

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor

Doenças Desmielinizantes do SNC

Sónia Figueiroa



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE NEUROPEDIATRIA



**19º Congresso Nacional
de Pediatria**

**24 – 26 out 2018
Centro de Congressos
do Estoril**

Sumário

- ▶ Introdução
- ▶ Critérios de classificação
- ▶ ADEM
- ▶ DD
- ▶ Casos clínicos

Doenças desmielinizantes SNC

Doenças tratáveis

► Curso **Mono ou Multifásico**

Auto-limitadas vs situações crônicas/recidivantes

- Muitas vezes indistinguíveis na fase inicial de apresentação
- Follow-up fundamental
- Em 2007 foram estabelecidos consensos para as definições dos distúrbios inflamatórios/desmielinizantes nas crianças e adolescentes

Krupp L et al. Neurology 2007

Critérios revistos em 2012

Review

MULTIPLE
SCLEROSIS
JOURNAL | MSJ

International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions

Multiple Sclerosis Journal
0(0) 1–7
© The Author(s) 2013
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1352458513484547
msj.sagepub.com


Lauren B Krupp^{1*}, Marc Tardieu^{2*}, Maria Pia Amato³, Brenda Banwell⁴, Tanuja Chitnis⁵, Russell C Dale⁶, Angelo Ghezzi⁷, Rogier Hintzen⁸, Andrew Kornberg⁹, Daniela Pohl¹⁰, Kevin Rostasy¹¹, Silvia Tenembaum¹² and Evangeline Wassmer¹³ for the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group

Síndrome clínico Isolado (CIS)

- ▶ Presença de **todos** os critérios
 - ▶ Evento clínico afectando o SNC de presumível causa inflamatória desmielinizante
 - ▶ Ausência de hx clínica de dc desmielinizante do SNC prévia
 - ▶ Ausência de encefalopatia excepto se explicada pela febre
 - ▶ Não podem estar presentes critérios NRadiológicos de EM

ADEM

- ▶ **Presença de todos os seguintes**
 - ▶ 1º evento polifocal afectando o SNC de presumível causa inflamatória desmielinizante
 - ▶ **Encefalopatia** não explicada pela febre
 - ▶ Ausência de novos eventos clínicos ou NR 3 meses após o evento inicial
 - ▶ RMN anormal na fase aguda (3 M) tipicamente lesões difusas, grandes e mal demarcadas envolvendo predominante/ a subst branca

Esclerose Múltipla

▶ Pelo menos um

- ▶ Dois ou mais CIS separados por mais de 30 dias envolvendo mais de que uma área do SNC
- ▶ Um CIS associado a alterações RMN consistentes com disseminação no espaço e se a RMN controle mostra pelo menos uma nova lesão consistente com disseminação no tempo
- ▶ Um episódio de ADEM seguida por um CIS 3 ou mais meses após início sintomas associado a novos dados NR consistentes com disseminação no espaço
- ▶ CIS e RMN compatível com critérios de disseminação no tempo e espaço

NMOSD

▶ Características core

- ▶ Nevrite optica
- ▶ Mielite aguda
- ▶ Síndrome área postrema
- ▶ S. agudo do tronco
- ▶ Narcolepsia sintomática ou s diencefalico agudo com lesões diencefálicas na RMN
- ▶ S cerebral sintomático com lesões cerebrais típicas

NMOSD

▶ **NMOSD com AQP4- Ig G**

- ▶ ≥ 1 característica clínica core
- ▶ Positividade AQP4 – IgG
- ▶ Exclusão de Dx alternativo

▶ **NMOSD sem AQP4- Ig G**

- ▶ ≥ 2 característica clínica core ocorrendo como resultado de ≥ 1 surto
 - ▶ Pelo menos 1 característico (NO; LETM; S. área postrema
 - ▶ Disseminação espaço ($\geq$ cores diferentes)
- ▶ Testes negativos AQP4 ou não realizados
- ▶ Exclusão de Dx alternativo

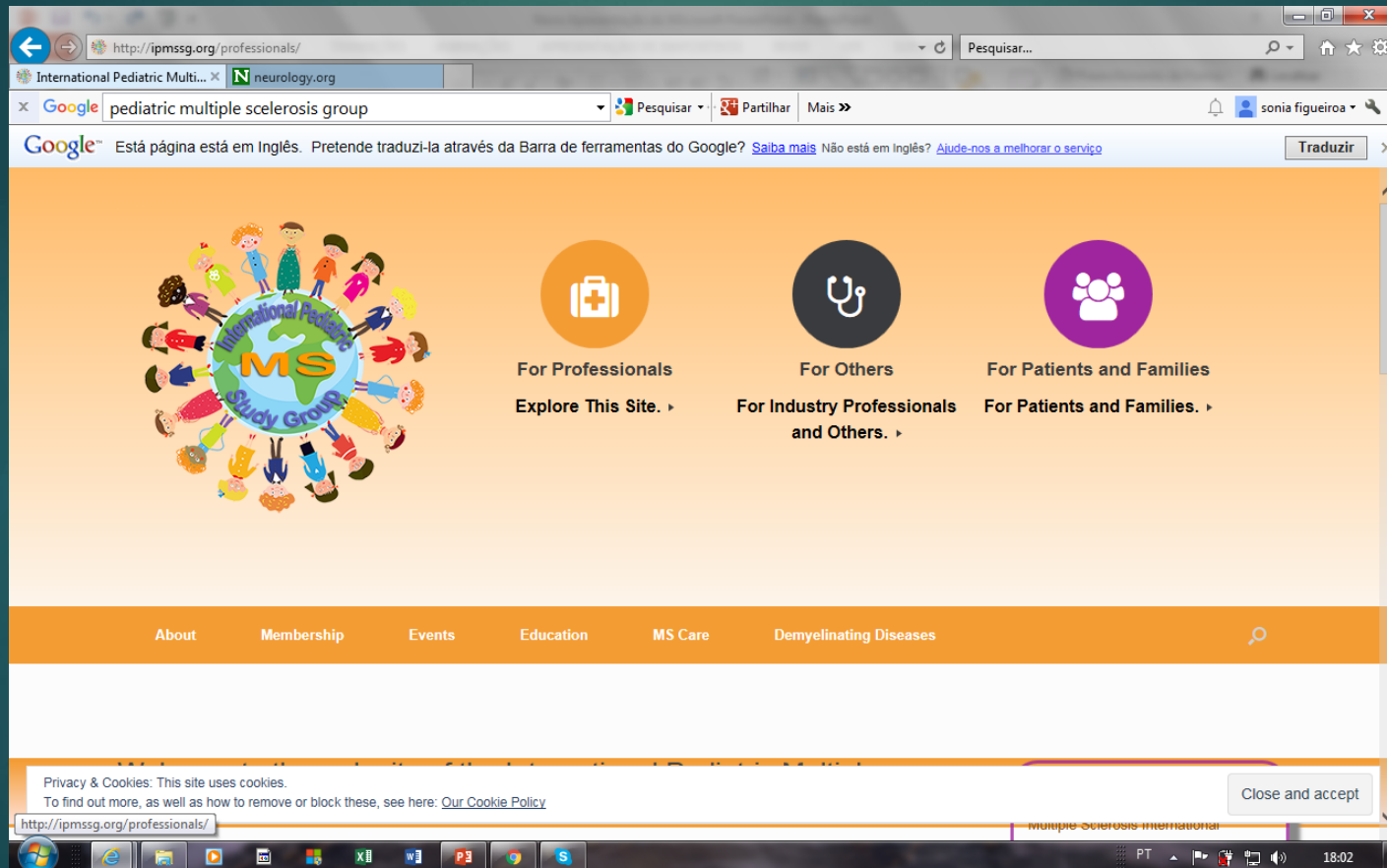
NMOSD

Dados RMN adicionais requeridos

NO aguda	- RMN sem alterações ou sem lesão específica SB - Nervo optico com hiperintensidade em T2 ou lesões captantes em T1 >1/2 compr do nervo optico ou envolvendo quiasma
Mielite aguda	Lesão medular ≥ 3 segm ou >03 segmentos contíguos com atrofia em d com hx compatível
S. área postrema	Lesões medula dorsal / área postrema
S. agudo do tronco	Lesões periependimárias e tronco

- Extensão lesão medular não tão importante - crianças

www.ipmssg.org



Neurology®

Table of Contents

Volume 87, Number 9, Supplement 2, August 30, 2016
Neurology.org



INTRODUCTION

- S1 Pediatric demyelinating disorders: Global updates, controversies, and future directions
T. Chitnis and D. Pohl, on behalf of the International Pediatric MS Study Group (IPMSG) Steering Committee

ARTICLES

- S4 Pediatric multiple sclerosis: Perspectives from adolescents and their families
L.B. Krupp, D. Rintell, L.E. Charvet, M. Milazzo, and E. Wassmer
- S8 Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood
M. Tardieu, B. Banwell, J.S. Wolinsky, D. Pohl, and L.B. Krupp
- S12 Immunopathophysiology of pediatric CNS inflammatory demyelinating diseases
A. Bar-Or, R.Q. Hintzen, R.C. Dale, K. Rostasy, W. Brück, and T. Chitnis
- S20 Environmental and genetic factors in pediatric inflammatory demyelinating diseases
E. Waubant, A.-L. Ponsonby, M. Pugliatti, H. Hanwell, E.M. Mowry, and R.Q. Hintzen
- S28 Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders
K. Rostasy, B. Bajer-Kornek, S. Venkateswaran, C. Hemingway, and M. Tardieu
- S38 Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome
D. Pohl, G. Alper, K. Van Haren, A.J. Kornberg, C.F. Lucchinetti, S. Tenenbaum, and A.L. Belman
- S46 Pediatric transverse myelitis
M. Absoud, B.M. Greenberg, M. Lim, T. Lotze, T. Thomas, and K. Delva

- S53 Pediatric optic neuritis
E.A. Yeh, J.S. Graves, L.A. Benson, E. Wassmer, and A. Waldman
- S59 Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents
S. Tenenbaum, T. Chitnis, I. Nakashima, N. Collongues, A. McKeon, M. Levy, and K. Rostasy
- S67 Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis
R.Q. Hintzen, R.C. Dale, R.F. Neuteboom, S. Mar, and B. Banwell
- S74 Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome
A. Waldman, J. Ness, D. Pohl, L.L. Simone, B. Anlar, M.P. Amato, and A. Ghezzi
- S82 Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood
M.P. Amato, L.B. Krupp, L.E. Charvet, I. Penner, and C. Till
- S88 MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis
B. Banwell, D.L. Arnold, J.-M. Tillema, M.A. Rocca, M. Filippi, B. Weinstock-Guttman, R. Zivadinov, and M.P. Sormani
- S97 Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management
A. Ghezzi, M.P. Amato, N. Makhani, T. Shreiner, J. Gärtner, and S. Tenenbaum
- S103 Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments
T. Chitnis, A. Ghezzi, B. Bajer-Kornek, A. Bayko, G. Giovannoni, and D. Pohl
- S110 International Pediatric MS Study Group Global Members Symposium report
E. Wassmer, T. Chitnis, D. Pohl, M.P. Amato, B. Banwell, A. Ghezzi, R.Q. Hintzen, L.B. Krupp, N. Makhani, K. Rostasy, M. Tardieu, S. Tenenbaum, A. Waldman, E. Waubant, and A.J. Kornberg

Imunopatofisiologia

- ▶ Aspectos gerais
 - ▶ Sistema imune e SNC em desenvolvimento
- ▶ Factores genéticos e ambientais
- ▶ Doenças desmielinizante crónicas
 - ▶ Resposta imune humoral intra-tecal – presença de BOC e aumento índice Ig G no LCR
 - ▶ Doenças desmielinizantes pediátricas- Ac's anti-MOG

ADEM

- ▶ Doença incomum - 0,8/100.000 crianças por ano).
- ▶ Mais comum em crianças e adolescentes
- ▶ Diferenças relativa/ aos adultos
- ▶ Não há distribuição étnica específica.
- ▶ Vários estudos indicam uma ligeira predominância masculina.

Fisiopatologia ADEM

- ▶ Ainda muito incompreendida.
- ▶ Parece ser um distúrbio autoimune do SNC, desencadeado por um estímulo ambiental em indivíduos geneticamente suscetíveis.
- ▶ O mecanismo proposto é a **existência de anticorpos anti-virais e resposta celular mediada ao patógeno que tem reatividade cruzada com auto-antígenos da mielina.**
- ▶ A proteína básica de mielina, proteína proteolípídica e proteína de oligodendrócito da mielina compartilham determinantes antigénicos com o microrganismos infectantes.

Ex: EBV (sequência proteica do antígeno nuclear – EBNA – homologia com um epítipo da proteína básica da mielina)

Myelin basic protein reactive Th2 T cells are found in acute disseminated encephalomyelitis

Annette Pohl-Koppe ^a, Sandra K. Burchett ^b, Elizabeth A. Thiele ^c, David A. Hafler ^{a,*}

^a *Laboratory of Molecular Immunology, Center for Neurologic Diseases, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston, MA 02115-5817, USA*

^b *Department of Infectious Diseases, Harvard Medical School, Boston, USA*

^c *Department of Neurology, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA*

A frequência de células T que reagiu à proteína básica da mielina foi 10 vezes maior em pacientes com ADEM em comparação àqueles com encefalite ou controles normais

J Mol Med (2006) 84: 532–543
DOI 10.1007/s00109-006-0065-1

REVIEW

Burkhard Becher · Ingo Bechmann · Melanie Greter

**Antigen presentation in autoimmunity and CNS inflammation:
how T lymphocytes recognize the brain**

Fisiopatologia

→ **Inicialização e ativação das células T**

1º órgãos linfóides secundários sistêmicos

- A célula apresentadora de antígeno apresenta o antígeno da proteína da mielina e peptídeos às células T reativas ao neuroantígeno
- As células T ativadas expandem-se e migram para o SNC através das vénulas pós-capilares no espaço perivascular.
- No espaço de Virchow-Robin, as células T reencontram o antígeno.
- Esta reativação permite que as células T migrem através da “glial limitans” e entrem no parênquima cerebral.

Fisiopatologia

Recrutamento

- ▶ **Ocorre** através da **produção de citocinas e quimiocinas** por células apresentadoras de antígenos e células T ativadas, promovendo a migração para o sistema nervoso central de células T adicionais, bem como outros leucócitos
- ▶ A **quebra da barreira hematoencefálica** ocorre através liberação de proteases dos mastócitos, células T e monócitos recrutados. Além disso, há também produção de radicais de oxigênio, que agravam a lesão endotelial.

Fase efetora

- ▶ As células T desempenham um papel secundário em relação a outros processos inflamatórios que causam desmielinização e lesão axonal. A lesão excitotóxica dos oligodendrócitos mediada pelo glutamato também ocorre.

Fisiopatologia

Fase Reparação

Ativação e proliferação de astrócitos, aumento da **produção de citocinas anti-inflamatórias e vários fatores de crescimento** por células residentes e células T.

Ativação dos precursores dos oligodendrócitos e, juntamente com os oligodendrócitos sobreviventes, iniciam o processo de remielinização.

Os resultados clínicos e de neuroimagem apresentam, na maioria das vezes, recuperação completa.

Diferenças na mielina reparada em comparação com a mielina não lesada (espessura alterada e redistribuição dos canais de sódio, composição relativa dos peptídeos de mielina é alterada para formas que podem ter maior vulnerabilidade a danos adicionais) → **Pode explicar formas recorrentes**

ADEM

- ▶ Doença **monofásica** que começa 2 - 4 sem após exposição antigénica
- ▶ **Fase prodrômica**: febre, mal estar, cefaleias, náuseas e vômitos pouco tempo antes do síndrome meníngeo e sonolência
- ▶ **Encefalopatia** de início rápido associada a combinação de **défices neurológicos multifocais**
- ▶ Curso rapidamente progressivo desenvolve-se até um máx. de 4-5 dias

ADEM

- ▶ **Doença febril ocorre em 50 a 75% das crianças nas 4 semanas anteriores** ao início dos sintomas neurológicos típicos.
- ▶ **Febre, cefaleias, vômitos e meningismo** estão geralmente presente no início da apresentação e podem persistir durante a hospitalização.
- ▶ A **encefalopatia é critério de dx** e geralmente desenvolve-se rapidamente em associação com défices neurológicos multifocais.
- ▶ **Novos sintomas ou deterioração** podem-se desenvolver durante internamento
- ▶ Crises - **1/3** dos doentes.

ADEM

Frequentemente precedida por uma infecção viral ou bacteriana, geralmente na forma de IVAS inespecífica.

Sazonal, maioritariamente apresentando-se no inverno e na primavera

1º manifestação até um mês após a infecção.

Patogéneos associados:

-vírus (*coronavirus, coxsackie, cytomegalovirus, Epstein-Barr, herpes simplex, hepatitis A, HIV, influenza, measles, rubella, varicella zoster, and West Nile virus*)

-outros (*Borrelia burgdorferi, Chlamydia, Leptospira, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia, and beta hemolytic Streptococcus*)

ADEM

Pós- vacinal – 5% dos casos

Imunização

raiva, hepatite B, influenza, encefalite japonesa B, difteria/ tosse convulsa/ tétano, sarampo, parotidite, rubéola, pneumococo, poliomielite, varíola e varicela

Actualmente vacinação **VASPR** – actual/ mais frequentemente associada à ADEM pós-vacinação.

ADEM e vacinação contra o sarampo (1 a 2 por 1 milhão)
associada à infeção pelo vírus do sarampo (1 em 1000).

O Collaborating Center for Reference and Research on Viral Hepatitis of the World Health Organization sugere um período máximo de 3 meses para diagnosticar ADEM pós-vacinal.

ADEM- Clínica

- ▶ Sinais neurológicos iniciais são determinantes da localização das lesões no SNC
- ▶ **Encefalopatia (condição obrigatória)**
- ▶ **Défices neurológicos multifocais**
 - ▶ Vias motoras
 - ▶ Vias sensitivas
 - ▶ Funções tronco cerebral

ADEM- Clínica

- ▶ Sinais piramidais uni ou bilaterais (60-95%)
- ▶ Paresias motoras (76%)
- ▶ Paresia de pares cranianos (22- 45%)
- ▶ Ataxia (18- 65 %)
- ▶ S. meníngeos (25-30%)
- ▶ Crises (15-35%)
- ▶ Nevrite óptica (7-23%)
- ▶ Envolvimento medular – 10-30 %

Na cr a febre, cefaleias e crises (EME) são + freq

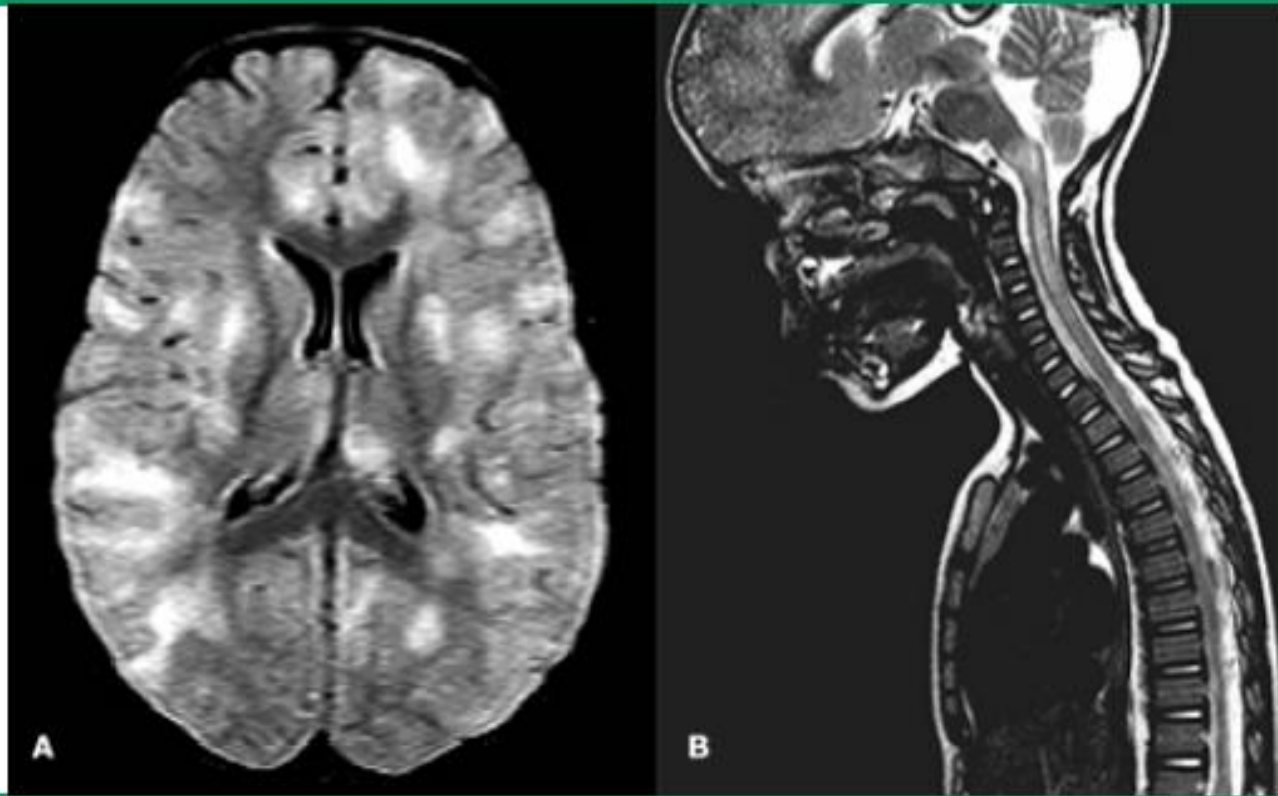
Déf sensitivo, sinais extrapiramidais e atingimento SNP raros

ADEM- Neuro-imagem

- ▶ **RMN** é o melhor exame complementar de diagnóstico
 - Melhor definição- imagens ponderadas em **T2 e FLAIR**.
 - **Realce com contraste GD+** ocorre por vezes na fase aguda - mais captante com padrão captação inespecífico
- ▶ Os achados imagiológicos podem **progredir num período de tempo relativamente curto**, consistente com a evolução da doença.
 - Tipicamente **bilaterais**, contudo podem ser **assimétricas** e tendem a ser **pouco delimitadas**.
 - Quase todos os doentes apresentam **múltiplas lesões na substância branca profunda e subcortical, variáveis em número e tamanho** (entre <5 mm a 5 cm habitual/ > a 1-2 cm, limites mal definidos e com edema peri-lesional)
 - Rara/ lesão única- pseudo-tumoral

ADEM- Neuro-imagem

- ▶ A **substância branca periventricular** é frequentemente **poupada**.
- ▶ Lesões hipointensas em imagens **ponderadas em T1** são **incomuns** e sua **persistência** é **preditora de esclerose múltipla**.
- ▶ Lesões da substância cinzenta, por vezes, acompanham as lesões da substância branca, especialmente em crianças (**++ tálamo e gânglios da base**), sendo frequentemente simétricas. Ocorrem em 40% casos
- ▶ Lesões do **tronco encefálico e da medula espinhal** são **comuns** (lesões intramedulares grandes e confluentes que se estendem por múltiplos segmentos são típicas e atingem mais frequente / a coluna cervical e torácica 10-30 %).



(A) Axial MRI of the brain (FLAIR image) in a child with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) demonstrates multifocal areas of hyperintensity in both cerebral hemispheres involving cortical gray matter, centrum semiovale, and deep gray nuclei.

(B) Sagittal MRI of the spine (T2 image) in the same child demonstrates high signal intrinsic to the spinal cord, consistent with longitudinally extensive transverse myelitis.

Variantes clínicas hiperagudas

LEUCOENCEFALITE HEMORRÁGICA AGUDA

- ▶ Variante **hiperaguda e rara**;
- ▶ **Desmielinização hemorrágica inflamatória** da substância branca do SNC;
- ▶ Sintomatologia semelhante a EMAD típica, contudo as variantes hemorrágicas são rapidamente progressivas e mais graves
- ▶ Inclui:
 - Leucoencefalite hemorrágica aguda**
 - Encefalomielite hemorrágica aguda**
 - Leucoencefalite hemorrágica necrotizante aguda de Weston Hurst**

RMN- lesões grandes e difusas da substância branca, associadas a edema cerebral. Detetadas dentro de 72 horas dos primeiros sintomas, embora a **hemorragia não é necessariamente observada** com as sequências ponderadas em T2 e FLAIR. As sequências especializadas de **RM spin-eco** são mais prontamente capazes de identificar a hemorragia aguda associada.

- ▶ O prognóstico para a sobrevivência e recuperação da função neurológica **é pior relativamente à ADEM típica.**

Laboratoriais

❑ LCR

- ▶ Pleocitose linfocítica (50-300 cel / mm³)
- ▶ Hiperproteinorraquia ligeira; glicorraquia normal
- ▶ Índice IgG **LCR /soro >0,66** e **BOC em 10-30%**
- ▶ Leucocitose, trombocitose, VS ligeira /aumentada
- ▶ Serologias EBV, CMV, herpes simplex, Mycoplasma, outros agentes em função hx clínica

Tratamento

- ▶ **Metilprednisolona EV** (10 a 30 mg/kg por dia, máximo de 1 g/dia dia) ou **dexametasona** (1 mg/kg por dia) por **3 a 5 dias, seguido de redução gradual por 4 a 6 semanas.**
- ▶ Crianças sintomáticas após dos glicocorticóides EV está aconselhado **manutenção oral com corticoides orais (prednisolona oral 1 mg/kg /d até max 60 mg/D e reduzindo em 10 mg a cada cinco dias para permitir uma duração total de 4 a 6 semanas.)**
- ▶ **Imunoglobulina EV** em doentes que têm uma resposta insuficiente ao tratamento com glicocorticóides EV.
- ▶ Regime total de **2 g/kg administrados em doses divididas durante 2-3 dias**
- ▶ **Plasmaferése**- benéfica em crianças com ADEM que se apresenta como mielite transversa longitudinalmente extensa ou que falham no tratamento com glicocorticóides e IG EV
- ▶ Esquema preferido: **total de seis trocas, uma a cada dois dias, de 1 a 1,5 volumes de plasma.**

Prognóstico

- ▶ Recuperação completa: 80%
- ▶ Tx mortalidade: 2-5%

❑ Factores de mau Px

Início fulminante

Idade < 2A

Atingimento medular

Nevrite óptica bilateral

HIC

Falência respiratória

ADEM

- ▶ Crianças são predominante/ afectadas
- ▶ Dx baseado na clínica e imagem
- ▶ Habitualmente curso monofásico
 - ▶ formas recorrentes ou multifásicas
 - ▶ Necessário intervalo > 3 M desde o 1º evento e suspensão do TT pelo menos 1 M antes
 - ▶ Recorrente – recidiva sintomas iniciais e sem áreas de novo na imagem
 - ▶ Multifásica- outro episódio que cumpre critérios de ADEM mas com resolução completa ou parcial das lesões anteriores

Diagnósticos diferenciais

- ▶ Um 2º evento
- ▶ ou evento adicional sem encefalopatia e que ocorra **três ou mais meses após o primeiro** episódio pode ser considerada a hipótese de **esclerose múltipla** se os achados da RM atenderem aos critérios radiológicos de disseminação no espaço, ou de **neuromielite óptica** se os critérios de diagnóstico forem cumpridos.

Revisão critérios Mc Donald no adulto 2017

- ▶ Ainda não foram formalmente revistos para a criança
- ▶ Permitem aumento sensibilidade no Dx de EM com muito discreta diminuição da especificidade
- ▶ Tb são válidos em idade pediátrica (ECTRIMS 2018)
 - ▶ CIS e BOC's - dissem espaço)
 - ▶ Lesões sintomáticas –disseminação tempo
 - ▶ Lesões corticais – disseminação espaço

ADEM	EM
- Idade média: 6,5 anos	- Idade média: 14 anos
- Ligeiro predomínio no sexo masculino	- Predomínio sexo feminino (1,7-2 : 1)
- História de infecção prévia frequente	- Sem factores desencadeantes conhecidos
- Ø história familiar	- História familiar por vezes +
- Clínica - Encefalopatia como condição obrigatória - Sintomas gerais - Polissintomática (hemiparesia, paresia PC, ataxia, neurite óptica bilateral) - Convulsões + frequentes	Clínica - Encefalopatia não é característica - Habitualmente sem sintomas gerais - Monossintomática (Neurite óptica unilateral, mielite transversa, sintomas sensitivos) - Sintomas sensitivos + frequentes
- Aguda (90% monofásica)	- Crónica (curso multifásico)
- LCR: - Pleocitose LCR (>50 cels/mm³) - Bandas oligoclonais raras e transitórias (10%)	-LCR: - Habitualmente sem pleocitose - Bandas oligoclonais LCR e ↑ Índice IgG muito + frequentes que na ADEM (70-95% casos)
-RM - Raramente aparecem novas lesões na RM - Limites mal definidos - Todas as lesões com mesmo estadio de evolução - Lesões na SC em até 40% dos casos - Lesões SB subcortical e profunda - Medula: lesões predominantemente	- RM: -Aparecimento de novas lesões, mesmo se assintomáticos; - Lesões bem delimitadas; - Lesões na Substância cinzenta são raras; - lesões SB ++ periventriculres ou corpo caloso (longitudinais); - Lesões hipointensas em T1 ("black hole")

Table 2 Clinical red flags for conditions other than acquired demyelinating syndromes

Condition	Clinical red flags
Multisystemic involvement	HLH, Behçet disease, CNS vasculitis, SLE, mitochondrial diseases, sarcoidosis, Sjögren syndrome, LCH, infections
Spastic paraplegia	SLE, Sjögren syndrome, Lyme disease, West Nile virus, vitamin B ₁₂ deficiency, spinal cord tumor/ischemia/AVM/trauma, familial spastic paraplegia, AMN, Krabbe disease, Alexander disease
Protracted headache ± stroke-like episodes	SLE, MELAS, MERFF, HIV, malignancy, CADASIL, HLH, CNS vasculitis, Fabry disease, Susac syndrome
Epilepsy	Mitochondrial diseases, B ₁₂ metabolism disorders
Ataxia	NPC, SCA, PDH
Extrapyramidal symptoms	Anti-NMDAR encephalitis, Wilson disease, mitochondrial diseases, biotinidase deficiency, biotin-responsive basal ganglia disease, LBSL
Psychiatric symptoms	Primary CNS angiitis, anti NMDAR encephalitis, B ₁₂ metabolism disorders, mitochondrial disorders, SLE, Susac syndrome
Progressive disease with dementia	Leukodystrophies, mitochondrial diseases
Hypothalamic dysfunction	Sarcoidosis, LCH
Cranial nerve neuropathies	Krabbe disease, MLD, Alexander disease, Lyme disease, sarcoidosis
Peripheral neuropathy	Krabbe disease, MLD, mitochondrial disorders, ALD/AMN
Sensorineural hearing loss	Susac syndrome, mitochondrial diseases
Optic neuropathy	LHON, MELAS, MERFF, OPA-1

Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders

Kevin Rostasy, Barbara Bajer-Kornek, Sunita Venkateswaran, et al.

Neurology 2016;87:S28-S37

Table 3 Imaging features such as preferred location and additional features of disorders other than acquired demyelinating syndromes

Region of extensive white matter involvement	Conditions to consider
Frontal white matter	Alexander disease, MLD, MLC, variant ALD
Parieto-occipital	ALD, Krabbe disease, peroxisomal disorders, mitochondrial diseases (MELAS, POLG1)
Temporal	CADASIL, AGS, CMV, MLC
Periventricular	HLH, MLD, LBSL (sparing temporal lobes), VWMD (diffuse), CADASIL
Periventricular sparing	KSS
Basal ganglia	Mitochondrial disorders (e.g., Leigh), biotinidase deficiency, Wilson disease, bilateral striatal necrosis, biotin-responsive basal ganglia disease, AGS
Thalamus	Malignancies, hepatic encephalopathy, ANE, LTBL, Fabry disease (pulvinar)
Brainstem	Rhombencephalitis, TB, Behçet, Alexander disease, LBSL, LTBL, malignancies
Involvement of white matter tracts	
Corticospinal	ALD/AMN, Krabbe disease, ALSP
Dorsal column	LBSL, vitamin B ₁₂ /copper deficiency
Subcortical U-fibers	Canavan, KSS
External capsule/insula	ANE, CADASIL
Corpus callosum	Susac syndrome, Krabbe
Spinal cord	
Spinal cord hyperintensity	Sarcoidosis, SLE, CLIPPERS, infections (WNV, Lyme)
Spinal cord atrophy	LBSL, Alexander disease, APBD
Additional features	
Meningeal enhancement	Sarcoidosis, chronic meningitis, Susac syndrome, CNS vasculitis, CNS lymphoma, Lyme neuroborreliosis
Cysts	Congenital infections, Alexander (frontal), MLC (frontal, temporal), VWMD, AGS, mitochondrial disease
Calcifications on CT	AGS, congenital infection, mitochondrial disease, Cockayne syndrome
Gadolinium enhancement	Abscess, ALD/AMN, Alexander disease, ANE
Cortical infarcts	CNS vasculitis, MELAS
Lacunar infarcts	SLE, CADASIL, Susac syndrome

Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders

Kevin Rostasy, Barbara Bajer-Kornek, Sunita Venkateswaran, et al.
Neurology 2016;87:S28-S37

Red – flags eventos desmielinizantes

- ▶ Início antes do 1º ano de vida
- ▶ Hx de atraso de DPM
- ▶ Consanguinidade
- ▶ Hx familiar de doenças ou sintomas neurológicos agudos
- ▶ Progressão gradual de sintomas e envolvimento multisistêmico
- ▶ RMN com lesão única, envolv subst branca simétrica, lesões apenas tronco ou ggl base

Doenças inflamatórias do SNC

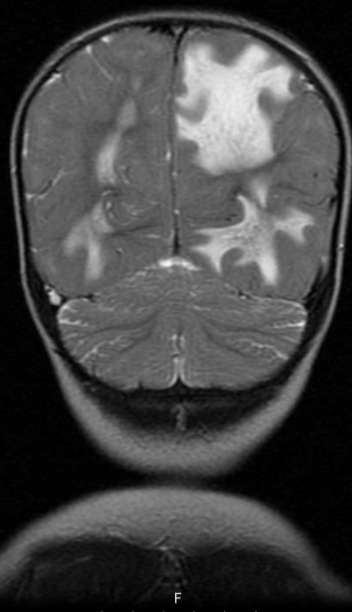
- ❑ Dificuldades de classificação
- ❑ Dificuldades de DD com esclerose múltipla de início pediátrico
- ▶ O que as diferencia ?
 - ▶ localização anatómica das lesões (padrão clínico e neuroradiológico)
 - ▶ Mecanismos imunológicos e AC envolvidos
- ▶ AC's anti- MOG
 - ▶ ocorrem mais frequente/ nas crianças que nos adultos
 - ▶ Associados a ADEM, ADEM multifásica , NO recorrente , ADEM- NO recorrente, NMO, EM

Casos Clínicos

Ema, 10 M

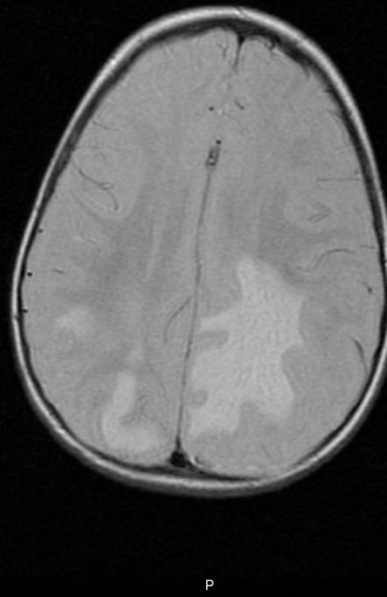
- ▶ Internada por alterações estado consciência e hemiparesia esquerda. Febre e vômitos 3 dias antes
- ▶ Hx de doença boca-mão-pé 4 sem antes
- ▶ LCR -2 leucócitos (1 PMN /1 MN)
- ▶ BOC neg , Ac anti –MOG fracamente positivo
- ▶ Serologia : enterovirus Ig G e Ig M +

Corte: 4,5 mm
Dist: 5,5 mm
TR: 7000
TE: 118
AC: 2
MRS1



O-Cor T2 frFSE S
FoV: 210 mm
Coil: HEAD
Pos: HFS
Series: 7
Image no: 21
Imagem 21 de 28
13-05-2017, 0:20:56

Corte: 4 mm
Dist: 4.699999809 mm
TR: 3620
TE: 16,5
AC: 1
MRS1



O-Ax PD&T2
FoV: 210 mm
Coil: HEAD
Pos: HFS
Series: 2
Image no: 41
Imagem 21 de 56
12-05-2017, 23:56:36

Corte: 2 mm
Dist: 2,5 mm
TR: 7160
TE: 111
AC: 1
MRS1

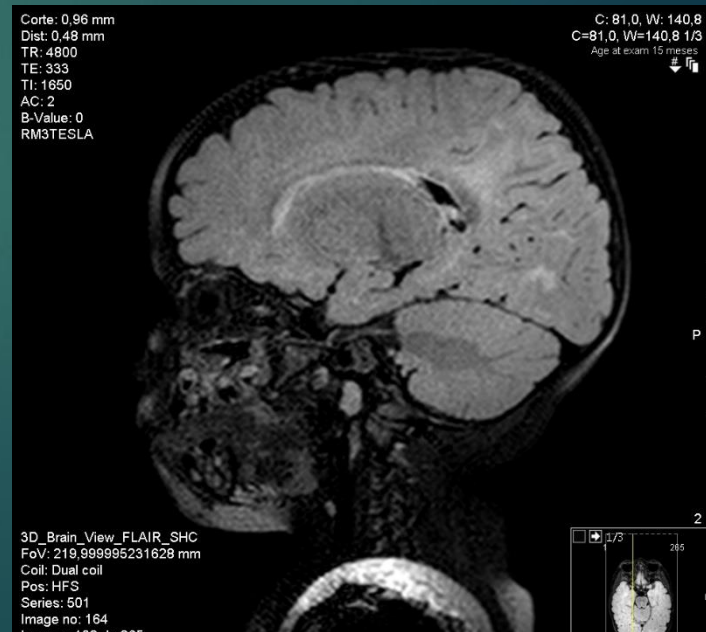


O-sagittal T2 frFSE S
FoV: 200 mm
Coil: HEAD
Pos: HFS
Series: 11
Image no: 14
Imagem 14 de 22
13-05-2017, 0:39:49

Aciclovir + Ceftriaxone + Metil PRD (5 dias) seguido
de corticoterapia oral

3M após
Ex neurológico normal
RMN cerebral

Corte: 0,96 mm
Dist: 0,48 mm
TR: 4800
TE: 333
TI: 1650
AC: 2
B-Value: 0
RM3TESLA

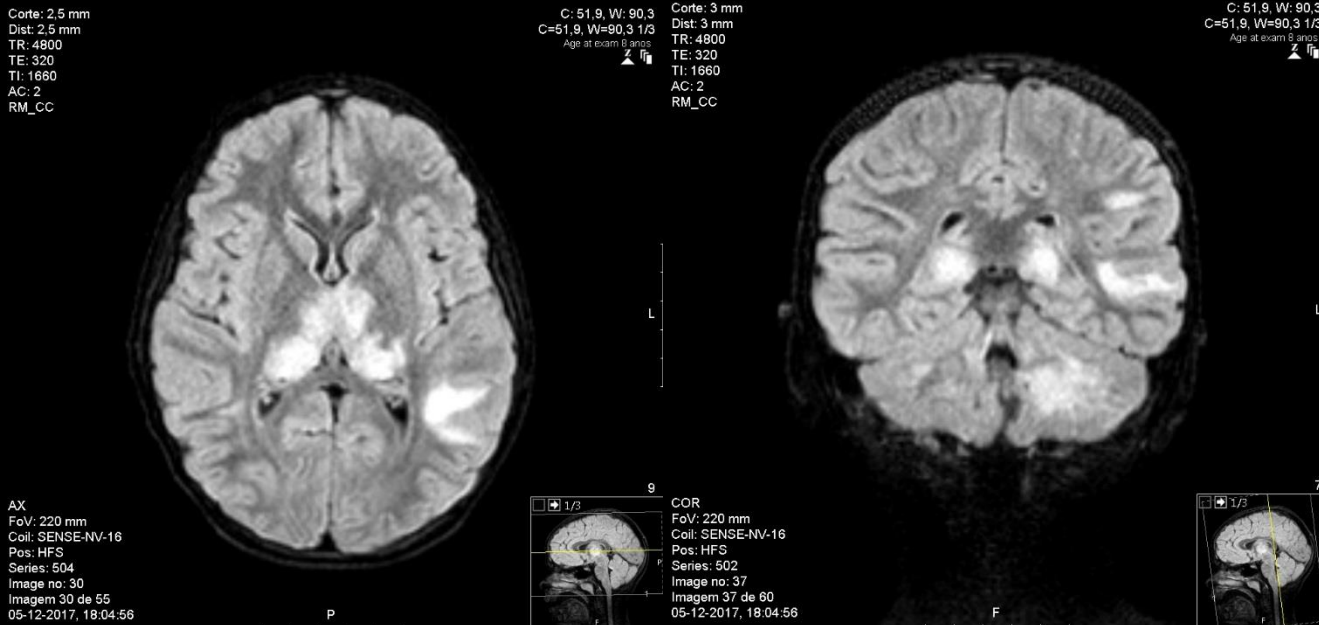


3D_Brain_View_FLAIR_SHC
FoV: 219,999995231629 mm
Coil: Dual coil
Pos: HFS
Series: 501
Image no: 164

C: 81,0, W: 140,8
C=81,0, W=140,8 1/3
Age at exam 15 meses

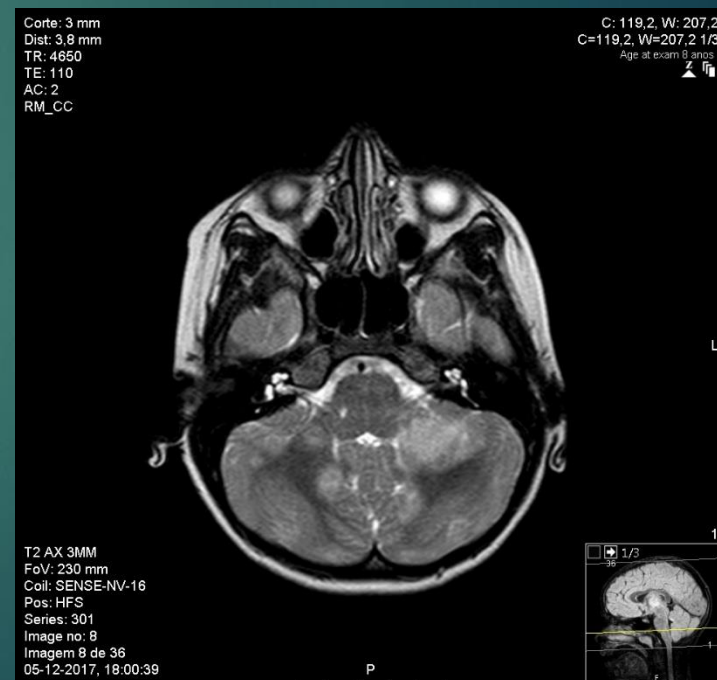
Casos Clínicos

- ▶ Inês , 8A
- ▶ 3 sem antes – sonolência excessiva, alteração comportamento e escrita e desequilíbrio progressivo
- ▶ Sem hx de infecção ou imunização prévia
- ▶ Nistagmo na supravversão, síndrome cerebeloso esq e Romberg +
- ▶ Ex citoq LCR : sem pleocitose
- ▶ BOC positivas
- ▶ AC's anti- MOG +



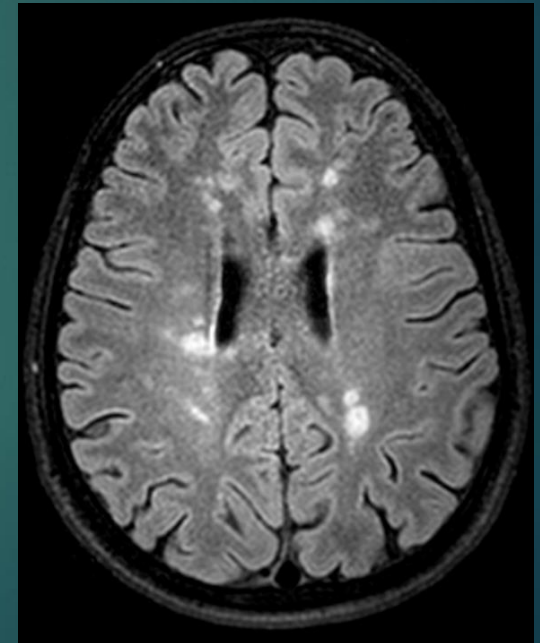
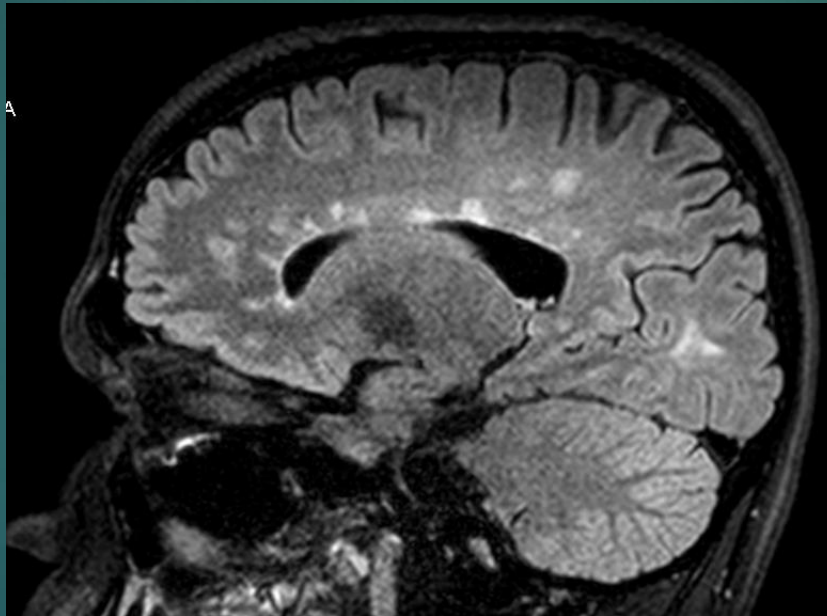
Metil PDR 5 dias EV
 Corticoterapia oral

3 Meses após :
 Ex neurológico Nr
 Avaliação neuropsicológica –sem défices



► Rapaz , 16 A

- Hx prévia de parestesias um ano antes
- RMN (r. dorsal) - lesão postero- lateral esq a nível D10
- Parestesias hemicorpo esq
- Ex citoq LCR sem alterações ; BOC +



Considerações

- ▶ Conhecer os quadros clínicos e neuro-radiológicos é fundamental para ordenar as opções terapêuticas
- ▶ Necessidade de referenciação destes doentes para centros com neuropediatria
- ▶ A sustentação diagnóstica necessita de algum tempo (anos)
- ▶ A evolução da imunologia clínica tem permitido e permitirá melhorar os critérios diagnósticos (AC's anti- MOG)