

SÍNDROME ATÁXICA CEREBELAR: RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Cristiano Schaeffer Aguzzoli¹

Ricardo Tavares Monteiro¹

Lucas Porcello Schilling²

¹Hospital de Aeronáutica de Canoas, Força Aérea Brasileira
²Hospital São Lucas da PUCRS

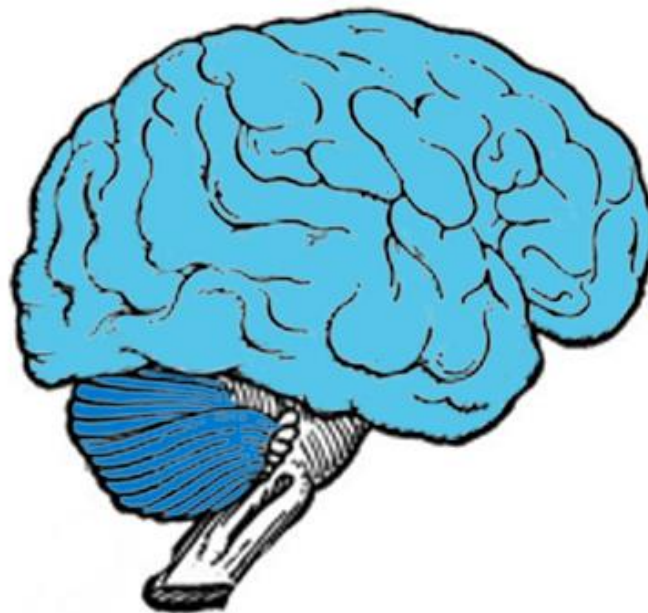
Correspondência

Cristiano Schaeffer Aguzzoli
Hospital de Aeronáutica de Canoas
Av. Guilherme Schell, 3950
Canoas – RS | CEP: 92200-630
aguzzolicsa@fab.mil.br

RESUMO

Neste relato de caso apresentaremos o caso de uma paciente feminina que iniciou com vertigem, náuseas e desequilíbrio em fevereiro de 2020 com evolução para dificuldade na marcha, inapetência, perda de peso sem alteração alimentar, movimentos oculares e episódios de vertigem mais acentuados. Em março, consultou na emergência do Hospital de Aeronáutica de Canoas (HACO) com sintomas de vertigem e nistagmo persistentes, que motivaram a internação. Este caso ilustra adequadamente alguns dos aspectos mais chamativos da síndrome paraneoplásica neurológica. A evolução rápida de sintomatologia compatível e a identificação de uma neoplasia até 5 anos após o início dos sintomas configuram um diagnóstico definitivo do quadro.

Palavras-chave: Síndrome atáxica cerebelar, relato de caso.



1 INTRODUÇÃO

Apresentamos o caso da paciente feminina CSLS, 66 anos, que iniciou com vertigem, náuseas e desequilíbrio em fevereiro de 2020 com evolução para dificuldade na marcha, inapetência, perda de peso sem alteração alimentar, movimentos oculares e episódios de vertigem mais acentuados. Em março, consultou na emergência do Hospital de Aeronáutica de Canoas (HACO) com sintomas de vertigem e nistagmo persistentes, que motivaram a internação.

2 RELATO DE CASO

A história médica progressiva revelava Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 de início em 2005 com bom controle, artrite reumatoide de início em 2000 e bem controlado, realizando acompanhamento com reumatologista, Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), *Hipertensão Arterial Sistêmica* (HAS), ansiedade e depressão. Estava em uso de Metformina 850mg 2x/dia, Metotrexato via oral, Hemifumarato de Bisoprolol 2,5mg 1x/dia, Maleato de Enalapril 10mg 1x/dia e Cloridrato de Sertralina 50mg 1x/dia. A paciente iniciou metotrexato injetável em 2010, trocando para via oral em fevereiro de 2020. A história médica familiar revelava uma tia materna que havia sido curada de um câncer de mama.

À revisão dos sistemas, a paciente apresentava perda ponderal de 15-20kg desde janeiro de 2020, inapetência, perda eventual de urina, porém sem incontinência urinária proeminente, e insônia. Não havia sinais e sintomas compatíveis com distúrbio comportamental do sono REM (DCSREM), disfagia, constipação ou manchas pelo corpo. Apresentava um perfil mais ansioso, porém negava sintomas depressivos, psicóticos ou alterações importantes de comportamento recentemente.

Ao exame físico, a paciente se apresentava alerta e atenta, orientada nas três esferas, sem alterações na linguagem nem na articulação da fala, pares cranianos sem alterações, opsoclônus-mioclônus com piora à mirada extrema bilateral e inesgotável, tremor de língua leve, hipoestesia tátil em membros inferiores e preservada e simétrica em membros superiores, sensibilidade proprioceptiva preservada, tônus muscular normal, força grau V axial e apendicular nos quatro membros, reflexos miotáticos +2/4 global, dismetria com tremor intencional bilateral, diadococinesia, ataxia importante em membros inferiores, marcha com base alargada atáxica com poucos passos e instabilidade postural. Não foram observados

bradicinesia, rigidez ou apraxia em membros. Os sinais vitais eram estáveis sem sinais de disautonomia e hipotensão postural.

Durante a internação hospitalar, a paciente foi amplamente investigada e foram excluídas as patologias neurológicas epidemiologicamente mais prevalentes (a tabela 1 resume os principais exames realizados). Na TC de tórax com contraste, foi observado um linfonodo axilar à esquerda de 1,4cm x 1,4cm sem demais alterações. A mamografia de abril de 2020 foi classificada como BI-RADS 3 e a anterior, de julho de 2019, BI-RADS 2. Tentou-se a biópsia excisional do linfonodo axilar durante a internação, porém sem sucesso; desta forma, a paciente recebeu alta hospitalar com acompanhamento ambulatorial no serviço de Neurologia.

Painel metabólico	Cu urinário 24h normal / Cu sérico 113 (70-150) / Ceruloplasmina sérica 31,8 (20-60) / Hb 14 / Leuc 6000 / Plaq 204 mil / Creat 0,83 / Ur 30 / TSH 1,52 / T4 1,1 / HbA1c 5,9 / Vit B12 325 / Ca 9,8 / Alb 3,9 / P 3,8 / Mg 2,15 / LDH 424 / Vit D 32 / TGP 23 / TGO 28 / Ác fólico 20 / EQU normal / Urocultura neg
Painel reumatológico	Proteinograma sérico normal, C3 142 (90-170) / C4 23 (12-36) / IgG 701 (650 - 1600) / FAN NR / Crioglobulinas NR / Anti-SSA neg / Anti-SSB NR / ANCA NR / Anticardiolipina IgG NR / Anticardiolipina IgM NR / VHS 2 / FR 1 / PCR 0,1
Sorologias	Anti-HIV NR / Anti-HCV NR / HbsAg NR / Anti-HBS NR / VDRL NR
Painel oncológico	CA-125 20 (VR < 35) / CEA 3,7 (VR <5)
Líquor	Bioquímica normal / Tinta da china neg / Bacteriológico neg / Alb < 1 / Micológico neg / Cultura para fungos neg / BOC + (presença de >= 2 bandas) / Índice IgG 6,2
RM de crânio	Microangiopatia Fazekas I, demais sem alterações.
Exames de rastreamento	<ul style="list-style-type: none"> Densitometria óssea (2019): normal Citopatológico (2020): normal ECO TV (jul/2019): normal. ECO TV (jan/2020): normal MMG (jul/2019): BI-RADS 2. MMG (abr/2020): nódulo hipersônico no quadrante superolateral E, contornos regulares, limites definidos com cerca de 0,7cm, podendo representar cisto de conteúdo espesso ou eventual fibroadenoma. Prolongamentos axilares livres. BI-RADS 3 (achados benignos prováveis) TC abdome c/c (2020): infiltração gordurosa e pequenas áreas hipodensas na cortical renal bilateralmente provavelmente relacionado a cistos. TC tórax c/c (2020): linfonodo axilar à E medindo cerca de 1,4 cm x 1,4 cm, sem demais alterações. Colonoscopia (2020): ausência de lesões sugestivas de neoplasia. EDA (2020): gastrite erosiva plana leve de antro. Pesquisa de H. pylori negativa. AP: ausência de metaplasia intestinal, displasia ou neoplasia. Eco tireóide (abr/2020): normal, sem evidências de LFD cervicais

Tabela 1: Exames Complementares

Durante o acompanhamento ambulatorial, a paciente evoluiu com progressão dos sintomas cerebelares, piora do estado geral, tremor predominantemente cinético-postural apendicular, tremor em língua proeminente e dependência para as atividades básicas como vestir-se e tomar banho. Foi realizada nova internação hospitalar, e solicitados um PET-CT de corpo inteiro e um painel de anticorpos paraneoplásicos. Após nova punção lombar sem alterações e exames laboratoriais sem evidência de infecção, foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por cinco dias, sem melhora dos sintomas. O resultado do PET-CT demonstrou atividade hipermetabólica em linfonodo axilar esquerdo e hipometabolismo cortical global.

A paciente foi submetida a uma Ressonância magnética de mama que identificou um nódulo mamário esquerdo, cuja possibilidade de neoplasia deveria ser primeiramente considerada, com classificação BI-RADS 5. A propedêutica diagnóstica procedeu com a biópsia do linfonodo axilar esquerdo guiada por ecografia (o nódulo mamário não foi identificado), cujos resultados citológico, anatomopatológico e imuno-histoquímica se encontram resumidos na tabela 2.

Citológico	Anatomopatológico	Imuno-histoquímica
Células epiteliomorfos com acentuada atipia em meio a linfócitos.	Metástase de carcinoma em linfonodo	Anticorpos utilizados: CK 7 Automatizado (SP 52): positivo. CK 20 (Ks 20.8): negativo. GATA-3 (L50-823): positivo. RE (SP1): positivo fraco em cerca de 2% das células neoplásicas. RP (1E2): negativo. C-erbB-2 (4B5): indeterminado (escore 2). Ki-67 (30-9): índice proliferativo estimado de 50% na neoplasia. Diagnóstico: A - O perfil imunoistoquímico, associado aos aspectos histopatológicos, favorecem metástase de carcinoma primário da mama

Tabela 2: Resultado da biópsia do linfonodo esquerdo

A paciente foi encaminhada ao Serviço de Oncologia do Hospital Militar de Área de Porto Alegre (HMAPA) para iniciar tratamento quimioterápico.

3 DISCUSSÃO

O estudo das síndromes paraneoplásicas neurológicas (SPN) possibilitou a distinção de duas síndromes clínicas que, apesar de compartilharem algumas manifestações e *triggers*, apresentam mecanismos patogênicos de resposta imunológica, tratamento e prognóstico diversos. O reconhecimento da síndrome não clássica, mais conhecida pelo grupo das Encefalites

Autoimunes, é de especial importância, pois muitas vezes podem mimetizar um quadro psiquiátrico com alteração comportamental, psicose, crise convulsiva, déficit amnésico e cognitivo, movimentos anormais, disautonomia e rebaixamento do nível de consciência [1].

O mecanismo fisiopatológico da síndrome não clássica envolve produção de autoanticorpos diretamente patogênicos contra antígenos de superfície neuronal ou proteínas sinápticas, causando um quadro inflamatório encefálico de evolução subaguda (em geral < 6 semanas) [2].

Por outro lado, as síndromes paraneoplásicas neurológicas conhecidas como clássicas ou onconeuroais, apresentam um início mais insidioso e de pior evolução, pior resposta terapêutica e prognóstico mais reservado, além de uma relação mais importante com neoplasia. O mecanismo fisiopatológico envolve ataque de linfócitos T a antígenos intracelulares e, desta forma, os anticorpos são considerados um epifenômeno marcador da doença, e não são diretamente patogênicos. Alguns exemplos incluem encefalomielite, encefalite límbica, degeneração cerebelar paraneoplásica (DCP) e opsoclonus-mioclonus.

O diagnóstico da SPN leva em consideração 3 importantes variáveis: presença de síndrome clínica compatível, identificação de um tumor e testagem positiva para os anticorpos. É fundamental avaliar a história e o exame físico neurológico, visando diagnóstico diferencial com síndromes neurológicas, como encefalite, ataxia cerebelar e síndrome da pessoa rígida [3]. Além disso, ao se deparar com uma testagem positiva de anticorpos, é importante considerar a especificidade desse achado, considerando a possibilidade de um falso-positivo. Também é importante avaliar se o teste fornece explicação para a síndrome apresentada [3].

Todavia, mesmo avaliando essas variáveis, nem todo paciente tem anticorpos paraneoplásicos bem caracterizados, quadros típicos, ou localização específica de tumor. Esse quadro dificulta um diagnóstico bem estabelecido, por isso se definiram critérios diagnósticos específicos, constantes na Tabela 3 [4]. Mesmo com essa dificuldade, há duas variáveis clínicas comuns a quadros paraneoplásicos envolvendo sistema nervoso central: evolução rápida e sinais de inflamação no liquor (linfocitose, pleocitose, aumento de proteínas).

Não há tratamento padronizado para a síndrome paraneoplásica neurológica. A experiência clínica sugere que é necessário tratamento da neoplasia para estabilização dos sintomas ou melhora global, associado ou não à imunoterapia. O uso de corticoides, transfusão de plasma, imunoglobulina endovenosa, ciclofosfamida e tacrolimo não alteraram

desfecho neurológico em paciente com a neoplasia tratada com sucesso [4]. No entanto, há descrição na literatura de melhora aparente com imunoterapia.

Síndrome paraneoplásica (diagnóstico definitivo)	
1	Síndrome clássica associada à neoplasia diagnosticada até 5 anos a partir do início dos sintomas neurológicos
2	Síndrome não-clássica que melhora após tratamento de neoplasia sem imunoterapia concomitante, considerando que a síndrome não é passível de remissão espontânea
3	Síndrome não-clássica associada à neoplasia diagnosticada até 5 anos a partir do início dos sintomas neurológicos e anticorpos neuronais positivos
4	Síndrome neurológica (clássica ou não), sem neoplasia, e com anticorpos antineuronais bem caracterizados
Síndrome paraneoplásica (diagnóstico possível)	
1	Síndrome clássica com alto risco de neoplasia, sem anticorpos antineurais
2	Síndrome neurológica (clássica ou não), sem neoplasia, e com anticorpos antineurais parcialmente caracterizados
3	Síndrome não-clássica com diagnóstico de neoplasia até 2 anos a partir do início dos sintomas neurológicos, sem anticorpos antineurais

Tabela 3: Critérios diagnósticos de síndrome paraneoplásica do SNC (adaptado de DALMAU et al., 2008)

O prognóstico depende da sintomatologia, uma vez que a severidade do quadro se associa com a resposta imune. Além disso, o anticorpo presente pode sugerir prognóstico reservado: a sobrevida de pacientes com anti-Yo e anti-Hu é reduzida em relação a pacientes com anti-Tr e anti-Ri, por exemplo. De qualquer modo, pacientes que receberam imunoterapia sobreviveram mais do que os que não receberam.

4 CONCLUSÃO

O caso da paciente CSLS ilustra adequadamente alguns dos aspectos mais chamativos da síndrome paraneoplásica neurológica. A evolução rápida de sintomatologia compatível e a identificação de uma neoplasia até 5 anos após o início dos sintomas configuram um diagnóstico definitivo do quadro.

REFERÊNCIAS

- 1) Dalmau Josep, Graus Francesc, et al. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med. 2018;378(9):840-851
- 2) Graus Francesc. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(4):391-404.
- 3) Lancaster Eric. Paraneoplastic Disorders. Neuro-oncology. 2017;23(6):1653-1679.
- 4) Dalmau Josep, Rosenfeld Myrna R, et al. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol. 2008;7(4):327-340.