

Comprometimento Ocular no Linfoma de Burkitt e na Leucemia Linfocítica Aguda Critério de Classificação entre essas Patologias

- (1) Erwenne, C. M.
(2) Mello de Andrea, M. L.
(3) Pacheco, J. C. G.

- (4) Bianchi, A.
(5) Leimig, T. L. S.

UNITERMOS: *Leucemia, linfoma não-Hodgkin, oftalmopatia leucêmica.*
KEY WORDS: *Leukemia, non Hodgkin lymphoma, leukemic ophthalmopathy.*

RESUMO: *Os autores descrevem um caso com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin (Burkitt) cujas manifestações oculares foram as típicas de uma leucemia linfocítica aguda e discutem clinicamente os critérios de classificação destas patologias.*

Introdução

O linfoma de Burkitt é um tipo de linfoma não-Hodgkin caracterizado por início rápido e progressivo de doença disseminada multifocal envolvendo vísceras pélvicas e/ou abdominais, tecidos moles do retroperitônio, quadrantes múltiplos de maxila, mandíbula, rins, fígado, gônadas, glândulas endócrinas e sistema nervoso central. É predominantemente um tumor da infância. Clínica e histopatologicamente é diferente do espectro dos linfomas malignos ⁽¹⁾. A célula-mãe é um linfócito B folicular e o neoplasma resultante tem um padrão anatômico característico. É endêmico na África equatorial e Nova Guiné, onde foi associada à malária crônica ⁽²⁾. O vírus de Epstein-Barr tem sido identificado em células linfomatosas na maioria dos pacientes das áreas endêmicas mas não se tem provas de sua oncogenicidade no homem ⁽⁶⁻¹³⁾.

O linfoma de Burkitt também ocorre esporadicamente em todas as partes do mundo. A forma americana é indistinguível histologicamente da forma africana, mas duas diferenças clínicas são evidentes entre elas. Na África a idade média de aparecimento é de 7 anos e acomete predominantemente a mandíbula, o maxilar e o retroperitônio, envolvendo rins e ovários. Nesta forma não é comum a infiltração tumoral do tecido linforeticular. Na forma americana e na de áreas endêmicas a idade média de aparecimento é de 11 anos e há predomínio de comprometimento linfóide (trato gastrointestinal, linfadenopatia e envolvimento de medula óssea). Disseminação para o sistema nervoso central é comum ⁽¹²⁾, evidenciada principalmente por rápida paralisação dos nervos cranianos. Células malignas são vistas no líquido.

O linfoma de Burkitt é patologia familiar ao oftalmologista pelo comprometimento orbitário, que

Trabalho realizado no Serviço de Oftalmologia e Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo, Instituto Central da Fundação Antônio Prudente, São Paulo, Brasil.

1. Titular de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo.
2. Titular de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.
3. Chefe do Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo.
4. Chefe do Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.
5. Ex-Residente de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.

ocorre em cerca de 60% destes linfomas, com tumores maxilares que se estendem pela órbita levando à proptose do globo ocular, podendo esta ser, inclusive, a manifestação inicial da doença. Entretanto, a invasão intraocular, é extremamente rara. A infiltração orbitária é observada mais frequentemente nas formas leucêmicas do linfoma de Burkitt e é realmente acompanhada ou precedida de infiltração do sistema nervoso central com manifestação liquórica.

Na leucemia aguda a infiltração intraocular tem sido relatada frequentemente, nesta última década. Ridgway e colaboradores, em trabalho de 1976⁽⁸⁾, encontraram anormalidade ocular neste tipo de leucemia em 9% dos casos estudados, atribuindo esta elevada incidência ao aumento da sobrevida destes pacientes com a eficácia dos atuais esquemas de quimioterapia. A "oftalmopatia leucêmica" como é chamada, caracteriza-se basicamente por irite aguda com hipópio que à microscopia se mostra como um acúmulo de linfócitos imaturos. Algumas vezes pode ser, também, a manifestação inicial da doença.

A partir de alguns casos acompanhados por nós no Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, estabelecemos um paralelo entre estas patologias e sua atual classificação.

Observação clínica

LCS, RG 800333, masculino, 3 anos, pardo, natural de São Paulo, Capital. Deu entrada neste centro em janeiro/80 com discreta protusão do globo ocular direito, tumoração na região maxilar com deslocamento do segundo molar superior direito, tumor abdominal ocupando todo hipocôndrio esquerdo e discreto edema de membros inferiores. O exame anátomo-patológico de biópsia da massa abdominal evidenciou linfossarcoma linfoblástico tipo Burkitt. Exames complementares: mielograma — 64,8% de blastos com características sarcomatosas; líquido normal; hemograma: 4.900 leucócitos, 3.400.000 hemácias/mm³, Hb = 10,0 g% e plaquetas 220.000/mm³; a ultrassonografia abdominal mostrou extensa tumoração sólida; a urografia mostrou aumento de volume do rim esquerdo. O paciente iniciou tratamento quimioterápico segundo protocolo do "Memorial Hospital — New York" e ao final da indução apresentava mielograma com 1,4% de blastos linfóides, líquido normal e diminuição da massa abdominal. Feito laparotomia com ressecção do bloco ganglionar. O anátomo-patológico deste material revelou ausência de neoplasia. Iniciou consolidação da quimioterapia (março/80), quando se notou "irritação" do globo ocular esquerdo com presença de nível branco na câmara anterior (Fig. 1). Feito o diagnóstico de uveíte anterior com hipópio iniciou-se tratamento com miotático e corticóide tópico. Houve regressão total do quadro em 7 dias. Prosseguimos tratamento quimioterápico em sua terceira fase — manutenção. Um mês após, o episódio ocular se repetiu desta vez com fotofobia, hipópio e aumento da pressão intra-ocular. A punção da câmara anterior, evidenciou ao citológico infiltração tumoral no humor aquoso classe V. O

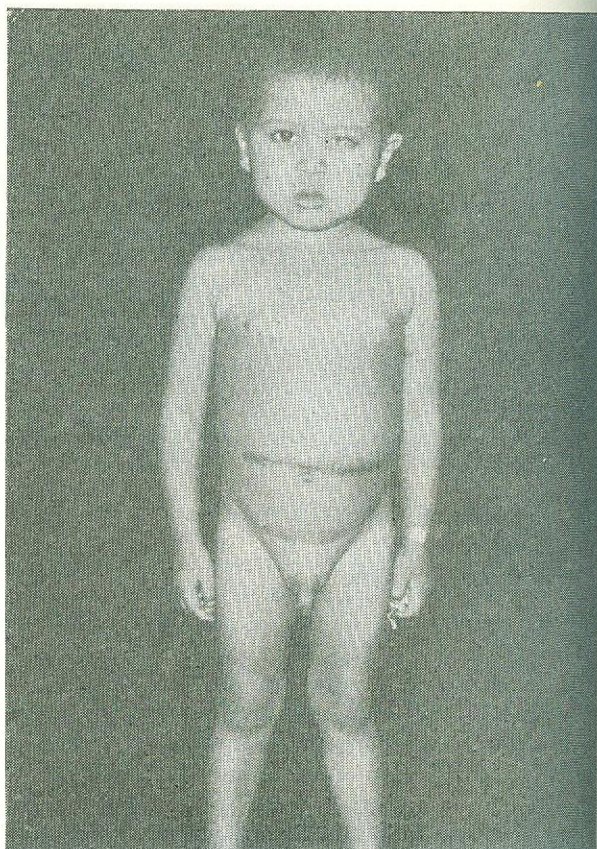


Fig. 1 — L.C.S. — Março/80. Observa-se edema de pálpebras, atitude de fotofobia com nível branco na camada anterior do olho esquerdo. ("hipópio").

mielograma e o líquido eram normais e a ultrassonografia não acusava massa abdominal. Realizado tratamento tópico ocular associado a acetazolamida oral e radioterapia da câmara anterior do olho esquerdo (450 RADS). Alta hospitalar em julho de 80 retornando um mês após com novo episódio ocular. Reiniciada mesma terapêutica tópica e radioterapia de 2.000 RADS em campo anterior e lateral, com remissão total. Mielograma e líquido sem alterações. Em setembro novo episódio ocular semelhante. Em novembro o exame do olho esquerdo mostrava conjuntivas discretamente hiperemiadas, córneas sem lesões, câmara anterior ocupada por uma coleção esbranquiçada com filamentos de sangue, íris espessada, neovascularizada e com sinéquias posteriores em 360 graus (Fig. 2). Presença de nódulo tumoral ricamente neovascularizado ocupando todo o quadrante nasal superior da íris, cristalino opacificado e aumento da pressão intra-ocular. Mielograma e líquido normais. Proposta enucleação, que não foi autorizada. Em janeiro de 1981 a órbita esquerda estava ocupada por grande tumor levando à proptose do globo ocular que se encontrava preenchido por infiltrado branco com filamentos hemáticos (Fig. 3). Indicada exenteração. Em fevereiro, infiltração do sistema nervoso central e óbito.

Acompanhamos três casos de leucemia linfocítica aguda com oftalmopatia leucêmica. O quadro ca-

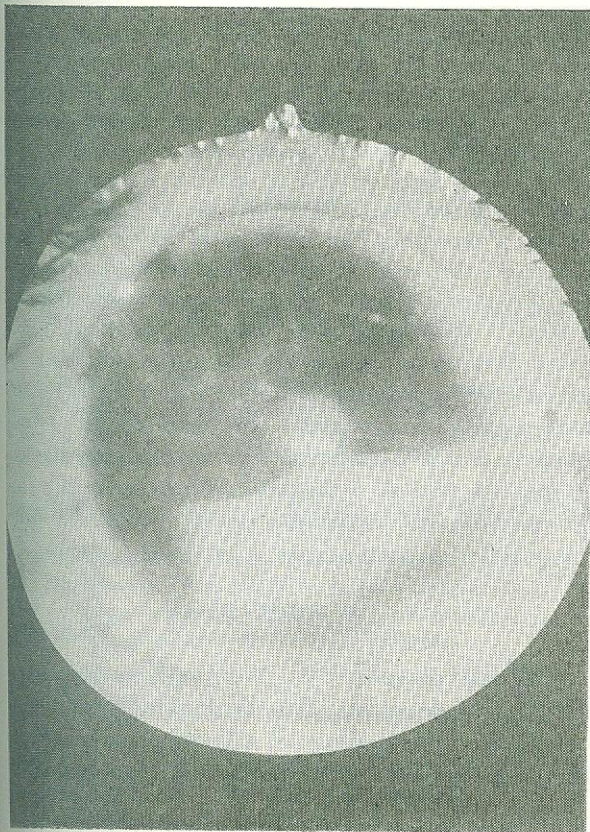


Fig. 2 — L.C.S. — Novembro/80. "Closed up" do olho esquerdo com nódulo neovascular de íris no quadrante nasal superior e o "hipópio".

caracteriza-se sempre por intensa fotofobia com pequeno hipópio, de início súbito e com muita dor. Responde rapidamente com corticóide tópico e midriático e geralmente recidivam à suspensão dos esteróides. Obtem-se períodos de remissão bastante longos mantendo-se terapêutica de uma gota de Dexametasona 0,1% diariamente. Alguns autores indicam radioterapia da câmara anterior na dose aproximada de 325 RADS divididos em quatro semanas com a primeira irradiação de 50 RADS⁽¹¹⁾. Submetemos dois de nossos pacientes a esta terapêutica, porém não observamos alteração na intensidade ou na frequência das crises oculares. Um dos casos apresentou hemorragia intraocular maciça durante episódio de plaquetopenia.

Discussão

Classicamente chama-se de leucemia à substituição parcial ou total das células normais da medula óssea por células imaturas (blastos leucêmicos). Algumas vezes torna-se difícil a distinção entre leucemia aguda e um linfoma não Hodgkin com infiltração medular. Várias tentativas tem sido feitas no sentido de individualizar estas duas patologias. Características atípicas nos casos não endêmicos tornam frequentemente difícil a distinção entre tumor de Burkitt e outras leucemias⁽¹⁴⁾. O envolvimento difuso da medula óssea por células tumorais nas séries america-

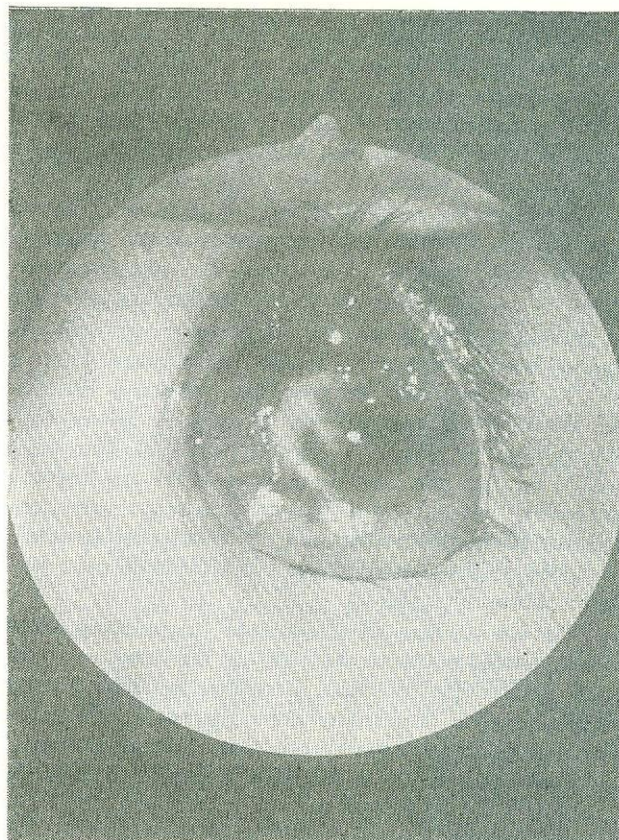


Fig. 3 — L.C.S. — Janeiro/81. "Closed up" da órbita esquerda. Infiltração intra e extra-ocular.

nas é de 30%⁽¹⁾. Tanto no linfoma de Burkitt forma leucêmica como nas leucemias, a infiltração orbitária tem, até o momento, um significado prognóstico importante. O globo ocular parece funcionar como um "santuário" nestas patologias, ou seja, local de difícil acesso à quimioterapia e portanto apesar dos tratamentos instituídos, local e sistêmico, as manifestações oculares são recidivantes e frequentemente seguidas de disseminação da doença e óbito.

A literatura tem apresentado com frequência estudos sobre a infiltração leucêmica da íris, geralmente em crianças com leucemia^(4,9,11). O quadro é sempre de irite com hipópio às vezes com aumento secundário da pressão intra-ocular. O tratamento local é feito com corticóides tópicos e midriáticos, associados à acetazolamida oral quando há aumento da pressão intra-ocular. Conjuntamente são utilizados esquemas de poliquimioterapia baseados principalmente na ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, 6-mercaptopurina e methotrexate, este último por via intra-tecal quando há infiltração do sistema nervoso central (LSA₂L₂, COMP, COAP e outros)⁽²⁾. A radioterapia da câmara anterior pode ser benéfica, mas deve-se ter presente os efeitos secundários deste tratamento, principalmente sobre o cristalino, com a formação de cataratas. Zakka e colaboradores⁽¹¹⁾ administram dose de 325 RADS divididos em 4 semanas (80 RADS/semana) e não referem efeitos secundários sobre o cristalino, entretanto observaram palidez de papila

após a quarta aplicação, a qual pode ser atribuída ao aumento da pressão intra ocular, a infiltração do sistema nervoso central ou a própria irradiação. Grünewald e colaboradores⁽³⁾ administraram 1.250 RADS divididos em 10 doses sem efeitos secundários e com restauração da visão. Swartz e colaboradores⁽¹⁰⁾ referem um caso de leucemia linfocítica diagnosticada em paciente de 30 anos, que apresentou como primeiro sintoma a turvação da visão de um dos olhos com turvação vítrea e presença de células na câmara anterior. O citológico do humor vítreo obtido por aspiração via "pars plana" evidenciou a infiltração tumoral. Perry e col.⁽⁷⁾, em trabalho recente, descreveram a infiltração da íris em paciente de 6 anos de idade com diagnóstico de sarcoma granulocítico, e Kattah e col.⁽⁵⁾ referem um caso de neurite óptica em linfoma linfocítico. Neste artigo, descrevemos um caso com diagnóstico inicial de linfoma de Burkitt cujas manifestações oculares iniciais eram as típicas de uma leucemia linfocítica aguda.

Se chamarmos de "leucemia" àqueles quadros caracterizados por mais de 25% de infiltração de medula por células blásticas, poderíamos admitir que muitas vezes as leucemias principiaram como linfomas e seria de se esperar que um linfoma linfocítico fosse o quadro inicial de uma leucemia linfocítica,

assim como um sarcoma de células reticulares seria o quadro inicial de uma leucemia histiocítica; daí o comportamento algumas vezes semelhante destas patologias. As atuais classificações entre estas doenças são baseadas no quadro anátomo-patológico inicial e muitas vezes torna-se difícil saber o limiar entre as duas manifestações. Tanto o linfoma não Hodgkin quanto a leucemia linfóide aguda em crianças tem tido, nos últimos anos, uma evidente evolução quanto ao prognóstico, passando de doenças invariavelmente fatais a doenças curáveis em pelo menos 50% dos casos. Quanto maior a sobrevida e a possibilidade de permanência em remissão hematológica, mais importante se torna a vigilância aos "santuários". O oncoлогista e o oftalmologista devem ter presentes estes quadros pois só o diagnóstico precoce com o início imediato da terapêutica local e sistêmica pode tentar evitar a disseminação a partir do santuário.

ABSTRACT

A case diagnosed as Non-Hodgkin lymphoma (Burkitt) is described. The ocular findings are characterized as the findings of a lymphocitic leukemia. The classification of these pathologies is discussed.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BANKS, P. M. — American burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. *Am. J. Med.* 58(1): 322-329, 1975.
2. BURKITT, D. — Long-term remissions following one or two dose chemotherapy for African lymphoma. *Cancer* 20: 756-759, 1967.
3. GRUENEWALD, R. L. et al — Leukemie iritis with hypopyon. *Cancer* 44: 1511-1513, 1979.
4. HALBROOK, C. T. et al — Acute leukemia and hypopyon. *J. Ped.* 93: 626-628, 1978.
5. KATTAH, J. C. et al. — Optic neuritis and systemic lymphoma. *Am. J. Ophthalm.* 84: 431-437, 1980.
6. KLEIN, G. et al — The Epstein Barr virus and neoplasia. *New Engl. J. Med.* 293 (26): 1353-1357, 1976.
7. PERRY, D. H. et al — Iris development in granulocitic sarcoma. *Am. J. Ophthalm.* 87: 530-532, 1979.
8. RIDGWAY, E. W. et al — Leukemic ophthalmopathy in children. *Cancer* 38: 1744-1749, 1976.
9. ROWAN, P. J. et al — Iris and anterior chamber involvement in leukemia. *Ann. ophthalm.* 1081-1085, Sept. 1976.
10. SWARTZ, M. et al. — Acute leukemia infiltration of vitreous diagnosed by pars plana aspiration. *Am. J. Ophthalm.* 90: 326-330, 1980.
11. ZAKKA, K. A. et al. — Leukemic iris infiltration. *Am. J. Ophthalmol.* 89: 204-209, 1980.
12. ZIEGLER, J. L. et al. — Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. *Blood* 36 (6): 718-723, 1970.
13. ZIEGLER, J. L. et al. — Detection of Epstein-Barr virus DNA in american Burkitt's lymphoma. *Int. J. Cancer* 17: 701-706, 1976.
14. ZIEGLER, J. L. — Management of Burkitt's lymphoma: an update. *Cancer treat. Review*, 6: 95-105, 1979.