

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Diagnóstico de Esclerose Múltipla em Adolescentes Segundo os Critérios de McDonald de 2017: Dois Casos Clínicos**Multiple Sclerosis Diagnosis in Adolescents by 2017 McDonald Criteria: Two Case Reports**

 Daniela Araújo ^{1,*},  Ângela Pereira ¹,  Sofia A. Martins ³, Ricardo Maré ³,  João Cerqueira ³, Susana Carvalho ¹

1-Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal

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

3-Consulta de Neuroimunologia, Serviço de Neurologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210059/2022>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 3, julho-setembro 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 22, Number 3, July-September 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:

Adolescente;
Esclerose Múltipla/diagnóstico;
Esclerose Múltipla/diagnóstico por imagem.

Keywords:

Adolescent;
Multiple Sclerosis/diagnosis;
Multiple Sclerosis/diagnostic imaging.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Daniela Araújo
Sete Fontes - São Victor,
4710-243 Braga, Portugal
da.nielamatos@hotmail.com

Recebido / Received: 2021-09-20

Acite / Accepted: 2022-01-18

Publicado / Published: 2022-10-20

Resumo

Apesar do diagnóstico de esclerose múltipla (EM) ser geralmente realizado em idade adulta, a apresentação ocorre antes dos 18 anos em até 10% dos indivíduos. Desde a revisão de 2010 dos critérios de McDonald, que estes podem ser aplicados no diagnóstico de EM em adolescentes. Apresentamos dois casos de diagnóstico nesta faixa etária: o primeiro de uma adolescente com antecedentes familiares de EM com apresentação de nevrite ótica retrobulbar à direita e lesões da substância branca periventriculares e infratentoriais; e o segundo de um adolescente com uma apresentação sugestiva de mielite aguda transversa, com nível sensitivo em D10, e múltiplas lesões inflamatórias cerebrais e medulares. A pesquisa de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano foi positiva em ambos. Ambos cumpriam os critérios de McDonald de 2017 para diagnóstico de EM. O diagnóstico de EM em idade pediátrica é complexo, necessitando de um alto grau de suspeição. A ponderação de outros diagnósticos, especialmente outras doenças cerebrais de natureza inflamatória, é imprescindível.

Abstract

Although multiple sclerosis' (MS) diagnosis is usually made in adulthood, clinical presentation before the age of 18 occurs in up to 10% of the individuals. McDonald's criteria applicability in diagnosing MS in adolescents is already established with the 2010 revision. The first clinical case we present is an adolescent with a family history of MS and a right retrobulbar optic neuritis' presentation. Magnetic resonance imaging revealed periventricular and infratentorial lesions white matter lesions. The second case describes an adolescent with a suggestive presentation of acute transverse myelitis, with a sensitive level in D10 and multiple brain and spinal inflammatory lesions. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands were present in both patients. Both met the 2017 McDonald criteria for MS diagnosis.

MS diagnosis is particularly difficult in children and adolescents. A high degree of suspicion is needed. Differential diagnosis with other cerebral inflammatory disorders must be considered.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória auto-imune crônica, que afeta o sistema nervoso central (SNC).^{1,2} Apesar do diagnóstico ser geralmente realizado na idade adulta, os sintomas surgem antes dos 18 anos em até cerca de 10% dos indivíduos.^{1,3,4}

A aplicabilidade dos critérios de McDonald no diagnóstico de EM em crianças com idade igual ou superior a 11 anos já se encontra estabelecida desde a sua revisão em 2010.⁵ Na revisão de 2017, as lesões sintomáticas foram incluídas para demonstrar disseminação no tempo (DT) e no espaço (DE), assim como a síntese intratecal de bandas oligoclonais (BOCs) passou a representar um critério para DT e as lesões corticais um critério para DE.⁶ Na presença de uma síndrome clínica isolada (CIS) típica, que cumpra critérios clínicos ou imagiológicos para DE, e na ausência de uma melhor explicação para a apresentação clínica e na ausência de alterações atípicas do líquido cefalorraquidiano (LCR), a presença de BOCS no LCR permite o diagnóstico de EM mesmo não estando presentes alterações na ressonância magnética (RM) sugestivas de DT e antes da ocorrência de um segundo evento de EM.⁶

Um critério fundamental para o diagnóstico de EM é a exclusão de outras patologias capazes de justificar um evento desmielinizante do SNC, entre as quais se destacam as doenças do espectro da neuromielite óptica (DENMO) e a síndrome anti-MOG, patologias estas que contraindicam a maioria das terapêuticas utilizadas na EM.⁶ Neste sentido, e na presença de um evento clínico sugestivo, deve ser realizada a pesquisa de anticorpos anti-aquaporina 4 (AQP4) e anticorpos contra a glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (MOG), particularmente na população pediátrica, onde a consideração destes diagnósticos diferenciais é imprescindível.⁶

Pela importância do diagnóstico precoce e da aplicabilidade dos critérios de diagnóstico de EM mesmo em crianças, reportamos duas apresentações clínicas distintas de EM em adolescentes.

Casos Clínicos

Caso 1

Adolescente do sexo feminino, 15 anos, sem antecedentes pessoais de relevo à exceção de excesso de peso, sob contraceptivo oral. Dos antecedentes familiares, a destacar um tio materno com EM, avó materna com antecedentes de enxaqueca e uma irmã com cefaleias de tensão.

Observada no Serviço de Urgência (SU) por cefaleias frontais intermitentes, com cerca de 1 mês de evolução e noção de agravamento na semana prévia. Estas eram mais intensas à direita e no período matinal. Associadamente referia visão enevoada à direita, com dor ocular ipsilateral agravada com o movimento e fotofobia. Negava febre, náuseas, vômitos ou outra sintomatologia acompanhante. Ao exame objetivo foi notado nistagmo horizontal bilateral esgotável nos extremos do olhar, sem outras alterações. Foi observada por Oftalmologia com objetivação de acuidade visual preservada, ausência de alterações do fundo ocular e reflexos pupilares normais. Realizou ainda tomografia de coerência óptica (OCT) que não revelou alterações.

Realizou estudo analítico com hemograma, bioquímica geral e proteína C reativa, que não tinham alterações. O restante estudo efetuado encontra-se descrito na **Tabela 1**. Realizou ainda tomografia computadorizada (TC) cerebral que não revelou alterações.

Pela possibilidade de se tratar de nevrite retrobulbar direita, foi decidida a realização de RM cerebral (**Fig. 1**) que demonstrou lesões hiperintensas em T2 a envolverem a substância branca periventricular posterior esquerda

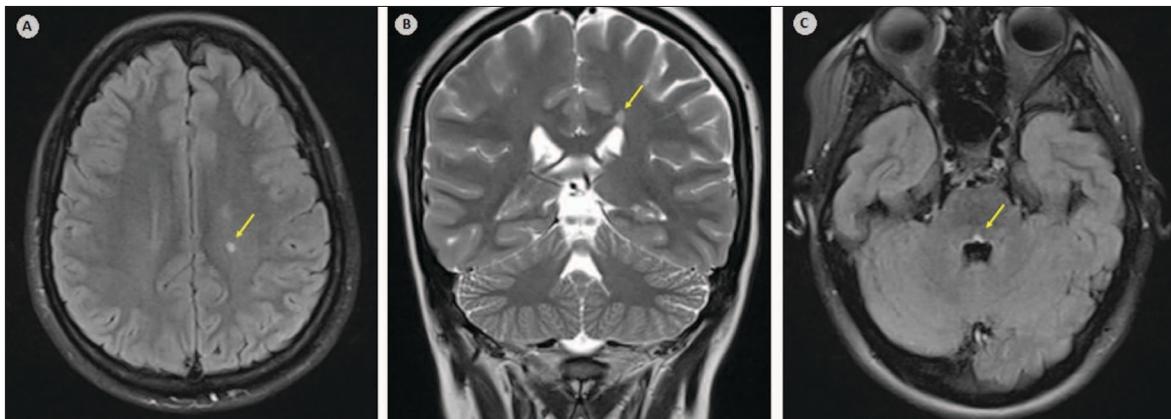


Figura 1. Achados da ressonância magnética (RM) cerebral do caso 1

Lesão na substância branca periventricular posterior esquerda (A – corte transversal em FLAIR; B – corte coronal em T2) e lesão na região intercolicular protuberancial (C - corte transversal em FLAIR).

Tabela 1. Exames complementares de diagnóstico realizados.

Exames complementares de diagnóstico	Caso 1	Caso 2
Velocidade de sedimentação (mm/h)	25	
Estudo imunológico		
IgA, IgM e IgG	Sem alterações	
C3, C4 e CH50	Sem alterações	Sem alterações
Anti-ds-DNA, ANA, ANCA	Negativo	Negativo
Serologias infecciosas		
Anticorpos anti-CMV	Negativo*	
Anticorpos anti-EBV	Contacto prévio**	Negativo*
Anticorpos anti-parvovírus	Contacto prévio**	
Anti-corpos anti-herpes I	Contacto prévio**	Negativo*
Anticorpos anti-herpes II	Negativo*	Negativo*
Anticorpos anti-borrelia	Negativo*	Negativo*
Anticorpos anti-rickettsias		Negativo*
VDRL		Não reativo
VHA, VHB, VIH		Negativo
LCR		
Glicose (mg/dL)	64	71
Proteínas (mg/dL)	0,17	0,32
Eritrócitos (/ul)	1	405
Células (/ul)	1	13 (90% linfócitos)
Microbiológico	Negativo	Negativo
- Pesquisa de bactérias (<i>E. coli</i> , <i>haemophilus influenzae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Negativo	Negativo
- Pesquisa de vírus (citomegalovírus, enterovírus, herpes simplex 1 e 2, herpesvírus humano 6, parechovírus, varicela zoster)	Negativo	Negativo
- Pesquisa de <i>Cryptococcus neoformans/gatti</i>	Negativo	Negativo
- Pesquisa de micobactérias (exame direto e cultural)		Negativo
- Pesquisa de bandas oligoclonais	Positiva	Positiva
Anticorpos anti-AQP4		Negativos
Anticorpos anti-MOG		Negativos

* IgM e IgG negativos; ** IgM negativo e IgG positivo

querda (**Fig. 1 - A e 1 - B**), ambos os cornos occipitais, o pedúnculo cerebeloso inferior direito e a região inter-colicular protuberancial (**Fig. 1 - C**), esta última com captação de contraste após administração de gadolínio. O LCR tinha uma pressão de abertura normal. A contagem celular e a análise bioquímica não tinham alterações

e os exames direto e cultural foram negativos (**Tabela 1**). Foi detetada produção intratecal de BOCs.

Realizou corticoterapia endovenosa (metilprednisolona na dose de 1 g/dia) durante 5 dias, com resolução completa dos sintomas. Foi orientada para consulta externa de Neurologia, tendo iniciado terapêutica modificadora

da doença com fumarato de dimetilo inicialmente na dose de 120 mg 2 vezes por dia e, posteriormente após 2 semanas, de 240 mg 2 vezes por dia. Durante o período de seguimento de cerca de 18 meses, não teve novos surtos. Realizou RM cerebral 12 meses após o evento inicial com manutenção das lesões encontradas, sem captação de contraste, e sem novas lesões descritas.

Caso 2

Adolescente do sexo masculino, com 16 anos de idade. Sem antecedentes familiares de relevo. Cerca de 2 anos antes tinha sido observado em regime de SU e posteriormente em consulta de Neurologia por episódio de cefaleia frontal com 10 dias de evolução, associada a despertares noturnos e vômitos. Não foram objetivadas alterações ao exame neurológico e oftalmológico. Realizou TC com administração de contraste endovenoso que não revelou alterações e RM cerebral que demonstrou um pequeno número de focos inespecíficos de hipersinal da substância branca em T2 e FLAIR. Por melhoria espontânea, não foi realizada punção lombar.

Foi trazido ao SU por sensação de parestesias e diminuição da sensibilidade nos pés com início no dia anterior e progressão em algumas horas até à linha do umbigo, acompanhando-se de diminuição da sensibilidade ao urinar e defecar. Negava outros sintomas acompanhantes, qualquer tipo de trauma ou sintomatologia prévia sugestiva de lesões neurológicas focais. Ao exame objetivo foi identificado um nível sensitivo bilateral em D10 com hipostesia álgica e tátil, com propriocepção preservada. O restante exame objetivo, incluindo os reflexos osteotendinosos, era normal.

Na hipótese de se tratar de uma lesão medular, foi realizada RM (1,5 Tesla) das regiões dorsal e lombar e ambas não demonstraram alterações. Foi ainda realizado estudo analítico e punção lombar, cujos resultados são apresentados na **Tabela 1**.

Após realização de 5 dias de corticoterapia endovenosa com metilprednisolona 1 g/dia, com ligeira melhoria sintomática, foi realizado novo estudo imagiológico (RM 1,5 Tesla) do neuro-eixo que revelou múltiplas lesões focais (**Fig. 2**), com hipersinal nas sequências TR longo, en-

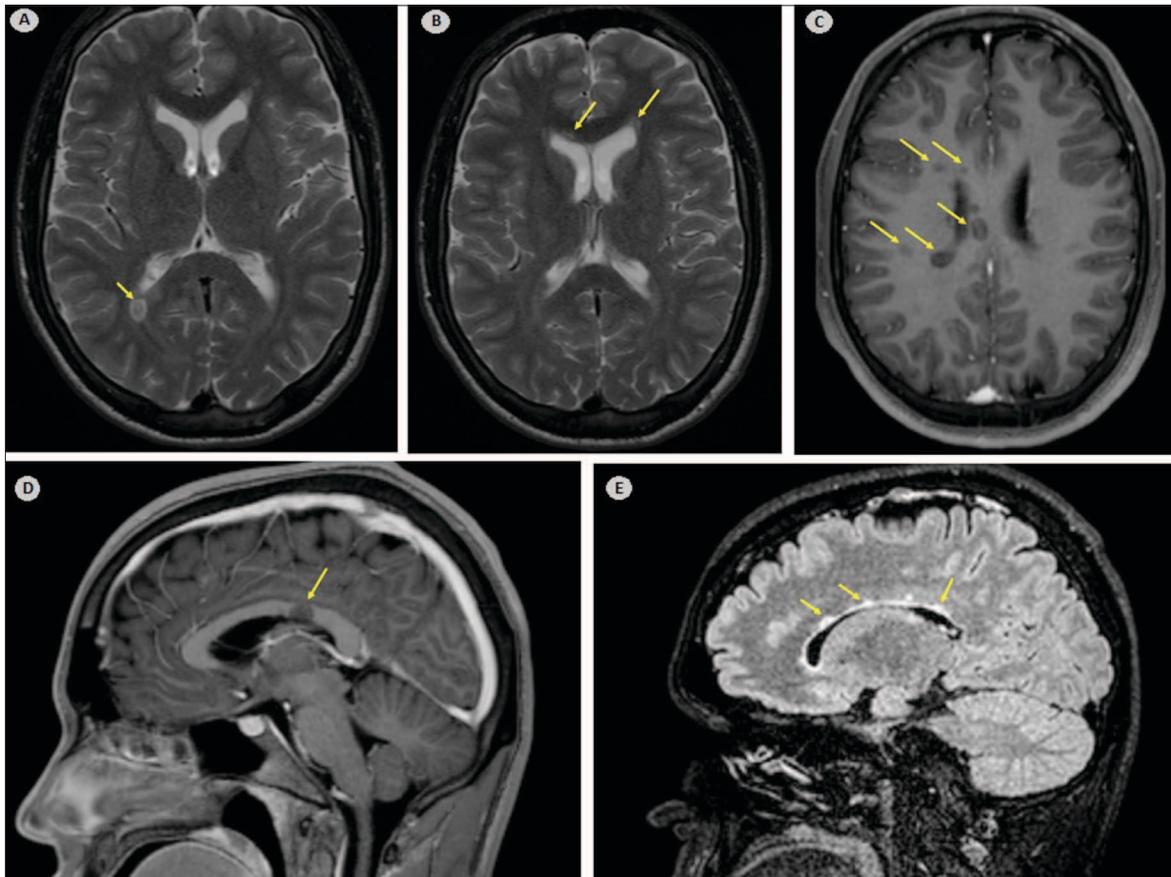


Figura 2. Achados da RM cerebral do caso 2.

A (corte transversal em T2) e C (corte transversal em T1) – lesões na substância branca periventricular ; B (corte transversal em T2) – lesões na cápsula interna; D (corte transversal em T1) e E (corte transversal em FLAIR) – lesões no corpo.

volvendo a substância branca periventricular (**Fig. 2 – A e C**), a cápsula interna (**Fig. 2 – B**), o corpo caloso e a interface septocalosa (**Fig. 2 – D e E**), a região subcortical frontal, os fórnices e o tronco cerebral, incluindo o trajeto intra-axial do nervo trigêmeo e as vertentes periféricas do bolbo raquidiano. Foram ainda identificadas 2 lesões medulares (**Fig. 3**): uma pequena lesão de predomínio posterior com extensão crânio-caudal inferior a um corpo vertebral na plataforma inferior de C5; e uma pequena lesão com características e topografia semelhantes no plano de D8. A pesquisa de BOCs no LCR foi positiva. Foi ainda realizada pesquisa de anticorpos séricos anti-AQP4 e anti-MOG que foi negativa.

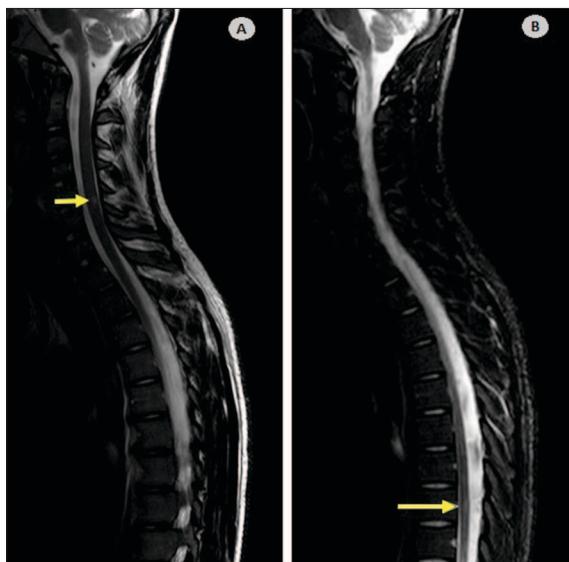


Figura 3. Achados da RM medular do caso 2.

A (Corte sagital em STIR) - lesão na plataforma inferior de C5; B (Corte sagital em STIR) - lesão em D8.

À data de alta, foi orientado para consulta externa de Neurologia. Por se tratar de uma EM com carga lesional elevada, optou-se por iniciar terapêutica modificadora da doença com fingolimod 0,5 mg 1 vez por dia (peso do adolescente – 65 kg).

Cerca de 4 meses após o evento inicial, teve novo surto com características semelhantes, tendo realizado 5 dias de metilprednisolona 1 g/dia, com reversão completa das queixas. Três meses após este evento apresentou queixas de visão turva e desequilíbrio, com resolução completa após 5 dias de metilprednisolona na mesma dose. Realizou então nova RM cerebral que demonstrou novas lesões envolvendo o *basis pontis* à direita, o pedúnculo cerebeloso médio adjacente ao recesso lateral do IV ventrículo e na substância branca

periventricular à direita, tendo sido proposta alteração de terapêutica para ocrelizumab.

Aproximadamente 11 meses após o evento inicial, teve novo surto, com hipostesia álgica e táctil com nível em C4 à direita e hemiparesia discreta ipsilateral (grau 4 na *Medical Research Council Scale*), com resposta completa após ciclo de 5 dias de metilprednisolona 1 g/dia. Foi então iniciada terapêutica com ocrelizumab 600 mg cada 6 meses (dose inicial repartida em 2 tomas com 300 mg com 2 semanas de intervalo). Tanto a escolha do novo fármaco a iniciar como o *timing* de início deste resultaram de um consenso com o adolescente, tendo em conta a fase da vida em que se encontrava (constrangimentos de provas escolares, vacinação para a COVID-19 e ingresso no ensino superior).

Um mês após a alteração da terapêutica, teve novo surto com hipostesia táctil e parestesias no membro inferior direito, tendo realizado 3 dias de metilprednisolona, com reversão completa das queixas. Desde então e há cerca de 5 meses que se mantém assintomático.

Discussão

As manifestações clínicas típicas da EM incluem sintomas cerebelosos (como ataxia) e alterações visuais (incluindo a nevrite óptica unilateral) ou sensitivas (como a mielite parcial).^{3,6} Apresentações atípicas podem incluir nevrite óptica bilateral, mielite ou oftalmoplegia completas, cefaleias, alteração do estado de consciência, meningismo ou fadiga como sintoma isolado.⁶

Ambos os casos apresentados retratam o diagnóstico de EM forma surto-remissão na adolescência. No primeiro caso, o quadro clínico corresponde a uma nevrite óptica retrobulbar direita. Dada a clínica apresentada e considerando a história familiar de EM da adolescente, optou-se por não realizar a pesquisa de anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG.

No segundo caso, e perante uma apresentação sugestiva de lesão medular, o diagnóstico diferencial entre EM e DENMO torna-se crucial. No que diz respeito ao LCR, são considerados achados atípicos e mais sugestivos de DENMO a pleocitose superior a 50 células/mm³, a presença de neutrófilos, eosinófilos ou células atípicas e a marcada hiperproteinorraquia com valores superiores a 100 mg/dL. Apesar da ligeira pleocitose encontrada e sendo esta inferior a 50 células/mm³ e aliada a um predomínio de linfócitos, estes achados são favorecedores do diagnóstico de EM em detrimento de DENMO.⁷ Neste caso e tendo em conta a revisão dos critérios de McDonald de 2017, a presença de BOCs no LCR permite cum-

prir critério para DT. Não devemos esquecer, no entanto, que apesar de mais favorecedora do diagnóstico de EM, a presença de BOCs no LCR pode também ocorrer em até 20% dos doentes com DENMO.⁷ Apesar de a realização de RM da medula espinhal não ser obrigatória em todos os casos de suspeita de EM, é, no entanto, aconselhada sempre que a apresentação clínica sugira lesão nesta localização.⁶ Apesar de não permitir a exclusão de DENMO, a extensão das lesões medulares a apenas 1 segmento vertebral associada à presença de lesões cerebrais observadas neste caso apoiam também o diagnóstico de EM em desfavor das DENMO.⁷ Tendo em conta os achados, foi ainda realizada a pesquisa de anticorpos séricos anti-AQP4 e anti-MOG que foi negativa. A pesquisa destes anticorpos no LCR não foi realizada. No entanto, estudos demonstram que a sua presença no LCR na ausência de anticorpos séricos parece ser rara.⁸

Deste modo, em ambos os casos, os pacientes cumpriam os critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM. No primeiro caso, a existência de lesões em localização periventricular e infratentorial permite o cumprimento de critérios para DE e a presença de lesões captantes e não captantes na RM e de BOCs no LCR para DT. No segundo caso, considerando a evidência imagiológica prévia de lesões inflamatórias e o aumento do número de lesões demonstrado na segunda RM, o critério para DT encontra-se satisfeito. Tendo ocorrido previamente um episódio de cefaleia com sinais de alarme que motivou a realização deste exame e na ausência de alterações visuais e/ou neurológicas associadas, com resolução espontânea das queixas, a caracterização deste como um primeiro evento clínico parece difícil, mas possível. Este pode também representar um pródromo de EM. Estudos sugerem uma maior frequência de sintomas, incluindo cefaleias, em pessoas com diagnóstico posterior de EM, parecendo estes representar pródromos da doença.⁹ Nesse caso, o achado prévio imagiológico das lesões inflamatórias traduziria uma síndrome radiológica isolada (SRI). Estima-se que aproximadamente um terço dos pacientes com SRI sejam diagnosticados com EM num período até 5 anos, constituindo a idade jovem ao diagnóstico, o sexo masculino e a presença de lesões cervicais ou dorsais, todos presentes neste doente, fatores preditores do desenvolvimento de um primeiro evento clínico.^{10,11} Além disso, vários estudos colocam em hipótese uma possível associação destes pródromos de EM com o SRI, uma vez que os primeiros parecem também ser mais comuns em indivíduos com estes achados imagiológicos.⁹

Como demonstrado, o diagnóstico de EM é comple-

xo, tornando-se imprescindível o diagnóstico diferencial com outras patologias inflamatórias desmielinizantes do SNC e sendo esta distinção particularmente importante em idade pediátrica. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

DA: desenho e elaboração do manuscrito; aprovação final. AP, SAM, RM, JC, SC: desenho e revisão do manuscrito; aprovação final.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Alroughani R, Boyko A. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review. *BMC Neurol.* 2018;18:27. doi:10.1016/j.yapd.2019.03.003
2. Chou IJ, Wang HS, Whitehouse WP, Constantinescu CS. Paediatric Multiple Sclerosis: Update on Diagnostic Criteria, Imaging, Histopathology and Treatment Choices. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16. doi:10.1007/s11910-016-0663-4
3. Sandvig I, Barlinn J, Nedregaard B, Skjeldal OH. Multiple sclerosis in children and adolescents. An important differential diagnosis of acute neurological disease. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:211–217. doi:10.1016/j.ejpn.2014.12.004
4. Correia AS, Augusto L, Meireles J, Pinto J, Sousa AP. Pediatric Multiple Sclerosis in Portugal: A Multicentre Study. *Acta Med Port.* 2016;29:425. doi:10.20344/amp.6346
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292–302. doi:10.1002/ana.22366
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, Seze J de, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177–89. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
8. Galardi MM, Gaudioso C, Ahmadi S, Evans E, Gilbert L, Mar S. Differential Diagnosis of Pediatric Multiple Sclerosis. *Children.* 2019;6:75. doi:10.3390/children6060075

9. Makhani N, Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. *Nat Rev Neurol*; 21: 515-21. doi:10.1038/s41582-021-00519-3
10. Forslin Y, Granberg T, Jumah AA, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Martolaet J, et al. Incidence of radiologically isolated syndrome: A population-based study. *Am J Neuroradiol*. 2016;37:1017–22. doi:10.3174/ajnr.A466010.
11. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9:e90509. doi:10.1371/journal.pone.0090509.