

Linfoma Não de Hodgkin Cerebral Primário: análise do custo-benefício do método de diagnóstico

Primary Non-Hodgkin Lymphoma in the Brain: cost-benefice analysis of diagnosis method

Brandão Nascimento MDS¹, Mendes Pereira V², Nascimento ACB³, Brandão Nascimento AC⁴, Pereira Pires JA⁵, da Silva ALM⁶, Cunha Leal P⁶, Castanhede KS⁶, Jansen de Melo EJC⁷.

Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão

Resumo

Relatamos um caso de linfoma Não de Hodgkin primário em sitio pouco comum (SNC) e de difícil diagnóstico, devido ao mascaramento de sintomas comumente correlacionados a outras doenças em pacientes de mesma faixa etária da paciente.

Unitermos

Câncer, linfoma Não de Hodgkin, linfoma no SNC.

Abstract

We report a rare case of cerebral Non-Hodgkin Lymphoma of difficult diagnosis due to the general characteristics of symptoms, commonly found in association with other ailments that often affect patients of her age.

Key Words

Cancer, Non-Hodgkin Lymphoma, Brain Lymphoma.

INTRODUÇÃO

Linfoma cerebral primário do Sistema Nervoso Central é uma rara forma de linfoma não de Hodgkin limitado ao eixo crânio – espinhal, sem doença sistêmica. Houve aumento

de tal patologia nos últimos anos entre pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e em outros pacientes imuno-comprometidos^{1,2}. Foi primeiro descrito em 1929 como um sarcoma peritelia³. Classificações subsequentes incluíram-no como sarcoma de células reticulares e microglioma.

Constitui 0,3 a 1,5 % de todas as neoplasias intracranianas e 0,7 a 0,9 % dos linfomas de todas as sedes^{4,5}. O paciente imunocompetente típico tem entre 55 e 70 anos de idade; a maioria demonstra em poucas semanas o quadro clínico que se caracteriza por mudanças cognitivas e na personalidade, quadro clínico que reflete o envolvimento do lobo frontal, corpo caloso e estruturas periventriculares. Porém, pode se manifestar como sintomas localizados como hemiparesia e afasia⁶. O pico da incidência se situa na sexta década de vida, com surgimento mais precoce em pacientes imunodeprimidos (pacientes com imunodeficiências congênitas na primeira década de vida, em transplantados na quarta década de vida e com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida- SIDA), podendo ocorrer, também, em imunocompetentes⁷. O diag-

¹ **Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento** - Professora Adjunta do Departamento de Patologia, disciplina de Oncologia da Universidade Federal do Maranhão-UFMA, Centro de Estudos Superiores de Caxias da Universidade Estadual do Maranhão-CESC/UEMA, Membro Titular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), São Luís- Maranhão, Brasil.

² **Vitor Mendes Pereira** - Médico Neurocirurgião, aluno do Curso de Doutorado da Universidade Estadual, Botucatu, São Paulo, Brasil.

³ **Anna Cyntia B. Nascimento** - Médica da Universidade de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

⁴ **Anna Christiany B. Nascimento** - Bolsista de Iniciação Científica da FAPEMA, Acadêmica de Medicina do Centro de Estudos Superiores de Caxias da Universidade Estadual do Maranhão, Caxias - Maranhão, Brasil.

⁵ **José Alberto Pereira Pires** - Bolsista de Iniciação Científica da FAPEMA, Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, São Luís- Maranhão, Brasil.

⁶ **Ana Livia Muniz da Silva, Plínio da Cunha Leal, Karleno da Silva Cantanhede** - Bolsistas de Iniciação Científica do CNPq/UFMA, Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, São Luís - Maranhão, Brasil.

⁷ **Elionôra de Jesus Carneiro Jansen de Mello** - Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão-UFMA, disciplina de Oncologia, médica radioterapeuta, São Luís-Maranhão, Brasil
Correspondência: Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento E-mail: cnsd_ma@uol.com.br . Rua Duque Bacelar, Quadra-33, nº 41, Bairro Quintas do Calhau. Cep.: 65067510, São Luís, Maranhão, Brasil.

nóstico é frequentemente tardio, refletindo o fato do câncer ser raro e mimetizar outros problemas comuns, como perda de memória e uveíte, o que implica no custo-benefício. Para o médico planejar o tratamento, deve achar tão cedo quanto possível o tipo, posição e tamanho do tumor, através da tomografia computadorizada do crânio, punção lombar, e, principalmente, ressonância magnética de crânio que além de sugerir o diagnóstico serve para guiar a biópsia estereotáxica, que é o diagnóstico definitivo através da histologia e imunohistoquímica^{1,8}. O tratamento se faz através de quimioterapia associada ao não à radioterapia, sendo o prognóstico bastante reservado, em virtude do caráter agressivo do tumor e do diagnóstico tardio^{6,9,10}.

RELATO DE CASO

Mulher, 82 anos, branca, residente em Teresina – Piauí, Brasil, estado geral regular, apresentou, em junho de 2001, quadro clínico de ptose palpebral direita sem outras queixas. Procurou ambulatório de neurologia, onde não se verificaram alterações aos exames físico e neurológico, sendo solicitados hemograma, bioquímica do sangue, anticorpo anti-fosfolípídeo e anti-cardiolipina IgM e IgG, VDRL, anti-coagulante lúpico, angiorressonância e ressonância magnética do crânio, todos dentro da normalidade. Havia apenas elevação da velocidade de hemossedimentação (26 na primeira hora). Diante do quadro, foi encaminhada ao ambulatório de cardiologia para pesquisa de possível fonte de êmbolo que justificasse um acidente vascular isquêmico transitório. Não houve alterações aos exames físico e cardiológico, sendo solicitados eletrocardiograma, ecodoppler cardiograma, MAPA e ultrassonografia das carótidas, todos com padrões de normalidade para a faixa etária. A paciente procurou, então, um fisioterapeuta que lhe recomendou exercícios, evoluindo com melhora do quadro. Um ano após, em junho de 2002, a paciente passou a apresentar dores intensas em ambos joelhos. Procurou ambulatório de reumatologia, sendo solicitado, entre outros exames, radiografia dos joelhos, que demonstrou osteófitos retro-patelares. Pensando que isso pudesse justificar a sintomatologia, foram prescritos sintomáticos. A paciente evoluiu com piora progressiva do quadro clínico, com dores incapacitantes em ambos os membros inferiores que lhe obrigaram o uso de bengala. Em novembro de 2002, procurou novamente o reumatologista que solicitou diversos exames durante a investigação, entre os quais TC de coluna lombo-sacra revelando osteopenia difusa, cintilografia óssea revelando processo osteoarticular degenerativo em L5 e S1, densitometria óssea demonstrando acentuada osteopenia, ressonância magnética da coluna lombar observando colapsos vertebrais antigos, radiografias do esqueleto total demonstrando apenas alterações degenerativas e osteopenia, eletroencefalografia e eletroneuromiografia

normais, ultrassonografia e tomografia do abdome e tórax normais, ultrassonografia pélvica transvaginal normal, CEA, CA 125, CA 19,9 e proteína de Bence Jones normais, sorologia para toxoplasmose e Brucelose negativas, anticorpos anti-microsossomial, anti-tireoglobulina, anti-acetilcolina, anti-RPN, P-ANCA e C-ANCA negativos, teste Waller-Rose, fator reumatóide, alfa-1, T3, T4 normais e desidrogenase láctica normal. Diante da não resolução do quadro, a paciente foi encaminhada para outro serviço, onde foram novamente solicitados ressonância magnética da coluna dorsal que evidenciou discopatia degenerativa e espondiloartrose, ressonância magnética da coluna lombo-sacra que revelou espessamento fusiforme junto às emergências foraminais de L2-L5 e nervos ciáticos (que sugeriu neurofibromatose) e aumento de gânglios das raízes dorsais na região lombar, eletroneuromiografia que sugeriu miosite por corpos de inclusão (etiologia viral). O exame do líquido revelou acidose láctica (22,1 mg/dl, normal até 18,9), leucocitose (41/mm³), hemácias (27/mm³), bacterioscópico normal, VDRL e FTA-ABS normais. A falta de resultados consistentes dos exames levou à solicitação de US da tireóide, mamografia, angiotensina convertase, angiotensina, creatinofosfoquinase e fosfatase alcalina, todos normais. Além disso, solicitaram-se proteínas totais, eletroforese de proteínas, crioglobulina, HBSAg, complemento C3 e C4, anti-HVC, alfa-fetoproteína, anticorpo anti-DNA nativo, anti-Jo1, anti-RNP, FAN e alfa1 glicoproteína ácida, todos sem alterações. Sugeriu-se, então, biópsia e imunohistoquímica do músculo retrofemural esquerdo, que revelaram miopatia inflamatória intensa multifocal, possivelmente associada à desdiferenciação celular. O quadro continuou sem diagnóstico. Após imunossupressão por pulsoterapia para tratamento reumatológico, considerando-se a dor intensa nos joelhos, a paciente apresentou perda de memória recente, e em um dos exames de rotina, um hemograma revelou neutrófilos multissegmentados com granulações tóxicas, fato que não havia sido demonstrado em nenhum hemograma anterior. Repetiu-se então a ressonância magnética do crânio com contraste, que evidenciou lesão infiltrante comprometendo o corpo e o joelho do corpo caloso, além do septo pelúcido, com disseminaçãoependimária e para leptomeninge, sugerindo linfoma e glioblastoma anaplásico. Realizou-se biópsia estereotáxica, cujos achados morfológicos de histopatologia foram consistentes com infiltração por linfoma maligno não de Hodgkin B de alto grau e a imunohistoquímica revelou CD 45 positivo, CD 20 positivo e MB1 positivo em 75% das células neoplásicas. O exame do líquido revelou presença de células anaplásicas, possivelmente neoplásicas (classe III), proteína elevada (80 mg/dl), imunoglobulinas elevadas (IgA 2mg/dl, normal até 0,6) (IgG 13,1 mg/dl, normal até 4), além dos achados percebidos no exame do líquido anterior, assim com aumento da desidrogenase láctica sérica (263 U/l, normal até 240). A paciente evoluiu para obtido em junho de 2003, dois anos após o início dos sintomas. (Fig 1-2)

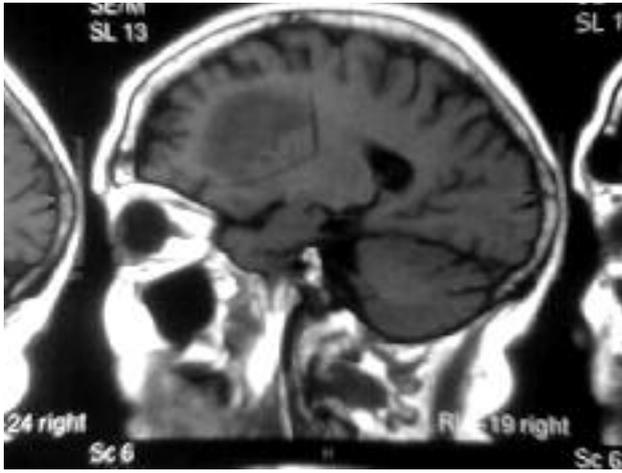


Figura 1.

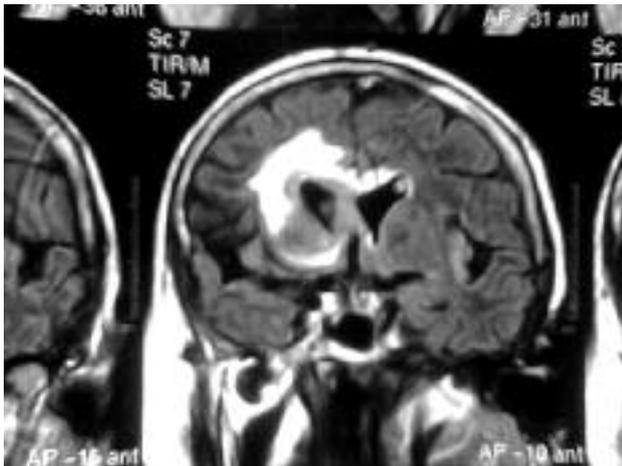


Figura 2.

DISCUSSÃO

Os linfomas de localização extra-nodal representam cerca de 10 a 25% de todos os linfomas, sendo as localizações mais frequentes o anel de Waldeyer, trato gastrintestinal, órbita, pulmão, mama, testículos, tireóide e cérebro¹¹. Esta patologia é mais encontrada em homens, com uma relação homem/mulher de 3:1. O paciente imunocompetente típico com linfoma cerebral primário tem entre 55 e 70 anos de idade. A paciente em questão era do sexo feminino e tinha 82 anos.

Os linfomas secundários tendem a afetar predominantemente as meninges, enquanto que os primários, como no caso descrito, o parênquima cerebral, impondo suas características clínicas, dependendo de sua localização, além de poder infiltrar as meninges¹².

As manifestações clínicas são bastante variadas, sendo algumas vezes inespecíficas, retardando o diagnóstico e piorando o prognóstico^{13,14}. As mais comuns são cefaléia, náuseas e vômitos (sinais de hipertensão intracraniana); demência e alterações psiquiátricas (afecção cortical); déficits neurológicos focais dos pares cranianos e convulsões⁴. No caso relatado, a paciente apresentou um único sintoma relacionado o comprometimento de par

craniano (ptose palpebral) que apresentou melhora após a fisioterapia. Na investigação da ptose palpebral, solicitou-se ressonância magnética do crânio, que não revelou alterações no crânio. Diante da ausência de sintomas, além da ptose, e de diagnóstico por imagem que caracterizasse acometimento do sistema nervoso central, outros especialistas foram consultados, como o cardiologista, mas sem alterações tanto clínicas quanto nos exames complementares que justificassem o quadro.

No decorrer do curso da doença surgiram dores incapacitantes em membros inferiores, quadro clínico que sugere comprometimento de raízes nervosas, relatado por Mielle e Livramento (1998), em pacientes com linfoma cerebral tanto primário quanto secundário¹⁵. Inicialmente suspeitou-se de doenças degenerativas, como artrose, em virtude de osteófitos retro-patelares, vistos à radiografia, suspeita descartada pelo agravamento do quadro sem resposta à terapêutica empregada.

Assim, várias hipóteses foram levantadas e descartadas por exames clínicos, laboratoriais e de imagens, como doenças auto-imunes, neoplasias capazes de fazerem metástases ósseas, mieloma múltiplo, fraturas, entre outras, sem sucesso no diagnóstico, levando à progressão da patologia e atraso terapêutico.

Em uma ressonância da coluna lombo-sacra foi observado espessamento fusiforme junto às emergências foraminais de L2-L5, que sugeriu neurofibromatose, fato que foi excluído por não haver outros critérios clínicos diagnósticos que caracterizassem a doença, como ausência de hereditariedade, de neurofibromas, de efélides em região axilar ou inguinal, de glioma do nervo óptico, de nódulos de Lisch, de displasia do esfenóide ou ossos longos¹⁵. Também se observou por biópsia e imunohistoquímica do músculo retofemural esquerdo, miopatia inflamatória intensa multifocal possivelmente associada à desdiferenciação celular, além de alterações ao exame do líquido.

Mediante a evidente síndrome do mascaramento do linfoma cerebral primário nesta paciente sem imunodeficiência, observou-se sintomatologia de perda de memória recente após imunossupressão induzida por pulsoterapia reumatológica, tendo demonstrado no hemograma, neutrófilos multi-segmentados com granulações tóxicas, fato que não havia sido demonstrado em nenhum hemograma anterior. Tais alterações levaram à solicitação de uma nova ressonância magnética, que é de grande ajuda para o diagnóstico de massas cerebrais, mas que não diferencia as diferentes neoplasias, o que deve ser complementado com abordagem estereotáxica guiada por imagem^{17,18}. Nesta nova ressonância foi observada lesão infiltrante comprometendo o corpo e o joelho do corpo caloso, além do septo pelúcido, com disseminação apendimária e para leptomeninge, sendo um dos prováveis

diagnósticos de linfomas, uma vez que a imagem apresenta características sugestivas, como característica lesão comprometendo estruturas profundas, no caso o corpo caloso, hipodensas em T1 e hiperdensas em T2, com reforço de forma homogênea após administração do contraste¹⁹. À histopatologia, viu-se infiltração por linfoma maligno não de Hodgkin B de alto grau e a imunohistoquímica revelou CD 45 positivo, CD 20 positivo e MB1 positivo em 75% das células neoplásicas, o que concorda com a literatura, uma vez que 98% dos linfomas cerebrais primários são do tipo B e expressam em sua superfície marcadores imunohistoquímicos, como o CD 20¹. No exame do líquido, feito concomitantemente ao exame de imagem, pôde-se observar contribuições importantes, como presença de células anaplásicas, possivelmente neoplásicas (classe III), proteína elevada e imunoglobulinas elevadas que, assim como o acometimento das estruturas profundas do cérebro e aumento da desidrogenase láctica, sugerem um prognóstico reservado^{9,10,15,20}. Cumpre ressaltar a necessidade de afastar a presença de linfomas em outros sítios para caracterizar a lesão como primária, não sendo observadas alterações nos estudos praticados.

CONCLUSÃO

Os linfomas cerebrais primários do sistema nervoso central são freqüentemente diagnosticados em pacientes imunossuprimidos, seja por deficiências congênitas ou adquiridas²¹, o que, em face das manifestações acima descritas, contribuiu para o diagnóstico tardio e para piorar o prognóstico, levando ao óbito da paciente. Esta síndrome de mascaramento em uma paciente com linfoma primário do sistema nervoso central vem destacar a necessidade de se indicar precocemente exames por imagem que possam melhor definir lesões hipodensas, sugerindo o diagnóstico desta neuroinfomatose. Entretanto, esses exames são tardiamente solicitados, onerando os serviços de saúde, mas sem permitir o diagnóstico precoce da doença.

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Radioterapia do Hospital São Marcos, Teresina-Piauí, Brasil pela contribuição das informações clínicas.

Conflito de interesses: Não há.

REFERÊNCIAS

1. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Annals of Internal Medicine*, 1993; 119 (11): 1093 – 1104,.
2. Nasir S, Deangelis LM: Update on the management of primary CNS lymphoma. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14 (2): 228 – 234.
3. Bailey P: Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Archives of Surgery*, 18 : 1359 – 1402, 1929.
4. Henry JM, Heffner RR, Dillard SH, Earle KM., Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer*, 1974; 34 (4) : 1293 – 1302.
5. Jellinger K, Radaskiewicz T, Slowik K. Primary malignant lymphoma of the central nervous system in man. *Acta Neuropathologica*, 1975; 6 : 95 – 102.
6. Buzaid AC: Manual de Oncologia Clínica. 3a. ed., Hospital Sírio Libanês, Reichmann & Autores Editores, São Paulo; 2005; 455p.
7. Zazpe P, Dellano A, Gorosquieta T, Cabada T, Tuñon A, Vázquez J, Azcona A, Gallo-Ruizi E, Portillo I: Linfoma cerebral primario: revisión bibliográfica y experiencia en el Hospital de Navarra en los últimos 5 años (2000-2004)
8. Souhami R, Tannock I, Hohenberger P, Horiot J. *Oxford Textbook of Oncology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2002; 3022p.
9. O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, Colgan JP, Brown LD, KRIGEL RL. Primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1995; 33 (3) : 663-673,.
10. Scultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Fields J, Murray K, Fisher B, Abrams R, Meis-Kindblom J. Pre-irradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *Journal of Clinical Oncology*, 1996; 14:556-564.
11. Coca A, Goday A, Ribalta T, Palacin A, Fernández J, Font J, Ingelmo M, Balcells A. Linfomas primitivos del sistema nervioso central. *Revista Clinica Espanhola*, 1985, 176: 199 – 204.
12. Arboix A, Costa I, Besses C. Linfomatosis intravascular: una etiología infrecuente de isquemia cerebral recurrente. *Revista de Neurología*, 2000; 30 (12):1188 – 1190.
13. Mielli SR, Livramento JA.. Avaliação neurológica de pacientes adultos com linfoma não-Hodgkin. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 1998; 56 (4):763-768.
14. Rosales-Torres P, Pila-Pérez R, Pila-Peláes R. Linfoma primario infratentorial del sistema nervioso central. *Gazeta Médica de México*, 2002; 138 (6):577 – 580.
15. Mielli SR, Beitler B, Galperin C, Palou V, Livramento JA, Machado LR, Gomes HL.. Linfoma não hodgkin em adultos: perfil protéico do LCR e do soro de 25 doentes. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 1998; 56 (4):769 – 771.
16. Gueicamburú R, Petrillo RVA, Rodríguez MM: Neurofibromatosis tipo 1. Análisis de 109 casos clínicos. *Archives del Instituto de Neurología* 2004; 7 (1):17- 20.
17. Hisatugo MK, Stavale JN, Bidó JO, Ferraz FP. Abordagem estereotáxica guiada por imagem de lesões do sistema nervoso central: precisão diagnóstica, morbidade, mortalidade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 1999; 57 (3):615 – 620.
18. Koeller K, Smimiotopoulos J, Jones R.. Primary central nervous system lymphoma: adiolgic-pathologic correlation. *Radiographics*, 1997, 17 (6):1497 – 1526.
19. Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M, Petersen D, Krauzenneck P. Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis. *Journal of neuro-ology*, 1999; 43 (3):219 – 226.
20. Deangelis LM. Primary central nervous system lymphoma. *Current Opinion Neurology*, 1999; 12 (6):687 – 691.
21. Murphy S, Ha C, Romaguera J, Forman A, Cabanillas F. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*, 1998; 91 (4):1178-1184.