

**SÍNDROME DE
ENCEFALOPATIA
POSTERIOR REVERSÍVEL
ASSOCIADA AO
BORTEZOMIBE EM
PACIENTE COM MIELOMA
MÚLTIPLO E AMILOIDOSE
AL: RELATO DE CASO E
REVISÃO DA LITERATURA**

**BORTEZOMIB-ASSOCIATED POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY
SYNDROME IN A PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA AND AL
AMYLOIDOSIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

Ciências da Saúde • 27/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/790390159](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/790390159)

Carolina Boff Comiran

Lia Grub Becker

Tanize Louize Milbradt

Marcelo Bender Angst

Luiza Ranzi da Costa

RESUMO

A síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) é uma condição clínico-radiológica caracterizada predominantemente por edema vasogênico cerebral, geralmente relacionado à alteração da autorregulação cerebrovascular e à disfunção endotelial. Hipertensão arterial, doença renal, doenças hematológicas e exposição a agentes citotóxicos constituem fatores de risco reconhecidos. Entre os quimioterápicos associados à PRES, encontra-se o bortezomibe, fármaco amplamente utilizado no tratamento do mieloma múltiplo. Relatamos o caso de uma paciente de 67 anos, portadora de hipertensão arterial sistêmica, mieloma múltiplo e amiloidose AL com acometimento renal e cardíaco, em tratamento com bortezomibe e ciclofosfamida, que apresentou crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas durante episódio de pico hipertensivo. A investigação por tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio evidenciou alterações compatíveis com PRES, com áreas de hipersinal em T2/FLAIR na substância branca parietal. A eletroneuromiografia não demonstrou atividade epileptiforme ou periódica. O diagnóstico foi estabelecido com base na apresentação clínica e nos achados radiológicos. A coexistência de hipertensão, doença renal e exposição ao bortezomibe provavelmente contribuiu para a ocorrência da síndrome. O caso destaca a importância do reconhecimento da PRES como diagnóstico diferencial de crises convulsivas em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico e reforça a necessidade de atenção aos potenciais efeitos neurológicos do bortezomibe.

Palavras-chave: síndrome de encefalopatia posterior reversível; PRES; bortezomibe; mieloma múltiplo; amiloidose AL; convulsões; hipertensão.

ABSTRACT

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical-radiological condition characterized predominantly by cerebral vasogenic edema, generally associated with impaired cerebrovascular autoregulation and endothelial dysfunction. Arterial hypertension, kidney disease, hematological disorders, and exposure to cytotoxic agents are recognized risk factors. Among chemotherapeutic agents associated with PRES is bortezomib, a drug widely used in the treatment of multiple myeloma. We report the case of a 67-year-old woman with systemic arterial hypertension, multiple myeloma, and AL amyloidosis with renal and cardiac involvement, receiving bortezomib and cyclophosphamide, who developed generalized tonic-clonic seizures during an episode of hypertensive crisis. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain showed findings compatible with PRES, with T2/FLAIR hyperintensities in the parietal white matter. Electroneuromyography showed no epileptiform or periodic activity. The diagnosis was established based on the clinical presentation and radiological findings. The coexistence of hypertension, kidney disease, and bortezomib exposure probably contributed to the development of the syndrome. This case highlights the importance of recognizing PRES as a differential diagnosis of seizures in patients receiving antineoplastic treatment and reinforces the need for awareness of the potential neurological effects of bortezomib.

Keywords: posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES; bortezomib; multiple myeloma; AL amyloidosis; seizures; hypertension.

INTRODUÇÃO

A síndrome de encefalopatia posterior reversível, conhecida pela sigla PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome), é uma síndrome neurológica caracterizada por manifestações clínicas agudas e alterações radiológicas decorrentes, principalmente, de edema vasogênico cerebral. Foi inicialmente descrita por Hinchey et al. em 1996 e pode ocorrer em diferentes contextos clínicos, incluindo hipertensão arterial grave, insuficiência renal, doenças autoimunes, pré-eclâmpsia/eclâmpsia e exposição a medicamentos imunossupressores e antineoplásicos (Hinchey et al., 1996; Fugate; Rabinstein, 2015).

A fisiopatologia da PRES não está completamente esclarecida. Atualmente, os principais modelos propostos envolvem falha da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral e disfunção endotelial. Elevações abruptas da pressão arterial podem ultrapassar os mecanismos de autorregulação cerebrovascular, enquanto diferentes condições sistêmicas e medicamentos podem provocar lesão endotelial, favorecendo a quebra da barreira hematoencefálica e o desenvolvimento de edema vasogênico (Fugate; Rabinstein, 2015; Bartynski, 2008).

As manifestações clínicas mais frequentes incluem cefaleia, encefalopatia, alterações visuais e crises epiléticas, podendo ocorrer isoladamente ou em associação. A ressonância magnética é o exame de escolha para caracterização das lesões, demonstrando tipicamente áreas de hipersinal em T2 e FLAIR, frequentemente nas regiões parieto-occipitais, embora outras regiões encefálicas também possam ser acometidas (Fugate; Rabinstein, 2015; Bartynski, 2008).

No contexto oncológico, a PRES tem sido descrita em associação com diferentes agentes quimioterápicos e imunomoduladores. O bortezomibe, inibidor do proteassoma, quimioterápico utilizado principalmente no tratamento do mieloma múltiplo, apresenta relatos de associação com a síndrome. Embora a relação causal permaneça difícil de estabelecer devido à presença frequente de outros fatores predisponentes, a identificação dessa possível complicação é relevante, uma vez que o diagnóstico e o tratamento precoces estão associados à reversibilidade das alterações neurológicas (Fugate; Rabinstein, 2015; Minami et al., 2009).

Neste trabalho, relatamos o caso de uma paciente com mieloma múltiplo e amiloidose AL que desenvolveu PRES após tratamento com bortezomibe e ciclofosfamida, em contexto de pico hipertensivo, discutindo os possíveis mecanismos envolvidos e os principais aspectos diagnósticos e terapêuticos da síndrome.

CASO CLÍNICO

Paciente feminina, 67 anos, com antecedentes de hipertensão arterial sistêmica mal controlada, fenômeno de Raynaud (FAN anticentrômero 1:320) e ex-tabagismo. Diagnosticado, há um ano, mieloma múltiplo IGG/Lambda ISS III e DS IIIB, com presença de proteinúria nefrótica e mielograma com 85% de infiltrado de plasmócitos. Ademais, diagnóstico conjunto de amiloidose AL, com pesquisa de vermelho Congo positiva em gordura abdominal, associada de acometimento renal e cardíaco. Encontrava-se em acompanhamento onco-hematológico, em tratamento atual no quarto ciclo com resposta parcial ao esquema VCD (Bortezomibe, Ciclofosfamida e Dexametasona), e fazia uso irregular de medicamentos anti-hipertensivos. O último ciclo quimioterápico

havia sido realizado aproximadamente duas semanas antes da internação.

A paciente procurou atendimento em serviço de emergência após apresentar um primeiro episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, assistido por familiares, seguido de novo episódio de características semelhantes, já em sala vermelha. Os eventos ocorreram na vigência de pico hipertensivo. Diante da apresentação clínica, foi iniciada investigação para etiologia do primeiro episódio de convulsão.

Na chegada à emergência, foram descartadas hipóteses de distúrbios hidroeletrolíticos (hipoglicemia, hiper/hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipofosfatemia) e causas tóxico-farmacológicas. Em tomografia computadorizada de crânio sem contraste, ausência de alterações tomográficas agudas. Em particular, não havia sinais de hemorragia intracraniana, coleções extra-axiais, isquemia aguda/subaguda, processo expansivo, desvio das estruturas da linha média ou apagamento das cisternas da base, achados que não justificavam o episódio de rebaixamento do sensório/crise convulsiva relatado. Realizado eletroencefalograma, com ausência de atividade epileptiforme ou periódica.

Durante a investigação complementar, exame de eletroneuromiografia não evidenciou atividade epileptiforme ou periódica. Complementado avaliação com ressonância magnética, evidenciando áreas de hipsinal em T2/FLAIR na substância branca das regiões parietais, achados compatíveis com edema vasogênico no contexto de síndrome de encefalopatia posterior reversível. Não foram descritos achados que sugerissem lesão estrutural permanente como causa primária das crises.

Considerando a apresentação clínica, a ocorrência das crises durante pico hipertensivo, os fatores predisponentes e os achados característicos da ressonância magnética, estabeleceu-se o diagnóstico de PRES.

A paciente apresentava múltiplos fatores potencialmente relacionados à síndrome, incluindo hipertensão arterial, acometimento renal e exposição recente a tratamento antineoplásico. Destacou-se, na revisão da literatura, a existência de relatos de PRES associados ao uso de bortezomibe, levantando-se a possibilidade de contribuição do medicamento para o desenvolvimento do quadro.

DISCUSSÃO

A PRES constitui uma síndrome potencialmente reversível, porém com manifestações clínicas que podem ser graves. Crises epilépticas são uma das apresentações mais características e podem ocorrer em proporção significativa dos pacientes. A presença de crises convulsivas de início recente em indivíduos com câncer ou doenças hematológicas deve, portanto, suscitar investigação de causas metabólicas, infecciosas, vasculares, medicamentosas e, particularmente quando associadas à hipertensão, de PRES (Fugate; Rabinstein, 2015; Granata et al., 2015).

A fisiopatologia da síndrome envolve dois mecanismos principais e possivelmente complementares. O primeiro está relacionado à elevação aguda da pressão arterial e à perda da capacidade de autorregulação cerebrovascular. O segundo envolve disfunção endotelial, que pode ser desencadeada por doenças sistêmicas ou agentes farmacológicos. Em ambos os mecanismos, a alteração da

barreira hematoencefálica favorece o extravasamento de líquido para o espaço extracelular, produzindo edema predominantemente vasogênico (Fugate; Rabinstein, 2015; Bartynski, 2008).

A distribuição característica das alterações na ressonância magnética auxilia o diagnóstico. As lesões geralmente apresentam hipersinal em T2 e FLAIR e predomínio nas regiões parieto-occipitais, embora padrões frontais, temporais, cerebelares e do tronco encefálico também possam ocorrer. A ausência de restrição à difusão, quando presente, favorece edema vasogênico em detrimento de edema citotóxico. No presente caso, a identificação de áreas de hipersinal em T2/FLAIR na substância branca parietal foi compatível com a apresentação radiológica típica da síndrome (Bartynski, 2008).

A hipertensão arterial representa um dos principais fatores associados à PRES. Entretanto, a intensidade absoluta da pressão arterial não é necessariamente determinante, uma vez que alterações rápidas da pressão podem precipitar a síndrome mesmo em indivíduos previamente hipertensos. No caso apresentado, as crises ocorreram durante pico hipertensivo, estabelecendo importante relação temporal entre a alteração hemodinâmica e a manifestação neurológica (Fugate; Rabinstein, 2015; Granata et al., 2015).

A doença renal também é reconhecida como fator predisponente. O acometimento renal decorrente da amiloidose AL pode ter contribuído para maior vulnerabilidade à disfunção endotelial e à alteração da autorregulação cerebrovascular. Além disso, a própria amiloidose sistêmica pode estar associada a alterações vasculares e endoteliais, embora a contribuição específica dessas alterações para

a PRES não possa ser determinada neste caso (Fugate; Rabinstein, 2015; Granata et al., 2015).

Outro aspecto interessante é a exposição ao bortezomibe. Esse medicamento é um inibidor reversível do proteassoma 26S e desempenha papel central no tratamento do mieloma múltiplo. Apesar de seu perfil de segurança neurológica ser geralmente favorável, casos de PRES associados ao bortezomibe foram descritos na literatura (Minami et al., 2009).

A associação entre bortezomibe e PRES pode estar relacionada à disfunção endotelial e à interferência nos mecanismos de autorregulação vascular. Entretanto, a causalidade é difícil de estabelecer de forma definitiva, uma vez que pacientes com mieloma múltiplo frequentemente apresentam múltiplos fatores de risco concomitantes, incluindo hipertensão, doença renal, alterações metabólicas, infecções e uso de outros agentes potencialmente relacionados à síndrome (Minami et al., 2009).

No presente caso, a relação temporal é clinicamente relevante: a paciente encontrava-se em tratamento com bortezomibe e ciclofosfamida, tendo recebido o último ciclo aproximadamente duas semanas antes do evento neurológico. A ocorrência de crises convulsivas durante pico hipertensivo e a presença de doença renal constituem fatores adicionais que podem ter atuado de forma sinérgica.

A eletroneuromiografia sem atividade epileptiforme ou periódica não exclui o diagnóstico de PRES, uma vez que a síndrome é definida pela associação entre quadro clínico e achados de neuroimagem, e não pela demonstração de atividade epileptiforme

persistente. A ausência dessa atividade pode contribuir para a avaliação de diagnósticos diferenciais em pacientes que apresentaram crises convulsivas.

O diagnóstico precoce é fundamental, pois a PRES é potencialmente reversível. O tratamento baseia-se principalmente na correção dos fatores precipitantes, especialmente o controle cuidadoso da pressão arterial, tratamento das crises epiléticas quando presentes e correção de alterações metabólicas. Quando há suspeita de associação medicamentosa, deve-se avaliar individualmente a suspensão, modificação ou substituição do agente potencialmente implicado, considerando-se o risco-benefício do tratamento oncológico (Fugate; Rabinstein, 2015; Granata et al., 2015).

Embora a maioria dos pacientes apresente recuperação clínica e radiológica, a PRES não deve ser considerada uma condição invariavelmente benigna. Hemorragia intracraniana, edema cerebral importante, isquemia e evolução para dano neurológico permanente podem ocorrer em casos graves. Por isso, o reconhecimento da síndrome em pacientes submetidos a terapias antineoplásicas possui implicações prognósticas e terapêuticas importantes (Fugate; Rabinstein, 2015; Roth; Ferbert, 2011).

Apesar dessas limitações, o caso possui relevância clínica por reunir condições frequentemente observadas em pacientes com doenças hematológicas complexas e por destacar a necessidade de reconhecer a PRES diante de manifestações neurológicas agudas. A descrição contribui para ampliar a atenção dos profissionais para uma complicação potencialmente reversível, cujo diagnóstico depende da integração entre dados clínicos e radiológicos.

Este relato apresenta limitações inerentes à descrição de um caso individual. A coexistência de hipertensão arterial, acometimento renal, doença hematológica e uso de mais de um agente antineoplásico impede a determinação de uma relação causal exclusiva com o bortezomibe. Além disso, a ausência de atividade epileptiforme no exame eletroencefalográfico não permite estabelecer, isoladamente, a etiologia dos episódios convulsivos.

LIMITAÇÕES DO RELATO

A retirada, suspensão ou modificação de medicamentos potencialmente implicados deve ser discutida considerando o equilíbrio entre o risco neurológico e o benefício oncológico. A reversibilidade clínica e radiológica costuma ocorrer após o tratamento adequado, mas complicações graves, como hemorragia, isquemia, edema cerebral importante e sequelas neurológicas permanentes, podem ocorrer. Por esse motivo, a PRES não deve ser encarada como uma condição invariavelmente benigna.

As crises epiléticas devem ser tratadas conforme a apresentação clínica, a recorrência dos eventos e o risco de novas crises. A realização de eletroencefalograma pode auxiliar na investigação de atividade epilética persistente ou de estado de mal não convulsivo, mas um exame sem atividade epileptiforme não exclui a PRES. A necessidade de manutenção de fármacos antiepiléticos deve ser reavaliada individualmente durante a evolução.

O tratamento da PRES é direcionado principalmente à correção dos fatores desencadeantes. O controle da pressão arterial deve ser realizado de maneira cuidadosa, evitando reduções excessivamente rápidas que possam comprometer a perfusão cerebral. A escolha

dos anti-hipertensivos e a velocidade de redução dependem do contexto clínico, da gravidade do quadro e da presença de lesões associadas.

MANEJO TERAPÊUTICO E PROGNÓSTICO

Do ponto de vista clínico, a identificação de uma possível relação medicamentosa tem implicações práticas. A equipe assistente deve avaliar a gravidade do evento neurológico, a resposta ao tratamento, a necessidade de manutenção do esquema antineoplásico e a possibilidade de substituição ou suspensão temporária do agente suspeito. Essa decisão deve ser individualizada e compartilhada entre as equipes de neurologia, oncologia, hematologia e medicina interna.

A associação entre bortezomibe e PRES deve ser interpretada com cautela. A presença de fatores de confusão é frequente, uma vez que os pacientes tratados para mieloma múltiplo apresentam, muitas vezes, hipertensão, insuficiência renal, alterações imunológicas e uso concomitante de outros medicamentos. Assim, a relação temporal entre a exposição e o evento neurológico contribui para a suspeita, mas não estabelece, isoladamente, causalidade definitiva.

O bortezomibe é um inibidor do proteassoma 26S utilizado amplamente no tratamento do mieloma múltiplo. Seus efeitos adversos mais conhecidos incluem neuropatia periférica, alterações gastrointestinais, trombocitopenia e outras complicações relacionadas ao tratamento. Embora a PRES seja uma complicação incomum, relatos publicados descrevem sua ocorrência durante ou após a exposição ao medicamento.

BORTEZOMIBE E POSSÍVEL NEUROTOXICIDADE

Doenças hematológicas e tratamentos antineoplásicos também estão relacionados à síndrome. O mieloma múltiplo pode coexistir com anemia, insuficiência renal, infecções, alterações metabólicas e exposição a múltiplos fármacos. Esses elementos tornam difícil atribuir a síndrome a um único agente. No caso apresentado, a combinação entre hipertensão mal controlada, doença renal e uso recente de bortezomibe e ciclofosfamida constitui um cenário biologicamente plausível para o desenvolvimento de edema vasogênico cerebral.

A doença renal constitui outro fator relevante. A redução da função renal pode favorecer alterações volêmicas, distúrbios hidroeletrólíticos, elevação da pressão arterial e disfunção endotelial. No contexto da amiloidose AL, o comprometimento renal pode ser expressivo e contribuir indiretamente para a vulnerabilidade cerebral. Além disso, o envolvimento sistêmico da doença pode produzir alterações vasculares e inflamatórias cuja participação exata na gênese da PRES ainda não está completamente estabelecida.

A ocorrência de PRES resulta, provavelmente, da interação entre fatores hemodinâmicos, endoteliais, imunológicos e farmacológicos. A hipertensão arterial aguda ou de difícil controle é um dos fatores mais frequentemente identificados. No entanto, a síndrome também pode ocorrer em indivíduos sem níveis pressóricos extremamente elevados, especialmente quando há alteração abrupta da pressão arterial ou comprometimento prévio da autorregulação vascular.

FATORES DE RISCO E MECANISMOS ASSOCIADOS À PRES

Entre os diagnósticos diferenciais, devem ser consideradas encefalite, meningite, acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, trombose venosa cerebral, toxicidade medicamentosa, distúrbios metabólicos, crise epiléptica prolongada e infiltração neoplásica do sistema nervoso central. Em pacientes imunossuprimidos, causas infecciosas merecem atenção especial. A ausência de alterações na tomografia inicial não deve retardar a realização de ressonância magnética quando a suspeita clínica permanece elevada.

A tomografia computadorizada de crânio é frequentemente utilizada na avaliação inicial de pacientes com crise convulsiva, sobretudo para excluir hemorragia, lesões expansivas, hidrocefalia e outras alterações estruturais agudas. Entretanto, a tomografia pode apresentar sensibilidade limitada para as alterações típicas da PRES. A ressonância magnética, especialmente nas sequências T2 e FLAIR, é mais sensível para demonstrar o edema vasogênico característico. A distribuição parieto-occipital é frequente, mas não obrigatória, e a presença de lesões em regiões frontais, temporais, cerebelares ou no tronco encefálico não exclui o diagnóstico.

O diagnóstico da síndrome de encefalopatia posterior reversível é essencialmente clínico-radiológico. Não existe, até o momento, um biomarcador específico capaz de confirmar ou excluir a síndrome. Dessa forma, a avaliação deve integrar a história clínica, a evolução temporal dos sintomas, a identificação de fatores precipitantes e os achados de neuroimagem. Em pacientes com câncer, essa abordagem deve ser particularmente cuidadosa, pois manifestações como confusão mental, convulsões e alterações visuais podem estar relacionadas a diferentes complicações da doença de base ou do tratamento antineoplásico.

CONCLUSÃO

A síndrome de encefalopatia posterior reversível deve ser considerada no diagnóstico diferencial de crises convulsivas de início recente em pacientes com doenças hematológicas submetidos a tratamento quimioterápico, especialmente quando coexistem hipertensão arterial e doença renal. O presente caso demonstra a ocorrência de PRES em paciente com mieloma múltiplo e amiloidose AL em tratamento com bortezomibe e ciclofosfamida, apresentando crises tônico-clônicas durante pico hipertensivo e alterações características na ressonância magnética.

Embora a presença de múltiplos fatores predisponentes impeça estabelecer relação causal exclusiva com o bortezomibe, a associação descrita na literatura reforça a necessidade de considerar esse medicamento como possível fator precipitante. A identificação precoce da PRES e o controle dos fatores desencadeantes são fundamentais para reduzir o risco de complicações e favorecer a reversibilidade do quadro neurológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARTYNSKI, W. S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 29, n. 6, p. 1036-1042, 2008.

BARTYNSKI, W. S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol*, v. 29, n. 6, p. 1043-1049, 2008.

FUGATE, J. E.; RABINSTEIN, A. A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology,

and outstanding questions. *Lancet Neurol*, v. 14, n. 9, p. 914-925, 2015.

GRANATA, G.; GRECO, A.; IANNELLA, G. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome—Insight into pathogenesis, clinical aspects and treatment. *World J Clin Cases*, v. 3, n. 5, p. 444-455, 2015.

HINCHEY, J.; CHAVES, C.; APPIGNANI, B. et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, v. 334, n. 8, p. 494-500, 1996.

MINAMI, H.; HATAKEYAMA, S.; KONDO, Y. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with bortezomib treatment. *Intern Med*, v. 48, n. 17, p. 1555-1557, 2009.

ROTH, C.; FERBERT, A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol*, v. 11, n. 3, p. 136-144, 2011.