

DEGENERAÇÃO CEREBELAR SUBAGUDA PARANEOPLÁSICA

RELATO DE CASO

*FERNANDA BAHADIAN BARDY**, *MARCELO CAGY***, *FERNANDO POMPEU FILHO***,
*JOSÉ EDUARDO LAMARCA****, *MILTON RABINOVITZ*****, *JOSÉ MAURÍCIO GODOY******

RESUMO - Descrevemos caso de uma paciente de 40 anos com quadro de degeneração cerebelar subaguda paraneoplásica associada a tumor ovariano. Apresentamos breve revisão sobre as manifestações clínicas e laboratoriais desta síndrome, enfatizando a importância da sua detecção, o que possibilita muitas vezes a detecção e tratamento precoce da doença primária.

PALAVRAS-CHAVE: síndromes paraneoplásicas, degeneração cerebelar subaguda, câncer de ovário.

Paraneoplastic subacute cerebellar degeneration: case report

ABSTRACT - We report a 40-year-old woman with subacute cerebellar degeneration associated with ovarian cancer. We briefly review the clinical and laboratory features of this syndrome, and emphasize the importance of its prompt recognition, which many times makes possible the early detection and treatment of the primary disorder.

KEY WORDS: paraneoplastic syndromes, subacute cerebellar degeneration, ovarian cancer.

Complicações neurológicas atingem cerca de 50% dos pacientes com câncer durante o curso da doença. As neoplasias originadas fora do sistema nervoso podem afetar suas porções central e periférica de duas maneiras: 1) mecanismos diretos (invasão direta ou metástases); 2) mecanismos indiretos (obstrução vascular, déficit nutricional ou metabólico, efeitos tóxicos do tratamento, síndromes paraneoplásicas).

Síndromes paraneoplásicas são doenças neurológicas com fisiopatologia relacionada ao câncer, mas não atribuíveis a metástases ou outros mecanismos indiretos citados acima. São as complicações mais raras nos pacientes com câncer, e sua frequência é desconhecida. Podem afetar qualquer nível do sistema nervoso e frequentemente antecedem a detecção do tumor. Seu diagnóstico correto depende de alto grau de suspeição por parte do médico, além do conhecimento de suas manifestações clínicas e dos tumores tipicamente a elas associados. Por anteceder o diagnóstico da neoplasia, sua importância reside na oportunidade de identificar e tratar precocemente o tumor, que muitas vezes é pequeno e escapa à detecção mesmo após avaliações clínicas repetidas.

Relata-se caso de uma paciente com adenocarcinoma de ovário diagnosticado durante avaliação de síndrome pancerebelar subaguda. Detecção relativamente precoce da neoplasia e tratamento curativo só foram possíveis pela identificação da síndrome paraneoplásica e reconhecimento das patologias a ela associadas, possibilitando atuação rápida e direcionada da equipe.

*Mestranda de Neurologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), **Neurologista; ***Médico Oncologista; ****Médico Oncologista do Instituto Nacional de Câncer (INCA); *****Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Aceite: 20-março-2000.

*Dra. Fernanda Bahadian Bardy - Rua Visconde de Pirajá 414/518 - 22410-002 Rio de Janeiro RJ - Brasil.
E-mail: fbbardy@montreal.com.br*

CASO

GGCA, feminina, branca, 40 anos, solteira, do lar, procurou atendimento médico em novembro de 1996 com queixa de movimentos involuntários iniciados há cerca de um mês e caracterizados por flexão e inversão do pé esquerdo, dificultando a marcha. Foi na ocasião submetida a diversos exames, todos normais, a saber: hemograma, glicemia, lipidograma, hepatograma, uréia, creatinina, ácido úrico e dosagem de hormônios tireoidianos, além da pesquisa de elementos anormais e sedimentos na urina, exame parasitológico de fezes e ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio.

Em fevereiro de 1997 procurou neurologista com acometimento progressivo do membro inferior contralateral e das extremidades superiores, com tremor grosseiro. Este solicitou novos exames, também normais, incluindo: dosagem sérica e urinária de cobre, ceruloplasmina, e nova RNM do crânio. O exame do liquor (LCR) realizado na mesma época demonstrou: aspecto límpido e incolor, com pressão inicial de 160 mmH₂O, 4 células mononucleares, proteína 80 mg/dl, glicose 74 mg/dl, cloretos 727 mg/dl, e reações de Pandy e Nonne-Apelt reagentes e Takata-ara positiva tipo vermelho. A eletroforese de proteínas mostrava perfil albumínico; a dosagem de imunoglobulinas não sugeria imunoliberação (IgG = 11,8, IgG/PT=1,5; IgG/PA+A=2,1). Exames microbiológicos foram negativos.

A paciente foi examinada em março de 1997. Na ocasião, apresentava ataxia severa de tronco, tremor cefálico constante, nistagmo convergente bilateral mais acentuado à esquerda, dismetria e disdiadocinesia universais e mioclonia facial e de extremidades deflagrada por estímulos sonoros e tácteis. Em 10-março-1997 foi submetida a RNM de crânio (Fig 1), que evidenciou áreas de sinal hipointenso em T1 e hiperintenso em T2 e FLAIR, não captantes de contraste, localizadas no córtex cerebelar, com limites mal definidos, predominando à esquerda. À ultra-sonografia abdominal e pélvica foi observada imagem cística na topografia do ovário direito. A investigação da mesma região com tomografia computadorizada (TC) evidenciou lesão expansiva mista, de densidade predominantemente cística, medindo cerca de 4x6 cm na região anexial esquerda e determinando desvio do útero para o lado contralateral; havia também uma imagem nodular de cerca de 2 cm de diâmetro na região anexial direita (Fig 2). Não foi realizada dosagem de anticorpos específicos, por não estarem disponíveis na ocasião.

A paciente foi submetida a cirurgia três dias depois, com retirada do material acima descrito, cuja análise anatomopatológica demonstrou cistadenocarcinoma seroso papilífero pouco diferenciado, invasivo, comprometendo ambos os ovários e ligamento tubo-ovariano à esquerda. O útero e epíploon estavam livres, e não foram evidenciadas metástases em outros locais na cavidade intra-abdominal ou à distância.

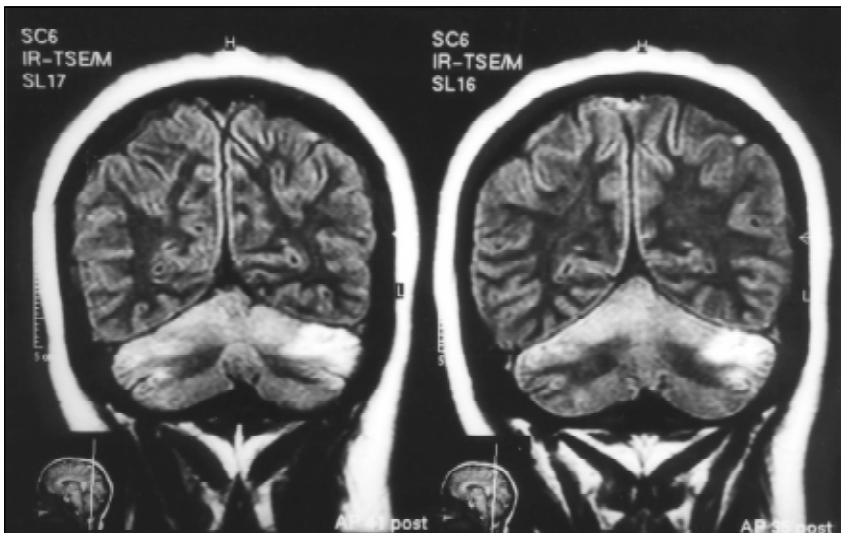


Fig 1. Ressonância nuclear magnética de crânio em T2 mostrando áreas de hiperintensidade localizadas bilateralmente nos hemisférios cerebelares, predominantemente à esquerda.

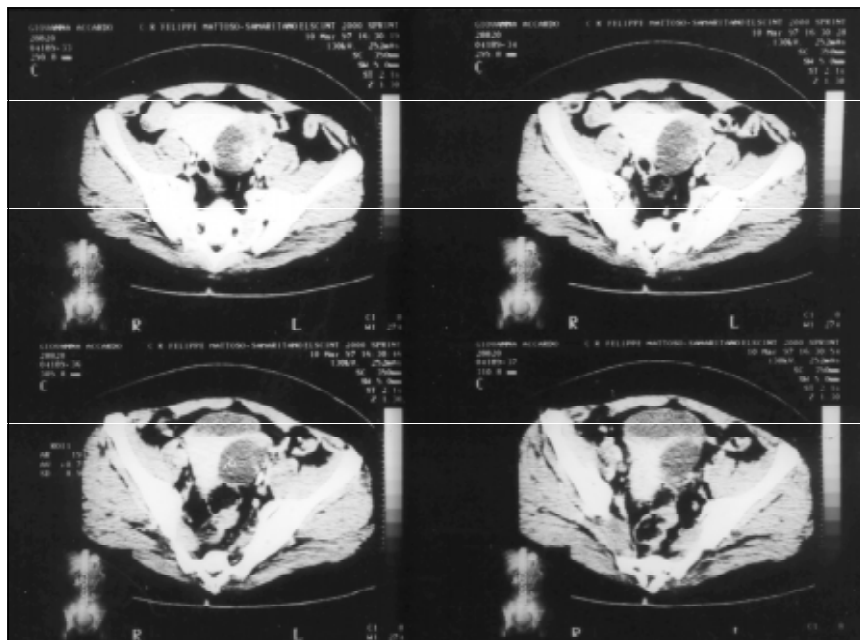


Fig 2. Tomografia computadorizada da pelve demonstrando lesão expansiva mista, de densidade predominantemente cística, localizada na região anaxial esquerda.

A paciente recebeu dois ciclos de quimioterapia, com ciclofosfamida e posteriormente taxol, ambos associados à carboplatina, obtendo remissão completa da doença primária. Esta mesma resposta, entretanto, não foi verificada em relação às manifestações neurológicas; o quadro se manteve inalterado após tratamento com imunoglobulina intravenosa, clonazepam e ácido valpróico e, atualmente, a paciente encontra-se incapacitada devido a síndrome pancerebelar, necessitando de auxílio para realizar todas as atividades da vida diária. Seis meses após o diagnóstico, foi realizada uma RNM de controle, que evidenciou atrofia cerebelar importante, além das lesões previamente descritas; na ocasião foi possível a realização de dosagem de anticorpos anti-Hu, que foi negativa.

DISCUSSÃO

A fisiopatologia exata da maioria das síndromes paraneoplásicas é desconhecida. A teoria correntemente mais aceita sugere que muitas destas síndromes são imunomediadas; haveria expressão ectópica de antígenos neuronais pelo tecido tumoral, deflagrando resposta imune contra ele, e a reação cruzada contra os antígenos presentes no sistema nervoso, resultando nas manifestações neurológicas. Achados que corroboram esta hipótese são: 1) a presença de anticorpos que reagem contra antígenos restritos aos sistema nervoso e ao tumor; 2) síntese intratecal de anticorpos e verificação da ligação dos mesmos aos neurônios e ao tumor; 3) presença de linfócitos antígeno-específicos no sistema nervoso e no tumor; 4) ausência de anticorpos semelhantes em outras doenças inflamatórias do sistema nervoso ou em tumores que não expressam o antígeno específico¹.

Permanece desconhecido o motivo pelo qual apenas pequena percentagem de pacientes irá desenvolver uma síndrome paraneoplásica. Em um estudo², foram encontrados autoanticorpos sistêmicos em mais de 50% dos pacientes portadores de paraneoplasia, comparados com 16% do grupo controle com câncer mas sem manifestações paraneoplásicas e 15% dos controles normais. A alta percentagem de anticorpos sistêmicos identificados nestes pacientes indicaria uma susceptibilidade genética que explicaria a ocorrência relativamente rara na população de pacientes com câncer.

Foram identificados diversos anticorpos associados a síndromes paraneoplásicas. Não se sabe, até o presente momento, se eles são causadores da resposta imune ou meros marcadores, mas sua

identificação é importante, porque podem restringir e direcionar a busca de tumores específicos, evitando realização de estudos diagnósticos extensos e muitas vezes desnecessários e onerosos para o paciente³. Não se conhece também a razão pela qual apenas uma pequena percentagem dos tumores que expressam estes antígenos esteja associada à resposta imune; suspeita-se da participação do HLA do paciente e da co-expressão do MHC classe II pelo tumor.

Foram descritas várias formas de acometimento neurológico em pacientes com carcinoma de ovário. Em estudo publicado em 1999⁴, em que foi feita revisão de todos os registros de consultas neurológicas em pacientes com diagnóstico de carcinoma de ovário durante um período de 3 anos (de 1993 a 1996), os diagnósticos mais comuns foram, em ordem de crescente: metástases cerebrais (22%), encefalopatia tóxica-metabólica (14%), neuropatias periféricas, acidentes vasculares cerebrais/ ataques isquêmicos transitórios e outras doenças neurológicas coincidentes (cada uma com 12%), complicações iatrogênicas (5%) e, finalmente, as síndromes paraneoplásicas, com 3%, além de outros diagnósticos em 20% dos casos. As síndromes paraneoplásicas descritas em pacientes com carcinoma de ovário são a degeneração cerebelar paraneoplásica subaguda (DCPS), opsoclônus, e encefalite límbica⁵.

A DCPS caracteriza-se pela presença de sintomas de disfunção cerebelar (tonteira, alterações visuais, disartria, ataxia), de início subagudo e curso rapidamente progressivo, levando eventualmente à estabilização, deixando o paciente incapacitado por uma síndrome pancerebelar. A intensidade dos sintomas varia entre os pacientes, mas é relativamente constante entre pacientes com o mesmo tipo de tumor e/ou o mesmo tipo de anticorpos anti-neuronais no soro e/ou LCR. As neoplasias mais comumente associadas à DCPS são o carcinoma de ovário, de mama, de pulmão (tipo pequenas células), e linfoma. Histopatologicamente, verifica-se destruição quase completa das células de Purkinje e astrogliose, podendo haver alterações desmielinizantes no cerebelo e colunas posteriores da medula.

Deve-se suspeitar de tal condição em qualquer paciente com idade superior a 50 anos com disfunção cerebelar subaguda. A conduta diagnóstica tem por objetivo a confirmação da existência da síndrome paraneoplásica e a conseqüente identificação do tumor. Com objetivo de se afastar presença de metástases ou diagnósticos alternativos, torna-se necessária requisição de marcadores tumorais no sangue (CA-125), imunoelektroforese de proteínas séricas e urinárias, mensuração de anticorpos "específicos" (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-TR, e anti-NM), exame do LCR, e estudos de imagem. De início, a RNM do crânio pode mostrar-se normal ou acusar alterações sugestivas de desmielinização; tardiamente notar-se-á atrofia cerebelar. Além disso, é fundamental a investigação do sítio primário, com radiografia simples e TC do tórax, ultra-sonografia e TC do abdome e pelve, exame ginecológico e mamografia.

A realização de estudos controlados avaliando os diversos esquemas terapêuticos para as síndromes paraneoplásicas esbarra em várias dificuldades, como a raridade destas síndromes, dificuldade para confirmar o diagnóstico, ocorrência de estabilização ou remissão espontânea, falta de modelos animais e desconhecimento sobre a patogênese destas síndromes¹. Até que sua patogênese seja melhor conhecida, o tratamento baseia-se na detecção e terapia precoce da doença primária, o que teoricamente deveria auxiliar no controle das manifestações paraneoplásicas, já que haveria diminuição da quantidade de antígenos, substrato para deflagração e manutenção da resposta imune. O tratamento das manifestações neuroimunológicas é controverso, mas provavelmente, deve basear-se na instituição de imunoterapia agressiva, com utilização de imunoglobulina intravenosa, plasmáfereze, corticóides em doses altas e imunossuppressores⁶. Na maioria das vezes, tenta-se a utilização de plasmáfereze ou imunoglobulina intravenosa, muitas vezes sem qualquer efeito clínico^{7,8}.

Importante exceção é o linfoma de Hodgkin, que pode apresentar resposta satisfatória. Não se deve esquecer tratamento sintomático e atenção a outras medidas de suporte, como uso de instrumentos e dispositivos para auxiliar na deambulação, alimentação, medidas para prevenção de escaras em pacientes restritos ao leito, entre outras.

Apesar de descrição freqüente da associação de diversas síndromes paraneoplásicas no mesmo paciente, a presença de distonia é rara. Encontramos apenas quatro relatos na literatura: um caso associado a encefalite de tronco⁹, outro a mielo-radículo-neuropatia¹⁰, um terceiro a parkinsonismo

por degeneração paraneoplásica da substância nigra¹¹ e, finalmente, um caso de coréia, distonia, neuropatia sensitiva, múltiplas neuropatias cranianas e disfunção cerebelar em uma mulher de 45 anos com carcinoma de pequenas células¹². Todos os casos foram publicados no período de 1982 a 1989, não sendo descrita realização de pesquisa para anticorpos anti-neuronais. Por outro lado, encontramos relatos na literatura de associação de opsoclonio-mioclonio com presença de anticorpos anti-Hu e sintomas cerebelares em casos de carcinoma de ovário¹³ e pulmão^{14,15}. Hunter e Kooistra descreveram em 1986 os achados neuropatológicos em um caso idiopático de síndrome opsoclonio-mioclonio¹⁶, considerados pelos autores bastante similares aos observados na DCPS: com depleção grave das células de Purkinje em todo o neo e paleo-cerebelo. A associação de opsoclonio, mioclonio, ataxia e encefalopatia em adultos com câncer foi julgada por Anderson e colaboradores¹⁷ consistente o suficiente para ser considerada uma síndrome paraneoplásica distinta. De acordo com os autores, esta poderia ser diferenciada da degeneração cerebelar paraneoplásica clássica devido à predominância de ataxia de tronco, presença de mioclonia, ausência de disartria grave, curso do tipo exacerbação-remissão e preservação das células de Purkinje no cerebelo.

Nossa paciente, apesar de apresentar mioclonio, não desenvolveu em nenhum momento movimentos sugestivos de opsoclonio ou encefalopatia e, ao contrário do descrito acima, seguiu um curso desfavorável, nunca obtendo remissão dos seus sintomas, mesmo com tratamento da doença de base e imunossuppressores. Não foi realizada pesquisa de anticorpos ou avaliação histopatológica, o que nos impede de corroborar com nossos dados a hipótese de Anderson.

REFERÊNCIAS

1. Verschuuren J, Dalmau J. Paraneoplastic disorders. In Antel J, Birnbaum G, Hartung H-P (eds). Malden: Blackwell Science, 1998: 148-171.
2. Moll JWB, Hooijkaas H, van Goorbergh BCM, Roos LGE, Henzen-Logmans SC, Vecht CJ. Systemic and anti-neuronal auto-antibodies in patients with paraneoplastic neurological diseases. *J Neurol* 1996;243:51-56.
3. Drlicek M, Bianchi G, Boglium G, et al. Antibodies of the anti-Yo and anti-Ri type in the absence of paraneoplastic neurological syndrome: a long-term survey of ovarian cancer patients. *J Neurol* 1997;244:85-89.
4. Abrey LE, Dalmau JO. Neurologic complications of ovarian carcinoma. *Cancer* 1999;85:127-133.
5. Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y, Koga H, Osawa H, Sakai K. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997;95:367-373.
6. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:479-482.
7. Moll JWB, Henzen-Logmans SC, Van der Meché FGA, Vecht CHJ. Early diagnosis and intravenous immune globulin therapy in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:112-115.
8. David YB, Warner E, Levitan M, Sutton DMS, Malkin MG, Dalmau JO. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin. A case report. *Cancer* 1996;78:2153-2156.
9. Dietl HW, Pulst SM, Engelhardt P, Mehraein P. Paraneoplastic brainstem encephalitis with acute dystonia and central hypoventilation. *J Neurol* 1982;227:229-238.
10. Ferrarini G, Greco G, Guidetti D, Bragaglia MM, Zucco R. Paraneoplastic myelo-radiculo-neuropathy with dystonic manifestations. *Riv Neurobiol* 1984;30:555-561.
11. Golbe LI, Miller DC, Duvoisin RC. Paraneoplastic degeneration of the substantia nigra with dystonia and parkinsonism. *Mov Disord* 1989;4:147-152.
12. Albin RL, Bromberg MB, Penney JB, Knapp R. Chorea and dystonia: a remote effect of carcinoma. *Mov Disord* 1988;3:162-169.
13. Scholz J, Vierregge P, Ruff C. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome in metastatic ovarian carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:763-764.
14. Toepfer M, Schroeder M, Unger JW, Lochmuller H, Pongratz D, Muller-Felber W. Neuromyotonia, myoclonia, sensory neuropathy and cerebellar symptoms in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu-antibodies). *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:207-209.
15. Hersh B, Dalmau J, Danond F, Gultekin S, Geller E, Wen PY. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus associated with anti-Hu antibody. *Neurology* 1994;44:1754-1755.
16. Hunter S, Kooistra C. Neuropathologic findings in idiopathic opsoclonus and myoclonus: their similarity to those in paraneoplastic cerebellar cortical degeneration. *J Clin Neuroophthalmol* 1986;6:236-241.
17. Anderson NE, Budde-Steffen C, Rosenblum MK, et al. Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:100-109.