

# ALTERAÇÕES DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO NO MIELOMA MÚLTIPLO

REVISÃO DE LITERATURA E REGISTRO DE UM CASO

MARCELO FORTUNA SANTIAGO \*  
GILBERTO EDUARDO BASSI \*\*

O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é fato conhecido nos pacientes com mieloma múltiplo (MM). Este tipo de neoplasia é de origem predominantemente óssea, cuja localização principal é vertebral e menos frequentemente, craniana<sup>9</sup>. Deste modo, a complicação neurológica mais comum é a compressão medular produzida pelo crescimento progressivo extradural da massa tumoral, levando à paraplegia<sup>6</sup>. Ao nível craniano, o processo se localiza principalmente nos ossos da base<sup>6</sup>, infiltrando o espaço extradural, a órbita e a bainha dos nervos. O SNC sofrerá também as consequências das alterações metabólicas (hipercalcemia e uremia) e da hiperviscosidade<sup>10</sup> presentes nesta doença. O acometimento leptomeníngeo é raro no MM<sup>6</sup>, tendo sido encontrado somente em dois casos descritos na literatura<sup>1,5</sup>.

As alterações do líquido cefalorraqueano (LCR) no MM estão relacionadas à circulação, à pressão e às alterações quantitativas e qualitativas das proteínas. De acordo com a localização da neoplasia, ela se manifesta por bloqueios raquemedulares parciais ou totais ou, então, por hipertensão intracraniana consequente ao aumento de massa e/ou à dificuldade na reabsorção do LCR.

Em 1965, Weiss e col.<sup>13</sup> verificaram que a presença de paraproteínas no LCR não indica necessariamente comprometimento do SNC, pois a barreira hemato-liquórica (BHL), em condições normais, é permeável às proteínas até 9S.

A presença de células plasmáticas atípicas no LCR poderia indicar o comprometimento do SNC, porém tal fato é raro em virtude da localização extradural na maioria dos casos de MM; portanto, o LCR não apresenta, em geral, reação celular significativa ou quando ela está presente, é do tipo inespecífico<sup>15</sup>. Em nosso meio Facure e col.<sup>2</sup> descreveram um caso de MM com invasão difusa das leptomeninges no qual o exame do LCR não revelou a presença de plasmato-

---

Estudo realizado na Seção de Líquido Cefalorraqueano do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (H.S.P.E.-F.M.O.): \* Médico da Seção de LCR do H.S.P.E.; \*\* Médico encarregado da Seção de LCR do H.S.P.E.

*Agradecimento* — Os autores agradecem aos Serviços de Neurologia (Prof. Roberto Melaragno Filho) e Anatomia Patológica (Prof. João Guidugli Neto), pela consulta do prontuário e dos dados de autópsia.

blastos, porém apresentou alterações indicativas de processo inflamatório de provável natureza tuberculosa.

Mossakowski<sup>8</sup>, discute os mecanismos de comprometimento do SNC no MM, porém não faz referências às alterações do LCR.

Dos sete casos publicados nos quais foram encontradas células mielomatosas no LCR, em três o material foi obtido durante cirurgia descompressiva<sup>1,7,12</sup> e em um após realização de mielografia e pneumencefalografia<sup>1</sup>. Deste modo, o aparecimento destas células poderia ter sido induzido pela manipulação dos pacientes. Os três casos restantes apresentavam células mielomatosas no LCR sem que os pacientes tivessem se submetido a qualquer manobra que pudesse ser responsabilizada por este achado. Destes, o primeiro, MM IgA, foi descrito por Spaar e Argyrakis<sup>11</sup>, em que o LCR apresentava pleocitose que oscilou entre 600 a 800 cels./mm<sup>3</sup> constituída de 50 a 60% de plasmoblastos; o exame do LCR, um mês antes, não apresentou este achado. No caso descrito por Mc Carthy e Proctor<sup>6</sup> o LCR apresentava 35 cels./mm<sup>3</sup> (citomorfologia não descrita), 210 mg/dl de proteínas com 50 mg% de gamaglobulinas; exame do LCR realizado um ano após revelou 250 cels./mm<sup>3</sup> (plasmoblastos) e proteínas de 1.900 mg/dl. Nesta ocasião foi feito também o diagnóstico de leucemia de células plasmáticas. O último dos três casos foi recentemente publicado por Schulman e col.<sup>10</sup> que descreveram o primeiro caso de MM IgD com presença de plasmoblastos no LCR em exame realizado oito meses após cirurgia descompressiva.

#### OBSERVAÇÃO

S.S. (Reg. 418473), 65 anos, masculino, branco. O paciente procurou o ambulatório da Clínica Neurológica em janeiro de 1978 por apresentar hemicrânia esquerda; nesta ocasião o exame neurológico foi normal. Em julho do mesmo ano, além da cefaléia, apareceram diplopia e tonturas, quando foi detectada paralisia dos VI e VII nervos cranianos à esquerda e o exame do LCR não revelou alterações significativas (Tabela 1); as radiografias do crânio e da coluna cervical apresentaram rarefação óssea generalizada, lesão osteolítica circunscrita no osso parietal esquerdo e osteófitos anteriores, respectivamente; a arteriografia vertebral mostrou intensa ateromatose; a tomografia computadorizada foi normal; o mapeamento cerebral evidenciou aumento da radioatividade ao nível da região parietal esquerda.

Em maio de 1980, o paciente começou a apresentar disfagia, disfonia, emagrecimento e ptose palpebral esquerda. Exame físico — mau estado geral, agitado, confuso, desidratado, descorado, dispneico. Exame neurológico — comprometimento bilateral do II e paralisias dos III, IV, V, VI, VII, X, XII nervos cranianos à esquerda e discreta rigidez de nuca; força muscular diminuída, hipotonia e arreflexia profunda generalizadas. Hipótese diagnóstica: processo neoplásico infiltrando a base do crânio. Realizada punção cisternal o LCR apresentou-se hipertenso com discreta pleocitose, hiperproteinorraquia moderada (Tabela 1) e o estudo citomorfológico revelou a presença, na totalidade, de plasmoblastos (Fig. 1). Este achado sugeriu tratar-se de infiltração mielomatososa do espaço subaracnoideo. A radiografia do crânio mostrou lesões osteolíticas

da abobada e da base do crânio e do corpo da quinta vertebra cervical. Estudo eletroforético das proteínas do soro, LCR e urina revelaram fração monoclonal (IgG) na região de gama-globulinas com mesmas mobilidades. Pesquisas da proteína de Bence-Jones foram negativas; dosagens de cálcio, fósforo e determinações da fosfatase alcalina foram sempre normais. Exames hematológicos não evidenciaram MM. Exames subsequentes do LCR apresentaram as mesmas alterações, porém com piora progressiva (Tabela 1). Por ocasião da última punção, foram administrados 20 mg de Methotrexate. O óbito ocorreu cinco dias após.

| Data     | Pressão<br>(cm água) | Nº cel.<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Proteínas<br>(mg/dl) | IgG<br>(mg/dl) | Índice<br>IgG |
|----------|----------------------|--------------------------------|----------------------|----------------|---------------|
| 11-07-78 | 23                   | 1                              | 33                   | —              | —             |
| 23-05-80 | 70                   | 42                             | 58                   | —              | —             |
| 29-05-80 | 68                   | 45                             | 64                   | 44             | 1,069         |
| 25-06-80 | 90                   | 80                             | 86                   | —              | —             |

Tabela 1 — Caso S.S. Principais resultados obtidos no LCR.

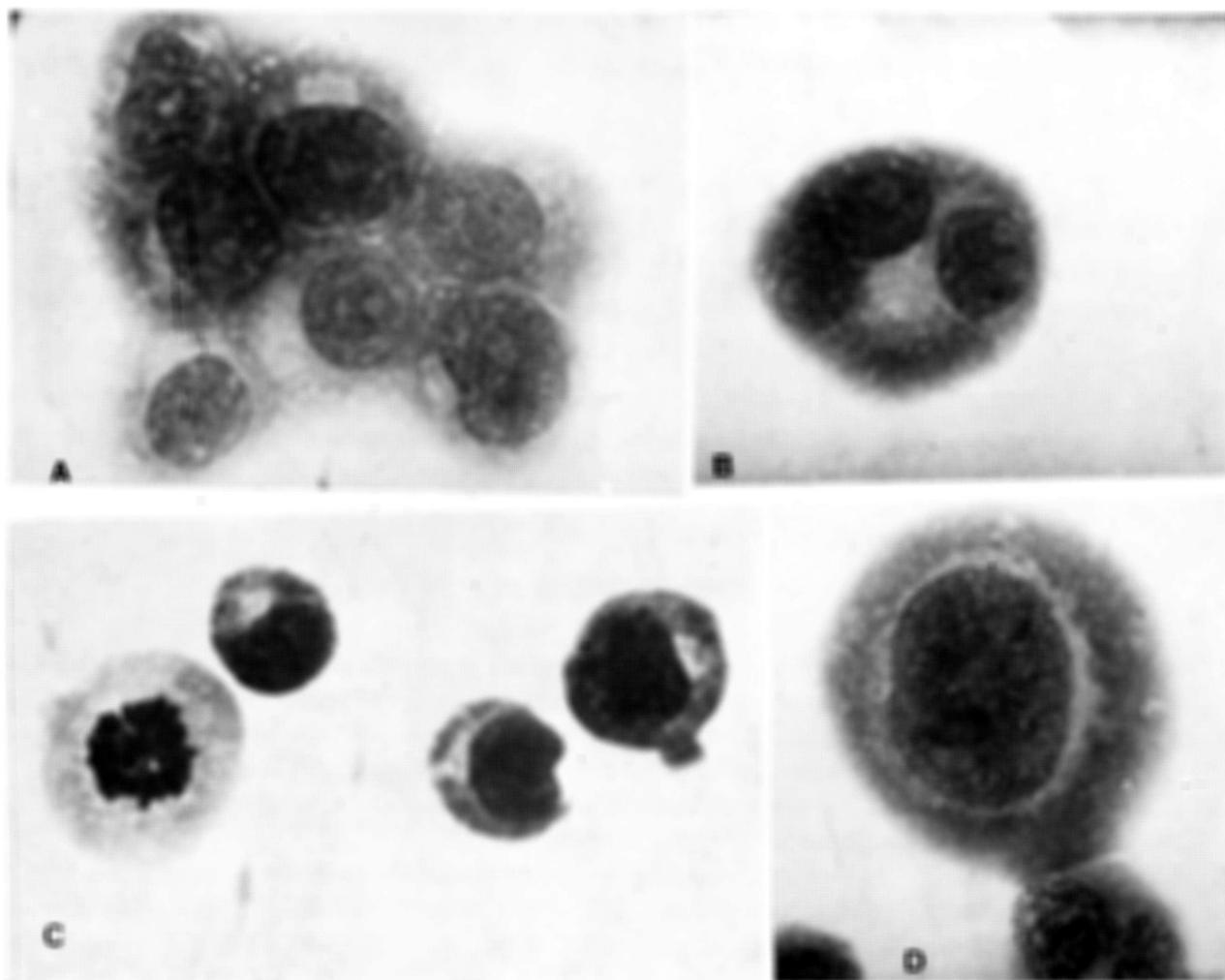
*Exame anatomo-histopatológico* — Lesões osteolíticas localizadas no osso parietal esquerdo, esfenoide, etmóide e quinta vertebra cervical com infiltração de material pastoso para o espaço subaracnoideo, caracterizada pela presença de plasmócitos atípicos.

#### COMENTARIOS

O aparecimento de plasmoblastos no LCR seria, sem dúvida, o melhor dado comprobatório "in vivo" do comprometimento do SNC no MM. Este fato, porém, é raro e quando ocorre é num estágio avançado da doença. Além disso, se considerarmos que em determinados serviços os exames do LCR não obedecem a uma sistematização e nem são frequentemente realizados nos pacientes em investigação neurológica, a probabilidade de tal achado diminui ainda mais.

No caso apresentado as alterações do LCR foram os principais elementos para o diagnóstico, já que as outras investigações, inclusive a hematológica, foram inconclusivas. O resultado (Tabela 1) do índice de IgG<sup>3:4</sup> mostrou, ainda, não ter havido imunoprodução local apesar da invasão mielomatosa leptomenígea.

Dos sete casos que constam na revisão, em somente três não ocorreu provável contaminação de células mielomatosas, no LCR, por manuseio dos pacientes.



*Fig. 1 — Caso S.S. Vários aspectos das células plasmáticas encontradas no caso descrito (Leishman — obj. 100): em A, grupamento de plasmoblastos com policromasia e nucléolos evidentes; em B, célula trinucleada; em C, figura de mitose; em D, gigantismo celular.*

Não foi possível avaliar o efeito da aplicação do Methotrexate tal como ocorreu no caso descrito por Mc Carth e Proctor<sup>6</sup>; os pacientes faleceram uma semana após.

#### RESUMO

Os autores fazem uma revisão de literatura sobre o comprometimento do sistema nervoso central em casos de mieloma múltiplo (MM) verificando que o aparecimento de células plasmáticas atípicas (plasmoblastos) no LCR é raro. É apresentado um caso de MM tipo IgG de localização predominantemente nos ossos da base do crânio. O exame do LCR foi um dos principais para o diagnóstico da neoplasia, cuja citomorfologia revelou exclusivamente a presença de plasmoblastos. A confirmação do diagnóstico se fez pelo perfil eletroforético das proteínas do soro, do LCR e da urina, que revelou uma gamopatia monoclonal "M" tipo IgG, e, também, pelos achados de necrópsia que evidenciaram proliferação mielomatosa nos ossos da base do crânio com infiltração do espaço subaracnoideo craniano.

## SUMMARY

*Cerebrospinal fluid (CSF) alterations in multiple myeloma (MM): Literature review and a case report.*

The authors make a literature review about the meningeal involvement in MM and verified that the presence of myeloma cells in the CSF is rare. They report a case of cranial MM in which the atypical plasma cells (plasmoblasts) were present in CSF. The CSF examination was the principal finding to the diagnosis of this case; it was confirmed by IgG monoclonal "M" gamopathy present in serum, CSF and urine obtained through proteic electrophoresis profile and by necropsy that revealed mielomatous proliferation in skull base with subarachnoidal space infiltration.

## REFERENCIAS

1. AFIFI, A. M. — Myeloma cells in the cerebrospinal fluid in plasma cell neoplasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (London), 37:1162, 1974.
2. FACURE, N. O.; SALLUM, J. & SPINA-FRANÇA, A. — Mieloma múltiplo: invasão leptomeníngea aguda. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 29:113, 1971.
3. LIVRAMENTO, J. A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:230, 1979.
4. LIVRAMENTO, J. A. — Imunoglobulinas do líquido cefalorraqueano normal: II relações e índices. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:397, 1979.
5. MALDONADO, J. E.; KYLE, R. A.; LUDWIG, J. & OKAZAKI, H. — Meningeal myeloma. *Arch. Intern. Med.* 126:660, 1970.
6. MC CARTHY, J. & PROCTOR, S. J. — Cerebral involvement in multiple myeloma: case report. *J. clin. Pathol.* 31:259, 1978.
7. McMENEMEY, W. H. & CUMINGS, J. N. — The value of the examination of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of intracranial tumors. *J. Clin. Pathol.* 12:400, 1959.
8. MOSSAKOWSKI, M. — Dissemination of multiple myeloma by way of the cerebrospinal fluid. *Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol.* 10:219, 1960.
9. RUBIO-FÉLIX, D.; GIRALDO, M. P.; GIRALT, M.; OYORZABAL, J. & RAICHS, A. — Incidencia y características de la expresión tumoral en el mieloma múltiplo. *Sangre*, 24:294, 1979.
10. SCHULMAN, P.; SUN, T.; SHARER, L.; HYMAN, P.; VINCIGUERRA, V.; FEINSTEIN, M.; BLANCK, R.; SUSIN, M. & DEGNAN, T. J. — Meningeal involvement in IgD myeloma with cerebrospinal fluid paraprotein analysis. *Cancer*, 46:152, 1980.
11. SPAAR, F. W. & ARGYRAKIS, A. — Über Myelon-Zellen im Liquor cerebrospinalis. *Z. Neurol.*, 202:229, 1972.
12. SPRIGGS, A. I. — Malignant cells in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Pathol.* 7:122, 1954.
13. WEISS, A. H.; SMITH, E.; CHRISTOFF, N. & KOCHWA, S. — Cerebrospinal fluid paraproteins in multiple myeloma. *J. Lab. Clin. Med.* 66:280, 1965.
14. WEST, R. J.; GRAHAM-POLE, J.; HARDISTY, R. M. & PIKE, M. C. — Factors in pathogenesis of central nervous system leukaemia. *British Med. J.* 3:311, 1972.
15. WUHRMANN, F. & MÄRKI, H. — Dysproteinämien und Paraproteinämien. 4. Aufl., Schwabe u. Co. Stuttgart, 1963.

*Unidade de Líquido Cefalorraqueano — Serviço de Laboratório Clínico — Hospital do Servidor Público Estadual — Rua Pedro de Toledo, 1800 — 040039 São Paulo, SP — Brasil.*