

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Linfomas Primários do Sistema Nervoso Central: Caracterização Epidemiológica e Associação Oncogénica ao Vírus de Epstein-Barr

Cristina Maria Dias de Carvalho

M

2019



U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Linfomas Primários do Sistema Nervoso Central: Caracterização Epidemiológica e Associação Oncogénica ao Vírus de Epstein-Barr

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Cristina Maria Dias de Carvalho

(cristinadcarvalho@gmail.com)

Orientador: Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu

Coorientador: Rui Sarmiento e Castro

Serviço de Doenças Infecciosas do Departamento de Medicina - Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Junho 2019

Quisito Paulo Dias de Carvalho.

Paulo Dias de Carvalho

Junho 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Miguel Araújo Abreu pela sua orientação no desenho do estudo, revisão dos conteúdos, e revisão do artigo. Expresso a minha imensa gratidão pela sua disponibilidade, motivação, partilha de conhecimento e contribuição para o início do meu interesse pela vertente investigacional da Medicina.

RESUMO

Introdução: O Linfoma primário do sistema nervoso central é uma forma agressiva de linfomas não-*Hodgkin*, que se origina e permanece confinado ao sistema nervoso central. O objetivo deste estudo é o de caracterizar epidemiologicamente uma população de doentes com diagnóstico histológico deste linfoma.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos linfomas primários do sistema nervoso central de um hospital terciário Português, desde Janeiro de 2008 a Setembro de 2018. A informação foi obtida a partir da base de dados do serviço de Neuropatologia e dos registos clínicos de cada doente.

Resultados: Identificaram-se 56 casos de linfoma primário do sistema nervoso central, incluindo vinte e oito casos de doentes com défice imunitário, representando 50% do total dos casos diagnosticados nesse período. O grupo de doentes imunocompetentes tinha uma idade média de 65 anos e no grupo dos doentes com défice imunitário esta foi de 60 anos. Maior prevalência do sexo masculino, com rácio de 1.7:1. As alterações sensitivo-motoras e sinais de aumento da hipertensão intracraniana foram as manifestações clínicas iniciais mais frequentes. Verificou-se que os hemisférios cerebrais foram os mais atingidos em 37,5% dos doentes e que em 12,5% houve compromisso multifocal. O vírus *Epstein Barr* foi pesquisado em 11 (19,6%) casos, e foi positivo em 8 (72,7%).

Discussão: Os linfomas primários do sistema nervoso central foram mais prevalentes em idades avançadas e nos doentes com défice imunológico, estando nestes últimos, mais comumente associados à infecção pelo vírus *Epstein-Barr*.

Conclusão: Os resultados estão de acordo com dados publicados anteriormente. No entanto, verifica-se uma percentagem elevada de linfoma primário do sistema nervoso central no grupo de doentes diabéticos colocando-se a hipótese, se a diabetes poderá ter um papel importante na suscetibilidade a este linfoma. Estudos adicionais serão necessários para clarificar este resultado.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central, Linfoma; Vírus *Epstein Barr*

ABSTRACT

Introduction: Primary central nervous system lymphoma is an aggressive form of non-Hodgkin's lymphoma that originates and remains confined to the central nervous system. The aim of this study was to characterize epidemiologically a population of patients with histological diagnosis of this lymphoma.

Material and Methods: Retrospective study of primary central nervous system lymphomas in a tertiary care Portuguese hospital, from January 2008 to September 2018. The data was collected from a database from the department of Neuropathology and each patient's from clinical records.

Results: Fifty six cases of central nervous system primary lymphoma were identified, including twenty-eight cases of patients with immune deficit, accounting for 50% of the total cases diagnosed in that period. In the immunocompetent patients the mean age was 65 years, and in the group with immune deficit, the mean age was 60 years. Higher male prevalence, with a ratio of 1.7: 1. Sensory-motor changes and signs of increased intracranial hypertension were the most frequent initial clinical manifestations. It was verified that the cerebral hemispheres were the most affected in 37.5% of patients, and that in 12.5% of the cases there was a multifocal compromise. The Epstein Barr virus was investigated in 11 (19.6%) cases, and was positive in 8 (72.7%).

Discussion: Primary lymphomas of the central nervous system were found to be more prevalent at advanced ages and in patients with immune deficit, with the latter being more commonly associated with Epstein-Barr virus infection.

Conclusion: The results are in agreement with previous published data. However, there is a high percentage of primary central nervous system lymphomas in the diabetic patient group, supporting the hypothesis that diabetes may play a significant role in the susceptibility to this lymphoma. Additional studies will be needed to clarify this result.

Keywords: Central Nervous System; Lymphoma; Epstein-Barr virus

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico
DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2
EBV: Vírus de *Epstein-Barr*
LBDGC: Linfoma B difuso de grandes células
LCR: Líquido cefalorraquidiano
LH: Linfoma de *Hodgkin*
LNH: Linfoma Não-*Hodgkin*
LPSNC: Linfoma primário do sistema nervoso central
OMS: Organização Mundial de Saúde
RT-PCR: Reação em cadeia de polimerase em tempo real
OCDE: Relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
LMP1: Proteína de membrana latente 1
SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC: Sistema nervoso central
TARV: Terapia Antiretrovítica
VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

INDICE

RESUMO.....	ii
ABSTRACT.....	iii
ABREVIATURAS.....	iv
INTRODUÇÃO.....	1
MATERIAL E MÉTODOS.....	3
RESULTADOS.....	5
DISCUSSÃO.....	7
CONCLUSÃO.....	12
REFERÊNCIAS.....	16

TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos dos doentes com LPSNC.....	13
Tabela 2 - Pesquisa de <i>EBV</i> no LCR e biopsia em doentes com LPSNC.....	13
Tabela 3 - Doentes VIH e pesquisa de <i>EBV</i>	14
Tabela 4 - Características clínicas dos 56 doentes com LPSNC.....	14
Tabela 5 - Contagem de linfócitos T CD4 + nos doentes VIH com LPSNC.....	15

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Características de localização da lesão nos doentes VIH negativo e VIH positivo....15

INTRODUÇÃO

O linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) é uma neoplasia rara representando cerca de 2.4 a 3% de todos os tumores cerebrais e 4 a 6% de todos os linfomas extraganglionares.¹ Tem uma taxa de incidência anual na população em geral de 0.47/100.000 e pode afetar doentes de qualquer idade, sendo que o pico de incidência se encontra entre os 50-70 anos, com uma média de idade aos 56 anos, ocorrendo mais frequentemente em homens que em mulheres com uma razão de 3:2.¹ Os LPSNC são uma forma agressiva de linfomas não-*Hodgkin* (LNH), que está confinado ao cérebro, olhos, medula espinal ou leptomeninges sem envolvimento sistêmico², sendo que cerca de 90% dos casos são classificados como linfoma B difuso de grandes células (LBDGC)², o qual apresenta uma significativa heterogeneidade clínica e patológica.³ Os LPSNC raramente são linfomas de *Burkitt*, linfomas de baixo grau ou linfomas de células T.⁴

O LPSNC pode desenvolver-se em doentes sob terapêutica imunossupressora associada a transplantes, doenças autoimunes, em doentes com imunodeficiências como, por exemplo, associado à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)/Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)^{1,5} ou em doentes imunocompetentes.¹ Nos doentes imunocompetentes, os fatores etiológicos permanecem desconhecidos, sendo que o papel oncogénico do vírus de *Epstein-Barr* (*EBV*) se encontra sob investigação, não tendo sido ainda demonstrado neste grupo de doentes.¹ O *EBV* é um herpes vírus que infeta aproximadamente 95% da população mundial, estabelecendo uma infecção latente no hospedeiro.⁶ Embora a infecção por *EBV* seja benigna na maioria dos indivíduos, está relacionada com a etiologia de um espectro bastante amplo de doenças linfoproliferativas de células B, assim como outras neoplasias malignas.⁶

Apesar do LPSNC representar uma neoplasia rara do SNC (3-4%), têm-se verificado nos últimos anos um aumento da incidência desta neoplasia nos doentes imunocompetentes com idade superior a 60 anos.¹ Em virtude deste aumento, a revisão de 2016 da Organização Mundial da Saúde (*WHO*) sobre neoplasias linfóides, incluiu na sua classificação, uma entidade provisória denominada "Linfoma B Difuso de Grandes Células, *EBV*-positivo, em doentes de idade avançada" sem história de imunodeficiência conhecida ou linfoma prévio, reconhecendo o papel que este vírus tem na oncogénese, neste grupo específico de doentes. A oncogénese é atribuída à senescência imunológica que se pode desenvolver, nos doentes de idade avançada.^{1,3} Esta entidade tem uma prevalência na população que varia entre os 2%-15%⁷ dependendo da região geográfica, estimando-se uma incidência de 3.1% na população Europeia.⁸

Nos doentes imunocomprometidos, nomeadamente em doentes VIH-positivo, existe um aumento do risco de desenvolvimento de linfomas.⁹ Nestes casos, a patogénese do LPSNC está relacionada com a infeção pelo vírus de *Epstein-Barr*⁹ em aproximadamente 100% dos casos.¹⁰

Clinicamente, os doentes com LPSNC desenvolvem durante semanas sinais neurológicos, incluindo défices neurológicos focais, alterações do comportamento e do estado mental, sinais e sintomas de aumento da pressão intracraniana e convulsões, dependendo do local de atingimento do SNC pela lesão.⁴ As alterações visuais são frequentemente causadas pelo envolvimento linfomatoso intraocular (vítreo e retina), sendo rara a infiltração do nervo óptico.¹¹

O procedimento diagnóstico de eleição para estabelecer o diagnóstico de LPSNC é a biópsia estereotáxica cerebral⁴, no entanto, dada a forte associação do *EBV* ao desenvolvimento de LPSNC em doentes imunocomprometidos, a sua pesquisa no líquido cefalorraquidiano (LCR) permite a utilização de um método não invasivo para a deteção de LPSNC, permitindo o diagnóstico diferencial nos doentes seronegativos para a toxoplasmose, em alternativa à biópsia cerebral.⁹ A deteção de ácido desoxirribonucleico (ADN) do *EBV* também pode ser útil quando a obtenção de uma biópsia não é aceite pelo doente ou possível cirurgicamente. Para além disso, tem ainda utilidade como marcador na monitorização da resposta terapêutica.¹

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção de Casos

Estudo retrospectivo de um total de 56 casos de linfoma primário do sistema nervoso central, diagnosticados de Janeiro de 2008 a Setembro de 2018 na Unidade de Neuropatologia de um hospital terciário Português. A seleção dos doentes com diagnóstico de LPSNC foi efetuada através dos registos clínicos da Unidade de Neuropatologia.

Os critérios de inclusão deste estudo foram todos os casos de LPSNC diagnosticados pelo exame anatomopatológico durante o período estudado. Assim sendo, todas as amostras histológicas foram previamente observadas e classificadas de acordo com a Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da Organização Mundial de Saúde (WHO). O LPSNC foi definido como uma lesão histopatológica diagnosticada como um linfoma primário no cérebro, meninges, medula espinal, nervos cranianos e olhos sem sinais de disseminação sistémica.

Todos os doentes que cumpriam os critérios de inclusão, independentemente do seu estado imunológico, foram incluídos no estudo, fazendo assim parte deste, os doentes imunocompetentes e os doentes com défice imunitário. Consideramos doentes com défice imunitário, os doentes VIH positivo, doentes transplantados, doentes com artrite reumatóide, doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e doentes com outras imunossupressões (por fármacos).

Os critérios de exclusão foram os doentes com outras doenças do sistema nervoso central incluindo outros tumores.

O protocolo de estudo foi analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação, tendo obtido parecer favorável.

Colheita dos dados

A colheita dos dados dos doentes foi obtida através da consulta do Processo Clínico Eletrónico (SClinico) no Serviço de Doenças Infecciosas, de um hospital terciário Português.

Os parâmetros clínicos dos doentes foram categorizados para facilitar a análise e incluem: idade à data do diagnóstico, sexo, estado imunológico (imunocomprometido/défice imunitário), resultado positivo ou negativo do *EBV* no líquido cefalorraquidiano e na biópsia cerebral, sinais e sintomas à data do diagnóstico e localização da lesão. Estas variáveis foram extraídas dos dados originais e consideradas como variáveis primárias.

Análise Estatística

Os dados clinico-patológicos são apresentados usando a estatística descritiva. A análise estatística foi obtida utilizando o software *SPSS* versão 23.

Métodos de pesquisa do *EBV*

A quantificação do *EBV-DNA* no LCR foi obtida pelo método de *polymerase chain reaction - real time (RT-PCR)*, com utilização do instrumento - *CFX96TM Real-Time System (Bio-Rad)*. A pesquisa de *EBV-ADN* na biópsia cerebral foi realizada através do estudo imunohistoquímico para pesquisa de anticorpos de proteína de membrana latente 1 (LMP1) efetuado pelo método automático *Ventana BenchMark Ultra*.

RESULTADOS

Da análise retrospectiva de 56 casos de doentes com LPSNC, 35 (62,5%) doentes são do sexo masculino e 21 (37,5%) são do sexo feminino (rácio 1,7:1), com idades compreendidas entre os 35 e os 88 anos (média de idades de 62 anos). Vinte e oito (50%) casos correspondem a doentes imunocompetentes no momento do diagnóstico; e os restantes 28 (50%) doentes apresentavam défice imunitário. O grupo de doentes imunocompetentes tinha idades compreendidas entre 37 e 88 anos (média de idades de 65 anos) e no grupo dos que tinham défice imunitário as idades estavam compreendidas entre 35 e 74 anos (média de idades de 60 anos). Dos doentes com défice imunitário, sete (12,5%) doentes eram VIH positivo, um (1,8%) transplantado renal, um (1,8%) doente com artrite reumatóide, quatro (7,1%) doentes com outras imunossupressões e 20 (35,7%) doentes eram diabéticos *mellitus* tipo 2 (Tabela 1).

O vírus *Epstein Barr* foi pesquisado em 11 (19,6%) casos, sendo que, em 10 (17,9%) casos a pesquisa foi realizada no líquido cefalorraquidiano e em quatro (7,1%) casos a pesquisa foi realizada na biópsia, tendo sido positivo no total dos dois métodos em 8 (72,7%) casos e negativo em três (27,3%) casos (Tabela 2). Três casos tiveram pesquisa concomitante no líquido cefalorraquidiano e na biópsia, havendo concordância de positividade em um (33,3%) dos casos e discordância em dois (66,7%) casos. Os casos com pesquisa discordante, foram positivos no líquido cefalorraquidiano e negativos na biópsia.

Dos doentes VIH positivo, cinco (71,4%) são do sexo masculino e dois (28,6%) são do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 35 e os 66 anos (média de idades de 44 anos). Dos sete doentes VIH positivo, verifica-se que seis (83,3%) doentes foram positivos para *EBV* (Tabela 3) e dos quatro doentes imunocompetentes, 75% foram negativos para a pesquisa do vírus. O doente transplantado renal foi positivo para a pesquisa de *EBV*.

Relativamente às características clínicas, 10 (17,9%) doentes não apresentaram défices neurológicos, e 46 (82,1%) doentes apresentaram sinais/sintomas neurológicos à data do diagnóstico. O sintoma mais comum de apresentação foram as alterações sensitivo-motoras, em 26 (46,4%) dos doentes, seguido de sinais de aumento da hipertensão intracraniana em 25 (44,6%) (cefaleias e náuseas/vómitos) em 20 (35,7%) doentes e 12 (21,4%) respetivamente. Outros sintomas de apresentação incluem, alterações da linguagem em 16 (28,6%) doentes, alterações visuais em nove (16,1%), alterações cerebelosas em nove (16,1%), alterações de comportamento em oito (14,3%) e convulsões em quatro (7,1%) doentes (Tabela 4).

A biópsia estereotáxica foi o procedimento diagnóstico utilizado, em 49 (87,5%) dos doentes, e a excisão total da lesão foi o procedimento realizado em sete (12,5%) dos doentes.

A análise patológica demonstrou que todos os 56 doentes diagnosticados com LPSNC, foram classificados como linfoma B difuso de grandes células.

Relativamente às características da localização da lesão, os hemisférios cerebrais foram os mais atingidos em 37,5% dos doentes, o lobo frontal foi o mais afetado, com 16,1% (n=9), seguido do temporal, com 8,9% (n=5), temporal/occipital com 7,1% (n=4) e parietal/occipital com 5,4% (n=3). Em 12,5% (n=7) dos casos a localização era periventricular. Em 12,5% (n=7) dos casos houve compromisso do cerebelo e em 12,5% (n=7) dos casos o compromisso foi multifocal. Um (1,8%) dos casos apresentou compromisso da retina e um (1,8%) dos casos teve compromisso do tálamo (Gráfico 1).

No grupo de doentes VIH positivo (n=7), quatro (57,1%) apresentaram alterações neurológicas e três (42,9%) não apresentaram défices neurológicos. O sintoma mais comum de apresentação foram os sinais de aumento da hipertensão intracraniana, em cinco (71,4%) doentes. Outros sintomas de apresentação incluem alterações sensitivo-motoras em três (42,9%) dos doentes, alterações cerebelosas em três (42,9%) doentes, alterações da linguagem e alterações visuais em um (14,3%) doente.

Relativamente às características da localização das lesões neste grupo de doentes, verifica-se que dois doentes (28,6%) apresentam compromisso multifocal, seguido da localização no lobo frontal (n=1), periventricular (n=1), temporal (n=1), temporal/occipital (n=1) e compromisso do cerebelo (n=1), com 14,3% respetivamente (Gráf.1).

No que diz respeito à contagem de linfócitos T CD4+, o nadir, nos doentes VIH positivo, é coincidente com a data de diagnóstico do linfoma em seis (85,7%) dos sete doentes (Tabela 5).

O grupo de doentes diabéticos (n=20), tinham idades compreendidas entre os 41 anos e os 74 anos (média de idades de 69 anos), destes, três (15%) doentes não apresentaram défices neurológicos e dezassete (85%) apresentaram alterações neurológicas. O sintoma mais comum de apresentação foram as alterações sensitivo-motoras, em onze (55%) doentes. Outros sintomas de apresentação incluem os sinais de aumento da hipertensão intracraniana em dez (50%) dos doentes, alterações da linguagem em cinco (25%) doentes, alterações cerebelosas em quatro (20%) doentes, e alterações do comportamento em quatro (20%) doentes. Relativamente às características da localização das lesões neste grupo de doentes, verifica-se que três doentes (15%) apresentam compromisso do cerebelo, seguido da localização periventricular em 4 (20%) doentes, no lobo frontal em dois (10%) doentes, temporal/occipital em dois (10%) doentes, temporal (n=1), temporal/frontal (n=1), compromisso multifocal (n=1), intraventricular (n=1) e occipital (n=1) com 5% respetivamente.

DISCUSSÃO

Na nossa série, o diagnóstico de linfoma primário do sistema nervoso central afeta mais homens que mulheres, com um rácio homem-mulher de 1,7:1. Este valor está de acordo com o de outros estudos, nomeadamente *Rudresha AH, et al.*¹², no qual o rácio homem-mulher foi de 1,8:1. No nosso estudo os doentes imunocompetentes tinham idades compreendidas entre 37 e 88 anos (com média de 65 anos). Comparando estes valores com outras séries de casos, p.e. a série de 33 casos de *Utsuki S, et al.*⁵, no qual as idades dos doentes (todos imunocompetentes) variavam entre os 32 e 82 anos (com média de 63 anos), observam-se valores similares em ambas as séries.

A infeção por *EBV* pode afetar negativamente o resultado do tratamento de doentes com LPSNC⁵, resultando em taxas de sobrevida mais baixas³, como consequência de uma menor sensibilidade à quimioterapia.⁵ Assim sendo, o conhecimento do *status* da infeção por *EBV* pode ser vantajoso para o planeamento e tratamento destes doentes.⁵ Nesse sentido, consideramos uma limitação desta série o reduzido número de doentes que realizaram essa pesquisa, dado que, o objetivo secundário deste estudo seria verificar a associação do *EBV* ao LPSNC. Do total de casos de LPSNC, apenas onze (19,6%) tiveram pesquisa de *EBV* no LCR e quatro (7,1%) tiveram pesquisa de *EBV* na biópsia. Contudo, foi no grupo de doentes com défice imunitário que a pesquisa de *EBV* foi mais realizada, nomeadamente no grupo de doentes (n=7) VIH positivo, dos quais, seis tiveram pesquisa do *EBV*. Este resultado, constitui um fator positivo do nosso estudo, uma vez que um dos objetivos pretendidos, seria verificar a associação do *EBV* especificamente neste grupo doentes. A positividade do *EBV* em seis (83,3%) doentes VIH positivo, vai de encontro a *Vangipuram R, et al.*,¹³ o qual refere que mais de 80% dos casos de LPSNC associados ao VIH são positivos, estando este dado em concordância com o resultado do nosso estudo. Também *Bayraktar S, et al.*,¹⁴ na sua série retrospectiva de 86 casos, salienta que apesar de existir uma co-associação de quase 100% entre o *EBV* e o LPSNC relacionado ao VIH, no seu estudo retrospectivo, identificou o *status* positivo de *EBV* em apenas 58% dos casos; utilizando os mesmos métodos de pesquisa de *EBV* que foram utilizados no presente estudo (*EBV-PCR* no LCR ou imunohistoquímica na biópsia)¹⁴. A etiologia do LPSNC pode ser diferente nos doentes imunocomprometidos e nos doentes imunocompetentes.¹⁵ Segundo *Velvet AJJ, et al.*,¹⁶ o *EBV* é considerado a maior causa de LPSNC nos doentes VIH positivo e nos transplantados¹⁶, sendo no entanto menos comum em doentes imunocompetentes.^{16,17} Apesar destes dados estarem de acordo com os resultados obtidos na nossa série, na qual se verifica positividade de *EBV* em 83,3% dos doentes VIH positivo e negatividade de *EBV* em 75% dos doentes imunocompetentes, o escasso número de casos, não permite tirar conclusões.

Nos três doentes que tiveram pesquisa de *EBV* concomitantemente pelos dois métodos, verificamos que houve discordância dos resultados em dois casos, tendo sido em ambos os casos, negativo pelo método imunohistoquímico para pesquisa *LMP1* e positivo pelo método de *PCR-RT* efetuado no LCR. Apesar do reduzido número de casos, este resultando vai de encontro ao estudo de *Gulley ML*,¹⁸ o qual refere que nos casos de linfomas não *Hodgkin*, a pesquisa imunohistoquímica de *LMP1* revela-se frequentemente indetetável, quando comparado com a positividade dada pelo método de hibridização *in situ*, considerado o método *goldstandard* na pesquisa de *EBV*.¹⁸ O outro método de pesquisa de *EBV* utilizado neste estudo (*RT-PCR*), é segundo *Gulley ML*,¹⁸ mais recomendado como marcador específico de doença do que o método imunohistoquímico.

Clinicamente, os sinais e sintomas de apresentação nos doentes com LPSNC são variáveis^{4,15,19} dependendo da localização do tumor.⁴ Estes doentes raramente apresentam sintomas B, ao contrário dos doentes com linfoma não *Hodgkin* com disseminação sistêmica.¹²

Neste estudo, 82,1% dos doentes apresentaram sinais e/ou sintomas neurológicos à data do diagnóstico, sendo as alterações sensitivo-motoras as características clínicas de apresentação mais frequentes, correspondendo a 46,4% dos doentes. Segundo *Yang X, et al.*,²⁰ o primeiro sintoma clínico de apresentação da sua série de 26 casos, foi o aumento de hipertensão intracraniana, com 53,8% dos doentes afetados por cefaleias, tonturas e náuseas. Um outro estudo de 26 casos de LPSNC efetuado por *Rudresha AH, et al.*,¹² refere o aumento de hipertensão intracraniana (responsável por cefaleias e vômitos) como a característica clínica de apresentação mais frequente, afetando 46% dos doentes.¹² No presente estudo, verificou-se que 44,6% dos doentes apresentaram cefaleias, náuseas e/ou vômitos, tendo sido o aumento de hipertensão intracraniana a segunda característica clínica de apresentação mais frequente. As manifestações clínicas dos doentes da nossa série, para além das já descritas anteriormente, incluem alterações da linguagem, alterações visuais, alterações da motricidade (cerebelosas), alterações de comportamento e convulsões, o que vai de encontro a *Yang X, et al.*,²⁰ sobre a inespecificidade de características clínicas desta patologia. Segundo *Grommes C, et al.*,⁴ os doentes com LPSNC classicamente apresentam-se com défices neurológicos focais ou cognitivos, sintomas de aumento da pressão intracraniana e convulsões. As convulsões de novo são menos frequentes, observadas em cerca de 11-14% dos doentes.⁴ Simultaneamente no nosso estudo, embora ligeiramente menos frequentemente, observou-se a presença de convulsões em 7,1% dos doentes, o que comparado com o estudo de *Rudresha AH, et al.*,¹² é praticamente sobreponível, aproximando-se dos 8% de doentes que apresentaram convulsões como característica clínica de apresentação.¹²

Nesta série, verificamos ainda, que nos doentes VIH positivo, a característica clínica de apresentação mais comum, foram os sinais de aumento da hipertensão intracraniana em 71,4% destes doentes. Este valor é superior aos doentes VIH negativo, que apresentam clinicamente sinais de aumento de hipertensão intracraniana em 44,6% destes.

Relativamente às características da localização das lesões nos doentes VIH positivo, verifica-se que 28,6% dos doentes apresentaram compromisso multifocal, sendo esta localização superior à dos restantes doentes. Estes dados são corroborados por outros estudos, como p.e., o de *Phillips EH, et al.*,²¹ e estão de acordo com os resultados do estudo multicêntrico de *Dandachi et al.*²², o qual indica que dos 144 doentes estudados, os que são VIH positivo têm maior probabilidade de terem lesões múltiplas, comparativamente com os doentes seronegativos para este vírus.

Com a introdução da terapia antiretroviral (TARV), a frequência de LPSNC associada ao VIH decresceu^{17,23}, enquanto a sobrevivência aumentou, embora os resultados permaneçam inferiores aos dos doentes imunocompetentes.²³ Segundo *Shiels MS.*¹⁷ a prevalência de LPSNC nos doentes VIH positivo tem vindo a declinar ao longo dos últimos anos de 64,1% para 12,7%, resultado este, que vai de encontro à prevalência de 12,5% de doentes VIH positivo com LPSNC na nossa série. Ainda segundo *Shiels MS.*¹⁷ o LPSNC tem vindo a aumentar significativamente em doentes imunocompetentes de idade mais avançada,^{2,17} especificamente acima dos 65 anos.¹⁷ Na nossa série, podemos verificar que a idade média dos doentes imunocompetentes com LPSNC é de 65 anos, sendo este valor aproximadamente igual à média de idades de 66 anos, dos 20 doentes da série de *Deutsch MB, et al.*¹⁹

A incidência de LPSNC correlaciona-se inversamente com as contagens de linfócitos T CD4+²³, simultaneamente no nosso estudo, no que diz respeito à contagem de linfócitos T CD4+, o nadir, nos doentes VIH positivo, é coincidente com a data de diagnóstico do linfoma em seis (85,7%) dos sete doentes.

A área mais frequentemente afetada pelo LPSNC na série de casos estudada, foram os hemisférios cerebrais em 37,5% dos doentes, seguido pela região periventricular e cerebelo, em que ambos foram envolvidos em 12,5% dos doentes. Segundo o estudo de *Rudresha AH, et al.*,¹² os hemisférios cerebrais, também foram a região do SNC mais afetada pelo linfoma, afetando 57% dos doentes, seguido pela região periventricular em 23% dos doentes.¹² Um dos casos (1,8%) da nossa série, apresentou envolvimento da retina pelo linfoma, que segundo *Ahle G, et al.*,¹¹ quando ocorre o envolvimento intraocular, este é mais frequente na retina e no vítreo, enquanto que a infiltração do nervo ótico é uma condição mais rara.¹¹

Outras séries, como a de *Taylor JW, et al.*,²⁴ e *Velvet AJJ*,¹⁶ mostram que, histologicamente, a grande maioria dos linfomas primários do sistema nervoso central são linfomas B difusos de grandes células^{16,24}, constituindo aproximadamente 90% dos casos.^{2,24} Nesta série os 56 casos

foram classificados como LBDGC. Este resultado vai de encontro a resultados de outras séries, como por exemplo a série de *Braaten KM, et al.*,²⁵ em que, dos 33 doentes com LPSNC, todos foram classificados como LBDGC.

O procedimento diagnóstico de eleição para o LPSNC é a biópsia estereotáxica^{4,23,26}, caso não haja evidência de envolvimento ocular ou do líquido cefalorraquidiano.^{4,26} Devido à capacidade invasiva do linfoma de alto grau e à rápida progressão, os doentes geralmente não beneficiam clinicamente da ressecção cirúrgica deste tumor^{4,20} e pelo fato destes tumores terem frequentemente localização periventricular, existe um aumento de risco de complicações cirúrgicas.²⁶ Segundo a série de casos deste estudo, na maioria dos doentes (87,5%), a biópsia estereotáxica foi o procedimento diagnóstico utilizado, sendo a excisão total da lesão realizada em 12,5% dos doentes.

Segundo *Garg SK, et al.*,²⁷ existe evidência na relação da diabetes predominantemente do tipo 2 e determinadas neoplasias. Na nossa série, verificamos que 20 (35,7%) doentes com LPSNC tinham diabetes *mellitus* tipo 2. Os resultados do estudo de meta-análise de *Wanga WS, et al.*,²⁸ sugerem uma associação positiva entre o linfoma não *Hodgkin* e doentes com diabetes *mellitus* tipo 2. Apesar deste estudo não ser específico para LPSNC, o fato deste pertencer ao grupo de linfomas não *Hodgkin*, poderá estar incluído nesta possível associação. Considerando que em Portugal, e segundo o Relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE)²⁹ de 2017, estima-se uma taxa de prevalência de diabetes de 9,9% em adultos, que sobe para 23,8% em idades mais avançadas, nomeadamente entre os 65-74 anos, o que em parte é coincidente com o pico de incidência do LPSNC que se encontra entre os 50-70 anos.¹

Segundo *Chinen J, et al.*,³⁰ as alterações disfuncionais nas vias metabólicas afetam significativamente as células envolvidas na resposta imunitária, sendo a diabetes *mellitus* considerada uma doença metabólica, com efeitos deletérios conhecidos sobre a imunidade. Ainda segundo *Chinen J, et al.*,³⁰ as idades mais avançadas, também constituem um compromisso da imunidade inata, o que vai de encontro aos resultados da nossa série, onde se observa uma maior prevalência de LPSNC em doentes com idade superior a 60-65 anos.

Realçamos como pontos positivos do nosso estudo o tamanho da nossa série, que quando comparada com a de outras séries internacionais, se revela frequentemente superior, e ainda a originalidade do tema em Portugal na caracterização epidemiológica de uma neoplasia rara, que segundo a nossa pesquisa carece de investigação.

Os resultados demográficos obtidos neste estudo retrospectivo sobre linfomas primários do sistema nervoso central estão de acordo com os publicados por outras séries na literatura. No entanto, a percentagem elevada de LPSNC no grupo de doentes diabéticos é um dado relevante e que merece atenção por parte dos autores, colocando-se a hipótese, se a diabetes poderá ter um

papel importante na suscetibilidade a este linfoma. A escassez, ou mesmo ausência de outras séries que corroborem este resultado, tornam tanto quanto é do nosso conhecimento, o presente estudo como sendo o primeiro a fazê-lo.

CONCLUSÃO

Neste estudo, os linfomas primários do sistema nervoso central foram mais prevalentes nos doentes com idades mais avançadas e nos doentes com défice imunitário, estando nestes últimos, nomeadamente nos doentes VIH positivo, mais associados à infecção pelo vírus *Epstein-Barr*.

Relativamente às manifestações clínicas do LPSNC, também verificamos que estas são variadas e algumas vezes inespecíficas, e que uma melhoria na identificação destas características clínicas poderá proporcionar um diagnóstico e tratamento mais precoce, podendo proporcionar desta forma, um impacto positivo no prognóstico do doente.

Tendo em consideração os resultados encontrados nesta série, relativamente ao elevado número de doentes diabéticos com LPSNC, como autores, considerámos que pode ter grande benefício para a comunidade médica Portuguesa o desenvolvimento de um estudo nacional para avaliar a possível associação positiva da diabetes a este linfoma.

TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos dos doentes com LPSNC, n (%)

Doentes	(n=56)
Idade, média \pm DP	62 \pm 13
Homens	35 (62,5%)
Mulheres	21 (37,5%)
Imunocompetentes	28 (50%)
Idade, média \pm DP	65 \pm 12
Défice imunitário	28 (50%)
Idade, média \pm DP	60 \pm 13
- VIH	7 (12,5%)
- Transplantado renal	1 (1,8%)
- Artrite Reumatóide	1 (1,8%)
- Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	20 (35,7%)
- Outras imunossupressões	4 (7,1%)

Tabela 2 - Pesquisa de *EBV* no LCR e biópsia em doentes com LPSNC

Teste <i>EBV</i> / LCR	(n=10)	%	Teste <i>EBV</i> LCR+Biópsia
LCR <i>EBV</i> (-)	4	40	
LCR <i>EBV</i> (+)	6	60	
Teste <i>EBV</i> / biópsia	(n=4)	%	
<i>EBV</i> / biópsia (-)	2	50	
<i>EBV</i> / biópsia (+)	2	50	1 (33,3%)
LCR+Biópsia			
Positivo		n=8 (72,7%)	
Negativo		n=3 (27,3)	

LCR *EBV* (-): Pesquisa negativa de *EBV* no LCR; LCR *EBV* (+): Pesquisa positiva de *EBV* no LCR; *EBV*/ biópsia (-): Pesquisa negativa de *EBV* na biópsia; *EBV*/ biópsia (+): Pesquisa positiva de *EBV* na biópsia; LCR+Biópsia: Pesquisa positiva e pesquisa negativa

Tabela 3 - Doentes VIH (n=7) e pesquisa de EBV

VIH + Pesquisa EBV	Idade média; anos	Sexo masculino; n(%)	Sexo feminino; n(%)	LCR EBV -	LCR EBV +	Biopsia EBV-	Biopsia EBV+
	44 (35-66)	5 (71,4%)	2 (28,6%)				
LCR (n=5)				1 (20%)	4 (80%)		
Biópsia (n=3)						1 (33,3%)	2(66,7%)
Total de casos positivos	n=6(83,%)						

Tabela 4 - Características clínicas dos 56 doentes com LPSNC, n (%)

Características Clínicas	
Sem défices neurológicos	10 (17,9%)
Com alterações neurológicas	46 (82,1%)
-Alterações sensitivo-motoras	26 (46,4%)
-Sinais↑Hipertensão intracraniana	25 (44,6%)
- Cefaleias	20 (35,7%)
- Nauseas/vómitos	12 (21,4%)
-Alterações da linguagem	16 (28,6%)
-Alterações visuais	9 (16,1%)
-Alterações cerebelosas	9 (16,1%)
-Alterações de comportamento	8 (14,3%)
-Convulsões	4 (7,1%)

Tabela 5 - Contagem de linfócitos T CD4+ nos doentes VIH com LPSNC.

Doentes (n=7)	Data diagnóstico LPSNC	Linfócitos T CD4+ (células mm ³)	Nadir de CD4+	Diagnóstico VIH	TARV
1	2009	95	95 (dd)	2002	Com
2	2011	162	162 (dd)	2010	Com
3	2013	40	40 (dd)	2009	Com
4	2016	23	23 (dd)	2015	Com
5	2017	367	3	2007	Com
6	2018	96	96 (dd)	2018	Com
7	2018	36	36 (dd)	2018	Com

LPSNC: Linfoma primário do sistema nervoso central; VIH: Vírus da imunodeficiência humana; TARV: Terapêutica anti-retrovirica; Nadir de CD4+:Contagem de linfócitos T CD4+, nadir, nos doentes VIH positivo; dd - nadir coincidente com a data de diagnóstico de LPSNC.

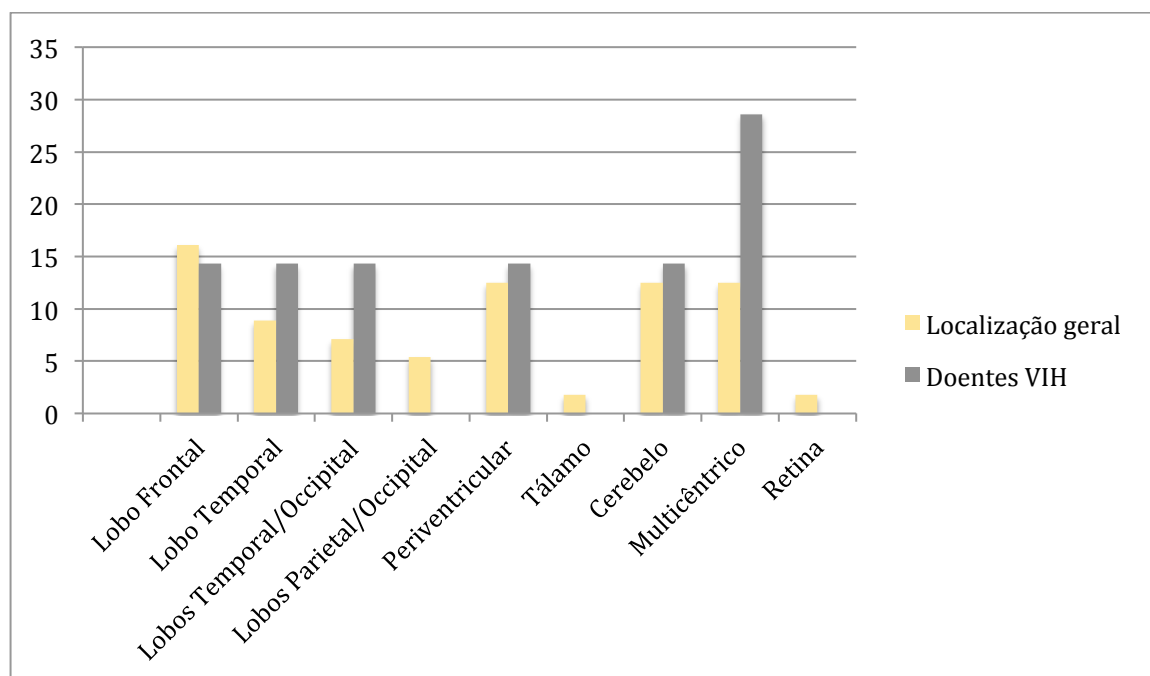


Gráfico 1 - Características de localização da lesão nos doentes VIH negativo e VIH positivo.

REFERÊNCIAS

- 1 - Louis DNea. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (4th Edition). 2016; Lion. IARC.
- 2 - Low S, Han HC, Batchelor TT. Primary Central nervous system lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1-6.
- 3 - Tracy SI, Habermann TM, Feldman AL, Maurer MJ, Dogan A, Perepu US, et al. Outcomes among North American patients with diffuse large B-cell lymphoma are independent of tumor Epstein-Barr virus positivity or immunosuppression. *Haematologica*. 2018;103:297-303.
- 4 - Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:2410-8.
- 5 - Utsuki S, Oka H, Miyajima Y, Kijima C, Yasui Y, Fujii K. Epstein-Barr virus (EBV)-associated primary central nervous system lymphoma: is incidence of EBV expression associated with median survival time? *Brain Tumor Pathol*. 2011;28:145-9.
- 6 - Li H, Hu J, Luo X, Bode AM, Dong Z, Cao Y. Therapies based on targeting Epstein-Barr virus lytic replication for EBV-associated malignancies. *Cancer Sci*. 2018;109:2101-8.
- 7 - Beltran BE, Quinones P, Morales D, Malaga JM, Chavez JC, Sotomayor EM, et al. Response and survival benefit with chemoimmunotherapy in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:93-7.
- 8 - Hoeller S, Tzankov A, Pileri SA, Went P, Dirnhofer S. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations. *Hum Pathol*. 2010;41:352-7.
- 9 - Kaplan L.D. R.J.L. AIDS-related lymphomas: Primary central nervous system lymphoma. Uptodate2017-01-04 ed: UpToDate, 2017.
- 10 - Ahmed H, Khan A, Lam W, Abohamad S, Phatak P. A rare case of three distinct Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders over sixteen years of human immunodeficiency virus infection. *Hematology Reports*. 2017;9:6992.
- 11 - Ahle G, Touitou V, Cassoux N, Bouyon M, Humbrecht C, Oesterle H, et al. Optic Nerve Infiltration in Primary Central Nervous System Lymphoma. *JAMA Neurol*. 2017;74:1368-73.
- 12 - Rudresha AH, Chaudhuri T, Lakshmaiah KC, Babu G, Lokesh KN, Rajeev LK. Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: A regional cancer center experience. *South Asian J Cancer*. 2017; 6:165-8.
- 13 - Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-Associated Malignancies HIV/AIDS-Associated Viral Oncogenesis, *Cancer Treatment and Research* 177.
- 14 - Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol*. 2011;101:257-265.
- 15- Shan Y, Hu Y. Prognostic Factors and Survival in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Population-Based Study. *Dis Markers*. 2018;2018:7860494.
- 16 - Velvet AJJ, Bhutani S, Papachristos S, Dwivedi R, Picton M, Augustine T, Morton M. A single-center experience of post-transplant lymphomas involving the central nervous system with a review of current literature. *Oncotarget*. 2019;10:437-48.
- 17 - Shiels MS. Trends in Primary Central Nervous System Lymphoma Incidence and Survival in the U.S.. *Br J Haematol*. 2016;174(3): 417-424.
- 18 - Gulley ML. Molecular Diagnosis of Epstein-Barr Virus-Related Diseases. *J Molec Diagn*. 2001;3:1-10.
- 19 - Deutsch MB, Mendez MF. Neurocognitive features distinguishing primary central nervous system lymphoma from other possible causes of rapidly progressive dementia. *Cogn Behav Neurol*. 2015;28:1-10.
- 20 - Yang X, Zhang X, Wang H, Liu S, Jin W, Li Y, et al. Comparative study on different therapies on patients with primary central nervous system lymphoma. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26:595-9.
- 21 - Phillips EH, Fox CP, Cwynarski K. Primary CNS lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014; 9:243-53.

- 22 - Dandachi D, Ostrom QT, Chong I, Serpa JA, Giordano TP, Kruchko C. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection: a multicenter study and comparison with U.S national data. *Cancer Causes Control*. 2019;30:477-88.
- 23 - Koralnik IJea. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. *UpToDate* 2019.
- 24 - Taylor JW, Flanagan EP, O'Neill BP, Siegal T, Omuro A, Deangelis L. Primary leptomeningeal lymphoma: International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Neurology*. 2013; 81:1690-6.
- 25- Braaten KM, Betensky RA, de Leval L, Okada Y, Hochberg FH, Louis DN, et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2003; 9:1063-9.
- 26 - Batchelor Tea. Clinical presentation, pathologic features, and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Uptodate* 2019.
- 27 - Garg SK. Diabetes and cancer. Two diseases with obesity as a common risk factor. *Diab. Obes. Metab*. 2014;16: 97-110.
- 28 - Wan-Shui Yanga,b,c, Hong-Lan Lia,b, Hong-Li Xua,b, Gong Yangd, Yu-Tang Gaob, Wei Zhengd. Type 2 diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a report from two population-based cohort studies in China. *Eur J Cancer Prev*. 2016: 25(2): 149–154.
- 29 - Programa Nacional para a Diabetes 2017. Direção-Geral da Saúde, 2017. ISSN:
- 30 - Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2): S195–S203.