

MÚLTIPLOS SÍNDROMES NEUROLÓGICAS PARANEOPLÁSICAS NO MESMO DOENTE

Ilustração Clínico-Imagiológica e Anatomo-Patológica

GORETI SÁ, CARLOS CORREIA, MELO PIRES, GABRIELA LOPES

Serviços de Neurorradiologia, Neurologia e Neuropatologia. Hospital Geral de Santo António. Porto

RESUMO

As Síndromes Neurológicas Paraneoplásicas (SNP) representam o *efeito remoto de neoplasia*, não relacionado com invasão ou metastização, mas sim, imunologicamente mediado. Desenvolvem-se em menos de 1% dos doentes com neoplasias sistémicas, mais frequentemente neoplasia pulmonar de pequenas células, neoplasias da mama, ovário e testículo.

Não há muitas descrições de múltiplos SNP num paciente. A encefalite límbica é a síndrome paraneoplásica com atingimento do Sistema Nervoso Central (SNC) mais comum do ponto de vista clínico, caracterizado por lesão dos hipocampos e amígdalas hipocámpais; é praticamente o único SNP com características imagiológicas bem definidas.

Descrevemos um doente ex-fumador de 64 anos, que apresenta múltiplos SNP, incluindo encefalite límbica, opsoclónus-mioclónus, degenerescência cerebelosa subaguda, encefalite do tronco cerebral, neuropatia sensori-motora e síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIADH); estes síndromes foram identificados clínica e imagiológicamente, e confirmados pelo estudo neuro-patológico. As imagens de Ressonância Magnética (RM) revelaram hiperintensidade na ponderação T2 nas amígdalas, na cabeça dos hipocampos, nos tálamos, no hipotálamo, no tronco cerebral, nos pedúnculos cerebelosos superiores e médios e na medula cervical superior. A neoplasia primária foi oculta nos estudos de imagem, bem como na autópsia. O estudo anatomo-patológico de uma adenopatia mediastínica revelou tratar-se de metástase de carcinoma pouco diferenciado, com alguns estigmas de diferenciação neuro-endócrina. Este caso permite uma ilustração completa dos SNP, do ponto de vista clínico, imagiológico e anatomo-patológico. Realçamos a importância dos aspectos clínicos e imagiológicos para o diagnóstico, uma vez que a neoplasia primária é frequentemente não encontrada.

Palavras-chave: *síndromes neurológicas paraneoplásicas, degenerescência cerebelosa subaguda*

SUMMARY

MULTIPLE PARANEOPLASTIC SYNDROMES OCCURRING IN THE SAME PATIENT

Clinical, Imaging and Neuro-Pathological Documentation

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are remote effects of cancer, which are not caused by invasion of the tumour or its metastasis, but presumably immunologic mediated. They developed in less than 1% of patients with systemic cancers, most

Limbic encephalitis (LE) is the most common clinical paraneoplastic syndrome attaining the CNS (Central Nervous System), and it is characterized by involvement of hippocampus and amygdala; LE is also the only one with clearly defined imaging features.

We report a 64 year old man, former smoker, which presented multiple paraneoplastic syndromes, namely LE, opsoclonus-myoclonus, subacute cerebellar degeneration, brainstem encephalitis, sensory-motor neuropathy and inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome (SIADH); these syndromes were identifiable in the clinical and imaging examination, confirmed by the neuro-pathological study. Magnetic Resonance Imaging disclosed on T2 weighted images bilateral hyperintensity within medial temporal lobes, hypothalamus, thalamus, brain stem, upper and medium cerebellar peduncles and upper cervical spinal cord. The underlying tumour was not found in imaging studies or in the autopsy examination. A mediastinal adenopathy depicted a metastasis from low differentiated neoplasm cells, with some signs of neuroendocrine differentiation.

With this case we provide a comprehensive illustration of the PNS, from a clinical, imaging and pathological point of view. This report also emphasises the importance of a diagnosis based on early clinical and imaging findings, given that, in most cases the cancer is not apparent.

Key Words: *Paraneoplastic neurological syndromes, subacute cerebellar degeneration*

INTRODUÇÃO

Os SNP correspondem ao *efeito remoto dos tumores malignos sobre o sistema nervoso*, não relacionado com a invasão do tumor ou metastização¹⁻⁵. Os factores imunológicos assumem papel relevante na patogénese destes síndromes, conceito sustentado pela identificação de anticorpos anti-neuronais na maioria destes síndromes.

Estima-se que correspondam a 1% das complicações neurológicas das neoplasias malignas, sendo característica a discrepância entre a gravidade e autonomia do SNP e o tamanho do tumor. Ocorrem frequentemente antes das manifestações clínicas do cancro, possibilitando uma investigação orientada e um diagnóstico precoce. O quadro clínico e os aspectos imagiológicos são determinantes para a suspeita do diagnóstico, a qual pode ser suportado pela demonstração de anticorpos anti-neuronais séricos.

Na literatura encontra-se um número significativo de descrições de encefalite límbica, sendo menos frequentes as descrições dos outros SNP.

CASO CLÍNICO

Descrevemos um doente do sexo masculino com 64 anos, ex-fumador, sem outros antecedentes patológicos. A primeira manifestação da doença ter-se-á revelado por dificuldade em conduzir o automóvel (surpreendido pela

policia a guiar em *zig-zag*, sem estar embriagado), dificuldade em ler sequencialmente um texto, saltando aleatoriamente de umas linhas para as outras. Os colegas notaram perturbação da memória, diminuição da atenção e incapacidade para desempenhar as tarefas habituais. Recorreu à consulta de Psiquiatria por ansiedade e quadro depressivo; consultou ainda um Oftalmologista por queixas visuais.

Dois meses após o início da clínica apresentava perturbações da vigília (adormecia no local de trabalho) e do equilíbrio, com quedas frequentes.

Ao exame neurológico, á entrada no internamento, apresentava-se vígil (mas adormecia facilmente), colaborante, desorientado, lentificado. Tinha um défice de atenção e perturbação da memória, recente e antiga. O discurso era pouco fluente, sem alteração de conteúdo. O fundo ocular era normal e as pupilas isocóricas, reactivas. Não havia alterações dos campos visuais à confrontação nem alterações dos pares cranianos. Era evidente opsoclonus-mioclonus bem como exuberantes mioclonias da cabeça, do tronco e dos membros superiores. Sem défices motores ou sensitivos. Apresentava uma hiporreflexia generalizada, dismetria na prova dedo-nariz bilateralmente; a marcha era atáxica, impossível sem apoio. O exame físico geral não revelou alterações.

A Tomografia Computorizada (TC) cerebral não revelou alterações.

A RM encefálica evidenciou hipointensidade na ponderação em T1 (TR 699 ms, TE 16 ms) e hiperintensidade

na ponderação em T2 (TR 3000 ms, TE 100 ms) e em Densidade Protónica (DP, TR 3000 ms, TE 20 ms) nas amígdalas hipocampais, na cabeça dos hipocampos, na vertente medial dos tálamos (mais extenso á direita), no hipotálamo, no mesencéfalo, incluindo o *tectum*, a substância cinzenta peri-aqueductal e a área da formação reticular, na protuberância, no bulbo, na medula e nos pedúnculos cerebelosos médios e superiores.

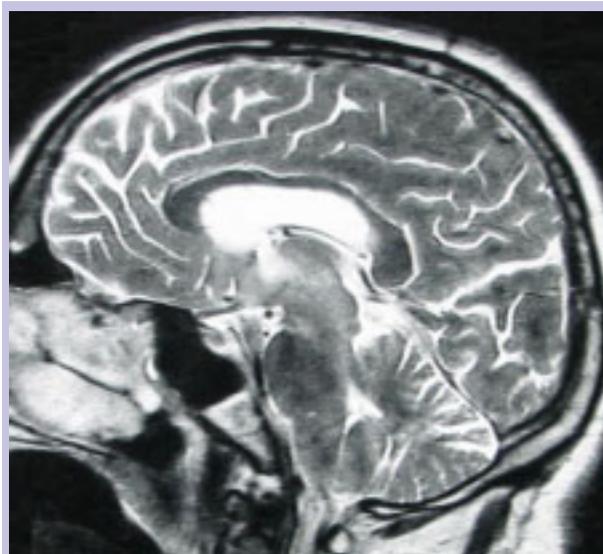


Fig. 1- Sagittal T2: hiperintensidade no hipotálamo, tálamo, mesencéfalo e pedúnculo cerebeloso superior à direita; alargamento da folia cerebelosa.

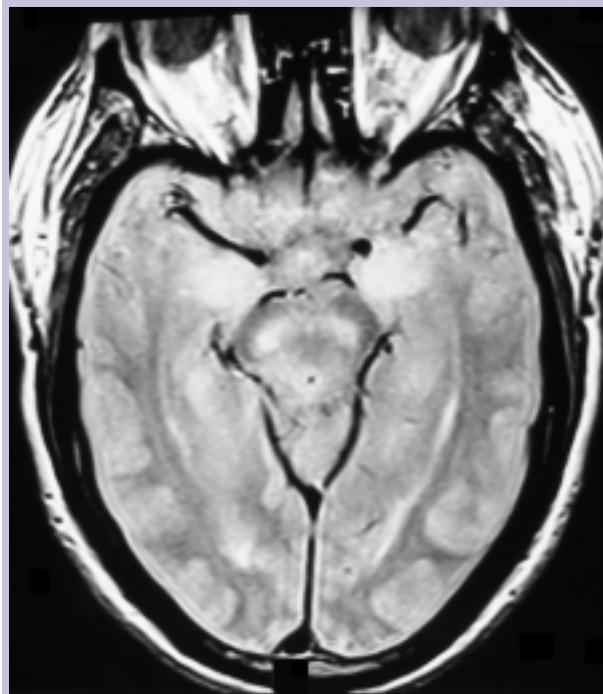


Fig. 2 - Axial Densidade Protónica: hiperintensidade das amígdalas hipocampais e do mesencéfalo.

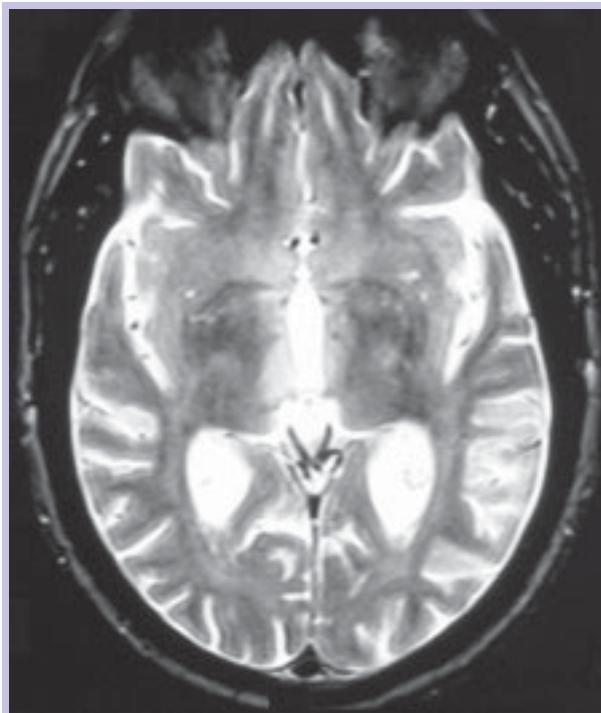


Fig. 3- Axial T2 SE: hiperintensidade na vertente medial dos tálamos, sobretudo à direita.

O estudo de líquido demonstrou a presença de 16 leucócitos (linfócitos), com glucose normal, proteínas, albumina, IgG e índice de IgG ligeiramente aumentados. Detectaram-se 1 a 2 bandas oligoclonais no soro e no líquido (LCR). As serologias foram negativas. A pesquisa de células neoplásicas e de marcadores anti-neuronais designadamente de anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri no LCR foram também negativas.

O estudo electroencefalográfico (EEG) revelou grave alteração eléctrica de origem subcortical e cortical, com actividade de base muito irregular, de frequência 6-7 Hz, com surtos e por vezes sequências de actividade delta, ampla e generalizada, frequentemente com carácter periódico e apresentando por vezes componente trifásico.

A TC torácica evidenciou uma adenopatia mediastínica, com 2 cm de diâmetro.

Durante o internamento o paciente sofreu agravamento progressivo, neurológico e geral, estava sempre sonolento, acordando durante escassos períodos. Desenvolveu quadro de secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIADH) tendo efectuado terapêutica com sobrecarga oral de NaCl e restrição de líquidos.

Fez tratamento com Imunoglobulinas e Metilprednisolona, sem qualquer melhoria.

Iniciou quimioterapia para tratamento de neoplasia oculta. Faleceu por sépsis causada por infecção pulmo-

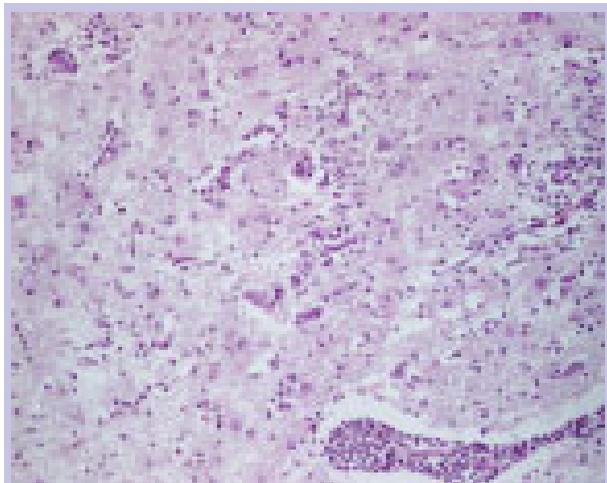


Fig A - Hipocampo: HE x 40: Perda neuronal maciça, neuronofagia e infiltrados inflamatórios linfocitários perivasculares.

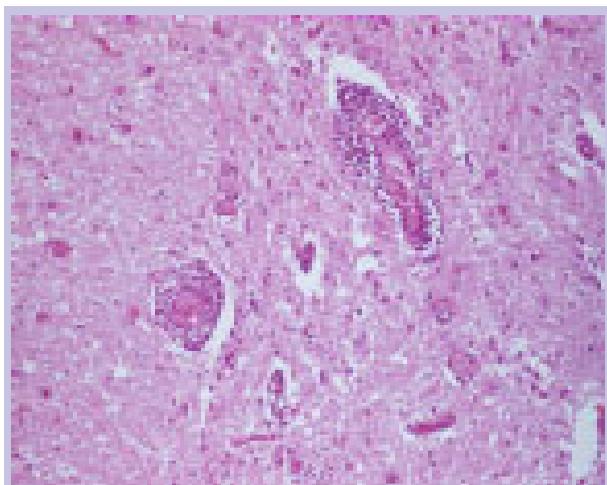


Fig B- Medula: HE x 20: Cornos anteriores da medula. Infiltrado inflamatório.

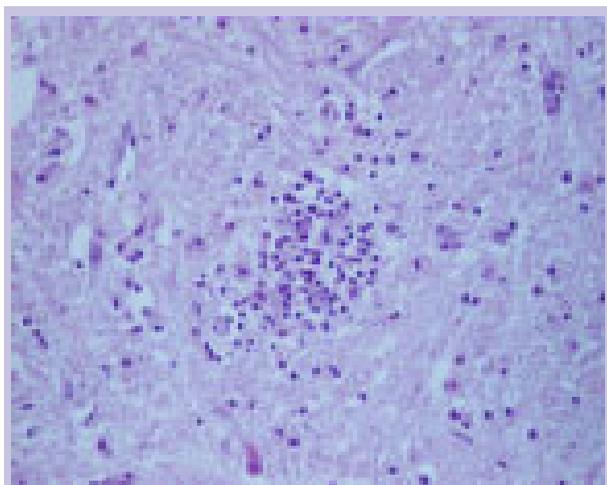


Fig C- Protuberância: HE x 40: Neuronofagia, núcleo pôntico.

nar; isolou-se *Neisseria spp* e *Stafilococcus coagulase Negative*.

Na autópsia geral identificaram-se adenomegalias mediastínicas (a maior de 2 cm), adjacentes ao brônquio principal direito, que no exame histológico revelaram tratar-se de metástases de carcinoma pouco diferenciado com alguns estigmas de diferenciação neuroendócrina. Não se identificou neoplasia pulmonar primitiva.

O exame neuropatológico demonstrou atingimento de todo o SNC, principalmente dos lobos temporais, tronco cerebral e medula espinhal. As lesões histológicas consistiam em grave perda neuronal no neocórtex e hipocampus, núcleos mesencefálicos, pônticos e também nos núcleos olivares. Os cornos anteriores da medula estavam também afectados, observando-se perda neuronal moderada. Identificaram-se infiltrados inflamatórios no córtex e também raramente na substância branca, neuronofagia com proliferação astrocitária e microglial muito marcada. O cerebelo estava menos atingido, mostrando alguma perda neuronal e gliose reactiva. Os gânglios raquidianos mostravam alguma perda neuronal com satelitose e alguns neurónios com sinais de sofrimento.

DISCUSSÃO

Os SNP são quadros patológicos incapacitantes, de evolução progressiva, na maior parte dos casos levando á morte, independentemente da estratégia terapêutica.

Pensa-se que o mecanismo imunopatogénico se deve a reacção imune do hospedeiro contra estruturas antigénicas do tumor, seguida de reacção cruzada com constituintes nervosos que partilham com o tumor o mesmo material antigénico. Os tumores com origem na crista neural apresentam semelhanças antigénicas com o sistema nervoso adulto. As estruturas lesadas localizam-se em qualquer topografia no neuroeixo, e as manifestações clínicas apresentam-se sob agrupamentos sindrómicos (quadro I).

Quadro I	
Córtex (Sistema límbico, ínsula, gânglios da base)	Encefalite límbica
Tronco Cerebral	<i>Opsoclónus/mioclónus</i>
Cerebelo	Degenerescência Cerebelosa Subaguda
Medula	<i>Stiff-man-syndrome</i> , S. Miasténico Eaton-Lambert
Gânglios das Raízes Dorsais	Neuropatia Sensorial Subaguda
Nervo Periférico	Neuropatia Sensori-motora
Junção Neuromuscular	Miastenia Gravis, LEMS
Sistema Nervoso Autónomo	Síndromes Disautónomicas
Retina	Retinopatia Associada ao Cancro

O caso que apresentamos ilustra múltiplos SNP no mesmo doente, manifestando-se clinicamente por EL, opsoclónus-mioclónus, degenerescência cerebelosa subaguda e neuropatia periférica, objectiváveis no exame inicial.

A EL é o SNP com aspectos imagiológicos mais bem documentados^{1,2} e característicos, sendo menos frequentes as descrições imagiológicas em outros SNP, nomeadamente de degenerescência cerebelosa subaguda e de encefalite do tronco cerebral.

Do ponto de vista clínico o quadro de EL límbica inclui perturbação da memória recente, alteração da personalidade, episódios de confusão, perturbação do sono e depressão; no nosso caso as alterações imagiológicas traduzem-se por hiperintensidade (na ponderação em T2) na cabeça dos hipocampos e nas amígdalas, não se identificando alteração ao nível das ínsulas, estruturas frequentemente alteradas nesta patologia. O atingimento do hipotálamo, demonstrado em RM, pode justificar o quadro de SIADH que o doente desenvolveu. A alteração da vigília pode corresponder a lesão da substância reticular do tronco cerebral, o qual apresentava hipersinal nas imagens ponderadas em T2. O opsoclónus-mioclónus é uma discinésia que consiste em movimentos oculares sacádicos involuntários, multidireccionais, arrítmicos, caóticos, sem intervalos inter-sacádicos³; topograficamente pode corresponder a lesão localizada ao nível da protuberância/mesencéfalo, tendo sido também atribuído a lesão na região oculomotora do núcleo fastigial no cerebelo, numa descrição recente³. Imagiologicamente pode não ter tradução⁵, ou, tal como neste caso, identificou-se hipersinal (na ponderação em T2) no tronco cerebral.

O quadro de degenerescência cerebelosa subaguda, traduziu-se por uma descoordenação da marcha e incapacidade em manter o ortostatismo, que evoluiu em semanas para síndrome pan-cerebelosa. Nas imagens de RM observou-se hipersinal em T2 dos pedúnculos cerebelosos superiores e médios, e alargamento da folia cerebelosa, em relação com atrofia do cerebelo.

O exame neuropatológico confirmou a presença de lesões nestas topografias, sobretudo nos lobos temporais, no tronco cerebral, núcleos pontinos, mesencefálicos e bulbares, bem como na medula; o cerebelo e os gânglios raquidianos estavam também atingidos, embora menos extensamente. As lesões histológicas evidenciaram perda

neuronal, infiltrados inflamatórios, neuronofagia, proliferação astrocitária e microglial marcada.

CONCLUSÃO

Este caso clínico ilustra o espectro clínico e imagiológico de alguns SPN. O facto de estarem presentes muitas vezes antes da neoplasia primária, salienta a importância destes para a suspeita do diagnóstico. Foi possível a correlação entre os aspectos clínicos e imagiológicos, sendo a extensão e a topografia das lesões confirmada nas imagens de neuropatologia. Salientamos a importância da imagem por RM para o diagnóstico, ao demonstrar o atingimento inequívoco bilateral do complexo amígdalo-hipocampal, clássico da encefalite límbica, permitindo enquadrar as alterações do tronco e do cerebelo na mesma etiologia.

BIBLIOGRAFIA

1. GULTEKIN SH et al: Paraneoplastic limbic encephalitis neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94
2. LAWN ND, WESTMORELAND BF, KIELY MJ, LENNON VA, VERNINO S: Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Procedures* 2003;78(11):1363-8
3. WONG AM, MUSALLAM S, TOMLINSON RD, SHANNON P, SHARPE JA: Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic and modelling correlates. *J Neurological Sciences* 2001;189:71-81
4. ALAMOWITZ A, GRAUS F, UCHUYA M, RENE R, BESCANS E, DELATTRE JY: Limbic encephalitis and small cell cancer; Clinical and immunological features. *Brain* 1997;120:923-8
5. BEUKELAAR JW, Smitt PS: Managing Paraneoplastic Neurological Disorders. *The Oncologist* 2006;11:292-305
6. MESSORI et al: Resolution of limbic encephalitis with detection and treatment of lung cancer; clinical-radiological correlation. *European J Radiol* 2003;45(1):78-80
7. DADPARVAR S et al: Paraneoplastic encephalitis associated with cystic teratoma is detected by Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with negative magnetic resonance image findings. *Clinic Nucl Med* 2003;28:893-6
8. BARNETT M et al: Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:222-5
9. SCARAVILLI F et al: The Neuropathology of Paraneoplastic Syndromes. *Brain Pathol* 1999;9:251-60