

# **Nevrite ótica em idade pediátrica: descrição de um caso clínico e revisão da literatura**

**Sofia Gomes Peixoto Oliveira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado Integrado)

Orientadora: Doutora Helena Teresa Soares Anes Barata Rodrigues

**março de 2025**

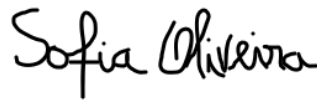


## **Declaração de Integridade**

Eu, Sofia Gomes Peixoto Oliveira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 44203 do curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 30 /03 /2025



(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente  
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)



## Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Helena Barata Rodrigues, pela disponibilidade, paciência e dedicação que foram fundamentais para a realização desta dissertação.

Aos meus pais, Carla e Abel, e aos que me fizeram também a filha deles, Carla e Mário, o meu agradecimento mais profundo. Pelo apoio incondicional, pela constante motivação e por garantirem que nunca me faltaria força, mesmo nos momentos mais difíceis e desafiantes. Obrigada por todo o carinho e pelos valores transmitidos, os quais me tornaram a pessoa que sou hoje. A vossa presença a cada passo meu é fundamental na minha vida.

Aos meus avós, que me criaram com tanto amor e carinho, obrigada por não me falharem nunca. Sinto o vosso apoio e carinho em cada beijinho, abraço e chamada, mesmo à distância. Obrigada por celebrarem cada uma das minhas conquistas, mesmo as mais pequenas. Sou muito grata por tudo o que fizeram e continuam a fazer por mim, vocês são um dos meus maiores tesouros.

Aos meus amigos de infância, Pedro, as Mafaldas, Marta, Negrão e Reis, agradeço por tudo o que partilhamos ao longo dos anos. Crescemos juntos, passamos de crianças a adultos, e apesar das mudanças à nossa volta, a nossa amizade permaneceu verdadeira. Obrigada por estarem ao meu lado em todas as etapas da minha vida, e por saberem sempre a palavra certa quando mais preciso.

Aos que são a verdadeira definição de “casa longe de casa”: Ângela, Beatriz, Daniela, Inês e Rodrigo. Partilhamos a mesma caminhada, obrigada por nunca me largarem a mão. A vossa companhia fez toda a diferença ao longo destes anos, tornando-os mais leves. A amizade e a confiança que partilhamos são os maiores presentes que esta jornada me trouxe.



## Resumo

A nevrite ótica é uma doença inflamatória do nervo ótico, rara em crianças quando comparada aos adultos, porém corresponde a aproximadamente 25% das síndromes desmielinizantes agudas pediátricas.

Pode ser desencadeada por infecções virais, como o vírus da varicela-zoster, ou por doenças autoimunes, como a esclerose múltipla, e manifesta-se por diminuição da acuidade visual, discromatopsia e defeitos de campo visual, como escotomas.

Embora o conhecimento sobre a nevrite ótica em adultos seja substancial, a compreensão acerca da nevrite ótica pediátrica é mais restrita devido à sua relativa raridade, apresentando desafios diagnósticos e terapêuticos nesta faixa etária.

O diagnóstico é baseado principalmente na anamnese e no exame físico. Contudo, os exames complementares podem ser necessários para orientar o diagnóstico etiológico, nomeadamente análises sanguíneas, serologia, ressonância magnética, análise do líquido cefalorraquidiano após punção lombar, tomografia de coerência ótica e potenciais evocados visuais.

O tratamento da nevrite ótica em idade pediátrica é controverso, mas a maioria dos profissionais segue as recomendações do *Optic Neuritis Treatment Trial* para adultos, baseando-se na administração endovenosa de corticosteróides nos episódios agudos, seguida de corticoterapia oral. A imunoglobulina endovenosa, a plasmaferese e as terapêuticas imunomoduladoras são reservadas para os casos recorrentes ou refratários ao tratamento com corticosteróides.

A nevrite ótica em idade pediátrica apresenta melhor prognóstico do que na idade adulta, apresentando recuperação visual significativa. No entanto, é importante considerar o risco de evolução do quadro para uma doença desmielinizante do sistema nervoso central.

Esta revisão de literatura pretende expor o estado atual do conhecimento sobre a nevrite ótica pediátrica, bem como a sua relação com as doenças neuroinflamatórias do sistema nervoso central. Serão exploradas as opções diagnósticas e terapêuticas atuais, destacando a importância de um diagnóstico precoce para a abordagem eficaz desta patologia. É apresentado um caso clínico de nevrite ótica, acompanhado no Serviço de Pediatria do Hospital Amato Lusitano, e explorada a abordagem da condição clínica.

Nevrite ótica em idade pediátrica: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

## **Palavras-chave**

Nevrite ótica; Idade pediátrica; Perda de visão; Doenças desmielinizantes.

## **Abstract**

*Optic neuritis is an inflammatory disease of the optic nerve, rare in children compared to adults, yet it accounts for approximately 25% of pediatric acute demyelinating syndromes.*

*It can be triggered by viral infections, such as the varicella-zoster virus, or by autoimmune diseases, such as multiple sclerosis, and manifests as decreased visual acuity, dyschromatopsia, and visual field defects, such as scotomas.*

*Although knowledge of optic neuritis in adults is substantial, understanding of pediatric optic neuritis is more limited due to its relative rarity, presenting diagnostic and therapeutic challenges in this age group.*

*The diagnosis is primarily based on the medical history and physical examination. However, additional diagnostic tests are necessary to guide the etiological diagnosis, including blood tests, serology, magnetic resonance imaging, analysis of cerebrospinal fluid following lumbar puncture, optical coherence tomography, and visual evoked potentials.*

*The treatment of optic neuritis in the pediatric age group is not consensual, but most professionals follow the Optic Neuritis Treatment Trial recommendations for adults, which are based on intravenous corticosteroid administration during acute episodes, followed by oral corticosteroid therapy. Intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, and immunomodulatory therapies are reserved for recurrent or steroid-refractory cases.*

*Pediatric optic neuritis has a better prognosis than in adults, with significant visual recovery. However, it is important to consider the risk of progression to a demyelinating central nervous system disorder.*

*This literature review aims to present the current state of knowledge on pediatric optic neuritis, as well as its relationship with neuroinflammatory diseases of the central nervous system. Current diagnostic and therapeutic options will be explored, emphasizing the importance of early diagnosis for effective management of this pathology. A clinical case of optic neuritis, managed in the Pediatric Department of the Amato Lusitano Hospital, is presented, and the clinical approach to the condition is explored.*

## ***Keywords***

*Optic neuritis; Pediatric age; Vision loss; Demyelinating diseases.*

# Índice

Agradecimentos .....	v
Resumo.....	vii
Palavras-chave .....	viii
<i>Abstract</i> .....	ix
<i>Keywords</i> .....	x
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Abreviaturas .....	xv
1. Introdução .....	1
2. Objetivos .....	3
3. Metodologia .....	5
4. Descrição do caso clínico .....	7
5. Nevrite ótica em idade pediátrica .....	9
5.1 Definição e Fisiopatologia .....	9
5.2 Etiologia.....	10
5.3 Epidemiologia.....	10
5.4 Manifestações clínicas.....	11
5.5 Diagnóstico .....	12
5.6 Síndromes desmielinizantes associadas à NO .....	16
5.6.1 Encefalomielite aguda disseminada .....	16
5.6.2 Esclerose Múltipla .....	17
5.6.3 Doenças do Espetro da Neuromielite Ótica .....	21
5.6.4 Doença associada ao anticorpo da glicoproteína da mielina do oligodendrócito.....	24
5.6.5 Neuropatia ótica inflamatória crónica recorrente .....	26
5.7 Diagnóstico diferencial.....	27
5.8 Tratamento .....	28
5.9 Prognóstico.....	30
6. Discussão do caso clínico .....	33
7. Conclusão e Perspetivas Futuras .....	37
Referências Bibliográficas .....	39
Apêndices .....	43
Anexos .....	47



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Diagnóstico diferencial de NO	28
<b>Tabela 2</b> – Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de esclerose múltipla	44
<b>Tabela 3</b> – Critérios de McDonald de 2017 para demonstração de disseminação no espaço e no tempo por ressonância magnética	45
<b>Tabela 4</b> – Critérios diagnósticos para as Doenças do Espectro da Neuromielite Ótica pelo <i>International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis</i> de 2015	46



## Lista de Abreviaturas

ADEM	<i>Acute disseminated encephalomyelitis</i> (encefalomielite aguda disseminada)
AV	Acuidade visual
BOC	Bandas oligoclonais
CCGR	Camada de células ganglionares da retina
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CRION	<i>Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuritis</i> (neuropatia ótica inflamatória recorrente crónica)
DENMO	Doenças do espectro da neuromielite ótica
DPAR	Defeito pupilar aferente relativo
EM	Esclerose Múltipla
HAL	Hospital Amato Lusitano
IFN- $\beta$	Interferon-beta
MPIV	Metilprednisolona intravenosa
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LES	Lúpus eritematoso sistémico
MOG	<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein</i> (glicoproteína da mielina do oligodendrócito)
MT	Mielite transversa
MTLE	Mielite transversa longitudinalmente extensa
NMO	Neuromielite ótica
NO	Nevrite ótica
NOP	Nevrite ótica pediátrica
ONTT	<i>Optic Neuritis Treatment Trial</i>
PCR	Proteína C reativa
PEV	Potenciais evocados visuais
PL	Punção lombar
RM	Ressonância magnética
SDA	Síndromes desmielinizantes adquiridas
SNC	Sistema nervoso central
SUP	Serviço de urgência pediátrico
TC-CE	Tomografia computadorizada crânio-encefálica
TCO	Tomografia de coerência ótica
VEB	Vírus Epstein-Barr



## 1. Introdução

A nevrite ótica (NO) trata-se de uma doença inflamatória aguda do nervo ótico (1), e pode ocorrer após uma infeção ou vacinação, ou em associação a um processo desmielinizante sistémico, como esclerose múltipla (EM) ou a neuromielite ótica (NMO) (1–8). Manifesta-se por diminuição da acuidade visual (AV), discromatopsia, defeitos do campo visual, e defeito pupilar aferente relativo (DPAR), se envolvimento unilateral (1–6,9–11).

A prática clínica atual é fundamentada em estudos realizados em adultos. No entanto, há diferenças significativas na forma como a patologia se apresenta e evolui nas diferentes faixas etárias, o que pode dificultar o diagnóstico e tratamento nas crianças. Quando comparada à forma adulta, a NO em idade pediátrica caracteriza-se por um maior envolvimento bilateral, presença de papilite, pior AV à apresentação e menor probabilidade de dor aos movimentos oculares (1–6,8,9,11–15).

Dado que o tratamento e o prognóstico variam conforme a etiologia, é essencial realizar uma história clínica e exame físico minuciosos, seguidos de exames complementares de diagnóstico adequados, a fim de evitar a perda permanente da visão.

A recuperação visual tende a ser favorável (9,16). No entanto, o risco de desenvolvimento de uma doença neuroinflamatória ou desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), bem como a redução da perda de visão nos casos em que a recuperação não é completa, são importantes aspetos a ter em conta no acompanhamento a longo prazo da doença (8).

Devido à raridade desta doença em pediatria, e por constituir uma manifestação comum de síndromes desmielinizantes adquiridas (SDA) na infância, apresentamos nesta dissertação o estado atual da arte acerca da NO, salientando a sua relação com estas síndromes. Abordamos a aplicação prática deste conhecimento teórico, através da apresentação e discussão de um caso clínico acompanhado no serviço de Pediatria do Hospital Amato Lusitano (HAL), em Castelo Branco.



## **2. Objetivos**

A presente dissertação tem como principais objetivos:

1. Realizar uma revisão bibliográfica de literatura científica acerca da NO em idade pediátrica, e abordar os aspetos mais relevantes desta patologia, de forma a contribuir para o seu maior conhecimento.
2. Apresentar e discutir um caso clínico de NO acompanhado no Serviço de Pediatria do HAL.



### **3. Metodologia**

Este trabalho consiste numa revisão da literatura científica e de artigos de revisão sobre a NO em idade pediátrica. Para a sua elaboração, foi realizada uma pesquisa entre outubro de 2024 e janeiro de 2025, recorrendo às bases de dados PubMed e Google Scholar, com o objetivo de identificar e selecionar as publicações mais relevantes para o tema. Durante a pesquisa, foram utilizadas as palavras-chave *pediatric optic neuritis AND pathophysiology; etiology; epidemiology; clinical manifestations; diagnosis; treatment; prognosis*, em diversas combinações. Após a análise dos títulos e resumos, foram selecionados artigos de investigação e revisão escritos em inglês, português e espanhol, cujo conteúdo abordasse crianças com idades compreendidas entre os 0 e 18 anos. Embora não tenha sido imposta qualquer restrição quanto ao ano de publicação, foi dada preferência aos estudos mais recentes. Alguns artigos também foram obtidos a partir da bibliografia dos artigos selecionados. Adicionalmente, nas referências foram também incluídas uma dissertação de mestrado, e informação retirada do livro *Neuroftalmologia baseada na evidência*, do Grupo Português de Neuroftalmologia.

Para a descrição do caso clínico foi utilizada a informação registada no processo clínico do doente, recolhida após obtenção, em primeiro lugar, do consentimento informado assinado pelo representante do menor - ver apêndice I - e, em segundo lugar, do parecer da Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco - ver anexo I. Este caso foi, posteriormente, analisado com base na informação obtida pela pesquisa bibliográfica.



## 4. Descrição do caso clínico

Criança de 6 anos de idade, do sexo masculino, previamente saudável, recorre ao serviço de urgência pediátrica (SUP) do HAL no dia 08/03/2024, acompanhada pela mãe, por perda de visão súbita bilateral desde há dois dias. A criança refere ver “tudo preto” (sic), com visão turva prévia. Apresenta dificuldade em movimentar-se corretamente, batendo contra os objetos em casa, e refere cefaleia holocraniana. Nega movimentos anormais e perda de consciência.

A mãe relata que a criança queixa-se de cefaleia regularmente, mais nos períodos da tarde, e apresenta episódios frequentes de vômitos, porém não limitados apenas ao período da manhã, sendo mais frequentes à tarde. Os vômitos raramente ocorrem com diarreia associada. Não há antecedentes de contágio evidente ou consumo de substâncias tóxicas.

A mãe nega distúrbios visuais prévios a este episódio.

A criança foi observada no SUP no dia 06/03/2024, desta vez acompanhada pelo pai, por quadro clínico de vômitos, febre e dor abdominal, sem diagnóstico etiológico preciso. Foi prescrito paracetamol em SOS, sais de reidratação oral, incentivado o reforço hídrico e fornecida orientação dietética, tendo sido dada alta para o domicílio no mesmo dia. Desde essa data, a criança permanece apirética e sem vômitos.

Sem antecedentes pessoais e familiares de relevo e nega medicação habitual. Nega alergias medicamentosas conhecidas e tem o Plano Nacional de Vacinação atualizado.

Ao exame objetivo, a criança apresenta-se ansiosa e não dirige o olhar.

Peso de 20 kg, frequência cardíaca de 99 bpm, tensão arterial de 114/77 mmHg, saturação periférica de oxigénio de 98% em ar ambiente, frequência respiratória de 27 cpm, glicémia capilar de 65 mg/dL.

Apresenta-se estável hemodinamicamente, com orofaringe ligeiramente hiperemiada, sem outras alterações. Auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações, assim como o exame abdominal.

Ao exame neurológico apresenta pupilas em midríase bilateralmente, reflexo fotomotor ausente (reflexo pupilar direto e consensual ausente bilateralmente), abertura

ocular espontânea e após comando, ausência de movimentos anómalos dos olhos e nistagmo, ausência de sinais meníngeos e rigidez da nuca, movimentos simétricos dos quatro membros, ausência de assimetrias, ausência de déficit focal, sem problemas do equilíbrio, dismetria não testada, força 5/5 nos quatro membros, responde às ordens, localiza o som.

Foram pedidos exames complementares de diagnóstico, nomeadamente exame analítico, hemocultura, gasometria e tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE).

As análises sanguíneas não mostraram sinais de infeção (sem leucocitose e proteína C reativa (PCR)). No exame cultural não se observou crescimento de microrganismos após 5 dias de incubação. Os valores da gasometria venosa apresentavam-se dentro dos parâmetros normais, à exceção da cetonemia, que se encontrava aumentada. O exame TC-CE não mostrou alterações significativas.

A criança mantém-se estável hemodinamicamente e neurologicamente durante todo o período de observação no SUP.

Quanto à terapêutica, foi instituída solução glicofisiológica (glucose 5% + NaCl 0,9%), 50 mL/h endovenosa; ceftriaxona 100 mg/kg; aciclovir 20 mg/kg; paracetamol 15 mg/kg/dose, e elevação da cabeceira a 30 graus.

Perante o quadro clínico descrito, alguns diagnósticos diferenciais podem ser considerados, nomeadamente neuropatia ótica de causa inflamatória ou autoimune, condições inflamatórias pós-infeção, infeções do SNC, como a meningite e encefalite, e hipertensão intracraniana com possível lesão ocupante de espaço.

Dada a gravidade do quadro clínico, foi iniciada a terapêutica empírica por suspeita de possível infeção grave do SNC e realizada transferência do doente para o serviço de neuropediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra, onde foram realizados os exames complementares preconizados, incluindo ressonância magnética (RM), sorologia, punção lombar (PL), tomografia de coerência ótica (TCO) e potenciais evocados visuais (PEV) - aos quais não temos acesso -, tendo sido confirmado o diagnóstico de NO, sem causa etiológica evidente.

## 5. Nevrite ótica em idade pediátrica

### 5.1 Definição e Fisiopatologia

A neuropatia ótica é um problema comum em idade pediátrica e pode resultar de várias causas, incluindo isquémica, metabólica, genética, traumática e inflamatória (17), sendo esta última causa a que será abordada na presente dissertação com maior ênfase.

A NO é definida como a inflamação do nervo ótico, uni ou bilateralmente, resultando em distúrbios visuais (1,3–6,9,12). Esta patologia afeta tanto os adultos como as crianças e é uma das manifestações clínicas inaugurais mais comuns das SDA na infância (5,9,12). As SDA consistem num amplo espectro de doenças desmielinizantes mediadas pelo sistema imunológico (18), e inclui, para além na NO, a mielite transversa (MT), a encefalomielite disseminada aguda (ADEM, do inglês *acute disseminated encephalomyelitis*) e outras doenças caracterizadas por défices neurológicos em áreas focais ou polifocais do SNC (7), como a EM, a NMO e a doença associada ao anticorpo contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG, do inglês *myelin oligodendrocyte glycoprotein*) (18).

Pensa-se que a desmielinização na NO seja imuno-mediada, no entanto o mecanismo específico e o alvo imunológico são desconhecidos (1).

A fisiopatologia desta doença envolve a ativação periférica das células T, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, resultando numa reação de hipersensibilidade do tipo IV (3,6), com libertação de citocinas e outros agentes inflamatórios (1). Este mecanismo leva à destruição da mielina, com envolvimento dos axónios, e consequente deterioração progressiva da visão. A perda visual e a dor são habitualmente limitadas no tempo, ocorrendo exclusivamente durante o episódio de inflamação aguda, e a partir deste ponto, inicia-se os processos de remielinização, de proliferação de canais de sódio nos segmentos neuronais afetados e de reorganização da ativação cortical, os quais podem prolongar-se por mais de dois anos (3,6).

A ativação das células T sistémicas é identificada desde o início e ocorre antes das alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR) (1).

## 5.2 Etiologia

A NO em idade pediátrica pode ocorrer como um evento isolado de origem indeterminada, uma resposta autoimune a uma infeção ou imunização, ou ser a primeira manifestação de um distúrbio desmielinizante primário, como a EM (2–8).

A NO de etiologia infecciosa constitui a causa mais comum de distúrbios visuais em pediatria (17), e dois terços das crianças mencionam uma infeção viral precedente (2,3). Acredita-se que o mecanismo envolva um processo desmielinizante sistémico induzido pelo vírus, ao invés de uma infiltração direta (2).

As infeções virais associadas incluem mononucleose infecciosa pelo vírus Epstein-Barr (VEB), rubéola, varicela, sarampo, e parotidite (2,3,6,17).

As infeções não virais também podem estar relacionadas, incluindo pneumonia pelo agente *Mycoplasma pneumoniae*, tosse convulsa pela *Bordetella pertussis*, febre Q pela *Coxiella burnetti*, doença de Lyme pela *Borrelia burgdorferi*, brucelose pela *Brucella*, sífilis pelo *Treponema pallidum* e tuberculose pelo *Mycobacterium tuberculosis* (2,3,6,17).

A vacinação contra a hepatite B, a difteria, o tétano, a tosse convulsa, o sarampo, a parotidite, a rubéola, o influenza, a raiva, a varíola e formas graves de tuberculose também pode causar NO pós-imunização (2,3,6,17).

As síndromes neuroinflamatórias e desmielinizantes do SNC, nas quais a NO é uma das manifestações, encontram-se descritas na secção intitulada “Síndromes desmielinizantes associadas à nevríte ótica”.

A identificação precoce da etiologia é fundamental, uma vez que direciona o tratamento e contribui para a maximização dos resultados, tanto em relação à AV quanto à doença neurológica global, prevenindo assim a incapacidade permanente associada a essas condições (11).

## 5.3 Epidemiologia

A incidência mundial da NO pediátrica de causa desmielinizante é desconhecida. Estudos epidemiológicos revelam, no entanto, que esta varia significativamente

Nevrite ótica em idade pediátrica: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

consoante a região geográfica: Canadá (0,2 casos por 100000 pessoas-ano) (5,16), Coreia do Sul (1,04 casos por 100000 pessoas-ano) (19), Taiwan (2 casos por 100000 pessoas-ano) (20).

A NO é significativamente menos frequente em crianças comparativamente aos adultos, nos quais a incidência é de 5,1 casos por 100000 pessoas-ano (3,12).

Antes da puberdade, a NO afeta igualmente os indivíduos de ambos os sexos (2,3). No entanto, em crianças pós-púberes, é mais frequente no sexo feminino, e a idade média de surgimento varia entre os 9 e os 12 anos na literatura (3,10,21–23). Na idade adulta, a NO também é mais frequente nos indivíduos do sexo feminino entre os 20 e 40 anos (1).

Atualmente, não existem estudos específicos que avaliem a epidemiologia da NO com base em raça ou etnicidade. No entanto, o estudo pediátrico multiétnico de Langer-Gould *et al* (24) analisa a incidência das SDA em diferentes grupos raciais e étnicos. Esse estudo indica que a população afro-americana, apresenta uma maior incidência dessas doenças em comparação com as populações caucasiana e hispânica.

## 5.4 Manifestações clínicas

A NO é uma inflamação do nervo ótico caracterizada por redução da AV, defeitos no campo visual (caracterizado como escotoma central), discromatopsia (alteração da percepção das cores, especialmente a dessaturação do vermelho), e DPAR mais evidente nos casos unilaterais (1–6,9–11).

A apresentação mais comum é a perda visual unilateral ou bilateral de início agudo ou subagudo (3–6,11) que se desenvolve ao longo de horas a dias, atingindo o seu pico máximo em poucos dias (3,5). A diminuição da AV é geralmente mais grave na idade pediátrica, com mais de 50% das crianças a apresentarem AV inferior a 20/200 (15), enquanto nos adultos esse índice é de 36% (25).

Dependendo da parte do segmento do nervo afetado, a nevrite pode ocorrer, ou não, com edema do disco ótico (11). Caso a inflamação envolva apenas a porção retrobulbar do nervo ótico, o disco ótico apresenta-se normal (6), sendo esta apresentação mais comum na população adulta (2). As crianças têm maior probabilidade

Nevrite ótica em idade pediátrica: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

de apresentar edema do nervo ótico (3,4,6,9,11,25), estando presente em até 73% dos casos pediátricos (2).

A fundoscopia pode revelar papilite na fase aguda e palidez do nervo ótico nas fases crônicas (5). A papilite é mais frequente em crianças com idade inferior a 14 anos (1).

Embora a dor aos movimentos oculares - ou periorbitária - seja quase universal em adultos (1,25), ocorre menos frequentemente nas crianças (2-4,6,10,15,22) De notar que algumas crianças podem ter dificuldade em distinguir a dor posterior aos olhos da cefaleia (3,5), sendo esta outra manifestação referida (4).

Outros sintomas incluem fotopsia (1,3,4), diminuição da sensibilidade ao contraste (1,3,4,6,11), e em cerca de 30 a 70% dos casos existe histórico de infeção prévia do trato respiratório superior (3,4). Nalguns doentes, a AV central de alto contraste pode permanecer relativamente preservada, mas a visão de baixo contraste, a percepção de cores e os défices no campo visual podem ser proeminentes (5).

O fenômeno de Uhthoff, caracterizado pela redução da AV em situações de aumento da temperatura corporal ou esforço físico, também pode estar presente (1,3,6).

No que concerne à lateralidade, em comparação com a população adulta, a nevríte ótica pediátrica (NOP) apresenta uma maior propensão a ser bilateral (1-6,8,9,11-14). A apresentação bilateral é mais comum em crianças com idade inferior a 10 anos, enquanto as crianças com idade superior a 10 anos apresentam-se mais frequentemente com NO unilateral. Por cada ano acrescido na idade, a probabilidade de ocorrer NO unilateral em vez de bilateral aumenta 25% (21).

A apresentação inicial pode ser unilateral, mas pode evoluir rapidamente para envolvimento bilateral, que pode ser classificado como "NO bilateral simultâneo" se ocorrer dentro de duas semanas, "NO bilateral sequencial" entre duas e doze semanas, e "NO bilateral recorrente" após doze semanas (5).

## **5.5 Diagnóstico**

O diagnóstico de NO típica é baseado principalmente na história clínica e no exame físico (1,9), por meio da avaliação de sinais e sintomas característicos. Deve ser

Nevrite ótica em idade pediátrica: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

realizada uma revisão detalhada dos sistemas e um exame neurológico completo - incluindo fundoscopia - a todas as crianças com suspeita de NO, a fim de identificar possíveis sinais de doença polifocal ou sistêmica (3,8).

No entanto, os exames complementares podem ser úteis para avaliar o risco de evolução para uma doença neuroinflamatória como a EM, orientar no diagnóstico etiológico e excluir outras etiologias nos casos atípicos (1).

A RM cerebral e das órbitas com contraste é recomendada em todos os casos de NO, para excluir outras patologias intracranianas e identificar sinais de desmielinização (2-4,6). Idealmente, essa avaliação deve ocorrer nas duas semanas seguintes ao início dos sintomas (3,6).

Os achados característicos incluem o espessamento dos nervos óticos nas imagens T1, sinal hiperintenso em T2 ao longo do nervo ótico ou do quiasma, e realce pós-gadolinio (3,5). As lesões longitudinais extensas do nervo ótico são mais comuns em crianças com anticorpos contra a aquaporina-4 (AQP4) e anticorpos anti-MOG, mas não em crianças com EM (5). A extensão longitudinal do envolvimento do nervo ótico observada na RM está relacionada com a disfunção visual inicial e com o prognóstico da função visual (1).

É importante avaliar a presença de sinusite esfenoidal, lesões compressivas, realce das meninges e lesões inflamatórias ou desmielinizantes noutras regiões do cérebro (3,8). Na ausência de sinais de comprometimento da medula espinhal, a RM da coluna vertebral poderá ser adiada, a menos que o teste do anticorpo anti-AQP4 seja positivo (8).

Além da RM, outros exames podem auxiliar no diagnóstico, como a PL com análise do LCR e da pressão de abertura para excluir infecções (2), análises sanguíneas e serologia, os PEV - que podem ser úteis em crianças muito pequenas (4,6) - e a TCO, que pode revelar o afinamento da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) após um episódio de NO (6).

A análise do LCR deve incluir a avaliação dos níveis de proteína e glicose, contagem celular, presença de bandas oligoclonais (BOC) e índice de IgG, além da realização da reação em cadeia da polimerase para detecção viral, e culturas para detecção de bactérias e fungos nos casos em que houver suspeita de infecção (2,3). A NOP bilateral pode ser erroneamente diagnosticada como síndrome do pseudotumor cerebral (também denominada por hipertensão intracraniana idiopática), especialmente em

casos de edema bilateral do disco ótico associado a perda visual, e por essa razão, a medida da pressão de abertura do LCR não é um critério confiável para diferenciar o edema do disco ótico causado pela síndrome do pseudotumor cerebral daquele decorrente da NO bilateral (3,8).

A diferenciação entre os diversos distúrbios mediados por imunidade pode ser feita pela identificação de anticorpos com alvos específicos.

A investigação laboratorial em crianças com suspeita de NO inclui testes para diversas doenças inflamatórias e infecciosas (2). Os exames laboratoriais devem incluir hemograma completo, anticorpo anticitoplasmático de neutrófilo, anticorpo antinuclear para excluir lúpus eritematoso sistêmico (LES), enzima conversora de angiotensina e raio-x tórax para excluir sarcoidose, teste IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) e derivado proteico purificado para tuberculose, absorção de anticorpos treponémicos fluorescentes e teste rápido de plasma para sífilis, serologia para *Borrelia burgdorferi* e *Bartonella henselae* para doença de Lyme e da arranhadura do gato, respetivamente, e níveis de anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG (2,3,8).

O anti-AQP4 é um anticorpo da classe IgG direcionado ao canal de água AQP4 presente nos astrócitos da barreira hematoencefálica, e reconhecido como um marcador serológico específico para as doenças do espectro da neuromielite ótica (DENMO) (12,26–28). Este anticorpo provoca astrocitopatia e necrose neuronal, resultando na perda de oligodendrócitos e desmielinização (3,12,16,27,29). A deteção do anticorpo anti-AQP4 no soro é mais sensível do que no LCR (3,26), e está associada a maior risco de recidivas e pior prognóstico visual (3,9,12,26,28,30). Os doentes com alta suspeita clínica devem ser testados repetidamente, mesmo que o resultado inicial seja negativo, uma vez que a deteção pode permanecer negativa por até quatro anos após a primeira manifestação (16,26).

Os autoanticorpos dirigidos contra a MOG - uma proteína transmembranar pertencente à bainha de mielina (12) - são principalmente do subtipo IgG1 (3,29,30) e dirigem-se contra epítomos conformacionais extracelulares na superfície externa da bainha de mielina (29). Estes anticorpos provocam inflamação e destruição da mielina, sem afetar diretamente os astrócitos, contrariamente aos anticorpos anti-AQP4 (3,12). A positividade sorológica para o anticorpo anti-MOG foi anteriormente considerada um marcador de uma forma benigna da EM, no entanto, as evidências recentes demonstram que a sua presença está associada a um curso clínico distinto e não relacionado à EM (3,9,12,16,18,29,31). Além disso, tais anticorpos têm sido detetados em diversos doentes

com DENMO que não apresentam sorologia positiva para o anticorpo anti-AQP4 (3,8,12,29,31).

Os PEV têm sido amplamente utilizados para detetar anomalias em doentes com NO aguda, como o aumento do tempo da latência da onda P100 do PEVp e/ou a redução das amplitudes (1,3,5,9). O aumento do tempo de latência é a manifestação eletrofisiológica da diminuição da condução do nervo ótico, como resultado da desmielinização da via ótica aferente (1). Estas alterações podem persistir após a recuperação da função visual (1).

A TCO é um exame de imagem não invasiva e de alta resolução que permite a avaliação objetiva das camadas da retina, sendo útil na análise de alterações do nervo ótico e da mácula associadas a doenças neurológicas, como a NO e outras doenças neuroinflamatórias (3,9,27,32). As características observadas na TCO atuam como biomarcadores de neuroinflamação e neurodegeneração, e incluem focos hiperrefletivos na retina, descolamento neuroretiniano subfoveal, variações na espessura de camadas retinianas e comprometimento da integridade das camadas retinianas interna e externa (32). A atrofia retrógrada decorrente de lesões no cérebro e nos nervos óticos é transmitida para a CFNR e para as camadas de células ganglionares da retina (CCGR) (5,9), permitindo a deteção de padrões característicos de perda neuronal através da TCO (9).

Tanto os adultos como as crianças com NO e outras doenças desmielinizantes apresentam afinamento da CFNR e redução dos volumes maculares, além da presença de edema macular microcístico (3,5,9,27). Métodos mais avançados de TCO permitem medições mais precisas da CCGR e da camada plexiforme interna (9), e gerar mapas maculares com espessuras e volumes segmentares (3,27). Mesmo quando os testes tradicionais de AV voltam ao normal após a recuperação de um episódio de NO, os testes de baixo contraste com letras podem revelar défices persistentes (9). A espessura dessa camada correlaciona-se com alterações na RM, redução na AV de baixo contraste e comprometimento funcional na EM (3,9). Nos doentes pediátricos, a sua utilização reduz a necessidade da RM cerebral com sedação, minimizando os riscos associados (9), e, por outro lado, é um parâmetro objetivo para avaliar a gravidade em crianças mais jovens que não são capazes de realizar os testes de AV, do campo visual ou da visão de cores (12).

## **5.6 Síndromes desmielinizantes associadas à NO**

A NO de causa desmielinizante pode surgir de uma variedade de síndromes, tais como a ADEM, a EM, as DENMO, doença associada ao anticorpo anti-MOG e a Neuropatia ótica inflamatória crónica recorrente (CRION).

### **5.6.1 Encefalomielite aguda disseminada**

A NOP pode ocorrer associada à ADEM, uma síndrome inflamatória desmielinizante multifocal do SNC, tipicamente monofásica, ao contrário da EM (2,7,8). A incidência da ADEM nas crianças é estimada em 0,3 a 0,6 casos por 100000 pessoas-ano (16), e apresenta-se na faixa etária pré-puberal em 80% dos casos (2,7), com um pico de incidência entre 5 e 8 anos (7). Além disso, tende a ser mais frequente durante o outono e inverno (7).

Esta patologia desenvolve-se frequentemente após uma infeção - viral ou bacteriana - ou vacinação (2,7). No entanto, num quarto dos casos pode não haver um histórico evidente de qualquer uma destas causas (7).

A NO associa-se a diversos sintomas neurológicos, como a fraqueza, alterações da marcha e parestesias (8,16). Além da perda de visão unilateral ou bilateral, os sintomas clássicos incluem cefaleia, febre e letargia (2). As manifestações clínicas podem ainda incluir convulsões, encefalopatia, sinais meníngeos, coma e hemiplegia ou paraplegia (2,16).

Atualmente, não existem biomarcadores séricos ou do LCR específicos para a ADEM. No entanto, o LCR apresenta frequentemente pleocitose leve a moderada, níveis elevados de proteínas, e a presença de BOC pode ser transitória em 10% dos doentes (7).

Os anticorpos anti-MOG e anti-AQP4, foram relatados em crianças que atendem aos critérios para ADEM, embora as suas implicações clínicas ainda não estejam completamente esclarecidas (7).

As alterações típicas observadas na RM de doentes com ADEM incluem lesões multifocais hiperintensas em T2 e FLAIR, de limites mal definidos e com tamanho superior a 1-2 cm, predominantemente localizadas na substância branca do cérebro e da medula espinhal, podendo ainda envolver a substância cinzenta (7,8). Embora a ADEM monofásica possa ser difícil de distinguir do primeiro episódio da EM, os indivíduos com a primeira patologia raramente apresentam lesões periventriculares e lesões

hipointensas em T1 na RM, ao contrário do que acontece na EM (2,7). Além disso, as lesões na RM na ADEM tendem a aparecer simultaneamente, contrariamente à EM (2). Apesar das diferenças observadas, existe uma sobreposição significativa entre as duas entidades. Assim, a monitorização da evolução clínica ao longo do tempo pode ser o único meio para as distinguir (2).

Os diagnósticos diferenciais, para além das síndromes desmielinizantes, incluem a encefalite por vírus herpes simples e autoimune, meningite, vasculite do SNC, leucodistrofias, linfoma, glioma, e distúrbios mitocondriais (16).

Tipicamente, a melhoria neurológica ocorre dentro de poucos dias após o início do tratamento com corticoesteroides (16) - ver secção “Tratamento”.

Apesar da gravidade das manifestações neurológicas, o prognóstico é geralmente favorável, e grande maioria dos doentes alcança a recuperação completa dentro de algumas semanas (16). No entanto, uma pequena parte das crianças diagnosticadas com ADEM desenvolverá futuros episódios desmielinizantes característicos de EM (7). Menos de 10% dos casos podem evoluir para um curso bifásico, caracterizado por um segundo episódio da ADEM, denominado ADEM multifásica (7).

### **5.6.2 Esclerose Múltipla**

A EM é uma doença inflamatória e desmielinizante do SNC (2,3,12,33) na qual a NO representa a primeira manifestação clínica em cerca de 10 a 22% dos doentes pediátricos (2,3). Na população infantil, apresenta-se geralmente de forma monossintomática com um padrão recorrente-remitente (3,6,7,16,34–36), e a idade média de início nesta faixa etária encontra-se entre os 12 e 16 anos, embora tenham sido reportados casos em crianças com apenas 2 anos de idade (3,16,34). Observa-se uma predominância feminina, com uma razão feminino:masculino de até 4,5:1 (34). No entanto, o sexo não mostrou ser um fator relevante na progressão da NOP para EM (8).

Haplótipos específicos no alelo HLA-DR do complexo principal de histocompatibilidade, nomeadamente o alelo HLA-DRB1\*1501, representam o principal fator genético de risco para o desenvolvimento de EM (3,7,16,28,35). Contudo, outros fatores também desempenham um papel significativo no surgimento da doença, como a insuficiência de vitamina D, o tabagismo ou exposição ao fumo passivo, a obesidade (principalmente na adolescência), e a exposição a vírus específicos, como o VEB (3,7,16,35).

Esta patologia manifesta-se por défices focais, como fraqueza unilateral, dormência ou parestesia, mas também, muito frequentemente, por perda de visão, diplopia, ataxia, MT e sintomas urinários (3,34,35). Embora raramente, a ADEM também pode ser a primeira manifestação da EM pediátrica (35). O primeiro episódio manifesta-se frequentemente como um evento clínico monofocal - afetando uma única área do SNC -, no entanto, as crianças com menos de 10 anos de idade têm maior probabilidade de apresentar envolvimento do tronco encefálico, podendo também manifestar-se com défices multifocais e encefalopatia (3,34,36). Por outro lado, os adolescentes com EM tendem a exibir sintomas neurológicos discretos, que se assemelham aos síndromes neurológicos típicos da EM de início adulto, como défices motores ou sensoriais focais (3,36).

A NO associada à EM é mais frequentemente unilateral, afetando um segmento menor do nervo ótico (37), e não apresenta edema do disco ótico (15).

A RM é o exame complementar mais importante para apoiar o diagnóstico, tanto em adultos como em crianças (36). As lesões típicas da doença apresentam-se como áreas bem definidas, de forma oval, de alta intensidade nas imagens ponderadas em T2 e FLAIR, distribuídas pela substância branca em diversas regiões, como as áreas justacorticais e periventriculares, corpo caloso, tronco encefálico e cerebelo (36). As crianças pré-púberes frequentemente exibem lesões de maior tamanho, confluentes, com bordas mal definidas e envolvimento mais extenso da substância cinzenta, diferentemente dos adolescentes, cujas lesões são semelhantes às observadas em adultos (36).

As lesões medulares geralmente possuem comprimento de aproximadamente 1 segmento vertebral ou menos, afetando os tratos da substância branca periférica, como as colunas dorsais (38), e raramente atravessam todo o diâmetro transversal da medula espinhal (3,31).

A pleocitose no LCR é uma característica típica sendo predominantemente linfocitária, e as BOC são positivas em dois terços dos doentes (26).

A combinação de lesões na substância branca evidenciadas na RM (12,15,21,37), e da presença de BOC no LCR (12,15) oferece maior valor prognóstico na progressão da EM, do que a avaliação isolada de cada um desses fatores (3,12).

Os anticorpos anti-MOG, inicialmente considerados biomarcadores para a EM, são raramente encontrados em crianças com esta patologia, o que refuta a hipótese de um quadro de EM (29).

Na EM pediátrica, os olhos que tiveram NO apresentam uma CFNR cerca de 10 a 20% mais fina do que os olhos sem NO (3,5), além de volumes maculares 6% menores (5). Este afinamento geralmente ocorre na região temporal, e tende a ser menos pronunciado do que em doentes com NO relacionada à NMO (9).

Os PEV podem ser úteis na identificação de danos mais amplos na via visual em crianças com EM, além de documentar a doença subclínica. Estudos recentes demonstraram que os PEV por reversão de padrão estão prolongados em 53% dos doentes com EM, mesmo sem NO associada (3,9).

Os critérios de diagnóstico mais utilizados na EM são os Critérios de McDonald, atualizados em 2017, que combinam evidências clínicas, imagiológicas e laboratoriais para estabelecer o diagnóstico, levando em consideração a disseminação das lesões no espaço e no tempo (3,7,39) – ver Apêndice II.

Alguns autores sugerem que os critérios sejam geralmente aplicáveis a doentes com idade igual ou superior a 11 anos, sendo necessária precaução ao aplicá-los em crianças com idade inferior, já que a probabilidade de EM nesta faixa etária é menor (3,7,39). No entanto, um estudo recente demonstrou que os critérios podem ser aplicados em crianças de qualquer idade, uma vez que não foram encontradas diferenças clínicas, radiológicas ou imunológicas significativas ao comparar crianças com idade inferior a 11 anos e crianças com idade superior (40).

Os critérios de diagnóstico de McDonald atualizados em 2017 diferem da versão de 2010 por reintroduzir as BOC como evidência de disseminação no tempo, e eliminarem a necessidade de lesões na RM serem clinicamente silenciosas (12,39,41). Estas alterações facilitam o diagnóstico precoce da EM e, conseqüentemente, o seu tratamento. No entanto, as lesões do nervo ótico ainda são excluídas como evidência de disseminação no espaço, devido à sua ocorrência frequente noutras doenças desmielinizantes (3,12,39,41).

Embora a ADEM seja tipicamente monofásica, alguns doentes apresentam episódios recorrentes ou novas lesões na RM, o que pode levar ao diagnóstico incorreto de EM (3,39). Assim, os critérios não devem ser aplicados a crianças no momento da

apresentação de ADEM, sendo necessário um episódio subsequente típico de EM para a diagnosticar corretamente (3,34,39,40).

No estudo de Averseng-Peaureaux *et al.* (2018) (15), o principal fator associado ao subsequente diagnóstico de EM é a idade em que surgiu o primeiro episódio de NO: em crianças com idade inferior a 10 anos a taxa de diagnóstico de EM feito ao 1 ano foi de 4% e em crianças com idade superior de 10 anos aumentou para 20%.

No estudo de Waldman *et al.* (2011) (21), verificou-se que, por cada aumento de 1 ano na idade, as probabilidades de desenvolver EM após um episódio de NO isolada aumentaram em 32%. Neste estudo, as principais variáveis que determinam o risco de desenvolver EM são a idade e a presença de lesões cerebrais fora do sistema visual demonstradas na T2 e FLAIR.

As atuais diretrizes de tratamento para crianças baseiam-se no *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT), com administração de corticosteroides - ver secção “Tratamento”.

Em relação à terapêutica imunomoduladora crónica específica para a EM, esta deve ser iniciada assim que o diagnóstico for confirmado (2,3,12), uma vez que demonstrou reduzir o número e gravidade dos ataques, e atenuar os danos cerebrais observados na RM, podendo também ter efeito benéfico na preservação da função cognitiva (33). As terapias de primeira linha em crianças incluem imunomoduladores utilizados em adultos, como o interferon-beta (IFN- $\beta$ ) e o acetato de glatirâmero (2,3,7,8), os quais demonstraram segurança e eficácia na EM pediátrica (7,35).

No entanto, o tratamento com um único agente de primeira linha falha em cerca de 44% dos casos (2,7). Assim, deverá ser feito o *switch* para outro agente de primeira linha, ou o *upgrade* para os de segunda linha, como o natalizumabe, o fingolimode e o rituximabe, os quais têm-se mostrado eficazes na redução das recaídas (2,3,7,8,12). A escolha do tratamento deve ter em conta o mecanismo de ação, o tempo necessário para alcançar o benefício terapêutico máximo, a viabilidade a longo prazo da estratégia terapêutica e o impacto potencial da terapia no sistema neuroimunológico do doente pediátrico (7).

Em comparação com os adultos, os doentes pediátricos apresentam uma taxa de recidiva de 2 a 3 vezes maior nos primeiros anos da doença (2,3,7,12,16,33,36,42). Após o episódio desmielinizante inaugural, o risco de recaída é mais alto nos primeiros dois anos (12,22,35) e permanece elevado por cinco anos (12,42). Os doentes com EM

diagnosticada na infância geralmente manifestam boa recuperação das recaídas, no entanto, a incapacidade irreversível ocorre muito mais precocemente, comparativamente à EM de início na idade adulta (3,7,12,16,36).

O estudo de Benson *et al.* (2014) (42) corrobora o paradigma de que a EM de início na infância é mais inflamatória do que a EM de início na idade adulta, apoiado pela maior carga de lesões observada na RM. Essa natureza inflamatória pode refletir diferenças nos sistemas imunológico e nervoso das crianças em relação aos adultos.

O desenvolvimento desta doença durante a infância e adolescência prejudica o crescimento cerebral esperado para a idade, resultando em volumes cerebrais anormalmente pequenos, consistentes com atrofia cerebral (35,43). Embora a deficiência física não seja uma característica proeminente na EM pediátrica, cerca de um terço desses doentes apresenta vários défices cognitivos, principalmente nas áreas de atenção complexa, velocidade de processamento de informações, velocidade motora fina, memória visual e integração (7,35), influenciando negativamente o desempenho escolar e as atividades quotidianas da criança. Assim, é recomendada a avaliação inicial e o acompanhamento das funções cognitivas, com início precoce de terapêutica imunomoduladora (33).

### **5.6.3 Doenças do Espectro da Neuromielite Ótica**

As DENMO são um grupo de doenças inflamatórias e desmielinizantes do SNC (3,26,44), anteriormente classificadas como um subtipo da EM. No entanto, a identificação de anticorpos anti-AQP4 na maioria dos doentes adultos, identificou a NMO como uma entidade autoimune distinta, caracterizada por um ataque imunológico primário aos astrócitos, com dano secundário à mielina e aos axónios (16). As lesões apresentam uma variedade de células imunes, como células T, células B, células plasmáticas e neutrófilos, com deposição de complemento e anticorpos (16).

É mais comum em adultos (36), manifestando-se geralmente entre a quarta e quinta décadas de vida, mas também pode apresentar-se na população pediátrica, com idade média de apresentação entre os 10 e 12 anos (3,16,26). Além disso, o sexo feminino tende a ser o mais afetado, tanto na idade adulta como na infância (3,16,26).

As DENMO são classicamente caracterizadas por NO e MT, embora outras manifestações também sejam reconhecidas (3,16,26,28,44). Os sintomas iniciais mais

comuns em doentes pediátricos incluem défices motores, visuais e manifestações constitucionais, como febre, convulsões e ADEM (3,16,26). A síndrome da área postrema, com vômitos e soluços intratáveis, pode ser uma das primeiras manifestações da doença (3,16,18,26).

Diferentemente da doença associada ao anticorpo anti-MOG (12,31), as DENMO estão frequentemente associadas a outras doenças autoimunes, incluindo a síndrome de Sjögren, LES, doença celíaca, doença de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, dermatite atópica, artrite reumatoide juvenil, doença de Graves, hepatite autoimune, panserosite e dermatomiosite juvenil (3,16,26,28), e por isso fazem parte do diagnóstico diferencial.

Cerca de 65% dos doentes pediátricos com DENMO são soropositivos para o anticorpo anti-AQP4, embora a soropositividade possa surgir até 4 anos depois do primeiro episódio (16). Os critérios diagnósticos do *International Panel for NMO Diagnosis* foram propostos para adultos, mas também são considerados aplicáveis em crianças, e classificam os doentes como anticorpo anti-AQP4 positivo ou negativo (38) – ver Apêndice III.

O LCR geralmente apresenta uma contagem elevada de glóbulos brancos relativamente ao LCR de doentes com EM, a pleocitose é predominantemente linfocítica e as BOC são positivas em apenas um terço dos doentes (3,16,26).

A RM do cérebro e da medula espinhal, com e sem contraste, é essencial para a avaliação. Quando há sintomas visuais, uma RM das órbitas pode auxiliar na análise do nervo ótico. Nas DENMO, a NO manifesta-se por lesões hiperintensas em T2 ou realçadas por gadolínio em T1, frequentemente atingindo o quiasma ótico (2,3,44). As lesões cerebrais características envolvem o diencéfalo - ao redor do terceiro ventrículo e do aqueduto cerebral -, o tronco encefálico dorsal - adjacente ao quarto ventrículo - e regiões periependimárias em volta dos ventrículos laterais (3,26,44). As lesões na substância branca podem ser extensas, tumefativas ou fusiformes, seguindo os tratos da substância branca (3,36,44).

A mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) não é específica das DENMO, e pode ser observada na EM (2,26,38) e na doença associada ao anticorpo anti-MOG (18). Da mesma forma, as crianças com DENMO podem não evidenciar estas mesmas lesões (26).

Na NO associada às DENMO, há comprometimento difuso da CFNR peripapilar, predominantemente nos quadrantes superior e inferior. O afinamento macular é mais

pronunciado na NMO do que na EM, refletindo pior recuperação visual nesses doentes (3,27). Além disso, os indivíduos com histórico de NO nas DENMO apresentam espessura reduzida da CFNR, enquanto aqueles sem episódios prévios mantêm valores normais da mesma (3,27). O edema macular microcístico também pode estar presente nesses casos (3,27)

O objetivo da terapia aguda é promover a recuperação neurológica e minimizar danos irreversíveis ao SNC, com a utilização de corticosteroides – ver secção “Tratamento”.

A terapia preventiva procura reduzir o risco de recidivas e a progressão da incapacidade, sendo as principais opções imunomoduladoras o rituximabe, micofenolato mofetil, e a azatioprina (3,16,26). Alguns imunomoduladores usados na EM são ineficazes ou até prejudiciais nas DENMO, o que demonstra a necessidade de um diagnóstico preciso (3,13,16,37). O aumento na frequência de recidivas foi associado ao uso de IFN- $\beta$ , acetato de glatirâmero, fumarato de dimetila, alemtuzumabe e natalizumabe (16,26).

Mais de 90% das crianças com DENMO apresentam recidivas (3,26), incluindo múltiplos episódios de NO, além de défices visuais mais graves e sustentados ao longo do acompanhamento clínico, quando comparados àqueles com a doença associada ao anticorpo anti-MOG e à EM (37). Além disso, o tempo médio até alcançar o comprometimento visual grave e permanente após o episódio inicial de NO foi estimado em 1,3 anos (26).

Cerca de 10% a 15% dos casos das DENMO em idade pediátrica são soropositivos para o anticorpo anti-MOG, o que influencia tanto o prognóstico quanto a abordagem terapêutica. Esses casos são considerados distintos dos casos soropositivos para o anticorpo anti-AQP4, e não há relatos de soropositividade para ambos os anticorpos em crianças (26). Além disso, aproximadamente 15% dos casos são soronegativos para ambos os anticorpos (16). Os anticorpos anti-MOG têm sido cada vez mais identificados nos doentes anticorpo anti-AQP4 negativos (26,28). Assim, o anticorpo anti-MOG também deve ser solicitado nestes casos.

#### **5.6.4 Doença associada ao anticorpo da glicoproteína da mielina do oligodendrócito**

A doença associada ao anticorpo anti-MOG é uma patologia desmielinizante do SNC, que pode resultar em inflamação subaguda do nervo ótico, da medula espinhal (MT) e do encéfalo (ADEM), além da inflamação cortical, do tronco encefálico, cerebelar e leptomeníngea (45).

É uma doença rara, apresentando maior incidência na população pediátrica (0,31 casos por 100000 pessoas-ano) comparativamente à adulta (0,13 casos por 100000 pessoas-ano) (18).

A NO é a manifestação clínica mais comum da doença associada ao anticorpo anti-MOG na idade adulta, e a segunda mais comum em idade pediátrica, após a ADEM (46). No entanto, a apresentação clínica pode variar de acordo com a idade, uma vez que a NOP é mais frequentemente observada em adolescentes do sexo feminino entre os 13 e os 18 anos, e a ADEM é predominante em crianças entre os 4 e os 8 anos (3,12,18,29,31). A MT também pode ocorrer nesta doença, mas apenas numa pequena parte dos casos (18). As crianças com esta doença são frequentemente caucasianas, ao contrário dos doentes positivos para anticorpo anti-AQP4, que são mais frequentemente não caucasianos (31).

O envolvimento bilateral (3,18,29,30,37) e o edema do nervo ótico são mais comuns nesta patologia, comparativamente à EM e à NMO, assim como o envolvimento retrobulbar do olho (37). Tende a envolver o segmento ótico anterior, ao contrário da NMO, que envolve mais frequentemente o segmento intracraniano do nervo ótico, além do quiasma e o trato ótico (3,18,31,37).

Muitos doentes relatam sintomas prodrômicos. No entanto, até o momento, nenhuma associação específica com um vírus foi identificada (2,7,12,28,31).

A presença de anticorpos anti-MOG na apresentação inicial está associada a um curso de doença distinta da EM, mas sua persistência ao longo do tempo não é um preditor confiável de recorrências (31).

A NO bilateral e a presença de lesões longitudinalmente extensas ao longo da via ótica são achados característicos, visto que são atípicas na NO isolada ou nas recorrências da EM. Na neuroimagem, a doença associada ao anticorpo anti-MOG pode ser diferenciada da EM pela ausência de lesões ovais periventriculares bem definidas e pela

presença de lesões cerebrais ou do tronco encefálico mal delimitadas (3,12,31,37). Além disso, a imagem mostra um realce simultâneo das lesões, ao contrário da EM, na qual há disseminação no tempo e no espaço (2,3,8,12). No entanto, essas distinções podem não ser úteis nas crianças com NO isolada associada ao anticorpo anti-MOG, que tendem a apresentar pequenas lesões cerebrais não específicas, quando presentes (12). As lesões hiperintensas em T2 geralmente envolvem tratos da substância branca, e frequentemente afetam a substância cinzenta profunda, sendo o tálamo a região mais atingida (31).

Os doentes podem apresentar quatro padrões de RM: 1) lesões multifocais difusas/mal delimitadas, envolvendo tanto a substância cinzenta quanto a substância branca, geralmente afetando os pedúnculos cerebelares médios; 2) envolvimento da medula espinhal e/ou do nervo ótico com aparência intracraniana normal, ou lesões não específicas na substância branca; 3) lesões extensas e periventriculares na substância branca, semelhante a leucodistrofias; e 4) encefalite cortical com realce leptomeníngeo. A resolução imagiológica do quadro acontece geralmente dentro de um mês, sugerindo a predominância de edema sobre a desmielinização (31).

A pleocitose no LCR é uma característica comum (3,12,29,30) enquanto a presença de BOC é rara (3,12,26).

Na TCO, há variação nos achados relacionados à NO associada a esta patologia, possivelmente devido ao mecanismo de ação dos anticorpos, que não induzem astrocitopatia direta. Essa particularidade pode resultar na preservação de alguns axónios das células ganglionares durante a desmielinização do nervo ótico, explicando a discrepância entre estudos que descrevem desde um afinamento discreto da CFNR e da CCGR (3,12,30), até um afinamento significativo, semelhante ao encontrado na NO associada ao anticorpo anti-AQP4 (3,12,18).

Diversos grupos de pesquisa propuseram critérios diagnósticos para a doença, porém esses critérios ainda não foram completamente validados (3,16). No entanto, os critérios propostos em 2023 incluem a detecção de um resultado positivo de autoanticorpos, juntamente com um "evento clínico desmielinizante central" (NO, MT, ADEM, défices cerebrais monofocais ou polifocais, infratentoriais, e encefalite cortical cerebral) (45).

Atualmente, as recomendações para o tratamento agudo da doença associada ao anticorpo anti-MOG seguem diretrizes semelhantes às da EM e das DENMO (12,29) com

redução gradual dos corticosteroides ajustada de acordo com a gravidade do episódio (12,31) - ver secção “Tratamento”. Aproximadamente 70% dos doentes apresentam recorrência da doença quando a dose de prednisolona oral diminui para menos de 10 mg por dia ou após dois meses da interrupção da mesma (12).

A imunoterapia crónica, com micofenolato mofetil e rituximabe, pode ser considerada tendo em conta a severidade da manifestação inicial, a resposta à corticoterapia e o risco de recorrência (3,12,16,29,30). A azatioprina também tem sido utilizada em doentes positivos para o anticorpo anti-MOG que atendem aos critérios diagnósticos para as DENMO (16).

A reintrodução imediata de corticosteroides ao primeiro sinal de recaída é uma estratégia crucial para prevenir novos episódios (3,12). Antes do início da terapia imunossupressora, é essencial excluir o diagnóstico de EM, uma vez que tratamentos usados nesta patologia, como o alemtuzumabe, podem ser prejudiciais, enquanto o IFN- $\beta$  e o acetato de glatirâmero demonstram ser ineficazes (3,12).

Após o primeiro ataque de NO, os doentes costumam apresentar um prognóstico visual e motor geralmente mais favorável do que em doentes positivos para os anticorpos anti-AQP4 (31,37,46). Comparativamente à população adulta, os doentes pediátricos demonstram uma recuperação visual mais significativa (46). Cerca de dois terços das crianças apresentam um curso monofásico da doença (12,31), enquanto o restante desenvolve uma forma recorrente, sendo a NO a manifestação mais comum, especialmente em crianças com idade superior a nove anos (3,29).

### **5.6.5 Neuropatia ótica inflamatória crónica recorrente**

A CRION é uma forma de NO recorrente que apresenta uma boa resposta ou dependência ao tratamento com corticosteroides, já documentado em idade pediátrica, mas de predominância na idade adulta (47).

Os critérios de diagnóstico incluem: 1) pelo menos uma recidiva da NO; 2) evidência objetiva de perda de função visual; 3) resultado soronegativo para o anticorpo anti-AQP4; 4) realce do nervo ótico inflamado na RM com contraste; e 5) resposta ao tratamento com corticosteroides e recidiva dependente dos mesmos (47).

O diagnóstico de CRION requer a exclusão de outras condições neurológicas, oftalmológicas e sistémicas, e na fase ativa, é tratada de forma similar à NO de outra etiologia (47). Além disso, muitos casos previamente diagnosticados como CRION foram posteriormente associados à positividade de anticorpos anti-MOG (12).

## **5.7 Diagnóstico diferencial**

A NO de causa desmielinizante - abordada na secção anterior - pode ser confundida com outras patologias e condições, uma vez que estas cursam com manifestações semelhantes, como a diminuição da AV.

A avaliação inicial de uma suspeita de NO deve ser orientada para excluir doenças nas quais o atraso do início do tratamento possa resultar na perda permanente de visão ou outros danos neurológicos (8).

A NOP pode mimetizar as características consideradas atípicas na idade adulta, tornando essencial a consideração de diagnósticos diferenciais, como sarcoidose, neuroretinite, papiledema, leucemia, LES e NO pós-infeção ou vacinação (12).

A ausência de sintomas típicos, como dor à movimentação ocular, DPAR e defeitos no campo visual central, pode indicar a necessidade de avaliar outras possibilidades diagnósticas (10).

Assim, a tabela 1 contempla as principais hipóteses diagnósticas a serem consideradas e devidamente excluídas durante a avaliação clínica.

Um diagnóstico preciso, com foco nas possíveis etiologias, é fundamental para tomar decisões no que concerne às terapêuticas aguda e crónica (5)

**Tabela 1 – Diagnóstico diferencial de NO (4,5,12,17)**

Doenças desmielinizantes	Encefalomielite aguda disseminada, esclerose múltipla, doenças do espectro da neuromielite ótica, doença associada ao anticorpo anti-MOG
Doenças inflamatórias sistêmicas	Sarcoidose, lúpus eritematoso sistémico, doença de Behçet
Outras condições inflamatórias	Pós-infecciosas, pós-vacinação, neuroretinite, esclerite posterior
Lesões compressivas	Tumores primários do nervo ótico, gliomas, meningioma, craniofaringioma, aneurismas arteriais
Condições infiltrativas	Leucemia, linfoma
Deficiências nutricionais	Deficiência de vitamina A, vitamina B12 e biotinidase
Medicamentos	Toxicidade pelo etambutol, linezolid e amiodarona
Doenças genéticas	Neuropatia ótica hereditária de Leber, atrofia ótica dominante

## 5.8 Tratamento

O ONTT trata-se de um ensaio clínico randomizado e controlado que investigou o uso de corticosteroides no tratamento da NO, fornecendo dados relevantes sobre a abordagem terapêutica em adultos (25). Até o momento, nenhum estudo semelhante foi realizado especificamente na população pediátrica, no entanto estas recomendações são consideradas aplicáveis nesta faixa etária, embora não consensuais (2–6,8,9,14).

O ONTT demonstrou que o tratamento com metilprednisolona intravenosa (MPIV) em alta dose seguido de prednisolona oral, acelerou a recuperação da visão em adultos com NO (3,5,6,8,9,14,25,48) sem, no entanto, proporcionar benefícios a longo prazo para a visão (1,14,25,48). Por outro lado, o uso de prednisolona oral em baixa dose/dose padrão isoladamente, não melhorou o prognóstico visual e foi associado a uma maior taxa de recorrência (1,3,6,9,25,48). Assim, o uso isolado corticosteroides orais nas doses padrão é contraindicado no tratamento agudo em adultos (1,25).

Na ausência de dados baseados em evidências para a população pediátrica, a MPIV continua a ser o tratamento de primeira linha para a NO aguda em crianças, administrada na dose de 30 mg/kg/dia durante 3 a 5 dias (dose máxima diária de 1 g),

seguido de um desmame gradual com prednisolona oral que pode variar de 1 semana a 6 meses, com dosagem inicial de 1 mg/kg (2–8,12,13,16,26,29,31).

Quando a terapêutica com corticosteroides é contraindicada ou o doente não responde adequadamente à corticoterapia intravenosa, a imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou a plasmaférese são utilizadas (1–3,5–9,12–14,16,26,31).

A IGIV tem sido utilizada em doentes com perda visual decorrente de NO aguda refratária ao tratamento com MPIV, na dose de 2 g/kg repartida em 2 a 5 dias (3,12,13,16,26).

A plasmaférese é um procedimento no qual se realiza a remoção de autoanticorpos circulantes específicos e complexos imunes presentes no sangue (7). O protocolo convencional de tratamento consiste em cinco a sete trocas plasmáticas realizadas ao longo de um período de 10 a 14 dias (3,7,12). Embora o seu efeito seja mais significativo em patologias predominantemente mediadas por anticorpos, como a NMO, estudos demonstram benefícios dessa abordagem em diversas doenças inflamatórias, incluindo a EM (7).

A NOP difere da forma adulta em diversos aspetos, no entanto, as abordagens terapêuticas agudas são bastante semelhantes (13). Contudo, a duração ideal do tratamento com corticosteroides permanece incerta (13,14). Por um lado, existe a preocupação de que os doentes possam ter uma recaída caso a redução da dose seja feita de forma muito rápida (13,14), e por esse motivo, alguns autores recomendam uma duração de tratamento mais prolongada (13). Por outro lado, um estudo retrospectivo demonstrou que o uso de um curso mais longo de corticosteroides (superior a duas semanas) não reduziu significativamente a taxa de recaídas e não melhorou o prognóstico visual, comparativamente ao curso normal de duas semanas (14).

Ainda assim, as crianças respondem melhor à terapia com corticosteroides, em comparação com os adultos, o que dificulta a justificativa para não tratá-las, embora o curso natural da doença sugira uma recuperação espontânea, sem tratamento, ao longo do tempo (14).

A rápida recuperação em poucas semanas pode desempenhar um papel essencial na prevenção de dificuldades psicossociais relevantes, como a necessidade de recuperar conteúdos escolares e as consequências das limitações visuais no dia a dia das crianças afetadas, sendo esse um aspeto importante a ter em consideração (5).

Como não existem diretrizes estabelecidas para a abordagem da NOP, os casos geralmente são acompanhados por uma equipa multidisciplinar composta por profissionais de saúde de diferentes áreas, nomeadamente neurologistas, neuroimunologistas e pediatras (13). Este acompanhamento interdisciplinar é indispensável para realizar uma avaliação abrangente e um plano terapêutico individualizado, garantindo que todos os aspetos do quadro clínico sejam adequadamente abordados.

Apesar destas recomendações, os profissionais de saúde devem ter em conta que a neuropatia ótica adquirida pode ocorrer devido a uma infinidade de causas, de modo que o tratamento da NO também depende da causa subjacente (6).

A NO associada às doenças neuroinflamatórias do SNC pode ser tratada com imunomoduladores, tendo sido abordado o tratamento específico de cada uma destas doenças na secção “Síndromes desmielinizantes associadas à NO”.

## 5.9 Prognóstico

A NOP apresenta um melhor prognóstico do que a NO em idade adulta. A maioria das crianças recupera uma AV de 20/20, em comparação com 50% dos adultos, um ano após o episódio inaugural (3,12,15).

A recuperação visual inicia espontaneamente entre 2 a 3 semanas e pode continuar até 2 anos (3,4,6). Os doentes com doença unilateral apresentam um prognóstico excelente, em comparação com aqueles com doença bilateral (4).

No estudo retrospectivo de Averseng-Peureaux *et al.* (2018) (15), os principais fatores associados a fraca recuperação visual incluíram idade  $\geq 10$  anos, palidez do disco ótico na fundoscopia, e diagnóstico subsequente de EM. A recuperação visual mais favorável foi encontrada nos doentes em regime terapêutico oral com corticosteroides, precedido de infusões intravenosas. No entanto, no estudo de Direk *et al.* (2024) (48) o prognóstico não diferiu significativamente entre os indivíduos que receberam apenas MPIV e os que fizeram terapêutica oral subsequentemente.

Num estudo observacional de dois anos, comprovou-se que, apesar da AV fraca à apresentação, a maioria das crianças apresentou melhora acentuada aos dois anos, melhora esta que se iniciou 6 meses após o episódio inaugural. Por outro lado, em 61%

Nevrite ótica em idade pediátrica: descrição de um caso clínico e revisão da literatura

dos participantes, foram encontradas patologias neurológicas autoimunes no *follow-up* aos dois anos, sendo a doença associada ao anticorpo anti-MOG a mais comum (23).

Os doentes que apresentam diagnóstico de NO isolada, sem lesões na RM, geralmente têm um curso monofásico da doença e um prognóstico favorável, reduzindo o risco de desenvolvimento de uma condição neurológica associada (22,23).

Mesmo quando a visão se recupera para 20/20, os olhos afetados podem continuar a apresentar defeitos funcionais e estruturais (2,3), permanecendo défices residuais da visão cromática, sensibilidade ao contraste, palidez disco ótico temporal, juntamente com DPAR e o fenómeno de Uhthoff (1,3,4,6).



## 6. Discussão do caso clínico

O quadro clínico de perda de visão súbita bilateral, associada a cefaleia e dificuldade em movimentar-se adequadamente, assim como os sinais objetivados ao exame neurológico, nomeadamente midríase bilateral e reflexo fotomotor ausente, sugerem envolvimento do nervo ótico.

Conforme mencionado anteriormente, a apresentação bilateral é mais frequente em crianças com idade inferior a 10 anos, estando em consonância com o caso em questão.

Embora a criança tenha apresentado episódios de vômitos regulares antes deste quadro, não há sinais claros de uma causa infecciosa, já que os exames laboratoriais não demonstraram leucitose nem PCR elevada. O exame cultural não revelou crescimento após 5 dias de incubação, o que corrobora a hipótese de uma causa não infecciosa.

A ausência de antecedentes pessoais e familiares de doenças genéticas da visão, como a neuropatia ótica hereditária de Leber, diminui a probabilidade destas doenças serem a causa da perda visual. A ausência de antecedentes visuais prévios e de trauma também orientam a investigação para doenças neurológicas ou autoimunes.

Na presença de sintomas sugestivos de NO, um exame neurológico completo deve ser realizado para identificar os sinais típicos, como a diminuição da AV, defeitos no campo visual e discromatopsia. A AV deve ser testada com a tabela de Snellen para crianças mais velhas ou outros métodos adaptados para crianças mais novas, avaliação do campo visual por testes de confrontação, e realizar testes de visão de cores. Por outro lado, é importante avaliar o reflexo fotomotor direto e consensual e o reflexo de acomodação, uma vez que podem estar ausentes em caso de lesão significativa do nervo ótico, assim como a identificação de nistagmo. Deverá ser incluído um exame de fundoscopia ocular para detetar edema do disco ótico, papilite ou palidez do nervo ótico (5).

Adicionalmente, o exame neurológico deve incluir a avaliação de sinais meníngeos, coordenação motora, marcha e equilíbrio, testes de reflexos tendinosos e exame da sensibilidade. Todos estes exames são necessários para identificar sinais típicos de síndromes neuroinflamatórias e desmielinizantes do SNC, sendo fundamentais para determinar a etiologia e possíveis diagnósticos diferenciais.

Neste caso, a criança apresenta-se ansiosa, e não dirige o olhar, sugerindo um comprometimento grave da visão. As pupilas apresentam-se midriáticas bilateralmente com ausência do reflexo fotomotor, o que sugere envolvimento da via aferente do reflexo pupilar, ou seja, comprometimento do nervo ótico. Não se verificam sinais meníngeos, o que poderá orientar o diagnóstico para condições não relacionadas a infecções do SNC, como a meningite e a encefalite.

A cefaleia, perda de visão bilateral e episódios de vômitos prévios, podem sugerir hipertensão intracraniana por possíveis lesões compressivas. No entanto, como referido pela mãe, os episódios de cefaleia e vômitos ocorrem predominantemente durante o período da tarde, e os casos de hipertensão intracraniana cursam com cefaleia que agrava em decúbito, de manhã, ou que acorda o doente durante a noite, muitas vezes acompanhada por vômitos. A fundoscopia não foi realizada na abordagem deste caso por ausência de colaboração do doente, mas teria importância para identificar um possível papiledema, sinal clínico que ocorre tanto na hipertensão intracraniana como na NO. A TC-CE sem alterações significativas sugere que não há lesões estruturais visíveis, como tumores ou outras lesões ocupantes de espaço, e malformações vasculares. Todos estes achados tornam a hipótese diagnóstica de hipertensão intracraniana menos provável, embora não possa ser completamente descartada sem investigação adicional, através, por exemplo, da medida de pressão de abertura do LCR na PL.

Embora tenha sido realizada TC-CE, perante este quadro é necessária a realização de uma RM do cérebro e órbitas com contraste, não apenas para confirmar a presença de NO, mas também para excluir patologias intracranianas e procurar lesões desmielinizantes, como ocorre na ADEM ou na EM, que podem manifestar-se através da NO em crianças.

A administração de ceftriaxona e aciclovir de forma empírica indica que foram consideradas infecções do SNC de etiologia viral ou bacteriana durante a observação ainda no HAL. O tratamento empírico é mandatário, uma vez que as causas infecciosas não podem ser excluídas sem a realização exames dirigidos e esclarecido o diagnóstico definitivo.

A estabilidade hemodinâmica e o controlo da dor são essenciais na abordagem terapêutica. A presença de cetonemia aumentada na gasimetria pode indicar um estado de cetose, frequentemente observado em situações de jejum prolongado ou desidratação. Assim, estes achados requerem acompanhamento clínico rigoroso ao longo da evolução do quadro, tendo sido administrada solução glicofisiológica endovenosa para esse fim.

Embora alguns dos exames complementares de diagnóstico, como a RM, PL e serologias, possam ser feitos no hospital onde o doente foi admitido, o encaminhamento urgente para o serviço de neuropediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra é fundamental dada a necessidade de acompanhamento especializado precoce para a confirmação do diagnóstico e início de tratamento dirigido, prevendo a necessidade de hospitalização da criança em cuidados intermédios ou intensivos.

Após a identificação da NO, deverá ser instituída corticoterapia, especificamente MPIV, na dose de 30 mg/kg/dia durante 3 a 5 dias (dose máxima diária de 1 g), seguida de um desmame gradual com prednisolona oral, com dosagem inicial de 1 mg/kg. Quando a resposta a este tratamento não é significativa, está indicada a utilização de IGIV, ou a realização de plasmaferése. O tratamento dirigido à causa da NO deve ser instituído logo após a sua identificação.

O seguimento do quadro é essencial para avaliar não só a função visual a longo prazo e as possíveis complicações, como também a resposta ao tratamento e a possibilidade de recidivas.

Em suma, a abordagem a tomar após a identificação da NO deve ter como prioridade a estabilização clínica imediata, identificando a causa subjacente de forma célere. Uma vez que se trata de uma doença rara nas crianças, o diagnóstico etiológico só pode ser feito após uma extensa investigação.



## **7. Conclusão e Perspetivas Futuras**

A NO em idade pediátrica continua a ser um desafio diagnóstico e terapêutico, já que é uma manifestação comum de doenças desmielinizantes cujas características clínicas podem sobrepor-se umas às outras, sendo necessária uma avaliação cuidadosa para determinar a etiologia subjacente. A identificação da causa orienta o tratamento e contribui para otimizar os resultados não só visuais, mas também relativamente à condição neurológica geral, prevenindo défices permanentes.

Embora o conhecimento científico tenha vindo a crescer nos últimos anos, ainda há muitas perguntas por responder, especialmente no que diz respeito à evolução da doença ao longo do tempo e às estratégias de tratamento mais eficazes.

É fundamental uma abordagem multidisciplinar entre a pediatria, a neurologia e a oftalmologia para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas adequadas, que não tratem apenas a doença aguda, mas considerando também as repercussões a longo prazo na qualidade de vida e desenvolvimento visual das crianças afetadas.

No futuro, serão necessários mais estudos que visem a uniformização da abordagem diagnóstica não só da NO, mas também das doenças desmielinizantes com critérios específicos para a população pediátrica.

Mais estudos que envolvam um número maior de pacientes pediátricos e o acompanhamento a longo prazo são essenciais para obter uma visão mais clara do prognóstico, e das melhores abordagens.



## Referências Bibliográficas

1. Grupo Português de Neuroftalmologia. Neuroftalmologia Baseada na Evidência [Internet]. 2014. Chapter 1, Nevrite ótica; p.17-29. Available from: <https://thea.pt/neuroftalmologia-baseada-na-evidencia-2014>
2. Chang MY, Pineles SL. Pediatric Optic Neuritis. *Semin Pediatr Neurol*. 2017 May 1;24(2):122–8.
3. Cascais CJP, Palavra FMF, Gomes CAV, et al. Pediatric Optic Neuritis [Review article]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2020 Fev. Available from: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/97720>
4. Ramdas S, Morrison D, Absoud M, Lim M. Acute onset blindness: a case of optic neuritis and review of childhood optic neuritis. *BMJ Case Rep*. 2016 Oct 4;2016:bcr2016214929.
5. Yeh EA, Graves JS, Benson LA, Wassmer E, Waldman A. Pediatric optic neuritis. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S53–8.
6. Pérez-Cambrodí RJ, Cubillana AGH, Merino-Suárez ML, Piñero-Llorens DP, Laria-Ochaita C. Optic neuritis in pediatric population: A review in current tendencies of diagnosis and management. *J Optom*. 2014 Feb 18; 7(3):125–30.
7. Brenton JN, Banwell BL. Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurotherapeutics*. 2016 Jan; 13(1):84–95.
8. Borchert M, Liu GT, Pineles S, Waldman AT. Pediatric Optic Neuritis: What Is New. *J Neuroophthalmol*. 2017 Sep;37(Suppl 1):S14–22.
9. Lehman SS, Lavrich JB. Pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(5):419–22.
10. Tonagel F, Wilhelm H, Kelbsch C. Optic neuritis in German children: clinical findings and association with multiple sclerosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Jul;258(7):1523–6.
11. Gise RA, Heidary G. Update on Pediatric Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Mar 3;20(3):4.
12. Lock JH, Newman NJ, Biousse V, Peragallo JH. Update on pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Nov;30(6):418–25.
13. Pula JH, MacDonald CJ. Current options for the treatment of optic neuritis. *Clin Ophthalmol*. 2012 Jul 31;6(1):1211–23.
14. Jayakody H, Bonthius DJ, Longmuir R, Joshi C. Pediatric optic neuritis: Does a prolonged course of steroids reduce relapses? A preliminary study. *Pediatr Neurol*. 2014 Nov;51(5):721–5.

15. Averseng-Peureaux D, Mizzi M, Colineaux H, Mahieu L, Pera MC, Brassat D, et al. Paediatric optic neuritis: Factors leading to unfavourable outcome and relapses. *Br J Ophthalmol*. 2018 Jun;102(6):808–13.
16. Chitnis T. Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Continuum (Mineapp Minn)*. 2019 Jun;25(3):793–814.
17. Günbey C, Konuşkan B. Optic neuropathies in childhood: A review of etiology and treatment. *Turk J Pediatr*; 2019;61(4):471–6.
18. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF, Hemingway C, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 – Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. W.B. Saunders Ltd; 2020 Nov;29:2–13.
19. Lee JY, Han J, Yang M, Oh SY. Population-based Incidence of Pediatric and Adult Optic Neuritis and the Risk of Multiple Sclerosis. *Ophthalmology*. 2020 Mar;127(3):417–25.
20. Lin WS, Wang HP, Chen HM, Lin JW, Lee WT. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and optic neuritis in Taiwan. *J Neurol*. 2020 Apr;267(4):925–32.
21. Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: Meta-analysis of observational studies. *J AAPOS*. 2011 Oct;15(5):441–6.
22. Alper G, Wang L. Demyelinating optic neuritis in children. *J Child Neurol*. 2009 Jan;24(1):45–8.
23. Pineles SL, Henderson RJ, Repka MX, Heidary G, Liu GT, Waldman AT, et al. The Pediatric Optic Neuritis Prospective Outcomes Study: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2022 Aug 1;129(8):856–64.
24. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1143–1148.
25. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A Randomized, Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis. *N Engl J Med*. 1992 Feb 27;326(9):581–8.
26. Gombolay GY, Chitnis T. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 May 2;20(6):19.
27. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Banwell B, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler*. 2015 May;21(6):678–88.

28. Melamed E, Levy M, Waters PJ, Sato DK, Bennett JL, John GR, et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflamm*. 2015 Jul 23;2(4):e134.
29. Hennes EM, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG Spectrum Disorders and Role of MOG-Antibodies in Clinical Practice. *Neuropediatrics*. 2018 Feb;49(1):3–11.
30. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):307–24.
31. Hacoheh Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Ab-Associated Demyelination in Children. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jan 22;21(1):2.
32. Vujosevic S, Parra MM, Hartnett ME, O'Toole L, Nuzzi A, Limoli C, et al. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. *Eye (Lond)*. 2023 Feb;37(2):203–19.
33. Solmaz İ, Öncel İ. Evolution of clinically isolated syndrome to pediatric-onset multiple sclerosis and a review of the literature. *Turk J Med Sci*. 2022 Aug;52(4):1281–7.
34. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, et al. Pediatric multiple sclerosis Clinical features and outcome. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S74-81.
35. Otallah S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Sep 18;18(11):76.
36. Tenenbaum SN. Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):229–50.
37. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson APD, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr 1;22(4):470–82.
38. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-189.
39. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73.
40. Hacoheh Y, Brownlee W, Mankad K, Chong WK 'Kling,' Thompson A, Lim M, et al. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of

- multiple sclerosis in children in a real-life cohort. *Mult Scler.* 2020 Oct 1;26(11):1372–80.
41. McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Aug;24:48–54.
  42. Benson LA, Healy BC, Gorman MP, Baruch NF, Gholipour T, Musallam A, et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult Scler Relat Disord.* 2014 Mar;3(2):186–93.
  43. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Arnold DL, Araujo D, Fetco D, et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology.* 2014 Dec 2;83(23):2140–6.
  44. Jin Kim H, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology.* 2015 Mar 17;84(11):1165–73.
  45. Trewin BP, Brilot F, Reddel SW, Dale RC, Ramanathan S. MOGAD: A comprehensive review of clinicoradiological features, therapy and outcomes in 4699 patients globally. *Autoimmun Rev.* 2025 Jan 3;24(1):103693.
  46. Bruijstens AL, Breu M, Wendel EM, Wassmer E, Lim M, Neuteboom RF, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 4 – Outcome of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Nov;29:32–40.
  47. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: A systematic review of 122 cases reported. *J Neurol.* 2014 Jan;261(1):17–26.
  48. Direk MÇ, Besen Ş, Öncel İ, Günbey C, Özdoğan O, Orgun LT, et al. Optic neuritis in Turkish children and adolescents: A multicenter retrospective study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Jan 1;81:105149.

## Apêndices

### Apêndice I – Consentimento Informado

#### DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, \_\_\_\_\_  
declaro ter sido esclarecido/a sobre o estudo de caso em que o meu filho menor vai participar, no âmbito da Tese de Mestrado da aluna Sofia Gomes Peixoto Oliveira, estudante de Medicina na instituição Universidade da Beira Interior, sob a orientação da Doutora Helena Teresa Soares Anes Barata. Estou ciente de que o objetivo deste estudo é meramente académico e que tenho direito a não participar sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo.

Foram garantidas a privacidade e a confidencialidade dos dados clínicos, exames complementares fornecidos e preservação do anonimato.

Pelo presente, manifesto expressamente a minha concordância e o meu consentimento livre e esclarecido para participar no estudo de caso acima descrito.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsáveis pelo estudo:

\_\_\_\_\_

(orientador)

\_\_\_\_\_

(aluno)

Covilhã, junho de 2024

## Apêndice II – Critérios de diagnóstico da Esclerose Múltipla

**Tabela 2** - Critérios de McDonald de 2017 para o diagnóstico de esclerose múltipla

Número de ataques clínicos	Número de lesões com evidência clínica objetiva	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de esclerose múltipla
≥ 2	≥ 2	Nenhum
≥ 2	1 (assim como evidência clara de um ataque anterior envolvendo uma lesão num local anatómico distinto)	Nenhum
≥ 2	1	Disseminação no espaço demonstrada por um ataque clínico adicional envolvendo um local diferente do SNC ou por RM
1	≥ 2	Disseminação no tempo demonstrada por um ataque clínico adicional ou por RM <b>OU</b> presença de BOC específicas do LCR
1	1	Disseminação no espaço demonstrada por um ataque clínico adicional envolvendo um local diferente do SNC ou por RM <b>E</b> disseminação no tempo demonstrada por um ataque clínico adicional ou por RM ou presença de BOC específicas do LCR
0 (progressão desde o início - EM primária progressiva)		1 ano de progressão da incapacidade (determinado retrospectivamente ou prospectivamente) independente de recaída clínica <b>E</b> 2 dos seguintes critérios: • ≥ 1 lesões hiperintensas em T2, características da EM, em uma ou mais das seguintes regiões cerebrais: periventricular, cortical ou justacortical, ou infratentorial • ≥ 2 lesões hiperintensas em T2 na medula espinhal • Presença de BOC específicas do LCR

**Adaptado de:** Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162–73.

BOC – bandas oligoclonais; EM – esclerose múltipla; LCR – líquido cefalorraquidiano; RM – ressonância magnética; SNC – Sistema nervoso central.

**Tabela 3** - Critérios de McDonald de 2017 para demonstração de disseminação no espaço e no tempo por ressonância magnética

Disseminação no espaço	Disseminação no tempo
<p>≥ 1 lesões hiperintensas em T2 características da EM em ≥ 2 das 4 áreas do SNC:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- periventricular;</li><li>- cortical ou justacortical;</li><li>- infratentorial;</li><li>- medula espinhal.</li></ul>	<p>presença simultânea de lesões captantes e não captantes de gadolínio em qualquer momento</p> <p><b>OU</b></p> <p>por uma nova lesão hiperintensa em T2 ou captante de gadolínio numa RM de <i>follow-up</i>, em comparação com uma RM de referência, independentemente do momento em que o exame de referência foi realizado.</p>

**Adaptado de:** Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162–73.

EM – esclerose múltipla; RM – ressonância magnética; SNC – Sistema nervoso central.

## Apêndice III – Critérios de diagnóstico para as Doenças do Espectro da Neuromielite Ótica

**Tabela 4** - Critérios diagnósticos para as Doenças do Espectro da Neuromielite Ótica pelo *International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis* de 2015

Critérios diagnósticos para DENMO com anticorpo anti-AQP4 positivo
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pelo menos 1 característica clínica central</li> <li>2. Teste positivo para o anticorpo anti-AQP4 utilizando o melhor método de detecção disponível (<i>cell-based assay</i> fortemente recomendado)</li> <li>3. Exclusão de diagnósticos alternativos</li> </ol>
Critérios diagnósticos para DENMO com anticorpo anti-AQP4 negativo ou desconhecido
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pelo menos 2 características clínicas centrais ocorrendo como resultado de um ou mais ataques clínicos e atendendo a todos os seguintes requisitos: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Pelo menos 1 característica clínica central deve ser nevrite ótica, mielite aguda com MTLE ou síndrome da área postrema</li> <li>b. Disseminação no espaço (2 ou mais características clínicas centrais diferentes)</li> <li>c. Cumprimento dos requisitos adicionais de RM, quando aplicável</li> </ol> </li> <li>2. Testes negativos para o anticorpo anti-AQP4 utilizando o melhor método de detecção disponível, ou teste indisponível</li> <li>3. Exclusão de diagnósticos alternativos</li> </ol>
Características clínicas centrais
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nevrite ótica</li> <li>2. Mielite aguda</li> <li>3. Síndrome da área postrema: episódio de soluços ou náuseas e vômitos sem outra explicação</li> <li>4. Síndrome aguda do tronco encefálico</li> <li>5. Narcolepsia sintomática ou síndrome clínica diencefálica aguda com lesões diencefálicas típicas de DENMO na RM</li> <li>6. Síndrome cerebral sintomática com lesões cerebrais típicas de DENMO na RM</li> </ol>
Requisitos adicionais de RM para DENMO com anticorpo anti-AQP4 negativo ou desconhecido
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nevrite ótica aguda: exige RM cerebral apresentando (a) achados normais ou apenas lesões inespecíficas da substância branca, <b>OU</b> (b) RM do nervo ótico com lesão hiperintensa em T2 ou lesão realçada por gadolínio em T1, estendendo-se por mais de 1/2 do comprimento do nervo ótico ou envolvendo o quiasma ótico</li> <li>2. Mielite aguda: exige lesão intramedular associada na RM, estendendo-se por <math>\geq 3</math> segmentos contíguos (MTLE) <b>OU</b> atrofia focal da medula espinhal em <math>\geq 3</math> segmentos contíguos em pacientes com histórico compatível com mielite aguda</li> <li>3. Síndrome da área postrema: exige lesões associadas na medula dorsal/área postrema</li> <li>4. Síndrome aguda do tronco encefálico: exige lesões periependimárias no tronco encefálico</li> </ol>

**Adaptado de:** Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-189.

AQP4 – aquaporina 4; DENMO – doenças do espectro da neuromielite ótica; MTLE – mielite transversa longitudinalmente extensa; RM – ressonância magnética.

## Anexos

### Anexo I – Parecer da Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde de Castelo Branco



**Documento:** Submissão de pedido de autorização para a realização do estudo

**Assunto:** Pedido de parecer para a realização do estudo – “Nevrite ótica em idade pediátrica: descrição de um caso clínico e revisão da literatura”

**Requerente:** Sofia Gomes Peixoto Oliveira

**Título:** Nevrite ótica em idade pediátrica: descrição de um caso clínico e revisão da literatura, cujo objetivo é realizar revisão de literatura, apresentar e discutir um caso clínico

**Investigador:** Sofia Gomes Peixoto Oliveira

**Co-Investigador:** Dra. Helena Teresa Rodrigues

**Amostra:** Processo clínico do doente

**Serviço onde decorre o estudo:** Pediatria

**Data do pedido:** datado no HAL a 27/09/2024

A Comissão de Ética da ULSCB, EPE, concorda com a aplicação do referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo e todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados e **só após a apresentação do Consentimento Informado.**

ULS de Castelo Branco, E.P.E, 27 de setembro de 2024

A Comissão de Ética

*Sofia Gomes Peixoto Oliveira*  
*Helena Teresa Rodrigues*  
*Helena Teresa Rodrigues*  
*Helena Teresa Rodrigues*  
*Helena Teresa Rodrigues*  
*Helena Teresa Rodrigues*  
*Helena Teresa Rodrigues*  
*Helena Teresa Rodrigues*  
*Helena Teresa Rodrigues*  
*Helena Teresa Rodrigues*