

TUMOR DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL SECUNDÁRIO A RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

A. VIEIRA SANTOS, PEDRO VILELA, LUÍS MATEUS, PAULO F. SARAIVA, AUGUSTO GOULÃO
Serviço de Neurorradiologia. Hospital Garcia de Orta. Almada

RESUMO

Os autores apresentam o caso clínico de um doente de 22 anos com um glioblastoma multiforme localizado na fossa posterior dezoito anos após radioterapia (RT) craniana e quimioterapia (QT) intra-tecal para tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA). É discutido o papel das QT intra-tecal e RT craniana na génese de neoplasias malignas secundárias do Sistema Nervoso Central e a importância da ressonância magnética do neuro-eixo na avaliação de doentes com antecedentes LLA.

Palavras-chave: *Glioblastoma multiforme, radioterapia, quimioterapia, ressonância magnética*

SUMMARY

CENTRAL NERVOUS SYSTEM ABNORMALITIES NAMELY SECONDARY BRAIN TUMORS

A 22 year-old-man with acute lymphoblastic leukaemia had received prophylactic cranial irradiation and intrathecal chemotherapy. Eighteen years later a cerebellar glioblastoma multiforme was diagnosed. The authors speculate about the possibility that this tumor may have been radiation and/or chemotherapy induced. Improvement in neuroimaging techniques, in particular magnetic resonance imaging, has helped characterize Central Nervous System abnormalities, namely secondary brain tumours.

Key words: *Glioblastoma multiforme, radiotherapy, chemotherapy, magnetic resonance imaging*

INTRODUÇÃO

A Radioterapia (RT) craniana profilática e a Quimioterapia (QT) intra-tecal são utilizadas regularmente no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) com o intuito de prevenir recaídas da doença no Sistema Nervoso Central (SNC), designadamente doença meníngea. Associam-se a neurotoxicidade precoce e tardia, que inclui neoplasias malignas¹.

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino de 22 anos foi internado no Serviço de Neurocirurgia do Hospital Garcia de Orta por quadro clínico subagudo de dificuldade na marcha, náuseas, vômitos, fotofobia e alterações do comportamento. Dos antecedentes pessoais salientava-se leucemia linfoblástica aguda tratada aos quatro anos com RT craniana profilática e QT intra-tecal. No exame neurológico constatou-se ataxia da marcha e dismetria bilateral, pior à esquerda. A investigação analítica realizada foi normal. As tomografia computadorizada (TC) encefálica e RM encefálicas mostraram lesão expansiva cerebelosa, mal delimitada e com contornos irregulares, parcialmente quística/necrótica, marginada por extensa área de sinal anômalo, hiperintensa nas imagens ponderadas em T2. Havia com-

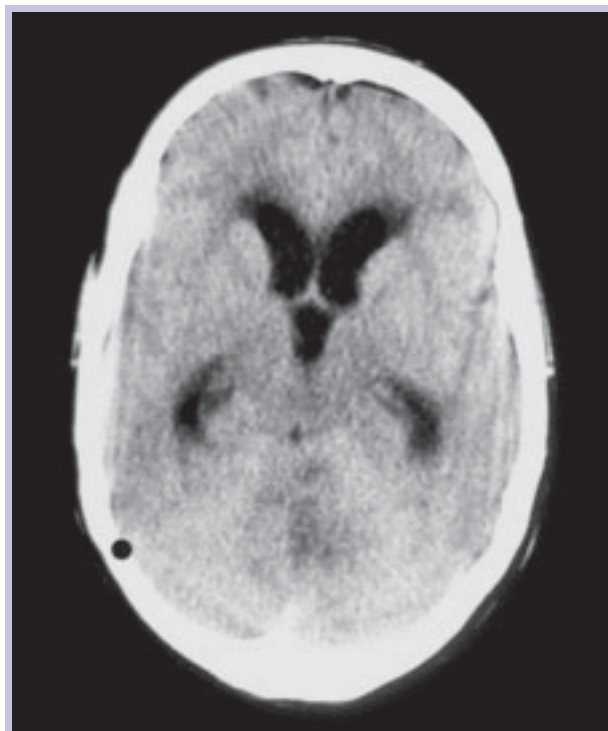


Fig. 1 – TC – CE: lesão expansiva cerebelosa com moderada hidrocefalia obstrutiva a montante.

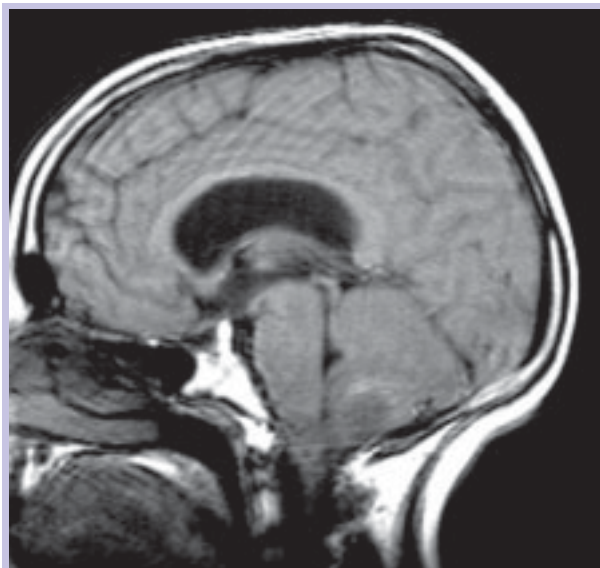


Fig. 2 – RM encefálica – sagital T1 (SE), axial T2 FLAIR, axial T2 (FSE), sagital T1 (SE) após gadolínio: lesão expansiva cerebelosa, parcialmente quística / necrótica. Pólo inferior ao nível de C1. Hipointensa relativamente ao córtex cerebral nas imagens ponderadas em T1, hiperintensa em T2 e T2 FLAIR, com reforço periférico de sinal após contraste paramagnético. Extensa área de hipersinal perifocal nas imagens ponderadas em T2. Moderada hidrocefalia a montante.

pressão extrínseca do IV ventrículo e moderada hidrocefalia a montante. Após administração de gadolínio existia reforço de sinal irregular à periferia da massa (figuras 1 e 2).

Foi operado por via suboccipital mediana com remoção subtotal da lesão tumoral. A análise neuropatológica da peça operatória foi compatível com glioblastoma multiforme (GBM) (figura 3). Foi internado três meses após por prostração, cefaleias, incapacidade da marcha e incontinência de esfíncteres. A RM do neuro-eixo objectivou recorrência tumoral local (figura 4) e expansão difusa da medula e cone medular, com reforço de sinal após administração de gadolínio sugestiva de recidiva à distância (figura 5). Faleceu após quatro meses.

DISCUSSÃO

A leucemia constitui a neoplasia maligna mais frequente na infância. A evolução dos métodos terapêuticos permitiu, nos últimos anos, um aumento da sobrevivência (80% aos oito anos), com consequente aumento do número de complicações neurológicas, secundárias quer à doença primária quer à terapêutica instituída¹⁻³. As RT craniana profilática e QT intra-tecal são utilizadas regularmente no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) com o intuito de prevenir recaídas da doença no SNC, designadamente doença meníngea⁴.

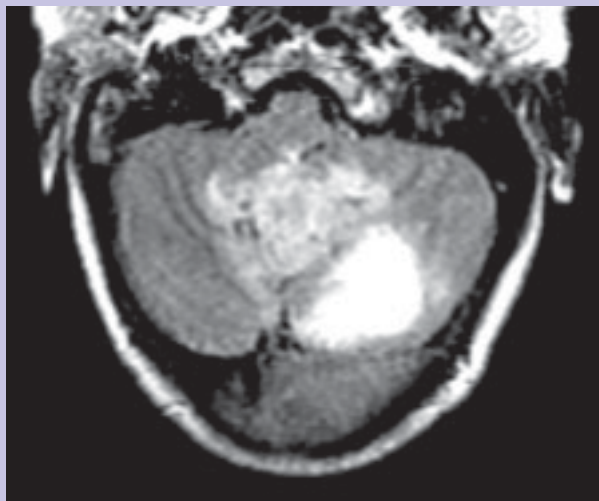


Fig. 3 – Análise neuropatológica: neoplasia maligna com diferenciação glial cujo padrão imunohistoquímico e citoarquitetural favorecem a hipótese de se tratar de um glioblastoma epitelióide, fortemente positiva para GFAP e S100, negativa para sinaptofisina e com índice proliferativo elevado.

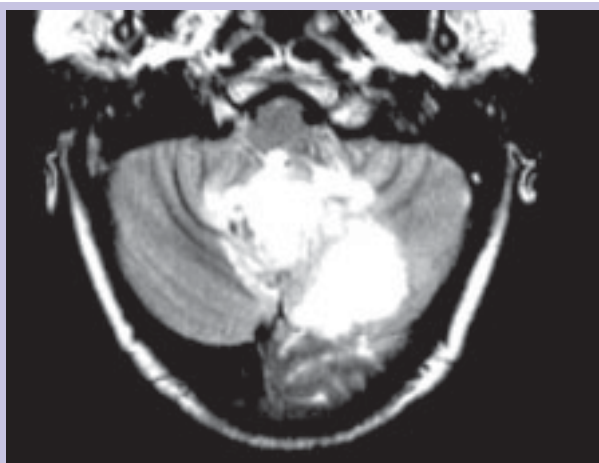
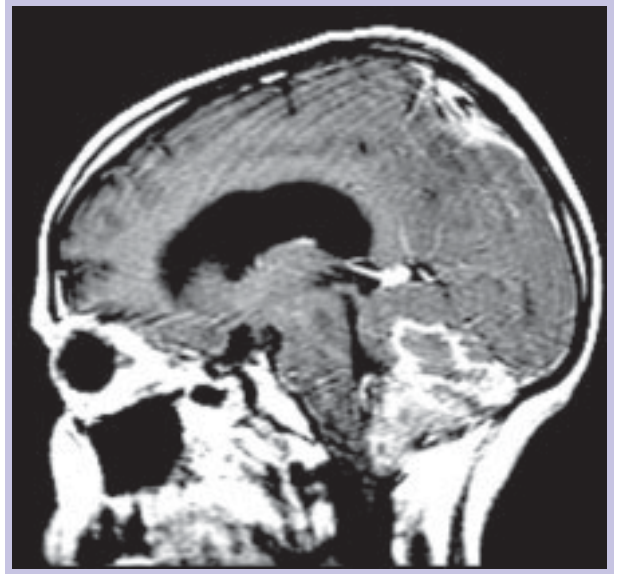


Fig. 4 – RM do neuro-eixo: sagital T1 (SE), axial T2 FLAIR, axial T2 (FSE), sagital T1 (SE) após gadolínio para estudo encefálico; sagital T2 (FSE) e T1 (SE) após gadolínio: recorrência tumoral local e expansão difusa da medula e cone medular, com reforço de sinal após administração de gadolínio sugestiva de recidiva à distância

As neoplasias secundárias representam complicações tardias do tratamento com êxito de doenças malignas primárias, em particular da leucemia mielóide aguda (LMA) e tumores do SNC, com incidência estimada de 3 a 12% nos primeiros 20 anos após o diagnóstico do tumor primitivo¹. A RT e menos frequentemente a QT têm sido implicadas na gênese de tumores malignos secundários, reconhecendo-se a sua capacidade mutagênica, em particular em idades precoces. Na RT a incidência de tumores secundários é proporcional à dose de radiação craniana administrada¹. A QT potencia os efeitos mutagênicos da RT^{4,5}.

Os tumores malignos do SNC constituem cerca de 13% das neoplasias malignas secundárias, sendo mais frequentes no sexo masculino^{1,5}. Os tumores da série glial são 6 a 30 vezes mais frequentes em sobreviventes de LLA, com risco cumulativo de 0,5% a 2,0% entre os 10 e os 20 anos após terapêutica da LLA⁶. O período de latência varia entre um e 26 anos⁵. Menos frequentemente também os ependimomas, meningiomas, schwannomas, sarcomas e linfomas têm sido descritos como possíveis tumores secundários do SNC no contexto de LLA^{3,7}. Para o diagnóstico de tumor secundário induzido por RT é obrigatório que este ocorra na área previamente irradiada, que exista aquele intervalo de latência, que seja neuropatologicamente distinto do tumor inicial e que sejam excluídos síndromas genéticos que predisponham a patologia tumoral maligna⁵.

As predisposição genética, idade, tipo de tumor maligno primário e terapêutica são os factores de risco mais frequentes na gênese das neoplasias malignas secundárias¹. Embora neste caso não se possa estabelecer uma inequívoca relação causal entre a ocorrência de GBM e o tratamento de LLA efectuado, o seu aparecimento numa idade relativamente precoce faz admitir essa possibilidade. A ocorrência de metástases à distância num curto intervalo de tempo sugere um comportamento biológico, se possível, ainda mais agressivo, tornando a avaliação do neuro-eixo passo eventualmente fundamental no protocolo pré-operatório.

CONCLUSÃO

O aumento de sobrevivência dos doentes com LLA devido ao actual sucesso terapêutico dever-nos-á alertar para

a possibilidade da ocorrência mais frequente e mais precoce de tumores do SNC nesta população.

BIBLIOGRAFIA

1. LÖNING L, ZIMMERMANN M, REITER A et al: Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt- Münster Therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk. *Blood* 2000;95(9):2770-2775
2. SCHRAPPE M, REITER A, ZIMMERMANN M et al: Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia* 2000;14(12):2205-22
3. CHEN CY, ZIMMERMAN RA et al: Childhood Leukemia: Central Nervous System Abnormalities during and after treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:295-310
4. LUVONE L, MARIOTTI P, COLOSIMO C et al: Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Am Cancer Society* 2002;2562-2570
5. MUZUMDAR DP, DESAI K, GOEL A: Glioblastoma multiforme following prophylactic cranial irradiation and intrathecal methotrexate in a child with acute lymphoblastic leukaemia: a case report. *Neurol India* 1999;47(2):142-144
6. RELLING, MARY V; RUBNITZ, JEFFREY E et al: High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999;345:34-39
7. CHEN AY, LEE H, HARTMAN J, GRECO C, RYU JK: Secondary Supratentorial Neuroectodermal Tumor following Irradiation in a Patient with Low-grade Astrocytoma. *Am J Neuroradiol* 2005; 26:160-162
8. MARTIN S, LUTZ L, KARL W, MARTIN S: Secondary brain tumours in children with ALL. *Lancet* 1999;354:1126-1127