

GLIOBLASTOMA PRIMÁRIO DE CONE MEDULA

Relato de caso

Rodrigo Mendonça¹, Luiz Gustavo Silva de Lima²,
Luiz Nelson Teixeira Fernandes³, Nelson Pires Ferreira⁴, Gilberto De Napoli⁵

RESUMO - O glioblastoma, um tumor anaplásico de linhagem astrocitária, é o mais freqüente tumor cerebral. Localiza-se preferencialmente nos hemisférios cerebrais; seu crescimento primário no cone medular é muito raro, e o manejo e prognóstico deste tipo de lesão são distintos dos outros tumores observados nesta localização. Apresentamos o caso de um homem de 39 anos com tumor intramedular com diagnóstico histopatológico de glioblastoma.

PALAVRAS-CHAVE: glioblastoma, cone medular, tumores da medula espinhal.

Primary conus medullaris glioblastoma: case report

ABSTRACT - Glioblastomas are the most common type of brain tumors; astrocytic in their origin, they are anaplastic tumors, and are located mainly in the cerebral hemispheres. Primary growth in the conus medullaris is very rare, and the assessment and prognosis of this kind of tumor are distinct and unique. We present here the case of a 39 years-old man with an intramedullary tumor of the spinal cord, with an histopathological diagnosis of glioblastoma, along with some therapeutic considerations.

KEY WORDS: glioblastoma, conus medullaris, spinal cord tumors.

O glioblastoma é neoplasia maligna de origem astrocitária, a qual tipicamente afeta adultos e localiza-se preferencialmente nos hemisférios cerebrais¹. Esta neoplasia desenvolve-se a partir de astrocitomas de baixo grau ou anaplásicos ("glioblastoma secundário"), mas também pode surgir de novo após curto período de tempo, sem evidência de lesão maligna precursora ("glioblastoma primário")². Ocasionalmente, estes tumores podem ser encontrados no tronco cerebral e, menos freqüentemente, na medula espinhal³. A localização no cone medular é considerada muito rara, e existem poucos casos escritos na literatura⁴⁻⁶.

Descrêmos um caso de glioblastoma primário de cone medular em um paciente operado com a hipótese inicial deependimoma, e que posteriormente, através do exame histo-patológico, foi evidenciado ser um glioblastoma.

CASO

Homem de 39 anos, negro, casado, vigilante, vem ao

pronto-atendimento no início de outubro de 2002, com queixa de formigamento em toda a perna esquerda, que iniciou há três meses por parestesias nos artelhos e evoluiu nesse período até a raiz da coxa, associada com hipostesia com a mesma distribuição da parestesia. Há um mês passou a sentir lombalgia intensa irradiada para face anterior da coxa direita, e há alguns dias com irradiação para a face interna e posterior desse lado. A dor exacerbava-se com a hiperextensão e flexão do pescoço, e aumentava muito de intensidade à noite ao deitar-se e quando fazia esforços. Obtinha alívio com o uso de ibuprofeno 600 mg, paracetamol 500 mg e tizanidina 2 mg até há alguns dias; desde então, a medicação não vinha controlando mais este sintoma. Nesse período notou que sua perna esquerda ficou "boba", como se não conseguisse comandá-la adequadamente. Referia ainda disúria e diminuição do jato urinário. Era hipertenso, em uso de enalapril 10 mg ao dia. Uma filha tem retardo mental e não caminha. Ao exame neurológico adotava posição antálgica no leito, sentado. Deambulava claudicando com o membro inferior esquerdo e com flexão lateral esquerda do tronco. Havia ausência dos reflexos cutâneo-abdo-

Seção de Neurologia e Neurocirurgia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre RS, Brasil (FFCMSCMPA); ¹Médico Residente em Neurocirurgia do Hospital do Cristo Redentor, Porto Alegre RS, Brasil; ²Médico Neurologista; ³Professor Assistente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da FFCMSCMPA; ⁴Professor Titular do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da FFCMSCMPA; ⁵Professor Titular de Patologia da FFCMSCMPA.

Recebido 27 Julho 2004, recebido na forma final 16 Novembro 2004. Aceito 12 Janeiro 2005.

Dr. Rodrigo Mendonça - Rua Domingos Rubbo 20 - 91040-000 Porto Alegre RS - Brasil. E-mail: rodrigo-mendonca@bol.com.br

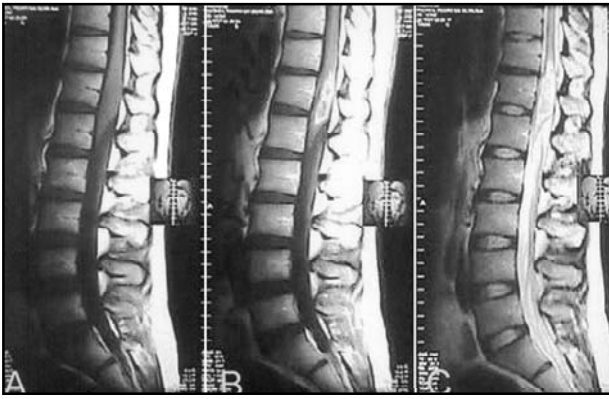


Fig 1. Lesão com isosinal em T1 (A) e intenso reforço pelo gadolínio (B), e hipersinal em T2 (C) de localização no cone medular.

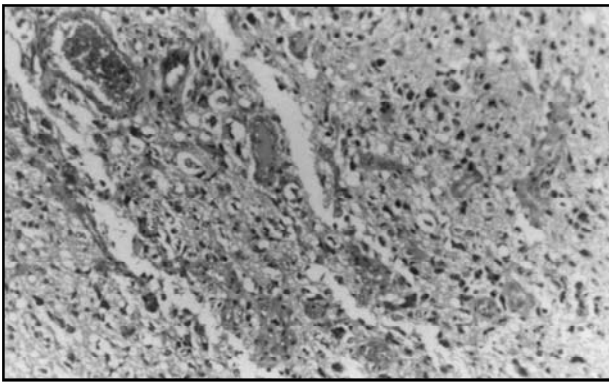


Fig 2. Zona tumoral com áreas de proliferação vascular, astrócitos pleomórficos e hipercromasia nuclear.

minais, epigástricos, cremasteriano e cutâneo-plantares. Não tinha alterações nas manobras de Mingazzini e Barré, e os reflexos patelares e aquileanos estavam ausentes, bilateralmente. O sinal de Lhermitte estava presente, bem como dor lombar à manobra de Valsalva. Tinha ainda hipoestesia do membro inferior esquerdo com nível sensitivo na raiz da coxa, comprometendo todas as modalidades sensitivas, com preservação da sensibilidade perineal bilateralmente.

Na admissão, tomografia computadorizada (TC) de coluna lombossacra, não demonstrou anormalidades. A mielografia, realizada com o paciente já hospitalizado, revelou alargamento da medula nos níveis das vértebras T11, T12 e L1, e mielotomografia após injeção de contraste intratecal foi compatível com massa localizada no cone medular. O líquido apresentava 205 mg/dl de proteínas. Ressonância magnética (RM) da coluna, demonstrou imagem de lesão isointensa no cone medular nos cortes ponderados em T1, e hipersinal heterogêneo na mesma localização nos cortes ponderados em T2 (Fig 1), sugestivo, pela localização, deependimoma. A lesão impregnava-se por contraste. Poucos dias após a hospitalização passou a sentir parestesias nos artelhos do pé direito, seguida de monoparesia flácida crural esquerda, com diminuição do jato urinário e sensação de micção incompleta.

Foi realizada laminectomia com ressecção de tumor do cone medular, com o auxílio de microscópio operatório e aspirador ultrassônico. O exame histo-patológico do espécime cirúrgico foi compatível com glioblastoma (Fig 2).

No pós-operatório imediato, o paciente evoluiu com paraparesia flácida e retenção urinária e fecal, Recuperou parcialmente a força nos membros inferiores e o controle esfíncteriano ao longo de dias. Foi submetido a radioterapia pós-operatória, numa dose total de 46 Gy em 6 semanas e 3 dias, com complemento de 6 Gy em 3 dias. Foi submetido a TC de crânio com contraste, na procura por eventual lesão intracraniana assintomática, exame este normal. No seguimento 3 meses após a cirurgia, apresentava força grau 4 nos membros inferiores, movimentos involuntários eventuais na perna esquerda, sensibilidade preservada e controle normal dos esfíncteres.

DISCUSSÃO

O glioblastoma de cone medular é considerado um tumor muito raro⁴⁻⁶. Apenas 0,2 a 1,5% dos astrocitomas medulares são glioblastomas^{5,7,8}. Em 25% dos casos a lesão é secundária a um tumor primário cerebral⁴. Admite-se que o glioblastoma resulte, após um período de tempo variável mas usualmente curto, de uma anaplasia rapidamente progressiva num astrocitoma⁹. A distinção conceitual de glioblastoma "primário" ou "secundário", já implícitas nas observações de Scherer em 1940, permanece com alguma validade atualmente². O pico de idade para incidência está entre 65 e 74 anos, e a distribuição por sexo mostra preponderância em homens, com proporção homens:mulheres variando de 2:1 a 3:2⁹. Uma associação de possível significância é a de glioblastoma ou astrocitoma maligno com neurofibromatose tipo I, vista particularmente com astrocitomas cerebelares¹⁰. Em relação ao quadro clínico, os pacientes com este tipo de tumor no cone medular apresentam sintomas semelhantes aos de outras lesões neurocirúrgicas. Sintomas iniciais predominantes são dor lombar e diminuição de força nos membros inferiores. Os achados mais comuns ao exame neurológico são paraparesia flácida com diminuição da sensibilidade, além de disfunção vesical¹¹.

A RM com e sem contraste é o exame fundamental no estudo de tais lesões. Os achados de imagem refletem os padrões heterogêneos vistos na histopatologia. A investigação por RM demonstra massa mal delineada exibindo intensidade de sinal variável, com áreas de necrose e formação cística. A neoplasia usualmente apresenta baixa intensidade de sinal em T1 com áreas irregulares de captação de contraste. Áreas de necrose central demonstram um

padrão de captação de contraste diminuído ou heterogêneo; cistos intratumorais não captam contraste. Nas imagens ponderadas em T2, a neoplasia demonstra hipersinal heterogêneo, sendo as áreas de necrose cística ou formação de cistos áreas de alto sinal. Há usualmente edema vasogênico, gerando hipersinal em T2, o que pode dificultar a definição das margens tumorais. Hemorragia ou produtos do sangue tendem a identificar as regiões anaplásicas^{9,12}.

O raro glioblastoma medular tem uma marcante propensão para se disseminar pelo SNC. Aproximadamente 60% dos pacientes têm disseminação tumoral pelo líquido⁵. Metástases extra-neurais são raras, sendo os sítios mais freqüentes pulmões e linfonodos, seguidos por ossos, fígado e pleura⁹. No paciente em questão não foram demonstradas evidências clínico-radiológicas de acometimento de outros sítios. Usualmente os gliomas primários da medula espinhal eram submetidos a biópsia ou a remoção parcial do tumor, e em casos selecionados procedia-se à radioterapia adjuvante^{13,14}. Após a introdução de melhores exames de neuroimagem, do microscópio operatório e do aspirador ultrassônico, tem-se sugerido a ressecção radical destes tumores, com melhores resultados operatórios¹⁵⁻¹⁸. Entretanto, a ressecção completa de um glioblastoma, o qual tem margens imprecisas e é altamente infiltrativo, pode resultar em lesão adicional de elementos neurais funcionais, contribuindo para um agravamento do déficit neurológico^{19,20}. A monitorização intraoperatória com potenciais evocados somatossensoriais tem sido usada em alguns centros, ajudando a diminuir a lesão nas colunas dorsais durante o ato cirúrgico¹⁴. Não foi confirmada uma relação entre a extensão da ressecção tumoral e o desfecho, em tratando-se de gliomas da medula espinhal^{17,19,21-26}. Mesmo em pacientes com ressecção aparentemente total de tumor de linhagem astrocitária, a recidiva local é muito comum¹⁹. O principal fator prognóstico está relacionado ao grau histológico de malignidade, os tumores de alto grau apresentando os piores prognósticos^{15,23,27-30}. A sobrevida em 5 anos, em se tratando de gliomas de alto grau da medula espinhal, situa-se em torno de 0-15%³¹.

No caso apresentado, o paciente mostrou piora do déficit neurológico no período pós-operatório imediato. Hoshimaru et al. atribuem tal acontecimento ao edema causado por manipulação cirúrgica e interferência transitória no fluxo sanguíneo da medula espinhal^{32,33}. Estes novos sintomas tendem

a regressar com o passar do tempo, com melhora da função sensitiva referida até três meses após a cirurgia, e melhora da função motora até um ano pós-operatório³⁴.

À semelhança dos glioblastomas cerebrais, o tratamento adjuvante pós-operatório é necessário para este tipo de tumor na localização espinhal ou no cone medular; entretanto, o valor da radioterapia para os tumores medulares não está bem claro, e condutas opostas são encontradas na literatura^{13,14}. Não há evidências claras de que a quimioterapia melhore o prognóstico em pacientes com tumores medulares da linhagem astrocitária¹⁴. Nishio et al. relatam o uso de quimioterapia adjuvante com ranimustine (MCNU) e nimustine (ACNU), admitindo dificuldades na avaliação de seus efeitos precisos, e exibindo respostas pelo menos parciais, resultando em regressão temporária de um glioblastoma de medula espinhal da série dos autores¹⁴. Relatos anedóticos sugerem doses de radioterapia maiores que o limiar de tolerância da medula espinhal no tratamento do glioblastoma da medula espinhal. Pacientes que receberam esta dose de radiação apresentaram sobrevida de mais de 4 anos¹⁰. Por outro lado, há autores que acreditam não haver fator de tratamento que altere significativamente a evolução dos tumores astrocitários medulares de alto grau^{30,35,36}.

Considerando as controvérsias, a melhor opção terapêutica atual para o glioblastoma de cone medular parece ser a ressecção tumoral máxima, auxiliada pelo uso de microscópio operatório e monitorização neurofisiológica. No pós-operatório, a terapia adjuvante deve ser considerada, sendo a radioterapia e a quimioterapia intensiva adicionada ao tratamento inicial. Em alguns casos uma segunda intervenção cirúrgica deve ser considerada¹⁴.

REFERÊNCIAS

- Graham DI, Lantos PL. Greenfield's Neuropathology. 6.Ed. London, Arnold, 1997;612-622.
- Scherer HJ. Cerebral astrocytomas and their derivatives. Amer J Cancer 1940;40:159-197.
- Slooff JL, Kernohan JW, MacCarty CS. Primary intramedullary tumors of the spinal cord and filum terminale. Philadelphia Saunders, 1964;31-61.
- Asano N, Kitamura K, Seo Y, et al. Spinal cord glioblastoma multiforme with intracranial dissemination. Neurol Med Chir Tokyo 1990;30:489-494.
- Clappetta P, Salvati M, Capoccia G, et al. Spinal glioblastomas: report of seven cases and review of the literature. Neurosurgery 1991;28:302-306.
- Scarrow AM, Rajendran P, Welch WC. Glioblastoma multiforme of the conus medullaris. Clin Neurol Neurosurg 2000;102:166-167.
- Fehlings MG, Rao SC. Spinal cord and spinal column tumors, In: Bernstein M, Berger MS (ed). Neuro-oncology - the essentials. New York: Thieme, 2000:445-464.
- Helseeth A, Mork SH. Primary intraspinal neoplasms in Norway, 1955-1986. J Neurosurg 1989;71:842-845.
- Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system, 5.Ed. London: Edward Arnold, 1998:426-452.

10. Yagi T, Ohata K, Haque M, Hakuba A. Intramedullary spinal cord tumor associated with NF-1. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139:1005-1160.
11. Hida K, Iwasaki Y, Cho K, Imamura H, Abe H. Gliomas of the conus medullaris. *Paraplegia* 1994;32:52-58.
12. Kyritsis AP, Levin VA, Yung WKA, Leeds NE. Imaging patterns of multifocal gliomas. *Eur J Radiol* 1993;16:163-170.
13. Greenberg MS. Intramedullary spinal cord tumors, In: Greenberg MS (ed). *Handbook of neurosurgery*, 6.Ed. New York, Greenberg Graphics, 2001:482-485.
14. Nishio S, Morioka T, Fujii K, Inamura T, Fukui M. Spinal cord gliomas: management and outcome with reference to adjuvant therapy. *J Clin Neurosc* 2000;7:20-23.
15. Cohen AR, Wisoff JH, Allen JC, Epstein F. Malignant astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg* 1989;70:50-54.
16. Constantini S, Houten J, Miller DC, et al. Intramedullary spinal cord tumors in children under the age of 3 years. *J Neurosurg* 1996;85:1036-1043.
17. DeSousa AL, Kalsbeck JE, Mealey J Jr, et al. Intraspinal tumors in children: a review of 81 cases. *J Neurosurg* 1979;51:437-445.
18. Epstein F, Epstein N. Surgical treatment of spinal cord astrocytomas of childhood: a series of 19 patients. *J Neurosurg* 1982;57:685-689.
19. Cooper PR. Outcome after operative treatment of intramedullary spinal cord tumors in adults: intermediate and long-term results in 51 patients. *Neurosurgery* 1989;25:855-859.
20. Guidetti B, Mercuri S, Vagnozzi R. Long-term results of the surgical treatment of 129 intramedullary spinal gliomas. *J Neurosurg* 1981;54:323-330.
21. Brotchi J. Intramedullary spinal cord astrocytomas: diagnosis and treatment. *Crit Rev Neurosurg* 1997;7:83-88.
22. Cristante L, Hermann H-D. Surgical management of intramedullary spinal cord tumors: functional outcome and source of morbidity. *Neurosurgery* 1994;35:69-76.
23. Innocenzi G, Salvati M, Cervoni L, Delfini R, Cantore G. Prognostic factors in intramedullary astrocytomas. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:1-5.
24. Samii M, Klekamp J. Surgical results of 100 intramedullary tumors in relation to accompanying syringomyelia. *Neurosurgery* 1994;35:865-873.
25. Sandler HM, Papadopoulos SM, Thorton AF Jr, Ross DA. Spinal cord astrocytomas: results of therapy. *Neurosurgery* 1992;30:490-493.
26. Stein BM. Intramedullary spinal cord tumors. *Clin Neurosurg* 1983;30:717-741.
27. Cooper PR, Epstein F. Radical resection of intramedullary spinal cord tumors in adults: recent experience in 29 patients. *J Neurosurg* 1985;63:492-499.
28. Epstein FJ, Farmer J-P, Freed D. Adult intramedullary astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg* 1992;77:355-359.
29. Kim MS, Chung CK, Choe G, Kim IH, Kim HJ. Intramedullary spinal cord astrocytoma in adults: postoperative outcome. *J Neurooncol* 2001;52:85-94.
30. Kopelson G, Linggood RM. Intramedullary spinal cord astrocytoma versus glioblastoma: the prognostic importance of histologic grade. *Cancer* 1982;50:732-735.
31. Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW, Davis DL, Onofrio BM. Spinal cord astrocytoma: pathological and treatment considerations. *J Neurosurg* 1995;83:590-595.
32. Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikuchi H. Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurgery* 1999;44:264-269.
33. Koebel A, Tatsui CE, Prevedello DM, et al. Prognostic factors in the treatment of intramedullary spinal cord tumors. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:818-822.
34. Fischer G, Brotchi J. Results In Fischer G, Brotchi J (eds). *Intramedullary spinal cord tumors*. New York, Thieme, 1996:85-104.
35. Linstadt DE, Wara WM, Leibel S A, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE. Postoperative radiotherapy of primary spinal cord tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1397-1403.
36. Rondinelli PIP, Martinez CAO. Spinal cord metastatic glioblastoma multiforme of childhood: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:643-646.