

LINFOMA PRIMITIVO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM DOENTE COM SIDA

JOSÉ BAU, ROGÉRIO TEOTÓNIO, MARIA H. PACHECO, MANUELA MAFRA, FILIPE COUTINHO

Serviço de Medicina I. Pavilhão O. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

O aumento da incidência do linfoma cerebral primitivo parece ser real em pessoas imunologicamente normais. Contudo, os linfomas do sistema nervoso central têm uma muito maior incidência em doentes imunodeprimidos tais como os submetidos a transplantes cardíacos ou renais, doentes com deficiência de IgA ou síndrome de Wiskott-Aldrich. Assim, não é surpreendente o aumento da predisposição dos doentes com a síndrome de imunodeficiência adquirida para os linfomas do sistema nervoso central, sendo esta a segunda causa mais frequente de lesão ocupando espaço intracerebral nesta população. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 36 anos com síndrome de imunodeficiência adquirida e uma lesão ocupando espaço intracerebral que demonstraram tratar-se de um linfoma cerebral.

SUMMARY

Primary Lymphoma of the Central Nervous System in a Patient with AIDS

The increasing incidence of primary brain lymphoma appears to be real in immunologically normal people. However, lymphoma of the central nervous system has a much higher incidence in patients with immune deficient status as in renal and cardiac transplants, patients with IgA deficiency, or Wiskott-Aldrich syndrome. Thus, the increased predisposition of AIDS patients to brain lymphoma is not surprising, this being the second most frequent cause among cerebral mass lesions in the AIDS population. We report a case of a 36 year old white woman with AIDS and a cerebral mass lesion which we demonstrated to be a primary brain lymphoma.

INTRODUÇÃO

A incidência dos linfomas primitivos do sistema nervoso central (SNC) parece estar a aumentar de facto ao longo dos últimos anos em populações imunocompetentes.

Estudos recentemente publicados fazem crer que tal aumento não se deve à disponibilidade de mais e melhores métodos de diagnóstico, mas sim a um aumento efectivo da incidência da doença, já que tal aumento precede a generalização de tais técnicas e referimo-nos concretamente aos exames de imagem como a T.A.C. e a R.M.N.¹

Nas populações imunocomprometidas a elevada incidência de linfomas não Hodgkin, sobretudo os primitivos do S.N.C., era já conhecida quer para o caso das imunodeficiências congénitas quer das adquiridas, nomeadamente pelo uso de imunossuppressores²⁻⁷.

Com o aparecimento da epidemia de SIDA e, particularmente, com o prolongamento da esperança de vida nestes

doentes, cria-se uma nova população, na maioria dos casos profundamente imunodeprimida e portanto altamente susceptível ao aparecimento de linfoma não Hodgkin de alto grau de malignidade em particular do S.N.C.⁸⁻¹¹

Conscientes da importância crescente desta situação os autores descrevem o caso de uma doente de 36 anos com SIDA e linfoma primitivo do S.N.C.

CASO CLÍNICO

M.H.B.A.E. 36 anos, sexo feminino, raça caucasiana com o diagnóstico de SIDA (HIV 1 pos. e Pneumonia a *Pneumocystis carinii*) desde há um ano, seguida regularmente numa consulta de doenças infecciosas, medicada à data do internamento com zidovudina e pentamidina em aerossol; assintomática até 5 dias antes da actual hospitalização, a qual foi motivada pelo aparecimento de cefaleias frontoparietais bilaterais de agravamento progressivo, que culminaram num quadro clínico caracterizado por convul-

sões tonico-clônicas generalizadas com hemiparésia esquerda post-crítica de que recuperou prontamente.

A observação à entrada mostrava uma mulher com bom estado geral, de idade aparente coincidente com a real, consciente e colaborante. Não apresentava défices neurológicos focais nem sinais meníngeos. O exame do fundo do olho era normal. O restante exame objectivo era também inteiramente normal. Os parâmetros vitais registados à entrada foram: FR 18 ciclos/min, FC-116/min com pulso amplo regular e rítmico; TA-140-90 mmHg; T. ax. 36,7.

Dos exames complementares de diagnóstico iniciais (Quadro 1) salientamos uma anemia macrocítica, leucopénia, seropositividade para o HIV 1 com baixo número de CD4 e serologia para o citomegalovírus positiva para IgM e IgG. A 1.ª TAC crânio-encefálica realizada (fig. 1) mostrava uma lesão heterogénea com áreas iso, hipo e espontaneamente hiperdensas, com reforço após a administração de contraste iodado e.v. com localização cortical parietal direita, associada a zona de edema périlesional com efeito de massa regional com apagamento dos sulcos corticais, deformação por colapso do átrio e da porção posterior do ventrículo lateral, bem como atrofia cortical, subcortical e cerebelosa.

QUADRO 1

Hgb - 10.8 9/dl - V G M 119		
LEUCO. - 3.800	Neutr. - 74%	Linf. - 15%
HIV I Pos.	Ser. Citomegalovírus	IgM - Pos. IgG - Pos.
HIV II Neg.	Ser. Toxoplasmose	Neg.
W. Blot - Pos.	Ser. E. Barr	Neg.
CD4 Total - 22/mm3	Ser. Hepatite A; B e C	Neg.

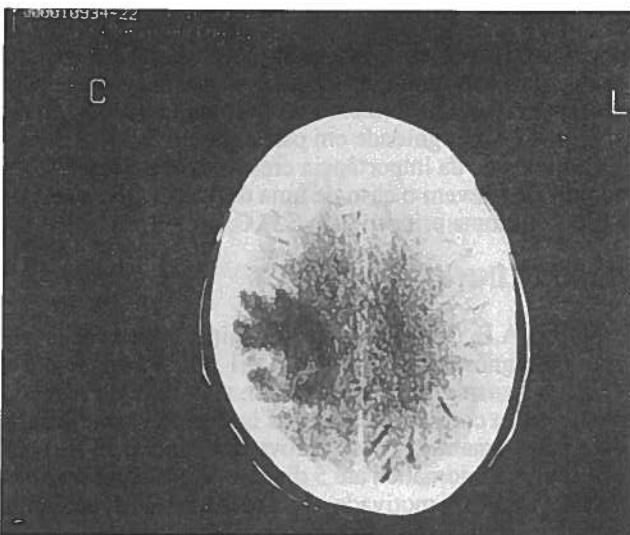


Fig. 1 - T.A.C. crânio - encefálica.

Face a uma doente profundamente imunodeprimida por infecção pelo vírus da imunodeficiência humana com uma lesão ocupando espaço (L.O.E.) intracerebral, colocaram-se as seguintes hipóteses de diagnóstico: Toxoplasmose cerebral, linfoma primitivo cerebral e abscesso cerebral.

Iniciou terapêutica com pirimetamina e sulfadiazina, carbamezepina e dexametasona mantendo terapêutica antiretroviral com AZT.

O aparecimento de hemiparésia esquerda de início insidioso e agravamento progressivo apesar da terapêutica instituída, motivou a realização de RMN revelando esta, lesão hipo-intensa subcortical parietal direita com cerca de 2cm de diâmetro, captando homoganeamente o produto de contraste paramagnético que, dadas as suas características de sinal e captação, era altamente sugestiva de linfoma. (Fig. 2)

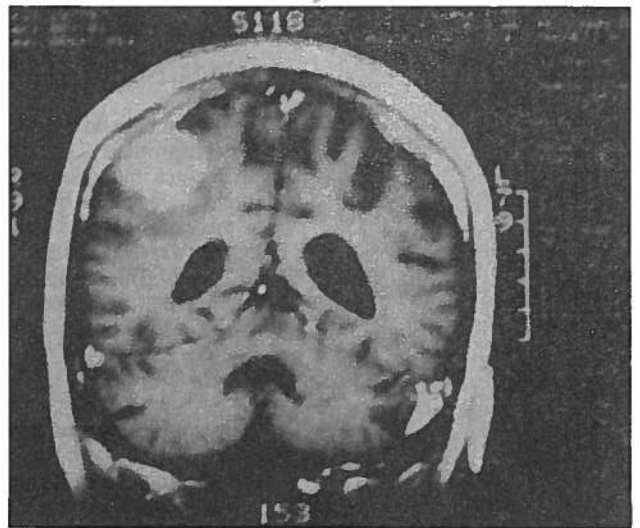


Fig. 2 - R.M.N. - lesão hipo-intensa sub cortical.

A persistência de L.O.E. intracerebral apesar de 34 dias de terapêutica específica para a toxoplasmose, aliada a uma evolução desfavorável, e de RMN sugestiva de linfoma, levou à realização de biópsia cerebral para esclarecimento de diagnóstico. O exame microscópico do produto colhido por craniotomia revelou tecido cerebral com infiltração de linfoma difuso de alto grau de malignidade - fenotipo B. (Figs. 3 a 5)

A localização primitiva do S.N.C. foi confirmada por exclusão de outras localizações. Assim, realizou T.A.C. torácico, abdominal e pélvico que se revelaram normais. Do mesmo modo, o mielograma e a biópsia óssea não revelaram infiltração por linfoma.

Considerado definitivo o diagnóstico de linfoma primitivo do S.N.C. e face ao *performance status*, 4, e ao profundo estado de imunodepressão da doente, optou-se por terapêutica de irradiação holocraniana. Efetuou 4 sessões de radioterapia assistindo-se, contudo, à deterioração progressiva do estado geral, tendo a doente vindo a falecer 118 dias após as primeiras manifestações da doença actual.

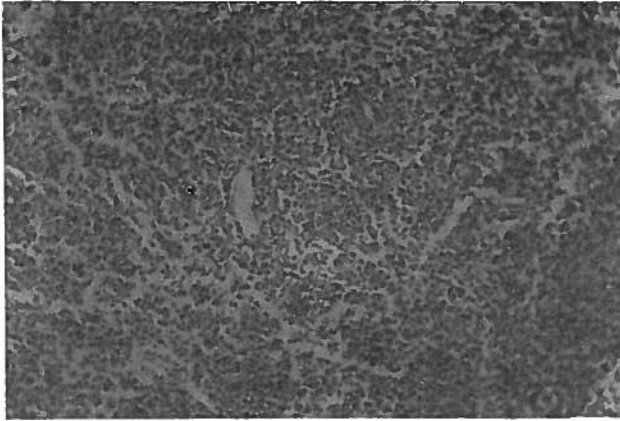


Fig. 3 – Proliferação difusa de células linfóides HE-100 X.

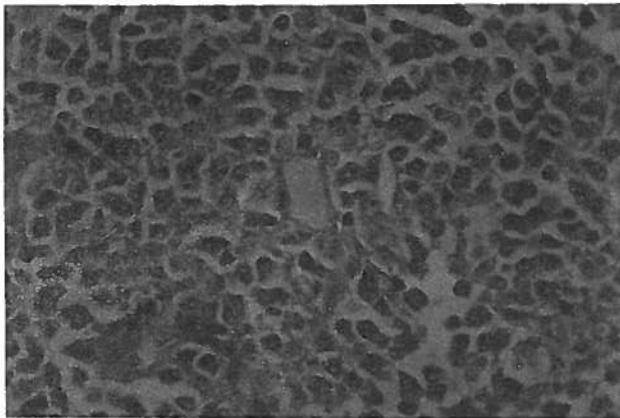


Fig. 4 – Predomínio de grandes células. Disposição perivascular HE 400 X.

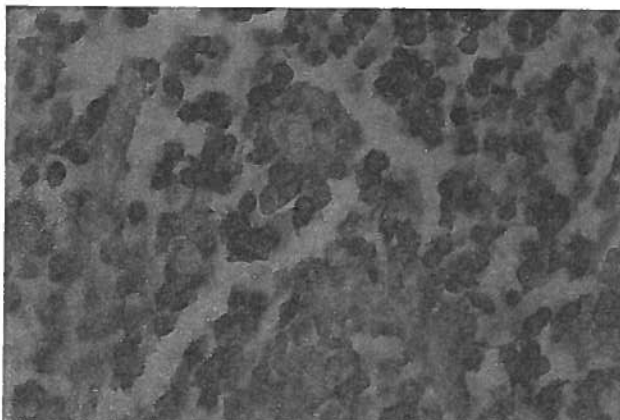


Fig. 5 – V - Imunorreacção positiva com o anticorpo L 26 HE 400 X.

DISCUSSÃO

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 36 anos com o diagnóstico de SIDA desde um ano antes do actual internamento, hospitalizada por manifestações clínicas

sugestivas de lesão expansiva intracraniana, confirmada posteriormente por TAC e RMN.

A TAC, sendo um método sensível de despiste de L.O.E, é pouco específica¹². Neste caso, a presença de uma lesão única espontaneamente hiperdensa e com discreto reforço de densidade após a administração de contraste, favorecia a hipótese de linfoma, reforçada posteriormente pelo resultado de RMN^{12,13}. No entanto, devido à ausência de características imagiológicas patognomónicas para qualquer tipo de patologia, não se podiam excluir outras entidades nosológicas com envolvimento intracerebral que afectam os doentes profundamente imunodeprimidos pela infecção pelo HIV. Referimo-nos à toxoplasmose e à leucoencefalopatia multifocal progressiva ou ainda a outras causas mais raras de L.O.E. do S.N.C. como o herpes, citomegalovírus, a tuberculose ou os abscessos a *Aspergillus*, *Candida*, *Criptococcus* ou *Histoplasma*^{14,20}.

Considerando a incidência da infecção pelo *Toxoplasma gondii* no nosso país e a elevada taxa de reactivação nos doentes com contagens de CD4 inferiores a 150/mm³, e dado que se tornou na doença que mais frequentemente provoca L.O.E. intracerebral em doentes infectados pelo HIV⁷, consideramos legítimo o início da terapêutica específica para a toxoplasmose na nossa doente. Do mesmo modo consideramos legítimo a suspensão da mesma, face à inalterabilidade da lesão e aos resultados negativos da serologia para toxoplasmas quer IgG quer IgM. Face às limitações dos métodos imagiológicos já descritos, o diagnóstico definitivo só seria possível com o recurso a métodos histopatológicos⁵.

O diagnóstico definitivo de linfoma primitivo do S.N.C. exige ainda a prova de ausência de doença com outras localizações que foi efectuada através da realização de TAC torácico, abdominal e pélvico bem como mielograma e biópsia óssea.

Estabelecido o diagnóstico definitivo impunha-se a opção terapêutica. A localização da lesão associada ao mau estado geral da doente, contra-indicavam a hipótese cirúrgica. Tendo em linha de conta o *performance status*, o avançado estado de imunodepressão com uma contagem de CD4 inferior a 22/mm³ e o risco concomitante de infecções oportunistas, a hipótese de quimioterapia intratecal pareceu-nos com uma relação custo benefício inaceitável, pelo que se optou pela realização de radioterapia¹⁶⁻¹⁹.

Apesar da terapêutica instituída a evolução para a morte foi rápida e inexorável decorrendo 118 dias desde o início da sintomatologia da doença actual até à morte.

AGRADECIMENTO

Ao Colega Nuno Reis pela colaboração prestada.

BIBLIOGRAFIA

1. EBY N.L.: Increasing incidence of Primary Brain Lymphoma in the U.S. *Cancer*, 1988; 62: 2461-5.
2. PARKASH S.G., LEINE A.M.: Hivrelated malignant lymphoma: clinical aspects, treatment and pathogenesis. *Cancer Investigation*, 1988; 6: 413-6.
3. HOOVER R., FRAUMENI J.F.: Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet*, 1973; 2: 55-7.

4. GOSSET T.C., GALE R.P., FLEISHMAN H. et al.: Immunoblastic sarcoma in donor cells after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1979; 300: 904-7.
5. FRIZZERA G., ROSAIS J., DEHNER L.P. et al.: Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: new findings based on a date histologic classification of 35 cases. *Cancer*, 1980; 46: 692-9.
6. REMICK S.C. et al.: Primary central nervous system lymphoma in patients with and without the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Medecine*, 1990; 69: 345-60.
7. LANCY J.M.: Infection par les virus de L'immunodeficiency humaine et lymphomas malins. *Rev Prat*, 1992; 42: 160-5.
8. MITSUYA H., WEINHOLD K.J., FURMAN P.A., StCLAIR M.H., NUSINOFF-LEHRMAN S., GALLO R.C. et al.: 3-Azido-3-deoxythymidini (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 82, 1985; 2: 7096.
9. YARCHOAN R. et al.: Administration of 3-azido-3-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet*, 1986; 1: 575.
10. FISCHL M.A. et al.: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 1987; 317: 185.
11. PIZZO P.A. et al.: Effect of continuous intravenous infusion zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med*, 1988; 319: 889.
12. JACK C.R., O'NEILL B.P., BANKS P.M., REESE D.F.: Central nervous system lymphoma: histologic types and Ct appearance. *Radiology*, 1988; 167: 211-5.
13. ATLAS S.W.: Intraaxial brain tumors. In: Atlas S.W., ed. *Magnetic Resonance imaging of the brain and spine*. New York, Raven Press, 1991; 223-326.
14. KUPFER M.C., ZEE C.S., COLLETI P.M., BOSWELL W.D., RHODES R.M.R.L.: evaluation of AIDS-related encephalopathy: toxoplasmosis vs. lymphoma. *Magn Reson Imaging*, 1990; 8: 51-7.
15. O'NEILL B.P., KELLY P.J. et al.: Computer-assisted stereotaxic biopsy for the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Neurology*, 1987; 37: 1160-5.
16. MURRAY K., KUN L., COX J.: Primary malignant lymphoma of the central nervous system: results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg*, 1986; 65: 600-7.
17. MICHALSKI J.M., GARCIA D.M. et al.: Primary central nervous system lymphoma: analysis of prognostic variables and patterns of treatment failure. *Radiologi*, 1990; 176: 855-60.
18. BAUMGARTNER J.E., RACHLIN J.R. et al.: Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg*, 1990; 73: 206-11.
19. DeANGELIS L.M., YAHALOM J., HEINEMANN M.H. et al.: Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radioterapy. *Neurology*, 1990; 40: 80-6.
20. LEVINE A.M.: AIDS-associated malignant lymphoma. *The Medical Clinics of North America*, 1992; 76: 253-68.