

Serviço Neurologia – HFF

Director: Dr Vasco Salgado

Encefalopatia e desequilíbrio da marcha de instalação subaguda

Sessão clínica

18 de Junho de 2015

Dr. João Peres

Prof. Dr. Ana Valverde

Caso clínico

- Doente de 68 anos, caucasiana, sexo feminino, dextra
- Antecedentes pessoais relevantes:
 - Hipotireoidismo por **Tiroidite de Hashimoto** há mais de 10 anos (com Ac anti- TPO e TG positivos e ecografia sugestiva de tiroidite, 2014),
 - Valores tensionais elevados (não medicada)
 - Hipercolesterolemia
 - Síndrome cólon irritável
- Medicada em ambulatório com: Levotiroxina 0,075 mg, Esomeprazol 20 mg e Duspatal retard.

História da doença actual



Exame Neurológico

- Vigil, **pouco colaborante**
- **Desorientação temporal e espacial**
- **Atenção e cálculo** alterados
- **Defeito de memória anterógrada a curto prazo**
- **Tremor frequência elevada**, de **repouso** e **postural**, dos membros superiores
- **Rigidez** em roda dentada MMSS>MMII
- Sem alteração das provas de FM global.
- **Hiperreflexia OST** (+++/+++) - baixo limiar, RCP em flexão
- Sem aparentes defeitos de sensibilidade
- Estação de pé com marcada **retropulsão**, marcha impossível

Exames iniciais no SU

- TC-CE – Sem alterações TDM significativas
- Análises rotina– Hemograma, Função renal, Função hepática, glicémia, ionograma e PCR sem alterações.
- ECG – RS. Sem hipertrofias ou sinais de isquémia aguda

Resumo

- **Quadro de alterações cognitivas e comportamentais de instalação subaguda, sinais extrapiramidais e alteração da marcha.**
- Internada com hipóteses de diagnóstico de:
 - Doença de Creutzfeldt - Jakob
 - Encefalopatia
 - Infecciosa, Imune, Paraneoplásica, Tóxica/metabólica (doença tiroideia?)
 - Doença degenerativa SNC de curso mais prolongado e apresentação aguda (Demência de Corpos de Lewy?, D. Alzheimer?)

Estudo inicial Serviço Neurologia

- EEG em vigília (12.12) - **Lentificação moderada e difusa** da electrogénese, etiologicamente inespecífica. Não foi observada actividade paroxística.
- RM-CE : Atrofia difusa. Escassas **hiperintensidades** substância branca subcortical, etiologicamente **inespecíficas**. **Sem áreas de restrição à difusão**.
- Análises
 - **TSH 10,123, FT3 2,26**; (hipotiroidismo-> hipotiroidismo subclínico-> eutiroidismo)
 - Ac anti tiroideus (TPO, TRAB's, TG) negativos (repetidamente negativos em todas as determinações)
 - Estudo serológico de Encefalites Auto-Imunes negativo
 - HIV 1, 2 e VDRL e Borrelia negativos
 - Ac fólico e B12 normais
- Estudo do LCR
 - Citoquímico **Hiperproteinorráquia 70,10 mg/dL**, 1 célula e glicorráquia normal 65 mg/dL (glicémia de 123 mg/dL)
 - Microbiológico- negativo. Pesquisa de Micobacterias negativa
 - Pesquisa de DNA HSV1 e 2 negativa por PCR
 - Imunoelectroforese: , Albumina 44,90, **IgG 4,57**, Índice de Tibling <0,7 (**disfunção barreira HE**), sem BOC.
 - Estudo de Encefalites Auto-Imunes no LCR negativo
 - **Proteína 14.3.3**-negativa
 - **Ac antitiroideus LCR** negativos

Evolução clínica e intercorrências

- Dia 7 de internamento:
 - Xerostomia
 - Parotidite à esquerda
 - Observada por ORL -> AB (amoxicilina+ clavulanato) e **Prednisolona 40 mg/dia**
- Dia 8-Dia 17 internamento:
 - Progressiva melhoria FNS (menos sonolenta e mais colaborante, melhoria da orientação, atenção e memória a curto prazo)



Evolução clínica e intercorrências

- D17 internamento
 - **Colaborante** na avaliação sensibilidade profunda e coordenação motora.
 - **Reflexos preservados** (não vivos)
 - Diminuição **grave** da **sensibilidade profunda** nos **membros inferiores**

- PROVA CALCANHAR-JOELHO
(olhos encerrados)



- ROMBERG POSITIVO



- **EMG** – Achados compatíveis com Ganglionopatia ou polineuropatia sensitiva, nos membros inferiores.
- **PESS** - Disfunção cordonal posterior abaixo do nível cervical

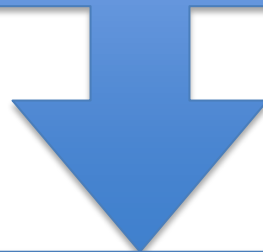
Achados clínicos:

-> Dissociação sensibilidade profunda +++/superficial +, sem defeito motor

Achados Neurofisiológicos:

-> Condução sensitiva alterada, sem alteração condução motora

-> Disfunção cordonal posterior abaixo do nível cervical



GANGLIONOPATIA SENSITIVA

Investigação dirigida a causas de ganglionopatia sensitiva

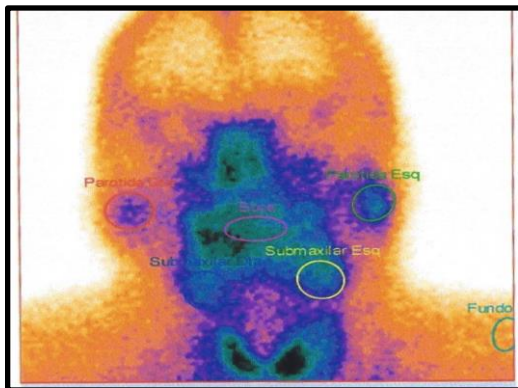
- PARANEOPLÁSICA:
 - Anticorpos anti-Hu negativos
 - Marcadores tumorais negativos
 - TAC-TAP, ecografia pélvica, mamografia e ecografia mamária sem lesões
 - Ecografia tiroideia com alterações sugestivas de processo inflamatório (tiroidite)
- AUTO-IMUNE SISTÉMICA:
 - Factor Reumatóide, ANA's, anti-dsDNA, anti-RNP, anti-histona, anti-Sm, anti fosfolípidos negativos.
 - Anti- LKM1, anti- músculo liso negativos
 - Anti- SSA (Ro),SSB (La) negativos
- VITAMINAS:
 - Vitamina B6 (piridoxina) diminuída

Encefalopatia com resposta aos corticóides + **Ganglionopatia sensitiva** + **Xerostomia** e **Parotidite**



Suspeita **Sind. Sjögren** (SS-A e SS-B negativos)

Cintigrafia Glândulas Salivares:

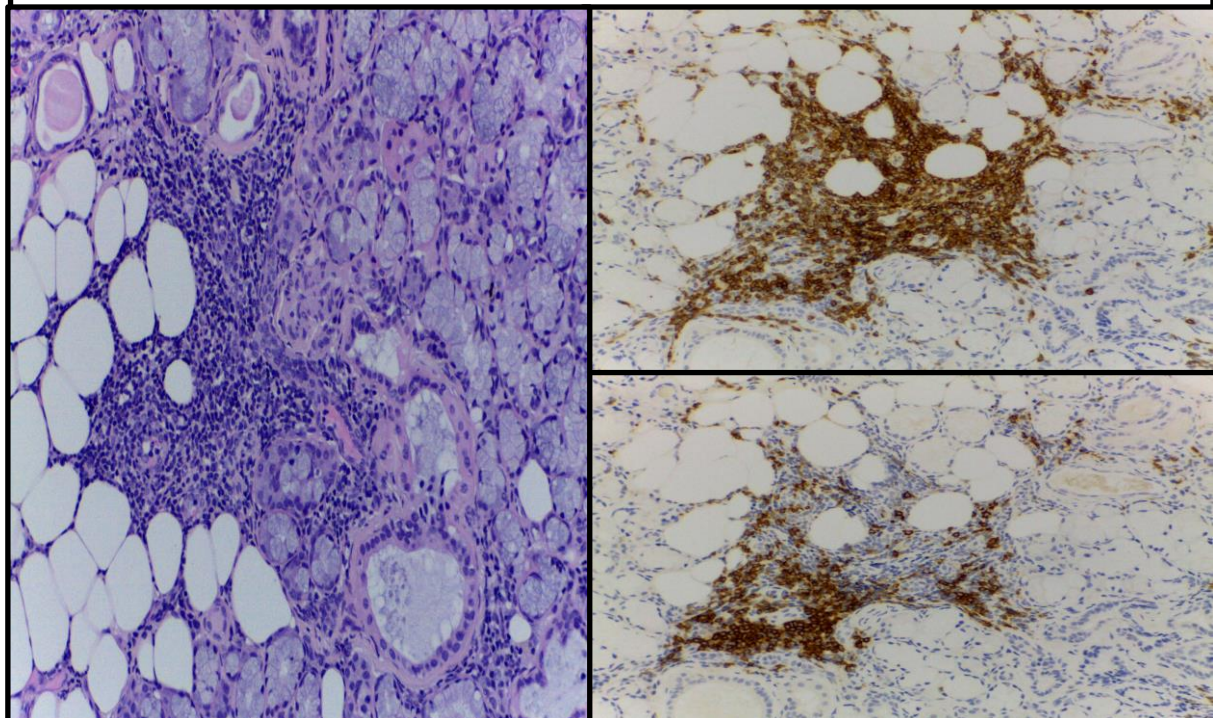


Hipocaptação do radiofármaco nas glândulas submaxilares e parótidas

Teste Schirmner: Positivo

(2mm OD e OE)

Biópsia Glândulas Salivares



H&E: Infiltrado mononuclear extenso.
Imunohistoquímica: CD3 (linf.T) + CD20 (linf.B)

Evolução e tratam

- **PAROTIDITE**

- Introdução **prednisolona** 0,5 mg/kg
 - Melhoria cognitiva (MMSE 23) e comportamental
 - Melhoria equilíbrio (assume posição de pé com apoio 3ª
 - Melhoria EEG – sem actividade patológica

- **CAUSA AUTO-IMUNE PROVÁVEL**

- Pulso de **Metilprednisolona** seguido de **Prednisolona** 1 mg/kg
 - Melhoria cognitiva (MMSE 29)
 - Melhoria equilíbrio (faz marcha com apoio de 3ª pessoa
 - Agravamento psiquiátrico (delírio persecutório- e alucinações) tratados com neurolépticos
 - EEG sem actividade patológica. RM-CE sobreponível

- **CONFIRMAÇÃO SÍNDROME DE SJÖGREN**

- **Ciclofosfamida** 500 mg pulsos quinzenais (Fez os 2 ciclos iniciais parou por -> ITU's repetição)
 - Estabilização cognitiva inicial -> agravamento recente em provas NP
 - Melhoria inicial com independência na marcha ([video](#)) -> agravamento posterior
 - EEG sem actividade patológica



Síndrome de Sjögren

- DEFINIÇÃO:

- Síndrome de Sjögren:
 - **crónica, auto-imune e lentamente progressiva**
 - caracterizada por **infiltração linfocítica** de **glândulas exócrinas**
 - Quadro clínico típico : ***sicca*** (**xerostomia** e **xeroftalmia**)
 - Pode afectar **outras glândulas exócrinas** e outros sistemas de órgãos
- **1/3** dos doentes **apresentam-se** com **manifestações sistémicas**
- **Primário** ou **secundário** a outras Doenças AI (ex: LES, AR, Esclerose sistémica)

- EPIDEMIOLOGIA

- **Mulheres -> 9 :1**
- **40-50 anos**, mas pode atingir todas as idades
- pSS ->Prevalência varia entre **0,5-1% da população**
- sSS-> Prevalência **30% população com doenças reumáticas**

- Vários critérios desde 1965, que foram acrescentando medidas objectivas:
 - Critérios 2002 AECG (American-European Consensus Group)
 - Critérios 2012 ACR (American College of Rheumatology)

CONSENSUS REPORT

Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group

C Vitali, S Bombardieri, R Jonsson, H M Moutsopoulos, E L Alexander, S E Carsons, T E Daniels, P C Fox, R I Fox, S S Kassan, S R Pillemer, N Talal, M H Weisman, and the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome

Ann Rheum Dis 2002;**61**:554–558

Table 2 Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome

- I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
 1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
 2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
 3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?
- II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:
 1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
 2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
 3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?
- III. Ocular signs—that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:
 1. Schirmer's I test, performed without anaesthesia (≤ 5 mm in 5 minutes)
 2. Rose bengal score or other ocular dye score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system)
- IV. Histopathology: In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosa) focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ≥ 1 , defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm² of glandular tissue¹⁸
- V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:
 1. Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml in 15 minutes)
 2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitary or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts¹⁹
 3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer²⁰
- VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies:
 1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both

SIND. SJÖGREN PRIMÁRIO:

a. 4 de 6 critérios
(se histopatologia ou serologia presentes)

b. 3 dos 4 critérios
objectivos

American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort

Table 7. Proposed classification criteria for SS*

The classification of SS, which applies to individuals with signs/symptoms that may be suggestive of SS, will be met in patients who have at least 2 of the following 3 objective features:

1. Positive serum anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La or (positive rheumatoid factor and ANA titer $\geq 1:320$)
2. Labial salivary gland biopsy exhibiting focal lymphocytic sialadenitis with a focus score ≥ 1 focus/4 mm²†
3. Keratoconjunctivitis sicca with ocular staining score ≥ 3 (assuming that individual is not currently using daily eye drops for glaucoma and has not had corneal surgery or cosmetic eyelid surgery in the last 5 years)‡

* We excluded participants with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, or other connective tissue disease from these analyses since there were only 87 (6%) such participants. SS = Sjögren's syndrome; ANA = antinuclear antibody.

Trattamento

Treatment of Primary Sjögren Syndrome

A Systematic Review

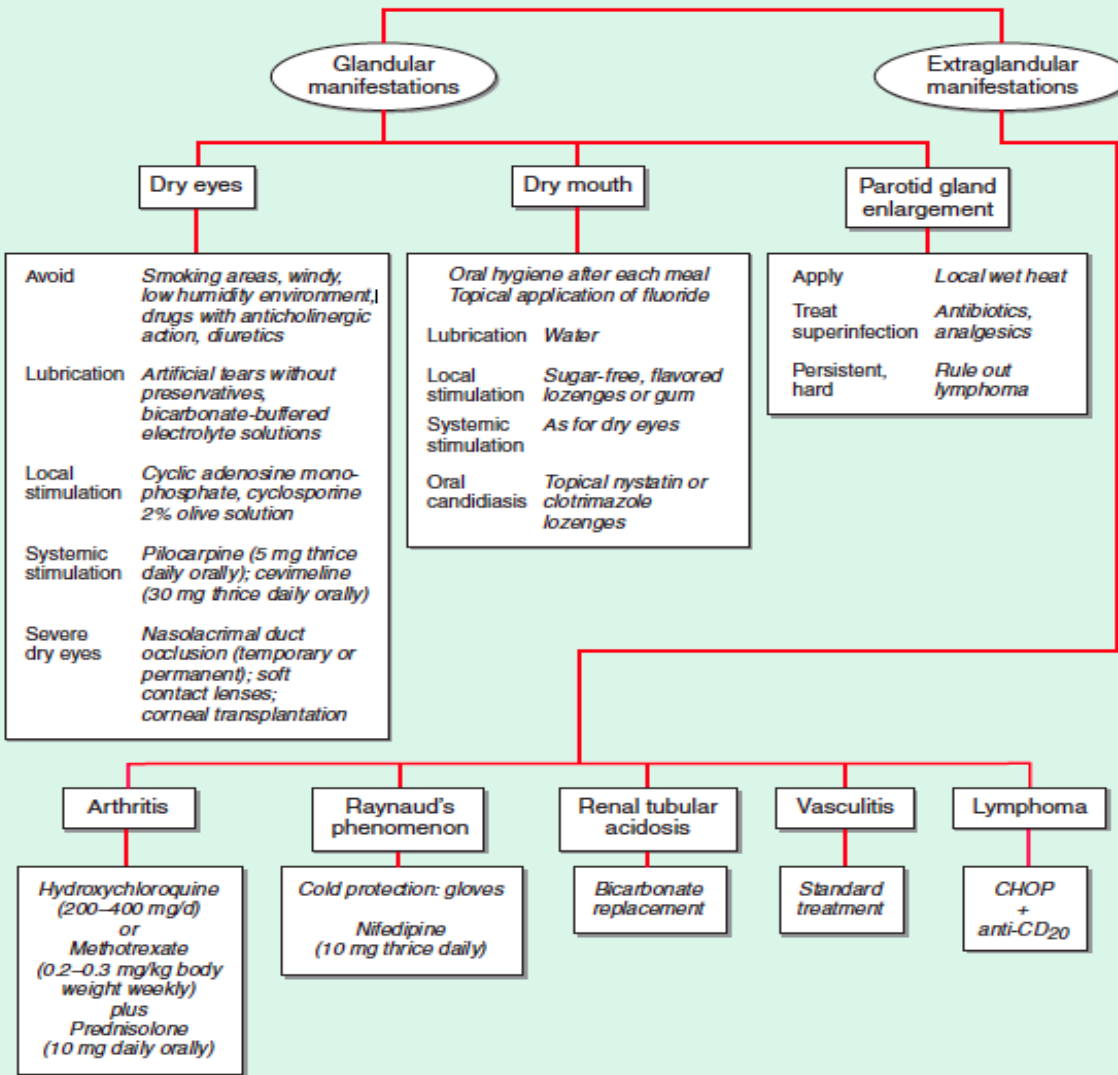
Manuel Ramos-Casals, MD, PhD

Life-Threatening Situations

Treatment of severe, life-threatening involvement has rarely been detailed and at present, there are only a few retrospective studies and isolated case reports. However, this scanty evidence, taken together with expert review, suggests that methylprednisolone and cyclophosphamide pulses, possibly together with plasma exchanges, should be used in patients with rapidly progressing extraglandular features (glomerulonephritis, neuropathy, interstitial lung disease, or myelitis) or with severe systemic vasculitis.^{2,4,5} Rituximab is increasingly used in life-threatening situations and cases of B-cell lymphoma.⁶⁹

JAMA. 2010;304(4):452-460

TREATMENT ALGORITHM FOR SJÖGREN'S SYNDROME



Manifestações Neurológicas Sjögren

- **Prevalência** de manifestações neurológicas no pSS varia entre **10 e 60%.**

- Mudança critérios classificação (desde 1965- 11 critérios)
- Diferentes populações (serviços de referência- Neurologia, Med interna, Reumatologia).

Neurological involvement in Primary Sjögren's Syndrome
Acta Reumatol Port 2013;38:29-36

- As manifestações neurológicas podem **preceder** os sintomas *sicca* em 57% dos casos.

Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome A Study of 82 Patients
Medicine Volume 83, Number 5, September 2004,

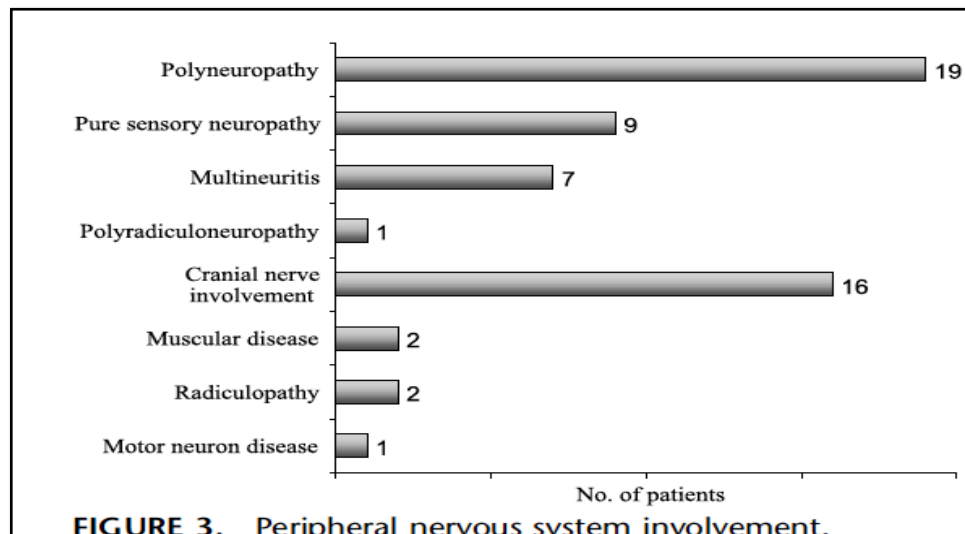
TABLE 1: Neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome.

Peripheral disorders	Central disorders
Axonal polyneuropathies (i) Symmetric pure sensory peripheral neuropathy (ii) Symmetric sensorimotor peripheral neuropathy	Focal (i) Seizures (ii) Movement disorders (iii) Cerebellar syndrome (iv) Optic neuropathies (v) Pseudotumor lesions (vi) Motor and sensory loss
	Multifocal disease (i) Cognitive impairment (ii) Encephalopathy (iii) Dementia (iv) Psychiatric abnormalities (v) Aseptic meningoencephalitis
Sensory ganglioneuropathy	Spinal cord dysfunction (i) Chronic progressive myelopathy (ii) Lower motor neuron disease (iii) Neurogenic bladder (iv) Acute transverse myelitis
	Motor neuropathy
Small-fiber neuropathy	Progressive-multiple sclerosis-like syndrome
Multiple mononeuritis	Central nervous system vasculitic involvement
Trigeminal and other cranial nerves neuropathies	
Autonomic neuropathies	
Demyelinating polyradiculoneuropathy	

Neurological Disorders in Primary Sjögren's Syndrome
Autoimmune Diseases Volume 2012

Manifestações Neurológicas Sjögren

- Manifestações SNP têm uma **frequência semelhante** às do SNC
- Os doente com “Neurosjögren” **têm idade mais elevada** à data da apresentação clínica.
- Anticorpos SS-A e SS-B são **menos frequentes** em doentes **com envolvimento neurológico** (40%)



Fisiopatologia

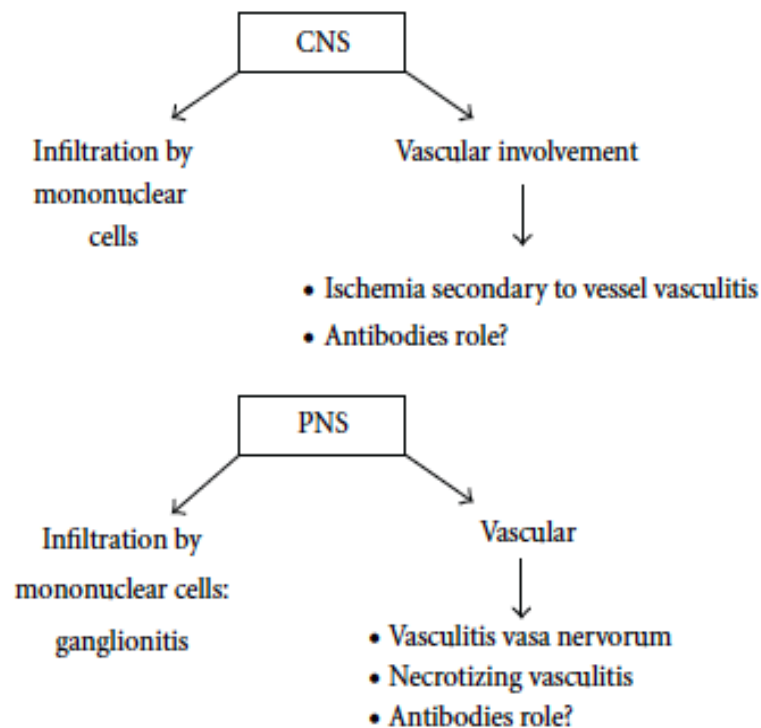


FIGURE 1: Pathophysiological mechanism implicated in the development of central and peripheral nervous system manifestations in primary Sjögren's syndrome.

A Fisiopatologia das manifestações do síndrome de Sjögren é **desconhecida**.

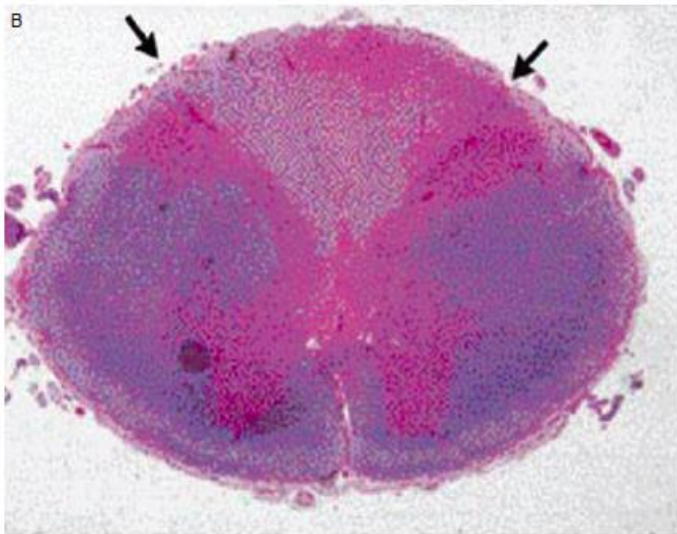
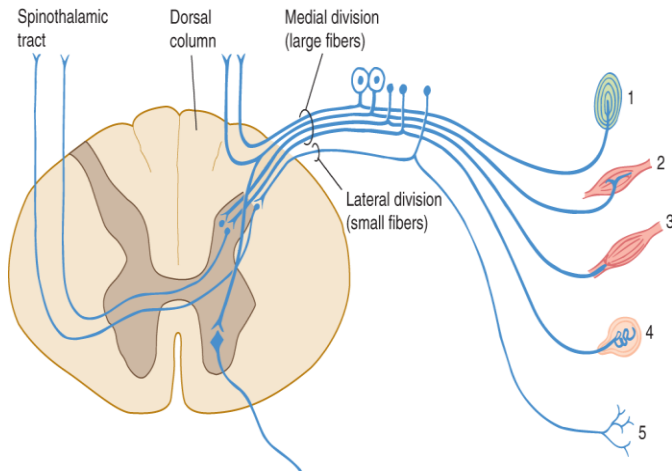
SNC:

- Infiltração directa por células mononucleadas
- Lesão vascular - Papel dos auto- anticorpos?

SNP:

- **Ganglionopatia** -> infiltração directa de células mononucleadas da raíz dorsal
- Vasculite *vasa nervorum*
- Papel de anticorpos?
 - SS-A e SS-B?
 - Anticorpos antineuronais?
 - Anticorpos anti receptor muscarínico tipo 3- > Disf autonómica

Ganglionopatia sensitiva



The dorsal root ganglion under attack: the acquired sensory ganglionopathies
Pract Neurol 2010; 10: 326–334

- Subgrupo de neuropatias periféricas
- Lesão do **corpo celular do neurónio da raiz dorsal**,
- Predisposição à lesão infecciosa e auto-imune – **capilares fenestrados**
- Clínica:
 - Envolvimento sensitivo | assimétrico e sem gradiente distal/proximal
 - Ataxia sensorial dos membros, Pseudoatetose
 - Dor, parestesias e hipostesia
 - Força muscular mantida
- Diagnóstico:
 - EMG
 - Diminuição ou **ausência de SNAP's**, sem gradiente **distal/ proximal**
 - Estudo **condução motora normal**
 - PESS
 - Podem mostrar **envolvimento central**
 - RM- medular
 - **Hiperintensidades T2 nos cordões posteriores**

Ganglionopathia sensitiva

Table 2 Differential diagnosis of the acquired sensory neuronopathies

	Onset	Disease association
<u>Paraneoplastic</u>	Subacute–chronic	Small cell lung cancer, bronchial carcinoma, breast cancer, ovarian cancer, lymphoma, neuroendocrine tumours, sarcoma
<u>Inflammatory</u>	Subacute–chronic	<u>Sjögren's syndrome</u> , rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune hepatitis
<u>Infection related</u>	Subacute	HIV (also EBV, VZV, measles, HTLV-1)
<u>Medication</u>	Subacute–chronic	Platinum based chemotherapy (cisplatin, oxaliplatin, carboplatin), antibiotic toxicity has been suggested
<u>Vitamin associated</u>	Subacute–chronic	Vitamin B6 (pyridoxine) toxicity
Idiopathic	Chronic	Not known

Table 3 Investigations to determine the aetiology of sensory ganglionopathies

Blood tests	HIV serology, anti-Ro/La antibodies, anti-Hu antibodies
CSF	Inflammatory CSF favours a paraneoplastic origin whereas a normal CSF is more likely due to immune or drug induced causes
Imaging	If malignancy is suspected or anti-Hu antibodies are positive: CT chest with contrast, mammogram, pelvic and abdominal CT and, if required, FDG-PET scanning
Tissue biopsy	Biopsy of suspicious mass seen on imaging studies to confirm malignancy; lip biopsy for tissue confirmation of Sjögren's syndrome even in those patients who are anti-Ro/La antibody negative

Meningoencefalite Auto-imune Não vasculítica (NAIM)

- *Caselli et al* em 1999 propôs o termo **NAIM** para descrever um conjunto de 5 doentes com o diagnóstico de encefalopatia com resposta aos corticóides
 - 4 dts com uma combinação de auto AC (FR, ANA's, SS-A, SS-B, anti-TPO)
 - 3 com IgG elevada no LCR
 - 5 com demonstração histológica de infiltrados linfocitários (B.cerebral e G. salivar)

Diagnóstico Sindromático e Etiológico

- **Meningoencefalite auto-imune não vasculítica (NAIM) e ganglionopatia sensitiva como manifestação inicial de Síndrome de Sjögren**

Discussão

- Apresentamos um caso de Síndrome de Sjögren com uma primeira manifestação neurológica (encefalopatia+ ganglionopatia)
- A **resposta aos corticóides** e a **ganglionopatia** foram decisivos no diagnóstico etiológico
- A negatividade dos **Ac SS-A e SS-B** não devem excluir diagnóstico de S. Sjögren, sensibilidade é mais baixa nos doentes com atingimento neurológico
- Não há recomendações específicas no tratamento do “Neurosjögren”, e postulamos que a resposta ao tratamento imunossupressor convencional não seja ideal

Agradecimentos

- Serviço de Cirurgia Maxilo-facial
 - Dr. Rui Patarelo
- Serviço Anatomia Patológica
 - Dra. Cecília Nunes e Dra. Rita Oliveira
- Serviço Oftalmologia
 - Dr. Fernando Vaz

Referências Bibliográficas

- Caselli R.J, Boeve B F, Scheithauer B W et al (1999). Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): A reversible form of encephalopathy. *Neurology*, 3:1579–1581
- Daniels, T. E., Cox, D., Shiboski, C. H., Schjødt, M., Wu, A., Lanfranchi, H., ... Greenspan, J. S. (2011). Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis and Rheumatism*, 63(7), 2021–2030. doi:10.1002/art.30381
- Delalande, S., de Seze, J., Fauchais, A.-L., Hachulla, E., Stojkovic, T., Ferriby, D., ... Hatron, P.-Y. (2004). Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome. *Medicine*, 83(5), 280–291. doi:10.1097/01.md.0000141099.53742.16
- Mateen F J, Josephs KA, Parisi J E, et al (2012) Steroid responsive Encephalopathy subsequently associated with Alzheimer disease pathology: A case series. *Neurocase* 18(1): 1–12. doi:10.1080/13554794.2010.547503.
- Martinez, A. R. M., Nunes, M. B., Nucci, A., & França, M. C. (2012). Sensory neuronopathy and autoimmune diseases. *Autoimmune Diseases*, 1(1). doi:10.1155/2012/873587
- Ramos-Casals, M., Solans, R., Rosas, J., Camps, M. T., Gil, A., Del Pino-Montes, J., ... Pallarés, L. (2008). Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*, 87(4), 210–219. doi:10.1097/MD.0b013e318181e6af
- Shiboski, S. C., Shiboski, C. H., Criswell, L. a., Baer, a. N., Challacombe, S., Lanfranchi, H., ... Daniels, T. E. (2012). American College of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care and Research*, 64(4), 475–487. doi:10.1002/acr.21591
- Stone, J. H. (2010). CLINICIAN ' S CORNER Treatment of Primary Sjögren Syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 304(4).
- Teixeira, F., Moreira, I., Silva, A. M., Vasconcelos, C., Farinha, F., & Santos, E. (2013). Neurological involvement in Primary Sjögren ' s Syndrome. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 38, 29–36.
- Tobón, G. J., Pers, J.-O., Devauchelle-Pensec, V., & Youinou, P. (2012). Neurological Disorders in Primary Sjögren's Syndrome. *Autoimmune Diseases*, 2012, 645967. doi:10.1155/2012/645967
- Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., ... Weisman, M. H. (2002). Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(6), 554–558.