

MENINGITE POR LINFOMA PRIMITIVO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

RELATO DE UM CASO

*LINEU CESAR WERNECK **
*ZENIA HATSCHBACH ***
*ARMANDO HEITOR MORA ****
*EDISON MATOS NOVAK ****

A invasão das meninges por células neoplásicas oriundas de tumores localizados fora do sistema nervoso central, foi descrita pela primeira vez por Eberth em 1870, citado por Little e col.⁶.

A incidência da meningite neoplásica (carcinomatosa) em pacientes com neoplasias em outros órgãos varia conforme os relatos. Segundo Posner e col.¹¹, ocorre em torno de 4%, quando são realizadas necrópsias completas, incluindo o sistema nervoso central.

Pelos aspectos clínicos e do líquido cefalorraqueano (sem evidência de um tumor primitivo), por vezes é muito difícil diferenciar uma meningite neoplásica de uma bacteriana, tuberculosa ou fúngica^{7,8,10} e mesmo de neoplasias primitivas do sistema nervoso central^{1,3,5}.

Tivemos a oportunidade de acompanhar um caso de meningite neoplásica no qual não logramos determinar a localização da neoplasia inicial em vida. No exame post-mortem encontramos pequeno tumor no plexo coroide do 4º ventrículo e disseminação de células neoplásicas envolvendo o parênquima nervoso e meninges. O tumor foi inicialmente caracterizado como carcinoma de plexo coróide, porém após extensa revisão do material, foi identificado como linfoma primitivo do sistema nervoso central.

OBSERVAÇÃO

MIP (Registro 570117) com 17 anos de idade, sexo feminino, cor branca. A doença iniciou dois meses antes do internamento, com "sensação estranha na cabeça" e déficit visual transitório matutino. Alguns dias após surgiram vômitos, sem relação com a postura, alimentação ou hora do dia. Trinta dias antes da admissão a paciente passou a sentir dores nos membros inferiores, com déficit sensitivo e motor, mais nítido à direita; desde o início notou hipacusia que foi progressiva e emagrecimento (perdeu 12 Kg neste período). Na cidade de origem foi submetida a arteriografia carotidiana e pneumoencefalografia que foram normais. O exame do líquido cefalorraqueano colhido

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia do Departamento de Clínica Médica e Disciplina de Anatomia Patológica do Departamento de Patologia Médica da Universidade Federal do Paraná: *Professor-assistente de Neurologia; **Residente de Anatomia Patológica; ***Residente de Neurologia.

durante a pneumoencefalografia, mostrou pleiocitose com hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia (Tabela 1). Eletroforese de proteínas do líquido cefalorraqueano revelou: pré-albumina 1,3%; albumina 53,4%; alfa um globulina 7,0%; alfa dois globulina 15,3%; beta globulina 16,5% e gama globulina 7,3%. A paciente foi então transferida para o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com o diagnóstico de meningite tuberculosa, em 5-8-75.

Exame físico geral — Pressão arterial 80/50 mmHg, frequência cardíaca 90 bpm, temperatura 36.5°C. Paciente emagrecida, com estado geral muito comprometido. Língua despapilada. *Exame neurológico* — Paciente informando bem, mas desorientada no tempo e espaço. Fundoscopia e campos visuais normais. Nistagmo horizontal e oblíquo bilateralmente. Reflexos fotomotor e de acomodação normais. Hipoestesia de face direita, com ausência de reflexo córneo-palpebral deste lado. Paresia facial direita supranuclear. Anacusia à esquerda. Úvula e palato na linha média e com mobilidade normal. Reflexo do vômito preservado bilateralmente. Esternocleidomastoideos normais. Língua com mobilidade normal, sem atrofia ou fibrilações. Força muscular grau IV nos membros superiores, grau II no membro inferior direito e grau II no membro inferior esquerdo. Hipotonia no membro superior direito e membros inferiores. Tremor intencional no membro superior direito. Arreflexia profunda generalizada. Reflexos cutâneo-abdominais presentes e reflexo cutâneo-plantar sem resposta. Sensibilidade dolorosa, tátil, de posição segmentar e vibratória diminuídas no dimídio direito. Presença de rigidez de nuca, sinais de Kernig, Brudzinski e Laségue., *Exames complementares* — Hemograma, 8300 leucócitos/mm³ (1% de eosinófilos, 2% basófilos, 25% linfócitos, 2% monócitos, 6% bastonetes e 64% segmentados). Hematócrito 37% e hemoglobina 11,9 gr/dl. Glicemia 98 mg/dl. Uréia 14,8 mg/dl e creatinina 0,8 mg/dl. Bilirrubinas totais 0,6 mg/dl. Transaminase oxalacética 6,0 U.R.F. e glutâmico-pirúvica 5,0 U.R.F./dl. Sódio plasmático 140 mEq/l e potássio plasmático 4,4 mEq/l. Fosfatase alcalina 2,3 U. Bodanski/dl. Fósforo sérico 2,8 mg/dl. Eletrocardiograma normal. Líquido cefalorraqueano (vide tabela 1).

Data	23/6*	26/7*	06/8	11/8	20/8	26/8
Glicose (mg/dl)	56	39	30	19	15	30
Proteínas (mg/dl)	754	312	187	58	109	187
Células (por mm ³)	28	85	479	149	123	224
Neutrófilos (%)		3	9		10	22
Eosinófilos (%)		3	1			
Linfócitos (%)	82	80		30	30	
Monócitos (%)	18	14				18
Atípicas (%)			90			
Imaturas (%)				70	60	60

Culturas (fungos, germes aeróbios, listéria, BAAR): negativas após 3 meses

Tabela 1 — Caso MIP. Exames do líquido cefalorraqueano antes * e durante a internação.

Evolução — Com o diagnóstico inicial de meningite tuberculosa a paciente começou tratamento usando rifampicina, etambutol e hidrazida durante quinze dias, sem alteração da sintomatologia. A seguir passou a receber anfotericina B até a identificação de células imaturas com características histiomonocitárias no líquido cefalorraqueano (Figura 1). Nesta ocasião foi iniciada investigação para neoplasia oculta, sendo submetida a radiografias de crânio, mastóides, ossos longos, tórax, esôfago, estômago, duodeno, enema opaco e urografia excretora, os quais foram normais. O exame ginecológico

mostrou tumor no hipogástrio, o que originou uma laparotomia exploradora, constando-se um cisto de ovário. Administrou-se metotrexate intra-tecal e dois dias após o início desta medicação, ocorreu crise convulsiva tônica-clônica generalizada. Quatro dias após a paciente faleceu (21-9-1975).

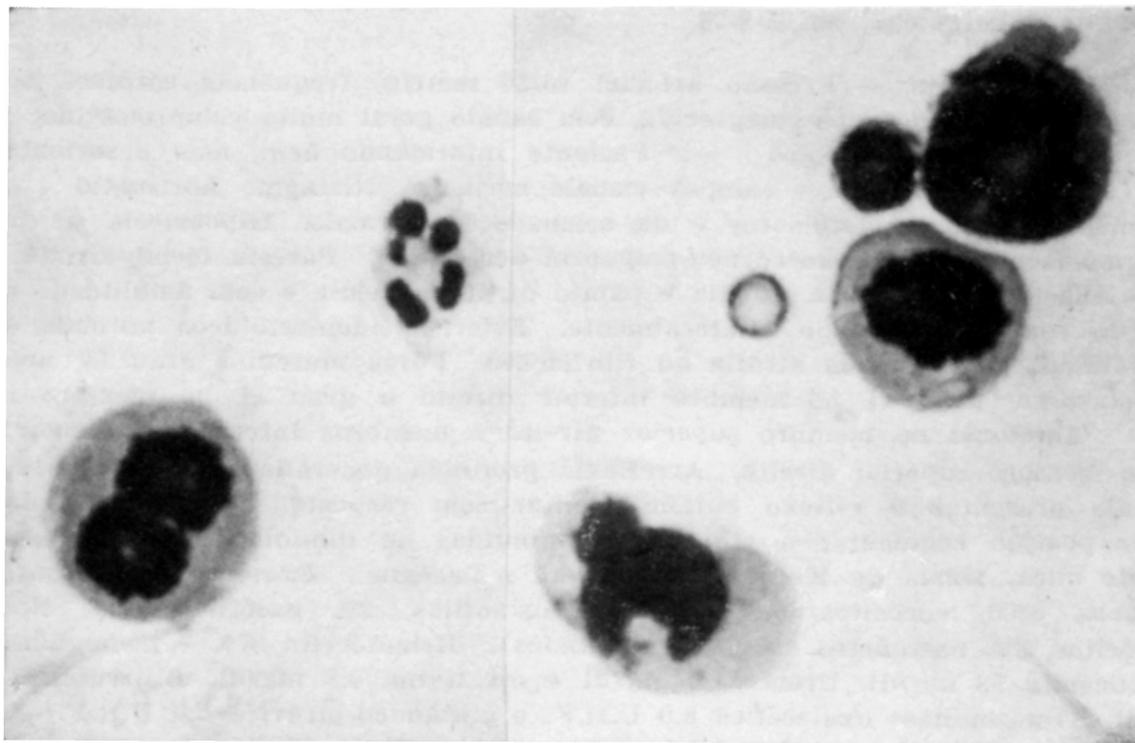


Fig. 1 — Caso MIP. Células imaturas com características histiomonocitárias no líquido cefalorraqueano (Giemsa, 900x).

Exame post-mortem — O encéfalo apresentava discreta opacificação das meninges na base, principalmente nas cisternas pré-pontina, quiasmática e cerebelar. Aos cortes transversais notou-se discreta dilatação dos ventrículos laterais, forame interventricular, terceiro ventrículo, aqueduto cerebral e quarto ventrículo. Ao nível do plexo coróide do quarto ventrículo existia massa tumoral constituída por tecido esbranquiçado, opaco, firme, com superfície finamente granulosa, medindo 1,5 x 1,0 x 0,3 cm. Havia obliteração dos forames laterais (Figura 2). O exame microscópico mostrava vilosidades do plexo coróide com epitélio cúbico de revestimento preservado e o eixo conjuntivo-vascular infiltrado por células arredondadas e ovóides, com núcleos volumosos, exibindo cromatina grosseira, membrana nuclear irregular e por vezes denteada; muitos desses núcleos têm nucléolos evidentes e apresentam figuras de mitose. O citoplasma é escasso (Figuras 3A e 3B). A infiltração neoplásica circunda também numerosos vasos, estendendo-se até atingir o parênquima cerebelar e pontino, com infiltração celular através dos espaços de Virchow-Robin e acometimento difuso das leptomeninges (Figuras 3C e 3D). As características acima são compatíveis com linfoma maligno linfocítico, pouco diferenciado, primitivo do sistema nervoso central.

COMENTARIOS

As neoplasias cerebrais que se originam do sistema linfo-reticular encefálico são raras^{4,13,14}. Foram descritas sob os nomes de sarcoma perivascular, sar-

Agradecemos aos Drs. E. C. Cowart, J. M. Henry e W. R. Dwyre, do Armed Forces Institute of Pathology (Washington, DC, USA), que nos auxiliaram na confirmação do diagnóstico.



Fig. 2 — Caso MIP. Interior do 4º ventrículo, revelando tumor de 0,3 x 1,5 x 1,0 cm no assoalho do ventrículo.

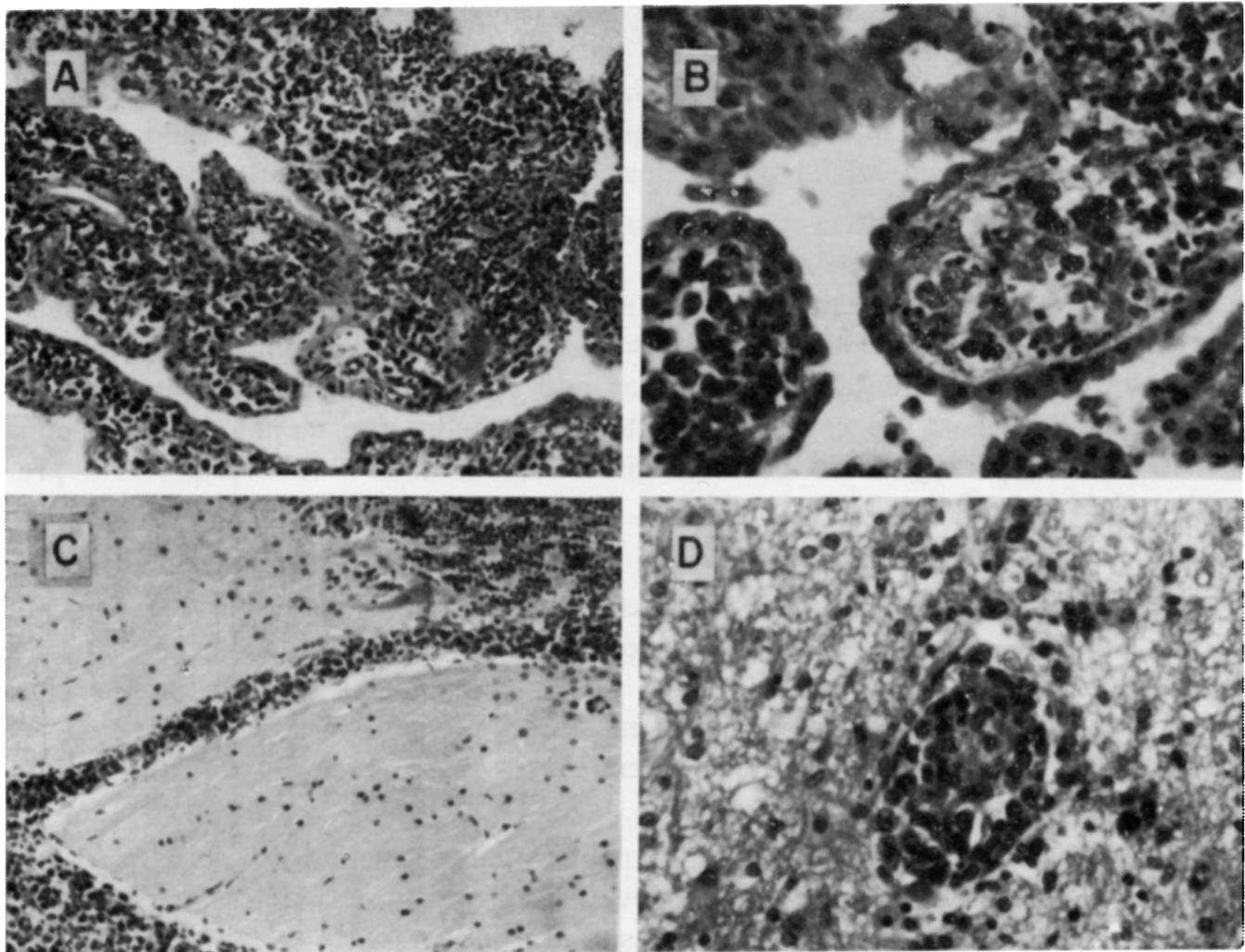


Fig. 3 — Caso MIP. Em A, microscopia do tumor, revelando plexo coróide com extenso infiltrado neoplásico (H.E., 100x); em B, microscopia das vilosidades do plexo coróide, mostrando infiltração do eixo conjuntivo-vascular por células neoplásicas (H. E., 400x); em C, microscopia da infiltração do espaço de Virchow-Robin, nível do parênquima cerebelar, a partir da pia-aracnóide (H. E., 100x); em D, microscopia da infiltração do parênquima nervoso a partir de capilar (H. E., 400x).

coma peritelial, peritelioma, reticuloendotelioma, tumor primário mesenquimal, sarcoma de Hodgkin, microgliomatose, sarcoma de células reticulares, sarcoma peri-adventicial, sarcoma do sistema reticulo-endotelial, linfoma maligno, reticuloendoteliomose maligna, encefalite reticulohistiocitária, encefalite granulomatosa atípica e desordem linfoproliferativa ^{2,4,13,14}. A multiplicidade de nomes originou-se das características citológicas, numa tentativa de comparação com os linfomas sistêmicos. Assim, conforme o tipo de célula predominante, Burstein e col. dividem estes tumores em reticulares, microglioma, Hodgkin e misto ². Henry e col.⁴, baseados na classificação de Rappaport, os dividem em linfocítico puro, linfoplasmocítico, Hodgkin e histiocítico. Aparentemente esta classificação é corroborada por Schaumburg e col.¹⁴ que afirmam não haver diferença histológica entre os tumores cerebrais primitivos oriundos do sistema linfo-reticular e os originados no restante do organismo.

As células que constituem estas neoplasias têm três origens principais: a micróglia, os histiócitos perivasculares e as células que tomam parte na formação do espaço de Virchow-Robin. Este espaço é representado por invaginações das leptomeninges em torno dos vasos que penetram no parênquima cerebral. Estas, por sua vez são formadas de fibroblastos e macrófagos fixos. Estes macrófagos, sob estímulo especial, podem se tornar fagócitos e se reproduzirem ². Os linfomas primitivos do sistema nervoso central podem originar uma única massa intra-parenquimatosa ou serem difusos, multifocais ⁴. Podem produzir disseminação pelas meninges, sendo relatada em diversas séries reação meningítica com hiperцитose, hiperproteínorraquia e hipoglicorraquia ^{2,4}, sendo inclusive sugerido o diagnóstico inicial de meningo-encefalite ².

A síndrome meningítica destas neoplasias é devida à difusão das células neoplásicas pelas meninges, a partir do espaço de Virchow-Robin ou do próprio tumor. As células neoplásicas podem ser confundidas com monócitos ou mesmo células endimárias ^{3,15}. A pleiocitose sugere reação meningítica infecciosa e Morganroth e col.³ tentaram diferenciar as meningites carcinomatosas das bacterianas pelo número de células presentes, afirmando que quando existe menos de 100 células, o diagnóstico de meningite carcinomatosa é favorecido. No presente relato esta regra não se aplicou.

O mecanismo da hipoglicorraquia é incerto, sendo que foram aventadas hipóteses sugerindo a utilização da glicose pelas células tumorais ^{7,15}, aumento do metabolismo dos macrófagos ⁶, bloqueio no transporte da glicose através da barreira hemato-encefálica ^{6,7,15} ou talvez combinação dos processos citados ^{6,15}. Os trabalhos recentes preferem indicar uma alteração no transporte da glicose ao nível das membranas meníngeas ^{6,8,9}, a exemplo do que ocorre nas meningites purulentas ¹².

A hiperproteínorraquia parece ter um mecanismo similar ao da glicose, semelhante às meningites purulentas, provavelmente por um bloqueio relativo à saída de grandes moléculas do espaço sub-aracnóideo ¹².

No presente caso, acreditamos que a origem primitiva do linfoma foi no tecido linfo-reticular do plexo coróide do quarto ventrículo, com disseminação pelo espaço de Virchow-Robin para o parênquima nervoso e difusão pelas meninges pelo contato direto com o líquido cefalorraqueano.

RESUMO

É relatado o caso de uma paciente com 17 anos de idade que apresentou uma síndrome meningítica sem etiologia definida. Recebeu tratamento para meningite purulenta, tuberculosa e fúngica. Na evolução foram descobertas células neoplásicas no líquido cefalorraqueano e, apesar de toda a investigação, não foi possível identificar a localização do tumor primário. No exame post-mortem foi encontrada neoplasia de dimensões reduzidas no assoalho do quarto ventrículo, caracterizada histologicamente como linfoma primitivo do sistema nervoso central. Existia difusão de células neoplásicas às meninges e ao pânquima nervoso, penetrando pelos espaços de Virchow-Robin.

São apresentados os dados laboratoriais, anatômicos e analisada a patogenia das meningites neoplásicas (carcinomatosas) bem como dos linfomas primitivos do sistema nervoso central.

SUMMARY

Neoplasm meningitis and primary central nervous system lymphoma: a case report.

The case of a 17 years-old woman, with clinical findings of meningites, without identification of a pathogenic agent is reported. The patient received treatment for tuberculous and fungi meningites. In the clinical course were found neoplastic cells in the spinal fluid. Despite the radiologic investigation, the original site of the tumor was not found in life. In the post-mortem examination, a small tumor was discovered in the 4th ventricle. The hystologic examination revealed a primary central nervous system lymphoma, diffuse infiltration of the meninges by tumor cells and proliferation into the central nervous system through the Virchow-Robin space. The clinical course, laboratory investigation and anatomical findings of the tumor are presented. A short revision about the pathogenesis of neoplastic meningites and primary central nervous system lymphoma is made.

REFERENCIAS

1. ARNSTEIN, E. J. — Meningeal syndrome in brain tumors. *J. Pediatrics* 84:923,
2. BURSTEIN, S. D.; KERNOHAM, J. W. & UILHEIN, A. — Neoplasm of the reticuloendothelial system of the brain. *Cancer* 16:289, 1963.
3. DUFRESNE, J. J. — *Citologia practica del liquido cefalorraquideo*. Ciba-Geigy Ltd. Basilea, Suissa, 1972.
4. HENRY, J. M.; HEFFNER, R. R.; DILLARD, S. H.; EARLE, K. M. & DAVIS, R. L. — Primary malignant lymphoma of the central nervous system. *Cancer* 34:1293, 1974.
5. KLERN, D. J. J. SPENCER, J. — Chemical meningites with intracranial tumors. *S. Afr. Med. J.* 48:131, 1964.
6. LITTLE, J. R. DALE, A. J. D. & OKAZAKI, H. — Meningeal carcinomatosis. *Arch. Neurol.* (Chicago) 30:138, 1974.

7. McMILLAN, J. A. — Meningites due to carcinomatosis: case with free carcinoma cells in cerebrospinal fluid. Br. Med. J. 1:1452, 1962.
8. MORGANROTH, J.; DEIS EROTH, A.; WINOKUR, S. & SCHEIN, P. — Differentiation of carcinomatous and bacterial meningites. Neurology (Minneapolis) 22: 1240, 1972.
9. OLSON, M. R.; CHERNIK, N. L. & POSNER, J. B. — Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: a report of 47 cases. Trans. Am. Neurol. Ass. 96:291, 1971.
10. PARSONS, M. — Spinal form of carcinomatous meningites. Quartely J. Med. 164:509, 1972.
11. POSNER, J. B. & SHAPIRO, W. R. — Brain tumor. Current status of treatment and its complications. Arch. Neurol. (Chicago) 32:781, 1975.
12. PROCKOP, J. D. & FISCHMANN, R. A. — Experimental pneumococcal meningites: permeability changes influencing the concentration of sugar and macromolecules in the cerebral spinal fluid. Arch. Neurol. (Chicago) 19:449, 1968.
13. SAMUELSSON, S. M.; WERNER, I.; POTEN, J.; NATHORST-WINDHAL, G. & THORELL, J. — Reticuloendothelial (perivascular) sarcoma of the brain. Acta Neurol. Scandinav. 42:567, 1966.
14. SCHAUMBURG, H. H.; PLANK, C. R. & ADAMS, R. D. — The reticulum cell sarcoma-microglioma group of brain tumors. Brain 95:199, 1972.
15. VITA, V. T. & CANNELOS, G. P. — Hypoglycorrachia in meningeal carcinomatosis. Cancer 19:691, 1961.

Disciplina de Neurologia, Departamento de Clínica Médica — Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná — Rua General Carneiro s/nº — 80000 Curitiba, PR — Brasil.