

Neuromielite longitudinalmente extensa

dificuldades diagnósticas e terapêuticas



Eugénia Matos; Catarina Luís; Carlos Escobar; Marta Moniz; Pedro Nunes; Clara Abadesso; Helena Cristina Loureiro

Departamento de Pediatria

11 anos, origem africana, sexo masculino
Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes

D -4

D0

Febre, cefaleia e
vômitos

SU

Observação clínica: sensação de doença; rigidez da nuca, sem outras alterações do exame neurológico

Analiticamente: parâmetros inflamatórios negativos

LCR: pleocitose com linfocitose (130 células; 96% linfócitos)

Hiperproteinorráquia (170 mg/dl)

Meningite viral

Internamento

Terapêutica de suporte



D-4

D0

D2

Retenção urinária e obstipação

Parestesias dos membros inferiores

Exame neurológico:

Vigil, colaborante, orientado.

Sem alterações aparentes das funções nervosas superiores.

Pupilas mióticas, reativas à luz e simétricas.

Movimentos oculares nistagniformes (horizontal).

Sem outras alterações dos nervos craneanos.

Membros superiores: força muscular preservada

Hipostesia TA com nível L4-L5.

Membros inferiores: força muscular grau 3/5 nos grupos proximais (coxas); grau 2/5 nas pernas e pé.

ROTs presentes, RCP flexores bilateralmente.



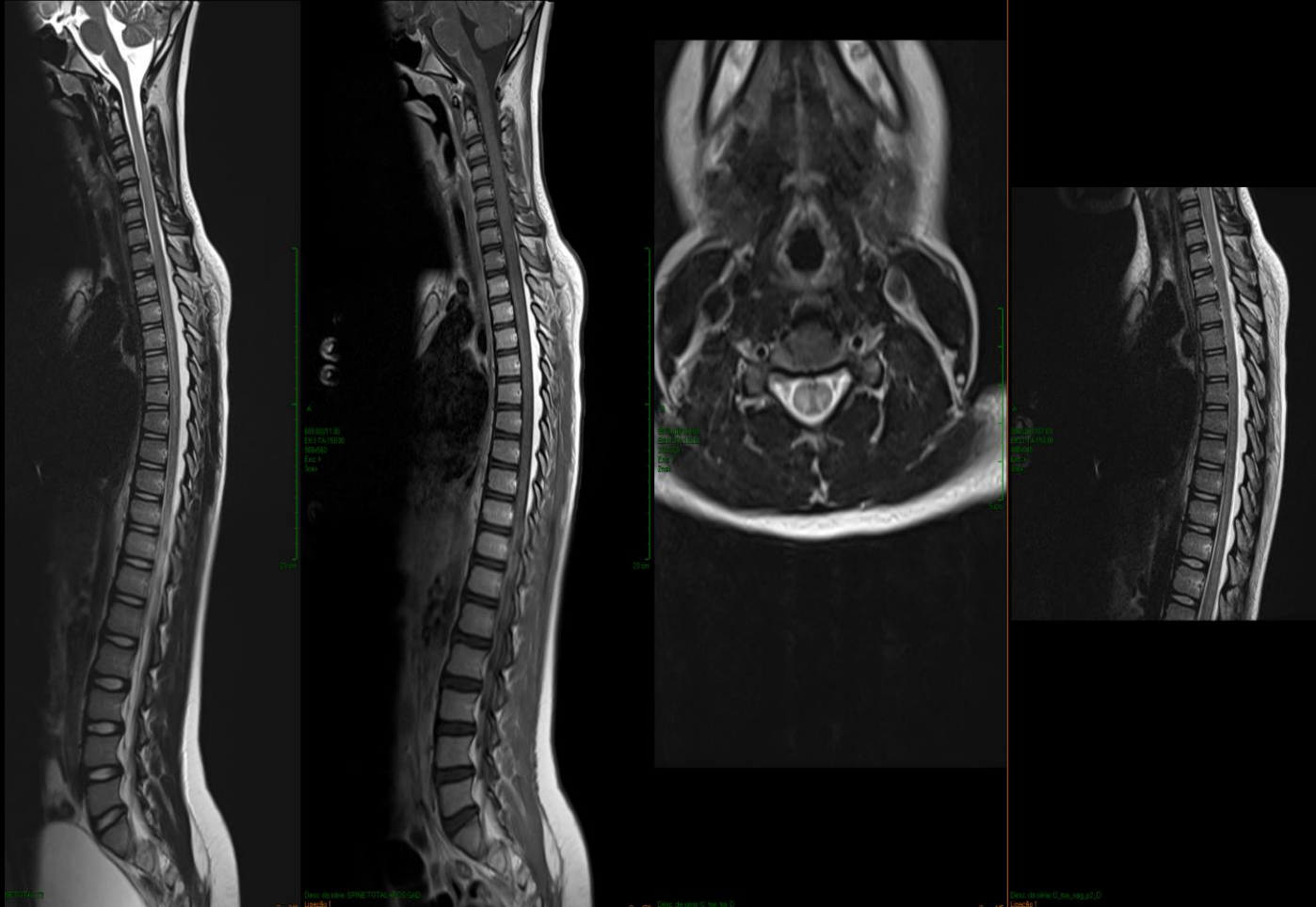
Atingimento do tronco cerebral?

Mielite transversa lombar?

D -4

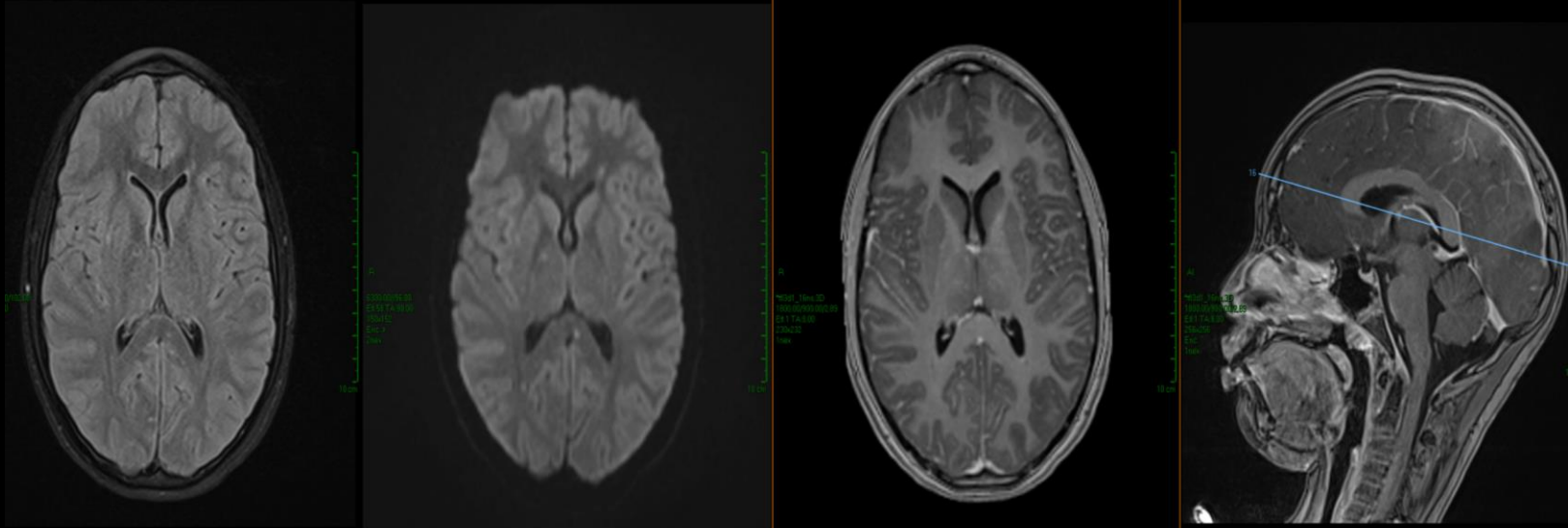
D0

D2



Na medula extensa alteração do seu sinal desde **C2-C3 até ao cone medular**, nomeadamente um **hipersinal em T2** atingindo predominantemente a **substância cinzenta medular**, embora pareça existir igualmente envolvimento da substância branca, nomeadamente dos cordões laterais.

Ligeira tumefacção da medula cujo cone medular termina no plano de L1-L2.



“Pequenos **focos isquêmicos** nos territórios de fronteira profundos fazendo-se diagnóstico diferencial com lesões por vasculite secundária ao processo infeccioso.

D-4

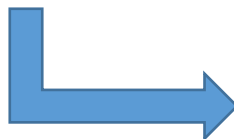
D0

D2

Mielite Extensa

Sem encefalopatia

Progressão rápida



Investigação Etiológica

Terapêutica Empírica

Imunoglobulina EV 2g./kg

Antibioticoterapia de largo espectro (ceftriaxone, ciprofloxacina, vancomicina, fluconazol, aciclovir)



Progressão do quadro clínico



Tetraparesia flácida completa
Episódios de disreflexia autonómica
Sintomas bulbares



Metilprednisolona

30mg/Kg/dia – 5 dias

Ventilação não invasiva

Depressão estado de consciência
Falência respiratória
Disfagia



Ventilação convencional

Investigação etiológica

Principais etiologias infecciosas excluídas
Autoimunidade em curso

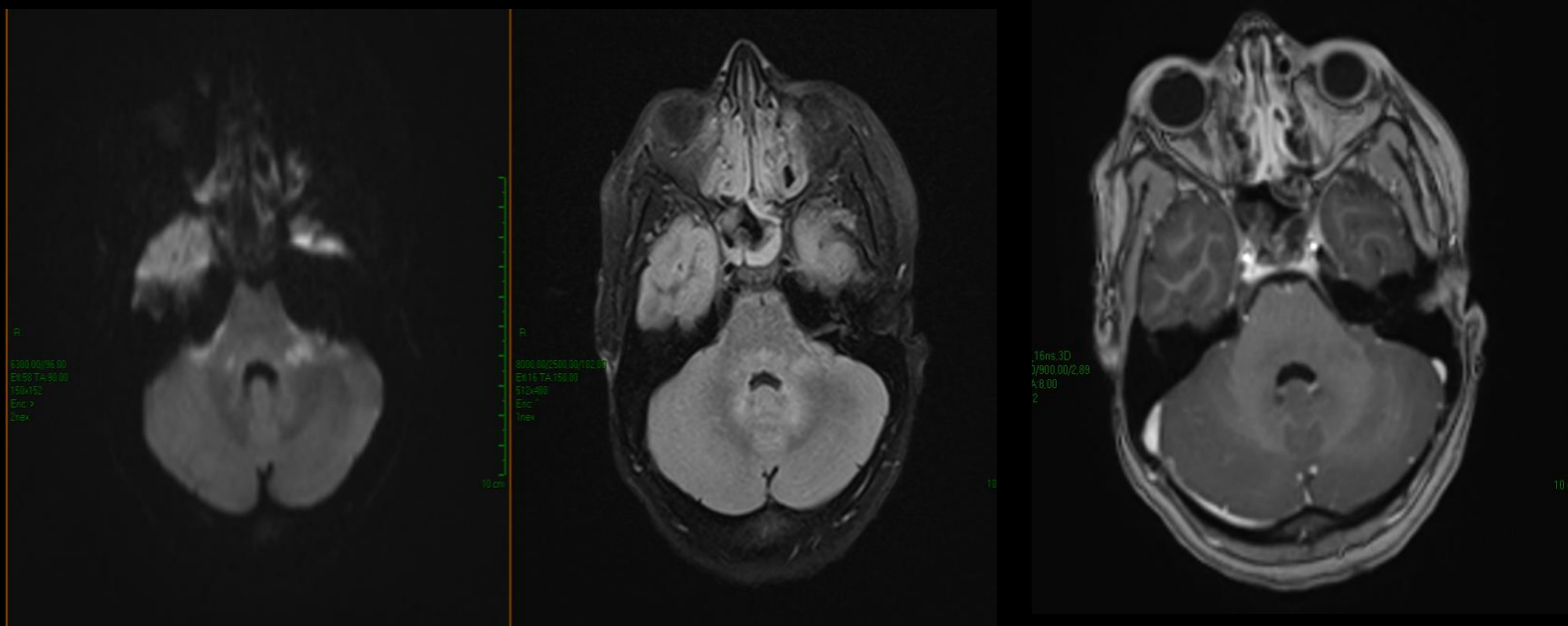
D-4

D0

D2

D4-5

D8



Aumento da extensão das áreas lesionais com hipersinal em T2, com maior envolvimento infratentorial, nomeadamente interessando a substância branca hemisférica cerebelosa bilateralmente, os pedúnculos cerebelosos médios, a medula oblonga, a porção posterior da ponte, a substância periaqueductal e o mesencéfalo. **Envolvimento "de novo", da região diencefálica e subtentorial bilateralmente**, assim como extensão das lesões que interessavam a comissura calosa e a substância branca periventricular bilateralmente. Identifica-se também **maior espessamento e hipersinal T2 dos nervos ópticos e do quiasma óptico**, associando-se redução do realce após a administração de gadolínio.

D-4

D0

D2

D4-5

D8

<101-1>

Visualizar <104-1>

Visualizar



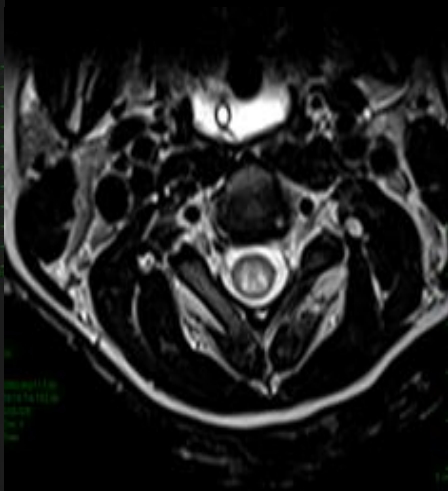
A
Visualizar no
27/07/2016
09:00
100%

Uso: 1



A
Visualizar no
27/07/2016
09:00
100%

Uso: 1



A
Visualizar no
27/07/2016
09:00
100%

Uso: 1



Progressão das lesões com envolvimento do nervo ótico

Oftalmologia: papilite bilateral



Neuromielite óptica

Plasmaferese

7 sessões de uma volémia em dias alternados

Sem complicações



D-4

D0

D2

D4-5

D8

D24

Estudo etiológico:

Etiologia Infecciosa:

Exames culturais (LCR, sangue, secreções nasofaríngeas) - negativos

PCR painel multiplex herpesvirus (LCR) – negativa

PCR enterovirus (LCR) – negativa

PCR vírus influenza A e B, secreções nasofaríngeas – negativa

PCR painel multiplex vírus respiratórios, secreções nasofaríngeas (VRS A e B, Influenza A, B, C; Parainfluenza 1, 2, 3, 4; Coronavirus tipo 229; Adenovirus, Rinovirus; Bocavirus; Echovirus; Enterovirus B; Metapneumovirus A e B) – negativa em 2 amostras

PCR enterovirus (fezes e secreções nasofaríngeas) – negativa

PCR adenovírus (fezes) – negativa

PCR *Mycoplasma* (secreções respiratórias) – negativo 22/02

PCR enterovirus + sequenciação EV D68 (secreções respiratórias, INSA) – negativa

Programa vigilância erradicação poliomielite (fezes, INSA) – negativo

Serologias:

* Infecção antiga/Imunidade: EBV, CMV e VVZ (IgM negativo / IgG positivo)

**Borrelia burgdorferi*, HIV 1 e 2; Herpes simplex I e II; VHC; *Listeria* ; *Bartonella spp*; *Leptospira* – negativas

IGRA – negativo



D-4

D0

D2

D4-5

D8

D24

Estudo etiológico:

Autoimunidade

ANA, Anti-Ro / anti-La, Anti-DNAs, Anti-SM / RNP / Scl70, Anti-ANCA - negativo

Imunocomplexos circulantes – normal

Anti NMO, soro e LCR

* **negativo por IFI**

* **negativo por técnica *Cell Based* (Laboratório de Oxford e Heidelberg)**

Ac antineurónios (Hu, Yo, Ri, CV2, PNMA2, recov, SOX1, titina), soro e LCR – negativo

Ac. Antigangliosideo IgM / IgG, soro – negativo

Ac anti nMDAR e anti-MOG, LCR – negativo (Lab Joaquim Chaves) e soro – negativo (Lab. de Oxford)

Outros

ECA – 41 U/L, vit B12 – 1219pg/mL, Homocisteína – 4.48mmol/L, Cobre – 100ug/dL

Ácidos Orgânicos (urina 12h) – sem alterações.



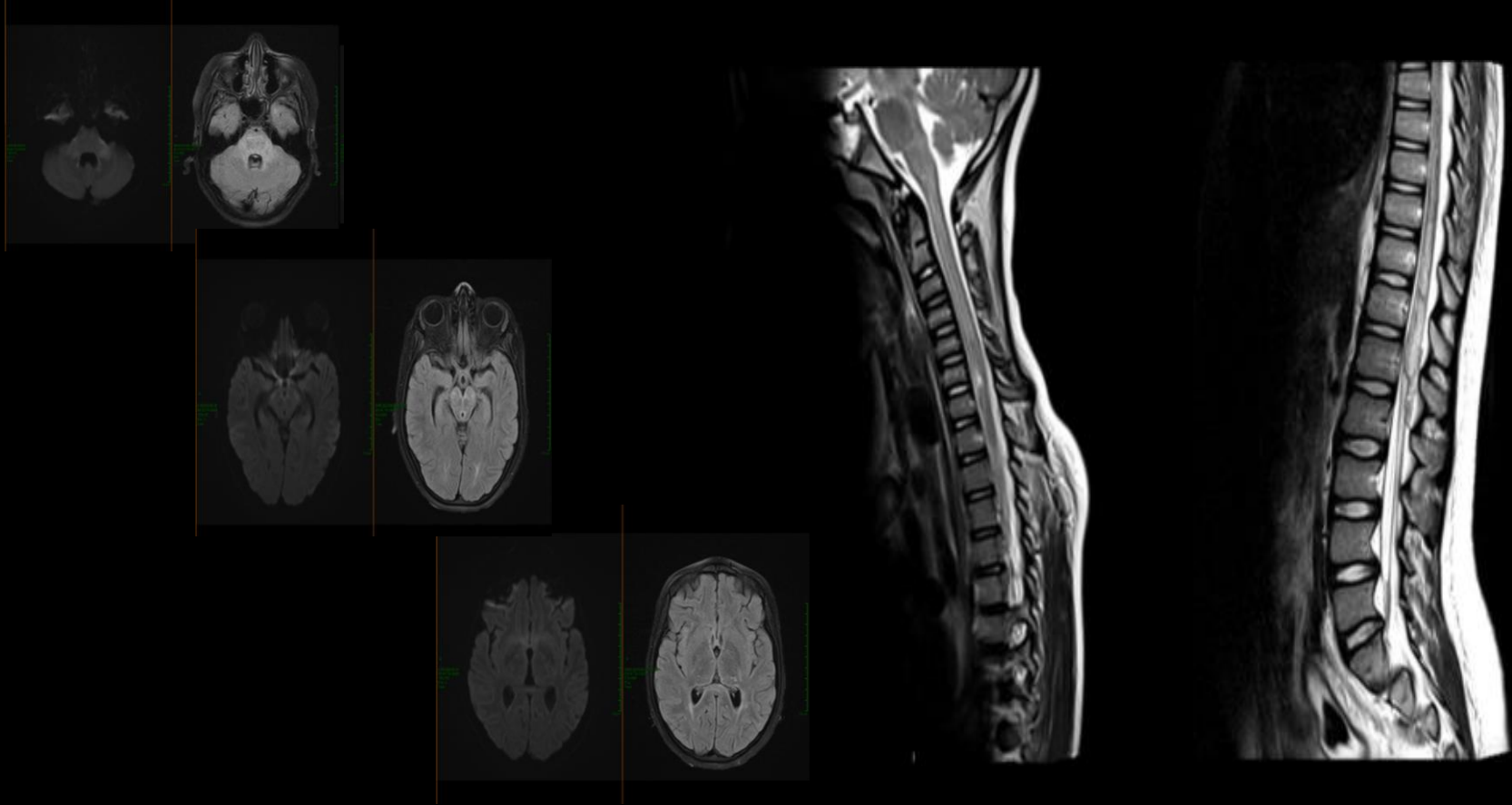
Diagnóstico: NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disease)

Recuperação gradual da função respiratória

Recuperação estado de consciência

Recuperação gradual sensibilidade e mobilidade da face

Intervenção contínua de reabilitação motora, respiratória e terapia ocupacional pelo Serviço de **Medicina Física de Reabilitação**.
Aplicação de **protocolo de extubação de doentes neuromusculares**
com cough-assist



Aumento da extensão das áreas lesionais com hipersinal em T2, com maior envolvimento infratentorial, nomeadamente interessando a substância branca hemisférica cerebelosa bilateralmente, os pedúnculos cerebelosos médios, a medula oblonga, a porção posterior da ponte, a substância periaqueductal e o mesencéfalo. **Envolvimento "de novo", da região diencefálica e sublenticular bilateralmente**, assim como extensão das lesões que interessavam a comissura calosa e a substância branca periventricular bilateralmente. Identifica-se também **maior espessamento e hipersinal T2 dos nervos ópticos e do quiasma óptico**, associando-se redução do realce após a administração de gadolínio.

Sinais de atrofia sobretudo ao nível do cone medular



2º ciclo de metilprednisolona

2º ciclo de plasmaferese

Prednisolona 60mg/dia

Recuperação gradual da função
respiratória

Recuperação gradual da sensibilidade e
motricidade dos membros superiores



Extubado
em D32

Intervenção contínua de reabilitação motora, respiratória e terapia ocupacional pelo Serviço de **Medicina Física de Reabilitação**.
Aplicação de **protocolo de extubação de doentes neuromusculares**
com cough-assist

D-4

D0

D2

D4-5

D8

D24

D50



Redução das extensas áreas de hipersinal medular em T2, assim como do efeito expansivo por elas condicionado. Estes aspectos são identificáveis em toda a extensão da medula espinhal, assim como no cone medular, existindo áreas de redução focalizada da sua espessura, particularmente face a C6-C7 e na região do cone medular, topografias onde anteriormente se observavam claras áreas de maior heterogeneidade da emissão de sinal em T1 e T2, que refletem **prováveis áreas sequelares com aparente atrofia**. Redução do componente lesional intradural na região do cone medular. Após a administração de gadolínio não se identificam evidentes áreas de realce intramedular, aspectos de difícil valorização dada a presença de algumas áreas espontaneamente hiperintensas em T1 antes da administração de gadolínio.



Alta hospitalar

Centro de reabilitação

Tetraplegia ASIA nível 5

Autonomia respiratória

Resolução progressiva disfagia

Força motora: grau 4/5 membros superiores, 0/5 membros inferiores

Anestesia e analgesia a partir de T2

PEV: disfunção da via optica pré-quiasmática à direita



Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão

Paraplegia

- * Autonomia respiratória
- * Resolução progressiva disfagia
- * Força muscular grau 4/5 membros superiores
- * Força muscular 0/5 membros inferiores
- * Bexiga e Intestino neurogénicos

Sem atingimento visual (AV 10/10)

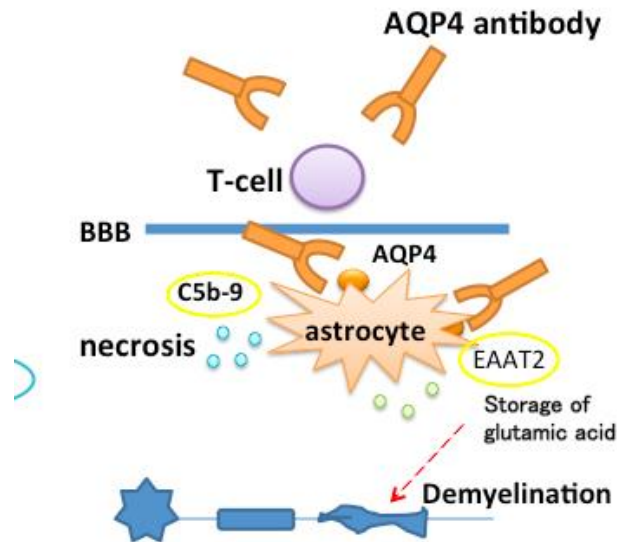
Hiperfagia

Neuromielite óptica

Doença inflamatória imuno-mediada do sistema nervoso central com envolvimento predominante do nervo ótico e medula espinhal



Lesão axonal e desmielinização graves



Clínica

-Mielite transversa:

-alterações motoras e/ou sensibilidade; disfunção de esfíncteres

-e/ou

-**Neurite optica** uni ou bilateral

-**Recorrente**

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

1. At least one core clinical characteristic
2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended)
3. Exclusion of alternative diagnoses

Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. At least two core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements:
 - a. At least one core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome
 - b. Dissemination in space (two or more different core clinical characteristics)
 - c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method or testing unavailable
3. Exclusion of alternative diagnoses

Core clinical characteristics

1. Optic neuritis
2. Acute myelitis
3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
4. Acute brainstem syndrome
5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions
6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions

Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. Acute optic neuritis requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions or (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over $>1/2$ optic nerve length or involving optic chiasm
2. Acute myelitis requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥ 3 contiguous segments (LETM) or ≥ 3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis
3. Area postrema syndrome requires associated dorsal medulla/area postrema lesions
4. Acute brainstem syndrome requires associated periependymal brainstem lesions

AQP4 aquaporin-4, *IgG* immunoglobulin G, *LETM* longitudinally extensive transverse myelitis lesions, *NMOSD* neuromyelitis optica spectrum disorders

Idade pediátrica

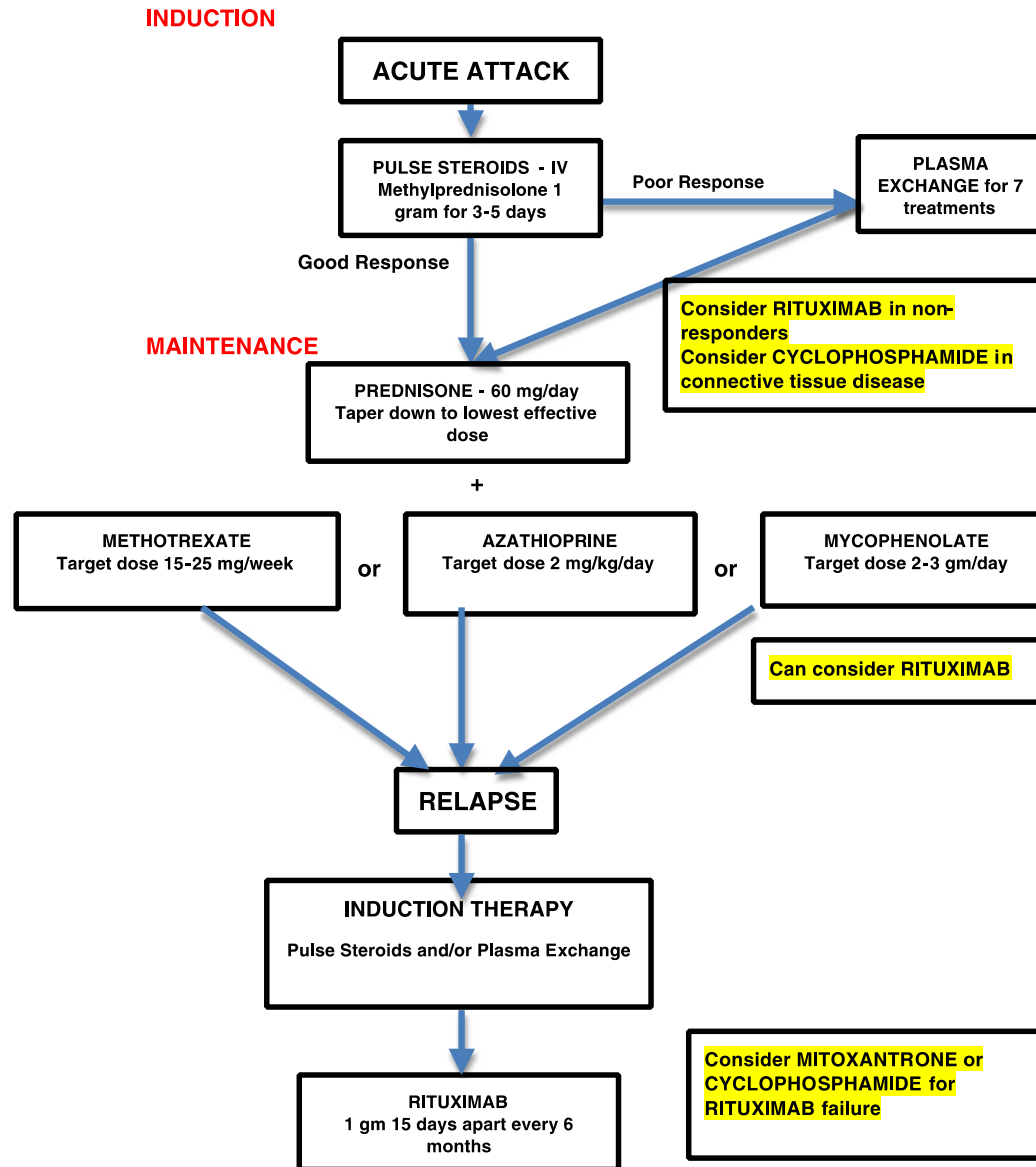
- O aparecimento em idade pediátrica representa 3-5% casos NMOSD
- No primeiro episódio: 50-75% neurite óptica; 30-50% mielite transversa

-O **envolvimento encefálico** nomeadamente com encefalopatia e/ou convulsões é mais frequente.



- RM: lesões cerebrais mais volumosas (>2 cm)
- envolvimento predominante diencefalo, tronco cerebral, região supra e infratentorial, mesencéfalo, cerebelo

Tratamento



Prognóstico

Mau prognóstico principalmente nas
formas recorrentes



Sequelas
neuroológicas

Número de recaídas nos primeiros 2 anos
Gravidade da primeira crise
Início tardio da doença
Associação com outras doenças autoimunes

Comentários finais

- A NMOSD é **rara** em idade pediátrica
- Trata-se de uma patologia **grave**, que pode conduzir a sequelas neurológicas permanentes
- O **diagnóstico é um desafio**, em particular nos casos seronegativos
- O diagnóstico frequentemente tardio em idade pediátrica pode comprometer o prognóstico

Agradecimentos

- Dr. Carlos Casimiro
- Dr. Vasco Salgado
- Dr.^a Mariana Santos

- Dr.^a Maria Leite (Oxford)
- Prof. Sven Jarius (Heidelberg)