

Eventos Cerebrais Isquémicos Recorrentes e Encefalopatia, Como Forma de Apresentação do Linfoma Difuso de Grandes Células B

Joana Guimarães*, Maria José Rosas*, Elsa Fonseca†

*Serviço de Neurologia, Hospital de São João, Porto; †Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de São João, Porto

Introdução: O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é um subtipo raro de linfoma extranodal, sem atingimento habitual da medula óssea, sangue periférico ou líquido. O sistema nervoso central e a pele são os locais mais frequentemente afectados.

O mau prognóstico e o reduzido tempo de sobrevida habitualmente inerentes a este linfoma reflecte a sua agressividade e pode explicar a dificuldade de diagnóstico atempado. Os autores apresentam o caso clínico de um doente com LDGCB do sistema nervoso em que a forma inicial de apresentação se traduziu por episódios transitórios de défices neurológicos, simulando episódios isquémicos transitórios (AITs). **Caso Clínico:** Doente do sexo masculino, 54 anos, sem antecedentes patológicos de relevo, admitido por episódios transitórios de défices sensitivo-motores. O estudo vascular inicial foi negativo. A Ressonância Magnética Cerebral (RMC) mostrou duas lesões inespecíficas, uma no lobo frontal e outra na região periventricular. Um mês depois o doente desenvolve quadro de deterioração progressiva das funções cognitivas e paraparésia simétrica. Realizou EEG, que revelou encefalopatia; o doseamento sérico da desidrogenase do lactato, da proteína C reactiva e das proteínas totais no líquido estavam alteradas; foi excluído vasculite, neoplasia oculta, quadro infeccioso e doença autoimune. O doente desenvolveu um quadro de hiperbilirrubinémia, com hepatoesplenomegalia revelada por TC abdominal e a biópsia hepática mostrou infiltração do parênquima hepático por linfoma difuso de células B gigantes. No período que se seguiu a este diagnóstico o doente iniciou um quadro rapidamente progressivo de encefalopatia e de falência multiorgânica, acabando por falecer ao 42º dia após a admissão. **Conclusão:** O caso clínico apresentado traduz a dificuldade inerente ao diagnóstico do linfoma angiotrófico. Realça-se a forma de manifestação invulgar da doença que mimetiza a presença de doença cerebrovascular.

Palavras-chave: linfoma difuso de grandes células; episódios isquémicos transitórios.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(4/5):127-30

INTRODUÇÃO

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) é um grupo heterogéneo de patologia maligna linfoproliferativa, com padrões diversos de comportamento e de resposta à terapêutica (1). O Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) é, segundo a classificação de WHO, o subtipo de linfoma B mais frequente, contribuindo para 30 a 40% do total dos LNH (1). O diagnóstico definitivo deste tipo de linfoma é feito habitualmente com base na histologia de uma biópsia de gânglio linfático e sua caracterização imuno-histoquímica – apresenta grandes células linfóides com imunoreactividade para marcadores de células B como as CD19 e CD 20. O linfoma intravascular de células B (Linfoma Angiotrófico) é um subtipo raro de LDGCB extraganglionar que representa menos de 1% deste grupo de linfomas (2). Trata-se de um linfoma que usualmente quando dá as primeiras manifestações clínicas já apresenta um grau de disseminação extenso; caracteristicamente com um envolvimento extranodal (o sistema nervoso central e a pele são os locais mais

frequentemente afectados), poupando a medula óssea, sangue periférico e o líquido (3). O quadro clínico resulta da oclusão de pequenos vasos por células tumorais e fibrina. Têm sido relatadas várias formas de apresentação da doença, nomeadamente traduzidas por alterações hematológicas, febre, alterações cutâneas (nódulos ou placas), síndrome nefrótico, hipertensão e atingimento pulmonar (infiltrado intersticial difuso) (4). O envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) pode traduzir-se por: quadro encefalopático de evolução subaguda, processo demencial, crises epilépticas ou por múltiplos eventos cerebrovasculares (5,6). O mau prognóstico e o reduzido tempo de sobrevivência habitualmente inerentes a este linfoma reflecte a sua agressividade e pode explicar em parte a dificuldade em se estabelecer um diagnóstico atempado.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com LDGCB do sistema nervoso central em que a forma inicial de apresentação se traduziu por episódios transitórios de défices neurológicos, simulando episódios isquémicos transitórios (AITs).

CASO CLÍNICO

Apresentamos um doente do sexo masculino, 54 anos, sem antecedentes patológicos de relevo, que foi admitido no nosso Serviço por apresentar com 15 dias de evolução episódios transitórios de défices sensitivo-motores à esquerda, 2 episódios iniciais que se comportaram como acidentes isquémicos transitórios e o último com instalação dos défices 24 horas após o início. À admissão no internamento o doente do ponto de vista cognitivo não apresentava alterações; na avaliação de pares cranianos apresentava parésia facial central, com disartria e na avaliação sensitivo-motora hemiparésia e hemihipoestesia esquerdas, com reflexos osteotendinosos mais vivos à esquerda e cutâneo-plantar em extensão à esquerda; sem outras alterações ao exame objectivo. Na admissão iniciou-se estudo vascular que foi negativo (Tabela 1). A Ressonância Magnética (RM) Cerebral mostrou duas lesões inespecíficas, uma no lobo frontal e outra na região periventricular (Figura 1). Um mês depois o doente desenvolve um quadro de deterioração progressiva das funções cognitivas e uma paraprésia simétrica, sem outros sinais ou sintomas acompanhantes. Realizou electroencefalograma (EEG), que revelou alterações compatíveis com um quadro encefalopático.

Efectuou-se o doseamento sérico da desidrogenase do lactato e da proteína C reactiva, que se mostrou alterado, assim como o doseamento das proteínas totais no líquor (Tabela 1). Nesta altura o doente fez nova RM cerebral, que mostrou múltiplas lesões hiperintensas em T2 na região periventricular (Figura 1). Foi então efectuado estudo para exclusão de alguns diagnósticos diferenciais, nomeadamente de vasculite, neoplasia oculta, quadro infeccioso e de doença autoimune (Tabela 1). Durante este estudo etiológico o doente desenvolveu um quadro de hiperbilirrubinemia, com hepatoesplenomegalia revelada por tomografia computadorizada (TC) abdominal. Foi decidida a execução de uma biopsia hepática transjugular, em que o estudo histológico mostrou infiltração do parênquima hepático por células de grande tamanho, com núcleo de contornos irregulares, nomeadamente no espaço portal, a circular nos sinusóides, com imunoreactividade das células para o marcador CD20 das células B; achados compatíveis com linfoma difuso de grandes células B (Figura 2). No período que se seguiu a este diagnóstico o doente iniciou um quadro rapidamente progressivo de encefalopatia (monitorizado por EEG) e de falência multiorgânica, acabando por falecer ao 42º dia após a admissão.

Tabela 1 - **Resumo do estudo etiológico.**

Estudo vascular inicial (Novembro/2003)	Um mês depois
Estudo sérico de rotina - normal; Serologia de sífilis, doença de Lyme; Virologia - HIV, HSV1 e 2, Hep. B e C, varicela zoster; CMV - negativas;	Exames laboratoriais - pancitopenia (Hgb: 9,4 g/dl; leucócitos: 2,95*10 ⁹ /L; plaquetas: 19*10 ⁹ /L); não foram observados blastos leucémicos; ↑ PCR; desidrogenase do lactato (479 U/L); hiperbilirrubinemia (44,1 mg/L);
Estudo Imunológico - normal;	EEG - "traçado difuso de ondas delta e teta sugerindo encefalopatia cortical"; RX pulmonar - normal;
Estudo protombótico (proteína C, S, antitrombina III, homocisteína, anticorpos antifosfolipídicos, mutação para o factor V de Leiden, gene de metileno tetrahydrofolato redutase e gene da protrombina) - normal;	LCR - ↑ proteínas (0,82 g/L); sem pleocitose e citologia normal;
ECG e estudo Holter - normal;	Ecografia abdominal - "hepatoesplenomegalia..."; TC abdominal - "hepatoesplenomegalia; ausência de linfadenopatias";
Ecocardiograma transesofágico - normal;	RM Cerebral - 12/10/03 (Figura 2) - "Múltiplas lesões hiperintensas em T2 na região periventricular".
RM cerebral (6/11/03) - "lesões inespecíficas da região periventricular".	

Resultados encontrados que sugerem o diagnóstico de Linfoma de Células B intravascular : estudo vascular negativo; aumento da DHL; pancitopenia; proteínas do LCR aumentadas; hepatoesplenomegalia; ausência de envolvimento do tecido linfóide, sangue periférico e líquor; RM cerebral a mostrar lesões inespecíficas da substância branca; biopsia hepática a revelar células neoplásicas com imunocitoquímica positiva para o marcador CD20 das células B.

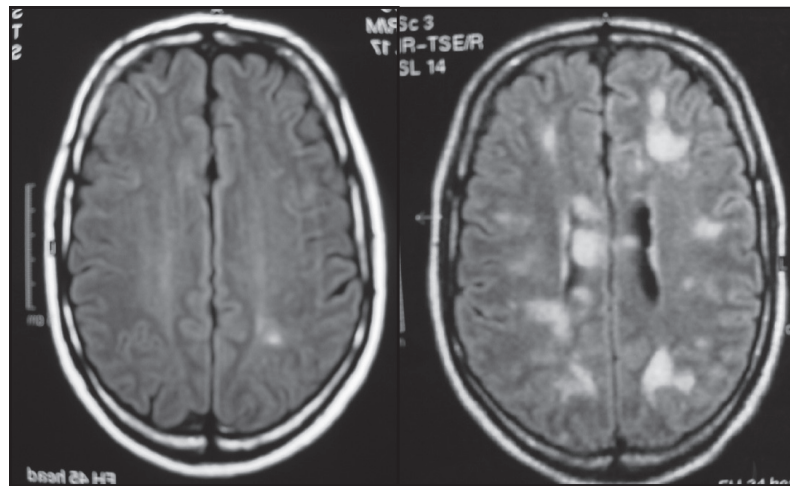


Fig. 1 - RM cerebral inicial: lesões inespecíficas da região periventricular. Um mês depois: múltiplas lesões hiperintensas em T2 na região periventricular.

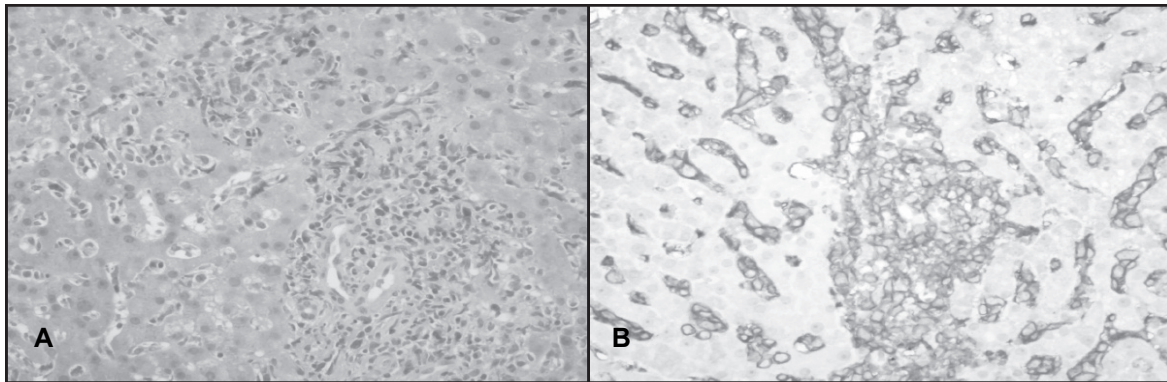


Fig. 2 - Infiltração hepática por Linfoma Difuso de Grandes Células B. As células neoplásicas são de grande tamanho, com núcleo de contornos irregulares; é de salientar a sua presença no espaço portal e a circular nos sinusóides alargados. Imunoreactividade das células neoplásicas para o marcador CD20 das células B. A - H&E, ampliação original×200. B - Imunocitoquímica CD20, ampliação original×200.

DISCUSSÃO

Com a apresentação deste caso clínico pretendemos realçar a forma rara e invulgar de apresentação de um linfoma de células B: episódios transitórios de défices neurológicos, indistinguíveis de AITs. O diagnóstico histológico foi possível através da observação de uma biopsia hepática pouco tempo antes do doente falecer. Neste caso, as características clínicas e os achados laboratoriais apontam fortemente para um envolvimento do SNC por um linfoma de crescimento intravascular. No entanto, a má condição geral do doente não permitiu a realização da biopsia cerebral, que possibilitaria a confirmação desta hipótese de diagnóstico; e o estudo pós-morte também não foi possível, pelo facto e não ter sido autorizado pela família.

De acordo com a classificação de Ann Arbor, o nosso doente apresenta um linfoma de comportamento agres-

sivo, um linfoma de grandes células B com um envolvimento disseminado extralinfático. As manifestações iniciais traduzidas por acidentes cerebrovasculares, a revelarem atingimento do SNC pelo processo linfoproliferativo, tornam o linfoma angiotrófico uma hipótese de diagnóstico fortemente provável.

O linfoma angiotrófico, é um subtipo raro de linfoma difuso de grandes células B, que afecta preferencialmente pequenos vasos cutâneos e do SNC, mas pode levar a um envolvimento de qualquer órgão. A apresentação clínica do linfoma angiotrófico é frequentemente não específica, podendo cursar com alterações do comportamento e com défices neurológicos não localizadores (7,8). Além disto não é infrequente que o carácter intravascular do processo linfomatoso não seja observado em todos os órgãos ou sistemas envolvidos (9) e apesar da localização intravascular da maior parte das células neoplásicas, o linfoma angiotrófico não se caracteriza pela presença de

células malignas no sangue periférico. O estudo imagiológico deste tumor também é pouco preciso tornando ainda mais difícil o diagnóstico antemortem (10,11); as alterações imagiológicas podem variar desde alterações inespecíficas da substância branca a lesões de carácter isquémico (11).

Assim, tendo em consideração a variabilidade de apresentações clínicas e o facto de as alterações poderem somente cursar com um aumento moderado das proteínas do líquor, não se torna surpreendente que o diagnóstico deste tipo de tumor seja muitas vezes tardio. O estadio avançado da doença no momento da sua apresentação contribui para uma mortalidade superior a 80% e uma taxa de sobrevivência após o diagnóstico de 9 a 13 meses. O mau prognóstico revelado no caso clínico apresentado, semelhante aquele habitualmente descrito na literatura (12-15), reflecte em parte o atraso na instituição de terapêutica adequada por um diagnóstico tardio, conseqüente a uma forma de manifestação invulgar da doença.

Em conclusão, o caso clínico apresentado traduz a dificuldade inerente ao diagnóstico do linfoma angiotrófico. O quadro clínico heterogéneo e as alterações imagiológicas mimetizaram a presença de doença cerebrovascular. No entanto o aumento da LDH, a presença de hepatoesplenomegalia e pancitopenia na ausência de linfadenopatia, sugeriu a presença de uma neoplasia hematológica, nomeadamente de um síndrome mieloproliferativo, ou de um linfoma de comportamento agressivo.

REFERÊNCIAS

- 1 - Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hamerlink HK. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: a work in progress. *Ann Oncol* 1998;9:25-30.
- 2 - Gatter KC, Warne RA. Intravascular large B-cell lymphoma. In Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds): *World Health Organization of Tumours: Pathology and Genetics of tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon. IARC Press 2001;177-8.
- 3 - Wick MR, Mills SE. Intravascular lymphomatosis: clinicopathological features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1991;8:91-101.
- 4 - Domizio P, Hall PA, Cotter F, Amiel S, Tucker J, Besser GM, Levison DA. Angiotropic large cell lymphoma (ALCL): morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous studies. *Hematol Oncol* 1989; 7:195-206.
- 5 - Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis-A systemic disease with neurologic manifestation. *Cancer* 1993;71:3156-64.
- 6 - Carrol TJ, Schelper RT, Goecken JA, Kemp JD. Neoplastic angioendotheliomatosis: one disease. *Cancer* 1986; 85:169-75.
- 7 - Demirer T, Dail DH, Aboulafia DM. Four varied cases of intravascular lymphomatosis and literature review. *Cancer* 1994;73:1738-45.
- 8 - Di Giuseppe JA, Nelson WG, Seifer EJ, Boitnott JK, Mann RB. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:2573-9.
- 9 - Kanda M, Suzumiya J, Ohsima K, Tamura K, Kikuchi M. Intravascular large cell lymphoma: clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic studies. *Leuk Lymphoma* 1999;34:569-80.
- 10 - Beristain X, Azzarelli B. The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurology* 2002; 59:439-43.
- 11 - Arboix A, Costa I, Besses C. Intravascular lymphomatosis: a rare aetiology of recurrent cerebral ischemia. *Rev Neurol* 2002;12:16-30.
- 12 - Fiegl M, Greil R, Pechlaner C, Krugmann J, Dirnhofner S. Intravascular large B-cell lymphoma with fulminant clinical course: a case report with definitive diagnosis post mortem. *Ann Oncol* 2002;13:1503-6.
- 13 - Zeidman A, Horowitz A, Fradin Z, Cohen A, Wolfson L, Elimelech O. Fulminant intravascular lymphoma presenting as fever of unknown origin. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1691-3.
- 14 - Vougiouklakis T, Mitselou A, Agnantis NJ. Angiotropic large cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;23:345-8.
- 15 - Bogomolsky-Yahalom V, Lossos IS, Okun E, Sherman Y, Lossos A, Polliak A. Intravascular lymphomatosis - an indolent or aggressive entity? *Leuk and Lymphoma* 1998; 29:585-93.

Correspondência:

Dr.^a Joana Guimarães
Serviço de Neurologia
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

e-mail: jguimraes9@hotmail.com