



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES TUMEFATIVAS
DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Stella de Aparecida Ederli Pinto dos Santos

Rio de Janeiro

Agosto de 2013



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES TUMEFATIVAS
DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA INFÂNCIA E
ADOLESCÊNCIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Stella de Aparecida Ederli Pinto dos Santos

Dissertação apresentada
à Pós Graduação em
Pesquisa aplicada à
Saúde da Criança e da
Mulher, como pré-
requisito para o título de
Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo C. de Azevedo

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Tania Regina Dias Saad Salles

Rio de Janeiro

Agosto de 2013

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

S231d Santos, Stella de Aparecida Ederli Pinto dos.

Diagnóstico diferencial das lesões tumefativas desmielinizantes do sistema nervoso central na infância e adolescência: revisão sistemática da literatura. Stella de Aparecida Ederli Pinto dos Santos/ Rio de Janeiro, 2013.
107f.: il.

Dissertação (Mestrado em Pesquisa aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo C. de Azevedo

Coorientadora: Profa. Dra Tania Regina Dias Saad Salles

Bibliografia: f. 76-81

1 Revisão Sistemática de Literatura. 2. Lesão Tumefativa Desmielinizante. 3. Crianças. 4. Adolescentes. 5. Doenças desmielinizantes. 6. Ressonância Magnética. 7. Esclerose Múltipla. 8. Encefalomielite Difusa Aguda Disseminada. 9. Neuromielite Óptica. I. Título.

CDD 22.ed. 616.834

Agradecimentos:

Ao meu orientador, Dr Leonardo de Azevedo, e minha coorientadora, Dra Tânia Saad – agradeço pelo apoio, orientação e sabedoria. Vocês me ensinaram muito além da neurologia infantil e sempre serão exemplos pra mim;

À Dra Alessandra Penna e Costa pela idéia do projeto e estímulo acadêmico;

Ao Dr Adailton Pontes e Dra Maria Alice Genofre, meus eternos mestres;

Às amigas da neurologia infantil que acompanharam meu trajeto e me apoiaram sempre: Livia Lobo e Carla Quero;

A todo o corpo docente do Programa de Pós Graduação do IFF/FIOCRUZ;

À Rose Silva e Ana Rafalsky, secretárias da pós-graduação e laboratório de neurofisiologia pelo auxílio;

Às Dras Maria Lucia Vellutini Pimentel e Maria Virginia Marques Peixoto que fizeram parte da banca de qualificação e da banca examinadora da defesa: pelas críticas construtivas e auxílio no aperfeiçoamento do projeto;

À Dra Flavia Miranda Corrêa pelos ensinamentos e auxílio com revisões sistemáticas;

À CAPES pelo apoio à pesquisa;

Às Dras Heloísa Pereira e Raquel Boy por me proporcionarem a oportunidade de estar no Hospital Universitário Pedro Ernesto / UERJ e de fazer parte desta equipe;

Aos amigos pela compreensão;

Aos colegas de mestrado, pelo auxílio e momentos de descontração: Anna Paula, Anna Beatriz, Antonio Bellas, Carla Castro, Daniel Silva, Lilian Aragão, Nina Kuperman, Rovená Barcellos;

Aos meus pais que sempre acreditaram em mim, por todo apoio e por todo o amor. Mais um sonho realizado, que não seria possível sem vocês;

Lista de Siglas e Abreviaturas:

Anti-AQP4: anticorpo anti-aquaporina 4
Anti-MOG: anticorpo anti glicoproteína de mielina do oligodendrócito
BERA: potencial evocado de tronco cerebral
BOC: bandas oligoclonais
D: direita
DDs: doenças desmielinizantes
E: esquerda
EM: esclerose múltipla
Gd: gadolínio
HSV1: vírus herpes simples tipo 1
IgIV: imunoglobulina humana venosa
LCR: líquido cefalorraquidiano; líquido
LT: lesão tumefativa
LTD: lesão tumefativa desmielinizante
NC: nervos cranianos
NMO: neuromielite óptica
NR: não realizado / não relatado
PBM: proteína básica de mielina
PESS: potencial evocado somatossensitivo
PEV: potencial evocado visual
PL: punção lombar
PMN: polimorfonucleares
RM: ressonância magnética
RSL: revisão sistemática da literatura
SCI: síndrome clínica isolada
SNC: sistema nervoso central
TC: tomografia computadorizada

Pinto dos Santos SAE. Diagnóstico Diferencial das Lesões Tumefativas Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central na Infância e Adolescência: Revisão Sistemática da Literatura. Rio de Janeiro, 2013. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica] - Instituto Nacional Fernandes Figueira – IFF / FIOCRUZ.

RESUMO:

Introdução: As lesões tumefativas desmielinizantes (LTD) do SNC apresentam extrema dificuldade diagnóstica em virtude da similaridade clínica e radiológica com outras entidades nosológicas, incluindo doenças neoplásicas, inflamatórias e infecciosas. Frequentemente, o caráter indefinido das lesões aponta para a necessidade de biópsia cerebral com alto risco de morbidade. Portanto, o reconhecimento das características neurorradiológicas da LTD é fundamental para evitar a utilização de procedimentos invasivos. Na prática clínica, os exemplos das formas tumefativas não tumorais são os seguintes: esclerose múltipla (EM), neuromielite óptica (NMO), doença de Schilder e encefalomielite agudadiseminada (ADEM).

Objetivo e Métodos: Analisar, através de revisão sistemática da literatura, quais ferramentas diagnósticas clínicas, radiológicas e laboratoriais são utilizadas pelos autores na investigação da etiologia das LTDs do SNC na infância.

Resultados: As doenças desmielinizantes encontradas foram as seguintes: EM em 36% dos casos; LTD, sem classificação específica, em 27%; ADEM 17%; doença de Schilder 13 % e NMO 7%. De todos os casos estudados, em 45% houve recorrência de eventos desmielinizantes. Não há protocolo definido em relação aos tipos de exame solicitados nem a sequência apropriada ou oportunidade de indicá-los. Os exames mais realizados pelos autores foram os seguintes: RM de crânio, exame histopatológico, pesquisa de bandas oligoclonais e índice de IgG no líquido, RM de coluna e pesquisa de anticorpo antiaquaporina 4.

Conclusão: A análise da literatura mostra que os dados mais relevantes para se definir o diagnóstico das LTDs são obtidos através da história e evolução clínica dos pacientes, e exames de neuroimagem; é fundamental que pacientes portadores de LTD sejam acompanhados a médio/longo prazo na tentativa de aumentar as possibilidades diagnósticas; não existe protocolo universal de abordagem das LTDs; há necessidade incondicional de implementação de fluxo de procedimentos capazes de orientar o diagnóstico das LTDs na infância e adolescência.

Palavras-chave: 1. Revisão Sistemática de Literatura; 2. Lesão Tumefativa Desmielinizante; 3. Crianças; 4. Adolescentes; 5. Doenças desmielinizantes; 6. Ressonância Magnética; 7. Esclerose Múltipla; 8. Encefalomielite Difusa Aguda Disseminada; 9. Neuromielite Óptica;

Pinto dos Santos SAE. Differential Diagnosis of Tumefactive demyelinating lesion in children and adolescents: Systematic Review of Literature. Rio de Janeiro, 2013. Master [Science dissertation in clinical research] - Instituto Fernandes Figueira – IFF / FIOCRUZ

ABSTRACT:

Introduction: The tumefactive demyelinating lesions (TDL) of the CNS have extremely difficult diagnosis due to the clinical and radiological similarity with other nosological entities, including neoplastic, inflammatory and infectious diseases. Commonly, the undefined character of the lesions points to the need of brain biopsy with high risk of morbidity. Thus, the recognition of neuroradiological characteristics of the TDL is critical to avoid the use of invasive procedures. In the clinical practice, the examples of the non tumorous forms of tumefactive lesions are the following: multiple sclerosis (MS), optic neuromyelitis (ONM), Schilder`s disease and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM).

Objective and Methods: Analysis, through the systematic review of the literature, which clinic, radiological and laboratorial diagnostic tools are used by the authors in the investigation of the etiology of the TDL`s of the CNS in the childhood.

Results: The following demyelinating diseases have been found: MS in 36% of the cases; TDL without a specific classification in 27%; ADEM 17%; Schilder`s disease 13 % and ONM 7%. Considering all the cases studied, in 45% had recurrence of demyelinating events. There is no defined protocol with respect to the types with medical exams requested neither the appropriate sequence or the opportunity of indicate them. The medical exams more conducted by the authors were the following: MRI of skull, histopathological exam, research of oligoclonal bands and IgGindex in the liquor, MRI of spine and research of anti-aquaporin-4 antibody.

Conclusion: The analysis of the literature shows that the most relevant data to define the diagnosis of the TDLs are obtained through the history and clinical evolution of the patients and neuroimaging tests. It is critical that the patients with TDL be accompanied over the medium/long term in an attempt of increase the diagnostic possibilities; there is not an universal protocol of approach of the TDL; there is unconditional necessity of implementation of flow of procedures able to guide the diagnosis of the TDLs in the childhood and adolescence.

Key-words: 1. Systematic Review of Literature; 2. Tumefactive Demyelinating Lesion; 3. Children; 4. Teenager; 5. Demyelinating Disease; 6. Magnetic Resonance Imaging; 7. Multiple sclerosis; 8. Diffuse acute disseminated encephalomyelitis; 9. Optic neuromyelitis;

Sumário

Introdução	14
Lesão Tumefativa Desmielinizante do SNC.....	15
Doenças Desmielinizantes na Infância	18
Justificativa	38
Objetivos	40
Hipótese	41
Metodologia	42
Questão Norteadora da Revisão Sistemática da Literatura	43
Identificação dos Estudos	43
Seleção dos Estudos	44
Extração dos Dados	46
Análise dos Dados e Síntese da Informação	52
Aspectos Éticos	53
Resultados	54
Discussão	67
Conclusão	73
Considerações Finais	74
Referências Bibliográficas	76
Apêndices	82

Lista de Quadros:

Quadro 1: Critérios para definição de EM na infância segundo consenso do grupo internacional de estudos de esclerose múltipla na Infância (KRUPP et al, 2013), traduzidos pela autora.	28
Quadro 2: ADEM – Definição e consenso do grupointernacional de estudos l em EM Pediátrica (YOUNG, 2008), traduzido pela autora.	31
Quadro 3: Critérios diagnósticos para NMO, traduzidos pela autora (WINGERCHUCK et al, 2006).....	33
Quadro 4: Critérios de SCI na Infância (KRUPP et al, 2013) traduzidos pela autora....	36
Quadro 5: Comparação dos critérios do grupo internacional de esclerose múltipla na infância de 2007 (KRUPP, 2007) e 2012 (KRUPP, 2013).....	37
Quadro 6: Etapas de Revisão Sistemática.	42
Quadro 7: Ficha de avaliação dos Estudos	82
Quadro 8: Descrição do número de artigos encontrados, duplicados, excluídos e selecionados para a Revisão Sistemática da Literatura nas bases de dados e demais fontes de busca.	83

Lista de Tabelas:

Tabela 1: Extração de dados demográficos e análise individual dos casos.....	47
Tabela 2: Extração de dados dos sinais e sintomas	48
Tabela 3: Extração de dados dos exames laboratoriais realizados	49
Tabela 4: Extração de características da imagem na RM.....	50
Tabela 5: Extração de dados dos exames decisivos ao diagnóstico etiológico.	50
Tabela 6: Etiologias das LTDs encontradas no estudo-piloto da RSL.....	51
Tabela 7: Extração de dados demográficos e análise individual dos casos;.....	95
Tabela 8: Extração de dados dos sinais e sintomas	97
Tabela 9: Extração de dados dos exames laboratoriais realizados;.....	98
Tabela 10: Extração de características da imagem na RM.....	100
Tabela 11: Extração de dados dos exames decisivos ao diagnóstico etiológico.	102
Tabela 12: Etiologias das LTDs encontradas na RSL.....	102

Lista de Figuras:

Figura 1: Possíveis etiologias de uma Lesão Tumefativa Desmielinizante do SNC. Construído pela autora.....	17
Figura 2: História natural da forma surto-remissão da esclerose múltipla. Traduzido e adaptado de KAWKINS e WOLINSKY. <i>Principles of Treatments in Multiple Sclerosis</i> - Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.	21
Figura 3: Formas clínicas de esclerose múltipla. Traduzido e adaptado (LUBLIN e REINGOLD,1996)	22
Figura 4: Fluxograma PRISMA dos estudos durante as diferentes fases da RSL.....	55
Figura 5: Sinais e sintomas dos casos analisados na RSL – São descritas sintomatologias de 58 dos 60 casos . Os casos são mostrados na ordenada e os sintomas e/ou síndromes na abcissa.	57
Figura 6: Localizações das LTDs de acordo com a anatomia do SNC.....	60
Figura 7: Localização das LTDs adicionais no SNC.....	60

Lista de Gráficos:

Gráfico 1: Sintomas e/ou síndromes neurológicas observadas nas crianças e adolescentes com LTD	58
Gráfico 2: Resultados dos exames laboratoriais realizados no líquido e sangue	59
Gráfico 3: Exames diagnósticos realizados ou não (ou não relatados) em 60 pacientes	62
Gráfico 4: Percentual de alterações em exames realizados.	63
Gráfico 5: Etiologia da doença de base definida a partir do exame histopatológico.....	64
Gráfico 6: Tratamento da fase aguda recebido por todos os pacientes	65
Gráfico 7: Etiologia das LTDs do SNC.....	66

1 - Introdução

As desordens desmielinizantes do Sistema Nervoso Central (SNC) como a Esclerose Múltipla, Neuromielite Óptica e Encefalomielite Aguda Disseminada são diagnosticadas nos exame de imagem, por lesões características da substância branca, e podem se apresentar como lesões tumefativas definidas por aspectos radiológicos específicos. Na tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do crânio, as lesões são dos seguintes tipos (RIETH et al, 1981; KEPES, 1993; DAGHER e SMIRNIOTOPOULOS, 1996):

- Lesão solitária;
- Diâmetro maior que 2,0 cm;
- Associação com efeito de massa, edema, e/ou captação de contraste perilesional;

As Lesões Tumefativas do SNC denominações variadas, incluindo Esclerose Múltipla Pseudotumoral e Esclerose Múltipla Tumefativa.

O número de casos descritos é limitado mesmo entre adultos onde as desmielinizações do SNC são mais comuns. Além disso, a não confirmação etiológica e o seguimento clínico-radiológico tornam difícil o diagnóstico definitivo, o que acarreta falta de consenso na literatura

Frequentemente a dúvida quanto a indefinição da lesão aponta para a necessidade de biópsia cerebral e, portanto, alto risco de morbidade. Deste modo, reconhecer as características neurorradiológicas da lesão desmielinizante tumefativa é fundamental para se evitar procedimentos invasivos, e até mesmo ressecções errôneas de tecido cerebral viável (FALLAH et al, 2010). Em resumo, as LTDs do SNC são raras nos adultos e

nas crianças, mas sua abordagem adequada é importante na diferenciação das doenças desmielinizantes em geral, mas, sobretudo para orientar o tratamento da patologia de base.

1.1 - Lesão Tumefativa Desmielinizante do SNC

O diagnóstico das lesões tumefativas desmielinizantes do SNC é desafiador em virtude da similaridade clínica e radiológica com outras entidades neoplásicas, inflamatórias e infecciosas, tais como abscesso cerebral, tuberculose, toxoplasmose, neurocisticercose e HIV. A apresentação clínica da doença depende da localização e tamanho da lesão, e os sintomas costumam progredir rapidamente e são representados por déficits motores, convulsões, ataxia, cefaléia, apraxia, afasia e alteração cognitiva ou do estado mental (HEYMAN et al, 2001, GUTRECHT et al, 2002).

Um estudo retrospectivo a partir de resultados de biópsia de LTDs analisou as apresentações clínica e radiológica da doença em 168 pacientes adultos. Desses, 70% desenvolveram Esclerose Múltipla clinicamente definida no seguimento e 14% apresentaram síndrome clínica isolada. A RM de crânio já apresentava antes da biópsia, lesões múltiplas e os pacientes mostravam clínica neurológica multifocal. O objetivo do trabalho foi focado no diagnóstico precoce, mostrando a utilização de intervenções cirúrgicas desnecessárias, e ainda propondo manejo e seguimento adequados (LUCCHINETTI et al, 2008)

Na população pediátrica este tipo de lesão é ainda mais raro, sendo sua prevalência anual estimada em 8,6/100 000 e incidência de 0,4/100 000 (VAN

LANDINGHAM et al, 2010). Em comparação aos adultos, sugere-se que a doença tem curso mais benigno e de caráter monofásico (YAPICI e ERAKSOY, 2002; KUMAR et al, 1998, KEPES, 1993). Contudo, séries de publicação mais recentes mostram que durante o seguimento clínico dos pacientes a evolução pode não ser tão benigna e ter até caráter recorrente (MC ADAM et al, 2002; DASTGIR e DIMARIO, 2009).

O aparecimento das LTDs pode ocorrer de forma monofásica caracterizando Síndrome Clínica Isolada (SCI) ou com características mais comumente encontradas nas doenças desmielinizantes inflamatórias, de caráter não “tumoral”, seja como primeira manifestação ou mesmo durante o curso clínico. Os exemplos das formas não tumorais são: esclerose múltipla, neuromielite óptica, doença de Schilder (esclerose mielinoclástica difusa) e encefalomielite aguda disseminada. Nesta última, em menor número de casos, as lesões são únicas e extensas (YOUNG et al, 2008; SINGH et al, 2003). A figura de um *iceberg* mostrada abaixo pode exemplificar esquematicamente que, na realidade, o aspecto da lesão inicial não define por si só determinada doença, mas ao contrário, o padrão neurorradiológico pode ser encontrado em diversas patologias desmielinizantes.



Figura 1: Possíveis etiologias de uma Lesão Tumefativa Desmielinizante do SNC. Construído pela autora.

Ainda, no diagnóstico diferencial, é importante ressaltar a possível concomitância de determinada patologia infecciosa ou tumoral com as doenças desmielinizantes. Na literatura já é descrita a associação entre esclerose múltipla e tumores do SNC de diversos tipos histopatológicos, tais como, oligodendroglioma, astrocitoma e glioblastoma multiforme (KHAN et al, 1997; HO e WOLFE, 1981; WERNECK et al, 2002). Além disso, o aspecto das lesões na neuroimagem imita o comportamento invasivo de metástases de tumores primários de pulmão e estômago (SPAAR e WIKSTROM, 1978). Por exemplo, no caso de associação com gliomas, os autores especulam sobre a possibilidade de haver apenas coincidência ou relação causal. As opiniões dos autores são divididas sobre haver relação causal ou apenas coincidência na rara concorrência entre esclerose múltipla e glioma (ANDERSON et al, 1980; MALGREN et al, 1984; GREEN et al, 2008).

1.2 – Doenças Desmielinizantes na Infância

As doenças desmielinizantes têm sido estudadas e melhor conhecidas ao longo do tempo resultando na elaboração de critérios diagnósticos com a finalidade de facilitar sua identificação clínica. Esses critérios sofreram atualizações em virtude da descoberta de exames laboratoriais acessórios, marcadores imunológicos e uso de imagem por RM. Um dos objetivos das revisões de critérios é estabelecer o diagnóstico precoce dessas entidades objetivando iniciar terapia imunomediada e reduzir surtos, bem como evitar ou reduzir as incapacidades residuais.

A seguir, serão brevemente mostrados alguns marcos históricos relacionados às publicações das doenças desmielinizantes tendo como foco as patologias pediátricas:

- **1954** – Primeiros critérios clínicos reconhecidos para EM, por Allison e Millard (ALLISON, 1954);
- **1983** – Critérios de Poser (POSER, 1983);
- **1997** - Critérios de Barkhof de RM para EM (BARKHOF, 1997);
- **1999** - Critérios diagnósticos de Wingerchuck para NMO (WINGERCHUCK, 1999);
- **2001** - Critérios diagnósticos de McDonald para EM (McDONALD, 2001);
- **2004** - Descoberta do anticorpo anti-AQP4 e sua relação com NMO (LENNON, 2004);
- **2006** – Revisão dos critérios de Wingerchuck para NMO (WINGERCHUCK, 2006);
- **2007** – Primeiro consenso sobre EM na infância (KRUPP, 2007);

- **2010** – Revisão dos critérios de McDonald para EM (POLMAN, 2011).
Referência à **EM de início na infância**;
- **2012**– **Avaliação dos critérios de McDonald para EM em crianças com síndrome clínica isolada** (KORNEK et al, 2012);
- **2013** – **Revisão dos critérios de 2007 de doenças desmielinizantes imunomediadas do SNC na infância – publicação dos critérios de 2012** (KRUPP et al, 2013).

As revisões seriadas acima apontadas indicam que as desordens desmielinizantes inflamatórias do SNC na infância têm sido cada vez mais estudadas e reconhecidas. Assim, diversas formas clínicas foram descritas, tais como (POHL 2008):

- Monofocais e monofásicas, como neurite óptica e mielite transversa;
- Multifocais e monofásicas, como ADEM em sua forma clássica;
- Multifocais e crônicas ou polifásicas, como a EM, Neuromielite Óptica e as formas recorrente de ADEM.

Clinicamente, como será visto adiante com maior detalhe, a apresentação inicial das DDs pode ser muito semelhante (ver também figura 1). Portanto, no diagnóstico diferencial é importante ressaltar a importância dos exames de imagem, avaliações laboratoriais e acompanhamento prolongado do curso da doença. O auxílio do laboratório é fundamental, via exame do LCR mostrando pleocitose linfomonocitária e hiperproteínoorraquia discretas (até 30 células/mm³ e proteínoorraquia de até 100 mg/dL). O dado líquido mais importante e útil no diagnóstico é a presença de bandas BOCs e aumento do índice de IgG que ocorrem em mais de 90% dos casos de EM em adultos. Nas

crianças, a positividade é inconsistente variando de 10 a 90% nas casuísticas estudadas sendo a presença destas bandas menos frequentes nos casos de início pré-puberal da doença (RUGGIERI, 1999, POHL, 2004). Apenas para comparação, na ADEM cujo diagnóstico é mais frequentemente confundido com EM, a proporção de bandas varia de 4 a 29%, mas sua dosagem é geralmente negativa fora do surto. A dosagem da proteína básica de mielina no LCR não tem valor diagnóstico em virtude de mostrar níveis variáveis e por ser altamente inespecífica (MIKAELOFF et al 2007, DALE et al, 2000).

1.2.1– Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é doença autoimune, desmielinizante e crônica do SNC ocorrendo mais comumente em adultos jovens. É condição complexa e heterogênea que envolve diversas fases fisiopatológicas, às vezes sobrepostas. O processo inflamatório inicia-se através de infiltrado linfocitário resultando em desmielinização. Nas fases iniciais, este mecanismo é transitório ocorrendo depois fase de reparo acompanhada de remielinização. Por conta desses mecanismos a doença é caracterizada por disfunções neurológicas multifocais decorrentes de lesão em qualquer local do neuroeixo, mas que em geral se resolvem. Ao longo da evolução da doença, em virtude da perpetuação dos mecanismos inflamatórios com liberação de citocinas, inicia-se neurodegeneração havendo lesão axonal definida clinicamente pela não-recuperação completa de déficits neurológicos (Figura 2), resultando em diversas incapacidades funcionais (COMPSTON, 2008; LYNCH, 2012).

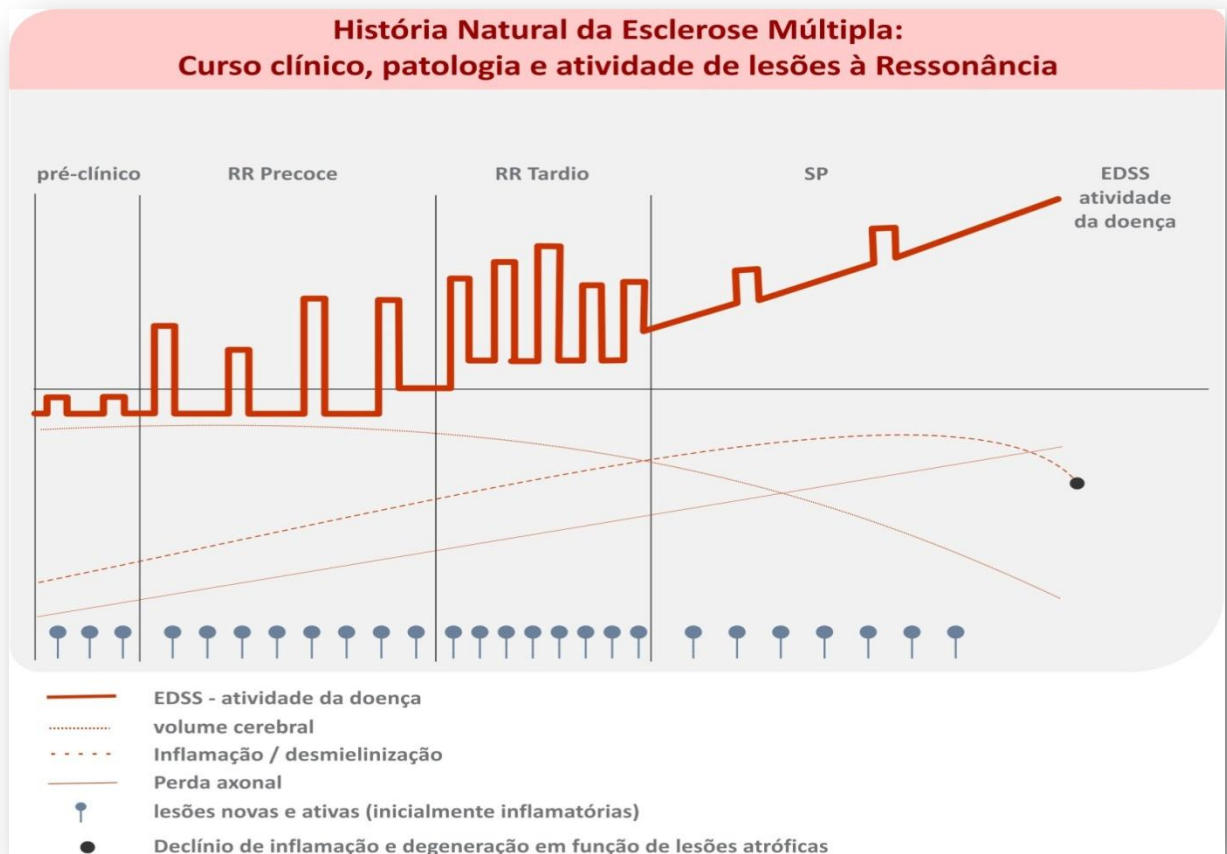


Figura 2: História natural da forma surto-remissão da esclerose múltipla. Traduzido e adaptado de KAWKINS e WOLINSKY. *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis* - Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.

No adulto, a doença se manifesta por quatro formas clínicas (Figura 3) importantes na definição do prognóstico e conduta terapêutica, a saber:

- Forma remitente-recorrente ou surto-remissão: corresponde a 85% dos casos. Caracteriza-se por exacerbações seguidas por grau variável de melhora neurológica podendo haver recuperação completa ou evolução para disfunções residuais. Não há progressão dos déficits entre os surtos. Nesse grupo, 50 a 85% dos pacientes devem evoluir, em 10 anos, para fase secundariamente progressiva (MILLER, 2007).
- Forma primariamente progressiva: Ocorre em 10 a 15% dos casos, principalmente em faixas etárias mais avançadas. O diagnóstico é difícil,

uma vez que neste grupo não há critérios clássicos de disseminação temporal, havendo, no entanto necessidade de progressão por 12 meses. A progressão ocorre desde o início da doença, com velocidade variável e períodos de estabilização e discreta melhora, mas sem haver surto bem definido (DAUMER, 2009).

- Forma secundariamente progressiva: Corresponde a 15 a 20% dos casos. Inicialmente o curso se apresenta como surto-remissão, com posterior progressão contínua dos déficits, independentemente da presença de surtos. A progressão é confirmada se mantida durante 6 meses (MILLER, 2007).
- Forma progressiva com surtos ou progressiva recorrente: É a mais rara das formas clínicas acometendo menos de 5% dos pacientes. O início é progressivo havendo posteriormente surtos bem definidos e evidente progressão entre eles (DAUMER, 2009).

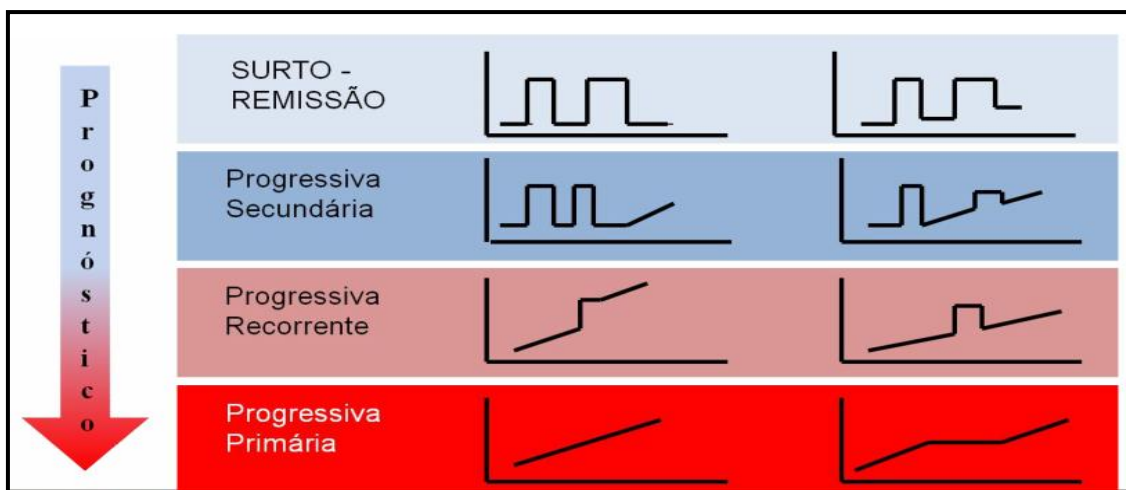


Figura 3: Formas clínicas de esclerose múltipla. Traduzido e adaptado (LUBLIN e REINGOLD,1996)

Os critérios de McDonald (Quadro 1) utilizados para estabelecer o diagnóstico de EM foram revistos e recentemente publicados (POLMAN, 2011). Usam-se informações da anamnese e exame neurológico para caracterizar a presença de surtos, bem como imagens de RM confirmando a disseminação das lesões no tempo e espaço (Quadro 2). Nesta revisão, os critérios diagnósticos passaram a incluir exames de neuroimagem e auxílio laboratorial representado por pesquisa de BOCs e aumento dos níveis de IgG no líquido em relação ao sangue, com a finalidade de demonstrar síntese intratecal de imunoglobulina.

Na revisão diagnóstica, além dos critérios clínicos, o estudo das imagens do encéfalo e medula espinhal por RM permite evidenciar processo inflamatório e lesões em estruturas do SNC sem tradução clínica, facilitando as exigências para preenchimento dos critérios diagnósticos. A RM é capaz de mostrar disseminação no tempo e espaço (Quadro 2) e excluir diagnósticos alternativos, podendo até mesmo prescindir da exigência de novo surto clínico, como sugerido pela revisão dos Critérios de McDonald (POLMAN, 2011) em 2010. A utilização da RM visa o diagnóstico precoce com alta sensibilidade e especificidade, com a finalidade de se iniciar precocemente o tratamento.

Critérios de McDonald de 2010 para Esclerose Múltipla	
Apresentação clínica	Dados adicionais necessários ao diagnóstico
Mais de 2 surtos ^a ; evidência clínica de mais de 2 lesões ou evidência clínica de 1 lesão com surto prévio na história ^b .	Nenhum ^c
Mais de 2 surtos ^a ; evidência clínica de 1 lesão	Disseminação no espaço demonstrável por alterações típicas na RM ou aguardar por novo surto em diferente localização do SNC
Surto único ^a com evidência clínica de 2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrável por RM ou aguardar por novo surto clínico
Surto único ^a com evidência clínica de 1 lesão (Síndrome Clínica Isolada)	Disseminação no tempo e espaço demonstrável por RM ou aguardar por novo surto clínico
Progressão neurológica insidiosa, sugestiva de EM	1 ano de progressão da doença (prospectivo ou retrospectivo) associado a 2 ou mais dos critérios ^d : <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidência de Disseminação no espaço no encéfalo 2. Evidência de Disseminação no espaço na coluna vertebral com 2 ou mais lesões em T2 3. Líquor característico (presença de BOC ou elevado Índice de IgG)
<p>Nota explicativa: Se os critérios forem preenchidos e não houver outra explicação para a apresentação clínica, o diagnóstico é de EM, mas se os critérios não forem completamente preenchidos o diagnóstico é de “EM possível”. Se outro diagnóstico surgir durante a avaliação e for capaz de melhor explicar a apresentação clínica, então o diagnóstico final “não é EM”.</p>	
<p>^aSurto (exacerbação) é definido como sintoma relatado pelo paciente ou evento observável de desmielinização inflamatória aguda do SNC, atual ou na história, com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de febre ou infecção. O relato de sintomas paroxísticos (atuais ou documentados) são sintomas que duram menos de 24h, não sendo considerados surtos, mas que falam a favor de EM. Para o diagnóstico de EM, 1 surto deve ter ocorrido e ser corroborado por achados no exame neurológico, potencial evocado visual ou RM, além de desmielinização em áreas correspondentes aos sintomas atuais ou anteriormente reportados.</p>	
<p>^bO diagnóstico é mais seguro se for baseado em achados clínicos objetivos presentes em 2 ou mais surtos. Evidência de surto anterior na história na ausência de achados neurológicos objetivos pode ocorrer na evolução da doença, mas pelo menos 1 surto deve ser corroborado por achados objetivos.</p>	
<p>^cExames adicionais não são necessários. No entanto, é conveniente que o diagnóstico de EM seja feito com suporte dos exames de imagem. Se o exame de imagem ou outros (por exemplo, LCR) forem negativos é necessária extrema cautela antes de se definir o diagnóstico de EM, e a possibilidade de diagnóstico alternativo deve ser considerada. É importante ressaltar que mesmo não se tendo explicação clara para os sintomas do paciente as evidências clínicas objetivas devem existir para configurar o diagnóstico de EM.</p>	
<p>^dLesões com captação de gadolínio não são necessárias; lesões sintomáticas não são levadas em consideração se presentes em síndromes de tronco cerebral ou na medula espinhal.</p>	

Quadro 1: Revisão dos Critérios de McDonald (POLMAN et al, 2011), traduzido pela autora.

Critérios de McDonald (2010) na RM para Disseminação no Tempo e Espaço
Disseminação no espaço é evidenciada por mais de uma lesão em T2* em, pelo menos 2 das 4 seguintes áreas do SNC:
Periventricular
Justacortical
Infratentorial
Medula espinhal**
*Captação de gadolínio não é necessária para disseminação no espaço
**Lesões sintomáticas em tronco cerebral e medula são excluídas e não contam para disseminação no espaço.
Disseminação no tempo é demonstrada pela presença de:
1- Nova lesão em T2 e/ou captante de gadolínio nas ressonâncias de seguimento, relacionada a imagem inicial (<i>baseline</i>), independentemente da época da primeira imagem
2- Presença simultânea de lesões assintomáticas captantes de gadolínio e lesões sem realce por contraste, em qualquer momento.

Quadro2: Critérios de Mc Donald 2010 (POLMAN et al, 2011) para disseminação no tempo e espaço da esclerose múltipla – traduzido pela autora.

- Esclerose Múltipla na Infância versus no adulto

A EM na infância foi primeiramente descrita por Pierre Marie em 1983, 15 anos após descrição da doença em adultos por seu mentor, Jean Martin Charcot. Apenas em 2007, foi publicado o primeiro consenso (KRUPP, 2007) sobre a doença com critérios aplicados a faixa etária pediátrica, na tentativa de facilitar o diagnóstico.

Em 2010, os critérios de McDonald utilizados para diagnóstico de EM em adultos foram revisados com a finalidade de simplificá-los e possibilitar o diagnóstico precoce da doença (POLMAN, 2011). Neste consenso, há referência à faixa etária pediátrica e suas diferenças em relação a EM do adulto, em termos de diagnóstico diferencial e apresentação clínico-radiológica. Esses trabalhos citam inclusive o fato de que, em crianças menores de 11 anos, as lesões detectadas na RM costumam ser diferentes daquelas dos adolescentes e adultos. Em geral, são em menor número, porém maiores e menos bem definidas, assumindo até mesmo a forma tumefativa (CHABAS, 2008). A explicação para o fenótipo diverso da EM pré-puberal parece estar ligada ao processo biológico subjacente, incluindo imaturidade do sistema imunológico, mielinização ainda incompleta de várias áreas do SNC e diferente capacidade de remielinização e reparo.

A incidência de EM na população pediátrica é ainda incerta. Estudo alemão estimou 0,3 / 100 000 crianças por ano (POHL, 2007). Em outro trabalho, quando se perguntou a pacientes adultos com EM sobre o início dos sintomas, verificou-se que em 10% dos casos a doença começou antes de 18 anos, sendo que destes, 3 a 5 % antes de 16 e 1% antes de 11 anos (DALE, 2009). Nas duas últimas décadas, com a maior disponibilidade de Ressonância

Magnética, vem sendo cada vez mais diagnosticada, mas não existem dados publicados até o momento sobre as lesões radiológicas da Esclerose Múltipla em pacientes muito jovens (menores de 11 anos). Um recente estudo demonstrou que a maioria desses pacientes costuma ser erroneamente diagnosticada como ADEM, apesar de não apresentarem encefalopatia, mas apenas por conta do tamanho de suas lesões (CHABAS et al, 2008).

A taxa de surtos nesta população parece ser maior que na esclerose múltipla de início no adulto, com somatório de lesões inflamatórias cerebrais nos primeiros anos que se seguem ao primeiro surto. Associa-se o fato de estarem expostas a um tempo mais longo de doença, o que justifica que a incapacidade física se dê mais precocemente (RENOUX et al, 2007).

Sabe-se que dentro de 5 anos de doença, mais de 30% das crianças acometidas terão declínio cognitivo, não só por defasagem do crescimento cerebral esperado para a idade, mas também por perda de volume cerebral (BANWELL et al, 2011).

Os critérios de McDonald revisados foram aplicados a crianças (SADAKA et al, 2012; SEDANI et al, 2012) e encontrado Valor preditivo positivo de 76% e valor preditivo negativo de 100%. Os menores valores preditivos são encontrados em crianças mais novas (pré-púberes), as quais apresentam lesões maiores e clínicas por vezes sugestivas de ADEM. Critérios de RM mais específicos e sensíveis para essa faixa etária necessitam ser desenvolvidos (KRUPP et al, 2013).

Segundo consenso do Grupo de estudos internacional de Esclerose Múltipla Pediátrica (KRUPP et al, 2013), a doença é definida na infância se satisfizer qualquer dos seguintes critérios (Quadro 3):

Critérios para definição de EM na Infância (KRUPP et al, 2013): é necessário preencher pelo menos 1 deles
Dois ou mais eventos clínicos do SNC de causa presumidamente inflamatória, separados por mais de 30 dias e envolvendo mais de uma área do SNC;
Um episódio típico de EM, sem clínica de encefalite, associado a achados de RM consistentes com 1 dos critérios de McDonald (2010) de disseminação no espaço e, na RM de seguimento, presença de pelo menos uma nova lesão captante ou não-captante de contraste, consistente com critérios de disseminação no tempo;
Um surto de ADEM seguido por evento clínico, sem encefalite, após três meses ou mais de aparecimento dos sintomas iniciais, e associado a novas lesões na RM que preencham os critérios de McDonald (2010) de disseminação no espaço
Um primeiro e único evento agudo que não preencha critérios para ADEM e cujos achados na RM sejam consistentes com os critérios de McDonald (2010) de disseminação no tempo e espaço (aplicável apenas para crianças acima de 12 anos);

Quadro 1: Critérios para definição de EM na infância segundo consenso do grupo internacional de estudos de esclerose múltipla na Infância (KRUPP et al, 2013), traduzidos pela autora.

1.2.2 – Doença de Schilder:

A doença de Schilder ou esclerose mielinoclastica difusa é variante da esclerose múltipla, de início entre 5 e 15 anos de idade, cuja apresentação é subaguda e progressiva. O quadro clínico é caracterizado por cefaléia, confusão mental, alterações comportamentais, convulsões, hemi ou tetraparesias, neurite óptica, síndromes de tronco cerebral, afasia, alterações esfinterianas e distúrbios do movimento. De modo geral, a evolução da doença é rápida e fatal. Embora, sua evolução grave seja questionada com base em estudo retrospectivo de pacientes cuja remissão foi completa, e sem novos sintomas neurológicos posteriormente (MERRIT, 2007).

Anatomopatologicamente, as lesões são concêntricas alternando em seu interior bandas mielinizadas e desmielinizadas em formato de “bulbo de cebola” ou “alvo”. Na RM, evidenciam-se lesões grandes e confluentes envolvendo a substância branca profunda onde são também observados diferentes graus de desmielinização. O diagnóstico é realizado basicamente excluindo-se

desordens infecciosas e metabólicas, como por exemplo, adrenoleucodistrofia ligada ao X e, além disso, de acordo com os critérios de Poser (POSER, 1992) descritos abaixo:

- Sinais e sintomas atípicos para EM, ou seja, envolvimento bilateral de nervos ópticos, cefaléia e vômitos decorrentes do aumento da pressão intracraniana, manifestações psiquiátricas e crises convulsivas;
- LCR sem alterações ou com alterações não condizentes com EM;
- Áreas extensas de desmielinização na substância branca, usualmente bilateral;
- Ausência de febre, infecções virais ou vacinações anteriores ao surto;
- Concentração sérica normal de ácidos graxos de cadeia muito longa.

1.2.3 – Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM)

ADEM é afecção inflamatória imunomediada caracterizada por desmielinização difusa da substância branca cerebral e medular. Esta condição é geralmente precipitada por infecção viral ou vacinação, possivelmente via mimetismo molecular, afetando predominantemente a faixa etária infantil. A incidência varia de acordo com a localização geográfica. Em estudo realizado em San Diego (USA), a incidência média entre menores de 20 anos foi de 0,4 / 100 000 habitantes por ano (LEAKE, 2004). Na infância, a incidência global de ADEM é cerca de três vezes maior que a EM..

Clinicamente, os sintomas e déficits neurológicos costumam ter

apresentação multifocal associados à encefalopatia, que é condição indispensável para o diagnóstico. Atualmente, a mortalidade é relativamente baixa, de 5 a 7%, sendo consequência de edema cerebral e hipertensão intracraniana. De modo geral, há recuperação completa do paciente após pulsoterapia com corticosteróide (metilprednisolona). No entanto, existe risco de morbidade residual com manifestações sequelares motoras variando desde ataxia leve até hemiparesia, além de déficits na esfera neuropsicológica. Em diversos estudos, estes achados variam de 11 a 46% (LEAKE, 2004; DALE, 2000; TENEMBAUM, 2002). A ADEM, apesar de usualmente ter curso monofásico, pode apresentar-se de modo recorrente com lesões e manifestações clínicas semelhantes ao primeiro surto, ou envolvendo lesões em novas áreas do SNC, configurando quadro neurológico diferentes daquele do surto inicial (Quadro 4). Estima-se que 15 a 25% das crianças com diagnóstico inicial de ADEM, após novos surtos não-ADEM, terão diagnóstico final de EM (MIKAELOFF 2007; TENEMBAUM 2002). No laboratório, o exame de LCR mostra que a positividade para BOCs varia de 4 a 29% na fase aguda, mas sua negatividade é geralmente encontrada fora de surto (MIKAELOFF et AL 2007, DALE et al, 2000). Outro critério líquórico, é que o anticorpo antiaquaporina-4 deve ser negativo, enquanto os anticorpos séricos anti-MOG podem estar transitoriamente presentes.

Encefalomielite aguda disseminada (ADEM):
ADEM monofásico:
Primeiro evento clínico de causa inflamatória ou desmielinizante presumida, de início agudo ou subagudo, afetando áreas multifocais do SNC. A clínica deve ser polissintomática e incluir encefalopatia, definida na presença de um ou mais dos seguintes parâmetros: <ul style="list-style-type: none"> - Alteração comportamental: confusão mental, irritabilidade excessiva; - Alteração do nível de consciência: letargia, coma;
Evento deve ser seguido por melhora clínica e/ou na RM, mas podem permanecer seqüelas;
Ausência de evento desmielinizante prévio;
Evento não pode ser explicado por qualquer outra etiologia;
Sinais ou sintomas novos ou flutuantes, ou achados na RM ocorrendo dentro de 3 meses do episódio inicial devem ser considerados parte do evento agudo;
Neuroimagem mostrando lesões focais ou multifocais envolvendo predominantemente substância branca, sem evidências prévias de alterações destrutivas de substância branca;
RM com alterações extensas em T2 ou FLAIR (>1cm), multifocais, hiperintensas e localizadas na substância branca supra ou infratentorial, havendo também possibilidade de envolvimento da substância cinzenta, incluindo tálamo e núcleos da base do cérebro;
Em raros casos, a RM mostra lesão única e extensa (>1 ou 2 cm) envolvendo predominantemente a substância branca;
RM de coluna apontando lesões intramedulares confluentes com captação variável de contraste, além de achados previamente descritos na RM.
ADEM recorrente:
Novo evento de ADEM com sinais e sintomas semelhantes aos do evento inicial, ocorrendo após 3 meses, sem haver na história, clínica ou neuroimagem acometimento de novas áreas anatômicas;
Evento não pode ocorrer durante uso de corticosteróides ou após 1 mês da retirada total;
A RM não deve mostrar novas lesões, porém, as lesões iniciais podem estar maiores;
Nenhuma explicação melhor deve existir para o quadro clínico.
ADEM multifásico:
ADEM é seguido por novo evento clínico que também preenche critérios para ADEM, mas envolvendo novas áreas anatômicas do SNC, confirmado na história, clínica e neuroimagem;
Novo evento deve ocorrer: <ul style="list-style-type: none"> - Pelo menos 3 meses após o evento inicial; - Após 1 mês do término da corticoterapia;
Evento subsequente deve ter apresentação polissintomática, incluindo encefalopatia, com sinais e sintomas neurológicos diferentes dos apresentados no evento inicial, embora as alterações do estado mental possam ser praticamente iguais.

Quadro 2: ADEM – Definição e consenso do grupointernacional de estudos I em EM Pediátrica (YOUNG, 2008), traduzido pela autora.

De acordo com a publicação de novos critérios de ADEM (KRUPP, 2013), algumas modificações foram introduzidas na classificação acima descrita, a saber:

- No ADEM monofásico, ressalta-se que a encefalopatia não deve ser explicada apenas por febre; as lesões típicas na RM devem ser difusas, pouco delimitadas, grandes, de $\geq 1-2$ cm, envolvendo predominantemente substância branca, e ainda, as lesões hipointensas em T1 devem ser raras, podendo haver lesões de substância cinzenta

envolvendo tálamo ou núcleos da base; após 3 meses do evento inicial, novos sinais, sintomas ou lesões na RM devem estar ausentes.

- A categoria “ADEM recorrente” é eliminada por sua baixa frequência, sendo esses casos agrupados na classificação de ADEM multifásico.
- O ADEM multifásico é definido por novo evento clínico ocorrendo a partir de 3 meses após os sintomas iniciais, e associado a alterações novas ou reemergentes na RM. O tempo em relação ao uso de corticoterapia não é mais pertinente.

1.2.4 – Neuromielite Óptica (NMO) ou Doença de Dévic

A NMO é doença desmielinizante inflamatória envolvendo preferentemente os nervos ópticos e medula espinhal, locais onde existe maior número de canais de água (aquaporina 4), alvos de auto-antígenos NMO-IgG recentemente apontados como biomarcadores da doença. Embora estes anticorpos possam estar presentes em aproximadamente 10-20% (LENNON, 2004) dos casos de EM, sua positividade é dado a favor do diagnóstico de NMO.

Anteriormente considerada doença monofásica, hoje sabe-se que a recorrência pode ocorrer em 70% dos casos (WINGERCHUCK, 1999).

Em 2006, os critérios diagnósticos de NMO foram revisados (WINGERCHUCK, 2006) e são mostrados a seguir (Quadro 5):

Critérios diagnósticos de NMO
Critérios necessários:
Neurite óptica;
Mielite transversa;
Critérios de suporte: pelo menos 2 dos seguintes:
1- Lesão medular extensa na RM, acometendo mais de 3 segmentos vertebrais;
2- Lesões na RM de crânio que não preenchem critérios para EM;
3- NMO-IgG positivo

Quadro 3: Critérios diagnósticos para NMO, traduzidos pela autora (WINGERCHUCK et al, 2006)

Atualmente, admite-se também o novo conceito de “espectro NMO” incluindo portadores de mielite longitudinalmente extensa e neurite óptica bilateral e recorrente, mas que não preenchem completamente os critérios de NMO. Esta condição clínica ocorre seja por não haverem surtos medulares e ópticos ou quando o marcador biológico está ausente. A NMO tem menor prevalência que a EM, porém é mais frequente em populações asiáticas e afrodescendentes. O prognóstico, em virtude de maior número e gravidade dos surtos e pior resposta ao tratamento na fase aguda resulta em sequelas neurológicas incapacitantes (WINGERCHUCK, 1999). Em séries brasileiras, a mortalidade varia entre 9 e 50%, principalmente em decorrência de insuficiência respiratória associada à mielite transversa longitudinalmente extensa (PAPAI-ALVARENGA, 2002).

No tratamento, os imunomoduladores utilizados como modificadores do curso da doença na EM, como observado com o interferon beta, não conseguiram alterar as taxas de recaída na NMO e, em alguns casos, houve até piora do número de surtos (AXTELL, 2011). No diagnóstico laboratorial, a detecção do anticorpo anti-AQP4 é realizada por diversos métodos, prevalecendo nas séries brasileiras a imunofluorescência indireta com

sensibilidade de cerca de 64% e especificidade de 41% (ADONI, 2008). Em séries internacionais, com diferentes metodologias, a sensibilidade varia entre 60 e 86% e especificidade entre 79 e 100% (FAZIO, 2009), particularmente nos casos recorrentes.

- NMO na infância versus no adulto

Em crianças, as lesões inflamatórias cerebrais detectadas por RM são mais frequentes e podem ocorrer em até 50% dos casos (MC KEON, 2008). Anatomicamente, as lesões estão presentes em regiões cerebrais de maior predomínio de canais de AQP4, incluindo zonas periventriculares, tálamo e tronco cerebral. Algumas vezes, as lesões são grandes e difusas dificultando o diagnóstico diferencial entre EM e ADEM.

Sabe-se ainda que 90% das crianças com NMO manifestam a doença sob forma recorrente, com surtos de neurite óptica e mielite transversa longitudinalmente extensa (WINGERCHUCK, 1999; MC KEON, 2008). Na faixa etária pediátrica, há maior número de surtos na história da doença, maior gravidade do quadro clínico e maior probabilidade de incapacidade neurológica residual grave. Particularmente, a diminuição da acuidade visual nas crianças se dá em menor intervalo de tempo do que nos pacientes adultos (MC KEON, 2008; COLLONGUES, 2010).

Na população pediátrica, o maior estudo realizado referente aos biomarcadores em doenças desmielinizantes mostrou que 47% das crianças com NMO clinicamente definida apresentaram NMO-IgG positivo. As crianças que manifestaram forma recorrente da doença tinham maior positividade do anticorpo (78%) em relação àquelas cuja apresentação foi monofásica (12,5%)

(BANWELL, 2008). Nas crianças, o NMO-IgG é específico e raramente positivo no primeiro episódio de desmielinização. Assim sendo, a presença do anticorpo é preditor da forma recorrente da doença (BANWELL, 2011) e sua presença no primeiro surto pode orientar o tratamento precoce. Da mesma forma, o marcador pode servir de guia para monitorar a doença e a resposta terapêutica (DALE, 2012).

Na última reunião do grupo internacional de estudos em EM pediátrica (KRUPP, 2013) os critérios do consenso de 2007 (KRUPP, 2007) foram revistos. Agora, considera-se que as crianças podem apresentar doença do espectro-NMO, definida como neurite óptica recorrente OU mielite transversa recorrente com positividade do anticorpo anti Aquaporina4. Além disso, o consenso aponta que as lesões estão localizadas preferencialmente no tronco cerebral, na vizinhança do IV ventrículo e regiões hipotalâmicas.

Admite-se ainda que surtos de NMO possam apresentar características clínicas de ADEM, e que na RM as lesões sejam supratentórias no evento inicial ou subsequentemente. Devemos pensar em NMO em casos com clínica de ADEM e RM sem captação de contraste. Esses casos são mais freqüentes nos pacientes com positividade do anticorpo anti-aquaporina 4 pois a não captação de contraste sugere que a barreira hematoencefálica esteja intacta, havendo apenas o mecanismo de edema pela disfunção dos canais de água (com receptor de aquaporina) (EICHEL, 2008)

1.2.5 – Síndrome Clínica Isolada (SCI)

Caracteriza-se pelo primeiro episódio de alteração neurológica sugestivo

de um evento desmielinizante do SNC, com evolução aguda ou subaguda. Pode ser multifocal ou monofocal, estes, manifestando-se sob a forma de neurite óptica, mielite transversa, síndromes de tronco encefálico, hemisférica ou cerebelar. Diferente do ADEM, geralmente não se apresenta clinicamente por encefalopatia, a não ser que haja comprometimento de tronco cerebral. Nos adultos, cerca de 30 a 70% dos casos evoluem para Esclerose Múltipla (disseminação no tempo e espaço por exame de RM ou, segundo surto clínico) (SCALFARI, 2010). Nas crianças, estudos mostram haver maior probabilidade de evolução para Esclerose Múltipla após Síndrome Clínica Isolada do que após ADEM (MIKAELOFF, 2004).

- Síndrome Clínica Isolada na Infância:

A SCI na Infância é definida conforme citado no Quadro 6:

Critérios para definição de SCI na infância (KRUPP et al, 2013) São necessários todos os critérios mostrados a seguir:
Evento mono ou multifocal do SNC de causa presumida inflamatória desmielinizante;
Ausência de história clínica prévia de doença desmielinizante (ex: neurite óptica, mielite transversa ou síndromes hemisféricas ou de tronco cerebral);
Ausência de encefalopatia (sem alteração de estado mental ou comportamental) que não seja explicada por febre;
Critérios de RM para EM não preenchidos.

Quadro 4: Critérios de SCI na Infância (KRUPP et al, 2013) traduzidos pela autora

Os critérios de doenças desmielinizantes na infância de 2007 (KRUPP, 2007) e 2012 (KRUPP, 2013) foram comparados no quadro abaixo:

Comparação dos critérios de 2007 e 2012 das DDs na Infância:

Doença:	2007	2012
Síndrome clínica isolada	<ul style="list-style-type: none"> • Primeiro evento mono ou multifocal desmielinizante do SNC; Encefalopatia ausente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeiro evento mono ou multifocal desmielinizante do SNC; Encefalopatia ausente a não ser por conta de febre
ADEM monofásico	<ul style="list-style-type: none"> • Primeiro evento clínico polissintomático de causa presumidamente inflamatória afetando áreas multifocais do SNC; • Encefalopatia presente; • RM típica: lesões grandes, $\geq 1-2$ cm na substância branca, frequente envolvimento da substância cinzenta (tálamo ou núcleos da base); • Sintomas novos ou flutuantes e lesões na RM no período de 3 meses dos primeiros sintomas fazem parte do evento agudo de ADEM. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeiro evento clínico polissintomático de causa presumidamente inflamatória; • Encefalopatia que não seja explicada por febre deve estar presente; • RM típica: lesões difusas, pouco delimitadas, grandes, $\geq 1-2$ cm, envolvendo predominantemente substância branca. Lesões hipointensas em T1 são raras. Lesões de substância cinzenta (tálamo ou núcleos da base) podem estar presentes; • Ausência de novos sinais, sintomas ou lesões na RM após 3 meses do evento inicial.
ADEM recorrente	<ul style="list-style-type: none"> • Novo evento de ADEM com recorrência dos sintomas iniciais, três meses ou mais, após o evento inicial de ADEM. 	<ul style="list-style-type: none"> • Agrupado na classificação de ADEM multifásico. *A categoria foi eliminada por sua baixa frequência.
ADEM multifásico	<ul style="list-style-type: none"> • Novo evento de ADEM que envolva novas áreas anatômicas do SNC e que ocorra após 3 meses do evento inicial de ADEM e, ao menos um mês após terminada a corticoterapia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Novo evento de ADEM que ocorra a partir de 3 meses dos sintomas iniciais e que seja associado a sintomas clínicos e achados novos ou reemergentes na RM. O tempo em relação à corticoterapia não é mais pertinente.
Esclerose Múltipla	<p>Qualquer dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos eventos clínicos desmielinizantes do SNC, separados no tempo e espaço; • Evento clínico único associado aos critérios de disseminação no espaço e subsequentes alterações na RM, consistentes com disseminação no tempo de acordo com os critérios de McDonald de 2010; • Um episódio com características clínicas de ADEM não pode ser considerado como o primeiro evento de EM. 	<p>Qualquer dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dois ou mais eventos clínicos do SNC não-encefalíticos, separados por mais de 30 dias, envolvendo mais de uma área do SNC; Evento clínico único e características na RM que preencham os critérios de McDonald de 2010 para disseminação no espaço e tempo (critério relativo à disseminação no tempo apenas aplicável a crianças ≥ 12 anos, e somente a casos sem evento inicial de ADEM). • ADEM seguida após ≥ 3 meses de evento clínico que não seja encefalite, com novas lesões na RM compatíveis com EM.
NMO	<p>Necessita todos os critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurite óptica • Mielite aguda • Ao menos um dos 2 critérios de suporte: • Lesão contígua em medula ≥ 3 segmentos • Positividade do anticorpo Anti-Aquaporina 4 	<p>Necessita todos os critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurite óptica • Mielite aguda • Ao menos um dos 2 critérios de suporte: • Lesão contígua em medula de ≥ 3 segmentos • Positividade do anticorpo Anti-Aquaporina 4 • RM cerebral com lesões que não preencham critérios para EM.

Quadro 5: Comparação dos critérios do grupo internacional de esclerose múltipla na infância de 2007 (KRUPP, 2007) e 2012 (KRUPP, 2013)

2- Justificativa:

O interesse pelo estudo surgiu no ambulatório de Neurologia Infantil do IFF/Fiocruz, em 2010, ocasião em que foi solicitada consulta de avaliação de paciente, de 11 anos de idade, portadora de mielite transversa totalmente resolvida após pulsoterapia com metilprednisolona.

Após um ano assintomática, apresentou déficit focal acompanhado de lesão supratentorial extensa com efeito de massa e captação de contraste evidenciada por RM. A análise do quadro clínico e achados de RM não foram capazes de definir com precisão se tratava-se de lesão neoplásica, demandando abordagem cirúrgica, ou de lesão desmielinizante. No segundo caso, a indicação era de tratamento com altas doses de corticoterapia na tentativa de reverter rapidamente os déficits neurológicos.

Após consenso com colegas de especialidades afins concluiu-se tratar-se de DD. O protocolo de abordagem da fase aguda inicial das DDs foi seguido e o tratamento instituído. Considerando a dificuldade diagnóstica universal no contexto das DDs, particularmente na esfera pediátrica, alguns questionamentos tiveram que ser enfrentados. Por exemplo: para qual DD a paciente preencheria critérios? Tratava-se de evento isolado ou de possível recorrência? Haveria algo a ser feito para evitar novos surtos e, conseqüentemente, novos déficits que poderiam resultar em incapacitação funcional? Nesse momento, estas perguntas ficaram sem resposta, e a alternativa buscada foi encontrar resposta na literatura.

A partir deste ponto, ficou claro que a abordagem das LTs na infância precisava ser melhor definida. Como nos adultos, o diagnóstico diferencial das lesões tumefativas desmielinizantes na infância ainda é difícil em decorrência

da similaridade clínica e radiológica com outras entidades. Na literatura mundial há poucas referências sobre o assunto, não havendo consenso sobre esta forma de apresentação, mas apenas opiniões baseadas em relatos de caso isolados. Há, no entanto, suspeita que o número de casos seja maior orientando o foco da questão para a possibilidade de erros diagnósticos e agravamento do curso da doença. Algumas possibilidades de erro diagnóstico são mostradas abaixo:

- O não diagnóstico de lesão tumoral acarretando atraso terapêutico, crescimento da massa e suas complicações e, até mesmo, implantes secundários;
- Biópsia ou cirurgia excisional com ressecção de tecido viável, no caso de lesões desmielinizantes;
- Demora em lidar com o evento desmielinizante, podendo prolongar a sintomatologia ou até gerar déficits neurológicos incapacitantes;
- Início de imunomodulação inadequada no seguimento da doença, podendo até aumentar o número de surtos, como no caso da NMO, se tratada com Interferon (WARABI, 2007).

Finalmente, conclui-se que é fundamental utilizar ferramentas de investigação laboratorial e neuroimagem para definir a etiologia das LTs e indicar tratamento adequado na tentativa de impedir sequelas neurológicas permanentes, e incapacidades graves podendo resultar na morte do paciente. A abordagem das LTs na infância deve ser feita de preferência através de protocolo específico.

3- Objetivos:

3.1- Objetivo Geral:

Analisar, através de revisão sistemática da literatura, se as ferramentas diagnósticas clínicas, radiológicas e laboratoriais são utilizadas pelos autores na investigação da etiologia das LT desmielinizantes do SNC na infância.

3.2- Objetivos Específicos:

- Avaliar como os autores concluem que a lesão tumefativa é de caráter desmielinizante;
- Analisar como os autores investigam a doença de base após definido o diagnóstico de lesão desmielinizante:
 - Quais são os critérios clínicos utilizados para definir etiologia da lesão tumefativa desmielinizante?
 - Quais são os critérios radiológicos?
 - Quais são os critérios laboratoriais?

4 – Hipótese:

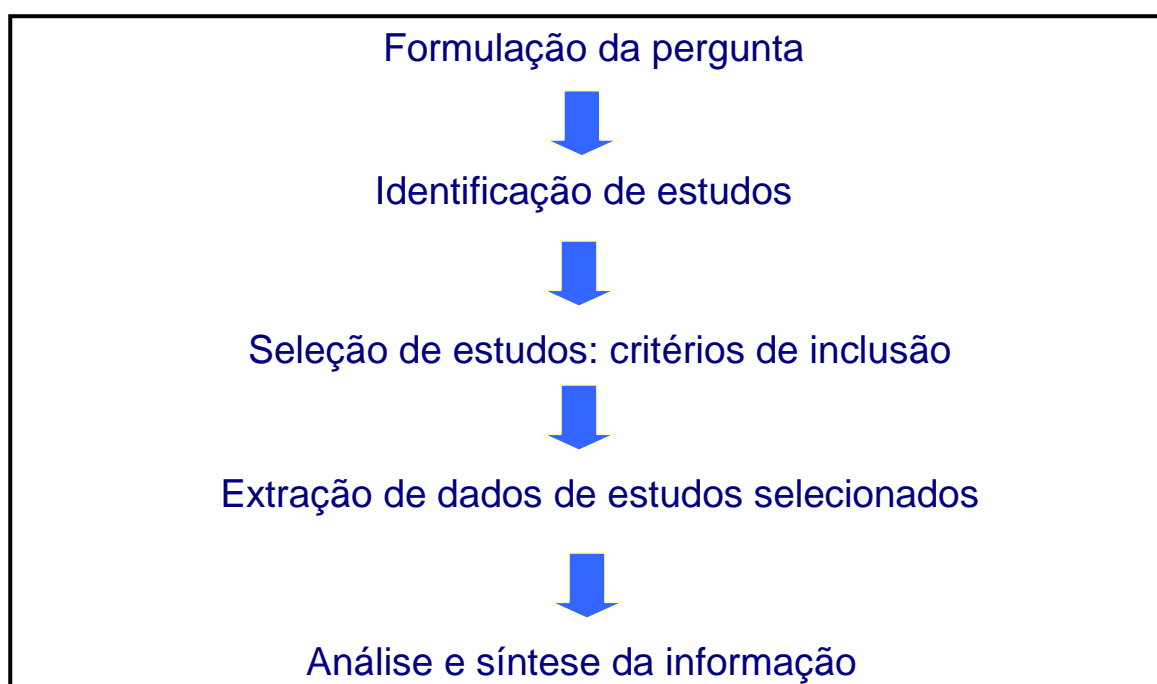
Não existe consenso na literatura sobre o diagnóstico diferencial das LTD do SNC na infância.

5- Metodologia:

Trata-se de trabalho que tem como objetivo reunir a literatura existente sobre as lesões tumefativas desmielinizantes do SNC na infância e, além disso, analisar como foi realizada pelos autores a investigação etiológica de cada caso encontrado. Realizou-se busca por meio de Revisão Sistemática da Literatura (RSL), de acordo com a metodologia de Cochrane (HIGGINS 2011).

A RSL é um método fundamental para a medicina baseada em evidências, a fim de responder uma determinada pergunta. É capaz de condensar o conhecimento, fracionado na literatura, em um único estudo permitindo ao pesquisador conhecimento mais amplo da temática estudada. Esse método ainda possibilita refinar os resultados de vários estudos identificando aqueles de maior confiabilidade e rigor acadêmico.

A Revisão Sistemática da Literatura compreende as seguintes etapas:



Quadro 6: Etapas de Revisão Sistemática.

5.1 – Questão norteadora da Revisão Sistemática da Literatura

Em uma revisão não sistematizada da literatura não foi encontrado protocolo definido para investigação etiológica das LTD da Infância. Assim sendo, formulou-se a seguinte questão: “Como os pesquisadores chegam à conclusão de que se trata de lesão tumefativa desmielinizante?”. Para respondê-la, foi realizada pesquisa bibliográfica via Revisão Sistemática da Literatura utilizando conjunto de palavras chaves listadas em inglês:

("tumefactive" OR "pseudotumoral") **AND** ("demyelinating diseases" OR "demyelinating" **AND** "diseases" OR "demyelination") **AND** ("child" OR "children").

Nas bases latino-americanas de dados foi realizada busca em português e espanhol utilizando-se os mesmos termos empregados nas línguas estrangeiras abaixo mencionadas.

A definição das palavras-chave foi feita após busca no *MEDLINE* e avaliação dos termos contidos na indexação dos artigos.

Optou-se por selecionar os estudos publicados nos últimos 20 anos (1992 – 2012), considerando a recente utilização de ferramentas diagnósticas incluindo biomarcadores celulares e/ou moleculares e ampla utilização de RM do SNC. Portanto, a busca foi restrita às publicações em língua inglesa, portuguesa, espanhola, francesa e italiana.

5.2 – Identificação dos estudos

Os estudos apontados são observacionais, incluindo relatos ou série de casos. Esses estudos ainda são importantes na medicina moderna baseada

em evidências, em virtude de descreverem doenças raras. As bases de dados pesquisadas foram as seguintes: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, SciELO, SIGLE (Grey Literature), SCOPUS, LILACS. Ainda, diversas outras fontes foram consultadas, a saber: Banco de Teses da plataforma CAPES, onde estão disponíveis teses de pós-graduação de todo o país; seleção de artigos citados na lista original de referências, e também busca manual na internet e relatos de caso apresentados em eventos científicos e/ou anais de congressos. Finalmente, foi tentado contato com 2 autores que descreveram preliminarmente pacientes com LTs desmielinizantes, na tentativa de compartilhar a dificuldade diagnóstica, mas não houve resposta.

5.3 – Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada por 2 pessoas e, em caso de divergência, um 3º investigador foi consultado.

5.3.1: Critérios de Inclusão:

Os critérios de seleção aplicados aos artigos para incluí-los no trabalho foram os seguintes:

- Artigos completos publicados;
- Estudos observacionais descritivos, incluindo relatos ou série de casos;
- Amostra de crianças e adolescentes entre 0 e 18 anos;
- Lesão tumefativa única do SNC definida por imagem de RM, com as seguintes características: lesão solitária, maior de 2 cm, com efeito de massa, edema e/ou captação de contraste perilesional;

- Confirmação da natureza desmielinizante da lesão, por exemplo, por imagem, exames laboratoriais ou resposta clínica e redução do tamanho da lesão na RM;
- Publicação no período de tempo estipulado: últimos 20 anos;
- Estudos publicados nos idiomas: inglês, português, espanhol, francês, italiano.

O carregamento dos dados obtidos pelos pesquisadores será feito através de ficha de avaliação dos artigos (APÊNDICE 1). Inicialmente, a intenção foi realizar Revisão Sistemática da Literatura incluindo apenas artigos cuja etiologia da desmielinização foi previamente definida (ADEM, NMO, EM, Schilder). No entanto, isso não foi possível na maioria dos trabalhos consultados, possivelmente em decorrência de múltiplos fatores, entre outros, o curto tempo de seguimento do paciente até o momento da publicação. A identificação das referências incorporadas ou excluídas do estudo podem ser melhor apreciadas separadamente (APÊNDICE 5).

5.3.2 Avaliação de qualidade dos estudos:

A avaliação crítica para verificar se determinado estudo se qualifica para ser incluído em uma Revisão Sistemática da Literatura deve ser rigorosa, em virtude da probabilidade de utilização de dados viciados. Na literatura, não há ferramenta disponível usada como instrumento de avaliação de qualidade dos estudos observacionais descritivos, entretanto, sabe-se que esses estudos têm menor probabilidade de apresentarem viés. Por outro lado, sabe-se ainda que tais estudos não são frequentemente publicados em revistas mais

conceituadas e, por isso, utilizar o fator de impacto da revista não seria adequado.

5.4– Extração dos Dados

De cada trabalho publicado foram extraídas informações específicas organizadas em tabela própria (APÊNDICE 3) e mostradas a seguir:

- Autor e ano da publicação;
- Características demográficas dos pacientes, incluindo idade e sexo;
- Sinais e sintomas apresentados pelo paciente;
- Surtos neurológicos anteriores ou posteriores;
- Padrões radiológicos na RM ou TC de crânio;
- Diagnóstico inicial do paciente;
- Exames histopatológicos e demais exames laboratoriais;
- Tratamento e evolução do paciente;
- Diagnóstico final do autor;

Para analisar a operacionalidade da tabela de extração de dados, testagem prévia (“piloto”), incluindo 4 artigos de diferentes bases de dados, foi conduzida por diferentes pesquisadores. Os avaliadores não tiveram conhecimento prévio dos autores ou revistas onde os artigos foram publicados.

A tabela (TABELA 1) mostra o resultado da avaliação-piloto acima proposta:

Auto r, ano	Nº de cas os	Ida de, sexo	Sinais/ sintomas	Surtos anteriores ?	Imagem (RM, TC)	Diagnó stico inicial	Histopat ologia	Outros exames	Tratame nto/ evolução	Diagnóst ico final
TES TE 1, 2005	1	F, 13a	Cefaléia, convulsões, hemiparesia e hemianopsi a E	1, 2 meses antes: lesão tumefativa desmieliniz ante frontopariet al E	TC lesão subst. branca subcortical parietoccipital D RM edema perilesional com efeito de massa, realce Gd incompleta Espectroscopia aumento colina, redução NAA, inversão pico de lactato	1º surto: tumor SNC; 2º: lesão desmiel inizante	*1º surto: atrócitos reativos, infiltrado perivascular ar linfocitári o, focos de desmielin ização. Axônios preservad os. Sem tumor.	LCR normal, BOC -, RM coluna normal, BERA normal, PEV normal	Pulsotera pia seguido de prednison a oral 14 dias persistind o com hemianop sia	Esclerose Múltipla
TES TE 2, 2003	1	M, 6a	Alterações comportam ento, sonolência, hemiplegia fascio- braquio- crural E, febre, sialorréia	Não	Lesões múltiplas com efeito de massa, realce Gd anular: maior parietotempora l D. Parietal E coroa radiada Espectroscopia Aumento colina/creatina, redução NAA	Tumor	Astroglío se com infiltrado linfocitári o T CD8, desmielin ização. Axônios preservad os. Sem células neoplásic as	Ácidos graxos de cadeia muito longa normal, LCR normal, BOC -, Sorologia s negativas.	Pulsotera pia seguida de prednison a oral 5 meses com melhora total	Schilder
TES TE 3, 2011	1	M, 6a	Cefaléia, irritabilidade, paresia fascio- braquio- crural E	Não	TC lesão hipodensa frontoparietal D com edema, RM lesão grande frontal D, com edema e captação Gd, pequena lesão occipital D;	Tumor X lesão desmiel inizante	Infiltrado inflamató rio, preservaç ão axonal, linfócitor eativos, desmielin ização, ausência de células neoplásic as	LCR normal Pesquisa para bactérias, fungos e vírus negativa, RM coluna normal	Pulsotera pia com melhora	Lesão Tumefati va desmielin izante
TES TE 4, 2011	3	F, 5a	Ataxia de marcha, nistagmo	Não	RM lesão no hemisfério cerebelar E com efeito de massa	Lesão desmiel inizante	-	LCR com pleocitose e BOC +, PCR p/ HSV1 -	Melhora clínica total	Schilder
		F, 9a	Cefaléia, vômitos, ataxia, bradicardia e papildema (hipertensão intracranian a)	Não	RM lesão no hemisfério cerebelar esquerdo com efeito de massa e compressão sobre IV ventrículo	Lesão desmiel inizante	-	LCR com pleocitose e sorologias negativas	Pulsotera pia seguida de prednison a oral 14 dias. Melhora total	Schilder
		M, 8a	Cefaléia, vômitos, hemiplegia e hemianestesi a à D	Não	RM lesão parietal esquerda, poupando córtex, com edema efeito de massa. Captação anelar Gd.	Lesão desmiel inizante	-	LCR com pleocitose , BOC -, sorologias negativas	Pulsotera pia Mantém hemipares ia, hemianesti esia e apraxia à D	Schilder

Tabela 1: Extração de dados demográficos e análise individual dos casos

Conclui-se que a tabela mostrada acima foi capaz de descrever claramente os casos sob o ponto de vista clínico-evolutivo, apontar os exames laboratoriais e neurorradiológicos realizados, sugerir tratamento específico e definir o diagnóstico final.

Seguindo a mesma estratégia dos casos apontados na avaliação-piloto, agora a separação dos pacientes será feita por categorias de sintomas ou síndromes neurológicas. Estes dados serão expostos a seguir, e também mostrados em tabela adicional (APÊNDICE 4):

- Síndrome Meníngea, incluindo febre e meningismo;
- Convulsão;
- Hipertensão Intracraniana caracterizada por vômitos, cefaléia, papiledema, bradicardia, alteração do ritmo respiratório;
- Encefalopatia representada por alterações do estado de consciência, incluindo irritabilidade, sonolência, torpor e coma;
- Síndrome Piramidal;
- Síndrome Medular, incluindo alterações esfinterianas;
- Síndrome Cerebelar;
- Síndrome de nervos cranianos;
- Alterações visuais decorrentes de neurite óptica, incluindo baixa visual (ambliopia) e/ou amaurose.

Cases Sintomas	Síndrome Meníngea	Convulsão	Hipertensão Intracraniana	Encefalopatia	Síndrome Piramidal	Síndrome medular	Síndrome cerebelar	Neurite óptica	Síndrome de nervos cranianos
TEST E 1		X			X			X	
TEST E 2	X			X					X
TEST E 3			X	X	X				
TEST E 4			X				X		
			X		X		X		

Tabela 2: Extração de dados dos sinais e sintomas

De novo, com o mesmo propósito de testar a extração de dados pertinentes em pequeno número de pacientes, os casos-piloto foram explorados agrupando agora os achados líquóricos e de sangue periférico (TABELA 3). Na TABELA 4, exibida logo a seguir, o agrupamento será realizado incluindo os achados de neuroimagem. No tópico “resultados” estes dados serão novamente mostrados sob forma de gráfico.

Autor, ano	Diagnóstico final do autor	LCR: celularidade	LCR: Proteinorraquia	Bandas oligoclonais em LCR?	Dosagem de anticorpo anti aquaporina 4 (IgG anti-NMO)
TESTE 1	EM	Normal	Normal	Ausentes	NR
TESTE 2	Schilder	Normal	Normal	Ausentes	NR
TESTE 3	LTD	Normal	Normal	NR	NR
TESTE 4	Schilder	Aumentada	Aumentada	Presentes	NR
	Schilder	Normal	Normal	NR	NR
	Schilder	Normal	Normal	Ausentes	NR

Tabela 3: Extração de dados dos exames laboratoriais realizados

Características por Imagem à RM convencional:

casos	Localização da lesão	Outras lesões	Efeito de massa	Edema	Captação de contraste					Espectroscopia			
					Homogênea	Anel aberto	Anel fechado	Heterogênea	NR	Aumento colina, redução NAA	Pico glutamato	pico lactato	NR
1.	Parieto-occipital			X		X				X		X	
2.	Parieto-temporal	X	X				X			X			
3.	Fronto-parietal	X		X		X							X
4.	Cerebelo		X					X					X
5.	Cerebelo		X				X						X

Tabela 4: Extração de características da imagem na RM

Finalmente, utilizando os mesmos 4 casos-piloto, os critérios diagnósticos decisivos para caracterização da doença de base foram agrupados na tentativa de responder a pergunta fundamental da Revisão Sistemática da Literatura, ou seja, “quais foram os elementos mais importantes para definir o diagnóstico etiológico”? (TABELA 5). Mais adiante, no tópico “resultados”, estes dados serão mostrados em gráfico de barras.

Auto r, ano	Diagnóstico etiológico	RM de crânio:	RM coluna :	LCR/BO C / índice IgG:	Anti-AQP 4	Perfil linfocitário / citocinas:	Histopatologia:	Melhora clínica com o tratamento:	Recorrência:
TEST E 1	EM	Sim	Não	Não	NR	NR	Não	Sim	Sim
TEST E 2	Schilder	Sim	NR	Não	NR	NR	Sim	Sim	Não
TEST E 3	LTD	Sim	Não	Não	NR	NR	Não	Sim	Não
TEST E 4	Schilder	Sim	Não	Sim	NR	NR	NR	Não	Não
	Schilder	Sim	Não	Não	NR	NR	NR	Não	Não
	Schilder	Sim	Não	Não	NR	NR	NR	Sim	Não

Tabela 5: Extração de dados dos exames decisivos ao diagnóstico etiológico.

Em conclusão, os diagnósticos obtidos através de estudo-piloto constando da avaliação de 4 publicações da literatura relacionadas às DDs foram separados nas seguintes categorias:

- ADEM;
- Esclerose múltipla;
- NMO / Espectro-NMO;
- Doença de Schilder;
- Lesão Tumefativa Desmielinizante, sem diagnóstico nosológico definido.

Estes dados diagnósticos são também indicados na TABELA 6. As tabelas completas referentes aos 60 casos pesquisados na literatura serão exibidas no APÊNDICE 2.

	Número de casos encontrados na RSL	% de casos encontrados na RSL
ADEM	0	0
EM	1	16,66
NMO	0	0
Doença de Schilder	4	66,66
Lesão Tumefativa Desmielinizante sem caracterização	1	16,66
TOTAL:	6	100%

Tabela 6: Etiologias das LTDs encontradas no estudo-piloto da RSL

5.5 - Análise dos Dados e Síntese da Informação

Como se trata de RSL, qualitativa, a análise da informação foi conduzida de forma descritiva através do resumo das características e achados dos estudos primários. Para isso, seguimos uma proposta de relato de metanálises de estudos observacionais - “MOOSE” (DONNA, 2000).

6 – Aspectos Éticos

Questões éticas não se aplicam à Revisão Sistemática de Literatura.

A autorização para o seguimento da coorte de pacientes com DDs na Infância, bem como para “relato de casos” em reuniões científicas está registrada sob número CAAE 02636812.0.0000.5269, tendo já sido o caso clínico exposto sob forma de pôster em Congresso Internacional de Esclerose Múltipla.

7 – Resultados

A partir dos artigos incluídos na pesquisa foi construído fluxograma “PRISMA” (MOHER 2009) dos resultados de busca, seleção e análise da qualidade dos estudos (FIGURA 4). Para facilitar a construção do fluxograma, elaborou-se tabela analisando o número de artigos identificado em cada base de dados, aqueles porventura duplicados e incluídos e/ou excluídos da análise (APÊNDICE 2). Foram encontrados 71 estudos nas principais bases de dados. Adicionalmente, selecionou-se 23 estudos via busca manual na internet, anais de congresso e lista de referência dos artigos originais. Deste total, 37 estavam duplicados e foram retirados da amostra, contabilizando 57 artigos para avaliação. Em seguida, 22 artigos foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão.

Finalmente, para análise da Revisão Sistemática da Literatura restaram 35 artigos incluindo relatos e séries de caso, perfazendo um total de 67 casos de LTDs na infância. Desses, 7 casos foram excluídos em decorrência de descrições conflitantes das lesões supostamente desmielinizantes, talvez mais compatíveis com metástases ou ADEM. Os casos excluídos estão listados no APÊNDICE, após tabela da base de dados.



Figura 4: Fluxograma PRISMA dos estudos durante as diferentes fases da RSL

Inicialmente, estabeleceu-se resumo de cada caso relatado nos artigos (TABELA 7 – APÊNDICE 3). Isso facilitou a organização dos dados e as demais análises propostas. Dos 60 casos estudados, a idade dos pacientes variou entre 3 e 18 anos, com média de 11,5. Em relação ao gênero, 35 eram do sexo feminino e 23, masculino, numa proporção de 1,5 mulheres: 1 homem. Em 2 casos o sexo dos pacientes não foi informado. O aparecimento de LT como único evento desmielinizante sob forma de SCI ocorreu em 33 casos.

Conclui-se, portanto, que 27 pacientes (45%) apresentaram recorrência de surtos desmielinizantes prévios ou posteriores à LT.

Na Tabela 8 (APÊNDICE 4), a sintomatologia apresentada pelos pacientes foi agrupada nas seguintes categorias:

- Síndrome Meníngea, incluindo febre, meningismo;
- Convulsão;
- Hipertensão Intracraniana caracterizada por vômitos, cefaléia, papiledema, bradicardia, alteração do ritmo respiratório;
- Encefalopatia representada por alterações do estado de consciência, irritabilidade, sonolência, torpor e coma;
- Síndrome Piramidal;
- Síndrome Medular, incluindo alterações esfinterianas;
- Síndrome Cerebelar;
- Alterações visuais decorrentes de neurite óptica, incluindo baixa visual (ambliopia)e/ou amaurose.
- Síndrome de nervos cranianos;

A seguir, será mostrada figura exibindo os sinais e sintomas de 58 dos 60 casos analisados na RSL (Figura 5). Em 2 casos (KEPPES 1993) não há sintomatologia relatada.

Na abscissa, estão listados os sintomas ou síndromes e, na ordenada, o número total de casos. Na evolução da doença e/ou durante mais de 1 surto, alguns pacientes apresentaram um único tipo de sintoma ou síndrome neurológica (ex: pacientes 1,4,24); outros, desenvolveram diversos sintomas ou quadros neurológicos superpostos (ex: pacientes 7, 55, 58).

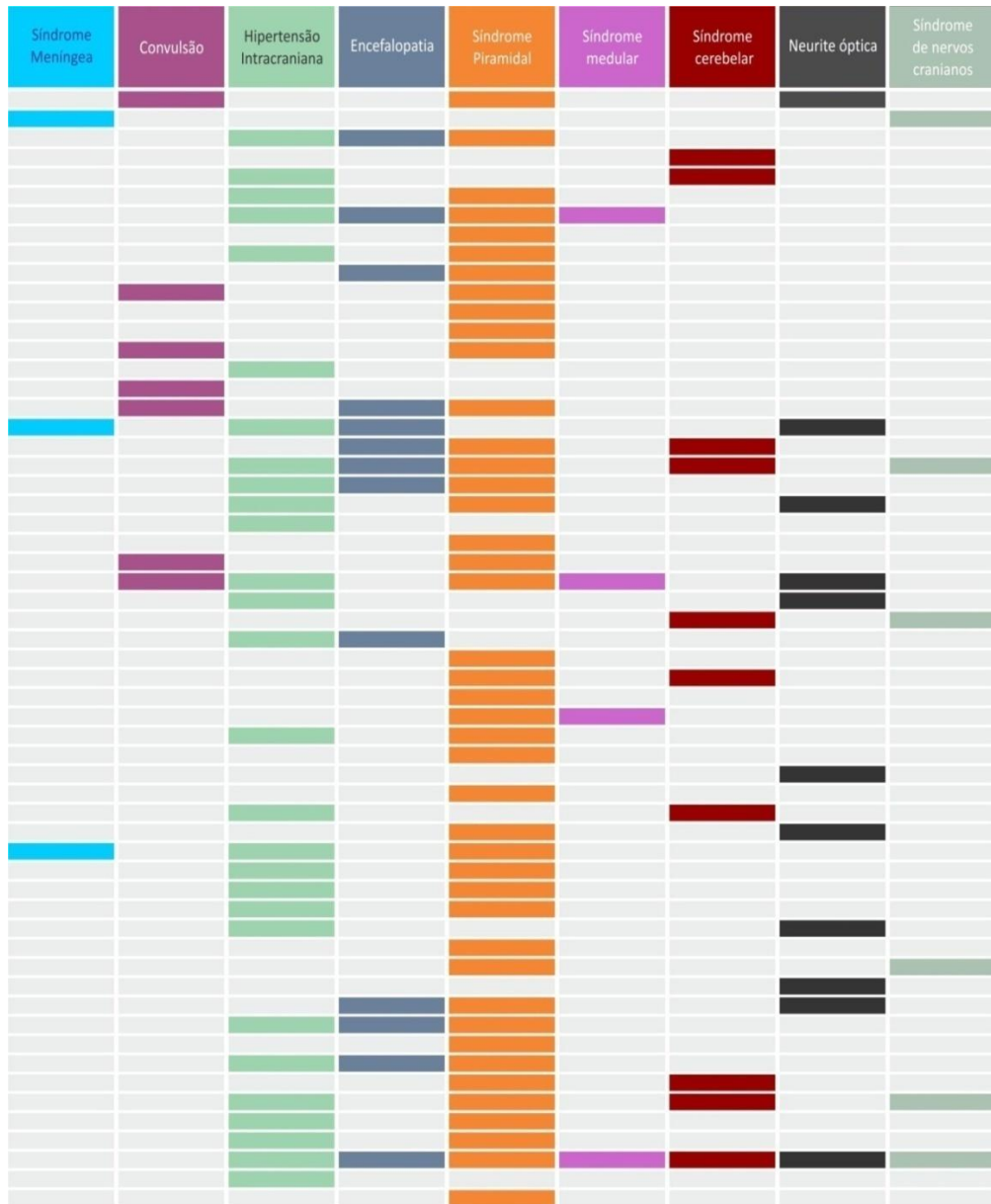


Figura 5: Sinais e sintomas dos casos analisados na RSL – São descritas sintomatologias de 58 dos 60 casos . Os casos são mostrados na ordenada e os sintomas e/ou síndromes na abcissa.

No próximo gráfico exibido abaixo, a ocorrência dos sintomas e/ou síndromes é expressa em percentual (Figura 6).

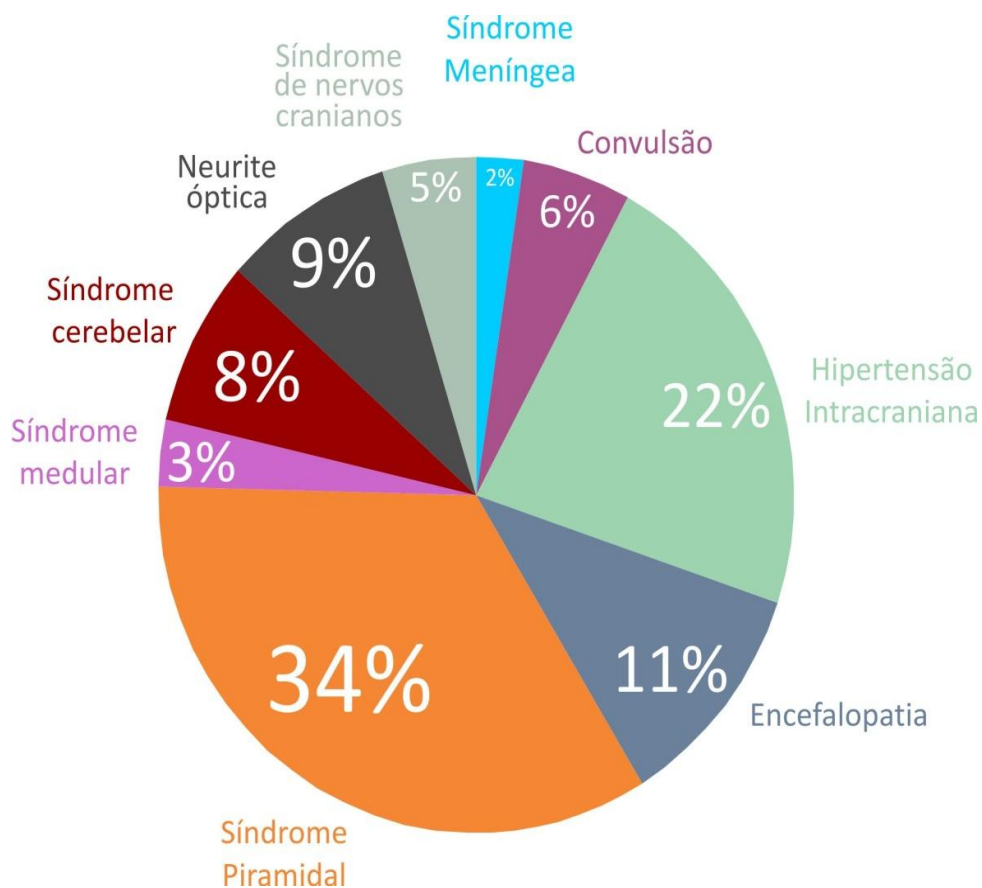


Gráfico 1: Sintomas e/ou síndromes neurológicas observadas nas crianças e adolescentes com LTD

A partir da Tabela 9 (APÊNDICE 4) foi analisado o resultado dos seguintes exames laboratoriais: no líquido, celularidade, proteínas e BOCs; no sangue, pesquisa de anticorpo anti Aquaporina 4. O resultado foi expresso da seguinte forma: NORMAL, ALTERADO ou NR (não realizado / não relatado). Os valores de referência considerados normais para crianças e adolescentes são os seguintes:

- Celularidade: 0-7 células/mm³;
- Proteinorraquia: 5–40 mg/dl;
- Ausência de BOCs;
- Ausência de Anticorpo AntiAquaporina 4;

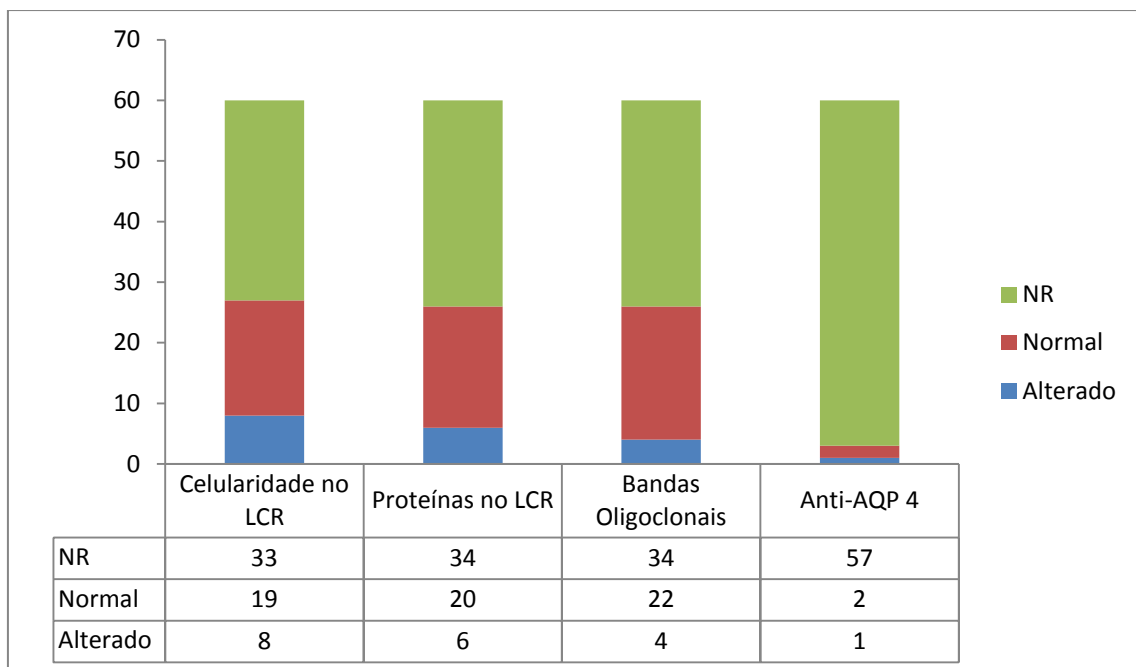


Gráfico 2: Resultados dos exames laboratoriais realizados no líquido e sangue

As análises mais realizadas foram a celularidade 45% e dosagem de proteínas no LCR 43%, mas mesmo assim, em 55% dos casos estes exames não foram feitos ou relatados. A dosagem de BOCs foi realizada em 43% dos casos e a de anticorpo anti-AQP4 em apenas 5%.

Na análise da Tabela 10 (APÊNDICE 4) relacionada às características mostradas na RM, não foi feito qualquer julgamento crítico, mas apenas considerou-se a descrição das lesões apontadas pelos autores. Nos casos da tabela só foram considerados exames de RM, mas dos 60 casos relatados, em 2 deles, apenas a TC de crânio foi feita, e em alguns a TC foi seguida por RM. A localização das lesões nas diversas áreas do SNC é mostrada abaixo na Figura 7, sendo que em 3 casos não houve relato da área da LTD. Algumas delas ocupam mais de um sítio ou ocorrem em áreas de transição entre os hemisférios cerebrais, a saber: 15 fronto-parietais, 2 parieto-temporais, 5 fronto-parieto-temporais e 5 têmporo-parieto-occipitais.

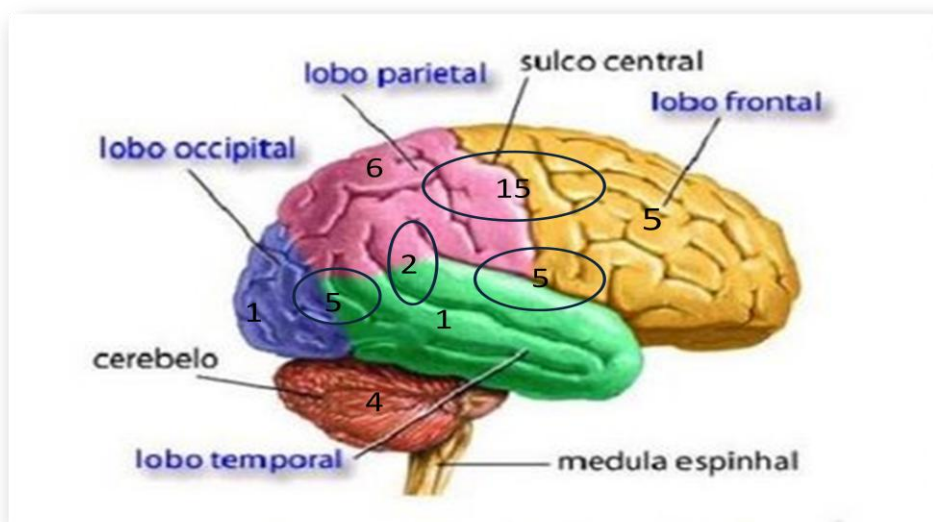


Figura 6: Localização das LTDs de acordo com a anatomia do SNC

Fonte: Modificada de: <http://nantescestabasica.blogspot.com.br/2012/09/conhecendo-o-corpo-humano-o-cerebro.html>

Em secção paramedial do SNC são localizadas lesões adicionais exibidas na Figura 8: 2 na ponte, 5 periventriculares, 3 na coroa radiada, 2 no tálamo e 1 no bulbo.

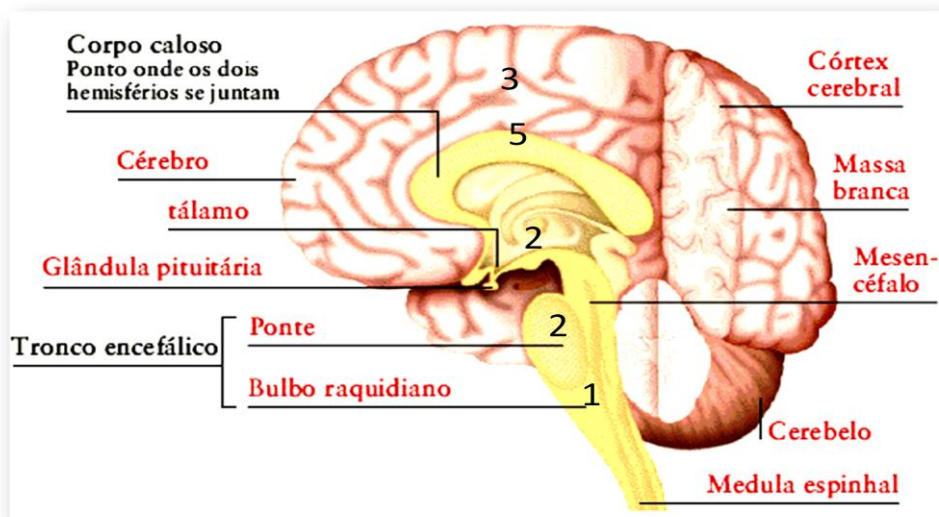


Figura 7: Localização das LTDs adicionais no SNC

Fonte: Modificada de: <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-sistema-nervoso/hemisferios-cerebrais.php>

Do total de casos, 12 deles apresentaram mais de uma lesão na RM, associada a outras pequenas lesões ou lesão antiga, não captante de

contraste. O edema perilesional ocorreu em 33 casos e efeito de massa em 30. Em 17 casos as lesões foram mistas e/ou apresentaram as duas características. Na RM, a captação do Gd obedeceu às seguintes formas: homogênea, quando há realce sólido e uniforme na totalidade da lesão; heterogênea, mostrando padrão variável e complexo de distribuição da captação; em anel aberto (do inglês, “*open ring*”), se a captação se restringe às bordas da lesão formando arco ou círculo, sem fechamento completo; ou em anel fechado (“*closed ring*”), quando as bordas se completam em círculo fechado.

Entre as lesões reforçadas por Gd, 45 foram captantes; em 11 casos, os autores não realizaram ou não relataram se foi ou não usado contraste. Portanto, dos 49 casos contrastados houve 92% de captação. Nos pacientes, o tipo de captação de contraste foi assim distribuído: 3, captaram de forma homogênea (6,6%); 11, heterogênea (24,4%); 21, em anel aberto (46,6%); 10, em anel fechado (22,2%). A espectroscopia foi descrita em apenas 10 casos: em 2 deles, houve documentação de pico de glutamato; em 7, aumento de colina e redução de NAA (N-acetil aspartato), sendo que 3 destes associados a pico de lactato; 1, apresentou apenas pico de lactato.

A partir da TABELA 11 (APÊNDICE 4), exibe-se a seguir o número de casos e respectivas percentagens relacionados aos critérios diagnósticos para caracterização da doença de base (Gráfico 3). Por exemplo, a RM foi realizada em quase 100% dos casos, mas a pesquisa de BOCs e IgG no LCR em aproximadamente metade (40-50%). A ideia inicial foi também avaliar aspectos celulares e moleculares dos casos estudados, como por exemplo, dosagem de PBM, citocinas inflamatórias e perfil linfocitário, mas muito pouco a respeito foi

encontrado na pesquisa realizada. Ou seja, em 3 casos foi dosada a PBM no LCR, e o perfil linfocitário e dosagem de citocinas em apenas 1.

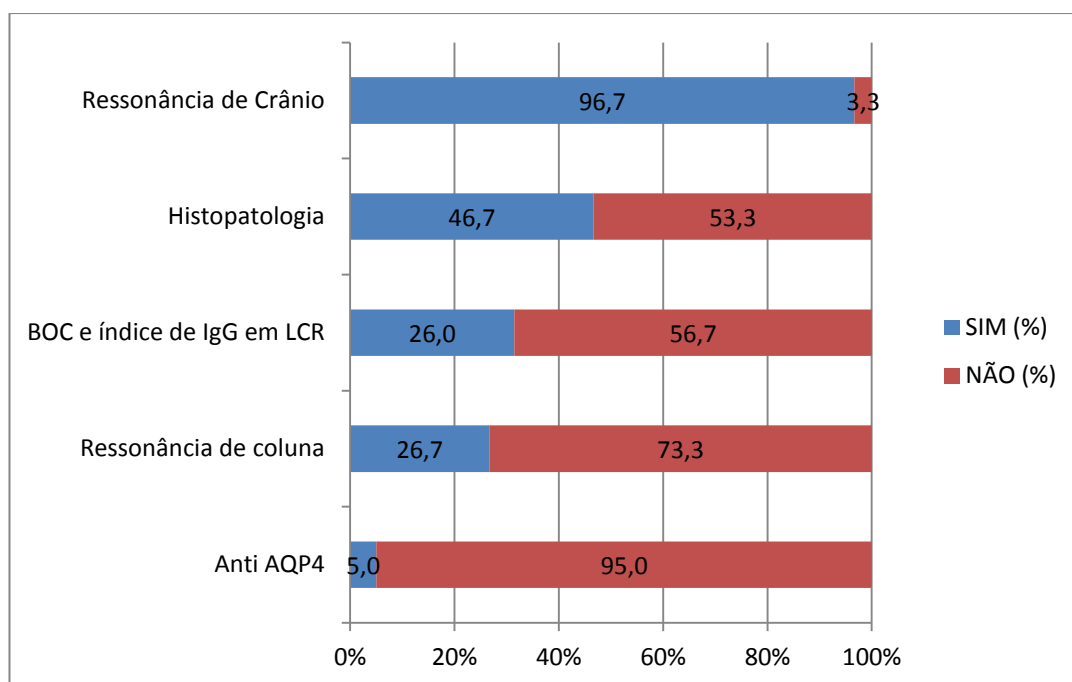


Gráfico 3: Exames diagnósticos realizados ou não (ou não relatados) em 60 pacientes

Os exames realizados que contribuíram para definir o diagnóstico final de DD são mostrados a seguir em termos percentuais (Gráfico 4). A RM de crânio e coluna em conjunto com o exame histopatológico foram os dados mais relevantes.

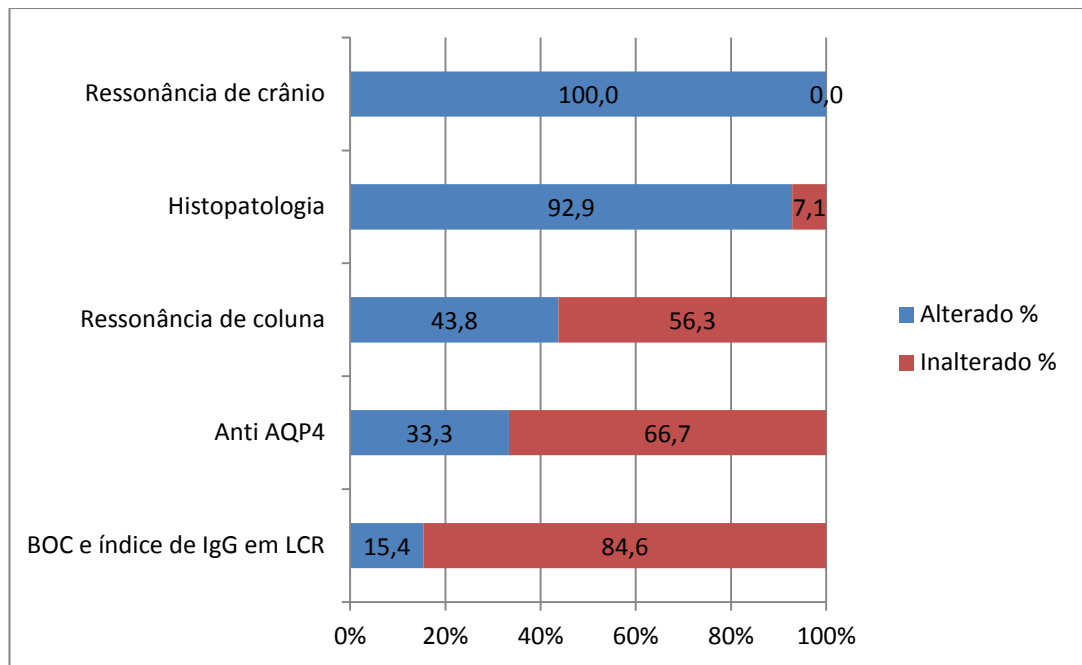


Gráfico 4: Percentual de alterações em exames realizados.

A histopatologia via biópsia ou excisão da lesão, foi inicialmente alterada caracterizando DD em 92% dos casos. Ou seja, em 26 casos de 28 biopsiados. Nos 2 casos não diagnosticados o padrão histopatológico foi sugestivo de tumor. No entanto, algum tempo depois foi feita a revisão dos laudos destes casos, que confirmou o diagnóstico final de DD. Os dados de exame histopatológico capazes de definir a DD de base são expostos no gráfico abaixo (Gráfico 4).

Dos 28 casos em que o diagnóstico foi definido, em apenas 9 (32%) foi possível indicar a doença de base. São elas: Schilder (3 casos), EM (5) e ADEM (1) (Gráfico 5).

Histopatologia

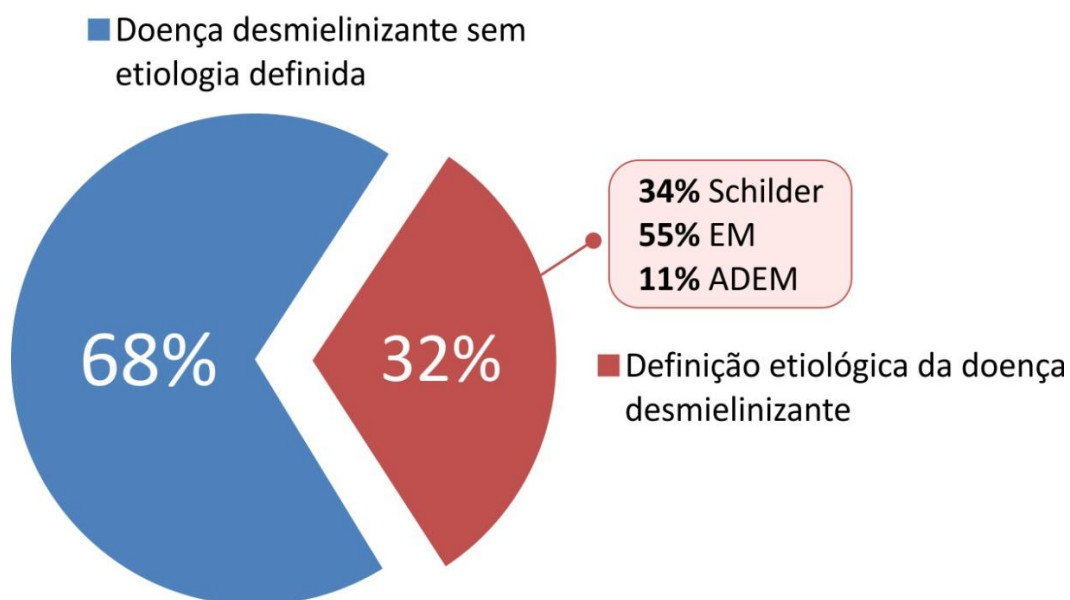


Gráfico 5: Etiologia da doença de base definida a partir do exame histopatológico.

Finalmente, o gráfico exibido a seguir mostra a abordagem terapêutica proposta na fase aguda dos 60 casos estudados. Nesse momento, é importante ressaltar que em muitos casos os autores ainda não sabiam a natureza da lesão, ou seja, se tratava-se de patologia desmielinizante, tumoral ou infecciosa.

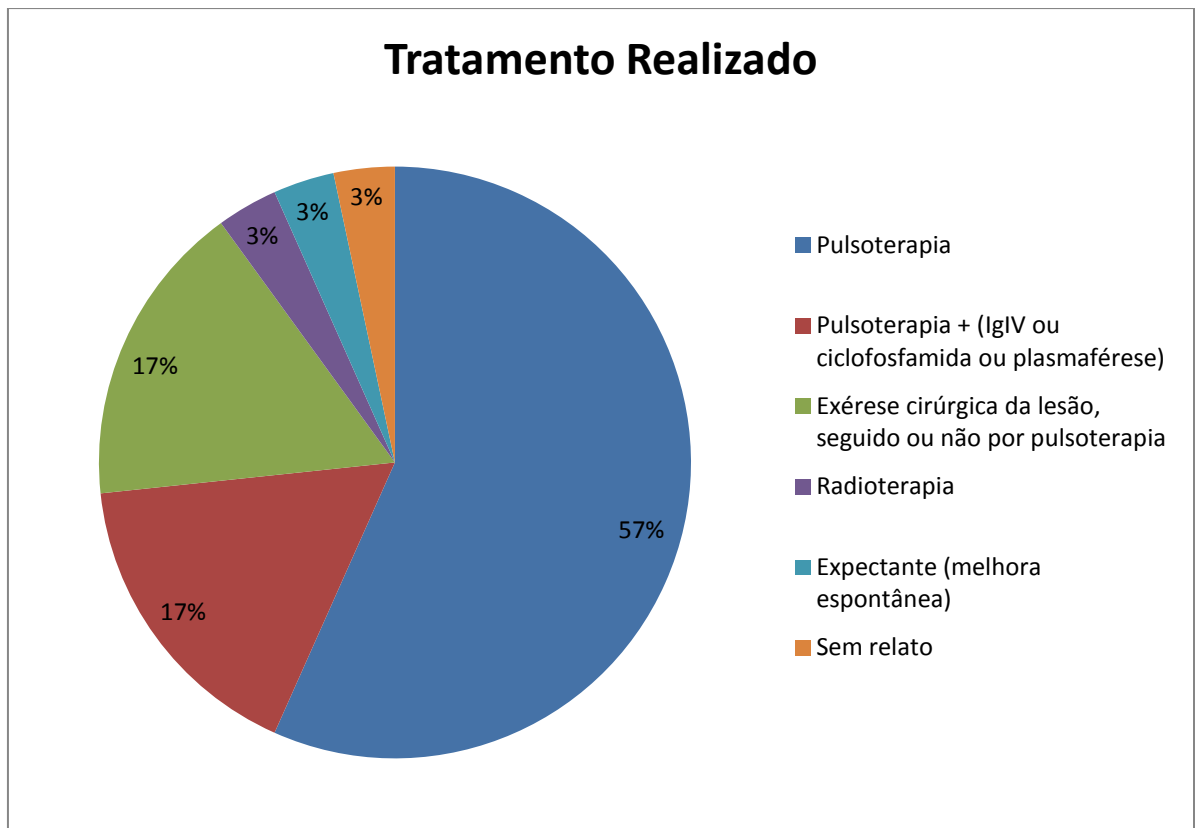


Gráfico 6: Tratamento da fase aguda recebido por todos os pacientes

Este último gráfico mostrado abaixo descreve, a partir da Tabela 12 (APÊNDICE 4), a classificação das LTDs encontrados na RSL (Gráfico 6).

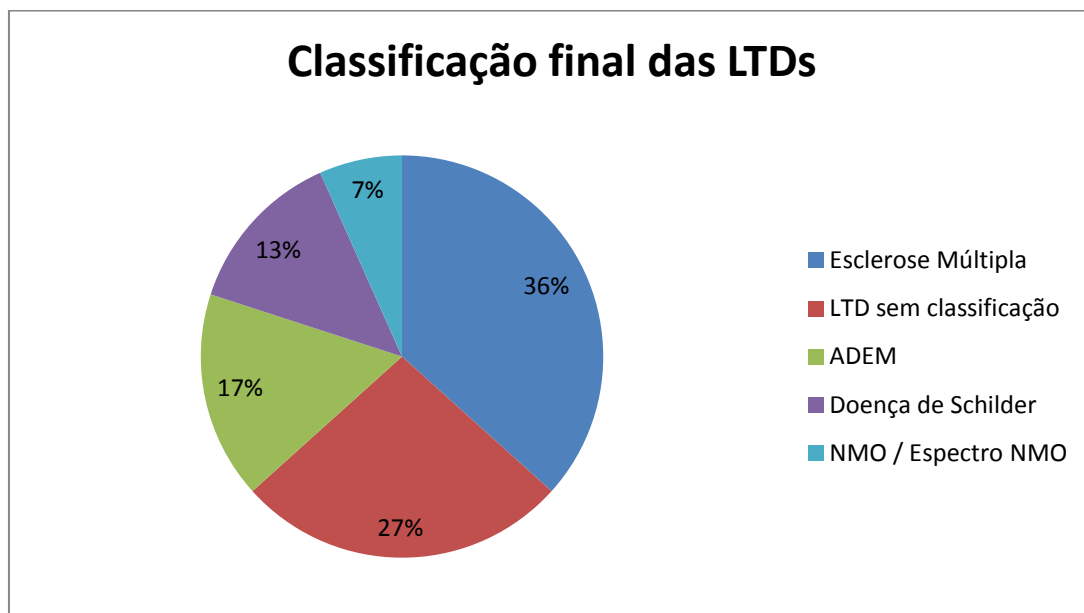


Gráfico 7: Etiologia das LTDs do SNC

8 – Discussão

Clinicamente, a partir dos dados demográficos da amostra estudada na RSL, 45% dos pacientes apresenta recorrência de eventos desmielinizantes, prévios ou posteriores à lesão tumefativa. Embora, a avaliação inequívoca da repetição das crises fica prejudicada, uma vez que alguns casos foram relatados apenas no momento do diagnóstico, sem informação do curso evolutivo da doença. Na literatura, a análise de uma série de casos pediátricos e de adultos (KEPPES, 1993) sugere que o curso das LTDs é monofásico. Em contrapartida, outro estudo (DASTRIG e DiMARIO, 2009) demonstra que 50% das crianças com LTD apresenta lesões subsequentes e/ou foram posteriormente diagnosticadas como portadoras de EM. Assim sendo, como a literatura não é clara em relação à recorrência ou não das LTDs, é fundamental acompanhar o paciente a médio/longo prazo, uma vez que a EM, ADEM e NMO manifestam-se com quadro clínico semelhante, e podem oferecer extrema dificuldade diagnóstica. Como exemplos, podem ser citados os casos de ADEM multifásica/recorrente ou a EM diagnosticados prospectivamente após vários ciclos indefinidos de desmielinização.

A análise do LCR é ferramenta importante na avaliação dos pacientes portadores de DD. No entanto, em 55% dos casos a punção lombar (PL) não foi realizada possivelmente pela relativa contra-indicação na presença de lesão “tumoral” com efeito de massa, e risco iminente de hipertensão intracraniana e herniação cerebral. Por outro lado, se a PL for realizada após início da corticoterapia, invalida a pesquisa de BOCs. Entre os autores que realizaram a PL, não houve consenso tanto em relação ao momento de realizá-la como quais exames solicitar no líquido. Não há relatos, por exemplo, de pesquisa de células neoplásicas. A celularidade líquórica mostrou-se aumentada em apenas

13% dos casos e a proteinorraquia em 10%. No entanto, estas cifras não tornam o exame do líquido menos importante, visto que há necessidade de afastar-se outras patologias, incluindo infecções e neoplasias, além de desmielinização.

A pesquisa do anticorpo antiaquaporina 4 no sangue periférico é tida como biomarcador diagnóstico da NMO. Nos casos estudados, o anticorpo foi solicitado em apenas 5% dos casos mostrando-se positivo em 33%. É possível que seu alto custo e dificuldade técnica de processá-lo possam justificar a limitação do uso. Entretanto, pelos novos critérios diagnósticos de DDs na infância (KRUPP et al, 2013), a demonstração de imagens supratentoriais atípicas para EM, por exemplo, implicam na solicitação de dosagem do anticorpo antiaquaporina 4 para definir o diagnóstico de NMO e seu espectro clínico.

Em relação aos achados de neuroimagem, fica difícil coletar dados mais representativos e uniformes, em virtude da pesquisa englobar período extenso de busca na literatura e, portanto, possibilitar a utilização de tecnologias diversas difíceis de serem comparadas. A TC de crânio foi realizada como único exame de imagem em apenas 2 casos. Embora, ainda hoje não haja protocolo definido para investigação por imagem das DDs, a RM de crânio tem sido empregada rotineiramente na maioria dos serviços de neurroradiologia. Nas LTDs, a RM não mostra lesões capazes de defini-las, mas as localizações frontais e parietais aparecem como regiões preferencialmente atingidas de acordo com as descrições da literatura (HARDY e CHATAWAY, 2013). Os achados de edema e efeito de massa não foram úteis na definição do diagnóstico diferencial com tumores do SNC.

A espectroscopia via RM não ajuda no diagnóstico diferencial das LTDs. Por exemplo, o aumento de colina e redução de NAA foi o achado mais encontrado nas LTDs descritas nessa RSL, onde o exame foi realizado em apenas 10 casos. Constitui achado inespecífico também presente em lesões neoplásicas. Por exemplo, a redução do NAA ligada a perda neuronal é também observada nos astrocitomas de alto grau de malignidade. O pico de colina, denotando aumento de renovação celular e “turnover” metabólico dos componentes da membrana celular, pode ocorrer tanto nos tumores do SNC como na fase aguda de desmielinização e/ou remielinização. Do mesmo modo, o pico de lactato, descrito em 3 casos desta RSL, sugerindo disfunção celular oxidativa, pode estar presente tanto nas LTDs como nas lesões tumorais com áreas de necrose.

A RM, no entanto, mostra-se particularmente útil no preenchimento de critérios de disseminação das lesões no tempo e/ou espaço para as DDs em geral. Nas LTDs, permite a descrição comparativa de lesões em estágios diferentes, podendo, portanto auxiliar na definição etiopatogênica do ciclo de desmielinização, sobretudo no caso da EM. Na presente RSL, 20% das RMs de crânio apresentaram lesões com características desmielinizantes associadas. A importância da RM na definição diagnóstica de LTDs mostra-se ainda maior com a utilização do contraste paramagnético gadolínico. Em 92% das imagens de desmielinização há captação de contraste, sendo que em 46% o padrão neurorradiológico em “anel aberto” pode ser de grande auxílio no diagnóstico diferencial com abscessos e tumores do SNC, sem, contudo caracterizar a doença desmielinizante de base (HARDY e CHATAWAY, 2013).

Até o momento, a RSL mostrou não haver consenso entre os especialistas sobre a melhor forma de investigar as LTDs. Em outras palavras, ainda não havia sido definido qual protocolo mais adequado de investigação seria capaz de racionalmente abordar as lesões desmielinizantes. Oportunamente, só mês passado foi publicado artigo propondo algoritmo de abordagem relacionado às LTDs em pacientes adultos (HARDY e CHATAWAY, 2013). Este artigo, só agora publicado, confirma o grande esforço que muitos autores têm feito ao longo dos anos na busca de consenso para avaliar as LTDs. Antes desta publicação, os exames complementares eram indicados de maneira não consensual incluindo os seguintes: RM de crânio, histopatologia, pesquisa de BOCs e índice de IgG no LCR, RM de coluna e pesquisa do anticorpo Anti-AQP4. No caso da RM de coluna, as alterações ocorrem em 43% dos pacientes da amostra favorecendo o diagnóstico de desmielinização através da confirmação de lesões disseminadas no espaço e, portanto, definindo a doença de base. Isso, em decorrência de que, por exemplo, o acometimento medular na EM é diferente do observado na ADEM e NMO. Nesses casos, o exame histopatológico por biópsia pode não ser necessário evitando possível morbidade residual.

Ainda, em relação ao exame histopatológico, alguns autores (RUSIN et al, 1995; ANDERSON et al, 2005; XIA et al, 2009) propõe realizar análise intraoperatória por congelação na tentativa de evitar ressecções extensas de tecido. Nesses casos, a ocorrência de erros diagnósticos foi significativa quando comparada à análise pós-operatória da lesão. Alguns exemplos são dados em que o exame de fragmentos congelados de tecido foram compatíveis com gliose, gliomas de baixa malignidade e até astrocitomas. No entanto, o

exame da peça cirúrgica ressecada revelou infiltrado macrofágico favorecendo o diagnóstico de DD. Em 100% dos exames histopatológicos de tecido cirúrgico ressecado foi dado o diagnóstico correto de DD. Entretanto, em apenas 32% dos casos o exame histopatológico foi capaz de definir a etiologia de base da LTD, ou seja: EM em 55% dos casos, doença de Schilder em 34% e ADEM em 11%.

Outros métodos de investigação têm sido pouco utilizados nas LTDs. Por exemplo, o estudo de potenciais eletrofisiológicos pode ser muito útil na caracterização de processos desmielinizantes. Em alguns casos, o potencial evocado visual mostrou-se alterado quando a RM ainda não havia evidenciado comprometimento dos nervos ópticos, frequente nos processos desmielinizantes. O potencial evocado somatossensitivo foi particularmente útil quando associado ao visual, favorecendo a hipótese de ADEM (SINGH et al, 2010), uma vez que mostrou disfunção neurológica aguda acompanhada de potenciais evocados multimodais alterados, indicando envolvimento de diversos sítios do neuroeixo.

Finalmente, outros exames mais elaborados foram raramente solicitados incluindo pesquisa da proteína básica de mielina, dosagem de citocinas inflamatórias e perfil linfocitário. A proteína básica de mielina foi realizada em 3 dos 60 casos e a dosagem de citocinas e perfil linfocitário em apenas 1. Houve, no entanto por parte dos autores, foco no acompanhamento a médio/longo prazo e na avaliação da resposta ao tratamento imunomodulador. Aqui, é importante ressaltar a tendência muito recente da literatura de procurar cada vez mais utilizar essas ferramentas celulares e moleculares com a finalidade de atender melhor os pacientes portadores de DDs em geral. Os achados

fornechos nas avaliações acima propostas podem ajudar na definição diagnóstica, mais particularmente orientar o tratamento, por exemplo, mudando estrategicamente a conduta terapêutica dos pacientes antes mesmo de esperar mudanças no exame físico ou no padrão de imagens da RM, ao contrário do que é hoje convencionalmente proposto (BRILOT et al, 2009; DiPAULI et al, 2011).

O tratamento das LTDs realizado por pulsoterapia com metilprednisolona foi o mais indicado na fase aguda da doença. No entanto, não foi único, e de acordo com a refratariedade ou gravidade do caso, associado a imunoterapia com imunoglobulina, pulsos de ciclofosfamida e sessões de plasmaférese. Em apenas 17% dos casos analisados na RSL a lesão foi ressecada.

Em resumo, conclui-se que dos 60 casos descritos como LTDs em crianças e adolescentes publicados nos últimos 20 anos através de RSL, 36% foram diagnosticados como EM, 17% ADEM, 13% doença de Schilder, 7% NMO, e apenas 27% como LTD sem classificação específica.

9 – Conclusão

O primeiro objetivo da RSL foi: **“Avaliar como os autores chegam à conclusão de que a lesão tumefativa é de caráter desmielinizante”**. Através da análise dos casos, pode-se concluir que os dados mais relevantes com este propósito foram:

- Os exames de imagem por RM de crânio;
- A história clínica incluindo eventos prévios e tempo de evolução da doença;

Em relação ao segundo objetivo: **“analisar como os autores investigam a doença de base após definido o diagnóstico de lesão desmielinizante”**, os pontos relevantes são os seguintes:

- Na história: avaliar detalhadamente o curso evolutivo e os sintomas apresentados;
- Na neuroimagem: analisar cuidadosamente a localização e distribuição das lesões em todo neuroeixo, e não apenas no segmento cefálico;

*Como os 2 itens acima mencionados, e convencionais, ainda não são suficientes para o manejo adequado dos casos de LTDs, sugerimos dois outros:

- Avaliar o protocolo recém-publicado e brevemente exposto acima na “discussão” e, preliminarmente, utilizá-lo no manejo de casos futuros;
- Desenvolver protocolos adicionais considerando a necessidade de abordagens celulares e moleculares, incluindo os seguintes: pesquisa da proteína básica de mielina, dosagem de citocinas inflamatórias e descrição do perfil ou painel linfocitário.

10 – Considerações Finais:

As etapas listadas abaixo constituem apenas roteiro na avaliação de pacientes pediátricos portadores de LTDs. São elas:

- Registrar detalhadamente a história clínica e evolutiva do paciente;
- Realizar RM de todo neuroeixo;
- Indicar estudo do líquido céfalo-raquidiano antes de iniciar terapêutica específica, resguardadas as contraindicações à punção lombar;
- Ampliar o diagnóstico diferencial utilizando provas de função reumática;
- Pesquisar o anticorpo antiaquaporina 4 nos casos de mielite extensa e neurite óptica;
- Utilizar potenciais eletrofisiológicos para caracterizar lesões em múltiplos sítios do SNC;
- Manter seguimento ambulatorial nos casos de lesão tumefativa caracterizada como desmielinizante, sem etiologia definida;
- Construir protocolos inserindo conceitos celulares e moleculares no estudo das DDs em geral.

No entanto, como mencionado no final da “justificativa” do trabalho, é fundamental a criação de protocolo ou fluxograma mais bem definido na abordagem das LTDs da infância e adolescência. Nesse caso, os avanços recentes da literatura devem ser considerados, mas, particularmente, estabelecido plano de ação enfocando aspectos celulares e moleculares na avaliação dos pacientes portadores de LTDs. Com este objetivo, no último ano foi criado o “Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do IFF”, dentro da linha de pesquisa em Neuroimunologia, já atendendo vários pacientes incluídos no espectro das doenças desmielinizantes. A partir da coleta de dados desses

pacientes, é intenção do Setor de Neurologia e Laboratório de Neurobiologia e Neurofisiologia Clínica, implementar protocolo específico capaz de levar em conta as necessidades prementes na abordagem das DDs tanto na esfera pediátrica como em Neurologia Geral.

11 - Referências Bibliográficas *¹

Adoni, Lino AM, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(2-B):295-297.

Allison RS, Millard JHD. Prevalence and familial incidence of disseminated sclerosis. *Ulster Med J*. 1954; 23 (supl2): 1-92.

Axtell RC, Raman C, Steinman L. InterferonBeta exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol*. 2011; 32(6): 272-7.

Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, Ursell E, Kennedy J, Bar-Or A et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology*. 2008; 70: 344-52.

Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat. Rev. Neurol*. 2011; 7:109–122.

Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M. et al. Clinical, enviromental and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurology*. 2011; 10: 436-45.

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120: 2059-2069.

Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Annals of Neurology*. 2009 ; 66: 833-42.

Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, Strober JB, Glenn OA, Waubant E. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty. *Neurology*. 2008; 71:1090–1093.

Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Fontaine B, Blanc F, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology*. 2010; 75(12):1084-8.

Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet*, 2008372: 1502–17.

Daumer M, Neuhaus A, Herbert J, Ebers G. Prognosis of the individual course of disease: the elements of time, heterogeneity and precision. *J Neurol Sci*. 2009; 287 Suppl 1:S50-5.

Dagher AP, Smirniotopoulos J. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology*. 1996; 38(6):560–5.

Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute Disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis na multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000; 123: 2407 – 2422.

Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2009; 22:233–240.

Dale RC, Banwell B, Bar-Or A, Brilot F. Autoantibodies against aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein in paediatric CNS demyelination: Recent developments and future directions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2012; 1: 446-122.

Dastgir J, DiMario FJ Jr. Acute Tumefactive Demyelinating Lesions in a Pediatric Patient With Known Diagnosis of Multiple Sclerosis: Review of The Literature and Treatment Proposal. *Journal of Child Neurology*. 2009; 24 (4): 431-437.

DiPauli F, Mader S, Rostasy K, SHanda K, Bajer-Kornek B, Ehling E, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clinical Immunology*. 2011; 138: 247-254.

Donna F. Stroup; Jesse A. Berlin; Sally C. Morton; et al.. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology A Proposal for Reporting (MOOSE). *JAMA*. 2000; 283(15):2041.

Eichel R, Meiner Z, Abramsky O, Gotkine M. Acute Disseminating Encephalomyelitis in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*. 2008;65(2):267-271.

Fallah A, Banglawala S, Ebrahim S, Paulseth JE, Jha NK. Case series: Tumefactive demyelinating lesions: a diagnostic challenge. *Can J Surg*. 2010; 53 (1): 69 – 70.

Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2009; 15: 1153-1163.

Green AJ, Bollen AW, Berger MS, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis and oligodendroglioma. *Mult Scler*. 2001; 7:269-273.

Gutrecht JA, Berger JR, Jones RH Jr, Mancall AC.. Monofocal acute inflammatory Demyelination (MAID): a unique disorder simulating brain neoplasm. *South Med J*. 2002; 95(1):1180–8.

Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 0: 1-7.

Hawkins CP, Wolinsky JS. *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000.

Heyman D, Delhaye M, Fournier D, Mercier P, Rousselet MC, Menei P.. Pseudotumoral demyelination: a diagnosis pitfall (report of three cases). *J Neurooncol*. 2001; 54(1):71–76.

Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. *The Cochrane Collaboration*. 2011. Disponível em www.cochrane-handbook.org.

Ho KL, Wolfe DE. Concurrence of multiple sclerosis and primary intracranial neoplasm. *Cancer*. 1981; 47:2913-19.

Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol*. 1993; 33(1):18–27.

Khan OA, Bauserman SC, Rothman MI, Aldrich EF, Panitch HS. Concurrence of multiple sclerosis and brain tumor: clinical considerations. *Neurology*. 1997; 48:1330-33.

Kornek B, Schmitl B, Vass K, Zehetmayer S, Pritsch M, Penzien J et al. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012; 18(12) 1768-1774.

Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007; 68(Suppl 2):S7–S12.

Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. 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*. 2013; 0(0) 1–7.

Kumar K, Toth C, Jay V. Focal plaque of demyelination mimicking cerebral tumor in a pediatric patient. *Pediatr Neurol*. 1998; 29: 60-3.

Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Childhood: Epidemiologic, clinical and laboratory features. *Ped Infect Dis J*. 2004; 23: 756-764.

Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum antibody marker of neuromyelitis óptica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106-2112.

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*. 1996; 46 (4): 907–11.

Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131: 1759–75.

Lynch MA, Mills KH. Immunology meets neuroscience – Opportunities for immune intervention in neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun*. 2012; 26(1):1-10.

Malmgren RM, Detels R, Verity MA. Co-occurrence of multiple sclerosis and glioma: case report and neuropathologic and epidemiologic review. *Clin Neuropathol*. 1984; 3:1-9.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: guidelines from The International Panel on the diagnosis of MS. *Annals of Neurology*. 2001; 50: 121-127.

McAdam LC, Blaser SI, Banwell BL. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2002; 26: 18-25.

McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008; 70: 344-352.

Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: Prognosis factors for relapse. *Eur J Paediatr*. 2004; 144: 246-252.

Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: Prognostic Factors for multiple sclerosis and disability. *J Paediatr*. 2004; 144: 246-252.

Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: Prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007. 11(2):90-95.

Miller DH, Leary SM. Primary progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 903-912.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*; 2009; 6(7):e1000097.

Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 429-435.

Pohl D, Rostaky K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63: 1966-1967.

Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: Results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr*. 2007;166: 405 – 412.

Pohl D. Epidemiology, immunopathogenesis and management of pediatric central nervous system inflammatory demyelinating conditions. *Current Opinion in Neurology*. 2008; 21:366–372.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*; 2011; 69:292–302.

Poser CM, Paty DK, Sheinberg I, McDonald I, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: *Guidelines for Research Protocols*. 1983; 13 : 227-231.

Poser S, Lürer W, Bruhn H, Frahm J, Brück Y, Felgenhauer K. Acute demyelinating disease. Classification and non-invasive diagnosis. *Acta Neurol Scand*. 1992; 86: 579 – 585.

Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2603-13.

Rieth KG, Di Chiro G, Cromwell LD, McKeever PE, Kornblith PL, Kufta CV, et al. Primary demyelinating disease simulating glioma of the corpus callosum: report of three cases. *J Neurosurg*. 1981; 55 (4): 620-24.

Rowland, L.P. Merrit - Tratado de Neurologia. Editora Guanabara Koogan, 2007. p887.

Ruggieri M, Polizzi A, Pavoni L, Grimaldi LM. Multiple Sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology*. 1999; 53: 478-484.

Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long term disability. *Brain*. 2010; 133 (Pt7): 1914-1929.

Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S , et al. McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012; 7: 211-223.

Sedani S, Lim MJ, Hemingway C et al. Paediatric Multiple Sclerosis: Examining utility of the McDonald 2010 criteria. *Mult Scler*. 2012; 18: 679-682.

Singh S, Alexander M, Sase N, Korah IP. Solitary hemispheric demyelination in acute disseminated encephalomyelitis: Clinicoradiological correlation. *Australasian Radiology*. 47: 29–36, 2003.

Spaar FW, Wikström J. Multiple sclerosis and malignant neoplasm in the central nervous system: A clinical anatomical report of three cases. *J Neurol*. 1978; 218:23-33

Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002; 59: 1224 – 1231.

Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007; 68(Suppl2):S23–S36.

VanLandingham M, Hanigan W, Vedanarayanan V, Fratkin J. An uncommon illness with a rare presentation: Neurosurgical management of ADEM with tumefactive demyelination in children. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26:655-61.

Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci*. 2007; 252:57-61.

Werneck LC, Scola RH, Arruda WO, Torres LF. Glioma and Multiple Sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*; 2002; 60(2-B):469-474.

Wingerchuck DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis óptica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53: 1107-14.

Wingerchuck DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BR. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485-1489.

Yapici Z, Eraksoy M. Bilateral demyelinating tumefactive lesions in three children with hemiparesis. *J Child Neurol*. 2002; 17: 655-60.

Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Seminar Neurol*. 2008; 28 (1): 84-94.

¹ As normas para elaboração das referências seguem as adotadas pelos programas de pós-graduação do Instituto Fernandes Figueira.

12 – Apêndice:

APÊNDICE 1:

Ficha de avaliação do estudo:

Referência do estudo:		
Questões	SIM	NÃO
1 – O artigo está completo?		
2 - O estudo está de acordo com o tema investigado?		
3 – É um estudo descritivo?		
4 – Dentre seus integrantes existem crianças/adolescentes entre 0 e 18 anos?		
5 – É confirmada por imagem a lesão tumefativa única de SNC?		
6 – Há confirmação da natureza desmielinizante da lesão?		
7 – O estudo foi publicado dentro do período de tempo estipulado?		
8 – O idioma da publicação é aceito?		
Conclusão Final: () Incluído () Excluído*		
* Motivos da Exclusão:		

Quadro 7: Ficha de avaliação dos Estudos

APÊNDICE 2:

Fontes de Busca:	Número de Artigos encontrados	Artigos duplicados	Artigos Excluídos	Total Final
MEDLINE / PUB MED:	19	-	6	13
EMBASE:	22	9	5	8
Cochrane:	0	-	-	0
SciELO*:	0	-	-	0
SIGLE:	0	-	-	0
SCOPUS:	28	28	-	0
LILACS:	2	-	1	1
Banco de Teses:	0	-	-	0
Lista de Referência dos Estudos Originais:	7	-	1	6
Busca Manual na Internet:	15	-	9	6
Relatos de casos em Congresso / Anais de Congressos:	1	-		1
	94	37	22	TOTAL = 35

Quadro 8: Descrição do número de artigos encontrados, duplicados, excluídos e selecionados para a Revisão Sistemática da Literatura nas bases de dados e demais fontes de busca.

*** Casos excluídos dentre os artigos incluídos na Revisão Sistemática da Literatura:**

- VanLandingham M, 2010: descreve 3 casos de ADEM com LTD, porém, o 3 caso tem imagem de múltiplos pequenos focos desmielinizantes em córtex, cerebelo e ponte, não sendo caracterizado como LTD.
- Zagzag D, 1993: descreve 2 casos – 1 com múltiplas lesões, excluído da análise.
- Adamek D, 2010: descreve 2 casos, sendo 1 de lesão inflamatória não-desmielinizante (encefalite de Rasmussen)
- Haningan W, 2009: 3 casos. 1 excluído: múltiplas pequenas lesões, não caracterizando LTD.
- Kepes JJ, 1993: descreve 5 casos de crianças: excluídos 3 casos com lesões multicísticas/ múltiplas

APÊNDICE 3: Sumário dos casos analisados na tabela geral de extração de dados

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
Puri V, 2005	1	F, 13a	Cefaléia, convulsões, hemiparesia e hemianopsia D 1 episódio de LDT com mesmos sintomas contralaterais.	Sim. Posterior : lesão tumefativa desmielinizante	2ª LTD: TC lesão subst. branca subcortical parietoccipital D + transcaloso. RM edema com efeito de massa, realce Gd incompleta. Espectroscopia aumento colina, redução NAA, inversão pico lactato	1º surto: tumor SNC; 2º: lesão desmielinizante	*1º surto: atrócitos reativos, infiltrado perivascular linfocitário, focos de desmielinização. Axônios preservados. Sem tumor.	LCR normal, BOC -, RM coluna normal, BERA normal, PEV normal	1 episódio: #Exérese da lesão, seguida por pulsoterapia 2 episódio: Pulsoterapia seguido de prednisona oral 14 dias persistindo com hemianopsia	Esclerose Múltipla
Obara S, 2003	1	M, 6a	Alterações comportamento, sonolência, hemiplegia fascio-braquiocrural E, febre, sialorréia	Não	RM : Lesões múltiplas pequenas, efeito de massa, realce Gd anular LTD parietotemporal D, coroa radiada Espectroscopia Aumento colina/creatina, redução NAA	Tumor	Astroglíose com infiltrado linfocitário T CD8, desmielinização. Axônios preservados. Sem células neoplásicas (schilder)	Ácidos graxos de cadeia muito longa normal, LCR normal, BOC -, Sorologias negativas.	Pulsoterapia seguido de prednisona oral 5 meses com melhora total	Schilder
Hinnell CJ, 2011	1	M, 6a	Cefaléia, irritabilidade, paresia fascio-braquiocrural E	não	TC lesão hipodensa frontoparietal D com edema, RM lesão grande frontal D, edema e captação Gd, pequena lesão occipital D;	Tumor X lesão desmielinizante	Infiltrado inflamatório, preservação axonal, linfócitos autorreativos, desmielinização, ausência de células neoplásicas	LCR normal Pesquisa para bactérias, fungos e vírus negativa, RM coluna normal	Pulsoterapia com melhora	Lesão Tumefativa Desmielinizante
Morin, MP, 2011	3	F, 5a	Ataxia de marcha, nistagmo	não	RM lesão no hemisfério cerebelar E com efeito de massa	Lesão desmielinizante	-	LCR com pleocitose e BOC +, PCR p/ HSV1 -	Melhora clínica total	Schilder

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
		F, 9a	Cefaléia, vômitos, ataxia, bradicardia e papildema	não	RM lesão hemisfério cerebelar E com efeito de massa e compressão sobre IV ventrículo	Lesão desmielinizante	-	LCR com pleocitose e sorologias negativas	Pulsoterapia seguido de prednisona oral 14 dias. Melhora total	Schilder
		M, 8a	Cefaléia, vômitos, hemiplegia e hemianestesia à D	não	RM lesão em região parietal E, poupando córtex, com edema, efeito de massa sobre ventrículo lateral, captação anelar Gd.	Lesão desmielinizante	-	LCR com pleocitose, BOC -, sorologias negativas	Pulsoterapia seguido de prednisona oral 14 dias. Mantém hemiparesia, hemianestesia e apraxia à D	Schilder
Saini J, 2011	2	M, 10a	Cefaléia, paresia (1 vez) Alteração sensório, afasia, incontinência	sim	RM lesão subcortical frontoparietal E e pequena parietal D, edema, efeito de massa, captação incompleta Gd	?	LTD: agregados macrofágicos; macrófagos fagocitando mielina, gliose, fibras desmielinizadas.	BOC – PEV alterado	Pulsoterapia com boa resposta	Lesão Tumefativa Desmielinizante
		M, 17a	Hemiparesia	não	RM Lesão subcortical frontoparietal D, edema e efeito de massa, captação incompleta Gd	?	-	BOC -	Pulsoterapia com boa resposta	Lesão Tumefativa Desmielinizante
Malhotra HS, 2009	6	M, 15a	Hemiparesia crônica E, cefaléia, vômitos	Sim. Prévia: Lesão cerebelar e frontoparietal E	RM frontoparietal D, edema e efeito de massa	?	-	PEV N BOC -	Pulsoterapia com boa resposta	Escleros e Múltipla
		F, 4a	Irritabilidade, hemiparesia E	Não	RM Parietooccipital D, com edema	?	-	PEV N BOC -	Pulsoterapia com boa resposta	ADEM
		F, 17a	Convulsão focal E, hemiparesia E	Sim Prévia: neurite óptica	RM Parietal E com edema e efeito de massa	?	-	PEV N BOC -	Pulsoterapia com boa resposta	Lesão Tumefativa Desmielinizante
		F, 16a	Hemiparesia crônica progressiva	Sim Prévia 3 episódios : Mielite transversa D6-10; paresia braquial; paresia crural	RM parietooccipital E, edema e efeito de massa	?	-	PEV N BOC -	Pulsoterapia com boa resposta	Escleros e Múltipla

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surto prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
		M, 13a	Hemiparesia subaguda	Sim Prévia: neurite óptica bilateral Posterior: mielite necrotizante C2-D4 com sequelas	RM Frontoparietal D, edema e efeito de massa	?	-	PEV alterado, BOC -, Índice IgG aumentado, PBM aumentado	Pulsoterapia com boa resposta Mielite sem boa resposta: seqüelas graves.	NMO
		M, 8a	Convulsão focal e hemiparesia	Sim Prévia: 2 episódios: Mielite transversa D8-D12, neurite óptica	RM frontoparietal D, edema e efeito de massa	?	-	PEV alterado, BOC- PBM aumentado	Pulsoterapia com boa resposta	Esclerose e Múltipla
Basel S, 2011	3	F, 17a	Hemiparesia D, afasia	?	RM lesão frontoparietal esquerda substância branca profunda	?	-	LCR normal, BOC +	Pulsoterapia > mantém seqüela EDSS 4,5	Esclerose e Múltipla
		F, 12a	Convulsão (parcial simples) à E	Não	RM: Lesão Tumefativa Desmielinizante	?	Desmielinização, proliferação oligodendroglíocitos	LCR normal BOC -	Pulsoterapia com melhora. Mantém epilepsia	Lesão Tumefativa Desmielinizante
		F, 16a	Hemiparesia D, afasia, agitação psicomotora	Não	RM: Lesão Tumefativa Desmielinizante	?	Desmielinização, proliferação oligodendroglíocitos. Edema. Mielina fagocitada, típicos de EM	LCR 44 células. BOC +	Pulsoterapia 2 dias, seguido por 7 ciclos de plasmaférese com rápida deterioração e coma - Ventilação mecânica. EDSS 9,5!	Esclerose e Múltipla
Van Toorn R, 2010	2	M, 3a	1º: 1 mês com vômitos matinais, disfagia, sonolência. 2º: febre, cefaléia, sonolência, rigidez de nuca 3º neurite óptica + cefaléia	Sim. 2 episódios posteriores	1ª RM: Hipointensidade difusa de substância branca com efeito de massa e realce por contraste periférico	LTD	-	LCR 24 linfócitos, 11 PMN	Pulsoterapia nos 3 episódios com titulação oral. Melhora completa.	Schilder

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
		M, 5a	1º: Hemiparesia D, confusão mental 2º: cefaléia, hemiparesia D 3º afasia, ataxia, cegueira cortical	Sim. 2 episódios posteriores.	1ª RM: LTD substância branca profunda e subcortical parietotemporal E 2ª TC nova LTD frontoparietal D 3ª RM: 2 LTD frontal D e parietal posterior D	LTD	-	LCR normal	Pulsoterapia seguida de titulação oral com melhora – após 3º episódio: déficit cognitivo leve	Esclerose Múltipla
VanLandingham M, 2010**	2	M, 6a	Hemiparesia E, cefaléia, náuseas, vômitos, letargia, diplopia, nistagmo, ataxia, paralisia VI e VII NC	Não	RM: Lesão captante Gd, efeito de massa em ponte	LTD X tumor	-	LCR aumento celularidade. BOC -	Pulsoterapia com melhora.	ADEM
		F, 9a	Coma, náuseas, vômitos, hemiparesia D	Não	TC e RM: lesão temporoparieto-occipital + tálamo D com efeito de massa	LTD X tumor	Astrócitos reativos, desmielinização com linfócitos T perivasculares	BOC -	Pulsoterapia com melhora.	ADEM
Xia L, 2009	2	M, 9a	Cefaléia e vômito por 1 semana, paresia crural esquerda	Não	RM: massa frontotemporal D bem definida, edema, capta Gd	LTD X tumor	Congelamento intraoperatório: astrocitoma? Pós operatório: infiltrado macrofágico	-	Pulsoterapia com melhora.	Lesão Tumefativa Desmielinizante
		F, 11a	Cefaléia, vômitos, rebaixamento visual (neurite óptica)	Não	RM: massa frontoparietal E, captação de contraste inclusive frontal, cerebelar	LTD X tumor	Congelamento intraoperatório: gliose? Pós operatório: infiltrado macrofágico	-	Pulsoterapia com melhora.	Lesão Tumefativa Desmielinizante

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
McAdam, 2002	4	F, 11a	Hemiparesia fasciobraquiocrural E	Sim 1º surto: Cefaléia, turvação visual (neurite óptica) + lesão pequena subst branca em braço anterior cápsula interna D.	TC: lesão extensa parietal com edema e desvio de linha média RM: lesão fronto parietal, Gd+,	LTD	-	LCR 20 leucócitos, PTN 21	Pulsoterapia (1º recuperação visual, 2º - LTD = mantém paresia face e ombro)	Esclerose Múltipla
		F, 8a	Hemiparesia E e crises convulsivas (5º surto)	Sim: 1º surto: cefaléia, neurite óptica (ADEM?) 2º surto: ataxia, tremor, náusea, lesões subst branca difusas frontais, parietais e temporais (EM?) 3º surto: neurite óptica E 4º surto: neurite óptica D 5º surto LTD	RM 5º surto: lesão extensa, tumefativa em substância branca periventricular D, edema, Gd+. Lesões antigas em substância branca (múltiplos focos)	LTD em paciente com EM	-	LCR 33 leuco, PTN 31	Melhora com pulsoterapia (todos os surtos) #Após 3º surto, iniciado Interferon-B, o qual foi interrompido por desejo do paciente	Esclerose Múltipla
		M, 5a	Espasticidade MMII + retenção urinária + paresia MSD + Hemianopsia D	Sim 6 surtos posteriores 2º hemiparesia + convulsão. Lesão 4 cm (LTD) frontoparietal 3º: LTD parietal E com cefaléia, vômitos e convulsões Demais surtos com múltiplas lesões disseminadas	RM lesão parietooccipital captante Gd + Lesão intramedular em Cd com edema, grande, além de outras pequenas e múltiplas lesões	Tumor X ADEM X neurocisticercose	Desmielinização. Excluído tumor	1 imunoblota para neurocisticercose + - reperição imunoensaio negativo (e lesões não típicas)	Melhora com pulsoterapia – após 7 surtos: déficit visual residual, paresia, fadiga #Iniciado Interferon-B, trocado por acetato de Glatiramer e, após, por ciclofosfamida + metilprednisolona com melhora	Esclerose Múltipla

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
		F, 14a	Cefaléia, turvação visual, crises convulsivas	Não comprovados: Relatos anteriores de cefaléia + turvação visual + perda da consciência, sem procurar atendimento médico; Sem episódios posteriores	TC: lesão em lobo frontal captante de contraste	Tumor	(Remoção da lesão) = processo desmielinizante com perda de mielina, infiltrado inflamatório perivascular e gliose.	-	# Remoção cirúrgica da lesão	Lesão Tumefativa Desmielinizante
Anderson RCE, 2005	1	F, 12a	Paresia crural D	Não.	RM: lesão 3 cm frontal, subcortical E, Gd +	Tumor	Congelamento intraoperatório: glioma de baixo grau ou astrocitose reativa. Histopatol: córtex normal, acúmulo de linfócitos T e macrófagos perivascular, perda de mielina com preservação axonal. Sem malignidade (Schilder)	-	Melhora rápida com pulsoterapia (iniciada para redizer edema Peritumoral) # Remoção cirúrgica da lesão – sequela: paresia residual + crises convulsivas	Schilder
Hanigan W, 2009**	3	?, 10a	Ataxia e diplopia	Não	RM: Lesão volumosa em ponte	Tumor X LTD	-	LCR normal	Pulsoterapia com melhora	ADEM
		?, 10a	Coma com hipertensão intracraniana	Não	RM: Lesão em lobo temporal, extensa, com edema	Tumor X LTD	Sugestiva de ADEM	LCR normal	Pulsoterapia com melhora	ADEM
Adamek D, 2010	1	F, 18a	Hemiplegia	Não	RM: lesão tumefativa justaventricular	Tumor X LTD	Sugestiva de desmielinização	-	-	Lesão Tumefativa Desmielinizante
Wattamwar PR, 2010	3	F, 8a	Hemiparesia D, ataxia	Não	RM: lesão 2,5 cm coroa radiada E	?	-	PEV normal BOC -	Pulsoterapia com melhora completa	Lesão Tumefativa Desmielinizante

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
		M, 17a	Hemiparesia E	Não	RM: lesão 5,8 cm frontotemporal D	?	-	PEV normal BOC -	Pulsoterapia com leve paresia facial	Lesão Tumefativa Desmielinizante
		M, 10a	Hemiparesia D, síndrome hemissensorial D	Sim Surto posterior.	RM lesão 2,5 cm frontoparietal E	?	-	PEV normal BOC -	Pulsoterapia Plasmaférese em novo surto com melhora	Lesão Tumefativa Desmielinizante
Kishi T, 2011	2	F, 11a	Hemiplegia E, hipertensão intracraniana	Não	RM lesão 4,4cm frontal D Gd+	Tumor X LTD	-	-	Pulsoterapia + plasmaférese	Esclerose Múltipla
		F, 11a	Hemiplegia e hemianopsia E, afasia	Sim Surto posterior de EMT	RM lesão 5,7cm tálamo e occipital D Gd+	Tumor X LTD	-	-	Pulsoterapia + plasmaférese	Esclerose Múltipla
Pandey S, 2010	1	F, 14a	Neurite óptica	Sim Anterior: neurite óptica D com múltiplas lesões subst branca	RM lesão extensa com efeito de massa. Gd+ Múltiplas lesões antigas em subst branca	Esclerose Múltipla	-	RM coluna normal	Pulsoterapia com melhora	Esclerose Múltipla
DosSantos, 2012	1	F, 9a	Paresia crural com piramidalismo	Sim Anterior: mielite transversa extensa Posterior: mielite extensa com, necrose	RM: Lesão extensa frontoparietal D com edema, Gd +	Tumor X LTD	-	PESS alterado PEV normal LCR aumento PTN, BOC - anti AQP4 - Perfil linfocitário pré e pós imunomodulador mudança perfil Th1 para Th2	Pulsoterapia com melhora completa #Imunomodulação após 3º surto com acetato de glatiramer	Espectro Neuromielite Óptica (NMO)
Rusin JA, 1995	1	F, 11a	Cefaléia, náusea, vômito, ataxia, apraxia, nistagmo	Sim Prévio: Aos 4 anos, ataxia, tremor, quedas, c/ TC normal (encefalite viral X 1º surto)	RM: lesão hemisférico e pedúnculo cerebelar D até hemiponte D com efeito de massa, edema, Gd+ Lesões antigas, pequenas cerebelo a E e periventriculares ovóides	Tumor maligno	Bx por congelamento: indistinguível de glioma de baixo grau Histopat: Desmielinização subst branca, infiltrado macrofágico perivascular	-	#Ressecção subtotal da massa	Esclerose Múltipla

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
							consistente com EM			
Scully RE, 1998	1	F, 15a	Hemiparesia D com hiperreflexia e Babinski, distúrbio, retenção urinária, neurite óptica D	Sim. Posteriores: Diplegia espástica com labilidade emocional. Após 2º surto com desmame de corticóide, piora clínica	TC: massa 5 cm captante contraste em corpo caloso, se estendendo a centro semioval bilateral, com edema. RM: idêntico a TC	Glioma de alto grau X Linfoma	Linfócitos perivenulares, macrófagos contendo debris de mielina, astrócitos multinucleados, células de Creutzfeldt (mitose de células da glia) – muito encontradas na EM.	-	Pulsoterapia com melhora. Após 2º surto, piora na retirada da corticoterapia: ciclos de ciclofosfamida. Mantém instabilidade emocional, fadiga e déficit visuoespacial.	Esclerose Múltipla
Giang DW, 1992	1	F, 17a	Cefaléia frontal E, sudorese, calafrios, hiporexia, vômitos, rigidez de nuca, turvação visual com hemianopsia – fundoscopia normal. Hiperreflexia E *dentes mal conservados	Não.	TC: massa 2X4 cm parietooccipital D captante contraste com edema. RM: lesão parietooccipital envolve corpo caloso, pequenas lesões em lobo frontal bilateral e occipital E	Abscesso (foco dentário?)	Exame post-mortem: Múltiplas áreas de desmielinização com preservação axonal (compatível com EM)	Hemoculturas e anti HIV negativos	Dexametasona + ampicilina + cloranfenicol (P/ abscesso) Após 17 dias sem melhora na imagem: drenagem de possível abscesso occipital com hemorragia cerebral, hérnia uncal = craniotomia decompressiva. Morte.	Esclerose Múltipla
Peterson K, 1993	1	F, 11a	Cefaléia, hemiparesia D 2º Hemiparesia E	Sim. Após 1ª radioterapia, hemiparesia E com nova lesão frontal D. Após 2ª radioterapia: sinais cerebelares	TC/RM: lesão 6 cm frontal E captante contraste	Astrocitoma	Realizada antes da radioterapia. Revisão após 3º surto: doença desmielinizante.		#Radioterapia após 2 primeiros surtos. Declínio cognitivo progressivo com espasticidade e dismetria.	Lesão Tumefativa Desmielinizante
Carvalho NMT, 2012	1	M, 11a	Hipoestesia MSE, cefaléia, náuseas, parestesia	Sim. 2 Posteriores: tetraplegia	TC/RM: lesão extensa limites mal definidos	Neoplasia primária SNC	Ressecção da lesão: doença inflamatória	Anti AQP4 negativo	#Ressecção total da lesão Mielite:	Neuromielite Óptica

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
			MIE	a com anestesia, retenção urinária (mielite extensa cervico dorsal com edema) Déficit visual unilateral (neurote óptica)	substância branca profunda parietal D com edema			RM coluna surto de mielite extensa	pulsoterapia seguida por plasmaférese	
Brunot E, 1999	1	M, 6a	Hemiparesia D, disartria 2º episódio LTD: hemiplegia E com cefaléia	Sim. Posterior : Hemiplegia E com cefaléia, nova LTD	TC/RM : massa frontal E aspecto cístico 2º: lesão com efeito de massa frontoparietal D.	Tumor X Abscesso	Perda de mielina e axonal. Macrófagos e processo inflamatório perivascular consistente com leucoencefalopatia desmielinizante	LCR após cirurgia: celularidade normal, PRN 401, glicose 65 PBM= 5 (normal <1) BERA Normal	#Aspiração da lesão Prednisona oral com melhora clínica.	Esclerose Múltipla
Singh S, 2003	5	F, 13a	Cefaléia, diplopia, parestesia dimídio D	Não	RM : LTD córtex, tálamo e cápsula interna com realce periférico Gd	Encefalite		LCR celularidade aumentada Polirradioculopatia PESS disfunção cortical	Pulsoterapia + IgIV ou plasmaférese com resposta dramática	ADEM
		M, 18a	Pós calazar. Hemiplegia E	Não	RM : LTD subcortical, substância branca profunda e centro semioval	Tumor		LCR normal PESS disfunção cortical		ADEM
		F, 5a	Hemiparesia E com fraqueza bulbar	Não	RM : LTD cortico-subcortical, substância branca profunda e periventricular, efeito de massa	Desmielinização		LCR: PTN normal, IgG aumentada Neuropatia periférica PESS disfunção coluna cervical e dorsal		ADEM

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
		F, 16a	Pós infecção viral: amaurose E progredindo p/ bilateral	Não	RM: LTD substância branca profunda e periventricular	Desmielinização		LCR: IgG aumentada, PTN aumentada PEV alterado PESS disfunção cortical		ADEM
		M, 18a	Pós infecção: alteração de sensório, confusão mental, hemiplegia E com papiledema	Não	RM: LTD córtex, substância branca profunda e periventricular	Encefalite		LCR: celularidade aumentada, PTN aumentada PEV alterado BERA alterado PESS disfunção cortical		ADEM
Al-Bunyan MA, 2000	1	M, 16a	Cefaléia, hemiparesia E, agitação, alteração comportamental, confusão, labilidade emocional	Sim. Posterior : alteração cognitiva, afasia, hemiparesia E	TC lesão extensa frontoparietal RM: lesão realçada pelo Gd, além de pequenas lesões antigas periventriculares E	Tumor	Lesão benigna, desmielinizante	EEG e potenciais evocados normais LCR 0 células, Glicose normal, PTN normal, BOC -	Pulsoterapia com melhora	Esclerose Múltipla
Lacour A, 1998	1	F, 17a	Parestesia e torpor dimídio E, hemissíndrome sensitivomotora, hemiparesia	Sim. Posterior : novos surtos clínicos	TC/RM: lesão extensa parietooccipital D	LTD	-	LCR normal PEV alterado PESS alterado BERA normal	Não relatado	Esclerose Múltipla
Lotze TE, 2008	1	F, 15a	Cefaléia, desorientação, paresia MSD e face 2ª LTD: cefaléia, afasia de expressão 3ª LTD: afasia	Sim *4 surtos prévios à LTD (3 surtos com LTDs); Mais de 10 surtos ao total: Alterações visuais, afasia, paraparesia (mielite transversa extensa),	RM: 1ª: lesão extensa temporoparietal D com realce Gd 2ª: lesão extensa temporal E 3ª: LTD temporal E	Esclerose Múltipla	-	antiAQ P4 + LCR 0 células, PTN 57, índice de IgG/BOC – Provas reumatológicas negativas	Pulsoterapia com melhora Iniciado Interferon com piora dos surtos: após hipótese NMO micofenolato mofetil, pulsos mensais de IgIV+ metilprednisolona	Neuromielite Óptica

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surtos prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
				encefalopatia						
Fitzgerald MT, 2000	1	M, 6a	1º: Hemiplegia E 2º (LTD): hemiparesia D, ataxia, alteração de propriocepção D	Sim. 2 surtos posteriores: 1 com LTD; 1 com lesão posterior de corpo caloso e em medula cervical (C1 – C2) com edema	TC/RM: massa 3 cm substância branca profunda frontoparietal D, envolvendo o fibras de corpo caloso Gd+, com edema 2ª LTD: lesão 3 cm substância branca parietal E	Tumor	Hiper celularidade, macrófagos perivasculares, astrócitos reativos, Llinfócitos T.	LCR normal BOC – VLCFA (ácidos graxos de cadeia longa) negativos	Pulsoterapia com metilprednisolona e titulação com prednisona oral. Pequena hemiparesia como seqüela.	Schilder
Dastrig J, 2009	1	M, 16a	1ª LTD: Hemiplegia E, cefaléia, incontinência urinária (1 vez) 2ª LTD: hemiparesia mão D, diplopia, nistagmo, paresia de mirada e facial, déficit sensitivo.	Sim. Diagnóstico prévio de Esclerose Múltipla (2 surtos) posterior com LTD	1ª LTD: RM lesão de 9x3 cm em substância branca profunda frontoparietal D com efeito de massa sob ventrículo. 2ª LTD: lesão em ponte à D e pedúnculo cerebelar D se estendendo para a E.	Esclerose múltipla	-	Bandas Oligoclonais +, Índice de IgG +.	1ª LTD: 5 dias de Pulsoterapia seguidos por IgIV e plasmaférese sem melhora clínica. Início de Interferon Beta 1ª 2ª LTD: Pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida. # manutenção com este esquema mensal (+ INF-Beta)	Esclerose Múltipla
Riva D, 2008	1	F, 10a	Cefaléia frontal, vômitos em jato e hemiparesia D com hemiparesia.	Não.	TC: massa parietal E hipodensa com edema e efeito de massa. RM: massa cística-necrótica parietal E com extensão a corpo caloso, captação irregular Gd.	Glioma	1ª análise: glioblastoma grau IV; Reanálise: lesão inflamatória com tecido necrótico, numerosos macrófagos perivasculares, infiltrado linfocítico	RM coluna normal, LCR normal, BOC ausentes, sorologia para HSV, CMV, Borrelia, toxoplasma e Rubella negativas, provas de função reumato	# Exérese cirúrgica da lesão com hemiparesia e paresia de VI e VII NC sequelares. Pulsoterapia posterior com metilprednisolona com melhora da marcha.	Lesão Tumefativa Desmielinizante

Autor, ano	Nº de casos	Idade, sexo	Sinais e sintomas	Surto prévios ou posteriores?	Imagem (RM, TC)	Diagnóstico inicial	Histopatologia	Outros exames	Tratamento/ evolução	Diagnóstico final
								lógicas negativas.		
Zagzag D, 1993	1	F, 18a	Hemiparesia D, com parestesia, hemianopsia, alteração da fala, cefaleia, vômitos, papiledema	Não.	TC: lesão occipital D grande, sem efeito de massa, RM: edema, desvio de linha média, captação contraste	Tumor	Infiltrado inflamatório linfocítico, infiltração macrofágica, necrose e edema, compatíveis com doença desmielinizante (E.M.)	-	# Ressecção da lesão seguida por pulsoterapia com melhora clínica	Esclerose Múltipla
Menolascino-Bratta, 1999	1	F, 17a	Vertigem, Vômitos, hipoacusia e hemiparesia D, disartria, disfagia, turvação visual, hemihipostesia D, nistagmo. Rebaixamento de sensório	Sim. Episódios anteriores não reconhecidos (Vertigem, vômitos, hipoacusia, hemiparesia - tratamento sintomático)	TC: edema cerebral difuso RM: LTD bulbar, com compressão de estruturas de fossa posterior. Lesões antigas centros semiovais	Tumor	Áreas de desmielinização com astrocitose reativa e infiltrado macrofágico e linfocitário perivascular Axônios preservados	-	Metilprednisolona + Radioterapia com discreta melhora # Morte por infecção respiratória/ hemorragia digestiva	Esclerose Múltipla
Stachnick JB, 1995	1	F, 11a	*criança com Síndrome de Turner; 3 semanas: cefaléia + náuseas/vômitos, alteração de personalidade. Exame neurológico normal	Não.	RM: lesão 5x6x6 cm em lobo frontal D cruzando linha média, captante contraste.	Tumor	Astrócitos reativos, infiltrado linfocítico e macrofágico perivascular, perda de mielina intercalada com axônios preservados (Schilder)	Hemograma, eletrólitos, VHS normais. VLCFA's normais	Dexametasona por 3 dias com redução da imagem # Ressecção cirúrgica da lesão	Schilder
Kepes JJ, 1993	2	M, 10a	NR	Não	RM: lesão em substância branca profunda frontal, sólida captante Gd homogênea.	?	Doença desmielinizante	-	Pulsoterapia com melhora.	Lesão Tumefativa Desmielinizante
		F, 10a	NR	Não	TC: lesão cística frontoparietal captante de contraste	Tumor / Abscesso	Doença desmielinizante	-	Melhora espontânea gradual.	Lesão Tumefativa Desmielinizante

Tabela 7: Extração de dados demográficos e análise individual dos casos;

APÊNDICE 4: Tabelas de Extração de dados

Sinais e Sintomas dos casos de LTDs na infância

Casos	Sintomas	Síndrome Menígea	Convulsão	Hipertensão Intracraniana	Encefalopatia	Síndrome Piramidal	Síndrome medular	Síndrome cerebelar	Neurite óptica	Síndrome de nervos cranianos
Puri V, 2005			X			X			X	
Obara S, 2003		X			X					X
Hinnell CJ, 2011				X	X	X				
Morin MP, 2011				X				X		
				X		X		X		
Saini J, 2011				X	X	X	X			
						X				
Malhotra HS, 2009				X	X	X				
			X			X				
						X				
			X			X				
Blasel S, 2011			X	X						
			X		X	X				
Van Toorn R, 2010		X		X	X				X	
					X	X		X		
VanLandingham M, 2010				X	X	X		X		X
				X	X	X				
Xia L, 2009				X		X				
						X			X	
McAdam, 2002			X			X				
			X	X		X	X		X	
				X					X	
Anderson RCE, 2005										
Hanigan W, 2009				X	X			X		X
Adamek D, 2010						X				
Wattamwar PR, 2010						X		X		
						X				
						X	X			
Kishi T, 2011				X		X				
						X				
Pandey S, 2010								X		
DosSantos, 2012						X				
Rusin JA, 1995				X				X		
Scully RE, 1998						X			X	
Giang DW, 1992		X		X		X				
Peterson K, 1993				X		X				
Carvalho NMT, 2012				X		X				
Brunot E, 1999				X		X				
Singh S, 2003				X					X	
						X				X

Casos	Sintomas	Síndrome Menígea	Convulsão	Hipertensão Intracraniana	Encefalopatia	Síndrome Piramidal	Síndrome medular	Síndrome cerebelar	Neurite óptica	Síndrome de nervos cranianos
									X	
					X	X			X	
Al-Bunyan MA, 2000				X	X	X				
Lacour A, 1998						X				
Lotze TE, 2008				X	X	X				
Fitzgerald MT, 2000						X		X		
Dastrig J, 2009				X		X		X		X
Riva D, 2008				X		X				
Zagzag D, 1993				X		X				
Menolascino-Bratta, 1999				X	X	X	X	X	X	X
Stachniak JB, 1995				X						
Kepes JJ, 1993										
% de casos										

Tabela 8: Extração de dados dos sinais e sintomas

Exames Laboratoriais realizados

Autor, ano	Diagnóstico final do autor	LCR: celularidade	LCR: Proteínoorraquia	Bandas oligoclonais em LCR	Dosagem de anticorpo anti aquaporina 4 (IgG anti NMO)
Puri V, 2005	EM	Normal	Normal*	Normal	NR
Obara S, 2003	Schilder	Normal	Normal	Normal	NR
Hinnell CJ, 2011	LTD	Normal	Normal	NR	NR
Morin MP, 2011	Schilder	Alterado	Alterado	Alterado	NR
	Schilder	Normal	Normal	NR	NR
	Schilder	Normal	Normal*	Normal	NR
Saini J, 2011	LTD	NR	NR	Normal	NR
	LTD	NR	NR	Normal	NR
Malhotra HS, 2009	EM	NR	NR	Normal	NR
	ADEM	NR	NR	Normal	NR
	LTD	NR	NR	Normal	NR
	EM	NR	NR	Normal	NR
	NMO	NR	NR	Normal	NR
Blasel S, 2011	EM	Normal	NR	Alterado	NR
	LTD	Normal	NR	Normal	NR
	EM	Alterado	NR	Alterado	NR
Van Toorn R, 2010	Schilder	Alterado	Normal	NR	NR
	EM	Normal	Normal	NR	NR
VanLandingham M, 2010	ADEM	Alterado	Normal	Normal	NR
	ADEM	Normal	Normal	Normal	NR
Xia L, 2009	LTD	NR	NR	NR	NR
	LTD	NR	NR	NR	NR
McAdam, 2002	EM	Alterado	Normal	NR	NR
	EM	Alterado	Normal	NR	NR
	EM	NR	NR	NR	NR
	LTD	NR	NR	NR	NR
Anderson RCE, 2005	Schilder	NR	NR	NR	NR
Hanigan W, 2009	ADEM	Normal	Normal	NR	NR
	ADEM	Normal	Normal	NR	NR

Autor, ano	Diagnóstico final do autor	LCR: celularidade	LCR: Proteinorraquia	Bandas oligoclonais em LCR	Dosagem de anticorpo anti aquaporina 4 (IgG anti NMO)
Adamek D, 2010	LTD	NR	NR	NR	NR
Wattamwar PR, 2010	LTD	NR	NR	Normal	NR
	LTD	NR	NR	Normal	NR
	LTD	NR	NR	Normal	NR
Kishi T, 2011	EM	NR	NR	NR	NR
	EM	NR	NR	NR	NR
Pandey S, 2010	EM	NR	NR	NR	NR
DosSantos, 2012	Espectro NMO	Normal	Alterado	Normal	Normal
Rusin JA, 1995	EM	NR	NR	NR	NR
Scully RE, 1998	EM	NR	NR	NR	NR
Giang DW, 1992	EM	NR	NR	NR	NR
Peterson K, 1993	LTD	NR	NR	NR	NR
Carvalho NMT, 2012	NMO	NR	NR	NR	Normal
Brunot E, 1999	EM	Normal	Alterado	NR	NR
Singh S, 2003	ADEM	Alterado	Normal	NR	NR
	ADEM	Normal	Normal	NR	NR
	ADEM	NR	Normal	NR	NR
	ADEM	NR	Alterado	NR	NR
	ADEM	Alterado	Alterado	NR	NR
Al-Bunyan MA, 2000	EM	Normal	Normal	Normal	NR
Lacour A, 1998	EM	Norma	Normal	NR	NR
Lotze TE, 2008	NMO	Normal	Alterado	Normal	Alterado
Fitzgerald MT, 2000	Schilder	Normal	Normal	Normal	NR
Dastrig J, 2009	EM	NR	NR	Alterado	NR
Riva D, 2008	LTD	Normal	Normal	Normal	NR
Zagzag D, 1993	EM	NR	NR	NR	NR
Menolascino-Bratta, 1999	EM	NR	NR	NR	NR
Stachniak JB, 1995	Schilder	NR	NR	NR	NR
Kepes JJ, 1993	LTD	NR	NR	NR	NR
	LTD	NR	NR	NR	NR

Tabela 9: Extração de dados dos exames laboratoriais realizados;

Características por imagem de RM convencional

casos	Localização da lesão	Outras lesões	Efeito de massa	Edema	Captação de contraste					Espectroscopia				
					Homogênea	Anel aberto	Anel fechado	Heterogênea	NR	Aumento colina, redução NAA	Pico glutamato	pico lactato	NR	
	Temporo Parieto-occipital			X		X					X			
	Parieto-temporal	X	X				X			X				
	Fronto-parietal	X		X		X								X
	Cerebelo		X					X						X
	Cerebelo		X				X							X
	Parietal		X	X			X							
	Fronto-parietal	X	X	X		X								X
	Fronto-parietal		X	X		X								X

casos	Localização da lesão	Outras lesões	Efeito de massa	Edema	Captação de contraste					Espectroscopia				
					Homogênea	Anel aberto	Anel fechado	Heterogênea	N R	Aumento colina, redução NAA	Pico glutamato	pico lactato	N R	
	Fronto-parietal		X	X			X				X		X	
	Temporo Parieto-occipital			X			X				X		X	
	Parietal			X			X							
	Parietal		X	X			X						X	
	Fronto-parietal		X	X			X							
	Fronto-parietal		X	X			X							X
	Fronto-parietal								X	X				
	????								X	X				
	????								X					X
	Frontopariet otemporal	X	X	X			X							X
	Frontopariet otemporal	X	X	X			X							X
	Ponte		X					X						X
	Temporopari etccipital		X					X						X
	Fronto-temporal		X	X				X						X
	Fronto-parietal		X	X				X						X
	Parietal		X	X			X							X
	Periventricul ar	X	X	X			X							X
	Temporo Parieto-occipital	X		X			X							X
	TC frontal													X
	Fronto-parietal						X			X				
	Ponte			X					X					X
	Temporal			X				X						X
	Periventricul ar			X					X					X
	Coroa radiada						X							X
	Fronto-temporal		X	X				X						X
	Fronto-parietal		X	X			X							X
	Frontal		X				X					X		
	Tálamo		X				X					X		
	????		X					X						X
	Fronto-parietal			X				X						X
	Cerebelo + ponte	X	X	X			X							X
	Caloso + c. radiada			X			X							X
	Parieto-occipital	X		X	X									X
	Frontal				X									X
	Parietal			X			X							X
	Fronto-parietal		X						X					X
	Cortico-talamico		X				X							X

casos	Localização da lesão	Outras lesões	Efeito de massa	Edema	Captação de contraste					Espectroscopia			
					Homogênea	Anel aberto	Anel fechado	Heterogênea	N R	Aumento colina, redução NAA	Pico glutamato	pico lactato	N R
	Subst branca periventricular								X				X
	Periventricular		X						X				X
	Periventricular								X				X
	Periventricular												X
	Fronto-parietal	X				X							X
	Parieto-occipital												X
	Temporo-parietal						X						X
	Fronto-parietal			X		X							X
	Ponte + cerebelo	X	X						X				X
	Parietal		X	X		X							X
	Occipital			X			X						X
	Bulbar	X		X					X				X
	Frontal		X			X							X
	Frontal			X	X								X
	TC frontoparietal												X

Tabela 10: Extração de características da imagem na RM

Presença de critérios diagnósticos para caracterização da doença de base

Autor, ano	Diagnóstico etiológico	RM de crânio:	RM coluna:	LCR/BOC / índice IgG:	Anti-AQP 4	Perfil linfocitário / citocinas:	Histopatologia:	Melhora clínica com o tratamento:	Recorrência:
Puri V, 2005	EM	Sim	Não	Não	NR	NR	Não	Sim	Sim
Obara S, 2003	Schilder	Sim	NR	Não	NR	NR	Sim	Sim	Não
Hinnell CJ, 2011	LTD	Sim	Não	Não	NR	NR	Não	Sim	Não
Morin MP, 2011	Schilder	Sim	Não	Sim	NR	NR	NR	Não	Não
	Schilder	Sim	Não	Não	NR	NR	NR	Não	Não
	Schilder	Sim	Não	Não	NR	NR	NR	Sim	Não
Saini J, 2011	LTD	Sim	NR	Não	NR	NR	Não	Sim	Sim
	LTD	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	Sim	Não
Malhotra HS, 2009	EM	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	Sim	Sim
	ADEM	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	Sim	Não
	DDII	Sim	Não	Não	NR	NR	NR	Sim	Sim
	EM	Sim	Não	Não	NR	NR	NR	Sim	Sim
	NMO	Sim	Sim	Sim	NR	Sim (PBM)	NR	Sim	Sim
Blasel S, 2011	EM provável	Sim	NR	Sim	NR	NR	Sim	Sim	Não
	LTD	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	Sim	Não
	EM	Sim	NR	Sim	NR	NR	Sim	Não	Não
Van Toorn R, 2010	Schilder	Sim	NR	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
VanLandingham M, 2010	ADEM	Sim	NR	Não	NR	NR	Não	Sim	Não
	ADEM	Sim	NR	Não	NR	NR	Sim	Sim	Não
Xia L, 2009	LTD	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim	Não
	LTD	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim	Não
McAdam, 2002	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
	EM	Sim	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
	LTD	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	-	Não
Anderson RCE, 2005	Schilder	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	-	Não
Hanigan W, 2009	ADEM	Sim	NR	NR	NR	NR	Não	Sim	Não
	ADEM	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim	Não
Adamek D, 2010	LTD	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	NR	Não
Wattamwar PR, 2010	LTD	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	Sim	Não
	LTD	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	Sim	Não
	LTD	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	Sim	Sim
Kishi T, 2011	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	NR	Sim	Não
Pandey S, 2010	EM	Sim	Não	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim
DosSantos, 2012	Espectro NMO	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NR	Sim	Sim
Rusin JA, 1995	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	-	Sim
Scully RE, 1998	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim	Sim
Giang DW, 1992	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	NR	Não
Peterson K, 1993	LTD / EM?	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	-	Sim
Carvalho NMT, 2012	NMO	Sim	Sim	NR	Não	NR	Não	-	Sim
Brunot E, 1999	EM	Sim	NR	NR	NR	Sim (PBM)	Sim	Sim	Sim
Singh S, 2003	ADEM	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	-	Não
	ADEM	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	-	Não

Autor, ano	Diagnóstico etiológico	RM de crânio:	RM coluna:	LCR/BOC / índice IgG:	Anti-AQP 4	Perfil linfocitário / citocinas:	Histopatologia:	Melhora clínica com o tratamento:	Recorrência:
	ADEM	Sim	NR	Sim	NR	NR	NR	–	Não
	ADEM	Sim	NR	Sim	NR	NR	NR	–	Não
	ADEM	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	–	Não
Al-Bunyan MA, 2000	EM	Sim	NR	Não	NR	NR	Sim	Sim	Sim
Lacour A, 1998	EM	Sim	NR	Não	NR	NR	NR	NR	Sim
Lotze TE, 2008	NMO	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NR	Sim	Sim
Fitzgerald MT, 2000	Schilder	Sim	Sim	Não	NR	NR	Sim	Sim	Sim
Dastrig J, 2009	EM	Sim	NR	Sim	NR	NR	NR	Não	Sim
Riva D, 2008	LTD	Sim	Não	Não	NR	NR	Não	–	Não
Zagzag D, 1993	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	–	Não
Menolascino-Bratta, 1999	EM	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	–	Sim
Stachniak JB, 1995	Schilder	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	–	Não
Kepes JJ, 1993	LTD	Sim	NR	NR	NR	NR	Sim	Sim	Não
	LTD	Sim (TC)	NR	NR	NR	NR	Sim	NR	Não
TOTAL (%)									

Tabela 11: Extração de dados dos exames decisivos ao diagnóstico etiológico.

Classificação das LTDs

	Número de casos encontrados na RSL	% de casos encontrados na RSL
ADEM	10	17%
EM	22	36%
NMO / Espectro NMO	4	7%
Doença de Schilder	7	13%
LTD sem classificação	16	27%
TOTAL:	60	100%

Tabela 12: Etiologias das LTDs encontradas na RSL

APÊNDICE 5:

BIBLIOGRAFIA DOS ARTIGOS ANALISADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA:

INCLUÍDOS:

Adamek D, Ró T, Jamroz E, Radwan E, Kitawiec A, Paprocka J et al. Diagnostic dilemmas in biopsy of brain demyelinating and inflammatory changes. *Folia Neuropathologica – Abstracts from XVI Conference of Polish Association of Neuropathologists*. 48 (4), 2010.

Al-Bunyan MA. Tumor-like presentation of multiple sclerosis. *Saudi Med J*. 2000; 21(4):393-5.

Anderson RCE, Connolly, Komotar RJ, Mack WJ, McKhann GM, VamOrman CB, et al. Clinicopathological Review: Tumefactive Demyelination in a 12-year-old girl. *Neurosurgery*. 2005; 56(5):1051-7.

Blasel S, Pfelschifter W, Jansen V, Muller K, Zanella F, Hattingen E. Metabolism and regional cerebral blood volume in autoimmune inflammatory demyelinating lesions mimicking malignant gliomas. *J Neurol*. 2011; 258: 13-122.

Brunot E, Marcus JC. Multiple Sclerosis Presenting as a Single Mass Lesion. *Pediatr Neurol*. 1999; 20: 383-386.

Carvalho NMT, Alvarenga R. Pediatric Neuromyelitis Optica. Abstracts do Congresso da Associação de Neurologia do Rio de Janeiro (ANERJ), 2012.

Dastrig J, DiMario F. Acute Tumefactive Demyelinating Lesions in a Pediatric Patient With Known Diagnosis of Multiple Sclerosis: Review of the Literature and Treatment Proposal. *J Child Neurol* 2009; 24; 431- 437.

DosSantos S, Penna e Costa A, Magalhães E, Calheiros M, Friedreich A, deAzevedo LC, et al. Recurrent myelitis and tumefactive supratentorial lesion in childhood: neuromyelitis óptica (NMO)? *Multiple Sclerosis – Abstracts do LACTRIMS 2012 (Congresso Latino Americano de Esclerose Múltipla)*, Rio de Janeiro, Brasi;18:12 (1860), 2012.

Fitzgerald MG, Coleman LT. Recurrent myelinoclastic diffuse sclerosis: a case report of a child with Schilder's variant of multiple Sclerosis. *Pediatr Radiol*. 2000; 30: 861-865.

Giang DW, Poduri KR, Eskin TA, Ketonen LM, Friedman PA, Wang DD, et al. Multiple Sclerosis masquerading as a mass lesion. *Neuroradiology*. 1992; 34: 150-154.

Hanigan W, Vanlandingham M, Marks J, Vedanarayanan VV. The role of neurosurgeon in the management of pediatric tumefactive demyelination (TD) – Abstracts do 37th Annual Meeting of International Society for Pediatric Neurosurgery. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25: 1345-1380.

Hinnell CJ, Lu JQ, Rajapaske T, Mah JK. Acute Tumefactive Inflammatory Demyelination in a Child. *Pediatric Neurology.* 2011; 44(5):394-5.

Kepes JJ. Large Focal Tumor-like Demyelinating Lesions of the Brain: Intermediate Entity Between Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis? A Study of 31 Patients. *Ann Neurol.* 1993; 33: 18-27.

Kishi T, Murakami T, Sato T, Funatsuka M, Aihara Y, Nagaki S, et al. Two Japanese girls with juvenile-onset tumefactive multiple sclerosis. *European Journal of Pediatric Neurology.* 2011; 15 (Suppl 1): S108.

Lacour A, Guisado F, Zambrano A, Argente J, Acosta J, Ramos C. Formas pseudotumorales de enfermedad desmielinizante. Presentación de três casos e revisión de la literatura. *Revista de Neurologia.* 1998; 27 (160): 966-970.

Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, Ross BJ, Schifman JS et al. Spectrum of Pediatric Neuromyelitis Optica. *Pediatrics.* 2008; 122 (5): 1039-1047.

Malhotra HS, Jain KK, Agarwal A, Singh MK Yadav SK, Husain M et al. Characterization of tumefactive demyelinating lesions using MR imaging and in-vivo proton MR spectscopy. *Mult Scles.* 2009; 15 (2): 193-203.

McAdam LC, Blaser SI, Banwell BL. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2002; 26: 18-25.

Menolascino-Bratta F, Caravaca GC, González JE, Lara CC, Soublette C. Forma pseudotumoral de esclerosis multiple. *Arch. Hosp. Vargas.* 1999; 41(3): 159-64.

Morin, MP, Patenaude Y, Slnsky AB, Banwell B, Sébire G. Solitary Tumefactive Demyelinating Lesions in Children. *J Child Neurol.* 2011; 26(8):995-9.

Obara S, Takeshima H, Awa R, Yonezawa H, Oyoshi T, Nagayama T et al. Tumefactive Myelinoclastic Diffuse Sclerosis – Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003; 43(11):563-6.

Pandey S, Mehndiratta MM, Rai NK. Tumefactive demyelination (TD) presenting with bilateral loss of vision. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2010; 13 (5), Suppl 1: S21.

Peterson K, Rosenblum MK, Powers JM, Alvord E, Waler RW, Posner JB. Effect of brain irradiation on demyelinating lesions. *Neurology.* 1993; 43: 2105-2112.

- Puri V, Chaudrhy N, Gulati P, Tatke M, Singh D. Recurrent Tumefactive demyelination in a child . *J Clin Neurosci*. 2005; 12(4):495-500.
- Riva D, Chiapparini L, Pollo B, Balestrini MR, Massimino M, Milani N. A Case of Pediatric Tumefactive Demyelinating Lesion Misdiagnosed and Treated as Glioblastoma. *Journal of Child Neurology*. 2008; 23 (8): 944-947.
- Rusin JA, Vezina G, Chaddock WM, Chandra RS. Tumoral multiple sclerosis of the cerebellum in a child. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16(5):1164-1166.
- Saini J, Chatterjee S, Thomas B, Kesavadas C. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in tumefactive demyelination. *Acta Radiol*. 2011. 1;52(10):1159-68.
- Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339 (8): 542-549.
- Singh S, Alexander M, Sase N, Korah IP. Solitary hemispheric demyelination in acute disseminated encephalomyelitis: Clinicoradiological correlation. *Australasian Radiology*. 2003; 47: 29-36.
- Stachniak JB, Mickle JP, Ellis T, Quisling R, Rojiani AM. Myelinoclastic Diffuse Sclerosis Presenting as a Mass Lesion in a Child with Turner's Syndrome. *Pediatr Neurosurg*. 1995; 22: 266-269.
- VanLandingham M, Hanigan W, Vedanarayanan V, Fratkin J. An Uncommon illness with a rare presentation: neurosurgical management of ADEM with tumefactive demyelination in children. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26: 655-661.
- van Toorn R, Schoeman JF, Solomons R, Rensburg MA, van Rensburg SJ. Iron Status in Children With Recurrent Episodes of Tumefactive Cerebral Demyelination. *Journal of Child Neurology*. 2010; 25 (11)1401- 1407.
- Wattamwar PR, Baheti NN, Kesavadas C, Nair M, Radhakrishnan A. Evolution and long term outcome in patients presenting with large demyelinating lesions as their first clinical event. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 297: 29-35.
- Xia L, Lin S, Wang ZC, Li SW, Xu L, Wu J, et al. Tumefactive demyelinating lesions: nine cases and a review of literature. *Neurosurg Rev*. 2009. 32: 171-179.
- Zagzag D, Miller DC, Kleinman GM, Abati A, Donnenfeld H, Budzilovich GN. Demyelinating Disease Versus Tumor in Surgical Neuropathology – clues to a correct pathological diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17 (6): 537-545.

EXCLUÍDOS:

Akiyama H, Yanagisawa A, Yanamoto H, Nagashima T, Muruyama A, Souma O, et al. A pediatric case of multiple sclerosis mimicking malignant brain tumor. *Neurological Surgery*. 2005; 33 (10): 1007-1012.

Altintas A, Petek B, Isik N, Terzi M, Bolukbasi F, Tavsanlı M, et al. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012; 18 (10): 1448-1453.

Dagher AP, Smirniotopoulos J. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology*. 1996; 38: 560 – 565.

Donev K et al, Scheithauer B. Pseudoneoplasms of the nervous system. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2010; 134 (3): 404.

Elsone L, Platkajis A, Karelis G, Dzelzite S, Murzina M. Tumefactive Multiple Sclerosis Mimicking Neoplasm. *Acta Chirurgica Latviensis*. 2010; 10 (2): 91-97.

Gallucci M, Caulo M, Cerone G, Masciocchi C. Acquired inflammatory White matter diseases. *Child's Nerv Syst*. 2001; 17: 202 – 210.

Gatti O, Carlos L; Buzó del Puerto, Ricardo M; Gómez Añón, A; Alcántara Pelaez, et al. Formas seudotumorales de esclerosis múltiple: A propósito de 3 observaciones clínicas. *Arch. Inst. Neurol. (Montev., Impr.)*. 20047; (1):13-16.

Hoche F, Pfeifenbring S, Vlaho S, Qirshi M, Theis M, Schneider W et al. Rare brain biopsy findings in a first ADEM-like event of pediatric MS: histopathologic, neuroradiologic and clinical features. *J Neural Transm*. 2011; 118: 1311-1317.

Ikeda K, Ito H, Hidaka T, Takazawa T, Sekine T, Yoshii Y, et al. Repeated Non-enhancing Tumefactive Lesions In a Patient with a Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Internal Medicine*. 2011; 50: 1061-1064.

Kageyama T, Gotoh Y, Sano F, Katoh T, Nambu M, Okada T, et al. Diagnosis of pediatric multiple sclerosis initially presenting with tumefactive demyelinating lesion using H-magnetic resonance spectroscopy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011; 51(9):688-93.

Kara B, Aydin K, Tatli B, Yaramis A, Yilmaz C, Aydinli N et al. Early onset multiple sclerosis. *Turk Pediatri Arsivi*. 2006; 41 (3): 167-172.

Kimura N, Kumamoto T, Hanoaka T, Hasama Y, Nakamura K, Okazaki T. Monofocal large inflammatory demyelinating lesion, mimicking brain glioma. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009; 111: 296-299.

Kumar K, Toth C, Venita J. Focal Plaque of Demyelination Mimicking Cerebral Tumor in a Pediatric Patient. *Pediatric Neurosurgery*. 1998; 29: 60-63.

Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008; 13: 1759-1775.

McGuire JL, Fridman V, Wutrich C, Koralnik IJ, Jacobs D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with isolated CD8+ T- lymphocyte deficiency mimicking tumefactive MS. *Journal of Neurovirology*. 2011; 17 (5): 500-503.

Metafrazi Z, Argyropoulou MI, Tzoufi M, Papadopoulou Z, Efremidis SC. Conventional MRI and magnetization transfer imaging of tumour-like multiple sclerosis in a child. *Neuroradiology*. 2002; 44: 97-99.

Sen A, Chaudhuri A. A prospective study of tumefactive demyelination. *Journal of the Neurological Sciences – Abstracts do 19th World Congress of Neurology*. 285 (Suppl 1): S 198, 2009.

Tian ZM, Wang YM, Yu X, Zhao QJ, Hui R, Liu R et al. Clinical experience of stereotactic biopsy for the brain lesions. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2010; 1;48(19):1459-62.

Turatti M, Gajofatto A, Bianchi MR, Ferrari S, Monaco S, Benedetti MD. Benign course of tumour-like multiple sclerosis. Report of Five cases and literature review. *Journal of The Neurological Sciences*. 2013324: 156-162.

Uriel A, Stow R, Johnson L, Varma A, duPleiss D, Gray F, et al. Tumefactive Demyelination –An Unusual Neurological Presentation of HIV. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51 (10): 1217-1220.

Walsh M. Tumefactive demyelination in childhood—diagnostic uncertainty, predictive imaging features and the pursuit of causation. *Pediatric Radiology*. 2010; 40 (6): 1074.

Yapici Z, Eraksoy M. Bilateral demyelinating tumefactive lesions in three children with hemiparesis. *J Child Neurol*. 2002; 17(9): 655-60.

¹ As normas para elaboração das referências seguem as adotadas pelos programas de pós-graduação do Instituto Fernandes Figueira.