

ALTERAÇÕES ENCEFALICAS NAS LEUCEMIAS

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DO ENVOLVIMENTO DOS PLEXOS CORÓIDES

ARISTIDES CHETO DE QUEIROZ *
DORCAS ALMEIDA RIBEIRO **

O estudo do envolvimento do sistema nervoso central (SNC) em casos de leucemia tem se tornado cada vez mais importante para a avaliação da resposta terapêutica desta condição. É sabido que o encéfalo e os testículos são órgãos que podem reter células neoplásicas durante a remissão terapêutica da doença, provavelmente por dificuldade de penetração tissular dos quimioterápicos^{4,5,12,18}. Por esta razão são considerados órgãos responsáveis pela reativação da doença, determinando repovoamento medular por células leucêmicas. A frequência com que o SNC se mostra envolvido nas leucemias é variável, chegando até 80% em algumas séries^{3,4,8,11,18}, na dependência do tipo celular da leucemia. Este envolvimento se faz mais frequentemente mediante infiltração das meninges e pode ser acompanhado de sintomatologia neurológica suficiente para alertar os clínicos na orientação de terapêutica complementar adequada^{1,17}. O envolvimento por infiltração do tecido nervoso é menos frequente e mais raro ainda é a divulgação de casos com envolvimento de plexos coróides^{8,16}. Neste último local, o comprometimento embora clinicamente silencioso apresenta as mesmas implicações que a situação de infiltração meníngea ou do tecido nervoso, principalmente no que diz respeito à resposta terapêutica sistêmica.

Este trabalho foi realizado no sentido de verificar o comprometimento dos plexos coróides, no estudo geral das alterações do SNC determinadas pelas leucemias.

MATERIAL E METODOS

Foram estudados os encéfalos de 38 indivíduos que faleceram com diagnóstico de leucemia e que foram autopsiados no período de 1966 a 1976. Os prontuários clínicos foram consultados para avaliação do tempo de doença, tipo de leucemia, tipo de tratamento e manifestações neurológicas. Todos os casos foram submetidos a autópsias completas com exame sistemático de todos os órgãos. Os encéfalos foram examinados 20 dias após fixação em formol a 10% em suspensão. Os fragmentos retirados para estudo histológico foram processados de maneira habitual para inclusão em parafina

Trabalho realizado no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos, Salvador, BA: * Professor Assistente do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Universidade Federal da Bahia, bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; ** Interna estagiária do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos.

e as secções cortadas a espessura de $5\mu\text{m}$ foram coradas rotineiramente pela hematoxilina e eosina. Secções de plexo coróide vem sendo examinadas de rotina a partir de 1970. As lâminas assim preparadas foram reexaminadas e novos cortes obtidos quando necessário, para melhor avaliação de outras alterações do tecido nervoso.

RESULTADOS

Todos os 38 casos examinados tiveram o diagnóstico de leucemia feito ainda em vida, pelo estudo do mielograma, sendo a seguinte distribuição por tipo de leucemia: leucemia mielóide aguda 14 casos; leucemia linfóide aguda 11 casos; leucemia mielóide crônica 8 casos; leucemia linfóide crônica 1 caso; leucemia aguda não classificada, 4 casos. As alterações macroscópicas mais frequentes neste material estão expressas na tabela 1. A hemorragia intracraniana foi a manifestação mais comum, tendo a localização intraencefálica aparecido maior número de vezes (13 casos), frequentemente assumindo aspecto de hemorragia punctiforme multifocal e, mais raramente, sob a forma de hemorragia maciça grave, com extravasamento para o sistema ventricular. A localização subaracnoideana, a segunda mais frequente, se apresentou em áreas focais e mais raramente sob a forma difusa grave. O espaço subdural foi acometido apenas duas vezes de maneira focal. A tabela 2 mostra as principais alterações histológicas observadas nos 35 casos que foram submetidos a estudo microscópico. A infiltração leucêmica do SNC foi a alteração mais frequente neste material o que ocorreu em 70,5% dos casos, com a seguinte distribuição por localização anatômica: meninges 79,1%; tecido nervoso 50%; plexos coróides 57,8% (Tabela 3). A relação entre o tipo de leucemia e frequência da infiltração do SNC mostrou que as leucemias crônicas determinaram comprometimento em maior número de casos. Das leucemias agudas o tipo mielóide foi aquele que mais frequentemente infiltrou o SNC. Independente do tipo de leucemia, o aspecto morfológico da infiltração foi muito semelhante neste

Tipo de alterações	Nº de casos
Hemorragia intracraniana	17
Edema cerebral	9
Infiltração leucêmica	3
Encéfalos normais	9

Tabela 1 — Alterações macroscópicas encefálicas em 38 casos de leucemia.

Tipo de alteração	Nº de casos	Porcentagem
Infiltração leucêmica	24	70,5%
Hemorragia	17	48,5%
Leucoestase	22	62,8%
Alterações inflamatórias	5	14,2%
Alterações degenerativas	4	11,2%

Tabela 2 — Alterações histológicas encefálicas em 35 casos de leucemia.

Local	Nº casos estudados	Nº casos c/ infiltração	Porcentagem
Meninges	24	19	79,1%
Tecido nervoso	24	12	50 %
Plexos coróides	19	11	57,8%

Tabela 3 — Distribuição anatômica dos casos de infiltração leucêmica do sistema nervoso central.

material. No tecido nervoso o comprometimento se apresentou sob a forma de acúmulos focais de células leucêmicas formando nódulos com compressão tissular periférica e, nos casos mais intensos, associado a lesão hemorrágica. Nos casos de menor intensidade a infiltração se apresentou nos espaços perivasculares (Fig. 1). Nesta última situação os vasos mostravam sempre suas luzes ocupadas por grande quantidade de células neoplásicas-leucoestase. Na meninge a lesão se fazia também sob a forma de acúmulos celulares no espaço subaracnoideano com grande adensamento perivascular, sendo proeminente também a leucoestase. Nos plexos coróides, a infiltração leucêmica determinava alargamento dos eixos conjuntivos das vilosidades (Fig. 2) com adensamentos perivasculares e frequentemente associado a leucoestase. Por vezes células neoplásicas foram encontradas livres, isoladas ou agrupadas nos espaços entre as vilosidades do plexo. Este comprometimento dos plexos coróides, visto em 57,8% dos casos e que corresponde a infiltração leucêmica de 11 dos 19 casos examinados, teve a seguinte distribuição por tipo de leucemia: leucemia mielóide aguda, 4 casos; leucemia mielóide crônica, dois casos; leucemias agudas indiferenciadas, dois casos; leucemia linfóide aguda, dois casos; leucemia linfóide crônica, um caso. A associação de infiltração leucêmica de meninge e de plexo coróide foi vista em 8 casos, sendo que nos outros 3 a infiltração era exclusiva desta estrutura.

Não houve manifestação neurológica que pudesse ser correlacionada com a infiltração leucêmica de meninge, de tecido nervoso ou de plexo coróide. As manifestações clínicas presentes foram vistas apenas naqueles casos com lesões hemorrágicas mais extensas e foram acontecimentos que precederam o óbito.

Alterações inflamatórias do SNC estavam presentes em 5 casos. Em 3 casos existiam lesões tissulares que permitiram o diagnóstico de encefalite multifocal, sendo demonstrada a presença de *Toxoplasma gondii* parasitando células gliais em dois deles. Num 4º caso, de indivíduo com doença de inclusão citomegálica disseminada, havia envolvimento do plexo coróide sendo demonstrada a presença de inclusão viral em células epiteliais. O 5º caso mostrava tuberculoma cerebral isolado em paciente com tuberculose disseminada em associação ao quadro de leucemia.

Alterações degenerativas do tecido nervoso foram encontradas em 4 casos. Estas estavam representadas por múltiplos focos de lesão necrotizante com halo hemorrágico e em alguns com reação glial periférica (Fig. 3). Ao lado desta alterações verificou-se também a presença de vacuolização grosseira da substância branca cerebral e cerebelar de intensidade variável, às vezes assumindo aspecto esponjiforme (Fig. 4). Não houve qualquer relação entre estas alterações degenerativas e o tempo de doença, o tipo de leucemia ou o tratamento.

COMENTARIOS

Já tem sido suficientemente demonstrado que o envolvimento do SNC nas leucemias se faz por infiltração neoplásica e por hemorragia de meninges e/ou do tecido nervoso. Entretanto, o que é divulgado na literatura é a maior fre-

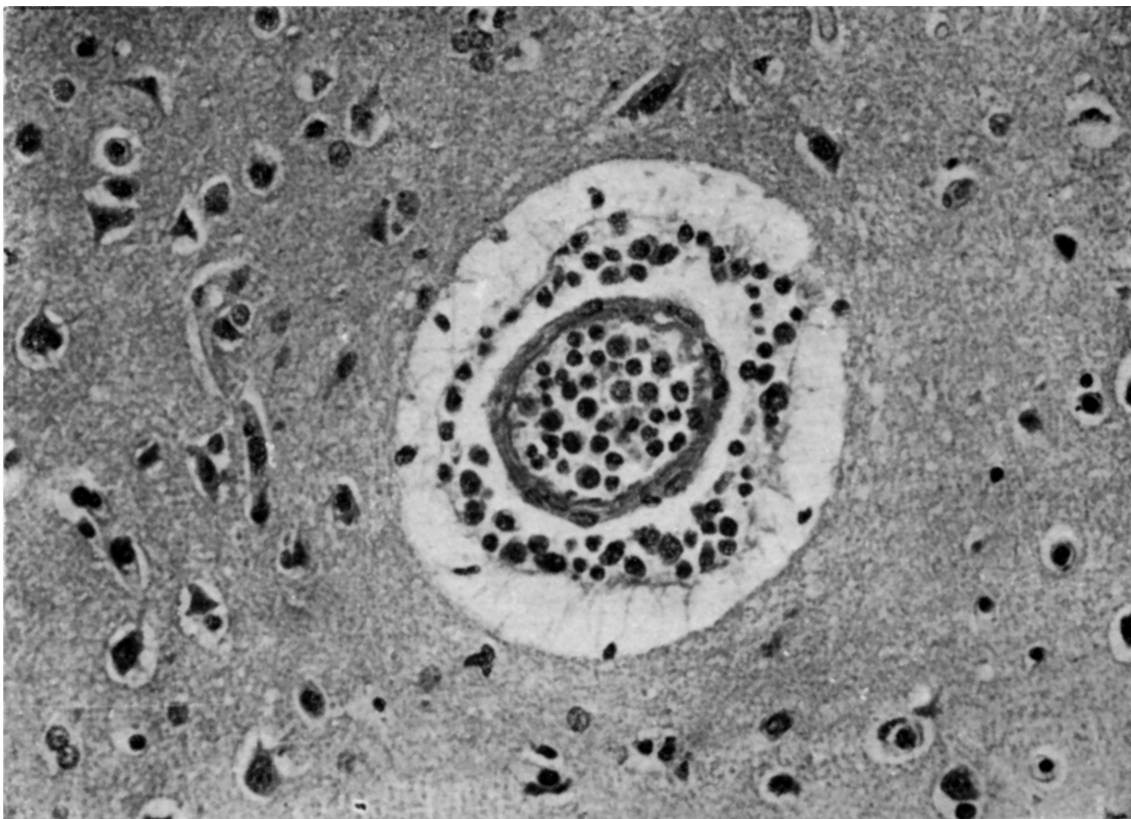


Fig. 1 — Secção de cortez cerebral mostrando leuco-estase e infiltração perivascular por células leucêmicas (HE x 200).

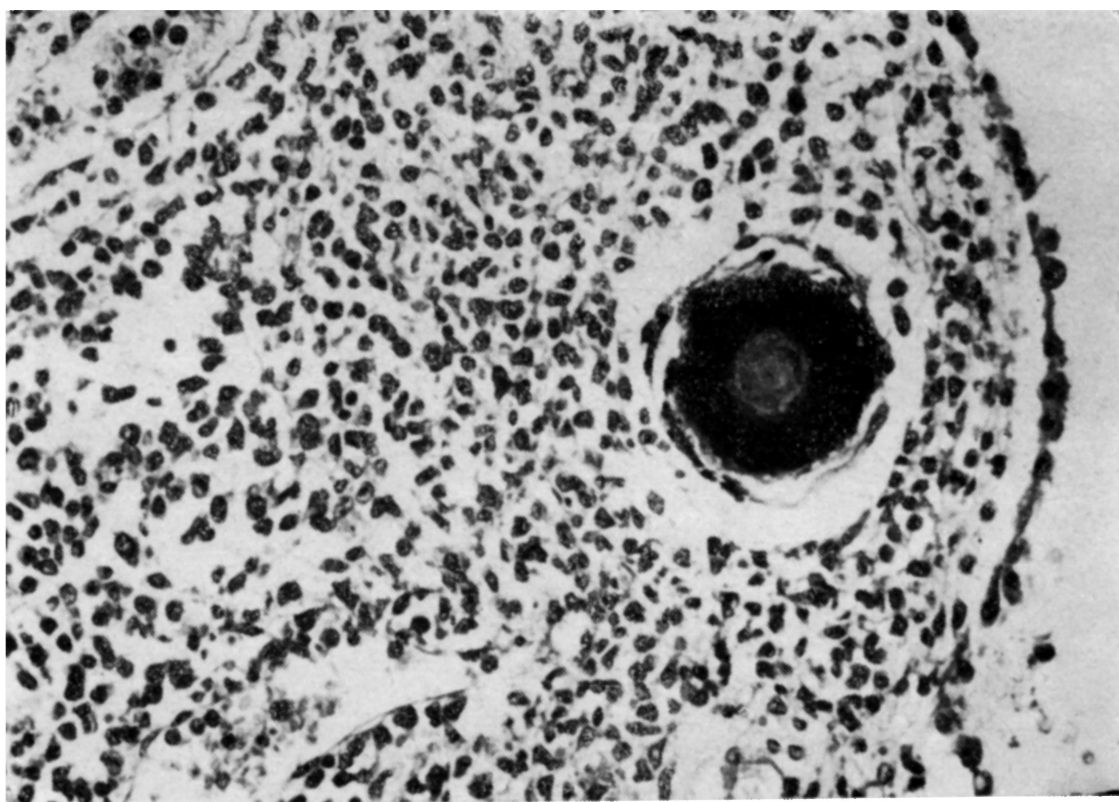


Fig. 2 — Secção de plexo coróide mostrando densa infiltração de células leucêmicas com alargamento do eixo conjuntivo (HE. x 200).

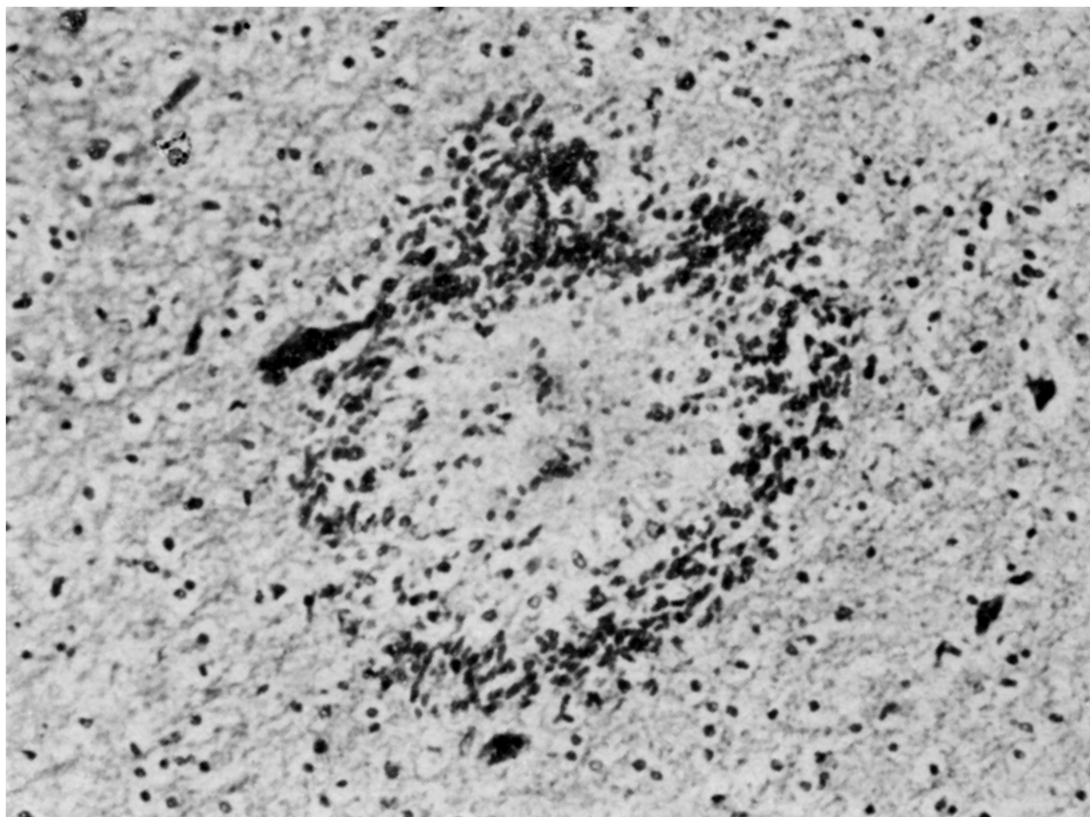


Fig. 3 — Secção ao nível da substância branca cerebral mostrando lesão necrotizante focal com halo hemorrágico e reação glial periférica (HE. x 100).

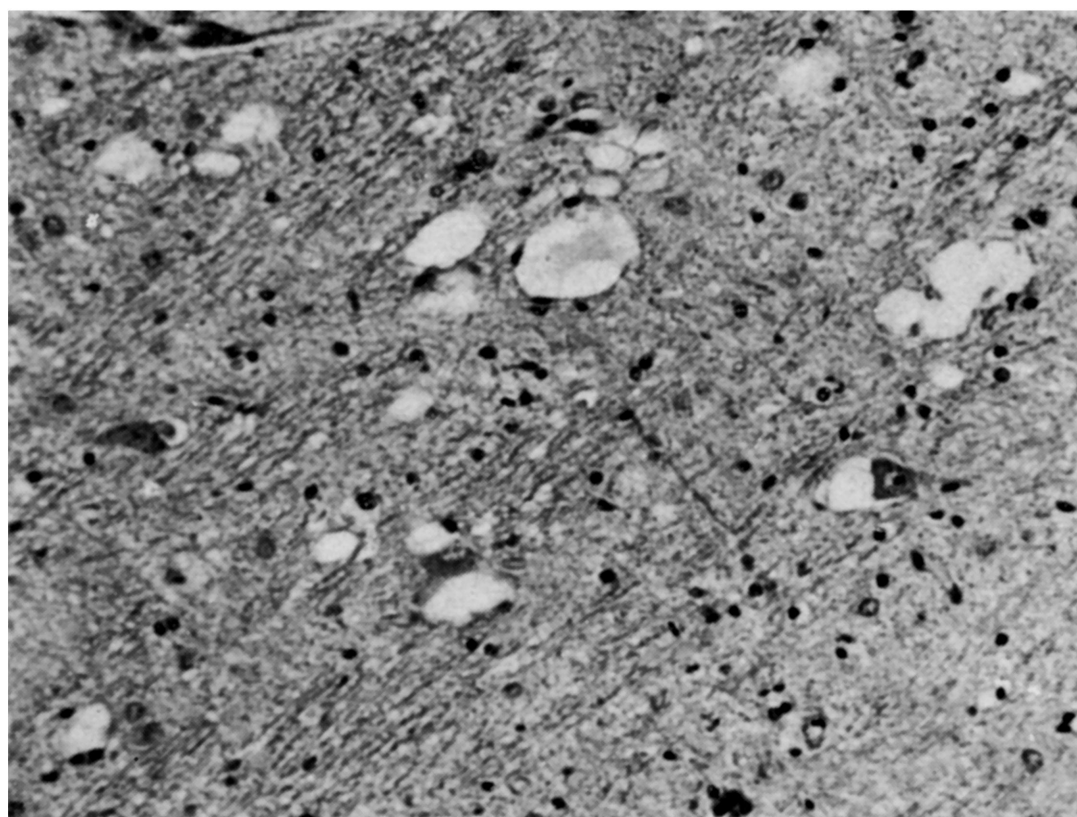


Fig. 4 — Secção de cérebro mostrando proeminente vacuolização da substância branca (HE. x 100).

quência de hemorragia em relação à ocorrência de infiltração leucêmica do SNC. No nosso material observamos exatamente o contrário, pois a frequência de infiltração foi de 70,5% em comparação com a frequência de 48,5% para hemorragia. Esta maior frequência de infiltração leucêmica vista neste material pode ser entendida por duas razões: a primeira pela metodologia empregada, com o estudo sistemático macro e microscópico de todos os encéfalos e, segunda, pela inclusão dos casos de infiltração exclusiva dos plexos coróides. Estes apareceram infiltrados em 57,8% dos casos estudados, tendo sido visto mesmo na ausência de infiltração meníngea ou do tecido nervoso, embora os poucos trabalhos que se referem ao envolvimento dos plexos coróides pelas leucemias, mostrem que esta infiltração aparece associada com infiltração meníngea de grande intensidade¹⁶. No envolvimento meníngeo pelas leucemias, que é a forma clinicamente conhecida da lesão do SNC^{2,7,10}, existem manifestações neurológicas que permitem ao clínico a suspeita e a comprovação diagnóstica mediante a pesquisa de células leucêmicas no líquido cefalo-raquidiano (LCR) para uma complementação terapêutica adequada.

Com o conhecimento de que o envolvimento do plexo coróide pode aparecer mesmo na ausência de infiltração de meninge ou tecido nervoso e, portanto, na ausência de qualquer evidência clínica de envolvimento do SNC, deve aumentar a preocupação dos clínicos para a pesquisa sistemática de células leucêmicas no LCR. É sabido que o SNC se apresenta como repositório de células para repovoamento medular durante a remissão da doença, provavelmente pela dificuldade de penetração quimioterápica no tecido nervoso^{4,13,18}, a exemplo do que ocorre com os testículos^{5,12}, órgãos considerados "santuários de células", inatingíveis pela terapêutica sistêmica.

Este trabalho reforça, portanto, o grande interesse na divulgação do estudo citológico sistemático do LCR nos casos de leucemias, mesmo naqueles sem manifestação neurológica que traduza envolvimento do SNC, tendo em vista também o conhecimento de que os plexos coróides podem estar envolvidos mesmo na ausência de infiltração meníngea ou do tecido nervoso. Isto deve ser considerado como parte da avaliação para terapêutica complementar nos pacientes com leucemias, conforme tem sido proposto em outros centros⁶.

Dois registros importantes devem chamar a atenção neste estudo. O primeiro diz respeito à presença de lesões degenerativas que em dois casos se enquadram na entidade conhecida como "leucoencefalopatia multifocal necrotizante" que, apesar de ser referida como complicação terapêutica^{7,11,14,15}, no nosso material não teve correlação com o tratamento. O segundo aspecto importante é o da associação com infecções oportunistas no curso de leucemias, verificado em 14,2% dos nossos casos. Embora já bastante estudado¹⁷, continua sendo um problema grave no curso da doença. Vale ressaltar a existência neste material de dois casos de encefalite multifocal por toxoplasma e um de doença de inclusão citomegálica com envolvimento de plexo coróide, como complicações graves no curso de leucemias.

RESUMO

No estudo de 38 encéfalos de indivíduos que faleceram com leucemias, verificou-se que a infiltração neoplásica apareceu como lesão mais frequente (70,5%), seguida de hemorragia intracraniana (48,5%). O local mais frequente da infiltração leucêmica foi o espaço subaracnoideano (79,1%), seguido dos plexos coróides numa frequência de 57,8% que corresponde ao envolvimento de 11 dos 19 casos que foram submetidos a estudo histológico, e, por fim, a infiltração do tecido nervoso (50%). Esta infiltração neoplásica do SNC é principalmente o envolvimento dos plexos coróides, que aparece também independente de infiltração meníngea, frequentemente decorre sem manifestações neurológicas. Isto chama atenção para a necessidade do estudo citológico do líquido cefalo-raquidiano de rotina nos casos de leucemias, para melhor orientação terapêutica, visto que o SNC é local de difícil penetração de quimioterápicos administrados por via sistêmica e pode constituir foco de reativação da doença mesmo na fase de remissão terapêutica.

SUMMARY

Leukemic changes of the brain: the involvement of the choroid plexus.

In the study of 38 cases of leukemia, neoplastic infiltration of the brain was the most frequent lesion, occurring in 70,5%, compared to 48,5% for hemorrhage. The leptomeninges were the most frequent site of leukemic infiltration followed by the choroid plexus (57,8%) and the nervous tissue (50%). In few cases leukemic infiltration of choroid plexus was seen in the absence of meningeal involvement. Very often the leukemic infiltration of the CNS courses without clinical manifestations. The paper points out the importance of the cytologic study of the cerebro-spinal fluid as a routine procedure in cases of leukemia, since it is well known that the therapeutic agents have difficulty in penetrating the blood-brain barrier and that foci of CNS leukemic infiltration may represent points of reactivation of the disease even during the therapeutic remission.

REFERENCIAS

1. AARONSON, A. G.; HAJDU, S. I. & MELAMED, M. R. — Spinal fluid cytology during chemotherapy of leukemia of the central nervous system in children. *Amer. J. Clin. Path.* 63:528, 1975.
2. ATKINSON, K.; KAY, H. E.; LAWLER, S. D.; WELLS, D. G. & McELWAIN, T. J. — Meningeal leukemia after blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Cancer* 35:529, 1975.
3. EPPINGER-HELFT, M.; PAVLOVSKY, S.; SUAREZ, A.; MURIEL, F. S.; HIDALGO, G.; PAVLOVSKY, A. & VILASECA, G. — Sequential therapy for induction and maintainance of remission in acute myeloblastic leukemia. *Cancer* 35:347, 1975.

4. EVANS, A. E.; GILBERT, E. S. & ZANDSTRA, R. — The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. *Cancer* 26:404, 1970.
5. FINKELSTEIN, J. Z.; DYMENT, P. G. & HAMMOND, G. D. — Leukemic infiltration of the testis during bone marrow remission. *Pediatrics* 43:1042, 1969.
6. HAJDU, S. I. & HAJDU, E. O. — Cytopathology of sarcomas and other non-epithelial malignant tumors. W. B. Saunders, Philadelphia, 1976, pág. 29.
7. HENDIN, B.; DeVIVO, D. C.; TORACK, R.; LELL, M. E.; RAGAB, A. H. & VIETTI, T. S. — Parenchymatous degeneration of the central nervous system in childhood leukemia. *Cancer* 33:468, 1974.
8. MOORE, E. W.; THOMAS, L. B.; SHAW, R. K. & FREIREICH, E. J. — The central nervous system in acute leukemia. A postmortem study of 117 consecutive cases with particular reference to hemorrhage, leukemic infiltration and syndrome of menigeal leukemia. *Arch. Int. Med.* 105:141, 1960.
9. POLE, J. G. — Childhood leukemia presenting in the central nervous system. *Arch. Dis. Child.* 48:867, 1973.
10. PRICE, R. A. & JOHNSON, W. — The central nervous system in childhood leukemia: the arachnoid. *Cancer* 31:520, 1973.
11. PRICE, R. A. & JAMIESON, P. A. — The central nervous system in childhood leukemia: subacute leukoencephalopathy. *Cancer* 35:306, 1975.
12. QUEIROZ, A. C. & CARDOSO DE ALMEIDA, M. A. — Alterações testiculares nas leucemias e linfomas. *Rev. Brasil. Med.* 32:472, 1975.
13. RALL, D. P. — Experimental studies of the blood-brain barrier. *Cancer Res.* 25:1572, 1965.
14. RUBINSTEIN, L. J.; HERMAN, M. M.; LONG, T. F. & WILBUR, J. R. — Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 35:291, 1975.
15. SCHOCHET, S. S. & McCORMICK, W. F. — Neuropathology case studies. Medical Examination Publishing Co. New York, 1976, pág. 188.
16. THOMAS, L. B. — Pathology of leukemia in the brain and meninges: postmortem studies of patients with acute leukemia. *Cancer Res.* 25:1555, 1965.
17. WELLS, C. E. & SILVER, R. T. — The neurologic manifestations of acute leukemias: a clinical study. *Ann. Int. Med.* 46:439, 1957.
18. WOLK, R. W.; MASSE, S. R.; CONKLIN, R. & FREIREICH, E. J. — The incidence of central nervous system leukemia in adults with acute leukemia. *Cancer* 33:863, 1974.

Serviço de Anatomia Patológica — Hospital Prof. Edgard Santos — 40000 Salvador, Bahia — Brasil.