

POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA DESMIELINIZANTE E NEOPLASIAS OLIGODENDROGLIAIS: RELATO DE CASO

Possible association between demyelinating disease and oligodendroglial tumors: a case report

Mourão, Rodrigo da Silva¹, Bahia, Paulo Roberto Valle², Rafful, Patrícia Piazza³, Leon, Soniza V. Alves⁴

RESUMO

Desde o primeiro relato de doença desmielinizante associada a tumores cerebrais por Scherer em 1938, inúmeros outros relatos de casos foram publicados fazendo associação desta doença com diferentes tumores primários do sistema nervoso central. Nosso trabalho descreve o caso de uma paciente de 23 anos com duas lesões encefálicas biopsiadas, mostrando inicialmente processo inflamatório desmielinizante que no seguimento desenvolve um oligodendroglioma anaplásico. A partir deste caso, realizamos uma revisão da literatura dessa associação específica, primeiramente publicada por Barnard e Jellinek em 1967, e ressaltamos a importância da diferenciação entre a forma desmielinizante tumefativa de uma neoplasia cerebral verdadeira.

Palavras-chave: Doença desmielinizante; Gliomas; Oligodendrogliomas; Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Since the first report of demyelinating disease associated with brain tumors by Scherer in 1938, several other case reports have been published making association of this disease with different primary tumors of the central nervous system. Our paper describes the case of a 23 year old patient with two brain lesions, biopsied, initially showing a demyelinating inflammatory process that in the follow up develops an anaplastic oligodendroglioma. From this case, we conducted a literature review of this specific association, first published by Barnard and Jellinek in 1967, and emphasize the importance of difference in a tumefactive demyelinating lesions between of true brain neoplasm.

Keywords: Demyelinating disease; Gliomas; Oligodendrogliomas; Magnetic Resonance.

¹Médico residente de Radiologia e Diagnóstico por imagem pela UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Professor Adjunto do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³Médica do departamento de Radiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴Professora Adjunta do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

INTRODUÇÃO

OOs gliomas correspondem a cerca de 40% dos tumores cerebrais primários, e cerca de 10% são oligodendroglomas, colocando-os como segundo glioma mais comum ⁽¹⁾. Os oligodendroglomas caracteristicamente acometem adultos após a quarta década de vida, com picos de incidência variando entre 35-44 anos para o grau TT e entre 45-74 anos para o grau TTT (anaplásico) ⁽¹⁾. Já a esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória do SNC, mais comum em adultos jovens, com pico de incidência de 20-40 anos ^(2,1).

A associação de gliomas e doença desmielinizante, foi primeiramente descrita por Scherer em 1938 ⁽³⁾ e desde então outros relatos de caso já foram publicados. Quando consideramos apenas os oligodendroglomas, essa associação é ainda mais rara, sendo somente nove casos descritos desde 1967 ⁽⁴⁾.

RELATO DE CASO

Paciente JCS, feminino, 23 anos, branca, natural e residente no Rio de Janeiro, é atendida no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho apresentando paresia no membro superior esquerdo com início há dois meses. Evoluiu para paresia do membro inferior homolateral, o que levou a dificuldade na deambulação e quedas frequentes. Não apresentava febre, sintomas prévios ou casos semelhantes na família.

Ao exame apresentava-se em bom estado geral, lúcida e orientada no tempo e espaço. A motilidade ocular extrínseca estava preservada com pupilas reativas e simétricas e não tinha queixas auditivas. A sensibilidade facial estava preservada, havia desvio do sulco labial para direita e sinal dos cílios de Barré à esquerda. Elevava bem o palato e a mobilidade da língua era normal. Apresentava força grau 5 em dimidio direito, grau 0 em membro superior esquerdo e grau 4 em membro inferior esquerdo, com marcha hemiparética deste lado. Romberg ausente. Os reflexos eram normoativos à direita e hiperativos à esquerda, com cutâneo plantar em flexão à direita e indiferente à esquerda. Sinal de Chaddock presente à esquerda. Sensibilidade superficial e profunda preservada nos quatro membros. Não apresentava alterações nos demais sistemas.

Foram realizados exames laboratoriais e de imagem, que mostraram: fator reumatoide não reator; sorologia para sífilis, HIV e hepatites negativas, líquido com 1 célula/campo, proteínas 29 mg/dl e glicose 60 mg/dl; sorologia para anti-aquaporina 4 e pesquisa de bandas oligoclonais negativa, índice de IGG 12.6 e antiJC positivo. A RM mostrava área ovoide com hipersinal em T2/FLAIR, à direita, na substância branca anterior do lobo frontal, na transição entre o pedúnculo cerebral e a região núcleo-capsular, além de grande área posterior de hipersinal acometendo a região periventricular, o centro semioval e a substância branca subcortical (figura 1 - a, b, c, d). Coluna cervical sem alterações.

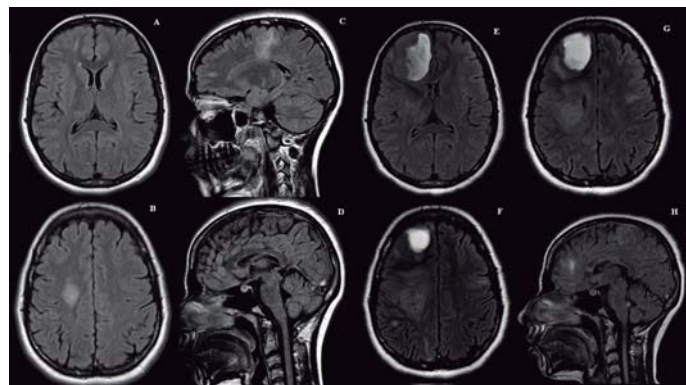


Figura 1: Imagens iniciais das duas principais lesões do SNC: A e B axial e C sagital FLAIR, mostrando a lesão ovóide mais anterior no lobo frontal direito e a lesão maior, mais posterior. D sagital FLAIR com o corpo caloso sem lesões significativas. Imagens das lesões após 10 meses de seguimento: E, F e G axial FLAIR e H sagital FLAIR evidenciando a evolução das duas lesões principais e o surgimento de outras lesões nos lobos parietal direito, frontal esquerdo, joelho do corpo caloso e pedúnculo cerebelar inferior

A paciente foi prontamente submetida à biópsia por estereotaxia, da lesão mais posterior, com resultado compatível com processo desmielinizante (macrófagos xantomatosos, redução da mielina ao Luxol e imunohistoquímica com CD 68 e Olig2 positivos; CD3, CD20 e IDH1 negativos e Ki67 <1%) (Figura 2 - a). A partir deste conjunto de achados, foi indicado segmento clínico, uso de corticoterapia e controle por imagem.

Durante o período de seguimento houve discreta melhora da motricidade, porém com surgimento de disfagia e disfonia. Dez meses após o primeiro atendimento, a paciente retorna ao serviço referindo queda da própria altura após cefaleia intensa. Nessa ocasião foi realizada nova RM que demonstrava duas volumosas lesões com efeito expansivo, em correspondência com as alterações anteriores (Figura 1 - e, f, g, h). Uma segunda biópsia foi realizada, esta cirúrgica, contemplando a lesão mais anterior do lobo frontal direito, com resultado de oligodendroglioma anaplásico (figura 2-b).

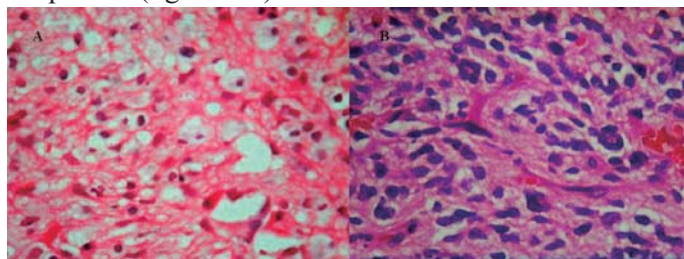


Figura 2: A, Biópsia inicial da lesão mais posterior do lobo frontal direito, HE, 40X - tecido cerebral com vários macrófagos de citoplasma xantomatoso pela fagocitose de mielina degenerada, indicando doença desmielinizante. B, Biópsia da lesão mais anterior após 10 meses de seguimento, HE, 40X. Células com núcleos grandes, algumas multinucleadas e de cromatina abundante, com citoplasma escasso e em mitose, característico dos oligodendroglomas anaplásicos.

DISCUSSÃO

Doenças desmielinizantes e neoplasias intracranianas têm sido relatadas frequentemente na literatura, mas até o momento não existe comprovação científica se biológicos relacionados. Até pouco tempo atrás, pensava-se que os oligodendrócitos destruídos no adulto não po-

deriam ser substituídos, porém Arenella *et. al.*, em 1984 observou que estas células são capazes de se dividir e remielinizar axônios⁽⁵⁾. Depois disso, vários estudos experimentais têm mostrado que a remielinização ocorre após a desmielinização através de oligodendrócitos maduros e de pré-oligodendrócitos ou progenitores oligodendrogliais⁽⁵⁾. Desta forma, os oligodendrócitos podem reentrar no ciclo mitótico e proliferar, e caso essa reação seja intensa e não controlada o surgimento de uma neoplasia é totalmente possível^(5,6).

Sabe-se que os oligodendrócitos estão em número reduzido nas regiões centrais de lesões desmielinizantes, entretanto são abundantes e apresentam uma atividade enzimática elevada na substância branca das proximidades das placas^(6,7). Foi demonstrado também que a frequência da continuidade do tumor com as placas desmielinizantes ocorre em cerca de 50 % dos casos, segundo a revisão de Currie e Urich⁽⁸⁾. Considerando esses achados, De la Lama *et.al.* acredita que talvez a inabilidade de demonstrar essa associação de maneira mais evidente pode ser devido a destruição da placa pelo próprio tumor ou pela remoção subtotal do tecido peritumoral⁽⁵⁾.

Outro dado notável, é que a multicentricidade tem sido relatada em 30% dos gliomas quando associados à doença desmielinizante conhecida, superando a porcentagem de 2,5 - 6% de gliomas multicêntricos vistos na população em geral. Esta diferença poderia ser explicada por uma possível relação causal ou estar relacionada a fatores ainda desconhecidos^(5,7). Um exame post-mortem de um paciente imunocompetente com placas desmielinizantes da EM associado a um glioblastoma multiforme forneceu suspeitas da associação do poliomavírus JC (Vírus John Cunningham) com a concomitância destas patologias. Com a análise do PCR foi revelada a presença de DNA viral em placas desmielinizantes e no interior do tumor, porém devido à grande prevalência do vírus na população geral (70 - 90 %) não se pode afirmar se a associação é verdadeira ou meramente casual^(2,9).

Analisando os casos já relatados na literatura percebemos uma limitação das descrições dos casos, o que prejudica tanto uma melhor correlação entre essas doenças, quanto a análise de possíveis fatores implicados na associação.

CONCLUSÃO

Em relação com a literatura, nosso relato descreve a paciente de faixa etária mais jovem com doença desmielinizante que evoluiu com oligodendrogliomas cerebrais. O curto intervalo de tempo entre os sintomas desmielinizantes e a apresentação do tumor, a evolução agressiva e o desfecho para óbito mostram a importância do diagnóstico diferencial das lesões tumefativas encefálicas

Certamente com o uso cada vez mais frequente da RM para o diagnóstico, seguimento e para a avaliação dos surtos das doenças desmielinizantes, o subdiagnóstico será provavelmente reduzido e a possibilidade de novos casos da associação devem surgir. No entanto, para que isso ocorra, a associação deve ser conhecida e pesquisada por neurologistas, neurorradiologistas e neurocirurgiões.

REFERÊNCIAS

1. Kumar, V.; Abbas, A. K.; Fausto - N. Robbins. *Contran. Patologia – Bases Patológicas das Doenças*. Kumar, Abbas, Fausto. 7ª edição, São Paulo: Elsevier, 2005.
2. Plantone, D., Renna, R., Sbardella, E., & Koudriavtseva, T. "Concurrence of multiple sclerosis and brain tumors." *Frontiers in neurology* 2015, v.6
3. Miller, D. H., Weinschenker, B. G., Filippi, M., et al. "Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach." *Multiple sclerosis*, 2008.
4. Carvalho, A. T., Linhares, P., Castro, L., & Sá, M. J. "Multiple Sclerosis and Oligodendroglioma: An Exceptional Association." - *Case reports in neurological medicine*, 2014: 1-5.
5. De la Lama, A., Gómez, P. A., Boto, G. R. et al. "Oligodendroglioma and multiple sclerosis. A case report" - *Neurocirurgia* 2004, v.15 n.4, 378-383.
6. Barnard, R. O and E. H. Jellinek. "Multiple sclerosis with amyotrophy complicated by oligodendroglioma: history of recurrent herpes zoster." *Journal of the neurological sciences* 1967, v.5 n.3, 441-455.
7. Ho, Khang-Loon, and David E. Wolfe. "Concurrence of multiple sclerosis and primary intracranial neoplasms" - *Cancer* 1981, v.47 n.12, 2913-2919.
8. Currie, S., & Urich, H. "Concurrence of multiple sclerosis and glioma" - *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1974, v.37 n.5, 598-605.
9. Khalili, K., Del Valle, L., Otte, et. all. "Human neurotropic polyomavirus, JCv, and its role in carcinogenesis" - *Oncogene* 2003, v.22 n.33, 5181-5191.