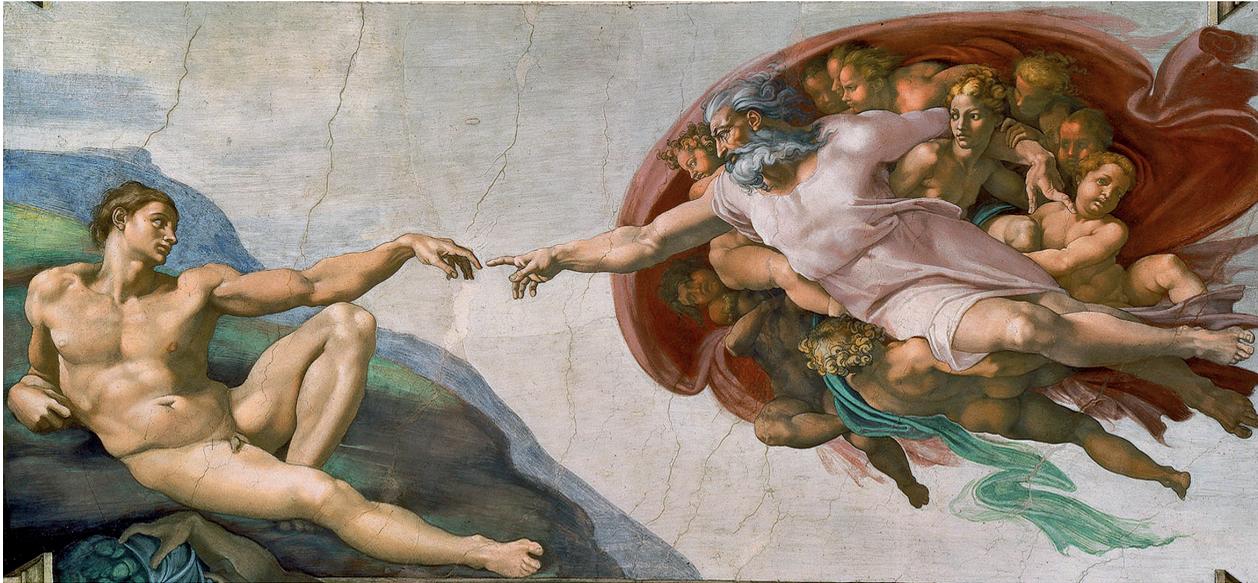


Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia



Artigo Original

Investigação genética nas paraparésias espásticas hereditárias: recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

Hemorragia cerebral em doentes anticoagulados. Características clínicas e topográficas.

Caso Clínico

Progressive solitary sclerosis: isolated lesion, progressive deficits

Artigos de Revisão

Cefaleias em crianças com idade inferior a 7 anos: revisão da literatura

Cavernomas cerebrais e epilepsia: Considerações cirúrgicas

Artigo de Perspectiva

Vale a pena!

Index

Imagem de capa

- 2 **Neuroanatomia de uma obra prima**
João Massano

Editorial

- 3 Manuel Correia / Catarina Resende Oliveira

Artigos Originais

- 4 **Investigação genética nas paraparésias espásticas hereditárias: recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João**
Luís Braz, Sara França, Joana Guimarães, Miguel Leão, em nome do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João
- 14 **Hemorragia cerebral em doentes anticoagulados. Características clínicas e topográficas.**
Daniela Gaspar, Francisco Alvarez

Caso Clínico

- 22 **Progressive solitary sclerosis: isolated lesion, progressive deficits**
Mafalda Seabra, Joana Guimarães

Artigos de Revisão

- 25 **Cefaleias em crianças com idade inferior a 7 anos: revisão da literatura**
Marta Lopes, Raquel Alves, Inês Carrilho
- 34 **Cavernomas cerebrais e epilepsia: Considerações cirúrgicas**
Diogo Simão, Joaquim Teixeira, Alexandre Rainha Campos, José Pimentel, António Gonçalves Ferreira

Artigo de Perspectiva

- 40 **Vale a pena!**
Rosalvo Almeida

Ficha Editorial

Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Órgão oficial de: Sociedade Portuguesa de Neurologia; Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências; Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla; Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Secção da Neurologia do Comportamento da Sociedade Portuguesa de Neurologia; 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

Administração

Direcção da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Órgãos da SPN:

Direção

Presidente: Manuel Correia (Porto)

Vice-Presidente e Secretária-Geral:
Marta Gabriela Lopes (Porto)

Vice-Presidente: Marta Carvalho (Porto)

Vice-Presidente e Tesoureiro: João Massano (Matosinhos)

Vice-Presidente: Ana Catarina Fonseca (Lisboa)

Mesa da Assembleia Geral

Presidente: Cristina Januário (Coimbra)

Vogais: Fernando Pita (Cascais);

Cândida Barroso (Vila Franca de Xira)

Conselho Fiscal

Presidente: Miguel Viana Baptista (Lisboa)

Vogais: Joaquim Ferreira (Lisboa);

Maria Esmeralda Lourenço (Braga)

Editor-Chefe

Catarina Resende Oliveira

Editores Associados

António Martins da Silva | Isabel Santana

Luís Maia | Mamede de Carvalho

Manuel Melo Pires | Maria Carolina Silva

Maria José Sá | Patrícia Canhão

Conselho Editorial

Representante de: Grupo de Estudos de Envelhecimento

Cerebral e Demências; Grupo de Estudos de Esclerose

Múltipla; Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular

Cerebral; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Secção

da Neurologia do Comportamento da Sociedade

Portuguesa de Neurologia; Sociedade Portuguesa

de Cefaleias; Sociedade Portuguesa de Doenças do

Movimento; Sociedade Portuguesa de Estudos de

Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de

Neurocirurgia; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria.

Alexandre Castro Caldas | Alexandre de Medonça

António Freire Gonçalves | Cristina Januário

Francisco Sales | Isabel Pavão Martins

Joaquim Ferreira | João Massano | João Sá

José Ferro | José Pereira Monteiro

José Pimentel | Luís Negrão

Teresa Paiva | Victor Oliveira

Secretariado

Sónia Barroso | Anabela Mateus

Versão electrónica:

www.sinapse.pt
Indexada nas bases bibliográficas: EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier), SCOPUS (Elsevier), www.indexrmp.com

Correspondência: Sociedade Portuguesa de Neurologia
Campo Grande, 382-C, 2º andar A, 1700-097 LISBOA, Portugal

Tm.: +351 938 149 887

Correio electrónico:

res.spn@gmail.com – submissão de resumos

sinapse.spn@gmail.com – revista Sinapse

Design: Isabel Monteiro, Next Color, Porto

Imagem de capa: *A criação de Adão* (Capela Sistina, Vaticano), de Michelangelo Buonarroti

Produção gráfica: Porto

Propriedade: Sociedade Portuguesa de Neurologia

Registo de Marca: 358 268

(Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

Depósito Legal: 172 674/01

Tiragem: 600 exemplares

Edição: Publicação trimestral;

Volume 18 – Número 1 – Maio de 2018

Preço unitário: €10; Assinatura anual: €15

Os artigos publicados na Sinapse foram avaliados por membros do Conselho Editorial e outros colegas designados pelo Editor. Os resumos das comunicações na Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurologia foram avaliados por revisores seleccionados pela Direcção da SPN a partir de um conjunto de peritos independentes. A revisão e avaliação dos resumos de outras reuniões incluídos neste número da Sinapse foram da responsabilidade das organizações promotoras. Os autores assumem as responsabilidades científica, ética, disciplinar e legal dos trabalhos publicados.

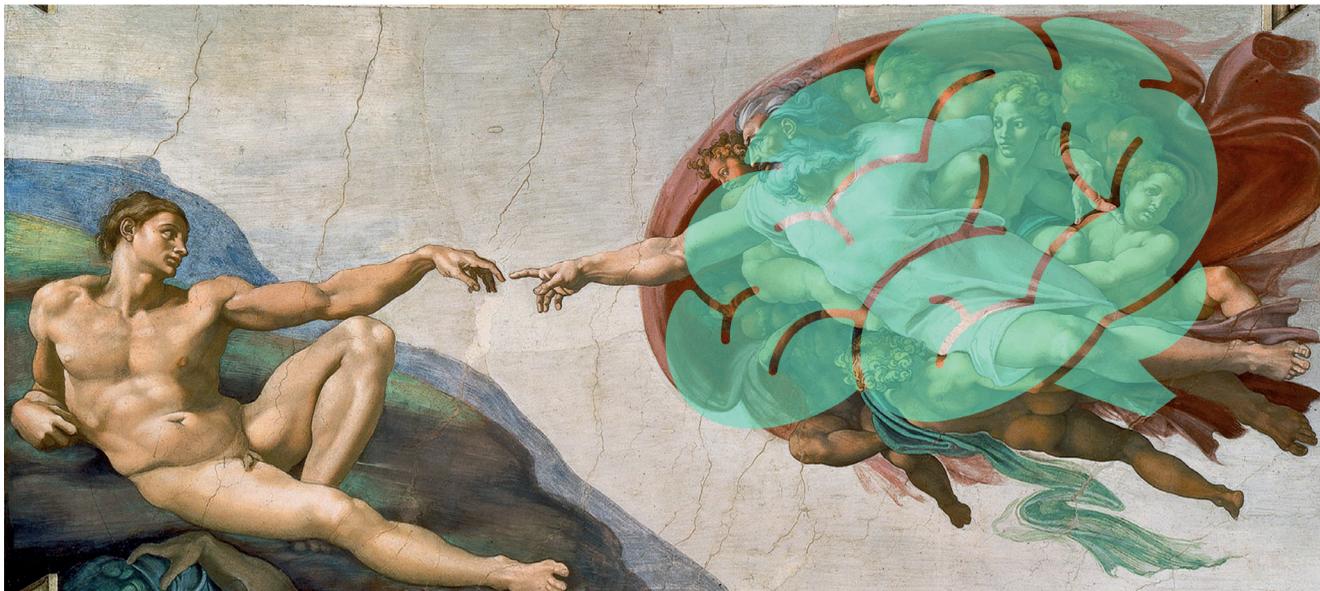
IMAGEM DE CAPA

Neuroanatomia de uma obra prima

João Massano

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de São João

Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto



Adaptado de "A criação de Adão" (Capela Sistina, Vaticano), de Michelangelo Buonarroti

"A Criação de Adão" é um dos frescos mais famosos de Michelangelo Buonarroti, criado pelo artista no tecto da Capela Sistina (Vaticano), que o mesmo pintou no período compreendido entre 1508 e 1512. Ilustra uma das narrativas do Livro do Génesis, que descreve a criação da Humanidade e especificamente o momento em que o primeiro homem, Adão, recebe de Deus o dom da vida. Em 1990, Frank Meshberger argumentou de forma eloquente como a porção direita da figura, que representa Deus, bem como os anjos e o fundo que rodeia todas estas figuras, configuram a forma anatómica de um cérebro humano (JAMA 1990;264(14):1837-41). Nesta interpretação neuroanatómica do fresco o braço direito esticado de Deus emerge do "encéfalo" a partir do córtex pré-frontal. ■

Editorial

Manuel Correia¹, Catarina Resende Oliveira²

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto;

2-Centro de Neurociências e Biologia Celular, Faculdade de Medicina e CHUC, Universidade de Coimbra.

Estamos a mudar a Sinapse, ou melhor, prosseguimos nesse processo de mudança.

Sabemos a importância da Sinapse como Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia, do Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências, Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla, Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral, Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, Secção da Neurologia do Comportamento da Sociedade Portuguesa de Neurologia, Sociedade Portuguesa de Cefaleias, Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento, Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares e Sociedade Portuguesa de Neuropediatria, e assim o papel que desempenha, convictos que crescente, na divulgação científica, na comunicação entre os nossos pares e na formação.

É também por isso que mudamos. Teremos uma plataforma eletrónica para a submissão de trabalhos e para todo o processo subsequente de revisão e edição. O formato físico em papel também vai mudar, de forma a ser mais agradável a sua leitura. Os resumos dos trabalhos dos diferentes congressos serão publicados apenas em forma eletrónica.

Organizaremos uma Mesa Redonda – Sinapse Neurociências – em cada Congresso e instituiremos um prémio anual para a melhor publicação na Sinapse que se denominará Prémio Sinapse SPN.

Manteremos uma revista atrativa e inovadora, com a ajuda de todos, e por isso apelamos a ideias para novas rubricas, como exemplo, sobre ensino pré ou pós-graduado, ou outras. A vossa criatividade é um fator determinante para a qualidade de uma revista que, simultaneamente, seja do vosso agrado. Uma revista que agrade aos autores atrai necessariamente mais e melhores trabalhos.

Contamos convosco para criar e manter uma revista de prestígio. ■

Correspondência:

Manuel Correia
Serviço de Neurologia
Hospital de Santo António
Centro Hospitalar do Porto
Largo Professor Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
mmcorreia@mail.telepac.pt

Catarina Resende Oliveira
Unidade de Inovação e
Desenvolvimento (UID), CHUC
Centro de Neurociências e
Biologia Celular
Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra
Rua Larga,
3004-504 Coimbra, Portugal
catarina.n.oliveira@gmail.com

ARTIGO ORIGINAL

Investigação genética nas paraparésias espásticas hereditárias: recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

Genetic Investigation in hereditary spastic paraplegias: recommendations from the Group of Neurogenetics of Centro Hospitalar São João

Luís Braz¹, Sara França², Joana Guimarães¹, Miguel Leão³, em nome do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João (lista completa de membros no final do texto)

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar São João, Porto;

2-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos;

3-Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar São João, Porto.

Informações sobre o artigo:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Maio de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Paraparésia espástica
Diagnóstico genético
Paraparésias espásticas hereditárias

Key-words:

Spastic paraplegia
Genetic diagnosis
Hereditary spastic paraplegias
SPG

Correspondência com o autor:

Luís Braz
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de São João
 piso 7
Alameda Professor
Hernâni Monteiro
4200-319, Porto, Portugal
luispereirabraz@gmail.com

Resumo

Nos últimos anos o conhecimento das paraparésias espásticas hereditárias (PEH) expandiu-se consideravelmente, quer pela identificação de novas formas monogénicas, quer pela melhor caracterização fisiopatológica, genética e fenotípica de outras formas já conhecidas. No entanto, a heterogeneidade e complexidade da relação genótipo-fenótipo e os elevados custos inerentes às técnicas de genética molecular, dificultam o plano racional clínico na orientação da investigação destas doenças. O Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João, grupo multidisciplinar de Neurologistas e Geneticistas com interesse especial na área das doenças neurogenéticas, delineou recomendações de consenso para a investigação da etiologia genética das PEH, tendo por base recomendações de consenso internacionais e a evidência científica publicada, incluindo dados epidemiológicos nacionais. Atualmente estão descritos mais de 75 loci associados a entidades de transmissão autossómica dominante, autossómica recessiva, associada ao cromossoma X e de transmissão genética mitocondrial. Este documento aborda de forma pragmática o processo utilizado para o diagnóstico genético das PEH, com recomendações específicas (de acordo com o modo de transmissão/hereditariedade), adaptado à realidade Portuguesa.

Abstract

In recent years the knowledge of hereditary spastic paraplegias (HSP) has expanded considerably, both by the identification of new monogenetic forms and by the better pathophysiological, genetic and phenotypic characterization of other forms already known. Nevertheless, the heterogeneity and complexity of the genotype-phenotype relationship and the high costs inherent to molecular genetics make difficult the clinical reasoning during investigation of these diseases. The Neurogenetics Group of the São João Hospital Center, a multidisciplinary group of Neurologists and Geneticists with special interest in the field of neurogenetic diseases, outlined consensus recommendations for the investigation of the genetic etiology of HSP, based on international consensus recommendations and published scientific evidence, including national epidemiological data. Currently, more than 75 loci associated with autosomal dominant, autosomal recessive, X chromosome-associated and mitochondrial genetic transmission entities are described. This document pragmatically discusses the process used for the genetic diagnosis of HSP, with specific recommendations (according to transmission pattern) and adapted to the Portuguese reality.

Introdução

As Paraparésias Espásticas Hereditárias (PEH) são um grupo heterogéneo de doenças neurológicas que se caracterizam clinicamente por espasticidade, défice de força dos membros inferiores, hiperreflexia e reflexos cutâneo plantares em extensão. Uma alteração típica é o elevado grau de espasticidade comparativamente ao grau de fraqueza muscular que pode, por vezes, ser quase normal. As PEH caracterizam-se patologicamente pela degenerescência axonal retrógrada das fibras mais longas do feixe cortico-espinhal e dos cordões medulares posteriores. Sendo as PEH doenças monogénéticas, as suas formas de transmissão são: autossómica dominante (AD), autossómica recessiva (AR), ligada ao cromossoma X; nos últimos anos foram descobertas formas de PEH de transmissão não mendeliana-mitocondrial (materna). Atualmente estão identificados mais de 75 loci para as diferentes formas de PEH, dos quais pouco mais de 50 têm gene causal identificado⁽¹⁾. A prevalência mundial média é de 3,6/100.000 (1,8/100.000 para a PEH-AD e 1,8/100.000 para a PEH-AR)⁽²⁾. Em Portugal, o maior estudo epidemiológico existente (de 2013, e que inclui as regiões autónomas da Madeira e Açores) mostrou uma prevalência geral ligeiramente superior, de 4,1/100.000, com 2,4/100.000 para a PEH-AD e 1,6/100.000 para a PEH-AR⁽³⁾. A idade de apresentação clínica varia entre a infância e a 8ª década, com uma média de etária de início aos 30 anos e uma distribuição bimodal com um pico na infância (<5 anos) e outro na idade adulta, pelos 30-40 anos⁽⁴⁾. Fenotipicamente as PEH podem ser classificadas como:

Formas clinicamente puras, nas quais não há outros sinais/sintomas associados à paraparésia espástica; é a forma de apresentação mais comum das PEH-AD. Nas PEH puras existe habitualmente uma espasticidade progressiva dos membros inferiores, com hiperreflexia e reflexos cutâneo-plantares extensores e com uma fraqueza muscular que pode ser apenas ligeira. Pode ainda existir hiperreflexia dos membros superiores, mas os nervos cranianos são raramente atingidos. Raramente podem existir pés cavus, alterações propriocetivas, alterações urinárias como urgência miccional e disfunção sexual. A ressonância magnética (RM) cerebral e medular, usando as ponderações clássicas (T1 e T2), é tipicamente normal; contudo em algumas formas pode haver atrofia medular (mais frequente a nível cervical e torácico) e alterações discretas na substância branca (p.ex.

hipersinal em T2 na via corticospinal)⁽¹⁾.

Formas clinicamente complexas, nas quais surgem outras alterações neurológicas e/ou sistémicas associadas à paraparésia espástica; é a forma de apresentação da maioria das PEH-AR e PEH-ligadas ao X e todas as PEH-mitocondriais. As formas complexas podem apresentar diversas alterações neurológicas, como sinais extrapiramidais (coreoatetose, distonia, rigidez), disfunção cerebelosa (ataxia, disartria, nistagmo), deterioração cognitiva, surdez neurosensorial, epilepsia, neuropatia axonal ou desmielinizante, alterações tipo miopático (ptose palpebral e oftalmoparésia semelhante a oftalmoplegia crónica externa progressiva) ou atrofia óptica. Por outro lado, muitos casos apresentam também alterações não neurológicas, como cataratas, retinite pigmentar e degenerescência macular, cardiomiopatia, alterações dismórficas (micro/macrocefalia, baixa estatura, malformações complexas), alterações musculo-esqueléticas (escoliose, luxação anca, pés cavus)⁽¹⁾. A RM cerebral mostra frequentemente alterações, podendo ocorrer atrofia cerebral, atrofia cerebelosa, hipoplasia do corpo caloso (corpo caloso fino), alterações da substância branca (p.ex. hipersinal em T2 periventricular tipo “orelhas de lince”, hipersinal em T2 na via corticospinal, hipomielinização), hidrocefalia, acumulação de ferro nos gânglios da base. A RM medular pode apresentar atrofia medular⁽¹⁾.

Metodologia

O Grupo de Neurogenética do CHSJ (GNgen), formalizado em 2011 com a criação da Consulta de Grupo, reúne periodicamente para promover a partilha de conhecimento e a discussão clínica e científica no âmbito das doenças neurogenéticas. É constituído por um conjunto definido de profissionais provenientes de diferentes áreas técnico-científicas (lista de membros no final do artigo). As reuniões são abertas a todos os médicos do CHSJ que nelas queiram participar, nomeadamente os que têm interesse particular nestas doenças ou na Genética Médica, e médicos em formação.

A elaboração do protocolo de estudo genético das paraparésias espásticas hereditárias foi entregue a um núcleo de autores que estabeleceram a metodologia de trabalho, pesquisaram e analisaram a literatura existente (publicada na base de dados Pubmed à data de 31/07/2016), coligiram os dados disponíveis e elaboraram uma primeira versão do protocolo, que foi enviada

a todos os membros do GNgen por correio eletrónico. As várias sugestões obtidas por via eletrónica foram debatidas e incorporadas na versão definitiva que foi apresentada, debatida e aprovada em reunião do GNgen.

Discussão

Estudo genético das paraparésias espásticas hereditárias: recomendações clínicas

Este protocolo foi definido com base nas linhas de orientação emitidas pela European Federation of Neurological Societies (EFNS), publicadas em 2010 no *European Journal of Neurology*⁽⁵⁾ e atualizado de acordo com as novas informações disponíveis em publicações relevantes posteriores. Sempre que possível as recomendações foram adaptadas à realidade portuguesa com base em evidência científica publicada sobre este tópico^(2,3) e tendo em consideração o custo e acessibilidade dos painéis genéticos atualmente disponíveis para o estudo destas doenças. Os níveis de evidência apontados para cada recomendação são os utilizados de forma padronizada a nível internacional; sempre que não existam dados de Medicina Baseada na Evidência os peritos envolvidos na elaboração destas linhas de orientação emitiram uma recomendação consensual baseada na sua própria experiência e conhecimentos (boa prática clínica).

Na maioria das situações o diagnóstico genético molecular será realizado em doentes com história familiar claramente consistente com uma forma monogénica da doença e de acordo com o padrão familiar de hereditariedade (autossómica dominante, recessiva, ligada ao cromossoma X ou mitocondrial-materna).

Quando não existe história familiar (casos esporádicos) é aconselhável proceder à investigação etiológica de causas não hereditárias, incluindo as etiologias compressivas (mielopatia espondilótica) vasculares, tumorais, inflamatórias (esclerose múltipla, neuromielite óptica, sarcoidose, síndrome de Sjogren), infecciosas (infecção por HIV, HTLV1, *Borrelia*, *treponema pallidum*), neurodegenerativas (doença do neurónio motor) e nutricionais (défice de vitamina B12, ácido fólico, cobre e vitamina E) e doenças metabólicas hereditárias (podem-se apresentar conjuntamente com outros sinais e sintomas, como paraparésia espástica, sendo no seu conjunto claramente menos frequentes que as PEH). Na idade pediátrica é relevante o diagnóstico diferencial com paralisia cerebral e distonia responsiva à dopa. Nos casos esporádicos em que haja elevada suspeita clínica

de etiologia genética seja, o diagnóstico genético molecular poderá ser aplicado dependendo da vontade dos envolvidos, após o devido esclarecimento detalhado.

Nota: a denominação SPG de cada entidade é nómima internacionalmente aceite e deriva do inglês “spastic paraplegia”.

A classificação das paraparésias espásticas hereditárias adotada é a seguinte:

- I. Paraparésias espásticas autossómicas dominantes
- II. Paraparésias espásticas autossómicas recessivas
- III. Paraparésias espásticas ligadas ao cromossoma X
- IV. Paraparésias espásticas de transmissão genética mitocondrial (materna)
- V. Paraparésias espásticas esporádica (de causa genética suspeita)

I. Paraparésias espásticas autossómicas dominantes

As PEH-AD correspondem a cerca de 50% de todas as PEH, de acordo com prevalência mundial; contudo nos países ocidentais são mais prevalentes que as PEH-AR⁽²⁾, assim acontecendo em Portugal, onde 60% das PEH são de transmissão AD⁽³⁾. Atualmente encontram-se descritas 20 formas de PEH-AD, as quais ocorrem maioritariamente na forma pura (cerca de 90% no estudo de prevalência Português⁽³⁾). Tanto a nível global como nacional, a forma mais comum é a SPG4 seguida da SPG3 e posteriormente da SPG31⁽³⁾.

A SPG4 é forma mais frequente das PEH e corresponde a cerca de 50 dos casos de PEH-AD. É causada por mutações no gene *SPAST*. O início dos sintomas ocorre tipicamente entre os 20 e 40 anos, com descrição de casos entre os 1 e 76 anos. Em regra não existem sinais neurológicos adicionais para além de urgência urinária, câibras e ligeira disartria espástica. As formas de início mais tardio estão associadas a uma progressão mais rápida.

A SPG3 é a segunda PEH-AD mais frequente, representando globalmente cerca de 10% das PEH-AD⁽⁶⁾ e cerca de 40% dos casos PEH-AD não SPG4⁽⁴⁾. Deve-se a mutações do gene *ATL1* que codifica a proteína atlas-tina-I e apresenta-se geralmente na infância, sendo a PEH mais comum com apresentação antes dos 10 anos de idade⁽⁶⁾. É tipicamente uma PEH clinicamente pura, de evolução lenta, sendo as apresentações clinicamente complexas menos comuns e associando-se a polineuropatia axonal e corpo caloso fino⁽⁷⁾.

A SPG31 é a terceira PEH-AD mais frequente, correspondendo a cerca de 8% de todas as PEH-AD e 6,5% dos casos SPG4-negativo. A apresentação típica é sob a forma de PEH clinicamente pura; raramente associa-se a polineuropatia axonal e amiotrofia distal. Tem um pico de incidência bi-modal com idades de apresentação <20 anos e> 30 anos. A SPG 10 é a quarta PEH-AD mais frequente e tem uma idade de aparecimento variável entre os 2 e os 51 anos, mas mais comum em idade juvenil. A apresentação mais comum é clinicamente pura, mas nalguns casos pode cursar com polineuropatia axonal-fenótipo tipo Charcot-Marie-Tooth tipo 2- com sinais piramidais (condição com a qual é alélica: causada por mutações no mesmo gene)⁽⁶⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparésias espásticas autossómicas dominantes

Tendo em conta as recomendações europeias relativas ao estudo molecular genético nas PEH⁽⁵⁾, a respetiva epidemiologia^(2,3,6) e a relação custo-benefício das plataformas de diagnóstico molecular comercialmente disponíveis, as recomendações para a realização de testes genéticos nos casos de PEH-AD, são as seguintes:

- 1ª linha: SPG4 – gene *SPAST* (nível evidência B)

Se a sequenciação direta do gene *SPAST* for negativa, deve realizar-se seguidamente MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) para avaliação dos cerca de 20% de casos não detetados, em que ocorrem grandes deleções⁽⁴⁾. (nível de evidência B).

- 2ª linha: SPG3 – gene *Atlastina* (nível evidência B)

Se idade de apresentação anterior aos 10 anos de idade, a SPG3 será considerada 1ª linha e a SPG4 será 2ª linha [20]. (boa prática clínica)

- 3ª linha (se neuropatia): SPG31 – gene *REEP1* ou *SPG10* – gene *KIF5A* (nível evidência C)

II. Paraparésias espásticas autossómicas recessivas

As PEH-AR correspondem, em Portugal, a cerca de 40% de todas as paraparésias espásticas hereditárias⁽³⁾. Atualmente encontram-se descritas 48 formas de PEH-AD, algumas ainda sem identificação do gene envolvido, manifestando-se frequentemente como formas clinicamente complexas⁽¹⁾. Em Portugal cerca de 65% apresenta-se com idade de início mais precoce (< 25 anos), sendo a SPG11 a forma mais comum, seguida da SPG15⁽³⁾.

A SPG11 é a PEH-AR mais frequente (25-30% dos

casos de PEH-AR⁽⁹⁾). É causada por mutações no gene *KIAA1840* que codifica a proteína spatacsina. Apresenta-se como forma clinicamente complexa, com início antes dos 25 anos, caracterizando-se pela existência de corpo caloso fino e alterações da substância branca (p.ex hiperintensidades em T2 periventriculares tipo “orelha de lince”), alterações cognitivas, alterações urinárias, disartria, ataxia e neuropatia axonal. Pode ainda apresentar-se com cataratas e quadros de parkinsonismo juvenil, pelo que é uma forma a excluir perante um síndrome parkinsoniano em idade jovem, sendo

ainda aconselhável efetuar prova terapêutica com levodopa⁽⁹⁾. A SPG11 é condição alélica com uma forma de Esclerose Lateral Amiotrófica juvenil (ELA familiar tipo 5) e também com uma forma de polineuropatia hereditária axonal autossómica recessiva (CMT2X).

A SPG15 é provavelmente a segunda forma mais frequente de PEH-AR⁽²⁾. Os sintomas são semelhantes aos da SPG11, com alterações cognitivas na maioria dos casos, neuropatia e amiotrofia distal, sinais cerebelosos ligeiros, parkinsonismo juvenil, atrofia do corpo caloso e/ou alterações da substância branca. Na SPG15, ao contrário da SPG11, é possível a existência de degenerescência pigmentar da retina (importância do diagnóstico diferencial com ataxias hereditárias)^(10,11).

A SPG7 é causada por mutações no gene da paraplegina. Corresponde a cerca de 5% de todas as PEH-AR, mas pode também ter transmissão AD e foram diagnosticados também casos esporádicos em idade tardia^(4,12). Tem uma idade de início muito variável, entre os 8 e 72 anos. Pode apresentar-se na forma clinicamente pura ou apresentar-se também com atrofia óptica, oftalmoplegia, sintomas/sinais bulbares e atrofia cerebral e/ou cerebelosa. A SPG7 foi recentemente descrita como uma forma comum (19%) de ataxia cerebelosa AR ou esporádica⁽¹³⁾. A SPG5 é causada por mutações no gene *CYP7B1*. Apresenta-se maioritariamente na infância e idade adulta jovem com curso lentamente progressivo. Mais frequentemente tem um fenótipo de PEH-clinicamente pura, contudo alguns casos manifestam-se também com ataxia cerebelosa, pés cavus e atrofia óptica. Na RM cerebral podem ser vistas lesões na substância branca periventriculares e subcorticais assim como atrofia cerebelosa⁽⁷⁾. Mutações no mesmo gene condicionam defeito congénito na síntese de ácidos biliares⁽¹⁾.

A SPG35 é causada por mutações no gene *FA2H*. Apresenta-se tipicamente na infância/adolescência com

um fenótipo de PEH-clinicamente complexa, que inclui alterações cognitivas, disartria, ataxia, oftalmoplegia, epilepsia, distonia e atrofia óptica. Na RM cerebral podem ser vistas lesões na substância branca

periventriculares e subcorticais, corpo caloso fino e acumulação de ferro nos globos pálidos⁽¹⁾. Mutações no mesmo gene estão envolvidas em formas de leucodistrofia com paraparésia espástica e distonia e numa forma de NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation)⁽⁷⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparésias espásticas autossómicas recessivas

- 1ª linha: SPG11 – gene *Spatacsina* (nível evidência B)
- 2ª linha: SPG15 – gene *Spastizina* (nível evidência B)
- Se sinais cerebelosos: SPG7 – gene *Paraplegina* (nível evidência C)

III. Paraparésias espásticas ligadas ao cromossoma X

São conhecidas 5 formas de PEH-X: SPG1, 2, 22, 16, 34, com as 3 primeiras com gene identificado. São muito raras, não tendo sido identificada nenhuma destas formas no estudo de prevalência português⁽³⁾. Todas se apresentam com fenótipos clinicamente complexos⁽¹⁾. As formas com fenótipo mais bem descrito são a SPG1 e SPG2. A SPG1 resulta de mutações do gene *LICAM* e apresenta-se na infância com fenótipo de paraparésia espástica que pode estar associadas ao síndrome MASA (atraso mental, afasia, marcha espástica e polegares em adução), a hidrocefalia por estenose do aqueduto ou agenesia parcial do corpo caloso⁽⁷⁾.

A SPG2, resultante de mutações do gene da proteína proteolipídica *PLP1*, que podem estar associadas a diversos fenótipos: as formas infantis da Doença de Pelizaeus-Merzbacher (nistagmo congénito, fraqueza espástica, ataxia, coreoatetose, atrofia óptica e atraso mental) e as formas com início na idade adulta com paraparésia espástica ligeira, por vezes associada a nistagmo, ataxia e polineuropatia. Ambas apresentam anomalias da mielinização, com alterações marcadas na substância branca cerebral e espinhal⁽⁷⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparésias espásticas ligadas ao cromossoma X

- Se fenótipo PEH-clinicamente complexo e idade de apresentação precoce, com hereditariedade sugestiva de transmissão ligada ao cromossoma X, deve ser

testada a PEH-X correspondente, de acordo com a informação clínica e para-clínica de cada entidade. (nível evidência B)

• Sugestão do GNgen:

- no caso de hidrocefalia e atraso mental, considerar SPG1
- no caso de nistagmo congénito e alterações da mielinização, considerar SPG2
- no caso de alterações das hormonas tiroideias, considerar SPG16

IV. Paraparésias espásticas de transmissão genética mitocondrial (materna)

Nos últimos anos foram reconhecidas 4 formas de paraparésia espástica de transmissão mitocondrial materna, causadas por mutações em genes do ADN mitocondrial: genes *MT-CO3*, *MT-T1*, *MT-ND4* e *MT-ATP6*, ainda sem designação SPG. São extremamente raras, com apenas algumas famílias conhecidas com cada forma. Todas se apresentam com fenótipos clinicamente complexos, sendo condições alélicas com mitocondriopatias conhecidas como MELAS, Atrofia óptica de Leber e síndrome de Leigh. Apresentam-se com diversas constelações de alterações neurológicas (paraparésia espástica, atraso mental, oftalmoparésia, ataxia, neuropatia, miopatia) e alterações multissistémicas (acidose láctica, cardiomiopatia, diabetes, surdez)⁽¹⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparésias espásticas de transmissão genética mitocondrial

- Se fenótipo PEH-clinicamente complexo, tipicamente com atingimentos sistémico e padrão de hereditariedade sugestiva de transmissão genética mitocondrial (via materna) deve ser testada a PEH-mitocondrial correspondente, de acordo com a informação clínica e para-clínica de cada entidade (boa prática clínica).

V. Paraparésias espásticas esporádica (de causa genética suspeita)

Casos esporádicos de paraparésias espásticas de causa genética não são incomuns na prática clínica, porém nestes casos as etiologias adquiridas são mais frequentes e, sendo potencialmente tratáveis, exige-se especial cuidado no diagnóstico diferencial com causas adquiridas (vide supra).

Embora por vezes não exista, aparentemente, his-

tória familiar positiva há que ter em conta a possível ocultação de laços familiares, a penetrância incompleta, a grande heterogeneidade fenotípica das PEH com a idade variável de aparecimento e a existência de cerca de 20% de portadores assintomáticos. Finalmente existe a possibilidade de mutações de novo⁽¹⁾. Na maior série internacional de PEH, a idade média de início destes casos era mais tardia que as formas AD ou AR, com média de 34 anos e cerca de 70% dos casos não obtiveram diagnóstico molecular⁽⁴⁾. Nesta série, a PEH mais comum diagnosticada em casos esporádicos foi a SPG4 (cerca de 15% dos casos esporádicos de PEH), seguida da SPG7⁽⁴⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparésias espásticas esporádicas (de causa genética suspeita)

- Se fenótipo PEH-clinicamente simples:
 - 1ª linha: SPG4 – gene SPAST (nível evidência B)
 - 2ª linha: SPG7 – gene Paraplegina (nível evidência C)
- Se fenótipo PEH-clinicamente complexo:
 - 1ª linha: SPG11 – gene Spatacsina (boa prática clínica)
 - 2ª linha: SP7 – gene Paraplegina (nível evidência C)

Notas Finais

- Os avanços tecnológicos e laboratoriais, em especial o surgimento de novas técnicas de sequenciação genética mais rápidas, precisas, eficazes, eficientes e potencialmente mais económicas, como a *whole exome sequencing*, permitem agora pesquisar mutações num grande número de genes simultaneamente. Estas novas técnicas levaram à criação de “kits” e/ou sistemas comercialmente viáveis que agregam a pesquisa de diversos genes de interesse num só “kit” e permitem a sua realização num só tempo. Aliando o raciocínio científico à necessidade de gerir recursos económicos e logísticos têm vindo a ser desenvolvidos diversos kits, mais vulgarmente chamados “painéis” genéticos, para o teste de grupos de doenças hereditárias clinicamente relacionadas e quase sempre difíceis de distinguir pela elevada variabilidade ou sobreposição fenotípica. No caso das paraparésias espásticas hereditárias existem já diversos painéis deste tipo comercialmente disponíveis, normalmente agregados de acordo com o tipo de hereditariedade. Em

diversos grupos de doenças neurodegenerativas hereditárias o uso de painéis genéticos traz várias vantagens para a atividade assistencial e gestão económica. Num grupo de doenças tão extenso e de tão grande variabilidade fenotípica e genotípica, a pesquisa de mutações em genes individuais de forma sequencial tornar-se-ia um processo moroso e complexo. O GNgen do CHSJ alerta para o risco da utilização indiscriminada destes painéis e em especial para a problemática das variantes de significado incerto e outros achados inconclusivos. A decisão final depende de geneticistas experientes, da realização de testes de segregação nos familiares do doente index e da ajuda da bioinformática, mas acima de tudo, da capacidade do clínico transmitir a informação fenotípica detalhada e posteriormente confrontar os resultados com esta mesma informação.

- O GNgen do CHSJ recomenda a boa prática clínica do diagnóstico baseado numa história clínica e exame físico exaustivos, conjuntamente com o conhecimento da epidemiologia das diferentes PEH (nomeadamente a nível nacional⁽³⁾) que permitam orientar uma sequência lógica e eficiente de exames complementares de diagnóstico antes de partir para a realização de estudos complexos e dispendiosos como os painéis genéticos. Recomenda-se ainda a discussão multidisciplinar dos casos antes e depois da realização deste tipo de estudos genéticos, reunindo profissionais das várias áreas envolvidas, incluindo genética molecular, e com experiência na patologia em estudo.
- Tendo as recomendações prévias em mente, o GNgen do CHSJ considera, mediante as particularidades de cada caso clínico e a lista de diagnósticos suspeitos, que o uso de painéis genéticos devem fazer parte do processo de diagnóstico das PEH de forma a tornar o processo de diagnóstico mais rápido e económico, com potenciais vantagens para a qualidade de vida do utente (p.e. prognóstico, aconselhamento genético e potenciais terapêuticas). Com base nos dados epidemiológicos disponíveis e atendendo ao atual contexto económico dos meios de diagnóstico de genética molecular disponíveis o GNgen do CHSJ recomenda:
 - Com exceção dos casos cujo fenótipo/história familiar seja sugestivo de SPG3 (AD), SPG4 (AD), SPG11 (AR) ou SPGs ligadas ao cromossoma X, é admissível recorrer, como primeiro passo de diagnóstico genético, a painéis multi-

-genes e, se negativos, “Whole-Exome-Sequencing” ou “Whole-Genome-Sequencing”.

- A tabela I apresenta a lista exaustiva de todas as PEH e suas características clínicas/para-clínicas distintas de forma resumida. Esta tabela não inclui as paraparésias espásticas presumivelmente hereditárias

sem diagnóstico genético definido ou entidades muito raras e ainda mal definidas.

Conflito de interesses

Sem conflito de interesses a declarar. ■

Tabela I. Lista e características individuais das Paraparésias Espásticas Hereditárias

Nome	Locus / Gene	Hereditariedade	Fenótipo distintivo
SPG1	Xq28 L1CAM	X recessivo	Síndrome Gareis-Mason; Síndrome MASA; síndrome CRASH; hidrocefalia, agenesia do corpo caloso, polegares aduzidos
SPG2	Xq22.2 PLP1	X recessivo	Nistagmo, atrofia óptica, hipomielinização SBC grave
SPG3	14q22.1 ATL1	AD	Raramente: atrofia óptica, epilepsia, corpo caloso fino
SPG4	2p22.3 SPAST	AD	PEH-clinicamente pura clássica
SPG 5	8q12.3 CYP7B1	AR	Ataxia cerebelosa, atrofia óptica, ataxia espástica
SPG 6	15q11.2 NIPA1	AD	Tremor postural, epilepsia
SPG 7	16q24.3 SPG7	AR/AD	Ataxia e atrofia cerebelosas; CPEO
SPG 8	8q24.13 KIAA0196	AD	Amiotrofia distal membros inferiores
SPG 9 A	10q24.1 ALDH18A1	AD	Ataxia cerebelosa; fenótipo ELA-like
SPG 9 B	10q24.1 ALDH18A1	AR	Dismorfias faciais, défice cognitivo, tremor, microcefalia, atrofia corpo caloso
SPG 10	12q13.3 KIF5A	AD	Raramente: parkinsonismo, ataxia cerebelosa, neuropatia, amiotrofia distal, défice cognitivo
SPG 11	15q21.1 SPG11	AR	Défice cognitivo, neuropatia, ataxia cerebelosa, parkinsonismo responsivo a L-dopa, epilepsia, amiotrofia, corpo caloso fino, alterações SBC (sinal “orelhas de linçe”)
SPG 12	19q13.32 RTN2	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 13	2q33.1 HSPD1	AD	PEH-clinicamente pura; espasticidade grave
SPG 14	3q27-q28 -	AR	Neuropatia motora distal, défice cognitivo
SPG 15	14q24.1 ZFYVE26	AR	Síndrome Kjellin; amiotrofia distal, hipoacusia, degenerescência pigmentar retinal, neuropatia, ataxia cerebelosa, parkinsonismo responsivo a L-dopa, epilepsia, corpo caloso fino, alterações SBC
SPG 16	Xq11.2-q23 -	X recessivo	Afasia motora, défice cognitivo, hipoplasia maxilar, displasia falanges distais
SPG 17	11q12.3 BSCL2	AD	Síndrome Silver: fenótipo ELA-like, amiotrofia distal progressiva
SPG 18	8p11.23 ERLIN2	AR	Espasticidade grave, epilepsia, défice cognitivo, contraturas
SPG 19	9q -	AD	Neuropatia ligeira
SPG 20	13q13.3 SPG20	AR	Síndrome Troyer; dismorfismos múltiplos, amiotrofia distal; raramente ataxia e atrofia cerebelosas e alterações ligeiras SBC
SPG 21	15q22.31 ACP33	AR	Síndrome Mast; défice cognitivo, sinais extrapiramidais e cerebelosos, neuropatia, corpo caloso fino, atrofia cerebral frontotemporal

SPG 22	Xq13.2 SLC16A2	X semi-dominante	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, distonia, distúrbios corporais, hipomielinização SBC
SPG 23	2q24-q32 -	AR	Síndrome de Lison; défice cognitivo, neuropatia ligeira, vitiligo, áreas cutâneas hiperpigmentadas, distúrbio facial
SPG 24	13q14 -	AR	PEH-clinicamente pura
SPG 25	6q23.3-q24.1	AR	Hérnias discais
SPG 26	12p11.1-q14 B4GALNT1	AR	Défice cognitivo, neuropatia, amiotrofia distal, ataxia cerebelosa, nistagmo, distonia
SPG 27	10q22.1-q24.1 -	AR	PEH-clinicamente pura
SPG 28	14q22.1 DDHD1	AR	PEH-clinicamente pura
SPG 29	1p31.1-p21.1 -	AD	Hipoacusia, hérnia de hiato; antecipação genética
SPG 30	2q37.3 KIF1A	AR	Neuropatia ligeira, ataxia e atrofia cerebelosas ligeiras
SPG 31	2p11.2 REEP1	AD	Amiotrofia distal; neuropatia
SPG 32	14q12-q21 -	AR	Défice cognitivo ligeiro
SPG 33	10q24.2 ZFYVE27	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 34	Xq24-q25 -	X recessivo	PEH-clinicamente pura; família brasileira
SPG 35	16q23.1 FA2H	AR	Síndrome FAHN (NBIA); défice cognitivo, ataxia cerebelosa, distonia, atrofia óptica, leucodistrofia, estrabismo, epilepsia
SPG 36	12q23-q24 -	AD	Neuropatia
SPG 37	8p21.1-q13.3 -	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 38	4p16-p15 -	AD	Fenótipo ELA-like; Síndrome Silver-like
SPG 39	19p13.2 PNPLA6	AR	Síndrome de Troyer-like, amiotrofia distal grave, atrofia cerebelosa e da medula dorsal
SPG 40	- -	AD	PEH-clinicamente pura; antecipação genética
SPG 41	11p14.1-p11.2 -	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 42	3q25.31 SLC33A1	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 43	19q12 C19ORF12	AR	Amiotrofia grave, contraturas. Famílias brasileiras e malianas
SPG 44	1q42.13 GJC2	AR	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, hipoacusia, epilepsia, espasmos dolorosos, corpo caloso fino, hipomielinização da SBC
SPG 45 (SPG 65)	10q24.32-q24.33 NT5C2	AR	Défice cognitivo, atrofia óptica, contraturas, estrabismo, nistagmo, displasia corpo caloso, alterações SBC
SPG 46	9p13.3 GBA2	AR	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, tremor cefálico, cataratas congénitas, hipoacusia, atrofia testicular, atrofia cerebelosa, corpo caloso fino
SPG 47	1p13.2 AP4B1	AR	Hipotonia neonatal, distúrbios corporais, défice cognitivo, riso estereotipado, espasticidade da língua, distonia, convulsões febris tardias, corpo caloso fino, alterações SBC
SPG 48	7p22.1 AP5Z1	AR	PEH-clinicamente pura; hiperintensidades RM medular cervical
SPG 49	14q32.31 TECPR2	AR	Défice cognitivo, ataxia cerebelosa, refluxo gastro-esofágico, infeções respiratórias repetição, apneia central, distúrbios corporais, epilepsia, corpo caloso fino, atrofia cerebelosa
SPG 50	7q22.1 AP4M1	AR	Hipotonia neonatal, distúrbios corporais, défice cognitivo, estrabismo, epilepsia, corpo caloso fino, ventriculomegalia, alterações SBC

SPG 51	15q21.2 AP4E1	AR	Hipotonia neonatal, baixa estatura, défice cognitivo, dismorfias corporais, riso estereotipado, epilepsia, nistagmo, contraturas, leucodistrofia grave, ventriculomegalia, atrofia cerebelosa
SPG 52	14q12 AP4S1	AR	Hipotonia neonatal, défice cognitivo, contraturas, dismorfias corporais
SPG 53	8p22 VPS37A	AR	Défice cognitivo, pectus carinatum, distonia, hipertricosose
SPG 54	18p11.23 DDHD2	AR	Défice cognitivo, contraturas, dismorfias corporais, estrabismo, hipoplasia nervo óptico, corpo caloso fino, alterações SBC, hiperlipidemia
SPG 55	12q24.31 C12ORF65	AR	Perda visual progressiva, atrofia óptica, estrabismo, défice cognitivo, neuropatia, dismorfia facial ligeira, hipoplasia corpo caloso
SPG 56	4q25 CYP2U1	AR	Neuropatia, distonia, défice cognitivo, alterações SBC, corpo caloso fino, calcificações gânglios da base
SPG 57	3q12.2 TGF	AR	Atrofia óptica, neuropatia, contraturas
SPG 58	17p13.2 KIF1C	AR	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, microcefalia, baixa estatura, coreia, alterações SBC
SPG 59	15q21.2 USP8	AR	PEH-clinicamente pura
SPG 60	3p22.2 WDR48	AR	Nistagmo, neuropatia
SPG 61	16p12.3 ARL61P1	AR	Neuropatia grave, acropatia
SPG 62	10q24.31 ERLIN2	AR	Ataxia cerebelosa, amiotrofia distal
SPG 63	1p13.3 AMPD2	AR	Baixa estatura, alterações SBC, corpo caloso fino
SPG 64	10q24.1 ENTPD1	AR	Défice cognitivo, microcefalia, atraso pubertário, alterações SBC
SPG 66	5q32 ARS1	AR	Neuropatia grave, corpo caloso fino, colpocefalia, hipoplasia cerebelosa
SPG 67	2q33.1 PGAP1	AR	ADPM, tremor postural, agenesia corpo caloso, hipoplasia vermiana, hipomielinização da SBC
SPG 68	11q13.1 FLRT1	AR	Amiotrofia ligeira, nistagmo, atrofia óptica; sem espasticidade grave
SPG 69	1q41 RAB3GAP2	AR	Défice cognitivo, cataratas
SPG 70	12q13.3 MARS	AD	Défice cognitivo, síndrome nefrótico
SPG 71	5p13.3 ZFR	AR	PEH-pura; corpo caloso fino
SPG 72	5q31.2 REEP2	AD/AR	Tremor postural
SPG 73	19q13.33 CPT1C	AD	Amiotrofia ligeira
SPG 74	5p13.3 ZFR	AR	Neuropatia, atrofia óptica
-	MT-CO3	Mitocondrial	Défice cognitivo, oftalmoplegia, acidose láctica, Síndrome de Leigh-like
-	MT-T1	Mitocondrial	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, CPEO, cardiomiopatia, surdez neurossensorial, diabetes
-	MT-ND4	Mitocondrial	Atrofia Óptica de Leber-like
-	MT-ATP6	Mitocondrial	Neuropatia

Adaptada de ¹⁰: ADPM: atraso de desenvolvimento psicomotor; CPEO: oftalmoplegia crónica externa progressiva; CRASH: hipoplasia corpo caloso, défice cognitivo, polegares aduzidos, paraparésia espástica, hidrocefalia; ELA: esclerose lateral amiotrófica; FAHN: neurodegenerescência associada à hidroxilase dos ácidos gordos; MASA: atraso mental, afasia, marcha espástica e polegares em adução; NBIA: neurodegenerescência com acumulação cerebral de ferro; PEH: paraparésia espástica hereditária; RM: ressonância magnética; SBC: substância branca cerebral; SPG: paraparésia espástica.

Membros do Grupo de Neurogenética do CHSJ (listados por ordem alfabética) e afiliações respetivas:

Carla Moura: Serviço de Otorrinolaringologia e Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar São João (CHSJ)

Carolina Garrett: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

Elsa Azevedo: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

Joana Guimarães: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

João Massano: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

João Paulo Oliveira: Serviço de Nefrologia e Serviço de Genética Médica do CHSJ

Miguel Leão: Serviço de Genética Médica do CHSJ

Pedro Castro: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

Bibliografia

- de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, Bortholin T, Oliveira ASB. Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. *The Cerebellum* [Internet]. *The Cerebellum*; 2017;16(2):525–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12311-016-0803-z>
- Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174–83.
- Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, et al. Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia in Portugal. *JAMA Neurol* [Internet]. 2013;70(6):746. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.1707>
- Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016;79(4):646–58.
- Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol*. 2010;17(2):179–88.
- Namekawa M, Ribai P, Nelson I, Forlani S, Fellmann F, Goizet C, et al. SPG3A is the most frequent cause of hereditary spastic paraplegia with onset before age 10 years. *Neurology*. 2006;66(1):112–4.
- Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlandi A. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*. 2014;261:518–39.
- Liu YT, Laurá M, Hersheson J, Horga A, Jaunmuktane Z, Brandner S, et al. Extended phenotypic spectrum of KIF5A mutations: From spastic paraplegia to axonal neuropathy. *Neurology*. 2014;83(7):612–9.
- Kara E, Tucci A, Manzoni C, Lynch DS, Elpidorou M, Bettecourt C, et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016;139(7):1904–18.
- Schicks J, Synofzik M, Petrusson H, Huttenlocher J, Reimold M, Schols L, et al. Atypical juvenile parkinsonism in a consanguineous SPG15 family. Vol. 26, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. United States; 2011. p. 564–6.
- Mallaret M, Lagha-Boukbiza O, Biskup S, Namer IJ, Rudolf G, Anheim M, et al. SPG15: A cause of juvenile atypical levodopa responsive parkinsonism. Vol. 261, *Journal of Neurology*. 2014. p. 435–7.
- Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathological features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013;126(3):307–28.
- Pfeffer G, Pyle A, Griffin H, Miller J, Wilson V, Turnbull L, et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology*. United States; 2015 Mar;84(11):1174–6.

ARTIGO ORIGINAL

Hemorragia cerebral em doentes anticoagulados. Características clínicas e topográficas.

Cerebral hemorrhage in anticoagulated patients. Clinical and topographical characteristics.

Daniela Gaspar¹, Francisco Alvarez^{1,2}

1-Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior, Covilhã;

2-Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

Informações sobre o artigo:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Maio de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Acidente vascular cerebral hemorrágico
Anticoagulação oral
Características clínicas
Características topográficas

Key-words:

Hemorrhagic stroke
Oral anticoagulation
Clinical features
Topographic features

Correspondência

com o autor:

Daniela Gaspar
Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior
Rua Padre Adelino Duarte
Ribeiro, N.º13
3600-402, Mezio, Castro Daire
Viseu, Portugal
a30562@fcsaude.ubi.pt

Resumo

Introdução: A terapia anticoagulante é usada na prevenção de eventos tromboembólicos em doentes sob risco com eficácia comprovada. Contudo, é um fator de risco independente para a expansão e morte por hemorragia intracraniana.

Objetivo: O objetivo deste estudo é determinar a prevalência dos hematomas cerebrais associados à anticoagulação oral nos doentes internados por acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira e definir as características clínicas e imagiológicas dos mesmos.

Materiais e metodologia: Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu doentes internados, por AVC hemorrágico, na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira durante um período de 5 anos (2008-2012). A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao software IBM SPSS Statistics versão 24.0.

Resultados: Doentes anticoagulados apresentam uma média de idades superior e nestes doentes a zona cerebral que geralmente é afetada é o córtex. Encontramos maiores percentagens de doença cardíaca em doentes antiagregados e o atingimento de zonas cerebrais profundas com maior frequência.

Os parâmetros bioquímicos analisados não mostram diferenças significativas entre os vários grupos e o valor INR embora mais elevado no grupo de doentes anticoagulados, encontra-se dentro do intervalo terapêutico.

Nos doentes hipertensos são atingidas zonas cerebrais mais profundas o que acarreta piores resultados funcionais, estando este parâmetro associado a maiores graus de dependência nas Atividades de Vida Diária. A presença de ressangramento parece contribuir para maiores percentagens de mortalidade e está associado a maiores graus de dependência.

Conclusão: A terapia anticoagulante está associada a idades mais elevadas, atingimento de zonas superficiais e média de valor INR mais elevado. Contudo existem outros fatores a ter em linha de conta que podem ter forte influência no desfecho final, como é o caso da existência de fatores de risco/comorbilidades, território vascular afetado e zona cerebral atingida. Dada a importância e eficácia da terapia anticoagulante é importante reconhecermos estes fatores que são na sua maioria passíveis de controlo dado que, na maior parte dos casos, é extremamente difícil ou impossível abdicar da terapia anticoagulante.

Abstract

Background: Anticoagulant therapy is used to prevent thromboembolic events in patients at risk with proven efficacy. However, it is an independent risk factor for expansion and death from intracranial haemorrhage.

Objective: The aim of this study was to determine the prevalence of cerebral hematomas associated with oral anticoagulation in patients hospitalized for hemorrhagic stroke in the Stroke Unit of Cova da Beira Hospital Center and to define their clinical and imaging characteristics.

Method and methodology: This is a retrospective study that included patients hospitalized for hemorrhagic stroke at the Stroke Unit of Cova da Beira Hospital Center over a 5 years period (2008-2012). Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Statistics software version 24.0.

Results: Anticoagulated patients have a higher average age and in these patients the brain zone that is usually affected is the cortex. We found higher percentages of cardiac disease in elderly patients and the penetration of deep areas more frequently.

The biochemical parameters analyzed do not show significant differences between the various groups and the INR value, although higher in the group of anticoagulated patients, is within the therapeutic range.

In hypertensive patients, deeper brain areas are affected, which leads to worse functional results, and this parameter is associated with higher degrees of dependence in daily life activities. Factors such as rebleeding and the presence of hydrocephalus appear to contribute to higher percentages of mortality and are also associated with higher degrees of dependence.

Conclusion: Anticoagulant therapy is associated with higher ages, surface area attainment and mean higher INR value. However, there are other factors to be taken into account that may have a strong influence on the final outcome, such as the existence of risk factors/comorbidities, affected vascular territory and brain area affected. Given the importance and efficacy of anticoagulant therapy, it is important to recognize these factors that are mostly controllable since, in most cases, it is extremely difficult or impossible to give up anticoagulant therapy.

Introdução / Objetivos

A primeira causa de hemorragia intracraniana (HIC) é a hipertensão arterial, causando sangramentos de localização profunda. A terapia anticoagulante, usada na prevenção de eventos tromboembólicos, também está associada a complicações hemorrágicas, representa um fator de risco independente para a expansão da HIC, com o conseguinte aumento do número de mortes e pior resultado funcional. ^(1,2,3)

Os hematomas cerebrais observados em pacientes que tomam anticoagulantes orais (ACO) são de localização variável e tendem a apresentar formas irregulares, ainda que a forma do hematoma pareça não depender do estado de coagulação, estando determinada princi-

palmente pela trajetória da artéria que rompe, locais de atrofia cerebral, arquitetura do cérebro e quantidade de sangue ventricular. Quanto mais volumoso o hematoma, mais irregular será e maior é a sensibilidade de expansão. ⁽²⁾

A evolução dos doentes anticoagulados apresenta dois perfis: um rápido envolvimento neurológico que progride para estupor e coma com elevada mortalidade e um envolvimento mais lento que evolui durante 6 a 24 horas. ^(3,4)

Os ACO de uso corrente são os antagonistas da vitamina K e os NOACs. Quanto aos primeiros, a varfarina é o quarto fármaco cardiovascular mais prescrito, indicada no tratamento de arritmias, trombose venosa, vál-

vulas cardíacas mecânicas e embolismo pulmonar.⁽⁵⁾ Os NOACs, não requerem ligação à antitrombina ou outros cofatores. Possuem dose-resposta linear, largo índice terapêutico, sem necessidade de monitorização rotineira. Mostraram-se pelo menos tão efetivos como a varfarina na prevenção de enfartes isquémicos em pacientes com fibrilhação auricular (FA), provocam hemorragias intracerebrais de menor volume e as taxas de incidência de HIC são mais baixas com o tratamento de longa duração, ainda assim, a diferença na taxa de mortalidade não se mostrou estatisticamente significativa, como referido no estudo POST-NOAC: “We detected no significant differences in the three-month outcome between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants- and vitamin K antagonists-associated intracranial hemorrhage,...”.^(2,4,6)

Dado que as características topográficas da HIC associada a ACO bem como a evolução clínica dos doentes não estão completamente esclarecidas, o objetivo do presente estudo é determinar a prevalência dos hematomas cerebrais associados a anticoagulação oral e definir as características clínicas e imagiológicas dos mesmos.

Material e metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu doentes internados, por AVC hemorrágico, na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) durante um período de 5 anos (2008-2012).

Foram excluídos os doentes com diagnóstico diferente de HIC espontânea, especificamente AVCs isquémicos e hemorragias traumáticas ou associadas a neoplasia.

Os doentes foram divididos em 3 grupos: não anticoagulados/antiagregados, anticoagulados e antiagregados.

Foram registadas as variáveis demográficas (idade e sexo), antecedentes patológicos (insuficiência cardíaca congestiva -ICC-, enfarte agudo do miocárdio -EAM-, fibrilhação auricular -FA-, patologia valvular, cardiopatia isquémica -CI-, doença hepática crónica, neoplasia ativa, doença inflamatória, hipertensão arterial -HTA-, diabetes mellitus -DM- e hipercolesterolemia), e parâmetros laboratoriais com base na primeira análise sanguínea realizada no Serviço de Urgência ou durante as 24 horas seguintes se a primeira análise não estava disponível (contagem plaquetária, International Normalized Ratio -INR-, velocidade de sedimentação -VS-, proteína C reativa -PCR- e glicémia). A evolução no internamento

foi determinada mediante o registo do óbito e o estado de dependência no momento da alta estimado com base na escala modificada de Rankin (mRS). Foi definida a independência no momento da alta se mRS ≤ 2 . A topografia da HIC foi avaliada na primeira tomografia computadorizada (TC) realizada no Serviço de Urgência e definida como superficial (córtico-subcortical), profunda (núcleos da base, cápsula interna) ou na fossa posterior, e o desenvolvimento de ressangramento. O ressangramento foi avaliado na segunda TC cerebral, realizada às 72 horas posteriores à entrada no hospital ou sucessivas se existiam.

Tratamento estatístico

O tratamento dos dados foi realizado com recurso ao software IBM SPSS Statistics versão 24.0. O nível de confiança dos testes realizados foi fixado em 95% pelo que se considera haver significância estatística para valores de prova não superiores a 5%.

Procedeu-se ainda à aplicação do modelo de Regressão logística binária selecionando a opção Forward Conditional. As variáveis analisadas, neste modelo, foram as que se mostraram estatisticamente significativas e/ou cuja relação com a variável dependente está descrita, nomeadamente hipertensão e PCR, no caso da análise relativa às variáveis associadas ao tratamento anticoagulante; hipertensão, PCR e ressangramento no caso da análise relativa às variáveis associadas à mortalidade.

Resultados

Durante o período de estudo foram internados na Unidade de AVC do CHCB 1154 doentes, dos quais 165 apresentaram AVC hemorrágico e 989 AVC isquémico.

No grupo de 165 doentes com AVC hemorrágico, 27 encontravam-se sob terapia anticoagulante (27 varfarina, 0 NOACs), 33 sob terapia antiagregante (17 estavam antiagregados com aspirina) e 104 não tomavam anticoagulantes nem antiagregantes. Um doente estava sob ambas as terapias, sendo incluído para análise no grupo dos anticoagulados.

Características dos doentes e das hemorragias

Os dados referentes aos grupos de doentes não anticoagulados/antiagregados, anticoagulados e antiagregados encontra-se na tabela I. Todos os doentes anticoagulados tomavam varfarina, nenhum estava anticoagulado com NOACs.

Tabela I. Características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução dos doentes não anticoagulados/antiagregados, anticoagulados e antiagregados.

	Não Anticoagulados/ Antiagregados (n=105)	Anticoagulados (n=27)	Antiagregados (n=33)	P value
Idade (anos)	70,66 ± 12,534	76,93 ± 8,071	76,00 ± 9,975	0,009
Sexo masculino	62 (66,0%)	15 (16,0%)	17 (18,1%)	0,738
D. Cardíaca	63 (54,8%)	24 (20,9%)	28 (24,3%)	0,001
D. Neoplásica	11 (61,1%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	0,965
D. Hepática	13 (56,5%)	5 (21,7%)	5 (21,7%)	0,696
D. Inflamatória	17 (60,7%)	5 (17,9%)	6 (21,4%)	0,939
Hipertensão	84 (63,6%)	21 (15,9%)	27 (20,5%)	0,798
Hipercolesterolemia	43 (55,8%)	15 (19,5%)	19 (24,7%)	0,133
Hemorragia Superficial	21 (47,7%)	12 (27,3%)	11 (25,0%)	0,024
Hemorragia Profunda	77 (71,3%)	13 (12,0%)	18 (16,7%)	0,017
Hemorragia Fossa P.	9 (56,3%)	3 (18,8%)	4 (25,0%)	0,805
Plaquetas (103/ μ l)	201,26 ± 65,195	197,35 ± 76,168	212,00 ± 56,030	0,655
INR	1,11 ± 0,283	2,76 ± 1,001	1,07 ± 0,118	0,000
VS (mm/H)	15,00 ± 18,516	28,90 ± 18,526	18,15 ± 17,078	0,093
Glicémia (mg/dl)	146,65 ± 55,763	141,08 ± 48,858	156,71 ± 56,097	0,557
PCR (mg/dl)	1,36 ± 3,293	0,81 ± 1,102	1,34 ± 3,377	0,758
Ressangramento	27 (69,2%)	4 (10,3%)	8 (20,5%)	0,581
Morte	21 (48,8%)	10 (23,3%)	12 (27,9%)	0,064
Dependência	62 (69,7%)	11 (12,4%)	16 (18,0%)	0,110

Variáveis contínuas analisadas a partir do teste T Student expressas por X ± DP

Variáveis dicotómicas analisadas a partir do teste Qui-Quadrado de Pearson expressas por n (%)

Doentes anticoagulados apresentaram uma média de idades superior, atingimento hemorrágico de zonas cerebrais superficiais e um valor médio de INR estatisticamente superior. Não se observam outras diferenças na distribuição por sexo e nos fatores de risco vascular. O mesmo se constata com a maioria dos parâmetros bioquímicos que não mostram diferenças significativas entre os grupos de doentes analisados

A análise das características topográficas/morfologia revela que nos pacientes anticoagulados há um atingimento maior das zonas cerebrais superficiais ($p=0,142$). Os hematomas profundos predominam no grupo de doentes antiagregados, nos quais o principal fator de risco vascular associado ao sangramento foi a hipertensão arterial. (Tabela II)

Quanto à evolução dos doentes durante o internamento, verificou-se que, dos 121 doentes nos quais foi possível aferir sobre o grau de dependência no momento da alta hospitalar, 89 mostraram-se dependentes. Nenhuma das variáveis se mostrou estatisticamente diferente entre grupos. Ainda assim, no grupo dos de-

pendentes, há uma tendência para valores de TAS mais elevados ($p=0,079$). (Tabela III)

No que respeita à mortalidade, foi verificado o óbito em 43 dos 165 pacientes analisados. Na análise comparativa entre mortos e vivos encontramos uma média de idades mais elevada ($p=0,001$) no grupo dos mortos mas o género parece não influenciar o desfecho final. Neste mesmo grupo encontramos um valor médio de TAS estatisticamente mais elevado relativamente ao grupo de doentes vivos. Entre aqueles que possuem doenças cardíacas ou hipertensão, encontramos maiores percentagens de doentes vivos. Por outro lado, INR mais elevado e a presença de ressangramento na TC de controlo associam-se a maior percentagem de mortalidade. (Tabela IV)

Dos doentes incluídos no estudo, 38 não realizaram TC controlo devido ao falecimento ou falta de justificação médica.

Regressão logística

O modelo de regressão logística binária que compa-

Tabela II. Relação entre a zona cerebral atingida pela hemorragia e as características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução.

	Hemorragia Superficial (n=43)	Hemorragia Profunda (n=105)	Hemorragia Fossa Posterior (n=17)	P value
Idade (anos)	74,72 ± 11,405	71,90 ± 11,610	73,00 ± 13,158	0,415
Sexo masculino	23 (53,5%)	63 (60%)	8 (47,1%)	0,525
D. Cardíaca	32 (74,4%)	70 (68%)	13 (76,5%)	0,629
D. Neoplásica	8 (18,6%)	8 (7,6%)	2 (11,8%)	0,149
D. Hepática	4 (9,3%)	14 (13,3%)	5 (29,4%)	0,123
D. Inflamatória	7 (16,3%)	20 (19%)	1 (5,9%)	0,403
Hipertensão	32 (74,4%)	87 (83,7%)	13 (76,5%)	0,397
Hipercolesterolemia	20 (47,6%)	48 (47,5%)	9 (52,9)	0,915
Plaquetas (103/μl)	213,66 ± 57,669	205,09 ± 65,412	160,25 ± 65,223	0,017
INR	1,41 ± 0,764	1,36 ± 0,802	1,46 ± 0,720	0,867
VS (mm/H)	11,82 ± 11,737	17,62 ± 19,776	26,00 ± 14,491	0,362
Glicémia (mg/dl)	140,61 ± 39,884	148,43 ± 60,364	161,13 ± 62,740	0,462
PCR (mg/dl)	1,30 ± 3,248	1,29 ± 3,180	1,05 ± 1,515	0,965
Anticoagulados	11 (25,6%)	13 (12,4%)	3 (17,6%)	0,142
Antiagregados	13 (30,2%)	18 (17,1%)	5 (29,4%)	0,157
Ressangramento	12 (38,7%)	23 (28,4%)	4 (28,6%)	0,561
Morte	14 (32,6%)	25 (23,8%)	4 (23,5%)	0,529

Variáveis contínuas analisadas a partir do teste ANOVA expressas por X ± DP

Variáveis dicotômicas analisadas a partir do teste Qui-Quadrado de Pearson expressas por n (%)

Tabela III. Relação entre o grau de dependência após a alta hospitalar e as características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagiológicas e evolução.

	Independente (n=32)	Dependente (n=89)	P value
Idade (anos)	68,47 ± 12,784	71,64 ± 12,149	0,647
Sexo masculino	20 (62,5%)	51 (57,3%)	0,609
D. Cardíaca	28 (87,5%)	65 (73,9%)	0,114
D. Neoplásica	3 (9,4%)	9 (10,1%)	0,905
D. Hepática	6 (18,8%)	12 (13,5%)	0,473
D. Inflamatória	3 (9,4%)	18 (20,2%)	0,165
Hipertensão	25 (78,1%)	77 (86,5%)	0,263
Hipercolesterolemia	20 (62,5%)	41 (46,6%)	0,123
Hemorragia Superficial	11 (34,4%)	20 (22,5%)	0,186
Hemorragia Profunda	19 (59,4%)	62 (69,7%)	0,289
Hemorragia Fossa P.	4 (12,5%)	8 (9,0%)	0,569
Plaquetas (103/μl)	196,45 ± 69,576	206,48 ± 63,448	0,520
INR	1,30 ± 0,536	1,26 ± 0,702	0,906
VS (mm/H)	18,11 ± 14,853	19,21 ± 21,161	0,632
Glicémia (mg/dl)	139,62 ± 60,348	146,99 ± 59,928	0,760
PCR (mg/dl)	1,47 ± 3,665	1,27 ± 2,869	0,389
Temperatura (oC)	36,3 ± 0,7	36,9 ± 0,4	0,629
TAs (mmHg)	153 ± 21,7	167,4 ± 31,3	0,079
TAd (mmHg)	85 ± 15,2	91,5 ± 16,7	0,151
Antiagregados	4 (12,5%)	18 (20,2%)	0,331
Anticoagulados	6 (18,8%)	11 (12,4%)	0,372
Ressangramento	5 (17,2%)	25 (32,1%)	0,130

Variáveis contínuas analisadas a partir do teste T Student expressas por X ± DP

Variáveis dicotômicas analisadas a partir do teste Qui-Quadrado de Pearson expressas por n (%)

Tabela IV. Relação entre a mortalidade e as características demográficas, clínicas, bioquímicas e imagiológicas

	Vivos (n=122)	Mortos (n=43)	P value
Idade	70,98 ± 12,458	77,77 ± 7,322	0,001
Sexo masculino	71 (58,2%)	23 (52,5%)	0,592
D. Cardíaca	94 (77,7%)	21 (50%)	0,001
D. Neoplásica	12 (9,8%)	6 (14%)	0,456
D. Hepática	18 (14,8%)	5 (11,6%)	0,611
D. Inflamatória	21 (17,2%)	7 (16,3%)	0,888
Hipertensão	102 (83,6%)	30 (71,4%)	0,086
Hipercolesterolemia	62 (51,2%)	15 (38,5%)	0,165
Hemorragia Superficial	31 (25,4%)	13 (30,2%)	0,539
Hemorragia Profunda	82 (67,2%)	26 (60,5%)	0,424
Hemorragia Fossa P.	12 (9,8%)	4 (9,3%)	0,919
Plaquetas (103/μl)	204.76 ± 65,531	196,69 ± 64,754	0,739
INR	1,27 ± 0,659	1,68 ± 1,000	0,000
VS (mm/H)	19,04 ± 20,168	12,81 ± 13,106	0,137
Glicémia (mg/dl)	145,44 ± 59,695	154,64 ± 43,761	0,740
PCR (mg/dl)	1,31 ± 3,062	1,18 ± 3,111	0,536
Temperatura (oC)	36,2 ± 0,5	37,7 ± 0,6	0,095
TAs (mmHg)	160 ± 33,6	174,8 ± 30,2	0,046
TAd (mmHg)	93,6 ± 22	89,6 ± 17,6	0,305
Antiagregados	23 (18,9%)	13 (30,2%)	0,120
Anticoagulados	12 (13,9%)	10 (23,3%)	0,155
Ressangramento	30 (28%)	9 (47,4%)	0,093

Variáveis contínuas analisadas a partir do teste T Student expressas por X ± DP

Variáveis dicotômicas analisadas a partir do teste Qui-Quadrado de Pearson expressas por n (%)

rou as variáveis associadas à presença ou ausência do tratamento anticoagulante na análise univariada incluiu idade, CI, hipertensão, presença de hemorragia superficial e PCR. A única variável associada foi a topografia superficial da hemorragia, com OR 3,18 (IC 95% [1,221-8,264], p=0,017). Assim, a presença de hemorragia superficial aumenta 3 vezes a probabilidade de que o sangramento esteja associado a anticoagulação.

O modelo de regressão logística que comparou as variáveis associadas a mortalidade incluiu idade, CI, hipertensão, INR, PCR e ressangramento, mostrou que as únicas variáveis associadas de forma independente foram o antecedente de CI com OR 0,161 (IC 95% [0,047-0,557], p=0,004) e o INR com OR 2,297 (IC 95% [1,23-4,288], p=0,009). Assim, em doentes internados por AVC hemorrágico, o antecedente de CI está associado a uma probabilidade 0,16 vezes menor de falecer e o aumento de uma unidade no INR duplica o risco de morte durante a fase aguda do evento vascular.

Discussão

A maior percentagem de mortalidade encontrada no grupo dos doentes anticoagulados vai de encontro ao referido nos estudos que afirmam que nos doentes sob ACO a taxa de mortalidade geral situa-se nos 60%, valor que contrasta com os 40% dos pacientes que não fazem essa terapia.⁽⁵⁾

A antiagregação relaciona-se com maiores percentagens de doentes associados a alguns fatores de risco/comorbilidades como é o caso das doenças cardíacas, hipertensão e hipercolesterolemia. Tendencialmente apresentam hemorragias profundas (p=0,017).

Relativamente aos parâmetros bioquímicos não se verificaram diferenças importantes entre os grupos. No que respeita à glicémia, encontra-se acima dos valores normais em praticamente todos os indivíduos analisados, o que leva a crer que esta variável não depende do estado de coagulação. Em relação ao INR, como verificamos pela análise da tabela I, os doentes anticoagulados apresentam um valor estatisticamente superior mas

ainda assim, dentro do valor considerado normal, o que vai de encontro com o que está descrito: a maioria dos pacientes admitidos em hospital por HIC apresentam INR dentro do valor terapêutico.^(2,7)

Ao nível topográfico, o território cerebral mais afetado nos anticoagulados é o superficial. Este facto deixa de ser verdade quando olhamos para os doentes hipertensos nos quais predomina o atingimento de zonas profundas. Dentro deste parâmetro o que está descrito não é esclarecedor pois os estudos contradizem-se.⁽²⁾

Na análise da evolução do doente verificamos na variável dependência idades mais elevadas no grupo dos dependentes pois a idade avançada está associada a maiores comorbilidades. Encontramos também um maior número de casos de hipertensão de provável relação com o atingimento de zonas cerebrais mais profundas resultando em maior número de capacidades funcionais comprometidas. Registam-se maiores percentagens de dependentes no caso de haver ressangramento.

No caso da mortalidade verificou-se uma maior percentagem de doença cardíaca e hipertensão entre os doentes que não morreram. Este achado relaciona-se, possivelmente, com o facto de estarem medicadas com fármacos que previnem a ocorrência de AVC bem como com uma deteção precoce e controlo da hipertensão arterial pois é referido que a deteção atempada e o controlo da mesma têm ajudado a diminuir a incidência de HIC. Contudo, esta não parece ser influenciada pelo INR.^(8,9)

Tanto a anticoagulação como a antiagregação apresentam maiores taxas de mortalidade. Ainda que sem significância estatística, este facto apoia os estudos observacionais que mostram que os pacientes medicados com anticoagulantes têm um risco de mortalidade precoce 1,7 vezes maior após hemorragia intracerebral.^(9,10)

Seria interessante testar se o resultado funcional depende do tipo de anticoagulante. Neste estudo não foi investigada essa relação e o que está descrito é contraditório, pelo que é difícil estabelecer uma relação causal.^(11,12)

No que respeita aos dados obtidos pelo método de regressão logística, a relação entre o atingimento de zonas superficiais e a presença de anticoagulação pode ser importante num contexto em que verificamos a presença de um hematoma cerebral mas não temos informação sobre a medicação que faz o doente.

A variável dependência não está representada, nesta

análise, porque nenhuma das variáveis se mostrou significativa/relevante e o modelo excluiu as variáveis analisadas. O mesmo acontece com a variável topografia, embora neste caso tenha sido encontrada uma tendência de atingimento de zonas superficiais nos doentes que estão sob terapia anticoagulante ($p=0,069$).

Limitações do estudo

As principais barreiras surgiram ao nível da recolha de dados relacionada com falhas na uniformização da informação disponível. Isto traduz-se na falta de informação no que respeita à história pregressa do doente, exames realizados no Serviço de Urgência, exames realizados fora do hospital e/ou informações do estado clínico no momento da alta hospitalar. Acresce ao referido a falta de um protocolo de aquisição de imagens durante o internamento que possibilitasse a comparação do estado evolutivo entre doentes, esta torna-se igualmente impossível caso ocorra o óbito.

Importa referir que a análise da variável ressangramento não é a mais fidedigna pois existem várias incongruências no modo como esta é apresentada, nomeadamente:

- A referência a esta é muitas vezes resultado da análise subjetiva do técnico que elabora o relatório do exame de imagem;
- O estudo deste parâmetro difere de doente para doente: a aquisição de imagens não é realizada para todos no mesmo timing após ocorrer o AVC e em alguns não é possível ou não é justificável obter exames de imagem à posteriori;
- O protocolo de aquisição de imagens varia consoante o local.

Conclusão

A hemorragia cerebral em doentes anticoagulados apresenta características clínicas e topográficas peculiares. Ainda assim, tendo por base a análise realizada, muitas das características parecem não depender do estado de coagulação.

Doentes anticoagulados apresentam uma média de idades mais elevada, maior atingimento hemorrágico de zonas cerebrais superficiais, e uma média de valor INR estatisticamente mais elevada quando comparados com doentes que não fazem terapia antitrombótica.

Dentro dos fatores de risco analisados, a hipertensão é aquele que se relaciona com piores resultados

funcionais pois revela hemorragias em zonas cerebrais profundas e maiores graus de dependência nas atividades de vida diária. Contudo, não se relaciona com maior percentagem de mortalidade. O mesmo não se verifica com a ocorrência de ressangramento que se associa a maiores percentagens de morte.

Maiores graus de dependência estão associados ao atingimento de zonas cerebrais profundas bem como a uma média de idades mais elevada. ■

Referências bibliográficas

1. Vanbeselaere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J, et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016;16(1):61. Available from: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0235-1>
2. Sheth KN, Cushing TA, Lev MH, Romero JM, Schwab K, Smith EE, et al. Comparison of Hematoma Shape and Volume Estimates in Warfarin Versus Non-Warfarin-Related Intracerebral Hemorrhage. 2010;12(1):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818373/>
3. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypothesis. *Stroke* [Internet]. 1995;26:1471–7. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/26/8/1471.long>
4. Hagii J, Tomita H, Metoki N, Saito S. Characteristics of Intracerebral Hemorrhage During Rivaroxaban Treatment. 2014; Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/45/9/2805.long>
5. Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, Benoit BG. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physician* [Internet]. 2008;54(8):1138–9, 139-4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2515228&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Cláudia Marques-Matos, José Nuno Alves, João Pedro Marto, Joana Afonso Ribeiro, Ana Monteiro, José Araújo, Fernando Silva, Fátima Grenho, Miguel Viana-Baptista, João Sargento-Freitas, João Pinho EA. POST-NOAC: Portuguese observational study of intracranial hemorrhage on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Stroke* [Internet]. 2016;12(6):623–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1747493016681021>
7. Kasper, Dennis L.; Fauci, Anthony S.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson, Larry; Loscalzo J. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 19a. McGraw-Hill Education; 2016. 277, 686 p.
8. Bradley, Walter; Daroff, Robert; Fernichel, Gerald; Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. fourth edi. Philadelphia: Elsevier; 2004. 1251-1264 p.
9. Sousa LD, Zorrilla JP, Latini MF, Ayala M, Romano LM, Gonorazky S, et al. Is the international normalised ratio a prognostic factor of mortality in intracerebral haemorrhage? 2011;26(October 2009):528–32. Available from: <http://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-is-international-normalised-ratio-prognostic-S2173580811000356>
10. Stead LG, Jain A, Bellolio MF, Odufuye AO, Dhillon RK, Manivannan V, et al. Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does medication use predict worse outcome? *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2017 Feb 5;112(4):275–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.002>
11. Wilson D, Seiffge DJ, Purrucker JC, Wu TY, Ferrigno M, Houben R, et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. 2017;0. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409844/>
12. Cortellini L, Gilson AJ. Warfarin-related intraventricular hemorrhage. 2011; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233208/>

CASO CLÍNICO

Progressive solitary sclerosis: isolated lesion, progressive deficits **Esclerose solitária progressiva: lesão única, défices progressivos**

Mafalda Seabra^{1,2}, Joana Guimarães^{1,2}

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de São João, Porto;

2-Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Informações sobre o artigo:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Maio de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Key-words:

Multiple sclerosis
Diagnosis
Spinal cord

Palavras-chave:

Esclerose múltipla
Diagnóstico
Medula espinal

Correspondência

com o autor:

Mafalda Seabra
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de São João
Alameda Prof. Hernâni
Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
mafseabra@hotmail.com

Abstract

Introduction: A single demyelinating lesion is a possible cause of progressive disability, an entity known as Progressive solitary sclerosis. These cases do not fulfil the diagnostic criteria for Multiple sclerosis, although some authors suggest a continuum between Progressive solitary sclerosis and Primary Progressive Multiple sclerosis.

Clinical case: We report the case of a woman that presented with an isolated intrinsic cord lesion which led to a progressive left lower limb motor deficit. The extensive investigation undergone excluded other causes of myelopathy and serial MRIs did not show progression of the spinal cord lesion.

Conclusions: This case illustrates a clinic-radiological paradox, and its etiology is still unknown. Since there seems to be an association between these two conditions, a revision of Multiple sclerosis diagnostic criteria was proposed to include this presentation.

Resumo

Introdução: A presença de uma lesão desmielinizante única tem vindo a ser apontada como uma causa possível de incapacidade progressiva, entidade conhecida como Esclerose solitária progressiva. Nestes casos os critérios para esclerose múltipla não são cumpridos, embora alguns autores tenham sugerido um continuum entre Esclerose solitária progressiva e a forma primária progressiva da Esclerose múltipla.

Caso clínico: Os autores apresentam o caso de uma doente com uma lesão intramedular única que acarretou défice motor progressivo no membro inferior esquerdo. A extensa investigação realizada excluiu causas de mielopatia e a vigilância imagiológica não mostrou progressão da lesão.

Conclusões: Este caso descreve um paradoxo clinico-radiológico, cuja causa permanece ainda desconhecida. Foi sugerido que esta apresentação seja integrada nas revisões dos critérios de diagnóstico da Esclerose múltipla, dado existirem alterações que apontam para uma associação entre estas duas patologias.

Introduction

When a patient presents with a progressive motor deficit a multitude of diagnoses must be pondered. Among these the inflammatory demyelinating diseases (IDD) are an important group. In some cases, a single demyelinating lesion of the central nervous system (CNS) may cause a progressive motor deficit, a condition known as Progressive solitary sclerosis (PSS). It was first described in 1990. Since then few cases have been described and the largest series was published in 2016.¹ To our knowledge this is the first report of a case of PSS in Portugal.

Case report

A 67-year-old woman with a past medical history of an anxiety disorder, presented to our clinic in 2014 with monoparesis and sphincter dysfunction. The first symptom the patient reported was a feeling of “lump in the throat” in 2010, although she denied dysphagia for liquids and solids, even if it was never formally tested. In 2011, for this reason, she was observed by a Neurologist. Because of an asymmetric evaluation of algic sensation in her legs, a spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) was performed and showed an anterior left sided intrinsic cord lesion at D3-D4 with slight edema and gadolinium enhancement. At this stage brain MRI disclosed one nonspecific T2 hyperintense subcortical parietal lesion. About one year later she repeated the spinal cord MRI and there was a decrease in size of the isolated lesion, without gadolinium enhancement, making a neoplastic lesion unlikely. In the following two years there was a progression of the left lower limb motor deficit and the patient underwent the following investigation: CSF analysis with no oligoclonal bands (OCBs) or malignant cells; blood tests (including immunological study and aquaporin-4 antibodies) were negative; visual evoked potential studies, somatosensory evoked potentials and electromyography were normal. In 2014, she was admitted to the Neurology ward of our clinic. On examination, she had a pure motor monoparesis grade 3+/5 of the left lower extremity with brisk reflexes and indifferent cutaneoplantar reflex on the left side. The previous studies were repeated and we confirmed the preceding findings: blood tests (including vitamin B12, folate and angiotensin converting enzyme), viral serologies and immunological study were normal; CSF analysis showed 8 cells, normal protein level (0,49 g/L), bor-

relia antibodies were negative, as well as syphilis testing. OCBs were absent. MRI angiography excluded a dural arteriovenous fistula. The patient received IV methylprednisolone for 5 days without any benefit. After discharge, her motor function continued to decline, resulting in an EDSS of 6, since unilateral assistance is required for her to walk. No immunomodulatory or immunosuppressive treatment was instituted. Spinal cord and brain MRI was repeated last April showing mild atrophy of the thoracic cord lesion and there is no evidence of dissemination in space (Fig. 1).

Fig. 1. Spinal cord MRI (2017)



Discussion

The patient presented seems to fulfil the criteria proposed by Schmalstieg et al² for PSS: (1) MRI evidence of a focal, T2 hyperintense lesion involving the corticospinal tracts in the brainstem or upper cervical spinal cord; (2) progressive motor deficit (duration \geq 1 year) attributable to the lesion on MRI; (3) MRI of the brain and spinal cord did not fulfil the requirements for dissemination in space; (4) no clinical history suggesting relapses affecting other portions of the central nervous system. Importantly, no alternative diagnosis was identified after extensive testing and follow up, which is a key first step

when diagnosing an IDD. For instance, Neuromyelitis optica spectrum disorders, with MOG-Abs or AQP4-Abs, can also present with spinal cord lesions, that although different among each other, typically exhibit a longitudinally extensive myelitis and follow a relapsing course with no progressive phase.

From all the reported cases, some other characteristics have been defined. Age of onset ranges from 23 to 71 years¹, and the majority are women. There is no history of relapses and motor disability accumulates, with a mean EDSS of 6^{1,3} after 7,5 years.² The lesions found on MRI, resemble demyelinating plaques,² and are usually located in the cervico-medullary junction or the cervical spinal cord.²⁻⁶ Nevertheless, the thoracic spinal cord and subcortical white matter may also be the lesion site.¹ As in our patient, nonspecific brain MRI white matter T2 hyperintensities may be found in some cases.¹

CSF analysis may show OCBs in 50% of patient¹ and electrodiagnostic studies do not demonstrate abnormalities establishing spatial dissemination.⁶

One curious aspect of this condition is the extent of disability that comes from a single lesion. No explanation has been found, but it has been suggested that it is due to the strategic location of the lesions in places where there is concentration of functionally critical tracts.²

Immunomodulatory and immunosuppressive treatments have been used:^{1,3,6} methylprednisolone, cyclophosphamide, azathioprine, plasma exchange, mitoxantrone, natalizumab, glatiramer acetate, methotrexate and there were isolated reports of disease stabilization with immunosuppression,⁶ but no treatment showed definite benefits in this group of patients. Also, symptomatic treatments, such as dalfampridine, could be tried.¹

The presence of a progressive course, well circumscribed lesions, involving short segments of the spinal cord, and of OCBs has led to the suggestion that there is a continuum between PSS and primary progressive multiple sclerosis (PPMS).⁴ However, this group of patients does not fulfil the criteria for dissemination in space,⁷ and may represent an MS variant. According to some groups,¹ such patients might be considered in future revisions of MS diagnostic criteria. ■

Referências

1. Keegan BM, Kaufmann TJ, Weinshenker BG et al. Progressive solitary sclerosis: Gradual motor impairment from a single CNS demyelinating lesion. *Neurology* 2016;87:1713-1719.
2. Schmalstieg WF, Keegan BM, Weinshenker BG. Solitary sclerosis: progressive myelopathy from solitary demyelinating lesion. *Neurology* 2012;78:540-4.
3. Rathnasabapathi D, Elson L, Krishnan A, Young C, Lerner A, Jacob A. Solitary sclerosis: Progressive neurological deficit from a spatially isolated demyelinating lesion: A further report. *J Spinal Cord Med* 2015;38:551-5.
4. Taieb G, Ayrignac X, Carra-Dalliere C, Labauge P. Paraplegia related to solitary lesion of the cervicomedullary junction. *Acta Neurol Belg* 2017;117:545-546.
5. Ayrignac X, Carra-Dalliere C, Homeyer P, Labauge P. Solitary sclerosis: progressive myelopathy from solitary demyelinating lesion. A new entity? *Acta Neurol Belg* 2013;113:533-4.
6. Lattanzi S, Logullo F, Di Bella P, Silvestrini M, Provinciali L. Multiple sclerosis, solitary sclerosis or something else? *Mult Scler* 2014;20:1819-24.
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011;69:292-302.

ARTIGO DE REVISÃO

Cefaleias em crianças com idade inferior a 7 anos: revisão da literatura

Headaches in children under 7 years-old: literature review

Marta Lopes¹, Raquel Alves², Inês Carrilho³

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira;

2-Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos;

3-Serviço de Neuropediatria, Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto, Porto.

Resumo

Introdução: As cefaleias são uma queixa muito comum na população geral. São raras antes dos dois anos e a sua prevalência aumenta com a idade. A abordagem das cefaleias nas crianças mais novas pode ser difícil, pelas dificuldades de expressão, receio de que a cefaleia tenha uma causa grave subjacente e características diferentes em relação às cefaleias noutras faixas etárias.

Objetivos: O objetivo do presente trabalho foi rever os estudos publicados acerca das cefaleias em crianças com idade inferior a sete anos.

Desenvolvimento: Analisámos vários estudos sobre cefaleias nesta faixa etária. Os tipos de cefaleias mais prevalentes nas consultas são a enxaqueca e a cefaleia tipo tensão e no serviço de urgência as secundárias a quadros febris/infeções víricas. Quatro estudos compararam dois grupos etários distintos, reportando diferenças significativas relativamente à história familiar de cefaleias, duração e frequência das crises, características associadas e resposta ao tratamento. Oito trabalhos estudaram a prevalência de problemas psicopatológicos e sintomas somáticos em crianças com cefaleias, sendo significativamente mais frequentes do que em crianças sem cefaleias.

Conclusões: Há ainda poucos estudos nesta faixa etária e os que existem são muito heterogéneos. Algumas questões são ainda controversas e permanecem por resolver. Não existem recomendações específicas para a abordagem das cefaleias nesta idade. Embora não incluídos nos critérios de diagnóstico, há comentários específicos para a idade pediátrica na classificação atualmente em vigor.

Abstract

Background: Headaches are a common complaint in the general population. Its beginning before two years-old is rare and its prevalence increases with older age. Approaching young children with headaches can be a challenge because of communication difficulties, fear of severe causes and different characteristics when compared with headaches in children in other age groups.

Aims: The aim of the present work was to review the published studies about headaches in children younger than seven years-old.

Development: We analysed several papers about headaches in children in this age range. The most prevalent headaches at outpatient clinic are migraine and tension-type headache and in the emergency setting are headaches secondary to febrile ill-

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Maio de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Cefaleias
Pediatria
Revisão

Key-words:

Headache
Pediatrics
Review

Correspondência

com o autor:
Marta Lopes
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira
Rua Dr. Cândido de Pinho,
4720-411 Santa Maria da Feira,
Portugal
marta.fmup@gmail.com

ness or viral infections. Four studies compared two age groups and found significant differences in familial history of headaches, duration and frequency of episodes, associated features and treatment response. Eight papers report the prevalence of psychopathological problems and somatic symptoms in children with headaches, which are more prevalent than in children without headaches.

Conclusions: There are few studies about headaches in children at this age range, which are very heterogeneous. Some issues remain unsolved. There aren't specific guidelines for the approach of young children with headaches. Despite not included in diagnostic criteria, there are some commentaries about headache in paediatric age in the international headache classification.

Introdução

A abordagem de doentes em idade pediátrica pode ser particularmente desafiante para qualquer clínico que lide com esta faixa etária. Crianças mais novas apresentam um desafio acrescido, ainda maior quando a queixa principal é uma cefaleia. São necessários tato e sensibilidade especiais para colher a anamnese pois a capacidade de exprimirem os sintomas é reduzida ou mesmo impossível. Estão descritas técnicas para ajudar na caracterização das cefaleias em idade pediátrica¹, tais como pedir à criança que desenhe a sua dor de cabeça^{2,3}. A descrição dos pais é fundamental, podendo, no entanto, haver sub ou sobrevalorização de algumas características comparativamente à descrição das crianças⁴.

As cefaleias são uma queixa comum na população geral e a sua prevalência aumenta com a idade. Abu-Arafeh et al.⁵, numa revisão sistemática de estudos de base populacional, estimaram uma prevalência de 58,4% de cefaleias e 7,7% de enxaqueca em crianças e adolescentes. Num estudo acerca da prevalência de sintomas somáticos em crianças espanholas entre os 3 e os 5 anos de idade, 16,7% das crianças apresentaram pelo menos um episódio de queixas de cefaleia nas duas semanas anteriores ao questionário aplicado aos pais, sendo a terceira queixa somática mais comum, depois das dores abdominais (38,8%) e da fadiga (20,4%)⁶.

Outra questão é a classificação das cefaleias nas crianças. Por exemplo, as crises de enxaqueca e cefaleias tipo tensão podem ser muito curtas, com dor bilateral, menos pulsáteis e com menos sintomas característicos acompanhantes em relação às enxaquecas na idade escolar^{1,7,8}, não permitindo o seu diagnóstico à luz dos critérios principais da classificação internacional de cefaleias versão 3 (ICHD-3)⁹ (tabela 1). No entanto,

podemos ler nas secções de “notas” e “comentários” algumas apreciações acerca da enxaqueca na idade pediátrica, nomeadamente em relação à duração (duas a 72 horas) e à maior frequência de queixas bilaterais⁹.

Por outro lado, frequentemente os pais ou cuidadores desconhecem a prevalência de cefaleias primárias na idade pediátrica, conforme já descrito⁵, sendo os episódios fonte de grande ansiedade, visto que a criança se pode apresentar muito queixosa e com sintomas associados de vômito, palidez ou letargia. Várias associações disponibilizam informação acerca das cefaleias nesta faixa etária, podendo ajudar os pais e profissionais a perceber e lidar melhor com o problema¹⁰⁻¹³.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de Enxaqueca sem aura (ICHD-3)⁹

A. Pelo menos 5 episódios preenchendo os critérios B a D
B. Episódios de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)
C. A cefaleia tem, pelo menos, duas das quatro características seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Localização unilateral 2. Pulsátil 3. Dor moderada ou grave 4. Agravamento por atividade física de rotina ou seu evitamento (por exemplo, caminhar ou subir escadas)
D. Durante a cefaleia, pelo menos um dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas e/ou vômitos 2. Fotofobia e fonofobia
E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3

A maior preocupação dos clínicos e dos pais perante uma criança com cefaleias, em especial nas crianças mais novas, é a possibilidade de uma causa secundária grave. Alguns estudos tentaram identificar fatores de risco, sendo que há estudos que identificam a idade pré-escolar

como fator de risco¹⁴, enquanto outros não¹⁵⁻¹⁷. Apesar da maioria dos doentes com lesões ocupando espaço se apresentar com sinais de alarme na história clínica e/ou alterações no exame neurológico, há uma pequena percentagem de doentes que se manifesta inicialmente com quadro clínico e exame neurológico “inocentes”^{18,19}. Por isso, há divergências acerca da “obrigatoriedade” de realização de neuroimagem em crianças mais novas com cefaleia isolada¹⁹⁻²², não sendo um dos fatores versados nas recomendações da *American Academy of Neurology*²³. Há, por outro lado, o risco da deteção de alterações imagiológicas incidentais, podendo algumas representar dificuldades de interpretação e seguimento²³⁻²⁵.

Para um diagnóstico mais concreto e um tratamento adequado é necessário um seguimento prolongado das crianças ao longo do seu desenvolvimento, pois as características da cefaleia frequentemente alteram-se²⁶. A enxaqueca em idade muito jovem pode ter manifestações clínicas diferentes, em que a cefaleia está ausente ou não é aparente, exigindo um diagnóstico diferencial cauteloso. As atualmente chamadas “síndromes episódicas que podem ser associadas a enxaqueca” incluem a perturbação gastrointestinal recorrente – que engloba a síndrome de vômitos cíclicos e a enxaqueca abdominal –, a vertigem paroxística benigna e o torcicolo paroxístico benigno⁹.

Os estudos acerca das cefaleias nas crianças abaixo da idade escolar são ainda escassos quando comparados com os estudos noutras faixas etárias. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão dos estudos publicados acerca das cefaleias especificamente nestas crianças.

Metodologia

Efetuamos uma revisão bibliográfica da literatura, através da plataforma Pubmed, Google Académico e das referências de vários artigos, e reunimos trabalhos que estudaram cefaleias em crianças com idade inferior a sete anos.

Desenvolvimento

Encontramos 17 trabalhos que estudaram vários aspetos das cefaleias em crianças com idade inferior a 7 anos e que agrupamos na tabela 2.

Relatos de casos clínicos

O trabalho mais antigo que encontramos reporta a

1949 e consiste num relato de 31 casos clínicos de enxaqueca com início entre um e quatro anos de idade. O autor faz referência a particularidades nas características clínicas da enxaqueca nesta faixa etária, comparativamente à idade adulta, nomeadamente crises mais curtas, sinais prodrómicos menos intensos e náusea mais intensa. Faz ainda referência à possibilidade da enxaqueca se manifestar por sintomas somáticos paroxísticos sem cefaleia, tais como palidez, náusea e vômitos cíclicos. Vahlquist publicou outros artigos acerca da enxaqueca na idade pediátrica, incluindo os primeiros critérios de diagnóstico²⁷.

Estudos transversais

Dos estudos incluídos na presente revisão, oito são transversais: cinco estudos populacionais^{4,6,28-30} e três estudos amostrais (consulta hospitalar de cefaleias)^{20,33,34}.

Nos estudos de base populacional, a prevalência de cefaleias variou entre 10,3% e 52,4%. Sillanpää et al.²⁸ estudaram possíveis fatores de risco para cefaleias num coorte de crianças com cinco anos de idade e encontraram os seguintes: baixo peso ao nascimento ou superior a 4000 g, viver em apartamento, número de pessoas por quarto, baixo estrato socioeconómico e realizarem atividades recreativas. Estudaram ainda os sintomas associados, sendo que enurese diurna, dor abdominal e problemas de comportamento foram significativamente mais frequentes nas crianças com cefaleias relativamente às crianças sem cefaleias. Domenèch-Llaberia et al.⁶ estudaram todos os sintomas somáticos em crianças entre os três e os cinco anos de idade. Nas duas semanas anteriores ao questionário foram reportados sintomas em 56% das crianças. Os sintomas mais prevalentes foram as dores abdominais (38,8%). A prevalência de cefaleias foi de 16,7%. Descrevem ainda que as crianças com queixas frequentes têm mais ausências à escola, problemas psicopatológicos, eventos de vida associados (principalmente nascimento de um irmão), mães com psicopatologia e familiares com doenças crónicas, quando comparadas com as crianças sem queixas. Ostkirchen et al.⁴ focaram-se em dois dos sintomas somáticos mais prevalentes nas crianças em idade pré-escolar: dor abdominal e cefaleias, sendo que 48,8% apresentaram os dois sintomas. Cefaleias muito frequentes foram muito mais prevalentes no sexo masculino, com um ratio masculino:feminino de 10:1. 1,1% das crianças iniciou as queixas de cefaleias aos dois anos, 14,6% aos quatro

Tabela 2. Estudos acerca das cefaleias em idade pré-escolar, ordenados por ano de publicação

Estudo Ano, País	Coorte	N	Cefaleias incluídas Critérios	% sexo masc.	Idade média início queixas (min-máx)	Aspetos estudados
Relatos de casos						
Vahlquist et al. ²⁷ 1949, Suécia	Consulta de pediatria	31	Enxaqueca Vahlquist ²⁷	74%	3 A (1-4 A)	Descrição dos casos clínicos
Estudos transversais						
Sillanpää et al. ²⁸ 1991, Finlândia	Populacional	4405	Todas ---	NR	À data do estudo 5 A	Prevalência; fatores de risco; sintomas somáticos e prob. comportamento
Chu et al. ²⁰ 1992, EUA	Hospitalar - consultas cefaleias	104	Todas AH Committee ⁴⁹ Vahlquist ²⁷	53%	4,8 A (0,2-6,9 A) 40% < 5 anos	Classificação; caracterização clínica
Domenèch-Llberia et al. ⁶ 2004, Espanha	Populacional	807	Sintomas somáticos	52%	3-5 A	Prevalência; sintomas somáticos e psicopatologia
Raieli et al. ³¹ 2005, Itália	Hospitalar - consulta cefaleias	105	Todas ICHD-2 ³⁶	56,1%	4 A 3 m (1,2-5,9 A)	Classificação; caracterização clínica; psicopatologia
Ostkirchen et al. ⁴ 2006, Alemanha	Populacional	555	Todas ICHD-2 ³⁶	62,6%	NR 2-7 A	Prevalência; caracterização clínica;
Correia et al. ²⁹ 2013, Brasil	Populacional	75	Todas NR	47%	À data do estudo 54 ± 6,91 m	Comparação grupos sem e com cefaleias: história familiar, psicopatologia
Cavestro et al. ³⁰ 2014, Itália	Populacional 3-5 A vs 6-11 A	649 155 vs 494	Todas ICHD-2 ³⁶	47,7% vs 51,8%	À data do questionário: 3-11 A	Comparação dos grupos: prevalência, sintomas associados, tratamento; neuroimagem; follow-up de grupo restrito
Raieli et al. ³² 2015, Itália	Hospitalar - consulta de cefaleias <7 A vs ≥ 7 A	40 vs 334	Enxaqueca ICHD-2 ³⁶	50% vs 50%	À observação: 5,7 A vs 11,3 A observação: 5,7 A vs 11,3 A	Comparação dos grupos: caracterização clínica, sintomas somáticos, história familiar
Estudos retrospectivos						
Lateef et al. ³³ 2009, EUA	Hospitalar - Serviço de Urgência	364	Todas NR	NR	2-5 A	Classificação; análise dos casos com neuroimagem
Eidlitz-Markus et al. ³⁴ 2010, Israel	Hospitalar - consulta cefaleias ≤6 A vs >6 A	92 32 vs 60	Enxaqueca ICHD-2 ³⁶	47% vs 50%	À data do estudo 5,26±0,8 A vs 11,6±2,97 A	Comparação dos dois grupos etários: clínica, sintomas associados, resposta ao tratamento
Torriero et al. ³⁵ 2016, Itália	Hospitalar - consulta cefaleias	368	Primárias ICHD-2 ³⁶ vs ICHD-3 ⁹	48,9%	4,4±1,2 A	Comparação critérios classificação; caracterização clínica
Estudos prospetivos						
Zuckerman et al. ³⁷ 1987, Reino Unido	Populacional	308	Todas ---	47%	NR	Prevalência; associação cefaleias e abdominalgia; prob. comportamento
Balottin et al. ³⁸ 2004, Itália	Hospitalar - consulta cefaleias	35	Enxaqueca e CT ICHD-1 ⁴¹	49%	4 A 2 m (10 m-6 A)	Classificação; caracterização clínica; sintomas somáticos, prob. comportamento e fatores stressores
Balottin et al. ³⁹ 2005, Itália	Hospitalar - consulta cefaleias	25	Enxaqueca e CT ICHD-1 ⁴¹ vs ICHD-2 ³⁸	48%	À data da 1ª observação: 4,5±1,2 A (1-6 A)	Comparação critérios classificação; história familiar; sin-tomas somáticos, prob. comportamento e psiquiátricos; evolução
Battistella et al. ⁸ 2006, Itália	Hospitalar - consulta cefaleias <6 A vs 12-18 A	163 vs 80	Todas ICHD-1 ⁴¹	58% vs 39%	3,8 A (1-5,8) vs 13,1 A (12-16,5)	Classificação; caracterização clínica; evolução; comparação entre os grupos etários
Ramdas et al. ⁴⁰ 2013, Reino Unido	Hospitalar - consulta cefaleias	921 1-6 A: 73	Todas ICHD-2 ³⁶	52%	À data da 1ª consulta: 4,87±1,29 A	Classificação; caracterização clínica; achados neuroimagem

Legenda: A – anos; CT – Cefaleias tipo tensão; DP – desvio-padrão; m – meses; NR – não reportado; prob. – problemas; vs - versus

anos e 37,7% aos seis anos de idade. Duração de crises inferior a uma hora foi reportada por 18,7% das crianças. 30,5% reportaram localização bifrontal e 6,1% crises unilaterais. 12,4% referiram cefaleias tipo pressão e 7,2% pulsáteis. Correia et al.²⁹ dedicaram-se a estudar os problemas psicopatológicos das crianças com cefaleias e a associação com a presença de cefaleias nas mães e outros membros da família. No grupo de crianças com cefaleias, 55% têm mães e 57% outros familiares de primeiro ou segundo grau com cefaleia, significativamente mais do que o grupo de crianças sem cefaleias. As crianças com cefaleias apresentaram também mais problemas emocionais e de comportamento em relação às crianças sem cefaleias, nomeadamente comportamentos agressivos, reações emocionais e queixas somáticas. Cavestro et al.³⁰ estudaram dois grupos etários: grupo pré-escolar (3-5 anos de idade) e grupo escolar (6-11 anos). A prevalência de cefaleias no grupo pré-escolar foi de 10,3% e no grupo escolar de 31,4%, sendo que observaram um aumento da prevalência anual de cefaleias desde os 3-4 anos, com pico aos nove anos de idade (41%). No grupo pré-escolar, crianças com cefaleias apresentaram significativamente mais história familiar de cefaleias. Cerca de 40% tinham também queixas de dor abdominal. Os autores verificaram um aumento do consumo de analgésicos com o avançar da idade.

Encontramos ainda três estudos transversais de base em consultas de cefaleias^{20,31}. Chu et al.²⁰ incluíram 104 crianças entre os 0,2 e 6,9 anos e Raieli et al.³¹ 105 crianças entre os 1,2 e 5,9 anos de idade. O tipo de cefaleias mais frequente foi a enxaqueca, em 75% e 35,2% dos casos, respetivamente. Cefaleias pós-traumáticas constituíram 12 e 17,1%. Na série de Raieli et al., 2,85% das crianças apresentaram causas graves: um astrocitoma e dois Chiari tipo I. Chu et al.²⁰ descreveram as características das cefaleias em conjunto. As mais comuns foram cefaleia pulsátil (63%), localização bifrontal (66%), fadiga e stress como fatores precipitantes (42%) e vômitos (57%) e náuseas (45%) como sintomas associados. Fotofobia foi referida por 25% das crianças. 17% das enxaquecas apresentaram aura. 58% de todas as cefaleias e 72% das enxaquecas apresentaram história familiar de enxaqueca. Raieli et al.³¹ analisaram as características em cada grupo de cefaleias. No grupo das enxaquecas, 43,2% tiveram duração inferior a duas horas, 75,6% eram bilaterais, 43,2% pulsáteis e os sintomas associados mais frequentes foram a fonofotofobia em

59,4%. Vômitos foram referidos em 32,4%. A história familiar de enxaqueca nas crianças com enxaqueca foi de 70,2%, sendo significativamente superior quando comparado ao grupo de crianças com cefaleias tipo tensão. Em 70% das crianças com cefaleias tipo tensão a duração dos episódios foi reportada como sendo inferior a uma hora. Problemas psicopatológicos foram detetados em 51,3% no grupo da enxaqueca, 63,15% no da cefaleia tipo tensão e em 80% no da cefaleia diária crónica.

O outro estudo com base em consulta de cefaleias estudou especificamente crianças com enxaqueca, comparando os grupos etários de menos de sete e sete ou mais anos de idade³². No primeiro grupo, 82,5% apresentaram duração de crises inferior a quatro horas, 22,5% queixas unilaterais e 62,5% cefaleia pulsátil. Aura foi reportada em 5% dos casos. Os sintomas acompanhantes mais frequentes foram a fonofobia (77,5%) e fotofobia (72,5%), seguidos de náuseas (52,5%) e vômitos (45%). Sintomas disautónómicos foram descritos em 55% dos casos. História familiar de enxaqueca foi detetada em 97,5% dos casos. O grupo de crianças mais novas apresentou significativamente menor duração das crises, menor frequência de crises/mês e menor duração da doença em relação ao grupo de crianças mais velhas. Não encontraram diferenças significativas na história familiar de enxaqueca e nas características clínicas das crises.

Estudos retrospectivos

Encontramos três estudos retrospectivos, um de base no serviço de urgência³³ e dois em consultas de cefaleias^{34,35}.

O estudo no serviço de urgência³³ incluiu crianças entre os dois e os cinco anos de idade. A grande maioria das cefaleias foram secundárias, em 84,3% dos casos, sendo as mais frequentes as cefaleias associadas a quadros febris e infeções virais e/ou respiratórias, em 72,3%. Dos 364 casos incluídos, 11 cefaleias tinham causas graves: quatro meningites e sete tumores cerebrais, sendo que seis deles eram já conhecidos e um foi diagnosticado de novo. Das crianças sem doença sistémica ou neurológica conhecida antes da admissão, 16 realizaram TC cerebral, tendo-se detetado um exame alterado, correspondendo ao tumor cerebral referido anteriormente. Esta criança apresentava sinais de alarme na história clínica e alterações no exame neurológico.

Relativamente aos estudos com base em centros de

cefaleias, Eidlitz-Markus et al.³⁴ estudaram apenas crianças com enxaqueca e compararam dois grupos etários: seis ou menos e mais de seis anos de idade. Os grupos diferiram significativamente em alguns aspetos: no grupo mais jovem verificaram-se menos queixas de tonturas, menor prevalência de aura, menos crises/mês e menos demora desde o início das queixas até ao início do tratamento. Em relação à resposta ao tratamento, na faixa etária mais jovem houve maior proporção de crianças com resposta completa ao tratamento e uma melhoria na ordem dos 75 a 100% apenas com tratamento conservador. Por sua vez, Torriero et al.³⁵ estudaram 368 doentes com idade inferior a seis anos. 70,8% apresentaram crises com duração inferior a 60 minutos. Os sintomas associados mais frequentes foram a fonofobia (44,1%), fotofobia (42,6%) e vómitos (23,3%). 78,8% apresentaram pelo menos um familiar de primeiro grau com cefaleias primárias. Usando as classificações ICHD-2 (38) e ICHD-3 beta⁹, cerca de 30% dos casos não foram classificáveis. Após retirarem o critério de duração a proporção de casos não classificáveis diminuiu para 16,1% e, incluindo a história familiar como critério, diminuiu para 8,5%.

Estudos prospetivos

Encontramos cinco estudos prospetivos, um de base populacional³⁷ e os restantes em consultas hospitalares^{8,38-40}.

Zuckerman et al.³⁷ realizaram um estudo na comunidade baseado em questionários colhidos aos oito meses e aos três anos pós-parto e tentaram perceber possíveis fatores de risco somáticos, psicossociais, demográficos e maternos para o desenvolvimento de cefaleias e dor abdominal aos três anos de idade. A prevalência de cefaleias e dor abdominal recorrentes aos três anos foi de 3% e 9%, respetivamente. 22% das crianças com dor abdominal recorrente apresentaram também cefaleias recorrentes. As crianças sintomáticas apresentaram mais problemas comportamentais em relação às assintomáticas. Foi encontrada uma associação entre depressão materna e cefaleias recorrentes na criança.

Balottin et al.³⁸ estudaram prospetivamente uma coorte de 35 crianças, 10 com diagnóstico de enxaqueca e 16 de cefaleia tipo tensão. A duração reportada das crises foi inferior a duas horas em 8/10 casos de enxaqueca e inferior a 30 minutos em 8/16 casos de cefaleia tipo tensão. Em 22 dos casos verificou-se remissão espon-

tânea precoce das crises de cefaleia. A associação com outros sintomas somáticos foi frequente, em 18/35 antes dos dois anos e em 20/33 após os dois anos de idade, sendo os mais frequentemente reportados as perturbações do sono. História familiar de cefaleias foi positiva em 22/35 casos. O mesmo grupo de autores³⁹ seguiu parte desta coorte, 25 doentes, durante um período de tempo maior (média 4,2 anos). Compararam a precisão diagnóstica da ICHD-I (41), ICHD-2³⁶ e critérios alternativos⁴². A maior diferença destes últimos foi na duração das crises, aceitando crises com duração inferior a uma hora para a enxaqueca e inferior a 30 minutos para a cefaleia tipo tensão. A proporção de diagnósticos definitivos foi de 24%, 36% e 80%, respetivamente. Remissão completa das cefaleias durante o tempo de seguimento foi observada em 64% dos doentes. 78% das crianças com cefaleias persistentes apresentaram perturbações somáticas, tais como perturbações de sono. 40% e 64% das crianças apresentaram eventos de vida e distúrbios psiquiátricos, respetivamente.

Battistella et al.⁸ realizaram um estudo transversal seguido de seguimento longitudinal de uma coorte de 163 doentes com menos de seis anos. Na fase do estudo transversal, usaram como grupo de comparação 80 doentes entre os 12 e os 18 anos de idade, tendo verificado várias diferenças significativas entre os dois. No grupo mais jovem, as cefaleias foram classificadas como cefaleias tipo tensão em 42%, enxaquecas em 36% e cefaleias primárias em ginada em 10% dos casos. Este grupo apresentou maior proporção de doentes do sexo masculino, menor duração das crises (72% <2h e 52% <1h), menor exacerbação com o exercício físico e menor frequência de fonofobia (54%) fotofobia (52%) e náuseas (20%). Não houve diferenças entre os grupos na frequência de vómitos durante as crises. Verificou-se que as crianças mais novas têm mais familiares de primeiro grau com cefaleias (78%) e que a idade de início das cefaleias nos pais foi menor relativamente ao grupo mais velho. No seguimento longitudinal, através de questionário realizado em média $3,5 \pm 2,7$ anos após a primeira avaliação, os autores constataram evolução favorável em 80% dos casos de cefaleias tipo tensão e cefaleias primárias em ginada e em 49% dos casos de enxaqueca.

Ramdas et al.⁴⁰ seguiram uma coorte de 73 crianças entre um e seis anos de idade. As cefaleias foram classificadas como enxaqueca em 34, cefaleia tipo tensão

em 11, mistas em quatro e não classificáveis em 16. No grupo da enxaqueca, um dos doentes tinha aura e dois enxaqueca hemiplérgica. A idade média de início foram 3,4 anos. 22/34 referiram dor máxima bifrontal. Apenas dois apresentaram dor unilateral. A duração mediana das crises foi de 12 horas e a frequência mediana de uma crise por mês. Tratamento conservador e/ou analgesia simples foram eficazes na maioria dos doentes. Síndromes episódicas foram reportados em seis crianças. De referir que dos 16 doentes com cefaleias não classificáveis, cinco apresentaram crises muito curtas, entre cinco e 30 minutos e 11 apresentaram características que excluíram cefaleia tipo tensão, mas que não cumpriram critérios suficientes, à luz da ICHD-2³⁶, para serem classificadas como enxaqueca. Todos os doentes da coorte apresentaram exame neurológico normal. Neuroimagem foi realizada em 20%, tendo-se detetado em um exame um quisto aracnoideu que foi considerado achado incidental.

Comentários e conclusões

A comparação entre os estudos é difícil, devido aos diferentes desenhos de estudo, populações-alvo, tipos de cefaleias e faixas etárias incluídas.

O serviço de urgência é um contexto muito particular para várias patologias, nomeadamente para as cefaleias. Uma grande fatia das cefaleias agudas não são classificáveis. Na nossa experiência, dentro das classificáveis, as mais frequentes são cefaleias primárias e cefaleias secundárias a infeção sistémica, traumatismo craniano ou perturbações psiquiátricas⁴³. Encontramos apenas um estudo de base no serviço de urgência de uma população em idade pré-escolar (entre os dois e os cinco anos de idade), estudo esse que reportou uma proporção de cerca de 75% das cefaleias como sendo secundárias a quadros febris e infeções víricas/respiratórias. Nessa população as cefaleias primárias constituíram cerca de 16% dos casos³³.

Nos estudos de base populacional que encontramos não é feita a classificação de cefaleias, sendo estas analisadas como um todo. Nos estudos em consultas de cefaleias as reportadas como mais prevalentes são a enxaqueca (35,2%-75%) e as cefaleias tipo tensão (15%-42%)^{8,20,31,40}.

Um dos aspetos realçado por alguns estudos é a maior prevalência de alterações de comportamento, outros problemas psicopatológicos e sintomas somáti-

cos nas crianças com cefaleias quando comparadas com os seus pares sem cefaleias^{6,28,29,37,38}. Raieli et al.³¹ reportam uma proporção significativa de crianças com psicopatologia em vários grupos de cefaleias, chegando aos 80% no grupo da cefaleia diária crónica. Adicionalmente, vários estudos encontram associações entre fatores parentais e as cefaleias nas crianças. Um estudo reporta que a frequência das cefaleias na criança é influenciada pela frequência de cefaleias na mãe⁴⁴. Outro reporta que a mãe, o pai ou os irmãos terem cefaleias frequentes são fatores associados a maior probabilidade de cefaleias na criança⁴⁵. Crianças com cefaleias têm maior probabilidade de ter familiares com cefaleias comparativamente a crianças sem cefaleias²⁹. Fatores genéticos e ambientais podem ter um papel nesta associação⁴⁶.

Alguns estudos demonstram alterações nas características das cefaleias com a idade. Virtanen et al.⁷ seguiram crianças dos seis aos 13 anos de idade. No grupo de crianças com enxaqueca aos seis anos, 32% converteram para cefaleia tipo tensão aos 13 anos. No grupo com cefaleia tipo tensão aos seis anos, 38% converteram para enxaqueca aos 13 anos. No grupo sem cefaleias aos seis anos, 5% desenvolveram enxaqueca e 8% cefaleias tipo tensão. De referir ainda que uma proporção significativa das crianças com cefaleias aos seis anos apresenta remissão completa aos 13 anos (15% das enxaquecas e 27% das cefaleias tipo tensão). Alguns dos estudos que comparam grupos de crianças abaixo da idade escolar com outro de idade mais avançada reportam diferenças significativas em algumas características, nomeadamente proporção de crianças do sexo masculino, duração, frequência, sintomas associados, história familiar e resposta ao tratamento, mas os resultados são variáveis. Os desenhos de estudo e faixas etárias diversos podem explicar algumas das divergências.

As crianças mais novas constituem um grupo muito particular e são raros os estudos nesta faixa etária específica. Cefaleias como enxaqueca podem ser subdiagnosticadas nesta idade, porque a criança não se consegue exprimir, ou porque as manifestações são mais subtis ou diferentes, tal como nas síndromes periódicas.

Relativamente à indicação para realização de neuroimagem há ainda controvérsia, tal como já referido. No entanto, o mais sensato será provavelmente uma seleção cuidada das crianças, integrando os dados da anamnese e exame geral e neurológico, visto que os exames de imagem não são inócuos, nomeadamente a exposi-

ção a radiação pela TC e a possível necessidade de procedimento anestésico para realização de RM.

Em conclusão, há ainda poucos estudos na idade pré-escolar e os que existem são muito heterogêneos. Mesmo dentro da faixa etária inferior a 6-7 anos parece haver um grupo particular, e que é o das crianças mais novas. Algumas questões são ainda controversas e permanecem por resolver. Não existem ainda recomendações específicas para a abordagem das cefaleias nesta idade. Na ICHD-3 existem comentários específicos em relação a alguns tipos de cefaleia em idade pediátrica, havendo abertura para uma adaptação dos critérios de diagnóstico de enxaqueca. ■

Referências bibliográficas

1. McCrea N, Howells R. Fifteen minute consultation: headache in children under 5 years of age. *Arch Dis Child Educ Pr Ed*. 2013;98:181-5.
2. Wojaczynska-Stanek K, Koprowski R, Wróbel Z, Gola M. Headache in children's drawings. *J Child Neurol*. 2008;23:184-91.
3. Mazzotta S, Pavlidis E, Cordori C, Spagnoli C, Pini L, Pisani F. Children's headache: drawings in the diagnostic work up. *Neuropediatrics*. 2015;46:261-8.
4. Ostkirchen GG, Andler F, Hammer F, Pöhler KD, Snyder-Schendel E, Werner NK, et al. Prevalences of primary headache symptoms at school-entry: A population-based epidemiological survey of preschool children in Germany. *J Headache Pain*. 2006;7(5):331-40.
5. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:1088-97.
6. Domènech-Llaberia E, Jané C, Canals J, Ballespí S, Esparó G, Garralda E. Parental reports of somatic symptoms in preschool children: prevalence and associations in a Spanish sample. *Adolesc Psychiatry*. 2004;43:598-604.
7. Virtanen R, Aromaa M, Rautava P, Metsähonkala L, Anttila P, Helenius H, et al. Changing headache from preschool age to puberty. A controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27:294-303.
8. Battistella P, Fiumana E, Binelli M, Bertossi E, Battista P, Perakis E, et al. Primary headaches in preschool age children: clinical study and follow-up in 163 patients. *Cephalalgia*. 2006;26:162-71.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
10. Sociedade Portuguesa de Neuropediatria. Porto, Portugal. Disponível em: <http://neuropediatria.pt/index.php/pt/para-os-pais/cefaleias>.
11. Sociedade Portuguesa de Cefaleias. Porto, Portugal. Disponível em: http://www.cefaleias-spc.com/?page_id=93.
12. The migraine trust. London, UK. Disponível em: <https://www.migrainetrust.org/living-with-migraine/coping-managing/young-sufferers/guide-for-parents-and-carers/>.
13. National Headache Foundation. Chicago, EUA. Disponível em: <http://www.headaches.org/headaches-in-children/>.
14. Conicella E, Raucci U, Vanacore N, Vigevano F, Reale A, Pirozzi N et al. The child with headache in a pediatric emergency department. *Headache*. 2008;48:1005-11.
15. Rho YI, Chung HJ, Suh ES, Lee KH, Eun BL, Nam SO et al. The role of neuroimaging in children and adolescents with recurrent headaches – multicenter study. *Headache*. 2011;51:403-8.
16. Medina LS, Joseph P, David Z, Davis R, Karl K, Patrick B. Children with headache: clinical predictors of surgical space-occupying lesions and the role of neuroimaging. *Radiology*. 1997;202:819-24.
17. Ravid S, Gordon S, Schiff A, Shahar E. Headache in children: young age at onset does not imply a harmful etiology or predict a harsh headache disability. *J Child Neurol*. 2013;28:857-62.
18. Vázquez-Barquero A, Ibáñez F, Herrera S, Izquierdo J, Berciano J, Pascual J. Isolated headache as the presenting clinical manifestation of intracranial tumors: a prospective study. *Cephalalgia*. 1994;14:270-2.
19. Straussberg R, Amir J. Headaches in children younger than 7 years: are they really benign? *Arch Neurol*. 1993;50:130.
20. Lynn Chu M, Shinnar S. Headaches in children younger than 7 years of age. *Arch Neurol*. 1992;49:79-82.
21. Shinnar S, Chu ML. Headaches in children younger than 7 years: are they really benign?-reply. 1993. 50:130-1.
22. Alehan F. Value of neuroimaging in the evaluation of neurologically normal children with recurrent headache. *J Child Neurol*. 2002;17:807-9.
23. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A et al. Practice parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headaches. *Neurology*. 2002;59:490-8.
24. Erhan B, Yasemin T, Pakize K, Yi U, Handan G, Semra K. Incidental white matter lesions in children presenting with headache. *Headache*. 2013;53:970-6.
25. Yılmaz U, Çeleğin M, Yılmaz T, Gürçınar M, Ünalp A. Childhood headaches and brain magnetic resonance imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;18:163-70.
26. Antonaci F, Voiticovschi-Iosob C, Stefano AL Di, Galli F, Ozge A, Balottin U. The evolution of headache from childhood to adulthood: a review of the literature. *J Headache Pain*. 2014;15:15-26.
27. Vahlquist B. Migraine in children. *Int Arch Allergy*. 1955;7:348-55.
28. Sillanpää M, Piekkala P, Kero P. Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. *Cephalalgia*. 1991;11:239-42.
29. Correia L, Linhares M. Temperament and behavioral problems of preschool children with headache - a controlled study. *Span J Psychol*. 2013;16:1-9.
30. Cavestro C, Montrucchio F, Benci P, Pompilio D, Mandrino S, Cencio P et al. Headache prevalence and related symptoms, family history, and treatment habits in a representative population of children in Alba, Italy. *Pediatr Neurol*. 2014;51:348-53.
31. Raieli V, Eliseo M, Pandolfi E, La Vecchia M, La Franca G, Puma D et al. Recurrent and chronic headaches in children below 6 years of age. *J Headache Pain*. 2005;6:135-42.
32. Raieli V, Pitino R, Giordano G, Spitalieri C, Consolo F, Puma D et al. Migraine in a pediatric population: a clinical study in children younger than 7 years of age. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:585-8.
33. Lateef T, Grewal M, McClintock W, Chamberlain J, Kaulas H, Nelson K. Headache in young children in the emergency department: use of Computed Tomography. *Pediatrics*. 2009;124:e12-7.
34. Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Steier D, Zeharia A. Effectiveness of nonpharmacologic treatment for migraine in young children. *Headache*. 2010;50:219-23.
35. Torriero R, Capuano A, Mariani R, Frusciante R, Tarantino S, Papetti L et al. Diagnosis of primary headache in children younger than 6 years: a clinical challenge. *Cephalalgia*. 2016. doi:<https://doi.org/10.1177/0333102416660533>.
36. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24:9-160.
37. Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Stomachaches and headaches in a community sample of preschool children. *Pediatrics*. 1987;79:677-82.
38. Balottin U, Nicoli F, Pitillo G, Ginevra OF, Borgatti R, Lanzi G. Migraine and tension headache in children under 6 years of

- age. *Eur J Pain*. 2004;8:307-14.
39. Balottin U, Termine C, Nicoli F, Quadrelli M, Ferrari-Ginevra O, Lanzi G. Idiopathic headache in children under six years of age: a follow-up study. *Headache*. 2005;45:705-15.
40. Ramdas S, Prasad M, Abu-Arafeh I. Primary headache disorders in children under 7 years of age. *Scott Med J*. 2013;58:26-9.
41. International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8:1-96.
42. Lanzi G, Gruppo collaborativo ad hoc SISC. Linee Guida e raccomandazioni per il trattamento dell'emicrania in età evolutiva. *Confin Cephalalgica*. 1996;V:17-24.
43. Lopes M, Castelo J, Branco M, Moreira S, Roriz J. Headache management in the emergency department of a Portuguese Centre. Unpublished data.
44. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RCAP, Bigal ME. Frequency of headaches in children is influenced by headache status in the motherhead. *Headache*. 2010;50:973-80.
45. Virtanen R, Aromaa M, Rautava P, Metsähonkala L, Anttila P, Helenius H et al. Changes in headache prevalence between pre-school and pre-pubertal ages. *Cephalalgia*. 2002;22:179-85.
46. Kröner-Herwig B, Gassmann J. Headache disorders in children and adolescents: their association with psychological, behavioral, and socio-environmental factors. *Headache*. 2012;52:1387-401.
47. Vahlquist B, Hackzel G. Migraine of early onset. *Acta Paediatr*. 1949;38:622-36.
48. Prensky A, Sommer D. Diagnosis and treatment of migraine in children. *Neurology*. 1979;29:506-10.
49. Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification of headaches. *JAMA*. 1962;179:127-8.

ARTIGO DE REVISÃO

Cavernomas cerebrais e epilepsia: Considerações cirúrgicas

Cerebral cavernomas and epilepsy: surgical considerations

Diogo Simão¹, Joaquim Teixeira¹, Alexandre Rainha Campos¹, José Pimentel², António Gonçalves Ferreira¹

1-Departamento de Neurocirurgia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte;

2-Departamento de Neuropatologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Maio de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt © 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Cavernomas
Malformações cavernosas
Epilepsia medicamente refratária
Epilepsia relacionada com cavernomas

Key-words:

Cavernomas
Cavernous malformations
Refractory epilepsy
Cavernoma related epilepsy

Correspondência

com o autor:

Hospital de Santa Maria
Departamento de Neurocirurgia
Av. Prof. Egas Moniz,
1649-035 Lisboa, Portugal
diogosimao@hotmail.com

Resumo

As malformações cavernosas cerebrais supratentoriais são uma causa conhecida de epilepsia. A excisão por microcirurgia permanece a principal forma de tratamento da epilepsia refratária relacionada com cavernomas. No entanto, diversos aspetos referentes à avaliação pré-cirúrgica, decisão de tratamento, técnica cirúrgica escolhida e fatores de prognóstico permanecem sem consenso. Apresenta-se uma revisão da literatura sobre a cirurgia nas situações de epilepsia relacionada com cavernomas (ERC). A referência a estes doentes a centros especializados em cirurgia de epilepsia deverá ser sempre ponderada, particularmente nos casos em que a relação etiológica entre as crises epilépticas e a presença de cavernoma é duvidosa.

Abstract

Supratentorial cavernous malformations are a known cause of epilepsy. The microsurgery excision of these lesions is still the main treatment for refractory epilepsy related to cavernomas. However, several aspects related to pre-surgical evaluation, treatment decision, surgical technique and prognostic factors remain without consensus. We present a review of the literature on epilepsy surgery related to cavernomas. The referral of these patients to specialized epilepsy surgery centers should always be considered, particularly when the etiological relationship between seizures and the presence of a cavernoma is doubtful.

Introdução

As malformações cavernosas cerebrais, também designadas de angiomas cavernosos ou simplesmente cavernomas, correspondem a lesões vasculares circunscritas, constituídas por vasos sinusóides irregulares e com uma única camada endotelial, sem envolvimento direto do parênquima cerebral circundante. Não são visualizáveis em angiografia cerebral dado o baixo fluxo presente nos seus pequenos vasos e à ausência de vasos arteriais aferentes com fluxo significativo. Contudo, estão frequentemente associadas a anomalias venosas. Na ressonância magnética (RM), particularmente nas ponderações T2 e T2* *gradient echo*, podem apresentar um aspeto em “popcorn”. Esta característica resulta da heterogeneidade de sinal do seu interior decorrente da própria arquitetura capilar e da existência de tecido gliótico, calcificações, hemorragias e fenómenos trombóticos intralesionais, bem como da presença de um halo periférico hipointenso que corresponde à deposição de hemossiderina subsequente a hemorragias^{1,2}. Estima-se uma prevalência de 0,4 a 0,9% na população geral, constituindo 5-20% das malformações vasculares cerebrais³. Relativamente à localização, 48-86% são supratentoriais, 4-35% do tronco cerebral e 5-10% encontram-se nos núcleos cinzentos da base⁴. Em 23 a 50% dos casos⁵, têm uma apresentação múltipla que é mais frequente nas situações hereditárias. Três genes já foram relacionados com 80% dos casos de cavernomatose familiar⁶: CCM tipo 1 (gene KRIT1 localizado no cromossoma 7q11-22), CCM tipo 2 (gene MGC4607, 7p15-13) e CCM tipo 3 (PDCD10, 3q25.2-q27). Outros genes ainda não identificados deverão estar também envolvidos na existência de subtipos familiares. O diagnóstico diferencial é feito com outras malformações vasculares como as anomalias venosas do desenvolvimento, malformações arterio-venosas, telangiectasias capilares e a angiomatose leptomeníngea (síndrome Sturge-Weber).

Epilepsia relacionada com cavernomas (ERC)

As crises convulsivas são a apresentação clínica mais frequente dos cavernomas cerebrais supratentoriais, ocorrendo em 40 a 70% dos casos^{7,8}. O defeito neurológico focal, as cefaleias ou a ocorrência de uma hemorragia cerebral constituem outras formas de apresentação. A localização supratentorial, particularmente a mesio-temporal, e o envolvimento cortical são considerados fatores de risco estabelecidos para a existência de ERC⁹.

Por outro lado, o número de cavernomas, a sua dimensão e a do anel de hemossiderina não demonstraram ser fatores de risco consistentes para a ERC^{10,11,12}. O risco de novas crises estima-se em 1,5-2,4%/doente-ano¹³.

Os mecanismos fisiopatológicos que conduzem à ERC são provavelmente múltiplos. As microhemorragias e os depósitos de hemossiderina no parênquima circundante têm sido propostos como causas de hiperexcitabilidade neuronal. Outras alterações estruturais como a reação astrogial que está presente na periferia dos cavernomas também pode ter um papel na epileptogénese. Presume-se que os astrócitos possam contribuir com a libertação de neurotransmissores excitatórios¹⁴ e reduzir a presença de adenosina que é considerada um dos principais fatores endógenos anticonvulsivos, através da produção de adenosina cinase¹⁵. A associação entre displasia cortical e cavernomas também está descrita na literatura¹⁶ e poderá ser outro mecanismo de epileptogénese.

Diagnóstico e considerações pré-cirúrgicas

Em 2011, Von der Berlie *et al.*¹⁷ publicou uma revisão mostrando que a avaliação pré-cirúrgica e tratamento dos doentes com ERC ainda é bastante variável consoante o hospital em que são tratados, não havendo nenhum algoritmo terapêutico estabelecido. Por forma a minimizar este aspeto, a *International League Against Epilepsy* (ILAE) publicou em 2013 um relatório⁹ em que reúne a principal literatura referente à ERC bem como estabelece recomendações para a sua avaliação e tratamento. Este trabalho é uma das principais referências usadas pelo nosso centro de cirurgia de epilepsia do Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Nas situações de cavernomas incidentais ou naqueles que se manifestam sem crises epiléticas, a taxa de aparecimento de crises após 5 anos de follow-up é baixa, rondando os 4 a 6%¹². Deste modo, a utilização profilática de antiepiléticos não é habitualmente recomendada.

Por outro lado, após uma primeira crise epilética, o risco de recorrência ultrapassa os 90%¹², justificando a introdução de terapêutica farmacológica anticonvulsiva. Contudo, estes doentes poderão apresentar outras manifestações clínicas não relacionadas com os cavernomas como episódios paroxísticos psicogénicos não convulsivos ou crises convulsivas de origem distinta da localização dos cavernomas. Deste modo, tal como

referido por determinadas recomendações (NICE 2012 e *Cavernoma Alliance* 2012), um doente com cavernoma cerebral que apresente crise convulsiva deverá ser referenciado a um centro especializado em epilepsia por forma a avaliar a relação causal entre o cavernoma cerebral e as crises convulsivas. Este diagnóstico deverá basear-se não só na anamnese, com particular destaque para a sintomatologia ictal, como no vídeo-EEG.

O tratamento conservador com a medicação antiepiléptica tem sido a opção mais frequente nos doentes com apenas uma crise inaugural^{7,18,19}. Estima-se que entre 47 a 60% dos casos com ERC, a medicação antiepiléptica seja suficiente no controlo das crises⁹. Nestes casos um follow-up com o epileptologista pode ser suficiente. Contudo, a opção do tratamento conservador inicial acarreta riscos, nomeadamente o risco de hemorragia, a possibilidade de efeitos secundários da medicação antiepiléptica e o potencial desenvolvimento de epileptogénese secundária²⁰. Por oposição, a localização em áreas eloquentes ou de difícil acesso cirúrgico favorece a manutenção do tratamento farmacológico em detrimento da cirurgia. Fernández *et al.* não encontrou diferença estatisticamente significativa no controlo das crises nos doentes com ERC não refratária²¹. Assim, o benefício para uma intervenção cirúrgica de ressecção nas situações de epilepsia não refratária permanece duvidoso dada a ausência de estudos prospetivos randomizados.

Entre 35 a 40% dos casos de ERC são fármaco-resistentes^{22,23}, sendo aconselhado a sua referenciação para centros especializados em cirurgia de epilepsia. A falha no controlo da epilepsia com o primeiro antiepiléptico é considerada por vários autores como suficiente para a referenciação para cirurgia⁹. De igual forma, doentes com crises raras mas com sintomatologia na crise e/ou presença de spikes inter-ictais no vídeo-EEG consistentes com a localização do cavernoma, deverão também ser referenciados⁹. Este encaminhamento para centros especializados não deverá ser protelado, visto que o prognóstico do controlo da epilepsia pós-operatório parece relacionar-se com o seu tempo de evolução. O controlo das crises após a cirurgia é menos favorável nas situações de longa duração, quer em doentes adultos²⁴ quer em doentes em idade pediátrica^{25,26}.

A realização do vídeo-EEG antes da cirurgia torna-se particularmente pertinente nos casos de epilepsia de longa duração, na presença de lesões múltiplas epilep-

togénicas ou quando as características clínicas da crise não aparentam estar relacionadas com a localização do cavernoma. No caso do vídeo-EEG identificar zonas epileptogénicas distantes do cavernoma, deverá ser equacionada a possibilidade de reavaliação imagiológica com o objetivo de procurar outras lesões não identificadas no exame prévio. Damman *et al.* verificou que a utilização de sequências SWI (*Susceptibility Weighted Imaging*) na RM permite avaliar com melhor detalhe a presença de malformações cavernosas, sobretudo em aparelhos com campos magnéticos superiores ($\geq 3T$).

Outras técnicas não invasivas como o SPECT ictal, a magnetoencefalografia, o FDG-PET interictal e o ESI (*Electric Source Imaging*) poderão trazer alguma ajuda adicional na identificação de áreas epileptogénicas/irritativas, mas atualmente são consideradas apenas como opcionais.^{28,29,30,31,32}

A presença de cavernomas múltiplos num doente com epilepsia medicamente refratária obriga a uma investigação pré-operatória no sentido de identificar qual a lesão ou lesões epileptogénicas. No estudo de Rocamora *et al.*³³, em todos os doentes com cavernomas múltiplos ($n=11$) foi identificado um único cavernoma responsável pela epilepsia, com favorável controlo das crises após a sua remoção. De igual forma, von der Brélie *et al.*³⁴ mostrou haver benefício na remoção do cavernoma relacionado com as crises, mesmo na presença de outros cavernomas que não eram retirados.

A utilidade do uso da eletrocorticografia intra-operatória (ECoG) para a obtenção de um melhor controlo da epilepsia carece ainda de uma comprovação baseada em estudos randomizados. Contudo, vários pequenos estudos controlados sugerem que as ressecções realizadas com o apoio da ECoG permitem um melhor resultado no controlo das crises, particularmente em cirurgias do lobo temporal³⁵.

Abordagem cirúrgica

A cirurgia de ressecção é considerada um procedimento seguro e eficaz nos casos de ERC fármaco-resistente ou em cavernomas com risco hemorrágico elevado. No entanto, qual a melhor estratégia cirúrgica capaz de maximizar o controlo das crises epiléticas mantém-se alvo de debate³⁶. As discrepâncias entre os vários trabalhos publicados no que se refere à seleção dos doentes, ao tipo de epilepsia, à localização dos cavernomas, tipos de avaliação pré-operatória e às abordagens cirúrgicas

realizadas, dificultam a retirada de conclusões sobre esta temática. A técnica de microcirurgia é considerada como padrão para a cirurgia, estando a escolha entre a abordagem sulcal ou transcortical dependente da preferência do cirurgião e da localização do cavernoma. O cavernoma deverá ser removido na sua totalidade uma vez que remoções subtotais estão associadas a um aumento do risco da recorrência das crises³⁷. Porém, os angiomas venosos que por vezes se associam aos cavernomas deverão ser preservados, dada a possibilidade de enfarte venoso caso sejam removidos^{38,39}.

Talvez a questão mais importante se relacione com a extensão da remoção cirúrgica³⁶. Para além da lesionectomia faz sentido a remoção do anel de hemossiderina circundante? Em que situações poderá ser também necessário a remoção de córtex epileptogénico?

Num grupo de 36 doentes, Jin *et al.*²⁰ mostrou vantagem na remoção total do anel de hemossiderina circundante, obtendo taxas de controlo total da epilepsia (Engel I) de 90,5% num follow-up de 18 meses (por oposição a 60% no grupo submetido a uma remoção parcial do anel de hemossiderina). De igual forma, Wang *et al.*⁴⁰ obteve uma taxa estatisticamente superior de controlo da epilepsia, após um ano de follow-up, no grupo de doentes com remoção completa do anel de hemossiderina. Por oposição, outros autores não confirmaram que a remoção do anel de hemossiderina influencia o *outcome*^{41,42,43}.

A extensão da zona epileptogénica para fora da região perilesional poderá ser outra explicação para a persistência de crises após a cirurgia. A presença de redes de dispersão foi observada em casos de lesão epileptogénica focal como displasias corticais e tumores disemбриoplásticos^{44,45} e é provavelmente um fator prognóstico relacionado com o controlo da epilepsia. Sevy *A et al.*³ avaliou 6 doentes com ERC refratária através de Estereo-EEG e concluiu que a zona epileptogénica era complexa na maioria dos casos (5 em 6) e ultrapassava largamente os limites da área perilesional, podendo esta nem estar relacionada com o início das crises. Deste modo, em caso de suspeita de outras áreas de início das crises afastadas da região perilesional, poderá ser necessário a realização de avaliação invasiva.

Yeon *et al.*⁴⁶ recomenda uma lesionectomia alargada no caso de cavernomas associados a epilepsia fármaco-resistente e de localização extratemporal, devendo ser ponderada uma lobectomia temporal nas situações de

localização mesiotemporal. Em doentes com cavernoma mesiotemporal no hemisfério dominante, a avaliação estrutural e funcional do hipocampo deverá ser incluída no planeamento cirúrgico, de maneira a equacionar qual a extensão da remoção cirúrgica (lesionectomia apenas vs lesionectomia alargada vs lesionectomia e amigdalohipocampectomia). Em caso de esclerose mesial homolateral, para além da remoção do cavernoma, deverá ser realizada a amigdalohipocampectomia.

Relativamente à radiocirurgia, o seu papel no tratamento dos cavernomas permanece controverso. Os poucos estudos publicados apresentam resultados conflitantes no que se refere à diminuição da taxa de re-hemorragia e no controlo da epilepsia⁴⁷. Têm sido reportadas taxas de melhoria da frequência das crises após radiocirurgia entre 45% a 65%^{48,49}. No entanto, as possíveis complicações neurológicas resultantes do edema pós-tratamento e a persistência de um risco de re-hemorragia, mantêm a excisão microcirúrgica como principal técnica de tratamento. Por outro lado, as indicações específicas e as doses apropriadas na radiocirurgia não foram ainda estabelecidas⁹.

Resultado pós-cirúrgico

A maioria dos trabalhos de séries retrospectivas publicadas até à data reportam taxas de controlo da epilepsia após cirurgia de 65 a 84%^{9,50}. Numa das maiores séries publicadas com 168 doentes⁵¹, 70% dos doentes classificaram-se com Engel classe I no primeiro ano de seguimento pós-operatório, diminuindo nos anos seguintes para 68 e 65%.

O relatório de 2013 da ILAE resume os principais fatores preditores do controlo da epilepsia pós-operatório⁹. Cavernomas de menores dimensões (<1,5 cm de diâmetro)⁴⁶, epilepsia com menor tempo de duração^{43,46} e a existência de apenas crises focais⁵¹ são fatores que poderão determinar um melhor resultado.

O papel da extensão da remoção cirúrgica permanece incerto dada as amostras pequenas e a natureza retrospectiva dos estudos⁵². Estudos prospetivos multicêntricos deverão ser realizados para a correta comparação da lesionectomia com remoções cirúrgicas mais extensas. No entanto, dada impossibilidade de criação atual de *guidelines* baseadas em trabalhos com nível I de evidência e uma vez que as crises convulsivas deverão ter origem no tecido cortical circundante e não no próprio cavernoma, Rosenow *et al.*⁹ recomendam a ressec-

ção das áreas corticais com gliose ou com depósitos de hemossiderina circundantes ao cavernoma, se não expectável um defeito neurológico subsequente.

Conclusão

A excisão por microcirurgia permanece como a principal forma de tratamento dos cavernomas, particularmente nos casos com epilepsia medicamente refratária. Estudos prospetivos e multicêntricos são ainda necessários para a correta comparação entre técnicas e estratégias cirúrgicas, bem como estabelecer quais os principais fatores de prognóstico para controlo das crises. Considera-se que os casos mais complexos de ERC, sobretudo quando a relação etiológica é duvidosa, deverão ser avaliados num centro neurocirúrgico especializado em cirurgia da epilepsia de maneira a otimizar o seu tratamento. ■

Bibliografia

- Iza-Vallejo B, Mateo-Sierra O, Mosqueira-Centurión B, Ruiz-Juretschke F, Carrillo R; Cavernomas cerebrales. Revisión y actualización etiológica, clínica y terapéutica. *Rev Neurol* (2005) 41(12):725-32.
- IMouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke R, Tjoumakaris S, Rosenwasser R, Jabbour P; Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment. *ScientificWorldJournal* (2015): 808314
- ISevy A, Gavaret M, Trebuchon A, Vaugier L, Wendling F, Caron R, Regis J, Chauvel P, Gonigal A, Bartolomei F; Beyond the lesion: The epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Research* (2014) 108, 701-708.
- IGross B, Batjer H, Awad I, Bendok B; Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery* (2009); 65:7-18
- IMoran N, Fish D, Kitchen N, Shorvon S, Kendall B, Stevens J; Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1999); 66:561-568
- IWang Q; Update on the molecular genetics of vascular anomalies. *Lymphat Res Biol* (2005) 3:226-233.
- IAwad I, Jabbour P; Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus* (2006) 21.e7
- IFerrier C, Aronica E, Leijten F, Spliet W, Boer K, van Rijen P, van Huffelen A; Electrocorticography discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistent epilepsy. *J Neurosurg* (2007) 107:495-503.
- IRosenow F, Alonso-Vanegas M, Baumgartner C, Blumcke I, Carreño M, Gizewski E, Hamer H, Knake S, Kahane P, Lüders H, Mathern G, Menzler K, Miller J, Otsuki T, Özkara C, Pitkänen A, Roper S, Sakamoto A, Sure U, Walker M, Steinhoff B; for the Surgical Task Force, Commission on Therapeutic Strategies of the ILAE. Cavernoma Related Epilepsy (CRE): review and recommendations for management: report of the surgical task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2013; 54:2025-2035.
- IRobinson J, Awad I, Magdinec M, Paranandi L. Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery* (1993) 32:730-735.
- IMenzler K, Chen X, Thiel P, Iwinska-Zelder J, Miller D, Reuss A, Hamer HM, Reis J, Pagenstecher A, Knake S, Bertalanffy H, Rosenow F, Sure U. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. *Neurosurgery* (2010) 67:918-24.
- IJosephson C, Leach J, Duncan R, Roberts R, Counsell C, Salman R. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations prospective population-based study. *Neurology* (2011) 76:1548-1554.
- IKim J, Kim C, Chung C. Longitudinal changes in seizure outcomes after resection of cerebral cavernous malformations in patients presenting with seizures: a long-term follow-up of 46 patients. *Acta Neurochir* (2014) 156:1539-1547
- ISeifert G, Schilling K, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat Rev Neurosci* (2006) 7:194-206.
- IFedele D, Gouder N, Guttinger M, Gabernet L, Scheurer L, Rulicke T, Crestani F, Boison D. Astroglial dysplasia in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation. *Brain* (2005) 128:2383-2395.
- IMacinas J, Syed T, Cohen M, Werz M, Macinas R, Koubeissi M. Triple pathology in epilepsy: coexistence of cavernous angiomas and cortical dysplasias with other lesions. *Epilepsy Res* (2010) 91:106-110.
- Ivon der Brélie C, Schramm J. Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: the limited usefulness of current literature. *Acta Neurochir* (2011) 153:249-259
- IFerrolli P, Casazza M, Marras C, Mendola C, Franzini A, Broggi G. Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurol Sci* (2006) 26:390-394.
- IBatra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* (2009) 5:659-670.
- IJin Y, Zhao C, Zhang S, Zhang X, Qiu Y, Jiang J. Seizure outcome after surgical resection of supratentorial cavernous-malformations plus hemosiderin rim in patients with short duration of epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 119 (2014) 59-63
- IFernandez S, Miro J, Falip M, Coello A, Plans G, Catañer S, Acebes J. Surgical versus conservative treatment in patients with cerebral cavernomas and non refractory epilepsy. *Seizure* 21 (2012) 785-788
- IKondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* (1995) 83:820-824.
- IChang E, Gabriel R, Potts M, Garcia P, Barbaro N, Lawton M. Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* (2009) 65:31-37; discussion 37-38.
- IStavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, Trattig S, Knosp E. Longterm seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients. *Neurosurgery* (2008) 63:888-896.
- Ivon der Brélie C., Kuczaty S, von Lehe M. Surgical management and long-term outcome of pediatric patients with different subtypes of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Pediatrics* (2014) 13:699-705
- IHugelshofer M, Acciarri N, Sure U, Georgiadis D, Baumgartner RW, Bertalanffy H, Siegel AM. Effective surgical treatment of cerebral cavernous malformations: a multi-center study of 79 pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr* (2011) 8:522-525
- IDammann P, Barth M, Zhu Y, Maderwald S, Schlamann M, Ladd ME, Sure U. Susceptibility weighted magnetic resonance imaging of cerebral cavernous malformations: prospects, drawbacks, and first experience at ultra-high field strength (7-Tesla) magnetic resonance imaging. *Neurosurg Focus* (2010) 29:E5.
- IStefan H, Hammen T. Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. *Acta Neurol Scand* (2004) 110:393-397.
- IDing L, Worrell GA, Lagerlund TD, He B. 3D source localiza-

- tion of interictal spikes in epilepsy patients with MRI lesions. *Phys Med Biol* (2006) 51:4047–4062.
30. IJin K, Nakasato N, Shamoto H, Kanno A, Itoyama Y, Tominaga T. Neuromagnetic localization of spike sources in perilesional, contralateral mirror, and ipsilateral remote areas in patients with cavernoma. *Epilepsia* (2007) 48:2160–2166.
 31. IWang L, Mathews GC, Whetsell WO, Abou-Khalil B. Hypomotor seizures in patients with temporal pole lesions. *Epilepsy Res* (2008) 82:93–98.
 32. IKraemer DL, Griebel ML, Lee N, Friedman AH, Radtke RA. Surgical outcome in patients with epilepsy with occult vascular malformations treated with lesionectomy. *Epilepsia*. (1998) Jun;39(6):600-7
 33. IRocamora R, Mader I, Zentner J, Schulze-Bonhage A. Epilepsy surgery in patients with multiple cerebral cavernous malformations. *Seizure* (2009) 18:241–245.
 34. Ivon der Brellie C, von Lehe M, Raabe A, Niehusmann P, Urbach H, Mayer C, Elger C, Malter M. Surgical resection can be successful in a large fraction of patients with drug-resistant epilepsy associated with multiple cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery* (2014) vol74-2, 147-153
 35. ISan-Juan D, Díaz-Nuñez I, Ojeda-Baldéz M, Barajas-Juárez V, González-Hernández I, Alonso-Vanegas M, Ansche D, de la Mora J, Davila-Avila N, Romero-Gameros C, Vázquez-Gregorio R, Hernández-Ruiz A. Utility of electrocorticography in the surgical treatment of cavernomas presenting with pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord* 2014; 16 (3): 245-60
 36. ICossu M, Raneri F, Casaceli G, Gozzo F, Pelliccia V, Russo G. Surgery treatment of cavernoma-related epilepsy. *J Neurosurg SCI* (2015); 59:237-53
 37. IKim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol* (1997) 48:9–17.
 38. IRabinov JD. Diagnostic imaging of angiographically occult vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am* (1999) 10:419.
 39. IBuhl R, Hempelmann RG, Stark AM, Mehdorn HM. Therapeutical considerations in patients with intracranial venous angiomas. *Eur J Neurol* (2002) 9:165–169.
 40. IWang X1, Tao Z, You C, Li Q, Liu Y. Extended resection of hemosiderin fringe is better for seizure outcome: a study in patients with cavernous malformation associated with refractory epilepsy. *Neurol India*. (2013) 61(3):288-92.
 41. ID'Angelo V, De Bonis C, Amoroso R, Cali A, D'Agruma L, Guarnieri V, Muscarella L, Zelante L, Bisceglia M, Scarabino T, Catapano D. Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical, and genetic involvement. *Neurosurg Focus* (2006) Jul 15;21(1):e9.
 42. IZevgaridis D, van Velthoven V, Ebeling U, Reulen H. Seizure control following surgery in supratentorial cavernous malformations: a retrospective study in 77 patients. *Acta Neurochir* (1996). 138(6):672-7.
 43. ICappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, Mariniello G, Cirillo S, de Divitiis E. Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg* (1997) 99:179–183.
 44. IAubert S, Wendling F, Regis J, McGonigal A, Figarella-Branger D, Peragut J, Girard N, Chauvel P, Bartolomei F. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain: A Journal of Neurology* (2009)132, 3072—3086.
 45. IChassoux F, Rodrigo S, Mellerio C, Landre E, Miquel C, Turak B, Laschet J, Meder J, Roux F, Dumas-Duport C, Devaux B,. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors:an MRI-based scheme for epilepsy surgery. *Neurology* (2012) 79,1699—1707.
 46. IYeon JY, Kim JS, Seo DW, Hong SB, Hong SC. Supratentorial cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients. *Seizure* (2009) 18:14–20.
 47. ILévêque M, Carron R, Bartolomei F, Régis J. Radiosurgical treatment for epilepsy associated with cavernomas. *Prog Neurol Surg*. (2013); 27:157-65.
 48. ILiscak R. Radiosurgery of brain cavernomas--long-term results. *Prog Neurol Surg*. (2013) 27:147-56.
 49. IKida Y, Kobayashi T, Tanaka T. Radiosurgery of symptomatic angiographically occult vascular malformations with Gamma Knife; in Kondziolka D (ed): Radiosurgery. Basel, Karger (1995), pp 207–217.
 50. IJehi L, Palmieri A, Aryal U, Coras R, Paglioli E. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles. *Acta Neuropathol* (2014) 128:55–65
 51. IBaumann CR, Acciarri N, Bertalanffy H, Devinsky O, Elger CE, Lo RG, Cossu M, Sure U, Singh A, Stefan H, Hammen T, Georgiadis D, Baumgartner RW, Andermann F, Siegel AM. Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients. *Epilepsia* (2007) 48:559–563.
 52. IEnglot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg* (2011) 115:1169–1174.

ARTIGO DE PERSPECTIVA

Vale a pena!

Rosalvo Almeida
Neurologista aposentado

Informações sobre o artigo:

Artigo de Perspectiva,
publicado em Sinapse, Volume
18, Número 1, Maio de 2018.
Versão eletrónica em
www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa
de Neurologia. Todos os
direitos reservados.

Palavras-chave:

Ética
Relação médico-doente
Currículo

**Correspondência
com o autor:**

Rosalvo Almeida
Rua Nova do Tronco,
87-3E,
4250-340 Porto, Portugal
rosalvo@netcabo.pt

Resumo

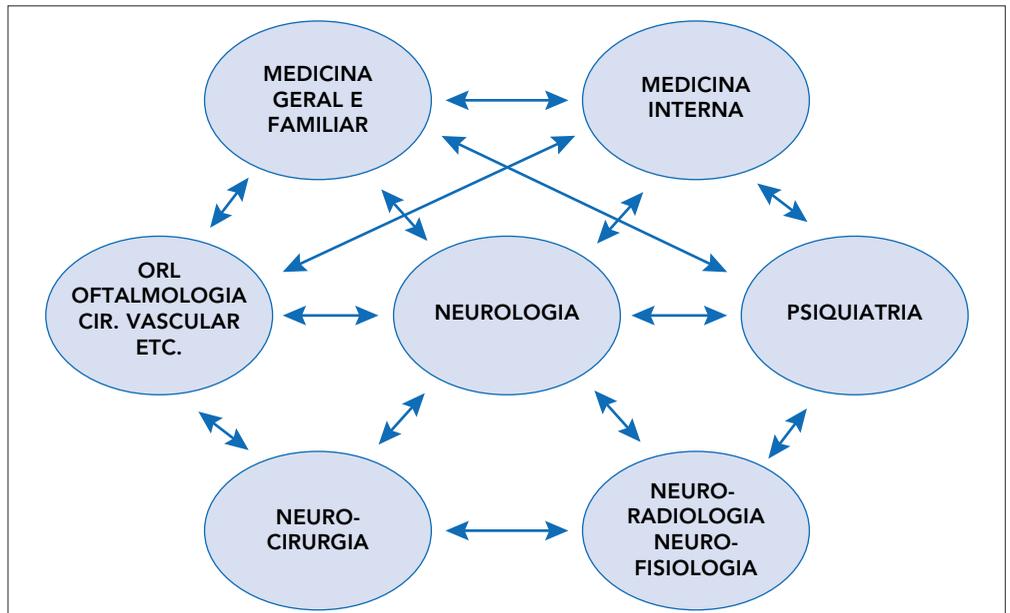
Breve reflexão, em forma de carta aberta, sobre um percurso profissional e o modo como a Neurologia pode ser vista por dentro. Tentativa de testemunhar aos jovens neurologistas o quanto pode ser importante saber lidar com o prognóstico e ter sempre presente que o doente é algo mais que um caso clínico.

Car@s jovens neurologistas,

Convidaram-me a escrever um texto para a Sinapse sobre tema de minha escolha. Fiquei contente pois desde há uns tempos cirandavam pelas minhas circunvoluções umas ideias difusas que precisava de cerzir.

Dei os primeiros passos na Neurologia do Hospital de Santo António, Porto, no remoto ano de 1972, ingressando em 1975 no Internato Complementar, depois de regressar do difícil período de dois anos na guerra de Angola. Como neurologista autónomo, a partir de 1979, passei por vários hospitais e exerci clínica privada durante 25 anos. Não segui uma carreira típica do meu tempo, não me deixei atrair por projetos académicos e, tendo feito vários concursos públicos, terminei como chefe de serviço, conseguindo escapar a cargos de direção hospitalar. Quando, nos três anos anteriores a me aposentar, me dediquei a fundo a tratar de questões dos direitos e deveres, dei por mim a perceber que afinal devia ter começado por aí.

O aspeto que mais me impressionou no início foi o de ter ficado convencido que a Neurologia estava no centro do mundo. A figura esquemática que construí e onde me situava era tão real que bastava para responder ufano aos comentários que menosprezavam a nossa especialidade por se limitar a fazer diagnósticos.



É verdade que outros poderiam construir esquemas similares mas a centralidade da Neurologia era tão óbvia que não merecia ser posta em causa. Trabalhando vários anos como neurologista único de um hospital geral, aprendi, à custa de muito calcorrear, que todos pareciam precisar, “já agora”, da minha opinião. O exercício diário de tentar ligar sintomas e sinais a lesões neurológicas, localizá-las topograficamente e caracterizá-las quanto à sua natureza era tudo quanto tinha de fazer e era muito.

Vejo, agora, à distância dos tempos, que outras coisas me passavam ao largo, originando uma ou duas noites mal dormidas mas pouco mais. Recordo, ainda no decorrer do Internato, o caso de uma menina de 12 anos que me revelou, queixosa, que era abusada por um familiar próximo. Concluímos que era possível fazer um diagnóstico. Os desmaios que tinham justificado o pedido de consulta não eram, não eram mesmo, de natureza epilética. Estava feito o diagnóstico, não nos cabia, não nos ocorreu fazer algo mais. Os tempos eram outros – não havia obrigação de denunciar um crime? Não se falava nessas coisas. Não sei o que aconteceu à menina.

Muito rapidamente, apercebi-me de que o paradigma de especialidade dos diagnósticos, que nada tinha para tratar, era falso. É certo que poucas são as situações de verdadeira cura, mas a terapêutica neurológica deu saltos de gigante a partir dos anos 80 do século XX. Contudo, estou em crer que a maioria dos neurologistas desses tempos (e talvez também do século XXI) pouco ou nada se preocupava com aspetos que, hoje em dia, são cruciais no cuidar.

Recordo vários doentes que segui com tumores cerebrais inoperáveis e que, não consigo saber como nem quando, desapareceram do meu radar. Não sei o que aconteceu. A dada altura, era como se não tivesse mais para fazer e a fase terminal das suas vidas ocorria noutros locais e com outros médicos. Os tempos eram outros – não se falava de cuidados paliativos. Julgo saber que mesmo atualmente há ainda a tendência para pensar que os cuidados paliativos só se prestam em unidades especializadas.

Deixei de exercer clínica há cerca de 14 anos, seguro de que a retirada tardia era um risco que não queria correr e receoso de que a retirada precoce me fosse penosa. Felizmente, penso que evitei o risco e não sofri as dores que alguns referem.

Dirijo este texto aos jovens neurologistas não com a pretensão de descrever um percurso exemplar. Move-me a vontade de demonstrar o quanto Abel Salazar estava certo: o médico que só sabe Medicina, nem Medicina sabe. Ou, melhor, a Medicina não é só diagnosticar e tratar para a cura. Tão pouco é só evitar ou atrasar a morte. Desde há muitos anos me apercebi – como certamente todos quantos me estão a ler – de que a parte mais nobre e influente do clinicar é a do prognóstico.

Tabela I.

The Theory and Practice of Clinical Ethics
1. Ethical Theory 2. Ethical Practice 3. Professional Ethics 4. Clinical Ethics and the Law 5. The Hospital Ethics Committee and the Ethics Consultant
Termination of Medical Treatment for Incompetent Patients
6. Brain Death 7. The Persistent Vegetative State and others States of Profound Brain Damage 8. Neurologically Defective Neonates
Ethical Issues in Neurological Syndromes
9. States of Profound Paralysis with Intact Cognition 10. Dementia 11. Mental Retardation 12. Neurogenetic Diseases 13. Acquired Immunodeficiency Syndrome
Other Clinical-Ethical Issues
14. Physician-Assisted Suicide and Voluntary Active Euthanasia 15. Medical Futility

In “Ethical Issues in Neurology”, 1994

A pergunta mais dramática que nos fazem não é “o que tenho?” – é “o que me vai acontecer?”

Ora, para os casos de prognóstico reservado ou fatal, espero bem que as novas gerações tenham formação sobre modos de agir – coisa que não tive.

Falta-me autoridade moral e académica para dar lições sobre estes assuntos. Gostei muito de estudar questões éticas do exercício profissional mas só muito tarde comprei o livro de James L. Bernat, “*Ethical issues in Neurology*”, (Butterworth Heinmann, 1994; Lippincott Williams & Wilkins, 3.ª ed, 2008), cujo índice é bem demonstrativo da sua importância. Fiz parte de várias comissões de ética mas reconheço que não consegui que deixassem o papel passivo reativo – continuam silenciosas e ignoradas, apesar das muitas horas despendidas pelos seus membros. Pela minha parte, contabilizo uma boa dose de reflexão sobre estes temas mas continuo a surpreender-me com palavras que leio e gostaria de ter escrito. É o caso do que escreveu Desidério Murcho, filósofo português radicado no Brasil, no seu livro “Pensar Outra Vez” (Quasi Edições, 2005 - Amazon): «Assim, não há boas razões para aceitar o subjetivismo quanto ao sentido da vida. Uma vida com sentido não é apenas uma vida subjetivamente realizada; nem apenas uma vida valorizada pela comunidade. Uma vida com sentido é uma vida ativamente empenhada em valores objetivos. Mas estes valores são-nos familiares: são os valores estéticos, éticos e cognitivos.»

Mas, de facto, o que gostava de vos dizer era que acredito sinceramente que o curso da História tem um sentido positivo. E que, porque isso se aplica à Medicina e à Neurologia em especial, tenho a certeza de que, quando chegarem ao final das vossas carreiras, ireis ver como as coisas mudaram e ainda bem. É só estar atento e fazer por isso. Vale a pena!

Porto, junho de 2018

Órgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
Secção da Neurologia do Comportamento da Sociedade Portuguesa de Neurologia
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

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