

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Neurolinfomatose Bilateral do Ângulo Ponto-Cerebeloso

Bilateral Neurolymphomatosis of the Cerebellopontine Angle

 Carolina Q. Azoia ^{1,*},  Ana João Marques ¹,  André Costa ¹,  Ricardo Taipa ²,  Luis Rocha ³

1-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

2-Unidade de Neuropatologia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

3-Serviço de Neurocirurgia / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/230056/2023>

Resumo

Os tumores do ângulo ponto-cerebeloso e do canal auditivo interno são frequentes e correspondem, tipicamente, a schwannomas vestibulares (estes, raramente bilaterais) e meningiomas. Descreve-se o caso de um homem de 76 anos que se apresentou com um quadro de paralisia facial periférica persistente, secundária a um processo de neurolinfomatose primária bilateral dos nervos cranianos faciais e vestibulococleares devido a envolvimento sequencial de ambos os ângulos ponto-cerebelosos e canais auditivos internos por linfoma difuso de grandes células B. A neurolinfomatose é uma causa invulgar de lesões com esta topografia. O seu diagnóstico é, habitualmente, difícil e moroso e o prognóstico ominoso. Apesar disso, e em virtude da possibilidade de responder favoravelmente ao tratamento dirigido, se atempado, deve ser considerada aquando do diagnóstico diferencial de tumores do ângulo ponto-cerebeloso em doentes com evolução atípica e agressiva.

Abstract

Tumours of the cerebellopontine angle and internal auditory canal are frequent, typically vestibular schwannomas (only rarely bilateral) and meningiomas. We describe the case of a 76-year-old man who presented with persistent peripheral facial paralysis, which proved to be secondary to a process of bilateral primary neurolymphomatosis of the facial and vestibulocochlear cranial nerves, caused by sequential involvement of both cerebellopontine angles and internal auditory canals due to diffuse large B-cell lymphoma. Neurolymphomatosis is an uncommon cause of lesions with this topography. Its diagnosis is usually difficult and time-consuming, and the prognosis ominous. Nevertheless, and in face of the possibility of a good response to targeted treatment, if promptly initiated, this entity should be taken into account in the differential diagnosis of tumours of the cerebellopontine angle in patients with atypical or aggressive progression.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 3, julho-setembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Case Report, published in Sinapse, Volume 23, Number 3, July-September 2023. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Ângulo Ponto-Cerebeloso;
Linfoma;
Neoplasias Cerebelares.

Keywords:

Cerebellar Neoplasms;
Cerebellopontine Angle;
Lymphoma.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Carolina Azoia
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
Avenida da Noruega,
5000-508 Vila Real, Portugal
carolinaqueirozazoia@gmail.com
carolinazoia@hotmail.com

Recebido / Received: 2023-07-27

Aceite / Accepted: 2023-09-05

Ahead of Print: 2023-09-27

Publicado / Published: 2023-10-18

Introdução

Os tumores do ângulo ponto-cerebeloso e canal auditivo interno (CAI) representam 6% a 10% dos tumores intracranianos.^{1,2} Correspondem, em 85% a 90% dos casos, a meningiomas e schwannomas (neurinomas) vestibulares.^{3,4} A apresentação bilateral é extremamente rara e classicamente secundária a diagnóstico de neurofibromatose do tipo 2.¹ São tumores de crescimento lento que se manifestam por síndrome vestibular, hipocúcia e acúfeno.⁵ Os demais 10% a 15% são, salvo ocasionais exceções, lesões igualmente indolentes, de semiologia semelhante mas características imagiológicas distintas, o que facilita o diagnóstico.⁶ Incluem-se nestas, de acordo com a sistematização proposta por Bonnevill⁶: i) lesões da cisterna ponto-cerebelosa e poro acústico, quistos aracnoideus, schwannomas que não do VIII nervo, aneurismas, melanomas metastáticos e lesões inflamatórias de tropismo meníngeo; ii) lesões com ponto de partida em remanescentes embriológicos, quistos epidermóides, quistos dermóides e lipomas; iii) lesões que invadem o ângulo ponto-cerebeloso desde o ápex petroso e base do crânio, granulomas de colesterol, paragangliomas, cordomas, tumores endolinfáticos, adenomas hipofisários e petrosite do ápex e iv) lesões que resultam da extensão exofítica secundária desde o

tronco cerebral e ventrículos, nomeadamente gliomas, papilomas do plexo coroideu, linfomas, hemangioblastomas,ependimomas, meduloblastomas e tumores de-sembrioplásticos. O presente caso clínico expõe o atingimento bilateral dos ângulos ponto-cerebelosos e CAI por etiologia maligna, circunstância que, não obstante rara, vem sendo cada vez mais descrita na literatura.

Caso Clínico

Um homem de 76 anos apresentou-se a consulta de Neurologia por quadro de paralisia facial periférica (PFP) esquerda persistente após corticoterapia oral e fisioterapia e por sensação de agravamento progressivo de hipoacúcia crónica. As tomografias computadorizadas (TC) crânio-encefálica e de ouvidos, que já havia realizado à data, não assinalaram quaisquer anomalias estruturais. O audiograma documentou surdez neurosensorial bilateral moderada. Um mês depois, ocorreu um episódio autolimitado de vertigem paroxística postural de que acabou por recuperar integralmente finda uma semana. A investigação inicialmente levada a cabo foi aprofundada com ressonância magnética (RM) encefálica - onde se encontrou uma lesão compatível com schwannoma vestibular à direita - com estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) - que demonstrou

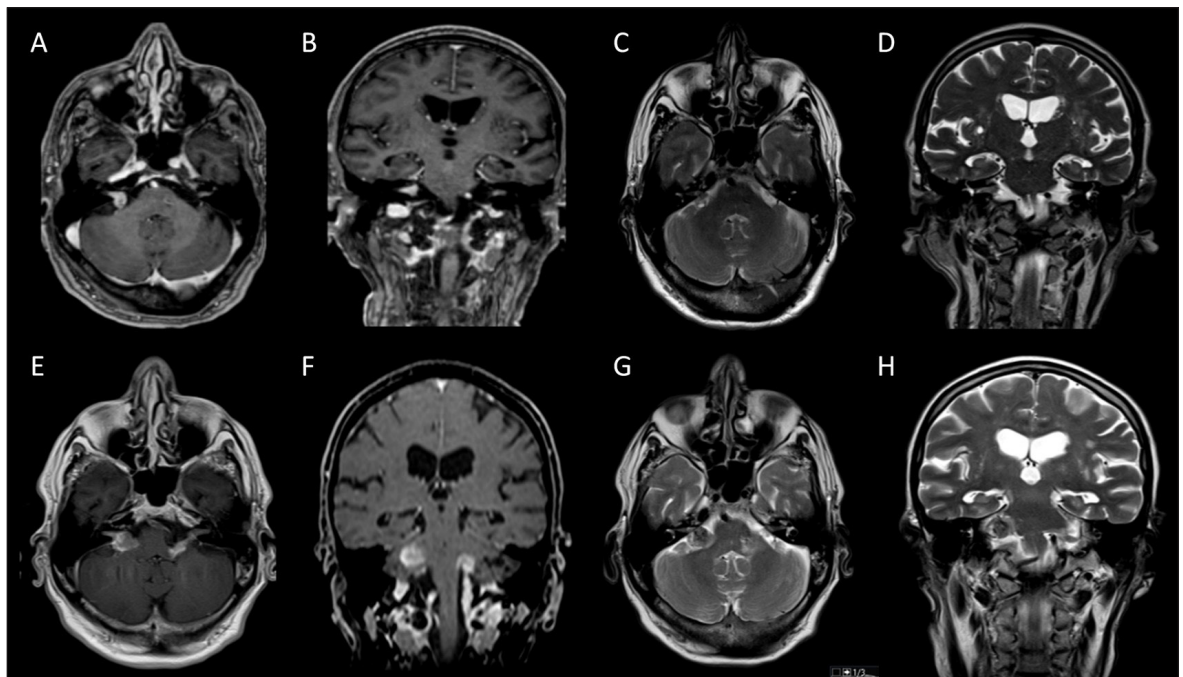


Figura 1. Ressonâncias magnéticas realizadas à apresentação e na reavaliação do doente.

Imagens de RM cerebral à apresentação (Agosto de 2019, A-D) e quando da reavaliação (Dezembro de 2019, E-H). A/B – seqüências T1 com gadolínio; C/D – seqüência T2. E/F – seqüências T1 com gadolínio; G/H – seqüências T2.

existir pleocitose ($11 \times 10^6/L$ células mononucleares) isolada sem outras anomalias bioquímicas nem identificação de microrganismos - e com eletromiografia - que confirmou a presença de lesão axonal do nervo facial esquerdo, sem polineuropatia. Volvidos três meses de estabilidade clínica e ausência de semiologia de novo, verificou-se progressão do quadro com surgimento de PFP contralateral e consequentes diplegia facial (House-Brackmann V), disfagia, afonia e cofose. A TC cerebral contrastada realizada perante tal curso de eventos evidenciou a lesão expansiva extra-axial previamente identificada, centrada à cisterna ponto-cerebelosa direita e estendendo-se ao CAI ipsilateral, com ávida captação de contraste, mas também uma nova lesão nodular, contralateral, centrada ao CAI esquerdo, igualmente captante e em todas as características semelhante à primeira. Estas anormalidades foram confirmadas por uma segunda RM (**Fig. 1**). Procedeu-se a novo estudo de LCR encontrando-se, uma vez mais, escassa pleocitose ($10 \times 10^6/L$ células mononucleares), normoglicorráquia e normoproteinorráquia. Identificaram-se seis bandas oligoclonais com correspondência no soro. A citometria de fluxo e a imunofenotipagem não se mostraram compatíveis com infiltração maligna do sistema nervoso central (SNC). Foi pesquisada a presença de infecção do SNC por *Micobacterium tuberculosis* com coloração de Ziehl-Neelsen, doseamento de adenosina desaminase, técnicas de *polymerase chain reaction* e cultura, todos negativos. As pesquisas de enzima conversora da angiotensina, *Borrelia* spp. e sífilis resultaram negativas no sangue e no líquido. Não se encontrou diagnóstico ine-

quívoco de morbidade sistêmica infecciosa, autoimune, oncológica ou outra na avaliação complementar de diagnóstico, ainda que se tenha identificado linfopenia relativa de $640 \times 10^3/mL$ e velocidade de sedimentação de 61 mm 1^ªh, com proteína C reativa normal. A TC tóraco-abdómino-pélvica, a broncofibroscopia com lavado bronco-alveolar e as endoscopias digestivas alta e baixa não produziram resultados conclusivos, tal como aconteceu com o estudo autoimune sérico (incluindo anticorpo antinuclear e anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo perinucleares e citoplasmáticos). As serologias para VIH e os testes de Wright e rosa de Bengala foram negativos. O diagnóstico de neurofibromatose tipo 2, pouco provável do ponto de vista clínico, foi excluído por teste genético. Não se identificaram anomalias na subsequente RM cervical, dorsal e lombo-sagrada. O doente não foi submetido a tomografia por emissão de positrões (PET). Não se verificou resposta a corticoterapia endovenosa com metilprednisolona 1 g/dia durante 5 dias, seguida de corticoterapia oral com prednisolona 60 mg/dia. Avançou-se para biópsia da lesão direita através de craniotomia retrossigmoideia, obtendo-se estudo anatomopatológico compatível com infiltração difusa de nervos cranianos por grandes células linfóides atípicas (**Fig. 2-A**), e observando-se imunorreatividade difusa para CD20 (**Fig. 2-B**), linfócitos T imunorreativos CD3 dispersos e uma taxa muito alta de atividade proliferativa com anticorpo MIB-1. O tumor foi positivo para BCL6 e MUM1. O mielograma com imunofenotipagem foi negativo. Concluiu-se pelo diagnóstico de linfoma B difuso de grandes células primário do SNC e iniciou-se,

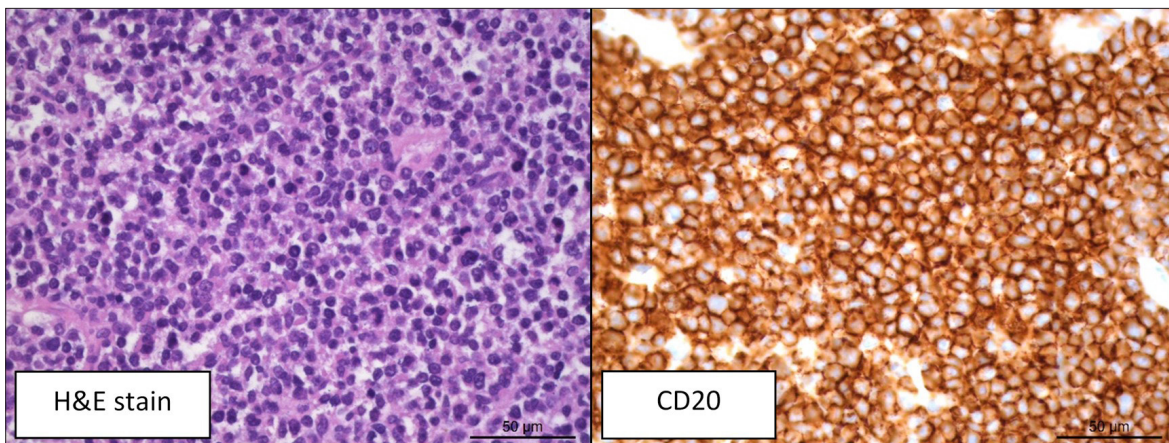


Figura 2. Resultados do estudo neuropatológico.

Imunohistoquímica tumoral mostrando aspetos típicos de infiltração do SNC por linfoma difuso de grandes células B. Escala: 50 µm.

então, quimioterapia sistémica com vincristina e procarbina associadas a administração intratecal de metotrexato através de reservatório de Ommaya (protocolo DeAngelis). O doente apresentava, na altura, disfuncionalidade estimada em 50 pelo índice de Karnofsky. Apesar de se ter verificado melhoria da função do nervo facial direito e da acuidade auditiva, acabou por falecer um mês depois devido a complicações infecciosas decorrentes da imunossupressão.

Discussão

Descreveu-se um caso de neurolinfomatose bilateral dos nervos faciais e vestibulococleares por envolvimento tumoral sequencial de ambos os ângulos ponto-cerebelosos e CAI.

Entende-se por neurolinfomatose a invasão direta de nervos cranianos e periféricos por células de linfoma, incluindo raízes e plexos – tipicamente células de linfoma B não Hodgkin.^{7,8} Estima-se que esta entidade represente 10% dos linfomas primários do SNC.⁹ Por acréscimo, das publicações mais recentes extrai-se que o caso particular de linfomas primários do SNC associados a neurolinfomatose com expressão tumoral no ângulo-ponto cerebeloso e CAI corresponde a uma raridade existindo atualmente, e de acordo com o conhecimento dos autores, menos de vinte casos reportados.¹⁰ A dificuldade em estabelecer em definitivo um diagnóstico desta raridade é incrementada pelo facto de a neurolinfomatose poder preceder o diagnóstico de linfoma sistémico em até 50% dos doentes, o que também justifica que referências a quadros como o aqui apresentado apenas surjam de modo esporádico na literatura – aspeto que, seguramente, corroboramos.^{7,13,14}

O tratamento da neurolinfomatose do SNC baseia-se, por analogia ao tratamento do linfoma primário do SNC (e na ausência de casuística suficiente para permitir uma definição terapêutica mais específica) na quimioterapia sistémica.¹⁵ Existem algumas reservas quanto ao recurso a radioterapia e a quimioterapia intratecal, tendo como racional o pressuposto de que o envolvimento pela neurolinfomatose vá além dos limites do espaço subaracnoideu.¹⁶ Mais recentemente, tem sido advogada a associação com rituximab.¹⁷ A possibilidade de remissão sustentada é, pela diminuta evidência disponível, desconhecida, mencionando-se resposta imagiológica em 50% a 70% dos casos, sobretudo se instituída precocemente.¹⁸

No caso que relatamos verificaram-se alguns elementos confundidores, que passamos a escrutinar. Em primeiro lugar, a forma de apresentação, sem outras atípicas para o diagnóstico de paralisia de Bell ou à *frigore* excetuando não ter havido qualquer melhoria, e pese embora a ausência de recuperação total ocorra numa proporção não desprezível dos doentes afetados.¹⁹ Em segundo lugar, o episódio vestibular periférico autolimitado que surgiu pouco depois, associado a pleocitose inespecífica, levou à presunção de um eventual quadro de nevrite vestibular. Posto isto, identificou-se, de facto, uma lesão sugestiva de schwannoma do acústico. Acerca deste ponto em especial, é de frisar, como aliás as imagens do caso ilustram e a literatura confirma, que os linfomas nesta topografia podem ser confundidos com o referido tipo de tumores, quer em TC quer em RM.²⁰ A lesão encontrada poderia justificar a hipoacusia crónica referida pelo doente, ser cofator etiológico para a síndrome vertiginosa e, ainda assim, estar aquém do limiar de deteção da TC cerebral previamente executada.

O elemento confundidor mais relevante é o facto de que a lesão inicialmente encontrada nos exames de imagem se apresentava contralateral à paralisia facial, pelo que dificilmente se poderia concluir à partida haver uma relação etiológica entre ambas. É apenas no momento em que ocorre agravamento do quadro com progressão para uma semiologia bilateral e se deteta uma segunda lesão na investigação subsequentemente agilizada, que se admite ser incontestável a natureza agressiva da entidade nosológica em causa e se torna óbvio que, face ao claro tropismo meníngeo e para nervos cranianos, se deve cabimentar também como diagnósticos diferenciais a neurosarcoideose, a meningite carcinomatosa ou linfomatosa e, mesmo, a tuberculose. Outro pormenor singular, e que nos parece inédito, é a documentação do surgimento sequencial das lesões, facto que não se reveste de outro significado que não o de traduzir a história natural da doença, tal como aliás concluem também os autores que publicaram casos de neurolinfomatose bilateral.^{3,21}

A estratégia não invasiva de investigação diagnóstica que se adotou inicialmente acabou por revelar-se infrutífera e contraproducente, não obstante defensável uma vez que não estão disponíveis, à data, métodos complementares que garantam a confirmação do diagnóstico. De acordo com a literatura, o exame histológico de neurolinfomatose de nervos periféricos

coloca a descoberto alterações anatomopatológicas sugestivas em 88% dos casos.¹⁸ De modo similar, a citometria de fluxo associada à citologia do LCR possui valores modestos de sensibilidade e especificidade, na ordem dos 73% e 85%-90% (respetivamente), mesmo em indivíduos de alto risco. Estes resultados aproximam-se dos da ¹⁸F-fluoro-2-D-glicose (FDG) PET, à qual o não doente não foi submetido, com 88% de sensibilidade - que não confere vantagem diagnóstica.^{16,18,22}

O doente ainda manifestou alguma resposta à terapêutica, mas a debilidade que apresentava quando esta foi instituída, fruto da morosidade da marcha diagnóstica, condicionou o desfecho trágico.

Nem todas as lesões tumorais do ângulo ponto-cerebeloso e CAI têm carácter de benignidade. Embora involgar, a neurolinfomatose é uma etiologia a considerar. Os seus aspetos imagiológicos podem ser indistinguíveis dos tumores habituais nesta topografia, schwannomas e meningiomas, caracteristicamente não agressivos. A forma de evolução rapidamente progressiva é o elemento semiológico mais relevante no diagnóstico diferencial. A abordagem dos casos de maior suspeita deve ser pragmática, mesmo que invasiva, visto que este diagnóstico, apesar de se circunscrever de mau prognóstico, é passível de responder à quimioterapia se instituída atempadamente. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

CA: desenho e escrita do manuscrito.

AJM e AC: pesquisa e aquisição de dados.

RT: interpretação de dados, revisão do manuscrito.

LR: desenho do trabalho, revisão do manuscrito, aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Moffat DA, Ballagh RH. Rare tumours of the cerebellopontine angle. *Clin Oncol.* 1995;7:28-41.
- Brunori A, Scarano P, Chiappetta F. Non-acoustic neuroma tumor (NANT) of the cerebello-pontine angle: a 15-year experience. *J Neurosurg Sci.* 1997;41:159-68.
- Markovic N, Ikeda KM. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Presenting as Bilateral Internal Auditory Canal Lesions. *Can J Neurol Sci.* 2017;44:621-3. doi: 10.1017/cjn.2017.23
- Kjolby M, Muller K, Schumacher M. Cerebellopontine angle primary diffuse large B cell (non-Hodgkins) lymphoma mimicking an acoustic schwannoma. *Eur J Radiol Extra.* 2006;60:93-6.
- Friedmann DR, Grobelny B, Golfinos JG, Roland Jr JT. Non-schwannoma Tumors of the Cerebellopontine Angle. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48:461-75. doi: 10.1016/j.otc.2015.02.006.
- Bonneville F, Sarrazin JL, Marsot-Dupuch K, Iffenecker C, Cordoliani YS, Doyon D, et al. Unusual lesions of the cerebellopontine angle: a segmental approach. *Radiographics.* 2001;21:419-38. doi: 10.1148/radiographics.21.2.g01mr13419.
- Berciano J. Primary central nervous system lymphoma mimicking cerebellopontine angle lesion. *Neurologia.* 2020;35:506-7. doi: 10.1016/j.nrl.2019.01.002.
- Mori Y, Yamamoto K, Ohno A, Fukunaga M, Nishikawa A. Primary Central Nervous System Lymphoma with Peripheral Nerve Involvement: Case Report. *Cureus.* 2019;11:e5675. doi: 10.7759/cureus.5675.
- Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neurol Oncol.* 2003;5:104-15. doi: 10.1093/neuonc/nop021.
- Tabuchi S, Yoshioka H, Nakayasu, Watanabe T. Primary Central Nervous System Lymphoma of the Cerebellopontine Angle That Initially Occurred as Neurolymphomatosis of the Acoustic Nerve. *NMC Case Rep J.* 2014;1:28-32. doi: 10.2176/nmccrj.2013-0353.
- Modi T, Verma M, Patkar D. Multiple Cranial Nerve Involvement as a Presentation of Primary Central Nervous System Lymphoma: A Case-Based Review. *Asian J Neurosurg.* 2021;16:835-40. doi: 10.4103/ajns.AJNS_110_21.
- Singh SS, Mittal BR, Kumar R, Singh H, Balaini N, Goyal M. Primary central nervous system lymphoma with diffuse neurolymphomatosis involving multiple cranial and spinal nerve roots. *Clin Nucl Med.* 2020;45:e285-e287. doi: 10.1097/RLU.0000000000003018.
- Inoue Y, Hirakawa K, Hayata H, Nishiyama D, Fujino T, Tsukamoto T, et al. Neurolymphomatosis of cranial nerves as the responsible lesions for the vocal cord paralysis and facial nerve palsy in a patient with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2023;102:481-2. doi: 10.1007/s00277-022-05038-9.
- Jayashankar N, Kodur S, Patkar D, Verma M. Primary lymphoma of internal acoustic meatus mimicking vestibular schwannoma-a rare diagnostic dilemma. *J Neurol Surg Rep.* 2021;82:e1-e5. doi: 10.1055/s-0040-1722343.
- Lin Y, Huang M, Wang F, Xu D, Gao Q, Zang W, et al. Primary large B-cell lymphoma involving the cerebellopontine angle: a case report. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13:2612-14.
- Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson SA. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol.* 2013;70:311. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.606.
- Gan HK, Azad A, Cher L, Mitchell PLR. Neurolymphomatosis: diagnosis, management, and outcomes in patients treated with rituximab. *Neuro Oncol.* 2010;12:212-5. doi: 10.1093/neuonc/nop021.
- Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein

- F, Schiff D, et al. International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2010;115:5005-11. doi: 10.1182/blood-2009-12-258210.
19. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;549:4-30.
 20. Danchaivijitr N, Hesselink JR, Aryan HE, Herndier B. Cerebello-Pontine Angle (CPA) Lymphoma With Perineural Extension into the Middle Fossa: Case Report. *Surg Neurol*. 2004;62:80-5. doi: 10.1016/j.surneu.2003.07.013.
 21. Blioskas S, Tsaligopoulos M, Kyriafinis G, Psillas G, Markou K, Perifanis V, et al. Bilateral secondary neurolymphomatosis of the internal auditory canal nerves: A case report. *Am J Otolaryngol*. 2013;34:556-8. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.04.002.
 22. Bromberg JE, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Smitt PS, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology*. 2007;68:1674-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000261909.28915.83.