

MIELOPATIA NECROTIZANTE E NEOPLASIAS

REGISTRO CLINICO-PATOLOGICO DE DOIS CASOS

*MARCOS R. G. DE FREITAS ** *PEDRO F. MOREIRA FILHO ***
*DANIEL CINCINATUS *** *OSVALDO J. M. NASCIMENTO ***
*MYRIAM DUMAS HAHN **** *MANOEL BARRETTO NETTO *****

Nas últimas décadas várias afecções neurológicas vêm sendo relacionadas a neoplasias sem serem de natureza metastática ou invasiva. Estando intimamente subordinadas aos tumores malignos, são denominadas síndromes neurológicas paraneoplásicas. De etiologia incerta, mecanismos diversos têm sido incriminados em sua determinação. Assim, são aventados como causais fatores tóxicos, metabólicos carenciais, imunológicos e infecciosos (por vírus). Entretanto, apesar de minudentes estudos anátomo-patológicos, imunológicos e virais, não existem ainda provas evidentes da etiopatogenia destas síndromes. O acometimento do sistema nervoso periférico tem-se mostrado mais frequente que o do sistema nervoso central. Neste, o processo pode estar localizado no encéfalo, medula ou até mesmo encontrar-se disseminado no neuroeixo. Na medula, a mielite necrotizante, entidade individualizada por Mancall e Rosales¹⁰, constitui o tipo mais característico medular não tumoral observado em associação a neoplasias. Recentemente, Gray e col.⁴ descreveram 3 pacientes com esta síndrome, encontrando mais 13 casos relatados na literatura. A mielite necrotizante paraneoplásica traduz-se clinicamente por quadro de paraplegia ou tetraplegia flácida, arreflexa, com anestesia superficial e profunda com nível torácico ou cervical e severas alterações esfinterianas. A instalação se faz de modo agudo ou subagudo, ocorrendo a morte do paciente geralmente dois a três meses após o início do quadro neurológico. Os sinais e sintomas da neoplasia podem estar evidentes antes do aparecimento das manifestações neurológicas ou muitas vezes só se encontra o tumor no exame anátomo-patológico. As provas raquimanométricas mostram permeabilidade do canal raqueano e o exame do líquido cefalorraqueano pode estar normal ou evidenciar discreta pleocitose e moderada hiperproteinorraquia. O estudo anátomo-patológico da medula mostra necrose extensa de 2 ou mais segmentos, quase sempre a nível torácico. Ocorre destruição tanto de substância branca, quanto de substância cinzenta. De permeio às lesões necróticas medulares podem estar presentes discretos infiltrados inflamatórios perivascularares, gliose e alterações vasculares traduzidas por necrose vascular, espessamento de parede

Trabalho dos Departamentos de Medicina Clínica e Patologia e Apoio Clínico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense: * prof. coordenador de Neurologia; ** prof. assistente de Neurologia; *** prof. assistente de Anatomia Patológica; **** prof. titular de Anatomia Patológica.

arteriolar, pequenos focos de hemorragia que são considerados como secundários ao processo de lesão medular (Escourolle³).

A observação de dois pacientes que apresentaram quadro anátomo-clínico semelhante ao descrito acima, nos quais o estudo necroscópico revelou a presença de neoplasia de células reticulares histiocitárias e carcinoma renal respectivamente, nos levou à publicação em apreço.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — R.C.F. (Registro 16599, HUAP), 48 anos de idade, sexo masculino, branco, vendedor ambulante, examinado em agosto de 1979. Início da enfermidade seis meses antes, quando passou a queixar-se de parestesias e fraqueza nos membros inferiores de evoluer progressivo. Em dois meses encontrava-se paralisado dos referidos membros, com retenção de fezes e urina. *Exame físico* — Paciente lúcido, cooperante. T.A.: 120/80 mmHg; pulso 108 bpm; T. axilar: 38,3°C. Ritmo cardíaco regular, pulmões limpos. Abdome flácido sem visceromegalias. Presença de escaras na região lombo-sacra. *Exame neurológico* — Paciente restrito ao leito com paraplegia em flexão. Presença de reflexos de automatismo medular. Reflexos cutâneo-abdominais abolidos. Sinal de Babinski presente bilateralmente. Reflexos patelares diminuídos e aquileus abolidos. Anestesia para todos os tipos de sensibilidade do dermatomo T₄ para baixo. Retenção dos esfíncteres vesical e retal, estando o paciente com sonda vesical de demora. *Exames complementares* — Sangue: hemograma — hemácias 3.950.000, hemoglobina 11g%, hematócrito 34%, leucócitos 7.200, eosinófilos 2%, bastões 6%, segmentados 56%, linfócitos 29%, monócitos 7%; glicose, uréia, creatinina, sódio, potássio normais; reações para lues negativas. Urina: E.A.S. normal. Radiografias de tórax e coluna vertebral sem alterações. Raquicentese com prova de Queckenstedt-Stookey sem apresentar evidência de bloqueio do canal raqueano. Líquido cefalorraqueano: límpido, e incolor; células 2/mm³; proteínas 45 mg%; glicose 46 mg%; cloretos 110mEq/l; reações para lues negativas. Mielografia com pantopaque: sem alterações. *Evolução* — O paciente passou a apresentar hipertermia, com queda do estado geral. Faleceu 20 dias após a internação. *Exame anátomo-patológico* — Presença nos linfonodos de células neoplásicas de linhagem histiocitária, constituindo quadro de reticulose medular histiocítica (Fig. 1). Esta neoplasia infiltrava fígado, baço, rins e glândula supra-renal. Exame neuropatológico: discreto edema cerebral; amolecimento medular em segmento torácico a nível de T₃, com extensão longitudinal de cerca de 3 cm. O estudo microscópico neste segmento revelava extensa necrose do tecido medular, identificando-se alguns neurônios de grande tamanho, intenso afluxo inflamatório linfoplasmocitário perivascular e astrócitos volumosos com citoplasma eosinofílico, núcleos aumentados de tamanho, pleomórficos, ora vesiculosos com cromatina grosseira, ora hipercromáticos (Fig. 2). Observava-se também distensão dos espaços perivasculares, áreas focais de hemorragia e vasos de médio calibre com paredes colageneizadas. Próximo aos núcleos da base identificava-se, na substância branca, presença de afluxo inflamatório linfoplasmocitário perivascular.

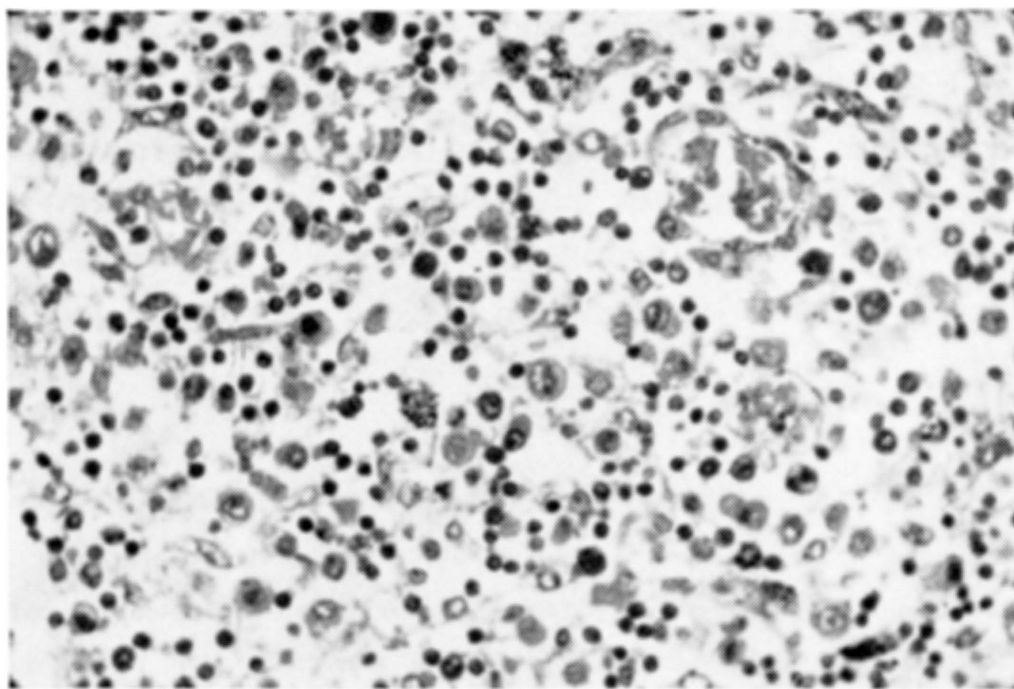


Fig. 1 — (Caso 1, R.C.F.) — Linfonodo exibindo células volumosas, de linhagem histiocítica. (H.E. — 20 x).

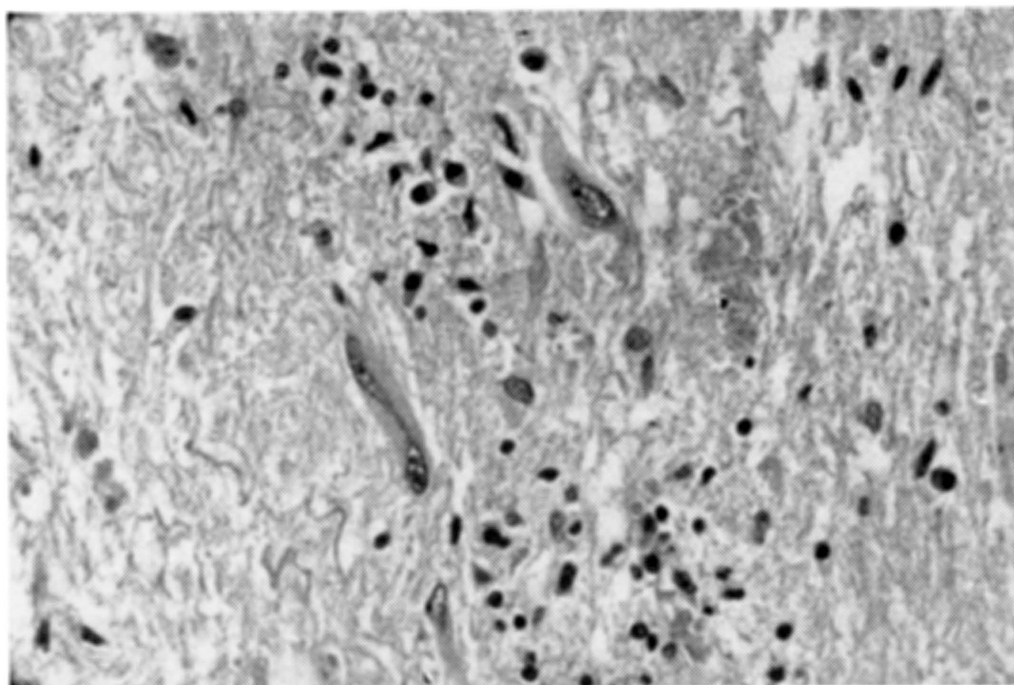


Fig. 2 — (Caso 2, R.C.F.) — Corte de medula espinhal mostrando astrocitos aumentados de tamanhos, com núcleos volumosos e pleomórficos, em meio a infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. (H.E. — 20 x).

Case 2 — M.Q.V. (Registro 242.805 HUAP), 52 anos de idade, sexo masculino, branco, pedreiro, examinado em maio de 1981. Em janeiro de 1981, passou a queixar-se de dormência e fraqueza nas pernas, evoluindo para paralisia destas num período de 2 meses. Nessa época apresentou incontinência fecal e retenção urinária. Refere emagrecimento acentuado nos últimos meses. Exame físico — Paciente lúcido, emagre-

cido, TA: 100/60 mmHg, pulso 72 bpm, T. axilar 37°C. Ritmo cardíaco regular, pulmões limpos. Abdome flácido, indolor, sem visceromegalias. Presença de hiperkeratose palmar bilateralmente. *Exame neurológico* — Paciente grabatário com paraplegia flácida. Arreflexia profunda de membros inferiores. Presença bilateral do sinal de Babinski. Anestesia para todos os tipos de sensibilidade de T₆ para baixo. Presença de retenção urinária e incontinência fecal. *Exames complementares* — Sangue: hematócrito 47%, leucócitos 9.000, basófilos 1%, eosinófilos 2%, bastões 3%, segmentados 82%, linfócitos 6%, monócitos 6%; glicose, uréia, creatinina, sódio, cloro, potássio sem alterações; reações para lues negativas. Urina: proteinúria + + +, hemoglobinúria + + +, piúria e hematúria; cultura: *Proteus*, acima de 100.000 colônias/mm³. Radiografias de coluna vertebral normais. Radiografias de tórax: múltiplos nódulos disseminados pelo parênquima pulmonar de variados tamanhos. Broncoscopia: grande quantidade de secreção amarelada com pesquisa de células neoplásticas e BAAR negativos. Raquicentese e prova de Queckenstedt-Stookey: ausência de bloqueio no canal raqueano. Líquido cefalorraqueano: límpido e incolor; 0 células/mm³; proteínas 134 mg%; glicose 80 mg%; cloretos 112 mEq/l; reações para lues negativas. Diante do estado geral precário do paciente não foi realizada mielografia. *Evolução* — Houve piora acentuada com parada cardio-respiratória, sendo necessárias manobras de reanimação. Permaneceu em coma profundo, com arreflexia generalizada, com respiração artificial e EEG isoeletrico por 4 dias. Faleceu 16 dias após a internação. *Exame anátomo-patológico* — A macroscopia mostrava rim direito pesando 400 g e apresentando a nível do polo superior, tumor constituído por várias formações arredondadas, branco-amareladas com áreas friáveis e hemorrágicas. O rim esquerdo pesava 250 g e exibia na cortical pequenos nódulos brancos. O estudo microscópico revelou tratar-se de carcinoma renal de células claras (Fig. 3) que metastatizou-se para pulmão, fígado, pâncreas, tireóide, supra-renal, linfonodos, serosa duodenal e cúpula diafragmática. Os rins mostravam ainda pielonefrite aguda abscedada e necrose tubular aguda. Exame anátomo-patológico do sistema nervoso: a macroscopia mostrava a nível do tálamo direito e da protuberância pequenas áreas de necrose com cavitação. O restante dos cortes dos hemisférios cerebrais, bem como do cerebelo não evidenciava nenhuma particularidade. A medula espinhal exibia discreta congestão na substância cinzenta nos segmentos torácicos. Na microscopia verificou-se nos sítios encefálicos acometidos (tálamo direito e protuberância), pequenas áreas irregulares císticas contendo alguns corpúsculos grânulo-gordurosos e na periferia a presença de reação astrocitária composta de astrócitos por vezes gemistocíticos e outros volumosos com núcleos ora com cromatina grosseira e certo grau de pleomorfismo nuclear. Além disso, notava-se a presença de infiltrados inflamatórios linfocitários perivascularares e microglias hipertrofiadas envolvendo neurônios degenerados. Os neurônios exibiam graus variados de comprometimento, provavelmente por hipoxia, desde neurônios com vacúolos citoplasmáticos até outros com acentuada retração eosinofílica citoplasmática com picnose nuclear ou mesmo com destruição do citoplasma (Fig. 4). Tais lesões neuronais eram verificadas também em outras áreas como nos núcleos da base e no córtice cerebral. Os cortes do cerebelo mostravam células de Purkinje também com retração, eosinofilia citoplasmática e picnose nuclear. Os cortes da medula espinhal evidenciavam na substância branca, principalmente nos cordões laterais, áreas de desintegração do tecido (Fig. 5), identificando-se pequenos vasos com paredes necróticas e luzes obstruídas por trombos. Observavam-se também vasos congestos com paredes

espassadas e pequenos focos de hemorragia. A substância cinzenta (pontas anteriores e posteriores) exibia rarefação neuronal, proliferação astrocitária microglial. Devido à distorção do tecido medular, pela área de necrose, não nos foi permitido a localização com certeza do segmento medular comprometido parecendo-nos tratar-se de segmento torácico.

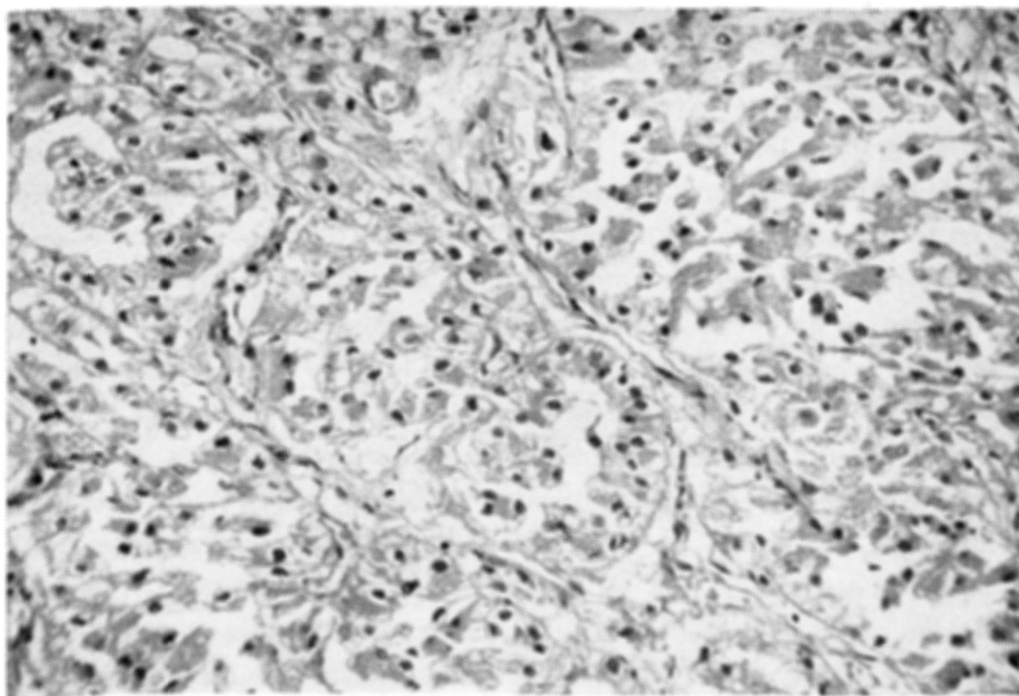


Fig. 3 — (Caso 2, M.Q.V.) — Corte de rim evidenciando neoplasia de linhagem epitelial constituída por células com citoplasma vacuolado formando estruturas tubulares. (H.E. — 10 x).

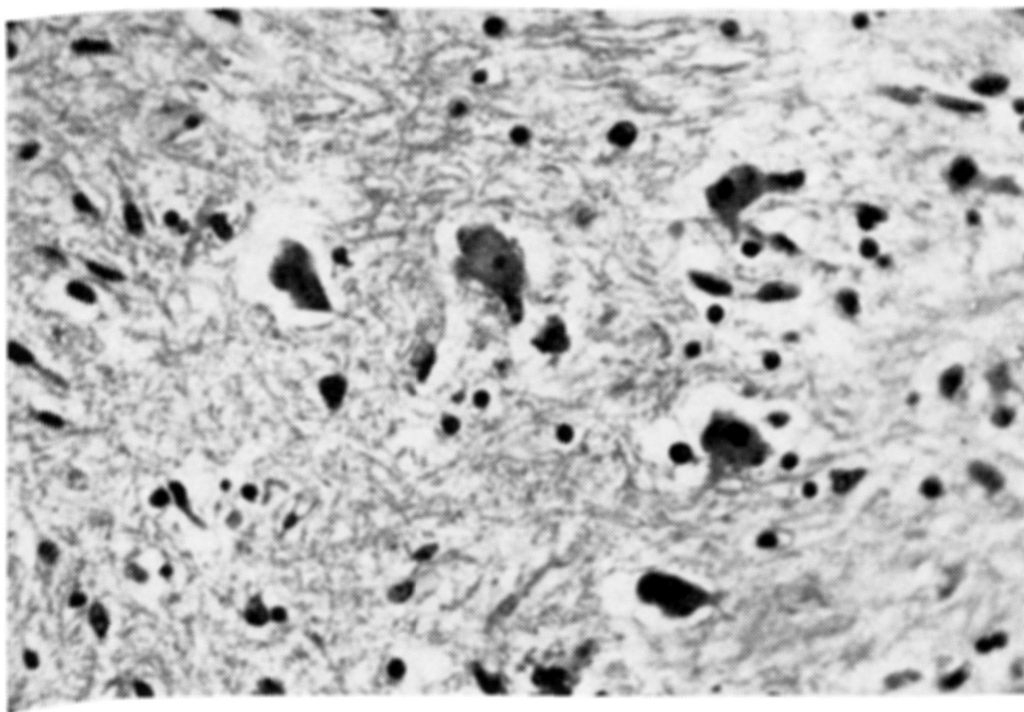


Fig. 4 — (Caso 2, M.Q.V.) — Corte a nível da ponte exibindo neurônios com graus variados de degeneração em meio a glia proliferada. (H.E. — 20 x).

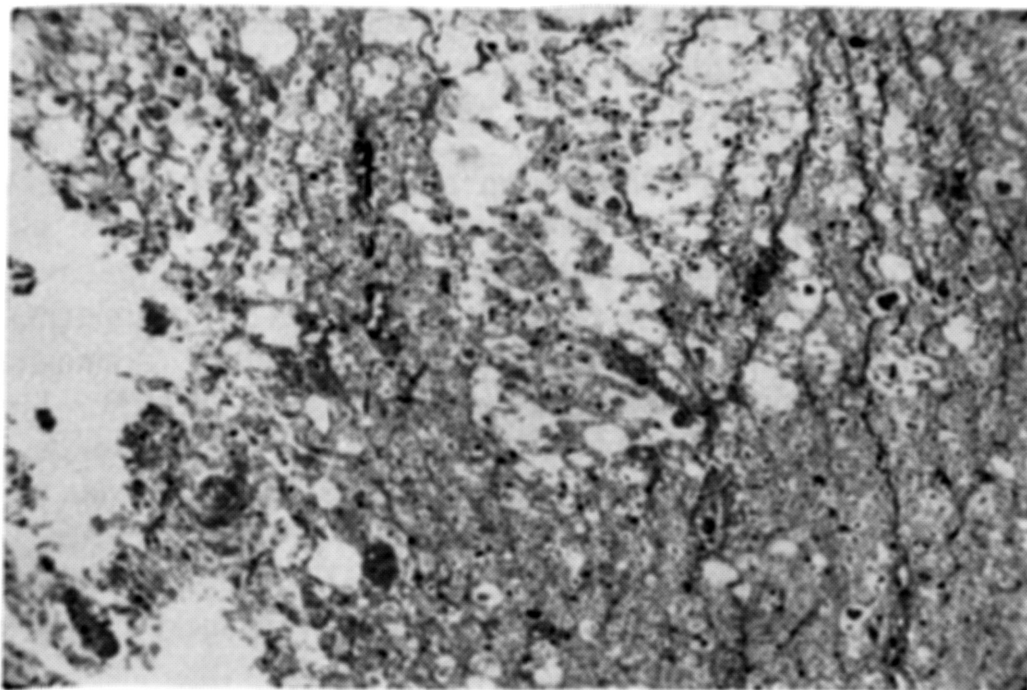


Fig. 5 — (Caso 2, M.Q.V.) — Corte de medula espinhal revelando extensa área de amolecimento, observando-se pequeno vaso com sua luz ocluída por trombo. (H.E. — 6 x).

COMENTARIOS

Nossas observações referem-se a dois pacientes que apresentaram paraplegia flácida, de instalação subaguda com anestesia superficial e profunda a nível torácico e importantes distúrbios esfinterianos. O estudo anátomo-patológico da medula espinhal revelou necrose extensa a nível torácico acometendo a substância cinzenta e a substância branca. No primeiro caso, de permeio a áreas de necrose, foram encontrados infiltrados inflamatórios linfoplasmocitários perivasculares e gliose com presença de astrócitos gigantes com núcleos volumosos (Fig. 2). No segundo caso, não evidenciamos a existência de infiltrados, todavia extensas alterações vasculares, possivelmente secundárias ao processo de necrose, estavam presentes. A associação com tumores malignos (neoplasia de células reticulares no primeiro paciente e carcinoma renal no segundo paciente) e a inexistência de processo metastático no canal raqueano, permitiram-nos fazer o diagnóstico de mielopatia necrotizante paraneoplásica.

O discrimine diagnóstico desta afecção medular deve ser feito com as metástases para o canal vertebral e com as mielopatias actínicas. Os dois pacientes estudados por Nonne^{13,14} apresentavam múltiplas metástases vertebrais, fazendo-nos pensar que se tratasse de compressão medular e não de processo paraneoplásico. A mielopatia actínica aparece geralmente alguns meses após o emprego de radioterapia e pode-se manifestar clinicamente por quadro de secção medular. Os achados anátomo-patológicos assemelham-se aos referidos na mielopatia necrotizante paraneoplásica. Assim parecem ser o terceiro caso relatado por Moersch e Kernohan¹¹, o paciente estudado por Beresford e

McLetchie¹ e o recentemente referido por Lester e col.⁸. Todos foram submetidos a irradiação para tratamento da neoplasia, pouco tempo antes do início da síndrome neurológica. Nos nossos pacientes, somente o exame necroscópico evidenciou a presença de neoplasia, daí não terem sido tratados previamente.

Várias neoplasias foram relatadas em associação à mielopatia necrotizante. Podemos dividi-las em dois grandes grupos. Tumores sólidos viscerais — dentre estes já foram citados os seguintes: carcinoma broncogênico (D'Anthona², Lhermitte e de Robert⁹, Mancall e Rosales¹⁰), carcinoma gástrico (Juba⁷), adenocarcinoma de tireóide (Jaffe e Freeman⁶), carcinoma ovariano (Scully e col.¹⁸) e adenocarcinoma de próstata (Gray e col.⁴). Linfomas — neste grupo encontram-se os linfomas não-Hodgkin (Williams e de Gruchy¹⁹, Richter e Moore¹⁷, Peress e col.¹⁵, Gray e col.⁴) e os linfomas de Hodgkin (Hutchison e col.⁵, Nishida e Ziegler¹²). Nosso primeiro paciente apresentou neoplasia do sistema linfo-reticular (Fig. 1) e o segundo, carcinoma renal. (Fig. 3). Não encontramos na revisão feita, a coexistência destes dois tipos de tumores com a mielopatia necrotizante.

As alterações neuropatológicas geralmente são restritas à medula nervosa. Entretanto, no paciente estudado por Peress e col.¹⁵ havia lesão concomitante do sistema nervoso periférico. Outros sítios do sistema nervoso central podem apresentar alterações em associação às observadas na medula, algumas vezes sem provocar sintomatologia. No primeiro caso descrito por Richter e Moore¹⁷ havia desmielinização nos nervos e quiasma óptico. No segundo caso destes mesmos autores foram encontradas várias áreas de amolecimento na substância branca subcortical e pequenas lesões necróticas na protuberância. No terceiro paciente estudado por Gray e col.⁴, existiam diminutos focos lesionais na substância branca parieto-occipital direita, com presença na microscopia de infiltrado inflamatório mononuclear perivascular e corpúsculos grânulo-gordurosos. No caso relatado por Scully e col.¹⁸ havia extensa área de infarto no hemisfério cerebral direito, que foi interpretado por estes autores como decorrência de acidente embólico encefálico. No nosso primeiro paciente, além das lesões medulares descritas, havia ao exame microscópico, próximo aos núcleos da base, infiltrados de células linfoplasmocitárias de localização perivascular. No segundo paciente verificamos a presença de pequenas áreas de necrose com cavitação central, no tálamo direito e na protuberância. Na microscopia, nos neurônios nas áreas acima referidas assim como as do córtice cerebral e cerebelar exibiam alterações que variavam desde a presença de vacúolos citoplasmáticos até a desintegração total do citoplasma (Fig. 4). Também múltiplas imagens de neuronofagia foram evidenciados. Apesar de constituírem dismorfias sugestivas de infecção por vírus, pareceu-nos que tais lesões fossem devidas a anoxia cerebral, que ocorreu na fase terminal de evolução deste paciente.

A necrose medular costuma ocorrer mais a nível torácico. Pode-se encontrar destruição medular total, afetando de modo similar a substância cinzenta e a substância branca, ou então pequenos focos de necrose disseminados e mal delimitados. Vezes há, que de permeio às áreas de destruição medular,

encontram-se alterações vasculares caracterizadas por necrose de parede vascular, espessamento de camadas arteriolas, hemorragias e até mesmo imagens de trombose arteriolar. Estas lesões vasculares são interpretadas por Mancall e Rosales¹⁰ como sendo secundárias a destruição tecidual medular. No nosso segundo paciente houve dificuldade em precisar o segmento de medula torácica afetado, todavia as alterações microscópicas foram semelhantes às até agora descritas (Fig. 5). Em reduzido número de casos (Williams e de Gruchy¹⁹, Richter e Moore¹⁷, Peress e col.¹⁵), tem sido descrito a presença de poucos infiltrados linfoplasmocitários perivasculares, também interpretados pela maioria dos autores como sendo reacionais à destruição medular. No nosso primeiro paciente, encontramos junto às lesões necróticas medulares, intensos infiltrados inflamatórios linfoplasmocitários perivasculares ao lado de gliose com presença de astrócitos gigantes com volumosos núcleos (Fig. 2). Tais astrócitos lembram os descritos por Richardson¹⁶ na leucoencefalopatia multifocal progressiva. A existência na medula destas alterações histopatológicas são interessantes de serem consideradas, pois assemelham-se às provocadas por efeito citopatológico de um vírus.

RESUMO

São relatados dois casos de mielopatia transversa subaguda associada a tumores malignos. O primeiro paciente apresentava neoplasia de células reticulares histiocitárias e o segundo, carcinoma renal. Os autores fazem revisão dos casos similares descritos na literatura. As alterações anátomo-patológicas medulares encontradas foram semelhantes às descritas nos relatos prévios, sendo que no primeiro caso havia também intenso infiltrado inflamatório perivascular e a presença de astrócitos bizarros. Tais alterações encontradas sugerem ser esta afecção de natureza viral.

SUMMARY

Necrotizing myelopathy and neoplasms: clinicopathologic study of two cases.

Two clinico-pathological cases of necrotic myelopathies with a distant malignancy are presented. The first patient had histiocytic medullary reticulosis and the second one had a renal cell carcinoma. The authors referred to other similar cases found in the literature. In both patients the pathological features in the spinal cord were similar to the other cases reported, but in their first case they found an intense inflammatory reaction and hyperplasia of astrocytes into bizarre giant forms. The cause of necrotizing myelopathy associated with neoplasms remain unknown. The authors think that the presence of inflammatory reaction and the changes in the astrocytes in their first case are consistent with the effects of a virus.

REFERENCIAIS

1. BERESFORD, O. D. & McLETCHE, N. G. B. — Hodgkin's disease: an unusual case with spinal symptoms. *Brit. med. J.* 2:136, 1948.
2. D'ANTHONA, S. — Sulla necrosi spinale acuta nell corso dei tumori maligni, con un contributo alla conoscenza delle «ernie spinali malaciche». *Neurologica* 3:65, 1926.
3. ESCOUROLLE, R. — Lesions non tumorales du système nerveux au cours des cancers. *Arch. Anat. Pathol.* 19:203, 1971.
4. GRAY, F., HAUW, J. J. ESCOURELLE, R. & CASTAIGNE, D. — Myélopathies nécrosantes et pathologie néoplasiques. *Rev. neurol. (Paris)* 136:235, 1980.
5. HUTCHINSON, E. C., LEONARD, B. J., MAUDSLEY, C. & YATES, P. O. — Neurological complications of the reticuloses. *Brain* 81:75, 1958.
6. JAFFE, L. D. & FREEMAN, W. — Spinal necrosis and softening of obscure origin. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 49:683, 1943.
7. JUBA, A. — Myelitis necroticans subacuta (Foix-Alajouanine). *Dtsch. Z. Nervenhe.* 148:17, 1938.
8. LESTER, E. P., FELD, E., KINZIE, J. J. & WOLLMANN, R. — Necrotizing myelopathy complicating Hodgkin's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)* 36:583, 1979.
9. LHERMITTE, J. & DE ROBERT, B. — Myelomalacie et cancers viscéraux. *Rev. neurol. (Paris)* 73:611, 1941.
10. MANCALL, E. L. & ROSALES, R. K. — Necrotizing myelopathy associated with visceral carcinoma. *Brain* 87:639, 1964.
11. MOERSCH, F. P. & KERNOHAN, J. W. — Progressive necrosis of the spinal cord. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 31:504, 1934.
12. NISHIDA, T. & ZIEGLER, D. K. — Acute necrotic myelopathy in association with lymphoma cells of the reticulo-endothelial system: acute torticollis and recurrent cardiac arrest. *Confinia. neurol.* 35:346, 1973.
13. NONNE, M. — Ueber acute Querschnittslähmungen bei maligner Neubildung der Wirbelsäule. *Berl. Klin. Wchnsch.* 40:728, 1903.
14. NONNE, M. — Myelodegeneratio transversa carcino-toxaemica. *Med. Klin.* 15:943, 1919.
15. PERESS, N. S. SU, P. C. & TURNER, I. — Combined myelopathy and radiculo-neuropathy with malignant lymphoproliferative disease. *Arch. Neurol. (Chicago)* 36:311, 1979.
16. RICHARDSON, E. P. — Progressive multifocal leuco-encephalopathy. *New England. J. Med.* 265:815, 1961.
17. RICHTER, R. P. & MOORE, R. Y. — Non-invasive central nervous system disease associated with lymphoid tumors. *Johns Hopkins med. J.* 122:271, 1968.
18. SCULLY, R. E., GALDABINI, J. J. & MCNEELY, B. V. — Case records of the Massachusetts General Hospital. *New England. J. Med.* 294:1447, 1976.
19. WILLIAMS, R. A. & DE GRUCHY, G. C. — Acute myelitis complicating lymphosarcoma. *Med. J. Australia* 49:128, 1962.

Disciplina de Neurologia — Hospital Universitário Antonio Pedro — Rua Marquês do Paraná — 24030 Niterói, RJ — Brasil.