INFILTRAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E DAS MENINGES NOS LINFOMAS COM REPRESENTAÇÃO LEUCEMICA

MARCOS R. G. DE FREITAS *
HERBERT PRAXEDES ***

PEDRO F. MOREIRA FILHO **
MYRIAM D. HAHN ****

As infiltrações leucêmicas constituem agregados de células neoplásicas que podem ser encontradas em qualquer parte do sistema nervoso central ou periférico^{1,3,8}. Tais infiltrados estão ou não em relação com os vasos sanguíneos. Nestes, há invasão de células blásticas nas diferentes camadas de revestimento formando às vezes verdadeiros nódulos que podem provocar fenômenos compressivos⁸. Tais infiltrados perivasculares são oriundos de vasos sanguíneos dilatados e repletos de células blásticas leucostáticas.

As infiltrações seriam resultantes da passagem de elementos neoplásicos do sangue ou decorrentes de transformações leucêmicas de células normais dentro do parênquima nervoso (Cramblett²). Segundo Sullivan¹¹, a infiltração leucêmica seria uma resposta do mesênquima nervoso a um distúrbio geral do mesênquima no organismo. O tecido nervoso responderia mais tardia e mais lentamente do que o mesênquima de outros órgãos, como a medula óssea, fígado, baço, gânglios, rins e mesmo os ossos.

A conversão num quadro de leucemia pode ocorrer em todos os tipos de linfomas malignos não Hodgkin, tornando mais sombrio o prognóstico dessas neoplasias. Tal conversão se faz, na maioria das vezes, para o tipo linfóide agudo, e ocorre numa frequência que varia de 5 a 35% (Gendelman e col.⁵). Nestes linfomas com representação leucêmica podemos encontrar infiltrados de células blásticas nas meninges e no parênquima nervoso e, até mesmo, hemorragias semelhantes às descritas como complicações das leucemias^{1,3,7,9}.

Dos 87 pacientes com linfomas malignos por nós estudados⁴ no período de 5 anos, 18,3% tiveram manifestações neurológicas. Destes, quatro apresentaram infiltração leucêmica das meninges e parênquima nervoso. Constituem estes casos o motivo do nosso trabalho.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — A.V.S. (Registro 115.726, HUAP), 30 anos de idade, sexo feminino, branca, examinada em março de 1976. Início da enfermidade em setembro de 1975, quando

surgiram gânglios inguinais indolores, astenia e perda de apetite. Cerca de três meses após, foi feito o diagnóstico de linfossarcoma com representação leucêmica. Nesta época passou a queixar-se de cefaléia generalizada, vômitos e diminuição da acuidade visual. *Exame neurológico* — Presença de rigidez de nuca. Fundus oculares revelando hemorragias retinianas e estase incipiente das papilas ópticas. Restante do exame normal. *Exames complementares* — Radiografias de crânio normais. Líquido cefalorraqueano claro, transparente, com 34cm H₂O de pressão. Citologia: 260/mm³ (100% blásticas); proteínas 46mg%; glicose 38mg%; cloretos 121mEq/l. *Evolução* — Logo após o início da terapêutica sintêmica e intratecal (metotrexate), tornou-se a paciente sonolenta entrando progressivamente em coma e falecendo um mês após a internação. *Exame anatomopatológico do sistema nervoso* — Presença de pontilhados esbranquiçados na trajetória dos vasos subaracnóides. Lesão necro-hemorrágica localizada na substância cinzenta no corte passando pela ponta do lobo temporal, medindo 1,2cm no seu maior diâmetro. O corte passando pelo quiasma óptico mostra pequenas lesões necro-hemorrágicas localizadas nas circunvoluções e núcleos da base (Fig. 1). *Microscopia* — Observa-se meninges espessadas à custa de infiltrados de células neoplásicas de origem mesenquimal exibindo núcleos evidentes e citoplasmas escassos. Tais células encontram-se dentro das lesões vasculares infiltrando diretamente o córtice cerebral (Fig. 2). A substância branca evidencia extensas áreas comprometidas pela neoplasia maligna, notando-se que as células blásticas dispõem-se sob a forma de nódulos que estão circundados por halos hemorrágicos (Fig. 3). As células nervosas revelam graus variados de cromatólise e a substância branca evidencia aspecto esponjoso. Observa-se também infiltração de células leucêmicas ao nível da camada molecular e granulosa do cerebelo, formando nódulos que, também, se acham envoltos por halos hemorrágicos (Fig. 4).

Caso 2 — A.C.O. (Registro 66.636, HUAP), 14 anos de idade, sexo masculino, branco, examinado em agosto de 1972. Por apresentar adenomegalia generalizada foi submetido a biópsia de gânglio que revelou tratar-se de reticulossarcoma. Sete dias após apresentou agitação psicomotora e crise convulsiva generalizada. *Exame neurológico* — Paciente em coma profundo com hipotonia e arreflexia generalizada não reagindo aos estímulos algícos. Pupilas em midríase parálitica. Abolição dos reflexos cílio-espinal, óculo-cefalógiro e córneo-palpebral bilateralmente. *Exames complementares* — Leucocitose de 246.000/mm³ com 98% de células blásticas. *Evolução* — Logo após a internação, foi levado o paciente ao Centro de Tratamento Intensivo, falecendo, em seguida.

Exame anatomopatológico do sistema nervoso central — Amolecimento hemorrágico no hemisfério cerebral direito e amolecimento no núcleo lenticular esquerdo. *Microscopia* — As leptomeninges revestindo o córtice cerebral e cerebelar, apresentando-se espessadas e mostrando vasos dilatados preenchidos por células neoplásicas de linhagem mesenquimal exibindo núcleos volumosos com nucléolo evidente. Tais células são observadas dentro dos vasos da substância cinzenta e branca cerebrais. Estes elementos formam nódulos de tamanhos variáveis, circundados por extensas áreas de hemorragia e material eosinofílico amorfo (Fig. 5).

Caso 3 — D.C.S. (Registro 158.280, HUAP), 40 anos de idade, sexo masculino, branco, examinado em abril de 1978. Em dezembro de 1977, foi feito o diagnóstico de linfossarcoma mediante biópsia ganglionar. Em abril de 1978, após ter apresentado representação leucêmica da reticulose, o paciente passou a queixar-se de forte cefaléia, dimi-

**Fig. 1 — (A.V.S.). Corte superior: pequenas lesões necro-hemor-
rágicas localizadas nas circunvoluções e núcleos de base.
Corte inferior: lesão necro-hemorrágica localizada na
substância cinzenta.**

Fig. 2 — (Caso 1, A.V.S.). Leptomeningite por infiltração de células neoplásicas evidenciando-se ainda hemácias livres (H.E. 20x).

Fig. 3 — (Caso 1, A.V.S.). Infiltração neoplásica na substância branca sob a forma de nódulos, apresentando-se alguns circundados por halos hemorrágicos (H.E. 3x).

Fig. 4 — (Caso 1, A.V.S.). Presença de infiltração neoplásica a nível de cerebelo, localizada no espaço subaracnóideo, atingindo a camada molecular na qual evidencia-se nódulo tumoral envolto por hemorragia (H.E. 6x).

Fig. 5 — (Caso 2, A.C.O.). Infiltração de células neoplásicas na substância branca formando nódulos que se acham envolvidos por hemorragia (H.E. 6x).

nuição da acuidade visual e vômitos. *Exame neurológico* — Presença de sinal de Brudzinski, arreflexia profunda generalizada e edema incipiente de papila óptica à esquerda. Restante do exame normal. *Exames complementares* — Radiografias de crânio normais. Líquido cefalorraqueano opalescente com 30cm H₂O, de pressão. Citologia: 610 células/mm³ (100% blásticas), proteínas 75mg%, glicose 15mg%, cloretos 110mEq/l. *Evolução* — Iniciado o uso do metotrexate por via intratecal houve regressão do quadro neurológico e liquórico, em sete dias. Alguns dias após o paciente apresentou-se com extremidades frias entrando em choque septicêmico, falecendo horas após. *Exame anatomopatológico do sistema nervoso central* — sem alterações.

Caso 4 — M.M.R. (Registro 104.127, HUAP), 16 anos de idade, sexo masculino, branco, examinado em abril de 1975. No final de 1974 queixou-se o paciente de astenia e perda de apetite. Na época foi feito o diagnóstico de linfossarcoma com representação leucêmica. Medicado, apresentou evidente melhora. Quatro meses após, passou a apresentar cefaléia, vômitos e distúrbios visuais. *Exame neurológico* — Presença de rigidez da nuca e sinal de Kernig. Discreto edema das papilas ópticas. *Exames complementares* — Radiografias de crânio normais. Líquido cefalorraqueano turvo com 40cm H₂O de pressão. Citologia: 4970 células/mm³ (100% blásticas), proteínas 139mg%; glicose 75mg%; cloretos 125mEq/l. *Evolução* — Foram introduzidos na medicação o metotrexate por via intratecal e a radioterapia craniana (2200 rads). Em pouco tempo, houve normalização do exame neurológico e do líquido cefalorraqueano. Dois meses após apresentou septicemia, falecendo em seguida.

Exame anatomopatológico do sistema nervoso — Cérebro e envoltórios meníngeos sem alterações.

COMENTARIOS

A representação leucêmica, exclusiva dos linfomas não-Hodgkin, é mais frequentemente encontrada nos linfossarcomas. Nesta eventualidade, podemos encontrar infiltrados de células leucêmicas nas meninges e no parênquima nervoso e, até mesmo hemorragias semelhantes às descritas como complicações das leucemias ^{1,3,7,8}.

Gendelman e col. ⁵ estudaram dois grupos de pacientes com linfomas malignos. No primeiro (47 pacientes) com representação leucêmica, as manifestações neurológicas foram de 40,4%. No segundo (48 pacientes), em que não houve conversão em leucemia, 23% apresentaram alterações nervosas. Nos pacientes do primeiro grupo o exame do líquido cefalorraqueano evidenciou intensa pleocitose com presença de células blásticas, e também queda da concentração da glicose. Julgaram os referidos autores que a raquicentese e o exame do líquido cefalorraqueano deveriam ser feitos de rotina, em pacientes com linfomas malignos que sofressem conversão leucêmica. A hipoglicorraquia, segundo Gilbert e Rice ⁶, seria devida à atividade glicolítica das células blásticas.

Os nossos quatro pacientes apresentaram linfomas malignos com representação leucêmica e infiltração de células blásticas nas meninges e sistema nervoso central (3 com linfossarcoma e 1 com reticulossarcoma). Nos casos 1 e 2, o exame anatomopatológico do sistema nervoso central revelou a presença de

células neoplásicas nas meninges e no encéfalo. Em ambos o estudo microscópico mostrou a formação de nódulos leucêmicos circundados por halos hemorrágicos, localizados no parênquima cerebral e cerebelar. Nos casos 2 e 3 o acometimento neurológico limitou-se clinicamente à presença de síndrome meníngea por infiltração de células leucêmicas. A normalidade do sistema nervoso e envoltórios meníngeos, à necropsia, justificou-se pela regressão do quadro clínico e líquido, pouco tempo depois de iniciada a terapêutica específica: metotrexate por via intratecal no caso 3 e o mesmo fármaco associado à radioterapia, no caso 4. É importante ainda, a observação da intensa hipoglicorraquia encontrada no caso 3.

RESUMO

Os autores fazem referência a 4 pacientes com representação leucêmica no decurso de linfomas malignos que apresentaram infiltração de células neoplásicas no sistema nervoso central e meninges. É feito o estudo anatomopatológico, encontrando-se em 2 deles a formação de nódulos leucêmicos no parênquima nervoso. Nos outros dois, houve regressão total de sintomatologia neurológica com o uso do metotrexate por via intratecal.

SUMMARY

Meningeal and central nervous system infiltration in lymphomas with leukemic conversion: report of four cases.

The cases of four patients with lymphoma with leucemic conversion, who exhibited neoplastic infiltration of the central nervous system and of the meninges are reported. The anatomic-pathologic study showed the presence of small nodules of leucemic cells, in two patients. The other two patients had clinical improvement after the use of metotrexate by spinal route so that the anatomic-pathologic study of their CNS and meninges showed no abnormality.

REFERENCIAS

1. CAMBIER, J.; LECHEVALIER, B. & LHUILLIER, M. — Les complications neurologiques des hémopathies malignes. Rev. Prat. (Paris) 19:763, 1969.
2. CRAMBLETT, H.G. — Recognition and treatment of intracranial manifestations of leukaemia. Dis. Child. 97:805, 1959.
3. D'ERAMO, N. & LEVI, M. — Neurological Symptoms in Blood Diseases. University Park Press, Baltimore, 1972.
4. FREITAS, M.R.G. — Contribuição para o estudo das manifestações neurológicas das leucemias e dos linfomas. Tese de mestrado, UFRJ, 1979.
5. GENDELMAN, S.; RIZZO, F. & MONES, R. J. — Central nervous system complications of leukaemic conversion of lymphomas. Cancer 24:676, 1969.

6. GILBERT, E. F. & RICE, E. C. — Neurologic manifestations of leukaemia: report of three cases in children simulating acute bacterial meningites. *Pediatrics* 19: 801, 1957.
7. HUSTU, H. O. & AUR, R. J. A. — Extramedullary leukaemia. *Clinics Haemat* 7:313, 1978.
8. LEIDLER, F. & RUSSEL, W. O. — The brain in leukaemia. *Arch. Pathol.*, 40:14, 1945.
9. PHAIR, J. P.; ANDERSON, R. E. & NAMIKI, H. — The central nervous system in leukaemia. *Ann. Intern. Med.* 61:863, 1964.
10. SHAW, R. K.; MOORE, E. W.; FREIREICH, E. & THOMAS, L. B. — Meningeal leukaemia. *Neurology (Minneapolis)* 10:823, 1960.
11. SULLIVAN, M. P. — Leukaemia infiltration of meninges and spinal nerve roots. *Pediatrics* 32:63, 1963.

Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina — Universidade Federal Fluminense — Hospital Universitário Antônio Pedro — Rua Marquês do Paraná s/nº — 24.000 Niterói, RJ — Brasil.