

# Rara associação entre linfoma não-Hodgkin e encefalopatia de Hashimoto. Relato de caso\*

## *Rare association between non-Hodgkin's lymphoma and Hashimoto's encephalopathy. Case report*

João Gaspar Corrêa Meyer Neto<sup>1</sup>, Pedro Carvalho<sup>1</sup>, Guilherme Penna<sup>2</sup>, Luiz Fernando Cezar<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital Samaritano. Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de doença incomum do sistema nervoso central, a encefalopatia de Hashimoto (EH), presente em um paciente portador de linfoma não-Hodgkin, condição sabidamente associada com manifestações raras no sistema nervoso, fato que permitiu uma análise muito ampla de diversos quadros neurológicos.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo masculino, 77 anos, portador de linfoma não-Hodgkin sob tratamento oncológico, que desenvolveu doença neurológica com as características clássicas de EH.

**CONCLUSÃO:** O paciente em questão desenvolveu encefalopatia florida com múltiplas manifestações neurológicas, e com investigação semiótica armada extensa, o que permitiu a exclusão de diversas entidades com sinais e sintomas semelhantes. O tratamento com corticosteroide e plasmaférese resultou em brilhante remissão do seu quadro, ratificando o diagnóstico de EH.

**Descritores:** Encefalopatia de Hashimoto, Linfoma não-Hodgkin, Tireoidite de Hashimoto.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The main objective of this study was to present a case about an uncommon pathology of the central nervous system, Hashimoto's encephalopathy (HE), found in a non-Hodgkin lymphoma patient, a condition widely known as being associated with rare manifestations in the central nervous system, a fact which allowed a broad analysis of many neurological manifestations.

**CASE REPORT:** Male, 77 year-old patient with non-Hodgkin lymphoma undergoing oncologic treatment, who developed a neurological disease with classic characteristics of HE.

**CONCLUSION:** This patient, suffering from Hashimoto thyroiditis and non-Hodgkin lymphoma, developed a very distinctive encephalopathy with multiple neurological manifestations, and a very broad investigation made it possible to rule out various medical conditions with similar symptoms and signs. The treatment using corticosteroids and plasmapheresis resulted in excellent remission of his clinical picture, confirming the diagnosis of HE.

**Keywords:** Hashimoto's encephalopathy, Hashimoto's thyroiditis, Systemic non-Hodgkin lymphoma.

### INTRODUÇÃO

A encefalopatia de Hashimoto (EH) é uma síndrome muito rara associada com a presença de tireoidite de Hashimoto (TH). Foi inicialmente descrita em 1966 e ainda não tem fisiopatologia completamente elucidada. Caracteriza-se por quadro de evolução subaguda, às vezes com flutuação do quadro clínico, manifestada por confusão mental, alteração do nível da consciência, afasia transitória, ataxia e distúrbio da marcha, abalos mioclônicos e crises convulsivas. Distúrbios do sono, cefaleia, déficits sensitivos e motores com lateralização e mesmo quadros de psicose e de paranoia podem ser observados. O curso da doença pode ser autolimitado, recidivante-remitente, ou progressivo. Há, portanto, uma disfunção cognitiva. Porém, diferentemente daquela associada com hipo e hipertireoidismo, que representam um efeito direto da disfunção da tireoide sobre o sistema nervoso central (SNC), parece haver nela uma alteração neurológica por mediação imune. A presença de autoanticorpos anti-tireoidianos constitui um aspecto relevante para o diagnóstico e são consistentes com um processo autoimune em atividade. Atualmente, o termo definidor mais exato para esta condição

1. Internista do Hospital Federal de Ipanema. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Especialista em Clínica Médica pela SBCM. Mestrado em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Médico do CTI da Casa de Saúde São José, RJ, Brasil.

4. Professor Substituto de Semiologia Médica e Propedêutica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 03 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 18 de fevereiro de 2013.

Endereço para correspondência:

Dr. João Gaspar Corrêa Meyer Neto

Rua Bambina 56 sala 203 - Botafogo

22251-050 Rio de Janeiro, RJ.

E-mail: jgcmn@veloxmail.com.brjgcmn@veloxmail.com.br

é o de encefalopatia responsiva a corticosteroide associada com tireoidite autoimune. Os poucos casos da literatura em que a biópsia cerebral ou meníngea ou autópsia foram realizados, têm demonstrado desde achados normais, até infiltração linfocítica ao redor das pequenas artérias e vênulas, palidez desigual da mielina, gliose leve e ativação microglial.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de EH, presente em paciente portador de linfoma não-Hodgkin (LNH), condição sabidamente associada com manifestações raras no sistema nervoso, fato que permitiu uma análise muito ampla de diversos quadros neurológicos.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 77 anos, portador de LNH, do tipo célula B de baixo grau, internado com quadro de ulcerações orais dolorosas e recorrentes nos últimos meses, leucopenia com granulocitopenia pouco responsiva ao uso da filgastrim, hipotensão arterial postural, e quadro neurológico do tipo encefalopático, caracterizado por sonolência, redução da atenção, obnubilação e confusão mental. Em nenhum momento obteve-se confirmação de quadro séptico mediante exames laboratoriais e de imagem. O tratamento oncológico tinha sido realizado com fosfato de fludarabina e rituximabe e já fora suspenso há mais de dois meses. Pouco tempo antes, uma tomografia computadorizada (TC) do abdômen revelou conglomerado ganglionar na raiz do mesentério de aspecto evolutivo estável. A seguir o paciente desenvolveu síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético, corrigida com restrição hídrica e infusão venosa de salina hipertônica. Nesta fase detectou-se laboratorialmente a presença de discreto hipotireoidismo acompanhado de concentrações séricas elevadas de autoanticorpos antitireoidianos, do tipo antitireoglobulina, confirmando a existência de TH. Evolutivamente o quadro neurológico exibido pelo paciente foi se deteriorando, com o aparecimento de outras manifestações, dentre as quais rigidez nuchal, tremor em adejo, abalos mioclônicos, disartria e sinal de Babinski esquerdo flutuante. Extensa investigação neurológica foi realizada, incluindo duas raquicenteses para estudo do líquido, TC e ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio, cintilografia cerebral com SPECT, todos esses exames normais. Nesta fase o eletroencefalograma revelava alterações compatíveis com sofrimento cortical difuso, observáveis em casos tanto de origem metabólica quanto de etiologia inflamatória. Houve também nesta internação, episódio simulando isquemia cerebral transitória, perdurando por uma hora e caracterizada por hemiparesia esquerda e presença de sinal de Babinski homolateral. O paciente foi tratado com corticoterapia (prednisona 1 mg/kg/dia) e cinco sessões de plasmáfereze, tendo recebido alta hospitalar duas semanas após a admissão, com regressão completa do seu quadro neurológico.

Uma segunda internação seguiu-se à primeira algumas semanas após a alta, nesta situação o paciente manifestou quadro de insuficiência respiratória aguda fulminante, sendo submetido à biópsia pulmonar a céu aberto e que revelou pneumonia extensa por *Pneumocystis carinii*. A profunda imunossupressão desta fase foi atribuída ao tratamento com corticosteroide e plasmáfereze utilizado no manuseio da EH, em paciente previamente já tra-

tado com fármacos imunossupressores, tendo sido excluída por exames sorológicos a coexistência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, fato tão frequentemente observado nesse tipo de pneumonia.

## DISCUSSÃO

As doenças autoimunes são causadas por falha do sistema imune em reconhecer autoantígenos e assim reagir contra eles. Em 1900, Erlich descreveu a ruptura da autotolerância associada com doenças autoimunes como “horror autotoxicus”<sup>1</sup>, significando o medo de autoenvenenamento.

As evidências que favorecem uma etiologia autoimune na EH são: exames histopatológicos em poucos pacientes, com identificação de infiltrados linfocíticos em torno de pequenas arteríolas e vênulas, boa resposta terapêutica ao uso de corticosteroides e imunossupressores, prevalência no sexo feminino, como é fato na maioria das doenças autoimunes, títulos elevados com frequência dos autoanticorpos antitireoidianos, consistentes com um processo autoimune em atividade e perfil de HLA superponível com outras doenças autoimunes (haplotipos HLA B8 DRw3). A EH pode representar uma vasculite resultante ou de inflamação endotelial ou por deposição de complexos imunes. Achados de déficits perfusionais em TC por emissão de fóton único (SPECT), sugerem envolvimento vascular. A possibilidade de lesão neuronal direta mediada por anticorpo não pode ser descartada, pois pelo menos em um paciente, uma análise imuno-histoquímica detectou anticorpo antineuronal que reagiu com o córtex cerebral humano<sup>2</sup>.

Os níveis de anticorpos antitireoidianos na EH são variáveis, e não é diretamente proporcional à gravidade dos déficits e manifestações clínicas encontradas. Podem ser encontrados títulos aumentados de anticorpos antitireoperoxidase (antimicrosossomiais) ou de anticorpos antitireoglobulinas. O que parece ser importante é a presença dos anticorpos no soro, mesmo se minimamente elevados; um efeito tóxico sobre o SNC do hormônio liberador da tireotropina (TSH) tem sido proposto, pois, excepcionalmente, alguns pacientes parecem melhorar do quadro neurológico com suplementação tireoidiana, a despeito de serem eutireoideos<sup>3</sup>.

Apesar de muitas descrições do quadro relatar nível elevado de proteína no fluido cerebrospinal, é importante saber que nível normal de proteína no líquido, ausência de pleocitose linfocítica, taxa normal de síntese intratecal de IgG e ausência de bandas oligoclonais não excluem o diagnóstico. Anticorpos antitireoidianos podem ou não serem encontrados no líquido.

Pacientes com um diagnóstico estabelecido de LNH podem apresentar sintomas sugestivos de envolvimento do SNC. Menos usualmente, certos pacientes podem ter o diagnóstico de linfoma no curso de investigação de sinais e sintomas referenciados ao SNC e periférico. Numa revisão clássica de Yoshida e col.<sup>4</sup>, envolvendo 351 casos de LNH, o envolvimento do SNC foi detectado em 17 pacientes (4,8%) antes que um linfoma sistêmico fosse diagnosticado. Nessas mesmas séries, linfoma no SNC foi encontrado em 58 dos 351 casos (16,5%), subdivididos em 49 pacientes com LNH sistêmico com envolvimento do SNC e nove pacientes com linfoma primário do SNC. Pelo fato de que o paciente em questão era portador de neoplasia maligna linfoproliferativa, seria tentador estabelecer um elo entre síndrome paraneoplási-

ca neurológica e as suas manifestações neurológicas descritas. O termo “síndromes neurológicas paraneoplásicas” engloba um número de doenças incomuns associadas com neoplasias malignas sistêmicas, desde que essas últimas não invadam, comprimam ou metastatizem para o sistema nervoso, portanto são considerados efeitos remotos de um câncer e não causados obviamente por metástases ou por quaisquer das complicações do mesmo tais como coagulopatia, acidente vascular encefálico, distúrbios metabólicos e nutricionais, infecções ou efeitos colaterais do tratamento oncológico<sup>5</sup>. Os principais tipos clínico-patológicos incluem: 1) encefalomielite, 2) degeneração cerebelar cortical, 3) neuropatia periférica, 4) *opsoclonus-mioclonus*, 5) retinopatia e 6) síndrome miastênica de Eaton-Lambert.

Entretanto, as alterações paraneoplásicas neurológicas conhecidas e associadas especificamente com LNH<sup>6</sup>, a maioria delas muito incomuns ou raras, pode ser classificada:

1. Disfunção autonômica<sup>7</sup>;
2. Doença do neurônio motor<sup>8</sup>;
3. Neuropatia motora<sup>9</sup>;
4. Neuropatia sensitiva;
5. Polineuropatia sensorimotora<sup>10</sup>;
6. Degeneração cerebelar paraneoplásica<sup>6</sup>;
7. Síndrome miastênica de Eaton-Lambert<sup>11</sup>;
8. Camptocormia<sup>12</sup>;
9. Síndrome de opsoclonia-mioclonia<sup>13</sup>.

As síndromes paraneoplásicas neurológicas são causadas por anticorpos contra antígenos tumorais que partilham similaridades com antígenos expressos pelo SNC e periférico. Esses anticorpos podem ser pesquisados no sangue e no líquido, e podem ser selecionados baseados em características clínicas, apesar da sua baixa sensibilidade (0,9% a 25% dependendo do estudo)<sup>14,15</sup>.

O paciente em questão não possuía, à exceção de hipotensão arterial postural importante, que necessitou do uso de fludrocortisona e de midodrina para o seu controle, paraneoplasia neurológica vinculada à neoplasia hematológica, pois apresentava sinais clínicos de encefalopatia difusa cortical e distúrbio cognitivo, e não sinais e sintomas neurológicos pertinentes às entidades descritas. Autoimunidade e disfunção imune podem se associar às doenças linfoproliferativas, os linfomas do tipo não-Hodgkin podendo representar uma complicação tardia do LES e da síndrome de Sjögren. Por outro lado, alguns pacientes com linfoma podem desenvolver evolutivamente anormalidades autoimunes, como a anemia hemolítica autoimune associada com linfadenopatia angioimunoblástica, a púrpura trombocitopênica autoimune e a dermatomiosite. Em séries da universidade de Stanford citadas por Jones<sup>16</sup>, quase 2% dos pacientes com LNH vieram a apresentar anemia hemolítica, Coombs positivo ou síndrome de púrpura trombocitopênica idiopática em algum momento do curso evolutivo das suas doenças. Entretanto, a associação de LNH sistêmico com TH, com ou sem EH, não foi encontrada na literatura, apesar do substrato de forte autoimunidade conhecido nesta endocrinopatia. A epidemiologia da EH mostra frequência maior no sexo feminino, como é verdadeira na maioria das doenças autoimunes, aparente predominância do haplotipo HLA B8 DRw3<sup>17</sup>, perfil este também comum a outras doenças autoimunes, e prevalência estimada de 2.1 por 100000<sup>18</sup>; os níveis de

anticorpos podem ou não diminuir com o tratamento, e, dado a prevalência de 2% a 20% dos autoanticorpos antitireoidianos na população saudável geral, eles não podem ser considerados um achado específico para a EH. Anticorpos antialfa-enolase, uma enzima expressa nas células endoteliais, e, portanto, potencial mediadora de vasculite, tem sido identificado no soro de pacientes com EH, e não em pacientes portadores apenas de TH, doenças neurológicas que cursam com encefalopatia, doenças neurológicas autoimunes, ou em controles saudáveis, mais uma vez apontando para o envolvimento de um mecanismo autoimune nesta entidade<sup>19</sup>.

A relação entre TH e EH também não é clara. Alguns autores a considera inteiramente espúria, títulos séricos elevados de anticorpos antitireoidianos correlacionam-se bem com a tireoidite do ponto de vista patológico. O desenvolvimento de TH clínico pode ocorrer até três anos após a eclosão da EH. Há autores que sustentam que a relação entre TH e EH é apenas aquela vista entre doenças autoimunes em geral. Deve ser lembrado que a TH é associada com certas doenças autoimunes sistêmicas, tais como a miastenia gravis, o LES e o diabetes *mellitus* tipo 1, bem como ser fato conhecido que os sintomas da EH não guardam correlação direta com os sintomas de tireoidite. Esses achados têm conduzido alguns autores a proporem a designação de encefalopatia responsiva a esteroide, associada com a TH, como a mais apropriada para designação desta doença<sup>20</sup>. O estado funcional tireoidiano observado na EH varia desde o hipotireoidismo subclínico (23% a 35% dos pacientes) e o hipotireoidismo declarado (17% a 20% dos pacientes)<sup>21</sup>, ao hipertireoidismo (7% dos casos) e ao estado eutireoideo.

De qualquer maneira, o paciente em questão apresentava quadro de encefalopatia associada com a presença de autoanticorpos antitireoidianos e excelente resposta inicial ao uso de esteroides. Resumidamente existem duas formas de apresentação clínica, a forma vasculítica, caracterizada pela presença de episódios semelhantes a acidentes cerebrovasculares, atividades convulsivas, às vezes com estado epilético presente, e declínio cognitivo leve, e a forma difusa, expressa por sintomas de depressão, psicose, mioclonia, tremores, delusão, flutuações do nível de consciência e quadro demencial. São manifestações neurológicas observadas nos dois grupos, hiperreflexia difusa e disfunção do trato piramidal, presentes em 85% dos pacientes, e psicose, particularmente alucinações visuais e delusões paranoides, reportadas em 25% a 36% dos pacientes. Pode haver superposição dos aspectos clínicos dessas duas formas de apresentação, como foi o presente caso. Há casos também em que a EH pode mostrar demência rapidamente progressiva, ataxia, mioclonia e alterações eletroencefalográficas com recorrência periódica de complexos trifásicos no eletroencefalograma semelhantes ao da doença de Creutzfeld-Jakob, e até mesmo presença da proteína 14-3-3 no líquido<sup>22</sup>, sendo, portanto capital na confirmação diagnóstica da primeira entidade, a sua geralmente excelente resposta a imunossupressores e a detecção laboratorial da presença de anticorpos antitireoidianos.

Infecção e cirurgia podem ser fatores provocadores ou gatilhos, para a eclosão da EH, fato também observado em encefalomielite aguda disseminada (ADEM)<sup>17</sup>, condição inflamatória, desmielinizante, e presumivelmente autoimune do SNC, com comportamento clínico monofásico e, geralmente, não associado com outras doenças autoimunes. Alguns pacientes com EH exibem

aspectos tanto similares das alterações da RNM, como das alterações patológicas observadas nos casos de ADEM. O pensamento mais aceito é o de que esses casos representem realmente encefalomielite aguda disseminada associada com elevações incidentais de autoanticorpos antitireoidianos.

A exclusão rigorosa de doenças desmielinizantes, vasculares e infecciosas do SNC mediante uma semiologia armada extensa, e também de diversas condições encefalopáticas tóxico-metabólicas, permitiram o diagnóstico de EH neste paciente que era prévio portador de LNH.

## REFERÊNCIAS

1. Silverstein AM. Paul Erlich's passion: the origins of his receptor immunology. *Cell Immunol.* 1999;194(2):213-21.
2. Olde T, Tokuda T, Yazaki M, et al. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci.* 2004;217(1):7-12.
3. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol.* 1999;41(2):79-84.
4. Yoshida S, Morii K, Watanabe M, et al. Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement. *Surg Neurol.* 2000;53(2):163-7.
5. Scaravilli F, An SF, Groves M, et al. The neuropathology of paraneoplastic syndromes. *Brain Pathol.* 1999;9(2):251-60.
6. Symonds RP, Hogg RB, Bone I. Paraneoplastic neurological syndromes associated with lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 1994;15(5-6):487-90.
7. Turner ML, Boland OM, Parker AC, et al. Subclinical autonomic dysfunction in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1993;84(4):623-6.
8. Gordon PH, Rowland LP, Younger DS, et al. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: an update. *Neurology.* 1997;48(6):1671-8.
9. Posner JB. Primary and secondary tumors of the central nervous system: paraneoplastic syndromes. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. (editors). *Neurology in clinical practice*, 3<sup>rd</sup> ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000. p. 1299-307.
10. Ince PG, Shaw PJ, Fawcett PR, et al. Demyelinating neuropathy due to primary IgM kappa B cell lymphoma of peripheral nerve. *Neurology.* 1987;37(7):1231-5.
11. Argov Z, Shapira Y, Averburch-Heller L, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in association with lymphoproliferative disorders. *Muscle Nerve.* 1995;18(7):715-19.
12. Zwecker M, Iancu I, Zeilig G, et al. Camptocormia: a case of possible paraneoplastic etiology. *Clin Rehabil.* 1998;12(2):157-60.
13. Ducrocq X, Petit J, Taillandier L, et al. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome revealing T-cell lymphoma. *Press Med.* 1999;28(7):330-3.
14. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):327-40.
15. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):22.
16. Jones SE. Autoimmune disorders and malignant lymphoma. *Cancer.* 1973; 31(5):1092-8.
17. Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem.* 2003;10(19):1945-53.
18. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci.* 2004;217(2):165-8.
19. Ochi H, Horiuchi I, Araki N, et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett.* 2002; 528(1-3):197-202.
20. Cantón A, de Fàbregas O, Tintoré M, et al. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci.* 2000;176(1):65-9.
21. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol.* 2006;253(8):975-84.
22. Hernández Echebarria, LE, Saiz, A, Graus, F, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 2000;54(7):1539-40.