

MENINGITE NEOPLÁSICA EM PACIENTE COM CÂNCER DE PULMÃO: ACHADOS LABORATORIAIS EM AMOSTRA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

NEOPLASTIC MENINGITIS IN PATIENT WITH LUNG CANCER: LABORATORY FINDINGS IN CEREBROSPINAL FLUID SAMPLE

Heitor Gomes de Souza Pereira¹, Ângela Alves Viegas²

1- Discentes Curso de Farmácia do Centro Universitário de Anápolis, UniEVANGÉLICA, Anápolis, GO, Brasil.

2 - Docente Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis, UniEVANGÉLICA, Anápolis, GO, Brasil.

Resumo

Objetivo: Apresentar e analisar os achados laboratoriais de amostra de líquido cefalorraquidiano de paciente com tumor de pulmão. **Descrição do caso e considerações finais:** Os dados laboratoriais analisados foram oriundos do exame de rotina do líquido cefalorraquidiano, cultura, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e citologia oncoparasitária do líquido cefalorraquidiano de um paciente com câncer de pulmão, obtidos por solicitação médica para investigação de meningite e realizados em um laboratório da rede particular no mês de fevereiro de 2013. Os resultados do exame de rotina do líquido cefalorraquidiano do paciente apresentaram elevação do número de leucócitos, hemácias e quantidade de proteínas. Proteínas elevadas e glicose baixa são observadas em aproximadamente 75% e 40% dos casos de meningite neoplásica, respectivamente. A mensuração de outros marcadores bioquímicos é menos confiável. Apesar da importância do exame de rotina do líquido cefalorraquidiano, de fato, o padrão ouro para o diagnóstico de meningite neoplásica é a confirmação citológica de células malignas no líquido cefalorraquidiano. A citologia oncoparasitária constatou a presença de células com características de células neoplásicas. Mas este exame pode sofrer diversas influências que ocasionam falso-positivos ou falso-negativos. É necessário o surgimento de novos estudos que estabeleçam as características clínicas do câncer, na ausência de sinais e sintomas neurológicos, que devem ser considerados para uma investigação precoce de MN.

Palavras-chave:

Carcinomatose
Meningea.
Neoplasias
pulmonares.
citologia.

Abstract

Objective: To present and analyze the sample laboratory findings of cerebrospinal fluid of patients with lung tumor. **Case report and comments:** Laboratory data analyzed were derived from the cerebrospinal fluid routine examination, culture, resistant acid-fast bacilli research and cytology of cerebrospinal fluid of a patient with lung cancer, obtained by medical request for investigation meningitis and carried out in a laboratory of the particular network in February 2013. The results of the patient cerebrospinal fluid routine examination showed increase in the number of white blood cells, red blood cells and amount of protein. Proteins high and low glucose are observed in approximately 75% and 40% of cases of neoplastic meningitis, respectively. The measurement of other biochemical markers is less reliable. Despite the importance of routine examination of cerebrospinal fluid, in fact, the gold standard for the diagnosis of neoplastic meningitis is the cytological confirmation of malignant cells in the cerebrospinal fluid. The cytology found the presence of neoplastic cells with cell characteristics. But this test can suffer different influences that cause false positives or false negatives. It needs the emergence of new studies to establish the clinical characteristics of cancer in the absence of neurological signs and symptoms that should be considered for early research MN.

Keyword:

Meningeal
Carcinomatosis.
Lung Neoplasms.
Cytology

*Correspondência para/ Correspondence to:

angel.portmore@gmail.com

INTRODUÇÃO

A meningite neoplásica (MN) é uma disseminação de células tumorais no líquido cefalorraquidiano (LCR), leptomeninges ou ambos. O acometimento metastático das leptomeninges também é conhecido como carcinomatose meníngea ou meningite carcinomatosa. A MN é mais frequentemente vista em quadros progressivos e amplamente disseminados, ou quando há recorrência da doença e na falha de um ou mais regimes quimioterápicos.¹⁻⁴

O envolvimento das leptomeninges por metástases foi reconhecido primeiramente pelo patologista suíço Karl Joseph Ebert em 1870. Quatro a cinco décadas atrás, a MN ainda era considerada uma manifestação incomum, mas durante as últimas décadas a incidência parece estar aumentando. O diagnóstico clínico de MN é feito em 4 a 7% de todos os pacientes com câncer. A literatura sugere que até 10% dos pacientes com câncer desenvolvem MN, mas a frequência da doença em autópsia é de 20%, sendo mais alta em certos tipos de câncer e circunstâncias específicas.^{3,5-7}

A MN se desenvolve nas seguintes porcentagens em pacientes: aproximadamente 5% dos pacientes com câncer de mama; 9 a 25% dos pacientes com câncer de pulmão (chegando a 42% em pacientes com câncer de pequenas células de pulmão em remissão); mais de 20% dos pacientes com melanoma metastático; 13% dos pacientes com carcinoma gastrointestinal; 5 a 10% de pacientes com linfoma de Hodgkin; 1 a 7% com carcinoma de origem primária desconhecida e 1 a 2% nos casos de neoplasias cerebrais primárias.^{1,5}

Diversas hipóteses têm sido levantadas para explicar o aumento da incidência de MN. Primeiramente a sobrevida e melhor controle sistêmico do câncer permitem um surgimento tardio de MN. Segundo, as meninges são um santuário para muitos agentes citotóxicos que tem dificuldade de atravessar a barreira hemato-

encefálica. Com isso as células tumorais presentes na subaracnóide não são adequadamente tratadas e podem se proliferar. Portanto, infiltração das leptomeninges por qualquer malignidade é uma complicação séria, que resulta em alta morbidade e mortalidade.^{6,8,9} Terceiro o aumento da taxa de diagnóstico pre-mortem graças às melhorias no diagnóstico por neuroimagem, que podem detectar MN em pacientes assintomáticos e com LCR sem alterações indicativas. De qualquer forma, a incidência de MN permanece mais alta em investigações post-mortem do que em investigações clínicas, possivelmente porque a MN ocorre tardiamente no curso do câncer sistêmico com ausência de sintoma neurológico específico, tais como confusão mental, dificultando, desta forma, a iniciativa para uma investigação extensa.⁸

O objetivo deste trabalho é apresentar a descrição e análise dos achados laboratoriais de um caso de MN, doença esta ainda pouco diagnosticada, com o intuito de discutir a importância e as dificuldades diagnósticas de MN em amostras de LCR e como minimizar tais dificuldades.

DESCRIÇÃO DO CASO

O presente trabalho analisou os resultados laboratoriais do LCR de um paciente com câncer de pulmão obtidos por solicitação médica para investigação de meningite e realizados em um laboratório da rede particular no mês de fevereiro de 2013. Os exames laboratoriais realizados foram: exame de rotina do LCR, cultura, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e citologia oncoparasitária.

O pedido médico para avaliação laboratorial do LCR do paciente possuía a indicação clínica de câncer de pulmão com deficiência na marcha. Os resultados do exame de rotina do LCR do paciente apresentaram algumas alterações quanto ao número de leucócitos, hemácias, quantidade de proteínas e reação de Pandy (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados do exame de rotina do LCR de um paciente com câncer de pulmão.

ANALITOS	RESULTADOS	VALORES REFERENCIAIS
Exame Físico		
Volume	13,0 mL	
Aspecto	Límpido	Límpido
Coágulo	Ausente	Ausente
Cor	Incolor	Incolor
Citometria		
Leucócitos	112,0/ μ L	0,0 – 4,0/ μ L
Hemácias	6,0/ μ L	0,0 – 1,0/ μ L
Citologia		
PMN Neutrófilos	2%	0 – 0%
Eosinófilos	1%	0 – 0%
Mononucleares	97%	0 – 100%
Bioquímica		
Glicose	52 mg/dL	40 – 80 mg/dL
Uréia	21 mg/dL	15 – 30 mg/dL
Proteínas	89 mg/dL	15 – 40 mg/dL
Cloro	124 mmol/L	120 – 130 mmol/L
Reação de Pandy	Positiva	Negativa
VDRL	Não reagente	
Bacterioscopia	Ausência no método Gram	
Pesquisa de fungos		
Tinta da China	Negativa	Não reagente

Além do exame de rotina do LCR, foram realizados: cultura em meio Mycosel e Saburaund para a pesquisa de fungos e em meio ágar sangue para cultura de bactérias, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) pelo método de Ziehl-Neelsen e citologia oncoparasitária. Todos os exames para pesquisa de microrganismos foram negativos. A citologia oncoparasitária foi realizada a partir de esfregaços corados pelo Papanicolau modificado que exibiu blocos (agrupamentos) de células

com núcleos aumentados, com limites nítidos e cromatina desorganizada; pleomorfismo moderado; citoplasma amplo com basofilia acentuada e numerosos vacúolos e expansões de formas diversas com características de células secretoras (Figuras 1 e 2). Características estas correspondentes às células neoplásicas. O predomínio de mononucleares, neste caso, atribui-se a reações irritativas sofridas pelo tecido cerebral e pelas meninges em decorrência da invasão tecidual neoplásica.^{10,11}

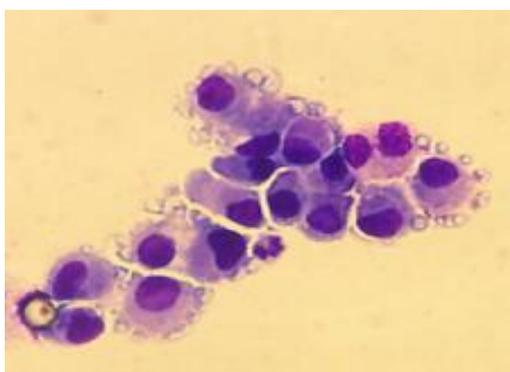


Figura 1. Células neoplásicas presentes no LCR de paciente com câncer de pulmão; Características: células atípicas de tamanho irregular, aglomeradas, citoplasma disforme com basofilia acentuada; Coloração: panótico; Aumento: 40X.

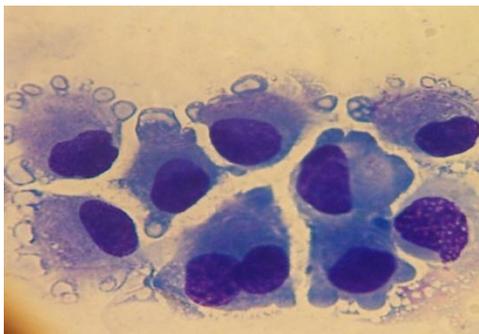


Figura 2. Células neoplásicas presentes no LCR de paciente com câncer de pulmão. Características: células em início de agrupamento com núcleos aumentados, limites nítidos e cromatina desorganizada; citoplasma com numerosos vacúolos e expansões de formas diversas com características de células secretoras; Coloração: panótico; Aumento: 100X.

DISCUSSÃO

A infiltração das leptomeninges é um dos principais eventos da MN¹², porém quando as células invasivas atingem o espaço subaracnoideo elas podem alcançar raízes nervosas e espaços perivasculares. Pode ainda ocorrer invasão dos espaços de Virchow-Robin e da pia-máter com acometimento da superfície do parênquima cerebral.¹³ As regiões do sistema nervoso central que são preponderantemente afetadas são a fossa posterior, as cisternas basilares e a superfície dorsal da cauda equina.¹⁴

As células tumorais, uma vez no LCR, podem alcançar todos os níveis do sistema neural (hemisférios cerebrais, nervos cranianos e raízes nervosas espinhais).¹⁵ Por isso, pacientes com MN podem apresentar vários sinais e sintomas decorrentes de múltiplas neuropatias craniais, radiculopatias, e/ou mudanças no status mental, incluindo sofrimento cerebral (cefaléia, síndrome de hipertensão intracraniana, convulsões, vômito, déficits focais, alterações mentais, dificuldade à marcha, diabetes insipidus). A apresentação clínica pode, inclusive, ser confundida quando simula desordens psiquiátricas ou quando está relacionada com desordens metabólicas tais como diabetes insipidus.^{15,8} Quadros de neuropatias craniais ou radiculopatias são frequentemente irreversíveis. Logo, o diagnóstico e a intervenção precoce são importantes para preservar as funções neurológicas.^{3,8,16}

“De 456 pacientes provenientes de 8 estudos na literatura, as características mais comuns foram paralisia dos nervos craniais (75%), dor de cabeça (66%), distúrbios cerebrais (66%), distúrbios dos nervos espinhais (60%), mudanças mentais (45%) e fraqueza nos membros (44%). É interessante que o meningismo acomete somente 21% de todas as características clínicas. Por outro lado, os nervos cranianos mais comumente envolvidos são os III, IV, VI e VII. Outros sinais e sintomas incluem síndromes semelhantes a acidentes vasculares por causa da oclusão de vasos sanguíneos, convulsões e sintomas de encefalopatia decorrentes de alterações do metabolismo do SNC³.

Das alterações no exame de rotina do LCR, das alterações bioquímicas, além da concentração das proteínas, a alteração da concentração de glicose no LCR também é notável em alguns pacientes com MN. Proteínas elevadas e glicose baixa são observadas em aproximadamente 75% e 40% dos casos, respectivamente. A mensuração de outros marcadores bioquímicos é menos confiável.^{1,16}

É importante salientar que as alterações bioquímicas são, de qualquer forma, inespecíficas. Um quadro de hiperproteínorraquia e pleocitose linfocitária, associado ou não a hipoglicorraquia, pode apenas sugerir a presença de MN pelo fato

Meningite neoplásica: achados laboratoriais

destas alterações serem encontradas também em outras condições clínicas.^{1,3}

As características dos resultados do exame de rotina do LCR do paciente, descritos neste trabalho, poderiam sugerir meningite viral ou asséptica, onde também é comum alterações nas proteínas, reação de Pandy positiva e predomínio de mononucleares. A reação de Pandy é uma prova de avaliação qualitativa da taxa de globulinas presentes na amostra de líquido, sendo indicativo de presença de imunoglobulinas. Taxas de proteínas totais maiores que 55 mg/dL sempre apresentam prova de Pandy positiva. As imunoglobulinas podem ser encontradas em mais de 90% dos pacientes com esclerose múltipla, não se constituindo, entretanto, exclusivas dessa doença. Processos infecciosos subagudos ou crônicos do SNC, tais como a panencefalite esclerosante subaguda pós-sarampo, neurosífilis, encefalopatias virais (a exemplo da causada pelo HIV), neurocisticercose, meningite criptocócica, glioblastoma multiforme, linfoma de Burkitt, polineuropatia recorrente crônica e, inclusive MN, também costumam provocar o aparecimento de imunoglobulinas no LCR.¹⁷

Apesar da importância do exame de rotina do LCR, de fato, o padrão ouro para o diagnóstico de MN é a confirmação citológica de células malignas no LCR, até porque a citologia positiva pode ser obtida frequentemente em amostras com contagem de células, proteínas e glicose dentro dos parâmetros normais. Embora a ausência de células neoplásicas no LCR não exclua o diagnóstico, a presença de citologia oncológica positiva parece correlacionar-se com a extensão da doença. A punção lombar para citologia do LCR permanece o procedimento diagnóstico padrão. Uma citologia de LCR positiva é encontrada em uma única punção lombar em 50 a 70% dos casos e se aproxima de todos os casos após a terceira punção lombar.^{1,7,16-19}

As principais causas de exames falso-negativos são: pequena quantidade de amostra examinada

(em geral não mais que 3-4 ml) que não reflete necessariamente o conteúdo celular do volume total de LCR; e a frequente aderência de células na superfície do encéfalo ou da medula espinhal, principalmente na região da emergência das raízes espinhais ou dos nervos cranianos. Dessa forma, metástases maciças nas leptomeninges são identificadas através de exames de ressonância magnética, mas podem, ocasionalmente, não ser identificadas na avaliação laboratorial do LCR.¹ Portanto, pacientes com citologia persistentemente negativa (até 10% dos casos de MN), o diagnóstico pode ser obtido, sob o cenário clínico apropriado, com a utilização de recursos de neuroimagem diversificados (tomografia computadorizada contrastada do cérebro e da medula espinhal; ressonância magnética com gadolínio; estudo do fluxo do LCR) e perfil do LCR.^{7,16,20}

Glantz e colaboradores²¹ propõem minimizar os resultados falso-negativos com a coleta de no mínimo 10 mL de LCR para citologia, obtenção de LCR próximo do sítio da doença, processamento imediato do LCR após sua coleta e realização de uma segunda coleta de amostra. Além disso, o aperfeiçoamento de técnicas de biologia molecular deverá, nos próximos anos, reduzir significativamente o índice de exames falso-negativos e facilitar o diagnóstico precoce de MN.¹

Por outro lado, as citologias falso-positivas estão associadas com infecções ou doenças inflamatórias. O diagnóstico diferencial de MN inclui todas as possibilidades de meningite crônica, a qual é caracterizada por um quadro progressivo subagudo com anormalidades persistentes no LCR (proteínas elevadas e pleocitose) de no mínimo 1 mês de duração. O espectro de etiologias está associado principalmente com infecções ou infiltração de células cancerosas. Reações tóxicas nas meninges à substâncias químicas como drogas anticâncer, antibióticos ou analgésicos, são condições mais raras e desenvolvem um quadro agudo. Além disso, outras doenças coexistentes

como sarcoidose, desordens autoimunes ou vasculites são extremamente incomuns.^{1,3}

Diante do aumento aparente do número de casos de MN e/ou do diagnóstico de MN nas últimas décadas, é importante o surgimento de novos estudos que estabeleçam as características clínicas do câncer, na ausência de sinais e sintomas neurológicos, que devem ser considerados para uma investigação precoce de MN. Além disso, a sobrevivência de pacientes com MN é, normalmente, menor que 6 meses ou até 1 mês no caso de pacientes não tratados^{3,16}, o que torna mais necessário o diagnóstico precoce.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Sem conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- 1- Gimenez A, Limongi JCP, Valente ACT, Gimenez C, Silva JU. Carcinomatose leptomeníngea como primeira manifestação de adenocarcinoma pulmonar: Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(1):121-124.
- 2- Lima VS, Fernandes Junior AS, Fonseca RP, Lima SSS. Carcinomatose meníngea nos tumores sólidos. *Rev bras cancerol*. 2003;49(4):245-251.
- 3- Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol*. 2004;15(supplement 4):285-291.
- 4- Strik H, Prömmel P. Neoplastic meningitis. Diagnosis and individualised therapy. *Nervenarzt*. 2010;81(2):229-241; quiz 242.
- 5- Kim L, Glantz MJ. Neoplastic Meningitis. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2:517-527.
- 6- Martins SJ, Azevedo CRAS de, Chinen LTD, Cruz MRS, Peterlevitz MA, Gimenes DL. Meningeal carcinomatosis in solid tumors. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):973-980.
- 7- Van Horn A, Chamberlain MC. Neoplastic Meningitis. *J Support Oncol*. 2012;10(2):45-53.
- 8- Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: A review. *J Neurooncol*. 2005;75(1):85-99.
- 9- Alicioglu B, Saynak M. Metástases nas leptomeninges da medula espinal num doente com carcinoma de células escamosas do pulmão. *Rev Port Pneumol*. 2008;XIV(6):875-879.
- 10- Eekhof JLA, Thomeer RTWM, Bots GT. Epidermoid tumor in the lateral ventricle. *World Neurosurgery*. 1985;23:189-192.
- 11- Costa FAO, Fabião Neto OM, Costa FP, Costa BP. Tumores epidermóides subdurais. *Rev Med da UCPEL*. 2004;2(1):47-52.
- 12- Gonzalez-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer*. 1976;37(6):2906-2911.
- 13- Chamberlain MC. Neoplastic meningitis: a guide to diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2000;13:641-643.
- 14- Grossman S. Advances in the treatment of central nervous system metastases: treatment of neoplastic meningitis. 2001 Educ B 37th Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2001:12-15.
- 15- Van Oostenbrugge RJ, Twijnstra A. Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. *Neurology*. 1999;53(2):382-385.
- 16- Wong ET, Joseph JT. Case 1: Carcinomatous Leptomeningeal Metastases. *Oncol J Clin*. 2000;15:2926-2929.
- 17- McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Vol 22nd ed. Saunders; 2011.
- 18- Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, et al. Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol*. 1990;9(3):225-229.
- 19- Jiménez Mateos a, Cabrera Naranjo F, González Hernández A, Fabre Pi O, Díaz Nicolás S, López Fernández JC. Neoplastic meningitis. Review of a clinical series. *Neurología*. 2011;26(4):227-232.