

## MIELOPATIA CERVICAL APÓS IRRADIAÇÃO SIMULANDO TUMOR MEDULAR

RUI R. D. CARVALHO \*

REYNALDO A. BRANDT \*\*

JERONIMO STECCA \*\*\*

A mielopatia conseqüente à irradiação de tumores vizinhos à medula espinhal cervical constitui um quadro incomum; sendo o tecido nervoso dos mais resistentes às irradiações, os acidentes são raros com as precauções terapêuticas habituais, estando as doses de tolerância relativamente bem estabelecidas <sup>6</sup>.

Ahlbom <sup>1</sup>, em 1941, ao estudar os efeitos das irradiações em um grupo de 235 pacientes tratados por tumores do faringe, foi o primeiro a descrever 4 casos de lesões da medula espinhal conseqüentes às irradiações. Stevenson e Ekhardt <sup>31</sup>, em 1945, foram os primeiros a descrever o quadro histopatológico da mielopatia cervical, ao estudarem um paciente de 45 anos que faleceu após ter sido irradiado por um linfoepitelioma do rinofaringe. Boden <sup>7</sup>, em 1948, encontrou 10 casos de mielopatia cervical em um grupo de 161 pacientes irradiados. Itabashi e col. <sup>16</sup>, ao reverem a literatura em 1957, encontraram 16 casos relatados, aos quais adicionaram outros dois. Alajouanine e col. <sup>2</sup> encontraram 27 casos publicados até 1961, fazendo o relato clínico e anátomo-patológico de mais outro. Eyster e Wilson <sup>15</sup>, em 1970, descreveram mais 3 casos, procurando estabelecer o diagnóstico diferencial com outras afecções da medula cervical. Palmer <sup>24</sup>, em 1972, estudou mais 7 pacientes com mielopatia progressiva após irradiação de territórios vizinhos à medula espinhal.

Lampert e Davis <sup>18</sup> distinguem os efeitos das irradiações em precoces e tardios. A reação precoce é caracterizada por uma mielopatia de intensidade variável, que se manifesta nas primeiras horas ou dias após a irradiação e geralmente regride sem deixar seqüelas aparentes; ela depende da dose e do tempo de irradiação, pelo que foram estabelecidos experimentalmente os seus limites. A reação tardia pode manifestar-se de maneira abrupta ou insidiosa e ser verificada após um tempo de latência variável entre um e 70 meses <sup>27</sup>; a maioria, no entanto, manifestou-se em tempo não superior a 22 meses. Caracteriza-se por um comprometimento motor e sensitivo dos 4 membros, freqüentemente associado a distúrbios esfinterianos, conseqüentes

---

Disciplina de Neurocirurgia e Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo: \* Professor de Neurocirurgia; \*\* Residente de Neurocirurgia; \*\*\* Professor-Assistente de Patologia.

a mielopatia progressiva e que, na maioria dos casos, evolui para um comprometimento grave da medula cervical, podendo determinar óbito por paralisia da musculatura respiratória ou infecção secundária. Dos 10 casos descritos por Boden<sup>7</sup>, 5 faleceram em conseqüência da lesão, 4 recuperaram-se totalmente e um estava sendo acompanhado no momento do relato. Dos 18 casos revistos por Itabashi e col.<sup>16</sup>, 13 faleceram em conseqüência da lesão. Palmer<sup>24</sup> ao estudar o quadro clínico e anátomo-patológico de 12 pacientes que receberam irradiação em territórios vizinhos à medula espinhal, encontrou 7 com sintomas de mielopatia progressiva. Eyster e Wilson<sup>15</sup> ao descreverem 3 casos diagnosticados em vida, com seqüelas graves conseqüentes à radioterapia, chamaram a atenção para o diagnóstico diferencial da mielopatia após irradiação com o dos tumores extra e intramedulares e, mesmo, com as metástases medulares, apesar de serem excepcionais. Os tumores podem ser diagnosticados mediante mielografia, chamando os autores a atenção para a ausência de sinais mielográficos na mielopatia após irradiação, nos casos em que o exame foi realizado. Apenas Palmer<sup>24</sup> relata bloqueio mielográfico em um dos pacientes estudados. Tendo em vista que, no nosso paciente, o aspecto mielográfico era o de processo expansivo intramedular, julgamos oportuno o presente relato.

#### O B S E R V A Ç Ã O

A.N.S., sexo masculino, 25 anos, admitido em 16 de março de 1971 (Registro 811.181), referindo que há 13 meses apresentara um tumor na região cervical posterior direita, do qual foi feita biópsia em outro hospital. Diagnosticada metástase de carcinoma indiferenciado do rinofaringe em gânglio linfático, foi submetido a telecobaltoterapia a partir de junho de 1970, recebendo um total de 6000 r em 6 semanas, além de methotrexate. A lesão do rinofaringe necrosou e desapareceu o infartamento ganglionar cervical. O paciente permaneceu totalmente assintomático até janeiro de 1971, quando surgiu dormência do membro inferior esquerdo e retenção urinária. Vinte dias depois a dormência tomou também o membro inferior direito, com dificuldade à deambulação. Logo a seguir surgiu dificuldade à movimentação do membro superior esquerdo e, uma semana antes da admissão, o déficit tomou o membro superior direito, com dor na região escapular e cervical. *Exame neurológico* — Paraplegia crural espástica com intensa paresia dos membros superiores, pior à esquerda; reflexos patelares e aquileus hiperativos, com clono de pés; reflexos bicipitais e tricipitais vivos; sinal de Babinski bilateralmente; abolição dos reflexos cutâneo-abdominais e cremastéricos; anestesia completa abaixo de T4 à direita e T8 à esquerda, sendo que este nível de sensibilidade subiu a T4 bilateralmente em poucos dias. *Exames laboratoriais* — Hemograma: série vermelha normal; 4800 leucócitos, sendo 22% de eosinófilos. *Exames de urina, parasitológico de fezes e glicemia* foram normais. *Exame do líquido cefalorraqueano*: pressão inicial de 13 cm de água e final de 7 cm após retirada de 6 ml; líquido límpido e incolor; a prova de Queckenstedt-Stookey mostrou bloqueio parcial do canal; 11 leucócitos por mm<sup>3</sup>; 70 mg% de proteínas; 693 mg% de cloretos; 60 mg% de glicose; reação de Pandy positiva; reações de Wasserman, VDRL e Weimberg negativas. *Mielografia* (Fig. 1-A): imagem de processo expansivo intramedular cervical. Após este exame o paciente foi levado à laminectomia cervical mas ocorreu parada cardíaca antes que fosse aberta a dura-mater, não se recuperando.

*Exame macroscópico do sistema nervoso central* — A medula cervical apresentou-se tumefeita, com volume bastante aumentado (Fig. 1-B). Após fixação em formol a 10%, aos cortes a sua consistência era mole, tendo aspecto necrótico,

com áreas friáveis ao lado de outras de aspecto finamente esponjoso e de cor amarelo-palha. A superfície ventral do terço inferior do bulbo tinha o mesmo aspecto. O restante da medula, bem como o encéfalo, não apresentou qualquer alteração de forma e consistência. *Exame microscópico* — Os cortes histológicos mostraram necrose de coagulação da medula cervical desde C1 até C5. Esta necrose comprometia principalmente a substância branca, sem preferência por qualquer de seus cordões, ocorrendo em focos de tamanhos variáveis (Fig. 1-C); desmielinização em extensas áreas dos cordões medulares (Fig. 1-D). Havia algumas áreas de calcificação e, em raros focos de necrose, hemorragia recente (Fig. 2-A), bem como massas amorfas de substância PAS positiva (Fig. 2-B). A substância cinzenta também estava comprometida, principalmente ao nível de C1 e C2, com necrose neuronal do tipo isquêmico, caracterizada por homogeneização e arredondamento do corpo celular e perda do núcleo, o que era mais intenso em um dos lados da medula e atingia tanto os cornos anteriores como os posteriores (Fig. 2-C). Nos demais níveis o comprometimento da substância cinzenta era relativamente discreto. As arteríolas da leptomeninge bem como as da substância nervosa apresentavam discreto espessamento da parede, estando a túnica média necrosada e hialinizada, com as células endoteliais bastante tumefeitas. Por vezes havia trombose hialina destas arteríolas. O material necrótico da túnica média corou-se em vermelho

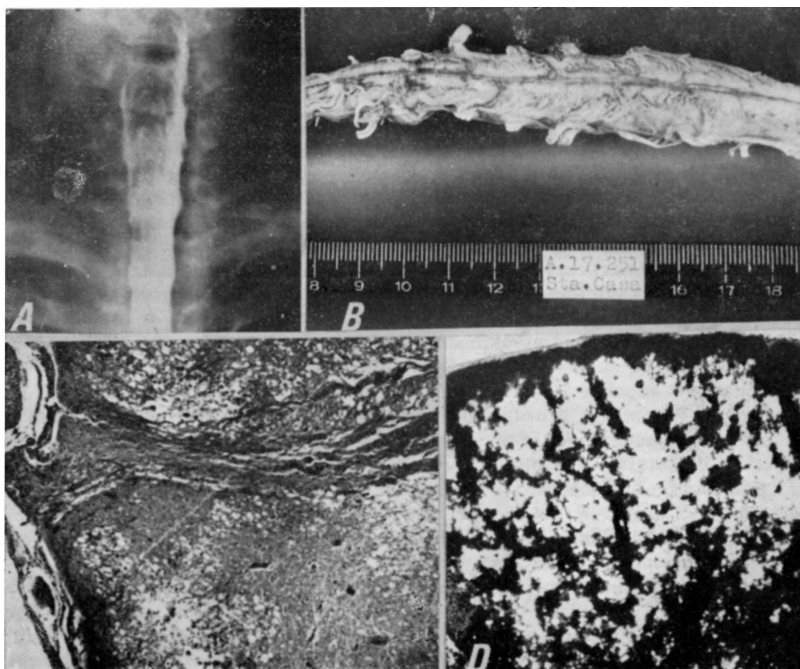
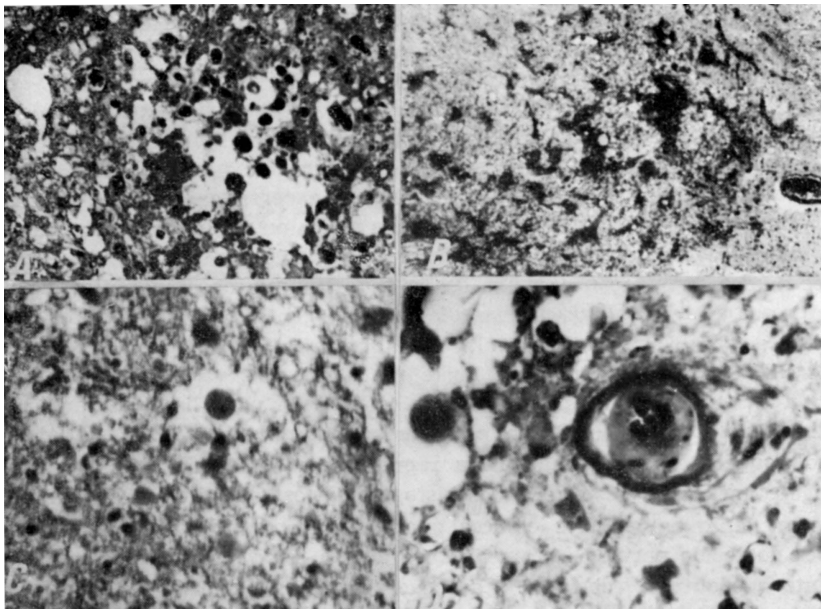


Fig. 1 — Em A, aspecto mielográfico compatível com o de tumor intramedular; em B, medula cervical com aumento do seu volume, confirmando a imagem mielográfica; em C, corte de medula cervical (H.E. 45 ×) mostrando focos de necrose na substância branca; em D, corte de medula cervical (coloração para bainha de mielina, H.E. 45 ×) mostrando áreas de desmielinização da substância branca.

pelo tricrômico de Masson, sendo PAS positivo, o que sugere tratar-se de necrose fibrinóide (Fig. 2-D). Havia reação inflamatória constituída por macrófagos, linfócitos e alguns neutrófilos em torno de pequenos vasos do parênquima nervoso e da leptomeninge. Não havia, no entanto, qualquer infiltrado inflamatório ao redor das arteríolas necróticas. Raízes raqueanas com aspecto normal.



*Fig. 2 — Cortes de medula cervical. Em A, focos de calcificação em área de necrose da substância branca (H.E. 180 ×); em B, massas amorfas PAS positivas de tonalidade escura (coloração PAS, 45 ×); em C, necrose isquêmica nos neurônios do corno anterior da medula (H.E. 180 ×); em D, artéria com necrose fibrinóide, espessamento da parede e tumefação do endotélio determinando oclusão da luz vascular (tricrômico de Masson, 700 ×).*

#### COMENTÁRIOS

Os efeitos precoces das irradiações sobre o sistema nervoso central são conhecidos desde 1930, a partir dos trabalhos experimentais de Cairns e Fulton<sup>10</sup> que colocaram sementes de platina radioativa no canal raqueano de gatos e macacos, notando o aparecimento de paraplegia que se instalava nas primeiras 24 horas e se completava em 3 a 4 dias. Peyton<sup>26</sup> repetiu esta experiência em 7 cães notando que a paraplegia se instalava tanto mais rapidamente quanto maior a dose de irradiação. O quadro histopatológico da mielopatia precoce é de necrose medular comprometendo tanto a substância branca quanto a cinzenta, podendo haver hemorragias, infiltrados inflamatórios e reação glial de grau variável<sup>36</sup>.

Os efeitos tardios também foram estudados experimentalmente, havendo um número maior de trabalhos referentes a lesões encefálicas <sup>3, 9, 12, 14, 17, 22, 25, 28</sup>. Davidoff e col. <sup>13</sup> irradiaram o cérebro de 8 macacos, o cerebelo e o bulbo de 5 e a medula de 3, estabelecendo as doses de irradiação que determinaram efeitos precoces e tardios. As lesões tardias são favorecidas pelas alterações vasculares, como demonstrou Warren <sup>35</sup> ao destacar a sensibilidade das células endoteliais às irradiações; as lesões vasculares variam desde o entumescimento endotelial até as trombose com oclusão parcial ou total da luz dos vasos. A estas alterações associam-se as da barreira hêmato-liquórica <sup>11</sup>. Scholz e Hsu <sup>29</sup> irradiaram a cabeça de 3 esquizofrênicos, sendo que dois destes faleceram 17,5 e 19 meses depois. Em ambos houve necroses extensas, de tamanhos e idades diferentes no encéfalo; os neurônios apresentaram-se tumefeitos, com cromatolise, núcleos excêntricos e picnóticos; houve também necrose da substância branca, com pouca ou nenhuma reação tecidual. A estas lesões recentes se associaram outras, de aspecto sub-agudo, com focos de desmielinização e edema da bainha, acúmulo de corpúsculos grânulo-gordurosos e leve proliferação vascular. Em algumas áreas os autores encontraram acentuada "fibrose vascular", chamando-lhes a atenção o encontro de uma substância homogênea, na luz e na parede dos vasos; esta substância corava-se em castanho amarelado pelo método de van Gieson, laranja avermelhado pelo vermelho Congo e vermelho escuro pela técnica de Mallory. Scholz sugeriu que esta substância representava o substrato de uma reação antígeno-anticorpo. Estes achados histopatológicos coincidem com os de vários autores, tanto em estudos clínicos quanto experimentais. Para alguns <sup>35</sup> as lesões do tecido nervoso seriam a conseqüência das alterações vasculares, enquanto que outros <sup>33</sup> chamam a atenção para o encontro de lesões parenquimatosas em territórios maiores do que os esperados pelas alterações vasculares encontradas. Arnold e col. <sup>4</sup>, estudando o efeito das irradiações sobre o sistema nervoso central de macacos, notaram o aparecimento de lesões nervosas antes do aparecimento de alterações vasculares, concluindo por uma ação direta das irradiações, particularmente sobre a substância branca. Zülch <sup>37</sup> destaca também o predomínio das lesões da substância branca nas reações tardias após as irradiações, acreditando serem estas a conseqüência de um processo imunológico que seria caracterizado pela presença da substância amilóide descrita por Scholz <sup>29</sup> e outros autores <sup>21, 32</sup>. Este processo seria conseqüente à transformação da mielina e seus produtos de degradação em antígenos pelas irradiações. Lowenberg-Scharemborg e Basset <sup>19</sup>, no entanto, consideram esta substância amilóide como sendo o produto final de um ciclo de alterações da astrogliia. Bornstein (referido por Lampert e col. <sup>18</sup>) observaram a presença de um agente com capacidade desmielinizante no soro de pacientes que receberam irradiação cerebral, agente este semelhante ao obtido de pacientes com surtos de exacerbação de esclerose múltipla e ao de animais com encefalomielite alérgica experimental. Boden <sup>7, 8</sup> estabeleceu o limite de 3600 r em 17 dias como dose permitida para a irradiação da medula cervical. Pallis e col. <sup>33</sup> em 1961 recomendaram doses menores, de 3300 r em 42 dias. Atkins e Tretter <sup>5</sup> em 1966 referiram que doses de 4750 r em 36 dias constituíam um risco mínimo

para a medula. Mc Laurin e col.<sup>20</sup> concluíram que a velocidade de administração era diretamente responsável pelas lesões medulares, sendo mesmo mais importante que a dose total considerada.

#### R E S U M O

Os autores relatam um caso de paciente de 25 anos, masculino, submetido a radioterapia cervical por carcinoma indiferenciado do rinofaringe com metástases ganglionares. Seis meses depois desenvolveu tetraparesia progressiva com exames líquórico e mielográfico compatíveis com diagnóstico de tumor intramedular. O exame histopatológico revelou aspecto característico da mielopatia após irradiação.

#### S U M M A R Y

*Radiation cervical myelopathy simulating spinal cord tumor: a case report.*

The clinical and pathological studies of a post-radiation cervical myelopathy in a 25 year old male are reported. The patient had received 6000 r at the neck region for an undifferentiated carcinoma of the pharynx with metastasis to lymph nodes. Six months later progressive tetraparesis developed and myelography suggested intramedullary tumor. Post-mortem examination showed radiation cervical myelopathy.

#### R E F E R Ê N C I A S

1. AHLBOM, H. E. — Results of radiotherapy of hypopharyngeal cancer at the Radiumhemmet, Stockholm, 1930 to 1939. *Acta Radiol.* 22:155, 1941.
2. ALAJOUANINE, T.; LHERMITTE, F.; CAMBIER, J. & GAUTIER, J. C. — Les lésions post-radiothérapeutiques tardives du système nerveux central. *Rev. neurol.* (Paris) 105:9, 1961.
3. ALPERS, B. J. & PANCOAST, H. K. — The effect of irradiation on normal and neoplastic brain tissue. *Amer. J. Cancer* 17:7, 1933.
4. ARNOLD, A.; BAILEY, P.; HARVEY, R. A.; HAAS, L. L. & LAUGHLIN, J. S. — Changes in the central nervous system following irradiation with 23-meV X-rays from betatron. *Radiology* 62:37, 1954.
5. ATKINS, H. L. & TRETTER, P. — Time-dose considerations in radiation myelopathy. *Acta radiol. (Ther. Phys. Biol.)* 5:79, 1966.
6. BECLERE, A. — Radiotherapy in tumors of the cerebrospinal cavity. *Am. J. Phys. Therapy* 3:540, 1927.
7. BODEN, G. — Radiation myelitis of the cervical spinal cord. *Br. J. Radiol.* 21:464, 1948.
8. BODEN, G. — Radiation myelitis of the brain-stem. *J. Fac. Radiol.* 2:79, 1950.
9. BOELLAARD, J. W. & JACOBY, W. — Röntgenspätschäden des Gehirns. *Acta Neurochir.* 10:533, 1962.
10. CAIRNS, H. & FULTON, J. F. — The action of radon on the spinal cord. *Lancet* 2:16, 1930.

11. CLEMENTE, C. D. & HOLST, E. A. — Pathological changes in neurons, neuroglia, and blood-brain barrier induced by X-irradiation of heads of monkeys. *Arch. Neurol. a. Psychiat.* 71:67, 1954.
12. CROMPTON, M. R. & LAYTON, D. D. — Delayed radionecrosis of the brain following therapeutic X-radiation of the pituitary. *Brain* 84:85, 1961.
13. DAVIDOFF, L. M.; DYKE, C. G.; ELSBERG, C. A. & TARLOV, I. M. — The effect of radiation applied directly to the brain and spinal cord. *Radiology* 31:451, 1938.
14. DUGGER, G. S.; STRATFORD, J. G. & BOUCHARD, J. — Necrosis of the brain following roentgen irradiation. *Am. J. Roentgenol.* 72:953, 1954.
15. EYSTER, E. F. & WILSON, C. B. — Radiation myelopathy. *J. Neurosurg.* 32:414, 1970.
16. ITABASHI, H. H.; BEBIN, J. & DeJONG, R. N. — Postirradiation cervical myelopathy. *Neurology (Minneapolis)* 7:844, 1957.
17. KRAMER, S. — The hazards of therapeutic irradiation of the central nervous system. *Clin. Neurosurg.* 15:301, 1968.
18. LAMPERT, P. W. & DAVIS, R. L. — Delayed effects of radiation on the human central nervous system: early and late delayed reactions. *Neurology (Minneapolis)* 14:912, 1964.
19. LOWENBERG-SCHAREMBERG, K. & BASSET, R. C. — Amyloid degeneration of the human brain following X-ray therapy. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.* 9:94, 1950.
20. MC LAURIN, R. L.; BAILEY, O. T.; HARSH, G. R. & INGRAHAM, F. D. — The effects of gamma and roentgen radiation of the intact spinal cord of the monkey. *Am. J. Roentg.* 73:827, 1955.
21. MALAMUD, N.; BOLDREY, E. B.; WELCH, W. K. & FADELL, E. J. — Necrosis of brain and spinal cord following X-ray therapy. *J. Neurosurg.* 11:353, 1954.
22. MARBURG, O.; REZEK, R. P. & FLEMING, R. M. — Changes after treatment of an unprotected brain with large doses of roentgen radiation. *Am. J. Roentg.* 53:171, 1945.
23. PALLIS, C. A.; LEWIS, S. & MORGAN, R. L. — Radiation myelopathy. *Brain* 84:460, 1961.
24. PALMER, J. J. — Radiation myelopathy. *Brain* 95:109, 1972.
25. PECK Jr., F. C. & Mc GOVERN, E. R. — Radiation necrosis of the brain in acromegaly. *J. Neurosurg.* 25:536, 1966.
26. PEYTON, W. T. — Effect of radium on the spinal cord. *Am. J. Cancer* 20:558, 1934.
27. PLUM, F. — Myelitis and myelopathy. *In Clinical Neurology*, Edited by A. B. Baker. Hoeber Medical Division, Harper & Row Publishers Inc., New York, 1955.
28. RIDER, W. D. — Radiation damage to the brain: a new syndrome. *J. Can. Ass. Radiol.* 14:67, 1963.
29. SCHOLZ, W. & HSU, Y. K. — Late damage from roentgen irradiation of the human brain. *Arch. Neurol. a. Psychiat.* 40:928, 1938.
30. SMITHERS, D. W.; CLARKSON, J. R. & STRONG, J. A. — The roentgen treatment of cancer of the esophagus. *Am. J. Roentg.* 49:606, 1943.
31. STEVENSON, L. D. & ECKHARDT, R. E. — Myelomalacia of the cervical portion of the spinal cord, probably the result of roentgen therapy. *Archs. Pathol.* 39:109, 1945.
32. VAN BOGAERT, L. & HERMANNE, J. — Aspects cliniques et pathologiques des radionécroses cérébrales chez l'homme. *Ann. Med.* 49:14, 1948.
33. WACHOWSKI, T. J. & CHENAULT, H. — Degenerative effects of large doses of roentgen rays on the human brain. *Radiology* 45:227, 1945.

34. WARREN, S. — Effects of radiation on normal tissues. Arch. Path. 35:127, 1943.
35. WARREN, S. — The histopathology of radiation lesions. Physiol. Rev. 24: 225, 1944.
36. ZEMAN, W. — Pathogenesis of radiolesions in the mature central nervous system. Proc. Fifth Int. Con. Neuropath., Amsterdam, 1965. Edited by F. Luthy & A. Bischoff, Excerpta Med. Foundation.
37. ZÜLCH, K. J. — Über die Strahlensensibilität der Hirnswülste und die sogenannte Strahlen-Spätnekrose des Hirns. Deutsch. Med. Wschr. 85:293, 1960.

*Disciplina de Neurocirurgia — Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa — R. Cesário Motta Junior 112 — 01221 São Paulo, SP — Brasil.*