

**CEREBELITE AGUDA EM IDADE
PEDIÁTRICA – ABORDAGEM DE CASOS
CLÍNICOS PARADIGMÁTICOS**

BEATRIZ NUNES DE CARMO E SOUSA

Orientador | Doutora Joana Amaral

Co-orientador(es) | Professora Doutora Fernanda Rodrigues

Doutora Albertina Lima

Doutora Antónia Fortes



Praia, Julho 2022
2021/2022



UNIVERSIDADE DE CABO VERDE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

CEREBELITE AGUDA EM IDADE PEDIÁTRICA – ABORDAGEM DE CASOS CLÍNICOS PARADIGMÁTICOS

BEATRIZ NUNES DE CARMO E SOUSA

Orientador | Joana Amaral, MD

Co-orientador (es) | Fernanda Rodrigues, MD, PhD;

Albertina Lima, MD;

Antónia Fortes, MD

Praia, Julho 2022
2021/2022

RESUMO

A cerebelite aguda é uma doença rara, resultante do atingimento infeccioso ou inflamatório do cerebelo. Trata-se de uma entidade neurológica decorrente de disfunção cerebelosa ou das suas conexões, cujo espectro clínico é bastante variável. Os dados epidemiológicos mundiais e a informação clínica são limitados dado o pequeno número de doentes passíveis de integrar estudos abrangentes. Atualmente, a fisiopatologia mais aceita consiste numa reação cruzada de autoimunidade, na qual anticorpos e linfócitos T reagem contra autoantígenos, gerados, na sua maioria, no contexto de infeções víricas.

Descrevem-se três casos clínicos de cerebelite em idade pediátrica. No caso clínico 1 existe um contexto pós-infeccioso por vírus Epstein-Barr. O caso clínico 2 coloca em evidência a possibilidade de uma etiologia para-infecciosa como mecanismo de ação. Em ambos foi utilizada corticoterapia, com boa resposta. O caso clínico 3 relata uma clínica cerebelar exuberante, em contexto pós-infeccioso por vírus varicela zoster, com melhoria após imunoglobulina humana.

Estes casos demonstram o espectro clínico variável desta doença, bem como diferentes opções terapêuticas, decididas com base no quadro clínico e características individuais, com necessidade de estreita monitorização em casos de maior exuberância sintomática.

Palavras-chave

Cerebelite; Sistema Nervoso Central; Idade Pediátrica; Imunoterapia

ABSTRACT

Acute cerebellitis is a rare disease resulting from infectious or inflammatory involvement of the cerebellum. It is a neurological entity resulting from brain dysfunction or its connections, with a variable clinical spectrum. Epidemiological data and clinical information are limited by the small number of patients that can be included in comprehensive studies. Currently, the most accepted pathophysiology consists of autoimmunity cross-reaction in which T lymphocytes react against autoantigens generated mostly in the context of viral infections.

Three clinical cases of pediatric cerebellitis are described. In clinical case 1 there is a post-infectious Epstein-Barr virus context. Clinical case 2 highlights the possibility of a para-infectious etiology as mechanism of action. Corticosteroid therapy was used in both cases, with good response. Clinical case 3 reports an exuberant cerebellar clinic in a post-infectious context with varicella zoster virus with improvement after human immunoglobulin.

These cases demonstrate characteristics of variable spectrum of this disease as well as different therapeutic options, decided based on the clinical picture and characteristics of the individuals with necessity for narrow monitoring when greater symptomatic exuberance.

Keywords

Cerebellitis; Central Nervous System; Pediatric Age; Immunotherapy

SIGLAS E ABREVIATURAS

CMV – Citomegalovírus

DAMPs – Padrões Moleculares Associados ao Dano

EEG – Eletroencefalografia

EV – Enterovírus

EBV – Epstein-Barr

Hb – Hemoglobina

HSV – Herpes simplex vírus

HUAN – Hospital Universitário Agostinho Neto

Ig – Imunoglobulina

LPS – Lipopolissacarídeo

LCR – Líquido cefalorraquidiano

OD – Olho direito

OE – Olho Esquerdo

PAMPs – Padrões Moleculares Associados ao Patógeno

PGN – Peptidoglicano

PCR – Polimerase Chain Reaction

pCr – Proteína C Reativa

PL – Punção Lombar

RMN – Ressonância Magnética

RMN-ce – Ressonância Magnética Crânio encefálica

SU – Serviço de Urgência

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia Computorizada

VZV – Varicela Zoster

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

ÍNDICE

RESUMO	I
ABSTRACT	II
SIGLAS E ABREVIATURAS.....	III
NEUROPEDIATRIA EM CABO VERDE	1
INTRODUÇÃO	3
CASOS CLÍNICOS.....	7
Caso clínico 1:.....	7
Caso clínico 2:.....	8
Caso clínico 3:.....	10
DISCUSSÃO	11
CONCLUSÃO	14
BIBLIOGRAFIA.....	15

NEUROPEDIATRIA EM CABO VERDE

Cabo Verde é um país insular localizado na costa ocidental da África e com uma população atual estimada de 500 mil habitantes. A saúde em Cabo Verde tem vindo a melhorar consideravelmente desde a sua independência em 1975. Atualmente, a esperança de vida é de 73 anos, a mortalidade infantil ronda os 19 por 1000 nascidos vivos (Luís & Luís, 2021).

Os profissionais de saúde têm vindo a aumentar consideravelmente nos últimos 10 anos, contando com cerca de 400 médicos em atividade. Até o ano de 2005, o país tinha um número bastante reduzido de especialistas, necessitando frequentemente do apoio da cooperação de alguns países para colmatar as necessidades. Em dezembro de 2005, chegou a primeira neurologista nacional ao Serviço Nacional de Saúde, para exercer no Hospital Universitário Agostinho Neto (HUAN) na cidade da Praia. Com a sua chegada, o Ministério da Saúde obteve um aparelho de tomografia computadorizada para o HUAN, o que constituiu uma grande vantagem para o diagnóstico de patologias neurológicas. Só passado seis anos, em 2011, chegou outra neurologista ao HUAN. Neste momento existem 4 neurologistas no HUAN e 5 em Cabo Verde (Delgado, 2009; Ministério da Saúde, 2012).

A neurologia em Cabo Verde completa em 2022 dezassete anos de existência, embora os desafios do presente e do futuro sejam muitos, um trabalho de equipa enfrenta todas as dificuldades.

Um estudo recente que abrangeu 23 países africanos demonstra que a Neuropediatria está extremamente subdesenvolvida em África. A prevalência de doenças neurológicas em serviços pediátricos pode chegar a atingir os 20%, sendo a patologia mais predominante a epilepsia (Wilmshurst et al., 2011).

Em Cabo Verde, de acordo com o departamento de Neurologia e de Pediatria do Hospital Universitário Agostinho Neto (HUAN) estima que as doenças neurológicas constituem cerca de 25% das patologias da infância e adolescência. Destas, a grande maioria é identificado como epilepsia (prevalência >5/1000), A epilepsia é doença de elevada prevalência (3-5/1 000), estimando-se que existam cerca de 5 000 pessoas com esta patologia em Cabo Verde, a maioria delas em idade pediátrica. As patologias mais prevalentes são: epilepsia, paralisia cerebral (sobretudo por sequelas de asfixia neonatal ou pós infecciosa), doenças neuromusculares, *Spina bífida*, algumas doenças neurodegenerativas (doenças neurogenéticas / neurometabólicas) (Wilmshurst et al., 2011).

A cerebelite aguda em idade pediátrica, em Cabo Verde, é rara e as etiologias não são conhecidas, não foram realizados ainda estudos. É essencial haver estudos posteriores para

investigar qual será a prevalência dos casos, quais as etiologias, sinais e sintomas mais comuns na população de Cabo Verde.

Existe uma grave carência de meios e recursos de tratamento e diagnóstico, incluindo déficit de recursos humanos, incluindo especialistas em neuropediatria. A inexistência de dados epidemiológicos dificulta e atrasa o diagnóstico e posterior tratamento adequado e precoce das doenças neuro pediátricas. Mesmo havendo conhecimento das mais recentes recomendações e protocolos torna-se uma tarefa complexa. Naturalmente que estas questões tornam-se irreversíveis e manifestam-se num atraso de diagnóstico evitável.

Há uma cooperação em Neuropediatria, entre Cabo Verde e o governo português: “Uma semente e uma ponte”, que decorre desde 2011, através da vinda semestral de neuropediatras, que têm contribuído na abordagem de crianças com problemas neurológicos, diminuindo as evacuações. Esta cooperação tem com os objetivos de melhorar a saúde das crianças com doenças neurológicas e promover a sua integração na comunidade; reforçar a capacitação dos profissionais e evitar necessidade de evacuação. Apesar de se ter verificado a elevada eficácia deste tipo de cooperações, apenas preenchem algumas das lacunas existentes não sendo possível determinar autossustentabilidade. Desta forma torna-se de extrema importância haver especialistas em Neuropediatria, em Cabo Verde, não esquecendo nunca a necessidade na melhoria dos meios de diagnóstico e tratamento, apoiando incessantemente a recapitação correta destas crianças e determinar sistemas adequados de notificação capazes de providenciar dados essenciais para estudos epidemiológicos coerentes.

Este trabalho retrata 3 casos clínicos de Cerebelite Aguda em idade pediátrica, que demonstram o espectro clínico variável desta doença de diferentes etiologias bem como as condutas realizadas para cada, no Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Tendo em conta a raridade da patologia e seu potencial lesivo, torna os estudos retrospectivos, como o Caso Clínico, numa ferramenta de grande utilidade para destringer a melhor conduta possível consoante cada contexto específico, em Cabo Verde, de acordo com a experiência obtida, em futuros casos.

INTRODUÇÃO

O termo encefalomielite pós-inflamatória descreve um amplo espectro de distúrbios que afetam o sistema nervoso central (SNC), considerando um contínuo entre as situações para infecciosas e os estados pós-infecções sistêmicas, imunizações ou, mais raramente, pós-toma de fármacos (Coeli et al., 2012; Hennes et al., 2012; Emelifeonwu et al., 2018; García-Iñiguez et al., 2019). A cerebelite aguda é uma doença rara, que corresponde a uma forma de encefalomielite inflamatória localizada, resultante do atingimento infeccioso ou inflamatório do cerebelo, com alteração precoce da sua função (Coeli et al., 2012). Trata-se de uma entidade neurológica cujo espectro clínico é bastante variável, desde casos com sintomas autolimitados e benignos, a apresentações fulminantes (García-Iñiguez et al., 2019).

Dado o pequeno número de doentes passíveis de integrar estudos abrangentes, os dados epidemiológicos e a informação clínica acerca desta doença são limitados (Emelifeonwu et al., 2018). Não obstante, considera-se que a cerebelite é mais frequente em idade pediátrica do que em idade adulta e trata-se de uma doença subdiagnosticada (García-Iñiguez et al., 2019).

Historicamente, a causa pós-infecciosa é entendida como o precipitante mais comum da cerebelite, nestes casos caracterizada por início súbito de ataxia, em associação com doença viral recente (Caldeira et al., 2012). Atualmente, o principal mecanismo etiopatogénico aceite para justificar a inflamação cerebelar consiste numa reação cruzada de autoimunidade, na qual intervêm o recetor de glutamato d2, a glicoproteína associada à mielina e a triosefosfato isomerase, (Thakkar et al., 2016; Parvez & Ohtsuki, 2022) assim como anticorpos e linfócitos T que reagem contra autoantígenos da bainha de mielina (Erzurum et al., 1983; Wadhwa & Ghose, 1983; Usano Carrasco et al., 2000).

Os microrganismos associados à cerebelite aguda causam uma inflamação severa que, por sua vez, condiciona uma estimulação intensa do sistema imune inato e dos seus recetores, mais precisamente aqueles que reconhecem as moléculas de patógenos: os PAMPs (Padrões Moleculares Associados ao Patógeno) e os DAMPs (Padrões Moleculares Associados ao Dano), promovendo uma tempestade de citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa; interleucina-1 beta; interleucina-6; entre outras) que se vão traduzir clinicamente em ataxia cerebelar aguda e sintomas sistémicos (Parvez & Ohtsuki, 2022). A inflamação cerebelar associada a bactérias é relativamente rara. Atualmente o mecanismo mais consensual passa pela ativação do sistema imune por moléculas bacterianas como: Peptidoglicano (PGN) e Lipopolissacarídeo (LPS), que transpõem a barreira hematoencefálica iniciando uma cascata inflamatória mediada pelo sistema imune inato (Parvez & Ohtsuki, 2022). Desta forma, a

terapêutica imunomoduladora surge como medida de primeira linha tendo em conta os mecanismos descritos anteriormente, ajudando a suprimir a inflamação e conseqüentemente a reduzir a gravidade das lesões e a duração do quadro clínico. Os pulsos de metilprednisolona (30mg/kg/dia) e a terapêutica com imunoglobulina humana (1 a 2 g/kg/dia) revelaram-se bastante úteis na supressão destes mecanismos (Parvez & Ohtsuki, 2022). A escolha de terapêutica imunomoduladora não possui critérios específicos. As exuberâncias do quadro clínico em conjunto com as características individuais podem ajudar a decidir entre intervenções. Em quadros mais graves ou que não apresentem melhoria substancial com os pulsos de metilprednisolona, vários autores aconselham o uso de imunoglobulina humana (Daaboul et al., 1998; Go, 2007).

Os antigénios envolvidos, na sua maioria, são devido a infeções víricas, sendo os mais frequentes os do vírus varicela zoster (VZV), herpes simplex (HSV), citomegalovírus (CMV), rotavírus, Epstein-Barr (EBV), vírus sincicial respiratório (VSR), vírus da parotidite, parvovírus B19, coxsackie, influenza A e B, enterovírus (EV), ecovírus, adenovírus, e vírus do Nilo Ocidental (Emelifeonwu et al., 2018). Infeções bacterianas prévias também podem ser causa de cerebelite aguda, como é o caso de infeções por estreptococos, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella*, *Coxiella burnetti* e *Borrelia*. Outros agentes patogénicos menos frequentes incluem o dengue, malária, tifo e toxoplasmose (Emelifeonwu et al., 2018). Casos de cerebelite aguda pós-imunização foram igualmente relatados, estando em causa vacinas como a da difteria, pertússis e tétano, da *varicela zoster* e anti-vírus *influenza* (Mills et al., 2008; Roldan et al., 2011).

A cerebelite aguda manifesta-se com disfunção do cerebelo e das suas conexões, especialmente ao tronco cerebral. A manifestação clínica cerebelosa por excelência é a ataxia – a origem etimológica da palavra deriva do grego e significa “falta de ordem”, remetendo à manifestação clínica de incoordenação. No seu todo, não se trata de uma entidade isolada, mas sim um espectro de sinais e sintomas neurológicos, que globalmente definem incapacidade para realizar movimentos finos, precisos e coordenados. Em relação à instalação temporal, a ataxia pode ser classificada em aguda, quando a alteração da marcha ou dos movimentos motores finos surge em menos de 72 horas numa criança previamente saudável, ataxia episódica, se o desequilíbrio, náuseas e vômitos tem uma duração de vários minutos a poucas horas, ou ataxia crónica, quando os sintomas de ataxia cerebelar são permanentes (Caldeira et al., 2012). A cerebelite aguda caracteriza-se pela presença de ataxia da marcha e apendicular, disartria, alterações da oculomotricidade e tremor, em associação variável a sintomas sistémicos tais como febre, cefaleia, náuseas e vômitos (Coeli et al., 2012; Emelifeonwu et al.,

2018; García-Iñiguez et al., 2019). Pode tratar-se de uma emergência médica e cirúrgica. Pela localização do cerebelo na fossa posterior, num contexto de edema cerebeloso pode existir necessidade de descompressão por hipertensão intracraniana, pelo que o diagnóstico requer um alto nível de suspeição (García-Iñiguez et al., 2019). Como diagnóstico diferencial, em idade pediátrica, devem considerar-se as encefalomyelites agudas disseminadas, as vasculites, ou causas tóxicas (Mills et al., 2008; Thakkar et al., 2016).

O advento da ressonância magnética (RMN) na década de 1980 melhorou a compreensão acerca das alterações estruturais que ocorrem no cerebelo, utilizando-se o termo cerebelite aguda quando existem sinais de edema inflamatório no cerebelo (Emelifeonwu et al., 2018). Do ponto de vista imagiológico, as sequências de RMN ponderada em T2 e *FLAIR* (*Fast Fluidattenuated Inversion Recovery*) revelam hiperintensidades do córtex cerebeloso unilateral ou bilateral, enquanto a tomografia computadorizada (TC) pode mostrar dilatação ligeira do terceiro ventrículo lateral, hidrocefalia, redução das dimensões do quarto ventrículo ou compressão das estruturas da fossa posterior (García-Iñiguez et al., 2019). A RMN é a modalidade de imagem mais sensível para avaliar o cerebelo e tronco cerebral, sendo, portanto, o *gold standard* para o diagnóstico. Imagens seriadas para mostrar uma lesão em resolução são úteis para evitar procedimentos desnecessários. Nalguns casos verificam-se alterações radiológicas crónicas, observadas após cerebelite aguda. A atrofia do cerebelo e estruturas da fossa posterior, causadas pela perda do volume do parênquima ou a dilatação do quarto ventrículo, correspondem às mais frequentes (Mills et al., 2008). A eletroencefalografia (EEG) habitualmente não tem utilidade, pois regista a atividade do córtex cerebral, demonstrando achados inespecíficos (Roldan et al., 2011). Por sua vez, a realização de punção lombar (PL) é dependente da evidência ou não de hidrocefalia obstrutiva, que pode ser constatada na neuroimagem, sendo esta situação clínica uma contraindicação absoluta para o procedimento. O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR), no contexto de ataxia cerebelosa pós-infecciosa aguda, pode ser normal tendo, assim, baixa capacidade de diagnóstico, mas é necessário para orientação terapêutica de causas infecciosas agudas (Hayashi et al., 1989; Mills et al., 2008).

O pequeno número de doentes por ano e as variadas formas de apresentação condicionam o consenso em torno de uma abordagem protocolar (García-Iñiguez et al., 2019). Globalmente, aceita-se que o tratamento inclua medidas sintomáticas, nos casos ligeiros, ou a intervenção cirúrgica para descompressão da fossa posterior, em situações graves. Encontram-se ainda disponíveis terapêuticas imunomoduladoras, a ponderar individualmente. A corticoterapia e a imunoglobulina humana são comumente utilizadas, paralelamente aos antivíricos em etiologias específicas (como o aciclovir na infeção recente por VZV e HSV).

Não é claro qual o corticoide mais adequado, dosagem, modo de administração e duração do tratamento. Contudo, a eficácia da imunoterapia ainda não está comprovada e não é consensual na prática clínica (Daaboul et al., 1998; Go, 2007; Hennes et al., 2012; Lancella et al., 2017).

A evolução é benigna na maioria dos casos, embora possam ocorrer sequelas neurológicas em cerca de 5% (Lancella et al., 2017). Atendendo à raridade e heterogeneidade da patologia, torna-se difícil a realização de estudos clínicos randomizados para a terapêutica, sendo importante a descrição de casos clínicos para conhecimento das formas de apresentação, resultados da investigação e abordagens terapêuticas.

O presente trabalho tem como objetivo analisar três casos clínicos de cerebelite em idade pediátrica, abordando as suas manifestações clínicas, exames complementares efetuados, tratamento instituído e evolução. A descrição dos casos servirá de base para uma discussão crítica dos dados da literatura disponíveis.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1:

Adolescente de 15 anos, do sexo masculino, previamente saudável, trazido ao serviço de urgência (SU) por queixas de desequilíbrio da marcha e disartria, de início subagudo. Como contexto epidemiológico recente, ressaltava-se infecção respiratória alta febril, com odinofagia e otalgia associadas, para a qual havia cumprido sete dias de antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico. Os sintomas neurológicos iniciaram-se após os sete dias de tratamento. Na admissão no SU foi negada febre de novo, náuseas, vômitos, ou outras queixas relativas a sintomatologia neurológica. No exame neurológico da entrada destacava-se lentificação psicomotora, disartria escandida, queda discreta, sem pronação, na prova de braços estendidos à direita. A marcha evidenciava desequilíbrio evidente (tendencialmente para a esquerda), embora sem alargamento da base de sustentação, com decomposição e maior desequilíbrio nas mudanças de direção, sinal de *Romberg* positivo, incapacidade para a marcha em tandem, e reflexos miotáticos globalmente vivos, sem outros sinais de atingimento piramidal ou extrapiramidal.

Os exames complementares de diagnóstico efetuados revelaram: hemoglobina (Hb) 14,8g/dL, leucócitos 8800/ μ l, neutrófilos 4730/ μ L, linfócitos 2830/ μ L, plaquetas 271000/ μ L; proteína C reativa (pCr) 0,09 mg/dL; pesquisa de tóxicos na urina negativa; serologia para EBV compatível com infecção recente, com imunoglobulina M (IgM) 7.0 AU/mL (positivo >1.0) e imunoglobulina G (IgG) 1.4 (positivo >1.0) e para CMV compatível com infecção prévia, com IgM 0.19 (negativo <0.70) e IgG 160.7 UA/mL (positivo >6). Foram igualmente feitas serologias para HSV1, com IgG 0,2 (método qualitativo - positivo: >1,1) e HSV2 IgG <0,5 (método qualitativo - positivo >1,1), ambas negativas, bem como para VZV, com IgG 1871mUI/L (positivo >165 mUI/L) e IgM 0,3 (positivo > 1,1), a sugerir infecção prévia, e para *mycoplasma pneumoniae*, com IgG 2,73 (método qualitativo - positivo >1,1) e IgM (0,93 (método qualitativo - positivo >1,1), também a sugerir infecção prévia. A RMN crânio-encefálica e cervico-dorsal não revelou alterações (Figura 1). Foi realizada punção lombar (PL), não se tendo verificado alterações no exame citoquímico (células <3 /mm³, glicose 57 mg/dL, proteínas 45 mg/dL), com pesquisa de microrganismos por *Polimerase Chain Reaction* (PCR) no líquido cefalorraquídeo (LCR) também negativa (que incluiu HSV 1 e 2, EBV, VZV, Herpes vírus humano-6, Paraecovírus, CMV, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* K1, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* e *Cryptococcus neoformans*). Foi, assim, considerado o diagnóstico de

cerebelite aguda por EBV. A cultura do LCR foi negativa e não se identificaram bandas oligoclonais.

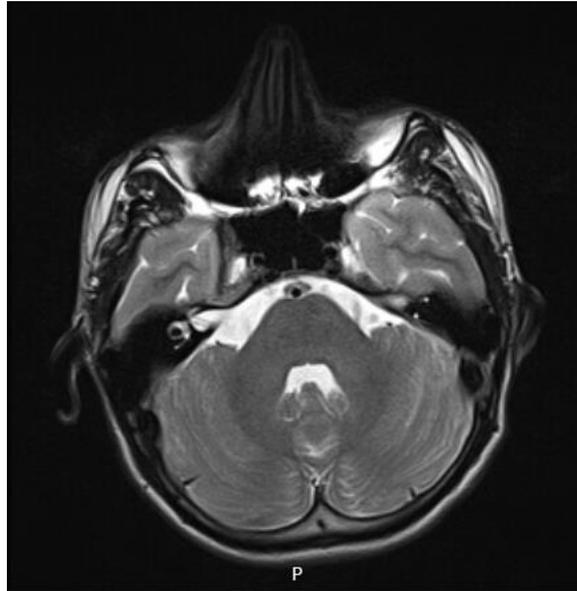


Figura 1 – RMN do cerebelo do doente 1.

Perante as evidências clínicas de atingimento cerebeloso, foi decidido o início de corticoterapia, com doses altas de metilprednisolona (30mg/Kg/dia), que cumpriu durante 5 dias em regime de hospital de dia. No final do tratamento, verificou-se uma melhoria da disartria e da ataxia apendicular dos membros superiores. Contudo, mantinham-se notórias as sacadas hipométricas, o desequilíbrio da marcha com decomposição marcada dos movimentos giratórios, bem como incapacidade para a marcha em tandem e sinal de *Romberg* positivo. Foi decidida uma abordagem expectante, tendo-se verificado uma melhoria progressiva das alterações neurológicas, nomeadamente da marcha. Aos 6 meses, destaca-se regresso às atividades diárias sem qualquer limitação.

Caso clínico 2:

Adolescente de 16 anos, do sexo feminino, previamente saudável, trazida ao SU por quadro clínico com 4 dias de evolução, caracterizado por tonturas, alterações visuais referidas como sensação de oscilópsia vertical e visão turva binocular, instabilidade postural e desequilíbrio da marcha não preferencial, com agravamento progressivo. Era negada febre e cefaleia.

No exame neurológico da entrada apresentava anisocória [olho esquerdo (OE) > olho direito (OD)], nistagmo, diplopia binocular do olhar na supradextroversão, ataxia, alteração da coordenação calcanhar-jelho, dissinergia na prova dedo-nariz à esquerda e hiperreflexia

miotática relativa dos membros inferiores em relação aos membros superiores. A observação oftalmológica confirmou diminuição da acuidade visual bilateral (6,3/10 OD, 5/10 OE), mas a fundoscopia ótica não apresentava alterações. Na avaliação analítica apresentava Hb 13,9g/dL, leucócitos 8000/ μ L, neutrófilos 7910/ μ L, linfócitos 11500/ μ L, plaquetas 204000/ μ L; pCr 0.05 mg/dL; gasimetria venosa com pH 7,39, pCO₂ 45mmHg, HCO₃ 27,20mmol/L. A pesquisa de tóxicos na urina foi negativa.

Foi realizada TC-ce que mostrou “irregularidade mesencefálica direita, traduzida por ténue hiperdensidade espontânea com aparente hipodensidade periférica, sem concomitante expansão nem redução das dimensões do tronco”. Neste seguimento, foi feita RMN-ce (Figura 2), que apresentava “assinalável realce leptomeníngeo difuso em ambos os hemisférios cerebelosos, de forma sensivelmente simétrica, e mais discretamente no vérmis, com correspondente discreto hipersinal em *FLAIR*, mantendo-se preservado o isossinal em T1 com o restante parênquima cerebeloso. Admite-se ainda a possibilidade de ligeira redução da patência dos sulcos cerebelosos, que a ser real sugere ligeiro edema cerebeloso”.

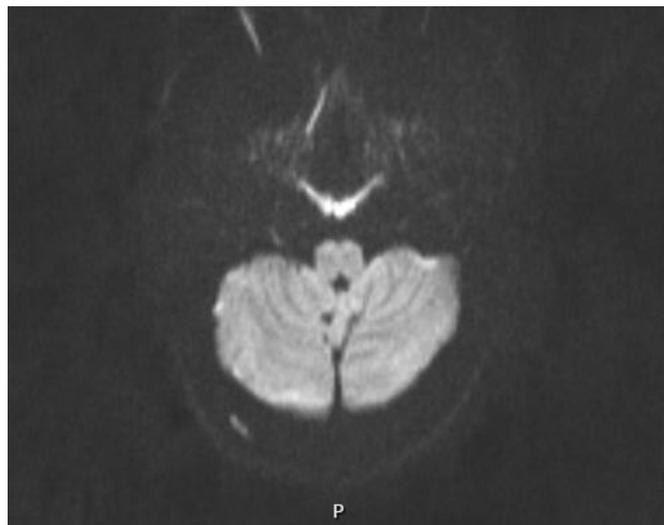


Figura 2 – RMN doente 2. Realce leptomeníngeo dos hemisférios cerebelosos.

O LCR apresentou 53 células/mm³, com predomínio de mononucleares, proteínas 36 mg/dL, glicose 53 mg/dL e a pesquisa de microrganismos por PCR foi negativa. Foi, assim, considerado o diagnóstico de cerebelite aguda, tendo iniciado terapêutica com aciclovir durante 14 dias e pulsos de metilprednisolona (30mg/Kg/dia), que cumpriu durante 5 dias. No primeiro dia de internamento verificou-se ainda um agravamento do quadro neurológico, com desequilíbrio mais evidente, com titubeação do tronco muito frequente, mas também ataxia apendicular de predomínio esquerdo, e tremor de novo. Associadamente, iniciou dor abdominal

intensa durante o período noturno. No terceiro dia de terapêutica ocorreu uma melhoria da sintomatologia, mais precisamente da oscilópsia vertical. Ao longo do internamento registou-se igualmente uma melhoria lentamente progressiva dos restantes sintomas. À data de alta mantinha anisocória, diplopia e algum desequilíbrio na marcha em tandem. A reforçar os sinais de melhoria dos sintomas, a avaliação por oftalmologia confirmou acuidade visual de 10/10, bilateralmente. Iniciou programa de reabilitação.

Dos exames complementares de diagnóstico efetuado, destaca-se a serologia para *Mycoplasma pneumoniae* que sugeriu evidência serológica de infeção recente: IgM 2.29 e IgG 1.11(ambas positivas >1.1). Esta serologia foi repetida aos 6 meses apresentando valores de IgM 1.76 e IgG 1.55. As restantes serologias (CMV, HSV, EBV, EV, Parvovírus B19, COVID-19, *Coxsackie*, ecovirus, *Mycoplasma pneumoniae*), assim como o estudo de autoimunidade, apresentaram resultado negativo. Foram identificadas bandas oligoclonais no LCR, o que corrobora a favor de inflamação no SNC.

Na avaliação clínica, 6 meses após o diagnóstico, e sob programa de reabilitação, foi registada a continuidade da melhoria, apesar de manter discreto balanceio na marcha em tandem. Repetiu a RMN-ce que mostrou resolução das lesões cerebelosas. Foi considerada a possibilidade de cerebelite aguda por *Mycoplasma pneumoniae*.

Caso clínico 3:

Criança de 6 anos, do sexo masculino, com paralisia cerebral e hemiparésia esquerda espástica sequelar, trazida ao SU na sequência quadro de vômitos incoercíveis e recusa da posição ortostática, noção de tonturas e desequilíbrio da marcha. Da história atual, destacava-se diagnóstico de varicela há cerca de 2 semanas, que foi tratada durante 5 dias com aciclovir oral, desde o primeiro dia de doença, dada a exuberância do quadro clínico cutâneo. Ao exame neurológico no SU assinalava-se sonolência, discreta assimetria facial esquerda, movimentos oculares com nistagmo com fase rápida para a direita nos movimentos oculares de perseguição horizontal, dismetria na prova dedo-nariz à direita, sinal de *Stewart-Holmes* valorizável à direita, e importante ataxia na linha média, com recusa da marcha.

Na avaliação analítica apresentava Hb 12,1g/dL, leucócitos 9420/ μ L, neutrófilos 7630/ μ L, linfócitos 14200/ μ L, plaquetas 257000/ μ L e pCr 0.05 mg/dL. A PL demonstrou 23 células/mm³ com predomínio de mononucleares, glicose 66 mg/dL e proteínas 35 mg/dL (valores normais), sem identificação de microrganismos por PCR. Foi também realizado estudo por RMN-ce, que não demonstrou lesões vasculares ou de outra etiologia (Figura 3).

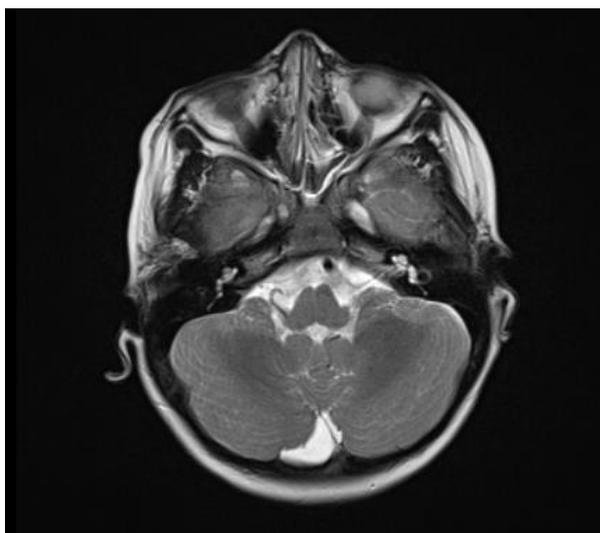


Figura 3 – RMN do cerebello do doente 3.

A sintomatologia clínica com impacto funcional importante e patognomónica de cerebelite aguda implicou o internamento para terapêutica com imunoglobulina intravenosa (2 gr/kg/ em 5 dias), e aciclovir, que cumpriu durante 14 dias.

Verificou-se uma melhoria gradual do estado neurológico, com tolerância para o levantar progressivo e marcha, tendo iniciado programa de reabilitação. À data de alta, para além das alterações ao exame neurológico decorrentes da paralisia cerebral, era evidente uma melhoria franca das provas de coordenação do hemicorpo direito, registando-se ainda discreta ataxia da marcha, mais evidente nos movimentos de decomposição giratórios.

Aos 6 meses após o diagnóstico não eram objetiváveis sequelas cerebelosas.

DISCUSSÃO

A cerebelite aguda é uma doença rara, provavelmente subdiagnosticada, havendo um crescente nível de alerta para a sua ocorrência. Os três casos clínicos apresentados têm como pontos de convergência a evidência clara de sintomas cerebelosos, associados a um leque de sintomatologia sistémica. A idade abrangeu um espectro amplo (de pré-escolar à adolescência), confirmando que esta patologia para-infecciosa não é exclusiva do período de ganho imunitário típico da primeira infância. Ainda no âmbito do mecanismo de ação, sublinha-se que nos três casos foram identificados clínica e/ou laboratorialmente, a presença de um microrganismo suspeito.

No caso clínico 1, a infecção respiratória alta apresenta-se como o possível precipitante aparente, o que é reforçado pelo facto de se verificar um intervalo de tempo decorrido entre o início dos primeiros sintomas sistémicos e as alterações cerebelares, mais precisamente, a disartria, a queda à direita na prova de braços estendidos e marcha a evidenciar desequilíbrio, com sinal de *Romberg* positivo. A ocorrência de ataxia cerebelosa aguda é clinicamente indubitável. A RMN não apresenta alterações estruturais do cerebelo, o que permite excluir patologia vascular, assim como a pesquisa de tóxicos na urina negativa exclui intoxicação. O facto de a avaliação analítica mostrar parâmetros infecciosos dentro dos limites da normalidade possibilita inferir acerca da etiologia pós-infeciosa deste atingimento do SNC, o que é reforçado também pela serologia positiva para EBV, na primeira observação, um agente reconhecidamente envolvido nestas situações (Coeli et al., 2012; Hennes et al., 2012; Emelifeonwu et al., 2018; García-Iñiguez et al., 2019). A corticoterapia com altas doses de metilprednisolona (30mg/Kg/dia) por um período de tempo de 5 dias, parece ter-se mostrado eficaz, sendo mais um relato acerca do seu potencial contributo, sobretudo na recuperação a médio prazo.

Em relação ao caso clínico 2, constatou-se um início súbito de sintomatologia cerebelosa, sem pródromo. As alterações sensoriais verificadas *ab inito* mostraram-se bastante incapacitantes, nomeadamente a sensação de oscilópsia vertical e o nistagmo, que justificam a diplopia, além da própria ataxia, que condiciona a perda da informação visual sensorial aferente. A anisocoria e a diminuição da acuidade visual resultaram de uma extensão do processo inflamatório ao nervo óptico.

Neste caso, a sintomatologia sistémica limitou-se a dor abdominal noturna. Contudo, a sintomatologia descrita, com impacto na capacidade para atividades básicas e com agravamento nas primeiras 24 horas de internamento, aumentou o nível de alerta, considerando o facto de nalguns casos a cerebelite poder necessitar de medidas de intervenção invasivas (García-Iñiguez et al., 2019). A RMN mostrou achados que confirmaram o diagnóstico de cerebelite aguda, o que em conjugação com a clínica e uma serologia sugestiva de infecção recente por *Mycoplasma pneumoniae* permite inferir um provável desencadeante da inflamação cerebelosa. A fisiopatologia para-infeciosa é a hipótese mais provável pelo facto de não se terem verificado pródromos de sintomas sistémicos da doença. A decisão terapêutica do recurso à corticoterapia, metilprednisolona (30mg/Kg/dia) durante 5 dias, parece ter contribuído para melhoria sintomática observada nas primeiras 72 horas de doença.

No caso clínico 3 os sintomas mostraram-se exuberantes, considerando os vômitos incoercíveis e a recusa total da marcha, mas também por se tratar de uma criança com patologia neurológica. A existência de lesões cutâneas patognomônicas de varicela, em conjugação com um exame neurológico onde se destacavam a sonolência, alterações da oculomotricidade e ataxia axial e apendicular, colocaram em evidência o diagnóstico de ataxia cerebelosa aguda. Assumiu-se como um processo pós-infeccioso por VZV de localização no cerebelo, mesmo sem identificação de alterações na RMN. Por estes motivos, foi decidida terapêutica com aciclovir endovenoso e imunoglobulina humana (1g/Kg/dia), esta última a ser referida como uma alternativa eficaz em situações de maior gravidade (Daaboul et al., 1998; Go, 2007; Hennes et al., 2012; Emelifeonwu et al., 2018).

CONCLUSÃO

A cerebelite aguda constitui uma entidade neurológica que tem vindo a ser cada vez mais reconhecida. Clinicamente, apresenta-se como ataxia da marcha e apendicular, disartria, alterações da oculomotricidade e tremor, com frequente associação a sintomas sistémicos. Nos casos clínicos apresentados não se verificou que atinja exclusivamente as idades de maior ganho imunitário. Do ponto de vista da fisiopatologia, há evidência da possibilidade de um contexto para-infeccioso, e não apenas após decorrido um determinado período de tempo de uma infeção. A clínica mostrou-se preponderante, mediante os exames complementares de diagnóstico que não são patognomónicos. Em muitos casos o agente patogénico não é identificado, dado que os painéis de pesquisa de agentes infecciosos disponíveis identificam apenas os mais frequentes e, muitas vezes, em situações de etiologia para-infecciosa, já não é possível esta identificação, verificando-se a positividade de várias serologias, que podem ser referentes a outras infeções. A própria RMN-ce, que constitui o exame de imagem gold standard para o diagnóstico de cerebelite, pode ser normal nestes casos.

Estes casos demonstram o espectro clínico variável desta doença, bem como diferentes opções terapêuticas, decididas com base no quadro clínico e características individuais, com necessidade de estreita monitorização em casos de maior exuberância sintomática.

BIBLIOGRAFIA

1. Luís, L., & Luís, H. (2021). Educação e Saúde em Cabo Verde e em Portugal: A importância da literacia e da literacia em saúde na promoção da saúde. <https://www.unipiaget.edu.cv/file/evento152251402.pdf>
2. Delgado, A. (2009). Políticas de saúde em cabo Verde. Edições Uni-CV.
3. Ministério da Saúde, R. de C. V. (2012). Relatório estatístico 2012—Ministério da Saúde de Cabo Verde.pdf.
4. Wilmshurst, J. M., Badoe, E., Wammanda, R. D., Mallewa, M., Kakooza-Mwesige, A., Venter, A., & Newton, C. R. (2011). Child Neurology Services in Africa. *Journal of Child Neurology*, 26(12), 1555–1563.
5. Coeli G, Silva G, Tiengo R, et al (2012). Acute cerebellitis with tonsilar herniation: a case report. *Radiol Bras*, 45 (4): 244-246.
6. García-Iniguez, J. P., López-Pisón, F. J., Madurga Revilla, P., Montejo Ganán, I., Domínguez Cajal, M., Monge Galindo, L., Sánchez Marco, S. B., & García Jiménez, M. C. (2019). Acute cerebellitis in paediatric patients: Our experience. *Cerebelitis aguda en Pediatría: nuestra experiencia. Neurologia (Barcelona, Spain)*, 34(5), 291–299.
7. Emelifeonwu, J. A., Shetty, J., Kaliaperumal, C., Gallo, P., Sokol, D., Soleiman, H., & Kandasamy, J. (2018). Acute Cerebellitis in Children: A Variable Clinical Entity. *Journal of child neurology*, 33(10), 675–684.
8. Hennes, E., Zotter, S., Dorninger, L., Hartmann, H., Häusler, M., Huppke, P., Jacobs, J., Kraus, V., Makowski, C., Schlachter, K., Ulmer, H., van Baalen, A., Koch, J., Gotwald, T., & Rostasy, K. (2012). Long-term outcome of children with acute cerebellitis. *Neuropediatrics*, 43(5), 240–248.
9. Caldeira, F., Sanches, B.F., Monteiro, J.P., Calhau, P., & Fonseca, M.J. (2012). Acute ataxia in childhood – a five year retrospective review *Abstract in English* 22(1): 3-11.
10. Usano, A., Torres, J., Jdraque, R., Avilla, J. M., & Collado, E. (2000). Ataxia cerebelosa aguda unilateral: presentación de un caso [Acute unilateral cerebellar ataxia: a case report]. *Revista de neurologia*, 30(7), 698–699.
11. Erzurum, S., Kalavsky, S. M., & Watanakunakorn, C. (1983). Acute cerebellar ataxia and hearing loss as initial symptoms of infectious mononucleosis. *Archives of neurology*, 40(12), 760–762.

12. Wadhwa, N. K., & Ghose, R. R. (1983). Acute cerebellar ataxia and infectious mononucleosis. *Postgraduate medical journal*, 59(693), 457–458.
13. Mills, F., MacLennan, S. C., Devile, C. J., & Saunders, D. E. (2008). Severe cerebellitis following methadone poisoning. *Pediatric radiology*, 38(2), 227–229.
14. Roldan, H., Garcia-Conde, M., Ginoves-Sierra, M., & Rodriguez, R. (2011). Acute hemicerebellitis with obstructive hydrocephalus in a young adult. *World neurosurgery*, 75(5-6), 726–619.
15. Hayashi, T., Ichiyama, T., & Kobayashi, K. (1989). A case of acute cerebellar ataxia with an MRI abnormality. *Brain & development*, 11(6), 435–436.
16. Thakkar, K., Maricich, S. M., & Alper, G. (2016). Acute Ataxia in Childhood: 11-Year Experience at a Major Pediatric Neurology Referral Center. *Journal of child neurology*, 31(9), 1156–1160.
17. Daaboul, Y., Vern, B. A., & Blend, M. J. (1998). Brain SPECT imaging and treatment with IVIg in acute post-infectious cerebellar ataxia: case report. *Neurological research*, 20(1), 85–88.
18. Go T. (2003). Intravenous immunoglobulin therapy for acute cerebellar ataxia. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 92(4), 504–506.
19. Lancella, L., Esposito, S., Galli, M. L., Bozzola, E., Labalestra, V., Boccuzzi, E., Krzysztofiak, A., Cursi, L., Gattinara, G. C., Mirante, N., Buonsenso, D., Tagliabue, C., Castellazzi, L., Montagnani, C., Tersigni, C., Valentini, P., Capozza, M., Pata, D., Di Gangi, M., Dones, P., ... Villani, A. (2017). Acute cerebellitis in children: an eleven year retrospective multicentric study in Italy. *Italian journal of pediatrics*, 43(1), 54.
20. Parvez, M., & Ohtsuki, G. (2022). Acute Cerebellar Inflammation and Related Ataxia: Mechanisms and Pathophysiology. *Brain sciences*, 12(3), 367.

