, both from medical, social and financial standpoints.²⁻⁵

Depression has a markedly negative impact on quality of life (QoL) and cognitive function, accounting for a large number of lost working days.⁶ In this sense, depression is considered one of the most common and incapacitating diseases of this century.⁷ Despite being the most common psychiatric disorder in MS patients, depression remains largely underdiagnosed and undertreated.⁸ The presence of depression symptoms has been reported in all stages of MS, including the early stages of the disease, where 14% of patients are thought to be affected.⁶ Moreover, depression appears to be more prevalent in women and patients under 45 years of age.⁹

In a recent review, the percentage of MS patients experiencing depression symptoms ranged between 4.3%¹⁰ and 59.6%.⁹ This variability may be due to differences in sample size, clinical measures and evaluation

methods (namely diagnostic criteria) between the studies reviewed. Additionally, the risk of major depressive disorder (MDD) in these patients begins with the first symptoms of MS^{11,12} and persists over their lifetime, with a prevalence of 19%-54%.^{6,13,14} In MS patients, the risk of developing MDD over their lifetime is higher than that reported for other chronic diseases, including other disabling neurological disorders.^{6,15}

In addition to representing a key factor in determining QoL in MS patients,¹⁶ depression may lead to suicidal behaviours¹⁷ (a suicide risk of 15% has been reported in these patients⁶) and affect treatment compliance in patients receiving disease-modifying drugs.^{18,19} Therefore, the ability to identify depression symptoms in clinical practice plays an essential role in improving outcomes in MS patients, as these symptoms are potentially treatable.²⁰

The causes of depression in MS patients are still widely unknown. Numerous factors are thought to be involved. It has been suggested that the changes in brain structure associated with MS, as well as immuno-inflammatory, genetic and psychosocial factors, may play a role in the development of depression in MS patients.^{20,21} However, more evidence is required to support these hypotheses.

In addition to depression, about 65% experience clinically significant fatigue.²² These symptoms have been

demonstrated to be correlated and effective treatment of depression helps relieve fatigue.²³ This is considered a very relevant finding, since fatigue is one of the most disabling symptoms of MS and one of the major causes of lost working days in MS patients.²⁴

The negative impact of depression on cognitive function in MS patients has also been widely demonstrated. Cognitive impairment has been reported in 45%-65% of patients.²⁰ Cognitive performance, namely working memory and data processing speed, is significantly impaired in patients with MS and depression.²⁰

Several treatment options based on interferon beta (IFN β) have been used in MS patients over the last 20 years. Some studies suggest the existence of an association between IFN β therapies and the development of depression symptoms²⁵; however, this association has not been confirmed.

The results of studies on depression in MS and the underlying mechanisms have been difficult to interpret, owing to the different characteristics of study populations, in terms of disability scores, disease severity, age, gender and treatment regimens.^{6,12,15} In this sense, a study in a homogenous, well-characterized patient population starting a specific treatment regimen might help clarify and understand the association between depression and MS.

The primary goal of this study was to evaluate the impact of baseline depression on depression score variation at 24 months (m) in recently diagnosed MS patients starting treatment with IFN β -1a intramuscular (IM). Secondary endpoints included the evaluation of the impact of baseline fatigue on fatigue score variation at 24 m and the effect of sleep disorders and treatment compliance on depression outcomes. Exploratory evaluations included balance, mental state and coping strategies.

Material and Methods

IMPRESS was a multicenter, prospective, observational study in patients recently diagnosed with relapsing-remitting MS (RRMS) or clinically isolated syndrome (CIS) starting treatment with IFN β -1a IM. Patients were recruited consecutively over 24 m at the Neurology Services of 13 Healthcare Centers in Portugal. All Centers' Ethic Committees gave their approval for study implementation and patients gave their informed consent prior to any study procedure.

Patient eligibility was determined according to the

following inclusion criteria: diagnosis of RRMS or CIS according to the 2010 MacDonald revised criteria; age \geq 18 years; indication for starting treatment with IFN β -1a IM, according to the indications approved by the European Medicines Agency (EMA); expanded disability status scale (EDSS) score \leq 3.0; and provision of informed consent. Initially, patients should also be MS treatment-naïve; however, in the course of the study, prior MS treatments other than immunomodulators were allowed in order to achieve a minimum required sample. All patients failing to meet pre-defined inclusion criteria or presenting with neurological, psychiatric or rheumatologic comorbidities were excluded from the study.

Patients were evaluated in five visits: first visit (baseline) and at 6, 12, 18 and 24 m. Both the physician and the patient completed a questionnaire in each visit. The following data were collected: demographic and clinical data (MS characteristics; concomitant medication) (first visit); flu-like syndrome (6 m); relapses, laboratory test results (hemoglobin levels and thyroid/renal/liver function), disability, depression, fatigue, balance, mental state, sleepiness and coping (first visit – baseline – and 6, 12, 18 and 24 m visits). Compliance with MS treatment, as well as treatment discontinuation, reasons for discontinuation, adverse events (AEs) and treatment changes were also evaluated.

Disability was evaluated based on EDSS scores. Depression severity was evaluated based on the Beck Depression Inventory II (BDI-II), a standardized 21-item self-administered questionnaire used to assess the presence of depression symptoms over the last two weeks.²⁶ Scores range from 0 to 63, depending on depression severity: 0-13 minimal depression; 14-19 mild depression; 20-28 moderate depression; and 29-63 severe depression. The Portuguese version of this inventory has been validated by the Mapi Institute.²⁷ Regarding secondary endpoints, fatigue was evaluated based on the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC). Sleep disorders were evaluated based on the Epworth sleepiness scale²⁸; balance was evaluated based on the Fullerton Advanced Balance Scale (FAB). These two scales were translated into Portuguese and adapted to the Portuguese culture prior to study conduction. Mental state was evaluated based on the Mini Mental State Examination (MMSE); coping strategies were evaluated based on the Brief Cope scale, whose Portuguese versions have already been validated.^{29,30}

According to BDI-II baseline scores, patients were considered as having baseline depression or without baseline depression. Per protocol, the distribution ratio for baseline depression (absence/presence of baseline depression) should be 2:1.

Statistical analysis

The R I v3.4.0 software was used to conduct statistical analysis. Descriptive analysis of continuous variables involved the estimation of the mean, median, quartiles, minimum and maximum values, and standard deviation; absolute and relative frequencies were determined for categorical values.

Regarding categorical values, Pearson's chi-square test was used to test differences between groups for statistical significance. Alternatively, Fisher's exact test was used when the expected absolute frequencies were lower than 5. Student's t-test was used to test differences between groups for statistical significance for normally distributed variables; the Wilcoxon test was used for continuous variables that did not follow a normal distribution. The Shapiro-Wilk test was used to test continuous variables for normality. All statistical tests were performed at a significance level of 95%.

Results

A total of 119 patients with RRMS or CIS were recruited consecutively between April 2011 and June 2015. The percentage of patients who refused enrolment was <5%. Five patients were excluded for failing to complete the BDI-II questionnaire in the first visit; a further 4 patients with EDSS scores >3 were also excluded. Therefore, data were only available for 110 patients. Of the 110 patients with available data, 64% (n=70) completed all five study evaluations, whereas 14% (n=15) only completed the first evaluation. Most patients in the analysis population did not experience baseline depression (80%; n=88); 20% of patients presented with baseline depression (n=22).

First evaluation

Both patient groups (with and without baseline depression) were similarly distributed in terms of age, gender and academic qualifications. However, the two groups were less homogeneous in terms of occupation (**Table 1**).

Approximately three quarters (n=81; 74%) of the patients included in the analysis population had RRMS; only 24% (n=26) had CIS (**Table 2**). The percentage of patients with RRMS and CIS, duration of the disease, age at diagnosis, age upon appearance of the first symp-

Table 1. Demographic characteristics of the study population.

	Total (n=110)	With depression (n=22)	Without depression (n=88)
Age – years (mean ± SD)	36.39 ± 8.64	38.86 ± 9.31	35.76 ± 8.41
Gender – n (%)			
Male	34 (30.91)	5 (22.73)	29 (32.95)
Female	76 (69.09)	17 (77.27)	59 (67.05)
Academic qualifications – n (%)			
1-4 years	7 (6.36)	3 (14.29)	4 (4.76)
5-12 years	54 (49.09)	12 (57.14)	42 (50)
Secondary education (completed)	3 (2.73)	1 (4.76)	2 (2.38)
University degree	38 (34.55)	5 (23.81)	33 (39.29)
Master's degree	3 (2.73)	0 (0)	3 (3.57)
Occupation – n (%)			
Unemployed	8 (7.27)	2 (9.09)	6 (6.90)
Homemaker	3 (2.73)	3 (13.64)	0 (0)
Employed	88 (80.00)	15 (68.18)	73 (83.91)
Student	8 (7.27)	1 (4.55)	7 (8.05)
Retired	2 (1.82)	1 (4.55)	1 (1.15)

SD, standard deviation

Table 2. MS characteristics.

	With depression (n=22)	Without depression (n=88)	<i>p</i>
Type – n (%)			
RRMS	16 (76.19)	65 (75.58)	1.000
CIS	5 (23.81)	21 (24.42)	
Duration of the disease(*) – n (%)			0.651
<1 week	0 (0)	1 (1.15)	
1-26 weeks	6 (27.27)	22 (25.29)	
6-12 months	4 (18.18)	6 (6.90)	
1-2 years	2 (9.09)	18 (20.69)	
2-5 years	5 (22.73)	23 (26.44)	
5-10 years	3 (13.64)	10 (11.49)	
>10 years	2 (9.09)	7 (8.05)	
Age at diagnosis – mean ± SD	38.56 ± 9.11	34.55 ± 8.68	0.104
Age at 1 st symptoms – mean ± SD	35.55 ± 9.84	32.43 ± 9.44	0.190
Time between 1 st symptoms and diagnosis – n (%)			
<1 week	3 (16.67)	6 (8.11)	0.963
1-26 weeks	4 (22.22)	17 (22.97)	
6-12 months	1 (5.56)	5 (6.76)	
1-2 years	3 (16.67)	14 (18.92)	
2-5 years	5 (27.78)	20 (27.03)	
5-10 years	1 (5.56)	7 (9.46)	
>10 years	1 (5.56)	5 (6.76)	
Time to diagnosis – baseline – n (%)			
<1 week	0 (0)	2 (2.86)	0.039
1-26 weeks	12 (66.67)	49 (70)	
6-12 months	1 (5.56)	5 (7.14)	
1-2 years	1 (5.56)	8 (11.43)	
2-5 years	1 (5.56)	4 (5.71)	
5-10 years	3 (16.67)	0 (0)	
>10 years	0 (0)	2 (2.86)	
Relapses in the previous 12 months – n (%)	16 (72.73)	54 (61.36)	0.457
No. of relapses – median ± IQR	1 ± 1	1 ± 0	0.318
EDSS – median ± IQR	1.25 ± 1.75	1.0 ± 1.5	0.047

RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis; CIS, clinically isolated syndrome; SD, standard deviation; IQR, interquartile range

* Time period elapsed between the appearance of the first symptoms and the date of the first study visit.

toms and time elapsed between the appearance of the first symptoms and the date of diagnosis were similar in both groups. However, the duration of the disease was longer than 5 years in 20%-25% of patients, who had been diagnosed more than 2 years before the first visit (including two patients diagnosed more than 10 years before the first visit).

The percentage of patients who experienced relapses in the 12 months prior to the first evaluation and the

number of relapses were similar in both groups, despite being slightly higher in patients with baseline depression (73% vs 61%, $p=0.457$; median of 1 ± 1 vs 1 ± 0 ; $p=0.318$, respectively). Disability was significantly higher in patients with baseline depression (median EDSS of 1.25 ± 1.75 vs 1.0 ± 1.5 ; $p=0.047$). Only 50% of patients with baseline depression had EDSS scores ≤ 1 ; 18% had EDSS scores > 2 . The number of relapses requiring treatment with corticosteroids, a visit to an emergency

service or hospitalization was similar in both groups.

Twelve patients with baseline depression, and 24 patients without baseline depression were treated with symptom relief medications at baseline, with no statistically significant difference found between both patient groups. However, only patients without baseline depression were receiving nonsteroidal anti-inflammatories (33.3% vs 0% in patients with baseline depression), and anti-depressants and medications used to manage fatigue and sleep disorders were more common in patients with baseline depression (58.3%, 25.0% and 41.7% vs 33.3%, 8.3% and 20.8% in patients without baseline depression, respectively).

Anomalous laboratory test results at baseline, namely anemia and liver insufficiency, were observed in a very small number of patients, reported in one and two patients in each group, and thyroid function changes, reported in two patients without baseline depression.

According to BDI-II scores in the first visit, most patients with baseline depression (41%) suffered from mild depression, followed by 32% with severe depression and 27% with moderate depression.

All patients presented with good mental state (MMSE ≥ 24); however, fatigue and sleepiness scores were significantly higher in patients with baseline depression. Regarding coping strategies, self-distraction, use of instrumental support, planning and acceptance scores were significantly higher in patients with baseline depression, while the opposite was found for behavioral disengagement.

Poor compliance with MS treatment due to forgetfulness was higher in patients with baseline depression (53% vs 32%; $p=0.1478$), although the difference between both patient groups was not statistically significant. No association was found between treatment compliance and variation in depression scores at 12 and 24 m.

Variation in depression scores

Variations in depression, fatigue, balance, sleepiness and mental state scores over the five evaluations performed were similar for both patient groups (with and without baseline depression). However, statistical analysis of the differences found could not be performed, owing to sample limitations (Fig. 1).

As the differences between both groups could not be statistically tested, within-group variations were analyzed. In patients with baseline depression, only depression severity varied significantly over the five study eval-

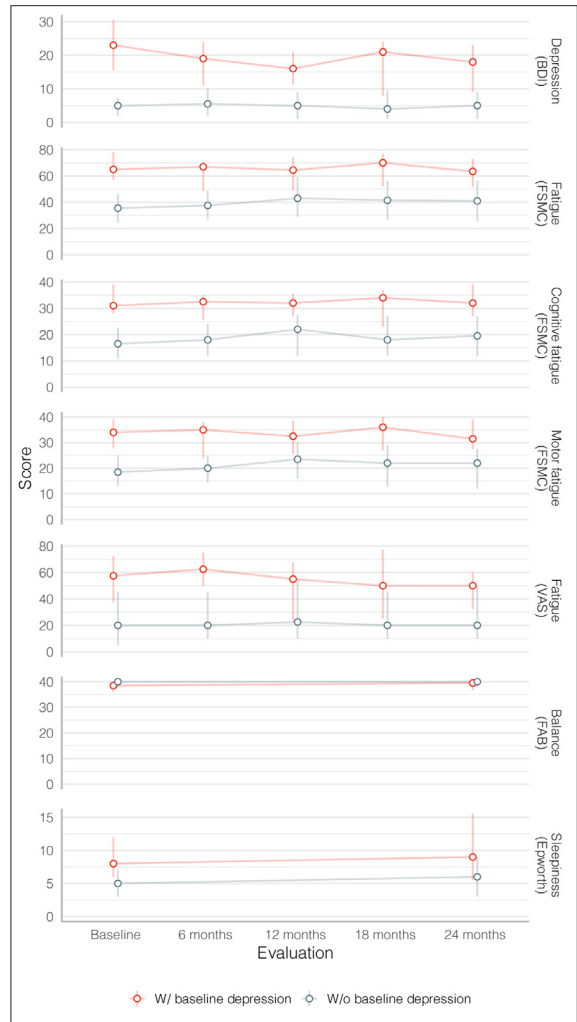


Figure 1. Variations in depression, fatigue, balance and sleepiness scores over the study period .

Note: points indicate median values; lines indicate the IQR.

uations ($p=0.034$), with a marked decrease observed as early as 6 months (Table 3).

In patients without baseline depression, no significant variations in parameters that could be statistically analyzed were observed over the five study evaluations (depression and sleepiness based on the Epworth scale; $p=0.165$ and 0.787 , respectively).

Evaluation of outcomes

Analysis of the impact of baseline parameters on depression score variation at 24 m (primary endpoint) revealed that only baseline depression had a significant effect on variation in depression severity at 24 m ($p=0.0253$). A median improvement of depression (i.e. significant decrease in BDI-II scores) was reported in patients with baseline depression, compared with patients

Table 3. Variations in depression, fatigue and sleepiness scores over the study period in patients with baseline depression.

	n	Baseline Mean ± SD	6m Mean ± SD	12m Mean ± SD	18m Mean ± SD	24m Mean ± SD	P
Depression (BDI-II)	22	23.59 ± 8.62	17.76 ± 9.30	16.21 ± 7.05	16.53 ± 9.22	17.69 ± 11.00	0.034 ^a
Fatigue (FSMC)	22	67.25 ± 14.90	62.25 ± 16.90	61.0 ± 19.9	61.2 ± 18.3	61.25 ± 17.30	0.937 ^a
Cognitive fatigue (FSMC)	22	33.00 ± 8.59	30.31 ± 7.96	30.44 ± 9.10	29.53 ± 9.79	31.08 ± 9.33	0.775 ^a
Motor fatigue (FSMC)	22	34.71 ± 6.93	32.35 ± 9.35	31.5 ± 11.2	32.75 ± 10.20	30.83 ± 10.30	0.803 ^a
Fatigue (visual analogue scale)	22	51.75 ± 28.50	56.07 ± 25.60	47.67 ± 24.00	48.67 ± 28.10	46.36 ± 24.30	0.819 ^a
Sleepiness (Epworth)	10	8.955 ± 3.850				10.30 ± 5.87	0.105 ^b

SD, standard deviation

a: Linear mixed model (for differences between measures)

b: Student's paired sample t-test

without baseline depression. On the contrary, the presence of baseline fatigue or sleepiness had no significant effect on depression score variation at 24 m.

Baseline fatigue (secondary endpoint) was a good predictor for global fatigue over the study period, both in terms of global fatigue and its cognitive and motor components ($p=0.0399$, $p=0.0493$ and $p=0.0407$, respectively). Median fatigue scores remained relatively unchanged at 24 m in patients with baseline fatigue, whereas significant increases were observed in patients without baseline fatigue.

Of the 110 patients initially included in the analysis population, 37 withdrew from the study before its completion, including 22 patients who withdrew from the study at 12 m. Study withdrawal frequency was slightly higher in patients with baseline depression, although the difference between both patient groups was not statistically significant. The most common reason for early study withdrawal was discontinuation of treatment with IFN β -1a ($n=31$), primarily due to AEs ($n=17$), lack of efficacy ($n=7$) and disease progression ($n=7$). The most commonly reported AEs were flu-like syndrome ($n=7$) and injection site reactions ($n=5$). Most of the 24 patients who started a different treatment after withdrawing from the study received dimethyl fumarate ($n=6$), glatiramer acetate ($n=5$), subcutaneous IFN β -1a ($n=4$) or Peg-IFN β -1a ($n=4$).

Discussion

Despite its impact on the QoL of MS patients, depression is frequently underdiagnosed and undertreated.^{31–33}

The goal of the IMPRESS study was to investigate variations in depression severity in MS patients treated with IFN β -1a and how this condition is influenced by baseline depression, fatigue and sleep disorders, as well

as treatment compliance.

Study results suggested that the presence or absence of baseline depression is related to variations in depression scores over the treatment period, as no significant variations in depression severity were observed in patients without baseline depression (or depression controlled with medication), whereas depression improved slightly in patients with baseline depression, even in the presence of higher EDSS. Although the extent to which this improvement may be due to the start or change of anti-depressant treatment cannot be ascertained, as the use of anti-depressants during the study period was not recorded, the measurable improvements observed as early as 6 months, which persisted up to 12 months of treatment, are suggestive of such an effect.

On average, fatigue worsened at 24 months in patients without baseline fatigue, whereas it remained unchanged over the study period in patients with baseline fatigue.

In this study, MS patients (RRMS or CIS) with baseline depression accounted for 20% of the analysis population, which falls within the wide prevalence range described in other studies (4.3%-59.6%). When diagnosing MS patients, assuming that they are likely to develop symptoms of depression, fatigue and cognitive impairment and screening these symptoms, may help ensure their timely and effective treatment.

Nevertheless, the number of studies concerning the pharmacological treatment of depression associated with MS available in the literature is very low. A review carried out in 2011³⁴ included only two randomized clinical trials, one that investigated the effect of desipramine³⁵ and the other the effect of paroxetine, both versus placebo.³⁶ Both treatments were mildly effective (differences not significant) and associated

with AEs. Other treatment options were investigated in post-treatment studies, namely tranlycypromine,³⁷ imipramine,³⁸ sertraline,³⁹ moclobemide,⁴⁰ fluoxetine⁴¹ and duloxetine,²³ which are already considered effective treatments for depression in MS patients. Nevertheless, a preferred medication cannot yet be selected for these patients, as no head-to-head trials have been conducted. A Cochrane review revealed that no sufficient evidence is available concerning the efficacy of anti-depressants in MS patients.⁴² The American Academy of Neurology (AAN) also reported that no sufficient evidence exists regarding the benefits of treatment with anti-depressants in MS patients, alerting to the need to investigate the efficacy of treatment options commonly used in other patients in this subpopulation.⁸

Although an eventual association between treatment regimens based on IFN β and the development of depression symptoms in MS patients has been investigated, results are still inconclusive. In a study conducted by Zephir *et al.*,⁴³ no association was found between treatment with IFN β and the development of depression symptoms. A meta-analysis of 6 controlled clinical trials and 17 non-controlled trials with IFN β -1a also failed to establish a relationship between this medication and suicidal behaviors or increased depression scores.⁴⁴ In the BEYOND study, a randomized clinical trial that compared the incidence of depression in patients receiving IFN β -1b or glatiramer acetate, no significant differences were found in the risk of depression between treatment groups, as evaluated based on the BDI scale.⁴⁵ The results of key clinical trials of disease-modifying drugs revealed that the incidence of self-reported depression symptoms was similar in the treatment and placebo arms in MS patients treated with IFN β -1a^{46,47} and IFN β -1b,⁴⁸ although the incidence of depression symptoms was not always reported. Besides the study limitations, the results of IMPRESS study, in MS patients treated with IFN β -1a, suggest an improvement on depression scores in patients with baseline depression, and no depression was found in those without baseline depression, over the study period.

The EPOC (Evaluate Patient Outcomes) study investigated the effect of switching treatment from an injectable medication (IFN β and glatiramer acetate) to fingolimod on depression symptoms in MS patients, as evaluated based on the BDI-II scale.⁴⁹ This study revealed that the percentage of patients with BDI-II scores

> 13 at 6 months decreased significantly, from 50.5% to 25.3%. Depression improved in RRMS patients whose treatment was switched to fingolimod, compared with patients whose treatment remained unchanged or was switched to another injectable option.

Study limitations

This study has several methodological limitations.

The patient distribution ratio for baseline depression (absence/presence of baseline depression) (4:1) was much higher than that specified in the study protocol (2:1). The small number of patients with depression (virtually half of the 40 patients initially intended) compromised the statistical power of the analyses conducted.

On the other hand, the change of the inclusion criteria which allowed the inclusion of patients who had already received treatment for MS other than immunomodulators, resulted in the inclusion of patients at later stages of the disease which could have impacted the results; in fact, over 20% of participants had been diagnosed more than 5 years before the start of the study.

Another important limitation was the lack of data on the use of anti-depressant medications over the study period. The percentage of patients taking anti-depressants at the beginning of the study was high in both groups. Moreover, no data are available on whether patients increased the dose, interrupted treatment, or initiated treatment with anti-depressants during the study period. These facts compromise the interpretation of study results and prevent reliable conclusions from being drawn, namely concerning baseline characteristics – depression, fatigue and sleepiness – and variation in depression severity over the study period, which may be masked by unknown changes in anti-depressant treatment. The improvement of depression in patients with depression at baseline could be explained because an anti-depressive treatment was started. Additionally, the IFN-therapy could also have had an effect because of MS stabilization and with association of the co-occurrence depression, as other unconsidered effects of MS care.

Conclusion

This study suggests that baseline depression and fatigue scores in MS patients influence score variations over the treatment period. However, study results should be interpreted with caution, particularly in what concerns depression, owing to the small sample size and

uncontrolled bias possibly introduced by medication.

Study results evidence the importance of evaluating the presence of depression in MS patients, as the prevalence of this disease is high. Further research on the association between depression and MS may lead to a better understanding of this relation. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

AS, ÂS and ES: Acquisition of the data, interpretation of the data, writing the manuscript, manuscript review and final approval.

CF and RL: Manuscript review and final approval.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Rita Lau e Catarina Flores são funcionárias da Biogen Portugal; Ernestina Santos declara ter recebido pagamento por consultoria, comunicações orais, despesas de deslocação ou como perita em diversas ações por parte das seguintes empresas: Genzyme, Novartis, Biogen, Alexion.

Os restantes autores declararam a inexistência de conflitos de interesse na realização deste trabalho.

Fontes de Financiamento: O estudo foi financiado pela Biogen Portugal.

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 pela Comissão de Ética responsável 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: Rita Lau and Catarina Flores are employees of Biogen Portugal; Ernestina Santos declares that she has received payment for consultancy, oral communications, travel expenses or as an expert in various actions from the following companies: Genzyme, Novartis, Biogen, Alexion.

The other authors have declared no conflicts of interest in carrying out this work.

Financing Support: The study was financially supported by Biogen Portugal.

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

- Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(2):201–11.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.
- Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother*. 2004;4:571–80.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galotta SL, Radue E-W, et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911–23.
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13:700–22.
- Group GC. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2005;11:328–37.
- World Health Report. Mental Health, New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline: Assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:174–81. doi: 10.1212/WNL.0000000000000013.
- Pandya R, Metz L, Patten SB. Predictive Value of the CES-D in Detecting Depression Among Candidates for Disease-Modifying Multiple Sclerosis Treatment. *Psychosomatics*. 2005;46:131–4.
- Fisk JD, Morehouse SA, Brown MG, Skedgel C, Jock Murray T. Hospital-based Psychiatric Service Utilization and Morbidity in Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:230–5.
- Di Legge S, Piattella MC, Pozzilli C, Pantano P, Caramia F, Pestalozza IF, et al. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2003;9:302–6.
- Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14:691–724. doi: 10.1017/S1355617708081174.
- Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler J*. 2009;15:385–92.
- Raskind MA. Diagnosis and treatment of depression comorbid with neurologic disorders. *Am J Med*. 2008;121:S28–37.
- Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22:14–21. doi: 10.3109/09540261003589323.
- Göksel Karatepe A, Kaya T, Günaydn R, Demirhan A, Çe P, Gedizlioglu M. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res*. 2011;34:290–8. doi: 10.1097/MRR.0b013e32834ad479.
- Feinstein A. Multiple sclerosis, depression, and suicide. *BMJ*. 1997;315:691–2.
- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1997;54:531–3.
- Tarrant M, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ. The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2011;2011:271321. doi: 10.1155/2011/271321.
- Feinstein A, Magalhaes S, Richard J-F, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:507–17. doi: 10.1038/nrneurol.2014.139.
- Vattakatuchery JJ, Rickards H, Cavanna AE. Pathogenic Mechanisms of Depression in Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23:261–76. doi: 10.1176/jnp.23.3.jnp261.
- Weiland TJ, Jelinek GA, Marck CH, Hadgkiss EJ, van der Meer DM, Pereira NG, et al. Clinically significant fatigue: prevalence and associated factors in an international sample of adults with multiple sclerosis recruited via the Internet. Reindl M, editor. *PLoS One*. 2015;10:e0115541. doi: 10.1371/journal.pone.0115541.
- Solaro C, Bergamaschi R, Rezzani C, Mueller M, Trabucco E, Bargiggia V, et al. Duloxetine is effective in treating depres-

- sion in multiple sclerosis patients. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36:114–6. doi: 10.1097/WNF.0b013e3182996400.
24. Penner I-K, Bechtel N, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, et al. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler J.* 2007;13:1161–7.
 25. Lana-Peixoto MA, Teixeira AL, Haase VG. Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002;60:721–4.
 26. Seggar LB, Lambert MJ, Hansen NB. Assessing clinical significance: Application to the beck depression inventory. *Behav Ther.* 2002;33:253–69.
 27. MAPI Research Institute. [Accessed Jan 2022] Available at: <http://www.mapi-institute.com/>
 28. Meneses RF, Ribeiro JP M da SA. Subjective daytime sleepiness in a Portuguese clinical sample: Contribution for the study of the Epworth Sleepiness Scale. *Vigilia-Sueño.* 2001;13.
 29. Pais-Ribeiro J, Rodrigues AP. Questões acerca do coping: A propósito do estudo de adaptação do Brief Coping. *Psicol Saúde Doenças.* 2004;5:3–15.
 30. Guerreiro MS, Botelho MA. Adaptação à população portuguesa da tradução do “Mini Mental State Examination” (MMSE). *Rev Port Neurol.* 1994;9:9–10.
 31. Cetin K, Johnson KL, Ehde DM, Kuehn CM, Amtmann D, Kraft GH. Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Mult Scler J.* 2007;13:1046–53.
 32. Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler J.* 2006;12:204–8.
 33. Hind D, Cotter J, Thake A, Bradburn M, Cooper C, Isaac C, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014;14:5. doi: 10.1186/1471-244X-14-5.
 34. Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, Mostert J, De Keyser J. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011;CD007295. doi: 10.1002/14651858.CD007295.pub2.
 35. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry.* 1990;147:1493–7.
 36. Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:40–8.
 37. Silberberg D, Armstrong R. Tranylcypromine in multiple sclerosis. *Lancet.* 1965;2:852–3.
 38. Dean G. A double-blind trial with an antidepressant drug, imipramine, in multiple sclerosis. *S Afr Med J.* 1969;43:86–7.
 39. Scott TF, Nussbaum P, McConnell H, Brill P. Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis patients using the Carroll scale. *Neurol Res.* 1995;17:421–2.
 40. Barak Y, Ur E, Achiron A. Moclobemide Treatment in Multiple Sclerosis Patients With Comorbid Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999;11:271–3.
 41. Shafey H. The effect of fluoxetine in depression associated with multiple sclerosis. *Can J Psychiatry.* 1992;37:147–8.
 42. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006:CD004431. doi: 10.1002/14651858.CD004431.pub2.
 43. Zephir H, De Seze J, Stojkovic T, Delisse B, Ferriby D, Cabaret M, et al. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon b therapy. *Mult Scler J.* 2003;9:284–8.
 44. Patten SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin F. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2005;11:175–81.
 45. Schippling S, O’Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol.* 2016;263:1418–26. doi: 10.1007/s00415-016-8146-8.
 46. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschieldle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:898–904. doi: 10.1056/NEJM200009283431301.
 47. Interferon P (Prevention of R and D by, Group beta-1a S in MSS. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998;352:1498–504.
 48. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993;43:655–61.
 49. Hunter SF, Agius M, Miller DM, Cutter G, Barbato L, McCague K, et al. Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Outcomes) trial. *J Neurol Sci.* 2016;365:190–8. doi: 10.1016/j.jns.2016.03.024.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Neurolinfomatose Bilateral do Ângulo Ponto-Cerebeloso

Bilateral Neurolymphomatosis of the Cerebellopontine Angle

 Carolina Q Azoia ^{1,*},  Ana João Marques ¹,  André Costa ¹,  Ricardo Taipa ²,  Luis Rocha ³

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

2-Unidade de Neuropatologia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

3-Serviço de Neurocirurgia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/230056/2023>

Resumo

Os tumores do ângulo ponto-cerebeloso e do canal auditivo interno são frequentes e correspondem, tipicamente, a schwannomas vestibulares (estes, raramente bilaterais) e meningiomas. Descreve-se o caso de um homem de 76 anos que se apresentou com um quadro de paralisia facial periférica persistente, secundária a um processo de neurolinfomatose primária bilateral dos nervos cranianos faciais e vestibulococleares devido a envolvimento sequencial de ambos os ângulos ponto-cerebelosos e canais auditivos internos por linfoma difuso de grandes células B. A neurolinfomatose é uma causa invulgar de lesões com esta topografia. O seu diagnóstico é, habitualmente, difícil e moroso e o prognóstico ominoso. Apesar disso, e em virtude da possibilidade de responder favoravelmente ao tratamento dirigido, se atempado, deve ser considerada aquando do diagnóstico diferencial de tumores do ângulo ponto-cerebeloso em doentes com evolução atípica e agressiva.

Abstract

Tumours of the cerebellopontine angle and internal auditory canal are frequent, typically vestibular schwannomas (only rarely bilateral) and meningiomas. We describe the case of a 76-year-old man who presented with persistent peripheral facial paralysis, which proved to be secondary to a process of bilateral primary neurolymphomatosis of the facial and vestibulocochlear cranial nerves, caused by sequential involvement of both cerebellopontine angles and internal auditory canals due to diffuse large B-cell lymphoma. Neurolymphomatosis is an uncommon cause of lesions with this topography. Its diagnosis is usually difficult and time-consuming, and the prognosis ominous. Nevertheless, and in face of the possibility of a good response to targeted treatment, if promptly initiated, this entity should be taken into account in the differential diagnosis of tumours of the cerebellopontine angle in patients with atypical or aggressive progression.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Ângulo Ponto-Cerebeloso;
Linfoma;
Neoplasias Cerebelares.

Keywords:

Cerebellar Neoplasms;
Cerebellopontine Angle;
Lymphoma.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Carolina Azoia
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
Avenida da Noruega,
5000-508 Vila Real, Portugal
carolinaqueirozazoia@gmail.com
carolinazoia@hotmail.com

Recebido / Received: 2023-07-27

Aceite / Accepted: 2023-09-05

Ahead of Print: 2023-09-27

Publicado / Published: 2023-10-18

Introdução

Os tumores do ângulo ponto-cerebeloso e canal auditivo interno (CAI) representam 6% a 10% dos tumores intracranianos.^{1,2} Correspondem, em 85% a 90% dos casos, a meningiomas e schwannomas (neurinomas) vestibulares.^{3,4} A apresentação bilateral é extremamente rara e classicamente secundária a diagnóstico de neurofibromatose do tipo 2.¹ São tumores de crescimento lento que se manifestam por síndrome vestibular, hipocúria e acúfeno.⁵ Os demais 10% a 15% são, salvo ocasionais exceções, lesões igualmente indolentes, de semiologia semelhante mas características imagiológicas distintas, o que facilita o diagnóstico.⁶ Incluem-se nestas, de acordo com a sistematização proposta por Bonnevillie⁶: i) lesões da cisterna ponto-cerebelosa e poro acústico, quistos aracnoideus, schwannomas que não do VIII nervo, aneurismas, melanomas metastáticos e lesões inflamatórias de tropismo meníngeo; ii) lesões com ponto de partida em remanescentes embriológicos, quistos epidermóides, quistos dermóides e lipomas; iii) lesões que invadem o ângulo ponto-cerebeloso desde o ápex petroso e base do crânio, granulomas de colesterol, paragangliomas, cordomas, tumores endolinfáticos, adenomas hipofisários e petrosite do ápex e iv) lesões que resultam da extensão exofítica secundária desde o

tronco cerebral e ventrículos, nomeadamente gliomas, papilomas do plexo coroideu, linfomas, hemangioblastomas,ependimomas, meduloblastomas e tumores de-sembrioplásticos. O presente caso clínico expõe o atingimento bilateral dos ângulos ponto-cerebelosos e CAI por etiologia maligna, circunstância que, não obstante rara, vem sendo cada vez mais descrita na literatura.

Caso Clínico

Um homem de 76 anos apresentou-se a consulta de Neurologia por quadro de paralisia facial periférica (PFP) esquerda persistente após corticoterapia oral e fisioterapia e por sensação de agravamento progressivo de hipoacúria crónica. As tomografias computadorizadas (TC) crânio-encefálica e de ouvidos, que já havia realizado à data, não assinalaram quaisquer anomalias estruturais. O audiograma documentou surdez neurosensorial bilateral moderada. Um mês depois, ocorreu um episódio autolimitado de vertigem paroxística postural de que acabou por recuperar integralmente finda uma semana. A investigação inicialmente levada a cabo foi aprofundada com ressonância magnética (RM) encefálica - onde se encontrou uma lesão compatível com schwannoma vestibular à direita - com estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) - que demonstrou

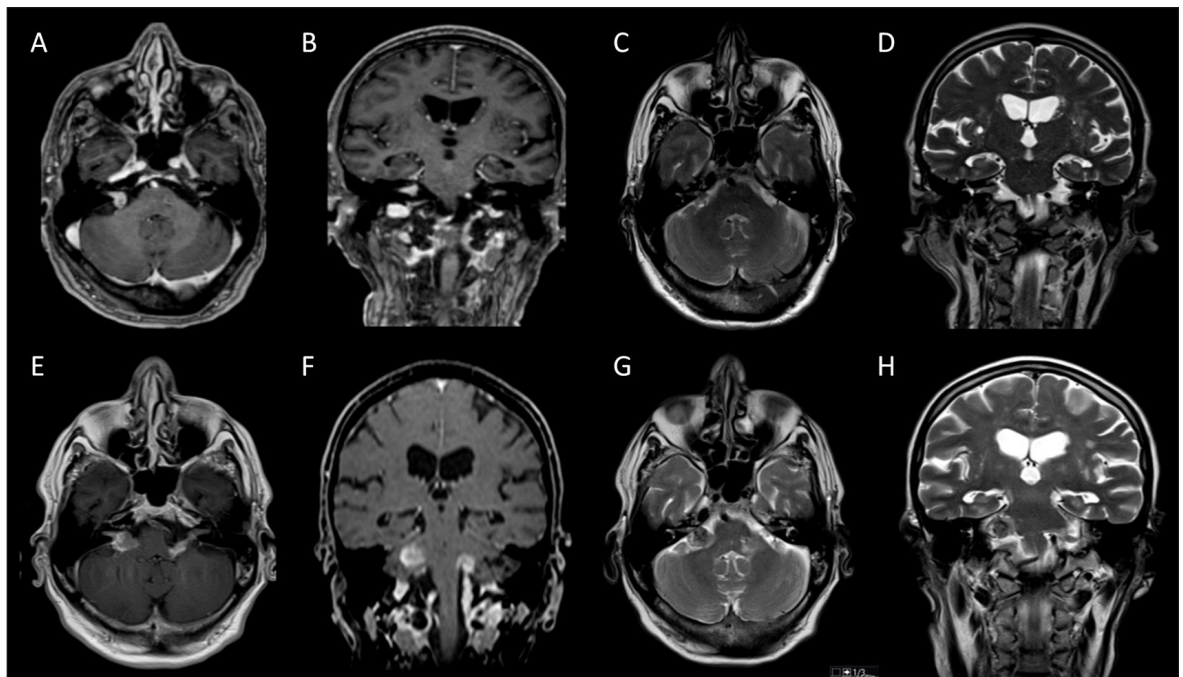


Figura 1. Ressonâncias magnéticas realizadas à apresentação e na reavaliação do doente.

Imagens de RM cerebral à apresentação (Agosto de 2019, A-D) e quando da reavaliação (Dezembro de 2019, E-H). A/B – seqüências T1 com gadolínio; C/D – seqüência T2. E/F – seqüências T1 com gadolínio; G/H – seqüências T2.

existir pleocitose ($11 \times 10^6/L$ células mononucleares) isolada sem outras anomalias bioquímicas nem identificação de microrganismos - e com eletromiografia - que confirmou a presença de lesão axonal do nervo facial esquerdo, sem polineuropatia. Volvidos três meses de estabilidade clínica e ausência de semiologia de novo, verificou-se progressão do quadro com surgimento de PFP contralateral e consequentes diplegia facial (House-Brackmann V), disfagia, afonia e cofose. A TC cerebral contrastada realizada perante tal curso de eventos evidenciou a lesão expansiva extra-axial previamente identificada, centrada à cisterna ponto-cerebelosa direita e estendendo-se ao CAI ipsilateral, com ávida captação de contraste, mas também uma nova lesão nodular, contralateral, centrada ao CAI esquerdo, igualmente captante e em todas as características semelhante à primeira. Estas anormalidades foram confirmadas por uma segunda RM (**Fig. 1**). Procedeu-se a novo estudo de LCR encontrando-se, uma vez mais, escassa pleocitose ($10 \times 10^6/L$ células mononucleares), normoglicorráquia e normoproteinorráquia. Identificaram-se seis bandas oligoclonais com correspondência no soro. A citometria de fluxo e a imunofenotipagem não se mostraram compatíveis com infiltração maligna do sistema nervoso central (SNC). Foi pesquisada a presença de infecção do SNC por *Micobacterium tuberculosis* com coloração de Ziehl-Neelsen, doseamento de adenosina desaminase, técnicas de *polymerase chain reaction* e cultura, todos negativos. As pesquisas de enzima conversora da angiotensina, *Borrelia* spp. e sífilis resultaram negativas no sangue e no líquido. Não se encontrou diagnóstico ine-

quívoco de morbidade sistêmica infecciosa, autoimune, oncológica ou outra na avaliação complementar de diagnóstico, ainda que se tenha identificado linfopenia relativa de $640 \times 10^3/mL$ e velocidade de sedimentação de 61 mm 1^ªh, com proteína C reativa normal. A TC tóraco-abdómino-pélvica, a broncofibroscopia com lavado bronco-alveolar e as endoscopias digestivas alta e baixa não produziram resultados conclusivos, tal como aconteceu com o estudo autoimune sérico (incluindo anticorpo antinuclear e anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo perinucleares e citoplasmáticos). As serologias para VIH e os testes de Wright e rosa de Bengala foram negativos. O diagnóstico de neurofibromatose tipo 2, pouco provável do ponto de vista clínico, foi excluído por teste genético. Não se identificaram anomalias na subsequente RM cervical, dorsal e lombo-sagrada. O doente não foi submetido a tomografia por emissão de positrões (PET). Não se verificou resposta a corticoterapia endovenosa com metilprednisolona 1 g/dia durante 5 dias, seguida de corticoterapia oral com prednisolona 60 mg/dia. Avançou-se para biópsia da lesão direita através de craniotomia retrossigmoideia, obtendo-se estudo anatomopatológico compatível com infiltração difusa de nervos cranianos por grandes células linfóides atípicas (**Fig. 2-A**), e observando-se imunorreatividade difusa para CD20 (**Fig. 2-B**), linfócitos T imunorreativos CD3 dispersos e uma taxa muito alta de atividade proliferativa com anticorpo MIB-1. O tumor foi positivo para BCL6 e MUM1. O mielograma com imunofenotipagem foi negativo. Concluiu-se pelo diagnóstico de linfoma B difuso de grandes células primário do SNC e iniciou-se,

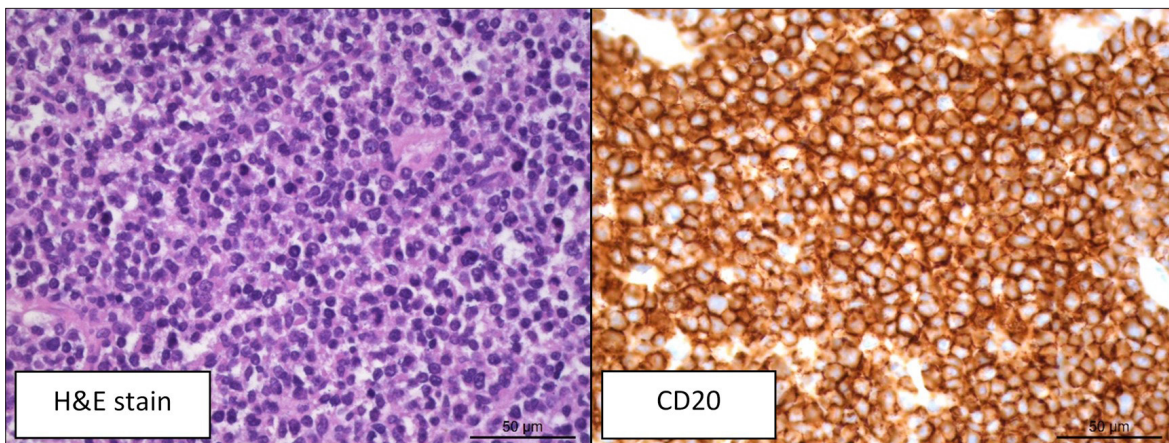


Figura 2. Resultados do estudo neuropatológico.

Imunohistoquímica tumoral mostrando aspetos típicos de infiltração do SNC por linfoma difuso de grandes células B. Escala: 50 µm.

então, quimioterapia sistémica com vincristina e procarbazina associadas a administração intratecal de metotrexato através de reservatório de Ommaya (protocolo DeAngelis). O doente apresentava, na altura, disfuncionalidade estimada em 50 pelo índice de Karnofsky. Apesar de se ter verificado melhoria da função do nervo facial direito e da acuidade auditiva, acabou por falecer um mês depois devido a complicações infecciosas decorrentes da imunossupressão.

Discussão

Descreveu-se um caso de neurolinfomatose bilateral dos nervos faciais e vestibulococleares por envolvimento tumoral sequencial de ambos os ângulos ponto-cerebelosos e CAI.

Entende-se por neurolinfomatose a invasão direta de nervos cranianos e periféricos por células de linfoma, incluindo raízes e plexos – tipicamente células de linfoma B não Hodgkin.^{7,8} Estima-se que esta entidade represente 10% dos linfomas primários do SNC.⁹ Por acréscimo, das publicações mais recentes extrai-se que o caso particular de linfomas primários do SNC associados a neurolinfomatose com expressão tumoral no ângulo-ponto cerebeloso e CAI corresponde a uma raridade existindo atualmente, e de acordo com o conhecimento dos autores, menos de vinte casos reportados.¹⁰ A dificuldade em estabelecer em definitivo um diagnóstico desta raridade é incrementada pelo facto de a neurolinfomatose poder preceder o diagnóstico de linfoma sistémico em até 50% dos doentes, o que também justifica que referências a quadros como o aqui apresentado apenas surjam de modo esporádico na literatura – aspeto que, seguramente, corroboramos.^{7,13,14}

O tratamento da neurolinfomatose do SNC baseia-se, por analogia ao tratamento do linfoma primário do SNC (e na ausência de casuística suficiente para permitir uma definição terapêutica mais específica) na quimioterapia sistémica.¹⁵ Existem algumas reservas quanto ao recurso a radioterapia e a quimioterapia intratecal, tendo como racional o pressuposto de que o envolvimento pela neurolinfomatose vá além dos limites do espaço subaracnoideu.¹⁶ Mais recentemente, tem sido advogada a associação com rituximab.¹⁷ A possibilidade de remissão sustentada é, pela diminuta evidência disponível, desconhecida, mencionando-se resposta imagiológica em 50% a 70% dos casos, sobretudo se instituída precocemente.¹⁸

No caso que relatamos verificaram-se alguns elementos confundidores, que passamos a escrutinar. Em primeiro lugar, a forma de apresentação, sem outras atípicas para o diagnóstico de paralisia de Bell ou à *frigore* excetuando não ter havido qualquer melhoria, e pese embora a ausência de recuperação total ocorra numa proporção não desprezível dos doentes afetados.¹⁹ Em segundo lugar, o episódio vestibular periférico autolimitado que surgiu pouco depois, associado a pleocitose inespecífica, levou à presunção de um eventual quadro de nevrite vestibular. Posto isto, identificou-se, de facto, uma lesão sugestiva de schwannoma do acústico. Acerca deste ponto em especial, é de frisar, como aliás as imagens do caso ilustram e a literatura confirma, que os linfomas nesta topografia podem ser confundidos com o referido tipo de tumores, quer em TC quer em RM.²⁰ A lesão encontrada poderia justificar a hipoacusia crónica referida pelo doente, ser cofator etiológico para a síndrome vertiginosa e, ainda assim, estar aquém do limiar de deteção da TC cerebral previamente executada.

O elemento confundidor mais relevante é o facto de que a lesão inicialmente encontrada nos exames de imagem se apresentava contralateral à paralisia facial, pelo que dificilmente se poderia concluir à partida haver uma relação etiológica entre ambas. É apenas no momento em que ocorre agravamento do quadro com progressão para uma semiologia bilateral e se deteta uma segunda lesão na investigação subsequentemente agilizada, que se admite ser incontestável a natureza agressiva da entidade nosológica em causa e se torna óbvio que, face ao claro tropismo meníngeo e para nervos cranianos, se deve cabimentar também como diagnósticos diferenciais a neurosarcoideose, a meningite carcinomatosa ou linfomatosa e, mesmo, a tuberculose. Outro pormenor singular, e que nos parece inédito, é a documentação do surgimento sequencial das lesões, facto que não se reveste de outro significado que não o de traduzir a história natural da doença, tal como aliás concluem também os autores que publicaram casos de neurolinfomatose bilateral.^{3,21}

A estratégia não invasiva de investigação diagnóstica que se adotou inicialmente acabou por revelar-se infrutífera e contraproducente, não obstante defensável uma vez que não estão disponíveis, à data, métodos complementares que garantam a confirmação do diagnóstico. De acordo com a literatura, o exame histológico de neurolinfomatose de nervos periféricos

coloca a descoberto alterações anatomopatológicas sugestivas em 88% dos casos.¹⁸ De modo similar, a citometria de fluxo associada à citologia do LCR possui valores modestos de sensibilidade e especificidade, na ordem dos 73% e 85%-90% (respetivamente), mesmo em indivíduos de alto risco. Estes resultados aproximam-se dos da ¹⁸F-fluoro-2-D-glicose (FDG) PET, à qual o não doente não foi submetido, com 88% de sensibilidade - que não confere vantagem diagnóstica.^{16,18,22}

O doente ainda manifestou alguma resposta à terapêutica, mas a debilidade que apresentava quando esta foi instituída, fruto da morosidade da marcha diagnóstica, condicionou o desfecho trágico.

Nem todas as lesões tumorais do ângulo ponto-cerebeloso e CAI têm carácter de benignidade. Embora involgar, a neurolinfomatose é uma etiologia a considerar. Os seus aspetos imagiológicos podem ser indistinguíveis dos tumores habituais nesta topografia, schwannomas e meningiomas, caracteristicamente não agressivos. A forma de evolução rapidamente progressiva é o elemento semiológico mais relevante no diagnóstico diferencial. A abordagem dos casos de maior suspeita deve ser pragmática, mesmo que invasiva, visto que este diagnóstico, apesar de se circunscrever de mau prognóstico, é passível de responder à quimioterapia se instituída atempadamente. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CA: desenho e escrita do manuscrito.

AJM e AC: pesquisa e aquisição de dados.

RT: interpretação de dados, revisão do manuscrito.

LR: desenho do trabalho, revisão do manuscrito, aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

- Moffat DA, Ballagh RH. Rare tumours of the cerebellopontine angle. *Clin Oncol.* 1995;7:28-41.
- Brunori A, Scarano P, Chiappetta F. Non-acoustic neuroma tumor (NANT) of the cerebello-pontine angle: a 15-year experience. *J Neurosurg Sci.* 1997;41:159-68.
- Markovic N, Ikeda KM. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Presenting as Bilateral Internal Auditory Canal Lesions. *Can J Neurol Sci.* 2017;44:621-3. doi: 10.1017/cjn.2017.23
- Kjolby M, Muller K, Schumacher M. Cerebellopontine angle primary diffuse large B cell (non-Hodgkins) lymphoma mimicking an acoustic schwannoma. *Eur J Radiol Extra.* 2006;60:93-6.
- Friedmann DR, Grobelny B, Golfinos JG, Roland Jr JT. Non-schwannoma Tumors of the Cerebellopontine Angle. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48:461-75. doi: 10.1016/j.otc.2015.02.006.
- Bonneville F, Sarrazin JL, Marsot-Dupuch K, Iffenecker C, Cordoliani YS, Doyon D, et al. Unusual lesions of the cerebellopontine angle: a segmental approach. *Radiographics.* 2001;21:419-38. doi: 10.1148/radiographics.21.2.g01mr13419.
- Berciano J. Primary central nervous system lymphoma mimicking cerebellopontine angle lesion. *Neurologia.* 2020;35:506-7. doi: 10.1016/j.nrl.2019.01.002.
- Mori Y, Yamamoto K, Ohno A, Fukunaga M, Nishikawa A. Primary Central Nervous System Lymphoma with Peripheral Nerve Involvement: Case Report. *Cureus.* 2019;11:e5675. doi: 10.7759/cureus.5675.
- Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neurol Oncol.* 2003;5:104-15. doi: 10.1093/neuonc/nop021.
- Tabuchi S, Yoshioka H, Nakayasu, Watanabe T. Primary Central Nervous System Lymphoma of the Cerebellopontine Angle That Initially Occurred as Neurolymphomatosis of the Acoustic Nerve. *NMC Case Rep J.* 2014;1:28-32. doi: 10.2176/nmccrj.2013-0353.
- Modi T, Verma M, Patkar D. Multiple Cranial Nerve Involvement as a Presentation of Primary Central Nervous System Lymphoma: A Case-Based Review. *Asian J Neurosurg.* 2021;16:835-40. doi: 10.4103/ajns.AJNS_110_21.
- Singh SS, Mittal BR, Kumar R, Singh H, Balaini N, Goyal M. Primary central nervous system lymphoma with diffuse neurolymphomatosis involving multiple cranial and spinal nerve roots. *Clin Nucl Med.* 2020;45:e285-e287. doi: 10.1097/RLU.0000000000003018.
- Inoue Y, Hirakawa K, Hayata H, Nishiyama D, Fujino T, Tsukamoto T, et al. Neurolymphomatosis of cranial nerves as the responsible lesions for the vocal cord paralysis and facial nerve palsy in a patient with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2023;102:481-2. doi: 10.1007/s00277-022-05038-9.
- Jayashankar N, Kodur S, Patkar D, Verma M. Primary lymphoma of internal acoustic meatus mimicking vestibular schwannoma-a rare diagnostic dilemma. *J Neurol Surg Rep.* 2021;82:e1-e5. doi: 10.1055/s-0040-1722343.
- Lin Y, Huang M, Wang F, Xu D, Gao Q, Zang W, et al. Primary large B-cell lymphoma involving the cerebellopontine angle: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13:2612-14.
- Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson SA. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol.* 2013;70:311. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.606.
- Gan HK, Azad A, Cher L, Mitchell PLR. Neurolymphomatosis: diagnosis, management, and outcomes in patients treated with rituximab. *Neuro Oncol.* 2010;12:212-5. doi: 10.1093/neuonc/nop021.
- Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein

- F, Schiff D, et al. International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2010;115:5005-11. doi: 10.1182/blood-2009-12-258210.
19. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;549:4-30.
 20. Danchaivijitr N, Hesselink JR, Aryan HE, Herndier B. Cerebello-Pontine Angle (CPA) Lymphoma With Perineural Extension into the Middle Fossa: Case Report. *Surg Neurol*. 2004;62:80-5. doi: 10.1016/j.surneu.2003.07.013.
 21. Blioskas S, Tsaligopoulos M, Kyriafinis G, Psillas G, Markou K, Perifanis V, et al. Bilateral secondary neurolymphomatosis of the internal auditory canal nerves: A case report. *Am J Otolaryngol*. 2013;34:556-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.04.002.
 22. Bromberg JE, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Smitt PS, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology*. 2007;68:1674-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000261909.28915.83.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

King-Denborough Syndrome: Report of a Family

Síndrome de King-Denborough: Relato de uma Família

 João Vasco ^{1,*},  Eulália Viveiros ¹,  Paula Pires ²

1-Serviço de Pediatria / Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPER, Ponta Delgada, Açores, Portugal

2-Unidade de Neuropediatria do Serviço de Neurologia / Hospital de Santo Espírito da Ilha Terceira, EPER, Terceira, Açores, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/230040/2023>

Abstract

We report a case of an Azorean family with the diagnosis of the King-Denborough syndrome. Both mother and the two siblings present all the characteristic clinical findings of this syndrome – facial dysmorphias (with palpebral ptosis, malar hypoplasia, arched palate and micrognathia), musculoskeletal abnormalities (bell-shaped chest, pectus excavatum and lumbar hyperlordosis), diminished lower limbs strength with associated hyporeflexia and susceptibility to malignant hyperthermia. The diagnosis was possible after the youngest member of the family, now a 4-year-old girl, was born and referred to in-hospital consultation, due to the described constellation of dysmorphias and delay in motor development.

The aim of this article is to raise awareness to the importance of the correct investigation approach of a congenital myopathy, and in this specific case, to the importance of an early diagnosis that can be crucial to prevent a mostly fatal outcome for these patients.

Resumo

Neste artigo, reportamos o caso de uma família açoriana, com o diagnóstico de síndrome de King-Denborough. A mãe e os dois irmãos apresentam o fâcies característico (com ptose palpebral bilateral, hipoplasia malar, palato em ogiva e micrognatía), as alterações músculo-esqueléticas (com tórax em sino, pectus excavatum e hiperlordose lombar), a diminuição da força muscular dos membros inferiores, hiporreflexia e uma suscetibilidade para hipertermia maligna – tudo parte do quadro clínico apresentado nesta síndrome. Nesta família o diagnóstico foi possível após estudo etiológico do membro mais novo, uma menina de 4 anos, referenciada à consulta de Pediatria pelas malformações já descritas e um atraso no desenvolvimento motor.

Pretendemos com este trabalho, sensibilizar para a importante marcha diagnóstica de uma miopatia congénita e, neste caso em específico, para o diagnóstico precoce como crucial para a prevenção de um desfecho na maioria das vezes fatal para estes doentes.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Abnormalities, Multiple/diagnosis; Malignant Hyperthermia; Neuromuscular Diseases/diagnosis; Ryanodine Receptor Calcium Release Channel/genetics; Syndrome.

Palavras-chave:

Anomalias Múltiplas/diagnóstico; Canal de Liberação de Cálcio do Cítoesoma de Rianodina; Doenças Neuromusculares/diagnóstico; Hipertermia Maligna; Síndrome.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

João Galacho Vasco
Avenida D. Manuel I
9500-370 Ponta Delgada,
Portugal
jgoncalvesvasco@gmail.com

Recebido / Received: 2023-05-31

Aceite / Accepted: 2023-10-12

Publicado / Published: 2023-10-18

Introduction

The King-Denborough syndrome is a rare congenital myopathy, with a prevalence of 1:1 million, and is associated with susceptibility to malignant hyperthermia, facial dysmorphias, and musculoskeletal abnormalities.¹ Although the etiology of this disease is still unknown, in some cases it has been associated with a mutation in the ryanodine receptor (RYR), present at calcium releasing channel in the skeletal muscle.^{2,3-5}

The most common abnormalities are a characteristic facial appearance with palpebral ptosis, micrognathia, and a high-arched palate; concerning the musculoskeletal abnormalities usually present with pectus excavatum, a barrel chest, and lumbar hyperlordosis⁵. Malignant hyperthermia is a rare, potentially lethal, pharmacogenetic syndrome characterized by muscle rigidity, respiratory and metabolic acidosis, and an elevation in body temperature after exposure to inhaled halogenated anesthetics.^{3,5,6}

In this report, we describe the first known cases of the King-Denborough syndrome in Portugal and aim to increase awareness of this disease. It is associated with a high lethal reaction, after being exposed to the most common anesthetics used during surgery, which most of these patients are, in their early years of life, due to the musculoskeletal deformities, and can be prevented with a preoperative diagnosis.

Case Report

Here we describe a family with the diagnosis of King-Denborough syndrome (**Fig. 1**), which was first discovered when the youngest child was referred to in-hospital consultation.



Figure 1. Patient (on the right) with her mother and her brother. Here we can observe the phenotypic similarities between the three members of the family.

We present a 4-year-old girl, born at term, after a pregnancy with inappropriate following, with the first appointment at 32 weeks of gestation. The blood tests and ultrasounds were normal. Birth by elective C-section due to breech presentation. The Apgar score was 1/3/6/10, with need for neonatal resuscitation, due to bradycardia and hypotonia, recovering in the first minutes of life. A constellation of dysmorphias was noted, with low set ears, micrognathism, a high-arched palate, and a left clubfoot. There were no complications during the perinatal period. At 2 months old she was submitted to orthopedic surgery for correction of left clubfoot under general anesthesia without any complication.

In the first pediatric evaluation, at physical examination, it was noted a characteristic facial appearance with bilateral palpebral ptosis, hypomimia, micrognathia, malar hypoplasia, and a high-arched palate. She also presented a bell-shaped chest with pectus excavatum (**Figs. 2 and 3**), lumbar hyperlordosis, short stature and a clubfoot (**Figs. 4 and 5**). At neurological exam presented global hypotonia, proximal muscle weakness and hyporeflexia, a myopathic gait with need for support, and positive Gowers maneuver. Fundoscopy and ocular motricity were normal, there were no pyramidal or extra-pyramidal signs. At development evaluation, she had a normal cognitive development, only with a compromise of motor development.

The hypothesis of myopathy led to several diagnostic tests, with normal creatine kinase, thyroid function and metabolic workup levels. The electromyography was normal, with no muscle fiber lesion and no signs of motor or sensitive polyneuropathy. The requested cerebral magnetic resonance imaging (MRI) showed no abnormal findings. Finally, a NGS panels for hereditary myopathy,



Figure 2 and 3. In these two pictures we find examples of some of the King-Denborough syndrome characteristic findings: malar hypoplasia, micrognathia, pectus excavatum and a barrel-shaped chest.



Figure 4 and 5. Here we can notice the marked lumbar hyperlordosis and clubfoot of the patient.

detected a heterozygotic mutation in the *RYR1* gene - (NM_00540.2)-C.7523G>A(p.(Arg.2508His).

There was no history of consanguinity. A 26-years-old mother, with two gestation and no history of fetal loss, presented a very similar facial appearance, lumbar hyperlordosis and a myopathic gait, but lesser motor compromise. Her 11-year-old, mother side half-sibling, was already followed for similar clinical findings, with the same facial characteristics (palpebral ptosis, micrognathia, and low set ears), and also with a bell-shaped chest, lumbar hyperlordosis and bilateral clubfoot, but with normal intellectual development. Later a family genetic test was made and revealed the same heterozygotic variation as the younger sister.

Regarding therapeutic intervention, there is no present pharmacologic intervention for the King-Denborough syndrome, it is a genetic disease and there are no FDA-approved therapeutics for *RYR1*-related myopathies.⁵ Patients with this diagnosis benefit from regular rehabilitation in order to improve motor function and help correct the musculoskeletal abnormalities.

The importance of this diagnostic is that there is a susceptibility to malignant hyperthermia when the patients are exposed to inhaled halogenated anesthetics, which can be fatal and is easily forewarned if other types of anesthetics are used.

At the time of writing, she maintains regular appointments in orthopedics and physical medicine, and motor rehabilitation. The ophthalmologic and cardiac follow-ups were normal. She has a normal cognitive and social score by Griffiths development scale assessment, her gross motor skills have been improving, and nowadays she has autonomous gait with no need for a deambulatory support system.

Discussion

The King-Denborough syndrome was first described in 1972, by King *et al*, who described the case of 4 unrelated children, from Australia and New Zealand, with a slow and progressive myopathy, the same facial characteristics and skeletal deformities. As seen in the patients we described, these boys presented with ptosis, micrognathia, low set ears, malar hypoplasia and short stature, and after being subjected to surgery, 3 of them died after a malignant hyperthermia reaction.⁶

Later McPherson *et al*, described a case of a 12-year-old-girl, with a similar phenotype previously described by King *et al*, who after a dental extraction under general anesthesia, died of malignant hyperthermia.⁴

This syndrome has later been related with mutations in the ryanodine receptor 1,²⁻⁴ but is not an exclusive genotype-phenotype syndrome, since it has been associated with other myopathies, most of them with malignant hyperthermia susceptibility, but with different phenotypes.⁷

The family described in this article presents almost all of the distinct characteristics previously described associated with the King-Denborough syndrome. The diagnosis was only possible after the genetic testing, but it could also have been suggested through muscle biopsy. In this syndrome, when abnormal, the biopsy would show a fiber size variation, with increase in connective tissue. The type I fibers can vary, in most cases atrophy is noted. Sometimes clear central areas are observed, as in central core disease.^{2,3} To note that it was not done in our patient, due to the fact that it is an invasive procedure and it would not be possible to do it in the local hospital, with need to send the child to a specialized center.

The electromyogram (EMG) was normal, what is described in some patients with this syndrome. In some cases, the needle EMG can show myopathic features (short duration, low amplitude, polyphasic motor unit potentials with rapid recruitment; reduced spike duration is described as the most reliable characteristic of myopathy).⁸

About the described genetic mutation, it has been previously identified as a pathogenic variant, linked to central core disease.⁹ Although the mother seems to present a less severe clinical phenotype, this is described in the literature, as members of the same family can all have the same mutation and different manifestation of the disease, with a presence of different phenotype with the same genotype.^{2,3} In most recent years, with science

advance, some authors start to hypothesize the existence of undiscovered heterozygotic mutations even between same family members, what could explain the genotype-phenotype variety.^{2,9}

This report aims to bring attention to the proper work-up study and to persist investigation with genetic testing, when the diagnosis of a congenital myopathy is highly probable. The new era of molecular biology advances has proven to be of crucial importance, in cases of difficult diagnosis. Furthermore, we want to reinforce that in cases that need an early surgical intervention, the recognition of syndromes associated with malignant hyperthermia is of extreme importance, since it is a mostly fatal reaction, that can be easily avoided. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

JV: Manuscript elaboration.

EV, PP: Manuscript review.

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship. Confidentiality of Data: The authors

declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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





References / Referências

1. Reed UC, Resende MB, Ferreira LG, Carvalho MS, Diament A, Scaff M, Marie SK. King-Denborough Syndrome: report of two Brazilian cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60:739-41. doi: 10.1590/s0004-282x2002000500011.
2. Dowling JJ, Lillis S, Amburgey K, Zhou H, Al-Sarraj S, Buk SJ, et al. King-Denborough syndrome with and without mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:420-7. doi: 10.1016/j.nmd.2011.03.006.
3. D'Arcy CE, Bjorksten A, Yiu EM, Bankier A, Gillies R, McLean CA, Shield LK, Ryan MM. King-denborough syndrome caused by a novel mutation in the ryanodine receptor gene. *Neurology*. 2008;71:776-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000324929.33780.2f.
4. McPherson EW, Taylor CA Jr. The King syndrome: malignant hyperthermia, myopathy, and multiple anomalies. *Am J Med Genet*. 1981;8:159-65. doi: 10.1002/ajmg.1320080206.
5. Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG. Ryanodine Receptor 1-Related Myopathies: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Neurotherapeutics*. 2018;15:885-99. doi: 10.1007/s13311-018-00677-1.
6. King JO, Denborough MA, Zapf PW. Inheritance of malignant hyperpyrexia. *Lancet*. 1972;1:365-70. doi: 10.1016/s0140-6736(72)92854-1.
7. Wedel DJ. Malignant hyperthermia and neuromuscular disease. *Neuromuscul Disord*. 1992;2:157-64. doi: 10.1016/0960-8966(92)90001-m.
8. Shanina E, Smith RG. Electrodiagnostic Evaluation of Myopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. [accessed Jan 2023] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564383/>
9. Wu S, Ibarra MC, Malicdan MC, Murayama K, Ichihara Y, Kikuchi H, et al. Central core disease is due to RYR1 mutations in more than 90% of patients. *Brain*. 2006;129:1470-80. doi: 10.1093/brain/awl077.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Atypical Parkinsonism with Eye-of-the-Tiger Sign

Parkinsonismo Atípico com o Sinal dos Olhos-de-Tigre

 Rita Machado ^{1,*,#},  Inês Carvalho ^{1,#},  João Lemos ¹,  Fradique Moreira ¹

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
#-Co-primeiros autores / Joint first authors

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/230032/2023>

The eye-of-the-tiger sign is the neuroradiologic hallmark of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) type I, a clinically heterogeneous genetic condition caused by mutations in pantothenate kinase 2 (*PANK2*) gene, characterized by extrapyramidal manifestations (dystonia, chorea, bradykinesia, tremor, rigidity, gait abnormalities) as well as other features including cognitive impairment, corticospinal tract involvement and optic atrophy.¹

We report the case of a 72-year-old woman with a 4-year history of slowness of movement, symmetric upper limb resting tremor and gait impairment with postural instability. Dopaminergic therapy had been started 6 months after symptom onset, without benefit. Her gait progressively worsened, with frequent falls, and she became wheelchair-bound 3 years after disease onset. More recently, she developed apathy, loss of interest in her nursing home activities, mild urinary incontinence, and dyspha-

gia. Family history was positive for tremor in the patient's mother.

Neurologic examination showed hypomimia, eyebrow furrowing, eyelid retraction, severely reduced eye blinking, ocular fixation instability with frequent square-wave jerks, saccadic pulses and moderate hypometria of vertical more than horizontal saccades. Speech was mildly hypophonic without dysarthria. A relatively symmetrical upper and lower extremity rigidity and bradykinesia were observed as well as tremor of the chin and tongue, mild intermittent thumb flexion/extension resting tremor, mild symmetrical upper limb postural tremor and mild intentional tremor on finger-to-nose testing. A dystonic posturing of the left foot was evident. Gait was hypokinetic and unstable, only possible with assistance. The pull test was markedly positive as the patient tended to fall backwards. There were no upper motor neuron signs. The levodopa challenge test was

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Magnetic Resonance Imaging; Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration/diagnostic imaging.

Palavras-chave:

Neurodegeneração Associada a Pantotenato-Quinase/diagnóstico por imagem; Ressonância Magnética.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Ana Rita de Brito Machado
Praceta Professor Mota Pinto,
3004-561 Coimbra, Portugal
ritabritomachado@gmail.com

Recebido / Received: 2023-05-15

Aceite / Accepted: 2023-05-15

Ahead of Print: 2023-09-27

Publicado / Published: 2023-10-18

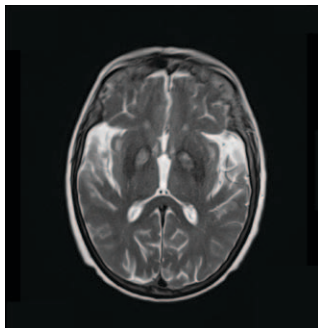


Figure 1a. Axial T2-weighted revealing diffuse hypointensity with an anteromedial area of high signal intensity of the globus pallidus, (the eye-of-the-tiger sign)

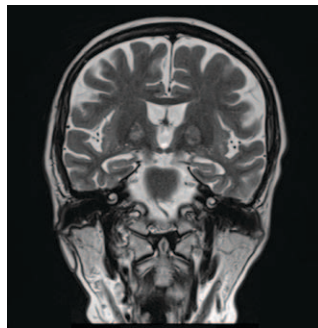


Figure 1b. Coronal T2-weighted revealing diffuse hypointensity with an anteromedial area of high signal intensity of the globus pallidus, (the eye-of-the-tiger sign)

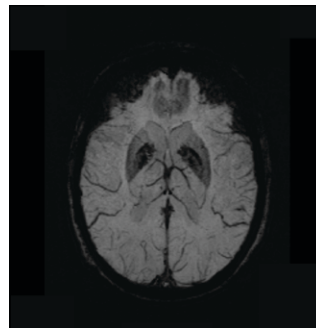


Figure 1c. SWI showing accumulated iron in the affected regions

negative with a Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) motor score of 70 off-medication and 63 one hour after 200 mg of levodopa. On brief cognitive assessment, she presented slowed processing, reduced verbal fluency and executive dysfunction (Montreal Cognitive Assessment=11/30; Frontal Assessment Battery=7/18).

T2-weighted brain magnetic resonance imaging (MRI) sequences revealed diffuse hypointensity with an anteromedial area of high signal intensity of the globus pallidus, i.e., the eye-of-the-tiger sign (Fig. 1a, b). Moreover, T2*-weighted and SWI sequences showed accumulated iron in the affected regions (Fig. 1c). [123I]-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane (FP-CIT) dopamine transporter SPECT (DaTSCAN) revealed bilaterally, relatively symmetrical, decreased dopamine transporter availability in the putamen (Fig. 2). Genetic testing for NBIA including *PANK2*, *FTL* and *C19ORF12* was negative.

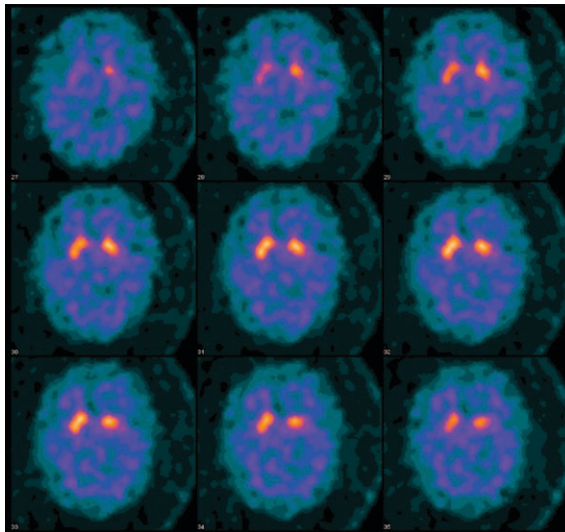


Figure 2. DaTSCAN revealing bilaterally, relatively symmetrical, decreased dopamine transporter availability in the putamen.

This case qualifies as suggestive of progressive supranuclear palsy (PSP)² given the presence of symmetrical parkinsonism, repeated unprovoked falls within 3 years, and a frontal cognitive presentation, in a patient older than 40 years with gradual symptom progression. Moreover, [123I]FP-CIT SPECT showed a relatively symmetrical decrease in radiotracer uptake. On the other hand, the diagnosis of NBIA was less likely: NBIA disorders usually present early in life; DaTSCAN is typically normal³; and no related pathogenic mutations were found.

This case demonstrates that true eye-of-the-tiger sign can be found in PSP, challenging the “pathognomonic feature” of this radiological finding in NBIA.^{4,5} Further studies are needed to confirm this association and elucidate the anatomical and pathological reasons for its appearance on MRI of PSP patients. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

RM: Conception, writing and final approval.

IC: Conception, writing and final approval.

JL: Conception, critical review and final approval.

FM: Conception, 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. Thomas M, Hayflick SJ, Jankovic J. Clinical heterogeneity of neurodegeneration with brain iron accumulation (Haller-vorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord.* 2004;19:36–42. doi: 10.1002/mds.10650.
2. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32:853–64. doi: 10.1002/mds.26987.
3. Cossu G, Cella C, Melis M, Antonini A, Floris GL, Ruffini L, et al. [123I]FP-CIT SPECT findings in two patients with Hallervorden-Spatz disease with homozygous mutation in *PANK2* gene. *Neurology.* 2005;64:167–8. doi: 10.1212/01.WNL.0000148577.62644.77.
4. Davie CA, Barker GJ, Machado C, Miller DH, Lees AJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Mov Disord.* 1997;12:767–71. doi: 10.1002/mds.870120525.
5. Natera-Villalba E, Martínez-Castrillo JC, López-Sendón Moreno JL, Gómez-López A, Sánchez-Sánchez A, López-Martínez MJ, et al. Eye-of-the-Tiger Sign with an Unexpected Pathological Diagnosis. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;9:98–103. doi: 10.1002/mdc3.13366.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Eagle's Syndrome: Imaging Diagnosis

Síndrome de Eagle: Diagnóstico por Imagem

✉ Sara Oliveira Araújo ¹, ✉ Mayara Oliveira da Silva ², ✉ Márcio Luís Duarte ^{3,*}

1-Universidade Santa Cecília, Santos (SP), Brazil

2-Clinica Mega Imagem Santos (SP), Brazil

3-Universidade de Ribeirão Preto - Campus Guarujá, Guarujá (SP), Brazil

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/230020/2023>

We present a 38-year-old patient with intermittent neck pain for one year, especially in the right, and is more pronounced upon awakening. The pain improves with dipyrone and does not present alterations in chewing and speech. On physical examination she has a hard mass right above the hyoid bone. The x-ray demonstrates prolongation of the styloid process and ossification of the stylohyoid ligaments bilaterally

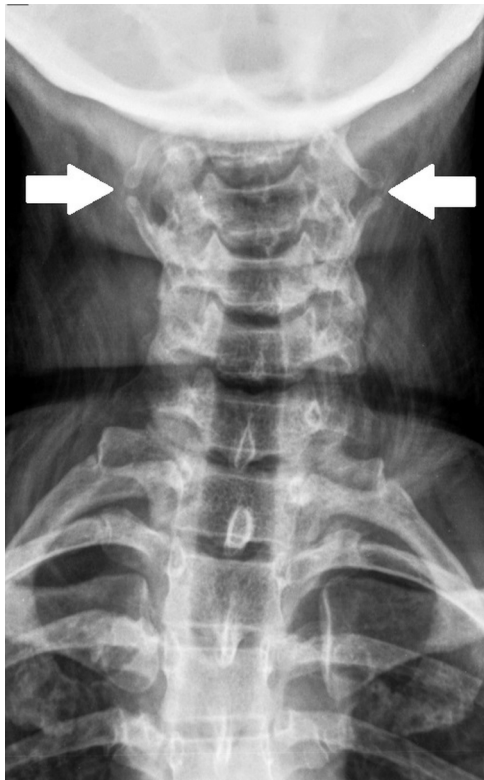


Figure 1. X-ray in the anteroposterior view demonstrating prolongation of the styloid process and ossification of the stylohyoid ligaments bilaterally (white arrows).

(**Fig. 1**), confirmed by computed tomography (**Fig. 2**), characterizing Eagle syndrome. The patient was treated with nonsteroidal anti-inflammatory medications as she refused surgery.

Eagle's syndrome is probably underdiagnosed pathology characterized by elongation of the stylohyoid processes or ossification of the stylohyoid ligaments, which can be unilateral or bilateral.^{1,2} It occurs in about 4% of the population, with only 0.16% symptomatic and has a female predilection, being very rare in young patients.³ The mean age of diagnosis is usually in the 3rd and 4th decades of life.³ Manifestations are varied, including dysphagia, recurrent sore throat, otalgia, foreign body sensation in the pharynx, headache, neck pain and possible facial paralysis due to compression of cranial nerve VII.²

The normal styloid process length is 2.5 to 3.0 cm - a 3 cm or longer process is considered anomalous.² Eagle's syndrome has multiple differential diagnosis, as head tumors, neck tumors, cranial nerve neuralgias, temporo-man-

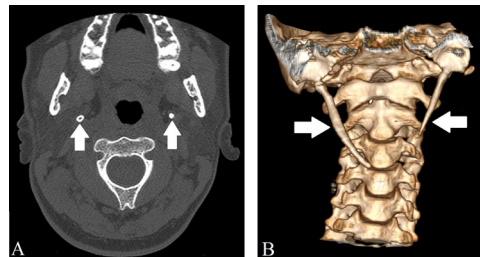


Figure 2. CT scan in the axial view in A and with 3D reconstruction in B demonstrating prolongation of the styloid process and ossification of the stylohyoid ligaments bilaterally (white arrows).

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrônica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Ossificação, Heterotopic/ diagnostic imaging; Temporal Bone.

Palavras-chave:

Ossificação Heterotópica/ diagnóstico por imagem; Osso Temporal.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Márcio Luís Duarte
Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) – Campus Guarujá
Av. D. Pedro I, 3.300,
Enseada, Guarujá-SP, Brazil
ZIP CODE: 11440-003
marcioluisduarte@gmail.com

Recebido / Received: 2023-03-29

Aceite / Accepted: 2023-09-04

Ahead of Print: 2023-09-27

Publicado / Published: 2023-10-18

dibular joint disease, pharyngotonsillitis, migraine, otitis, psychosomatic, and inflammatory and neoplastic diseases of the orofacial region.⁴ Its etiology is still uncertain – the main theories depend on embryology, heredity, proliferation of granulation tissue after trauma, degenerative alterations, metaplasia and compression of cranial nerves V, VII, IX and X.²

Eagle's syndrome has two classifications: the classic type, the scar tissue underneath the tonsillar fossa after tonsillectomy compresses the V, VII, IX, and X cranial nerves and the carotid artery type, which has an inflammation of the sympathetic nerve plexus and has symptomatology characterized by headache and nerve problem.³

The diagnosis is performed from an intraoral exam where it is possible to palpate the styloid process in the region of the tonsillar fossa and confirmed with imaging exams.³ Eagle's syndrome can be diagnosed by plain films, but computed tomography is more useful to demonstrate the location and extent of the elongated styloid process.⁴

Treatment of Eagle syndrome can be surgically or pharmacologically. Non-surgical treatments contain reassurance, nonsteroidal anti-inflammatory medications, and steroid injections in the anterior pillar of the tonsillar fossa.⁴ The surgical excision of the styloid process and/or the mineralized ligament can be performed through two techniques.⁴ The transpharyngeal technique was employed for one of our cases and delivers better cosmetic results.⁴ An external technique is easier to execute and decreases hemorrhagic and cervical infection but causes a cutaneous scar.⁴ ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

SOA, MOS and MLD: Sara Oliveira Araújo: Conception and design. Data analysis and interpretation. Writing and critical review of an important part of its content intellectual.

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. Green BN, Brownske LK, Rosenthal CM. Elongated styloid processes and calcified stylohyoid ligaments in a patient with neck pain: implications for manual therapy practice. *J Chiropr Med.* 2014;13:128-33. doi: 10.1016/j.jcm.2014.06.006.
2. Bedajit RK, Priyokumar O, Abhilash R, Kumar S. Eagle syndrome with multiple cranial nerve involvement. *J Med Soc.* 2014;28:117-9. doi: 10.4103/0972-4958.141100
3. Warriar S A, Kc N, K S, Harini DM. Eagle's Syndrome: A Case Report of a Unilateral Elongated Styloid Process. *Cureus.* 2019;11:e4430. doi: 10.7759/cureus.4430.
4. Lee SK, Chau-Chin L, Sea-Kiat L. Eagle's syndrome with 3-D reconstructed CT: two cases report. *Chin J Radiol.* 2004 29: 353-7.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

A Rare Case of Thyroid Gland Transient Hypoperfusion After Penetrating Cervical Trauma

Um Caso Raro de Hipoperfusão Transitória da Glândula Tireoide Após Trauma Cervical Penetrante

Leonardo Furtado Freitas ^{1,*}, Brian Bitar ¹, Raquel DelCarpio ¹, Jean-Pierre Pelage ¹

1-Division of Neuroradiology, Department of Radiology, McGill University, Montreal (Canada), Canada

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/230048/2023>

A 42-year-old male with penetrating cervical trauma after a suicide attempt. The initial computed tomography (CT) angiography revealed an acute thrombus in the right carotid bifurcation due to traumatic laceration. The thrombus extended close to the superior thyroid artery origin, with no vascular occlusion detected. There was also an upper right thyroid hypodensity, with short-term resolution¹, compati-

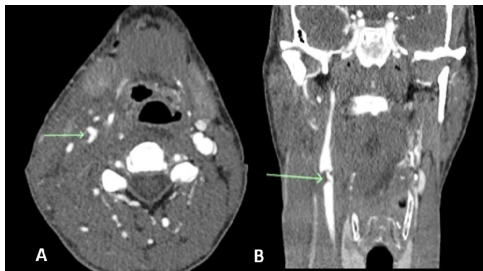


Figure 1. Axial (A) and coronal (B) enhanced neck CT angiography (CTA) demonstrating signs of penetrating right cervical trauma with a knife (not shown) with extensive edema of the myo-adipose planes and acute intraluminal thrombus in the right carotid bifurcation.

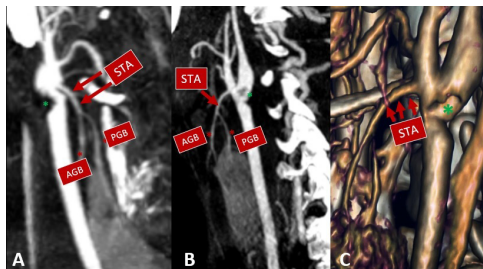


Figure 2. Sagittal MIP (A and B) and Sagittal Volume Rendering (C) neck CTA reconstructions. The thrombus (green asterisks) extended close to the origin of the superior thyroid artery (STA - red arrows), which was patent. The anterior glandular (AGB - red asterisks) and posterior glandular (PGB - red asterisks) branches of the STA were also patent until the upper thyroid gland.

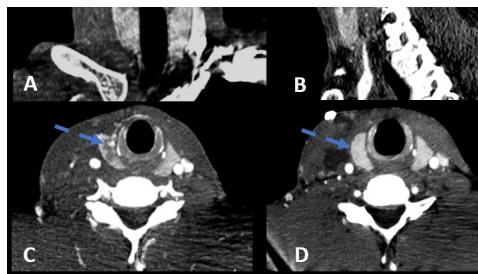


Figure 3. Coronal MIP (A), Sagittal MIP (B) and Axial MIP (C) neck CTA reconstructions. Hypodense area with irregular borders and "geographic" appearance in the posterosuperior aspect of the right thyroid lobe (blue dashed arrows). Axial MIP (D) 1 week follow-up.

ble with transient hypoperfusion.

Thyroid gland transient hypoperfusion is a rare complication, with only 2 cases described to our knowledge. The mechanisms would be occlusion, distal thromboembolism, or vasospasm². Our case is probably due to the last two hypotheses, given the patency of the proximal arteries.

The recognition of this entity is important and must not be missed in the report. The inflammatory reaction generated by this vascular abnormality - which can be transient as in this case or definitive with installed infarct - causes releasing of thyroid hormones into the bloodstream, and the patient may evolve with thyrotoxicosis. Fortunately, our patient did not present these laboratory or clinical changes, probably because the involved area was relatively small and rapidly reversible. ■

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrônica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Neck Injuries;
Rupture;
Thyroid Gland/injuries.

Palavras-chave:

Glândula Tiróide/lesões;
Lesões do Pescçoço;
Rutura.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:
Leonardo Furtado Freitas
787 American Pharaoh Dr zip
code: 52240 Iowa City - IA USA
drleonardofurtado@gmail.com

Recebido / Received: 2023-06-28

Aceite / Accepted: 2023-09-04

Ahead of Print: 2023-09-27

Publicado / Published: 2023-10-18

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

LFF: Conception and design. Data analysis and interpretation. Writing and critical review of an important part of its content intellectual.

BB RDC JPP: Data analysis and interpretation. Writing and critical review of an important part of its content intellectual.

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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



References / Referências

1. Romijn M, Geeraedts LMG Jr, Verbeke JIML, Finken MJJ. An adolescent with transient hyperthyroxinemia after blunt trauma to head and neck. *Case Rep Endocrinol.* 2021;2021:6628035. doi: 10.1155/2021/6628035.
2. Rodriguez-Ortiz LR, Perez-Torres AM, Saldaña-Mendez AN, Labat-Alvarez EJ. A rare case of traumatic thyroid gland hypoperfusion/devascularization after a gunshot wound through the neck: computed tomography findings. *Am J Case Rep.* 2021;22:e930505. doi: 10.12659/AJCR.930505.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Gastric Cancer Initially Presenting as Paraparesis

Cancro Gástrico Revelado por Paraparésia

 Daniela Antunes ^{1,*},  Carla M Pinto ²

1-Serviço de Medicina Interna / Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

2-Serviço de Medicina Interna / Centro Hospitalar Médio Ave, Famalicão, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/230043/2023>

Gastric cancer frequently spreads to the regional lymph nodes, liver and lungs following surgery or late in the clinical course. Bone metastasis is usually recognized as parallel disease recurrence following surgery or progression during follow-up and occurs in the late stage of the disease. Initial (or simultaneous) presentation of bone metastasis, particularly in asymptomatic gastric cancer, is extremely rare.

A 65-year-old woman presents to the emergency department with a five-month history of muscular weakness and reduced sensitivity in lower limbs and constipation.

On physical examination, there was a decrease in muscular strength, grade 2 in the left lower limb and grade 3 in the left upper limb, level of sensitivity in D3, aquiline and patellar reflex abolished and Babinski sign bilaterally.

She performed magnetic resonance imaging of the neural axis, that showed a infiltrative lesion centered on the body of D3, with an exuberant associated soft tissue component, infiltrating the vertebral body, destroying the posterior wall, expanding the posterior pedicle and arch to the left, the anterior aspect of the canal, deforming the medulla laterally and mainly to the left, still

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Bone Neoplasms/secondary; Paraparesis/etiology; Stomach Neoplasms.

Palavras-chave:

Neoplasias do Estômago; Neoplasias dos Ossos/secundário; Paraparésia/etiologia.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Daniela Antunes
Daniela Antunes
R. de Santo André,
2410-197 Leiria, Portugal
daniela.antunes.rg@gmail.com

Recebido / Received: 2023-06-16

Aceite / Accepted: 2023-10-03

Publicado / Published: 2023-10-18

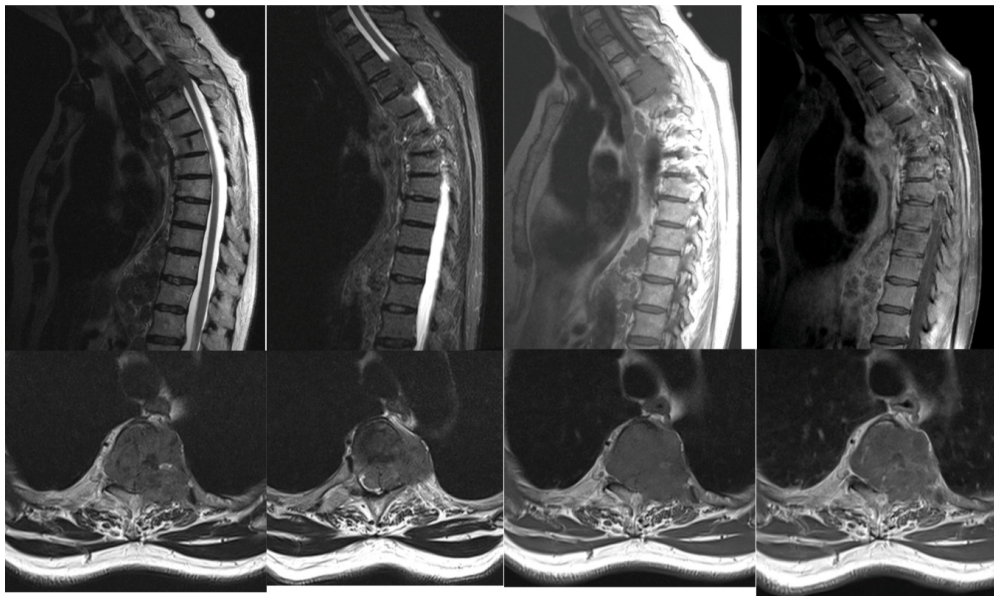


Figure 1. a-d sagittal plane: a: T2 FSE a: STIR c: T1 FSE d: T1 FSE w7/contrast e - h axial plane e/f: T2 FSE g: T1 FSE h: T1 FSE w/contrast

Soft tissue mass with mild heterogeneous enhancement that infiltrates D3 vertebral body and the vertebral posterior elements on the left extensive paravertebral and intracanalicular component with contralateral deviation and compression of the spinal cord; slight spinal edema. Infiltration of the posterosuperior left D4 vertebral body; extension to D2-D3 and D3-D4 left foramina with D2 and D3 roots deviated/involved by the lesion.

infiltration of the posterior superior slope of the body of D4 and posterior inferior of D2 a massive retroperitoneal conglomerates of lymph nodes (**Fig. 1**).

This patient was submitted to urgent radiotherapy with slight improvement of the deficits.

Histopathological examination showed metastasis of adenocarcinoma. A gastrointestinal endoscopic examination was performed, and a proliferative mass was found in the gastric antrum. Multiple biopsies were taken, and the histopathological results were tubular (intestinal) adenocarcinoma.

In summary, the present case indicates that gastric cancer exhibits a variety of clinical features with regard to bone metastasis, particularly in the initial clinical presentation of the disease. In addition, the case indicated the importance of the detection of potential gastric cancer in patients with an initial presentation of bone metastasis.¹⁻⁵ ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

DA: Conception, writing of the manuscript and final approval.

CMP: 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

1. Purcell MG, El Majzoub I. The Oncologic Emergency Medicine Fellowship. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36:637-43. doi: 10.1016/j.emc.2018.04.013.
2. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:287-314. doi: 10.3322/caac.20124. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2011;61:420.
3. Rades D, Cacicedo J, Conde-Moreno AJ, Doemer C, Dunst J, Lomidze D, et al. High-precision radiotherapy of motor deficits due to metastatic spinal cord compression (PRE-MODE): a multicenter phase 2 study. *BMC Cancer.* 2017;17:818. doi: 10.1186/s12885-017-3844-x.
4. Ruppert LM, Reilly J. Metastatic spine oncology: symptom-directed management. *Neuro-oncology Pract.* 2020;7:i54-61. doi: 10.1093/nop/npaa058.
5. Expert Panels on Neurological Imaging, Interventional Radiology, and Musculoskeletal Imaging; Khan MA, Jennings JW, Baker JC, et al. ACR Appropriateness Criteria® Management of Vertebral Compression Fractures: 2022 Update. *J Am Coll Radiol.* 2023;20:S102-S124. doi: 10.1016/j.jacr.2023.02.015.

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

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

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

Copyright

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

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

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

Auto-Arquivo

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

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

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

Privacidade e Consentimento Informado

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

Permissões

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

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

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

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

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

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

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

Resultados de ensaios clínicos

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

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

Registo de ensaios clínicos

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

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

Disponibilização dos dados

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

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

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

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

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

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

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

Submissão dos Trabalhos

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

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

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

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

Submissão do Manuscrito

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

Contacto

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

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

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

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

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

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

d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;

e) Imagens em Neurologia;

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

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

h) Perspectivas;

i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

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

II. Autores e afiliações

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

III. Financiamento

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

IV. Autor Correspondente

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

V. Resumo e Keywords

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

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

VI. Resumo Estruturado

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

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

Prémios e Apresentações prévias

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

Texto

Artigos Originais

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

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

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

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

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusion

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

Artigos de Revisão Narrativa

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

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

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

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

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

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

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

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes 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 seção 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 seção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas e 2 figuras. Não têm resumo.

Guidelines

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

Referências**1. Citação no texto**

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

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

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

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

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

II. Formato

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

III. Estilo de referência

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

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

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

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

- Com mais de 6 autores

Zesiewicz T, Salemi JL, Perlman S, Sullivan KL, Shaw JD, Huang Y, et al. Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;2:233-242. doi: 10.2217/nmt-2018-0013.

Referência de livro:

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

Referência de capítulo de livro:

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

Referências Web:

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

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

Notas de Rodapé

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

Agradecimentos (facultativo)

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

Abreviaturas

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

Unidades de Medida

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

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

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

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

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

Aos genes e estruturas relacionadas devem ser atribuídos os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) ou o *HUGO Gene Nomenclature Committee*. Antes da submissão de um manuscrito relatando grandes conjuntos de dados genômicos (por exemplo, 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, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

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

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

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

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

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

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

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

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

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

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

Ficheiros Multimédia

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

Anexos/ Apêndices

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

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

Estilo

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

Última revisão 11 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

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

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

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

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

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

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

Liberdade Editorial

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

Visão Geral

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

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

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

Orientação para Apresentação de Estudos

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

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

- *Randomized controlled trials* (CONSORT - <http://www.consort-statement.org/downloads>)
- *Systematic reviews and meta-analyses** (PRISMA - <http://www.prisma-statement.org/>) and protocols (PRISMA-P - <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma-protocols/>)

- *Observational studies* (STROBE - <http://www.strobe-statement.org/>)
- *Case reports* (CARE - <http://www.care-statement.org/>)
- *Qualitative research* (COREQ - <http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>)
- *Diagnostic/prognostic studies* (STARD - <http://www.stard-statement.org/>)
- *Economic evaluations* (CHEERS - <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/80>)
- *Pre-clinical animal studies* (ARRIVE - <http://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>)

* Os autores de revisões sistemáticas também devem fornecer um link para um ficheiro adicional da secção 'métodos', que reproduz todos os detalhes da estratégia de pesquisa.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade e originalidade da investigação e seu significado para os leitores da SINAPSE. Excepto onde indicado de outra forma, os manuscritos são submetidos a *peer review* cego por dois revisores anónimos, pelo menos. A aceitação ou rejeição final cabe ao Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso, directo, de modo que sejam inteligíveis para o leitor. Quando as contribuições são consideradas adequadas para publicação com base em conteúdo científico, o Editor-Chefe reserva-se o direito de modificar os textos para eliminar a ambiguidade e a repetição, e melhorar a comunicação entre o autor e o leitor. Se forem necessárias alterações extensivas, o manuscrito será devolvido ao autor para revisão.

Os manuscritos que não cumpram as instruções para autores podem ser devolvidos para modificação antes de serem revistos.

Crítérios de Autoria e Formulário de Autoria

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

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

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

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

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

Autores são aqueles que:

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

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

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

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

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

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

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

Papel do Autor Correspondente

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

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

Consentimento dos Doentes

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

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

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

Submissão e Publicação Duplicadas

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

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

Política de Plágio

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

Publicação Fast-Track

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

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

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

Revisão por Pares

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

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

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

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

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

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

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

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

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

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

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

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

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

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

Custos de Publicação

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

Provas Tipográficas

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

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

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

Erratas

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

Retratações

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

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

Patrocínios

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

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

Última revisão: Junho 2019

Órgão oficial de:

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

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

Aims and Scope / Editorial Policy

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

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)

EMBASE.com (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexrmp.com