

## LINFOMA NÃO-HODGKIN EM ADULTOS

### PERFIL PROTEICO DO LCR E DO SORO DE 25 DOENTES

*SYLVIA REGINA MIELLI\**, *BEATRIZ BEITLER\*\**, *CLÁUDIO GALPERIN\*\*\**, *VIVIANA B. PALOU\*\*\*\**,  
*JOSÉ ANTONIO LIVRAMENTO\**, *LUÍS DOS RAMOS MACHADO\**, *HÉLIO RODRIGUES GOMES\**

---

RESUMO – Vinte e cinco pacientes com linfoma não-Hodgkin estudados para detecção de sinais e sintomas de comprometimento neurológico foram investigados quanto ao perfil proteico do líquido cefalorraqueano (LCR). Amostras de LCR e de soro sanguíneo colhidas no mesmo período foram estudadas comparativamente para analisar a barreira hemato-encefálica e a produção intratecal de IgG. Em 48% dos doentes foram registradas queixas e/ou sinais ao exame neurológico. A análise demonstrou: aumento das proteínas totais no LCR em 52%; imunoliberação local em um paciente HIV soropositivo; aumento de globulinas gama no LCR de dois pacientes na ausência de células neoplásicas no LCR e melhora clínica pós-quimioterapia; e registro de banda oligoclonal apenas no LCR em um doente HTLV-I soropositivo. Esses dados mostram que o estudo do perfil proteico no LCR contribui para a caracterização das manifestações do linfoma não-Hodgkin no sistema nervoso.

PALAVRAS-CHAVE: linfoma não-Hodgkin, perfil proteico, líquido cefalorraqueano.

#### **Non-Hodgkin lymphoma in adults: protein profile of cerebrospinal fluid and serum in 25 patients**

ABSTRACT- Twenty-five non-Hodgkin's adult patients of a cohort studied for detection of neurologic involvement were evaluated on the cerebrospinal fluid (CSF) protein profile. CSF and serum were collected in the same occasion. Blood-brain barrier and local synthesis of IgG were studied. There was an incidence of neurologic signs and symptoms in 48% of all patients. Samples analysis showed: increase of total protein in CSF in 52%; local synthesis of IgG in one HIV seropositive patient; IgG concentration increase in the CSF in the absence of malignant cells in the CSF in two patients that clinically improved after chemotherapy; oligoclonal bands only in the CSF in one HTLV-I seropositive patient. These data show that the study of CSF protein profile can contribute in the characterization of CNS involvement in non-Hodgkin lymphoma.

KEY WORDS: non-Hodgkin's lymphoma, protein profile, cerebrospinal fluid.

---

O comprometimento do sistema nervoso no linfoma não-Hodgkin (LNH) pode ocorrer na generalização da doença ou como manifestação primária da neoplasia. A precisão diagnóstica desse comprometimento é fundamental, por permitir tratamento adequado e eficaz. Por outro lado, o aumento da sobrevida dos pacientes com câncer sistêmico possibilita o aparecimento de complicações no sistema nervoso<sup>1,2</sup>. O acompanhamento neurológico de pacientes com LNH possibilita a detecção precoce do acometimento do sistema nervoso, como foi verificado em estudo prospectivo<sup>3</sup>. Nesse estudo igualmente se salienta a importância da contribuição do exame do líquido cefalorraqueano (LCR), com ênfase a informação resultante da análise de suas proteínas.

Esta pesquisa tem por objetivo estudar o perfil proteico do LCR e do soro de pacientes com LNH como um método auxiliar para o reconhecimento precoce do comprometimento do sistema nervoso e para caracterizar a ocorrência de imunoliberação de IgGs inespecíficas no sistema LCR no LNH.

---

Centro de Investigações em Neurologia (LIM 15), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP); \*Neurologista; \*\*Hematologia, HC/FMUSP; \*\*\*Imunologia, Laboratório Central HC/FMUSP; \*\*\*\*Biologista. Auxílio FAPESP (Processo 96/11886-2). Aceite: 3-setembro-1998.

Dra. Sylvia Regina Mielli – Rua Camacan 493 – 05095-000 São Paulo SP – Brasil.

## MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo 25 pacientes adultos com LNH atendidos no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HC/FMUSP. Cinco pacientes com epilepsia constituíram o grupo controle.

Os pacientes com LNH foram distribuídos quanto à presença de anticorpos anti-HIV no soro. Um paciente apresentava anticorpos anti-HTLV-I no soro e tinha leucemia/linfoma T do adulto (ATLL) forma linfoma. Um paciente apresentava LNH primário do sistema nervoso central (SNC). Foram excluídos doentes pós-transplante de medula óssea. As amostras de soro e de LCR foram colhidas no mesmo período para garantir a concomitância de interpretação dos resultados.

Os pacientes foram investigados quanto a possíveis alterações no exame neurológico. Em todos foi realizado o exame do LCR no estadiamento, no reestadiamento e na manifestação de sintomatologia neurológica<sup>3</sup>. A análise do LCR incluiu os exames citológico, citomorfológico e bioquímico básico. Foram considerados neste estudo apenas os resultados do estudo proteico do LCR. O perfil das proteínas do LCR foi estudado comparativamente ao das proteínas do soro, empregando eletroforese em gel de acetato de celulose<sup>3</sup>. A determinação das concentrações de albumina e de IgGs inespecíficas foi feita por nefelometria. Para o estudo da imunoliberação local de IgG foram utilizados: os quocientes de albumina e de IgG, o valor da síntese diária de IgG de Tourtellotte, o índice de Link & Tibbling, o nomograma de Thompson e a pesquisa de bandas oligoclonais por isofofocalização em gel de agarose<sup>4-6</sup>.

## RESULTADOS

Em 48% dos pacientes ocorriam sinais e sintomas neurológicos: parestesia de nervos cranianos, dor lombar, parestesia, parestesia, marcha instável/atáxica, disartria, tontura, alterações visuais. O estudo do LCR mostrou: aumento da concentração das proteínas totais em 52% deles.

Aumento de albumina e detecção de sinais e sintomas neurológicos ocorreu em 28%.

Imunoprodução local foi detectada em um paciente HIV soropositivo com células neoplásicas no LCR e parestesia de nervos cranianos III, IV, VI, IX e X.

Aumento de globulinas gama ocorreu em dois pacientes HIV soronegativos na ausência de células neoplásicas no LCR e que apresentaram respectivamente: parestesia/parestesia, parestesia VII nervo craniano. Ambos apresentaram melhora clínica após a quimioterapia.

Bandas oligoclonais (Fig 1) ocorreram apenas no LCR de paciente HTLV-I soropositivo, com células neoplásicas no LCR e dor lombar com irradiação para membro inferior.

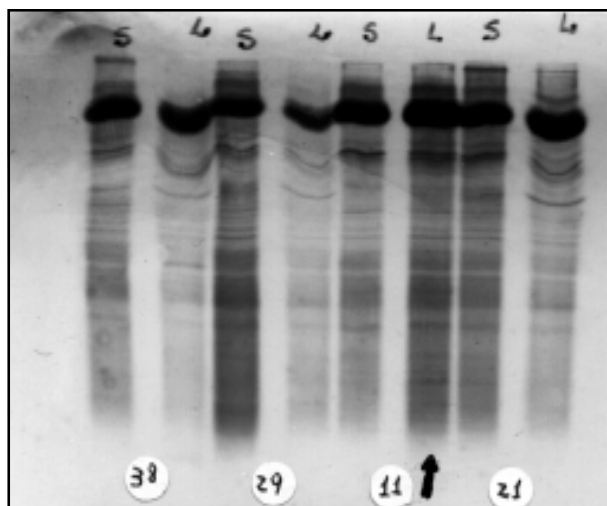


Fig 1. Bandas oligoclonais no LCR de paciente (Caso 11) com linfoma não-Hodgkin, HTLV-I soropositivo (isoletrofofocalização em gel de agarose).

## DISCUSSÃO

A coleta de amostras de LCR e soro como parte do atendimento neurológico sistemático de pacientes com LNH em ambulatório de hematologia, sem determinar que todos eles estivessem na mesma fase (pré-tratamento, tratamento, remissão e recidiva da doença), evidenciou alta porcentagem de sinais e sintomas neurológicos entre esses doentes<sup>3</sup>. Esse atendimento neurológico inclui a avaliação do LCR em cada caso.

A detecção de células neoplásicas é tradicionalmente considerada a principal contribuição diagnóstica do LCR. No entanto, esse dado não constitui a única contribuição<sup>7</sup>. Ele é complementado por outros dados como, por exemplo, aqueles referentes a: aumento da proteína total; disfunção da barreira hemato-encefálica estudada pelo índice de albumina LCR/soro; pesquisa de produção intratecal de IgG, qualitativamente pela detecção de bandas oligoclonais na focalização isoelétrica e quantitativamente pelo índice de IgG.

Linfomas são neoplasias sistêmicas originadas no sistema imunológico<sup>8,9</sup> e, sendo assim, o aumento da albumina no LCR aliado à sintomatologia neurológica poderia estar vinculado à atividade da doença de base.

Neste estudo, foi detectada imunoprodução local em um paciente HIV soropositivo. A imunoprodução local conduz ao questionamento quanto a decorrer da presença da célula neoplásica, ou resultar da produção pela célula maligna<sup>10</sup>. Ainda, deve-se considerar na interpretação a circunstância do paciente HIV soropositivo poder apresentar imunoativação no processo infeccioso.

Houve registro do aumento porcentual de globulinas gama em dois pacientes HIV soronegativos, na ausência de células neoplásicas no LCR. Nesses dois pacientes, os sinais e sintomas neurológicos melhoraram com quimioterapia sugerindo atividade da doença.

Na focalização isoelétrica detectou-se o fenômeno banda oligoclonal apenas no LCR, em um paciente ATLL forma linfoma, HTLV-I soropositivo. Este dado concorda com a literatura, que coloca a raridade da detecção de imunoglobulina oligoclonal no LCR, sem correspondente no soro, em pacientes com neoplasia hematológica e disseminação leptomeningea<sup>11</sup>.

O estudo do perfil proteico no LCR e a pesquisa de imunoliberação local de IgG desempenham, portanto, papel adjuvante na caracterização de acometimento do sistema nervoso em doentes com linfoma não-Hodgkin, como caracterizam os resultados desta pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Honvstadt A, Van Woerkonh CM, Vecht CJ. Frequency of neurological disease in a cancer hospital. *Eur J Cancer* 1990;26:766-767.
2. Posner JB. The role of the neurologist in the management of cancer. *Am J Med* 1978;65:4-6.
3. Mielli SR, Livramento JA. Avaliação neurológica de pacientes adultos com linfoma não-Hodgkin: estudo prospectivo. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56.
4. Blennow K, Fredman P, Wallin A, et al. Formulas for the quantitation of intrathecal IgG production. *J Neurol Sci* 1994;121:90-96.
5. Department of Neurochemistry Institute of Neurology Queen Square. Workshop and seminar on the analysis of CSF proteins. London, 1993.
6. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the IgG-index: a comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990;113:1269-1289.
7. Marra R, Pagano L, Storti S, et al. Neoplastic infiltration and iatrogenic damage of CNS in acute leukemia: liquorale markers. *Acta Med Rom* 1993;31:349-353.
8. Jaffe ES. The role of immunophenotypic markers in the classification of non Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990;17:11-19.
9. McKeithan TW. Molecular biology of non Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990;17:30-42.
10. Weller M, Stevens A, Somer N, Shabet M, Wietholter H. Tumor cell dissemination triggers and intrathecal immune response in the neoplastic meningitis. *Cancer* 1992;69:1475-1480.
11. Weller M, Stevens A, Somer N, Shabet M, Wietholter H. Humoral diagnosis of hematologic CNS neoplasia. *Acta Neurol Scand* 1992;86:129-133.