

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

PABLO PIGNATON BAPTISTA

**METÁSTASE CEREBRAL DE CARCINOMA HEPATOCELULAR  
MIMETIZANDO SÍNDROME DE TOLOSA HUNT**

Vitória - ES

2018

PABLO PIGNATON BAPTISTA

**METÁSTASE CEREBRAL DE CARCINOMA HEPATOCELULAR  
MIMETIZANDO SÍNDROME DE TOLOSA HUNT**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Hepatologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientadora: Prof. Dra. Maria da Penha Zago Gomes.

Vitória - ES

2018

PABLO PIGNATON BAPTISTA

**METÁSTASE CEREBRAL DE CARCINOMA HEPATOCELULAR  
MIMETIZANDO SÍNDROME DE TOLOSA HUNT**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Hepatologia.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Dra Maria da Penha Zago Gomes  
Prof<sup>a</sup> do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)  
Orientadora

---

Dra Carla Regina Santana Morelato Bonadiman  
Médica Hepatologista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM)

---

Dra Giselle Alves de Oliveira  
Médica Neurologista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela oportunidade e perseverança que me foram oferecidas, a todos os colegas e professores envolvidos nestes tantos anos de aprendizado e a Dra. Penha Zago pela disposição e generosidade em me auxiliar na conclusão deste trabalho.

*"Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente".*

**Roger Von Oech**

## RESUMO

A Síndrome de Tolosa Hunt é uma doença rara, caracterizada por processo inflamatório granulomatoso idiopático do seio cavernoso, manifestando-se como oftalmoplegia dolorosa ipsilateral e boa resposta a corticoterapia. Como seu diagnóstico é baseado na exclusão de outras entidades que podem cursar com oftalmoplegia dolorosa, como tumores, infecções e malformações vasculares intracavernosas, são fundamentais estudos de imagem na investigação complementar. Metástase cerebral de carcinoma hepatocelular é um evento raro, pouco descrito na literatura, e que, quando presente, encerra um mau prognóstico. Com base no exposto, foi relatado um caso de paciente com carcinoma hepatocelular que durante acompanhamento clínico desenvolveu oftalmoplegia dolorosa, sendo inicialmente suspeitada Síndrome de Tolosa Hunt, mas que posteriormente foi diagnosticada como metástase de carcinoma hepatocelular para o seio cavernoso, sendo então realizada revisão bibliográfica sobre o tema.

Palavras-chave: Síndrome de Tolosa Hunt. Carcinoma Hepatocelular. Metástase Cerebral.

## **ABSTRACT**

Tolosa Hunt Syndrome is a rare condition, characterized by idiopathic granulomatous inflammatory process of the cavernous sinus, manifesting as ipsilateral painful ophthalmoplegia and good response to steroid therapy. As its diagnosis is based on the exclusion of other entities that can attend with painful ophthalmoplegia, such as tumors, infections and intracavernous vascular malformations, imaging studies in complementary investigation are fundamental. Cerebral metastasis from hepatocellular carcinoma is a rare event, poorly described in the literature, and when present presents a poor prognosis. Based on the above, it was reported a case of a patient with hepatocellular carcinoma who during clinical follow-up developed painful ophthalmoplegia, initially being suspected Tolosa Hunt Syndrome, but later diagnosed as metastasis of hepatocellular carcinoma to the cavernous sinus, and then a bibliographic review about the subject.

Key words: Tolosa Hunt Syndrome. Hepatocellular carcinoma. Cerebral Metastasis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Tomografia de crânio com formação expansiva no seio cavernoso esquerdo .....	19
<b>Figura 2</b> – Carcinoma hepatocelular em lobo direito do fígado .....	19
<b>Figura 3</b> – Metástase de carcinoma hepatocelular em gradil costal direito ....	20
<b>Figura 4</b> – Metástase pulmonar de carcinoma hepatocelular .....	21
<b>Figura 5</b> – Metástase de carcinoma hepatocelular para osso esfenoidal .....	21
<b>Figura 6</b> – A cascata metastática .....	31

## LISTA DE SIGLAS

**BCLC** - *Barcelona Clinic Liver Cancer* – Câncer do Fígado na Clínica de Barcelona

**CH** – Cirrose Hepática

**CHC** - Carcinoma Hepatocelular

**DNA** - *Desoxirribonucleic Acid* - Ácido desoxirribonucleico

**EASL** - *European Association for the Study of the Liver* - Associação Europeia de Estudo do Fígado

**ECOG** – *Eastern Cooperative Oncology Group* - Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental

**LCR** – Líquido Cefalorraquidiano

**MC** – Metástase Cerebral

**RM** – Ressonância Magnética

**RNA** – *Ribonucleic Acid* – Ácido ribonucleico

**RVS** – Resposta Viroológica Sustentada

**SUS** – Sistema Único de Saúde

**TC** – Tomografia Computadorizada

**VHB** - Vírus da Hepatite B

**VHC** – Vírus da Hepatite C

**WBRT** – *Whole brain radiation therapy* - Terapia de radiação cerebral total

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>14</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>16</b>
<b>5 RELATO DE CASO .....</b>	<b>17</b>
<b>6 SÍNDROME DE TOLOSA HUNT .....</b>	<b>22</b>
6.1 DEFINIÇÕES .....	22
6.2 REVISÃO HISTÓRICA .....	22
6.3 PERFIL CLÍNICO .....	24
6.4 DIAGNÓSTICO .....	25
6.5 TRATAMENTO .....	27
6.6 PATOLOGIA .....	27
6.7 ETIOLOGIA .....	28
<b>7 CARCINOMA METASTÁTICO .....</b>	<b>29</b>
7.1 O PROCESSO METASTÁTICO .....	29
<b>8 CARCINOMA HEPATOCELULAR .....</b>	<b>32</b>

8.1 ANATOMIA HEPÁTICA .....	32
8.2 FISIOPATOLOGIA DO CHC .....	33
8.3 EPIDEMIOLOGIA DO CHC .....	34
8.4 TRATAMENTO .....	35
<b>8.4.1 Tratamento Paliativo</b> .....	35
8.5 PREVENÇÃO .....	36
8.6 METAS E OBJETIVOS DA TERAPIA DO HCV .....	36
<b>9 METÁSTASE DE CARCINOMA HEPATOCELULAR MIMETIZANDO SÍNDROME DE TOLOSA HUNT .....</b>	<b>38</b>
<b>10 CONCLUSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Tolosa-Hunt é uma oftalmoplegia dolorosa, consistindo em dor periorbital ou hemicraniana, combinada com paralisias dos nervos oculomotores ipsilaterais, paralisia ocular e perda sensorial no território do ramo oftálmico e ocasionalmente do ramo maxilar do nervo trigêmeo. Várias combinações de paralisias dos nervos cranianos podem ocorrer, localizando o processo patológico na região do seio cavernoso e/ou na fissura orbital superior. Os sinais clínicos podem ser devidos a traumatismo, neoplasia, aneurisma e inflamação. Uma avaliação completa do paciente é essencial para estabelecer o diagnóstico correto. Um subconjunto específico de pacientes desenvolve oftalmoplegia dolorosa devido a um processo inflamatório não específico na região do seio cavernoso e/ou fissura orbital superior (YANOFF; DUKER, 2011).

Infreqüentemente, pacientes com síndrome de Tolosa-Hunt experimentam envolvimento de nervos cranianos adicionais ipsilaterais à oftalmoplegia, incluindo o nervo óptico, ramo mandibular do nervo trigêmeo e nervo facial. Com um curso de recidiva e remissão, eles respondem prontamente à terapia sistêmica com corticosteróides (YANOFF; DUKER, 2011).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma doença maligna primária do fígado e ocorre predominantemente em pacientes com doença hepática crônica subjacente e cirrose hepática (CH). Acredita-se que a origem seja nas células estromais hepáticas, embora este continue sendo um objeto de investigação. Os tumores progridem com expansão local, disseminação intra-hepática e metástases à distância (MCMASTERS; VAUTHNEY, 2011).

O CHC é a terceira principal causa de mortes por câncer em todo o mundo, com mais de 500 mil pessoas afetadas. A incidência de CHC é mais alta na Ásia e na África, onde há uma alta prevalência endêmica de hepatite B e hepatite C. A sobrevivência média varia de 11 semanas a 11 meses. A taxa de sobrevivência global de 5 anos é de cerca de 11% (BRAY et al., 2013).

Metástases cerebrais do CHC são raras, foram poucos os trabalhos encontrados na literatura, mesmo para uma breve discussão de resultados. Dentre eles, cita-se o trabalho de Choi e colaboradores (2009), cujo objetivo foi avaliar a história natural, o resultado e os possíveis fatores prognósticos em pacientes com metástases cerebrais de CHC, e o trabalho mais recente de Jiang e colaboradores (2012) que definiram resultados clínicos e determinantes prognósticos em pacientes com metástase cerebral (MC) proveniente de CHC.

Justamente pelo fato de ser um caso extremamente raro faz-se necessário o relato do mesmo, acrescido de uma revisão de literatura disponível até o momento para que futuramente sirva de referência para novas pesquisas e abordagens.

## 2 JUSTIFICATIVA

Metástases cerebrais advindas do CHC são raras. Como membro da equipe da Unidade do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo, na posição de Médico Residente de Hepatologia, foi possível acompanhar um paciente com metástase cerebral de CHC mimetizando Síndrome de Tolosa Hunt. Exatamente pela sua raridade o relato de caso e revisão de literatura faz imprescindível.

Diante do exposto, fica evidente a necessidade de abordar as duas doenças, a Síndrome de Tolosa Hunt e o CHC, para que o melhor entendimento de ambas possibilite a identificação e diferenciação de características clínicas.

### 3 OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é relatar um caso de metástase cerebral de CHC mimetizando Síndrome de Tolosa Hunt e realizar uma revisão bibliográfica sobre a estas duas entidades clínicas, incluindo suas definições.

## 4 MATERIAL E MÉTODO

O problema de pesquisa abordou: qual é o conhecimento científico atualizado produzido sobre Síndrome de Tolosa-Hunt e Metástase de CHC? A busca de artigos foi realizada nas bases eletrônicas *Cochrane Library*, *Oxford Journals*, *Pubmed*, *Science Direct*, *Research Gate*, *Elsevier*, *NCBI*, por meio dos descritores selecionados. Na seleção dos artigos realizou-se, primeiramente, a leitura dos resumos dos periódicos selecionados com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão. Na primeira amostra foram encontrados 89 artigos com os localizadores Síndrome de Tolosa-Hunt, Metástase Cerebral, Carcinoma Hepatocelular, *Tolosa-Hunt Syndrome*, *Cerebral Metastasis*, *Hepatocellular Carcinoma*. Desses 89 artigos foram escolhidos 40 artigos publicados a partir de 2007, de pesquisas na língua inglesa e portuguesa. Os critérios de exclusão foram: artigos anteriores a data de publicação de 2007 e artigos em outra língua que não português ou inglês. Dos escolhidos, foi dada preferência para os artigos entre 2012-2018. De modo secundário fez-se análise do tema e de conteúdo através de leitura e interpretação dos resultados, dessa forma transpareceram os aspectos importantes que se mostravam relevantes ou se sobressaíam de alguma forma nos artigos, além do relato de caso acompanhado pelo autor.

Para explicitar o tema e demais descrições e postulações, foi efetuada uma revisão bibliográfica qualitativa de informações e definições relevantes em artigos, usando as temáticas dos descritores: Síndrome de Tolosa-Hunt, Metástase Cerebral, Carcinoma Hepatocelular, *Tolosa-Hunt Syndrome*, *Cerebral Metastasis*, *Hepatocellular Carcinoma*.

## 5 RELATO DE CASO

Paciente masculino, 43 anos, feodermo, hipertenso, diabético, portador de doença renal crônica não dialítica, acompanhado no Programa de Atendimento ao Alcoolista da Unidade do Aparelho Digestivo e Hepatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Vitória (ES), com diagnóstico de Cirrose Hepática de etiologia alcoólica e infecção crônica pelo vírus da hepatite C. Tomografia Computadorizada (TC) de abdome, de 11 de agosto de 2015, apresentava nódulo hepático de 2.3 cm no segmento V e outro nódulo de 1.0 cm no segmento V/VI, ambos com realce arterial e “wash out” (lavagem do contraste) sendo diagnosticado CHC. O paciente foi encaminhado para avaliação de transplante hepático. Em fevereiro de 2016, estava assintomático, com mucosas hipocoradas (+/4), ausculta cardíaca, respiratória e palpação do abdome normais. TC de tórax, de 28 de janeiro de 2016, sem metástase pulmonar, exames laboratoriais demonstrando controle glicêmico irregular, anemia microcítica e hipocrômica, aminotransferases discretamente elevadas e alfa feto proteína de 963 ng/ml.

Durante o acompanhamento o paciente apresentou queixa de cefaléia, sendo realizada Ressonância Magnética (RM) de crânio em 30 de março de 2016, a qual apresentou depósito de manganês nos globos pálidos, núcleos subtalâmicos e adenohipófise, sem quaisquer outras alterações. Nova TC de abdome em 14 de março de 2016 mostrou confluência dos nódulos hepáticos, formando um nódulo único de 4.9 cm no segmento V e elevação da alfa feto proteína para 1.359 ng/ml. Foi classificado como Child Pugh A e BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) A, por apresentar nódulo único de CHC, menor que 05 cm, em indivíduo com performance status 0-2 e Child Pugh A-B (KUDO et al., 2015)

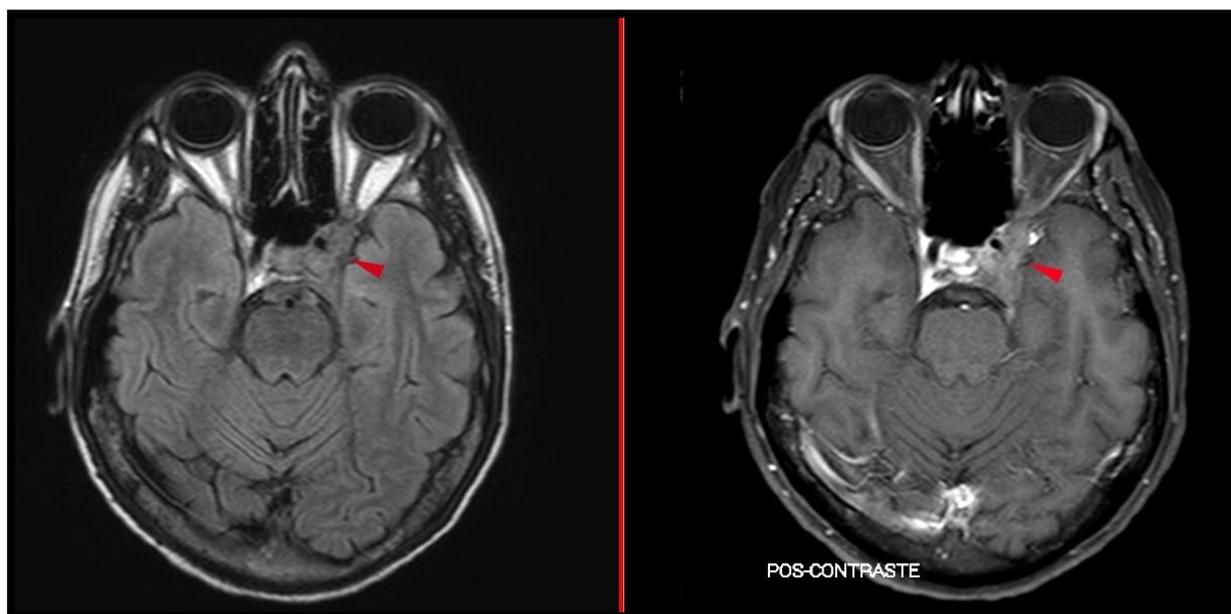
Em consulta de 28/04/2016, queixou-se de cefaleia de leve a moderada intensidade em região frontotemporal esquerda, referindo ainda coriza e febre. Em uma semana o paciente retorna com dor de forte intensidade em região periocular e retro ocular esquerda, associada à ptose palpebral parcial ipsilateral, sem alteração da acuidade visual e com reflexos pupilares presentes e normais. Foi internado e a avaliação clínica inicial constatou-se paralisia do III, IV, VI e ramo superior do V par craniano, sendo sugerido como diagnóstico diferencial a Síndrome de Tolosa Hunt.

Em poucos dias evoluiu com oftalmoplegia e ptose palpebral completa a esquerda, além de perda dos reflexos pupilares direto e indireto, mantendo preservada a acuidade visual. Nova RM de crânio (09/05/2016) evidencia formação expansiva com epicentro no seio cavernoso esquerdo, englobando a carótida interna homolateral e estendendo-se à fissura orbitária superior e ao ápice da órbita esquerda, associada à erosão da porção posterior do processo clinóide deste lado, sugerindo metástase óssea (Figura 01). Durante a internação o paciente apresentou episódios de piora da função renal e encefalopatia hepática, ambos revertidos com as medidas adequadas.

Realizou ainda outros exames que mostravam uma possível correlação da progressão da neoplasia com o quadro neurológico apresentado. Cintilografia óssea (24/05/16)

demonstrando hipercaptação na sexta vértebra cervical e na porção anterior do 6º arco costal direito, ultrassonografia de abdome (03/06/2016) demonstrando nódulo hepático de 6.8 cm no segmento V e ascite de leve intensidade, TC de tórax (09/06/2016) com nódulos infracentimétricos em ambos os pulmões e alfa feto proteína maior que 2.000 mg/dl. O paciente evoluiu com descompensação clínica, manifestada por ascite de grande volume, icterícia e novo episódio de encefalopatia hepática, impossibilitando qualquer abordagem terapêutica. Evoluiu para óbito em 15/07/2016.

Em necropsia evidenciou-se CHC de 12 cm em lobo hepático direito, com metástase para arcos costais, pulmões e seio cavernoso, confirmado por exame histopatológico (Figura 02, 03, 04 e 05 respectivamente).



**Figura 01.** Formação expansiva com epicentro no seio cavernoso esquerdo, englobando a artéria carótida homolateral e estendendo-se à fissura orbitária superior e ápice da órbita, com discreto hipersinal FLAIR (à esquerda) e impregnação homogênea pelo meio de contraste (à direita).

Fonte: Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes



**Figura 02.** Fígado com tumoração multicêntrica com nódulo dominante de 12 cm em lobo direito, sugestivo de Carcinoma Hepatocelular, com nódulos satélites em lobo direito e esquerdo.

Fonte: Serviço de Patologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes



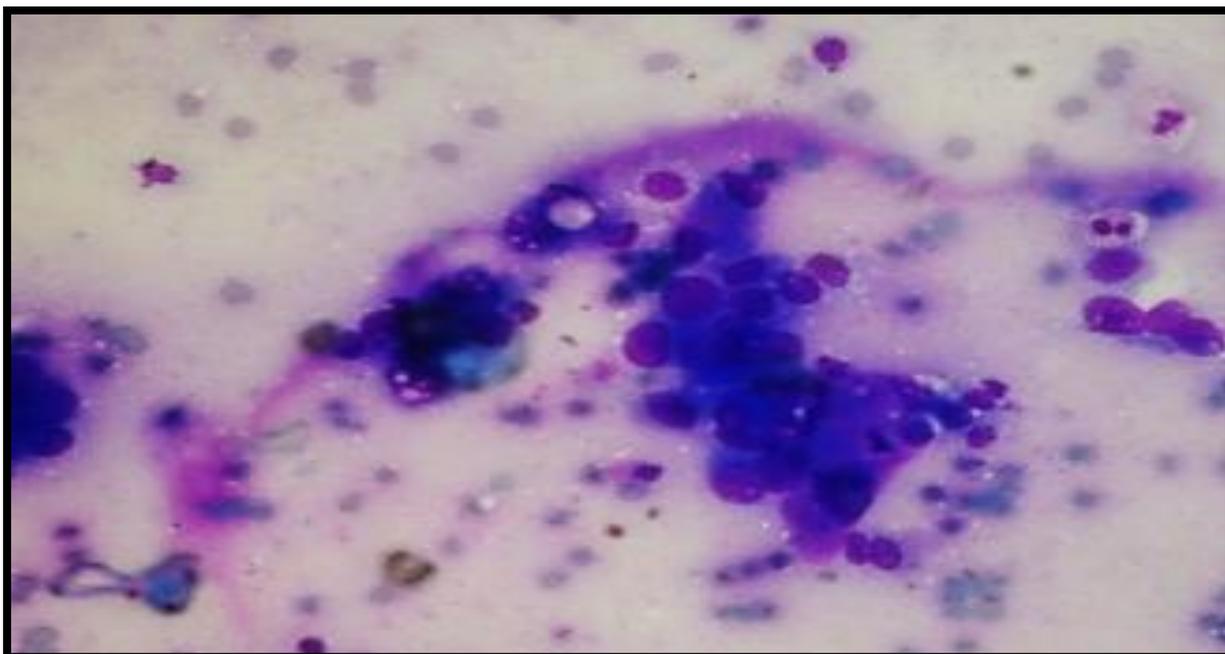
**Figura 03.** Massa de tecido friável infiltrando o 6° e 7° arcos costais à direita.

Fonte: Serviço de Patologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes



**Figura 04.** Parte de parênquima pulmonar com nódulo sugestivo de metástase pulmonar.

Fonte: Serviço de Patologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes



**Figura 05.** Esfregaço da lesão infiltrativa do osso esfenoidal exibindo células epiteliais poligonais atípicas consistentes com metástase de Carcinoma Hepatocelular. Giemsa; 40x

Fonte: Serviço de Patologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

## 6 SÍNDROME DE TOLOSA HUNT

### 6.1 DEFINIÇÕES

Conforme já descrito, a Síndrome de Tolosa-Hunt é caracterizada por uma oftalmoplegia dolorosa, com dor periorbital ou hemicraniana e paralisias dos nervos oculomotores ipsilaterais, paralisia ocular e perda sensorial no território do ramo oftálmico e ocasionalmente do ramo maxilar do nervo trigêmeo, devido a um processo inflamatório inespecífico do seio cavernoso. Os nervos acometidos são aqueles que passam no interior do seio cavernoso, sendo eles, também por ordem de frequência de acometimento, o oculomotor (III par), o abducente (VI par), o troclear (IV par) e ramo superior do trigêmeo (V par). Outras afecções intracavernosas como neoplasias, infecções, aneurismas e traumatismos podem produzir a mesma apresentação clínica e servem de importantes diagnósticos diferenciais. (YANOFF; DUKER, 2011).

Com um curso de recidiva e remissão, a Síndrome de Tolosa-Hunt responde rapidamente à terapia sistêmica com corticosteróides (YANOFF; DUKER, 2011).

## 6.2 REVISÃO HISTÓRICA

Há mais de sessenta anos Tolosa (1954) relatou o caso de um paciente com dor orbital esquerda, perda visual progressiva ipsilateral, oftalmoplegia esquerda total e sensibilidade tátil reduzida na primeira divisão do nervo trigêmeo. A angiografia cerebral revelou o estreitamento do segmento intracavernoso da artéria carótida interna esquerda. No pós-morte, foi encontrada uma inflamação granulomatosa da artéria carótida e do seio cavernoso afetado. Após alguns anos Hunt e colaboradores (1961) definiram um achado clínico que denominaram como "de etiologia um tanto obscura" (tradução livre) com base em seis pacientes. Em um paciente cirúrgico a exploração da região para-selar mostrou que todas as estruturas estavam "intactas e saudáveis". Os autores pensaram que a síndrome de oftalmoplegia dolorosa foi causada por uma lesão inflamatória no seio cavernoso, conforme descrito anteriormente por Tolosa.

Hunt e colaboradores (1961) caracterizaram a doença pelos seguintes critérios de diagnóstico:

- (1) A dor pode preceder a oftalmoplegia por vários dias ou pode não aparecer até algum tempo após. É uma dor aguda e constante por trás do globo ocular.
- (2) O envolvimento neurológico não se limita ao terceiro nervo craniano, mas pode incluir o quarto, sexto e o ramo maxilar do quinto nervo craniano. As fibras simpáticas periarteriais e o nervo óptico também podem estar envolvidos.
- (3) Os sintomas duram dias a semanas.
- (4) As remissões espontâneas ocorrem, às vezes com déficit neurológico residual.
- (5) Os ataques se repetem a intervalos de meses ou anos.
- (6) Estudos exaustivos, incluindo angiografia e exploração cirúrgica, não produziram evidências de envolvimento de estruturas fora do seio cavernoso. E não há reação sistêmica.

Além disso, Hunt e colaboradores relataram a eficácia terapêutica de corticosteróides sistêmicos com melhora rápida e dramática de sinais e sintomas em dois pacientes. A partir de 1966 foi aplicado o epônimo "Síndrome de Tolosa-Hunt". Os autores Smith e Taxdal (1966) adicionaram cinco casos e foi enfatizado o uso de esteróides como teste de diagnóstico, descreveram que a administração de grandes doses de esteróides sistêmicos por 48 horas produz uma resposta dramática na oftalmoplegia dolorosa, o que permitiu uma rápida diferenciação dos casos específicos.

Como essas descrições iniciais da Síndrome de Tolosa-Hunt, numerosos relatos confirmaram esses achados. A síndrome clínica foi encontrada em praticamente todos os continentes do mundo. A natureza não específica do processo patológico foi confirmada, assim como a dramática resposta clínica aos corticosteróides sistêmicos (MENDONÇA e colaboradores, 2017).

No entanto, mesmo estando há quase um quinto de século 21, não houve progresso na compreensão da patogênese da Síndrome de Tolosa-Hunt. Em termos de manejo clínico, algumas novas informações estão disponíveis graças aos avanços nas técnicas de neuroimagem. Inicialmente, os estudos radiológicos de pacientes com síndrome produziram resultados normais ou anormalidades angiográficas cerebrais sutis (AKPINAR e colaboradores, 2017).

A flebografia orbital frequentemente revela anormalidades no preenchimento da veia oftálmica superior ou seio cavernoso, mas essas técnicas são difíceis e, portanto, não são realizadas consistentemente. Além disso, as anormalidades vistas nas flebogrfias não são específicas para a Síndrome de Tolosa-Hunt e podem ser encontradas em lesões que ocupam espaço ou outros processos inflamatórios na órbita ou região paraselar, com o advento da TC e RM foi possível visualizar diretamente o seio cavernoso (AKPINAR e colaboradores, 2017).

### 6.3 PERFIL CLÍNICO

A síndrome de Tolosa-Hunt pode afetar pessoas de praticamente qualquer idade entre um e oitenta anos, e afeta homens e mulheres em igual prevalência. Qualquer lado do crânio pode ser afetado, com relatos de casos de envolvimento bilateral simultâneo. De forma uniforme, os pacientes se queixam de dor, que é um sintoma determinante, sendo ela descrita como uma dor intensa, latejante, constante, localizada nas regiões periorbital, retro orbital ou mesmo hemicraniana. A dor dura em média oito semanas, se não for tratada. As paralisias dos nervos oculomotores podem coincidir com o início da dor ou segui-la dentro de um tempo de até duas semanas (PÉREZ; EVANGELISTA, 2016).

A localização periorbital frequentemente se estende para as regiões retro orbital, frontal e temporal. Todos os nervos oculomotores podem estar envolvidos, em várias combinações. As reações pupilares podem ser normais ou pode haver envolvimento parassimpático (nervo oculomotor) ou simpático (síndrome de Horner dos neurônios de terceira ordem). A disfunção do nervo óptico foi relatada com a Síndrome de Tolosa-Hunt, indicando que a enfermidade pode envolver o ápice orbital (BUSCACIO; YAMANE; NOGUEIRA, 2016).

O disco óptico pode ser normal, inflamado ou de aparência pálida e o declínio visual pode ser mínimo ou levar à cegueira. A perda de acuidade é variável e imprevisível e, ocasionalmente, pode ser permanente. Infrequentemente, outros nervos cranianos não localizados dentro do seio cavernoso e/ou fissura orbital superior podem ser afetados.

Estes incluem o maxilar, o ramo mandibular do nervo trigêmeo, e o nervo facial (YANOFF; DUKER, 2011).

Não há relatos de envolvimento neurológico ou sistêmico na Síndrome de Tolosa-Hunt, com exceção de náuseas e vômitos. Estes sintomas são provavelmente decorrentes da intensa dor periorbitária onde e portanto esses sintomas prontamente se resolvem com o controle e cessação da dor (YANOFF; DUKER, 2011).

## 6.4 DIAGNÓSTICO

Em 1988, a Sociedade Internacional de Cefaléias incluiu a Síndrome de Tolosa-Hunt no espectro das neuralgias cranianas e, em 2004 os critérios para a classificação da síndrome foram definidos: (1) um ou mais episódios de dor orbital unilateral que persiste por semanas sem tratamento; (2) parestesia de um ou mais nervos cranianos (III, IV ou VI) e/ou granuloma demonstrado na ressonância magnética nuclear ou biópsia; (3) parestesia ocorre junto ao começo da dor ou aparece nas duas semanas seguintes; (4) melhora da dor e da parestesia 72 horas após o início da corticoterapia; (5) outras causas devem ser excluídas. Os principais diagnósticos diferenciais são a neuropatia diabética, tromboflebite do seio cavernoso, enxaqueca oftalmoplégica e lesões tumorais. Uma vez que os achados clínicos da síndrome não são específicos, os exames de imagem e, principalmente, o resultado do exame anatomopatológico são recursos que podem auxiliar para que se estabeleça o diagnóstico preciso da síndrome e, conseqüentemente, inicie-se seu tratamento (BERALDIN; FELIPPU; MARTINELLI; PATRICIO, 2013).

Na presença de dor periorbitária associada a paralisias de nervos oculomotores que passam dentro do seio cavernoso, o diagnóstico é suspeitado. Conforme mencionado no subcapítulo anterior, as modalidades atuais de neuroimagem permitem a visualização da área de suspeita de patologia. A Ressonância Magnética deve ser o estudo diagnóstico inicial (RAVINDRAN e colaboradores, 2017).

Numerosos estudos de RM de crânio demonstraram uma área de tecidos moles anormal na região do seio cavernoso na maioria dos pacientes com Síndrome de Tolosa-Hunt, mas não em todos. Normalmente, a anormalidade é vista como uma intensidade de sinal intermediário em T1, consistente com um processo inflamatório. Além disso, há aumento da área anormal após a injeção intravenosa de contraste paramagnético (RAVINDRAN e colaboradores, 2017).

Com a terapia com corticosteroides, a área anormal diminui no volume e na intensidade do sinal na maioria dos casos relatados. A TC de alta resolução também pode demonstrar alterações nos tecidos moles na região do seio cavernoso e/ou fissura orbital superior, mas é menos sensível do que a RM. (RAVINDRAN e colaboradores, 2017).

Alguns relatos documentam uma taxa de sedimentação de eritrócitos aumentada e leucocitose na fase aguda da Síndrome de Tolosa-Hunt (KO; HUANG; LIU, 2009). De forma semelhante, concentrações de anticorpos antinucleares foram documentadas em pacientes com Síndrome de Tolosa-Hunt, mas não é uma prova convincente de que esses pacientes tenham ou possam desenvolver transtorno do tecido conjuntivo (PODGORAC e colaboradores, 2017).

Em geral, o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) não apresenta alterações, embora raramente tenham sido relatadas elevação de proteínas e pleocitose leve. No entanto, se as anormalidades do LCR persistirem o diagnóstico de Síndrome de Tolosa-Hunt é insustentável e são necessárias avaliações diagnósticas adicionais (SHAZLY e colaboradores., 2015).

A TC é um complemento muito útil na detecção de alterações ósseas (por exemplo, erosão, hiperostose) e calcificação (peri selar). A angiografia cerebral detecta anormalidades na artéria carótida intracavernosa em pacientes com Síndrome de Tolosa-Hunt. Estes foram descritos como "estreitamento segmentar", "ligeira irregularidade" ou "constrição", e se resolveriam com terapia corticosteroide (TAYLOR e colaboradores, 2014).

A biópsia neurocirúrgica raramente é empregada para estabelecer o diagnóstico, por ser tecnicamente difícil, somente deve ser realizada por neurocirurgiões experientes e geralmente envolve biópsia da parede dural do seio cavernoso. Embora seja um procedimento de último recurso, deve ser considerado em pacientes com déficits neurológicos com progressão rápida, falta de resposta a esteróides ou anormalidades persistentes em estudos de neuroimagem (TAYLOR e colaboradores, 2014).

## 6.5 TRATAMENTO

Hunt e colaboradores (1961), há mais de 60 anos, documentaram o efeito benéfico da terapia com corticosteróides na Síndrome de Tolosa-Hunt. Desde então há pouca informação nova sobre a dosagem, duração do tratamento ou formas alternativas de terapia. Podem ocorrer remissões espontâneas, mas os corticosteróides reduzem marcadamente a dor periorbitária (HUNT e colaboradores, 1961).

Não há dados disponíveis sobre se a corticoterapia acelera a recuperação das paralisias dos nervos cranianos. A resposta positiva aos esteróides foi relatada em várias neoplasias para-selares, incluindo cordomas, tumor de células gigantes, linfomas e carcinomas epidermóides (THURTELL; TOMSAK; DAROFF, 2011).

## 6.6 PATOLOGIA

A Síndrome de Tolosa-Hunt é causada por um processo inflamatório. Foi descrita originalmente por Tolosa (1954) como uma inflamação crônica não específica, com proliferação de fibroblastos e infiltração do septo e parede do seio cavernoso com linfócitos e células plasmáticas. Hunt e colaboradores (1961) confirmaram esses achados, enfatizando a falta de necrose e apontaram que as mudanças inflamatórias aparentes, em um tecido conjuntivo estreito, poderiam exercer pressão sobre os nervos intracavernosos. Estudos subsequentes demonstraram inflamação granulomatosa, com células epitelióides e células gigantes ocasionais. Também foi observada necrose. Não houve relatos de um organismo infeccioso associado à Síndrome de Tolosa-Hunt (TAYLOR et al., 2014).

## 6.7 ETIOLOGIA

A etiologia da Síndrome de Tolosa-Hunt permanece desconhecida. Não há informação disponível sobre o que desencadeia o processo inflamatório na região do seio cavernoso e/ou fissura orbital superior. Parece que a síndrome está dentro do alcance da inflamação orbital idiopática (pseudotumor) e se localizado mais posteriormente, o processo inflamatório envolve o seio cavernoso e/ou fissura orbital superior, produzindo a Síndrome de Tolosa-Hunt. Raramente, a inflamação pode se espalhar intracranialmente (BUSCACIO; YAMANE; NOGUEIRA, 2016).

## 7 CARCINOMA METASTÁTICO

A metástase é a disseminação de células cancerígenas do local onde elas se formaram pela primeira vez para outras partes do corpo. Em metástases, as células cancerosas se separam do tumor original (primário), viajam através do sistema sanguíneo ou linfático e formam um novo tumor em outros órgãos ou tecidos do corpo. O novo tumor metastático é o mesmo tipo de câncer que o tumor primário. (NGUYEN; MASSAGUÉ, 2007). Muitas mortes por carcinoma são causadas quando o câncer se move do tumor original e se espalha para outros tecidos e órgãos. (NGUYEN; MASSAGUÉ, 2007).

### 7.1 O PROCESSO METASTÁTICO

O desenvolvimento de metástases é um processo extraordinariamente complexo. Para colonizar com êxito um local secundário, uma célula cancerosa deve completar uma série sequencial de passos antes de se tornar uma lesão clinicamente detectável (QUAIL; JOYCE, 2013). Essas etapas tipicamente incluem: a separação do tumor primário, invasão através dos tecidos circundantes e membranas basais, entrada e sobrevivência na circulação sanguínea e/ou linfática e adesão a um órgão alvo distante. Estes são geralmente, mas nem sempre, seguidos de propagação no tecido circundante, sobrevivência no microambiente, proliferação e indução de angiogênese, evasão da morte apoptótica ou resposta imunológica (QUAIL; JOYCE, 2013).

A invasão e a metástase são marcas registradas biológicas dos tumores malignos. Para que as células tumorais se soltem do tumor primário, entrem nos vasos sanguíneos ou linfáticos e produzam um segundo crescimento em um sítio distante elas devem passar por uma série de passos, como mostra a figura 06. Os passos iniciais da metástase requerem proliferação do tumor primário e invasão através de tecidos adjacentes e membranas basais. Este processo continua até o tumor invadir vasos sanguíneos ou canais linfáticos (MATHOT; STENNINGER, 2012).

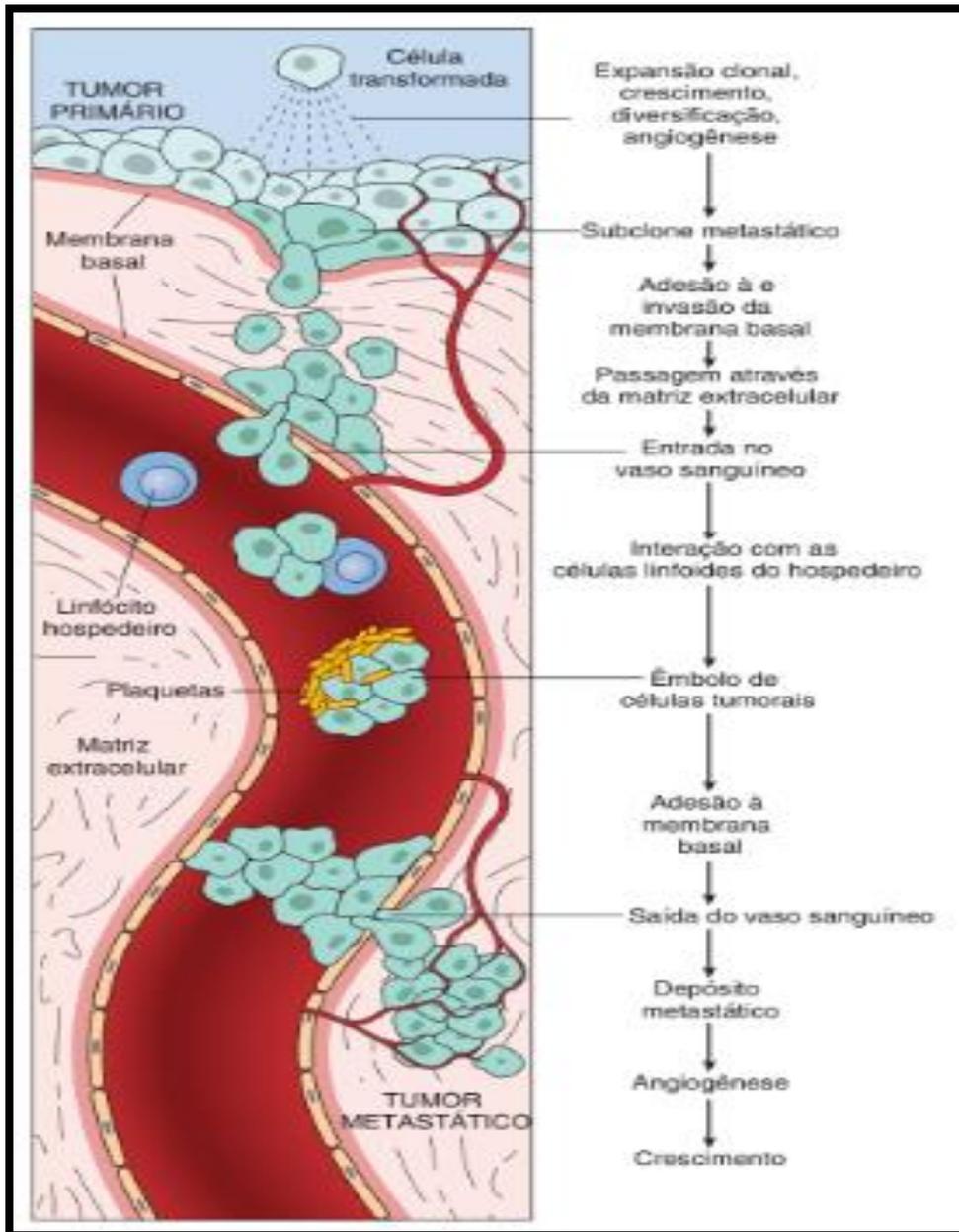
Evidências recentes sugerem que os primeiros estágios da metástase podem ser um evento precoce e que mais da metade dos pacientes iniciam o processo metastático no momento do diagnóstico. Portanto, uma melhor compreensão dos fatores que levam à disseminação do tumor é de vital importância. No entanto, mesmo pacientes que não apresentam evidência de disseminação do tumor na apresentação estão em risco de doença metastática (SOSA; BRAGADO, 2014).

Apesar da prevalência de tumores secundários em pacientes com neoplasia maligna, a metástase é um processo extremamente ineficiente. Para colonizar com sucesso um local distante, uma célula cancerosa deve completar todos os passos. A falha em

completar um único passo resulta na falta de colonização e proliferação no órgão distante. Como resultado, os tumores podem derramar milhões de células na corrente sanguínea diariamente, mas muito poucas metástases clinicamente relevantes são formadas (KUMAR et al., 2017). Embora se acredite que muitos passos no processo metastático contribuem para a ineficiência metastática, a compreensão clínica incompleta deste processo sugere que a pesquisa clínica está ciente de alguns, mas não de todos, os principais pontos regulamentares (DING et al., 2017). Por exemplo, a destruição de células intravasadas por forças hemodinâmicas foi considerada uma importante fonte de ineficiência metastática. Células neoplásicas na corrente sanguínea podem prender-se em leitos capilares e extravasar com alta eficiência e residir de forma latente nos locais secundários por longos períodos, às vezes por anos (MAXIMOV e colaboradores., 2018). Podem formar-se micrometástases, porém a maior parte destas lesões pré-clínicas parece regredir, provavelmente devido à apoptose.

Atualmente sabe-se que a grande complexidade biológica e patológica subjacente ao processo de metástase ainda não é compreendida, devido, em parte, à complexidade da cascata metastática, que abrange não só a biologia da célula tumoral, mas também o resto do organismo em que reside. Muitos modelos foram desenvolvidos para tentar fornecer uma hipótese de trabalho para pesquisas futuras (STANKEVICINS e colaboradores. 2017).

O modelo de progressão é o modelo de metástase mais comumente aceito nos últimos 30 anos. Originalmente proposto por Nowell (1976), este modelo sugere que séries de eventos mutacionais ocorrem em subpopulações do tumor primário ou células disseminadas, resultando em uma pequena fração de células que adquirem potencial metastático completo. A ineficiência da metástase é explicada neste modelo pela baixa probabilidade de que qualquer célula dentro do tumor primário adquira todas as múltiplas alterações necessárias para a implementação bem sucedida da cascata metastática (STANKEVICINS e colaboradores. 2017).



**Figura 06.** A cascata metastática.

**Fonte:** Robbins e Cotran (2010)

## 8 CARCINOMA HEPATOCELULAR

O CHC é uma doença maligna primária do fígado e ocorre predominantemente em pacientes com doença hepática crônica subjacente e cirrose hepática. Os tumores progridem com expansão local, disseminação intra-hepática e metástases à distância (MCMASTERS; VAUTHNEY, 2011). A apresentação do diagnóstico inicial do CHC evoluiu significativamente nas últimas décadas. No passado o CHC geralmente era diagnosticado em estágio avançado, com dor no quadrante superior direito, perda de peso e sinais de doença hepática descompensada; atualmente é cada vez mais

diagnosticado em estágios anteriores, por triagem de rotina de pacientes com cirrose conhecida ou portadores do vírus da Hepatite B (VHB), utilizando estudos de imagem (ultrassonografia) e medições séricas de alfa-fetoproteína (BIRD e colaboradores, 2016). Os tumores podem apresentar-se como uma única lesão em massa ou como crescimento difuso, que pode ser difícil de diferenciar do tecido cirrótico circundante e dos nódulos regenerativos de fígado em estudos de imagem (BRAY e colaboradores, 2013).

Estima-se que o número de casos de CHC continue crescendo nos próximos anos. A incidência máxima esperada de CHC associada à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) ainda não ocorreu. Há também um problema crescente de doença hepática gordurosa não alcoólica, com ou sem cirrose, desenvolvendo CHC (KIKUCHI; OLIVEIRA; CARRILHO, 2014; ZOLLER; TILG, 2016).

## 8.1 ANATOMIA HEPÁTICA

Para compreensão da abordagem cirúrgica e intervencionista do fígado é necessário entender a anatomia e o suprimento vascular hepático. O fígado é o maior órgão interno, representando 2-3% do peso corporal total em um adulto (JUZA; PAULI, 2014). O suprimento vascular hepático inclui duas fontes de afluxo: artéria hepática, geralmente derivada do eixo celíaco, que fornece 30% do fluxo sanguíneo para o parênquima hepático normal, porém cerca de 90% do fluxo para tumores hepáticos, incluindo CHC e lesões metastáticas; outro vaso de entrada principal é a veia porta hepática (ou simplesmente veia porta) que transporta 70-85% do sangue para o fígado (JUZA; PAULI, 2014).

A anatomia vascular do fígado define seus segmentos funcionais. Em geral, a ressecção do fígado é dividida nas seguintes categorias principais (STRASBERG, 2016):

- As ressecções não anatômicas são geralmente ressecções limitadas de uma pequena porção hepática, sem respeito ao suprimento vascular;
- As ressecções anatômicas envolvem a remoção de um ou mais dos oito segmentos hepáticos.

A extensão da ressecção que pode ser tolerada é baseada na saúde do fígado remanescente (STRASBERG, 2016).

## 8.2 FISIOPATOLOGIA DO CHC

A fisiopatologia do CHC é um evento multifatorial. Em 1981, Beasley relacionou a infecção pelo vírus da hepatite B com o desenvolvimento de CHC, porém outros fatores se associam na patogênese (in GOMAA e colaboradores, 2008). O VHB é um vírus de DNA que se integra no genoma do hospedeiro e produz a proteína HBV X que pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento de CHC. No fígado cirrótico, a inflamação, a necrose, a fibrose e a regeneração contínua contribuem para o desenvolvimento de CHC. Em pacientes com vírus da hepatite C, o CHC ocorre no cenário da cirrose. Fatores externos e ambientais podem levar a mudanças genéticas que atrasam a apoptose e aumentam a proliferação celular (MICHIELSEN, 2011). Vias genéticas podem estar alteradas durante a hepatocarcinogênese, como mutações nos genes p53, PIKCA e  $\beta$ -caterina (NAULT; ZUCMAN-ROSSI, 2014).

No mundo em desenvolvimento, a hepatite viral (principalmente a hepatite B) continua a representar o principal risco para o desenvolvimento de CHC. O impacto da vacinação contra a hepatite B na taxa final de CHC continua a ser determinado. (WHITE e colaboradores., 2016). Os resultados da vacinação em recém-nascidos são encorajadores.

Especula-se que o CHC se desenvolve a partir de células estromais hepáticas, que proliferam em resposta à regeneração crônica causada por lesão viral ou outras agressões. As células em pequenos nódulos displásicos parecem transportar marcadores consistentes com células progenitoras ou estromais (RAO e colaboradores, 2017).

### 8.3 EPIDEMIOLOGIA DO CHC

Nos Estados Unidos o CHC representa a causa de mortalidade por câncer mais crescente em geral e a segunda causa crescente de morte por câncer entre as mulheres. Neste país, nos últimos vinte anos a incidência de CHC aumentou de 2,6 para 5,2 casos por 100.000 habitantes. A mortalidade também aumentou de 2,8 para 4,7 casos por 100.000 habitantes (PETRICK e colaboradores, 2016).

Em todo o mundo, a incidência de CHC em países em desenvolvimento é mais do dobro da incidência daquela em países desenvolvidos. Em 2000, a incidência ajustada pela idade de CHC em homens foi de 17,43 casos por 100.000 habitantes nos países em desenvolvimento, em comparação com apenas 8,7 casos por 100.000 habitantes nos Estados Unidos. A maior incidência de CHC é no Leste Asiático, com taxas de incidência em homens de 35 casos por 100.000 habitantes, seguidas por África e Ilhas do Pacífico (WHITE e colaboradores, 2016).

Outras tendências que impulsionam a epidemia incluem o envelhecimento da população, a obesidade e, talvez, a sobrevivência melhorada de pacientes com cirrose através de melhor manejo de ascite e hipertensão portal. O fardo mundial do CHC também é provável que continue (WHITE e colaboradores, 2016).

## 8.4 TRATAMENTO

O transplante hepático é a melhor opção terapêutica para pacientes com CHC. Infelizmente, há um fornecimento limitado de órgãos de doadores falecidos no Brasil e ainda são descartados alguns órgãos, por não serem de boa qualidade. Os avanços na técnica de ressecção hepática, a melhor seleção de pacientes, cuidados pós-operatórios aprimorados e o manejo experiente anestésico resultaram em uma redução dramática na morbidade e mortalidade perioperatória. A ressecção hepática é a operação de escolha para pacientes com tumores menores que cinco centímetros na ausência de cirrose. Esses pacientes geralmente podem tolerar ressecção de até 50% do volume total de fígado. Nestes pacientes, uma mortalidade operatória de menos de 2% pode ser esperada em centros experientes (KINGHAM e colaboradores, 2015).

### 2 3 **8.4.1 Tratamento Paliativo**

Em pacientes que não são candidatos ao transplante ou à ressecção hepática, a ablação tumoral pode ser oferecida para prolongar a vida e potencialmente a remissão do tumor para permitir o transplante ou a ressecção. Alternativamente, os pacientes com doença avançada podem se beneficiar de intervenções de cuidados paliativos em vez de serem submetidos a terapias muitas vezes ineficazes (VILLANUEVA; HERNANDEZ-GEA; LLOVET, 2013). São consideradas terapias paliativas para o tratamento do CHC:

1. Quimioembolização arterial transcatereter;
2. Braquiterapia (tipo de radioterapia interna);
3. Quimioterapia sistêmica;
4. Sorafenibe (LONGO et al., 2017).

## 8.5 PREVENÇÃO

As estratégias de prevenção do CHC deverão diminuir a incidência do tumor a longo prazo. A campanha massiva de vacinação contra a hepatite B já resultou em uma menor incidência de CHC na China (LIANG et al., 2013).

Vacinação contra o VHB reduz o risco de CHC, e é recomendado para todos os recém-nascidos e grupos de alto risco (profissionais de saúde, viajantes para áreas

endêmicas do VHB, usuários de drogas injetáveis e pessoas com múltiplos parceiros sexuais). Políticas de saúde governamental devem ser implementadas para prevenir a transmissão do VHB/VHC, combater o abuso crônico de álcool, e encorajar hábitos de vida que previnam a obesidade e a síndrome metabólica (EASL, 2018).

Em pacientes com hepatite viral crônica B e C, terapia antiviral levando a uma supressão mantida do VHB e resposta virológica sustentada para o VHC são recomendadas, visto prevenir a progressão da cirrose hepática e o desenvolvimento do CHC (EASL, 2018).

São necessários esforços importantes para alertar especificamente pacientes com doença hepática crônica para interromper o abuso de álcool. E a hemocromatose deve ser reconhecida em tempo hábil (NAKAMOTO, 2017).

O rastreamento adequado de pacientes de alto risco, como os cirróticos, portadores de hepatite B, hepatite C e de síndrome metabólica é necessário para diagnóstico precoce do CHC e tratamento mais eficaz de pequenas lesões (NAKAMOTO, 2017).

## 8.6 METAS E OBJETIVOS DA TERAPIA DO HCV

De acordo com a EASL (European Association For The Study Of The Liver) o objetivo da terapia é curar a infecção pelo VHC a fim de: (i) prevenir as complicações do fígado e das doenças extra-hepáticas relacionadas ao VHC, incluindo necroinflamação hepática, fibrose, cirrose, descompensação da cirrose, CHC, manifestações extra-hepáticas graves e morte; (ii) melhorar a qualidade de vida; (iii) impedir a transmissão do HCV.

O atual arsenal terapêutico disponibilizado pelo SUS para o tratamento do vírus da hepatite C é composto pelo daclatasvir, simeprevir, sofosbuvir e a associação dos fármacos ombitasvir, dasabuvir, veruprevir e ritonavir. Todos os medicamentos atuam na inibição de etapas fundamentais do ciclo de replicação do VHC. Apresentam como vantagens, a facilidade posológica, tratamento por menor período de tempo com menos efeitos colaterais, menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento e melhores resultados de cura quando comparados as modalidades de terapia anteriormente utilizadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A meta final da terapia é uma resposta virológica sustentada (RVS), definida por RNA do VHC indetectável no soro ou plasma 12 semanas (RVS12) ou 24 semanas (RVS24) após o término da terapia (EASL, 2018).

Estudos de seguimento de longo prazo mostraram que a RVS corresponde a uma cura definitiva da infecção pelo VHC na grande maioria dos casos. O antígeno do VHC indetectável 24 semanas após o término da terapia pode ser usado como uma alternativa ao teste de RNA do VHC para definir o RVS24, respectivamente, em pacientes com antígeno central detectável antes do tratamento (EASL, 2018).

Em pacientes com fibrose avançada (escore METAVIR F3) e cirrose (F4), uma RVS reduz a taxa de descompensação e reduz, mas não elimina, o risco de CHC. Assim, nesses pacientes, a vigilância do CHC deve ser continuada (EASL, 2108).

## 9 METÁSTASE DE CARCINOMA HEPATOCELULAR MIMETIZANDO SÍNDROME DE TOLOSA HUNT

Sendo as metástases cerebrais do CHC raras, foram poucos os trabalhos para descrever como aporte de literatura de comparação de casos clínicos semelhantes ao caso relatado neste trabalho, mesmo para uma breve discussão de resultados.

Dentre os trabalhos encontrados, destacamos o estudo de Choi e colaboradores (2009) onde os autores tinham como objetivo avaliar a história natural, o resultado e os possíveis fatores prognósticos em pacientes com metástases cerebrais de CHC. A pesquisa foi retrospectiva de 1995 a 2006, onde foram tratados 6.919 pacientes com CHC. Dos pacientes tratados, 62 (0,9%) tiveram diagnóstico de metástase cerebral. A média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico de metástase cerebral foi de 54 anos. Quarenta e sete pacientes (76%) eram do sexo masculino e 53 pacientes tinham hepatite B. Os autores revelaram que o tempo médio de diagnóstico assertivo de CHC para metástase cerebral era de 18,2 meses e cinco pacientes apresentavam envolvimento cerebral como apresentação inicial. A hemorragia intracraniana foi frequentemente associada (54,8%) com metástase cerebral. Os sintomas de apresentação mais comuns foram fraqueza motora, alteração mental e dor de cabeça. As metástases foram tratadas com terapia de radiação de todo o cérebro (WBRT – do inglês *Whole brain radiation therapy*) em 17 pacientes e cirurgia de Gamma Knife isoladamente em 10 pacientes. Seis pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica e 5 pacientes foram tratados com ressecção cirúrgica seguida de WBRT (CHOI et al., 2009). Vinte e quatro pacientes (39%) receberam apenas esteroides. A sobrevivência média após o diagnóstico de metástase cerebral foi de 6,8 semanas. A análise

univariada mostrou que a modalidade de tratamento, o número de lesões cerebrais, a alfa fetoproteína, o escore de desempenho ECOG e a classificação Child- Pugh tiveram impacto estatisticamente significativo na sobrevivência (CHOI et al., 2009). Na análise multivariada, a modalidade de tratamento, o número de lesões cerebrais e a classificação Child-Pugh foram fatores prognósticos estatisticamente significativos para a sobrevivência. O prognóstico geral de pacientes com metástases cerebrais de CHC foi extremamente ruim. No entanto, alguns subconjuntos de pacientes manifestaram os critérios de sobrevivência mais favoráveis (metástase cerebral única e boa função hepática); assim, para pelo menos esses pacientes, o tratamento pode resultar em um tempo de sobrevivência melhorado (CHOI et al., 2009). O estudo não menciona qualquer comparação ou caso de mimetização para Síndrome de Tolosa-Hunt.

O estudo mais recente de Jiang e colaboradores (2012) definiu resultados clínicos e determinantes prognósticos em pacientes com metástase cerebral proveniente de CHC. Também foi um estudo retrospectivo entre janeiro de 1994 e dezembro de 2009, onde todos os pacientes com CHC e metástase cerebral foram revisados. Foram realizadas análises de sobrevivência univariada e multivariada para identificar possíveis fatores prognósticos. Tendo como resultado que 41 pacientes foram diagnosticados com metástase cerebral de CHC, uma incidência de 0,47%. A idade média do diagnóstico com metástase cerebral foi de 48,5 anos. Trinta e três pacientes (80,5%) desenvolveram metástases extracranianas no diagnóstico de metástase cerebral e 30 pacientes (73,2%) tiveram hepatite B. Houve hemorragia intracraniana em 19 pacientes (46,3%). Os pacientes com metástase cerebral foram tratados principalmente com terapia de radiação cerebral total, radiocirurgia estereotáxica (7 pacientes) ou ressecção cirúrgica (6 pacientes). A causa da morte foi doença sistêmica em 17 pacientes e doença neurológica em 23. A sobrevivência média após o diagnóstico de metástase cerebral foi de 3 meses. Na análise multivariada, a presença de metástases extracranianas e tratamento agressivo, foram positivamente associados com a sobrevivência melhorada. Os autores concluíram que a metástase cerebral do CHC é raro e está associado a um prognóstico extremamente ruim (JIANG et al., 2012).

## 10 CONCLUSÃO

São poucos os casos descritos de metástase do CHC para o cérebro. Descrevemos um caso de paciente com diagnóstico de CHC que evoluiu com metástase cerebral mimetizando Síndrome de Tolosa Hunt, acompanhado na Unidade do Aparelho Digestivo do HUCAM, UFES.

Sendo uma apresentação clínica muito rara, não foram encontrados estudos relatados semelhantes para comparar ou relacionar os achados.

Concluimos que essa revisão de literatura com relato de caso, fez-se importante para acréscimo de pesquisa acerca de caso extremamente raro. Onde posteriormente possa servir de referência para novas pesquisas e abordagens.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKPINAR, Çetin Kürşad et al. Tolosa-Hunt Syndrome-Cranial Neuroimaging Findings. **Archives of Neuropsychiatry**, v. 54, n. 3, p. 251, 2017.

BERALDIN, Bernard Soccol; FELIPPU, Alexandre; MARTINELLI, Fabio; PATRICIO, Henrique Candeu. Síndrome de Tolosa-Hunt simulando tumor de seio cavernoso. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.79, Ed. 2, p. 256-256, 2013.

BIRD, Thomas G. et al. Alpha-fetoprotein detection of hepatocellular carcinoma leads to a standardized analysis of dynamic AFP to improve screening based detection. **PloS one**, v. 11, n. 6, p. e0156801, 2016.

BRAY, Freddie et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 5, p. 1133-1145, 2013.

BRUIX, Jordi et al. O-009 Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment. **Annals of Oncology**, v. 28, n. suppl\_3, 2017.

BUSCACIO, Eduardo Scaldini; YAMANE, Yoshifumi; NOGUEIRA, Renata. Síndrome de Tolosa-Hunt. **Rev. Bras. Oftalmol**, v. 75, n. 1, p. 64-66, 2016.

CHOI, Hye Jin et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome. **Journal of Neuro-oncology**, v. 91, n. 3, p. 307, 2009.

DING, Zhijie et al. Nanomolar concentration of blood-soluble drag-reducing polymer inhibits experimental metastasis of human breast cancer cells. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 9, p. 61, 2017.

EASL - European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatocellular Carcinoma 2018. **Journal of hepatology**, 2018.

EASL - European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. **Journal of hepatology**, 2018.

GOMAA, Asmaa Ibrahim et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 14, n. 27, p. 4300, 2008.

HOSAKA, Tetsuya et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. **Hepatology**, v. 58, n. 1, p. 98-107, 2013.

HUNT, William E. et al. Painful ophthalmoplegia Its relation to indolent inflammation of the cavernous sinus. **Neurology**, v. 11, n. 1, p. 56-56, 1961.

JIANG, Xiao-Bing et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: clinical features and prognostic factors. **BMC cancer**, v. 12, n. 1, p. 49, 2012.

JUZA, Ryan M.; PAULI, Eric M. Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians. **Clinical Anatomy**, v. 27, n. 5, p. 764-769, 2014.

KIKUCHI, Luciana; OLIVEIRA, Cláudia P.; CARRILHO, Flair J. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

KINGHAM, T. Peter et al. Hepatic parenchymal preservation surgery: decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 220, n. 4, p. 471-479, 2015.

KO, Shengwen; HUANG, Shang-Yi; LIU, Chih-Yang. Extramedullary plasmacytoma masquerading as Tolosa–Hunt syndrome: a case report. **BMJ Case Reports**, v. 2009, p. bcr0820080804, 2009.

KUDO, Masatoshi et al. Subclassification of BCLC B stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified Bolondi's subclassification (Kinki criteria). **Digestive diseases**, v. 33, n. 6, p. 751-758, 2015.

KUMAR, N. et al. Metastatic efficiency of tumour cells can be impaired by intraoperative cell salvage process: truth or conjecture?. **Transfusion Medicine**, 2017.

LIANG, Xiaofeng et al. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China—Declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. **Vaccine**, v. 31, p. J21-J28, 2013.

LONGO, Larisse et al. Sorafenibe no tratamento do carcinoma hepatocelular avançado: estimando a indicação de regorafenibe no tratamento de segunda linha. **Clinical and biomedical research. Porto Alegre**, 2017.

MATHOT, Lucy; STENNINGER, Johan. Behavior of seeds and soil in the mechanism of metastasis: a deeper understanding. **Cancer Science**, v. 103, n. 4, p. 626-631, 2012.

MAXIMOV, Philipp Y. et al. A unifying biology of sex steroid-induced apoptosis in prostate and breast cancers. **Endocrine-related Cancer**, v. 25, n. 2, p. R83-R113, 2018.

MCMASTERS, Kelly; VAUTHNEY, Jean-Nicolas. Hepatocellular Carcinoma: Targeted Therapy and Multidisciplinary Care. **Practical Gastroenterology**, 2011.

MENDONÇA, Marcelo D. et al. Steroid-responsive painful ophthalmoplegia: Tolosa–Hunt syndrome, Eales disease, or both?. **Cephalgia**, v. 37, n. 2, p. 191-194, 2017.

MICHELSEN, P.; HO, E. Viral hepatitis B and hepatocellular carcinoma. **Acta Gastroenterologica Belgica**, v. 74, n. 1, p. 4-8, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, Ed. MS – OS 2017/0542, 1 ed. 2017

NAKAMOTO, Yasunari. Promising new strategies for hepatocellular carcinoma. **Hepatology Research**, v. 47, n. 4, p. 251-265, 2017.

NAULT, Jean-Charles; ZUCMAN-ROSSI, Jessica. Genetics of hepatocellular carcinoma: the next generation. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 1, p. 224-226, 2014.

NGUYEN, Don X.; MASSAGUÉ, Joan. Genetic determinants of cancer metastasis. **Nature Reviews Genetics**, v. 8, n. 5, p. 341-352, 2007.

NOWELL, Peter C. The clonal evolution of tumor cell populations. **Science**, v. 194, n. 4260, p. 23-28, 1976.

- PÉREZ, Carlos A.; EVANGELISTA, Monaliza. Evaluation and Management of Tolosa–Hunt Syndrome in Children: A Clinical Update. **Pediatric Neurology**, v. 62, p. 18-26, 2016.
- PETRICK, Jessica L. et al. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 15, p. 1787-1794, 2016.
- PODGORAC, Ana et al. Tolosa-Hunt syndrome: Is it really necessary to show granuloma? The report on eight cases. **Vojnosanitetski pregled**, v. 74, n. 3, p. 287-293, 2017.
- QUAIL, Daniela F.; JOYCE, Johanna A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. **Nature medicine**, v. 19, n. 11, p. 1423-1437, 2013
- RAO, Shuyun et al. Transforming growth factor- $\beta$  in liver cancer stem cells and regeneration. **Hepatology Communications**, 2017.
- RAVINDRAN, Krishnan et al. Angiographic Findings in the Tolosa–Hunt Syndrome and Resolution after Corticosteroid Treatment. **Neuro-Ophthalmology**, p. 1-5, 2017.
- ROBBINS E COTRAN: **Patologia - Bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- SHAZLY, Tarek A. et al. Lymphoma of the orbit masquerading as Tolosa-Hunt syndrome. **BMC Ophthalmology**, v. 15, n. 1, p. 51, 2015.
- SMITH, J. Lawton; TAXDAL, David SR. Painful Ophthalmoplegia: The Tolosa-Hunt syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v. 61, n. 6, p. 1466-1472, 1966.
- SOSA, María Soledad; BRAGADO, Paloma; AGUIRRE-GHISO, Julio A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 9, p. 611-622, 2014.
- STANKEVICINS, L. et al. The microRNA-205-5p is correlated to metastatic potential of 21T series: A breast cancer progression model. **PLoS one**, v. 12, n. 3, p. e0173756, 2017.
- STRASBERG, Steven M. Terminology of Liver Anatomy and Resections: The Brisbane 2000 Terminology. In: **Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery**. Springer Berlin Heidelberg, 2016. p. 349-352.
- TAYLOR, Elise J. et al. Tolosa-Hunt syndrome masquerading as a carotid artery dissection. **Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 8, p. 707, 2014.
- THURTELL, Matthew J.; TOMSAK, Robert L.; DAROFF, Robert B. **Neuro-Ophthalmology**. Oxford University Press, 2011.
- TOLOSA, Eduardo. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoidal aneurysm. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 17, n. 4, p. 300, 1954.
- VILLANUEVA, Augusto; HERNANDEZ-GEA, Virginia; LLOVET, Josep M. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a critical view of the evidence. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 1, p. 34-42, 2013.

WHITE, Donna L. et al. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. In: **Hepatocellular Carcinoma**. Springer, Cham, 2016. p. 3-24.

YANOFF, Myron; DUKER, Jay S. **Oftalmologia**. 1ª Ed. São Paulo: Elsevier, 2011.

ZOLLER, Heinz; TILG, Herbert. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. **Metabolism**, v. 65, n. 8, p. 1151-1160, 2016.