

MIELITE TRANSVERSA COMO MANIFESTAÇÃO CLÍNICA INICIAL DE LINFOMA NÃO HODGKIN DISSEMINADO E MIELOPATIA VACUOLAR ASSOCIADA AO HIV

RELATO DE CASO

LEANDRO P. DE MOURA*, MARCO T.A. SILVESTRE**, FÁTIMA R.N. ARAÚJO**, MARCIUS K. N. BURGARELLI**, AÉRCIO S. BORGES**, FERNANDO A. VINHAL***, ADEMIR ROCHA****, CESAR N. RAFFIN*****, MARCELO S. FERREIRA*****

RESUMO - Linfomas não Hodgkin de alto grau são comumente relatados em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Comprometendo com grande frequência o sistema nervoso central, particularmente as leptomeninges e os hemisférios cerebrais. O acometimento epidural é pouco frequente, variando de 3,5% a 8,3% de acordo com os registros da literatura. Os autores relatam o caso de um paciente de 27 anos de idade com AIDS, cuja manifestação clínica inicial da doença linfomatoso disseminada foi a mielite transversa associada à mielopatia vacuolar. Destaca-se a importância do diagnóstico diferencial precoce das mielopatias na AIDS, em virtude da alta malignidade da neoplasia e da evolução extremamente rápida nesses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: mielite transversa, linfoma não Hodgkin, mielopatia vacuolar, AIDS.

Transverse myelitis as initial symptom of disseminated non-Hodgkin lymphoma and HIV-associated vacuolar myelopathy: case report

ABSTRACT - Non-Hodgkin lymphoma is frequently seen in AIDS patients usually affecting the central nervous system (CNS), especially the leptomeninges and the cerebral hemispheres. The epidural involvement is rarely described, ranging from 3.5% to 8.3% among the CNS sites. The authors present a case of disseminated non Hodgkin lymphoma associated to vacuolar myelopathy in a 27 years-old male patient with AIDS emphasizing the importance of this differential diagnosis in the myelopathies of AIDS.

KEY WORDS: acute transverse myelitis, non-Hodgkin lymphoma, vacuolar myelopathy, AIDS.

O comprometimento crônico da medula espinhal mais frequente na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é a mielopatia vacuolar, diferentemente registrado entre cerca de 30 e 90% dos pacientes com acometimento do sistema nervoso pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana)^{13,24}. Os vacúolos que definem a patologia são caracterizados por alargamento dos espaços interlamelares e periaxoniais, que geralmente contêm macrófagos. Topograficamente, as lesões se concentram nos funículos laterais e posteriores da medula espinhal e regionalmente, com maior frequência, no segmento torácico⁷. A correlação entre a presença do HIV e a mielopatia tem sido

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais: *Neurologista, **Infecologista, ***Residente de Clínica Médica, *****Professor Titular de Infectologia, Departamento de Clínica Médica; ****Professor Titular de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia; *****Professor Titular de Neurologia - Departamento de Cirurgia. Aceite: 30-janeiro-1996.

Dr. Leandro Pajuaba de Moura - Rua John Carneiro 825 - 38400-031 Uberlândia MG - Brasil
Fax 034 218 2246.

questionada em vários estudos^{8,21,22,24}. Macrófagos infectados pelo HIV parecem estar presentes na medula espinhal de todos os pacientes com mielopatia vacuolar, apesar de representarem apenas pequena percentagem do número total de macrófagos e micróglia presentes. Os mecanismos de formação dos vacúolos e do acúmulo dos macrófagos são pouco compreendidos. Tyor et al.³⁰ propõem que a produção de linfocinas, como o fator de necrose tumoral- α , pela micróglia e pelos macrófagos ativados, seria o fenômeno que iniciaria a lesão da mielina ou do oligodendrócito com perda da função neuronal. A lesão tecidual estimularia a micróglia restante e os macrófagos para nova secreção de citocinas, que amplificariam a resposta imunológica³⁰.

O linfoma não Hodgkin, em pacientes HIV positivos, pode acometer o sistema nervoso central (SNC) como tumor primário ou como metástase de linfoma sistêmico. Uma característica marcante destas neoplasias associadas à AIDS (LNHD-AIDS) é a disseminação extraneural da doença no diagnóstico inicial (84% segundo Levine¹⁵ e 75 a 95% segundo Kaplan¹¹). A frequência de envolvimento do SNC varia de 15,4% a 43%, sendo o linfoma encefálico o achado mais comum^{12,15,33}. O comprometimento epidural varia de 3,5% a 8,3%^{12,19}. Apenas 15% dos pacientes com este tipo de linfoma foram diagnosticados previamente à síndrome de compressão espinhal, numa série de pacientes não aidsíticos⁹.

Não há relato, em literatura do nosso conhecimento, de casos como o que registramos e em que a manifestação inicial do LNHD-AIDS tenha sido mielopatia transversa associada à mielopatia vacuolar.

RELATO DO CASO

JFL, masculino, 27 anos, HIV positivo (técnica ensaio imunoenzimático, 2 amostras), homossexual, procurou o Pronto Socorro do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, em 27-outubro-1994, com história de lombalgia há cerca de 20 dias, febre de 38,5°C, parestesias tipo dormência e paraparesia crural progressiva assimétrica, mais intensa à direita, tendo evoluído para paraplegia, retenção urinária e obstipação intestinal. O exame neurológico (9-novembro-1994) mostrou paraplegia flácida nos membros inferiores; reflexos tendinosos abolidos; reflexos cutâneos abdominais, plantar e cremastérico superficial e profundo ausentes; trofismo muscular preservado, sem fasciculações; sensibilidades artrestésica, palestésica, dolorosa, tátil e térmica abolidas até o nível das regiões mamilares. Evoluiu com aparecimento do sinal de Babinski bilateralmente em 16-novembro-1994.

Exames complementares - O líquido cefalorraqueano (LCR) em 27-outubro-1994 mostrava-se incolor, límpido, com 16 células/mm³, glicorraquia de 28 mg/dL (não foi realizada glicemia simultânea), proteinorraquia de 90 mg/dL, Gram e cultura para bactérias negativos; pesquisa direta e cultura para bacilos álcoolácido resistentes e para fungos negativos; reações imunológicas para *T. cruzi* (imunofluorescência indireta e hemaglutinação passiva), HTLV (ensaio imunoenzimático - Abbott®), cisticercose (ensaio imunoenzimático) e sífilis (VDRL), negativos. Hemaglutinação para toxoplasmose no LCR: IgM negativa e IgG positiva com título de 1/64. Ensaio imunoenzimático (Organon®) no soro para toxoplasmose: IgM negativa e IgG positiva com título maior que 1/3200. Nova punção lombar (17-novembro-1994) 21 dias após, revelou LCR xantocrômico, com presença de coágulo, 1 leucócito/mm³ e 453 hemácias/mm³, glicorraquia de 68 mg/dL (sem glicemia simultânea) e proteinorraquia de 1210 mg/dL. Não foi realizada pesquisa de células neoplásicas no LCR. A tomografia computadorizada (TC) da medula torácica foi normal; TC de crânio, normal. Ultrasonografia (USG) de abdome (17-novembro-1994) mostrou hepatomegalia, aumento pancreático e massa sólida de 133 cm³ na fossa ilíaca esquerda.

Evolução - O paciente evoluiu com pneumonia bacteriana e sepsse. Óbito em 18-novembro-1994 (41 dias após o início da sintomatologia).

O exame anátomo-patológico revelou linfoma não Hodgkin de alto grau (linfoma centroblastico, segundo a classificação de Kiel¹⁴, acometendo linfonodos abdominais e mediastinais posteriores, intestino delgado, pâncreas, vesícula biliar, rins, adrenais, ureteres, bexiga, próstata, vesícula seminal esquerda e coração. Havia ainda: invasão do espaço epidural em correspondência com a medula cervical e torácica, bem como infiltração da dura-máter em múltiplos focos (Fig 1); mielopatia vacuolar cérvico-torácica acentuada (Fig 2) e necrose coliquativa segmentar recente em medula torácica (Fig 3); leptomeningite linfomatosa encefálica e medular; encefalite discreta (infiltrado mononuclear perivascular, predominantemente linfocitário). Não havia comprometimento esplênico ou dos linfonodos periféricos.

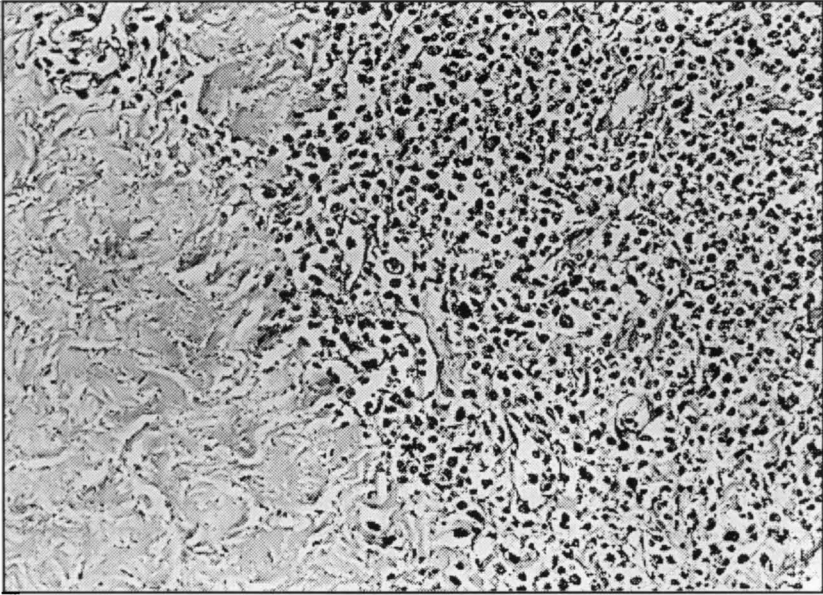


Fig 1. Linfoma infiltrando a dura-mater espinhal. Coloração: luxol-HE. Aumento original: 200X.

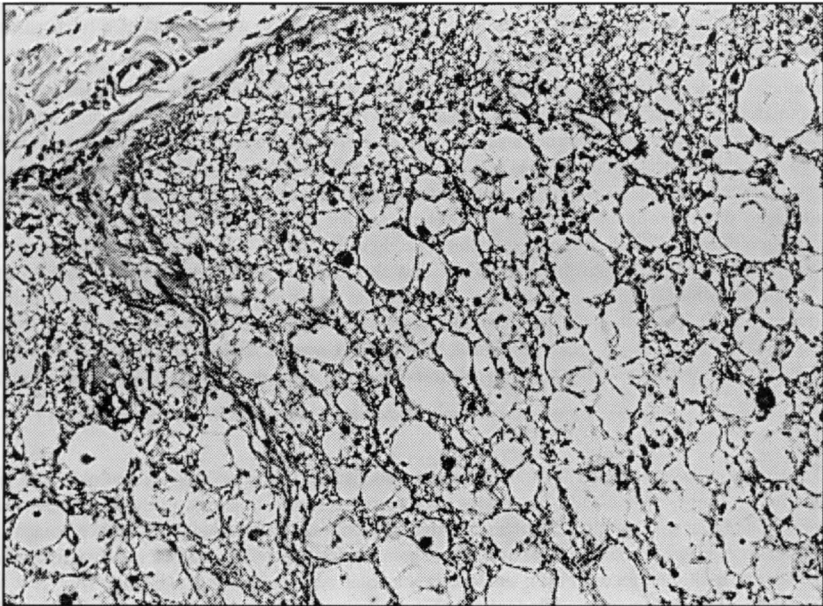


Fig 2. Mielopatia vacuolar. Coloração: luxol-HE. Aumento original: 200X.

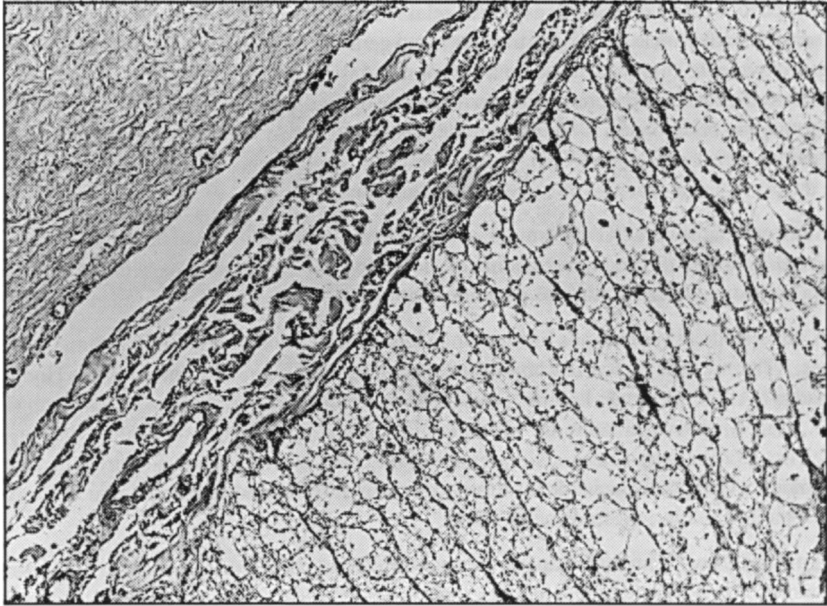


Fig 3. Necrose medular recente. Coloração: luxol-HE. Aumento original: 100X.

DISCUSSÃO

No presente relato, o diagnóstico topográfico inicialmente foi baseado na anamnese e nos achados de exame neurológico, enfatizando-se a dificuldade deste procedimento nas fases de choque espinal, durante o qual tais achados podem simular quadros de polirradiculoneuropatia aguda, principalmente na vigência de LCR com dissociação proteíno-citológica, sugestiva de síndrome de Guillain-Barré¹. O nível sensitivo bem definido, o comprometimento motor assimétrico e os distúrbios esfinterianos orientaram o diagnóstico síndrome e topográfico, ratificado na evolução pelo surgimento do sinal de Babinski.

Geralmente, a mielopatia vacuolar tem início insidioso, nas fases de imunossupressão avançada. Nestes casos, o exame neurológico revela paraparesia espástica e hiperreflexia. Existem poucos dados em relação ao estudo do LCR e dos métodos de radiodiagnóstico na mielopatia vacuolar¹³. Em raras ocasiões, atrofia espinal e sinais hiperintensos em T2 podem ser observados à ressonância nuclear magnética (RNM)³. Pode ocorrer necrose do fasciculus gracilis em 14% dos pacientes²¹. Não há tratamento demonstrado atualmente para esta patologia.

A frequência do envolvimento meníngeo no LNHD-AIDS varia de 12 a 17%^{12,17}. Apenas 15 de 75 pacientes relatados por Haddad et al⁹ apresentaram aumento da celularidade no LCR, sendo a hiperproteinorraquia detectada em 71 de 77 amostras. Esta dissociação proteíno-citológica, foi evolutivamente confirmada neste relato, tendo provavelmente desenvolvido uma síndrome de Froin. Marcadores de clonogenicidade (como as cadeias kappa e lambda) e a reação em cadeia por polimerase (PCR) podem ser de ajuda para distinguir a proliferação dos linfócitos de uma pleocitose reativa. Cinque et al.⁴ sugerem que a técnica de PCR para a detecção do DNA do vírus de Epstein-Barr pode ser útil como marcador tumoral, relatando sensibilidade de 100% e especificidade de 98,5% nos linfomas primários do SNC-AIDS⁴. Tal diagnóstico deve ser prudentemente acompanhado da investigação de outras infecções que comprometem a medula espinal^{2,5,10,18,20,27,29,30,32}.

O aspecto normal da medula espinhal, relatado à TC, confirma os dados de literatura quanto à baixa sensibilidade para as patologias medulares em geral^{23,26}, pois o segmento analisado à tomografia apresentava evidente comprometimento à necrópsia. Assim, a RNM deve ser o método de escolha para os casos suspeitos de comprometimento medular e ou epidural²⁵. Haddad et al.⁹ citam 94 pacientes com linfoma não relacionado à AIDS, cuja mielografia foi invariavelmente anormal, podendo tal procedimento, bem como a mielotomografia, substituir parcialmente os métodos não invasivos nas regiões desprovidas de recursos avançados em neuroimagem^{9,28}.

Somente diante da USG abdominal, revelando massa sólida na fossa ilíaca esquerda, pôde-se presumir o diagnóstico de tumor, provavelmente de etiologia linfomatosa, pois o linfoma não Hodgkin apresenta elevada incidência entre os pacientes com AIDS.

A duração dos sintomas nos linfomas não Hodgkin relacionados à AIDS raramente excede 2 a 3 meses, refletindo um curso mais homoganeamente agressivo que nos linfomas não Hodgkin não relacionados à AIDS⁶. Segundo Levine¹⁶, os déficits neurológicos associados ao linfoma não Hodgkin do SNC, resultam provavelmente de vários fatores como: (1) natureza multifocal da doença; (2) infecções associadas, como herpes simplex I e II e herpes zóster, citomegalovírus, tuberculose e toxoplasmose; (3) maior capacidade infiltrativa das células linfomatosas de alto grau; (4) associação com mielopatia vacuolar, presente neste relato.

Em relação ao tratamento, Kaplan¹¹ cita que a frequente ocorrência de infecções oportunistas durante o curso da quimioterapia e a pobre reserva hematológica nos pacientes portadores do HIV têm requerido constantes atrasos e reduções nas dosagens medicamentosas, obtendo-se índices de completa resposta em apenas 33 a 57% dos casos. A abordagem terapêutica vigorosa somente será bem sucedida se realizada precocemente e deve ser considerada nos pacientes com boas condições clínicas. A sobrevida média é de 6,5 meses¹⁷. Existem relatos de pacientes que apresentaram resposta completa com sobrevida média de 20 meses; em outras séries, 15% dos pacientes tiveram sobrevida maior que 2 anos¹². Loureiro et al.¹⁹ sugerem profilaxia para o SNC nos casos de linfoma sistêmico-AIDS, baseados no índice de 66% de envolvimento deste sistema demonstrado à autópsia¹⁹.

Os fatores prognósticos significativamente associados à menor sobrevida são: (1) história de AIDS prévia ao diagnóstico de linfoma; (2) envolvimento de medula óssea; (3) envolvimento extranodal e (4) taxa de linfócitos CD4+ menor que 100/mm³.

A pesquisa de novos quimioterápicos menos tóxicos associados a fatores hematopoético-estimuladores e terapia anti-retrovírus será fundamental para um tratamento futuro eficaz, com a expectativa de aumento da sobrevida acima da média de 6,5 meses previamente relatada¹⁷. Para isto, torna-se essencial que o diagnóstico do linfoma não Hodgkin seja afastado nas mielites transversas agudas relacionadas à AIDS, associadas ou não a mielopatias de outras etiologias.

REFERÊNCIAS

1. Adams RD, Victor M. Diseases of the spinal cord. In Lamsbackwj, Navrosov M (eds). Principles of neurology. Ed5. Singapore: Mg Graw Hill, 1993;1078-1116.
2. Ahmed MD. Survival after herpes simplex type II myelitis. Neurology 1988;38:1500.
3. Berger JR. AIDS and the nervous system. In Aminoff MJ, (ed) Neurology and general medicine. Ed 2. New York: Chrchill Livingstone 1995;757-778.
4. Cinque P, Brytting M, Vago L, Castagna A, Parravicini C, Zanchetta N, Monforte A D, Wahren B, Lazzarin A, Linde A. Epstein-Barr virus DNA in cerebral spinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. Lancet 1993;342:398-401.
5. Clanet M., Rascol A, Rascol M. Les meninges à liquide clair. Encycl Med Cir. Neurologie, 17160 C10, 9-Paris: Editions Technique, 1981.
6. Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. Neurology 1994;44:1473-1479.
7. Goldstick L, Mandybur TI, Bode R. Spinal cord degeneration in AIDS. Neurology 1985;35:103-106.

8. Gray F, Gherardi R, Trotot P, Fenelon G, Poirier J. Spinal cord lesions in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Neurosurg Rev* 1990;13:189-194.
9. Haddad P, Thael JF, Kieley JM, Harrison EG Jr, Miller RH. Lymphoma of the spinal extradural space. *Cancer* 1976;38:1862-1866.
10. Heller HM, Carnevale NT, Steigbigel RT. Varicella zoster virus transverse myelitis without cutaneous rash. *Am J Med* 1990;88:550-551.
11. Kaplan LD. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *HIV Adv Res Ther.* 1992;2:9-15.
12. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, Ziegler J, Volberding PA. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989;261:719-724.
13. Katlama C. Manifestations neurologiques de l'infection à VIH. *Encycl Méd Chir, Neurologie*, 17-051-B-10. Paris: Edition Technique, 1993.
14. Lennert K, Mohri N. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie: Part B. Malignant lymphomas other non Hodgkin's disease*. New York: Springer-Verlag, 1978;101-106.
15. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects and biology of disease. *Adv Oncol* 1991;7:18-25.
16. Levine AM. AIDS-associated malignant lymphoma. *Med Clin N Am.* 1992;76:253-268.
17. Levine AM, Wernz JC, Kaplan L, Rodman N, Cohen P, Mtroka C, Bennett JM, Rarick MU, Walsh C, Kahn J, Miles S, Ehmann WC, Feinberg J, Nathwani B, Gill PS, Mitsuyasu R. Low-dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma: a prospective multi-institutional trial. *JAMA* 1991;266:84-88.
18. Livramento JA, Machado LR, Spina-França A. Anormalidades do líquido cefalorraqueano em 170 casos de AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 1989;47:326-331.
19. Loureiro C, Gill PS, Meyer PR, Rhodes R, Rarick MU, Levine AM. Autopsy findings in AIDS-related lymphoma. *Cancer* 1988; 62:735-739.
20. Olson EM, Wong WHM, Hesselink JR. Extrapapillary abnormalities detected on MRI of the spine. *AJR* 1994;162:679-684.
21. Petitto CK, Vecchio D, Chen YT. HIV antigen and DNA in AIDS spinal cords correlate with macrophage infiltration but not with vacuolar myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:86-94.
22. Rhodes RH, Ward JM, Cowan RP, Moore PT. Immunohistochemical localization of human immunodeficiency viral antigens in formalin-fixed spinal cords with AIDS myelopathy. *Clin Neuropathol* 1989;8:22-27.
23. Roland J, Braun M, Moret C, Blanchet B, Anxionnat R, Bracard S, Picard L. Imagerie médullorachidienne: scanographie et IRM. *Encycl Méd Chir, Neurologie*, 17-035-A-60. Paris: Editions Techniques, 1992.
24. Rosenblum M, Scheck AC, Cronin K, Brew BJ, Khan A, Paul M, Price RW. Dissociation of AIDS-related vacuolar myelopathy and productive HIV-1 infection of the spinal cord. *Neurology* 1989;39:892-896.
25. Sharif HS. Role of MR imaging in the management of spinal infections. *AJR*, 1992;158:1333-1345.
26. Sze G. MR Imaging of the spinal cord: current status and future advances. *AJR* 1992;159:149-159.
27. Tekkök IH, Berker M, Özcan OE, Özgen T, Alkalin E. Brucellosis of the spine. *Neurosurgery* 1993;33:838-844.
28. Townsend RR. CT of AIDS-related lymphoma. *AJR* 1991;156:969-974.
29. Tucker T, Dix RD, Katzen C. Cytomegalovirus and herpes simplex virus ascending myelitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985;18:74-79.
30. Tyor WR, Glass JD, Baumrind N, McArthur JC, Griffin JW, Becker PS, Griffin DE. Cytokine expression of macrophages in HIV-1-associated vacuolar myelopathy. *Neurology* 1993;43:1002-1009.
31. Wiley CA, van Patten MD, Carpenter PM, Pwell HC, Thal LJ. Acute ascending necrotizing myelopathy caused by herpes simplex virus type II. *Neurology* 1987;37:1791-1794.
32. Woolsey RM, Chambers TJ, Chung HD, McGarry JD. Mycobacterial meningomyelitis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1988;45:691-693.
33. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes RJ, Gill PS, Burkes RL, Meyer PR, Metroka GE, Mouradian J, Moore A, Riggs SA, Butler JJ, Cabanillas FC, Hersh E, Newell GR, Laubenstein LJ, Knowles D, Odajnyk C, Raphael B, Koziner B, Urmacher C, Clarkson BD. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. *N Engl J Med* 1984;311:565-570.