

Carcinomatose meníngea: a face sombria do adenocarcinoma de mama

Meningeal carcinomatosis: the dark side of breast adenocarcinoma

Bruna Itami O'Hara Pimenta; Daniel Damiani

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A carcinomatose meníngea configura uma das mais temidas complicações de algumas neoplasias malignas. Apresentamos um caso de uma mulher de 51 anos de idade com adenocarcinoma de mama extremamente agressivo, submetida inicialmente à quimioterapia neoadjuvante. No entanto, em alguns meses, a paciente apresentou sintomas neurológicos compatíveis com meningite carcinomatosa associada a comprometimento de nervos cranianos e raquidianos. Destacamos também o manejo oncológico nesse cenário bem como o suporte dos cuidados paliativos.

Descritores: Carcinomatose meníngea; câncer de mama; cuidados paliativos.

ABSTRACT

Meningeal carcinomatosis is one of the most feared complications of some malignant tumors. We present a case of a 51-year-old woman with extremely aggressive breast adenocarcinoma, initially submitted to neoadjuvant chemotherapy. However, in a few weeks, the patient presented neurological symptoms compatible with carcinomatous meningitis associated with involvement of cranial and spinal nerves. We also highlight the cancer management in this scenario as well as the support of palliative care.

Keywords: Meningeal carcinomatosis; breast cancer; palliative care.

Correspondência:

Bruna Itami O'Hara Pimenta
E-mail: brunaiop@hotmail.com
Data de submissão: 19/05/2021
Data de aceite: 10/06/2022

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A carcinomatose meníngea (CM) consiste na invasão metastática do espaço subaracnóideo bem como das leptomeninges associada a estágios avançados de doenças malignas. Os tumores primários mais comumente relacionados a estas metástases são os sólidos de mama, pulmão e melanoma, doenças linfoproliferativas, além do tumor primário do sistema nervoso central. Dentre os tumores sólidos, o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequentemente relacionado.

O diagnóstico é desafiador devido à clínica inespecífica, com achados de sinais e sintomas neurológicos variados, caracterizados pelo comprometimento de quaisquer partes do neuroeixo, incluindo o sistema nervoso periférico. Além do exame neurológico, são fundamentais os exames complementares, tais como a coleta do líquido cefalorraquidiano e a realização da ressonância nuclear magnética (RNM). A presença de células neoplásicas no conteúdo líquórico é, por si só, suficiente para confirmar o diagnóstico. A RNM de crânio e da medula espinhal pode evidenciar a presença neoplásica através do aumento do realce meníngeo por contraste.

A CM está associada a um prognóstico sombrio. O tratamento é multimodal, baseado em palição dos sintomas e tentativa de estabilização da doença com radioterapia e/ou quimioterapia intratecal e sistêmica, desde que indicadas. Como a maior parte dos quimioterápicos utilizados, tem baixa penetração pela barreira hematoencefálica, a doença pode persistir mesmo que controlada sistemicamente. Assim, os cuidados paliativos consistem no pilar essencial do tratamento, com intuito de melhorar o *status* neurológico do paciente, além de propiciar alívio psicoemocional, social e espiritual.

OBJETIVO

Relatar um caso de carcinomatose meníngea relacionado a adenocarcinoma de mama e enfatizar a importância do manejo

dos sintomas e da abordagem paliativa devido à existência limitada de terapêuticas curativas para tal comorbidade.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 51 anos, parda, casada, professora, espírita, proveniente do interior de São Paulo, portadora de adenocarcinoma de mama à esquerda, com acometimento linfonodal axilar bilateral, diagnosticado em janeiro de 2020 em exame de rotina, sem demais comorbidades ou uso de medicamentos regularmente. Sem alergias conhecidas. Sem hábitos etílicos ou tabágicos. Sem relatos de antecedentes familiares por não conhecer pais biológicos, duas filhas híginas.

Imuno-histoquímica de mama e linfonodos axilares com evidência de carcinoma invasivo de mama com imunonegatividade para receptores de estrógeno e progesterona e negativo para o produto do oncogene HER2 (classificação molecular triplo negativo), tendo realizado quimioterapia neoadjuvante com o esquema ACT (doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel), finalizada um mês antes da entrada na instituição.

Foi encaminhada ao hospital devido à presença de sintomas neurológicos dois meses antes da internação. Com relato de cefaleia frontal em aperto, com irradiação para região cervical e membros superiores, náusea, vômitos e fotofobia associados, apresentando despertares noturnos pela cefaleia, sem sintomas disautonômicos. Além disso, queixava-se de visão turva (borramento de visão central) em olho esquerdo, dor à movimentação ocular à esquerda e parestesia referida como formigamento em pernas, pés e mãos bilateralmente, bem como perda de força em musculatura proximal e distal, com incapacidade de deambular nas últimas duas semanas. Manifestou também fala arrastada com ritmo lento e monótono, o que a preocupava bastante pelo fato de ser professora.

Ao exame neurológico observaram-se paraparesia crural (déficit de força grau III),

diparesia braquial (déficit de força grau IV) com predomínio distal e arreflexia global com tônus e trofismo preservados. Hipoestesia superficial distal em membros inferiores associada a apalestesia e anartrestesia em membro inferior direito abaixo do joelho e hipopalestesia e hipoartrestesia em membro inferior esquerdo. À avaliação de nervos cranianos foram identificados defeito pupilar aferente relativo à esquerda, dessaturação para o vermelho em olho esquerdo, teste de acuidade visual com lentes corretivas em olho esquerdo 20/70 e olho direito 20/30. Discreta paresia de VI nervo bilateralmente, fasciculação de língua em

repouso e discreto desvio de língua à esquerda à protrusão, além de disartrofonía.

A ressonância nuclear magnética evidenciou hiper captação do contraste ao longo da medula espinhal em múltiplos focos em T2 e alteração de sinal na coluna em T1 compatível com infiltração metastática difusa de medula espinhal (figura 1). A análise do líquido cefalorraquidiano, coletado em região lombar com aspecto límpido e incolor, evidenciou: glicorraquia 32 mg/dL, pleocitose 68 células/mm³ (78% de células neoplásicas, 20% linfócitos e 2% monócitos), proteinorraquia de 238 mg/dL, uréia 41 mg/dL e cloro 708 mg/dL.

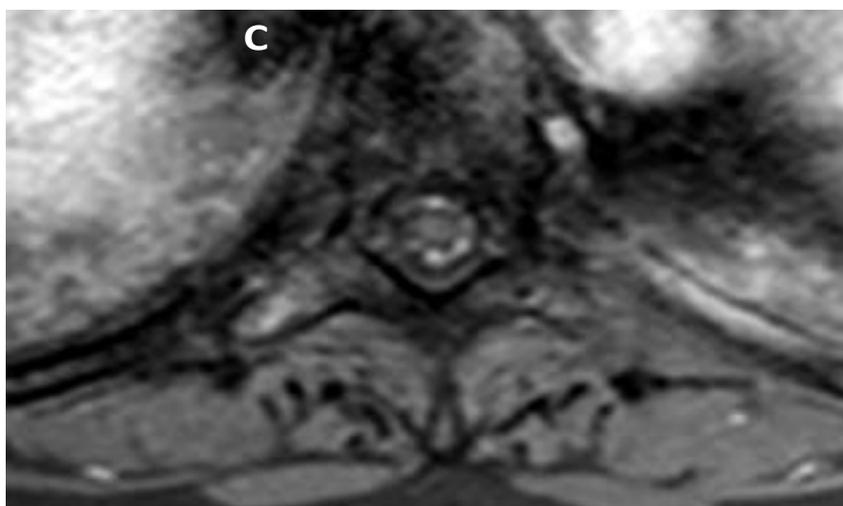


Figura 1 - Ressonância nuclear magnética da medula espinhal revela extensa captação de sinal pela leptomeninge nas imagens ponderadas em T1W pós-gadólíneo (Gd) compatível com carcinomatose meníngea. A e B - Cortes sagitais em T1W pós-Gd demonstrando extenso comprometimento leptomeníngeo dos segmentos medulares torácicos e lombares, incluindo a cauda equina. C - T1W pós-Gd em corte axial demonstrando captação de contraste perimedular.

Após a confirmação de carcinomatose meníngea, a equipe de oncologia contraindicou quimioterapia intratecal ou sistêmica fechando o prognóstico dada a evolução da doença. Foi adotado o modelo participativo de abordagem à paciente, com encorajamento à tomada de decisões livre e consciente desde o início da internação. Seus sintomas foram estratificados pelo *Edmonton Symptom Assesment System* (ESAS), sendo as principais queixas: náuseas, vômitos e constipação. Nesta fase apresentava *Karnofsky Perfomance Status Scale* (KPS) de 30% e *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 4. A paciente apresentava bom suporte familiar e o seguimento foi elaborado em conjunto com a equipe de Cuidados Paliativos em seu domicílio, recebendo alta com prescrição de corticoterapia, antieméticos, laxativos, analgésicos comuns e opioides.

DISCUSSÃO

A partir do caso clínico apresentado, foram consideradas algumas hipóteses diagnósticas: carcinomatose meníngea, devido ao contexto de câncer de mama, meningite induzida por drogas, devido ao uso de quimioterápicos associados a neurotoxicidade, e doenças neurológicas imunomediadas, como esclerose múltipla associada a neuromielite óptica ou encefalite autoimune associada a síndrome paraneoplásica.

A carcinomatose meníngea é definida como uma infiltração de células neoplásicas nas meninges e se manifesta como complicação tardia e rara de tumores, incluindo os sólidos, com incidência de 5 a 8%, e malignidades hematológicas, com 5 a 15%. Os tumores sólidos mais comumente relacionados à CM são o de mama, pulmão e melanoma, com a incidência variando em diversos estudos. No câncer de mama, é estimado que 5 a 16% dos pacientes desenvolverão metástases em sistema nervoso central e, destes, 10 a 25% desenvolverão carcinomatose meníngea¹⁻².

A incidência de carcinomatose meníngea no câncer de mama também varia de acordo com o tipo histológico e molecular. O subtipo

triplo negativo tem a maior probabilidade dentre todos os outros subtipos moleculares de disseminação meníngea, compreendendo em torno de 30 a 40% dos casos de CM no câncer de mama. Também é relacionado a intervalo mais curto de tempo para o desenvolvimento da CM. No relato de caso apresentado, a paciente teve diagnóstico de câncer de mama com classificação molecular triplo negativo e apresentou em menos de um ano os sintomas neurológicos decorrentes da CM. A sobrevida mediana também é pior nestes casos³⁻⁴.

O sintoma mais comum da CM é a cefaleia, encontrado em até 39% dos pacientes, e o segundo mais comum é a confusão mental associada ou não a comprometimento cognitivo. Sinais cerebelares e comprometimento de nervos cranianos são muito comuns, sendo observados em 65% dos casos náuseas, vômitos, vertigem, ataxia, diplopia, perda visual, perda auditiva, disfagia, disartria ou rouquidão. O acometimento da medula espinhal e de suas raízes nervosas pode levar a hipoestesia segmentar, disestesia, dor e paresia ou plegiade membros com padrão de acometimento de neurônio motor inferior. A fraqueza em membros inferiores pode ocorrer em até 28% dos casos como sintoma inicial da CM^{1,5-6}. A paciente em questão apresentava achados compatíveis com acometimento de sistema nervoso central e periférico, tendo como queixas principais à admissão a cefaleia e a fraqueza de membros inferiores.

O diagnóstico requer a associação do exame físico neurológico com o estudo liquorico e de neuroimagem. Dois contextos são possíveis para o diagnóstico: a análise citológica positiva para células neoplásicas ou, na presença de história de câncer, acometimento neurológico multifocal e exames de imagem com achados de infiltração metastática das leptomeninges, mesmo que o líquido não revele a presença de células neoplásicas⁷⁻⁸. No caso apresentado, a confirmação de CM foi facilitada pela presença dos três pilares diagnósticos.

Nos pacientes com CM, apenas 50% apresentarão células neoplásicas no primeiro exame citológico de líquido, mas o achado pode atingir até 90% dos casos após a terceira

coleta. Além da repetição do exame, é útil coletar em diferentes níveis do neuroeixo (lombar e suboccipital) para aumentar a chance de diagnosticar as células neoplásicas. Em acréscimo à citologia líquórica, podem ser encontradas alterações na citometria e na análise bioquímica do líquido, tais como elevação da concentração de proteína no líquido (> 50mg/dL) em até 76% dos pacientes, redução da concentração de glicose (<60 mg/dL) em cerca de 32% dos pacientes e contagem celular elevada em 56%, às custas de leucócitos mononucleares⁸⁻⁹. O caso descrito teve todos estes achados encontrados já na primeira análise líquórica.

O prognóstico de CM ainda permanece sombrio, com uma sobrevida global de 2 a 4 meses a partir do diagnóstico, caso haja indicação de quimioterapia intratecal. Em caso de não haver indicação de tratamento, a sobrevida média fica em torno de 4 a 6 semanas. Os fatores favoráveis ao melhor prognóstico e indicação de abordagem terapêutica com quimioterapia e/ou radioterapia incluem KPS >70, quimiossensibilidade no tratamento do câncer primário, mínimos déficits neurológicos e proteína líquórica < 50 mg/dL^{1,6,10}. A paciente em questão não apresentava à admissão nenhum destes critérios.

Devido à natureza difusa da CM, não é possível ser tratada com terapias locais como cirurgia ou radioterapia local, com alto risco de recorrência. A abordagem multimodal, combinando quimioterapia sistêmica, radioterapia e quimioterapia intratecal, é a estabelecida nos casos indicados^{2,6}. Os objetivos terapêuticos são a melhora da qualidade de vida, aumento da sobrevida, estabilização da deterioração neurológica, bem como minimizar atos iatrogênicos pela toxicidade da quimioterapia. Por isto, o KPS, o estágio do tumor/acometimento sistêmico da doença e o *status* neurológico devem ser levados em conta, bem como a decisão do paciente. Cuidados paliativos são recomendados para pacientes com baixo KPS e altos escores de ECOG, já que

os riscos associados ao tratamento superam os potenciais benefícios^{1, 11-12}.

O manejo dos sintomas deve ser priorizado independentemente da proposta terapêutica, com atenção aos mais exuberantes e persistentes ao longo do processo. Devido aos sintomas serem causados por inflamação bem como envolvimento direto do tumor, a corticoterapia é muitas vezes bem indicada. Náuseas, vômitos e cefaleia devem ser tratados com medicamentos apropriados. Crises convulsivas se presentes, com anticonvulsivantes. Sintomas compatíveis com aumento da pressão intracraniana podem ser manejados com punção lombar de alto volume. A dor devido ao envolvimento de nervos cranianos e espinhais pode ser tratada com radiação paliativa local, além de uso de analgésicos opióides. Como a CM é uma doença grave e multissistêmica, com grande componente incapacitante, o suporte familiar bem como o enfoque à saúde mental e à espiritualidade do paciente são muito importantes. O caso relatado exemplificou a importância da comunicação precoce, com discussões com a paciente e seus familiares desde o início da investigação sobre opções terapêuticas, prognóstico, objetivos de cuidados, planejamento e tomada de decisões, preservando a autonomia da paciente apesar de seu declínio funcional^{6, 13-15}.

CONCLUSÃO

A carcinomatose meníngea é uma complicação de alguns cânceres com alto potencial de malignidade. No caso apresentado, a paciente possuía o diagnóstico por imuno-histoquímica de adenocarcinoma de mama com elevado grau de malignidade (triplo negativo) tendo sido submetida à quimioterapia neoadjuvante. No entanto, algumas semanas após, apresentou sintomas neurológicos sugestivos de comprometimento meníngeo bem como sinais de comprometimento de nervos cranianos e raquidianos. Após a realização de exames complementares foi

diagnosticado comprometimento difuso do sistema nervoso, sem proposta terapêutica oncológica, apenas tratamento paliativo. Destacamos a importância da rápida suspeição

do comprometimento neoplásico do sistema nervoso bem como a importância dos cuidados paliativos nesse cenário.

REFERÊNCIAS

1. Anwar A, Gudlavalleti A, Ramadas P. Carcinomatous Meningitis [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 13]. Available from: <<https://WWW.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560816/>>.
2. Figura NB, Rizk VT, Armaghani AJ, Arrington JA, Etame AB, Han HS, et al. Breast leptomeningeal disease: a review of current practices and updates on management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(2):277-94.
3. Abouharb S, Ensor J, Loghin ME, Katz R, Moulder SL, Esteva FJ, et al. Leptomeningeal disease and breast cancer: the importance of tumor subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(3):477-86.
4. Gill CM, Brastianos PK. Management of leptomeningeal carcinomatosis and challenges of trial design. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(6):508-13.
5. Waki F, Ando M, Takashima A, Yonemori K, Nokihara H, Miyake M, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol.* 2009;93(2):205-12.
6. Wang N, Bertalan MS, Brastianos PK. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management. *Cancer.* 2018;124(1):21-35.
7. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis: a guide to diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2000;13(6):641-8.
8. Lima VS, Fernandes Junior AS, Fonseca RP, Lima SS. Carcinomatose meníngea nos tumores sólidos. *Rev Bras Cancerol.* 2003;49(4):245-51.
9. Martins SJ, Azevedo CR, Chinen LT, Cruz MR, Peterlevitz MA, Gimenes DL. Meningeal carcinomatosis in solid tumors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;69(6):973-80.
10. Chamberlain MC, Johnston SK, Glantz MJ. Neoplastic meningitis-related prognostic significance of the Karnofsky performance status. *Arch Neurol.* 2009;66(1):74-8.
11. Elm'hadi C, Sbai ZE, Khmamouche MR, Toris M, Tanz R, Errihani H, Ichou M. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: from diagnosis to treatment. *Rev Neurol.* 2017;64(7):319-24.
12. Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:85-94.
13. Mowbray JR, Montero MR, Astray JG. Carcinomatosis meníngea: distintos casos com los mismos resultados. *Med Paliat.* 2012;21(3):121-25.
14. Robinson MT, Holloway RG. (2017). Palliative Care in Neurology. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1592-601.
15. Provinciali L, Carlini G, Tarquini D, Defanti CA, Veronese S, Pucci E. Need for palliative care for neurological diseases. *Neurol Sci.* 2016;37(10):1581-87.