

Metástase cerebral como apresentação inicial de adenocarcinoma papilífero de pulmão: relato de caso*

Brain metastasis as initial presentation of papillary adenocarcinoma of the lung: case report

Irving Gabriel Araújo Bispo¹, Diego Teixeira Nascimento², Karina Oliveira Ferreira³, Ricardo Fakhouri⁴, Atilano Salvador Godinho⁵, Thiago de Oliveira Ferrão⁶

Resumo Os autores descrevem um caso de paciente de 33 anos de idade com história de crises convulsivas isoladas sem qualquer antecedente, sendo diagnosticadas metástases cerebrais tendo como sítio primário um adenocarcinoma papilífero de pulmão. É enfatizada a investigação diagnóstica para metástase cerebral e avaliação prognóstica do adenocarcinoma papilífero de pulmão, além de realizar breve revisão sobre essas doenças.

Unitermos: Metástase neoplásica; Adenocarcinoma papilar; Imuno-histoquímica.

Abstract The authors describe the case of a 33-year-old patient with history of seizures alone without any previous symptom, being diagnosed with brain metastases from primary papillary adenocarcinoma of the lung. Emphasis is given to the diagnostic investigation for brain metastasis and prognostic evaluation of papillary adenocarcinoma of the lung, and a brief literature review on such diseases is performed.

Keywords: Neoplastic metastasis; Papillary adenocarcinoma; Immunohistochemistry.

Bispo IGA, Nascimento DT, Ferreira KO, Fakhouri R, Godinho AS, Ferrão TO. Metástase cerebral como apresentação inicial de adenocarcinoma papilífero de pulmão: relato de caso. *Radiol Bras.* 2013 Set/Out;46(5):313-316.

INTRODUÇÃO

Metástases cerebrais são os mais frequentes tumores intracranianos em adultos⁽¹⁾. A incidência de metástases cerebrais vem aumentando, tanto por conta do melhor diagnóstico de pequenas lesões detectadas na ressonância magnética (RM) quanto pela melhor abordagem da doença sistêmica ex-

tracerebral⁽²⁾. A tomografia computadorizada (TC) é o exame inicial na abordagem das doenças cerebrais, entretanto, a RM é o melhor método de imagem para diagnóstico de metástase cerebral. O uso do contraste aumenta a sensibilidade da RM em detectar pacientes com suspeita de metástase cerebral e diferenciá-la de outras lesões originárias do sistema nervoso central (SNC)^(3,4). Achados de imagem que podem ajudar no diagnóstico diferencial de metástase cerebral com outras afecções são: presença de múltiplas lesões; localização das lesões na junção da substância cinzenta com a substância branca; margens circunscritas; grande acúmulo de edema vasogênico em comparação com o tamanho da lesão⁽²⁾. Atualmente, com o uso de métodos avançados, a RM pode nos fornecer mais do que localização e detalhes anatômicos das lesões. Dentre esses métodos, destacam-se a espectroscopia, a difusão e a perfusão, que podem nos trazer informações sobre dados fisiológicos e composição química dos tumores do SNC^(3,4). Ainda assim, em alguns casos, as características da imagem não permitem distinguir metástases cerebrais de tumores malignos primários. Nessa situação, a biópsia é necessária para definição do sítio primário. Em pacientes

que se submetem a biópsia cerebral sem um tumor primário identificado, o sítio pulmonar deve ser o primeiro foco avaliado. Carcinomas pouco diferenciados de origem pulmonar são difíceis de classificar, porque podem estar ausentes algumas características específicas. Neste quadro, a imuno-histoquímica é imprescindível para a determinação do tipo de câncer de pulmão⁽⁵⁾.

Neste artigo apresentamos um caso de paciente de 33 anos de idade, previamente hígida, cursando com quadro de crises convulsivas, sendo diagnosticada metástase cerebral secundária a adenocarcinoma papilífero de pulmão.

RELATO DO CASO

Paciente de 33 anos de idade, sexo feminino, admitida com queixa de crise convulsiva tônico-clônica, sem relato de crise anterior. Foi encaminhada ao hospital de urgências, onde ficou internada durante 20 dias, sendo submetida a RM. Neste exame foram visualizadas várias formações expansivas córtico-subcorticais em ambos os hemisférios cerebrais (Figura 1).

A paciente foi encaminhada ao Hospital Universitário para elucidação diagnóstica. Na admissão, apresentou-se sem ne-

* Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Aracaju, SE, Brasil.

1. Médico Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Aracaju, SE, Brasil.

2. Médico Residente em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Aracaju, SE, Brasil.

3. Médica Oncologista Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Aracaju, SE, Brasil.

4. Professor Adjunto de Patologia Geral e Anatomia Patológica da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

5. Médico Radiologista, Coordenador da Residência em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Aracaju, SE, Brasil.

6. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), Doutorando e Preceptor da Residência em Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), Aracaju, SE, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Irving Gabriel Araújo Bispo, Avenida Augusto Franco, 3553, Condomínio Recanto dos Pássaros, Bloco I, ap. 504, Bairro Ponto Novo, Aracaju, SE, Brasil, 49047-040. E-mail: irvingbispo@yahoo.com.br.

Recebido para publicação em 10/2/2012. Aceito, após revisão, em 1/4/2013.

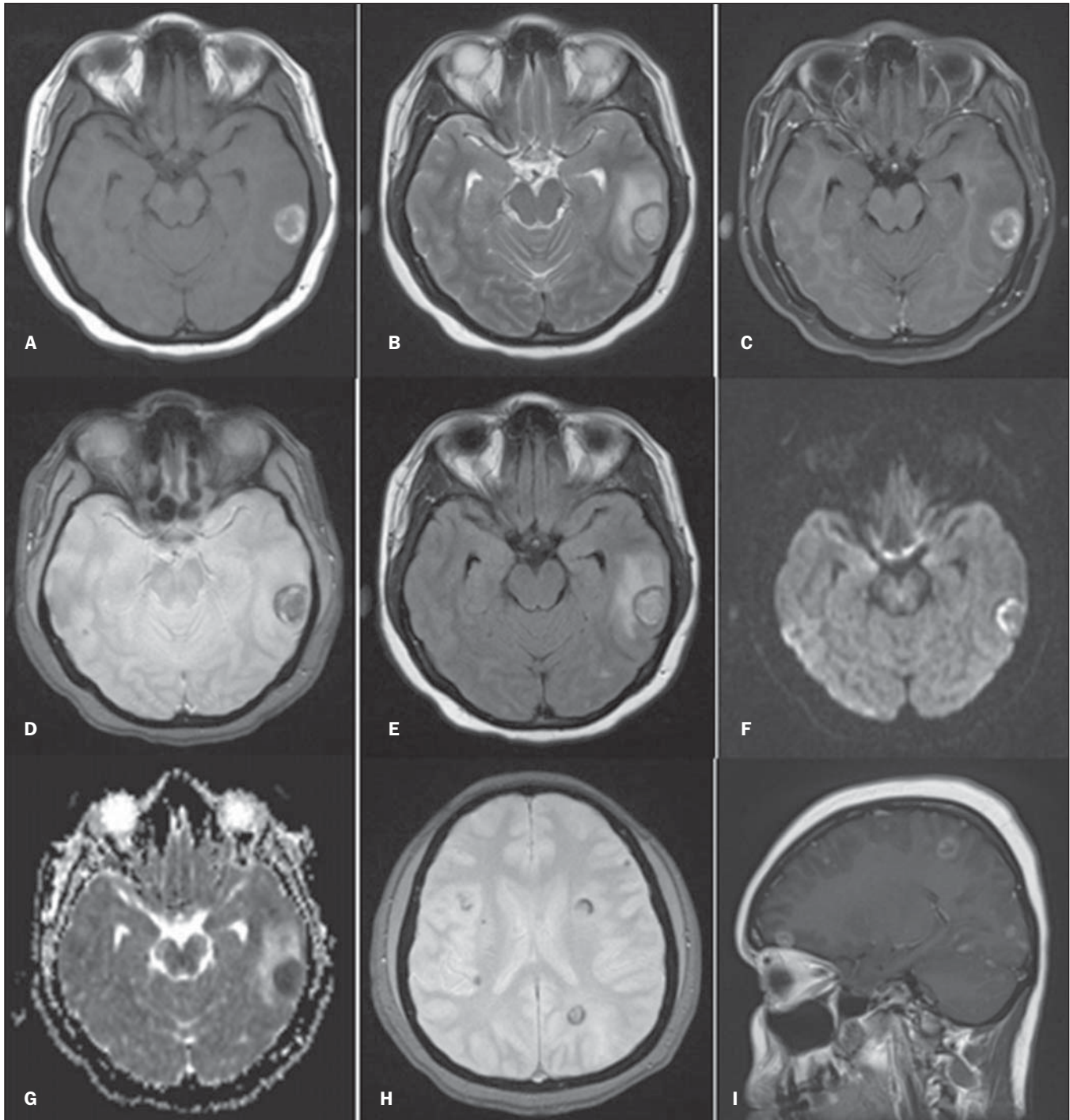


Figura 1. RM do crânio. **A:** T1 axial – lesão nodular expansiva córtico-subcortical no lobo temporal esquerdo com componente central isointenso e halo de hipersinal. **B:** T2 axial – leve hipersinal central e hipossinal periférico. **C:** T1 pós-contraste *fat-sat* axial – discreto realce periférico pelo gadolínio. **D:** T2* axial – marcado hipossinal, levemente heterogêneo. **E:** FLAIR axial – leve hipersinal no componente central e halo de hipossinal, com edema perilesional. **F:** DWI axial. **G:** Mapa de ADC axial. **H:** T2 gradiente axial – lesões múltiplas com hipossinal periférico. **I:** T1 pós-contraste sagital – múltiplas lesões com impregnação anelar.

nhuma alteração significativa. As sorologias infectoparasitárias foram negativas, e a TC de tórax e abdome total não revelou nenhuma alteração. Diante dos achados inespecíficos, e não havendo a disponibilidade de estudo com perfusão e/ou espec-

troscopia, foi realizada biópsia cerebral. Os achados histopatológicos foram sugestivos de metástase de carcinoma papilar, sendo a tireoide o sítio provável. No estudo imuno-histoquímico a expressão para marcadores TTF-1 e napsina-A (Figura 2), além da

negatividade para tireoglobulina, identificou como sítio primário o tecido pulmonar – metástase cerebral de adenocarcinoma papilífero de pulmão.

A paciente foi encaminhada para radioterapia. Após a terceira sessão apresentou

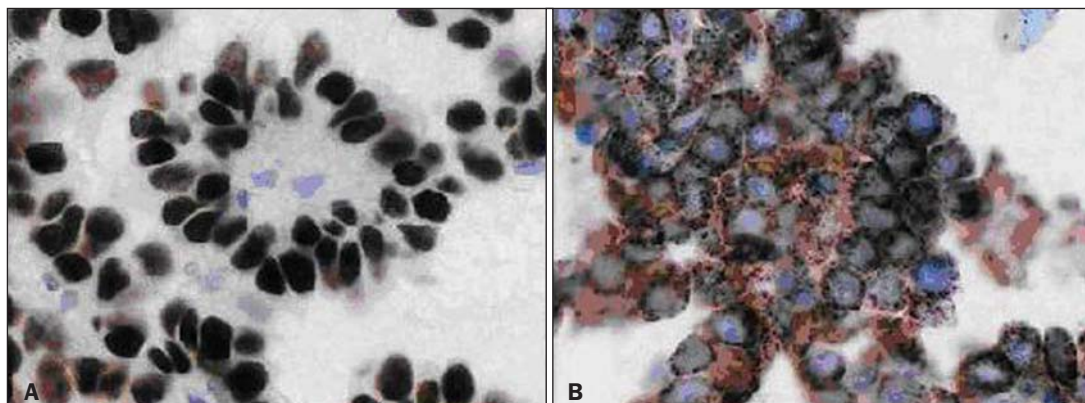


Figura 2. Imagem mostra exame de imuno-histoquímica com marcadores positivos para TTF-1 (A) e napsina (B).

lesões papulosas e eritematosas de face, além de lesões papulosas em tórax. Foi levantada a hipótese de síndrome de Steven-Johnson e a paciente foi transferida para unidade de terapia intensiva. Após 45 dias de internamento, recebeu alta com programação de continuar sessões de radioterapia.

DISCUSSÃO

Metástases cerebrais são os mais comuns tumores intracranianos em adultos. Os sítios primários mais frequentemente responsáveis são carcinomas de pulmão, mama, rim e colorretal. Os sinais clínicos das metástases cerebrais são variáveis. Crise convulsiva em paciente previamente hígido é encontrada em 20% dos pacientes^(1,6). No caso aqui apresentado, a paciente não tinha antecedente de crise convulsiva, sendo indicada, além de exames gerais para descartar alguma doença, investigação por exame de imagem. A TC é o primeiro método a ser utilizado na suspeita de neoplasia intracerebral (primária ou secundária), sobretudo pelo fácil acesso e rapidez na realização do exame. Todavia, em razão da menor resolução anatômica e/ou na presença de lesões pequenas sem componente hemorrágico, a TC pode ser duvidosa ou até negativa, sendo a RM, com uso do contraste e métodos avançados quando necessário, o exame de imagem mais indicado para diagnóstico de metástase cerebral⁽⁷⁾. No caso de lesões cerebrais com hemorragia associada, a TC possui boa sensibilidade, mesmo sem uso de contraste. Na RM foram evidenciadas lesões nodulares múltiplas córtico-subcorticais bilaterais, de tamanhos variados, espontaneamente hiperintensas em T1, possivelmente decorrentes do sangramento.

Além disso, algumas lesões apresentavam halo de edema vasogênico circunjacente (Figura 1). Nas metástases cerebrais, as imagens são arredondadas com iso ou hipossinal nas sequências pesadas em T1 e iso a hipersinal em T2, além de acentuado edema perilesional. Degeneração cística e necrose também podem ser detectadas pela RM, manifestando-se como áreas de intensidade de sinal semelhante à do liquor⁽⁴⁾. O padrão de hipersinal espontâneo em T1 também pode ocorrer em implantes secundários hemorrágicos ou melanomas. Os tumores primários mais associados a metástases hemorrágicas são as neoplasias de rim, tireoide, melanoma e coriocarcinoma. Muitos casos de metástases de adenocarcinoma apresentam hipossinal em T2. Nos casos de lesões sólidas e sem componente hemorrágico associado, o realce costuma ser homogêneo, e quando são císticas ou com componente necrótico, o realce é geralmente periférico em ambos os métodos⁽⁴⁾. Cabe ressaltar que a RM não consegue definir a origem primária da metástase na maioria dos casos⁽⁸⁾. Os padrões encontrados para neoplasia cerebral secundária por meio dos métodos avançados de RM são sinais do lactato, lipídio e colina elevados e N-acetil-aspartato baixo na espectroscopia. Dependendo do grau histológico da lesão metastática, a difusão pode ser restrita ou facilitada. Quando há hemorragia, ocorre um falso hipersinal na difusão devido ao artefato produzido pela presença de sangue. Esses dados auxiliam no diagnóstico diferencial com os processos inflamatórios e infecciosos, pois estes, em sua maioria, apresentam restrição à difusão e a perfusão é tida como “fria” (baixa densidade capilar). Vários autores demonstraram valores

de variação de volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV – *relative cerebral blood volume*) menores nas metástases em relação ao glioblastoma multiforme (tumor primário), exceto nas metástases hipervasculares como carcinoma renal e melanoma, que apresentam valores de rCBV maiores em relação aos tumores gliais de alto grau e outras lesões secundárias. As metástases têm limites bem definidos, com parênquima cerebral deslocado e não infiltrado, e esta parece ser a principal explicação da eficácia do rCBV na diferenciação entre metástases e tumores cerebrais primários⁽⁴⁾. Ao avaliar o uso do tensor de difusão na RM em pacientes com acometimento da substância branca em 44 pacientes com tumor cerebral, Itagiba et al. mostraram que pode haver acometimentos do tipo edematoso, deslocado, infiltrado e interrompido. Na série desses autores, o padrão edematoso foi encontrado em pacientes com metástases, bem como o padrão deslocado, sendo este mais inespecífico para tal afecção⁽⁹⁾. Com relação às neoplasias primárias, a avaliação da região peritumoral é de grande valor na diferenciação com as metástases⁽¹⁰⁾.

Outro ponto a ser destacado é o papel da imuno-histoquímica na definição do sítio primário⁽⁵⁾. O *thyroid transcription factor-1* (TTF-1) é o principal marcador imuno-histoquímico para sítio pulmonar. A napsina-A é encontrada de forma abundante no citoplasma das células pulmonares de adenocarcinomas de pulmão⁽¹¹⁾. Stoll et al. evidenciaram que o TTF-1 e a napsina-A podem ser marcadores para adenocarcinomas de provável origem pulmonar. Demonstraram também que a napsina-A foi mais sensível para diferenciar o subtipo papilífero do adenocarcinoma em compa-

ração com o TTF-1 (96% *versus* 78%, respectivamente)⁽¹¹⁾ No histopatológico foi definido carcinoma metastático de padrão papilífero. Os exames de imagem não detectaram nenhum tipo de lesão suspeita, sendo fundamental a imuno-histoquímica, que pelo seu espectro conseguiu determinar o sítio. Vários fatores são importantes para determinar o prognóstico das metástases cerebrais sendo aglutinados no sistema combinado chamado de classificação RPA (*recursive partitioning analysis*)⁽⁶⁾.

Em relação ao adenocarcinoma de pulmão, em um estudo de Russell et al. foi correlacionada a sobrevida com o seu subtipo; nos 26 casos de adenocarcinoma predominante papilífero observou-se sobrevida de 71% em cinco anos. Em comparação com outros subtipos de adenocarcinoma invasivo, por exemplo, vemos que o subtipo predominante micropapilar em 14 casos teve sobrevida de 38%⁽¹²⁾. Estudos recentes têm correlacionado a radiologia com a patologia. Em virtude dos avanços na imagem, atualmente começa a ser possível, em grandes centros, se suspeitar do padrão histológico do adenocarcinoma pulmonar com base nos achados do padrão tomográfico da lesão⁽¹³⁾. Desta maneira, abrem-se oportunidades para radiologistas, pneumologistas e cirurgiões obterem melhor noção do prognóstico precocemente e ganharem tempo na definição da conduta a ser tomada⁽¹⁴⁾.

Concluindo, os autores apresentaram um caso de lesões nodulares hemorrágicas metastáticas como manifestação inicial da adenocarcinoma papilífero do pulmão e enfatizaram a importância da avaliação por RM em pacientes com crises convulsivas de provável etiologia secundária, bem como o fator determinante da imuno-histoquímica na definição do caso.

REFERÊNCIAS

1. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:655–61.
2. Mehta MP. Current management of patients with metastatic brain tumors. *Medscape Education Oncology.* [acessado em 7 de junho de 2011]. Disponível em: <http://www.medscape.org/viewarticle/742360>
3. Lacerda S, Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2009;19:527–57.
4. Otaduy MCG, Toyama C, Nagae LM, et al. Técnicas de obtenção das imagens em neurorradiologia. In: Leite CC, editor. *Neuroradiologia – diagnósticos por imagens das alterações encefálicas.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008. p. 1–47.
5. Capelozzi VL. Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico do câncer de pulmão. *J Bras Pneumol.* 2009;35:375–82.
6. Caroli M, Di Cristofori A, Lucarella F, et al. Surgical brain metastases: management and outcome related to prognostic indexes: a critical review of a ten-year series. *ISRN Surg.* 2011;2011:207103.
7. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Inter-

national association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:244–85.

8. Kieffer SA, Brace JR. Neoplasias intracranianas. In: Haaga JR, Dogra VS, Forsting M, et al, editores. *TC e RM – uma abordagem do corpo humano completo.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 49–146.
9. Itagiba VGA, Borges R, Cruz Jr LCH, et al. Uso do tensor de difusão na avaliação dos padrões de acometimento da substância branca em pacientes com tumores cerebrais: é uma ferramenta útil para o diagnóstico diferencial? *Radiol Bras.* 2010; 43:362–8.
10. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, et al. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics.* 2006;26:S173–89.
11. Stoll LM, Johnson MW, Gabrielson E, et al. The utility of napsin-A in the identification of primary and metastatic lung adenocarcinoma among cytologically poorly differentiated carcinomas. *Cancer Cytopathol.* 2010;118:441–9.
12. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1496–504.
13. Maia Junior ACM, Lucas Junior A, Rocha AJ. Neoplasias parenquimatosas infratentoriais. In: Silva CIS, D’Ippolito G, Rocha AJ, editores. *Encefalo.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 323–53.
14. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008;26:4410–7.