


## HEMANGIOBLASTOMA CEREBELAR E LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA: UMA ASSOCIAÇÃO CASUAL OU GENETICAMENTE DETERMINADA?

 <https://doi.org/10.56238/arev6n3-114>

Data de submissão: 12/10/2024

Data de publicação: 12/11/2024

**Marco Orsini**  
**Bruno Lima Pessôa**  
**Lorena Adolphsson**  
**Billy McBenedict**  
**José Geraldo Medeiros Netto**  
**Thiago de Mello Tavares**  
**Luciana Armada**

### RESUMO

**Introdução:** Hemangioblastomas são neoplasias benignas, com características histopatológicas bem definidas, que surgem do crescimento desordenado de células estromais e vasculares. Apesar de alguma controvérsia, são descritos pela OMS como sendo de origem meníngea. Representam 1,5-3 % dos tumores do SNC e podem ocorrer de forma esporádica ou associada à doença de von Hippel Lindau. Os hemangioblastos são células precursoras que podem originar células hematopoiéticas e endoteliais. **Objetivo:** Relato de uma rara associação de um hemangioblastoma cerebelar isolado a leucemia linfóide aguda (LLA) e revisão da literatura. **Casística e Métodos:** Paciente de 16 anos com processo expansivo cerebelar, submetido a ressecção tumoral com diagnóstico histopatológico de hemangioblastoma. Alguns aspectos da literatura são discutidos. **Resultados:** Apesar de alguns artigos correlacionarem doenças hematológicas à tumores de origem vascular, ao melhor do nosso conhecimento nenhum caso de LLA e hemangioblastoma foi encontrado até o momento. **Conclusões:** Hemangioblastomas são tumores raros do SNC e a associação com LLA foi descrita pela primeira vez. Embora de maneira especulativa, a associação entre as duas neoplasias pode ser justificada pela origem em uma mesma célula precursora – os hemangioblastos.

**Palavras-chave:** Hemangioblastoma Cerebelar. Leucemia Linfóide Aguda. Associação Genética. Predisposição Genética.

## 1 INTRODUÇÃO

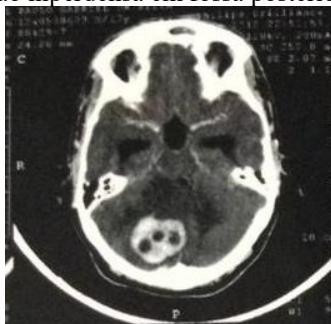
Hemangioblastomas são tumores benignos, altamente vascularizados, composto de células estromais neoplásicas e vasculares. São derivados embriologicamente dos hemangioblastos, células embriogênicas multipotentes precursoras de células hematopoiéticas e endoteliais. A associação com leucemia linfóide aguda é extremamente rara. Descrevemos um caso desta rara associação, discutindo o fato de compartilharem a mesma célula precursora em sua gênese.

## 2 CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 16 anos, com história de cefaléia, vômitos e turvação visual de início insidioso, que o levou a procurar a emergência do hospital. Foi submetido a TC de crânio que evidenciou hidrocefalia aguda e processo expansivo hemisférico cerebelar a esquerda. Tendo em vista o caráter agudo da doença, foi submetido à derivação ventrículo peritoneal emergencialmente e à ressecção da lesão no dia após. Evoluiu no pós-operatório sem intercorrências, com os sintomas apresentando melhora significativa no pós-operatório, recebendo alta hospitalar 7 dias após a admissão hospitalar. Foi investigado para doença de VHL com TC de abdômen, RNM de neuroeixo e exames oftalmológicos, afastando hemangioblastoma retiniano.

Digno de nota na história patológica pregressa foi o relato de LLA com 2 anos de idade, sendo acompanhado em hospital de referência no tratamento de doenças hematológicas de 1997 a 1999, onde recebeu antraciclina na dose de  $240\text{mg}/\text{m}^2$  e radioterapia profilática de crânio, em 1998, na dose de 12Gy. O tratamento foi realizado sem intercorrências, não havendo remissão da doença, com o mesmo recebendo alta pela hematologia em agosto de 2010.

Figura 1. TC de crânio evidenciando lesão hiperdensa em fossa posterior, com importante hidrocefalia associada



## 3 DISCUSSÃO

Hemangioblastomas são tumores benignos, altamente vascularizados, composto de células estromais neoplásicas e vasculares. Embriologicamente, originam-se dos hemangioblastos, células

embriogênicas multipotentes precursoras de células hematopoiéticas e endoteliais. A associação com leucemia linfóide aguda é incomum. (1)

Representam 1,5 a 3,0% de todos os tumores do SNC, acometendo a faixa etária de 40-50 anos, podendo ser esporádicos ou associados à doença de Von Hippel-Lindau (VHL). Quando associados à doença de Von Hippel Lindau, a faixa etária mais acometida é de 20-30 anos. (1, 2)

Na forma esporádica apresentam-se no cerebelo (83-95%), medula espinhal (3,2-13%) e tronco cerebral (2,1%). Em adultos, 7-10% crescem na fossa posterior.(1, 3)

O diagnóstico é sugerido pela RNM, com imagens isointensas em T1 e hiperintensas em T2, que demonstram captação nodular de contraste, geralmente com área cística cerebelar, ou ainda uma captação homogênea na superfície das lesões intra-raqueanas. Por vezes se associam à seringomielia e edema medular. A angiografia pode ajudar no planejamento cirúrgico evidenciando os vasos nutridores do hemangioblastoma. Estas imagens não são patognomônicas e podem ter como diagnóstico diferencial astrocitoma, ganglioglioma e metástases. (1)

O tratamento consiste em microcirurgia, com ou sem embolização pré operatória das artérias nutridoras, objetivando a redução da vascularização tumoral. Os pacientes com lesões pequenas e assintomáticas são seguidos com exames neurológicos e de imagem periódicos, sendo a cirurgia indicada apenas para os pacientes sintomáticos.

O tratamento cirúrgico determina terapia definitiva para hemangioblastomas esporádicos, isolados, geralmente cerebelares. Na doença de VHL o tratamento cirúrgico é menos definido devido à presença de outras doenças concomitantes. Muito embora não exista um estudo randomizado comparando a radioterapia e cirurgia, lesões profundas ou múltiplas podem ser tratadas com ambas as opções terapêuticas.

Geneticamente, a doença de VHL está associada a uma mutação no gene supressor de tumor de VHL, localizado no cromossomo 3p25. Nos hemangioblastomas, tanto esporádicos quanto associados a doença de VHL, há perda de alelos e mutações do gene supressor tumoral de VHL em células estromais. (3)

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia maligna do sistema hematopoiético com alteração no crescimento e proliferação das células linfóides na medula óssea, acumulando células indiferenciadas. É a neoplasia maligna mais frequente (70%) em crianças menores de 15 anos, com pico de incidência de 2 a 5 anos. Seu tratamento envolve radioterapia e ou quimioterapia do SNC, de acordo com a presença ou não de células neoplásicas no líquido. (4)

No estudo de Park et al., os hemangioblastos demonstraram coexpressão de marcadores mesodérmicos, FLK-1 (fator de crescimento vascular e endotelial) e célula tronco leucêmica em pacientes com Hemangioblastoma associados a Doença de Von Hippel- Lindau (DVHL). As células neoplásicas também expressam antígenos de células tronco hematopoiéticas, onde dentre os receptores estavam: CD 133, CD34, c-Kit, Scl e eritropoietina; sendo que em microambientes específicos os hemangioblastos se replicaram e se diferenciaram em eritrócitos, granulócitos e progenitores endoteliais. (5)

Além disso, análises morfológicas mostram formação de ilhas de sangue nestes tumores, indicando hematopoiese extramedular, sugerindo uma relação do hemangioblastoma com tumores de origem hematopoiética. (5)

A origem citológica dos hemangioblastomas do SNC é incerta, mas geralmente há uma subpopulação de células em estágio embriogênico específico com expressão do antígeno 1, que foram definidas como células tumorais iniciadoras (TICS). Os TICS são células neurais universais com características de células tronco, presentes tanto nos hemangioblastomas esporádicos quanto nos familiares. (2)

Nestes tumores, há subpopulações SSEA1 (antígeno 1 embriogênico estágio específico) positivas com habilidade de diferenciação em células estromais e vasculares. Na presença de nichos de hemangioblastomas específicos, suspeitam-se que as células SSEA1 positivas possam ser os TICS dos hemangioblastomas. (2)

No estudo de Price e Johnson, foi avaliado o acometimento intracraniano de pacientes com LLA, sendo que de 126 cérebros examinados na autópsia, 70 tinham leucemia aracnóide, bem como gliose, necrose, hemorragia e encefalopatia não hemorrágica. Tais autores confirmaram o acometimento do Sistema Nervoso Central, com 60-70% dos pacientes, no momento da morte, apresentando leucemia intracraniana. (6)

A leucemia é uma doença sistêmica e sua extensão no SNC ocorre gradativamente, atingindo o líquido e posteriormente substância cinzenta e branca respectivamente. Neste trabalho duas hipóteses foram levantadas para justificar a leucemia no SNC: Migração das células leucêmicas através do endotélio venoso ou transformação maligna de elementos germinativos indiferenciados pré-existentes, com potencial hematopoiético nas paredes venosas dessas células. (6)

Embora, não tenha havido a correlação com hemangioblastomas e nem com demais tumores intracranianos, a segunda hipótese poderia sugerir uma correlação entre leucemia e tumores com potenciais hematopoiéticos, como por exemplo, os hemangioblastomas. Digno de nota, tanto os

pacientes do estudo bem como o da nossa instituição foram submetidos a quimioterapia prévia à detecção de lesão intracraniana.

Além disso, à luz do nosso conhecimento, não existe até o momento nenhum caso na literatura que descreva a associação entre LLA e hamangioblastoma, o que reforça a natureza extremamente incomum dessa associação. No entanto, novos estudos genéticos devem ser realizados buscando-se essa associação. A possibilidade de surgimento dessas lesões em um portador de LLA pode ser encarado não como uma casualidade e sim como uma associação, justificando a necessidade de acompanhamento a longo prazo e a necessidade de realização de exames de imagem do SNC periódicos.

#### **4 CONCLUSÃO**

Hemangioblastomas são tumores raros do SNC e a associação com LLA foi descrita pela primeira vez, sendo que ambos tumores apresentam precursores de células hematopoiéticas. Estudos genéticos devem ser desenvolvidos buscando a relação entre ambas as doenças, uma vez que esta associação justifica a realização de exames periódicos de imagem do encéfalo em pacientes com diagnóstico de LLA no seguimento clínico à longo prazo.

## REFERÊNCIAS

Tonn J-C, Westphal M, Rutka JT, Grossman S. Neuro-oncology of CNS tumors: Springer; 2006.

Zhou L. Identification of tumorigenic cells and implication of their aberrant differentiation in human hemangioblastomas. *Cancer biology & therapy*. 2011;12(8):727-36.

Catapano D, Muscarella LA, Guarnieri V, Zelante L, D'Angelo VA, D'Agruma L. Hemangioblastomas of central nervous system: molecular genetic analysis and clinical management. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1215-21.

Ecker C, Laghi F, Shinzato F, Shinzato L, Costa Neto J. Leucemia linfoide aguda a importancia do laboratorio de liquor para o sucesso do tratamento. *Rev bras anal clin*. 2009;41(3):201-3.

Park DM, Zhuang Z, Chen L, Szerlip N, Maric I, Li J, et al. von Hippel-Lindau disease-associated hemangioblastomas are derived from embryologic multipotent cells. *PLoS medicine*. 2007;4(2):e60.

Price RA, Johnson WW. The central nervous system in childhood leukemia: I. The arachnoid. *Cancer*. 1973;31(3):520-33.