

PACIENTE COM LHERMITTE DUCLOS E MENINGIOMA, POSSÍVEL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE COWDEN

Carlos Alberto Mattozo	Professor. Membro do corpo clínico do Hospital Universitário Cajuru e Hospital Marcelino Champagnat.
Luiza de Martino Cruvinel Borges	Aluna do curso de Medicina da Universidade Positivo.
Ana Carolina Possebom	Aluna do curso de Medicina da Universidade Positivo.
Quézia Tizo Santos	Aluna do curso de Medicina da Universidade Positivo.

Autora para correspondência: luiza.cruvinel@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O presente estudo relata um caso de uma paciente com a associação de meningioma e doença de Lhermitte Duclos podendo configurar o diagnóstico de Síndrome de Cowden. **Métodos:** Análise do resultado de exames de imagens e de patologias encontradas no decorrer de três cirurgias realizadas no espaço de um ano. **Resultados:** Foi relatado o caso de uma paciente que procurou um serviço de neurocirurgia devido aos sintomas causados por um extenso tumor com invasão intra e extracraniana. A atenção inicial para esta patologia levou ao tratamento cirúrgico e ao diagnóstico de um meningioma. Outro tumor já estava presente em exames anteriores e seu diagnóstico final foi compatível com Gangliocitoma Displásico do Cerebelo. A associação destes dois tumores levam a suspeita diagnóstica de síndrome de Cowden. **Conclusão:** Todo paciente com LDD deveria ser examinados para a presença de outros elementos da síndrome de Cowden e todos os pacientes diagnosticados com a síndrome deveriam ser investigados clínica/neuroradiologicamente para excluir a existência de LDD. Infelizmente as metodologias empregadas no diagnóstico genético requerem uma infraestrutura de equipamentos, materiais de consumo e formação de pessoal especializado, que, devido ao custo, não se encontra disponível normalmente, assim como não estão disponíveis para a paciente em questão.

Palavras-chave: Cerebelo; Hamartoma; Cowden,; Lhermitte; Meningioma.

PATIENT WITH LHERMITTE DUCLOS AND MENINGIOMA, POSSIBLE DIAGNOSIS OF COWDEN SYNDROME

ABSTRACT

Objective: The present study reports a case of a patient with the association of meningioma and Lhermitte Duclos disease which can configure the diagnosis of Cowden Syndrome. **Methods:** The analysis of the results of imaging and pathologies tests, encountered in the course of three surgeries that were performed within one year. **Results:** Was reported the case of a patient who sought a neurosurgical service due to symptoms caused by a large tumor with intra and extracranial invasion. The initial focus of this pathology led to surgical treatment and the diagnosis of a meningioma. Another tumor was already present in previous exams and its final diagnosis was compatible with Lhermitte Duclos. The association of these two tumors led to a suspected diagnosis of Cowden Syndrome. **Conclusion:** Every patient with Lhermitte Duclos should be examined for the presence of other elements of Cowden syndrome and all patients diagnosed with the syndrome should be investigated clinically to exclude the existence of LDD. Unfortunately the methodologies used in genetic diagnosis requires an infrastructure of equipment, consumables and formation of specialized people which, because of high costs, usually are not available everywhere and, on this situation, were not available for the patient in question.

Keywords: Cerebellum; Hamartoma; Cowden; Lhermitte; Meningioma.

INTRODUÇÃO

A doença de Lhermitte Duclos (LDD), também conhecida como Gangliocitoma Displásico do Cerebelo, é um tumor raro. Geralmente é benigno, de progressão lenta e se desenvolve em apenas um dos lados do Cerebelo.⁽⁹⁾ Lhermitte e Duclos descreveram o primeiro caso de LDD em 1920 encontrando folias cerebelares anormalmente alargadas.⁽¹³⁾

Os sintomas mais comuns da doença são dores de cabeça, desordem dos movimentos, aumento da pressão intracraniana, ataxia e não raramente os pacientes se apresentam sem nenhum sintoma. A doença é mais comumente encontrada em jovens adultos com raros casos pediátricos. Não existe predileção por sexo. O tratamento mais comum é a descompressão da fossa posterior por remoção cirúrgica total da massa do tumor.⁽¹²⁾

Meningiomas são tumores originados nas meninges (tecidos que revestem e protegem o sistema nervoso central). Constituem cerca de 30% dos tumores intracranianos primários. A grande maioria dos meningiomas são benignos. Cerca de 7% dos meningiomas apresentam comportamento agressivo caracterizado por tendência a recorrência e progressão maligna histológica com pior prognóstico. São os meningiomas atípicos e malignos.⁽⁷⁾ O tumor é formado a partir de alguma célula meníngea, mais especificamente da membrana aracnóidea. São tumores bem delimitados, aderidos a dura-máter e, comumente, infiltram a ela e aos seios venosos. Eles deslocam e comprimem os cérebro sem invadi-lo. A cirurgia é o tratamento mais eficaz para esse tipo de tumor e geralmente é possível a remoção total com cura da doença. Por serem lesões de crescimento muito lento, podem ser descobertos em tamanhos consideravelmente grandes.⁽¹⁾

Os sintomas dependem do local onde está a lesão, a metade anterior da cavidade craniana é mais afetada, mas são diversas as localizações possíveis. Dor de cabeça, vômitos, perda de força e de sensibilidade também são sintomas possíveis. Praticamente qualquer sintoma neurológico pode ser encontrado, inclusive aqueles relacionados à coluna, já que a medula espinhal também é coberta pelas meninges.⁽¹⁾

Recentemente, a existência da doença de Lhermitte Duclos e meningiomas foi associada à Síndrome de Cowden. Descrita primeiramente por Lloyd e Dennis em 1963, é uma rara desordem autossômica dominante caracterizada pela múltipla presença de tumores não cancerígenos chamados de hamartomas e por um risco aumentado de desenvolver certos cânceres. Todos os casos de LDD na idade adulta, independentemente de outras características, possuem mutações do gene PTEN, que é o de maior suscetibilidade para a

Síndrome de Cowden.^(3,12) Estima-se que a incidência da síndrome seja de um indivíduo para cada 200.000. No entanto, espera-se que ela seja subestimada, uma vez que as aparições clínicas são concebidas por lesões assintomáticas ou muito banais na população geral.

O presente estudo relata um caso de uma paciente com a associação de meningioma e doença de Lhermitte Duclos podendo configurar o diagnóstico de Síndrome de Cowden. Será respeitada a confidencialidade da paciente e este trabalho ficará restrito aos meios acadêmicos para discussão.

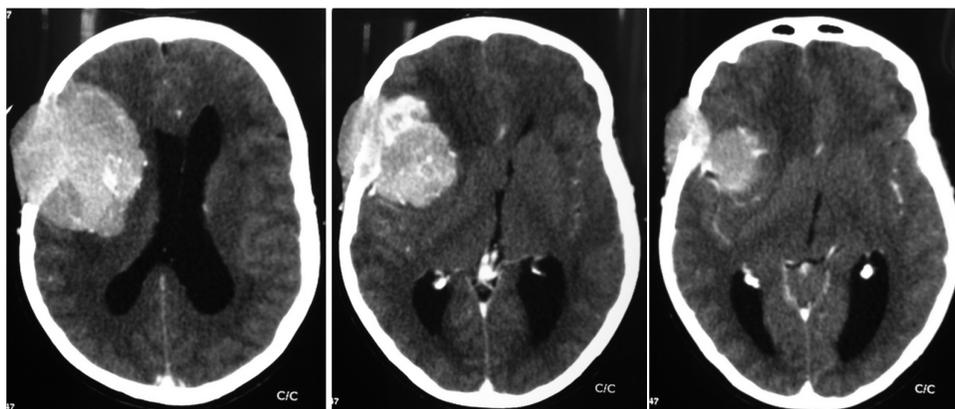
RELATO DO CASO

A paciente R.A.A – relata história de tumoração em crânio há cinco meses na região parietal direita evoluindo com crescimento progressivo para região frontal acompanhado de cefaleia de forte intensidade, com irradiação holocraniana.

Em exame físico, apresenta – se desorientada em tempo e espaço, sinal de Babinski positivos em MID, Hoffman e Romberg negativo, dismetria a esquerda e ataxia da marcha. Foram realizadas tomografias axiais computadorizadas de crânio, os quais apresentaram extensa lesão expansiva fronto – parietal direita com captação homogênea de contraste, extracerebral, com erosão óssea e edema perilesional. Havia desvio da linha média e dilatação discreta do sistema ventricular. A RM mostrava a presença concomitante de lesão expansiva em hemisfério cerebelar esquerdo.

A paciente foi internada, inicialmente, para a realização de microcirurgia para tumor cerebral frontal direito.

Figura 1- Extenso tumor intracraniano com destruição de osso do crânio produzindo componente extracraniano



Nestas imagens observa-se extenso tumor intracraniano com destruição de osso do crânio produzindo componente extracraniano, o qual provocava abaulamento e deformidade craniana na paciente. Observa-se o efeito expansivo provocado pelo tumor com desvio das estruturas da linha média e edema ao redor do tumor.

O procedimento foi realizado no mês de maio de 2012. O achado operatório foi de um tumor amolecido de coloração avermelhada extracerebral. O tumor apresentava invasão de musculatura temporal e havia perda de tecido ósseo adjacente com evidente falha óssea. Após a realização da craniotomia para o acesso cirúrgico foi observada a presença de grande massa tumora sob a duramáter. O tumor foi totalmente removido e a falha óssea corrigida com cranioplastia.

Em exame microscópico, os achados histológicos condisseram com diagnóstico compatível com meningioma meningotelial, apresentando infiltração de dura – máter e de músculo esquelético, atipias celulares discretas e margens circunferenciais coincidentes com a lesão. Houve a ressecção completa do tumor, verificada em exames de imagem, e o quadro neurológico pós – operatório foi de melhora de hemiparesia esquerda.

Em retorno ambulatorial a paciente apresentou piora neurológica com confusão mental, cefaléia e vômitos. A RM de crânio revelou aumento da dilatação ventricular configurando um quadro de hidrocefalia.

A paciente foi novamente internada e submetida a Terceiroventriculostomia por endoscopia. A paciente apresentou melhora neurológica e recebeu alta três dias após o procedimento.

A abordagem do tumor cerebelar foi programada eletivamente sendo realizada em julho de 2012. O procedimento ocorreu sem intercorrências. O achado operatório foi de tecido de coloração pouco mais escura em relação ao tecido normal. Porém, o tecido apresentava aspecto macroscópico semelhante ao tecido cerebelar normal. Em exame microscópico, os cortes mostraram tecido cerebelar. Em meio à camada granular, presença de grande número de células volumosas, arredondadas, com aspecto atípico e neuronal, de maior volume do que as células de Purkinje e sem prolongamentos, com orientação desorganizada. A camada molecular mostra vasos com calcificações distróficas granulares grosseiras. A interpretação dos resultados mostrou – se compatível com gangliocitoma displásico cerebelar, também conhecido como doença de Lhermitte Duclos.

Figura 2 - Imagens de RM de crânio mostrando o hamartoma cerebelar provocando distorção das estruturas cerebelares

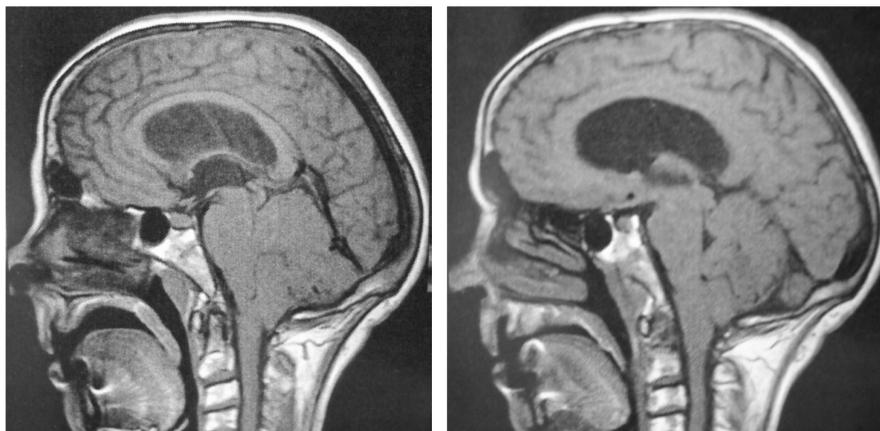
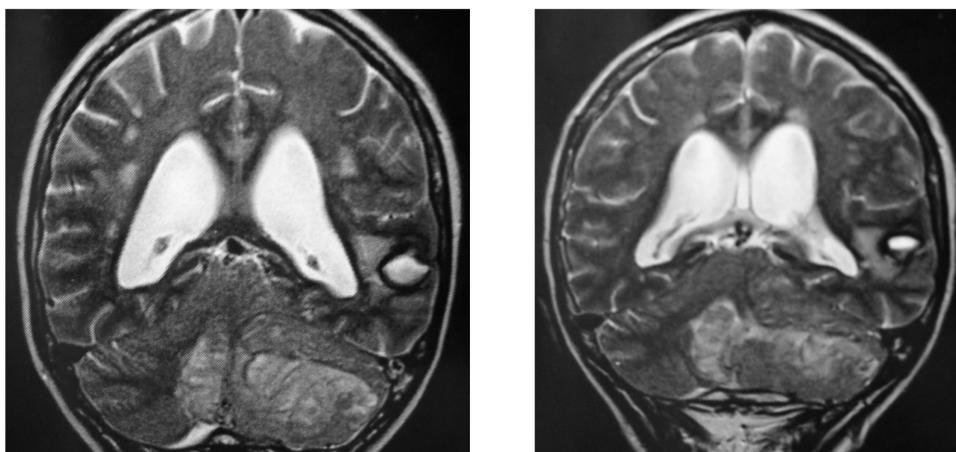


Figura 3 - Imagens de RM de crânio mostrando o hamartoma cerebelar provocando distorção das estruturas cerebelares



DISCUSSÃO

No presente trabalho, relatamos o caso de uma paciente que procurou um serviço de neurocirurgia devido aos sintomas causados por um extenso tumor com invasão intra e extracraniana. A atenção inicial para esta patologia levou ao tratamento cirúrgico e ao diagnóstico de um meningioma. Posteriormente, a paciente necessitou de outros dois procedimentos para o tratamento de hidrocefalia causada pela presença de outro tumor localizado em cerebelo. Este outro tumor já estava presente em exames anteriores e seu

diagnóstico final foi compatível com Gangliocitoma Displásico do Cerebelo. A associação destes dois tumores levam à suspeita diagnóstica de síndrome de Cowden.

Após a análise de ressonâncias magnéticas, de características angiográficas e histológicas, foram criadas subdivisões de graus de meningiomas (I, II e III) pela OMS (Organização Mundial da Saúde).⁽¹¹⁾ O meningioma apresentado pela paciente era de grau I típico da OMS, ou seja, o controle local da lesão foi conseguido após a ressecção total do tumor, sem que ocorresse reincidência ou qualquer manifestação maligna que levasse a necessidade de tratamentos radioterápicos ou quimioterápicos posteriores.⁽⁷⁾ A ressecção completa usualmente é possível em tumores da convexidade como o da paciente, goteira olfatória e terço anterior do seio sagital.⁽⁶⁾ Se o tumor é completamente removido junto com a dura-máter e o osso acometido, a recorrência provavelmente se deve à presença de focos multicêntricos,⁽¹⁰⁾ não constatado no caso relatado.

Existem consideráveis controvérsias quanto a causa da Doença de Lhermitte Duclos: ela pode ter uma origem neoplásica, uma origem hamartomatosa (malformações congênitas, em que um certo tipo de tecido está presente em quantidade anômala em certa região) ou ser causada por uma má-formação congênita. Evidências clínicas e a associação da doença com a síndrome de Cowden favorece a teoria de uma origem hamartomatosa.⁽¹⁵⁾

Assim como realizado em nossa paciente, a descompressão do sistema ventricular é o objetivo imediato do tratamento em todos os pacientes sintomáticos, seguido por uma ressecção do tumor, no entanto uma ressecção completa pode ser difícil devido a sua localização e às margens mal definidas. Um acompanhamento de longo prazo é extremamente indicado nestes casos.

Antes de recentes avanços em modalidades de diagnóstico e de tratamentos, como a ressonância magnética e a microscopia cirúrgica, pacientes com LDD possuíam péssimos prognósticos, com aproximadamente um terço dos pacientes morrendo em decorrência da doença.⁽¹³⁾ No caso da nossa paciente o uso da RM foi imprescindível para que o diagnóstico fosse feito e a cirurgia fosse realizada da forma mais eficaz possível. A ressonância magnética tem provado ser a melhor modalidade de imagem para revelar a aparência característica do Lhermitte Duclos, e permite muitas vezes aos médicos fazer o diagnóstico da doença sem a confirmação histopatológica.⁽⁸⁾

Poucos pacientes com Lhermitte Duclos foram submetidos à radioterapia, pois o efeito da irradiação da fossa posterior é considerado contraditório, apesar de apresentar vários anos livres de sintomas pode acometer deterioração neurológica. Sugerindo a natureza benigna do

LDD que possui pequeno potencial de crescimento, a radioterapia não deve ser considerada quando a ressecção do tumor é possível e uma remissão completa pode ser atingida.

A associação entre Lhermitte Duclos e a Síndrome de Cowden é pouco reconhecida e muito pouco relatada. O conhecimento desta agregação tem relevância clínica direta, pois um acompanhamento direto de pacientes que são acometidos com Lhermitte Duclos e Síndrome de Cowden pode levar a uma detecção de outras malignidades mais precocemente.⁽¹⁵⁾

A presença de um tumor, meningioma no caso da paciente relatada, e LDD representam críticos componentes para se diagnosticar e se reconhecer a Síndrome de Cowden.⁽¹⁴⁾ Todo paciente com Lhermitte Duclos, bem como a família, deveriam ser examinados para a presença de outros elementos da síndrome de Cowden e, em contrapartida, todos os pacientes diagnosticados com a síndrome deveriam ser investigados clinicamente e neuroradiologicamente para excluir a existência de LDD.

Mutações da linha germinativa no gene PTEN foram encontrados em 80% dos pacientes com Síndrome de Cowden. O gene PTEN codifica uma proteína com dupla especificidade e fosfatase lipídica que regula a via de sinal da fosfoinositol-3-quinase/Akt que pode resultar na paragem do ciclo celular na fase G1 e apoptose.⁽⁴⁾

Uma recente revisão de literatura de Lhermitte Duclos associado a Síndrome de Cowden revelou que a idade média de diagnóstico do primeiro é de 36,7 anos. Na grande maioria dos casos (70%) o diagnóstico de LDD precedeu o da Síndrome de Cowden. O prognóstico do paciente diagnosticado com Síndrome de Cowden não é muito bom, pois existe um risco frequente de que ele desenvolva neoplasias. Não existem valores preditivos para se estimar o risco em um paciente individual. O diagnóstico e o acompanhamento da síndrome devem ser multidisciplinares e um cuidado contínuo tomado com os familiares do paciente diagnosticado é imprescindível.⁽⁵⁾

O diagnóstico da doença é baseado apenas em exames clínicos. Assim, atualmente, defende-se que qualquer indivíduo que se apresente com critérios para o diagnóstico da Síndrome de Cowden seja referenciado a um estudo genético para pesquisa de eventuais mutações no gene PTEN.⁽²⁾ O diagnóstico molecular geralmente é feito por sequenciamento direto de PTEN. Nos casos de resultado negativo para mutações pontuais, o próximo passo é o rastreamento para rearranjos gênicos, o qual pode ser realizado por técnicas como MAPH (Multiplex Amplifiable Probe Hybridization) ou MIPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Para que o diagnóstico seja mais conclusivo na paciente, esta deve ser submetida a exames genéticos no gene PTEN, isto ainda não foi possível e, apesar do

diagnóstico da síndrome no caso relatado ainda ser discutível, todos os exames para as patologias mais comuns que ocorrem em conjunto com a doença devem ser realizados com a paciente e em sua família para que as chances de tratamento de diagnóstico precoce sejam melhores.

É importante destacar que existem no Brasil poucos centros assistenciais, públicos ou privados, com capacidade de diagnosticar câncer hereditário como a Síndrome de Cowden. Não existe um roteiro uniformizado para o diagnóstico da síndrome, nem para a indicação de testes de laboratório cujos custos não foram estimados ou avaliados em termos de efetividade. Um dos principais problemas relacionados ao diagnóstico molecular das síndromes hereditárias de câncer está nas metodologias utilizadas para identificação de alterações genéticas nos genes relacionados. A identificação de mutações propicia a identificação de indivíduos de risco, portadores assintomáticos, além de fornecer informações importantes para orientação de indivíduos, principalmente no que se refere ao planejamento familiar. As metodologias empregadas requerem uma infraestrutura de equipamentos, materiais de consumo e formação de pessoal especializado, que, devido ao custo, não se encontra disponível em muitos locais.

REFERÊNCIAS

1. Amato MC, Morillo MG, Manual para o médico generalista. São Paulo; Roca; 2012;2
2. Blumenthal G, Dennis P, PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16(11):1289-1300.
3. Derrey S, Proust F, Debono B, Langlois O, Layet A, Layet V, et al. Association between Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease: Report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 2004;61(5):447-54.
4. Eng C, PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat.* 2003;22(3):183-98.
5. Masmoudi A, Chermi Z, Marrekchi S, Raida B, Boudaya S, Mseddi M, et al. Cowden syndrom. *J Dermatol Case.* 2011;5:8-13.
6. Maxwell R, Chou S, Preoperative evaluation and management of meningiomas. *Operative Neurosurgical Techniques.* Nova York; Grune & Stratton; 1998;547-54.
7. Mattozo C, Salles A, Klement IA, Gorgulho A, Mcarthur D, Ford JM, et al. Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas. *J Neurosurg.* 2007;106:846-54.

8. Moenninghoff C, Kraff O, Schlamann M, Lass ME, Katsarava Z, Gizewski ER, Assessing a dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease) with 7T MR imaging. *Korean J Radiol.* 2010;11:244–8.
9. Nowak DA, Trost HA, Lhermitte-Duclos disease (Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum). *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103(2):105–10.
10. Origitano TC, Almefty O, Meningiomas. *Principles of Neurosurgery.* London; Wolfe; 1994;28:1-14.
11. Osawa T, Tosaka M, Nagaishi M, Yoshimoto Y, Factors affecting peritumoral brain edema in meningioma: special histological subtypes with prominently extensive edema. *J Neurooncol.* 2012;111(1):49-57.
12. Pérez-Núñez A, Lagares A, Benítez J, Urioste M. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: clinical and genetic study in five patients with Lhermitte-Duclos disease and literature review. *Acta Neurochir.* 2004;146(7):679-90.
13. Prestor B, Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum (Lhermitte-Duclos disease). *J Clin Neurophysiol.* 2006;13(8):877–81.
14. Riegert-Johnson D, Gleeson F, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* [periódico eletrônico] 2010 publicado online em 17 de junho de 2010 [citado em 2013 Maio 5] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2904729>
15. Robinson S, Scohen R, Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: characterization of a new phakomatosis. *Neurosurgery.* 2000;46(2):371-83.