

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Sintomatologia Psiquiátrica como Manifestação Primária de Esclerose Múltipla Pediátrica: Revisão Sistemática da Literatura**Psychiatric Presentation of Childhood Multiple Sclerosis: Systematic Literature Review**

 Luísa Duarte ^{1,*},  Carlos Gonçalves ¹,  João Caseiro ¹,  Filipe Palavra ^{2,3}

1-Serviço de Pedopsiquiatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/200050/2020>

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 4, outubro-dezembro 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 4, October-December 2020. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;
Esclerose Múltipla;
Perturbações Mentais.

Keywords:

Child;
Mental Disorders;
Multiple Sclerosis.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Luísa Duarte
Serviço de Pedopsiquiatria
Hospital Pediátrico
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra
Avenida Afonso Romão
3000-602 Coimbra, Portugal
anaduarte713@hotmail.com

Recebido / Received: 2020-09-15

Aceite / Accepted: 2020-12-21

Ahead of Print: 2020-12-28

Publicado / Published: 2021-01-18

Resumo

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, que atinge também crianças e adolescentes. A associação entre psicopatologia e EM é frequente em adultos, mas existe pouca investigação acerca desta comorbilidade na infância. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre psicopatologia como apresentação inicial de EM pediátrica.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e Embase, utilizando os termos “multiple sclerosis child* [AND] psychiatr* [AND/OR] presenting symptom”. Dos 84 resultados obtidos, foram selecionados 3 artigos, cujo título/resumo se adequavam ao tema. Das referências bibliográficas destes, foram selecionados mais 2 artigos.

Resultados: Foram revistos 5 artigos. Heilä et al (1995) descreveram o caso de uma adolescente de 15 anos que apresentou sintomatologia maníaca, acompanhada de dificuldades cognitivas. A investigação clínica encontrou alterações compatíveis com o diagnóstico de EM. Lopez-Meza et al (2005) descreveram um caso de uma adolescente de 11 anos que, após uma aparente encefalite herpética, desenvolveu quadro psicopatológico de perturbação do controlo dos impulsos e sintomas afetivos, de agravamento progressivo. Foi feito, aos 21 anos, o diagnóstico de EM. Treadwell-Deering et al (2007) descreveram um caso de um adolescente de 14 anos, com uma perturbação de hiperatividade/défice de atenção, que desenvolveu sintomatologia psicótica com má resposta à terapêutica, dificuldades na fala, motricidade fina e atenção, confirmando-se posteriormente o diagnóstico de EM. Tapos e Sivaswamy (2013) descreveram um caso de um adolescente de 16 anos, com diagnóstico prévio de perturbação esquizoafetiva com fraca resposta à terapêutica. Exibia uma ligeira espasticidade dos membros inferiores, ataxia e disartria, concretizando-se posteriormente o diagnóstico de EM. Ackerman (2017) descreveu um caso de um adolescente de 16 anos, consumidor regular de canabinóides, que desenvolveu sintomas psicóticos atípicos com duração de vários meses, sendo posteriormente diagnosticado com EM.

Discussão: É frequente negligenciar-se a possibilidade de sintomatologia psiquiátrica surgir no contexto de quadros clínicos que não incluem tipicamente sintomas psiquiátricos. Crianças e adolescentes com sintomas psicopatológicos devem ser submetidos a colheita cuidada da história, exame neurológico e, caso indicado, estudo de imagem. É fundamental a sensibilização dos clínicos que trabalham diretamente com estes jovens.

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system that also affects children and adolescents. The association between psychopathology and MS is frequent in adults, but there is little research on this comorbidity in childhood. The aim of this work was to make a systematic literature review on psychopathology as an initial presentation of pediatric MS.

Methods: A search was performed on the PubMed and Embase databases, using the terms "multiple sclerosis child* [AND] psychiatr* [AND/OR] presenting symptom". Of the 84 results obtained, 3 articles whose title or summary were considered adequate, were selected. From these articles' bibliographic references, 2 additional articles were included.

Results: Five articles were reviewed. Heilä *et al* (1995) described the case of a 15-year-old adolescent who presented with manic symptoms accompanied by cognitive difficulties. Clinical investigation found changes compatible with the diagnosis of MS. Lopez-Meza *et al* (2005) described the case of an 11-year-old girl who, after an apparent herpetic encephalitis, developed a psychopathological picture of disturbed impulse control and affective symptoms, of progressive worsening. At the age of 21, a diagnosis of MS was made. Treadwell-Deering *et al* (2007) described a case of a 14-year-old teenager with attention deficit hyperactivity disorder, who developed psychotic symptoms with poor response to therapy, difficulties in speech, fine motor skills and attention, being subsequently diagnosed with MS. Tapos and Sivaswamy (2013) described a case of a 16-year-old teenager with a previous diagnosis of schizoaffective disorder with poor response to therapy, exhibiting a slight spasticity of the lower limbs, ataxia and dysarthria, which subsequently allowed the diagnosis of MS. Ackerman (2017) described a case of a 16-year-old teenager, a regular cannabinoid consumer, who developed atypical psychotic symptoms lasting several months and was later diagnosed with MS.

Discussion: The possibility of psychiatric symptoms arising in the context of clinical conditions that do not typically include psychiatric manifestations is often overlooked. Children and adolescents with psychopathological symptoms must undergo careful anamnesis, neurological examination and, if indicated, imaging studies. It is essential to raise the awareness of clinicians who work directly with these young people.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é a mais frequente doença desmielinizante primária do sistema nervoso central (SNC)¹ e tem um pico de incidência entre os 20-40 anos de idade, podendo, no entanto, manifestar-se em qualquer faixa etária.^{2,3} Tem uma prevalência de 4,7/100 000 na população geral e de 0,9/100 000 em idade pediátrica (< 18 anos),^{3,4} sendo que estudos retrospectivos apontam para que 2,7%-10% de todos os casos possam ter início na infância. Isto poderá ser mais frequente em indivíduos de determinadas raças (como a hispânica)³ e no sexo feminino,³ embora tal possa não ser tão evidente em faixas etárias mais baixas.⁴ A EM com início em idade pediátrica foi reco-

nhecida há apenas 40 anos² e, se é verdade que tem vindo a ser progressivamente diagnosticada de forma mais efetiva, é também verdade que o diagnóstico diferencial nessas idades é mais complexo, podendo ser mais difícil a utilização dos critérios de diagnóstico validados para a idade adulta (critérios de McDonald).²

A EM pode afetar uma miríade de funções neurológicas, podendo cursar, nomeadamente, com sintomas visuais, motores, sensoriais, cognitivos ou psiquiátricos. De facto, a coexistência de psicopatologia e EM foi descrita pela primeira vez há 94 anos⁵ e é atualmente considerada uma associação frequente, que ocorre em 60%-95% dos doentes adultos.^{2,6,7} A psicopatologia pode ser a manifestação inicial de EM

ou, mais frequentemente, surgir com a sua progressão,^{4,6} constituindo-se como um dos principais fatores a contribuir para a morbidade e mortalidade desta doença.⁶ A perturbação depressiva e a perturbação bipolar são as doenças psiquiátricas mais comuns nesta população de doentes, sendo também reportadas perturbações de ansiedade, de personalidade, psicóticas e sintomas psiquiátricos como agitação, ansiedade, irritabilidade, apatia, elação do humor, mania, desinibição, catatonia, tentativas de suicídio, alucinações e delírio.^{2,3,6,7}

Tanto o processo de doença, como o tratamento da EM podem ter um impacto negativo na saúde mental dos doentes.⁶ Acredita-se que doentes com uma maior concentração de lesões desmielinizantes nos lobos frontais e temporais, especialmente no lobo temporal esquerdo, têm probabilidade aumentada de desenvolver sintomas psiquiátricos.^{3,7} Também citocinas inflamatórias, como o interferão-alfa e a interleucina-1, envolvidas na fisiopatologia da EM, interferem com os sistemas serotoninérgicos e noradrenérgicos que medeiam o comportamento e o humor, podendo contribuir para o surgimento de psicopatologia.³ Sintomatologia psiquiátrica pode ainda surgir como um efeito adverso ao tratamento com corticosteróides ou agentes modificadores da doença.³

Estima-se que a prevalência de sintomatologia psiquiátrica como manifestação primária de EM seja de 0,2%-2% dos casos.^{2,3,6} No entanto, a maioria dos doentes que se apresentam com sintomas afetivos ou de perturbação de personalidade não são submetidos a uma investigação neurológica profunda.³ Existe pouca investigação acerca da comorbilidade entre psicopatologia e EM de início em idade pediátrica. Sendo esta uma doença rara nesta faixa etária, a investigação limita-se a estudos retrospectivos e relatos de caso. As manifestações psiquiátricas da EM pediátrica estão mal compreendidas, particularmente quando estas se constituem como os primeiros (ou únicos) sintomas da doença nestas idades.

O objetivo deste trabalho foi rever os casos descritos na literatura onde um quadro psicopatológico foi considerado como apresentação inicial de EM pediátrica, ponderando as implicações que esta apresentação pode ter no diagnóstico e prevalência da doença, bem como no seu prognóstico.

Métodos

Este trabalho é uma revisão da literatura e teve como base as orientações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁸

Foi realizada uma pesquisa nos motores de busca PubMed e Embase, utilizando os termos “multiple sclerosis child* [AND] psychiatr* [AND/OR] presenting symptom” no dia 10 de setembro de 2019. Dos 84 resultados obtidos, foram selecionados 3 artigos, cujo título/resumo se adequava ao tema desta revisão (foram excluídas 81 referências atendendo ao título, ao conteúdo do resumo ou ao facto de serem trabalhos repetidos). A partir das referências bibliográficas dos artigos selecionados, foram adicionalmente considerados mais 2 artigos, perfazendo um total de 5 (Fig. 1). Foram utilizados trabalhos exclusivamente escritos em inglês e francês (excluíram-se trabalhos escritos em alemão e polaco), sem se ter interposto qualquer filtro relacionado com o ano de publicação.

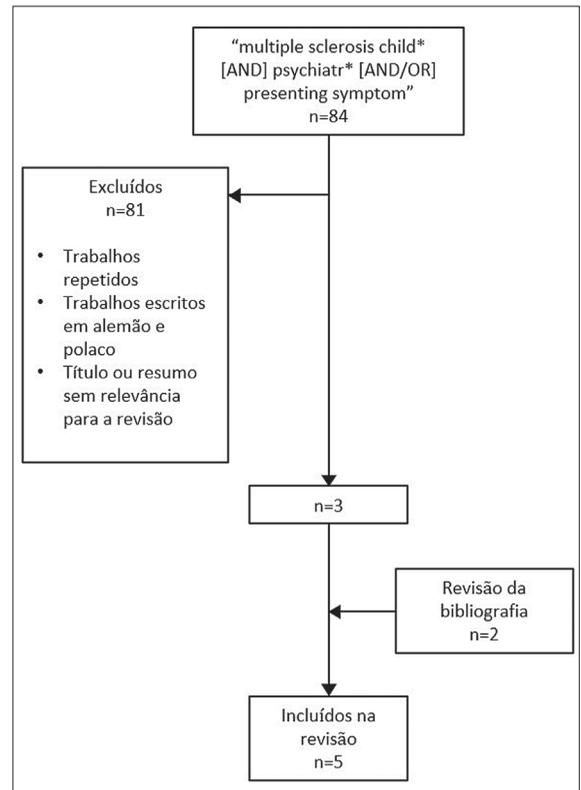


Figura 1. Fluxograma representando o processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.

Resultados

Foi-nos possível identificar 5 artigos contendo a descrição de casos de EM pediátrica cujas primeiras manifestações foram sintomas psiquiátricos, publicados entre 1995 e 2017 (**Tabela 1**). Todos dizem respeito a adolescentes, com idades compreendidas entre os 11 e os 16 anos, 2 do sexo feminino e 3 do sexo masculino.

O primeiro caso foi descrito por Heilä *et al*, em 1995⁹ (**Tabela 1**). Tratava-se de uma adolescente de 15 anos, com bom aproveitamento académico, com antecedentes pessoais irrelevantes e antecedentes familiares de pai com história progressiva de perturbação psicótica breve. A jovem apresentava hiperatividade, insónia, pressão do discurso, irritabilidade, labilidade emocional, fuga de ideias e delírios somáticos e per-

Tabela 1. Resumo dos 5 casos descritos na literatura de sintomatologia psiquiátrica como manifestação inicial de EM pediátrica

Artigo	Identificação	Antecedentes	Sintomas	Evolução após o diagnóstico de EM
Heilä <i>et al</i> 1995	15 anos, sexo feminino	Bom aproveitamento académico; antecedentes pessoais irrelevantes; pai com história progressiva de perturbação psicótica breve	Dois episódios maníacos no espaço de 6 meses; sem sinais ou sintomas neurológicos focais	Não iniciou terapêutica modificadora da doença e manteve medicação psiquiátrica; após 1 ano de seguimento, encontrava-se não medicada, sem reaparecimento da sintomatologia psiquiátrica, com manutenção das alterações cognitivas e com um mau aproveitamento académico
Lopez-Meza, <i>et al</i> 2005	11 anos, sexo feminino	Bom aproveitamento académico; provável encefalite herpética prévia	Perturbação do controlo dos impulsos, sintomas afetivos de agravamento progressivo, resistente à medicação psiquiátrica	Não iniciou terapêutica modificadora da doença e manteve medicação psiquiátrica, com melhoria da impulsividade e dos sintomas afetivos e sem necessidade de reinternamento
Treadwell-Deering <i>et al</i> 2007	14 anos, sexo masculino	Aproveitamento académico razoável; PHDA; antecedentes familiares irrelevantes	Sintomatologia psicótica	Boa adesão ao tratamento psicotrópico, mas sem adesão ao tratamento modificador da doença, com manutenção da sintomatologia psiquiátrica e RM subsequentes com novas lesões de EM
Tapos <i>et al</i> 2013	16 anos, sexo masculino	Provável perturbação esquizoafetiva	Episódios de tristeza intensa, isolamento social, absentismo escolar e ideação suicida, alternados por episódios de agressividade, despersonalização, desorganização do pensamento e alucinações auditivas; dificuldades a subir e a descer escadas; diminuição significativa do aproveitamento escolar	Iniciou terapêutica modificadora da doença, com boa adesão e resposta, com redução progressiva da medicação psicotrópica e mantendo-se sem sintomas psiquiátricos ou neurológicos
Ackerman. 2017	16 anos, sexo masculino	Marcada irritabilidade e birras intensas desde a primeira infância; consumidor regular de canabinóides desde os 14 anos, opositor, desafiante, intolerante à frustração e com vários comportamentos delinquentes; acompanhamento pedopsiquiátrico mantido de forma irregular desde os 12 anos; pai com sarcoidose	Sintomas psicóticos atípicos resistentes à medicação psiquiátrica; vários sintomas físicos atribuídos a efeitos secundários da medicação neuroléptica	Iniciou tratamento modificador da doença e diminuiu gradualmente os psicofármacos, com importante melhoria do quadro psicopatológico, mas com manutenção ou agravamento dos sintomas físicos que tinham sido previamente atribuídos a efeitos secundários da medicação neuroléptica

EM - esclerose múltipla; PHDA - perturbação de hiperatividade/défice de atenção; RM - ressonância magnética

secutórios. Apresentava-se subfebril e com uma leucopenia neutropénica, aparentemente reativas a uma infeção respiratória vírica. Não apresentava sintomas neurológicos focais e uma avaliação psicométrica breve não revelou alterações. Foi submetida a um electroencefalograma (EEG), que exibiu paroxismos de ondas lentas e algumas pontas de topografia frontal bilateral, a uma tomografia computadorizada (TC) e a uma ressonância magnética (RM), que não apresentaram alterações. Após estabilização do quadro em contexto de internamento, com administração de medicação antipsicótica (clorpromazina e tioridazina), teve alta com o diagnóstico de episódio maniaco. Cerca de 6 meses depois, verificou-se um reaparecimento dos sintomas, desta vez, acompanhados de delírios de grandiosidade, distratibilidade, elação do humor, agressividade, desinibição sexual, hiperfagia e gastos monetários desenfreados. O exame neurológico (EN) revelava hiperreflexia miotática nos membros inferiores (MI) e uma ligeira hipostesia distal do MI esquerdo. O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) revelou uma pleocitose (à custa de mononucleares) e um índice de imunoglobulina G (IgG) elevado. O EEG mantinha as alterações encontradas anteriormente. A RM revelou a presença de lesões difusas da substância branca, em torno dos ventrículos, estendendo-se bilateralmente ao centro semioval e a tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT) revelou uma ligeira hipoperfusão relativa do lobo frontal esquerdo. Os potenciais evocados somato-sensitivos revelaram uma resposta atenuada à esquerda. A avaliação neuropsicológica revelava dificuldades na atenção, aprendizagem verbal, fluência e busca de palavras. Foi diagnosticada com uma EM provável e estabilizada em internamento, com recurso a medicação antipsicótica (haloperidol, metotrimeprazina) e carbamazepina. Por receio de que a corticoterapia agravasse o quadro de mania, não foi iniciada terapêutica para o surto de doença desmielinizante e também se optou por não se fazer tratamento modificador da doença com interferão beta. Após 1 ano de seguimento, a doente encontrava-se não medicada, sem reaparecimento da sintomatologia psiquiátrica, com manutenção das alterações cognitivas descritas anteriormente e com um mau aproveitamento académico.

Lopez-Meza, *et al* (2005)⁷ descreveram o caso de

uma adolescente de 11 anos (**Tabela 1**), com bom aproveitamento académico, que desenvolveu alterações do discurso, dificuldades na escrita e postura pueril, que desapareceram com um curto curso de corticoterapia e foram interpretadas como sendo tradutoras de uma encefalite herpética. Aos 12 anos, iniciou um quadro de alterações do comportamento, com impulsividade, agressividade, labilidade emocional, postura pueril, ingestão de objetos não alimentares, ideação suicida, múltiplas tentativas de suicídio e marcada desinibição sexual. Aos 14 anos, começou a prostituir-se e a abusar de múltiplas substâncias, entre elas canabinóides. Ao longo de 8 anos, a doente foi tratada com antidepressivos (fluoxetina, citalopram) e carbamazepina e submetida a psicoterapias dinâmica e familiar, sem sucesso. Aos 20 anos, durante um internamento pós-tentativa de suicídio, a doente foi submetida a uma investigação clínica profunda. Ao exame mental, apresentava elação do humor, disforia e marcada labilidade emocional. O EN era normal, mas a RM revelou múltiplas lesões supratentoriais da substância branca, bem como atrofia dos lobos frontal e temporal, bilateralmente. A SPECT revelou hipoperfusão de predomínio frontal e temporal. A avaliação analítica, imunológica e do LCR, incluindo bandas oligoclonais, foram inocentes. Testes eletrofisiológicos revelaram uma grave disfunção das vias propriocetivas e da via auditiva direita. Foi ainda realizada uma biópsia nervosa, que foi normal. As alterações comportamentais foram resistentes ao tratamento com vários antidepressivos (inibidores seletivos da recaptção de serotonina não especificados pelos autores do trabalho, bupirona) e antipsicóticos (tioridazina, risperidona). Aos 21 anos, durante um internamento por ideação homicida e suicida, a RM revelou múltiplas novas lesões da substância branca nos lobos frontais e temporais, região periventricular e corpo caloso. Assumiu-se o diagnóstico de EM e foi iniciado tratamento antipsicótico de última linha (clozapina), com resposta sintomática incompleta. Manteve-se esta medicação em ambulatório, juntamente com um estabilizador de humor (ácido valprílico), com melhoria da impulsividade e dos sintomas afetivos e sem necessidade de reinternamento.

Treadwell-Deering *et al* (2007)² descreveram o caso de um adolescente hispânico, de 14 anos (**Tabela 1**), com antecedentes familiares irrelevantes, apro-

veitamento académico razoável e diagnóstico prévio de perturbação de hiperatividade/défice de atenção (PHDA) que se encontrava medicado com psicoestimulante (metilfenidato), com boa resposta, desde o primeiro ano de escolaridade. O doente desenvolveu subitamente delírios religiosos, persecutórios e de grandiosidade, alucinações auditivas, desorganização do discurso, labilidade emocional, insónia e anorexia. O psicoestimulante foi interrompido e iniciou, em internamento, terapêutica com antidepressivo (paroxetina) e antipsicótico (risperidona), com melhoria do quadro, mas com aparecimento de visão turva, parestesias faciais e dos MI e hipersalivação, pelo que o antipsicótico foi descontinuado. Apenas com o antidepressivo, o doente desenvolveu elação do humor, insónia total, irritabilidade, comportamento destrutivo e agravamento da atividade delirante, pelo que um antipsicótico diferente (quetiapina) foi iniciado. Após a alta, o doente desenvolveu agressividade física e verbal, ideação homicida e comportamentos hipersexualizados, sendo reinternado devido ao surgimento de ideação suicida, comportamentos autolesivos e agravamento do delírio religioso, que não respondeu ao aumento de dose dos fármacos anteriormente instituídos. O doente iniciou então marcha com inversão plantar e desenvolveu alucinações visuais, pelo que o antipsicótico foi substituído por um terceiro (ziprasidona). O EN não identificou défices de carácter focal. Foi realizada uma avaliação neuropsicológica que revelou impulsividade, dificuldades na atenção e um pobre funcionamento adaptativo, bem como significativa descoordenação motora fina bilateral e dificuldades na busca de palavras, de surgimento recente. Uma história pregressa cuidada, revelou que, vários meses antes do início dos sintomas psiquiátricos, o doente tinha realizado uma RM por queixas de cefaleia, que revelou 2 discretas lesões hiperintensas, sugestivas de um processo inflamatório desmielinizante, na região frontoparietal direita e na região temporoparietal do hemisfério esquerdo. Uma RM realizada na altura do surgimento da sintomatologia psicótica revelou 3 novas lesões da substância branca nas regiões periventricular direita e frontal esquerda. Outra RM, realizada 2 meses depois, revelou mais lesões sugestivas de terem natureza desmielinizante. O estudo analítico do LCR revelou mais de 5 bandas oligoclonais não presentes no soro e o estudo reumatológico permitiu

excluir lúpus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, sarcoidose e doença celíaca, chegando-se assim ao diagnóstico de EM. O doente iniciou então corticoterapia (metilprednisolona), em conjunto com medicação psicotrópica (ziprasidona, quetiapina), com melhoria do quadro, mas aumento da agitação, que motivou uso de benzodiazepinas (não especificadas pelos autores do trabalho). Após a alta, manteve tratamento psicofarmacológico (quetiapina, valproato de sódio), com melhoria da sintomatologia psicótica, mas manutenção da labilidade emocional, irritabilidade, agressividade e mau aproveitamento académico, acompanhadas de aumento ponderal e sedação. Apesar da boa adesão ao tratamento psicotrópico, o doente não aderiu ao tratamento modificador da doença (não especificado pelos autores do trabalho), sendo que a sintomatologia psiquiátrica se manteve sem melhoria significativa e estudos de imagem subsequentes exibiram novas lesões de EM.

Tapos e Sivaswamy (2013)³ descreveram o caso de um adolescente de raça caucasiana, de 16 anos (**Tabela 1**), com labilidade emocional com 12 meses de evolução. Apresentava episódios de tristeza intensa, com isolamento social, absentismo escolar e ideação suicida, alternados com episódios de agressividade, despersonalização, desorganização do pensamento e alucinações auditivas. Apresentava também, desde há pouco tempo, dificuldades a subir e descer escadas e uma diminuição significativa do aproveitamento escolar. Aos 6 meses de evolução do quadro, teria sido diagnosticado com uma perturbação esquizoafetiva e teria iniciado medicação antipsicótica (não especificada) e psicoterapia, com apenas uma ligeira melhoria sintomatológica. Alguns meses (número não especificado pelos autores do trabalho) antes do início do quadro psicopatológico, teria tido um episódio de parestesias dos MI com 2 dias de duração. Ao EN, apresentava disartria, ligeira espasticidade dos MI, hiperreflexia miotática também nos MI, marcha instável de base alargada, dificuldades na marcha em tandem, incapacidade em saltar num só pé, dificuldades na corrida e sinal de Babinski presente, bilateralmente. Apresentava dificuldades na leitura e na compreensão, lento processamento de informação, pobre memória a curto prazo, funcionamento cognitivo médio-inferior e vários problemas internalizantes. As RM cranioencefálica e da coluna vertebral revelaram

lesões hiperintensas da substância branca adjacente aos ventrículos, no cerebelo e na região torácica da medula espinhal, sugestivas de doença primariamente desmielinizante do SNC. O LCR apresentava 9 bandas oligoclonais não detetadas no soro e um índice de IgG aumentado. Estudos analíticos bacterianos, virais e autoimunes foram inocentes. Foi feito o diagnóstico de EM e o doente iniciou terapêutica modificadora da doença (acetato de glatirâmero) com boa adesão e resposta e com desmame progressivo da medicação psicotrópica, mantendo-se sem recaídas psiquiátricas/neurológicas posteriores.

Ackerman (2017)¹⁰ descreveu o caso de um adolescente iraniano de 16 anos (**Tabela 1**), com antecedentes pessoais de marcada irritabilidade e birras intensas desde a primeira infância e antecedentes familiares de pai com sarcoidose diagnosticada aos 12 anos de vida do jovem. Tratava-se de um adolescente consumidor regular de canabinóides desde os 14 anos, opositor, desafiante, intolerante à frustração e com vários comportamentos delinquentes. Aos 16 anos, o doente começou a apresentar isolamento social, ideação persecutória e desinvestimento académico progressivos, pelo que o pai o levou a visitar a família ao Irão. Aí, o doente exibiu vários delírios persecutórios e comportamentos bizarros, pelo que o pai o trouxe de volta para a Bélgica, onde foi internado. Durante este internamento, o doente desenvolveu adicionalmente desinibição sexual, agressividade e ansiedade intensas, sendo tratado com vários neurolépticos orais e intramusculares, benzodiazepinas e estabilizadores do humor (não especificados pelos autores), que levaram ao aparecimento de sintomas extrapiramidais e não resultaram numa resposta sintomatológica apreciável. Daqui teve alta para um centro de dia, não se tendo integrado com os pares, mantendo sintomatologia ansiosa e delirante persecutória e desenvolvido alucinações auditivas e visuais, motivo pelo qual foi novamente hospitalizado. Durante este segundo internamento, observaram-se cansaço rápido e dificuldades em realizar atividades educacionais simples, ideias delirantes somáticas, bem como comportamentos da linha obsessivo-compulsiva. Foi realizada uma investigação clínica complementar, que incluiu exame físico, estudo analítico e EEG, todos sem alterações. Apesar dos vários fármacos com que foi tratado (não especificados pelos

autores), o doente manteve-se sempre com convicções implausíveis irrefutáveis e com ruminções ansiosas significativas, para além de múltiplos sintomas, aparentemente secundários aos psicofármacos instituídos. Teve novamente alta para o centro de dia e foi depois submetido a uma RM, que mostrou lesões supra e infra-tentoriais, no núcleo caudado direito e na cápsula interna, bem como na região lateral direita e na região cervical superior da medula espinhal, consistentes com o diagnóstico de doença desmielinizante do SNC. O LCR exibia um índice de IgG aumentado, bem como um padrão leucocitário compatível com inflamação. O estudo analítico excluiu patologia autoimune sistémica e os potenciais evocados visuais foram normais. Ao longo do acompanhamento em ambulatório, apresentou, ao EN, hipoestesia e parésia do membro superior direito, reflexo patelar hipocinético à direita e ataxia da marcha. Subsequentes RM de controlo mostraram novas lesões desmielinizantes, reforçando os conceitos de disseminação no tempo e no espaço. Foi assim diagnosticado com uma EM, iniciou tratamento modificador da doença (não especificado pelos autores do trabalho) e foi submetido a uma diminuição gradual dos psicofármacos, com importante melhoria do quadro psicopatológico, mas com manutenção/agravamento de vários dos sintomas físicos que tinham sido previamente atribuídos a efeitos secundários da medicação neuroléptica.

Discussão

É frequente negligenciar-se a possibilidade de sintomatologia psiquiátrica surgir no contexto de quadros clínicos que não incluem tipicamente sintomas psiquiátricos.

Estima-se que, em jovens adultos com sintomas psicóticos, 5%-10% têm etiologia não psiquiátrica.³ De facto, a avaliação de um doente com sintomatologia psicótica pode incluir a realização de uma RM,¹³⁻¹⁶ a qual poderá eventualmente conduzir ao diagnóstico de uma EM e motivar a realização de exames complementares adicionais. No entanto, este não é um estudo de imagem comum na avaliação da grande maioria dos doentes com sintomas psiquiátricos.

Sintomatologia psiquiátrica acompanhada de lesões desmielinizantes, na ausência de sintomas neurológicos, suporta, mas não prova uma relação etiológica entre estes dois grupos patológicos. No entanto,

a frequente comorbilidade entre psicopatologia e EM^{2,6,7} faz com que alguns autores tenham já sugerido que a EM deveria ser sempre considerada um diagnóstico diferencial em doentes com queixas psiquiátricas.² Apesar de rara, a EM pediátrica existe, e, nesta faixa etária, a possibilidade de haver outra causa clínica para sintomas psiquiátricos pode ser subvalorizada.³ Assim, sintomas de instalação aguda, sem fase prodrómica/com uma resposta insatisfatória ao tratamento psiquiátrico devem motivar uma investigação clínica aprofundada.²

De qualquer modo, os casos descritos merecem-nos algumas considerações, no âmbito de uma apreciação mais crítica. O caso reportado por Heilä *et al* (1995)⁹ parece corresponder a uma doente com perturbação bipolar que, durante a história da sua doença, apresenta também alterações ao EN (hiperreflexia miotática e hipostesia num membro) e, neste contexto, é submetida a estudos complementares, que se revelam posteriormente compatíveis com a suspeita diagnóstica de EM. É difícil apontar a EM como causa da sintomatologia psiquiátrica desta doente, cuja avaliação, aquando das primeiras manifestações clínicas (nomeadamente, EN e RM), não indicou quaisquer alterações, para além de que os sintomas psiquiátricos responderam à psicofarmacologia instituída, sem que fosse iniciado qualquer tratamento para a EM. De facto, a perturbação bipolar é relativamente frequente nesta faixa etária,¹¹ mas não deixa de ser curiosa a coincidência do segundo episódio de agravamento psiquiátrico com o aparecimento de sinais neurológicos focais. E foi precisamente neste contexto que a RM realizada permitiu identificar as lesões que levantaram a suspeita do diagnóstico de uma EM, tornando difícil uma assumpção linear e categórica de independência entre os diagnósticos.

O caso descrito por Lopez-Meza, *et al* (2005)⁷ traduz, do ponto de vista psiquiátrico, um quadro altamente atípico, sugestivo de patologia neurológica. Seria sensato considerar, nomeadamente, a possibilidade dos sintomas descritos corresponderem a manifestações neuropsiquiátricas de doenças sistémicas com possível atingimento neurológico, como é o caso do LES, patologia com significativa sobreposição clínica e biológica com a EM¹ (mas com maior incidência do que esta, em idade pediátrica)¹², ou até mesmo da doença de Behçet (não é possível extrair, do trabalho

original, informação que permita afirmar a exclusão desta possibilidade diagnóstica). Mas é um facto que, 10 anos após o início dos sintomas e sem nunca se ter descrito qualquer queixa neurológica (as manifestações reportadas são exclusivamente de natureza psiquiátrica), é concretizado o diagnóstico de EM. É, assim, concebível que se assumia que foram as queixas psiquiátricas que levaram ao diagnóstico de EM, mas é muito atípico um percurso de 10 anos em que apenas se tenham objetivado manifestações dessa esfera (a EM é uma doença que habitualmente evolui por surtos não estereotipados e de natureza multifocal). Não existem dados objetiváveis suficientes, prévios ou contemporâneos ao início da sintomatologia psiquiátrica, capazes de suportar a existência desta patologia aos 11 anos de idade, parecendo mais provável o surgimento da EM algures durante os 10 anos de evolução do quadro psicopatológico.

No caso descrito por Treadwell-Deering *et al* (2007)² existiram vários momentos em que foi realizada investigação clínica mais aprofundada, nomeadamente com recurso a RM, não só no momento da manifestação dos sintomas psicóticos, como é preconizado,¹³⁻¹⁶ mas também vários meses antes e depois, sendo que os resultados foram sempre sugestivos de uma EM. Adicionalmente, a sintomatologia psiquiátrica deste doente pareceu responder, em parte, tanto ao tratamento com corticoesteróides, como com antipsicóticos. Parece, assim, provável que os sintomas psiquiátricos se possam relacionar com a EM, havendo mesmo documentação (por RM) da existência de novas lesões de natureza desmielinizante aquando da manifestação dos sintomas psicóticos.

O quadro psicopatológico do caso descrito por Tapos *et al* (2013)³ fez-se acompanhar de várias alterações ao EN, que já teriam surgido, de forma transitória, alguns meses antes do início dos sintomas psiquiátricos. A evolução clínica, que associa sinais e sintomas neurológicos de carácter focal a manifestações psiquiátricas revela-se, assim, consistente com a possível existência de uma associação entre todos. Efetivamente, o estudo complementar que vem a ser posteriormente feito, ao estabelecer o diagnóstico de uma EM, permite unificar a constelação de sintomas e associá-la à doença desmielinizante do SNC. Ainda assim, apesar da excelente resposta sintomatológica do doente, é de notar que a investigação capaz de

objetivar a presença de uma EM foi realizada somente após 1 ano de evolução do quadro.

Por fim, o caso descrito por Ackerman (2017)¹⁰ traduz um atraso na realização de exames complementares de diagnóstico num adolescente com sintomas psicóticos atípicos e resistentes ao tratamento. De notar que, na evolução clínica do doente a que este caso diz respeito, são referidos sintomas extrapiramidais (associados, pela descrição, ao tratamento neuroléptico implementado), mas não se efetua qualquer outra caracterização destas mesmas manifestações. No limite, um quadro de *clumsy legs* poderia ser sugestivo da existência de eventuais lesões focais, que fossem já sugestivas de uma primeira manifestação de EM. Ainda assim, foi o quadro neurocognitivo que motivou o pedido de exames complementares, nos quais se fundou o diagnóstico de EM. E há uma relação interessante entre a implementação de tratamento modificador da doença (não especificado), a redução gradual dos psicofármacos e a melhoria do quadro psicopatológico após o diagnóstico da doença desmielinizante. Não podendo afirmar-se a existência da EM aquando do início da psicopatologia, a evolução clínica sugere a existência de uma possível relação entre ambas.

Ainda assim, os artigos revistos não são suficientes para indicar a existência de uma relação causal e inequívoca entre EM e psicopatologia de manifestação em idade pediátrica. Efetivamente, as descrições são muito escassas. No entanto, a abundante literatura que apoia a existência dessa mesma relação entre EM e psicopatologia em adultos,^{5,6,17-22} bem como o reconhecimento de outros quadros neurológicos que podem cursar com sintomas psiquiátricos “puros” em idade pediátrica, como o LES²³⁻²⁹ e algumas encefalites autoimunes (como a encefalite mediada por anticorpos anti-receptor NMDA do glutamato)³⁰⁻³³, alertam-nos para a importância de, pelo menos, se investigar a possível relação da psicopatologia com doença do SNC, incluindo de natureza desmielinizante. É um facto que, nos últimos anos se tem ampliado o leque de exames complementares de diagnóstico que podem ser solicitados para investigar todas estas situações clínicas. Os casos descritos nos artigos supra-citados beneficiariam da inclusão, nos esquemas de diagnóstico diferencial, da determinação da presença dos anticorpos anti-MOG (glicoproteína oligodendro-

cítica da mielina), anti-AQP4 (aquaporina 4), de uma série de anticorpos relativos ao estudo das encefalites autoimunes, do eventual estudo molecular para algumas leucoencefalopatas hereditárias e até mesmo de algumas técnicas avançadas de RM, que poderiam melhorar a respetiva caracterização imagiológica. Todavia, esta é uma área do conhecimento em franca expansão, particularmente em idade pediátrica, sendo que estas ferramentas não estariam seguramente ao dispor de todos os clínicos que reportaram os casos que estão na base desta revisão. A contínua evolução do conhecimento vai oferecendo novos métodos e estratégias de abordagem clínica, mas vai também reforçando a necessidade de analisar criticamente a bibliografia disponível.

Conclusão

Um primeiro episódio psicótico deve ser sempre objeto de uma avaliação clínica aprofundada, nomeadamente quando as manifestações se assumem como atípicas. Crianças e adolescentes com sintomas sugestivos de psicopatologia (psicótica ou não), para além de uma colheita cuidada da história médica e do desenvolvimento¹⁰ (incluindo consumo de substâncias, nomeadamente canabinóides, que poderão estar a ser utilizados por aliviarem sintomas neurológicos)^{6,10}, devem ser submetidos a um exame clínico detalhado. Caso esteja indicado, poder-se-á ainda recorrer a um estudo de imagem cerebral, antes de se iniciar tratamento com psicofármacos.³ Se estabelecido o diagnóstico de EM, com ou sem sintomas psiquiátricos, os doentes devem ser cuidadosamente acompanhados, devido ao risco de desenvolverem défices no funcionamento cognitivo ou problemas emocionais e comportamentais secundários, que podem interferir com o seu funcionamento académico e social.²⁻⁴ Um diagnóstico tardio de uma doença neurológica como a EM pode ter graves implicações em termos prognósticos, tanto físicas, como mentais,¹⁰ a curto e a longo prazo. Por sua vez, um diagnóstico precoce aumentará a possibilidade de implementação de intervenções educacionais e terapêuticas adequadas,²⁻⁴ pelo que a sensibilização dos clínicos acerca desta temática se reveste de particular importância.

O diagnóstico de uma EM pediátrica pode constituir-se como um verdadeiro desafio clínico, tanto mais quando os sintomas iniciais não se incluem na

esfera de manifestações mais sugestivas desta doença do SNC. Suspeitar de uma EM quando uma criança/adolescente se apresenta apenas com manifestações psiquiátricas pode ser difícil, mas a literatura contém, como se apresentou, um escasso número de casos publicados que reforçam a necessidade de, pelo menos, pensar na possível associação entre a psicopatologia e a desmielinização do SNC. Esta é uma área que carece de investigação aprofundada, sendo a escassez de referências bibliográficas encontradas sintomática da sua raridade e da dificuldade que esta linha de investigação tem associada. Múltiplas perguntas de investigação encontram-se ainda sem resposta, sendo necessários mais estudos para as clarificar. Ainda assim, a estreita colaboração entre a Neurologia Pediátrica e a Psiquiatria da Infância e da Adolescência é crucial para a realização desse trabalho. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

- Kalinowska-Lyszczarz A, Pawlak MA, Pietrzak A, Pawlak-Bus K, Leszczynski P, Puszczewicz M, et al. Distinct regional brain atrophy pattern in multiple sclerosis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2018;27:1624-35. doi: 10.1177/0961203318781004.
- Treadwell-Deering D, Evankovich K, Lotze T. Case report: 'purely' psychiatric presentation of multiple sclerosis in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:1213-7. doi: 10.1097/chi.0b013e3180ca86bf.
- Tapos D, Sivaswamy L. Mood disorder as the presenting manifestation of demyelination. *Case Rep Neurol*. 2013;5:104-9. doi: 10.1159/000351282.
- Mccann KK, Farmer JE, Patel N. Childhood-onset multiple sclerosis and mood disorders: a case study. *Child Neuropsychol*. 2004;10:102-16. doi: 10.1080/09297040490911113.
- Cottrell SS, Wilson SA. The affective symptomatology of disseminated sclerosis.: a study of 100 cases. *J Neurol Psychopathol*. 1926;7:1-30.
- Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:697-708. doi: 10.1136/jnnp-2016-315367.
- Lopez-Meza E, Corona-Vazquez T, Ruano-Calderon LA, Ramirez-Bermudez J. Severe impulsiveness as the primary manifestation of multiple sclerosis in a young female. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59:739-42.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
- Heilä H, Turpeinen P, Erkinjuntti T. Case study: mania associated with multiple sclerosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:1591-5.
- Ackerman K. At the intersection of neurology and psychiatry: the impact of the differential diagnosis. *Rev Med Brux*. 2017;38:143-7.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Chicago: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Cabral M, Escobar C, Conde M, Ramos M, Melo Gomes JA. Juvenile systemic lupus erythematosus in Portugal: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 56 patients. *Acta Reumatol Port*. 2013;38:274-85.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1-56.
- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005;50:7S-57S.
- Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50:410-72. doi: 10.1177/0004867416641195.
- National Collaborating Centre for Mental Health UK. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. London: NICE; 2013.
- Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology*. 2005;65:1123-5.
- Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry*. 2004;49:157-63.
- Pinkston JB, Alekseeva N. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2006;28:284-90.
- Lo Fermo S, Barone R, Patti F, Laisa P, Cavallaro TL, Nicoletti A, et al. Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: a retrospective study. *Mult Scler*. 2010;16:742-8.
- Haussleiter IS, Brüne M, Juckel G. Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2:13-29.
- Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11:51-7.
- Lim LS, Lefebvre A, Benseler S, Peralta M, Silverman ED. Psychiatric illness of systemic lupus erythematosus in childhood: spectrum of clinically important manifestations. *J Rheumatol*. 2013;40:506-12. doi: 10.3899/jrheum.120675.
- Papero PH, Bluestein HG, White P, Lipnick RN. Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1990;8:417-24.
- Fietta P, Fietta P, Delsante G. Psychiatric and neuropsychological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Acta Biomed*. 2011;82:97-114.
- Zuñiga-Zambrano YC, Vásquez R. Trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico en un hospital de referencia. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2014;43:73-9.
- Muscal E, Nadeem T, Li X, Mian A, Harris TB. Evaluation and treatment of acute psychosis in children with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): consultation-liaison service experiences at a tertiary-care pediatric institution. *Psychosomatics*. 2010;51:508-14. doi: 10.1176/appi.psy.51.6.508.
- Quilter MC, Hiraki LT, Korczak DJ. Depressive and anxiety symptom prevalence in childhood-onset systemic lupus ery-

- thematosus: a systematic review. *Lupus*. 2019;28:878-87. doi: 10.1177/0961203319853621.
29. Knight AM, Xie M, Mandell DS. Disparities in psychiatric diagnosis and treatment for youth with systemic lupus erythematosus: analysis of a national US medicaid sample. *J Rheumatol*. 2016;43:1427-33. doi: 10.1016/j.pedhc.2015.09.004.
30. Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2016;30:347-58.
31. Gerstle K, Hur MH, Moussa T. Pediatric anti-NMDA-R encephalitis: presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Ann*. 2019;48:e387-e390. doi: 10.3928/19382359-20190917-01.
32. Remy KE, Custer JW, Cappell J, Foster CB, Garber NA, Walker LK, et al. Pediatric anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a review with pooled analysis and critical care emphasis. *Front Pediatr*. 2017;5:250.
33. Suthar R, Saini AG, Sankhyan N, Sahu JK, Singhi P. Childhood Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Indian J Pediatr*. 2016;83:628-33.