

ATTITUDINEA TERAPEUTICĂ CORECTĂ ÎN CAZUL ASOCIERII MENINGIOMULUI GIGANT CU LIMFOM MALIGN NON-HODGKIN (LMNH)

VICENȚIU SĂCELEANU¹¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Cuvinte cheie: meningiom, tumoră, benign, asimptomatic
Rezumat: Meningioamele sunt un tip de tumori ce derivă din meninge, straturile membranoase ce înconjoară sistemul nervos central (SNC). Reprezintă cel mai frecvent tip de tumoră cerebrală (cca 30%). Au ca punct de plecare celulele "cap" cells ale granulațiilor arahnoidale. Acest tip de tumori este de regulă benign; totuși un mic procent se malignizează. Majoritatea sunt asimptomatice pe parcursul întregii vieți a unui individ și nu necesită alt tratament decât monitorizarea periodică.

Keywords: meningioma, tumour, benign, asymptomatic
Abstract: Meningiomas are a type of tumours that originate from the meninges, the membrane layers that contain the central nervous system (CNS). They represent the most frequent type of cerebral tumour, approximately 30%. Their starting point is the "cap" cells of the arachnoid granulations. This type of tumour is usually benign; although, a small percentage becomes malignant. Most of them are asymptomatic over the course of an individual's life and do not require other treatment than close observation.

INTRODUCERE

Meningioamele sunt tumori benigne care au punctul de dezvoltare în arahnoidă, peste 90% dezvoltându-se intracranian, dar cu posibilitatea dezvoltării intrarahidiene. Reprezintă aproximativ 10-15% din tumorile intracraniene și având incidența maximă în decada a VII-a, mai frecvente la femei. Meningioamele au o rată de creștere foarte lentă, dezvoltarea lor putând să preceadă apariția semnelor neurologice pe o perioadă de 10-15 ani, uneori putând atinge dimensiuni mari și fiind descoperite întâmplător la radiografia craniană simplă sau CT cranian.

Diagnosticul paraclinic se face prin CT sau RMN cranian unde au imagine patognomonică de zonă rotundă, bine delimitată, care poate conține calcificări, comprimând parenchimul cerebral adiacent. Sunt în legătură directă cu meningele sau vasele craniene, iar la administrarea substanței de contrast captează puternic și uniform semnul "dural tail" fiind caracteristic acestor tumori.

PREZENTARE CAZ CLINIC

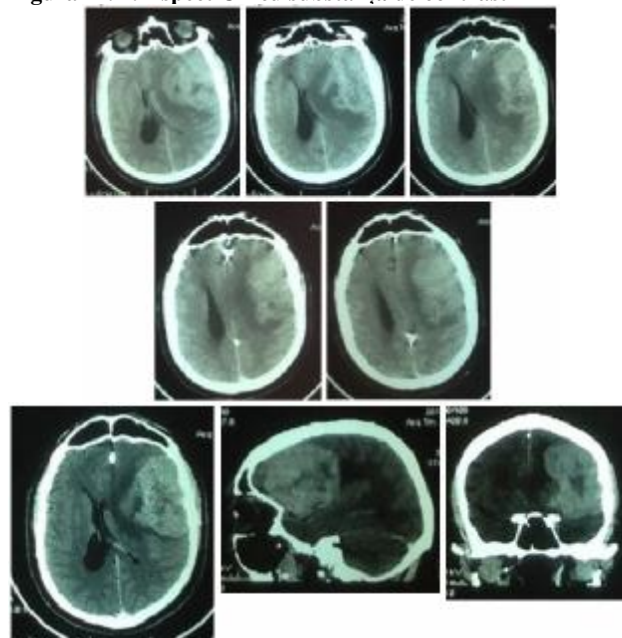
Pacient în vârstă de 58 de ani a fost adus în serviciul de urgență pentru sindrom confuzional marcat și deficit motor total al membrilor de partea dreaptă, cu debut neprecizat.

Examenul general a decelat elemente patologice (leucocitoză 61590/mm³ cu limfocitoză 55,9%), iar cel neurologic doar elementele enumerate: confuzie marcată, mers și ortostațiune imposibile, imposibilitatea efectuării probelor de coordonare cu membrele de partea dreaptă, ROT mult diminuate la membrele de partea dreaptă, fără nivel de sensibilitate, orientat temporo-spațial auto și allopsihic, conștient, cooperant. Ca urmare a acestei situații și a absenței factorilor de risc pentru evenimente vasculare cerebrale, s-a efectuat un examen CT nativ care a decelat o masă tumorală F-T stângă de 40/50 mm,

cu efect de masă marcat, deplasarea liniei mediene și comprimarea ventriculului lateral drept, însoțite de edem adiacent masei tumorale.

În data de 20.03.2013 se efectuează CT cu substanță de contrast care confirmă cele găsite anterior și anume o masă F-T stângă, intens iodofilă, cu efect de masă și devierea liniei mediene.

Figura nr. 1. Aspect CT cu substanță de contrast



Ca urmare a acestui diagnostic și a stării pacientului,

¹Autor corespondent: Vicențiu Săceleanu, Str. Bălea, Nr. 1A, Ap. 33, Sc. C, Sibiu, România, E-mail: vicentiu.saceleanu@gmail.com, Tel: +40740 022931

Articol intrat în redacție în 15.09.2014 și acceptat spre publicare în 03.11.2014
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2014;2(4):39-42

se decide intervenția chirurgicală. Se practică o incizie arcuată a scalpului pentru volet F-T stâng. Se scalpează și se practică volet F-T stâng. Se îndepărtează voletul osos și se observă o masă bogat vascularizată în regiunea F-T stângă. Se practică excizia macroscopică a masei. Se suspendă dura mater, se re poziționează voletul osos și se poziționează tubul de dren.

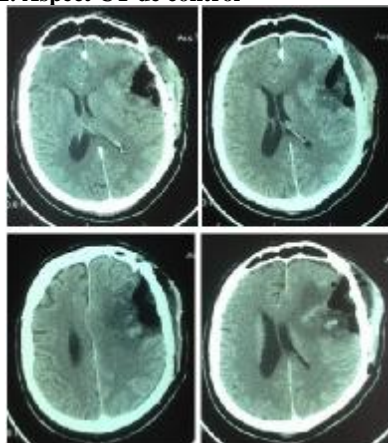
Postoperator evoluția pacientului este favorabilă, afebril, cu vindecarea fără incidente a plăgii operatorii, cu recuperarea deficitului neurologic.

Examenul histopatologic arată că natura tumorii este benignă și anume meningom meningoelital.

Ca urmare a leucocitozei importante cu limfocitoză se solicită un consult hematologic. În prima instanță, la analizele de rutină nu se relevă nici un aspect neobișnuit. De aceea se practică o puncție osoasă, iar mielograma arată o celularitate bogată, monomorfă, cu aspect medular de sindrom limfoproliferativ cronic, cu recomandarea de fenotipare și biopsie. Se ridică suspiciunea de leucemie limfoidă și ca urmare se inițiază tratamentul chimioterapic (8 cure cu citostatice până în octombrie 2013), cu remisia totală a bolii.

Se efectuează un CT de control în data de 06.03.2013 care arată o colecție mixtă lichidiană și aeriană la locul exciziei, cu hematom epicranian corespondent, de asemenea cu conținut aerian; dispariția efectului de masă și ameliorarea importantă a edemului.

Figura nr. 2. Aspect CT de control



Ulterior, în data de 20.12.2013 se efectuează un PET-CT care arată o arie porencefalică de 25/20 mm F-T stâng cu defect de captare de FDG explicabilă în contextul chirurgical; fără a se evidenția alte modificări morfologice sau de activitate FDG decelabile la nivel crano-cerebral; fără adenopatii latero-cervicale sau supraclaviculare,

Pacientul revine la control pe linie hematologică în cursul lunii mai 2014 când se efectuează o recoltare de măduvă osoasă care la examenul histopatologic arată o celularitate de cca 60%, cu arhitectura modificată, cu infiltrare de tip interstițial nodular și cu zone difuze cu populație de limfocite atipice mici cu nuclei rotunzi sau ușor neregulați, angulați, incizați, cu nuclei cu cromatină grunjoasă, unii nucleoli reprezentând 75% din populația celulară matură; elemente precursorale ale seriilor eritroidă și granulocitară apar dezorganizate cu maturare celulară redusă; zone de fibroză reticulinică cu rețea de fibre fine, depozite de fier scăzute. S-a tras concluzia că aspectul microscopic și imunohistochimic pledează pentru infiltrare medulară cu aspecte nodulare și zone difuze în cadrul unui LMNH cu celule B mici de Manta.

mecanisme și anume prin iritarea cortexului cerebral, compresia masei cerebrale, hiperostoza, invadarea diverselor țesuturi moi sau producerea de leziuni vasculare. Simptomatologia poate fi exacerbată de sarcină, dar de obicei se remite sau se ameliorează post-partum. Iritarea cortexului poate duce la apariția crizelor; crizele de novo justifică explorarea imagistică pentru diagnosticul diferențial cu o masă tumorală cerebrală. Meningioamele simptomatice sunt abordate fie prin radiochirurgie sau chirurgie convențională, metoda abordată aparent încă de la începutul sec. XIX cu rezultate modeste.(1,2,3) Compresia poate duce cel mai des la cefalee, dar și la slăbiciune focală, disfazie, apatie, somnolență. Afecțiunile vasculare pot duce la ocuzii ale arterelor cerebrale, ducând la fenomene de tip AIT sau AVC. Alte simptome pot include hidrocefalie obstructivă, panhipopituitarism, tulburări vizuale, tulburări hematologice (sindrom Castleman). (4,5,6)

Clasificarea meningioamelor se face în: a) benigne (meningoelital, fibros, mixt, angiomatos, microchistic, secretor, metaplastic), b) atipice (coroid, cu celule clare, atipic) care prezintă anomalii celulare și tisulare și cresc mai rapid, pot invada țesutul cerebral, cu rată crescută de recurențe și c) maligne (papilar, rabdoid, anaplastic) cu rata cea mai mare de creștere, invazie și metastazare. În cazul acestora se poate apela la ajutorul markerilor tumorali (MIB-1 și Ki67), prezenți în cazul tumorilor cu șanse crescute de recurență.

Factori de risc. Cei mai predispuși sunt cei între 30 și 70 de ani, cu raportul între sexe de 2 la 1, cu frecvență mai mare la femei, dar cu forme maligne de 3 ori mai frecvente la bărbați.

În populația generală, cei care sunt expuși radiațiilor ionizante sunt mai predispuși la tumori cerebrale, mai ales meningioame. Cel mai celebru caz este reprezentat de copiii israelieni, iradiați în perioada 1948-1960 pentru diverse dermatofitoze. Se presupune că și radiografiile dentare repetate pot prezenta un risc crescut.

De asemenea, se consideră că prezența neurofibromatozei de tip 2 constituie un risc crescut de apariție a bolii, chiar cu dezvoltarea de meningioame multiple.(7) Asocierea cu sindroamele Gorlin, Rubinstein-Taybi este menționată în literatură.(8,9) Se pune problema legăturii între riscul de meningiom și hormoni (datorită prezenței receptorilor de progesteron, estrogen pe unele meningioame), dar și cancerul de sân, contraceptivele orale sau terapiile de substituție hormonală.(10,11,12)

Diagnosticul meningioamelor poate fi foarte dificil datorită faptului că majoritatea lor sunt tumori cu creștere lentă și afectează în principal adulți, iar simptomele pot fi atât de subtile încât pot fi atribuite îmbătrânirii. De asemenea, simptomele pot fi atribuite altor comorbidități. În aceste condiții se poate ajunge și la câțiva ani pentru stabilirea unui diagnostic corect. De aceea, în cazul unui pacient cu crize epileptice de novo, cefalee persistentă sau semne de hipertensiune intracraniană (vomisme, edem papilar) se impune un examen neurologic și la nevoie investigații imagistice.

Tratamentul medicamentos este limitat la medicația pre și postoperatorie pentru reducerea mortalității și morbidității (corticosteroide), antiepileptice cu administrare pre-operatorie și minim 3 luni post-operator.

Chimioterapia este rezervată pentru cazurile în care abordarea chirurgicală și radioterapic au eșuat. S-au abordat în acest sens temozolomida, RU-486 și interferonul alfa. Totuși, chiar și în cazul acestora rezultatele sunt dezamăgitoare. (13)

Radioterapia poate fi considerată o opțiune validă în cazul în care varianta chirurgicală nu poate fi luată în calcul. În multe asemenea cazuri s-a constatat o regresie sau stază tumorală post radioterapie. Indicațiile ei sunt în principal tumorile incomplet rezecate, recurențele sau meningioamele de

DISCUȚII

Meningioamele produc simptomatologia prin diverse

tip atipic sau malign, dar și în cazul unor tumori inaccesibile (meningioame de nerv optic).(14)

Radiochirurgia stereoataxică poate fi folosită pentru un control local excelent al tumorii cu o toxicitate minimă. Se folosește mai ales în cazul leziunilor reziduale sau recurente mai mici de 3 cm, pentru care abordul chirurgical ar prezenta un risc, dar și în cazul meningioamelor mici și a celor situate la baza craniului și a celor din sinusului cavernos.(15)

Având în vedere că meningioamele sunt tumori benigne, bine delimitate, tratamentul chirurgical este cel mai indicat. Atitudinea terapeutică constă în rezecția totală microscopică (Kobayashi), pentru a preveni recidivele. De asemenea se rezecă dura mater adiacentă infiltrată, îndepărtându-se și porțiunile osoase infiltrate, urmate de plastie durală și osoasă.(16) Scopul principal este excizia completă a tumorii, ținând totuși cont de riscuri, cum ar fi cazul unei invazii celulare sau incluziuni vasculare. Cu toate că scopul intervenției chirurgicale este excizia, prioritar este menținerea funcțiilor neurologice. În cazul în care excizia totală presupune asemenea riscuri, se practică o excizie parțială și se monitorizează imagistic tumora restantă, eventual cu aplicarea radioterapiei.

O măsură tot mai des aplicată este embolizarea endovasculară pentru a scădea riscul intraoperator. Este o procedură asemănătoare cu angiografia cerebrală, doar că se folosesc substanțe adezive pentru a preveni alimentarea cu sânge a tumorii.(17)

Se poate opta pentru expectativă, în cazul în care pacientul este: a) oligosimptomatic, fără edem cerebral; b) cu simptome moderate și antecedente tumorale fără efecte negative asupra pacientului; c) pacienți în vârstă cu evoluție tumorală lentă; d) pacienți cu risc crescut în cazul tratamentului; e) pacienții care refuză tratamentul chirurgical.

Prognosticul este în relație de directă dependență de vârsta pacientului (tinerii au prognostic mai bun). De asemenea, excizia integrală influențează favorabil evoluția pacientului (rata de supraviețuire la 5 ani de 80%).(18) Din păcate acest lucru nu este mereu posibil. Meningioamele atipice și maligne, deși rareori metastazează au un prognostic mai prost, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de doar 60%.

Particularitatea cazului prezentat este asocierea patologiei neurochirurgicale cu a celei hematologice, situație care ar fi putut întuneca mult prognosticul pacientului.

Limfomul cu celule de tip Manta este un limfom cu limfocite B care se dezvoltă dintr-o alterare dobândită și nu moștenită a ADN-ului, petrecută în interiorul zigotului. Astfel, eroarea se perpetuează cu fiecare nouă replicare, oferind astfel un avantaj și o rată de supraviețuire din ce în ce mai mare în defavoarea limfocitelor normale. Mai mult, balanța celulară nu este echilibrată de moartea celulară, astfel încât celulele tumorale se acumulează și formează tumori cel mai adesea în ganglionii limfatici. Vârsta medie de diagnostic este decada a șasea de viață, bărbații fiind mai afectați (75-80%). Prevalența afecțiunii este scăzută (7% din limfoamele non-hodgkiniene). În momentul diagnosticării, boala este de obicei răspândită la nivel sistemic (stadiul III/IV de boală - cu răspândirea formațiunilor tumorale în afara sistemului limfatic).

CONCLUZII

Meningioamele sunt de regulă tumori benigne, cu creștere lentă, care au în genere un prognostic foarte bun. Atât radiochirurgia, cât și chirurgia clasică reprezintă opțiuni demne de luat în considerare în cazul formațiunilor ce trebuie excizate. Deși în trecut, chirurgia clasică era tehnica preferată în excizia tumorală totală și este în continuare folosită pentru meningioamele convexitale, foarte accesibile, accesibilitatea crescândă a radiochirurgiei a făcut posibilă regândirea abordării

meningioamelor, în special a celor cu dificultate crescută. Deja există o istorie a controlului tumoral pe termen lung, asociat cu o morbiditate scăzută prin intermediul radiochirurgiei. Deci, se pune întrebarea dacă se justifică riscul optării pentru chirurgia clasică, mai agresivă, mai ales în cazul meningioamelor cu dificultate mai ridicată (de baza de craniu), având la îndemână radiochirurgia. Intrarea în uz a radiochirurgiei ca primă variantă de tratament a meningioamelor mici și asocierea ei cu decompresie chirurgicală sau excizie subtotală (pentru a evita deficiturile neurologice ce ar putea surveni de pe urma exciziei radicale), în cazul tumorilor mari devine încet dar sigur opțiunea de elecție.

În cazul de față s-a procedat la extirparea totală a meningiomului gigant, sub control și monitorizarea permanentă a echipei multidisciplinare formate din medicul neurochirurg, hematolog, anestezist, scopul final fiind terapia completă cu reintegrarea socioprofesională a pacientului.

Meningiomul este „prietenu” neurochirurgului și de multe ori cea mai redutabilă provocare a sa. Atât pentru medic cât și pentru pacient este o afecțiune profund benignă, care oferă șansa unei vindecări în aproximativ 80% din cazuri. Cu toate acestea, prognosticul pe termen lung pentru un pacient cu o astfel de tumoră este în directă legătură cu priceperea, talentul și asiduitatea chirurgului care o abordează.

REFERINȚE

1. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. *Brain* 1922;(45):282-316.
2. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics* 1991;11(6):1087-106.
3. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 1994;80(2):195-201.
4. Arima T, Natsume A, Hatano H, Nakahara N, Fujita M, Ishii D, et al. Intraventricular chordoid meningioma presenting with Castleman disease due to overproduction of interleukin-6. Case report. *J Neurosurg* Apr 2005;102(4):733-7.
5. Hallinan JT, Hegde AN, Lim WE. Dilemmas and diagnostic difficulties in meningioma. *Clin Radiol* Apr 25 2013.
6. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery*. Apr 1999;44(4):742-6;discussion 746-7.
7. Kim JH, Lee SH, Rhee CH, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 22q and 17p correlates with aggressiveness of meningiomas. *J Neurooncol* Nov 1998;40(2):101-6.
8. Albrecht S, Goodman JC, Rajagopalan S, Levy M, Cech DA, Cooley LD. Malignant meningioma in Gorlin's syndrome: cytogenetic and p53 gene analysis. Case report. *J Neurosurg* Sep 1994;81(3):466-71.
9. Versteegen MJ, van den Munckhof P, Troost D, Bouma GJ. Multiple meningiomas in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. Case report. *J Neurosurg* Jan 2005;102(1):167-8.
10. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G; Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006 Dec;5(12):1045-54.
11. Whittle IR, Smith C, Navoo P, et al. Meningiomas. *Lancet* 2004 May 8;363(9420):1535-43.
12. Simon M, Bostrom JP, Hartmann C. Molecular genetics of

- meningiomas: from basic research to potential clinical applications. *Neurosurgery* 2007 May;60(5):787-98; discussion 787-98.
13. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology* Apr 13 2004;62(7):1210-2.
 14. Smith JL, Vuksanovic MM, Yates BM, Bienfang DC. Radiation therapy for primary optic nerve meningiomas. *J Clin Neuroph* 1981;1:85-99.
 15. Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* Apr 1999;10(2):317-25.
 16. Săceleanu V. *Neurochirurgie Clinică*, Edit. ULBS, Sibiu; 2014.
 17. Qureshi AI. Endovascular treatment of cerebrovascular diseases and intracranial neoplasms. *Lancet* 2004 Mar 6;363(9411):804-13.
 18. Marosi C, Hassler M, Roessler K, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Aug;67(2):153-71. Epub 2008 Mar 14.