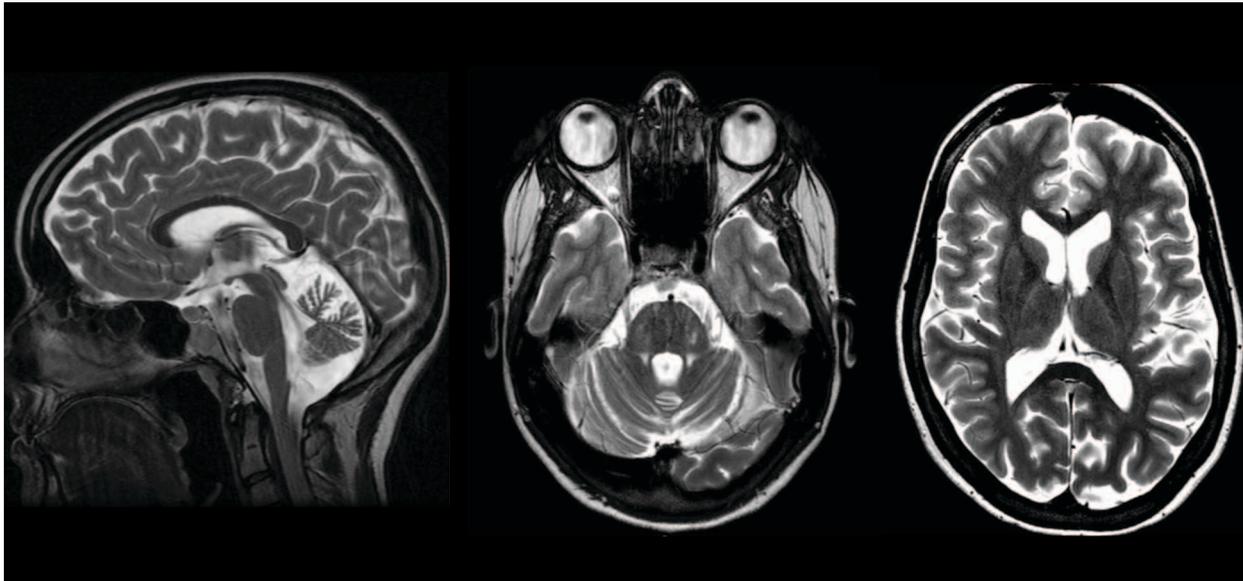


Sinapse®

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

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



Editorial

The Shadow-Side of the Neurological Evaluation

Artigo Original/Original Article

Eficácia e Segurança do Fremanezumab na Enxaqueca: Experiência de Vida Real de um Centro Neurológico Privado

Caracterização Clínica e Polissonográfica do Distúrbio Comportamental do Sono REM: Casuística de um Centro de Medicina do Sono Português

Artigo de Revisão/Review Article

Immunotherapy in Pediatric Guillain-Barré Syndrome: Intravenous Immunoglobulin, Plasmapheresis, Both or Something Else?

Casos Clínicos/Case Reports

Mucopolysaccharidosis Type I, Hematopoietic Cell Transplantation and Neurodevelopmental Profile: A Case Report

Cluster Headache Secondary to Trauma Presenting with Unilateral Mydriasis

Distal Involvement and Subsarcolemmal Minicore-Like Areas in a Case of POGlut1-Associated Myopathy

Imagens em Neurologia/Images in Neurology

Atypical Parkinsonism Presenting with Isolated Gaze Palsy

Let the Fibers Guide You: DTI in ARSACS

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 53 **The Shadow-Side of the Neurological Evaluation**
O Lado-Sombra do Exame Neurológico
José Pimentel

Artigo Original/Original Article

- 56 **Eficácia e Segurança do Fremanezumab na Enxaqueca: Experiência de Vida Real de um Centro Neurológico Privado**
Efficacy and Safety of Fremanezumab in Patients with Migraine: Real-World Evidence in a Private Neurological Center
Marli Lopo Vitorino, Isabel Pavão Martins
- 66 **Caracterização Clínica e Polissonográfica do Distúrbio Comportamental do Sono REM: Casuística de um Centro de Medicina do Sono Português**
Clinical and Polysomnographic Characterization of REM Sleep Behavior Disorder: Casuistic of a Portuguese Sleep Medicine Center
Catarina Saraiva Fernandes, Inês S Carvalho, Ana Catarina Brás, Isabel M Luzeiro

Artigo de Revisão/Review Article

- 74 **Immunotherapy in Pediatric Guillain-Barré Syndrome: Intravenous Immunoglobulin, Plasmapheresis, Both or Something Else?**
Imunoterapia na Síndrome de Guillain-Barré Pediátrica: Imunoglobulina Endovenosa, Plasmaferese, Ambas ou Algo Mais?
Gonçalo Favinha, Joana Amaral, Catarina Gomes, Filipe Palavra

Casos Clínicos/Case Reports

- 83 **Mucopolysaccharidosis Type I, Hematopoietic Cell Transplantation and Neurodevelopmental Profile: A Case Report**
Mucopolissacaridose Tipo I, Transplante de Células Hematopoiéticas e Perfil de Neurodesenvolvimento: Um Caso Clínico
Rafael Inácio; Cláudia Bandeira de Lima; Manuela Baptista
- 87 **Cluster Headache Secondary to Trauma Presenting with Unilateral Mydriasis**
Cefaleia em Salvas Secundária a Trauma com Midríase Unilateral à Apresentação
Rita Gonçalo Pinheiro, João Peres, Raquel Tojal, Elsa Parreira
- 91 **Distal Involvement and Subsarcolemmal Minicore-Like Areas in a Case of POGUT1-Associated Myopathy**
Miopatia por Mutação no Gene POGUT1: Envolvimento da Musculatura Distal e Áreas Minicore-Like Subsarcolémicas
Maria João Malaquias, Miguel Mendonça Pinto, Eduarda Pinto, Jorge Pinto Basto, Márcio Cardoso, Manuel M Pires, Ricardo Taipá, João Chaves

Imagens em Neurologia/Images in Neurology

- 95 **Atypical Parkinsonism Presenting with Isolated Gaze Palsy**
Parkinsonismo Atípico com Apresentação Oculomotora Isolada
Inês Carvalho, André Filipe Jorge, João Lemos, Fradique Moreira
- 97 **Let the Fibers Guide You: DTI in ARSACS**
Deixa as Fibras Guiarem-te: DTI na ARSACS
José Sá Silva, Miguel Mendonça Pinto, Catarina Mendes Pinto

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

Órgão oficial / Affiliations:

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

Director / Director:

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

Editor-Chefe / Editor-in-Chief:

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

Editores Associados / Associate Editors:

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

Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conselho Editorial / Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consultora de Estatística / Statistical Consultant:

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

Editor Técnico / Technical Editor:

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

Assistente Editorial / Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

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

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

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

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

CC BY-NC

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral

Versão eletrónica / Electronic version:

www.sinapse.pt

Indexação / Indexing-Abstracting:

EMBASE – Elsevier

SCOPUS – Elsevier

IndexRMP

Contactos / Editorial Contacts:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Trav. Álvaro Castelões, nº 79-2º andar-sala 9
4450-044 Matosinhos, Portugal

Tm.: +351 933 205 202

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

Design / Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagem retirada do artigo “Let the Fibers Guide You: DTI in ARSACS”

Produção gráfica / Graphic production: Porto

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

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

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

ISSN: 1645-281X

E-ISSN: 2184-4240

Depósito Legal / Legal Deposit: 172 674/01

Tiragem / Edition: 2000 exemplares / 2000 units

Preço unitário / Price per number: 10€

Assinatura anual / Annual subscription: 15€

A SINAPSE® está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

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

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

EDITORIAL

The Shadow-Side of the Neurological Evaluation

O Lado-Sombra do Exame Neurológico

 José Pimentel ^{1,*}

1-Laboratório de Neuropatologia/Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/220037/2022>

Introduction

I read the excellent and very interesting article of our colleague Rui Araújo¹ and it made me to decide to published my own one, both addressing themes not frequently red in “Sinapse”.

A few general medical² and neurological journals³⁻⁷ aim to teach neurological evaluation but the themes addressed are either particularly specific or more appropriate for specialists rather than for residents. Over the past 35 years, teaching neurology to the medical students and the neurology residents of my institution, I became aware that, besides their learning of “what must be taught “compulsorily” which may be read in any neurological textbook, many important aspects that remain “in the shadow” of the classic neurological symptoms and signs, should be addressed.

Many years ago, I read somewhere that a fair neurological history and examination should answer the two principal questions in clinical neurology, “where is it and what type of lesion is it?” in about seventy percent of the cases, the remaining thirty percent being achieved by the ancillary investigation.

To accomplish this goal, the resident must know at least the basic neuroanatomy, “there is no way around it”. Furthermore, thinking that the great number of ancillary exams at our disposal nowadays will “solve the problem” is completely wrong. Investigations should be required to confirm our main diagnostic hypothesis only, or rule out any other. Besides, there are several neurological diseases, such as migraine, for which the diagnosis may be decided entirely by the history alone. It is the perception of all older clinical neurologists, that our experience increases, fewer tests are ordered. However, it is “better to go wrong by excess than by defect”!

The neurological residents of my department invited me to talk about the neurological examination but I decided to shed some light on the above mentioned “shadow”. The examination of the uncooperative or the comatose patient was outside the scope of the topic.

Neurological History

Besides the fact that all neurological symptoms must be addressed, and each should be carefully detailed (e.g., headaches, pain, vision disturbances), it is advisable that one, preferably two, diagnostic hypotheses start being “built up” in the residents’ mind as the history is revealed. At this point, three scenarios may be faced: a) The patient spontaneously tells us the symptoms (in his or her own way!) and we just have to direct the questions to be certain we obtain the right information (e.g., the patient refers to dizziness but the true symptom is vertigo, which has a completely different significance, or vice-versa. b) We have to ask other questions, related to the symptoms reported by the patient (e. g., if the patient has vertigo, we should also ask about loss of hearing, tinnitus, etc.). c) We have to ask about all the other neurological symptoms not mentioned by the

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Editorial, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

José Pimentel
Av. Prof. Egas Moniz,
1649- 035 Lisboa, Portugal
josepimentel@medicina.ulisboa.pt

Recebido / Received: 2022-05-12
Aceite / Accepted: 2022-05-26
Publicado / Published: 2022-06-30

patient, which, if not presented, I refer to as “denials”.

In addition, the resident must bear in mind the very frequent involvement of the nervous system by systemic diseases and the consequent questions to rule out this possibility, when appropriate. Conversely, some general symptoms may belong to primary neurological disturbances (e. g., vomiting caused by area postrema lesions).

In my view, there is no great benefit in taking a comprehensive past history from the patient and relatives. So, I teach the residents to ask about those diseases that form their first or second diagnostic hypothesis.

At the end of the neurological history, everything should fit with the resident’s hypothesis. If not, he revises his first diagnosis!

Neurological Examination

The resident should not be worried by the fact the patient may not be correctly or ideally positioned. Most of the examination can be performed with the patient lying in bed, even if with a little more difficulty (e. g., visual fields, stretched arms manoeuvres, etc.). The exceptions being for Romberg manoeuvre or examination of gait.

The neurological examination is prolonged and the fatigue of the patient or of the resident must be taken in account to it to be successful. A “coffee break” is sometimes welcomed!. Furthermore, a detailed explanation of each step of the neurological examination should be given to the patient in order to get as few erroneous answers as possible.

The resident should have a strategy in mind to start the examination that should be suggested by the history (e. g., **1.** Left hemiparesis? Most probably a right pyramidal tract lesion. Tonus, strength, osteotendinous reflexes and plantar responses of both sides to be compared. Be cautious, however, because acute pyramidal tract lesions may course with decreased tonus and amplitude of the osteotendinous reflexes very often: **2.** Decreased strength and sensibility of distal limbs? A peripheral neuropathy most probably. Tonus, strength of the more proximal limb segments, osteotendinous reflexes, and proprioceptive and superficial sensibility of limbs and arms to be compared).

The decision for which part of the examination to start should be of the resident own choice but I always suggest starting by the manoeuvres potentially affected and dictated by the neurological history and, then, to

complete it. I also always say that each one should have his “own way” of performing the examination and “not to do as the others do”.

In my experience, the steps of the neurological examination that are most difficult to perform are: **1.** II cranial nerve, although, if well examined, the resident is able to acquire a fair notion of its function; the accurate evaluation of visual fields, visual acuity and fundoscopy is performed by the neuro-ophthalmologist; **2.** III cranial nerve- oculo-motor reflex may be difficult to perform due to the lighting in the room; **3.** V cranial nerve- evaluation of the sensitive and motor findings, and performance of the corneal reflex; **4.** VIII cranial nerve- similar to the II cranial pair, this time seeking the collaboration of the otoneurologist; **5.** X cranial nerve- Otolaryngologist collaboration may once again be needed in order to study the vocal chords; **6.** Supranuclear visual motor system (saccades, pursuit, etc) and nystagmus- in my opinion, an otoneurologist is often welcome; **7.** Tonus- great subjectivity and eventually affected by the presence of osteo-articular disturbances; **8.** Reflexes- a). cutaneous- presence of cutaneous scars and abnormal adipose panicle; b). osteotendinous- if asymmetric, the real meaning may be difficult to access; c). Plantar cutaneous: a refined technique is required. The reflex should not be repeatedly elicited because, as for all reflexes, a latency time is required. Furthermore, enough strength must be applied to the sole of the foot. Finally, which “extension response” of the large toe should be considered as abnormal? Immediately after starting the stimulation, no matter the final position of the toe? The first ever extension of the toe after stopping the stimulation, even if the toe returns to the initial position? Or the last ever toe response in the same conditions? I have to say this “problem is not solved in my mind”; **9.** Sensibility- most frequent the superficial, pain and tactile, and vibration. Consider the need to prick with a needle or make a tuning fork vibrate on a place where changes of these sensibilities are not expected, like the centre of the chin (in my experience there is no need to place the turning fork out of the head to avoid the patient to listen to instead of to feel the vibration), and to ask the patient which sensation he feels; start with the distal extremities according to the chosen strategy and, in the case of vibration sensitivity, make sure the fork vibrates always with the same strength, and that the observer starts vibrating it de novo for every new location/site;

the patient should be asked to quantify the sensation he feels compared with the initial one, and the resident should not to forget to come back to the chin from time to time to make sure the patient gives the same answer as the one at the beginning.

Conclusion

Standard neurological evaluation still is, and will be in the future, in my opinion, the appropriate way to first address neurological disorders. Although resident neurologists are unlikely to know all of them, they should try!

They should focus on the neurological evaluation as the first approach to the patient. Also, I advise them not sub-specialize to soon.

Finally, I urge them to take advantage of working in a department with other residents and older, well-trained, neurology consultants of different subspecialties, and ask, ask them a lot and always! ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

References / Referências

1. Araújo R. Serendipidade e a arte da neurologia clínica. *Sinapse*. 2022; 22:4-6. doi: 10.46531/sinapse/ED/220021/2022.
2. Laguna Jf, Stillman PL. Teaching undergraduate attendants the neurological examination. *J Med Educ*. 1978; 53:990-2. doi: 10.1097/00001888-197812000-00007.
3. Salandy S, Rai R, Gutierrez S, Ishak B, Tubbs RS. Neurological examination of the child: a comprehensive review. *Clin Anat*. 2019; 32:770-7. doi: 10.1002/cu.23352.
4. Seraji- Bzorgzad N, Paulson H, Heidebrink J. Neurological examination in the elderly. *Hand Clin Neurol*. 2019; 167:73-88. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-800005-4.
5. Han SG, Kim YD, Kong TY, Cho J. Virtual reality-based neurological examination teaching tool (VIRNET) versus standardized patient in teaching neurological examinations for the medical students: a randomized, single-blinded study. *BMC Med Educ*. 2021; 21:493. doi: 10.1186/s12909-021-02920-4.
6. Hillis JM, Milligan TA. Teaching the neurological examination in a rapidly evolving clinical climate. *Semin Neurol*. 2018; 38:428-440. doi: 10.1055/s-0038-1667135
7. Oster C, Farhood I, Klebes S, Kleinschmitz C, Peters L. Neurological examination course in an interactive webinar as during a pandemic. An overview of the implementation, optimization as well as critical consideration. *GMS J Med Educ*. 2021;38 :Doc9. doi: 10.3205/zma001405.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Eficácia e Segurança do Fremanezumab na Enxaqueca: Experiência de Vida Real de um Centro Neurológico Privado**Efficacy and Safety of Fremanezumab in Patients with Migraine: Real-World Evidence in a Private Neurological Center**

 Marli Lopo Vitorino ^{1,*},  Isabel Pavão Martins ^{1,2}

1-CNS - Campus Neurológico de Lisboa, Lisboa, Portugal

2-Centro de Estudos Egas Moniz, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/220005/2022>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anticorpos Monoclonais; Inquéritos e Questionários; Perfil de Impacto da Doença; Qualidade de Vida; Transtornos de Enxaqueca/tratamento farmacológico.

Keywords:

Antibodies, Monoclonal; Migraine Disorders/drug therapy; Quality of Life; Sickness Impact Profile; Surveys and Questionnaires.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Marli Lopo Vitorino
CNS – Campus Neurológico
Bairro de Santo António, N.º 47
2560-280 Torres Vedras,
Portugal
marlivitorino@cns-campus.com

Recebido / Received: 2022-02-14

Aceite / Accepted: 2022-06-05

Publicado / Published: 2022-06-30

Resumo

Introdução: A enxaqueca é a primeira causa de incapacidade abaixo dos 50 anos de idade. Na última década verificaram-se avanços significativos na sua compreensão que levaram ao desenvolvimento de novos fármacos como os dirigidos ao péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) ou ao seu recetor. Neste trabalho apresentamos resultados de vida real obtidos numa série de doentes tratados com fremanezumab.

Material e Métodos: Análise dos dados de doentes consecutivos com enxaqueca tratados com fremanezumab ao longo de 18 meses num Centro em Lisboa. Todos fizeram uma avaliação inicial e avaliações mensais, tendo sido monitorizados o número de dias mensais com cefaleia, uma medida compósita (intensidade x frequência da crise), as reações adversas e o consumo de medicamentos de fase aguda e aplicaram-se escalas de qualidade de vida e de impacto da enxaqueca. Foi considerada eficaz uma redução $\geq 30\%$ ou $\geq 50\%$ do número de dias de cefaleias/mês relativamente à avaliação inicial na enxaqueca crónica e episódica, respetivamente.

Resultados: Incluímos 29 participantes (com 47,8 anos de idade, 25 mulheres), com enxaqueca crónica (n=20) ou episódica frequente (n=9) resistentes/intolerantes a 3,3 preventivos orais/toxina botulínica, 20 com uso excessivo de medicamentos de fase aguda. O fremanezumab foi eficaz em 62% dos doentes no 1º mês, aumentando para 76,9% aos 3 meses. Verificou-se uma redução significativa dos dias com cefaleia, índice, consumo de medicamentos de fase aguda e impacto da cefaleia e uma melhoria da qualidade de vida em todos os meses estudados quando comparados com a avaliação inicial. As reações adversas mais frequentes foram a obstipação (27,6%) e os sintomas associados ao local de injeção (20,7%) levando à interrupção num doente. Após a suspensão do fremanezumab, não se verificaram diferenças significativas no número de dias com dor ou no consumo de medicamentos de fase aguda, num tempo de observação médio de 5 meses.

Conclusão: Este estudo corrobora os resultados dos ensaios clínicos sobre a eficácia e a segurança do fremanezumab, verificando-se melhoria nas diferentes medidas da doença e redução do seu impacto, mesmo em doentes resistentes e com uso excessivo de medicamentos de fase aguda. As reações adversas foram, em regra, bem toleradas.

Abstract

Introduction: Migraine is the first cause of disability under 50 years of age. In the last decade there were significant advances in the comprehension of this disorder

that led to the development of specific treatments, such as those targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor including monoclonal antibodies. Here, we present real life results of a cohort of migraine patients treated with fremanezumab.

Material and Methods: We analysed data, collected prospectively for 18 months, of consecutive patients with migraine treated with fremanezumab in a Lisbon center. Patients had a baseline evaluation and monthly visits. Data included monthly headache days, a composite headache measure (days x pain intensity), acute treatment intake and adverse events. Patients also fulfilled quality of life and migraine impact scales at 1st, 3rd, 6th, 9th and 12th months of treatment and were evaluated after treatment withdrawal. Efficacy was defined as a reduction $\geq 30\%$ or $\geq 50\%$ of the number of monthly headache days (in chronic and episodic migraine, respectively) compared to baseline.

Results: We included 29 patients (47.8 years of age, 25 female) with chronic (n=20) or high frequency episodic (n=9), migraine previously resistant to an average of 3.3 oral preventives/botulinum toxin, 20 with medication overuse. Efficacy increased from 62% in the 1st month to 76.9% on the 3rd and there was a significant reduction of migraine headache days, acute medication intake, index and HIT-6 scores and improved quality of life in all assessment periods compared to baseline. The most common adverse events were constipation (27.6%) and pain on the injection site (20.7%) leading to interruption of treatment in one patient. There was no increase in the number of headache days or acute medication intake five months after treatment interruption.

Conclusion: These results corroborate data from clinical trials about the efficacy and safety of fremanezumab, showing an improvement of different migraine measures and impact, even in patients with resistant migraine and medication overuse. In general, adverse events were well tolerated not leading to treatment withdrawal.

Introdução

A enxaqueca é uma doença neurológica caracterizada por episódios autolimitados de cefaleia, habitualmente unilateral, que podem durar entre 4 e 72 horas, com dor tipo pulsátil, de intensidade moderada ou intensa, acompanhada de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia.¹

A enxaqueca afeta cerca de 14,7% da população a nível mundial, particularmente as mulheres, é a terceira doença com mais anos vividos com incapacidade, e a primeira causa de incapacidade abaixo dos 50 anos, traduzindo-se num problema de saúde pública, pelos custos significativos que acarreta a nível pessoal, familiar, económico e social.²⁻⁴

O tratamento da enxaqueca pode ser realizado na fase aguda da crise ou de forma preventiva, quando as crises são frequentes ou incapacitantes. Embora existam várias classes de preventivos orais, muitos desses fármacos provocam reações adversas que levam à

interrupção precoce do tratamento.^{4,5} Uma recente alternativa são os fármacos dirigidos ao péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) – que está implicado na fisiopatogenia da enxaqueca. De facto, sabe-se que a concentração plasmática do CGRP aumenta durante as crises de enxaqueca, a sua administração desencadeia crises em pessoas predispostas, os seus níveis estão persistentemente elevados na enxaqueca crónica e os antagonistas do CGRP resultam na melhoria ou na redução da frequência das crises.⁶ Os anticorpos monoclonais contra o CGRP surgiram em 2007. Existem neste momento quatro anticorpos monoclonais antiCGRP, um dirigido ao recetor (erenumab) e três dirigidos ao ligando (eptinezumab, fremanezumab e galcanezumab), todos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA), exceto o eptinezumab que apenas foi aprovado pela FDA. Estes anticorpos são grandes moléculas, com semivida longa e de administração subcutânea ou

endovenosa, como no caso específico do eptinezumab. Os primeiros ensaios clínicos que estudaram a sua eficácia realizaram-se em 2013, estando na base da sua aprovação e comercialização.^{7,8}

Dada a sua descoberta recente, ainda são escassos os estudos sobre a sua eficácia e segurança em contexto de vida real, pelo que os objetivos deste estudo se centraram em avaliar a eficácia do fremanezumab nos doentes com enxaqueca, através da redução do número de dias com dor e consumo de medicamentos de fase aguda; avaliar o impacto da cefaleia e a qualidade de vida, comparando a avaliação inicial com os vários meses de tratamento com fremanezumab; identificar possíveis reações adversas e avaliar o padrão de crises após a suspensão do tratamento.

Material e Métodos

Foram analisados os dados clínicos de doentes consecutivos, com enxaqueca episódica ou crónica, com e sem aura, que preenchessem os critérios de diagnóstico da ICHD-3,¹ e com indicação para terapêutica preventiva com anticorpos monoclonais antiCGRP,⁹ tratados com fremanezumab entre janeiro de 2019 e junho de 2021, num centro clínico em Lisboa, tendo sido incluídos doentes que não toleravam ou não tinham tido benefício com a terapêutica preventiva oral e/ou a toxina botulínica, no caso da enxaqueca crónica.

Todos os doentes fizeram uma avaliação antes do início do tratamento (avaliação inicial) e foram reavaliados mensalmente à data de cada injeção de fremanezumab. De acordo com o protocolo clínico estabelecido foram monitorizadas as reações adversas, através de uma entrevista semiestruturada realizada por uma enfermeira, onde foi preenchido um calendário de cefaleias com a indicação dos dias de cefaleia e a intensidade das crises (com 3 graus de intensidade: muito intensa com incapacidade total ou apenas compatível com atividades pouco exigentes; moderada com a possibilidade de manter as atividades com esforço; ligeira com manutenção das atividades) e o número de dias com consumo de medicamentos de fase aguda por mês. Adicionalmente, foi solicitado aos doentes que na avaliação inicial e aos 3, 6 e 12 meses preenchessem os questionários *Headache Impact Test – 6 Item (HIT-6)*, escala de avaliação do impacto da cefaleia, e o *Migraine-Specific Quality-Of-Life Questionnaire (MSQOL)*, questionário de avaliação da qualidade de vida, e nas avaliações intermédias apenas o HIT-6. Foi

calculada uma medida compósita (designada por Índice), do impacto das crises, que corresponde ao somatório do produto da intensidade da dor pelo número de dias com dor mensal. Ou seja, $\text{Índice} = (3 \times \text{número de dias com dor intensa}) + (2 \times \text{número de dias com dor moderada}) + (1 \times \text{número de dias com dor ligeira})$.

O HIT-6 é um instrumento validado,^{10,11} constituído por seis perguntas, cujo objetivo é medir o impacto da cefaleia na produtividade da pessoa no trabalho, na escola, em casa e nas atividades sociais. A pontuação total é obtida pela soma das seis categorias e varia entre 36 e 78 pontos, sendo que uma pontuação mais alta indica um maior impacto da cefaleia. O impacto da cefaleia classifica-se como: pouco ou nenhum impacto (36-49 pontos), algum impacto (50-55 pontos), impacto significativo (56-59 pontos), impacto severo (60-78 pontos).¹⁰⁻¹³

A MSQOL é uma escala que avalia os efeitos da enxaqueca no bem-estar e qualidade de vida da pessoa. É constituída por 25 questões e a pontuação total varia entre 25 e 100 pontos, sendo que uma pontuação mais alta reflete um maior nível de qualidade de vida.^{14,15}

No âmbito da segurança do doente, a classificação das reações adversas medicamentosas foi estabelecida com base no Resumo das Características do Medicamento, emitido pela European Medicines Agency.¹⁶

A recolha dos dados sobre a eficácia do fremanezumab após a suspensão do tratamento foi realizada através de entrevistas semiestruturadas de seguimento, via telefónica ou por correio eletrónico, com recurso à interpretação do registo mensal de enxaquecas e aplicação do índice e preenchimento do questionário HIT-6 por parte do doente.

Definimos como critérios de inclusão para esta análise, a existência de pelo menos duas avaliações desde o início do tratamento com fremanezumab, incluindo a avaliação inicial.

Designámos como respondedores ao tratamento com fremanezumab, os doentes que completaram o tratamento durante pelo menos 3 meses, com uma redução dos dias de cefaleia $\geq 50\%$ na enxaqueca episódica e $\geq 30\%$ na enxaqueca crónica, comparativamente com a avaliação inicial.

Considerámos falência terapêutica uma ausência de melhoria aos 3 meses de acordo com os valores mencionados acima. A suspensão precoce por motivos de custo do medicamento não foi considerada falência te-

Tabela 1. Resultados na avaliação inicial e após o tratamento com fremanezumab nos diferentes parâmetros estudados.

| | Avaliação inicial | 1 mês | 2 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses |
|---|-------------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| N= | 29 | 29 | 28 | 26 | 25 | 13 | 10 |
| Respondedores 30% EC e 50% EE | | 18 (62,1%) | 20 (71,4%) | 20 (76,9%) | 20 (76,9%) | 10 (76,9%) | 9 (90%) |
| Respondedores ≥ 50% | | 16 (55,2%) | 15 (53,5%) | 19 (73%) | 14 (56%) | 9 (69,3%) | 8 (80%) |
| Respondedores ≥ 75% | | 4 (13%) | 9 (32,1%) | 8 (30,7%) | 6 (24%) | 6 (46,1%) | 4 (40%) |
| Dias com cefaleia por mês (média e desvio padrão) | 16,31 ± 7,28 | 9,66 ± 7,67 | 8,5 ± 7,09 | 5,85 ± 4,33** | 7,96 ± 7,59** | 8,0 ± 9,35** | 7,0 ± 10,27* |
| Índex (média e desvio padrão) | 45,4 ± 23,1 | 20,5 ± 17,9 | 17,07 ± 14,36 | 11,58 ± 9,08** | 14,32 ± 13,87** | 16,46 ± 18,69** | 14,60 ± 22,26** |
| Dias com consumo de medicamentos de fase aguda (média e desvio padrão) | 13,0 ± 7,0 | 5,3 ± 5,6 | 3,71 ± 3,27 | 3,71 ± 3,27 ** | 4,72 ± 5,97 ** | 5,38 ± 5,66** | 4,80 ± 9,053* |
| HIT-6 (média e desvio padrão) | 64,97 ± 4,247 | 57,10 ± 9,069 | | 54,62 ± 6,97 ** | 52,60 ± 9,04** | 54,77 ± 6,28** | 51,10 ± 10,19* |
| MSQOL (média e desvio padrão) | 61,24 ± 15,08 | | | 72,62 ± 13,89* | 72,56 ± 12,73 * | 72,77 ± 15,28* | 74,70 ± 17,87 ns |

EC= enxaqueca crônica; EE= enxaqueca episódica; HIT-6= Headache Impact Test – 6 Item e MSQOL= Migraine-Specific Quality-Of-Life Questionnaire; Os valores médios obtidos em cada momento são comparados com o valor médio pré tratamento, sendo o grau de significância indicado * $p < 0,001$, ** $p < 0,000$; ns= não significativo.

rapêutica, desde que se verificassem os pressupostos acima mencionados, mas foi designada como suspensão precoce.

Na análise estatística, foi calculada a percentagem de respondedores, para cada tempo de avaliação, calculando a descida percentual do número de cefaleias por mês relativamente ao valor pré-tratamento. Foi ainda estimada a percentagem de respondedores a 50% e 75% de melhoria, valores que têm sido estimados noutros estudos. Foi feita uma análise descritiva das diferentes variáveis com cálculo da média e desvio padrão de cada uma das medidas contínuas (dias de cefaleia, dias de consumo de medicamentos de fase aguda, índice e qualidade de vida, na avaliação inicial e em cada tempo de avaliação). Foi efetuada uma análise comparativa de medidas repetidas (teste *t* emparelhado) entre os valores médios iniciais e os valores médios obtidos aos 3, 6, 9 e 12 meses para as variáveis contínuas, com um ajuste do valor de *p* para comparações múltiplas, considerando-se significativos valores de $p < 0,01$ s.

Resultados

A amostra do estudo foi constituída por 29 participantes maioritariamente, do sexo feminino (86,2%; $n=25$), com uma média de idade de 47,8 anos (variando entre os 21 e os 74 anos). Cerca de 68,9% da amostra tinha enxaqueca crônica ($n=20$) e 31,1% tinha en-

xaqueca episódica ($n=9$), com uma média de falências terapêuticas prévias de 3,3 preventivos orais e/ou toxina botulínica e 20 preenchiam critérios de uso excessivo de medicamentos de fase aguda de acordo com a ICHD-3.¹

Ao longo do estudo, a amostra foi variando (**Tabela 1**). Dos 29 participantes, 10 cumpriram 12 meses de tratamento, 8 mantinham-se em tratamento mas com menos de 12 meses aquando do término do estudo, 5 suspenderam o tratamento por eficácia terapêutica atingida antes dos 12 meses (pelo 9º e 10º mês), 3 desistiram entre o 9º e o 10º mês por motivos económicos, com dificuldade em suportar os custos da terapêutica embora fossem respondedores, dois suspenderam por ausência de eficácia (ao 3º e ao 6º mês, respetivamente) e um caso suspendeu ao 2º mês por reações adversas não toleráveis.

A taxa de respondedores aumentou nos primeiros 3 meses. No 1º mês, 62,1% ($n=18$) dos doentes preenchiam critérios de eficácia e essa percentagem aumentou para 71,4 e 76,9% aos 2 e 3 meses, respetivamente (**Tabela 1**). A taxa de respondedores a 50% chegou a atingir 70% da amostra ao 3º mês. A partir dos 2 meses de tratamento cerca de um terço dos doentes apresentava uma redução do número de dias de cefaleias por mês igual ou superior a 75%, verificando-se alguns casos de ausência de crises mensais.

Em termos numéricos, verificou-se um decréscimo médio de 6,6 dias de cefaleia por mês, logo no 1º mês

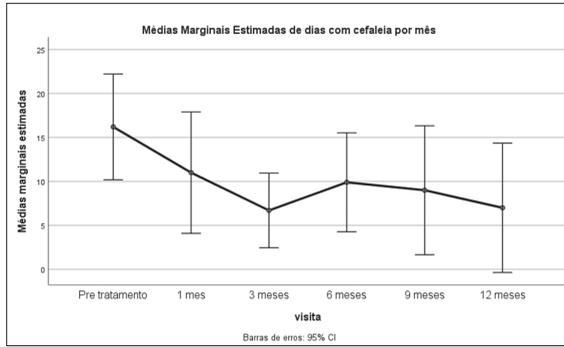


Figura 1. Evolução do número de dias de cefaleia por mês ao longo do estudo.

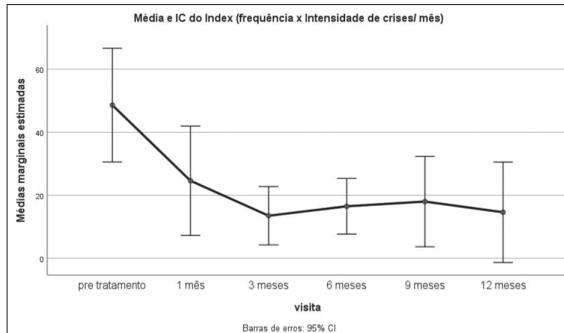


Figura 2. Evolução do *Index* (frequência das cefaleias x intensidade, variando entre 0 e 90) ao longo do tempo.

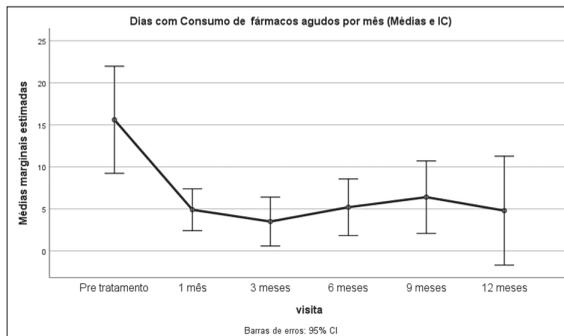


Figura 3. Evolução do número de dias com consumo de medicamentos de fase aguda ao longo do estudo.

de tratamento, que se acentuou até ao 3º mês, tendo sido a redução significativa em todos os momentos considerados (**Tabela 1, Fig. 1**).

No que respeita ao *index*, verificou-se uma redução significativa do seu valor em todos os momentos comparados com a avaliação inicial (**Tabela 1, Fig. 2**). Relativamente à média do consumo de medicamentos de fase aguda, constatou-se uma redução significativa em todos os momentos comparados e superior a 55% a partir do 1º mês de tratamento (**Fig. 3**).

No decorrer do tratamento, houve uma redução significativa no impacto da cefaleia, comparando a pontu-

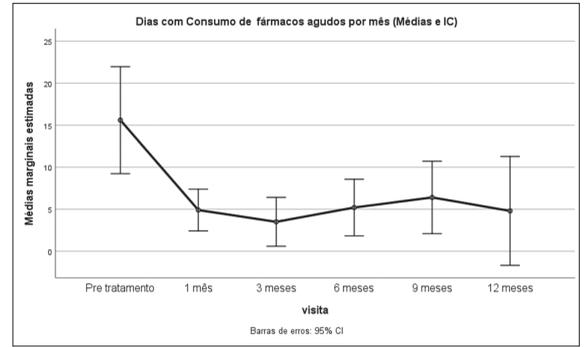


Figura 4. Evolução da pontuação na escala *HIT-6* ao longo do estudo.

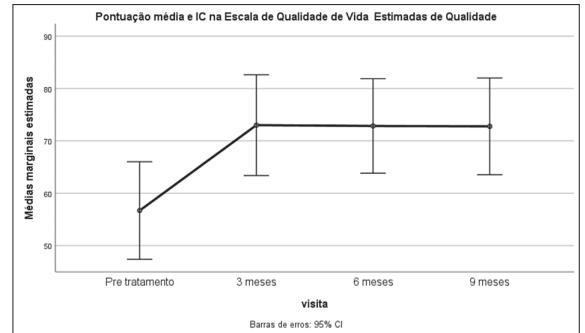


Figura 5. Evolução da pontuação no questionário *MSQOL* ao longo do estudo.

ção média do *HIT-6* da avaliação inicial (64,6: impacto severo) com todos os valores obtidos durante o seguimento até ao 12º mês de tratamento (**Tabela 1, Fig. 4**). A qualidade de vida dos doentes também aumentou comparativamente ao valor inicial em todos os momentos de seguimento, não atingindo significância estatística, apenas no 12º mês de tratamento, possivelmente, pelo reduzido número de casos (**Tabela 1, Fig. 5**, onde se apresentam apenas as diferenças significativas).

No que respeita ao perfil de segurança, as reações adversas mais frequentes, foram a obstipação em 27,6% da amostra ($n=8$), os sinais e sintomas associados ao local de injeção (dor, eritema, prurido ou parestesias no local de injeção) em 20,7% dos participantes ($n=6$) e as náuseas em 10,3% dos casos ($n=3$) (**Tabela 2**).

Contudo, apenas um doente suspendeu o tratamento após a administração da segunda dose de fremanezumab por reações adversas, com dor abdominal intensa, náuseas e vômitos sem hemorragia digestiva no dia imediato ao tratamento. De acordo com a avaliação médica, relacionou-se a sintomatologia com o quadro de obstipação, tendo-se resolvido após suspensão do tratamento.

Nos respondedores que suspenderam o tratamento

Tabela 2. Reações adversas associadas ao tratamento com fremanezumab (numa amostra total de 29 participantes).

| | | Frequência (%) (n=) |
|--|--|------------------------|
| Total de doentes com reações adversas | | 41,4% (n=12) |
| Tipo de reações adversas | | |
| Sinais e sintomas relacionados com local de injeção | Dor, eritema, prurido ou parestesias no local de injeção | 20,7% (n=6) |
| Gastrointestinais | Obstipação | 27,6% (n=8) |
| | Dor abdominal | 3,4% (n=1) |
| | Náuseas | 10,3% (n=3) |

(n=14; 11 mulheres; média de idades $52,1 \pm 8,1$ anos), a média do tempo de observação desde a última administração foi de $5,1 \pm 2,3$ meses, com a seguinte distribuição de meses pós-suspensão: 3 meses (n=1), 4 meses (n=4), 5 meses (n=5), 6, 7, 9 e 11 meses (n=1 em cada).

Neste período, entre a última dose administrada de fremanezumab e a última avaliação após suspensão do tratamento, não se verificaram diferenças significativas no número de dias com cefaleia, no índice, no consumo de medicamentos de fase aguda nem no impacto da cefaleia (**Tabela 3**).

Tabela 3. Seguimento dos doentes em média 5 meses após suspensão da terapêutica com fremanezumab.

| | Última administração | Última avaliação |
|--|------------------------------|------------------|
| Dias com cefaleia por mês (média e desvio padrão) | 6,71 \pm 8,60 | 6,43 \pm 7,53 |
| Índice (média e desvio padrão) | 14,43 \pm 18,89 | 12,50 \pm 15,0 |
| Dias com consumo de medicamentos de fase aguda (média e desvio padrão) | 4,50 \pm 7,62 | 3,64 \pm 4,18 |
| Pontuação no HIT-6 (média e desvio padrão) | 53,36 \pm 9,31 53,29 \pm | 53,29 \pm 8,85 |

Discussão

Os resultados que obtivemos nesta amostra de vida real de doentes tratados com fremanezumab corroboraram a eficácia demonstrada em ensaios clínicos e o seu perfil de segurança.¹⁷⁻¹⁹ É de notar que

estes doentes já tinham sido resistentes a fármacos preventivos orais e/ou à toxina botulínica, assemelhando-se aos doentes resistentes que participaram no estudo FOCUS,¹⁹ e a maioria fazia uso excessivo de medicamentos de fase aguda. Aplicando os critérios que habitualmente são utilizados em contexto de ensaio clínico para definir os respondedores, ou seja, uma redução de crises $\geq 50\%$ na enxaqueca episódica e $\geq 30\%$ na enxaqueca crónica²⁰, verificou-se uma taxa de resposta superior a 60% desde a primeira administração do fremanezumab, com cerca de um terço dos respondedores a terem taxas de redução de crises $\geq 75\%$. Mesmo considerando apenas os participantes que apresentaram uma taxa de resposta $\geq 50\%$, a percentagem de respondedores foi sempre superior a 53%, podendo atingir mais de 70%, o que foi superior aos achados no estudo FOCUS,¹⁹ no qual a taxa de respondedores foi de 34%.

Outros estudos, como o HALO LTS,²¹ realizado com 1890 doentes com enxaqueca crónica ou episódica, num período de 12 meses, comprovaram a eficácia do fremanezumab em tratamentos de longo prazo, pela redução do número de dias de enxaqueca, da intensidade da dor e do número de dias de uso de medicação de fase aguda. O mesmo se verificou neste estudo, embora a amostra que completou os 12 meses seja pequena.

Na revisão de Urits *et al*,²² os autores obtiveram resultados semelhantes, salientando que a diminuição do consumo de medicamentos de fase aguda pode reduzir a probabilidade de enxaquecas relacionadas ao uso excessivo de medicamentos.

Contrariamente ao que acontece em contexto de ensaio, 3 participantes abandonaram o tratamento por questões financeiras relacionadas com os custos da medicação e também os custos/tempo inerentes à deslocação. Atendendo a que uma das mais-valias consideradas para a classe de fármacos em estudo é a adesão, os custos financeiros podem ser considerados uma dificuldade de vida real. Outra desvantagem identificada foi o tempo despendido nas deslocações para a administração do fármaco, mesmo que trimestralmente; situação esta que foi atualmente ultrapassada pela existência de uma formulação subcutânea com auto-injetor, permitindo uma administração autónoma e no domicílio.

Em 2021, o fremanezumab foi avaliado e aceite para efeitos de financiamento público para o trata-

mento preventivo da enxaqueca em adultos, com pelo menos 3 falências terapêuticas prévias e pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, estando disponível para utilização em contexto hospitalar, de acordo com as condições negociadas pelos hospitais e entidades do Sistema Nacional de Saúde.²³ Esta aprovação pode ultrapassar a limitação financeira observada neste estudo realizado numa instituição privada.

De referir ainda que 2 participantes interromperam o tratamento, aos 3 e 6 meses, por ausência de eficácia, uma vez que na avaliação trimestral e semestral, os dias e a intensidade das enxaquecas foram sobreponíveis à avaliação inicial e o consumo de medicamentos de fase aguda aumentou durante o período de tratamento. O abandono da terapêutica pelos não respondedores em contexto de vida real, pode enviesar os dados no sentimento dos respondedores.

Nos estudos observacionais realizados em contexto de vida real, nos Estados Unidos da América, McAllister *et al*²⁴ avaliaram 172 doentes com enxaqueca sob tratamento com fremanezumab, e verificaram uma redução média de 14 dias (-63%) no número de dias de enxaqueca por mês, desde o início do tratamento com fremanezumab. Em Itália, realizaram o estudo FRIEND²⁵ com 67 doentes, dos quais 53 completaram 12 semanas de tratamento com fremanezumab, verificando-se uma redução significativa dos dias de dor e do consumo de medicamentos de fase aguda, desde o 1º mês de tratamento, correspondendo a uma taxa de resposta de 64,2% ao fim das 12 semanas de tratamento. Os resultados do estudo FRIEND²⁵ e de McAllister *et al*²⁴ são mais semelhantes aos obtidos neste estudo.

Relativamente ao impacto da cefaleia e à qualidade de vida, os resultados obtidos neste estudo corroboram com os apresentados no estudo de fase III, FOCUS,¹⁹ reportando a redução do impacto da cefaleia e, consequente, melhoria da qualidade de vida, após a 3ª dose de fremanezumab, em relação à avaliação inicial. No estudo HALO LTS,²¹ os autores verificaram a redução do impacto da enxaqueca, desde da avaliação inicial até ao fim do tratamento (12 meses). Já no estudo FRIEND,²⁵ reportou-se uma redução significativa da pontuação do HIT-6, às 12 semanas de tratamento, nos doentes com enxaqueca episódica, mas sem grande variação nos doentes com enxaqueca crónica.

No que respeita à segurança no presente estudo, a reação adversa mais frequente foi a obstipação, em 27,6% dos participantes (n=8), seguida de sinais e sintomas associados ao local de injeção (dor, eritema, prurido ou parestesias no local de injeção) e náuseas, com 20,7% (n=6) e 10,3% (n=3), respetivamente.

Comparativamente com os estudos de fase III, HALO EM¹⁷ e HALO CM,¹⁸ as reações adversas mais frequentes relacionaram-se com o local de injeção, nomeadamente, dor, endurecimento e eritema. A principal reação adversa reportada, no ponto de vista gastrointestinal, foi a náusea. Do mesmo modo, no estudo HALO LTS²¹ os resultados foram semelhantes, sendo que a obstipação não surgiu listada como reação adversa. Nestes estudos, a obstipação não foi relatada como uma reação adversa comum, apesar do fremanezumab bloquear a forma β do CGRP que se encontra no sistema nervoso gastrointestinal.²⁶ Por sua vez, o bloqueio da forma β do CGRP pode causar implicações gastrointestinais como diarreia e/ou obstipação, uma vez que foram documentadas alterações da motilidade do tubo digestivo em estudos animais.²⁷

No estudo de fase III, FOCUS,¹⁹ relacionou-se a obstipação à concentração do fármaco, ocorrendo em 3% dos participantes que receberam fremanezumab em dose trimestral (675 mg), mas não se verificou nos que recebem em dose mensal (225 mg).

Analisando os resultados dos estudos observacionais publicados, até ao momento, também não relacionam a obstipação com o fremanezumab como uma das reações adversas mais frequentes. Este facto leva-nos a considerar este efeito nos estudos observacionais futuros, à semelhança da comparação dos estudos de mundo real em que a obstipação foi relativamente comum na utilização do erenumab e do galcanezumab e tal não parecia ser evidente nos ensaios clínicos respetivos.²⁸

Finalmente, no que diz respeito à evolução clínica após a suspensão terapêutica, uma questão frequentemente colocada pelos doentes, verificámos que apesar da amostra em estudo ser pequena, o número mensal de dias com dor, a intensidade e o impacto da cefaleia mantiveram-se estáveis por um tempo de observação de, aproximadamente, 5 meses após a suspensão do tratamento, verificando-se, ainda, uma redução do número mensal de doses de medicamentos de fase aguda.

Porém, nos estudos de mundo real que têm vindo a

ser publicados, reportaram uma tendência para o aumento no número de dias de enxaqueca, intensidade e impacto da cefaleia, podendo verificar-se um agravamento para níveis pré-tratamento. No estudo prospetivo de Raffaelli *et al.*,²⁹ investigaram-se 62 doentes que fizeram o tratamento profilático para a enxaqueca com erenumab, galcanezumab ou fremanezumab, por um tempo superior ou igual a 8 meses, antes da interrupção do tratamento, até às 16 semanas após a administração da última dose. Deste estudo, notou-se um aumento do número mensal de dias com dor e do consumo de medicação de fase aguda após 3 meses da suspensão do tratamento.

Os resultados do estudo de mundo real de Gantenbein *et al.*³⁰ também foram semelhantes, numa amostra de 52 doentes com enxaqueca, cujo objetivo centrou-se em analisar o efeito da suspensão de anticorpos monoclonais contra o CGRP, em dias de enxaqueca por mês, após 12 meses de tratamento. Neste estudo, reportaram um aumento progressivo das crises de enxaqueca após a interrupção do tratamento, sendo que 88,9% dos doentes reiniciaram o tratamento.

No estudo prospetivo de Terhart *et al.*,³¹ que incluiu 61 doentes tratados com fremanezumab, erenumab ou galcanezumab, verificou-se um agravamento do impacto da cefaleia na vida dos doentes após a suspensão do tratamento, com repercussão na qualidade de vida. Mais da metade dos doentes (54,1%) relatou uma redução $\geq 2,5$ pontos e mais de um terço (37,7%) uma redução ≥ 6 pontos entre a última administração do anticorpo monoclonal contra o CGRP e 16 semanas após a suspensão do tratamento.

De salientar que nenhum dos estudos mencionados dedicou-se exclusivamente a avaliar a resposta terapêutica do fremanezumab após a suspensão do tratamento. Também reconhecemos que os achados encontrados neste estudo, necessitam da realização de futuros estudos observacionais com amostras mais robustas que confirmem os resultados obtidos relacionados com a resposta do fremanezumab após suspensão, a curto, médio e longo prazo.

Conclusão

Os resultados deste estudo, de vida real em Portugal, corroboram com os de estudos publicados sobre a eficácia e segurança do fremanezumab em enxaqueca. De facto, a sua utilização comprovou-se segura e eficaz na amostra em estudo. Nos respondedores, verificou-se a redução do número mensal de dias com dor, da intensidade das crises e do impacto da cefaleia no quotidiano, refletindo-se na melhoria da qualidade de vida.

Após a suspensão do fremanezumab, os resultados obtidos neste estudo foram claramente diferentes dos resultados dos ensaios clínicos e estudos de mundo real que têm sido publicados, uma vez que os investigadores reportaram um agravamento após a suspensão do fremanezumab e em determinados casos, um agravamento para níveis pré-tratamento, ao contrário do que verificámos com este estudo.

Apesar da fraca robustez da amostra em estudo, estes dados podem ser indicadores preliminares da estabilidade deste medicamento após a suspensão do tratamento, porém, consideramos a necessidade de realização de estudos com amostras mais robustas para confirmação destes achados.

Neste seguimento, salientamos como limitações, o tamanho da amostra e a escassez de estudos observacionais, no mundo real, principalmente em Portugal, sobre a segurança e eficácia na utilização de fremanezumab na enxaqueca e sobre a sua eficácia após a suspensão do tratamento, para confirmar os achados deste estudo, pelo que sugerimos a continuação do investimento científico e investigação na área. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MLV: Desenho, recolha de dados e interpretação do estudo, redação do manuscrito.

IPV: Desenho, análise e interpretação do estudo, revisão do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão

de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

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

References / Referências

- International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
- Steiner T, Stovner L, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020; 21: 137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
- Steiner T, Stovner L, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?. *J Headache Pain*. 2018; 19: 17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2
- Steiner T, Stovner L, Katsarava Z, Lainez J, Lampl C, Lanteri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014; 15: 31. doi: 10.1186/1129-2377-15-31
- Ramsey R, Ryan J, Hershey A, Powers S, Aylward B, Hommel K. Treatment adherence in patients with headache: a systematic review. *Headache*. 2014; 54:795-816. doi: 10.1111/head.12353
- Edvinsson L, Haanes K, Warfvinge K, Krause D. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14:338-50. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1
- Gouveia R, Parreira E. Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. *A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada?* Sinapse. 2018; 18: 50-65.
- Hoy SM. Fremanezumab: first global approval. *Drugs*. 2018; 78: 1829-34. Doi: 10.1007/s40265-018-1004-5
- Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019; 20:6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y
- Constantino M. Adaptação e Validação Intercultural do Headache Impact Test – 6 Item (HIT-6). [Dissertação]. Lisboa: Faculdade de Motricidade Humana da Universidade Técnica de Lisboa; 2005.
- Kosinski M, Bayliss M, Bjorner J, Ware Jr, Garber W, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003; 12: 963-74. doi: 10.1023/a:1026119331193
- Shin H, Park J, Kim Y, Lee K. Headache Impact Test-6 (HIT-6) Scores for Migraine Patients: Their Relation to Disability as Measured from a Headache Diary. *J Clin Neurol*. 2008; 4: 158-63. doi: 10.3988/jcn.2008.4.4.158
- Yang M, Rendas-Baum R, Varon S, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31: 357-67. doi: 10.1177/0333102410379890
- Wagner T, Patrick D, Galer B, Berzon R. A new instrument to assess the long-term quality of life effects from migraine: development and psychometric testing of the MSQOL. *Headache*. 1996; 36: 484-92. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3608484.x
- McKenna S, Doward L, Davey K. The Development and Psychometric Properties of the MSQOL. *Clin. Drug Investig.* 1998; 15: 413-23. doi: 10.2165/00044011-199815050-00006
- European Medicines Agenc. ema.europa.eu. [Internet]. Holanda: EMA; c2021 [cited 2022 mar 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>
- Dodick D, Silberstein S, Bigal M, Yeung P, Goadsby P, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319 (19): 1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
- Silberstein S, Dodick D, Bigal M, Yeung P, Goadsby P, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377 : 2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038
- Ferrari M, Diener H, Ning X, Galic M, Cohen J, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394: 1030-40. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31946-4
- Tassorelli C, Diener H, Dodick D, Silberstein S, Lipton R, Ashina M, et al. International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018; 38: 815-32. doi: 10.1177/0333102418758283.
- Goadsby P, Silberstein S, Yeung P, Cohen J, Ning X, Yang R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020; 95: e2487-99. doi: 10.1212/WNL.000000000010600
- Urits I, Clark G, An D, Wesp B, Zhou R, Amgalan A, et al. An Evidence-Based Review of Fremanezumab for the Treatment of Migraine. *Pain Ther*. 2020; 9: 195-215. doi: 10.1007/s40122-020-00159-3.
- infarmed.pt [Internet]. Lisboa: Infarmed; c2016 [cited 2022 mar 28]. Relatório público de avaliação Ajovy (Fremanezumab) Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Ajoyv+%28fremanezumab%29+2021/4a164502-6d83-d06e-36f7-dc5035cdfa97>
- McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum L, Cohen J, Tangirala K, Thompson S, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain*. 2021; 22: 156. doi: 10.1186/s10194-021-01358-9
- Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, D'Onofrio C, Albanese M, Cetta I, et al. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain*. 2022; 23:46. doi: 10.1186/s10194-022-01396-x
- Robblee J, VanderPluym J. Fremanezumab in the treatment of migraines: evidence to date. *J Pain Res*. 2019; 12: 2589-95. doi: 10.2147/JPR.S166427
- Bartho L, Koczan G, Maggi C. Studies on the mechanism of the contractile action of rat calcitonin gene-related peptide and of capsaicin on the guinea-pig ileum: effect of hCGRP (8-37) and CGRP tachyphylaxis. *Neuropeptides*. 1993; 25: 325-9. doi: 10.1016/0143-4179(93)90051-b
- Torres-Ferrús M, Gallardo V, Alpuente A, Caronna E, Gine-

- Cipres E, Pozo-Rosich P. The impact of anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant migraine patients: a real-world evidence observational study. *J Neurol*. 2021; 268: 3789-98. doi: 10.1007/s00415-021-10523-8
29. Raffaelli B, Terhart M, Overeem L, Mecklenburg J, Neeb L, Steinicke M, et al. Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. *Cephalalgia*. 2022; 42:326-34. doi:1024211046617
30. Gantenbein A, Agosti R, Gobbi C, Flügel D, Schankin C, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalalgia*. 2021; 41: 1181-6. doi: 10.1177/03331024211014616
31. Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, Overeem L, Siebert A, Steinicke M, et al. Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. *J Headache Pain*. 2021; 22: 158. doi: 10.1186/s10194-021-01368-7

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Caracterização Clínica e Polisomnográfica do Distúrbio Comportamental do Sono REM: Casuística de um Centro de Medicina do Sono Português**Clinical and Polysomnographic Characterization of REM Sleep Behavior Disorder: Casuistic of a Portuguese Sleep Medicine Center**

 Catarina Saraiva Fernandes ^{1,*},  Inês S Carvalho ²,  Ana Catarina Brás ³,  Isabel M Luzeiro ^{3,4}

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

2-Serviço de Neurologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

3-Serviço de Neurologia e de Medicina do Sono, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Instituto Superior Politécnico de Coimbra- ESTeSC, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210084/2022>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Doença de Parkinson;
Perturbação do Comportamento do Sono REM;
Polisomnografia.

Keywords:

Parkinson Disease;
Polysomnography;
REM Sleep Behavior Disorder.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Catarina Saraiva Fernandes
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Professor Mota Pinto,
3004-561, Coimbra, Portugal
11986@chuc.min-saude.pt

Recebido / Received: 2021-12-21

Aceite / Accepted: 2022-06-13

Publicado / Published: 2022-06-30

Resumo

Introdução: O distúrbio comportamental do sono REM (RBD) é diagnosticado através de critérios clínicos, como movimentos anómalos e complexos durante o sono, corroborado por achados polisomnográficos. Ocorre isoladamente ou, frequentemente, associado a doenças neurodegenerativas, nomeadamente doença de Parkinson (DP), podendo preceder o seu aparecimento. Com este estudo pretende-se caracterizar a clínica e os achados na polisomnografia de doentes com RBD isolado (RBDi) e de doentes com RBD associado a DP (RBDDP) e analisar os sintomas e sinais (motores e não motores) dos doentes RBDDP antes do diagnóstico de DP, de forma a perceber se existe algum fator preditivo de fenoc conversão.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional e unicêntrico. No estudo foram incluídos todos os doentes com o diagnóstico clínico de RBD (isolado e associado a DP), de acordo com os critérios de diagnóstico da DSM-5 e ICSD-3 e que realizaram registo polisomnográfico no Centro de Medicina do Sono de um hospital de nível III, entre Janeiro de 2008 a Maio de 2021.

Resultados: Foram incluídos 48 doentes, divididos nos grupos RBDi e RBDDP, com 27 e 21 doentes, respetivamente, e comparados dados clínicos, demográficos e polisomnográficos.

A maioria dos doentes, nos dois grupos, era do sexo masculino e a idade média ao diagnóstico do RBD de 64-65 anos. No grupo com RBDi, a manifestação clínica mais reportada foi a ocorrência de movimentos bruscos dos membros durante o sono. Neste grupo, cinco doentes apresentavam sinais motores subtis. No grupo RBDDP, a maioria tinha previamente um diagnóstico de RBD, em média cerca de 6 anos antes do diagnóstico de DP. A manifestação clínica mais vezes reportada foi a ocorrência de sonhos vívidos de conteúdo violento. No grupo RBDi, a percentagem foi superior no subgrupo de doentes com sinais motores subtis e outros sintomas não motores (34,2%), comparativamente ao subgrupo de doentes sem essas manifestações clínicas (31,6%).

Conclusão: Como verificámos na maioria dos doentes do grupo RBDDP, o RBD precedeu o diagnóstico de DP. Embora não tenha sido possível obter uma correlação, à semelhança do RBD clínico, a percentagem de RSWA deve ser considerada um potencial marcador de risco de fenoc conversão em doença neurodegenerativa. O diagnóstico precoce desta parassónia REM, numa fase de sintomas motores subtis, é essencial e deverá ser utilizado como biomarcador para uma precoce investigação, como DATscan, e terapêutica.

Abstract

Introduction: REM sleep behavior disorder (RBD) is diagnosed by clinical history of abnormal and complex movements during sleep and by polysomnographic findings. Accordingly, RBD may occur isolated (iRBD) or, frequently, in association with neurodegenerative diseases, namely synucleinopathies generally preceding its onset. Thereby, our aim was to characterize the clinical and video-polysomnography (vPSG) features of patients diagnosed with iRBD and RBD plus Parkinson disease (RBDPD); analyze the symptoms and signs (motor and non-motor) that RBDPD patients presented before the diagnosis of PD, to realize if there is any predictive factor for phenoconversion.

Methods: Retrospective, observational and unicentric study. The study included all patients with a clinical diagnosis of RBD (isolated and associated with PD), according to the diagnostic criteria of DSM-5 and ICSD-3 and who underwent polysomnographic recording at the Sleep Medicine Center of a hospital. level III, between January 2008 and May 2021.

Results: A total of 48 patients were included and divided in iRBD (27 patients) and RBDPD (21 patients) groups. We proceeded to a clinical, demographic and vPSG characterization and comparison. In both groups, the majority of patients were male and the average age of RBD diagnosis was 64-65 years. In iRBD group, the most reported manifestation was violent sleep movements. In this group, we found five patients with subtle motor signs. In the RBDPD group, the majority had a previous diagnosis of RBD, on average, about six years before. The most common clinical feature was the presence of vivid dreams with violent content. In the iRBD group, the percentage of RSWA was higher in the subgroup of patients with subtle motor signs and other premotor symptoms, namely depression (34.2%), than in patients without any of those features (31.6%).

Conclusion: As we found, in the most of RBDPD group, RBD preceded the diagnosis of PD. Although it was not possible to obtain a correlation, as with clinical RBD, the percentage of RSWA should be considered a potential biomarker of phenoconversion in neurodegenerative disease. Early diagnosis of REM sleep anomalies, in a phase of subtle motor symptoms is essential and should be used as a biomarker to an earlier investigation, as DATscan, and therapeutic action.

Introdução

O distúrbio comportamental do sono REM (RBD) é uma parassónia caracterizada pela presença de atividade motora excessiva anormal durante o sono REM, que se traduz também na vivência dos sonhos, também designado *dream enactment*, bem como pela evidência de sono REM sem atonia (RSWA) objetivada através da vídeo-polissonografia (vPSG).¹

O RBD pode surgir isoladamente ou associado a doenças neurodegenerativas, nomeadamente as alfa-sinucleinopatias: em 80%-95% dos doentes com atrofia de múltiplos sistemas, em 50%-80% daqueles com demência com corpos de Lewy e em 30%-60% dos que têm

doença de Parkinson (DP).² O RBD pode preceder, em décadas, o aparecimento dos sintomas motores. O risco dos doentes com RBD desenvolverem parkinsonismo ou demência, num período de cerca de 12 anos após o diagnóstico da patologia do sono, é de cerca de 70%.³

Algumas características clínicas e polissonográficas parecem estar associadas a uma evolução mais rápida para doença neurodegenerativa, nomeadamente: idade superior a 65 anos à data do diagnóstico do RBD, a presença de outros sintomas frustes não motores (hipósmia, obstipação e depressão) ou de sinais motores subtis (sinais ligeiros de parkinsonismo mas insuficientes para cumprir os critérios de diagnóstico para DP) e uma maior percenten-

tagem de RSWA na vPSG.^{4,5} A capacidade de identificar precocemente este grupo de doentes é fundamental para um diagnóstico mais precoce e para o desenvolvimento de tratamentos que atuem nesta fase e possam atrasar ou, até mesmo, evitar a progressão da doença.⁴

O nosso estudo pretendeu caracterizar e comparar uma população de doentes com RBD isolado (RBDi) e associado a DP (RBDDP) e investigar possíveis fatores preditores de fenoc conversão em doença neurodegenerativa.

Material e Métodos

Estudo retrospectivo, observacional e unicêntrico. No estudo foram incluídos todos os doentes com o diagnóstico clínico de RBD (isolado e associado a DP), de acordo com os critérios de diagnóstico da DSM-5 e ICSD-3 e que realizaram registo polissonográfico no Centro de Medicina do Sono de um hospital de nível III, entre Janeiro de 2008 a Maio de 2021.

Seleção dos participantes

De um total de 66 doentes com clínica sugestiva de RBD, foram selecionados os 48 doentes que tinham realizado PSG. Posteriormente, divididos em dois grupos: RBDi (27 doentes) e RBDDP (21 doentes).

Dados tratados

Realizámos uma caracterização e comparação clínica e vídeo-polissonográfica dos dois grupos de estudo estabelecidos.

Os dados recolhidos foram os seguintes:

- 1) Idade à data do estudo e sexo;
- 2) Dados clínicos: idade aquando do diagnóstico do RBD, duração das queixas clínicas de RBD, intervalo de tempo entre o diagnóstico de RBD e da sinucleinopatia, idade aquando do diagnóstico da sinucleinopatia, pontuação da parte motora na escala *Unified Parkinsons Disease Rating Scale* (UPDRS) na primeira consulta, avaliação de sinais motores subtis, medicação habitual na altura da realização da PSG, queixa principal relacionada com o RBD relatada pelo doente ou familiar, gravidade do RBD, queixas de insónia inicial e/ou terminal, diagnóstico de outra patologia do sono (nomeadamente síndrome da apneia obstrutiva do sono - SAOS, presença de outros sintomas não motores (depressão, obstipação, hipósmia ou alterações urinárias), tratamento atual e prévio do

RBD, resposta ao tratamento e motivo de eventual suspensão;

- 3) Dados da vPSG: Eficiência do sono (%), tempo total do sono (min), número de doentes com microdespertares e despertares frequentes (mais de 15 por hora), percentagem de REM (%), latência ao sono REM (min), número de ciclos de sono, Índice de *Periodic Limb Movements of Sleep* (PLMS), percentagem de RSWA (%) e a presença ou não de manifestações de RBD durante a vPSG (sonilóquios, movimentos bruscos dos membros ou movimentos sugestivos de “*dream enactment*”).

As queixas clínicas relacionadas com RBD foram enquadradas nos seguintes 5 subtipos: movimentos noturnos bruscos dos membros, sonhos vividos sem conteúdo violento, sonhos vividos de conteúdo violento, sonhos vividos de conteúdo violento associados a *dream enactment* e sonilóquios.

Foram considerados sinais motores subtis como bradicinesia, tremor em repouso ou rigidez isolados e alterações isoladas da marcha/postura, não cumprindo critérios de diagnóstico de parkinsonismo.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de resposta ao tratamento: substancial, caso se registe uma redução de pelo menos 50% na frequência dos episódios; parcial, caso se registe uma redução inferior a 50% na frequência dos episódios.

No que diz respeito à gravidade do RBD, foram considerados três níveis de frequência: nível 1 (ligeiro: menos de um episódio por mês), nível 2 (moderado: até um episódio por semana) ou nível 3 (grave: mais do que um episódio por semana).

Variáveis da vPSG

Os dados foram obtidos após uma noite de monitorização no laboratório de sono, com utilização de canais de eletroencefalograma (F3, F4, C3, C4, O1 e O2 referenciados à mastóide contralateral), eletrooculograma, eletromiograma (mento e tibiais anteriores), eletrocardiograma, banda torácica e abdominal, cânula nasal, termistor oro nasal, oximetria de pulso e registo de câmara.

O estadiamento do sono, bem como a quantificação dos eventos respiratórios e dos movimentos periódicos das pernas foram realizados manualmente, seguindo os critérios mais recentes da Academia Americana de Medicina do Sono.⁶

A quantificação do RSWA foi realizada manualmente, através do método SINBAR (*Sleep Innsbruck Barcelona*), utilizando como referência a presença de qualquer atividade muscular no canal de EMG do mento (atividade tónica, fásica ou ambas com uma amplitude pelo menos duas vezes superior em relação à amplitude mínima registada) em pelo menos 50% de cada mini-época de 3 segundos, considerando a percentagem de 18% de tempo em REM com RSWA como *cut-off* patológico.⁷

Os doentes foram informados da necessidade de abandonar gradualmente e cerca de 2 semanas antes a medicação com possível interferência no registo da vPSG.

Por definição microdespertares têm uma duração entre três e 15 segundos e os despertares uma duração superior a 15 segundos.

Procedimento e Análise estatística

Os dados foram obtidos através de consulta de processo clínico dos doentes e anonimizados e tratados recorrendo ao software IBM SPSS® statistics 23 software.

A análise descritiva das variáveis qualitativas foi descrita por contagem absoluta e percentagem, já as variáveis quantitativas pela respetiva média e desvio padrão.

A normalidade das variáveis para o grupo RBDi foi verificada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) e para o grupo RBDDP através do teste Shapiro-Wilk (SW).

Recorreu-se ao teste A-NOVA para estabelecer correlação estatística entre o tempo de evolução desde o início dos sintomas de RBD e a % RSWA (nos dois grupos), entre a duração de RBD e a pontuação na parte motora da escala UPDRS (no grupo RBDi) e entre a duração do diagnóstico de DP e a % RSWA (no grupo RBDDP).

Resultados

Os dados clínicos e relativos a idade e género obtidos estão descritos na **Tabela 1**. A idade média de diagnóstico do RBD foi semelhante nos dois grupos, $65 \pm 12,3$ anos e $64,0 \pm 11,7$, no grupo RBDi e RBDDP, respetivamente. Relativamente ao intervalo entre o início das queixas de RBD e o seu diagnóstico, o tempo médio foi inferior nos doentes com RBDi comparativamente aos doentes com diagnóstico concomitante de DP ($71,9 \pm 42,6$ meses vs $106,5 \pm 103,0$ meses). As manifestações clínicas mais frequentemente reportadas no grupo RBDi foram movimentos bruscos dos membros (40,7%) e no grupo RBD+DP foram os sonhos vívidos de conteúdo

Tabela 1. Dados clínicos relativos aos 2 grupos.

| | RBDi (n= 27) | RBDDP (n= 21) |
|---|-----------------|------------------|
| Dados clínicos | | |
| Idade atual, anos | 69,1±13,0 | 70,7±8,7 |
| Sexo masculino | 20 (74,1%) | 15 (71,4%) |
| Idade ao diagnóstico do RBDi, anos | 65,0±12,3 | 64,0±11,7 |
| Idade ao diagnóstico da Sinucleinopatia, anos | - | 67±11,7 |
| Duração das queixas clínicas de RBD antes do diagnóstico, meses | 71,9±42,6 | 106,5±103,0 |
| Manifestações clínicas RBD | | |
| Movimentos bruscos dos membros | 11 (40,7%) | 2 (9,5%) |
| Sonhos vívidos sem conteúdo violento | - | 2 (9,5%) |
| Sonhos vívidos de conteúdo violento | 1 (3,7%) | 13 (61,9%) |
| Sonhos vívidos de conteúdo violento e dream enactment | 6 (22,2%) | 3 (14,3%) |
| Sonilóquios | 3 (11,1%) | 1 (4,8%) |
| Movimentos bruscos e sonilóquios | 2 (7,4%) | - |
| Sonhos vívidos de conteúdo violento + sonilóquios | 4 (14,8%) | - |
| Insónia inicial | 8 (29,6%) | 1 (4,8%) |
| Insónia terminal | 9 (33,3%) | . |
| Patologias do sono concomitantes | | |
| SAOS | 17 (63,0%) | 15 (71,4%) |
| SPI | 2 (7,4%) | - |
| Outros sintomas pré-motores | | |
| Obstipação | - | 7 (33,3%) |
| Hipósmia | - | 5 (23,8%) |
| Depressão | 11 (40,7%) | 9 (42,9%) |
| Urgência miccional | - | 1 (4,8%) |

N= número total; RBD: distúrbio comportamental do sono REM; RBDi = distúrbio comportamental do sono REM isolado; RBDDP = distúrbio comportamental do sono REM associado a doença de Parkinson; SAOS = Síndrome da apneia obstrutiva do sono; SPI= Síndrome das pernas inquietas; 5 doentes apresentavam mais do que 1 sintoma pré motor associado. As patologias do sono estão apresentadas em frequências cumulativas.

violento (61,9%). Em ambos os grupos, a SAOS foi uma co-patologia do sono frequentemente encontrada.

A gravidade clínica de RBD reportada pelos doentes do grupo RBDi foi: cinco doentes classificaram como

grau I (18,5%), seis em grau 2 (22,2%) e 16 classificaram em grau 3 (59,3%), de acordo com a escala definida. No grupo RBDDP também a maioria (14 doentes) reportou gravidade 3 (66,7%), cinco doentes classificaram em grau 2 (23,8%) e dois em grau I (9,5%). Assim, em média a gravidade clínica do RBD reportada foi de $2,4 \pm 0,8$ no grupo RBDi e $2,6 \pm 0,7$ no grupo RBDDP.

Durante o período de observação do estudo, dois doentes do grupo RBDi faleceram aos 80 e 90 anos de idade com morte atribuída a causa natural.

No grupo RBDi, cinco doentes (18,5%) apresentavam sinais motores subtis, com pontuação na parte motora do UPDRS de $2,2 \pm 0,8$, e 11 doentes tinham o diagnóstico de depressão, que poderá ser enquadrável nos sintomas não motores da DP. Em relação ao tratamento, 14 doentes (51,9%) estavam medicados com clonazepam e dois (7,4%) com clonazepam e melatonina, enquanto 11 doentes (40,7%) não faziam qualquer tipo de medicação. A resposta ao tratamento está descrita no **Fig. 1**, sendo que a maioria (66,7%) reportou uma melhoria substancial. No entanto, não foi possível obter *follow-up* de um dos 16 doentes que estavam sob medicação.

Relativamente ao grupo RBDDP, 16 dos 21 (76,2%) tiveram o diagnóstico de RBD prévio ao diagnóstico da sinucleinopatia, em média cerca de 6 anos antes (71,9 meses antes) e os restantes diagnósticos concomitantes. Os outros cinco doentes tiveram o diagnóstico de RBD posteriormente ao diagnóstico de DP. Neste grupo, três doentes (14,3%) apresentavam um diagnóstico de quadro demencial associado e também o diagnóstico de SAOS. A pontuação média na parte motora do UPDRS deste grupo foi de $11,6 \pm 9,6$ pontos. No que diz respeito ao tratamento, a maioria dos doentes estava sob

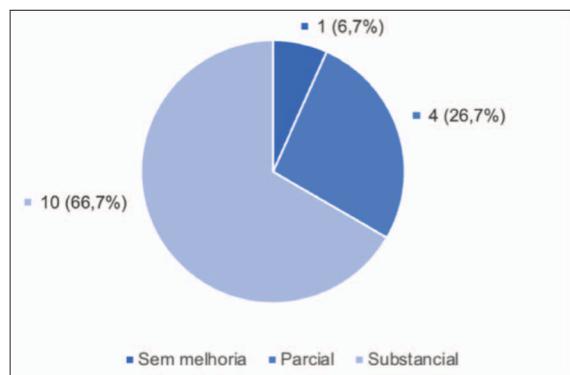


Figura 1. Resposta ao tratamento do RBD no grupo RBDi.

RBD = distúrbio comportamental do sono REM; RBDi = distúrbio comportamental do sono REM isolado.

clonazepam (71,4%), um estava sob melatonina (6,3%) e cinco não estavam sob qualquer tratamento (23,8%). A grande maioria (81,3%) relatou melhoria substancial, sendo que apenas um doente, que se encontrava sob melatonina, referiu não ter tido qualquer melhoria (**Fig. 2**).

A medicação habitual dos doentes dos grupos RBDi e RBDDP estão apresentadas nos **Figs. 3 e 4**, respetivamente. Os fármacos com potencial impacto no sono que faziam parte da medicação habitual dos doentes nos

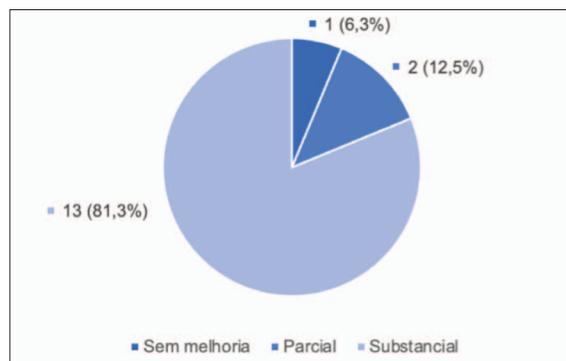


Figura 2. Resposta ao tratamento do RBD no grupo RBDDP.

RBD = distúrbio comportamental do sono REM; RBDDP = distúrbio comportamental do sono REM associado a doença de Parkinson.

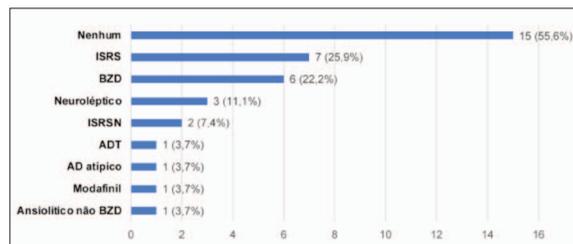


Figura 3. Grupo de fármacos com potencial impacto no sono que fazia parte da medicação atual no grupo RBDi.

RBDi = distúrbio comportamental do sono REM isolado; BDZ = benzodiazepínicos; ISRSN = inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina; AD = antidepressivo; ISRS = inibidor seletivo da recaptção de serotonina; ADT = Antidepressivo tricíclico.

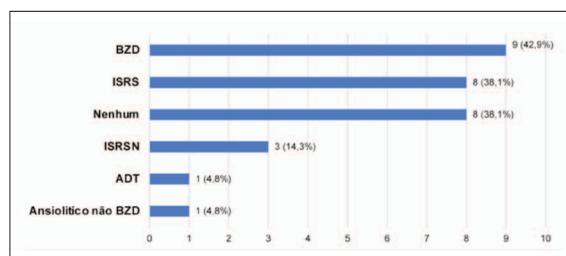


Figura 4. Grupo de fármacos com potencial impacto no sono que fazia parte da medicação atual no grupo RBDDP.

RBDDP = distúrbio comportamental do sono REM associado a doença de Parkinson; BDZ = benzodiazepínicos; ISRSN = inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina; ISRS = inibidor seletivo da recaptção de serotonina; ADT = Antidepressivo tricíclico.

grupos RBDi e RBDDP estão apresentadas nos **Figs. 3** e **4**, respetivamente.

Os dados obtidos após avaliação das vPSG estão descritos na **Tabela 2**, onde podemos verificar que não existiram diferenças significativas entre os dois grupos nos parâmetros observados. No grupo RBDi e RBDDP, dois (7,4%) e quatro (19,0%) doentes, respetivamente, apresentaram um índice de PLMS superior a 15/hora.

No grupo RBDi, não se encontrou correlação significativa entre a duração do RBD e a percentagem de RSWA ($p=0,272$), entre o tempo de evolução desde o início dos sintomas de RBD e a pontuação na parte motora do UPDRS ($p=0,923$). No grupo RBDDP não se encontrou correlação entre a duração do diagnóstico da sinucleinopatia e a % RSWA.

Verificou-se que a percentagem de RSWA no grupo RBDi foi superior nos doentes com sinais motores subtis e outros sintomas não motores, concretamente depressão (34,2%), quando comparada com os outros doentes sem

nenhuma destas características (31,6%); contudo essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=1,003$).

Discussão

Apresentamos o primeiro estudo descritivo das características clínicas e polissonográficas de uma coorte portuguesa de doentes com RBD. Verificamos que, de uma forma geral, as características demográficas, clínicas e polissonográficas são semelhantes nos dois grupos. O atraso no diagnóstico de RBD nos dois grupos, cerca de 6 anos (71,9 meses) no grupo RBDi e de 9 anos (106,5 meses) no grupo RBDDP, poderá estar relacionado com uma reduzida procura de cuidados de saúde e no não reconhecimento de que este constitui um verdadeiro problema de saúde com implicações a longo prazo.

No grupo de doentes com RBDi, constatou-se uma gravidade de RBD elevada (81,5% referiam gravidade de nível 2 ou 3), reportada pelo próprio doente e corroborada pelo familiar. Como já descrito, os doentes com RBDi de gravidade mais ligeira não reportam nem procuram os cuidados de saúde tão frequentemente quanto os de gravidade moderada ou elevada.⁸ Por outro lado, no grupo RBDDP, os sintomas motores da DP parecem ser mais incomodativos e interferir mais nas atividades de vida diária, acabando por ser os mais relatados pelos doentes em comparação com os sintomas noturnos, estando estes últimos possivelmente sub-reportados nesta população. A última diferença encontrada em ambos os grupos está relacionada com as principais manifestações clínicas reportadas, sendo que no grupo RBDi foi mais frequentemente relatada a presença de movimentos bruscos dos membros, enquanto no grupo RBDDP a manifestação mais comum foram os sonhos vívidos de conteúdo violento. Estes resultados vão de encontro ao descrito em outros estudos. Os doentes com RBDi reportam mais frequentemente movimentos violentos e consequentemente têm maior probabilidade de causar lesões físicas a si próprios ou ao parceiro do que os doentes com RBDDP.^{4,9} Isto parece ser explicado pela mudança do RSWA durante o curso da doença, isto é, numa fase inicial de RBDi predomina o RSWA de tipo fásico, que se traduz em movimentos breves, agressivos e bruscos, enquanto que numa fase mais avançada, de RBDDP, predomina o RSWA de tipo tónico, traduzindo-se clinicamente em comportamentos de *dream enactment* menos agressivos e clinicamente menos visíveis.⁴ No grupo RBDDP, a manifestação mais relatada prende-

Tabela 2. Dados do estudo por videopolissonografia.

| | RBDi (n= 27) | RBDDP (n= 21) | p-value |
|---|-----------------|------------------|-------------|
| Eficiência do sono (%) | 74,6±14,8 | 75,8±9,2 | $p = 1,000$ |
| Total tempo de sono (min) | 340,4±75,1 | 346,7±61,1 | $p = 0,917$ |
| Número de doentes com microdespertares e despertares frequentes | 24 (88,9%) | 8 (38,1%) | - |
| Tempo de latência ao sono REM (min) | 2,7±0,8 | 2,5±1,0 | $p = 0,339$ |
| Número de ciclos por sono | 144,7±72,6 | 166,9±78,6 | - |
| Tempo de latência ao sono REM (min) | 17,0±8,2 | 13,4±6,1 | $p = 0,339$ |
| REM (%) | 34,0±25,0 | 28,9±20,4 | $p = 0,114$ |
| RSWA (%) | 34,0±25,0 | 28,9±20,4 | $p = 0,732$ |
| Índice PLMS superior ou igual a 15/hora | 6 (22,2%) | 3 (14,3%) | - |
| Manifestações clínicas de RBD | | | |
| Sim | 18 (66,7%) | 12 (57,1%) | - |
| Não | 9 (33,3%) | 9 (42,9%) | - |

N = número; min = minutos; RBD = distúrbio comportamental do sono REM; REM = *Rapid Eye Movement*; RSWA = *REM sleep without atonia*; PLMS = *periodic limb movements of sleep*. A definição de índice de microdespertares e despertares frequentes é de mais de 15 episódios por hora. Nas variáveis apresentadas o valor de p foi sempre superior a 0,05, não existindo diferença significativa entre os grupos.

-se com as características dos sonhos, geralmente de conteúdo mais violento, o que pode estar relacionado com uma maior disfunção frontoparietal de acordo com a progressão dos estadios de Braak na DP, em que os sonhos adquirem um componente “quase” alucinatório.¹

Em relação à identificação de manifestações clínicas sugestivas de RBD na vPSG, notámos uma diferença entre a gravidade reportada e o registo esperado na vPSG. No grupo RBDi, (81,5% com manifestações de gravidade de nível 2-3), em apenas 66,7% foram registadas manifestações na vPSG. No grupo RBDDP (90,5% reportaram uma gravidade de nível 2-3), em apenas 57,1% foram evidenciadas manifestações na vPSG. Este aspeto demonstra a grande variabilidade noturna das manifestações clínicas do RBD, mesmo na presença de RSWA, levantando a hipótese de que o conteúdo e a vivacidade dos sonhos poderão estar relacionados com a variabilidade dos movimentos noturnos.

Na maioria dos doentes com RBDDP (76,2%) a patologia do sono precedeu o diagnóstico da sinucleinopatia em cerca de 6 anos, o que reflete o possível envolvimento precoce das estruturas responsáveis pela fase de sono REM localizadas ao nível da ponte e bulbo, antes da degenerescência dos neurónios dopaminérgicos mesencefálicos, sendo um dos motivos pelo qual o tratamento da DP, utilizando fármacos dopaminérgicos, não tem influência no RBD.^{3,8,10}

Verificámos que a maioria dos doentes apresenta outra patologia do sono concomitante, das quais, a mais frequente foi a SAOS (presente em 63% dos doentes com RBDi e em 71,4% com RBDDP) e, curiosamente, todos os doentes com demência associada tinham SAOS. De facto, os doentes com DP podem ter múltiplas patologias do sono associadas, sendo o RBD e a SAOS frequentes, e com consequente implicação na sua qualidade de vida.¹¹ Esta observação ressalta a necessidade de realizar vPSG nos doentes com DP que apresentem queixas relacionadas com o sono independentemente de serem sugestivas de RBD, com o objetivo de diagnosticar precocemente co-morbilidades, que podem exigir abordagens terapêuticas diferentes.¹²

Em relação ao tratamento de RBD, verificou-se com o clonazepam (0,25-2 mg/dia) uma semelhante e boa resposta em ambos os grupos, associado a uma baixa incidência de efeitos adversos. Os dois doentes (1 de cada grupo) que não objetivaram melhoria com medicação para o RBD apresentavam PLMS concomitantemente.

A melatonina (2-4 mg/dia) foi a escolha em monoterapia em casos de falha ou intolerância ao clonazepam ou em politerapia, associada a este.

O reduzido tamanho da amostra em ambos os grupos justifica a dificuldade em estabelecer correlações com significância estatística nas diferentes variáveis clínicas e polissonográficas. Contudo, no grupo RBDi, verificou-se que a percentagem de RSWA era superior nos doentes que apresentavam sinais motores subtis ao exame neurológico e nos doentes com outros sintomas não motores. De facto, podem ser estes os doentes com maior risco de evoluir para DP, visto que quanto maior é a percentagem de RSWA, maior é a probabilidade de evolução para sinucleinopatia.^{5,13}

Outras limitações do nosso estudo, englobam a metodologia do estudo (retrospectivo), a possível variabilidade inter-observador na análise manual das vPSG, apesar da aplicação de critérios rigorosos e bem definidos para colmatar esta limitação e a possibilidade de alguns doentes ainda estarem sob medicação antidepressiva, nomeadamente inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos (ADT) ou antidepressivos atípicos, o que poderia adulterar alguns diagnósticos de RBDi, que seriam, neste caso, sintomáticos.

Conclusão

As características clínicas e polissonográficas dos doentes com RBDi ou RBDDP são sensivelmente semelhantes. No grupo de doentes com RBDi, os movimentos dos membros parecem ser mais bruscos e os doentes com RBDDP parecem ter sonhos de conteúdo mais violento. O subgrupo de doentes com RBDi com sinais motores subtis e outros sintomas não motores associados apresenta uma maior percentagem de RSWA na vPSG. Apesar de não ter sido comprovado no nosso estudo, sintomas minor como depressão, hipósmia ou obstipação devem ser valorizados na fase de RBDi, na eventual possibilidade de fenoc conversão numa sinucleinopatia, nomeadamente em DP. A concomitância com outras patologias do sono como SAOS é frequente, independentemente dos grupos.

A patologia RBD é, para a maioria dos doentes, desconhecida e, portanto, não relatada. A capacidade de identificar precocemente este grupo de doentes é fundamental para um diagnóstico mais precoce e para o de-

envolvimento de tratamentos que atuem nesta fase e que possam atrasar ou, até mesmo, evitar a progressão da doença. Neste âmbito, encontram-se atualmente sob ensaios clínicos novas terapêuticas para as sinucleinopatias (ex. anticorpos contra a alfa-sinucleína; BIIB054), com eventual capacidade de atuar nesta fase prodrômica de RBDi, no sentido de prevenir ou retardar a evolução da doença.^{3,14} ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

ACB, IML: Desenho do estudo, revisão do texto e aprovação final.

CSF, ISC: Recolha dos dados, análise dos dados, escrita do texto e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

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

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

References / Referências

1. McCarter SJ, St Louis EK, Boswell CL, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, et al. Factors associated with injury in REM

sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2014;15:1332-8. doi: 10.1016/j.sleep.2014.06.002.

2. Irfan M, Howell MJ. Rapid eye movement sleep behavior disorder: overview and current perspective. *Curr Sleep Medicine Rep.* 2010;2:64-73. doi: 10.1007/s40675-016-0038-z.

3. Roguski A, Rayment D, Whone AL, Jones MW, Rolinski M. A Neurologist's Guide to REM Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol.* 2020;11:610. doi: 10.3389/fneur.2020.00610.

4. McCarter SJ, Sandness DJ, McCarter AR, Feemster JC, Teigen LN, Timm PC, et al. REM sleep muscle activity in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts phenconversion. *Neurology.* 2019; 93: e1171. doi: 10.1212/WNL.00000000000008127.

5. Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology.* 2010;74:239-44. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca0166.

6. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, DelRosso L, Harding SM, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2020.

7. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2012;35:835-47. doi: 10.5665/sleep.1886.

8. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valdeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology.* 2005;65:247-52. doi: 10.1212/01.wnl.0000168864.97813.e0.

9. Figorilli M, Marques AR, Vidal T, Delaby L, Meloni M, Pereira B, et al. Does REM Sleep Behavior Disorder Change in the Progression of Parkinson's Disease? *Sleep Med.* 2020;68:190-8. doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.013.

10. Iranzo A, Stefani A, Serradell M, Martí MJ, Lomeña F, Mahlknecht P, et al. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2017;89:242-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000004121.

11. Zhang Y, Zhao JH, Huang DY, Chen W, Yuan CX, Jin LR, et al. Multiple comorbid sleep disorders adversely affect quality of life in Parkinson's disease patients. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020;6:25. doi: 10.1038/s41531-020-00126-x.

12. Iranzo A, Santamaría J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2005;28:203-6. doi: 10.1093/sleep/28.2.203.

13. Iranzo A, Ratti PL, Casanova-Molla J, Serradell M, Vilaseca I, Santamaría J. Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2009;32:1149-53. doi: 10.1093/sleep/32.9.1149

14. Brys M, Fanning L, Hung S, Ellenbogen A, Penner N, Yang M, et al. Randomized phase I clinical trial of anti-synuclein antibody BIIB054. *Mov Disord.* 2019;34:1154-63. doi: 10.1002/mds.27738

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Immunotherapy in Pediatric Guillain-Barré Syndrome: Intravenous Immunoglobulin, Plasmapheresis, Both or Something Else?**Imunoterapia na Síndrome de Guillain-Barré Pediátrica: Imunoglobulina Endovenosa, Plasmaferese, Ambas ou Algo Mais?**Gonçalo Favinha ^{1,*}, Joana Amaral ², Catarina Gomes ¹,  Filipe Palavra ^{2,3,4}

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

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

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

4-Clinical Academic Center of Coimbra (CACCC), Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/220002/2022>**Informações/Informations:**

Artigo de Revisão, publicado

em Sinapse, Volume 22,

Número 2, abril-junho 2022.

Versão eletrónica em [www.](http://www.sinapse.pt)[sinapse.pt](http://www.sinapse.pt);

Review Article, published in

Sinapse, Volume 22, Number

2, April-June 2022. Electronic

version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s)

empregador (es)) e Sinapse

2022. Reutilização permitida

de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their

employer(s)) and Sinapse 2022.

Re-use permitted under CC BY-

NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;

Guillain-Barré Syndrome/

therapy;

Immunoglobulins, Intravenous;

Immunotherapy;

Plasma Exchange;

Plasmapheresis.

Palavras-chave:

Criança;

Imunoglobulina Intravenosa;

Imunoterapia;

Plasmaferese;

Síndrome de Guillain-Barré/

tratamento;

Troca Plasmática.

***Autor Correspondente /
Corresponding Author:**

Filipe Palavra

Centro de Desenvolvimento

da Criança – Neuropediatria

Hospital Pediátrico

Avenida Afonso Romão

3000-602 Coimbra, Portugal

fpalavra@fmed.uc.pt

Recebido / Received: 2022-01-09**Aceite / Accepted:** 2022-05-05**Publicado / Published:** 2022-06-30**Abstract**

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune disease of the peripheral nervous system that is clinically characterized by rapidly progressing and symmetric muscle weakness, loss (or decrease) of deep tendon reflexes and respiratory distress, leading in some cases to the need for artificial ventilation. This is a clinical diagnosis that can be supported by the integration of several results, coming from cerebrospinal fluid examination, neuroimaging, nerve conduction studies and serum analysis. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin (IgIV) are both treatments that have proven to be effective in improving motor recovery and reducing the need for mechanic ventilation. While their efficacy is comparable, IgIV is the first line treatment and plasma exchange is not used as the primary approach due to the need for specialized personnel and specific equipment. However, some long-term results with intravenous monotherapy are not always the most favorable and, therefore, studies combining the two interventions have begun to be developed. One of them, defining the zipper method, proved that intercalating both techniques may improve the outcome when compared to each therapy on its own. Nevertheless, approaches with monoclonal antibodies, such as eculizumab, seem interesting, but only in adults, so far. In this article, we aim to review existing evidence on the immune therapeutic approach to GBS in children.

Resumo

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença autoimune do sistema nervoso periférico que se caracteriza clinicamente por fraqueza muscular simétrica e de rápida progressão, perda (ou atenuação) dos reflexos miotáticos e dificuldade respiratória, levando em alguns casos à necessidade de ventilação artificial. Este é um diagnóstico clínico, que pode ser sustentado pela integração de diversos resultados, provenientes da análise do líquido cérebro-espinhal, da neuroimagem, dos estudos de condução nervosa e serológicos. A plasmaferese e a imunoglobulina intravenosa (IgIV) são tratamentos que se mostraram eficazes em acelerar a recuperação motora e reduzir a necessidade de ventilação mecânica. Embora a sua eficácia seja comparável, a IgIV é o tratamento de primeira linha e a plasmaferese não é usada numa primeira abordagem devido à necessidade de pessoal especializado e equipamento específico. No entanto, alguns resultados a longo prazo com a monoterapia intravenosa nem sempre são os mais favoráveis e, portanto, estudos combinando as duas intervenções começaram

a ser desenvolvidos. Um deles, definindo o método “zipper”, comprovou que a alternância das duas técnicas pode melhorar o resultado, quando comparada a cada intervenção isoladamente. Ainda assim, abordagens com anticorpos monoclonais, como o eculizumab, parecem interessantes, mas apenas em adultos, até ao momento. Neste artigo, o nosso objetivo é rever a evidência existente sobre a abordagem terapêutica imunológica da SGB em crianças.

Introduction

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute demyelinating polyneuropathy characterized by rapidly progressing areflexia and symmetric weakness in previously healthy individuals, affecting between 0.3 to 2 children out of 100 000 per year.¹ Its incidence varies in different populations, reflecting genetic susceptibility and environmental exposure. This autoimmune disease is the most common form of acute flaccid paralysis in children and is normally triggered by a respiratory or gastrointestinal infection (50%-70% of cases).²

GBS results from the activation of B-cells and T-cells by pathogenic agents, which lead to the production of autoantibodies and cytokines, and to macrophages and T-cell activation, enhancing phagocytic activity and the release of several toxic substances that cause nerve tissue damage. The mechanism most associated with this immune response is molecular mimicry. The microorganism *Campylobacter jejuni* is the most common pathogen responsible for this reaction, once it has several peripheral molecules that share some of the biochemical properties of human gangliosides.^{3,4}

Regarding clinical characteristics, it is important to evaluate the weakness in arms and/or legs and the absence or decrease of deep tendon reflexes that have progressed for a period not exceeding 6 weeks. These symptoms may be associated with autonomic abnormalities, pain, respiratory and sensory complaints.^{5,6} Symptoms start approximately 2 to 4 weeks after the infection. Muscle weakness starts in the distal extremities and has a proximal progression, which can cause a possible failure of respiratory muscles, leading to the need for mechanic ventilation, reaching its peak 2 weeks after the onset of symptoms.^{2,3,7}

In neuroimaging, gadolinium enhancement of the *cauda equina* and nerve roots can be very suggestive of the diagnosis, particularly in children. Considering the cerebrospinal fluid, there is a frequent dissociation between protein levels and cell count: protein levels increase,

while cell count remains normal (mononuclear cell count <50 cells/mm³). Electromyography is a relevant test used not only to diagnose this disease, but mainly for establishing an early prognosis, since it has in consideration neurophysiological aspects related with the degree of nerve fiber damage.^{2,4-8}

This disease has a mortality rate of 3%-7%, including in children, and it is usually associated with pulmonary complications (acute respiratory distress, aspiration pneumonia and atelectasis, in addition to respiratory arrest) or autonomic failure. However, with prompt treatment, most patients will be able to recover their functional capacity.^{2,4,5,9} The therapeutic approach to this condition consists of general medical care that includes respiratory vigilance, treatment of dysautonomic manifestations, pain management and immunological intervention, where options such as intravenous immunoglobulins (IgIV) and plasma exchange (PLEX) may be considered.^{2,4}

The objective of this paper is to review what has been written precisely about the immunological intervention in GBS, in children.

Methods

Online research was conducted using PubMed as the preferred database and using as MeSH terms: Child, Guillain-Barré Syndrome, Immunotherapy, Plasma Exchange, Plasmapheresis, Intravenous Immunoglobulin, and Immunomodulation. After this research, 682 articles were found, until January 2020. After excluding articles based on the language (English was the only language admitted for this study), we defined the type of article as another exclusion criteria. The following types were considered: case report, clinical study, clinical trial, controlled clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review, systematic review and observational study. After these filters, 387 articles remained. An analysis of the abstract was then conducted, and repetitive information was deleted. After that, 49 articles remained and were used in this review. Besides PubMed, the Cochrane Library was

also used. Due to the rarity of this medical condition and to the little research done in children, there was no temporal cut-off, in terms of online research.

Results

The treatment of pediatric GBS is based on general medical care and on the usage of immune-directed interventions. This approach consists of PLEX and IgIV, separately or combined. Based on the report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology in 2004, both immunological treatments are used in severe pediatric GBS, as opposed to steroids, that are not recommended.^{3,10}

Plasma Exchange (PLEX)

PLEX consists of extracting plasma from the blood of the patient by utilizing centrifugal separators. This technique allows the removal of neurotoxic antibodies, inflammatory mediators, complement factors and immune complexes that might be responsible for the disease.^{2,4,6} In total, the exchanges should amount to approximately 250 mL/kg.^{2,3,6,11} It has proved effective since the 1980s in adults, and its results have been, in part, extrapolated to children. One of the earlier studies regarding the efficacy of PLEX in pediatric GBS submitted 8 children to different procedures, 7 of whom received treatment within the first 7 days of illness. The mean total volume of plasma removed was 217 mL/kg (range: 74-415 mL/kg), and, one week after the last treatment, patients showed a significant clinical improvement, presenting a decrease in the number of days of mechanical ventilation, time until motor recovery and overall cost. One child did not improve as quickly, which was attributed to a *Campylobacter jejuni* infection during the sessions. This study concluded that PLEX could be a successful treatment in children with this clinical condition, even though a standardized protocol still needed to be studied and implemented.¹²

A French Cooperative Group studied the use of PLEX on GBS and the correlation between the severity of the disease and the number of exchanges needed to treat the patients. To participate in this study, the patient had to be at least 16 years old. The subjects were divided into 3 groups depending on the severity of the disease: mild, moderate and severe (although the majority of patients recruited were adults and late adolescents, the main conclusions can be extrapolated from this protocol for pediatric populations). In severe cases, patients were given

either 4 or 6 exchanges. In terms of recovery and ability to walk, there were no differences between 4 and 6 exchanges, although 4 slightly shortened the motor recovery, when compared to 6. Patients which were submitted to 6 exchanges suffered more systolic pressure instability than those that were given 4. This finding attests to the current treatment of a maximum of 5 exchanges implemented in actual protocols.^{3,6,11}

A study where 40 pediatric patients were submitted to a total of 122 PLEX procedures over a one-and-a-half-year span showed a significant improvement from complete paralysis to the possibility of movement. This study showed that PLEX reduced hospital stay, mortality and morbidity, proving that it can be used as a first line approach or as an adjuvant.¹³

There are 6 controlled trials containing 649 patients (mostly adults), which compared PLEX with supportive treatment. After 4 weeks, patients treated with PLEX fared better, in terms of recovering of mobility, walking without aid and necessity of mechanic ventilation. One of those trials showed that there was a real cut-off of 7 days that affected how well the patients responded and recovered. Other studies contradict it, by saying that even after 7 days of onset of the disease, patients' response was the same.^{14,15}

There is still a lack of controlled randomized trials in children to effectively measure the benefits and risks of this technique in this population, comparing with adults. There are a number of studies revealing the short-term effect of PLEX, but there are no reports of its efficacy after 1 year.^{16,17}

Intravenous Immunoglobulin (IgIV)

IgIV acts by inhibiting antibody production, by targeting B and T cells, leading to a faster catabolism of the referred antibodies, preventing the phagocytic activity of macrophages, and limiting cytokines and other adhesion molecules responsible for the inflammatory process, diminishing nerve damage.^{1,6,11,19,29,30} It has also been suggested to improve peripheral remyelination in GBS. This proposition arises from the study of a monoclonal antibody (IgMk), which has been proved to promote myelination and, at the same time, to suppress inflammatory responses.⁹

IgIV is easy to administrate and has less hemodynamic impact than PLEX, having its maximum efficacy when given within 2 weeks of the onset of the disease.^{2,18} A study

published in 2009 discovered a correlation between serum IgG levels and the time to recovery of patients. More specifically, if IgG levels after the first dose of IgIV were elevated, patient recovery would be slower, leading to a poorer outcome. A second dose could improve the outcome and this biomarker may prove to be useful, in practical terms, for monitoring the response to therapy (this still needs further investigation).¹⁹

A review compared the efficacy of IgIV and the timing of its administration. Thirty-four patients of mean age of 5.1 years were selected to enter the study. Of these, 11 only received supportive treatment, 3 received PLEX and 10 IgIV. These were divided into subgroups with two different time cut-offs. Initially, the study compared the efficacy of the treatment if given before or after 7 days of symptoms onset. Seven children were given the therapy within 7 days of the beginning of symptoms, while 3 were given after 7 days. Patients with early treatment improved faster in every category of outcomes defined, when compared with patients submitted to the late treatment regimen.²⁰ The 7 children needed on average 7.7 days to improve one grade in the Motor Disability Grading Scale, which ranges from 0 (healthy) to 6 (dead),²⁰ as opposed to 9.0 days of children with late treatment. Furthermore, with early treatment children left the hospital on average after 17.4 days, as opposed to the 47.5 days needed by the other patients. Another time cut-off was tested, being early treatment defined as within 10 days of symptom onset. This treatment group was formed by 8 children and the late (after 10 days) by 2. The 8 children needed an average of 7.1 days to improve one grade in the same motor disability scale, as opposed to 11.5 days by the other 2 children.²⁰ Furthermore, the mean length of hospital stay in these two groups was not different from what had already been considered (17.4 versus 47.5 days). In both definitions (and despite being studies with a retrospective design and with a small number of participants), the early treatment has suggested to improve the motor recovery, while shortening the hospital stay. However, it is not clear if the optimal time of action is before 7 or 10 days.²⁰

Another study compared the efficacy of IgIV and of supportive treatment. This retrospective and non-randomized study selected 55 children, where 25 received the immunotherapy and 30 only a supportive intervention, due to logistical unavailability of IgIV. The 25 patients received 0.4 g/kg/day for 5 days and the average time elapsed from the onset of symptoms to the onset

of treatment administration was 9.1 ± 5.8 days (range: 3-31). In contrast with other studies, there were no significant differences between the time of recovery of the two groups. Furthermore, the treatment group had a higher rate of mortality and of mechanic ventilation dependence.²¹ Nevertheless, it should be noted that the study was not randomized, the start of treatment could have been quite late for an important proportion of patients and only the most disabled were selected for immunotherapy. Therefore, they were already biased in the sense of having the worst functional prognosis.²¹

Comparison between PLEX and IgIV

The most relevant studies that allow evaluating both treatments in children are summarized in **Table 1**. A retrospective study including 35 children that were diagnosed with GBS over a 20-year span used both PLEX and IgIV as a therapeutic option. Of all the children that were treated with PLEX as a first line, 88% showed improvement. This therapy had a greater success rate than IgIV, with whom 70% improved. This study's result contradicts others, where IgIV is considered a better option or, at the very least, of equal efficacy than PLEX.²²

Other retrospective study was conducted with 62 children, to determine which of the two immune-targeted therapies could be the most favorable. Thirty children received a dose of 0.4 g/kg of IgIV for 5 days and 32 were submitted to 200-250 mL/kg of PLEX for 7-10 days. After the procedures, patients treated with PLEX had a lesser need for ventilation and their hospital stay was inferior to the patients treated with IgIV. Complete recovery was achieved in patients treated with PLEX after 6 months and fewer side effects were reported, when compared with IgIV-treated patients.²³ Even so, the adverse effects reported for IgIV were mild, corresponding to infusion rate reactions, headache, myalgia, flushing and paresthesia.²³

A study conducted over a period of 3 years submitted a group of 44 children with severe GBS, in need of mechanic ventilation, to either PLEX (21 children) or IgIV (20 children) (1 PLEX a day for 5 days and 0.4 g/kg of IgIV for 5 days). In terms of recovery of the motor function, there were no significant differences between the 2 groups. However, patients submitted to PLEX revealed a shorter hospital stay and less need for mechanic ventilation. Both therapies did not provoke relevant side effects, highlighting their safety.^{24,25}

A different study, published in 2001, compared the ac-

Table 1. Studies evaluating IgIV and PE exclusively in pediatric populations*.

| Author | Number of patients (n) | Type of treatment | Median age (y) | Invasive ventilated patients (n) | Mortality (n) | Main outcomes |
|---|------------------------|--|----------------|--|----------------|--|
| Kalita et al (2019) ⁴⁵ | 138 | 63 IgIV 75 controls | 12 | 9 IgIV 8 controls | 3 | IgIV: 16.5 days of hospitalization Controls: 23.8 days of hospitalization |
| Kesici et al (2019) ²⁹ | 9 | All in alternate program of PE and IgIV (zipper method) | 10.9 | 9 | 0 | 18 days of hospitalization All patients able to walk independently |
| Saad et al (2016) ²³ | 62 | 30 IgIV 32 PE | 8 | 20 IgIV 4 PE | 6 IgIV 6 PE | IgIV: 15.7 days of hospitalization PE: 4 days of hospitalization |
| Gajjar et al (2016) ¹³ | 40 | 40 PE | 9 | ND | 1 | 27 patients improved from grades 0 and 1 in muscle strength to grade 3 (MRCS) |
| El-Bayoumi et al (2011) ²⁵ | 41 | 20 IgIV 21 PE | 8 | IgIV: 13.0 ± 2.1 days PE: 11.0 ± 1.5 days | ND | IgIV: 13 ± 2.1 days of hospitalization PE: 11 ± 1.5 days of hospitalization |
| Hicks et al (2010) ²² | 35 | 23 IgIV 15 PE (7 IgIV+ PE) | 13.1 | ND | 0 | Success rate: PE 88%; IgIV 70% |
| Ma et al (2010) ²⁰ | 36 | 2 PE 2 corticosteroid 21 controls | 5.1 | 3 | 1 | Early IgIV (<10 days of symptoms): 17.4 days of hospitalization (vs 47.5) |
| Kalra et al (2009) ⁹ | 52 | 43 IgIV 9 controls | 5 | 10 | 6 | 7 with full recovery in one year |
| Kuitwaard et al (2009) ¹⁹ | 174 | 174 IgIV | 12.4 | ND | ND | Patients with lower Ig levels at 2 weeks have a more severe disease |
| Ortiz-Corredor et al (2007) ⁴⁹ | 54 | 34 IgIV 20 controls | 6.5 ± 4.2 | 96 | 1 | 48.8% quadriplegic at day 10 |
| Tasdemir et al (2006) ²¹ | 55 | 25 IgIV 25 controls | 6.4 ± 4.2 | 9 IgIV 2 controls | 9 | 4 deaths in the IgIV group IgIV: 20.7 days of hospitalization Controls: 17.6 days of hospitalization |
| Korinthenberg et al (2005) ⁴³ | 95 | Group 1 (early IgIV treatment over 2 days): 21 Group 2 (late IgIV treatment over 2 or 4 days): 53 | 6.2 | Group 1: 1 Group 2: 13 | ND | Relapses more frequent with 2 days of treatment |
| Shahar et al (2003) ⁴⁰ | 23 | 15 IgIV 8 controls | ND | ND | ND | 1 relapse in the IgIV group after 5 months |
| Singhi et al (1999) ⁴⁰ | 33 | 22 IgIV 11 controls | 5.11 | 6 in IgIV group 9 in controls | ND | IgIV: 1 with minor neurologic deficits Controls: 3 with minor neurologic deficits |
| Abd-Allah et al (1997) ³⁷ | 7 | 4 IgIV 3 controls | 5.8 | 1 | ND | 1 relapse after 2 weeks in IgIV group |
| Zafeiriou et al (1997) ³³ | 9 | 9 IgIV | 7 | 0 | 0 | Mean duration of symptoms 5.7 days |
| Gurses et al (1995) ³⁹ | 18 | 9 IgIV 9 controls | 10.4 | 2 in each group | 1 | IgIV: 3 days of ventilation; 4.5 days of hospitalization Controls: 16.5 days of ventilation; 23.8 days of hospitalization |
| Al-Qudah (1994) ³⁵ | 4 | 4 IgIV | 14.1 | ND | 0 | 1 patient relapsed and presented with severe neurological deficit at 6 months |
| Jansen et al (1993) ¹² | 19 | 8 PE 11 controls | 8.9 | 7 PE 4 controls | 0 | PE: 16.7 days of hospitalization Controls: 47.5 days of hospitalization |
| Shahar et al (1990) ³⁴ | 3 | 3 IgIV | 12.3 | ND | ND | No neurologic sequelae at 6 months |
| Epstein et al (1990) ³⁰ | 23 | 9 PE 14 controls | 8.8 | 1 in each group | 0 | PE: 5.9 days of disease Controls: 9.8 days of disease |
| Yoshioka et al (1985) ³¹ | 4 | All PE | 10.3 | 1 | 0 | 3 with minor neurological deficits |

* Studies that also included adults, in addition to children, are not mentioned in this table. Studies are organized in order of publication, from the most recent to the oldest.

IgIV: intravenous immunoglobulins; n: number; MRCS: Medical Research Council Scale; ND: not described; PE: plasma exchange; y: years.

tion of PLEX and IgIV in children. Even though the specific outcome measures for this study were not available, children that received IgIV had a faster recovery of bulbar and respiratory functions than those submitted to PLEX, 17 and 30 days respectively.^{24,26}

Few studies have been published in which there was a poor response to an initial treatment with PLEX or IgIV. A retrospective study identified 116 children diagnosed with GBS, in which patients received standard PLEX or IgIV, but 20 children did not recover their motor capacity and required another set of treatment. Of these, 7 received IgIV 0.4 g/kg/day for 5 days and 13 received 5 exchanges of plasma over 1-2 weeks. Nineteen children served as the control group. These children were evaluated in terms of their Hughes score and length of hospital stay. The treatment group improved in the Hughes scale after 1 month of follow-up, when compared with the control group, but not after 3 and 6 months. Furthermore, the treatment group left the hospital, on average, after 55 days when compared with 11 days in the control group. Nearly 41% of children in the treatment group had a Hughes score of 4 or 5 after the rescue treatment. So, a second line of treatment is still not well established, if the first course of treatment proves to be unsuccessful.²⁷

Combination of PLEX and IgIV

There are few studies testing the combination of PLEX and IgIV treatment. Of those, a randomized trial submitted 128 patients over 16 years old to a regimen of 5 exchanges of 50 mL/kg followed by 5 days of 0.4 g/kg of IgIV after the last exchange. This had the intent of understanding if the two techniques combined prove to be better than each one alone. Primary outcome was to see if this combination was better in reducing the disability after 4 weeks of treatment. After the trial and subsequent follow-up period, this combination gave only a small advantage when comparing with the therapies alone. There were 3 secondary measures studied, time to independent walking, time to discontinuation of mechanic ventilation and rate of recovery. Considering these 3, only time to independent walking did not reveal an advantage of the combined treatment. This trial showed that combining both therapies does not seem to confer a significant advantage.²⁸

In 2019, a new technique was presented in the treatment of severe GBS, the "zipper method".²⁹ Over the course of 7 days, 9 children were submitted to an alternate program of PLEX and IgIV. They received an ex-

change of 1.5 their plasma volume on the first day. After this exchange was finished, they would receive right away 0.4 g/kg of IgIV. The second exchange had to be given 24 hours after the end of the immunoglobulin and not immediately. This process was conducted 5 times, and, in this study, children left mechanic ventilation after 7 days of treatment.²⁹ This was not a controlled trial, and a comparison was made with a study published 22 years earlier,²⁸ in addition to the fact that all cases treated with the zipper method were acute motor axonal neuropathies.²⁹ Even so, if IgIV was used alone, the mean time required for ventilation withdrawal was 26 days. In terms of PLEX, the time ascended to 29 days and with both combined (not using the zipper method) to about 18 days.²⁹ Regarding the duration of hospital stay, if IgIV was used alone, this period was on average 53 days. With PLEX it ascended to 63 days and in combination to about 51 days. With the zipper method, the hospital discharge was obtained after 18 days, on average.²⁹ In terms of ability to walk without help, the PLEX group took 49 days to do so, the IgIV group took 51 days and the combination of both, without using the zipper method, took 40 days.²⁹ With the zipper method, patients were able to walk unaided after 24 days on average. Furthermore, all patients submitted to this novel treatment approach were able to walk independently.²⁹ On the contrary, after 48 weeks, 16.7% of patients only given PLEX were not able to walk unaided. In the group that received IgIV, 16.5% were also not able to walk without help after that period. When combining both (not using the zipper method), 13.7% of patients were not able to walk unaided after 48 weeks of follow-up.³ In this study there was no mortality observed and even though it had a small sample size, the fact that there were no deaths is an encouraging sight for this therapeutic approach. The only potential negative effect associated with this technique is the cost. However, it can be stated that by increasing the time of recovery and decreasing the need for mechanic ventilation, it may limit the cost of hospitalization and be more cost-effective than each one of the techniques alone.²⁹

Discussion

GBS requires an assertive treatment approach, as it is a life-threatening condition. PLEX emerged in the 1980s and has proven to be an effective treatment in severe cases of childhood GBS, by accelerating motor recovery, reducing hospital stay and the need for mechanic ventila-

tion.^{11-14,30,31} The ideal dosage for this therapy is stated in several articles as 5 exchanges of a total of 250 mL/kg for 7-14 days.^{1,4,19,10,32} The number of exchanges is a critical point, because more exchanges than necessary may lead to hemodynamic instability.^{2,3,32} Regarding treatment initiation, the timing is still not clearly defined, because some studies state that it should be given within 7 days of the onset, but other report says that 7 days is not a strict timepoint.^{14,15} This technique has proved to be effective, however it is not the first line of treatment, due to the necessity of trained personnel and specific equipment. Furthermore, it is not safe for children under 10 kg of weight, due to their low blood volume, leading to hemodynamic instability.^{16,17} Currently, this intervention is used in severe cases, but more research is needed to shed a better light on the safety of this intervention.^{2,4,18}

IgIV is the first-line treatment, because of its efficacy, accessibility and safety. Even though an early study showed the effectiveness of a single dose of 1 g/kg of immunoglobulin,³³ several studies state that the dosage determined to be the most effective is 2 g/kg, for 2-5 days. This can be administered as a single dose of 2 g/kg or 0.4 g/kg for 5 consecutive days. Consequently, the dosage is set, independently of the duration of the treatment. This intervention proved to improve motor recovery, to shorten hospital stay and the need for mechanic ventilation, but a higher rate of early relapses was observed in the 2-day treatment group.^{24,32,34-42} It has proven to cause less side effects than PLEX. For maximum effectiveness, it should be given within 2 weeks of the onset of symptoms.^{2,34,43} Several studies prove that this therapy is a good treatment option in pediatric GBS, being safe and accessible. One small and non-randomized study²¹ contradicted these findings, but results should be interpreted with caution. This treatment must be carefully monitored, to prevent iatrogenic lung injury and several minor complications, mainly due to hemorheological effects of immunoglobulins.^{44,45}

Regarding the comparative effectiveness of the two approaches, it appears that both are effective in speeding patients' motor recovery. However, it is not clear which is more effective, because different studies present different conclusions. Equally, there is not a unanimous conclusion regarding the need for mechanic ventilation. Most articles state that PLEX reduces the need for artificial ventilation,^{22,23} which is contradicted in the van der Meché *et al* 1992 article.⁴⁶ Even so, care must be taken in

interpreting this contradiction, as surely since 1992 many technical aspects have improved the use of plasmapheresis and its impact on ventilation techniques. One thing in that all articles agree is that IgIV is a very safe treatment option, as well as accessible. PLEX is not as safe as immunoglobulins, especially in children under 10 kg, making exchanges a very difficult process.^{2,4,43,46} One point that needs to be clarified is when the first line of treatment is not successful what should be the correct approach, even because there is a study stating that the patients submitted to a second course of therapy had a lengthier hospital stay and slower motor recovery (nevertheless, there could be some improvement at the end of the first month of treatment, although at 3 and 6 months the differences were not significant, with a large amount of loss to follow-up).²⁷

There are not many studies, particularly in children, where both PLEX and IgIV are used simultaneously. In one of the few early articles⁴⁷ there were no significant differences between using each technique alone or in combination. However, in fulminant GBS, the combination of both immunological therapies and supportive treatment are essential.⁴⁷⁻⁴⁹ In 2019, an innovative approach was published, using both therapies intercalated.²⁹ In this study, patients had better results in every parameter, when comparing with each therapy alone. Even so, the study is of small dimensions and the fact is that its conclusions are not easily transferred to clinical practice. The zipper method,²⁹ as is became known, it is not the most immediate way to approach GBS at any age, let alone children. And the natural evolution of therapeutic intervention in this area must also be considered. Some monoclonal antibodies have already been used in adults diagnosed with GBS. Eculizumab (anti-C5), rituximab (anti-CD20) and alemtuzumab (anti-CD52)⁵⁰ seem to embody a much more rational intervention strategy, focused on very specific protein targets. The deepening of knowledge related to the pathophysiology of the disease favors the use of monoclonal antibodies, but it should also be noted that only eculizumab has ongoing clinical trials for this indication.⁵⁰ The experience with rituximab and alemtuzumab is only anecdotal⁵⁰ and none of the cases described in the literature concern children. As such, nothing can be said about the use of these drugs in children diagnosed with GBS, but this will be a perspective of future interest. If this could be more interesting than the zipper method itself, the future will also tell.

Conclusion

PLEX and IgV infusion are two interesting, effective and generically safe approaches in pediatric GBS. There are no data suggesting a clear superiority of one of them in children, so their use in clinical practice is essentially related to the greater or lesser experience of clinical teams in the field. It has recently been pointed out that both techniques may be used interchangeably in the same patient, but the results of this type of intervention lack practical validation. It is likely that the future of GBS treatment will involve the use of monoclonal antibodies, but there is still no study of any drug of this type in children. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

GF: Study design and execution, manuscript elaboration and final approval.

JA: Study design and execution, manuscript elaboration and final approval.

CG: Manuscript review and final approval.

FP: Study design and execution, manuscript review and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

References / Referências

- Karalok ZS, Taskin BD, Yanginlar ZB, Gurkas E, Guven A, Degerliyurt A, et al. Guillain-Barré syndrome in children: subtypes and outcome. *Childs Nerv Syst.* 2018;34:2291-7. doi: 10.1007/s00381-018-3856-0.
- Ryan MM. Pediatric Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25:689-93. doi: 10.1097/MOP.0b013e328365ad3f.
- Vitaliti G, Tabatabaie O, Matin N, Ledda C, Pavone P, Lubrano R, et al. The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:2749-63. doi: 10.1080/21645515.2015.1061161.
- Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacol Rep.* 2010;62:220-32. doi: 10.1016/s1734-1140(10)70261-9.
- Esposito S, Longo MR. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev.* 2017;16:96-101. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.022.
- Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:469-82. doi: 10.1038/nrneurol.2014.121.
- Chung A, Deimling M. Guillain-Barré Syndrome. *Pediatr Rev.* 2018;39:53-4. doi: 10.1542/pir.2017-0189.
- Rosen BA. Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Rev.* 2012;33:164-70. doi: 10.1542/pir.33-4-164.
- Kalra V, Sankhyan N, Sharma S, Gulati S, Choudhry R, Dhanwan B. Outcome in childhood Guillain-Barré syndrome. *Indian J Pediatr.* 2009;76:795-9. doi: 10.1007/s12098-009-0125-y.
- Rabie M, Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:209-18. doi:10.1016/j.ejpn.2008.04.009.
- The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1997;41:298-306.
- Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barré syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol.* 1993;9:16-20. doi:10.1016/0887-8994(93)90004-v.
- Gajjar M, Patel T, Bhatnagar N, Solanki M, Patel V, Soni S. Therapeutic plasma exchange in pediatric patients of Guillain-Barré syndrome: experience from a tertiary care centre. *Asian J Transfus Sci.* 2016;10:98-100. doi: 10.4103/0973-6247.165834.
- Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD001798. doi:10.1002/14651858.cd001798.
- Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD001798. doi:10.1002/14651858.CD001798.
- Osterman PO, Lundemo G, Pirskanen R, Fagius J, Pihlstedt P, Sidén Å, et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet.* 1984;2:1296-9. doi:10.1016/s0140-6736(84)90819-5.
- Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. *Neurology.* 1985;35:1096-104.
- Hughes RAC, Wijdicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;61:736-40. doi: 10.1212/wnl.61.6.736.
- Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WCJ, van Gelder T, van Toorenenbergen AW, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2009;66:597-603. doi: 10.1002/ana.21737.
- Ma YM, Liu TKT, Wong V. Guillain-Barré syndrome in southern Chinese children: 32 year experience in Hong Kong. *Pediatr Int.* 2010;52:13-9. doi:10.1111/j.1442-200x.2009.02951.x.
- Tasdemir HA, Dilber C, Kanber Y, Uysal S. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: how effective? *J Child Neurol.* 2006;21:972-4. doi: 10.1177/08830738060210110701.
- Hicks CW, Kay B, Worley SE, Moodley M. A clinical picture of Guillain-Barré syndrome in children in the United States. *J Child Neurol.* 2010;25:1504-10. doi:10.1177/0883073810370481.
- Saad K, Mohamad IL, Abd El-Hamed MA, Tawfeek MS, Ahmed AE, Abdel Baseer KA, et al. A comparison between plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barré syndrome in Upper Egypt. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9:3-8. doi: 10.1177/1756285615610471.
- Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD002063. doi: 10.1002/14651858.CD002063.pub6.
- El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MM, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care.* 2011;15:R164. doi:

- 10.1186/cc10305.
26. Wang R, Feng A, Sun W, Wen Z. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barré syndrome. *J App Clin Pediatr*. 2001;16:223-4. doi: cnki:ISSN:1003-515X.0.2001-04-029.
 27. Alboudi AM, Sarathchandran P, Geblawi SS, Kayed DM, Inshasi J, Purayil SP, et al. Rescue treatment in patients with poorly responsive Guillain-Barré syndrome. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119840195. doi:10.1177/2050312119840195.
 28. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997;349:225-30. doi:10.1016/S0140-6736(96)09095-2.
 29. Kesici S, Tanyildiz M, Yetimakman F, Bayrakci B. A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain-Barré Syndrome: Zipper Method. *J Child Neurol*. 2019;34:277-83. doi: 10.1177/0883073819826225.
 30. Epstein MA, Sladky JT. The role of plasmapheresis in childhood Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;28:65-9. doi:10.1002/ana.410280112.
 31. Yoshioka M, Kuroki S, Mizue H. Plasmapheresis in the treatment of the Guillain-Barré syndrome in childhood. *Pediatr Neurol*. 1985;1:329-34. doi:10.1016/0887-8994(85)90066-9.
 32. Hughes RAC, Swan AV, Raphael J-C, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain*. 2007;130:2245-57. doi:10.1093/brain/awm004.
 33. Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Katzos GS, Gombakis NP, Kanakoudi FG. Single dose immunoglobulin therapy for childhood Guillain-Barré syndrome. *Brain Dev*. 1997;19:323-5. doi:10.1016/S0387-7604(97)00024-7.
 34. Shahar E, Murphy EG, Roifman CM. Benefit of intravenously administered immune serum globulin in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Pediatr*. 1990;116:141-4. doi:10.1016/S0022-3476(05)81667-1.
 35. Al-Qudah AA. Immunoglobulins in the Treatment of Guillain-Barré Syndrome in Early Childhood. *J Child Neurol*. 1994; 9: 178-80. doi:10.1177/088307389400900215.
 36. Wong BLY, Glauser TA. Single High-Dose Intravenous Immunoglobulin for Treatment of Pediatric Guillain-Barré Syndrome. *J Child Neurol*. 1998;13:146. doi:10.1177/088307389801300309.
 37. Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, Perkin RM. Intravenous Immunoglobulin as Therapy for Pediatric Guillain-Barré Syndrome. *J Child Neurol*. 1997;12:376-80. doi:10.1177/088307389701200607.
 38. Shahar E, Leiderman M. Outcome of severe Guillain-Barré syndrome in children: comparison between untreated cases versus gamma-globulin therapy. *Clin Neuropharmacol*. 2003;26:84-7. doi:10.1097/00002826-200303000-00007.
 39. Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F, Islek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. *Scand J Infect Dis*. 1995; 27:241-3. doi: 10.3109/00365549509019016.
 40. Singhi SC, Jayshree M, Singhi P, Banerjee S, Prabhakar S. Intravenous immunoglobulin in very severe childhood Guillain-Barré syndrome. *Ann Trop Paediatr*. 1999;19:167-74. doi:10.1080/02724939992491.
 41. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönning JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005;116:8-14. doi: 10.1542/peds.2004-1324.
 42. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics*. 2007;38:10-7. doi:10.1055/s-2007-981686.
 43. Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:2294-304. doi:10.1056/nejma1114525.
 44. Ray S, Gupta RK, Jain D. Transfusion-related acute lung injury due to iatrogenic IVIG overdose in Guillain-Barré syndrome. *J Pediatr Neurosci*. 2019;14:140-2. doi: 10.4103/jpn.JPN_47_19.
 45. Kalita J, Kumar M, Misra UK. Role of IV immunoglobulin in Indian children with Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20:652-9. doi: 10.1097/PCC.0000000000001935.
 46. Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326:1123-9. doi: 10.1056/NEJM199204233261705.
 47. Kamei A, Akasaka M, Araya N, Ishikawa K, Takada A, Furukawa H, et al. Successful management of fulminant Guillain-Barré syndrome and its complications. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34:e87-e89. doi:10.1097/pec.0000000000001008.
 48. Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001446. doi: 10.1002/14651858.CD001446.pub5.
 49. Ortiz-Corredor F, Peña-Preciado M. Use of immunoglobulin in severe childhood Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2007;115:289-93. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00766.x.
 50. Motamed-Gorji N, Matin N, Tabatabaie O, Pavone P, Romano C, Falsaperla R, et al. Biological drugs in Guillain-Barré syndrome: an update. *Neuropharmacol*. 2017;15:938-50. doi: 10.2174/1570159X14666161213114904.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Mucopolysaccharidosis Type I, Hematopoietic Cell Transplantation and Neurodevelopmental Profile: A Case Report**Mucopolissacaridose Tipo I, Transplante de Células Hematopoiéticas e Perfil de Neurodesenvolvimento: Um Caso Clínico**

 Rafael Inácio ^{1,*}, Cláudia Bandeira de Lima ¹, Manuela Baptista ¹

1-Departamento de Pediatria / Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210086/2022>

Abstract

Type I mucopolysaccharidosis is caused by an alpha-L-iduronidase deficit and has three phenotypic expressions. Hurler syndrome includes dysmorphias, hirsutism, hepatosplenomegaly, hydrocephalus, skeletal deformities, recurrent infections, heart abnormalities, and global developmental delay. Hematopoietic cell transplantation provides a continuous source of alpha-L-iduronidase throughout the body, including the central nervous system and, currently, appears to be the gold-standard therapy for this pathology. We present the case of a six-years-old child with the diagnosis of Hurler syndrome, submitted to hematopoietic cell transplantation and integrated in a structured support plan with special education, speech therapy and early home intervention, who presents a trend of convergence with the normality in all the development areas, except for locomotor skills and eye-hand coordination. These findings highlight the positive impact of the hematopoietic cell transplantation together with the early and structured intervention of a multidisciplinary team in the neurodevelopmental profile of children affected by Hurler syndrome.

Resumo

A mucopolissacaridose tipo I é causada por um défice de alfa-L-iduronidase e tem três expressões fenotípicas. A síndrome de Hurler inclui dismorfias, hirsutismo, hepatoesplenomegalia, hidrocefalia, deformidades esqueléticas, infeções recorrentes, anomalias cardíacas e atraso global do desenvolvimento. O transplante de células hematopoiéticas (TCH) fornece uma fonte contínua de alfa-L-iduronidase em todo o corpo, incluindo o sistema nervoso central e, atualmente, parece ser a terapêutica gold-standard para esta patologia. Apresentamos o caso de uma criança de seis anos com diagnóstico de síndrome de Hurler, submetida a TCH e integrada num plano de apoio estruturado com educação especial, terapia da fala e intervenção precoce domiciliária, que apresenta uma tendência de convergência com a normalidade em todas as áreas do desenvolvimento, exceto na motricidade grosseira e coordenação olho-mão. Estes achados destacam o impacto positivo do TCH juntamente com a intervenção multidisciplinar precoce e estruturada no perfil de neurodesenvolvimento das crianças com síndrome de Hurler.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;
Child Development;
Hematopoietic Stem Cell Transplantation;
Mucopolysaccharidosis I;
Neurodevelopmental Disorders.

Palavras-chave:

Criança;
Desenvolvimento Infantil;
Mucopolissacaridose;
Perturbações do Neurodesenvolvimento;
Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Rafael Inácio
Hospital Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz,
1649-028 Lisboa, Portugal
rafael.inacio94@gmail.com

Recebido / Received: 2021-12-30

Aceite / Accepted: 2022-03-27

Publicado / Published: 2022-06-30

Introduction

Mucopolysaccharidosis are rare lysosomal storage diseases caused by specific enzyme deficiencies necessary for the normal degradation process of glycosaminoglycans. Partially degraded glycosaminoglycans accumulate in lysosomes resulting in progressive cell dysfunction that translates into multiorgan failure.¹ Mucopolysaccharidosis are classified as types I to IX and each one represents a specific enzymatic deficit, phenotypic variability and distinct clinical and imaging characteristics.²

Type I mucopolysaccharidosis is caused by an alpha-L-iduronidase deficit and has three phenotypic expressions, according to the residual activity of the enzyme and consequent severity of the condition: Hurler syndrome, Hurler-Scheie syndrome and Scheie syndrome.^{3,4}

Hurler syndrome includes dysmorphias, hirsutism, hepatosplenomegaly, hydrocephalus, skeletal deformities, recurrent infections, heart abnormalities, and global developmental delay/intellectual development disorder.^{5,6} Currently recommended treatments are enzyme replacement therapy and hematopoietic cell transplantation (HCT). When performed early, HCT has been showing a particular positive impact on the neurodevelopmental profile of children affected by the disease, with the potential to preserve their neurocognitive function.⁷

This case describes a child diagnosed with Hurler syndrome who underwent HCT and its impact on the neurodevelopmental profile.

Case Report

Male child, 6-years-old, with no relevant family history. The pregnancy was supervised, and a prenatal diagnosis of ventriculomegaly was made. It was a term vacuum-assisted operative vaginal delivery without complications. At 6 months of age a ventricular-peritoneal shunt system was placed because of aggravating hydrocephalus and a correction of left inguinal hernia was performed. At 12 months, due to developmental impairment, hydrocephalus and vertebral alterations with dorsolombar kyphosis and dysmorphias of the vertebral bodies, the patient was observed in a pediatric

neurology appointment, where the hypothesis of mucopolysaccharidosis was placed. The genetic diagnosis of Hurler's syndrome was confirmed at 14 months of age with the identification of a compound heterozygosity for pathogenic variants in the *IDUA* gene: c.144_146delGAG (p.R48del) – exon 1; c.1205G>A (p.W402*) – exon 9.

The boy is under follow-up in a neurodevelopment center of a tertiary hospital since the diagnosis. At 16 months of age, he took some steps with support, vocalized and said monosyllables, understood simple orders, had good social interaction and did not make tower of 2 cubes or pincer grasp. At 2 years of age he took few steps on his own, stood up if grabbed, made pincer grasp, had good social interaction, said a few words, understood simple orders and pointed to ask for something or to get help. He was submitted to HCT on two occasions, at 2 years and 2 months (with transplant rejection) and at 2 years and 5 months of age.

From the neurodevelopmental profile point of view, formal and seriated psychological evaluations were performed at 2 years and 10 months, 3 years and 11 months and 5 years and 2 months of age, through the Griffiths Mental Development Scale whose results are shown in **Table 1**. Of these evaluations, we highlight the trend of convergence with the normality in all the development areas, except for locomotor skills and eye-hand coordination, which progressively presented worse results. Since the age of 3 he is integrated in a structured support plan with special education and speech therapy in hospital context and early home intervention, with a total of 3 sessions per week.

In addition to neurodevelopmental profile, the child is stable regarding the other manifestations of the disease with mild aortic and mitral insufficiency, recurrent otitis externa without auditory acuity deficit, mild hepatomegaly without splenomegaly, corrected hyperopia with glasses and facial dysmorphias and hirsutism in improvement. From the musculoskeletal point of view presents with bilateral knee valgism, right-hand claw deformation and mild kyphosis with dorsal rectification and lumbar hyperlordosis.

Table 1. Results of psychological evaluations - Griffiths Mental Development Scale Developmental and Global Quotient.

| Griffiths subscales and GQ | 2 years and 10 months | 3 years and 11 months | 5 years and 2 months |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Locomotor | 70.6 | 66 | 57.3 |
| Personal-social | 88.3 | 70.4 | 74.2 |
| Hearing and Language | 75.5 | 80.4 | 91.9 |
| Eye and Hand Coordination | 83.8 | 65.9 | 57.3 |

Discussion

Hurler syndrome is characterized by being the most aggressive phenotype of type I mucopolysaccharidosis. According to the natural history of the disease, intracellular accumulation of glycosaminoglycans leads to progressive multisystem deterioration. Without institution of therapeutic, the neurocognitive decline is marked and the individuals evolve to severe intellectual development disorders.⁸

HCT provides a continuous source of alpha-L-iduronidase throughout the body, including the central nervous system. On the other side, enzyme replacement therapy is unable to cross the blood-brain barrier, so HCT currently appears to be the gold-standard therapy for this pathology. In addition to the systemic favorable outcomes, there is also evidence that HCT performed at an early stage of disease development can prevent neurocognitive decline.

Of the six areas of neurodevelopment that contribute to global functioning (global motricity, fine motricity, language, performance, practical reasoning, personal-social adaptation), the evidence suggests that, after transplantation, the progression of intellectual capacities in all areas of development is notorious, being maintained over time. On the other hand, in terms of global and fine motricity, the progression is significantly slower, and these are the areas with the worst results.⁹

When interpreting the results of the Griffiths Mental Development Scale it is important to take into account that the value of the score corresponding to the population average is 100 and the standard deviation varies between 12 and 17. Qualitatively, scores between mean and two standard deviations are considered to be within the expected values for normality, and 70 is considered the lower limit of normality.¹⁰

When analyzing the results of the psychological evaluations performed in the reported case it is possible to notice that the profile of neurodevelopment is in line with the trend that has been described in the literature. The scores for global motricity and eye-to-hand coordination are below the standard values, with a result of 57.3. The other areas evaluated presented scores that are around the values of normality, with emphasis on the areas of language and practical reasoning, with results, in the last evaluation, of 91.9 and 83.9, respectively.

This case aims to highlight the importance of neurocognitive functions of children with Hurler syndrome following HCT. Firstly, given that the severity of organic symptoms and the long-term neurodevelopment profile depend on the early institution of appropriate therapy, it is essential to highlight the importance of clinicians

being alert to distinguish between progressive and non-progressive cognitive dysfunction diseases in early development years, especially because, in some of them, the most distinguishing features are non-neurological.

The seriated psychological evaluations recorded in **Table 1** demonstrate the impact that the different therapies confer on the realization of the therapeutic potential established by transplantation. Emphasis should also be placed on the results obtained in the assessment of global and fine motor skills. While this work shows that intervention in these areas cannot be neglected, it is also important that further studies on the understanding of this subject emerge. Furthermore, it is also significant to point up the importance of formal and systematic evaluations of the neurodevelopmental profile of these children after transplantation. Since there is no formal recommendations regarding timings for this assessment, it is fundamental to be aware of the specific needs of every child so that the interventions and therapies can be adapted to maximize the potential gains of HCT.

In conclusion, HCT, together with the early and structured intervention of a multidisciplinary team, has shown great positive impact in the neurodevelopmental profile of children affected by Hurler syndrome and, in this case, is in line with what has been described globally. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

RI: Design, writing and final approval.

CBL: Critical review with intellectual input and final approval.

MB: Critical review with intellectual input and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Mitrovic S, Gouze H, Gossec L, Schaeferbeke T, Fautrel B. Mucopolysaccharidoses seen in adults in rheumatology. *Jt Bone Spine*. 2017;84:663-70. doi:10.1016/j.jbspin.2017.01.008
2. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:389.. doi:10.1007/s11926-013-0389-0
3. Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat*. 1995;6:288-302. doi: 10.1002/humu.1380060403.
4. Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2013;110:42-53. doi:10.1016/j.ymgme.2013.06.007
5. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87:295-304. doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.004
6. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50:26-33. doi:10.1093/rheumatology/ker393
7. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:e226-46. doi:10.1016/j.bbmt.2019.02.012
8. Shapiro EG, Whitley CB, Eisengart JB. Beneath the floor: Re-analysis of neurodevelopmental outcomes in untreated Hurler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:1-8. doi:10.1186/s13023-018-0817-3
9. Coletti; HY, Aldenhoven; M, Yelin K, Poe MD, Kurtzberg J, Escolar ML. Long-term functional outcomes of children with Hurler syndrome treated with unrelated umbilical cord blood transplantation. *JIMD Rep*. 2015;20:77-86. doi:10.1007/8904_2014_395
10. Ivens J, Martin N. A common metric for the Griffiths Scales. *Arch Dis Child*. 2002;87:109-10. doi:10.1136/adc.87.2.109

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Cluster Headache Secondary to Trauma Presenting with Unilateral Mydriasis

Cefaleia em Salvas Secundária a Trauma com Midríase Unilateral à Apresentação

 Rita Gonçalo Pinheiro ^{1,*}, João Peres ¹, Raquel Tojal ¹, Elsa Parreira ¹

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/220031/2022>

Abstract

Cluster headache is the most common trigeminal autonomic cephalgia, it can be a primary or secondary headache. Attacks are frequently associated with autonomic symptoms, due to parasympathetic activation and sympathetic defect. An 86-year-old woman, with no previous history of headache, developed a right supraorbital headache, two weeks after a fall, that resulted in mild head trauma to the ipsilateral frontal region. She complained of intense, daily attacks, with a circadian rhythm, lasting approximately 50-60 minutes, without psychomotor agitation. During the episodes, she noted right monocular blurred vision, and occasionally perceived colored shapes. During the attacks, right eye mydriasis was seen, without other autonomic signs. The diagnosis of cluster headache was admitted and started symptomatic treatment with oxygen and prophylaxis with verapamil, with unequivocal improvement. We pretend to highlight this complex and poorly understood relation between trauma and cluster headache, as well as emphasize the atypical autonomic manifestations of this entity.

Resumo

A cefaleia em salvas é a mais comum das cefaleias trigémino-autonómicas, podendo tratar-se de uma cefaleia primária ou secundária. As crises associam-se habitualmente a sintomas autonómicos, resultantes de ativação parassimpática e defeito simpático. Mulher de 86 anos, sem antecedentes de cefaleia, desenvolveu, duas semanas após queda com trauma ligeiro da região frontal direita, cefaleia supraorbitária ipsilateral. Apresentava crises diárias, intensas, com ritmo circadiano, duração de 50-60 minutos e sem agitação psicomotora associada. Durante os episódios, descrevia sensação de visão turva, ocasionalmente perceção de formas coloridas e apresentava midríase do olho direito, sem outros sinais autonómicos acompanhantes. Admitiu-se cefaleia em salvas e foi iniciado tratamento sintomático com oxigénio e profilaxia com verapamil, com melhoria significativa. Pretendemos evidenciar a complexa e ainda pouco esclarecida relação entre o trauma e a cefaleia em salvas, bem como alertar para as possíveis manifestações autonómicas atípicas desta entidade.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Cluster Headache/etiology;
Craniocerebral Trauma/
complications;
Mydriasis.

Palavras-chave:

Cefaleia em Salvas/etiologia;
Midríase;
Traumatismos Craniocerebrais/
complicações.

*Autor Correspondente /
Corresponding Author:

Ana Rita Gonçalo Pinheiro
Hospital Professor Doutor
Fernando Fonseca, IC 19,
2720-276, Amadora, Portugal
ana.pinheiro@hff.min-saude.pt

Recebido / Received: 2022-04-12

Aceite / Accepted: 2022-05-29

Publicado / Published: 2022-06-30

Introduction

Cluster headache is the most common of the trigeminal autonomic cephalalgias and it has a prevalence of 0.1% of the population.^{1,2} It is characterized by severe unilateral pain, located in the orbital, supraorbital, or temporal regions with a duration of 15-180 minutes. Cluster headache attacks are frequently associated with autonomic symptoms.¹ Parasympathetic activation results in lacrimation, conjunctival injection, and rhinorrhea while sympathetic defect originates miosis and ptosis.³ However, the pathogenesis of these manifestations is not completely clear, and there may be atypical symptoms.

We report a case of probable cluster headache with some unusual manifestations, namely regarding autonomic symptoms. There are reported cases of mydriasis that propose activation of the sympathetic nervous system as a possible etiology. With this report, we intend to highlight this complex entity, whose pathophysiology is not yet fully understood.

Case Report

An 86-year-old woman, with multiple vascular risk factors and degenerative osteoarticular pathology, presented with a right supraorbital headache, that started two weeks after a fall with mild trauma to the ipsilateral frontal region. She complained of a daily headache, with circadian rhythm, initially occurring always at 7 pm, but with the progression of the clinical picture, sometimes also at 3 pm. It was difficult to define the character of the headache, but the patient described it as an intense headache lasting 50-60 minutes. During this time, she was not agitated or restless. Concomitantly, she described a right monocular blurred vision sensation, that occasionally described as perception of colored shapes that lasts less than 20 minutes. She denied nausea, photophobia and phonophobia, as well as previous history of headache. She reported myalgias and symptoms compatible with possible mandibular claudication, although with no other complaints suggestive of giant cell arteritis. The neurological examination in the emergency department revealed anisocoria, with the right pupil 1.5 mm larger than the left and motor difficulties caused by the osteoarticular pathology, but she had no other abnormalities. She was examined by an ophthalmologist, who diagnosed bilateral cataracts, excluding glaucoma and retinal pathologies. Because of the atypical signs, the patient was hospitalized for investigation. During hospitalization, she maintained the attacks, during which we observed mydriasis of the right eye, without other autonomic signs and with resolution between the attacks. We carried out an extensive

investigation to exclude potentially serious secondary causes. Laboratory tests, including repeated evaluation of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein; cranial and orbit magnetic resonance imaging (MRI); intracranial and extracranial vessel computed tomography (CT) angiography; and electroencephalogram were unremarkable. We considered the diagnosis of probable cluster headache secondary to trauma, given the features of the headache and after exclusion of other secondary causes. Symptomatic treatment with oxygen and prophylaxis with verapamil were started. The patient showed a significant clinical improvement, so she was discharged after starting this treatment. One month after discharge, the patient had only two attacks, with a good response to oxygen. She was then diagnosed with aortic stenosis, so verapamil was discontinued. She completed a month and a half of treatment with verapamil and considering the clinical improvement, no other prophylactic was initiated. One month after discontinuing verapamil, she continues without recurrence of attacks.



Figure 1. Mydriasis of the right eye during an attack.

Discussion

The features of pain, its circadian rhythm and the response to therapy are some of the clues that suggest a probable cluster headache diagnosis. However, the patient's age, the onset after trauma, the behavior during the attack, the visual manifestations suggestive of aura, and the mydriasis, are some of the atypical symptoms in this case. In this context, these unusual manifestations led us to exclude other important causes of secondary headache.

Initially, it was considered the possibility of a vascular cause. CT-angiography excluded arteriovenous malformations and arterial dissections. Inflammatory disorders may also produce symptoms resembling cluster headache and considering the patient's age and the systemic symptoms initially reported, it was also important to exclude the hypothesis of giant cell arteritis. Repeated evaluation of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were normal, making this diagnosis less likely. There were no other symptoms or imaging abnormalities that suggested another inflammatory or infectious disease. Neoplasms, like pituitary tumors and metastases, can also mimic primary cluster headache, and brain MRI also excluded these possible etiologies. Furthermore, orbit MRI allowed us to exclude eye, ocular muscles, or optic nerve pathology.

The differential diagnosis for cluster headache also includes other primary headache disorders, however, the features of our patient's headache did not meet the criteria for any other primary headache. The visual symptoms described by our patient could lead us to consider the hypothesis of migraine, however, migraine-like aura symptoms have been reported in up to 23% of cluster headache patients.⁴ Admitting the diagnosis of probable cluster headache, there was still an atypical symptom that raised concern and prompted further investigation. Typically, this type of headache is accompanied by miosis resulting from sympathetic defect, but during attacks our patient presented mydriasis. For this reason, we completed the investigation with cervical magnetic resonance imaging, which did not demonstrate any structural lesion of the descending sympathetic pathway.

After exclusion of other secondary causes, we considered the diagnosis of probable cluster headache secondary to trauma. Head trauma is a condition that has been associated with cluster headache and some reviews of the literature point up to 16.5% of patients with cluster headache and a history of head injury.^{5,6} An important review published in 2006 by Manzoni *et al*, clearly demonstrated the significant relation between head trauma and cluster headache.⁷ The temporal relationship between headache onset and head injury can be variable, ranging from immediate onset to 30 years after the trauma.⁵ Turkewitz *et al*, reported one case of post-traumatic cluster headache, with clinical symptoms emerging 6 days after the trauma, so with close proximity between head injury and the onset of cluster headache.⁶ There are also reports of symptoms initiated a few weeks after trauma, similar to our case.⁷ However, the nature of this association is still unclear. Two hypotheses have been proposed, head trauma may damage extra or intracranial peripheral or central nervous structures, leading to the development of cluster headache or head injuries may be more frequent in this population because of their lifestyle, which leaves them more exposed to risk.⁷ We hypothesize that this unusual and less studied etiology could also explain some of the uncommon manifestations in our patient, since the pathophysiology of the disease may not be the same as the primary cluster headache.

Cluster headache attacks are frequently associated with autonomic symptoms.¹ It has been extensively demonstrated that parasympathetic activation results in lacrimation, conjunctival injection, and rhinorrhea while sympathetic defect originates miosis and ptosis.^{3,8,9} However, there have been reports of cluster headache associated with mydriasis, as well as other autonomic symp-

toms, like eyelid retraction and hemifacial hyperhidrosis, the known Pourfour du Petit syndrome.¹⁰ Jeremy Nadal *et al*, recently reported a case of a 48-year-old woman with cluster headache and Pourfour du Petit syndrome.¹⁰ There are also similar reports in other trigeminal autonomic cephalalgias, like one case in short-lasting unilateral neuralgiform headache.¹¹ It was proposed that these atypical autonomic symptoms were caused by hyperactivity of the ipsilateral sympathetic pathway.¹⁰ We also found in the literature another report of persistent isolated mydriasis as an early sign of internal carotid artery dissection, in which the possibility of irritative mechanisms of the sympathetic nervous system causing this hyperactivity is reinforced.¹² However, the exact trigger and which factors determine the hyperactivity or hypofunction of the sympathetic pathways in headache is not well established.

This was a challenging case, not only for the rarity of the complete clinical picture but also for its many unusual manifestations. Although our case does not meet the international headache criteria for cluster headache or post-traumatic headache, we consider cluster headache secondary to trauma to be the most likely diagnosis. We reported this case, for two main reasons: the onset of cluster headache after trauma (in an elderly woman with no previous history of headache) and the occurrence of mydriasis instead of miosis as expected. We intend to emphasize that cluster headache is a complex entity, and when there is an unusual manifestation or atypical finding, we should keep in mind possible secondary etiologies. There seems to be a relation between cluster headache and trauma, making it important to explore the previous history of head injuries in our patients. The pathophysiology of the autonomic symptoms in trigeminal autonomic cephalalgias is not yet well established. Cluster headache can rarely present with mydriasis due to sympathetic pathways hyperactivity, resembling Pourfour du Petit syndrome. ■

Apresentações e Prémios/ Presentations and Awards

Apresentação na Reunião da Sociedade Portuguesa de Cefaleias em 2021, sob a forma de comunicação oral.
Atribuição de prémio TEVA - melhor caso clínico.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

PRG, PJ, TR, PE: They had a significant contribution in the elaboration of the document. All authors read the manuscript and approved the submission.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Wei D, Khalil M, Goadsby P. Managing cluster headache. *Pract Neurol*. 2019;19:521–8. doi: 10.1136/practneurol-2018-002124.
2. Burish M. Cluster headache: history, mechanisms, and most importantly treatment options. *Pract Neurol*. 2017; 34-6.
3. Gouveia R, Parreira E, Martins I. Autonomic features in cluster headache. Exploratory factor analysis. *J Headache Pain*. 2005;6:20-3. doi: 10.1007/s10194-005-0146-5.
4. de Coo IF, Wilbrink LA, le GD, Haan J, Ferrari MD. Aura in Cluster Headache: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2018;58:1203-10. doi: 10.1111/head.13344.
5. Carter DM. Cluster headache mimics. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:133-9. doi: 10.1007/s11916-004-0027-7.
6. Turkewitz LJ, Wirth O, Dawson GA, Casaly JS. Cluster headache following head injury: a case report and review of the literature. *Headache*. 1992;32:504-6. doi: 10.1111/j.1526-4610.1992.hed3210504.x.
7. Manzoni GC, Lambru G, Torelli P. Head trauma and cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2006;10:130-6. doi: 10.1007/s11916-006-0024-0.
8. Fanciullacci M, Pietrini U, Gatto G, Bocconi M, Sicuteri F. Latent dysautonomic pupillary lateralization in cluster headache. A pupillometric study. *Cephalalgia*. 1982;2:135-44. doi: 10.1046/j.1468-2982.1982.0203135.x.
9. Drummond PD. Sweating and vascular responses in the face: normal regulation and dysfunction in migraine, cluster headache and harlequin syndrome. *Clin Auton Res*. 1994;4:273-85. doi: 10.1007/BF01827433. Erratum in: *Clin Auton Res* 1995;5:116.
10. Nadal J, Daien V, Audemard D, Jeanjean L. Pourfour du Petit syndrome: a rare association with cluster headache. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35:e15-e16. doi: 10.1097/IOP.0000000000001281.
11. Collongues N, Labouret P, Speeg C, de Seze J. A case of recurrent facial pain associated with a Pourfour du Petit syndrome: a new entity? *Headache*. 2014;54:373-7. doi: 10.1111/head.12137.
12. Sánchez-de la Torre JR, Drake-Pérez M, Casado A, Palacio-Portilla EJ, Revilla M, Vázquez-Higuera JL, et al. Persistent isolated mydriasis as an early sign of internal carotid artery dissection: Pourfour du petit syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;182:70-2. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.04.030
13. Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleias. *Classificação Internacional de Cefaleias*, 3ª edição. Sinapse. 2018; 18 supl 2:1-171.
14. Drummond PD. The site of sympathetic deficit in cluster headache. *Headache*. 1996;36:3-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.1996.3601003.x.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Distal Involvement and Subsarcolemmal Minicore-Like Areas in a Case of *POGLUT1*-Associated MyopathyMiopatia por Mutação no Gene *POGLUT1*: Envolvimento da Musculatura Distal e Áreas *Minicore-Like* Subsarcolémicas

✉ Maria João Malaquias ^{1,*}, Miguel Mendonça Pinto ², Eduarda Pinto ³, Jorge Pinto Basto ⁴, Márcio Cardoso ⁵,

✉ Manuel M Pires ², ✉ Ricardo Taipa ², João Chaves ¹

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

2-Neuropathology Unit / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

3-Neuroradiology Department / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

4-CGC Genetics, Porto, Portugal / CGC Genetics, Porto, Portugal

5-Neurophysiology Department / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/220035/2022>

Abstract

Pathogenic biallelic variants in *POGLUT1* were linked to limb-girdle muscular dystrophy R21 (LGMD R21), a new type of LGMD featuring pelvic and shoulder girdle weakness, variable age of onset, slowly progressive course, and “inside-to-outside” fatty degeneration pattern in muscle magnetic resonance imaging (MRI). We describe a 54-year-old female with an infantile-onset, slowly progressive, pelvic-girdle myopathy, who later, after the age of 50, has developed finger flexors weakness. Muscle MRI revealed advanced fatty degeneration of the deeper thigh muscles, partially sparing the superficial regions (“inside-to-outside” pattern). Muscle biopsy showed pronounced myopathic features and internal structure disorganization, resembling minicore-like areas. Whole exome sequencing analysis identified a pathogenic homozygous variant in *POGLUT1*. By describing minicore-like areas and unique finger flexion involvement, in the absence of proximal upper limbs weakness, our case expands the histological and clinical spectrum of *POGLUT1*-associated myopathies. It further reinforces “inside-to-outside” muscle MRI pattern as a core diagnostic feature.

Resumo

Mutações no *POGLUT1* foram associadas à distrofia muscular das cinturas recessiva 21 (DMC R21), um novo tipo de DMC caracterizada por fraqueza das cinturas escapular e pélvica, idade de início variável, evolução lenta e degeneração lipídica dos músculos profundos da coxa na ressonância magnética (RM) muscular. Apresentamos uma mulher de 54 anos, com miopatia da cintura pélvica, de início infantil, que após os 50 anos, desenvolve fraqueza da flexão dos dedos das mãos. A RM muscular mostrou degeneração lipídica dos músculos profundos da coxa, poupando as regiões superficiais (padrão “inside-to-outside”). A biópsia muscular revelou alterações da estrutura interna, sugerindo áreas *minicore-like*. A sequenciação do exoma identificou uma variante patogénica, em homozigotia, no *POGLUT1*. O presente caso alarga o espetro fenotípico do gene *POGLUT1*, ao descrever estruturas *minicore-like* e o envolvimento dos flexores dos dedos das mãos, na ausência de fraqueza proximal. Adicionalmente, reforça o valor diagnóstico do padrão “inside-to-outside” na RM muscular.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Glucosyltransferases/genetics; Muscular Dystrophies/genetics; Mutation.

Palavras-chave:

Distrofias Musculares/genética; Glucosiltransferases/genética; Mutação.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:

Maria João Malaquias
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
mariajcmalaquias@gmail.com

Recebido / Received: 2022-04-26

Aceite / Accepted: 2022-06-13

Publicado / Published: 2022-06-30

Introduction

POGLUT1 mutations (OMIM* 615618), primarily described in a dominant pure pigmentation disorder named Dowling-Degos disease, were recently linked to a new type of limb-girdle muscular dystrophy (LGMD type R21) (OMIM# 617232), by Servián-Morilla et al (2016, 2020).^{1,2} Fifteen patients have been reported with this phenotype, which includes weakness involving the upper and lower proximal limbs, variable age of onset, and slowly progressive course, occasionally with mild respiratory involvement, but leading invariably to wheelchair confinement. Additionally, a “inside-to-outside” muscle magnetic resonance imaging (MRI) pattern, and alpha-dystroglycan hypoglycosylation in muscle biopsy are depicted as supporting diagnostic features.² Disease-causing variants in *POGLUT1*, encoding the protein O-glycosyltransferase I, lead to disruption of the Notch signaling pathway, involved in the maintenance of muscle-specific adult stem cell homeostasis.¹

POGLUT1-associated myopathies are sparsely described in literature. Our case corroborates some known phenotypic features and add new ones.

Case Report

The 54-year-old female patient, born from healthy consanguineous parents, had normal birth history and psychomotor development. After the age of 10, she began to notice difficulties in climbing stairs, and at 16 years old, she underwent scoliosis correction surgery. Muscle weakness slowly worsened, so that she retired in mid-30s and started using a cane at 45 years. A deltoid muscle biopsy, performed at 49 years revealed mild myopathic features (Fig. 1). At the age of 50, weakness progressed to the hands and the patient was wheelchair-bound most of the time. Moreover, since 51 years old, she complains of tingly and numb feet and hands, and transitory, cold-induced “red spots” have appeared on her thighs. She has a past history of severe childhood-

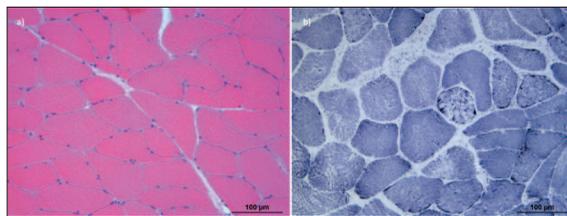


Figure 1. Deltoid muscle biopsy performed at 49 years. a) H&E showing increased variability of fiber diameter and occasional round atrophic fibers, but conserved myofibrillar internal structure. 2) Rare fibers with disorganization of NADH enzymatic activity with lobular and trabecular appearance.

onset myopia. First neurologic examination at 53 years included scoliosis, severe pelvic-girdle weakness (MRC score of 2/5), reduced strength in fingers flexion, at distal interphalangeal joints (MRC score of 4/5), with finger extensors and intrinsic hand muscles relatively spared, and dysesthesia to pinprick sensation in stocking-and-glove distribution. Proximal upper limbs (UL) weakness (including deltoid weakness), foot dorsiflexor weakness, scapular winging, joint contractures, *pes cavus*, arched palate, and facial or bulbar muscle weakness were not noticed. General examination revealed areas of livedo reticularis in the lower limbs (LL) and Raynaud’s phenomenon. Serum creatine kinase level was within normal range (167 U/L), and further laboratorial investigation, including autoimmune/paraneoplastic, metabolic and infectious workup, was all negative or normal. Cardiac examination revealed moderate to severe aortic regurgitation, excluding structural cardiopathy and arrhythmia. Electromyography showed myopathic pattern (small polyphasic potentials, without abnormal spontaneous activity) in quadriceps, iliopsoas and flexor pollicis longus (FPL), but not in the extensor digitorum and interossei hand muscles, or in the proximal UL and distal LL muscles. Nerve conduction studies (NCS) were normal. No white matter abnormalities were seen on brain MRI. Muscle MRI of LL (Fig. 2) showed

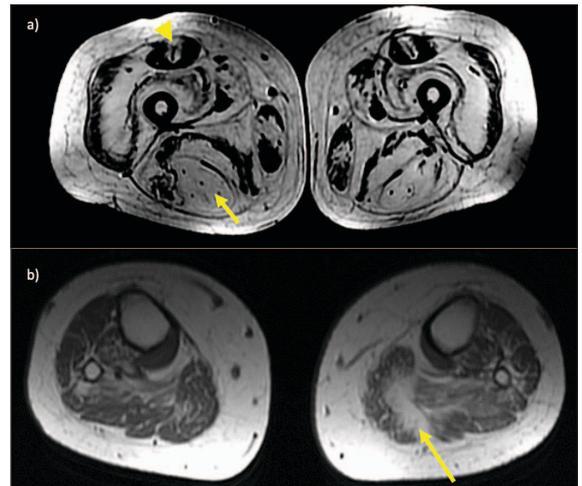


Figure 2. Muscle MRI of lower limbs performed at 54 years old. a) Axial T1-weighted images show severe fatty degeneration of all hip and thigh muscles. In the thigh muscles, a pattern of degeneration “from inside to outside” can be depicted, with the deeper areas of the muscles more affected than the superficial ones (except rectus femoris, where fatty infiltration is more prominent at central regions, arrowhead); semitendinosus is diffusely involved (arrow). b) The leg muscles are less severely affected than the hip and thigh muscles. At the calf level, the pattern of fatty degeneration “from inside to outside” is seen in the gastrocnemius on the left (arrow).

advanced fatty degeneration of the anterior and posterior compartments of the thigh muscles, partially sparing the superficial regions (“inside-to-outside” pattern) (Fig. 2.a). The fatty replacement in the leg muscles was asymmetrical and less severe than the thigh muscles (Fig. 2.b). A subsequent quadriceps muscle biopsy (Fig. 3) showed more pronounced myopathic features with round atrophic fibers and focal areas of endomysial fibrosis (Fig. 3.a). Histochemical studies revealed numerous fibers with multiple small subsarcolemmal areas with NADH and SDH activity reduction, resembling minicore-like areas (Fig. 3.b). Other less frequent patterns of internal structure disorganization were also found, either central core-like areas or lobulated fibers (Fig. 3.c), but no true core/minicore areas were demonstrated on ultrastructural studies. These findings were inapparent in ATPase staining (Fig. 3.d). Alpha-dystroglycan staining was not performed. Whole exome sequencing analysis identified a homozygous variant in *POGLUT1* (NM_152305.3:c.292C>T p.(Arg98Trp)), previously reported to cause LGMD R21 in three patients of a Bulgarian family.²

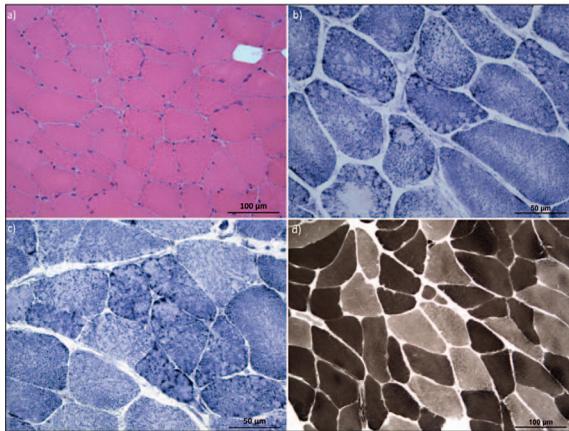


Figure 3. Quadriceps muscle biopsy performed at 54 years old. a) H&E stain showing scattered atrophic fibers, mild and focal endomysial fibrosis and multiple small circular areas of myofibrillar disorganization. b) Multiple fibers exhibiting subsarcolemmal round areas of NADH enzymatic activity reduction (minicore-like areas) and other showing irregular central or eccentric larger core-like areas. c) NADH revealing areas with lobulated fibers. d) Minicore-like structures were inapparent at ATPase 4,35 stain. No fiber type predominance is observed.

Discussion

In our patient, finger flexors were the most prominent affected UL muscles, which is phenotypically different from the typical limb-girdle myopathy (LGM) previously described in *POGLUT1* patients by Servián-Morilla *et al.*² In their serie of patients, distal UL weakness was noticed in one case, associated with severe proximal UL

weakness, and the only patient without shoulder-girdle myopathy had a short disease duration,² contrasting to the long-standing course of our patient. LGMs can involve distal muscles, frequently the foot dorsiflexor and finger extensor muscles, at onset or more often during the disease course. Finger flexor involvement (in the absence of finger extensors and intrinsic hand muscles weakness) is rarer and usually associated with sporadic inclusion-body myositis. However, finger flexor weakness can also be found in some cases of genetic myopathies caused by *ACTA1*, *CRYAB*, *DMD*, *DYSF*, *FLNC*, *GAA*, *GNE*, *HNRNPDL*, *LAMA2*, *MYH7*, and *VCP* mutations.³ We now add *POGLUT1* mutations to this list. It is also noteworthy in needle EMG of the present case, the FLP showed myopathic changes, and the intrinsic hand muscles were preserved, and therefore the finger flexor weakness is not due to associated neuropathy. Furthermore, variants of uncertain significance (VOUS) in genes associated with classical distal myopathies,⁴ which could possibly partially contribute to the phenotype, were not found in WES.

Concerning the sensory involvement, the patient presented both positive (paresthesia, dysesthesia) and negative (numbness) clinical signs and the NCS did not identify large nerve fiber involvement. Although further tests were not performed (somatic and autonomic functional tests or quantification of intraepidermal nerve fiber density), we suspect of small fibers neuropathy, for which main acquired (autoimmune, metabolic, infectious and toxic) and genetic (no variants with possible association were found in WES) etiologies were excluded. The cutaneous manifestations observed in our patient comprised Raynaud’s phenomenon and livedo reticularis, and thus were distinct from the pigmentation dermatosis of Dowling-Degos disease. While it is well recognized that Raynaud’s syndrome and livedo reticularis in a middle-age woman can have an idiopathic nature, one can question if this, as well as the other comorbidities presented (valvulopathy, myopia and small fibers neuropathy) are due to *POGLUT1* deficiency in other tissues, as the Notch signaling pathway was associated with other organs homeostasis, such as the heart, skin, vasculature and nerves.⁵ In this regard, it is also important to underline that, despite the presence of scoliosis, aortic regurgitation and severe myopia, other Marfan syndrome features were absent in our patient, and WES analysis was negative for VOUS in the *FBNI* gene.

Both muscle biopsies showed morphological changes similar to the literature descriptions, regarding mild myopathic features in unaffected muscles such as the

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Atypical Parkinsonism Presenting with Isolated Gaze Palsy

Parkinsonismo Atípico com Apresentação Oculomotora Isolada

 Inês Carvalho ^{1,*},  André Filipe Jorge ¹,  João Lemos ¹,  Fradique Moreira ¹
1-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/220019/2022>

We present the case of a 64-year-old male with a 7-year history of slow vertical saccades and eyelid opening apraxia. Two years later, he developed mild relatively symmetrical akinetic-rigid parkinsonism unresponsive to levodopa, without motor fluctuations or dyskinesias. A steady dose of levodopa was nevertheless maintained for the last 5 years without notorious worsening of parkinsonism. In the last two years, mild postural instability became evident. His family also noticed recent behavioural changes without major cognitive impairment. He remained independent for daily activities.

Current exam showed hypomimia, apraxia of eyelid opening and reduced blink rate. Ocular fixation demonstrated frequent square wave jerks, vertical saccades were slow and hypometric and there was partial upgaze restriction superseded with doll's eyes maneuver. Mild rigidity and bradykinesia, without resting tremor was present. His gait had mildly narrow base with shortened stride and bilateral decreased arm swing. Arising from chair was possible without assistance. The patient took 3 steps back on the pull test but recovered unaided. He scored 24/30 on the Montreal Cognitive Assessment (4-year education). Video-oculography confirmed the bedside findings (**Video 1**).

Brain magnetic resonance imaging (MRI) (1.5 T) revealed the hummingbird sign (i.e., flattening outline of the superior aspect of the midbrain), midbrain atrophy with reduced midbrain to pons area ratio on the midline sagittal plane to approximately 0.14 (normal



Video 1. Eye movement evaluation (part 1): Ocular fixation is unstable, showing frequent square wave jerks. While horizontal saccades are relatively well preserved, vertical saccades are extremely slow and hypometric, more so for downward saccades. Apraxia of eyelid opening is evident. **Evaluation of parkinsonism** (part 2): Mild and relatively symmetrical bradykinesia without resting tremor throughout the evaluation. Evaluation of gait and postural reflexes (part 3): Gait consists of a mildly narrow base with shortened strides and bilateral decreased arm swing. Chair-raise is slightly slower than normal but possible without assistance. The patient recovers unaided from the retropulsion test.

approximately 0.24) (**Fig. 1A**) and “Mickey mouse” appearance with reduction of the anteroposterior midline midbrain diameter, at the level of the superior colliculi on axial imaging (from interpeduncular fossa to the intercollicular groove: 11.4 mm) (**Fig. 1B**). Dopamine transporter availability evaluation with

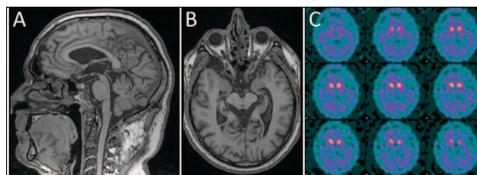


Figure 1. Brain MRI shows hummingbird sign and reduced midbrain to pons area ratio on the midline sagittal plane (Fig. 1A) and “Mickey mouse” appearance with reduction of the anteroposterior midline midbrain diameter at the level of the superior colliculi on axial imaging (Fig. 1B). DaTSCAN shows marked decreased in dopamine transporter availability in the putamen, bilaterally (Fig. 1C).

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Apraxias;
Parkinsonian Disorders;
Supranuclear Palsy;/diagnosis;
Progressive.

Palavras-chave:

Apraxias;
Paralisia Supranuclear
Progressiva/diagnóstico;
Perturbações Parkinsonianas.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Inês Carvalho
Praceta Prof. Mota Pinto,
3004-561 Coimbra, Portugal
inesvideiradecarvalho@gmail.com

Recebido / Received: 2022-03-11
Aceite / Accepted: 2022-04-30
Publicado / Published: 2022-06-30

deltoid muscle, and more severe myopathic or even dystrophic characteristics in weakened muscles such as the quadriceps.^{1,2} Furthermore, we observed additional internal structure changes, the most distinguished being the subsarcolemmal minicore-like areas. Nevertheless, true minicores could not be documented on ultrastructural studies. In fact, multi-minicore myopathies are clinical and genetically heterogeneous disorders whose severity and congenital onset differs from our patient's course.⁶ Although a similar histoenzymatic pattern has recently been described in *ACTN2*-related myopathy,⁷ no VOUS were found in this or any multi-minicore myopathies genes.⁶ Irregular core-like areas and lobulated fibers, such as observed in this patient, are unspecific and can be observed across the muscle dystrophies spectrum, with the latter having already been reported in *POGLUT1*-associated myopathies.^{1,2}

Proximal LL MRI findings described here resemble the cases previously reported.^{1,2} Notably, our patient exhibit an unusual asymmetrical involvement of the gastrocnemius.

In summary, this report highlights a patient with a pathogenic *POGLUT1* mutation as the cause of an infantile-onset LGM, with later developmental of unique finger flexion involvement, in the absence of proximal UL weakness, and minicore-like structures in muscle biopsy. Our study expands the clinical and histological spectrum of *POGLUT1*-associated myopathies and further reinforces "inside-to-outside" muscle MRI pattern as a core diagnostic feature, even in advanced stages. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MJM and MMP: Conception, organization, design, execution, writing of the first draft and final approval.

EP: Design, execution, review and final approval.

JPB, MC and MMP: Execution, review and final approval.

RT and JC: Conception, organization, review and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Servián-Morilla E, Takeuchi H, Lee TV, Clarimon J, Mavillard F, Area-Gómez E, et al. A *POGLUT1* mutation causes a muscular dystrophy with reduced Notch signaling and satellite cell loss. *EMBO Mol Med*. 2016;8:1289-309. doi:10.15252/emmm.201505815
2. Servián-Morilla E, Cabrera-Serrano M, Johnson K, Pandey A, Ito A, Rivas E, et al. *POGLUT1* biallelic mutations cause myopathy with reduced satellite cells, -dystroglycan glycosylation and a distinctive radiological pattern. *Acta Neuropathol*. 2020;139:565-82. doi:10.1007/s00401-019-02117-6
3. Nicolau S, Liewluck T, Milone M. Myopathies with finger flexor weakness: Not only inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2020;62:445-54. doi: 10.1002/mus.26914
4. Milone M, Liewluck T. The unfolding spectrum of inherited distal myopathies. *Muscle Nerve*. 2019;59:283-94. doi: 10.1002/mus.26332
5. Siebel C, Lendahl U. Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *Physiol Rev*. 2017;97:1235-94. doi:10.1152/physrev.00005.2017
6. Ogasawara M, Nishino I. A review of core myopathy: central core disease, multiminicore disease, dusty core disease, and core-rod myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2021;31:968-77. doi: 10.1016/j.nmd.2021.08.015
7. Lornage X, Romero NB, Grosogeat CA, Malfatti E, Donkervoort S, Marchetti MM, et al. *ACTN2* mutations cause "Multiple structured Core Disease" (MsCD). *Acta Neuropathol*. 2019;137:501-19. doi: 10.1007/s00401-019-01963-8

123I-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane (FP-CIT) dopamine transporter SPECT (DaTSCAN) showed marked bilateral putaminal hypometabolism (**Fig. 1C**).

Eye lid apraxia, present from the beginning and aggravated over time, remained the most incapacitating symptom in patient's life. He was already submitted to blepharoplasty 6 years ago without significant improvement and was recently started on botulinum toxin type A, with some benefit.

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a clinical syndrome characterized by parkinsonism, supranuclear gaze palsy and postural instability.¹ Its clinical presentation is heterogeneous,² probably reflecting the uneven affection of different brain regions.³ The diagnostic criteria are complex and classify patients according to the predominant clinical features during the first two years of the disease. There are several subtypes, including forms with predominantly oculomotor onset.^{4,5} While our patient's symptoms are compatible with the diagnosis of probable PSP, the initial phenotype, examination and clinical course are atypical for the classic presentation of PSP (PSP–Richardson syndrome). Onset with and predominance of oculomotor dysfunction after a 7-year evolution suggests the presence of a PSP subtype with initial predominance of ocular motor dysfunction (PSP-OM). Indeed, PSP-OM can have a more benign course with a significantly lower 5-year mortality rate.⁵

Our patient's MRI revealed several typical signs of PSP. New data regarding specific MRI features in PSP subtypes have been recently published. However, there is no characteristic imaging data concerning PSP-OM subtype.⁶ MRI may be useful in the future pointing towards a PSP subtype.

While being a clear representation of PSP heterogeneity, this case shows that the careful determination of the PSP subtype in an individual patient might carry relevant implications for the prognosis and it is essential to offer a tailored prognosis to our patients and families.² ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CI: Conception, writing and final approval.

AJ: Conception, writing and final approval.

JL: Critical review with intellectual contribution; and final approval.

FM: Conception, writing critical review and final approval.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

- Greene P. Progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and multiple system atrophy. *Continuum*. 2019;25:919-35. doi: 10.1212/CON.0000000000000751
- Mahale RR, Krishnan S, Divya KP, Jisha VT, Kishore A. Subtypes of PSP and prognosis: A retrospective analysis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24:56-62. doi: 10.4103/aian.AIAN_611_20.
- Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:394-400. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833be924.
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32:853-64. doi: 10.1002/mds.26987.
- Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*. 2014;29:1758-66. doi: 10.1002/mds.26054.
- Krzosek P, Madetko N, Migda A, Migda B, Jagu D, Alster P. Differential Diagnosis of Rare Subtypes of Progressive Supranuclear Palsy and PSP-Like Syndromes—Infrequent Manifestations of the Most Common Form of Atypical Parkinsonism. *Front Aging Neurosci*. 2022;14: :804385. doi: 10.3389/fnagi.2022.804385.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Let the Fibers Guide You: DTI in ARSACS

Deixa as Fibras Guiarem-te: DTI na ARSACS

 José Sá Silva ^{1,*},  Miguel Mendonça Pinto ²,  Catarina Mendes Pinto ¹

1-Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/210083/2022>

A 35-year-old Portuguese woman with a history of parental consanguinity, but no family history of neuropathy, was followed from the age of 9 years for a demyelinating peripheral neuropathy. Initial nerve conduction studies and electromyography revealed slowed conduction velocity and low amplitude motor and sensory responses, especially in lower extremities. With disease progression, Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease was suspected and a next generation sequencing (NGS) based gene panel test for CMT type 4 was used (*EGR2*, *FGD4*, *FIG4*, *GDAPI*, *HKI*, *MTMR2*, *NDRG1*, *PRX*, *SBF1*, *SBF2* and *SH3TC2*) – although no abnormal variant was identified, CMT remained as the suspected diagnosis.

The clinical picture was initially dominated by distal motor weakness, predominantly of the lower limbs. Over the course of several years it progressed to include cerebellar upper-limb ataxia with oculomotor disturbances and dysarthria, lower-limb spasticity, distal muscle atrophy and weakness, absent reflexes, and impaired proprioception – these were all findings characteristic of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS).¹ There was no cognitive impairment. It was the onset of cerebellar findings that raised suspicion of a missed diagnosis and prompted a NGS gene panel test for hereditary neuropathies, which uncovered a homozygous pathogenic variant of SACS, a gene located on chromosome 13q which encodes the sascin protein.² Further investigation with magnetic resonance imaging

(MRI) revealed typical imaging findings – atrophy of superior vermis, a bulky pons with bilateral, parallel, paramedian, linear hypointensities in T2 weighted-images and linear T2-hyperintensities surrounding the lateral thalami (Fig. 1). DTI further confirmed the diagnosis, revealing bulky transverse pontine fibers (red in Fig. 1) and a thin cortico-spinal tract (blue in Fig. 1).

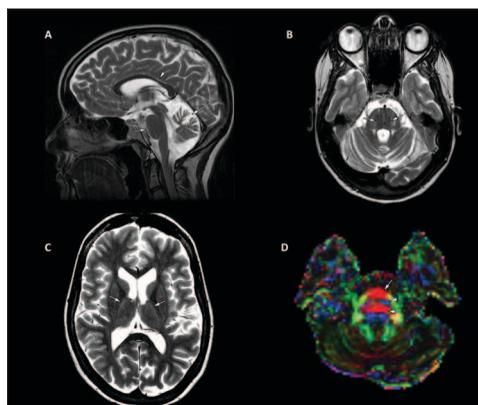


Figure 1. MRI revealed atrophy of the superior cerebellar vermis (A, long-arrow), a bulky pons (A, short-arrow) with paramedian T2-hypointensity (B), thinning of corpus callosum posterior midbody (A, arrowhead) and linear T2-hyperintensity around the thalami (C). DTI showed over-represented transverse pontine fibers (D, arrow, in red) displacing the abnormally small cortico-spinal tract (D, arrowhead, in blue).

Although the classical findings in ARSACS are well described on conventional MRI,³ findings in advanced MRI techniques, specifically in diffusion tensor imaging (DTI), are not so well established. Nevertheless, DTI has been increasingly pointed as a very specific technique to diagnose ARSACS patients, with very distinct

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 2, abril-junho 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 22, Number 2, April-June 2022. Electronic version in www.sinapse.pt

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

Keywords:

Muscle Spasticity; Spinocerebellar Ataxias.

Palavras-chave:

Ataxias Espinocerebelares; Espasticidade Muscular.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

José Sá Silva
Serviço de Neurorradiologia,
Centro Hospitalar Universitário
do Porto
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
jose.msas.silva@gmail.com

Recebido / Received: 2021-12-20

Aceite / Accepted: 2022-05-07

Publicado / Published: 2022-06-30

tive features.⁴ These features include a relative excess of transverse pontine fibers (which appear thickened) and small cortico-spinal tracts.⁴ The combination of classical findings in conventional MRI might be relatively specific of ARSACS, but those findings can be variably present and more or less evident,³ making DTI a useful confirmatory tool when conventional MRI is uncertain.

Clinically, ARSACS can have different phenotypes and the clinical presentation can take years to be fully expressed, which leads to underdiagnosis of ARSACS. This case highlights the possible misleading presenting phenotype of pure neuropathy, in particular resembling Charcot-Marie-Tooth disease,¹ emphasizing the need for sensitive diagnostic tools. Although not widely used, DTI can be a very good, non-invasive, and highly specific tool to diagnose this disease. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

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

MMP: Data interpretation and critical review.

CMP: Writing of the manuscript and critical review.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Synofzik M, Soehn AS, Gburek-Augustat J, Schicks J, Karle KN, Schüle R, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix Saguenay (ARSACS): expanding the genetic, clinical and imaging spectrum. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:41. doi: 10.1186/1750-1172-8-41.
2. Vermeer S, van de Warrenburg BP, Kamsteeg EJ, Brais B, Synofzik M. ARSACS. 2003 Dec 9 [Updated 2020 Jan 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2022. [accessed Oct 2021] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1255/>
3. Prodi E, Grisoli M, Panzeri M, Minati L, Fattori F, Erbetta A, et al. Supratentorial and pontine MRI abnormalities characterize recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. A comprehensive study of an Italian series. *Eur J Neurol.* 2013;20:138-46. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03815.x.
4. Oguz KK, Haliloglu G, Temucin C, Gocmen R, Has AC, Dörschner K, et al. Assessment of whole-brain white matter by DTI in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1952-7. doi: 10.3174/ajnr.A3488.

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

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

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

Copyright

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

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

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

Auto-Arquivo

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

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

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

Privacidade e Consentimento Informado

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

Permissões

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

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

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

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

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

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

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

Resultados de ensaios clínicos

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

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

Registo de ensaios clínicos

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

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

Disponibilização dos dados

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

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

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

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

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

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

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

Submissão dos Trabalhos

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

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

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

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

Submissão do Manuscrito

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

Contacto

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

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

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

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

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

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

d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;

e) Imagens em Neurologia;

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

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

h) Perspectivas;

i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

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

II. Autores e afiliações

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

III. Financiamento

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

IV. Autor Correspondente

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

V. Resumo e Keywords

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

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

VI. Resumo Estruturado

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

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

Prémios e Apresentações prévias

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

Texto

Artigos Originais

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

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

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

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

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusion

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

Artigos de Revisão Narrativa

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

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

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

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

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

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

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

Caso Clínico

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

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

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

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

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

Editoriais

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

Cartas ao Editor

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

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

Imagens em Neurologia

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

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

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

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

Perspectiva

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

Guidelines

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

Referências**1. Citação no texto**

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

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

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

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

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

II. Formato

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

III. Estilo de referência

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

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

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

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

- Com mais de 6 autores

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

Referência de livro:

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

Referência de capítulo de livro:

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

Referências Web:

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

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

Notas de Rodapé

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

Agradecimentos (facultativo)

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

Abreviaturas

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

Unidades de Medida

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

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

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

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

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

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

Tabelas e Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

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

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

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

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

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

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

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

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

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

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

Ficheiros Multimédia

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

Anexos/ Apêndices

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

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

Estilo

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

Última revisão 11 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

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

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

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

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

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

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

Liberdade Editorial

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

Visão Geral

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

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

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

Orientação para Apresentação de Estudos

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

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

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

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

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

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

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

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

Crítérios de Autoria e Formulário de Autoria

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

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

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

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

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

Autores são aqueles que:

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

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

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

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

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

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

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

Papel do Autor Correspondente

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

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

Consentimento dos Doentes

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

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

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

Submissão e Publicação Duplicadas

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

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

Política de Plágio

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

Publicação Fast-Track

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

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

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

Revisão por Pares

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

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

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

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

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

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

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

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

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

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

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

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

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

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

Custos de Publicação

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

Provas Tipográficas

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

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

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

Erratas

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

Retratações

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

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

Patrocínios

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

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

Última revisão: Junho 2019

Órgão oficial de:

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

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

Aims and Scope / Editorial Policy

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

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)

EMBASE.com (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexrmp.com