

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DE PACIENTES ADULTOS COM LINFOMA NÃO-HODGKIN

ESTUDO PROSPECTIVO

SYLVIA REGINA MIELLI*, JOSÉ ANTONIO LIVRAMENTO**

RESUMO – Estudo prospectivo incluindo 67 pacientes adultos com linfoma não-Hodgkin, considerados segundo o “Working Formulation”. A população foi estudada como um todo, quer apresentasse ou não anticorpos anti-HIV no soro. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação neurológica e o exame do líquido cefalorraqueano (LCR) foi realizado em 63 deles. Os achados neurológicos e do exame do LCR foram correlacionados. Mostraram-se significativas as associações: dor tóraco-lombar localizada e alterações do LCR (presença de células neoplásicas, aumento da concentração proteica e/ou aumento do teor de globulinas gama); anormalidade da força muscular nos membros inferiores e alterações do LCR nos pacientes HIV soro-negativos. Houve correlação entre o aparecimento de sinais de comprometimento dos nervos cranianos III, IV e VI e a detecção de células neoplásicas no LCR.

PALAVRAS-CHAVE: linfoma não-Hodgkin, manifestações neurológicas, líquido cefalorraqueano.

Neurologic evaluation of non-Hodgkin’s lymphoma in adult patients: a prospective study

ABSTRACT – This prospective study included 67 adult patients with low, intermediate or high malignancy degrees of non-Hodgkin’s lymphomas according to the Working Formulation. Patients with or without anti-HIV antibodies in the serum were considered. All patients were submitted to neurologic evaluation, and 63 of them to examination of the cerebrospinal fluid (CSF). Patients presenting neurologic signs and symptoms were 42 (62.7%). Neurologic findings and CSF changes were correlated. The association of localized thoraco-lumbar pain and CSF changes (presence of neoplastic cells, increased protein concentration and/or increased gamma globulin content) was statistically significant, as the association of abnormal muscle strength in the lower limbs and CSF changes in patients without HIV antibodies in the serum. Cranial nerve dysfunction (III, IV and VI cranial nerves) correlated with the finding of neoplastic cells in the cerebrospinal fluid.

KEY WORDS: non-Hodgkin’s lymphoma, neurologic manifestations, cerebrospinal fluid.

A elaboração desta pesquisa surgiu do interesse que desperta a relação entre os sistemas nervoso, imunológico e endócrino^{1,4}. Neste contexto podem ser incluídos tanto os linfomas não-Hodgkin (LNH) como neoplasias originadas no sistema imunológico⁵. A oportunidade deste estudo pode creditar-se, pelo menos em parte, ao aumento na incidência desses linfomas com o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)⁶.

Com o desenvolvimento de terapias mais agressivas e eficazes, houve aumento da sobrevivência dos pacientes com neoplasias. Isto passou a exigir participação mais ativa do neurologista. A precisão no diagnóstico é essencial, por permitir estabelecer tratamento adequado e eficaz⁷⁻⁹.

Este estudo é parte da Tese de Doutorado da autora, defendida na área Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): *Doutora Neurologia, Hospital das Clínicas (HC) / FMUSP; ** Livre Docente de Neurologia, Laboratório de Investigação em Neurologia (LIM15) HC/FMUSP (Orientador). Aceite: 3-setembro-1998.

Dra. Sylvia Regina Mielli – Rua Camacan 493 – 05095-000 São Paulo SP – Brasil.

O propósito deste estudo é analisar características da avaliação neurológica efetuada prospectivamente numa população de pacientes adultos com LNH nos quais foram detectados ou não anticorpos anti-HIV no soro.

MÉTODOS

Avaliação neurológica prospectiva de uma população de pacientes com LNH atendida no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HC/FMUSP foi realizada no período compreendido entre 1990 e 1993. Considerados de acordo com a *Working Formulation*¹⁰ para LNH com baixo, intermediário e alto grau de malignidade, foram observados 67 pacientes, 46 do sexo masculino, 56 HIV soronegativos.

Dentro do critério da *Working Formulation*¹⁰ quanto ao grau de malignidade do LNH, era a seguinte a distribuição dos pacientes: 9 tinham LNH de baixo grau, sendo todos HIV soronegativos; 39 tinham LNH de grau intermediário e destes 5 eram HIV soropositivos e 34 soronegativos; 19 tinham LNH de alto grau, 6 HIV soropositivos e 13 soronegativos. Um paciente HIV soropositivo tinha linfoma primário do sistema nervoso central (SNC) com grau de malignidade intermediário.

Feito o diagnóstico histológico de LNH e estabelecido o grau de malignidade segundo a *Working Formulation*, todos os pacientes foram submetidos a estadiamento para o subsequente tratamento de acordo com os protocolos LNH-FMUSP. O reestadiamento compreendeu a avaliação da extensão anatômica e localização, padrões em relação à atividade da doença, monitorização da ocorrência da progressão desta e eficácia da terapêutica.

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação neurológica, mesmo aqueles que não apresentavam queixas sugestivas de comprometimento do sistema nervoso. O exame neurológico foi realizado nas diferentes fases: estadiamento, vigência do tratamento e após o término deste. Os sintomas e sinais neurológicos considerados com destaque no estudo foram: convulsões, comprometimento de nervos cranianos, déficit motor, parestesias, dor cervical localizada ou irradiada, dor torácica ou lombar com irradiação ou não, cefaléia, vertigem, episódios de confusão mental, desorientação ou alucinação, rebaixamento do nível de consciência. Complementando o exame neurológico e em função dos achados, quando indicados foram realizados outros exames como aqueles de neuroimagem e de líquido cefalorraqueano (LCR).

O exame do LCR foi realizado no estadiamento e foi repetido no reestadiamento ou na ocorrência de sintomatologia sugestiva de comprometimento do sistema nervoso^{11,12}. O LCR foi estudado em 63 pacientes, dos quais 10 eram HIV soropositivos e 53 HIV soronegativos. Do exame do LCR foram considerados neste estudo: pesquisa de células atípicas de aspecto neoplásico no sedimento obtido por citocentrifugação; ocorrência de aumento da concentração das proteínas totais. Em 24 pacientes, o estudo proteico do LCR foi complementado com a eletroforese das frações em gel de acetato de celulose. O perfil eletroforético foi interpretado como sendo de tipo: normal, albumínico, misto ou com aumento do teor de globulinas gama. Quando presentes, foi registrada a ocorrência de bandas oligoclonais na região das globulinas gama.

No estudo estatístico foi utilizado o teste do qui-quadrado para verificar as possíveis associações entre as variáveis. Para a interpretação dos resultados, foi aceito $\alpha = 0,05$. Na interpretação global dos resultados, optou-se pela análise estatística descritiva, seja pela heterogeneidade da população estudada, seja pelo pequeno número de pacientes ao se particularizar faixa etária, grau de malignidade do LNH, detecção de anticorpos anti-HIV no soro em associação aos sintomas e sinais neurológicos e achados do exame do LCR.

RESULTADOS

A avaliação neurológica dos 67 pacientes mostrou a presença de um ou mais sintomas e sinais em 42 (62,7%). Foram verificadas 63 alterações subjetivas ou anormalidades ao exame neurológico, sendo 11(17,5%) nos 8 pacientes HIV soropositivos e 52 (82,5%) nos 34 HIV soronegativos (Tabela 1). Considerando-se a ocorrência dos sinais e sintomas segundo o grau de malignidade do LNH, a distribuição foi a seguinte: 7(11,1%) ocorreram nos 5 pacientes com LNH de baixo grau; 39(61,9%) nos 23 com LNH de grau intermediário; 17(27%) nos 14 com LNH de alto grau (Tabela 2).

Nos 63 pacientes cujo LCR foi avaliado, foram detectadas alterações em 28 (44,4%). Células neoplásicas foram detectadas em 6 (9,5%) (Tabela 3) e aumento de proteínas totais em 27(42,8%) (Tabela 4).

Tabela 1. Distribuição dos sinais/sintomas neurológicos segundo a detecção ou não de anticorpos anti-HIV no soro.

Sinais/sintomas neurológicos	Anticorpos anti-HIV				Total	
	detectados		não detectados		n	%
	n	%	n	%		
Dor cervical localizada	0	0	2	3,8	2	3,2
Dor cervical irradiada	0	0	1	1,9	1	1,6
Dor tóraco-lombar localizada	0	0	4	7,7	4	6,3
Dor tóraco-lombar irradiada	0	0	3	5,8	3	4,8
Cefaléia	3	27,3	7	13,5	10	15,9
Alucinação	0	0	3	5,8	3	4,8
Rebaixamento do nível de consciência	0	0	3	5,8	3	4,8
Nervos cranianos III, IV e VI	1	9,1	2	3,8	3	4,8
Nervo craniano V	0	0	1	1,9	1	1,6
Nervo craniano VII	0	0	1	1,9	1	1,6
Convulsão	2	18,2	3	5,8	5	7,9
Vertigem	0	0	1	1,9	1	1,6
Diminuição da força muscular nos MMII	1	9,1	5	9,6	6	9,5
Parestesias	4	36,5	16	30,8	20	31,7
Total	11	100	52	100	63	100

MMII, membros inferiores.

Dentre aqueles 24 pacientes nos quais foi estudado o perfil eletroforético das proteínas no LCR, aumento de globulinas gama foi detectado em 6 (25%), dois deles com distribuição oligoclonal.

Os resultados mostram associação entre as seguintes variáveis:

- sinais de comprometimento dos III, IV e VI nervos cranianos e presença de células atípicas de aspecto neoplásico no LCR;
- diminuição da força muscular nos membros inferiores e anormalidades no estudo das proteínas do LCR (aumento da concentração das proteínas totais e/ou aumento do teor de globulinas gama);
- diminuição da força muscular nos membros inferiores e presença de células atípicas de aspecto neoplásico no LCR;
- dor toráco-lombar localizada e anormalidades no estudo das proteínas do LCR;
- dor tóraco-lombar e a presença de células atípicas de aspecto neoplásico no LCR;
- diminuição da força muscular nos membros inferiores e anormalidades no estudo das proteínas do LCR para os pacientes HIV soronegativos;
- dor tóraco-lombar localizada e anormalidades no estudo das proteínas do LCR para os pacientes HIV soronegativos;
- dor tóraco-lombar localizada e a presença de células atípicas de aspecto neoplásico para os pacientes HIV soronegativos.

Tabela 2. Distribuição dos sinais/sintomas neurológicos segundo o grau de malignidade do LNH.

Sinais/sintomas neurológicos	Grau de malignidade						Total	
	alto		intermediário		baixo		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Dor cervical localizada	0	0	2	5,1	0	0	2	3,2
Dor cervical irradiada	1	5,9	0	0	0	0	1	1,6
Dor tóraco-lombar localizada	1	5,9	3	7,7	0	0	4	6,3
Dor tóraco-lombar irradiada	1	5,9	1	2,6	1	14,3	3	4,8
Cefaléia	3	17,6	5	12,8	2	28,2	10	15,9
Alucinação	0	0	3	7,7	0	0	3	4,8
Rebaixamento do nível de consciência	1	5,9	1	2,6	1	14,3	3	4,8
Nervos cranianos III, IV e VI	1	5,9	2	5,1	0	0	3	4,8
Nervo craniano V	0	0	1	2,6	0	0	1	1,6
Nervo craniano VII	0	0	1	2,6	0	0	1	1,6
Convulsão	0	0	5	12,8	0	0	5	7,9
Vertigem	0	0	0	0	1	14,3	1	1,6
Diminuição da força muscular nos MMII	2	11,8	4	10,3	0	0	6	9,5
Parestesias	7	41,2	11	28,2	2	28,6	20	31,7
Total	17	100	39	100	7	100	63	100

MMII, membros inferiores.

Tabela 3. Distribuição dos pacientes de acordo com o grau de malignidade do LNH, detecção ou não de anticorpos anti-HIV no soro e presença de células neoplásicas no LCR.

Anticorpos anti-HIV no soro	Presença de células neoplásicas no LCR			Total
	LNH baixo	LNH intermediário	LNH alto	
Detectados	0	1	1	2
Não detectados	0	3	1	4
Total	0	4	2	6

Tabela 4. Distribuição dos pacientes de acordo com o grau de malignidade do LNH, detecção ou não de anticorpos anti-HIV no soro, ocorrência de anticorpos anti-HIV no soro e a ocorrência de aumento da concentração proteica no LCR.

Anticorpos anti-HIV no soro	Aumento da concentração proteica no LCR			Total
	LNH baixo grau	LNH grau intermediário	LNH alto grau	
Detectados	0	2	4	6
Não detectados	3	13	5	21
Total	3	15	9	27

No estudo da população global de pacientes, verifica-se associação entre diminuição da força muscular nos membros inferiores e/ou dor tóraco-lombar localizada e anormalidade no exame do LCR. Esta relação, porém, é significativa somente em pacientes HIV soronegativos.

DISCUSSÃO

O aumento na sobrevida dos pacientes com câncer sistêmico traz consigo, pelo tempo de evolução mais prolongado, maior possibilidade de aparecimento de complicações no sistema nervoso.

A avaliação clínica é fundamental, não só para o diagnóstico, mas também para a instituição da terapêutica. Os exames complementares ganham legitimidade e fundamento a partir dos dados obtidos à anamnese e através do exame neurológico. No presente estudo, prospectivo, o neurologista não se limitou a acompanhar o paciente de modo a ser chamado apenas devido ao surgimento de eventuais intercorrências. Ao contrário, manteve-se sistematicamente no Serviço de Hematologia atendendo os pacientes com ou sem queixa subjetiva. Este procedimento permitiu acrescentar à avaliação clínica a experiência do especialista em neurologia na obtenção dos dados de história e na valorização dos sinais e sintomas desde o início do quadro. Tal conduta permitiu ainda considerar os diagnósticos diferenciais com as complicações não-metastáticas, vinculadas ou não à neoplasia¹³, interferindo ativamente na estratégia terapêutica.

Os estudos anteriores não se basearam na *Working Formulation*, a qual se relaciona com a curva de sobrevida, mas, em sua maioria, na classificação de Rappaport, que se estrutura a partir do aspecto morfológico. Os sintomas e sinais neurológicos foram considerados em pacientes com manifestações clínicas associadas à presença tumoral confirmada pela biópsia, necropsia e/ou presença de células neoplásicas no LCR, incluindo-se ainda doentes que tiveram melhora da sintomatologia após introdução da terapêutica. Não foi abordada a detecção de anticorpos anti-HIV no soro, possivelmente porque as observações predominaram em período que antecedeu à participação significativa de casos de SIDA¹⁴⁻¹⁷.

No presente estudo, a alta porcentagem (62,7%) de pacientes com LNH e sinais e sintomas neurológicos encontrados se deve à pesquisa mais ampla, não restrita às manifestações próprias do tumor. A esta somam-se as alterações decorrentes dos processos infecciosos, distúrbios metabólicos e tratamento. O exame neurológico rotineiro, como parte das reavaliações durante as diferentes fases da evolução da doença, possibilitou registro precoce das anormalidades.

Nos estudos anteriores, baseados somente em pacientes com manifestações neurológicas decorrentes do comprometimento do sistema nervoso pelo LNH ou dados de exames complementares ou achados de biópsia ou necropsia, verificaram-se as maiores porcentagens dos sinais e sintomas neurológicos: dor tóraco-lombar, cefaléia, alucinação, rebaixamento do nível de consciência, comprometimento dos nervos cranianos e diminuição da força muscular nos membros¹⁸⁻²¹.

CONCLUSÕES

Para esta casuística estudada prospectivamente e constituída de 67 pacientes com LNH, a avaliação neurológica periódica desde a fase de estadiamento, o aparecimento de sintomas e sinais neurológicos foi expressivo (62,7%), com maior frequência naqueles pacientes que tinham LNH de grau intermediário ou alto grau de malignidade de acordo com a *Working Formulation*.

Foram detectadas alterações no dual cito-proteico do exame do LCR em 28 casos com manifestações neurológicas (44,4%): presença de células neoplásicas em 9,5% dos pacientes e aumento da concentração proteica em 42,8% dos pacientes. O exame do LCR, portanto, é elemento básico para diagnóstico e acompanhamento evolutivo nos pacientes com LNH e com manifestações neurológicas.

Houve correlação estatisticamente significativa entre presença de células neoplásicas no LCR e ocorrência de dor tóraco-lombar localizada, sinais de comprometimento dos III, IV e VI nervos cranianos e diminuição da força muscular nos membros inferiores.

Houve correlação estatisticamente significativa entre aumento da concentração proteica e/ou aumento do teor de globulinas gama no LCR e dor tóraco-lombar localizada, e com diminuição da força muscular nos membros inferiores nos pacientes HIV soronegativos.

A participação ativa do neurologista, que se manteve no Serviço de Hematologia, possibilitou detalhado seguimento dos pacientes com LNH. O exame neurológico rotineiro, como parte das reavaliações durante as diferentes fases da evolução da doença possibilitou registro precoce das anormalidades.

Agradecimento – Ao Prof. Dr. Antonio Spina-França, ao Prof. Dr. Edward J. Thompson, ao Dr. Luís dos Ramos Machado, à Profa. Dra. Diana Helena Pozzi

REFERÊNCIAS

1. Ader R. On the clinical relevance of psychoneuroimmunology. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;64:6-8.
2. Baltrush HJF, Stangel W, Titze I. Stress, cancer and immunity: new developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol (Napoli)* 1991;13:315-327.
3. Bongioanni P. Neuroimmunomodulation: nervous system – immune system interrelations. *Minerva Med* 1993;84:365-381.
4. Goetzl EJ, Sreedharan SP. Mediators of communication and adaptation in the neuroendocrine and immune systems. *FASEB J* 1992;6:2646-652.
5. Mckeithan TW. Molecular biology of non-Hodgkin's lymphomas. *Sem Oncol* 1990;17:30-42.
6. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome – related lymphoma. *Blood* 1992;80:8-20.
7. Clouston PD, De Angelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological diseases in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992;31:268-1273.
8. Hovestadt A, Van Woerkom TCM, Vecht CJ. Frequency of neurological disease in a cancer hospital. *Eur J Cancer* 1990;26:766-767.
9. Posner JB. The role of the neurologist in the management of cancer. *Am J Med* 1978;65:4-6.
10. National Cancer Institute Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Classification of non Hodgkin's lymphomas: summary and descriptions of Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1992;49:2112- 2135.
11. Livramento JÁ, Machado LR, Gomes HR, Vianna LS, Spina-França A. AIDS: a CSF laboratory experience on 470 cases in a 7 year time period. *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:56-59.
12. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR. Líquido cefalorraquidiano. In Porto CC. *Semiologia médica*. 2.Ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1994: 1149-1156.
13. Young DF, Posner JB. Nervous system toxicity of the chemotherapeutic agents. In Vinken PJ, Bruyn GK (eds). *Handbook of clinical neurology*, Vol 39. Amsterdam: Elsevier, 1980: 91-129.
14. Herman TS, Hammond N, Jones SE, Butler JJ, Byrne GE, McKelvey EM. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. *Cancer* 1979;43:390-397.
15. Law IP, Dick FR, Blom J, Bergevin PR. Involvement of the central nervous system in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1975;36:225-231.
16. Mackintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586-595.
17. Marsh WL, Stevenson DR, Long HJ. Primary leptomeningeal presentation of T-cell lymphoma: report of a patient and review of the literature. *Cancer* 1983;51:1125-1231.
18. Harousseau JL, Vallantin X, Tricot G, Gisselbrecht C, Jacquillat C. Neuromeningeal involvement in non-Hodgkin's lymphoma in adults. *Sem Hop Paris* 1983;59:221-225.
19. Hoerni-Simon G, Suchaud JP, Eghbali H, Coindre JM, Hoerni B. Secondary involvement of the central nervous system in malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology* 1987;44:98-101.
20. Kaufman DK, Habermann TM, Kurtin PJ, O'Neill BP. Neurological complications of peripheral and cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Neurol* 1994;36:625-629.
21. Correale J, Monteverde DA, Bueri JA, Reich EG. Peripheral nervous system and spinal cord involvement in lymphoma. *Acta Neurol Scand* 1991;83:45-51.