

NEUROPATIA CRANIANA DIABÉTICA: RELATO DE CASO**DIABETIC CRANIAL NEUROPATHY: CLINICAL REPORT**

**Laise Gisele de Souza¹, Camila Machado Gonçalves², João Vítor Nunes Sobreira Cruz³,
Antônio de Souza Andrade Filho⁴**

ABSTRACT

Diabetic neuropathy (DN) is a heterogeneous group of clinical or subclinical manifestations which affect the peripheral nervous system (PNS) as a complication of diabetes mellitus (DM). It may be present in different clinical forms, physiopathological mechanisms, onset, and outcome. We describe the case of a 58 years-old female patient who presented signs of malfunction in cranial nerve pairs III, V, VII, VIII, and XII, mainly with oculomotor manifestations and peripheral facial paralysis, characterizing a cranial neuropathy secondary to diabetes. During the course of the disease, associated with multiple paralysis of cranial nerve pairs, she developed unilateral cervical radiculoplexopathy of sudden onset, evolving with limb plegia and flaccidity. Treatment requires glycemic control in an attempt to reduce intensity of neurologic lesion and improve the prognosis. We emphasize the importance of clinical suspicion of this condition when finding symptoms and signs predominantly asymmetrical, as well as the correct interpretation of neuroimaging studies for an accurate diagnosis.

Keywords: Diabetic neuropathies; Cranial nerves; Brachial plexus neuritis; Facial paralysis.

RESUMO

Neuropatia diabética (ND) constitui um grupo heterogêneo de manifestações clínicas ou subclínicas, que acometem o sistema nervoso periférico (SNP) como complicação do diabetes mellitus (DM). Pode apresentar-se de diferentes formas clínicas, mecanismos fisiopatológicos, instalação e evolução. Descreveremos um caso de um paciente de 58 anos que apresentou sinais de alteração no III, V, VII, VIII e XII pares cranianos, principalmente com manifestações oculomotoras e paralisia facial periférica, caracterizando uma neuropatia craniana secundária a diabetes. Durante o curso da doença, associado à paralisia múltipla de pares cranianos, desenvolveu radiculoplexopatia cervical unilateral de início súbito evoluindo com plegia e flacidez do membro. O tratamento requer controle glicêmico na tentativa de reduzir a intensidade da lesão neurológica e melhorar o prognóstico. Destacamos a importância da suspeita clínica dessa patologia no achado de sintomas e sinais de predomínio assimétrico, assim como a interpretação correta dos exames de neuroimagem para um diagnóstico preciso.

Palavras-chave: Neuropatias diabéticas; Nervos cranianos; Neurite do plexo braquial; Paralisia facial.

INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética (ND) é um conjunto complexo e heterogêneo de alterações do sistema nervoso periférico e autonômico com repercussões clínicas variáveis (1). Tais alterações incluem fenômenos vasculares, inflamatórios e bioquímicos (2). Dado que o

¹ Graduanda de medicina na Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador, BA. Estagiária da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

² Graduanda de medicina na Escola Bahiana de medicina, Salvador, BA. Estagiária da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

³ Graduando de medicina na Faculdade de Tecnologia e Ciências, Salvador, BA. Estagiário da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro, Salvador, BA.

⁴ Coordenador de Neurologia na Universidade Federal da Bahia – UFBA, Salvador, BA. Prof. Titular de Neurologia da UFBA e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP. Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia - Instituto do Cérebro, Salvador/BA. E-mail: andradeneuro2@gmail.com

diabetes afeta aproximadamente 246 milhões de pessoas em todo o mundo, estima-se que 20 a 30 milhões de pessoas são afetados pela neuropatia diabética sintomática (3).

Com relação à classificação, são descritas as formas autonômica, simétrica ou assimétrica com variedades focais ou multifocais. Menos frequentemente, a lesão neuropática é mais localizada, apresentando-se nas formas de mononeuropatia focal que envolvem nervos tibiais, medianos e pares cranianos; neuropatia multifocal radicular ou radiculoplexoneuropatia que afetam raiz, plexo e nervos individuais podendo haver envolvimento cervicobraquial, torácico ou lombossacro; e neuropatia multifocal multiplexos com localização variada. (1,4,5)

Neuropatia craniana é entendida como uma neuropatia diabética assimétrica focal com envolvimento unilateral abrupto de nervos cranianos. O oculomotor é o mais frequentemente afetado, seguida pelo quarto, sexto e sétimo pares cranianos. No entanto, há preservação da pupila na maioria dos casos devido ao poupamento de axônios na periferia do nervo (6). A oftalmoplegia ocorre em pacientes diabéticos tanto no tipo 1 como no tipo 2 com predomínio do tipo 2. O início é rápido, dentro de um dia ou dois e a dor é geralmente retroorbicular, mas sempre homolateral ao comprometimento. O quadro doloroso pode ser muitas vezes atribuído ao envolvimento das primeiras e segundas divisões do trigêmeo dentro do seio cavernoso (6).

A neuropatia multifocal radicular apresenta-se de forma sensitivo-motora assimétrica, de início focal e agudo, envolvendo segmentos proximais e distais com dor e fraqueza. Com a evolução do quadro, pode haver comprometimento de segmentos contralaterais. Sua fisiopatologia parece estar estreitamente relacionada a mecanismos imunopáticos. Apesar da gravidade do acometimento das fibras nervosas, o prognóstico geralmente é favorável (1).

O diagnóstico das formas mais frequentes de neuropatia diabética baseia-se na caracterização do quadro clínico com os sintomas e sinais clínicos mais típicos e na realização de testes neurológicos. É importante destacar que a ausência de sintomas e sinais de parestesia anteriormente mencionada não exclui a neuropatia, pois alguns pacientes evoluem direto para a perda total. Ainda que a predominância de sintomas e sinais se localize nos membros inferiores, os membros superiores podem também ser afetados. O diagnóstico diferencial deve ser considerado e envolve as diversas causas de paralisias múltiplas de pares cranianos envolvendo etiologias inflamatória, infecciosa, neoplásica, iatrogênicas, traumáticas e vasculares. Além disso, é importante afastar causas compressivas no caso de radiculoneuroplexopatias (7).

O tratamento da maioria destas alterações requer controle glicêmico. Atualmente, não há dúvidas de que o bom controle metabólico reduz a frequência e intensidade da lesão neurológica. As imunoterapias têm sido experimentadas em algumas destas condições, mas são bastante controversas. No entanto, não está bem elucidado na literatura se o tratamento com imunomoduladores como corticosteróides, imunoglobulina humana por via venosa ou plasmaférese pode ser efetivo (1,6).

O presente relato tem como objetivo descrever um caso de paciente com diagnóstico de neuropatia craniana secundária a diabetes acompanhado na Fundação de Neurologia e Neurocirurgia Instituto do Cérebro na cidade de Salvador/BA.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 58 anos, branco, casado, aposentado, natural e procedente de São Sebastião do Passé, interior da Bahia. Apresentava história familiar de diabetes e hipertensão. Relatou que oito meses após quadro prévio de infecção viral, apresentou diplopia, zumbido e tontura, evoluindo com piora do quadro e surgimento de paralisia facial periférica direita. Nos meses subsequentes, houve regressão dos sintomas e o paciente foi submetido a uma cirurgia para correção de hérnia inguinal. Três meses após a cirurgia, iniciou novo quadro de paralisia facial periférica direita com ptose palpebral e paresia em membro superior direito com predominância proximal, mantendo movimentos de flexão dos dedos e oponência do polegar.

Evoluiu nas semanas seguintes com piora da paresia em membro superior direito e perda de movimentos em dedos associada à cervicobraquialgia e dor em ombro direito. Ao exame neurológico, verificou-se comprometimento dos seguintes pares cranianos com as respectivas alterações: III par, evidenciando ptose e desvio do bulbo para fora e para baixo com pupilas isocóricas e fotorreagentes; VII par, apresentando paralisia facial periférica à direita; VIII par, com hipoacusia à direita e XII par demonstrando atrofia da língua e fasciculações. Referiu que a hipoacusia já havia sido diagnosticada há muitos anos. Apresentava redução do trofismo e da força muscular em membro superior direito (grau II/V) com manutenção da preensão palmar e oponência do polegar (grau V/V). Os reflexos, a sensibilidade, a coordenação e a cognição estavam preservados.

Após ter sido submetido à ressonância magnética de crânio, constatou-se áreas focais de hipersinal em T2 e Flair na substância branca de hemisférios cerebrais, inespecíficas, sugestiva de desmielinização/ gliose/microangiopatia e área de hiposinal circundando o

tronco encefálico sugestiva de processo inflamatório (figura 1). A tomografia computadorizada de crânio não detectou alterações. A ressonância magnética da coluna cervical evidenciou espondilose com retificação da curvatura fisiológica, discopatia degenerativa difusa e leve redução da amplitude do canal vertebral em C5-C6 e C6-C7. A eletroneuromiografia de membros superiores evidenciou desnervação severa crônica em miótomos C5 bilateralmente, C4, C6 e C7 à direita sugestivo de radiculopatia, além de comprometimento mielínico de nervo mediano em punho direito. Foram realizados exames sorológicos séricos para HIV 1 e 2, FTA-ABS, hepatite B e C, HTLV I e II, VDRL e zika não sendo encontrados achados positivos (Tabela 2). O exame do líquido revelou glicose aumentada e sorologias negativas para toxoplasmose, cisticercose, herpes simplex e sífilis (Tabela 3). A dosagem de glicose foi feita em períodos diferentes apresentando resultados variáveis (Tabela 1).

Foi introduzido tratamento com metformina (500 mg) , pregabalina 75 mg 08/08 horas e prednisona. Após três semanas, o paciente apresentou equimoses em MMSS com escoriações leves. Foi feita uma reavaliação neurológica e constatou-se alterações dos seguintes pares cranianos com os seguintes comprometimentos: III par, mostrando ptose discreta; V par, hipoestesia em hemiface direita; VII par, paralisia facial periférica direita; VIII par (parte coclear), hipoacusia à direita; XII par, com discreta atrofia de língua e fasciculações. Observou-se regressão completa do desvio ocular e melhora da ptose palpebral. No entanto, apresentava flacidez, plegia, arreflexia e sensibilidade superficial e profunda comprometida em todo membro superior direito. A coordenação, equilíbrio e a marcha estavam preservados. No entanto, queixava-se de paresia em membros inferiores.

Durante o seguimento, o paciente evoluiu com redução da hipoestesia em hemiface direita e membro superior direito. No entanto, a sensibilidade encontrava-se comprometida em região occipital e cervical posterior. A avaliação dos pares cranianos revelou sinais mais discretos comparados ao exame anterior com diminuição da ptose, do desvio de comissura da paralisia facial e das fasciculações em língua. O membro superior direito apresentou melhora do trofismo e presença de movimentos distais de flexores e extensores dos dedos. Houve também melhora da fraqueza em membros inferiores.

Figura 1 - Ressonância magnética de crânio na sequência flair evidenciando um hiposinal sugestivo de encefalite circunscrita de tronco



Tabela 1 - Glicemia

Data referência	Exame	Resultado	Valor de
24/01/2017	Jejum	354 mg/dl	70-99 mg/dl
24/03/2017	Jejum	135 mg/dl	70-99 mg/dl
24/03/2017	TOTG	180 mg/dl	< 126 mg/dl
24/03/2017	HbA1c	6,8 mg/dl	< 5,7 mg/dl

Tabela 2 - Exames laboratorias

Exame	Resultado	Valor de referência
Hemoglobina	13,6 g/dl	13,5 – 18 g/dl
Hematócrito	38,6 %	42-52 %
Leucócito	9.260 cels/mm ³	4000 – 10500 cels/mm ³
Plaquetas	398.000 /mm ³	150.000 – 450.000 /mm ³
VHS	20 mm	Até 8 mm
Creatinina ¹	1,10 mg/dl	0,6-1,2 mg/dl
Creatinina ²	0,80 mg/dl	0,6-1,2 mg/dl
Uréia ¹	49 mg/dl	15-40 mg/dl
Uréia ²	38 mg/dl	15-40 mg/dl
Magnésio	2,18 mg/dl	1,56-2,56 mg/dl
Potássio	4,1 mmol/L	3,5-5,5 mmol/L
Sódio ¹	128 mmol/L	135-145 mmol/L
Sódio ²	139 mmol/L	135-145 mmol/L
TGO	38U/L	12-42 U/L
TGP	37 U/L	8-42 U/L
Ácido Úrico	5,3 mg/dl	2,5-7,0 mg/dl
CPK	45 U/L	26-90 U/L
Proteína C	não reagente	

Tabela 3 - Achados positivos do Líquor

	Resultado	Valor de referência
Glicose: mg/dl	162 mg/dl	50-80
Albumina	68,6 %	45-64%
Gama-globulina	5,4 %	7-14%

DISCUSSÃO

A neuropatia diabética focal e multifocal é caracterizada por envolvimento sucessivo ou simultâneo, simétrico ou assimétrico, ao longo de semanas ou meses, de nervos periféricos, plexos ou raízes nervosas dos membros, com regressão espontânea dos sintomas em alguns meses. A neuropatia diabética craniana, por sua vez, geralmente compromete os pares cranianos de forma assimétrica, com envolvimento do III , IV, VI e/ou VII nervos cranianos (2,8). O V par também é descrito, porém com menor frequência (9). A manifestação clínica mais prevalente é a paralisia do oculomotor, seguida do troclear e abducente. A oftalmoplegia secundária ao comprometimento do III par craniano associa-se

com ptose palpebral e diplopia, geralmente precedida por dor retroorbicular importante, porém há preservação do reflexo fotomotor e tamanho pupilar (8). De forma semelhante, o paciente relatado no caso clínico apresentou comprometimento do III (com preservação pupilar), V, VII pares cranianos e se enquadrou nas características relatadas por diversos autores. Vale ressaltar que o paciente já apresentava há muitos anos comprometimento do VIII par com hipoacusia à direita.

Outras causas de paralisias múltiplas de pares cranianos envolve etiologias inflamatória, infecciosa, neoplásica, iatrogênicas, traumáticas e vasculares. Durante a investigação clínica do paciente, essas causas foram consideradas para diagnóstico diferencial e foram descartadas com os resultados de exames complementares. A conservação do reflexo e tamanho pupilar no caso descrito sugere fortemente etiologia diabética, tendo em vista que causas compressivas geralmente cursam com disfunção pupilar associada. Ainda assim faz-se necessário a solicitação de exame de imagem para afastar causas compressivas (3). A ressonância magnética de crânio do paciente não apresentou sinais de compressão do III par. O prognóstico dessa condição é favorável, com resolução espontânea dos sintomas em aproximadamente 5 meses. Corroborando com a literatura, o paciente do caso evoluiu com diminuição da ptose e melhora progressiva do quadro.

O diabetes mellitus também é amplamente aceito como associado à radiculoplexopatia cervical e lombar, sendo mais rara a existência de radiculoplexoneuropatia cervical diabética (DCRPN). Esta última é uma condição que começa subaguda e focalmente com dor, fraqueza e perda de peso, mas com o tempo se espalha para ser multifocal e bilateral, levando a deficiência moderada (5). O estudo realizado por Massie et al. (2012), recrutou oitenta e cinco pacientes com DCRPN e demonstrou que o início foi predominantemente agudo e unilateral (n = 69) com posterior disseminação para o lado contralateral em muitos. O déficit máximo foi atingido em uma semana em mais da metade dos pacientes com DCRPN. No momento da avaliação, a fraqueza se tornara o maior problema e estava presente em 84 pacientes, enquanto 69 apresentavam dor e 56 tinham déficits sensoriais. Com base na história e exame clínico, cada um dos três troncos do plexo braquial estava envolvido em uma extensão semelhante e todos os três estavam envolvidos em 25 pacientes. Trinta e sete pacientes foram notados por ter atrofia e quatro tinham fasciculações. A perda de peso acima de 4,54 kg foi frequente e encontrada em 30 de 85 pacientes (5). Os achados clínicos do estudo supracitado corroboram com os achados do paciente, uma vez que os sintomas iniciaram de forma súbita, unilateral no MSD com paresia

e atrofia significativa evoluindo para plegia do membro. Além disso, o paciente queixou-se de fraqueza em membros inferiores e houve perda ponderal de 14 Kg no curso na doença.

As alterações patológicas do DM possuem relação direta com a hiperglicemia, na medida em que o alto valor glicêmico e o tempo de exposição a esses valores são preditores da extensão das complicações no paciente com diabetes (4,10). Os mecanismos fisiopatológicos incluem disfunções metabólicas, vasculares, inflamatórias e neurodegenerativas com comprometimento axonal direto e em *vasa nervorum*, provocando a rica sintomatologia da neuropatia diabética (11). A degeneração axonal e posterior desmielinização segmentar são as principais características patológicas no nervo causada pela hiperglicemia (2,11). A eletroneuromiografia de membros superiores do paciente do caso revelou desmielinização de raízes nervosas.

Supõe-se que acontecem alterações bioquímicas que levam ao acúmulo de sorbitol e frutose no nervo periférico. Ocorre que a hiperglicemia persistente ativa a enzima aldose redutase, convertendo assim, a glicose em poliols, sorbitol e, finalmente, em frutose (2). O sorbitol, um composto de relativa impermeabilidade, acumula-se no nervo, cria uma condição hipertônica com subsequente retenção de água, aumenta a distância entre os capilares e resulta na hipoxia endoneural e estresse oxidativo (2). Somado a isso, a hiperglicemia crônica pode levar a alterações no metabolismo dos ácidos graxos, como deficiência de ácido gama-linolênico, levando a anormalidades no fluxo sanguíneo endoneural através de deficiências secundárias no ácido araquidônico e nas prostaglandinas (2). Resultados de biopsia mostrados por Massie et al. (2012) comprovam tais achados com a presença de lesões isquêmicas apresentou perda multifocal de fibras, espessamento perineurial focal, degeneração perineurial e neovascularização microvascular (5).

Uma patogênese mediada por imunidade tem sido recentemente defendida em alguns casos de neuropatia diabética. Em um estudo de neuropatia assimétrica proximal que mostrou perda de fibra nervosa assimétrica teve como característica inflamação epineural linfocítica semelhante à vasculite. Na grande série Mayo de pacientes com radiculoplexoneuropatia, foram encontradas células mononucleares perivasculares em todos os 33 pacientes biopsiados, a maioria dos quais também apresentaram alterações de isquemia (2). Nesse contexto, a possível melhora com imunoterapia também sugeriria um papel de imunidade alterada e implica que o tratamento pode ser benéfico. Embora sejam necessários novos ensaios randomizados controlados, as alterações patológicas da microvasculite podem favorecer o uso

de doses elevadas de corticosteróides no início da dor e fraqueza, em relação a outros tratamentos imunológicos (como a imunoglobulina endovenosa) (5).

No estudo de Massie et al. (2012), dos 85 pacientes analisados, a maioria relatou um desencadeamento potencial imune (10 pós-viral , 3 pós-vacinação, 26 pós-cirúrgicos e 9 após minotrauma ou exercício pesado) para o episódio DCRPN. Dessa forma, as cirurgias precedentes anteriores ao desenvolvimento de DCRPN sugerem que um procedimento cirúrgico pode constituir um importante fator de risco configurando como gatilho para o desenvolvimento de neuropatia inflamatória do plexo. Esta posição é apoiada pela observação de Staff et al. 2010 que demonstrou que um terço dos pacientes com neuropatia inflamatória pós-cirúrgica descrita anteriormente também eram diabéticos (12). Em consonância, o paciente do caso apresentou quadro prévio de infecção viral, além de antecedentes médicos de cirurgia realizada para correção de hérnia inguinal, o que pode ter funcionado como gatilho para radiculoneuroplexopatia cervical.

O paciente analisado neste relato cursou com mononeuropatia multifocal e paralisia múltipla de pares cranianos. Existem poucos relatos na literatura sobre esse tipo de padrão misto. Massie et al. (2012) relataram um caso semelhante de paciente com história passada de três episódios de paralisia facial que experimentou diplopia de uma terceira paralisia nervosa antes da disseminação de sintomas cervicais e lombossacrais dentro de algumas semanas. Destacamos a importância da suspeição desta patologia no achado de sintomas e sinais característicos, assim como a interpretação correta dos exames de neuroimagem, uma vez que o diagnóstico precoce e controle glicêmico eficaz têm grande valor prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Nascimento OJM do, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Diabetic neuropathy. Rev Dor [Internet]. 2016;17(Supl 1):46–51. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20160047>
2. Pasnoor M, Dimachkie MM, Kluding P, Barohn RJ. Diabetic neuropathy part 1. Overview and symmetric phenotypes. Neurol Clin. 2013;31(2):425–45.
3. Said G. Focal and multifocal diabetic neuropathies. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(4 B):1272–8.
4. Almeida T, Cruz SC. Neuropatia diabética. Rev Port Clínica Geral. 2007;(23):605–13.

5. Massie R, Mauermann ML, Staff NP, Amrami KK, Mandrekar JN, Dyck PJ, et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: A distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain*. 2012;135(10):3074–88.
6. Kuo SP, Bradley LA, Trussell LO. NIH Public Access. *Hear Res*. 2010;29(30):9625–34.
7. Ara M, Hospitalar C, Ara M. PARALISIAS DE MÚLTIPLOS PARES CRANIANOS. 2015;(December 2014).
8. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:289–305.
9. Kazamel M, Dyck PJ. Sensory manifestation of diabetic neuropathies: Anatomical and clinical correlations. *Prosthet Orthot Int*. 2015;39(1):7–16.
10. Brownlee M. Lilly lecture 1993: Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994;43(6):836–41.
11. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *J Diabetes Res [Internet]*. 2016;2016:1–16. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/3425617/>
12. Staff NP, Engelstad J, Klein CJ, Amrami KK, Spinner RJ, Dyck PJ et al. Post-surgical inflammatory neuropathy. *Brain*. 2010;133:2866–80.