

DOENÇA EXANTEMÁTICA DA INFÂNCIA:

BENIGNA?

Serviço de Neurologia

Prelector Serviço de Neurologia: Rita Martins | Prelector Serviço de Neurorradiologia: Carlos Casimiro

Coordenador: Ana Valverde | Responsável: Vasco Salgado

HISTÓRIA DA DOENÇA ACTUAL

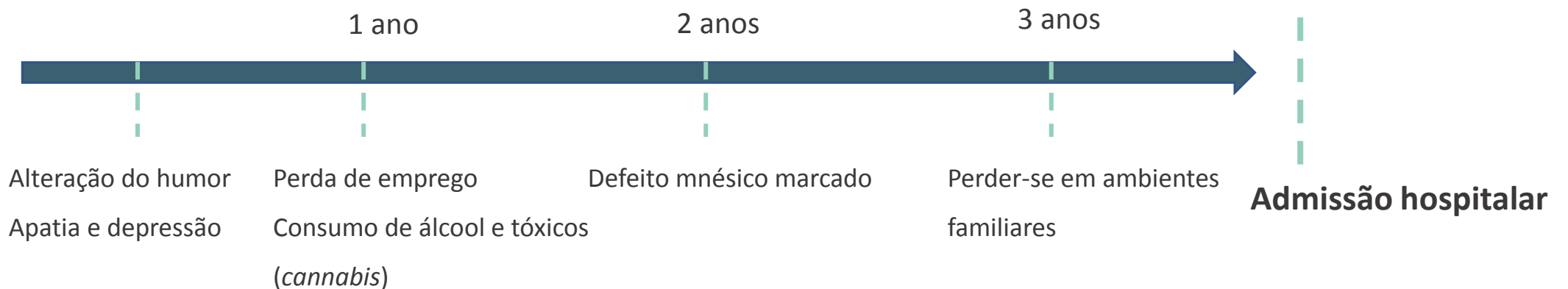


♂ 25 anos

Admitido no SU por duas **crises convulsivas tónico-clónicas generalizadas**

- No domicílio durante o sono e repouso
- Duração aproximada **1 minuto**
- **Recuperação espontânea** com marcada lentificação psicomotora

▶ **Alteração do comportamento e declínio cognitivo progressivos: 3 anos precedentes**



HISTÓRIA DA DOENÇA ACTUAL



♂ 25 anos

Admitido no SU por duas **crises convulsivas tónico-clónicas generalizadas**

- No domicílio durante o sono e repouso
- Duração aproximada **1 minuto**
- **Recuperação espontânea** com marcada lentificação psicomotora

HISTÓRIA PREGRESSA

▶ Antecedentes Pessoais

Raça negra, nacionalidade portuguesa. Pais naturais de Cabo Verde.

Sem antecedentes de patologias relevantes

Infância: Normal desenvolvimento psicomotor

Não especificadas as doenças típicas da infância

Contexto epidemiológico: Vacinas actualizadas segundo PNV

Sem viagens recentes ao estrangeiro

▶ Antecedentes Familiares

Sem história de consanguinidade

Sem doenças heredo-familiares

EXAME NEUROLÓGICO



FUNÇÕES NERVOSAS SUPERIORES

Defeito da capacidade de sustentação da **atenção**

Defeito de linguagem severo – afasia de predomínio motor

Disfunção executiva e perseveração de iniciativa grafomotora

Defeito das capacidades visuoespaciais e construtivas severo

Ausência de sinais primitivos

NERVOS CRANIANOS

Exame oftalmológico: **Atrofia do nervo óptico direito**

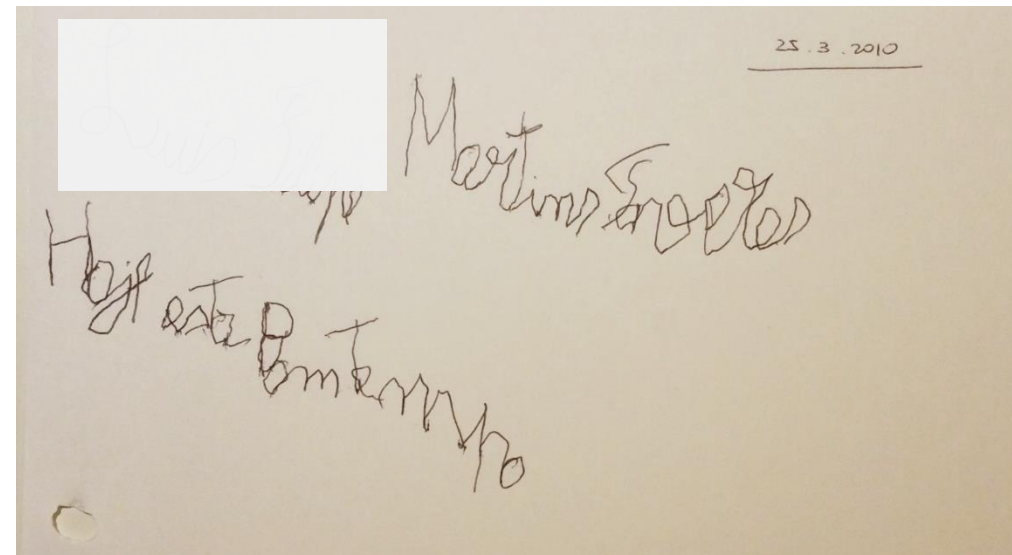
AV OD 0.20

SISTEMA MOTOR E EXTRAPIRAMIDAL

Hemiparésia direita grau 4 +

Tremor de intenção dos membros superiores

Sem outros movimentos involuntários objectiváveis



Mini-Mental State Examination 7/30 Frontal Assesment Battery 9/18

(Aplicação limitada por defeito de compreensão)

▶ Diagnóstico topográfico:

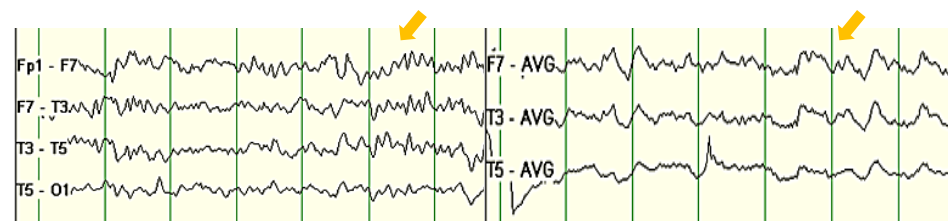
Envolvimento de predomínio **cortical**
Frontoparietotemporal esquerdo

● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR



▶ EEG inicial

Abundante **actividade lenta com surtos de actividade teta rítmica** em topografia frontotemporal esquerda



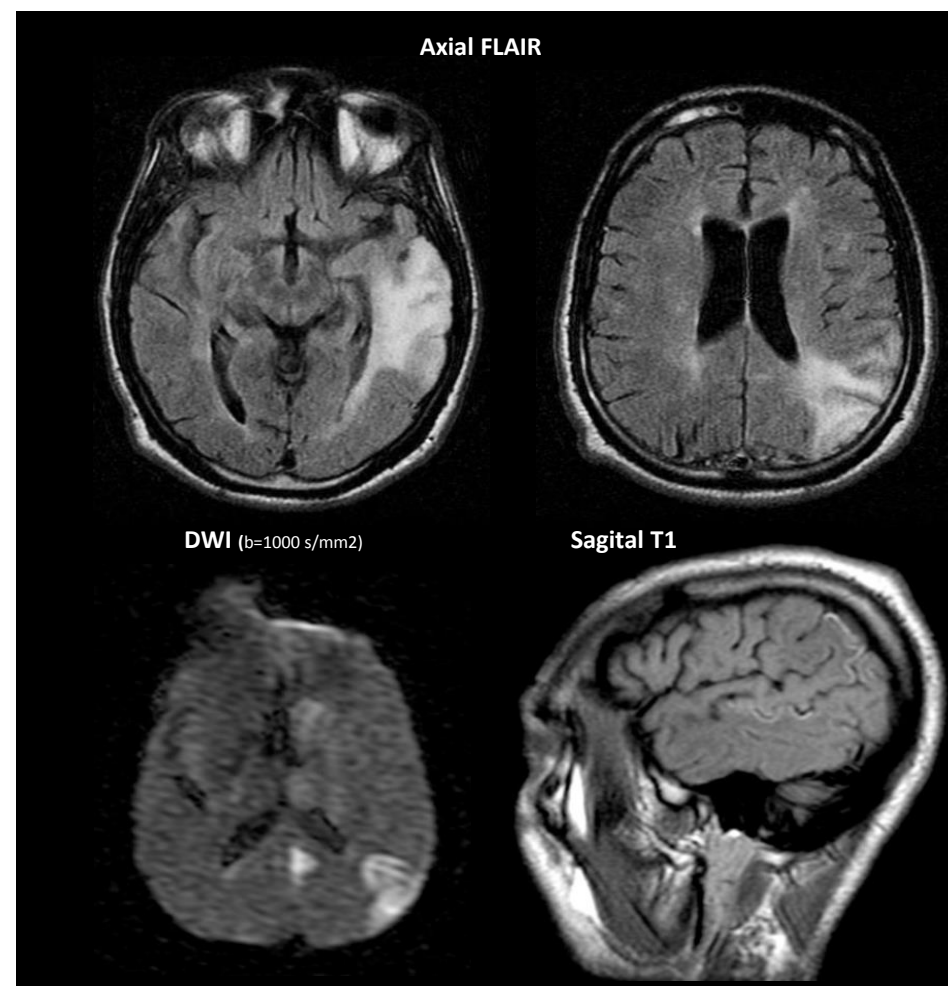
▶ RM-CE inicial

Lesão corticosubcortical temporoparietal esquerda hiperintensa em T2

Sem reforço de sinal após injeção de gadolínio

Restrição à difusão, incluindo núcleo caudado e tálamo esquerdos

Hemorragia subaguda cortical



● Diagnóstico etiológico?

1) Demência em idade jovem

2) Síndrome de Demência *plus*

Lesão estrutural encefálica

Epilepsia sintomática

Hemiparésia, tremor e atrofia do NO dir^{to}



DEMÊNCIA EM IDADE JOVEM

Síndrome Demência *plus*

- 1) Lesão encefálica
- 2) Epilepsia sintomática

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacob formas clássica/variante
Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
Infeciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Hereditárias Genéticas Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos Porfirias Doença de Fabry Doença de Wilson Xantomatose cerebrotendinosa Síndrome do X frágil
Tóxicas/Iatrogénicas	

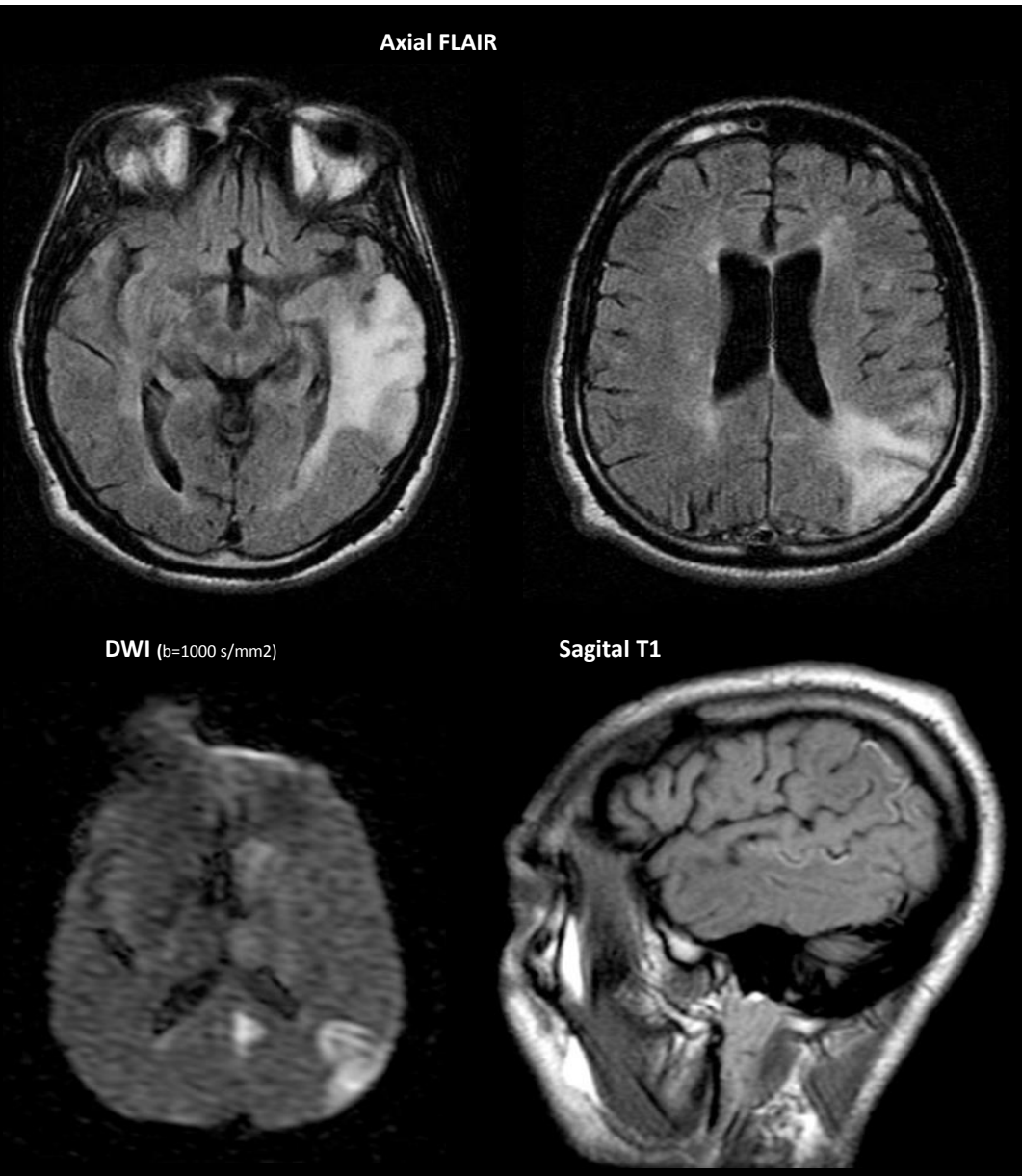
*** Principais doenças neurodegenerativas pediátricas com possível apresentação em idade adulta**

Leucodistrofias

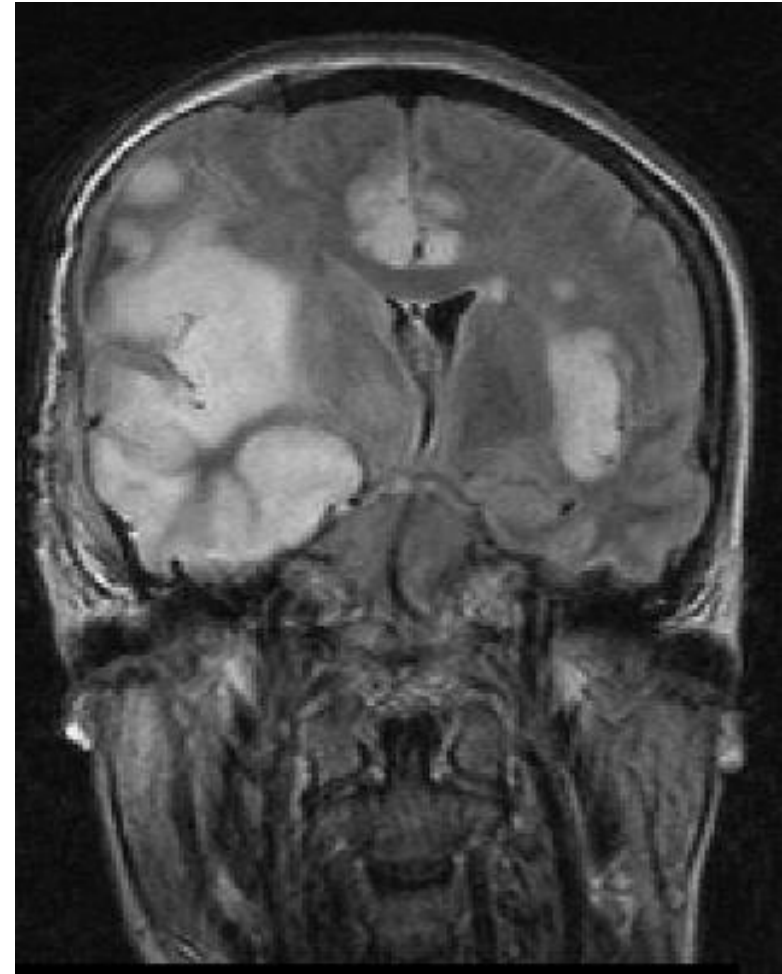
1. Doença por inclusão intranuclear neuronal
2. Doença de Alexander
3. Doença de Lafora
4. Doença de Kufs
5. Xantomatose cerebrotendinosa
6. PLO-SP (*polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy*)
7. Gangliosidose 1 – tipo III
8. Gangliosidose 2
9. Doença de Gaucher tipo 1
10. Doença de Niemann Pick II-C
11. Mucopolissacaridose III-B
12. Leucodistrofia metacromática
13. Doença de Krabbe
14. Doença de Fabry
15. Doença de Wilson
16. Doenças mitocondriais
 - MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*)
 - MERRF (*mitochondrial encephalopathy with ragged-red fibers*)

DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

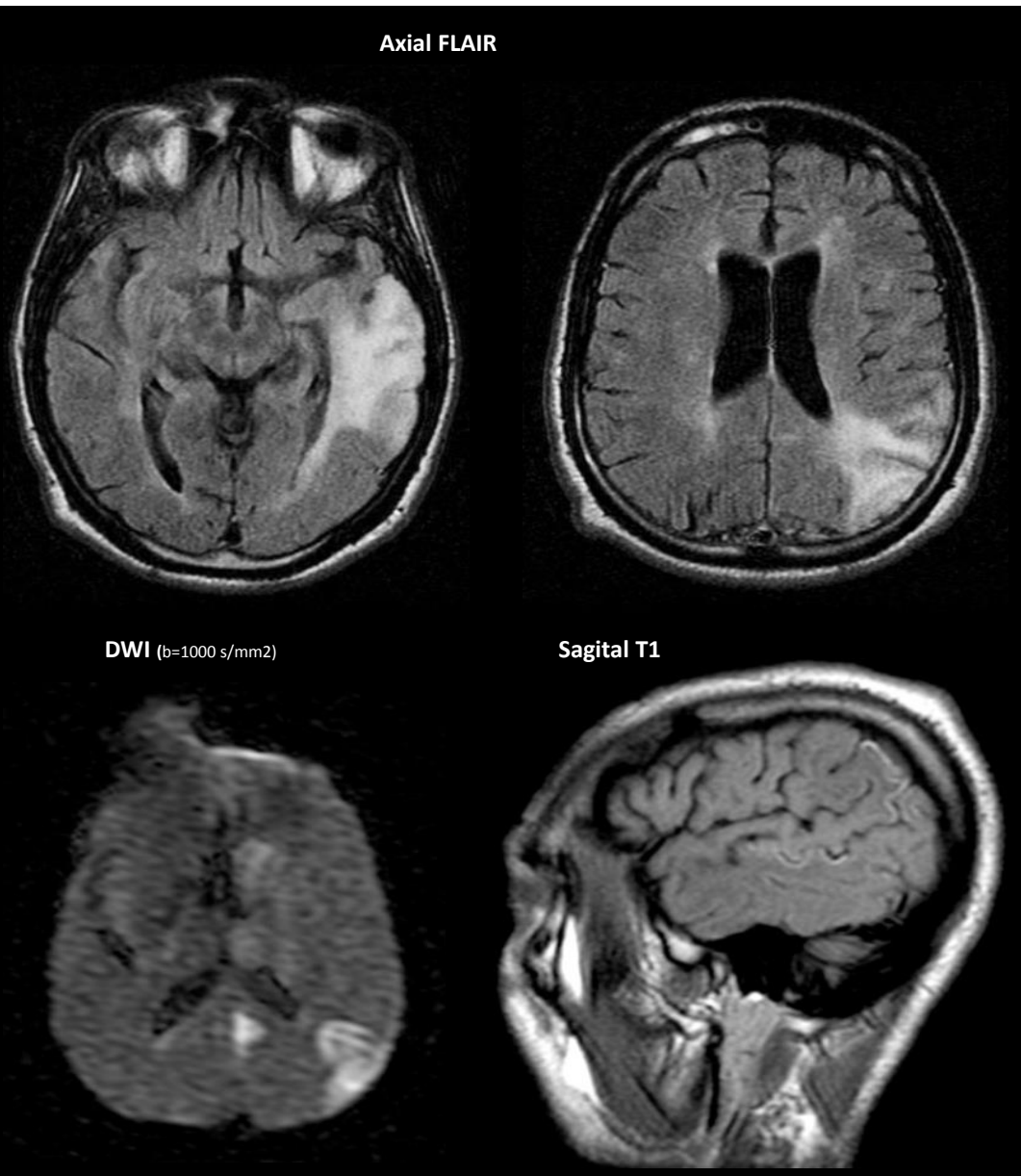


Encefalite vírica

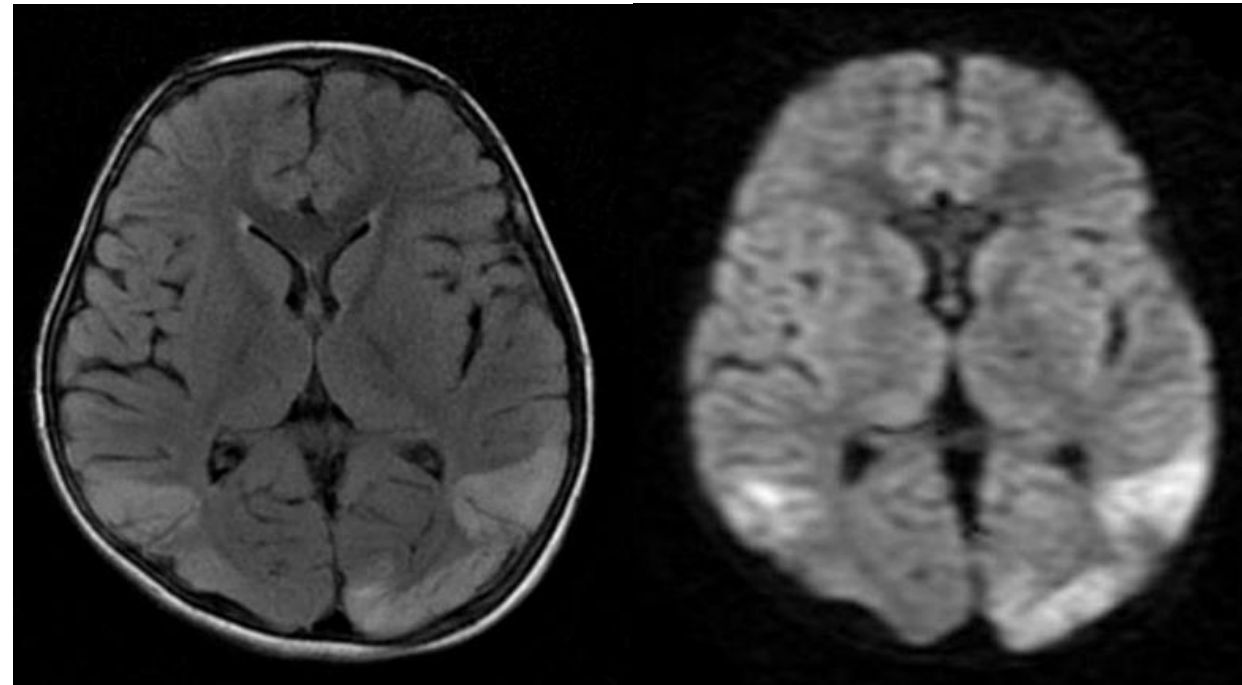


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

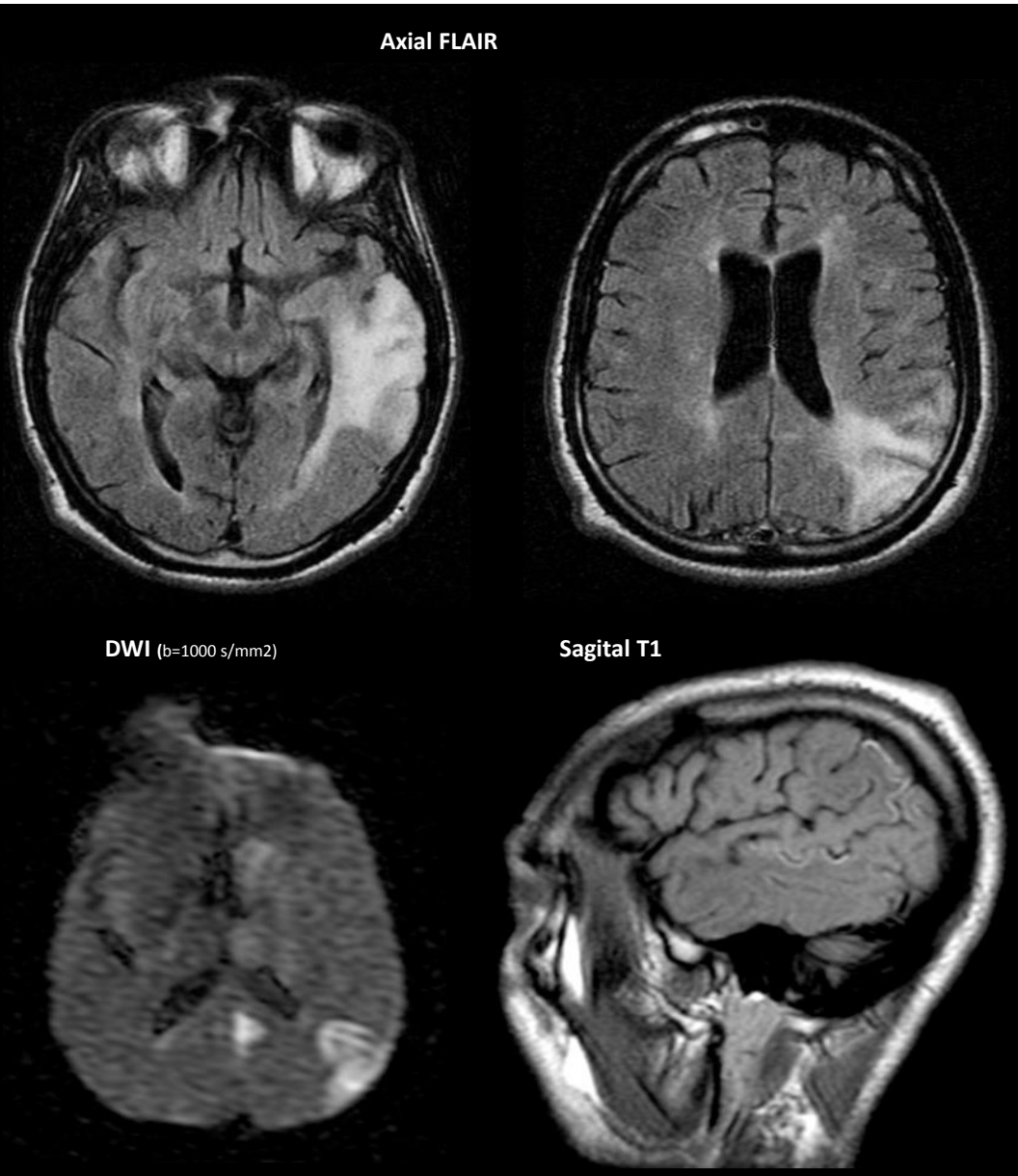


Encefalite vírica

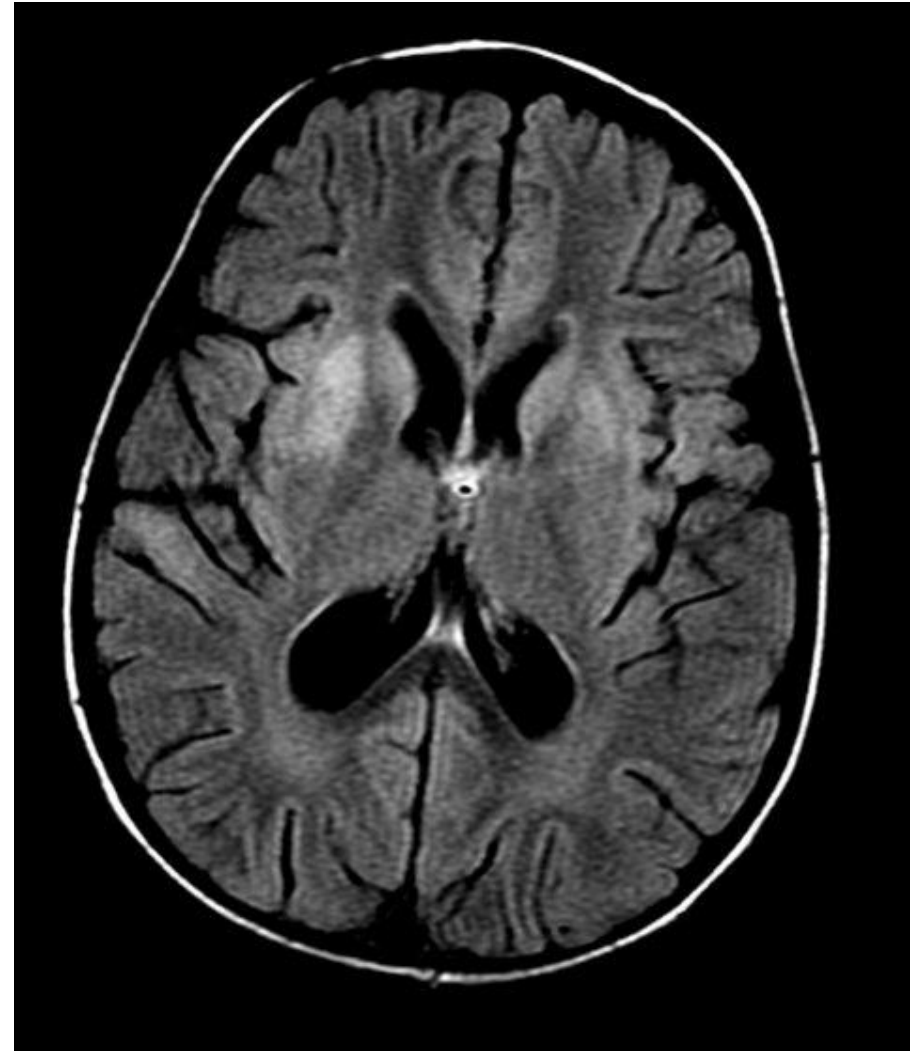


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial



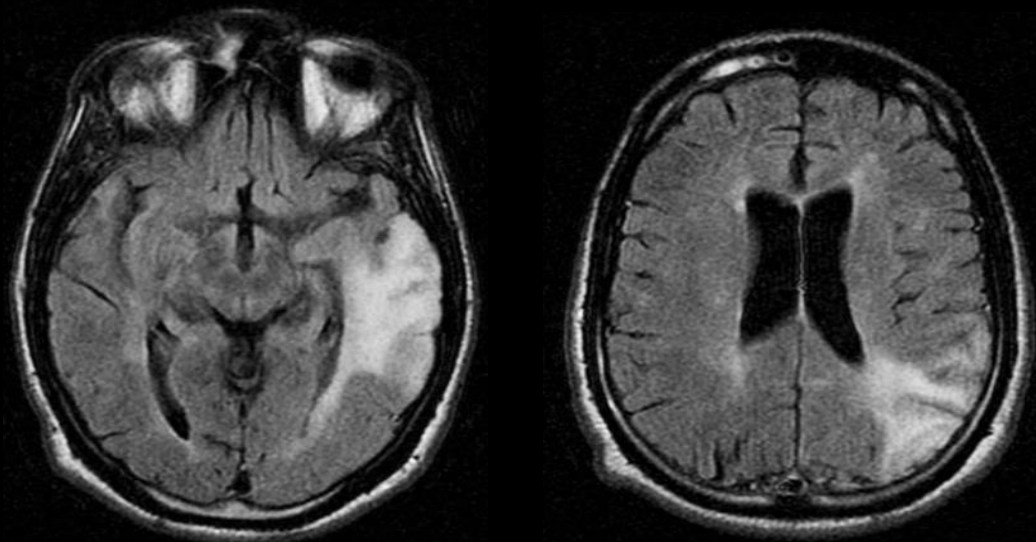
Encefalite vírica



DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

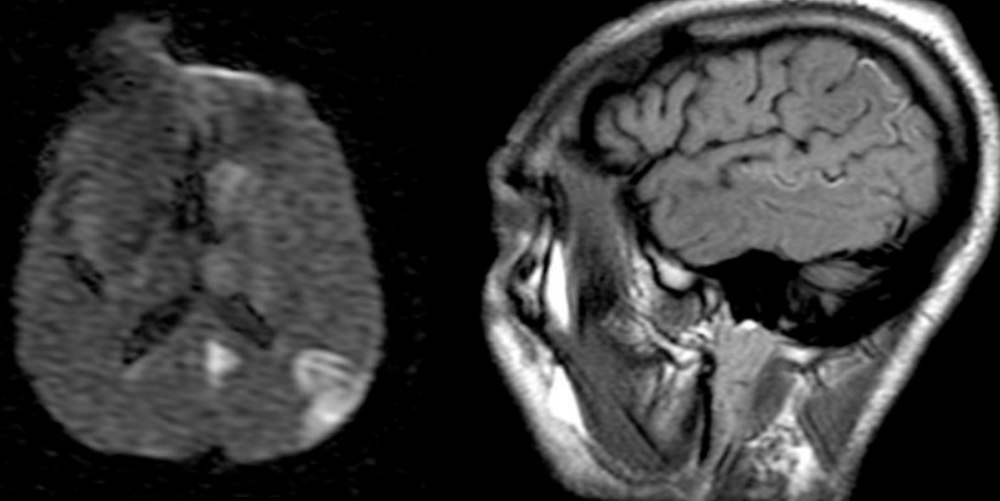
RM-CE inicial

Axial FLAIR

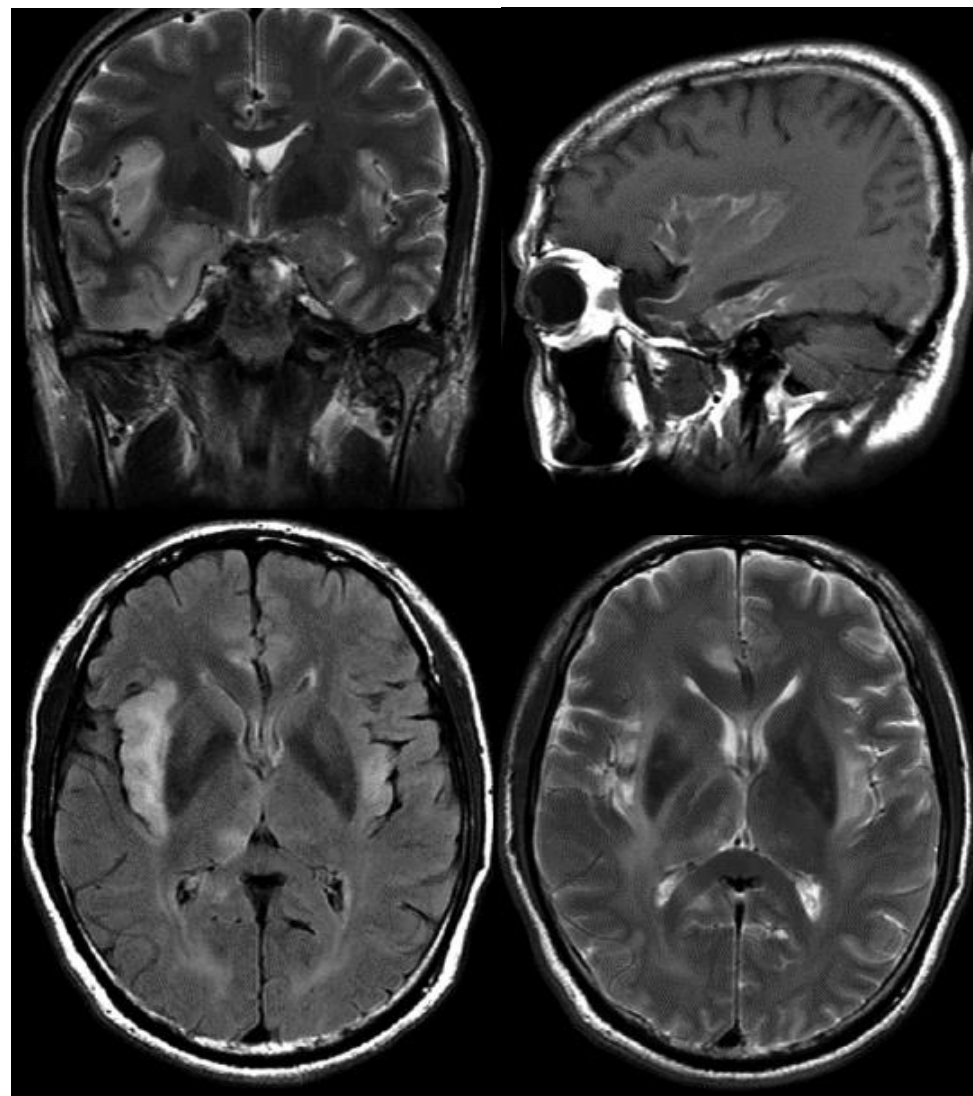


DWI (b=1000 s/mm²)

Sagital T1

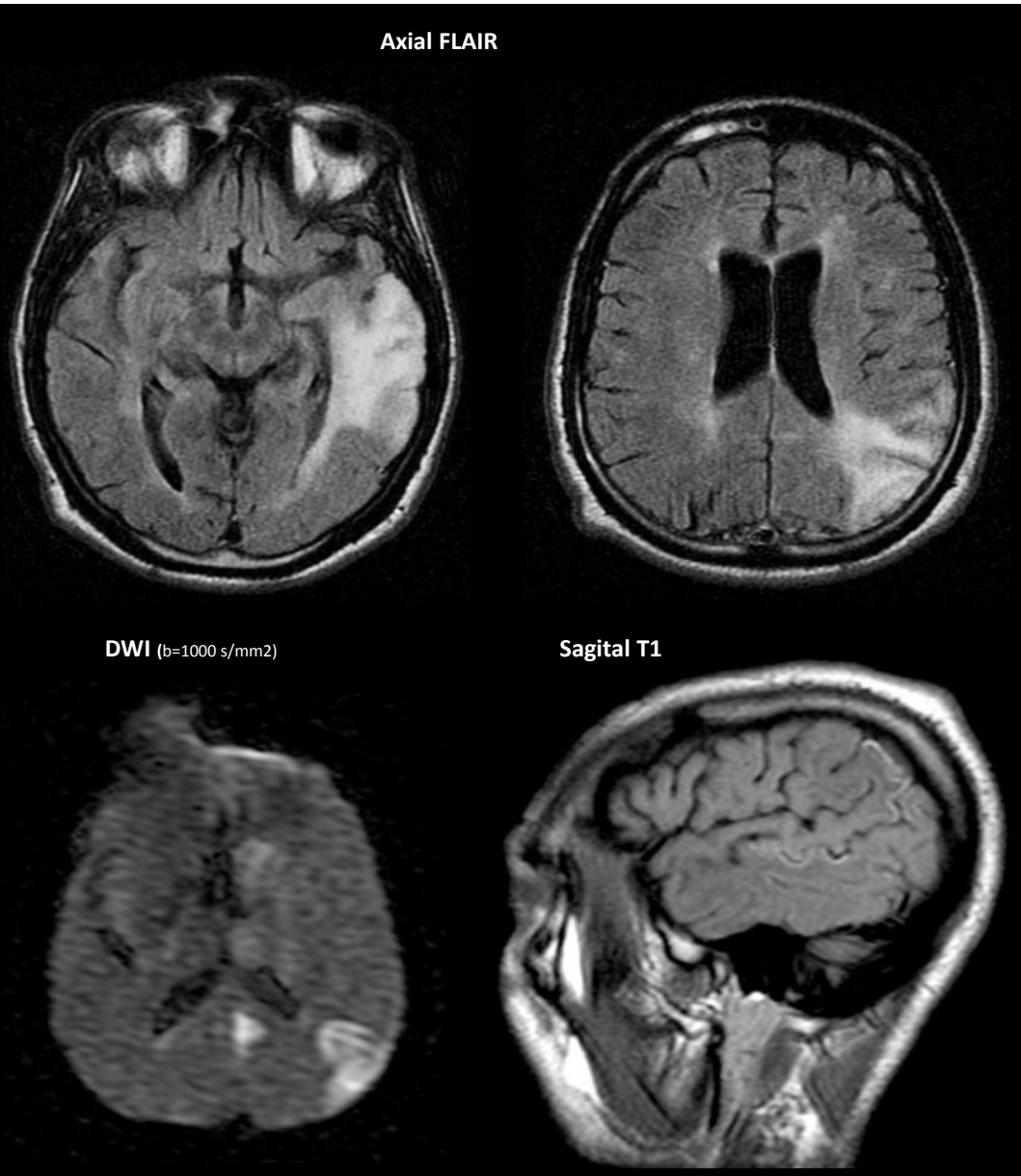


Encefalite vírica

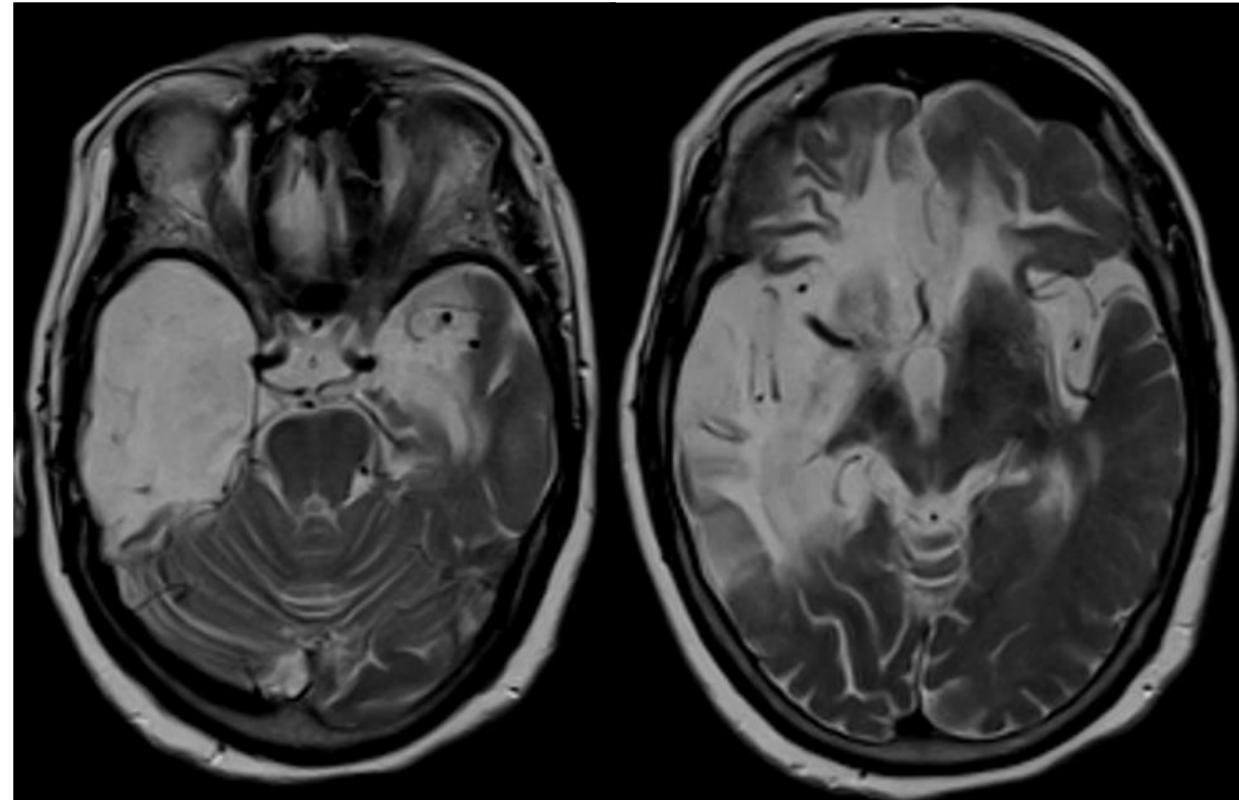


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

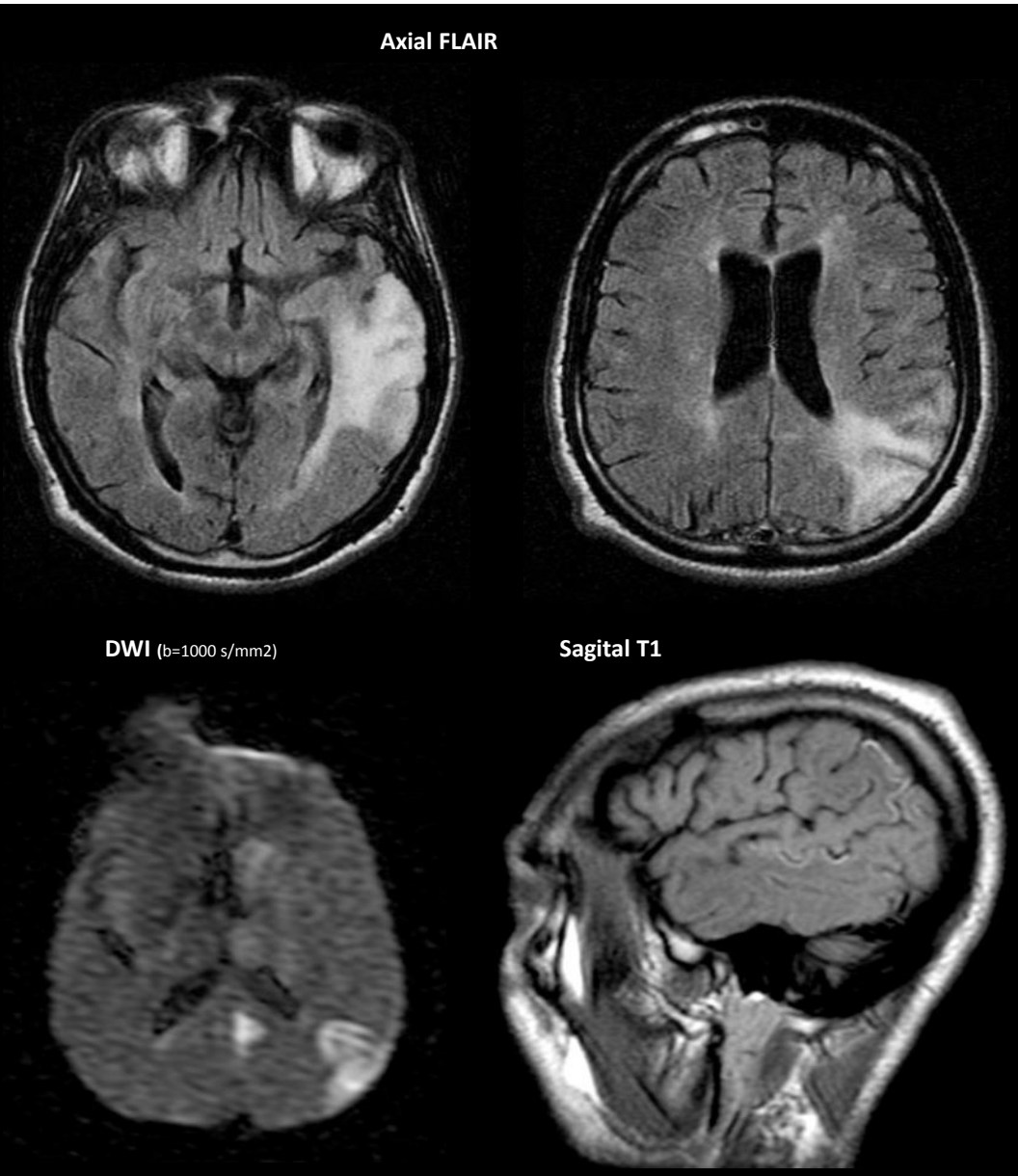


Encefalite vírica

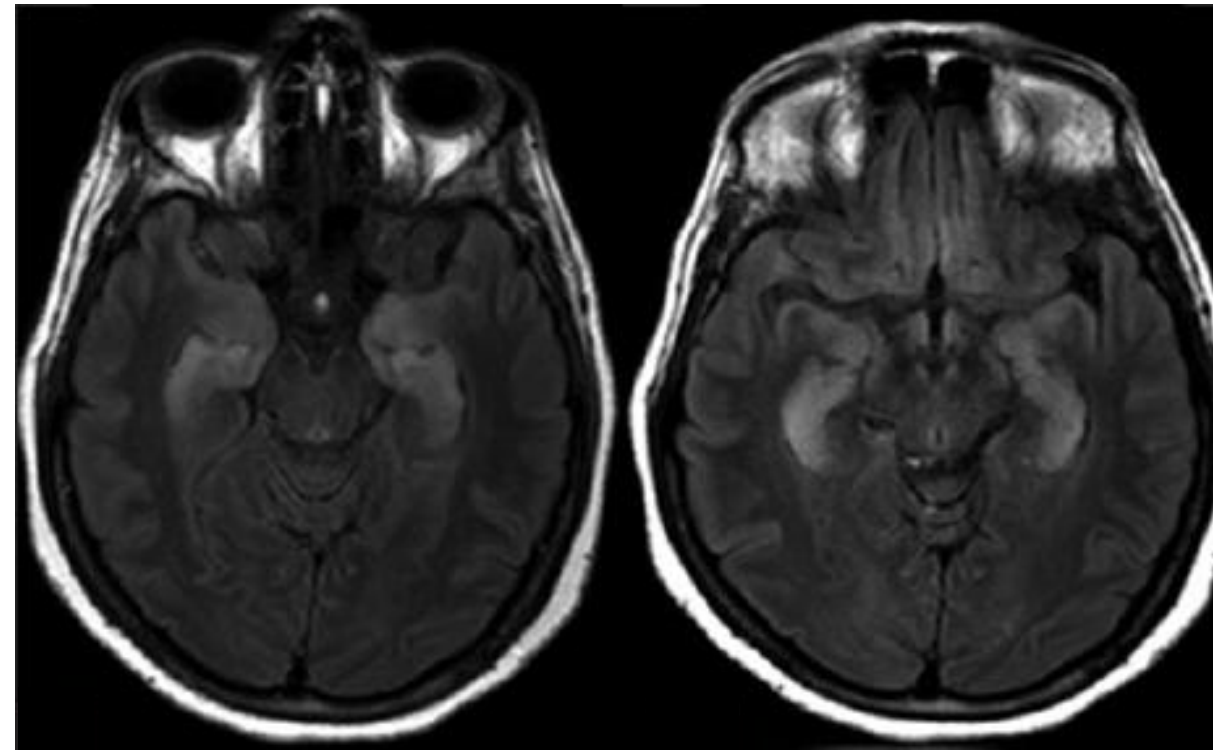


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

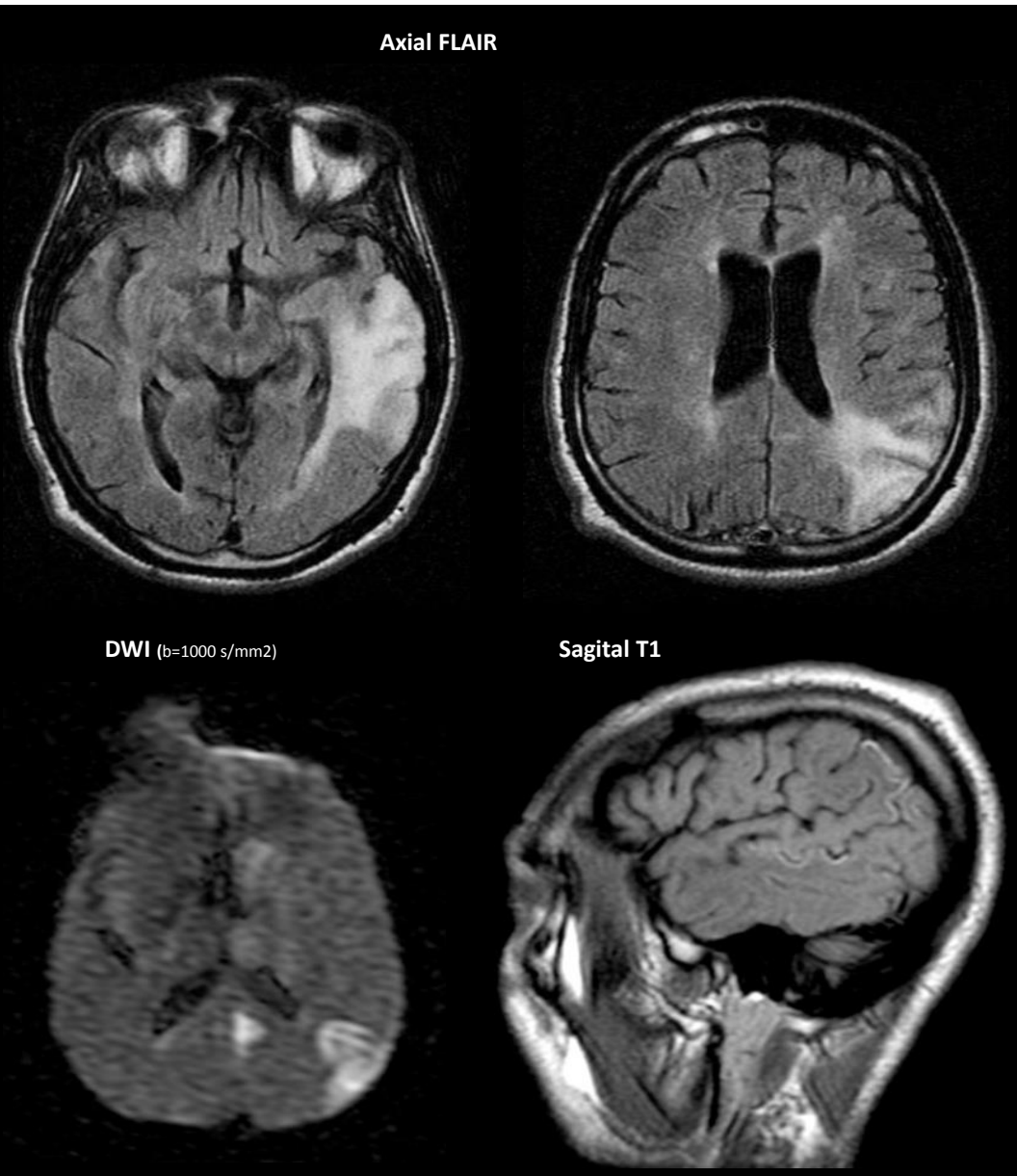


Encefalite autoimune / paraneoplásica

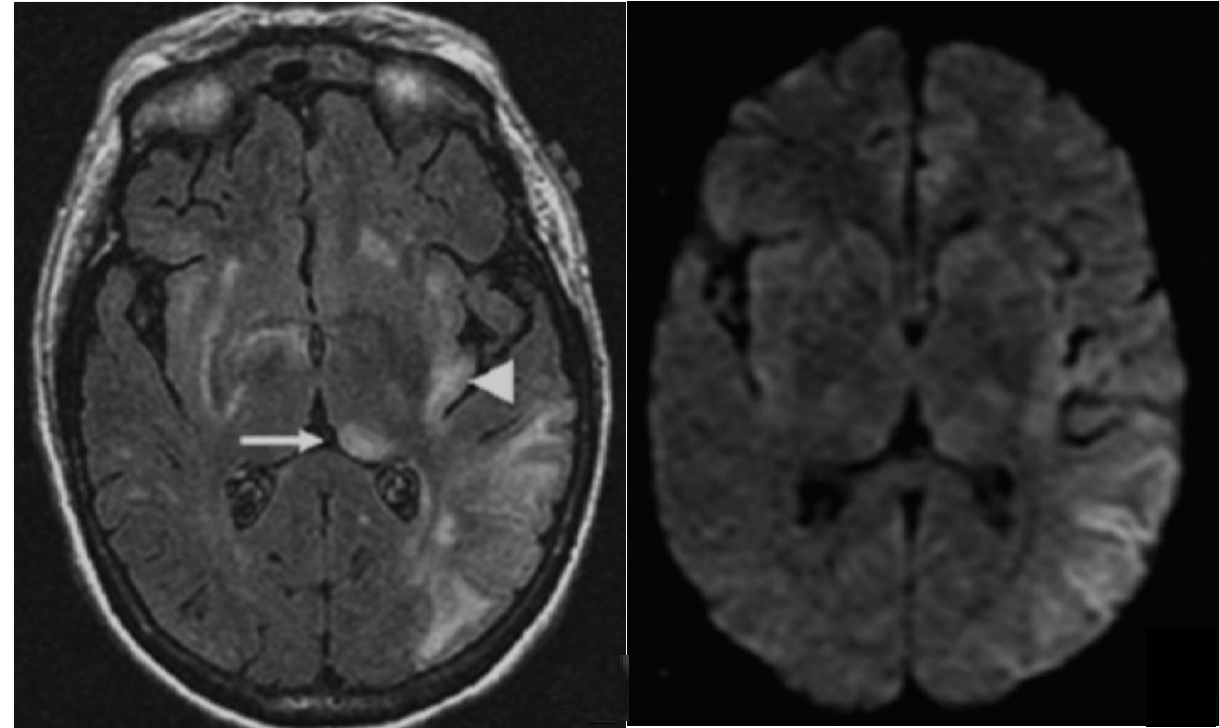


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

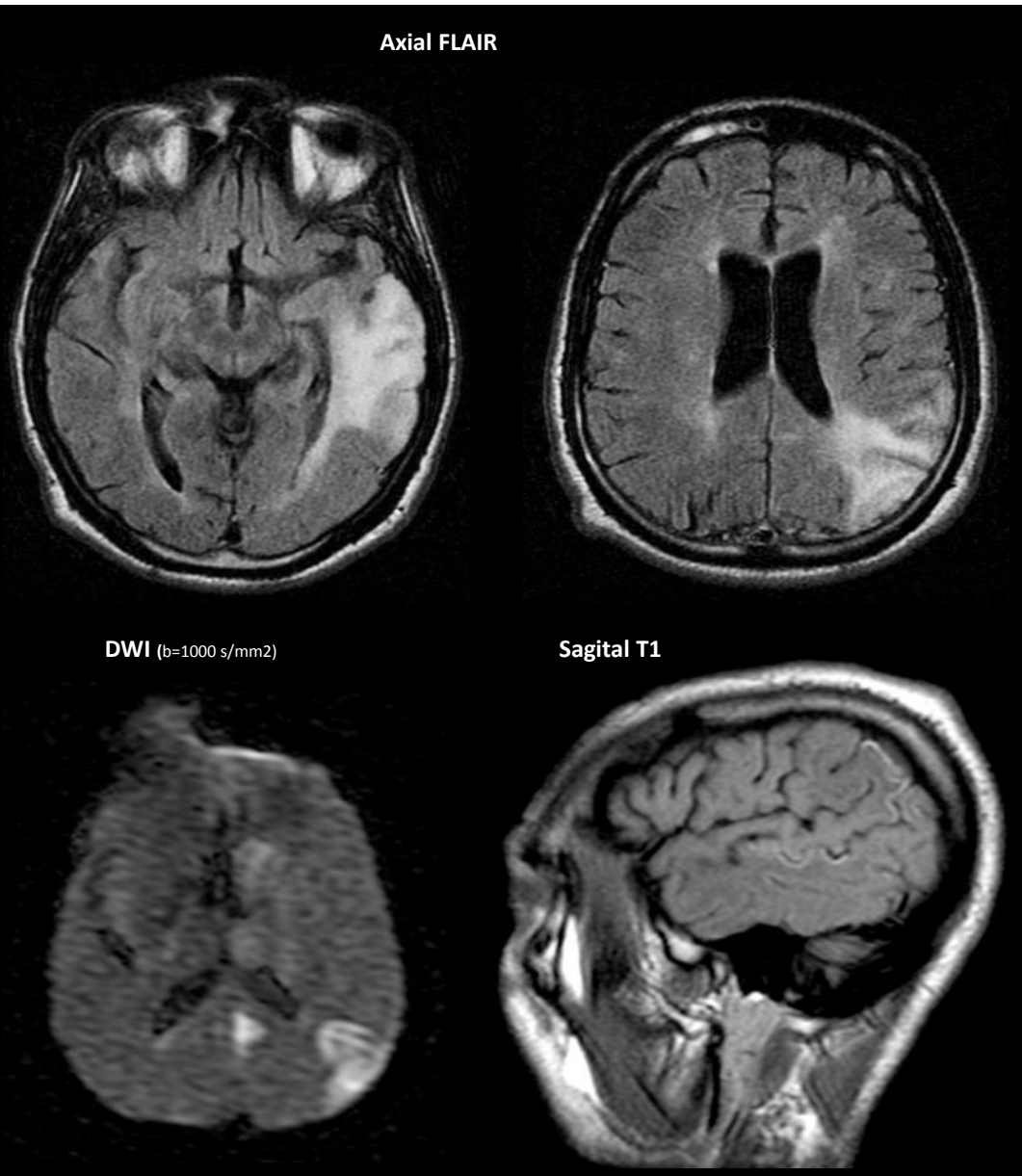


Encefalite autoimune / paraneoplásica

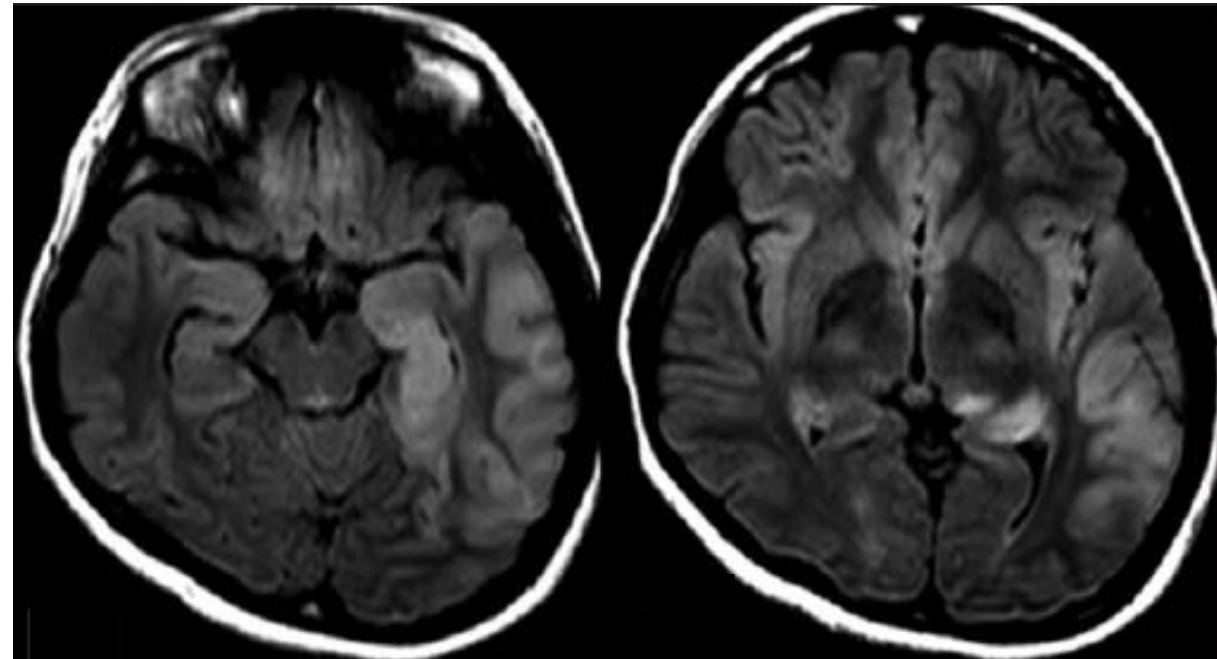


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

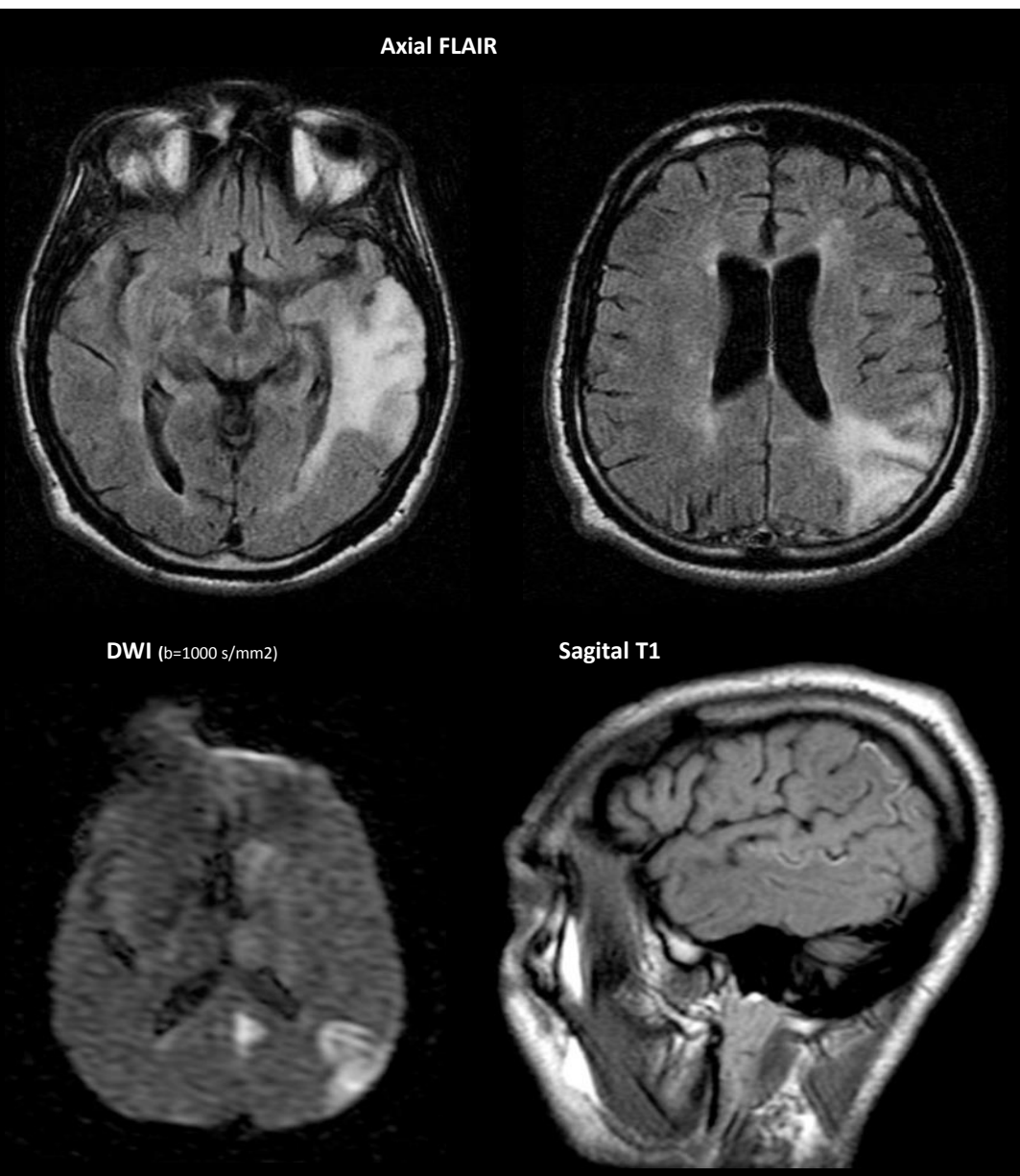


Encefalite autoimune / paraneoplásica

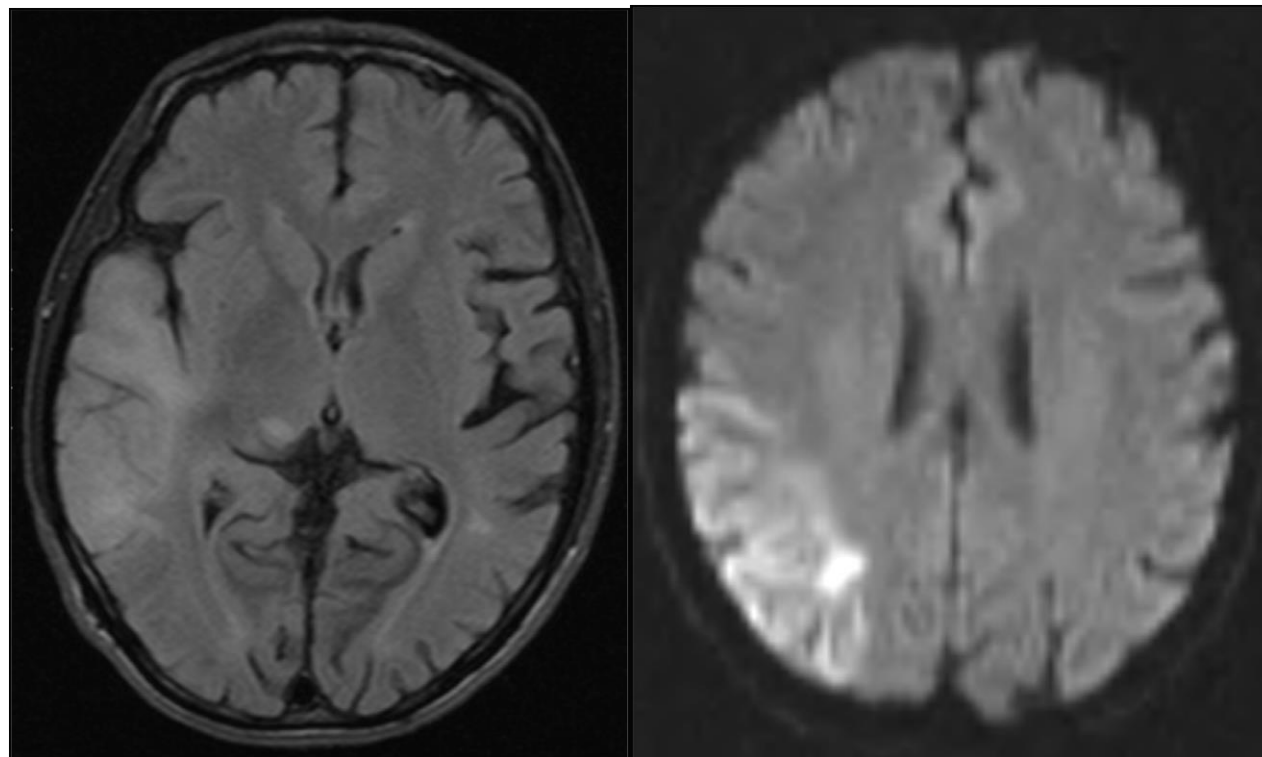


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

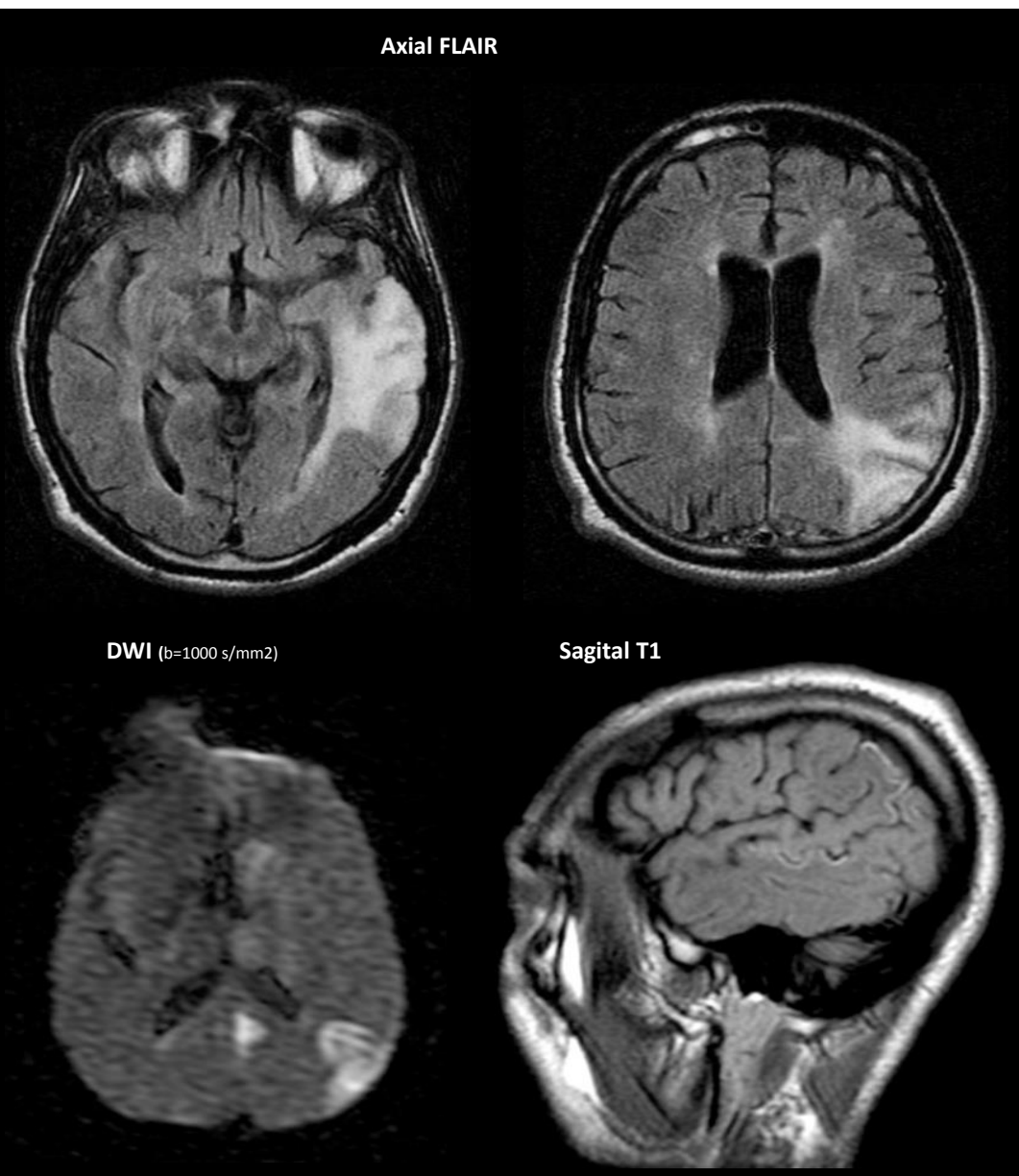


Doenças hereditárias do metabolismo
- Citopatias mitocondriais - MELAS

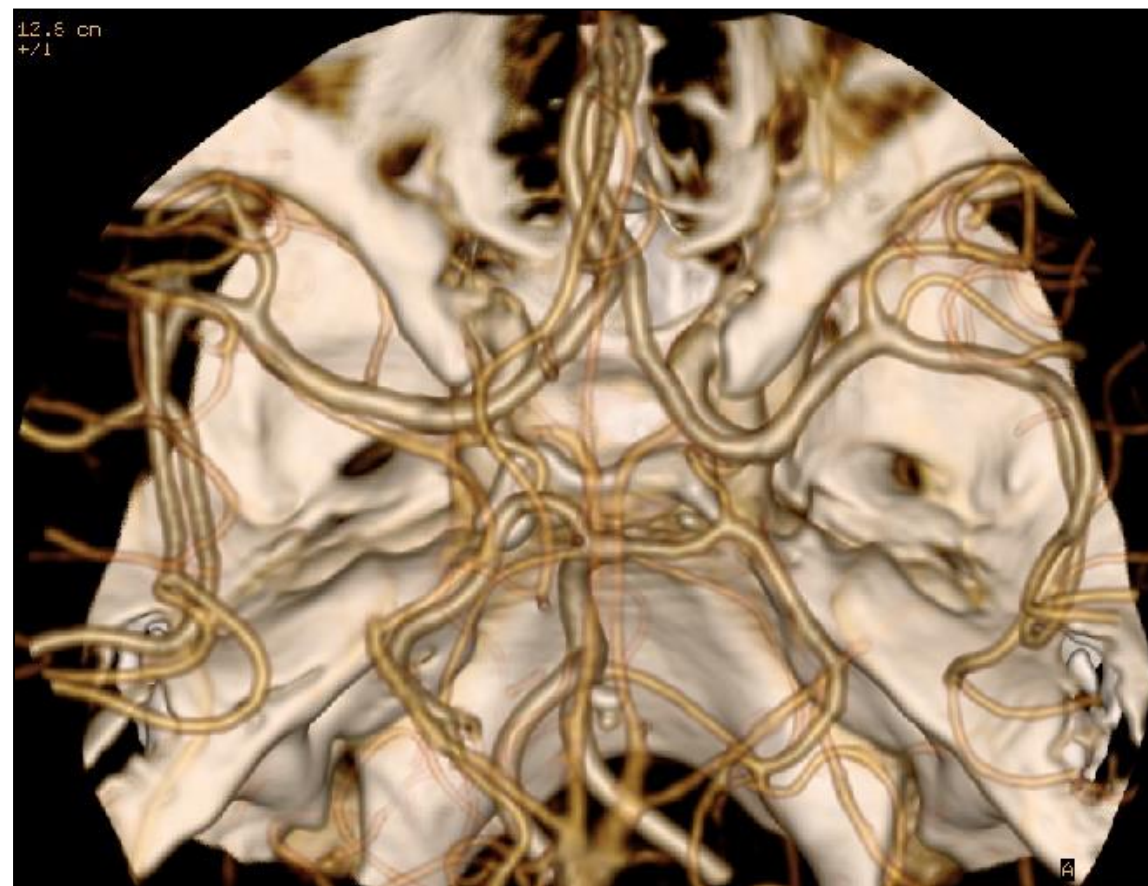


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

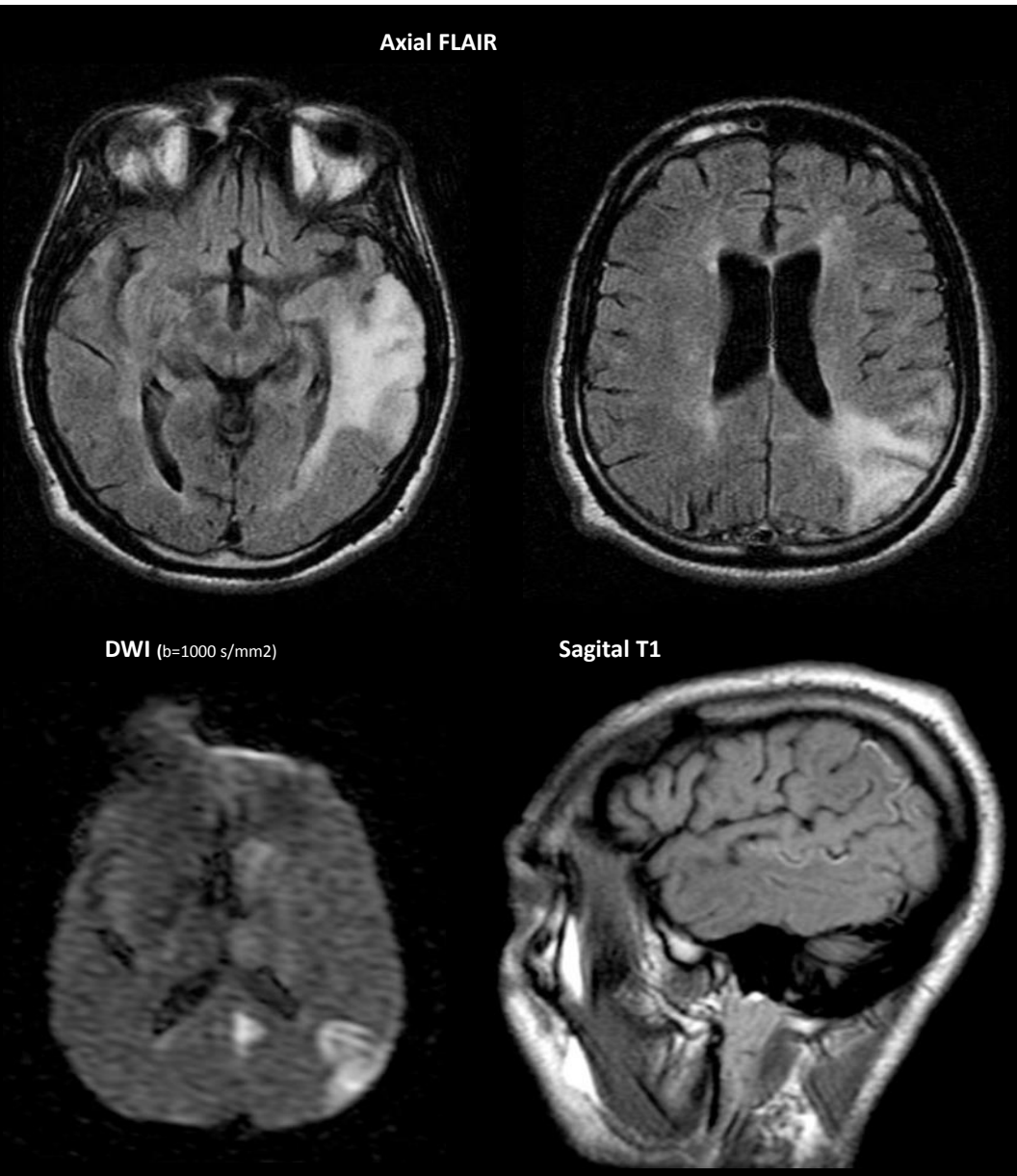


Doenças hereditárias do metabolismo
- Citopatias mitocondriais - MELAS

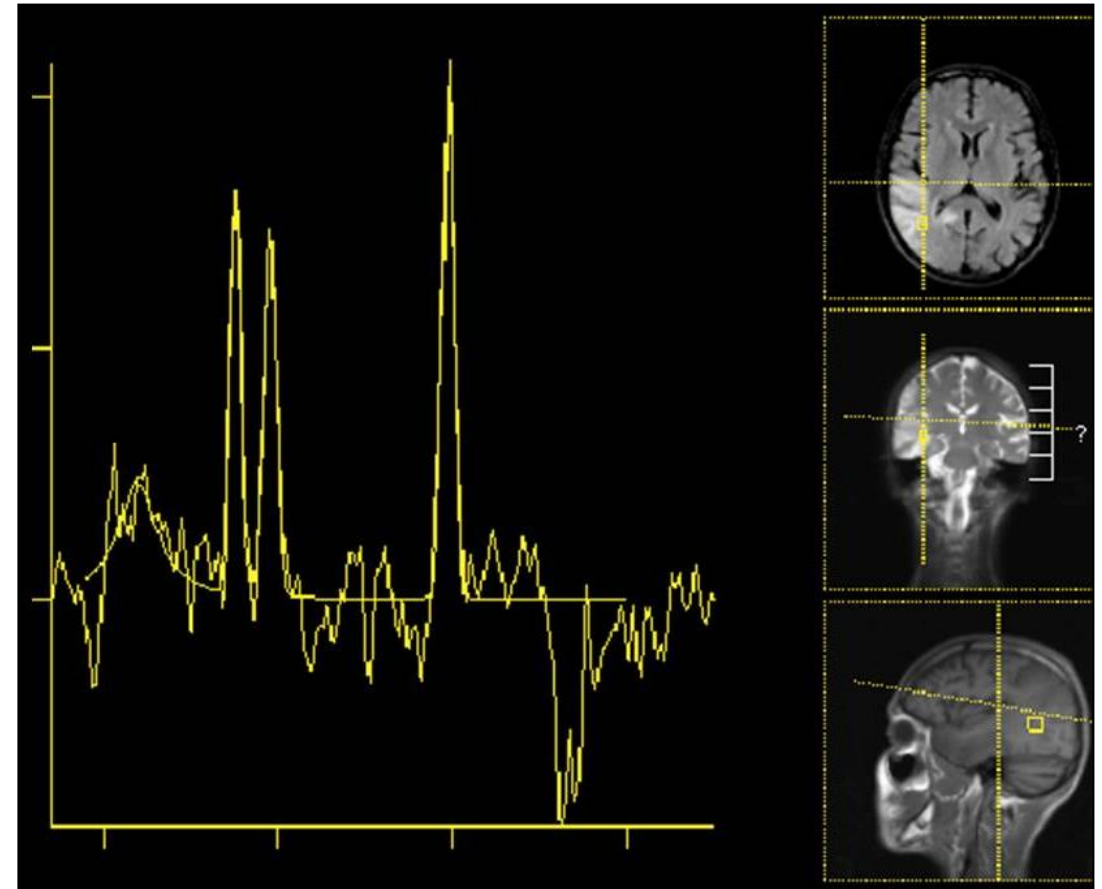


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

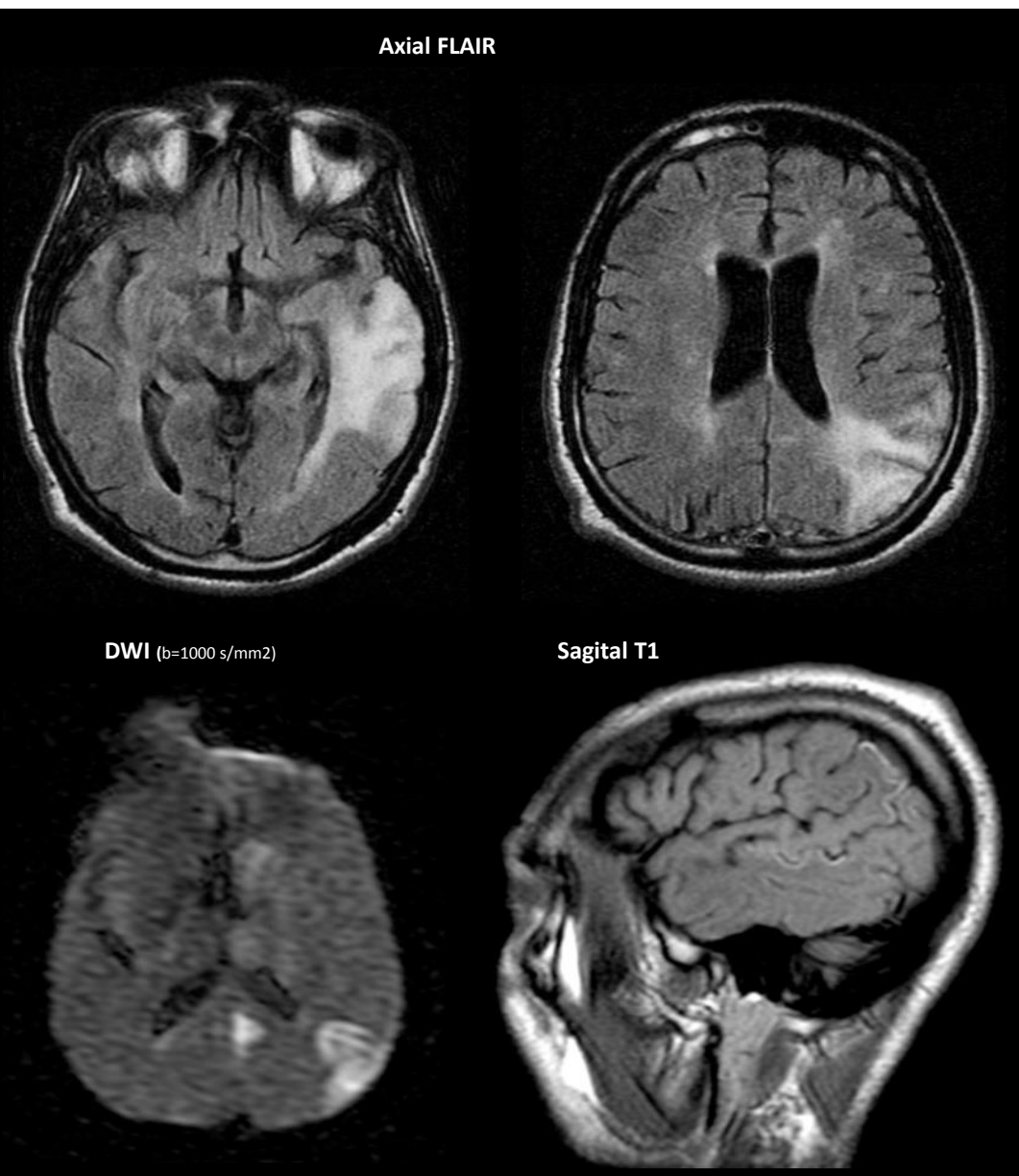


Doenças hereditárias do metabolismo
- Citopatias mitocondriais - MELAS

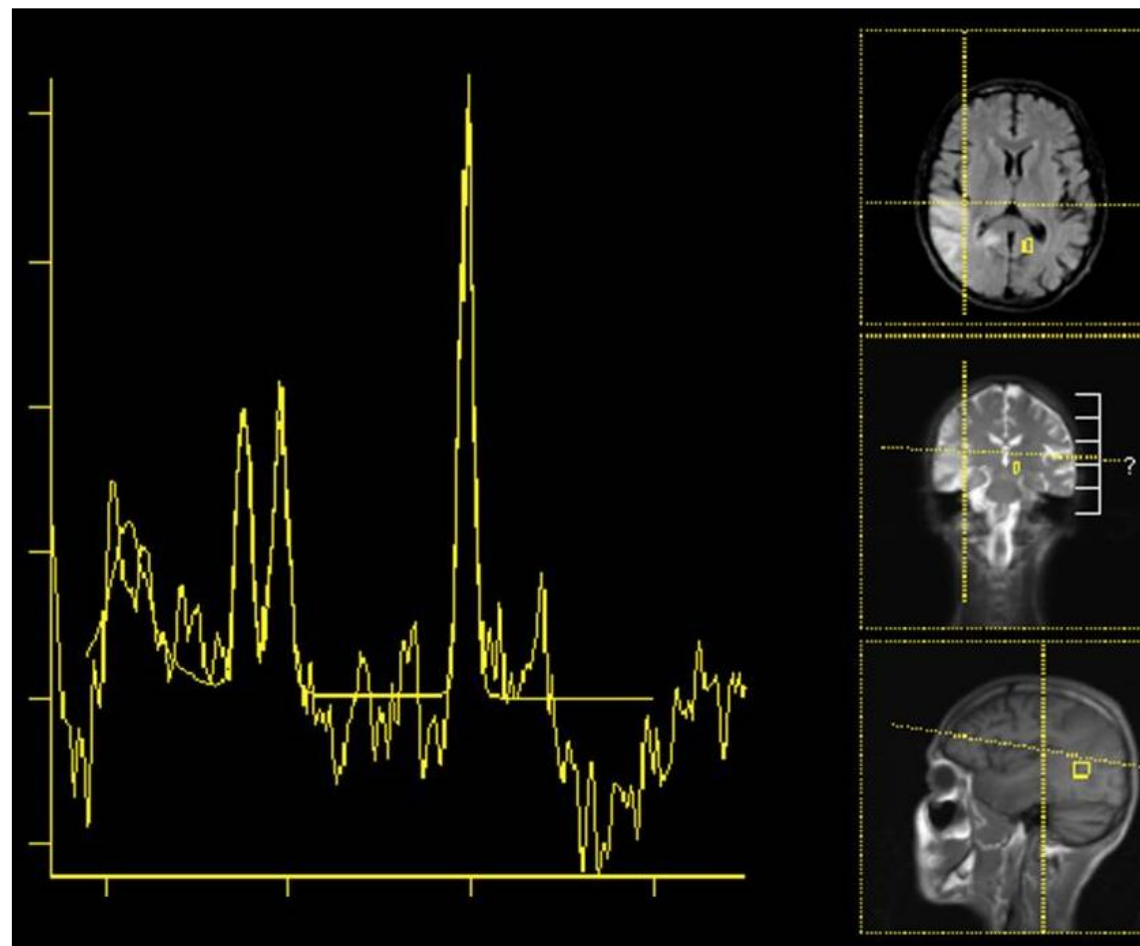


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

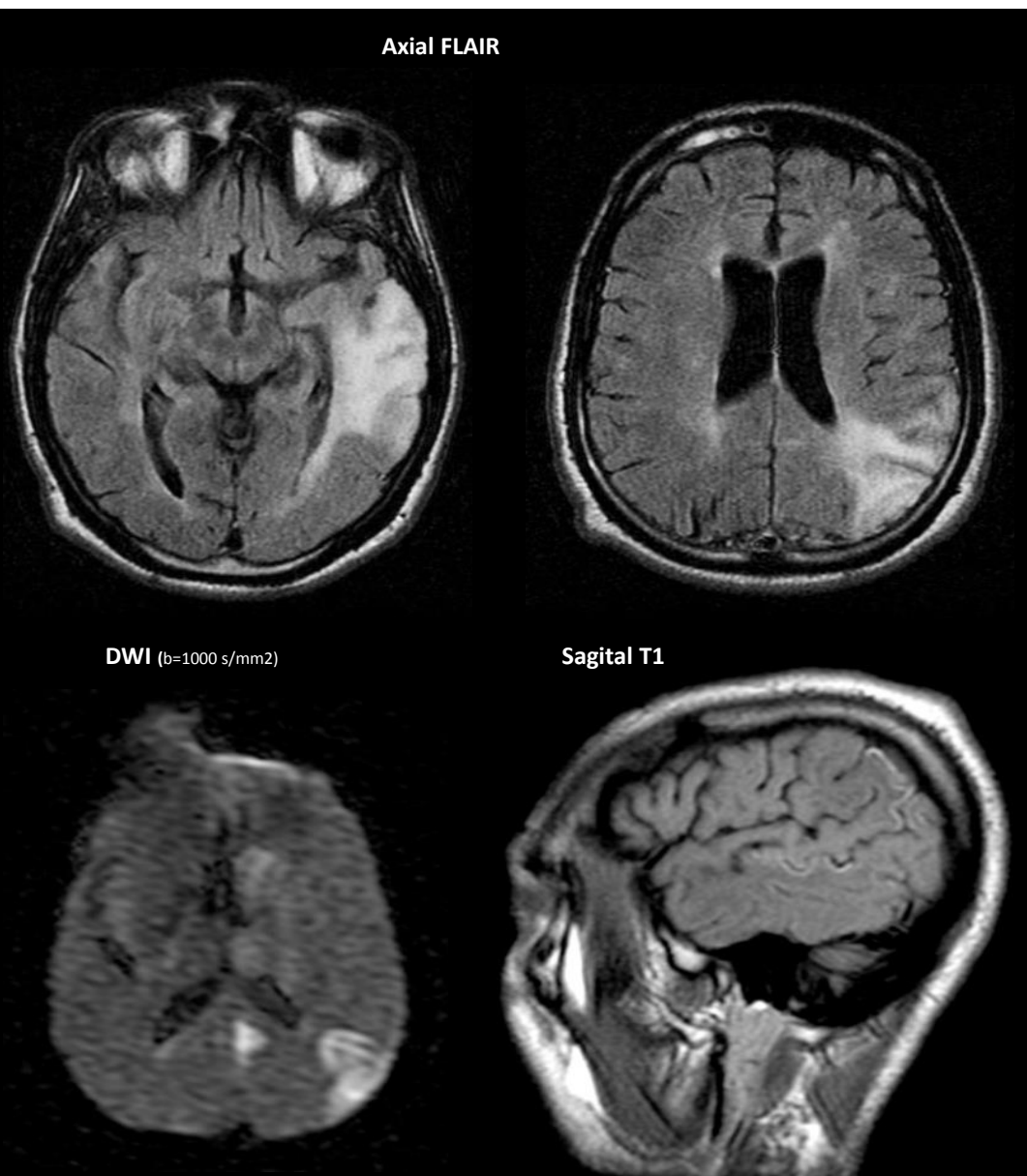


Doenças hereditárias do metabolismo
- Citopatias mitocondriais - MELAS

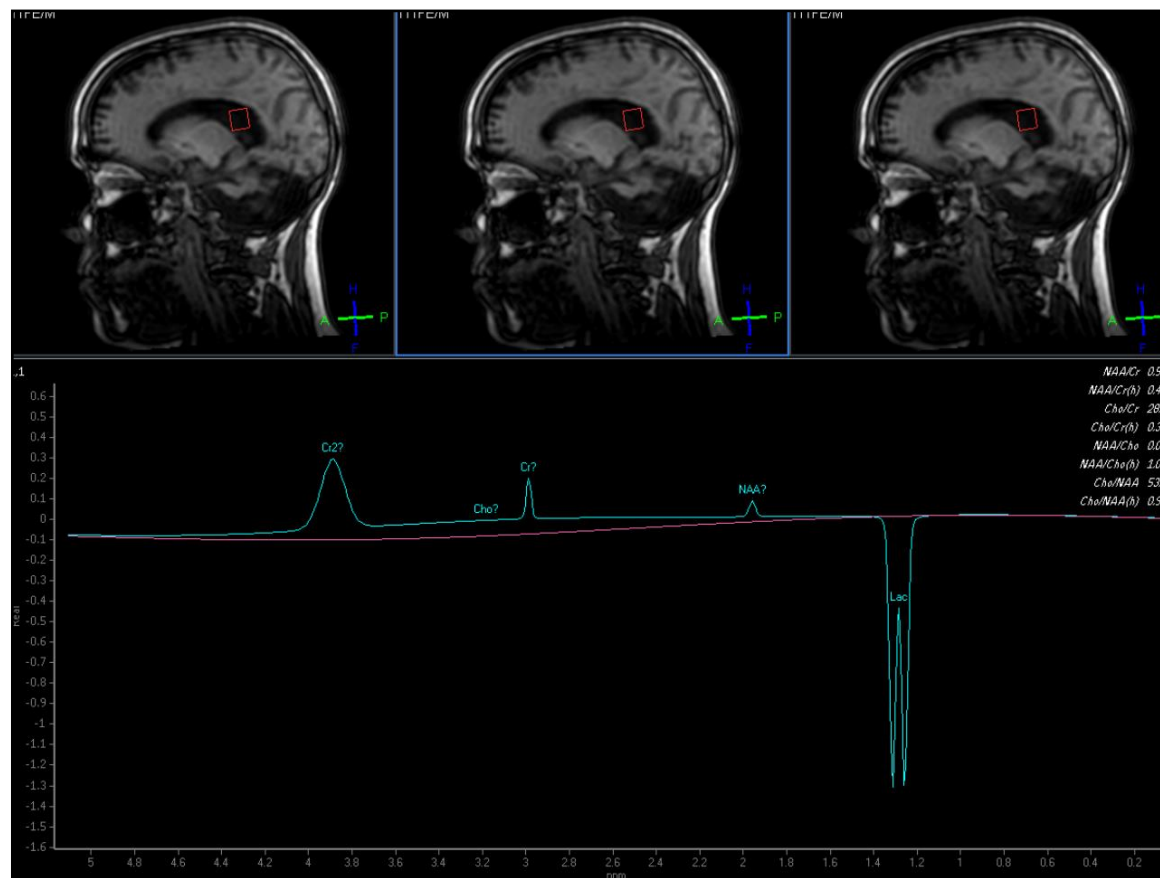


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

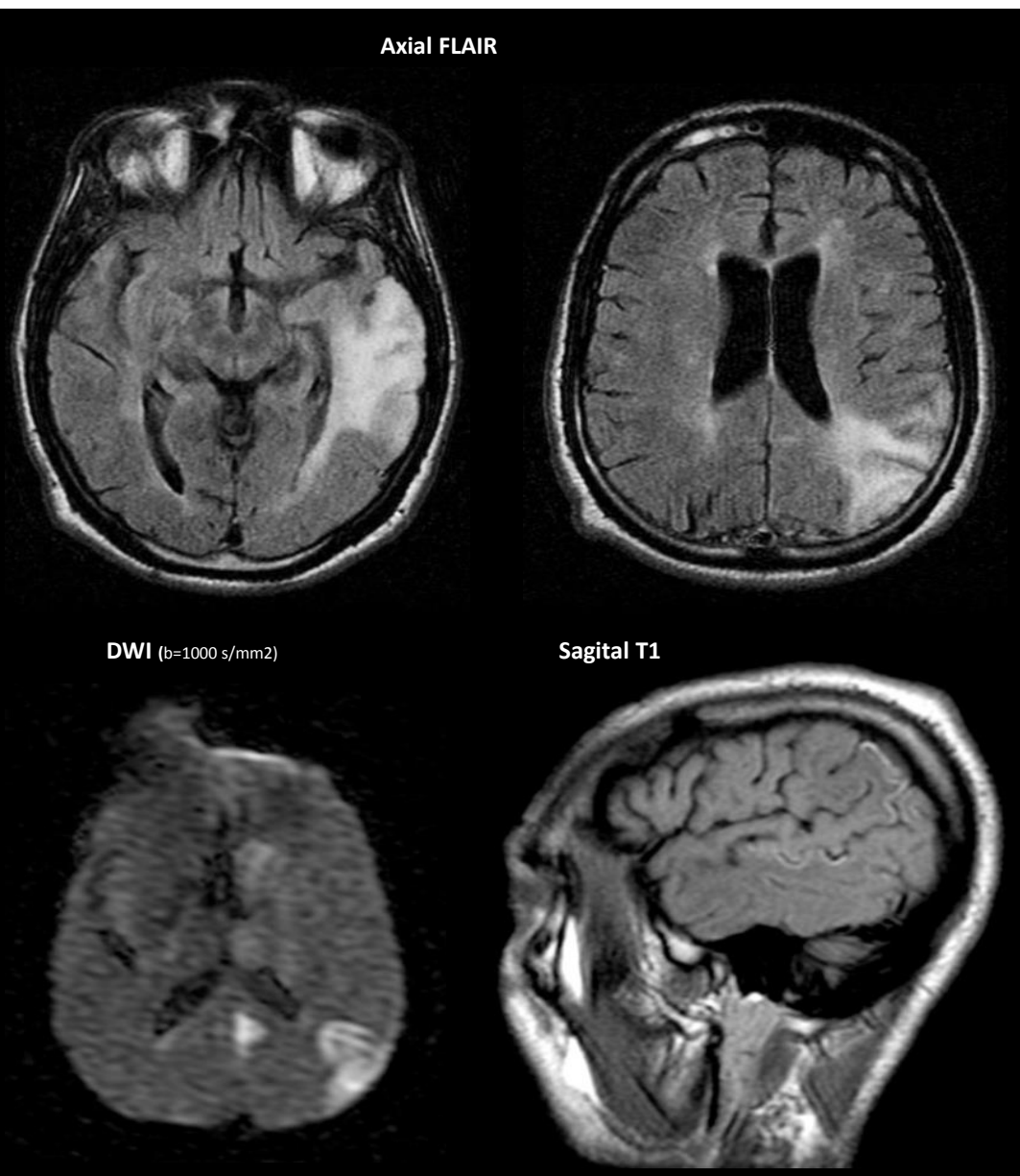


Doenças hereditárias do metabolismo - Citopatias mitocondriais - MELAS

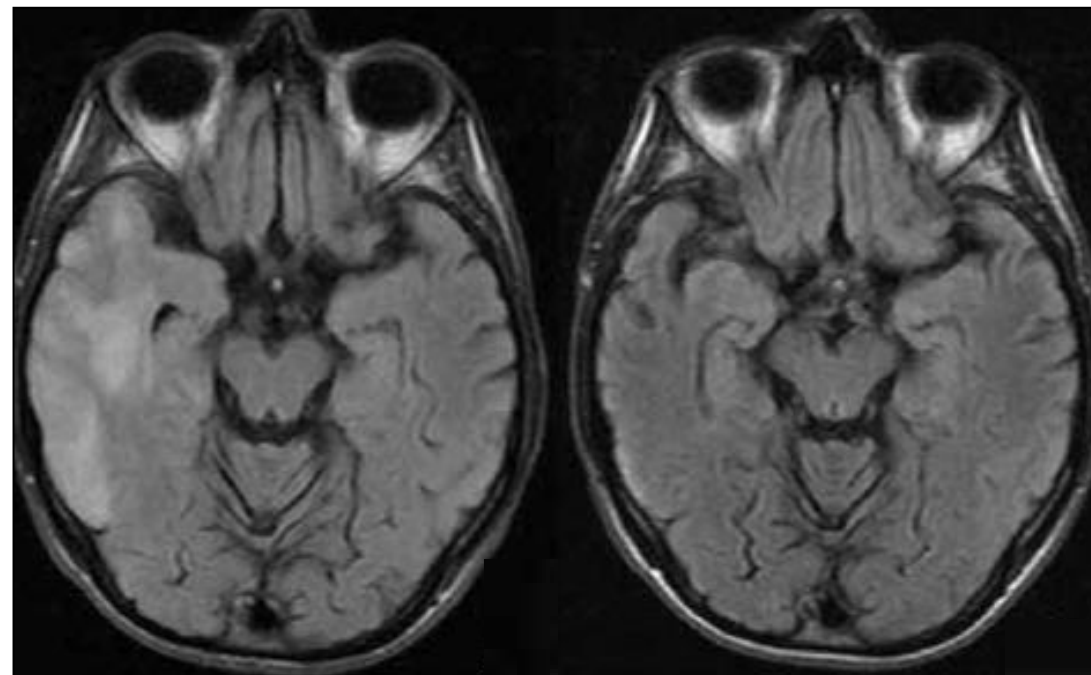


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

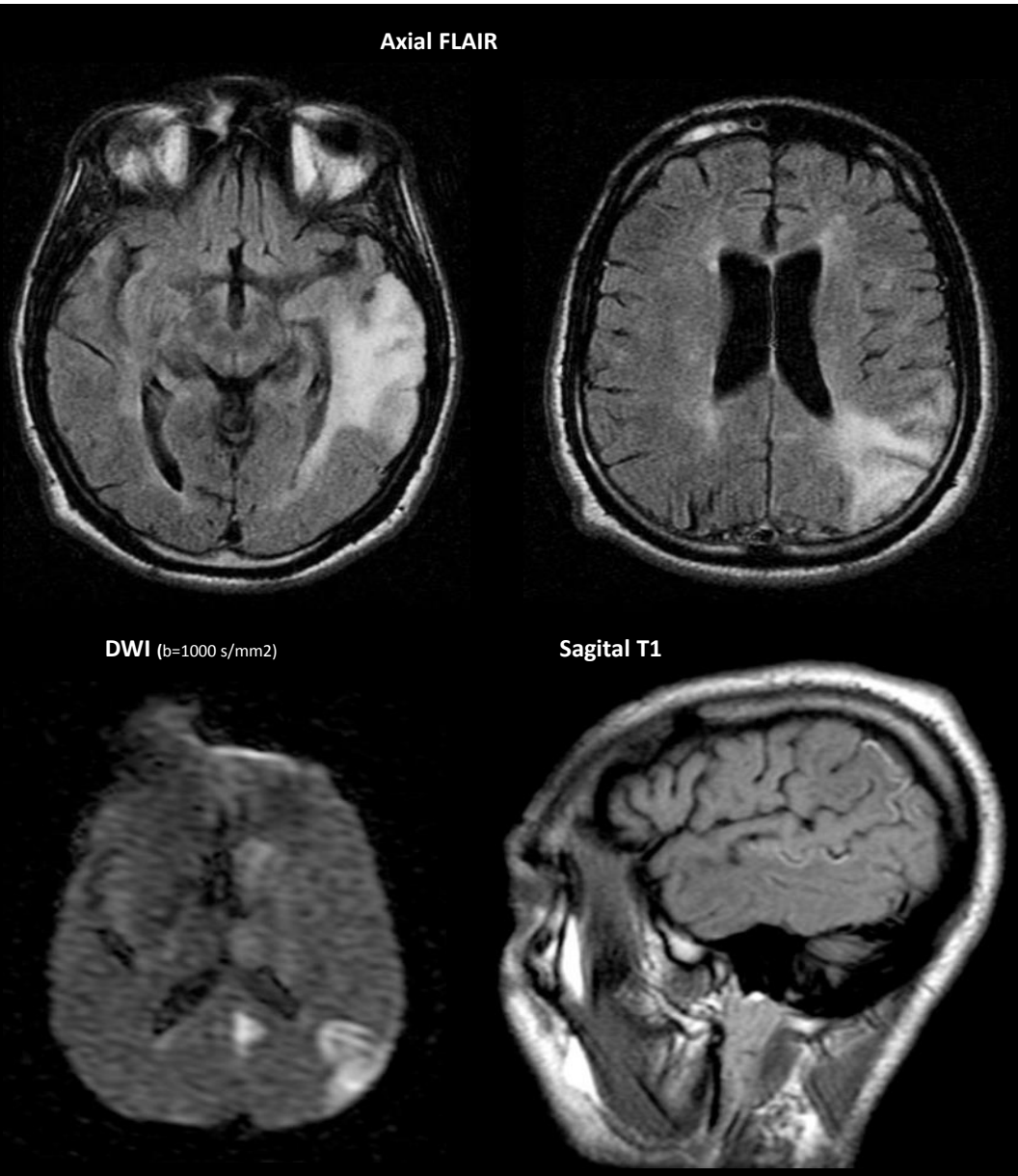


Doenças hereditárias do metabolismo
- Citopatias mitocondriais - MELAS

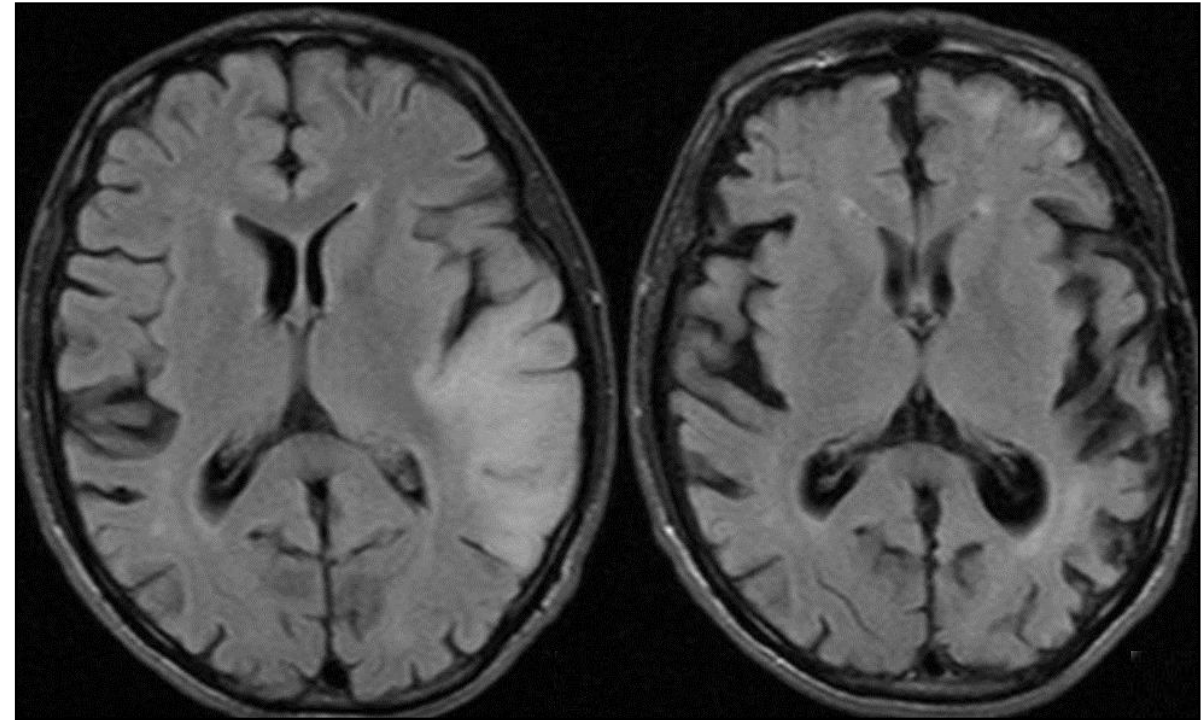


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

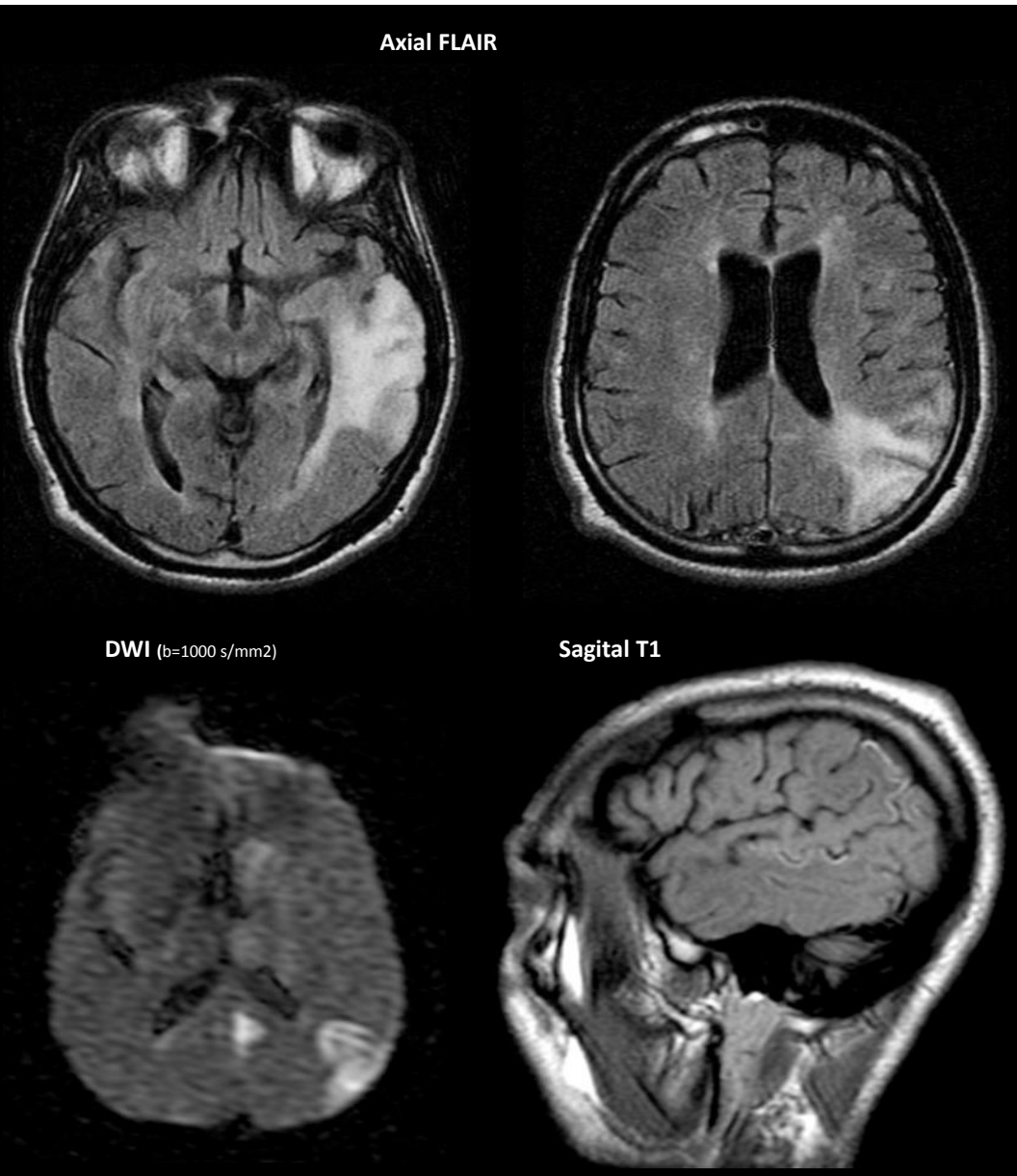


Doenças hereditárias do metabolismo
- Citopatias mitocondriais - MELAS

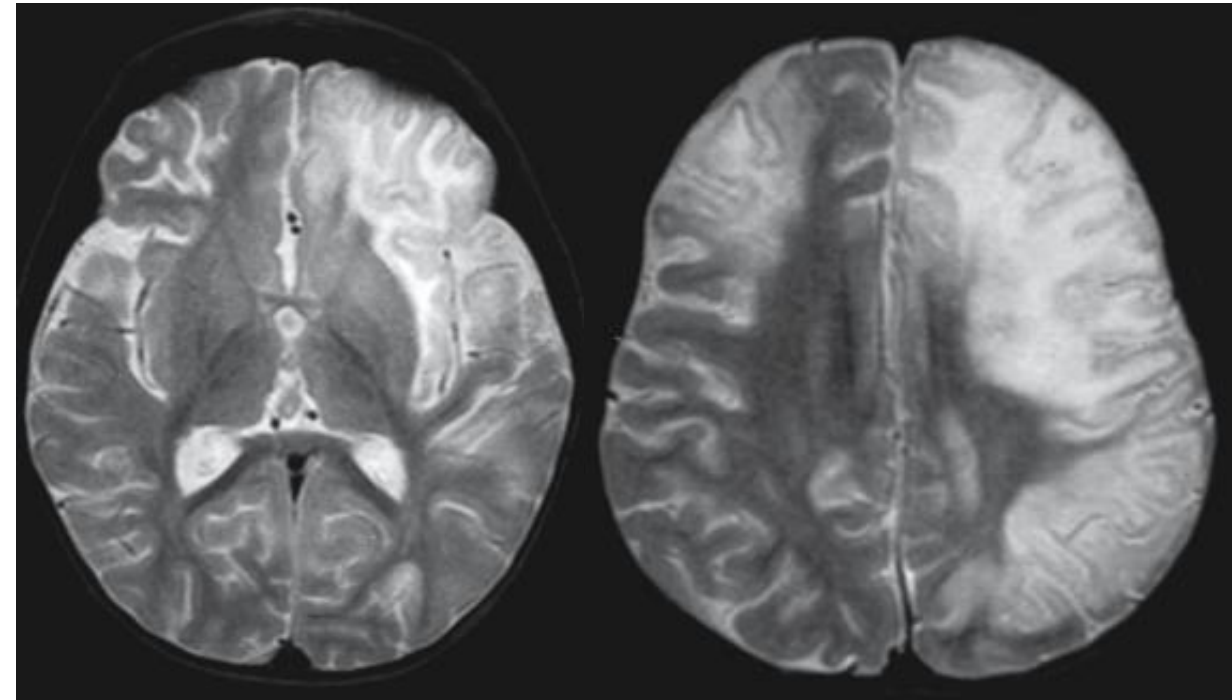


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

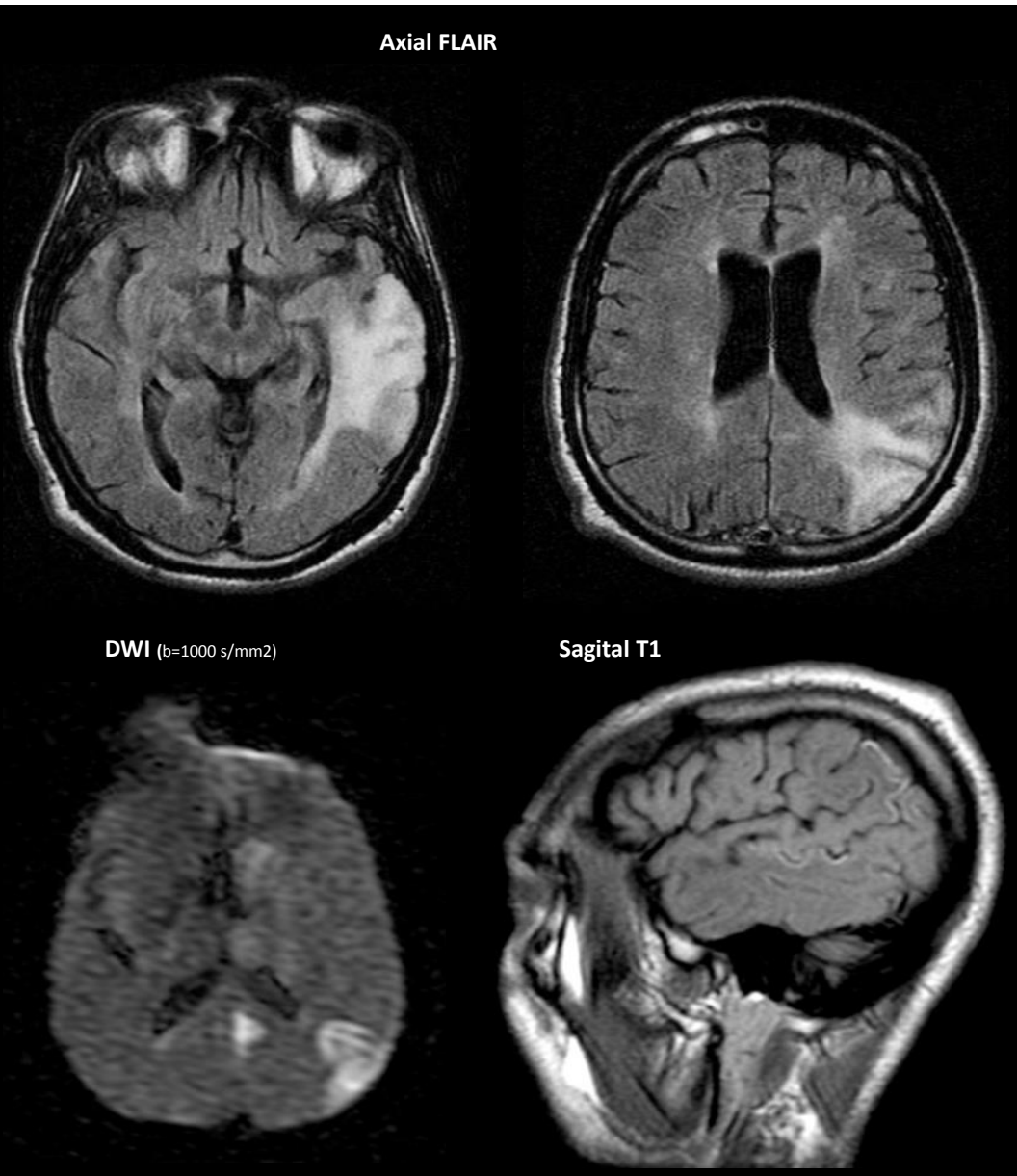


Doenças hereditárias do metabolismo
- Doenças do ciclo da ureia

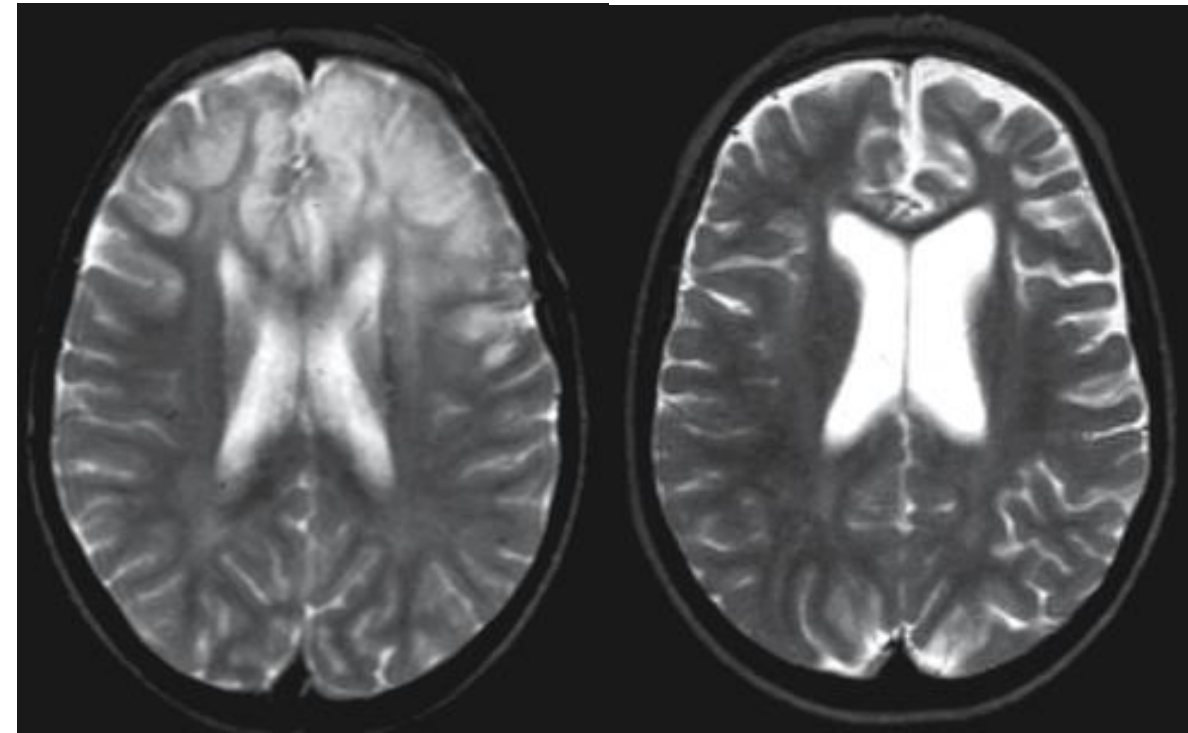


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

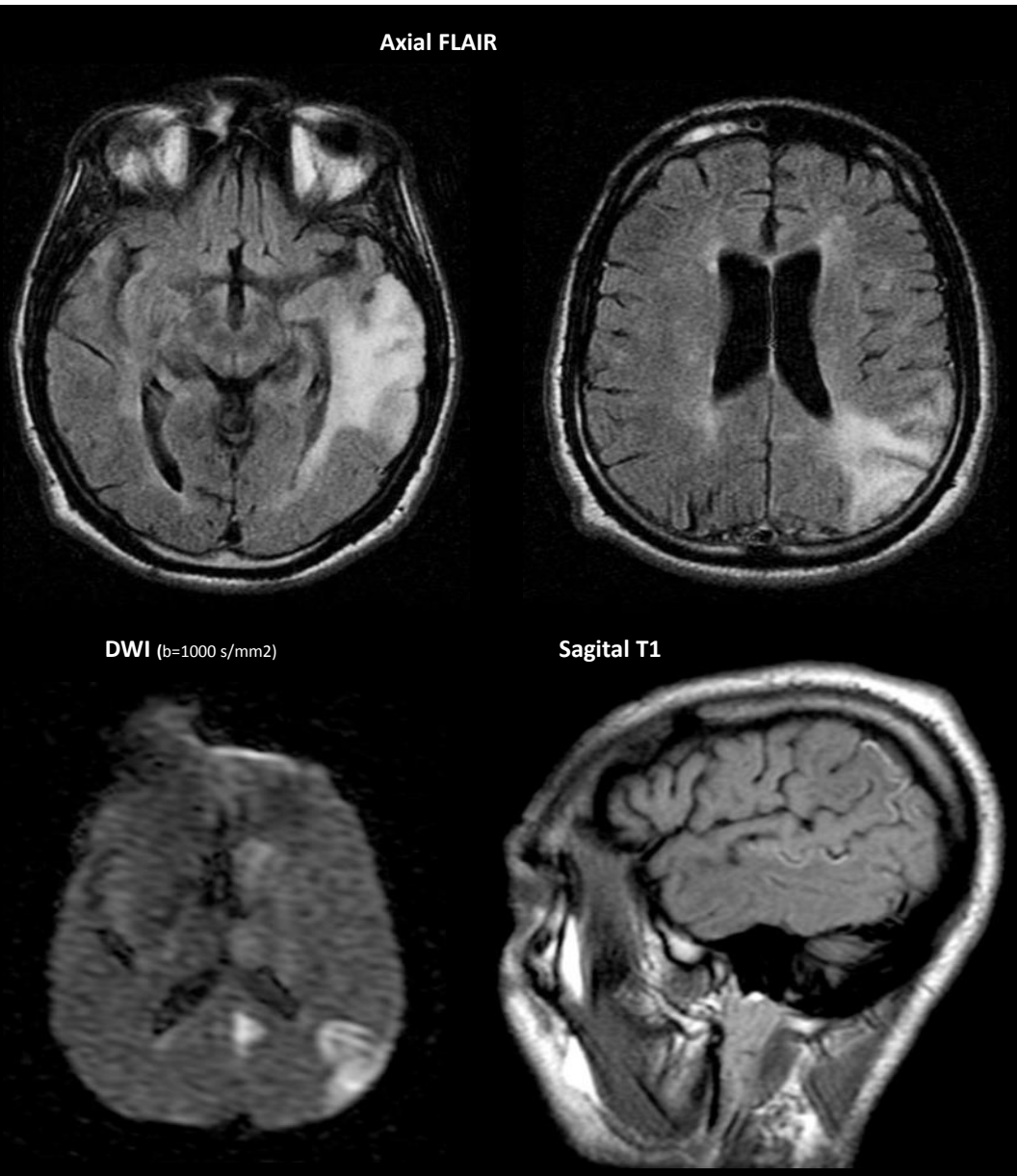


Doenças hereditárias do metabolismo
- Doenças do ciclo da ureia

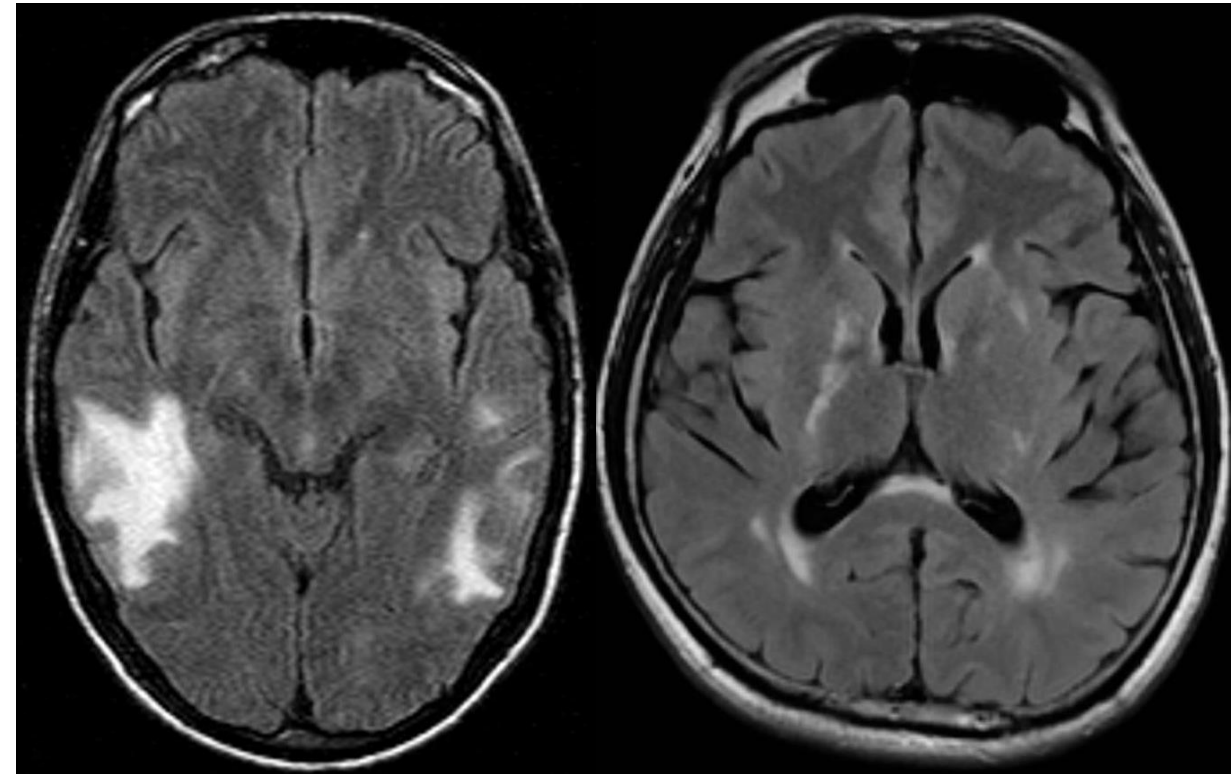


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

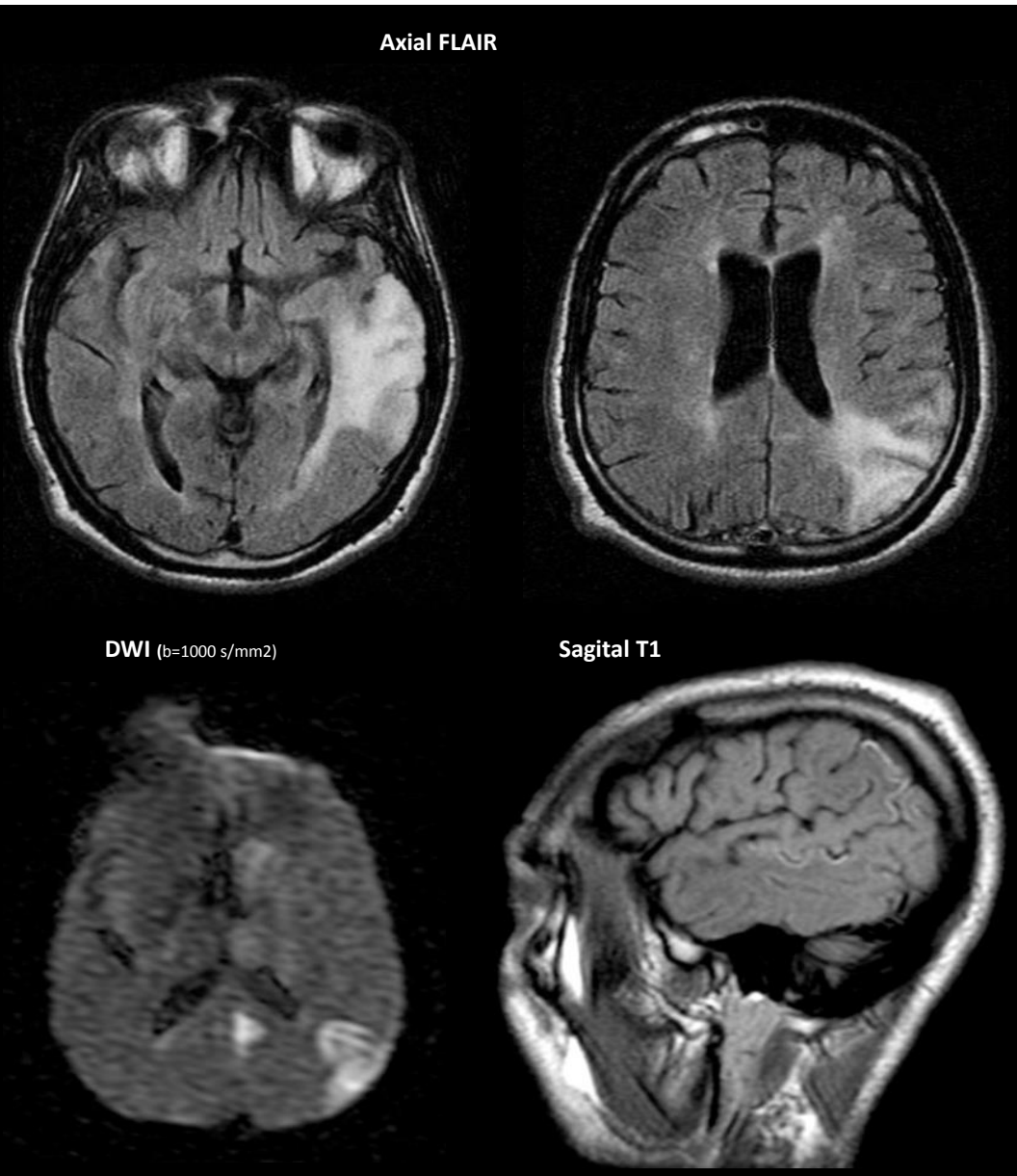


Vasculite

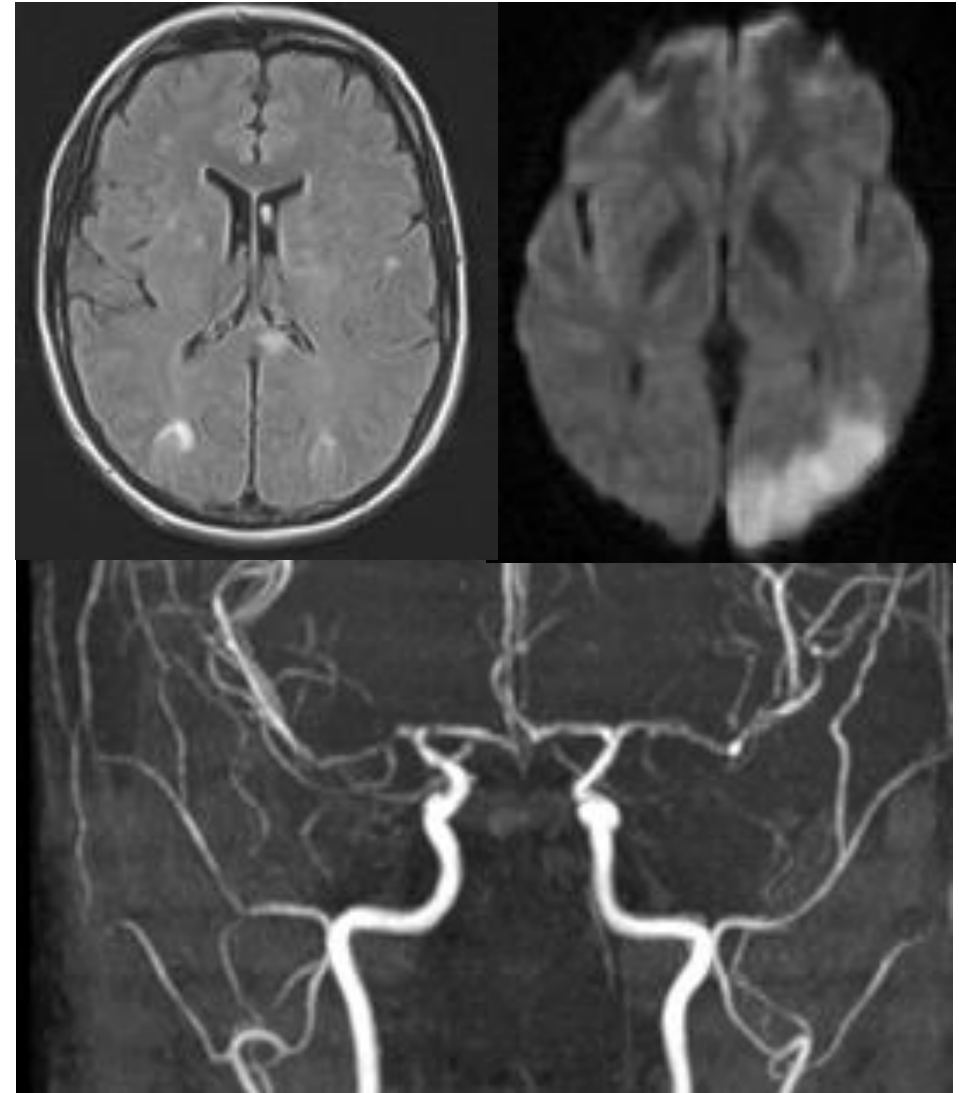


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

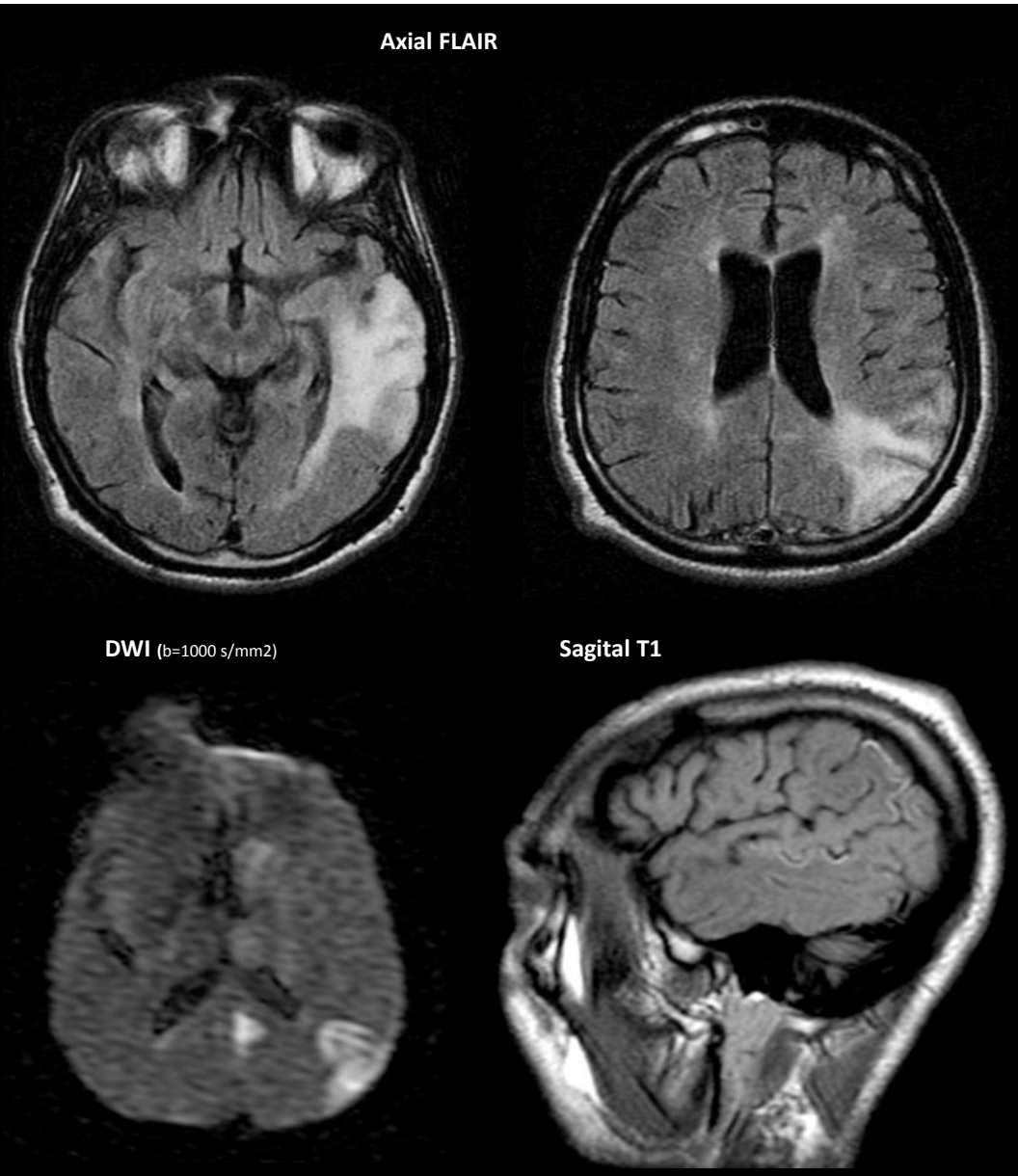


Vasculite

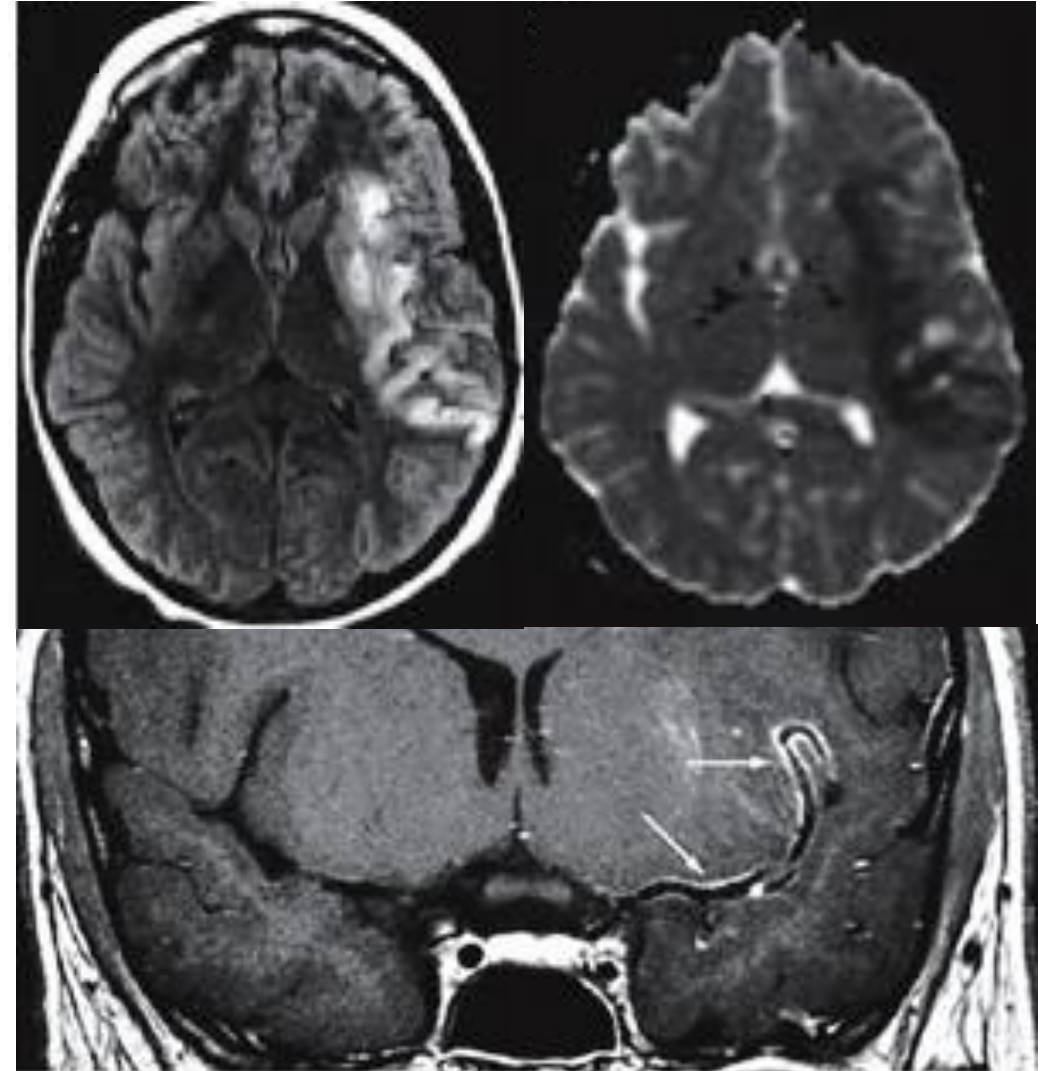


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial

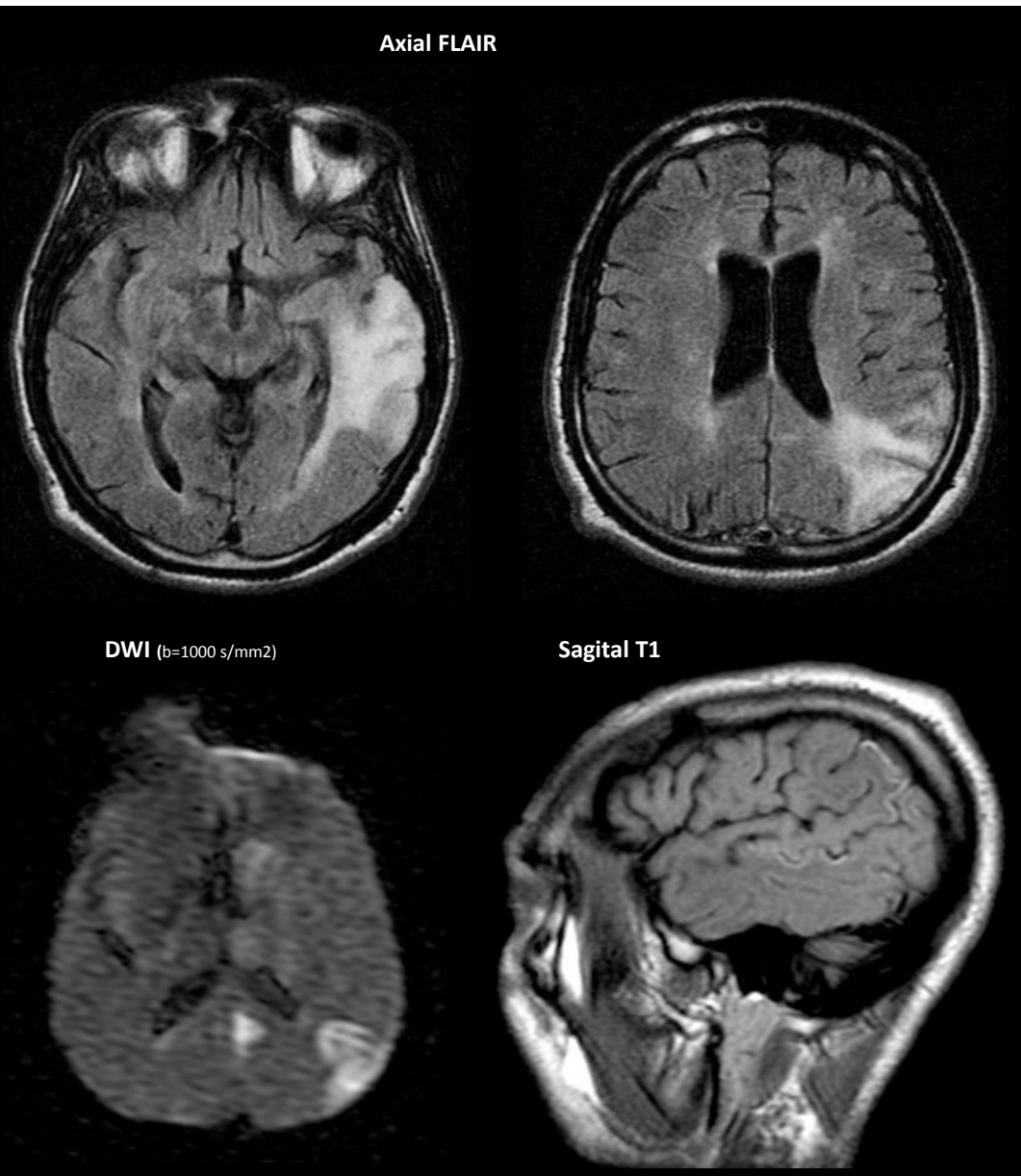


Vasculite

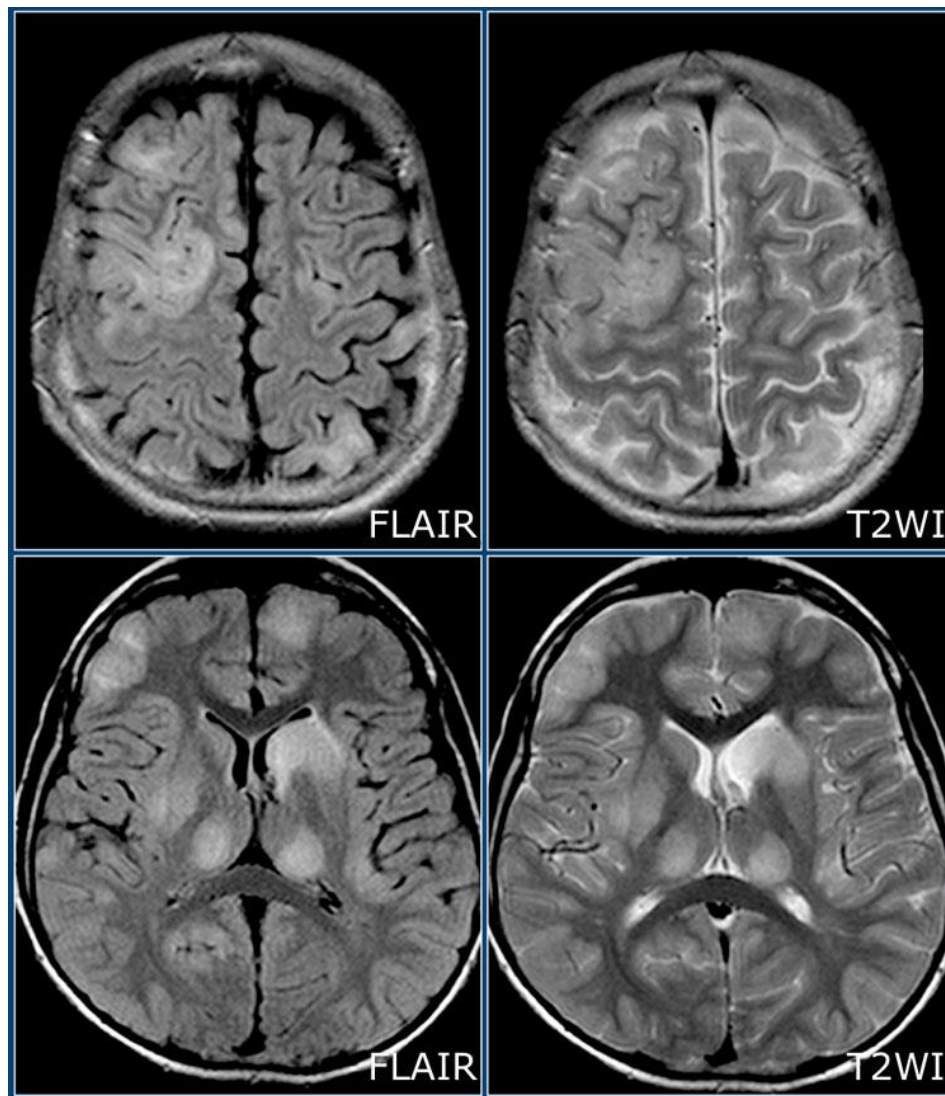


DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO DIFERENCIAL

RM-CE inicial



ADEM



▶ INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Exame citoquímico e citológico de LCR:

- 1 célula, **hiperproteíorráquia 54 mg/dL, BOC detectáveis** ↑ índice IgG 1.74

Resultados **inconsistentes** em exames seriados

- Pesquisa de células neoplásicas/atipia celular negativa

▶ INVESTIGAÇÃO NEUROFISIOLÓGICA

Electromiograma sem alterações

▶ INVESTIGAÇÃO IMAGIOLÓGICA

Angiografia cerebral sem alterações

Pesquisa de neoplasia oculta negativa

TC toracoabdominopélvica

Ecografias testicular e tiroideia

PET de corpo

Resultados normais/negativos	
Análises gerais	Exame microbiológico sangue e LCR
Estudo de Autoimunidade ANA, c-ANCA e p-ANCA, Anti-sm, Anti-SSA, Anti-SSB, Factor Reumatóide, Anti-dsDNA, Crioglobulinas	Proteína 14-3-3 Biomarcadores DA β amilóide, tau e P-tau Anticorpos antineuronais sangue e LCR
ECA, Electroforese das proteínas, Marcadores tumorais, populações linfocitárias	Cu²⁺ sérico, urinário e ceruloplasmina, Porfirinas Biópsia duodenal sem Macrófagos PAS+
Serologias, antígenos e marcadores de agentes infecciosos sangue e LCR HIV, HBV, HCV, VDRL, TPHA HSV1, HSV2, CMV, EBV, VZV, HHV6 neg PCR família herpes virus, JC vírus PCR <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>M. tuberculosis</i>	Investigação de leucodistrofias no adulto: Lactato e piruvato séricos Actividade enzimática arilsulfatase A e alfa-galactosidase Doseamento de AGCML, aminoácidos, colestanol Determinação da actividade enzimática leucocitária Esfregaço de sangue periférico

▶ OBSERVAÇÃO NEUROFTALMOLÓGICA

Atrofia do nervo óptico direito

Sem opacificações do cristalino, retina normal

Sem anéis de Kayser-Fleischer

● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacob formas clássica e variante
Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
Infecciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Hereditárias Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos Porfirias Doença de Fabry Doença de Wilson Xantomatose cerebrotendinosa
Tóxicas/Iatrogénicas	

● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacobs formas clássica e variante
Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
Infecciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Hereditárias Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos Porfirias Doença de Fabry Doença de Wilson Xantomatose cerebrotendinosa
Tóxicas/Iatrogénicas	



Orientadores diagnósticos?

Doenças priónicas

Doença de Creutzfeldt-Jacob formas clássica e variante

- ✗ Repetição seriada da Proteína 14-3-3 negativa
- ✗ Padrão electroencefalográfico não típico
- ? RM duvidoso – fase inicial com envolvimento cortical?

● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacobs formas clássica e variante
Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
Infecciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Hereditárias Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos Porfirias Doença de Fabry Doença de Wilson Xantomatose cerebrotendinosa
Tóxicas/Iatrogénicas	



Orientadores diagnósticos?

Inflamatórias Autoimunes

Encefalite autoimune/paraneoplásica

- ? Encefalite límbica
- × Ac antineuronais superfície/intracelulares negativos – sensibilidade variável
- × Sem evidência de neoplasia
- ✓ LCR: proteinorráquia 54 mg/dL

● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacobs formas clássica e variante
Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
Infecciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Hereditárias Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos Porfirias Doença de Fabry Doença de Wilson Xantomatose cerebrotendinosa
Tóxicas/Iatrogénicas	



Orientadores diagnósticos?

Inflamatórias Autoimunes

Encefalite de Rasmussen

- ✓ Envolvimento hemisférico unilateral
- ✓ Epilepsia sintomática
- ✗ Padrão electroencefalográfico sem evidência de *epilepsia partialis continua*

● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacobs formas clássica e variante
Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
Infecciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Hereditárias Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos Porfirias Doença de Fabry Doença de Wilson Xantomatose cerebrotendinosa
Tóxicas/iatrogénicas	



Orientadores diagnósticos?

Vasculares

Vasculite primária do SNC

- ✗ Estudo de autoimunidade negativo - secundária
- ✗ Angiografia normal
- ? Biópsia – diagnóstico definitivo

● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacobs formas clássica e variante
Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
Infecciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Hereditárias Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos Porfirias Doença de Fabry Doença de Wilson Xantomatose cerebrotendinosa
Tóxicas/iatrogénicas	



Orientadores diagnósticos?

Infecciosas

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

- ✓ Envolvimento hemisférico posterior
- ✗ Imunocompetente, sem neoplasia hematológica
- ? PCR vírus JC negativa – sensibilidade ~ 60%

● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacobs formas clássica e variante
Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
Infecciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Hereditárias Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos Porfirias Doença de Fabry Doença de Wilson Xantomatose cerebrotendinosa
Tóxicas/iatrogénicas	

Orientadores diagnósticos?

Leucodistrofias do adulto associadas a Neuropatia óptica

- ✓ Doença de Krabbe
- ✓ Leucodistrofia Metacromática
- ✓ Mitocondriopatias
- ✓ Doença de Pelizaeus-Merzbacher

EVOLUÇÃO CLÍNICA



Início de **tratamento imunossupressor**

Metilprednisolona,
Imunoglobulina humana

× Sem eficácia

Deterioração cognitiva progressiva

Aumento do número de **crises convulsivas**

Biópsia cerebral

Encefalite de Rasmussen? Encefalite autoimune?

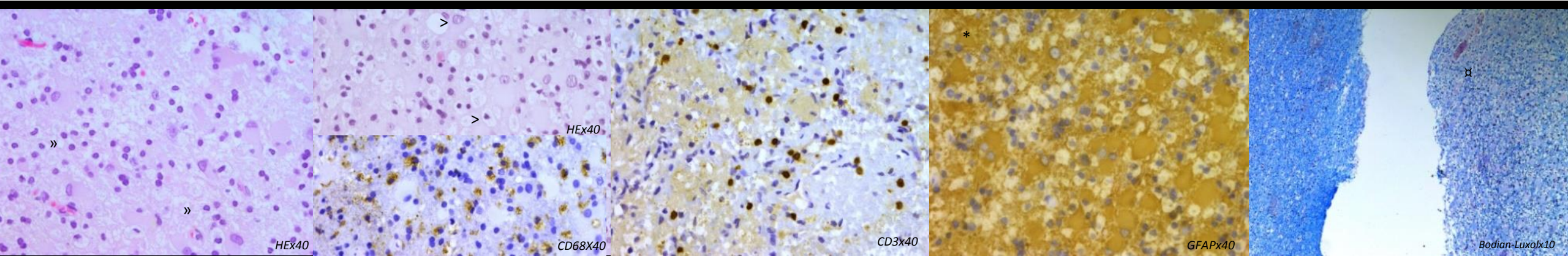
BIÓPSIA:

- **Infiltrado inflamatório mononuclear** composto por **linfócitos T** (»), **proliferação macrofágica** (>), **gliose astrocitária** exuberante (*) e **desmielinização** do tecido lesional (α)
- **Processo inflamatório desmielinizante subagudo/crônico**, inespecífico quanto à etiologia

Resultado etiológico **não conclusivo**

- × Neoplasia
- × Encefalite de Rasmussen
- × Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
- × Vasculite primária do SNC
- × Doença de Creutzfeld-Jacob

Exclusão



● INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

- ▶ **Estudo de doenças neurometabólicas:** Negativo
- ▶ **Biópsia de músculo e estudo da actividade das cadeias respiratórias:** Sem alterações
- ▶ **Estudo genético CADASIL:** Negativo

×	Neurodegenerativas	Doença de Alzheimer Demência Frontotemporal Coreia de Huntington
×	Doenças priónicas	Doença de Creutzfeldt-Jacob formas clássica e variante
×	Inflamatórias Autoimunes	Encefalite autoimune/paraneoplásica Encefalite de Rasmussen Sarcoidose, Behçet, Doenças do Tecido Conjuntivo
×	Vasculares	Vasculite primária/secundária do SNC CADASIL
×	Tumorais	Série glial Linfoma primário do SNC Linfomatose e Gliomatose cerebri
×	Infecciosas	Doença de Whipple Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
?	Hereditárias Metabólicas *	Citopatias mitocondriais Acumulação lisossomal, peroxissomal Aminoácidos, ciclo da ureia, ac.orgânicos, oxidação de ac.gordos
×		Doença de Fabry Xantomatose cerebrotendinosa
		Doença de Wilson, Porfirias
		Síndrome do X frágil



? **Limitação diagnóstica para os Erros congénitos do metabolismo**

× **Não foi realizada sequenciação de exoma**

EVOLUÇÃO CLÍNICA



1 ano

Rápida deterioração cognitiva e motora
Ataxia apendicular e discinésias proeminentes
Nº crescente de crises epilépticas

2 anos

Epilepsia focal refractária
Estado de mal convulsivo
Ausência de mioclonias generalizadas

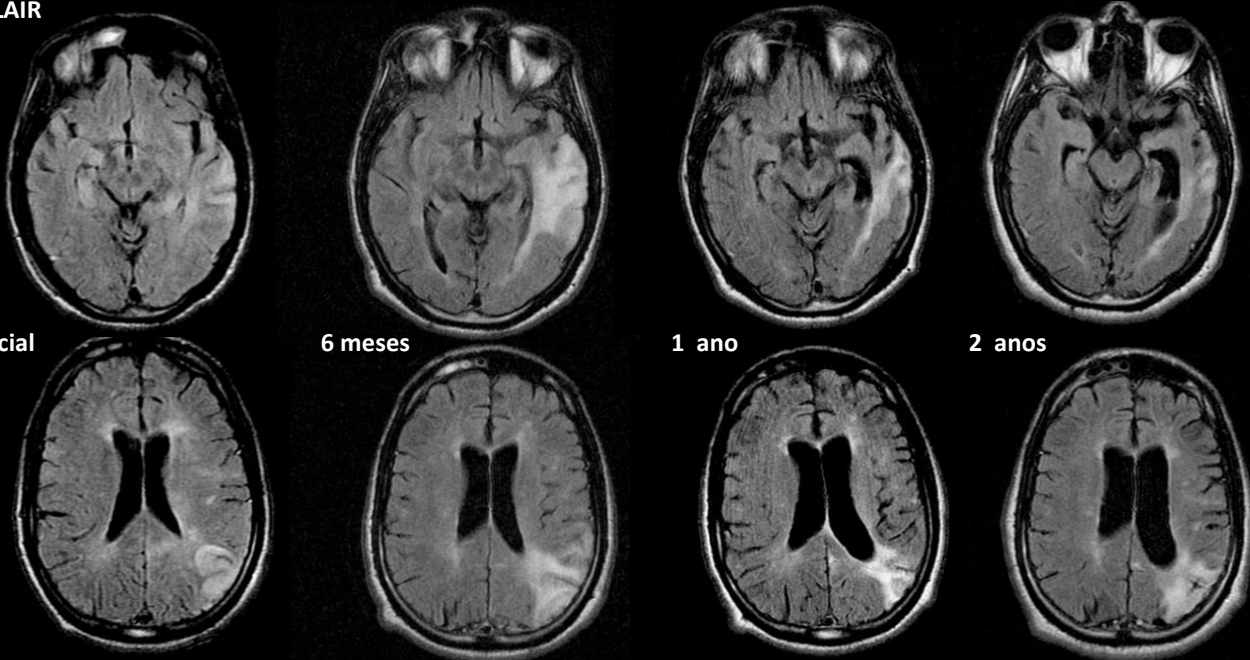
3 anos

Mutismo acinético
Estado vegetativo

Demência em idade jovem **sem diagnóstico etiológico**

RM-CE: Hipersinal difuso da substância branca periventricular e evolução para atrofia

Axial FLAIR



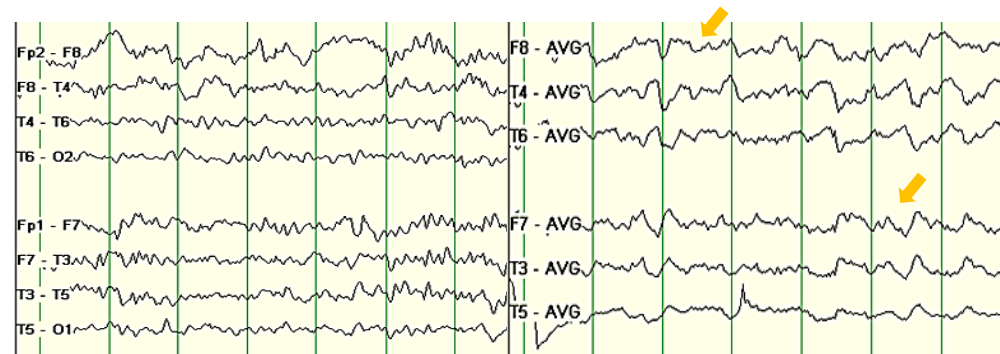
inicial

6 meses

1 ano

2 anos

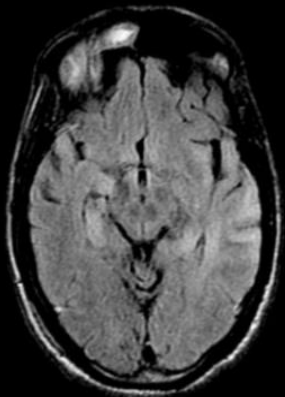
EEGs seriados:



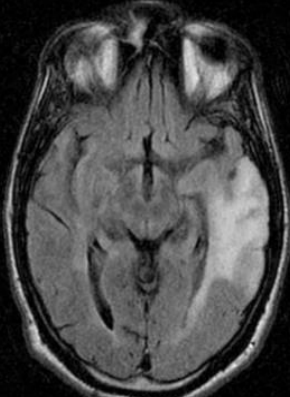
Abundante **atividade lenta com surtos de atividade teta rítmica** em topografia frontotemporal esquerda

Lentificação difusa da electrogénese com ritmo teta posterior bilateral, **sem evidência de atividade periódica**

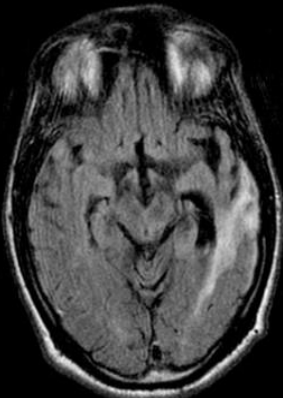
EVOLUÇÃO CLÍNICA E IMAGIOLÓGICA



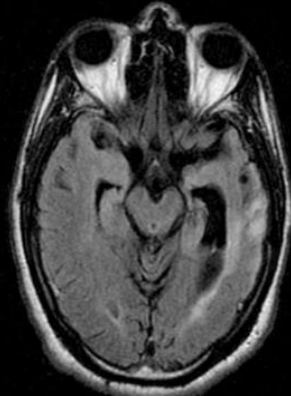
inicial



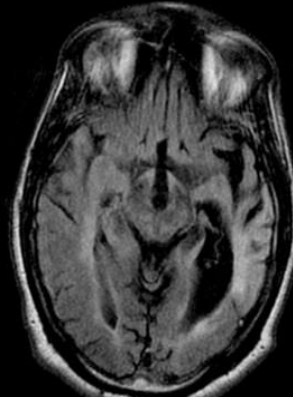
6 meses



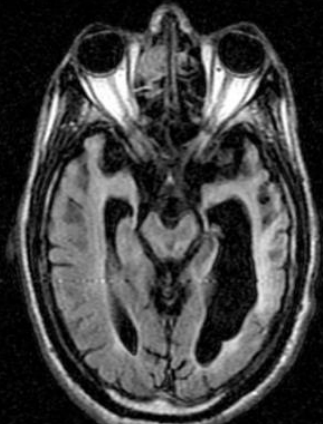
1 ano



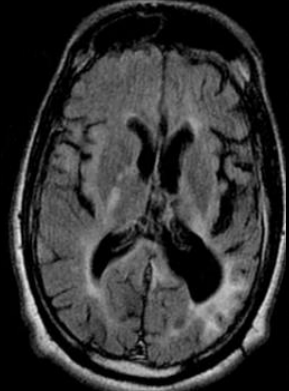
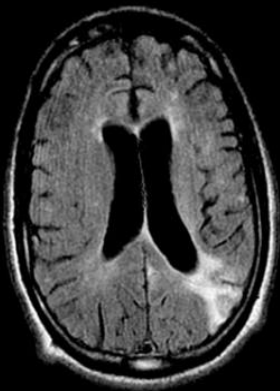
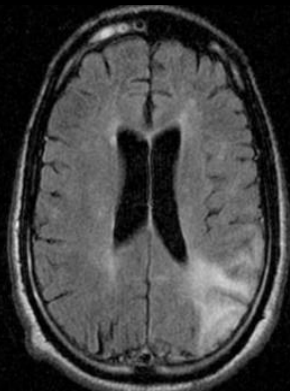
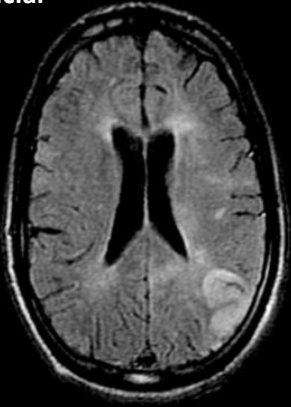
2 anos



5 anos



8 anos



EVOLUÇÃO CLÍNICA E IMAGIOLÓGICA



1 ano

2 anos

3 anos

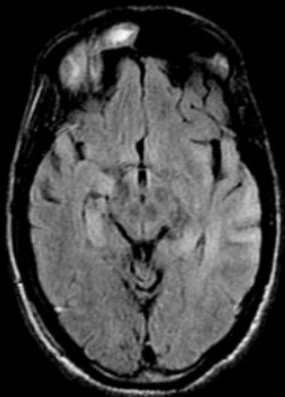
8 anos

Lesão cortico-subcortical parieto-temporal esquerda

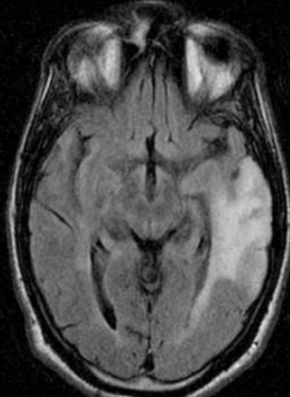
Lesões da substância cinzenta profunda esquerda

Lesões da substância branca cerebral bilateralmente

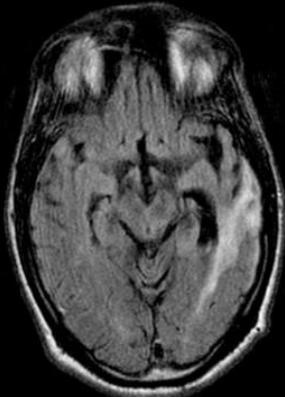
Efeito de massa / padrão lesional assimétrico



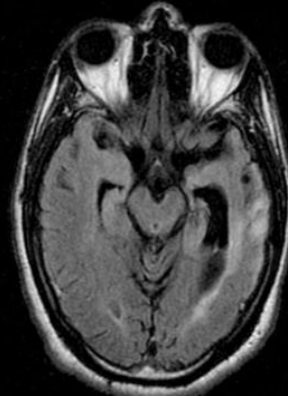
inicial



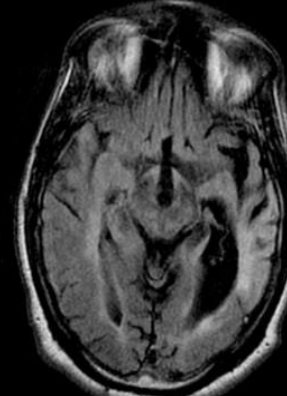
6 meses



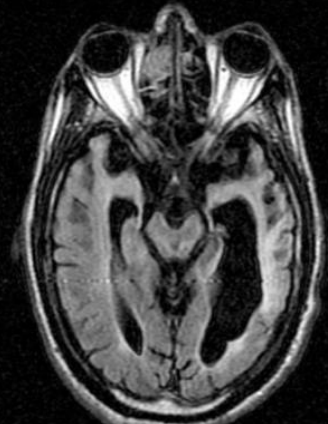
1 ano



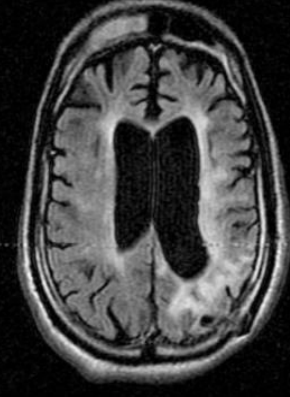
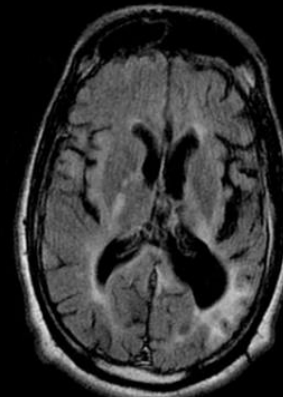
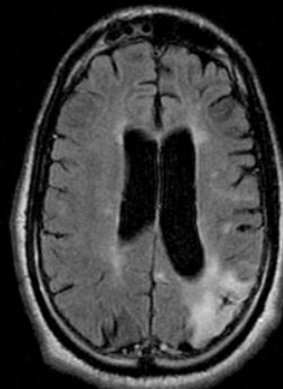
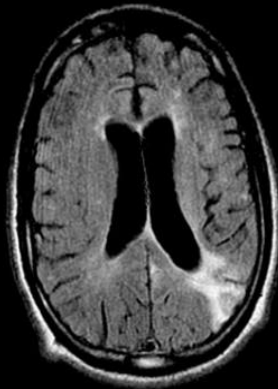
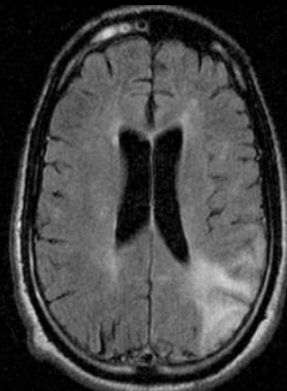
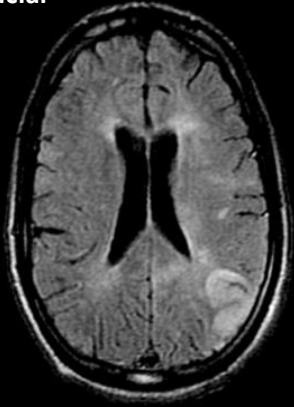
2 anos



5 anos



8 anos



EVOLUÇÃO CLÍNICA E IMAGIOLÓGICA



1 ano

2 anos

3 anos

8 anos

Lesão cortico-subcortical parieto-temporal esquerda

Lesões da substância cinzenta profunda esquerda

Lesões da substância branca cerebral bilateralmente

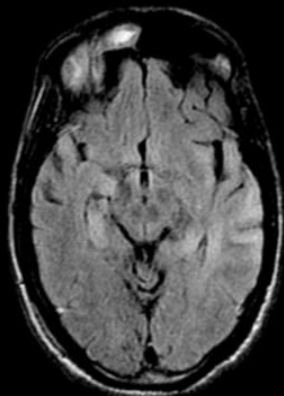
Efeito de massa / padrão lesional assimétrico

Regressão da lesão cortico-subcortical

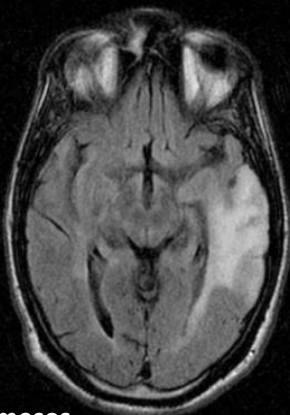
Regressão das lesões da substância cinzenta profunda

Lesões da substância branca cerebral bilateralmente

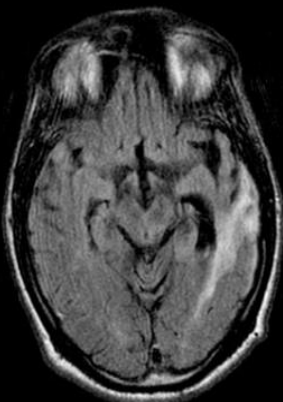
Atrofia em evolução



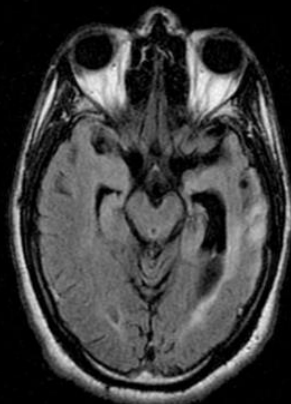
inicial



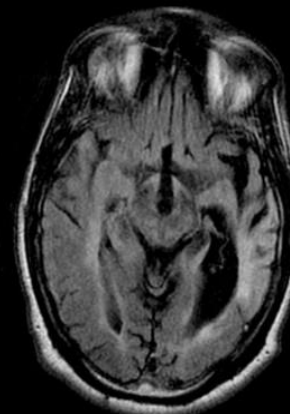
6 meses



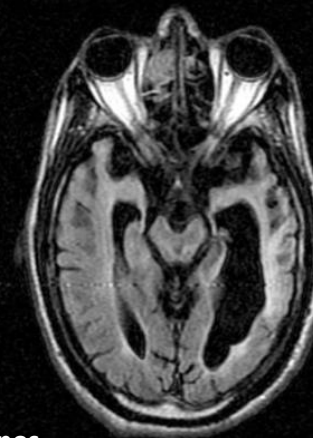
1 ano



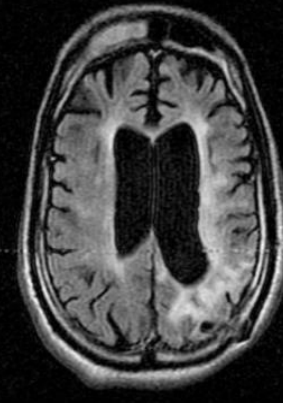
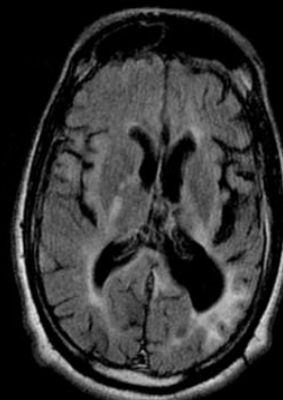
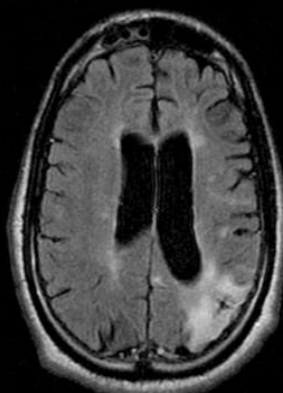
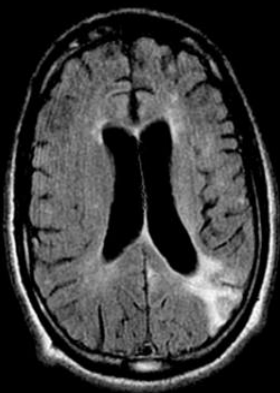
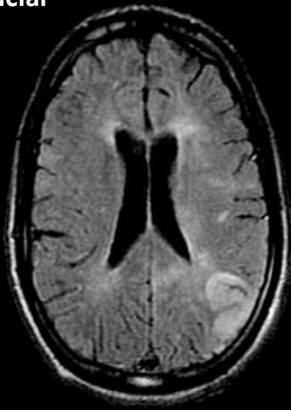
2 anos



5 anos



8 anos



EVOLUÇÃO CLÍNICA E IMAGIOLÓGICA



PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

1 ano

2 anos

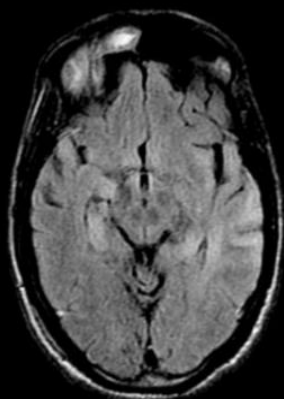
3 anos

8 anos

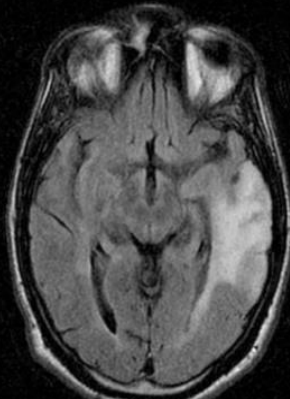
Lesão cortico-subcortical parieto-temporal esquerda
Lesões da substância cinzenta profunda esquerda
Lesões da substância branca cerebral bilateralmente
Efeito de massa / padrão lesional assimétrico

Regressão da lesão cortico-subcortical
Regressão das lesões da substância cinzenta profunda
Lesões da substância branca cerebral bilateralmente
Atrofia em evolução

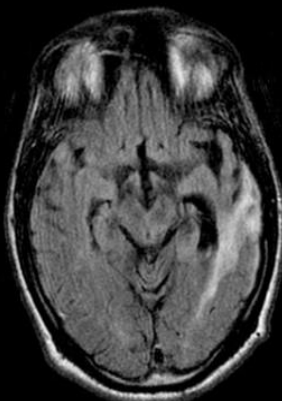
Extensão das lesões da substância branca cerebral bilateralmente
Exuberante atrofia cerebral



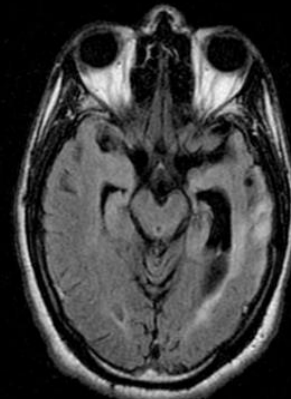
inicial



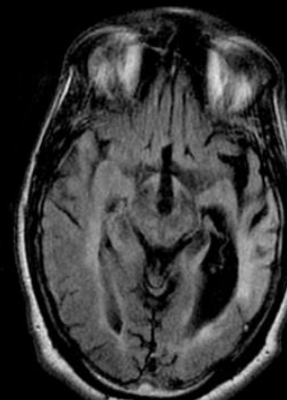
6 meses



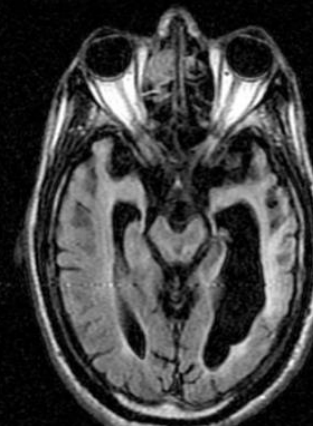
1 ano



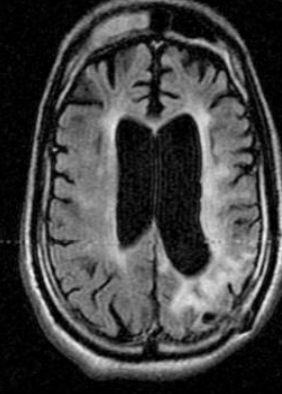
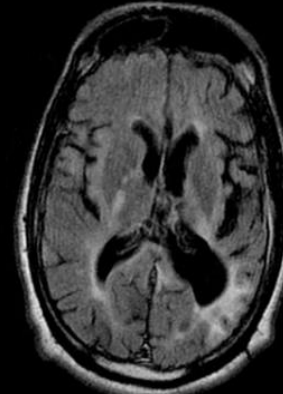
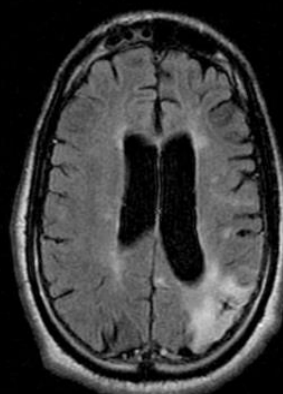
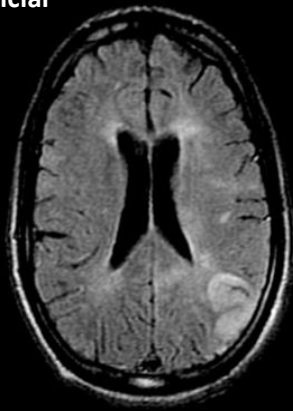
2 anos



5 anos



8 anos



● CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

↑ ↑ Títulos anticorpos anti-vírus sarampo no soro (1:134) e líquido (1:10)



PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

- Declínio cognitivo e motor progressivo em **idade jovem** (24 anos)
- **Ausência de mioclonias** generalizadas
- **EEG** seriados **sem actividade periódica**
- **Ausência de exposição ou infecção prévias** ao vírus do sarampo
- Vacinação de acordo com o PNV (?)

● DECISÃO TERAPÊUTICA

∅ Opção de não tratamento por estadio avançado da doença

PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

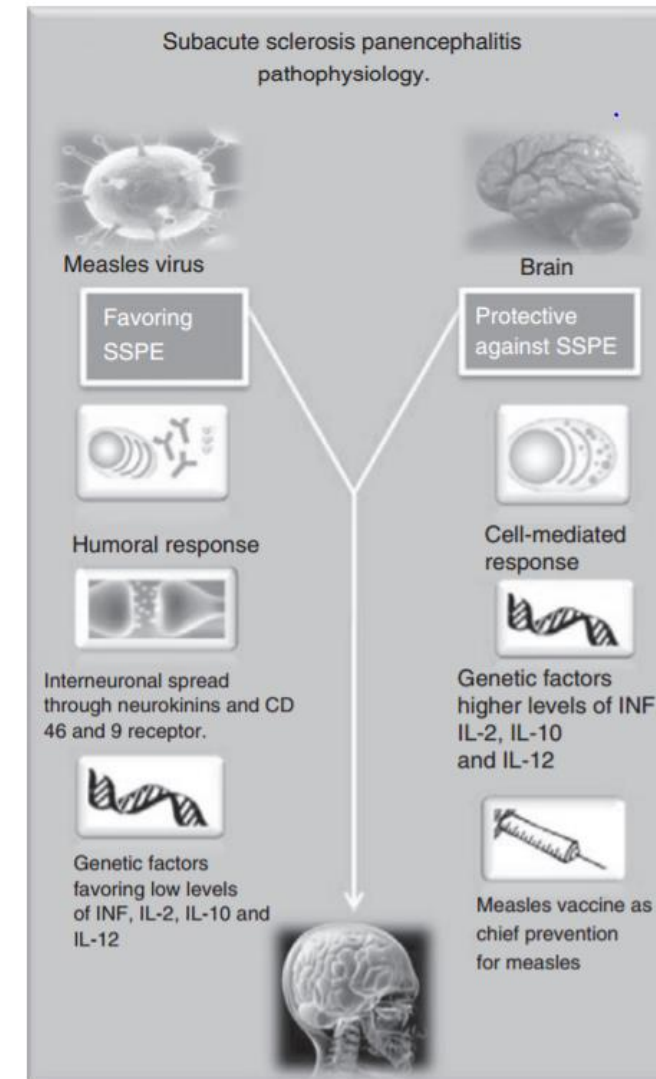
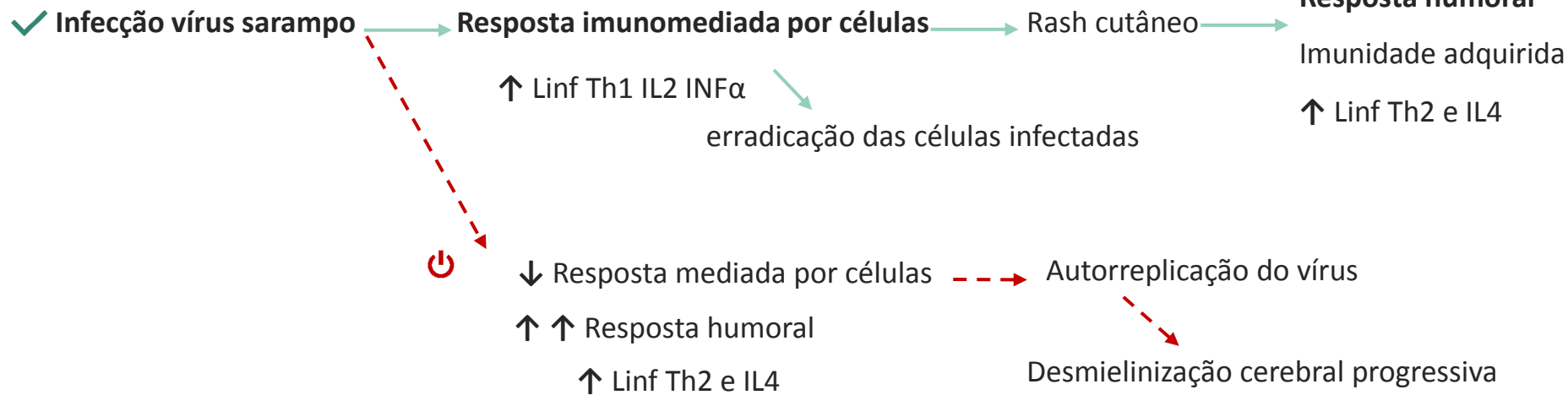
Doença neurodegenerativa rara do SNC por infecção cerebral persistente pelo **vírus do sarampo**

Ocorre primariamente na **infância - 1ª e 2ª décadas de vida**

- Reportados na literatura **100 casos de PESS em idade adulta**

💡 Formas adultas apresentam **características atípicas**

Fisiopatogenia



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Epidemiologia

Incidência inversamente relacionada com a vacinação

Desde **introdução da vacinação, redução >90%** incidência de PESS → **Aumento recente da prevalência do sarampo na Europa**

Health Protection Agency, 2013

Maior prevalência nos **países de baixo índice económico**

Principal factor de risco: infecção clínica/subclínica precoce →



PESS IDADE ADULTA

Maior frequência de **história negativa de exposição/infecção ao vírus**

▶ Papel da vacinação

Causa secundária? Controverso...

Até à data **sem relação etiológica** com o desenvolvimento secundário de PESS

Causa primária? **Imunização não garante imunidade total**

Nos indivíduos imunizados que desenvolvem posteriormente a doença, relação com infecção subclínica pelo vírus do sarampo **<1 ano de idade**

Anlar et al, 2001

PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

Clínica

Idade média de início: **8 anos**

Período médio de latência: 6 anos



Estadio I

Alterações do comportamento
Deterioração intelectual



Estadio II

Declínio motor progressivo (100%)
Mioclonias proeminentes (92%)
Epilepsia
Demência



Estadio III

Rigidez
Sinais extrapiramidais
Mutismo acinético



Estadio IV

Estado vegetativo
Falência autonómica

- **Deterioração cognitivo-motora irreversível** – evolução subaguda (< 9 meses)
- Remissão a longo prazo em <5% casos
- **Morte** em média **1 a 3 anos** após início
- Sobrevida média **18 meses**



PESS IDADE ADULTA

Ausência de mioclonias generalizadas

11 anos de evolução

Estado vegetativo 4 anos



3 anos

Declínio cognitivo comportamental

5 anos

Declínio motor

6 anos

Estado vegetativo

11 anos

PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

Clínica

Idade média de início: **8 anos**

Período médio de latência: 6 anos



Estadio I

Alterações do comportamento
Deterioração intelectual



Estadio II

Declínio motor progressivo (100%)
Mioclônias proeminentes (92%)
Epilepsia
Demência



Estadio III

Rigidez
Sinais extrapiramidais
Mutismo acinético



Estadio IV

Estado vegetativo
Falência autonómica

- **Deterioração cognitivo-motora irreversível** – evolução subaguda (< 9 meses)
- Remissão a longo prazo em <5% casos
- **Morte** em média **1 a 3 anos** após início
- Sobrevida média **18 meses**



PSS IDADE ADULTA

- **Alterações oftalmológicas associadas à PSS**

Atrofia óptica → **✗ Leucodistrofias**

Coriorretinite macular

Cegueira cortical

Síndrome de Anton

PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

Diagnóstico

Laboratorial

LCR pleocitose e hiperproteinorráquia variáveis

Títulos de IgG anti vírus do sarampo no soro (1:256) e LCR (1:4)

Determinação de PCR no LCR e/ou tecido (não mandatário)

EEG

Fase inicial lentificação generalizada

Fase mioclónica (estadio II) padrão electroencefalográfico característico

Complexos periódicos bilaterais, siméticos e síncronos

Surtos de ondas delta estereotipados a intervalos regulares 4-10 seg

Inicialmente durante o sono e em resposta a estímulos externos

Fase acinética (estadio III e IV)

Desorganização profunda da electrogénese e disrritmia



PESSOA IDADE ADULTA

Ausência de actividade periódica em EEGs seriados

Actividade lenta frontotemporal esquerda

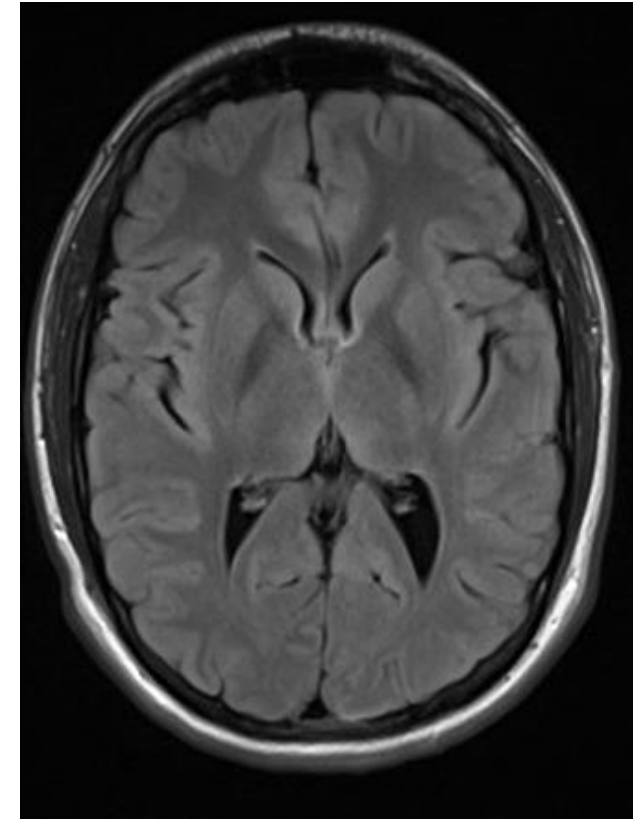
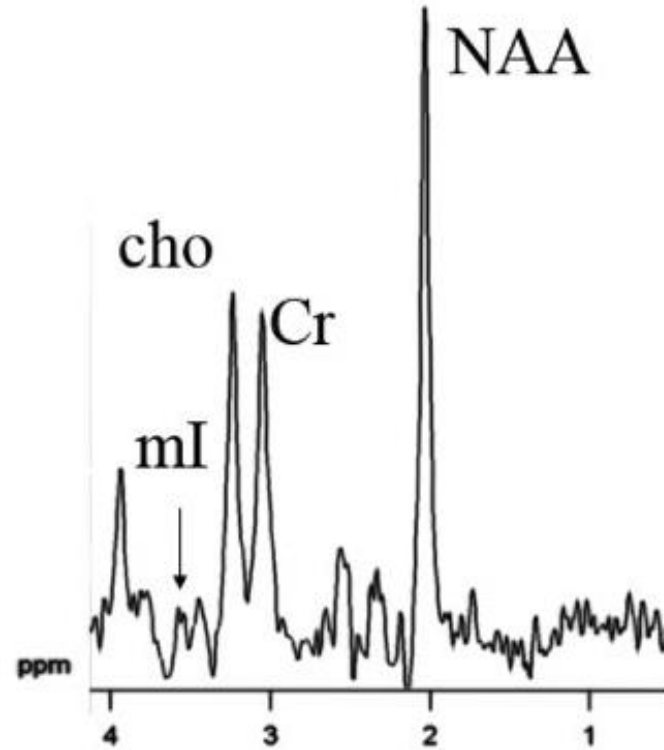


● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

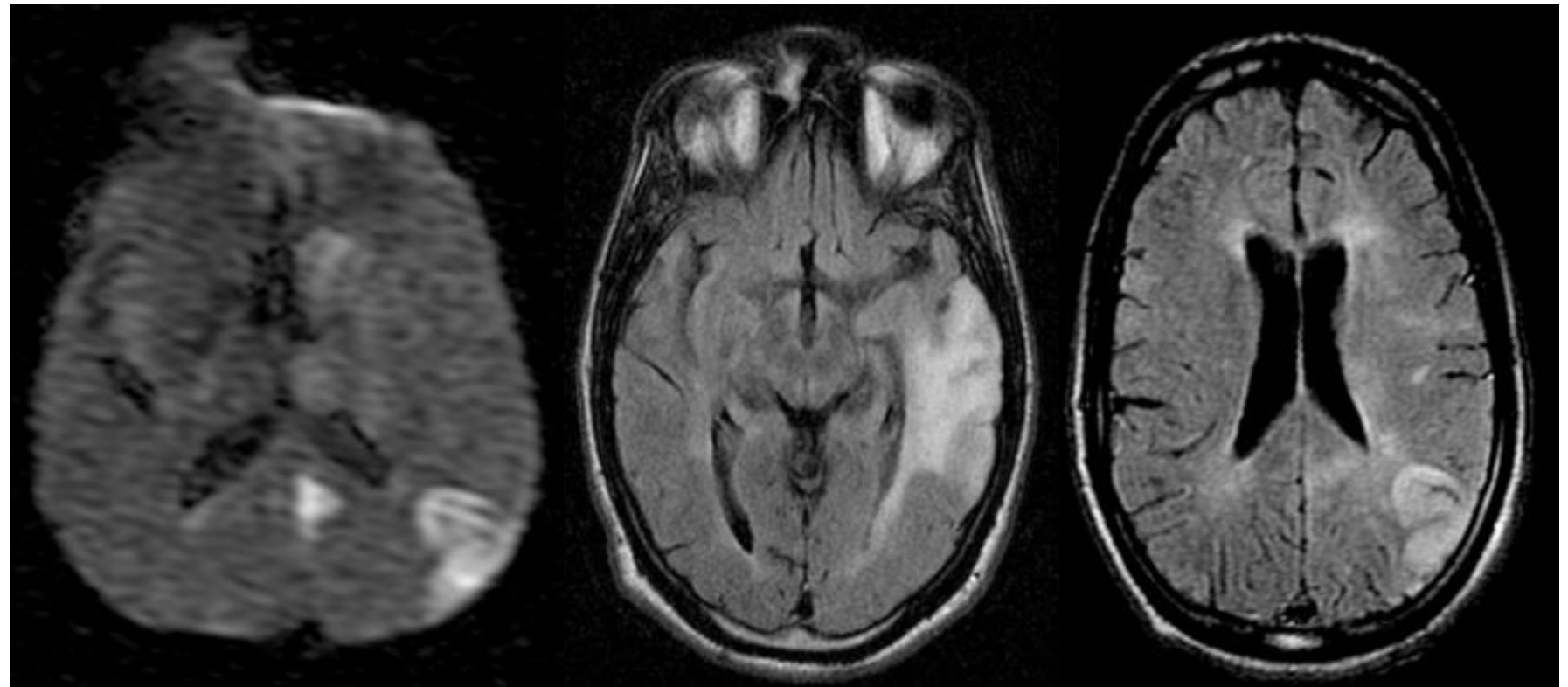
Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

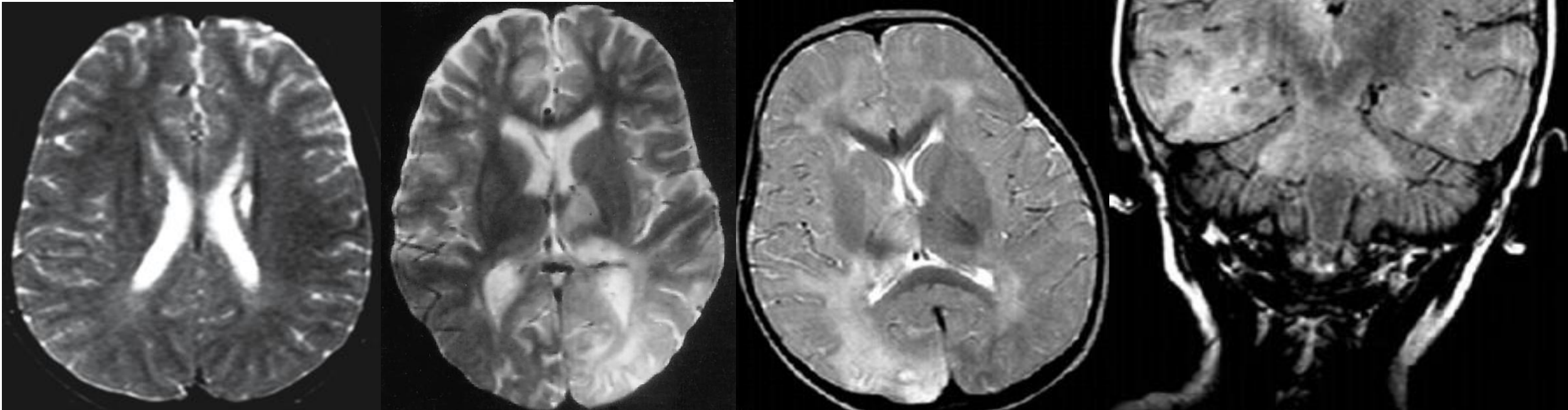
Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

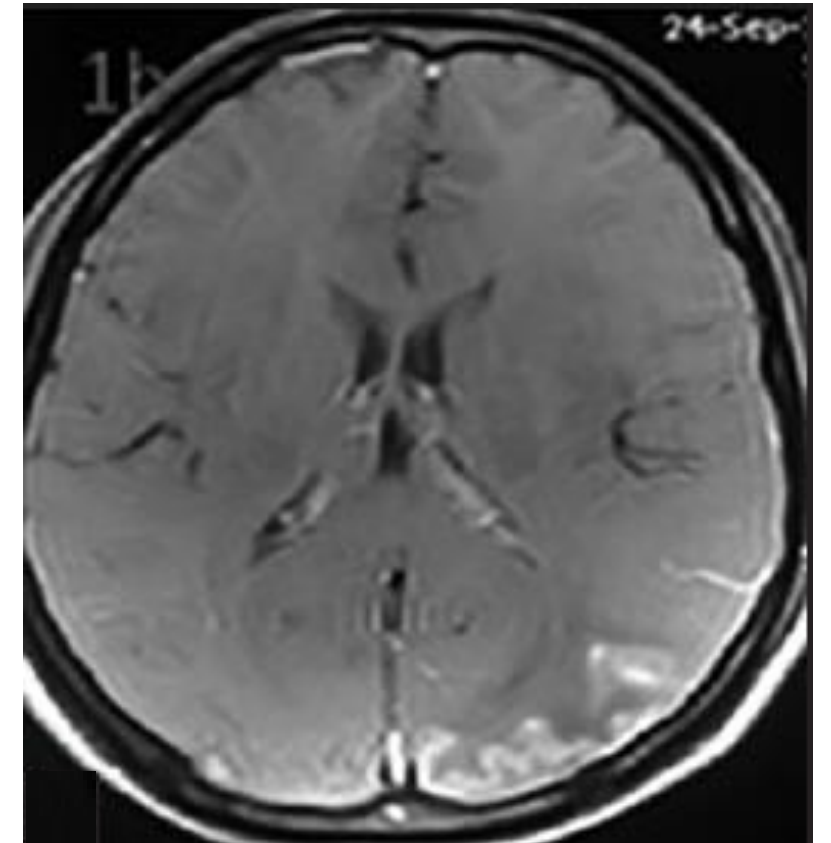
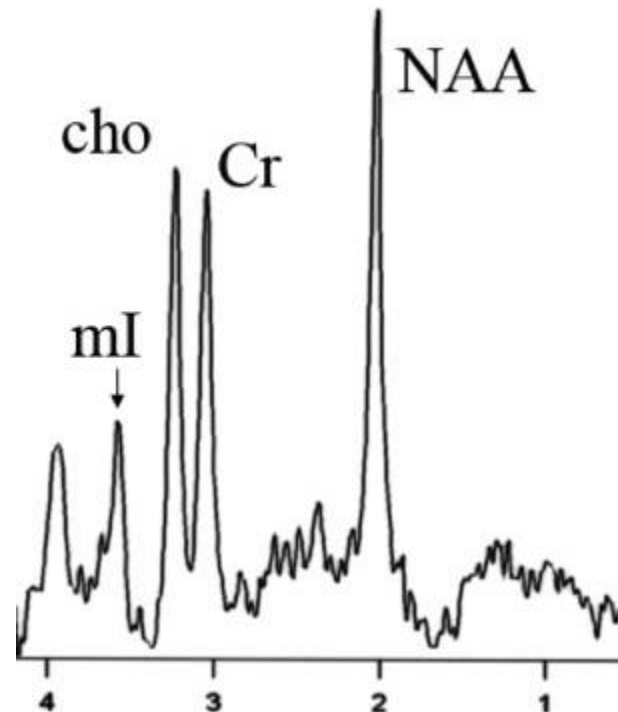
Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa

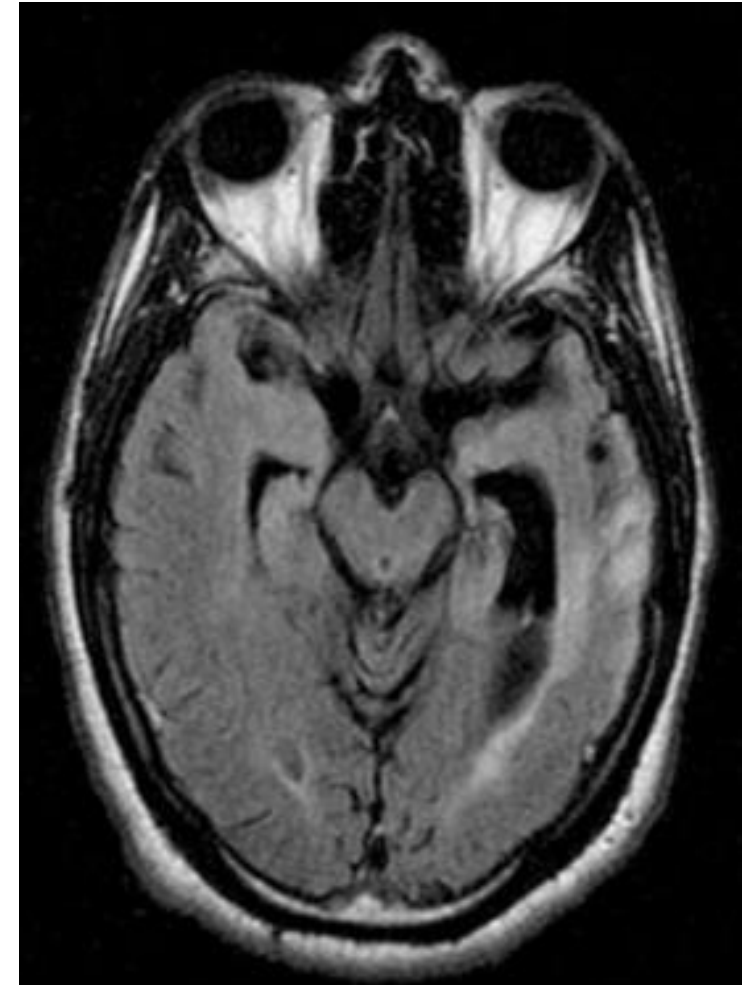
▶ 2º ano

Regressão das lesões cortico-subcorticais

Regressão das lesões da substância cinzenta profunda

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Atrofia moderada



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa

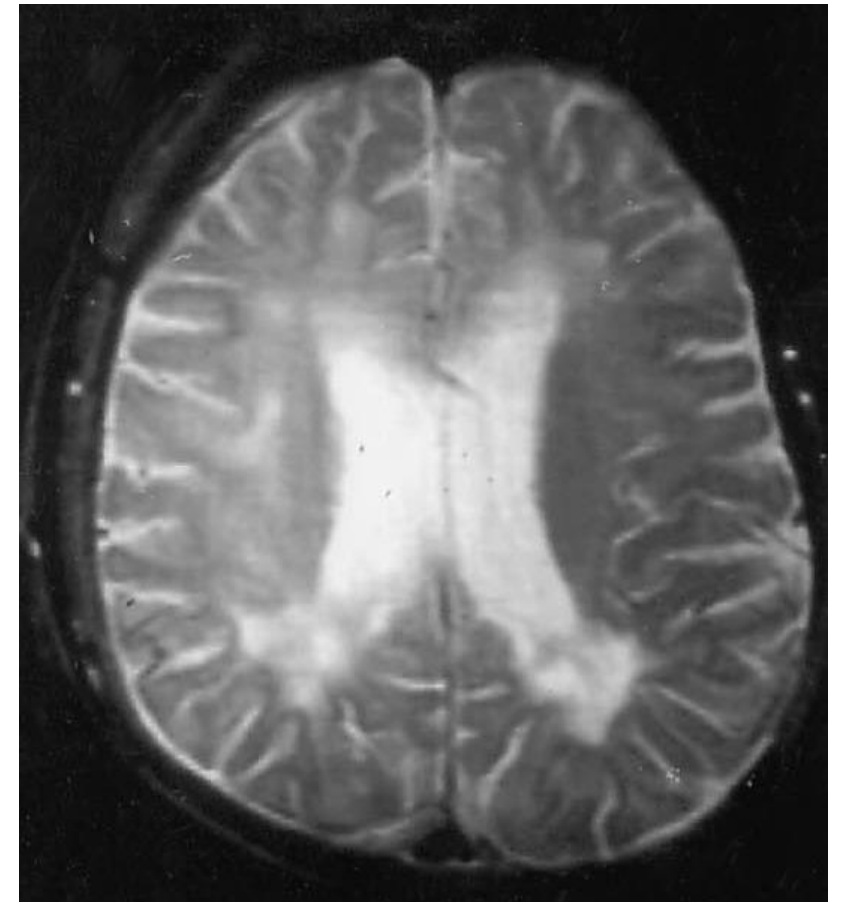
▶ 2º ano

Regressão das lesões cortico-subcorticais

Regressão das lesões da substância cinzenta profunda

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Atrofia moderada



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa

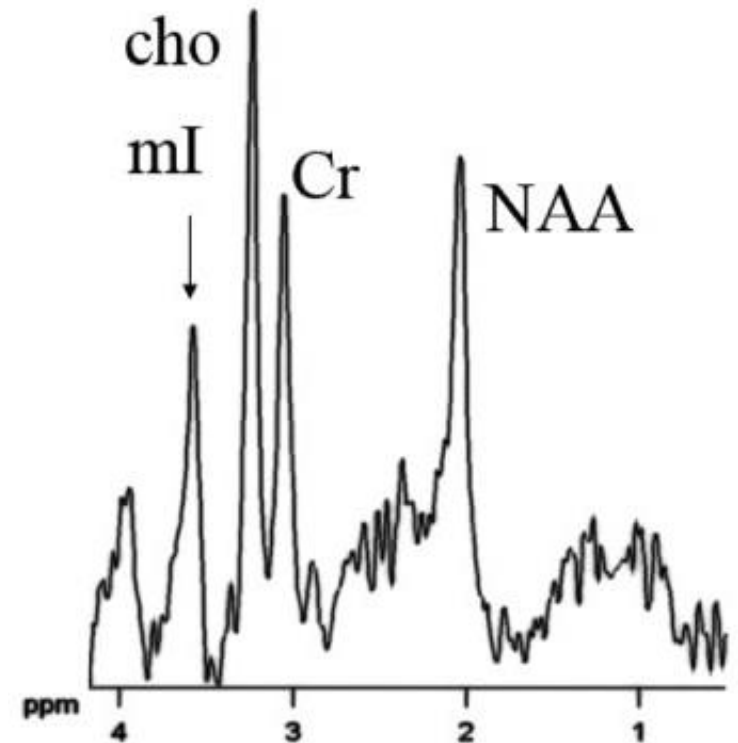
▶ 2º ano

Regressão das lesões cortico-subcorticais

Regressão das lesões da substância cinzenta profunda

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Atrofia moderada



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa

▶ 2º ano

Regressão das lesões cortico-subcorticais

Regressão das lesões da substância cinzenta profunda

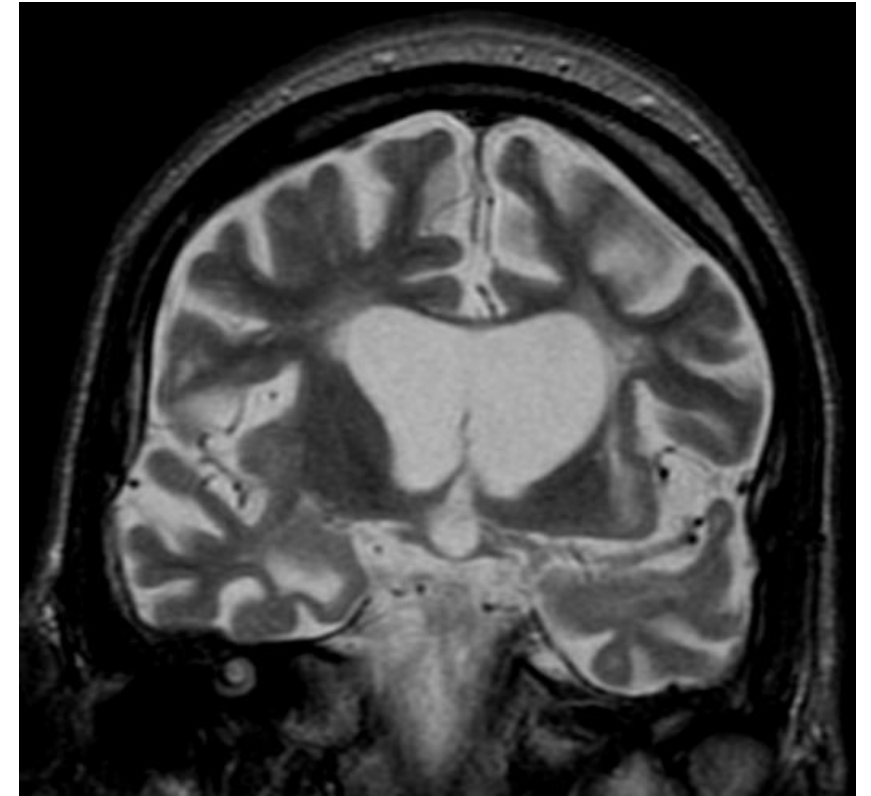
Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Atrofia moderada

▶ > 2º ano

Lesões da substância branca periventricular – padrão simétrico

Exuberante atrofia



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa

▶ 2º ano

Regressão das lesões cortico-subcorticais

Regressão das lesões da substância cinzenta profunda

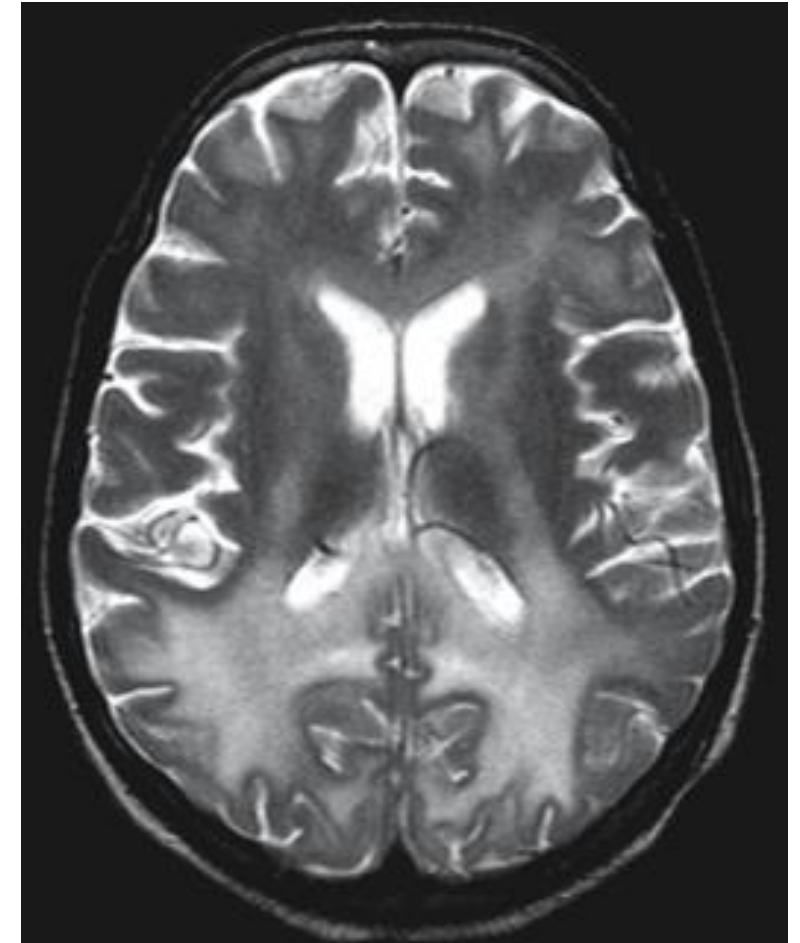
Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Atrofia moderada

▶ > 2º ano

Lesões da substância branca periventricular – padrão simétrico

Exuberante atrofia



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Características imagiológicas

▶ Primeiros meses

Normal

▶ 1º ano

Lesões cortico-subcorticais – padrão assimétrico (+ posteriores)

Lesões da substância cinzenta profunda – padrão assimétrico

Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Pode ter realce

Efeito de massa

▶ 2º ano

Regressão das lesões cortico-subcorticais

Regressão das lesões da substância cinzenta profunda

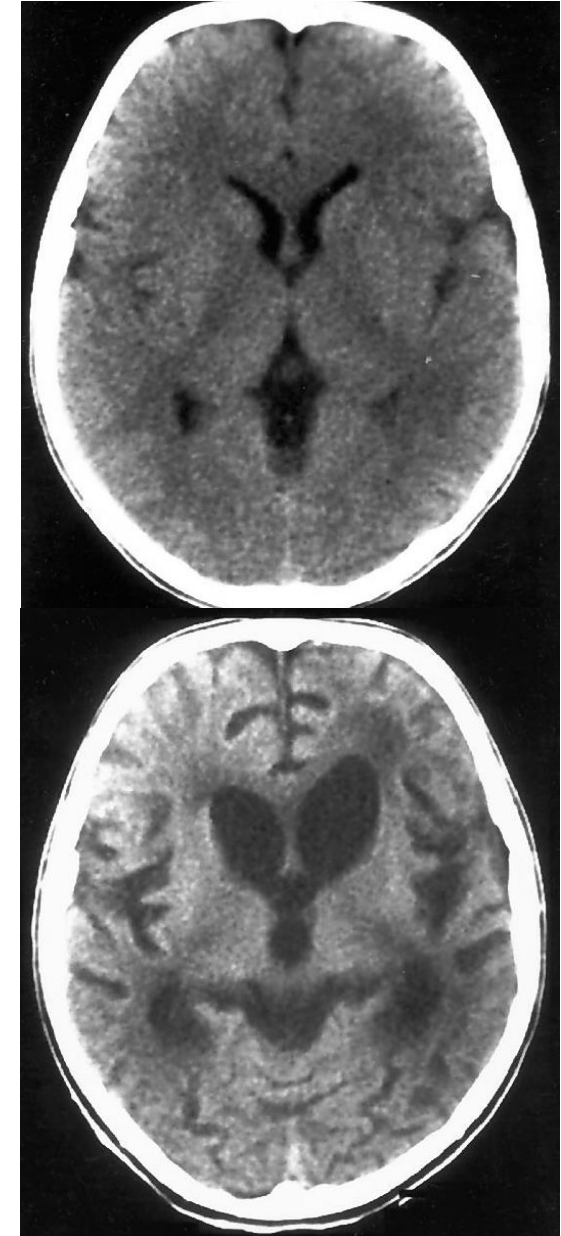
Lesões da substância branca periventricular – padrão assimétrico

Atrofia moderada

▶ > 2º ano

Lesões da substância branca periventricular – padrão simétrico

Exuberante atrofia



● PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE

▶ Terapêutica

Não existe tratamento eficaz

Objectivo terapêutico de atrasar a progressão da doença, benefício <30% se introduzido na fase inicial

Abordagem mais comum é a **administração intratecal de INF-alfa e isoprinosina oral**

▶ Diagnóstico Diferencial

Doenças mioclónicas neurodegenerativas
A. Epilepsias mioclónicas progressivas
Síndrome de Unverricht-Lundborg, <i>MERFF (myoclonic epilepsy ragged red fibres)</i> , Doença de Lafora, Lipofuscinoses neuronais, Sialidoses, DRLPA hereditária (<i>dentatorubral-pallidolusian atrophy</i>)
B. Encefalopatias mioclónicas progressivas
GM2 gangliosidose, Doença de Nieman-Pick, Doença de Creutzfeld-Jacob
C. Ataxias mioclónicas progressivas
Ataxias espinocerebelosas, Doença de Wilson, Doença Celíaca, Doença de Whipple



PANENCEFALITE SUBAGUDA ESCLEROSANTE EM IDADE ADULTA

Declínio cognitivo e motor progressivos em idade jovem - 25 anos

- **Ausência de mioclonias** durante todo o curso clínico
- **EEG** seriados **sem actividade periódica**
- **Ausência de exposição ou infecção prévia ao vírus do sarampo**

- ▶ Na literatura encontram-se descritos 100 casos de **PSS em idade adulta**.
- ▶ São mais frequentes **características atípicas** da doença – tais como **padrão electroencefalográfico e ausência de mioclonias**
- ▶ Têm maior proporção de **história negativa** a exposição ou infecção ao vírus



Diagnóstico da PSS requer um elevado índice de suspeição e deve ser considerado perante um quadro de deterioração cognitiva progressiva em idade jovem.

Portugal sem rubéola e sarampo

19/09/2016

OMS reconhece Portugal sem rubéola e sarampo.

Portugal recebeu os diplomas oficiais da Organização Mundial da Saúde (OMS) que certificam a eliminação de rubéola e de sarampo, duas das principais doenças contagiosas entre as crianças.

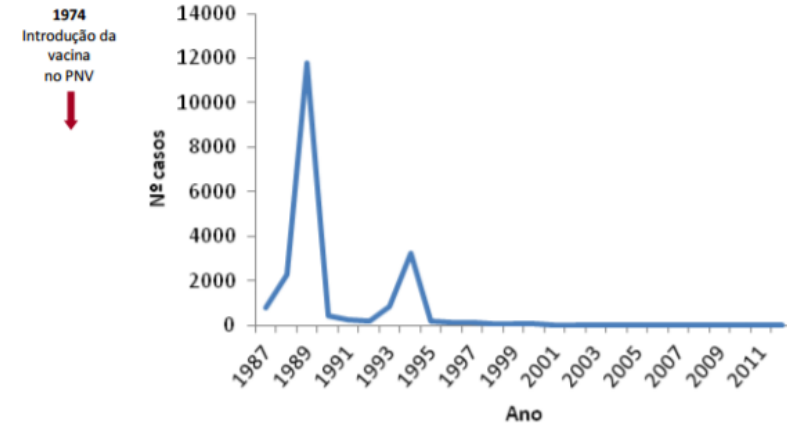
Recorda-se que, em Portugal, foi confirmada, em 2015, a eliminação do sarampo e da rubéola. Os casos registados nos últimos anos foram consequência de infeções em outros países.

O diploma da OMS, que oficializa a eliminação, foi entregue à Direção-Geral da Saúde. Assim, passam a cinco os certificados que o principal organismo da saúde mundial já deu ao país, que tem sete doenças eliminadas, “colocando-o na lista dos melhores a nível mundial”.

<https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/19/portugal-sem-rubeola-e-sarampo/>

Há muito que o vírus do sarampo não circula em Portugal e que os casos registados - oito confirmados entre 2011 e 2014 - são importados. São pessoas que vieram infetadas de outros países, mas como a taxa de vacinação em Portugal é muito alta, o contágio não aconteceu. O certificado de eliminação dado pela OMS torna-se ainda mais importante quando Europa e EUA lutam contra surtos da doença por causa da redução das taxas de vacinação. <http://www.dn.pt/sociedade/interior/sarampo-e-rubeola-estao-erradicados-em-portugal-5395254.html>

Programa Nacional de Eliminação do Sarampo, 2013

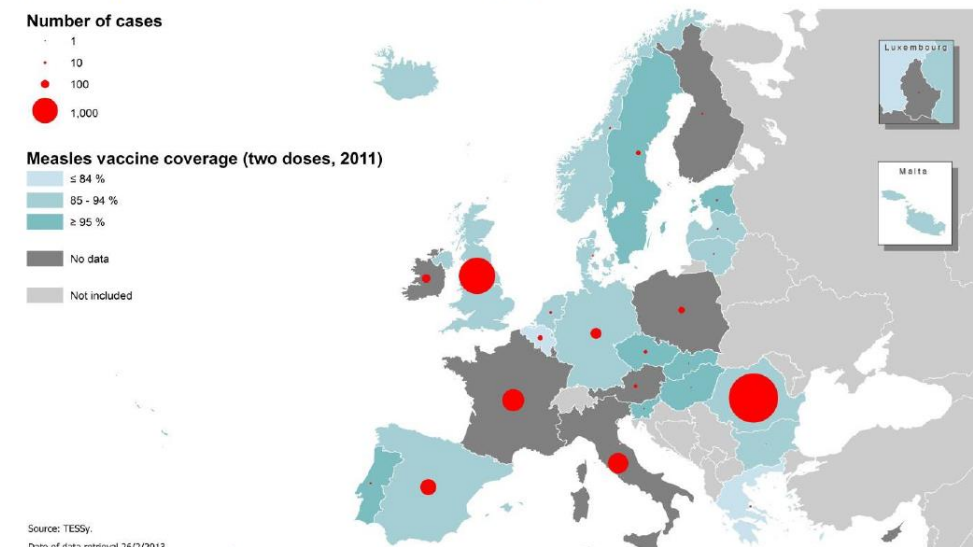


Fonte: DGS, Doenças de Declaração Obrigatória

Figura 1. Casos de sarampo notificados em Portugal, 1987-2012 (dados de 2012, provisórios).

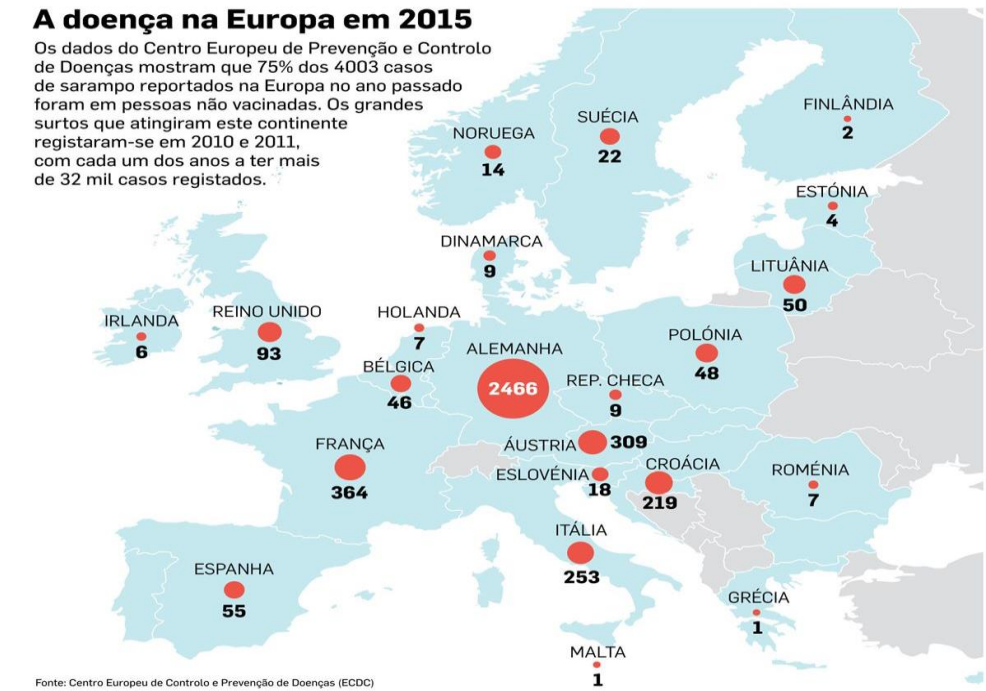
ECDC Surveillance report 2013 e 2015

Figure 4. Number of measles cases by country, February 2012 – January 2013, EU/EEA countries (n=8 032), and two-dose measles vaccine coverage* (2011 CISID), EU/EEA countries

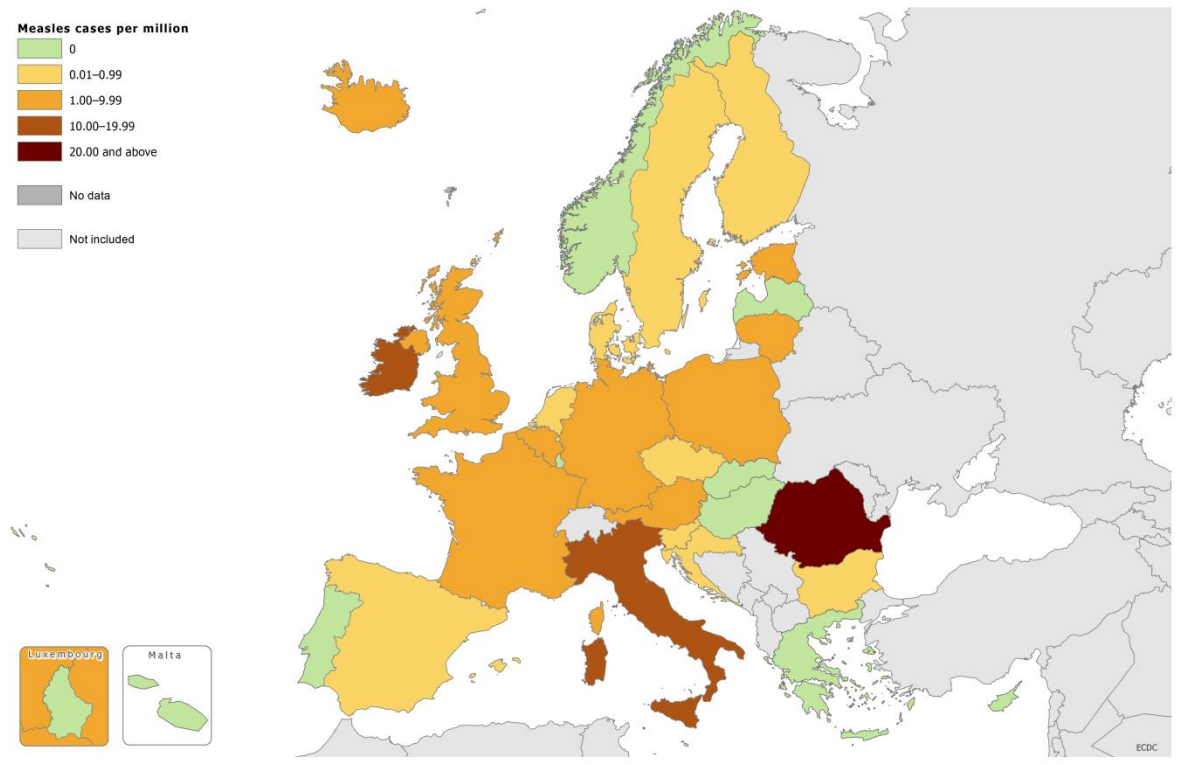


A doença na Europa em 2015

Os dados do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças mostram que 75% dos 4003 casos de sarampo reportados na Europa no ano passado foram em pessoas não vacinadas. Os grandes surtos que atingiram este continente registaram-se em 2010 e 2011, com cada um dos anos a ter mais de 32 mil casos registados.



ECDC Surveillance report 2016



NÚMERO: C119_01_v1

DATA: 01/08/2016

Maria da Graça
Gregório de
Freitas

Digitally signed by Maria da Graça
Gregório de Freitas
DN: c=PT, o=Ministério da Saúde,
ou=Direção-Geral da Saúde,
cn=Maria da Graça Gregório de
Freitas
Date: 2016.08.01 12:22:58 +01'00'

Risco de sarampo em viagens e em eventos internacionais

O sarampo é uma das doenças infecciosas mais contagiosas, podendo provocar doença grave ou mesmo a morte. É evitável pela vacinação e está, há vários anos, controlado em Portugal uma vez que a grande maioria das pessoas está protegida por ter sido vacinada ou por ter tido a doença.

Continuam a ocorrer surtos/epidemias de sarampo na maioria dos países europeus e no continente americano, em crianças e adultos (com hospitalizações e mortes). Esta doença é frequente em muitos países de África e da Ásia.

Em viagens internacionais e em eventos onde se encontram cidadãos de vários países, existe o risco de pessoas não protegidas contraírem sarampo através do contacto com pessoas doentes ou em período de incubação da doença.

Se vai viajar ou participar num evento internacional, em Portugal ou no estrangeiro, pode estar em risco de contrair sarampo.

Assim, recomenda-se que, preferencialmente 4 a 6 semanas antes da viagem, verifique o seu Boletim Individual de Saúde ("Boletim de Vacinas") e vacine-se se for necessário.

Para este efeito, consideram-se protegidas contra o sarampo as pessoas que tiveram a doença ou que possuem¹:

- **Com menos de 18 anos de idade** - duas doses de vacina contra o sarampo (VASPR²);
- **Com 18 anos de idade ou mais** - uma dose de vacina contra o sarampo (VAS³ ou VASPR).