

MEDULOBLASTOMAS

ACHADOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E ANÁTOMO-PATOLÓGICOS DE 28 CASOS

*JORGE SÉRGIO REIS FILHO**, *EMERSON LEANDRO GASPARETTO***,
*LEONARDO NERCOLINI FAORO***, *JOÃO CÂNDIDO ARAÚJO****,
*LUIZ FERNANDO BLEGGI TORRES*****

RESUMO - Relatamos os achados clínicos, epidemiológicos e anátomo-patológicos de 28 casos de meduloblastomas. Dos 28 pacientes analisados, 22 eram do sexo masculino e seis do sexo feminino. As idades variaram de 1 a 50 anos, com média de 15 anos. Os sinais e sintomas de maior frequência foram cefaléia (64%) e vômitos (64%). Em relação ao tratamento, a maioria dos pacientes foi submetida a ressecção cirúrgica total (n=10) ou a exérese parcial (n=7). Com a exceção de um paciente que apresentava meduloblastoma desmoplásico, os demais apresentavam a forma clássica do meduloblastoma. Foi evidenciada uma taxa de recidiva tumoral total de 21% (n=6) em 4 anos de seguimento clínico. A quimioterapia adjuvante parece contribuir para melhor evolução clínica dos pacientes. Estes achados aproximam-se dos encontrados na literatura, contribuindo para a compreensão do comportamento biológico deste tumor.

PALAVRAS-CHAVE: meduloblastomas, tumores do sistema nervoso central, neoplasias cerebrais.

Medulloblastomas: clinical, epidemiological and pathological findings of 28 cases

ABSTRACT - We report the clinical, epidemiological and pathological findings of 28 patients with medulloblastoma: 22 were male; age ranged from 1 to 50 years, with a mean of 15 years. The most frequent symptoms and signs were headache (64%) and vomiting (64%). Only one patient showed a desmoplastic medulloblastoma variant, the others showed classical medulloblastomas. Regarding treatment, most patients were submitted to total resection (n=10) or partial tumorectomy (n=7). A low rate of tumoral recurrence was observed, occurring in 21% of the patients (n=6) after 4 years of follow-up. Chemotherapy seemed to contribute to a lower recurrence rate amongst our patients. Our findings are similar to those reported in literature, thus helping to understand the biological behavior of this type of tumor.

KEY WORDS: medulloblastomas, central nervous system tumours, brain neoplasms.

Meduloblastomas são tumores malignos, caracterizados por acometerem cerebelos de crianças e adultos jovens, representando a neoplasia maligna intracraniana infratentorial mais frequente neste grupo etário. Relatamos os achados anátomo-patológicos e clínico-prognósticos de 28 casos de meduloblastomas diagnosticados em pacientes da cidade de Curitiba no período compreendido entre

Estudo realizado na Seção de Microscopia Eletrônica e Neuropatologia, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Clínicas (HC), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR: *Médico do Serviço de Anatomia Patológica, HC/UFPR; **Estagiário da Seção de Microscopia Eletrônica e Neuropatologia, HC/UFPR, ***Professor Adjunto da Disciplina de Neurocirurgia, HC/UFPR, ****Professor Titular de Anatomia Patológica, HC/UFPR. Aceite: 8-novembro-1999.

Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres - Seção de Microscopia Eletrônica e Neuropatologia, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Clínicas UFPR - Rua General Carneiro 181 - 80060-900 Curitiba PR - Brasil. Fax 041 264 1304. E-mails: bleggi@hc.ufpr.br e lftorres@uol.com.br

1990 e 1997, correlacionando o tratamento realizado e o prognóstico dos portadores desta neoplasia. Até o presente momento, este é um dos escassos estudos clínico-patológicos na literatura latino americana indexada no MEDLINE e LILACS.

MÉTODO

Este estudo deriva de linha de pesquisa denominada “Banco de Patologia Tumoral do Sistema Nervoso Central (SNC) da População da Cidade de Curitiba”, que tem como objetivo tabular todos os dados referentes aos tumores de SNC que acometem a população dessa cidade e sua região metropolitana. A pesquisa tem o intuito de analisar epidemiologicamente os principais tumores do SNC. Para tanto, foram pesquisados os livros de registros ou arquivos de biópsias do período de 1990 a 1997 dos Serviços de Anatomia Patológica dos principais hospitais da Cidade de Curitiba que são responsáveis por mais de 95% da rotina neurocirúrgica do município. Do total de biópsias de diversos órgãos e tecidos realizadas neste período, foram compiladas as de SNC, pesquisando-se o sexo, idade, localização tumoral e diagnóstico histológico. Deste total, foram separados os meduloblastomas avaliando-se as variáveis sexo, idade e localização tumoral. Os dados clínicos dos pacientes, como história clínica, tempo de evolução dos sintomas, exame físico, tratamento e evolução foram obtidos a partir dos prontuários médicos. Todas as biópsias foram preparadas conforme técnicas histológicas convencionais, sendo utilizados os critérios da Classificação da Organização Mundial de Saúde (1993)¹ para o diagnóstico dos meduloblastomas.

RESULTADOS

Das 3318 biópsias realizadas no período do estudo, 2427 (73,14%) corresponderam a neoplasias primárias do SNC e, dentre estas, 74 (3,04%) tiveram diagnóstico histológico de meduloblastomas. Destes, 46 não apresentaram dados clínicos prognósticos suficientes para a inclusão no estudo. Dos 28 pacientes analisados, 22 (79%) eram do sexo masculino e seis (21%) do sexo feminino (Fig 1). As idades variaram de 1 a 50 anos, com média de 15 anos e desvio padrão de 14,55 (Fig 2). Os sinais e sintomas observados incluíram cefaléia (64% dos pacientes), vômitos (64%), ataxia da marcha (54%) e papiledema (29%), com um período de evolução variando de 5 dias a 7 anos, com média de 80,57 dias e desvio padrão de 63,99 (Fig 3). Dez pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica total, 7 a exérese parcial, 4 a ressecção parcial associada a quimioterapia adjuvante, 3 somente a quimioterapia, 2 a tumorectomia parcial associada à radioterapia, 1 a exérese total mais quimioterapia e 1 paciente foi submetido a ressecção total associada à quimioterapia e radioterapia. Dentre os 28 pacientes incluídos neste estudo, 27 apresentavam a forma clássica dos meduloblastomas, e apenas em um caso observou-se a variante desmoplásica. Evidenciou-se taxa de recidiva tumoral total de 21% (n=6) em 4 anos de acompanhamento clínico dos pacientes. Os esquemas de quimioterapia usados foram vepesid (60mg/dia) mais ifosfamida (1800mg/dia) em 4 pacientes e alexan (250mg/dia) mais cisplatina (20mg/dia) nos outros 2, não havendo diferença nos resultados do tratamento destes pacientes. As taxas de recidiva de cada modalidade terapêutica utilizadas estão na Tabela 1.

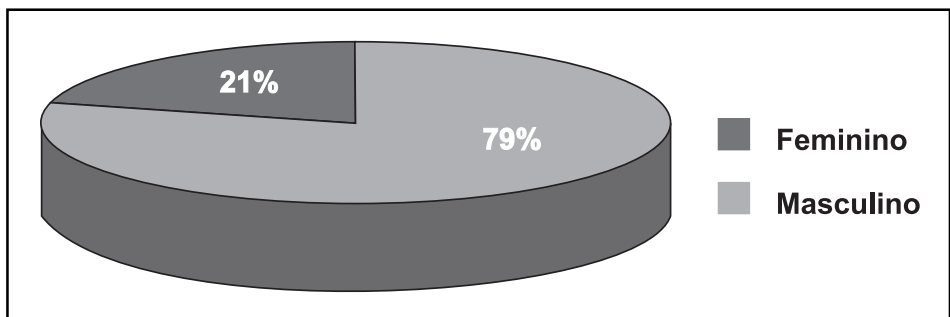


Fig 1. Distribuição quanto ao sexo dos pacientes com meduloblastomas.

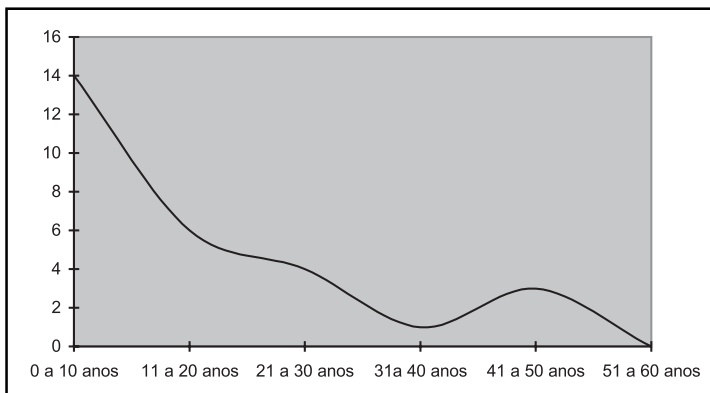


Fig 2. Distribuição etária dos pacientes com meduloblastomas.

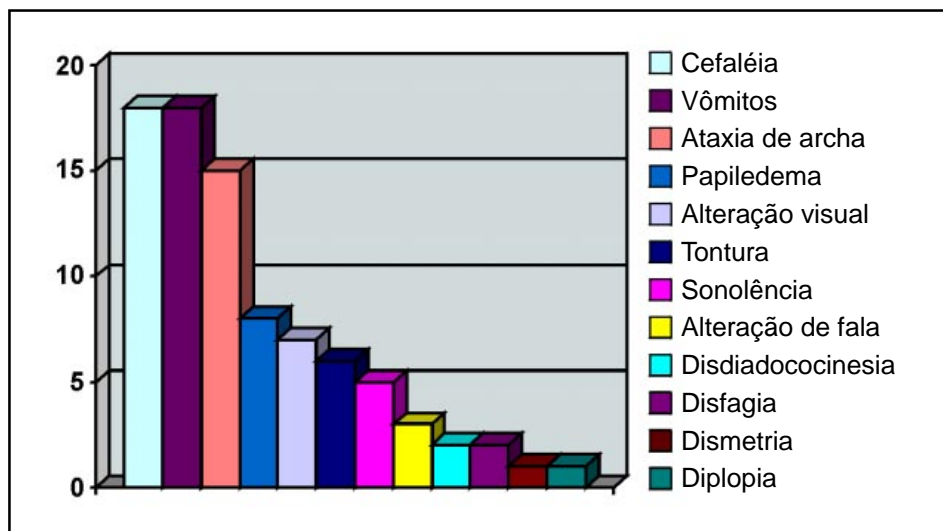


Fig 3. Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com meduloblastomas.

Tabela 1. Avaliação do tratamento e recidiva tumoral nos pacientes com meduloblastomas.

Diagnóstico	Tratamento	Recidiva
Meduloblastomas	RT	3/10
	RP	1/7
	RP+QTx	0/4
	QTx	0/3
	RP+RTx	1/2
	RT+QTx	0/1
	RT+QTx+RTx	1/1

RT, Ressecção total; RP, Ressecção parcial; RTx, Radioterapia; QTx, Quimioterapia.

DISCUSSÃO

Os meduloblastomas (OMS grau IV) são neoplasias cerebelares malignas e invasivas, manifestando-se predominantemente em crianças, apresentando em seu curso clínico disseminação através do líquido céfalo-raquidiano (LCR)^{2,3}. Apresenta moda de incidência situada entre os 5 e 7 anos de idade, acometendo pacientes do sexo masculino em cerca de 65% dos casos, o que está de acordo com nossos achados. Manifestação desta entidade entre adultos é rara, contudo, quando ocorrem, predominam entre a 3ª e a 5ª décadas de vida⁴⁻⁶. Cerca de 75% dos meduloblastomas na infância precoce originam-se do vermis cerebelar, projetando-se para o IV ventrículo. O envolvimento dos hemisférios cerebelares aumenta proporcionalmente à idade do paciente^{2,7}.

A histogênese dos meduloblastomas permanece controversa, havendo atualmente três teorias tentando explicá-la. A primeira sugere origem advinda da camada granular externa do cerebelo durante o período fetal; esta teoria prevê uma diferenciação neuronal desta neoplasia⁸. A segunda hipótese utiliza o conceito de tumor primitivo neuroectodérmico (PNET), no qual os meduloblastomas são derivados das células da matriz subependimal⁹. A terceira e mais recente teoria propõe origem a partir de mais de uma célula, sugerindo que meduloblastomas clássicos provêm da matriz ventricular, ao passo que a variante desmoplásica origina-se da camada granular externa¹⁰. Modelos experimentais em hamsters e ratos aventaram a hipótese de uma infecção perinatal por adenovírus JC e SV40, as quais provocariam o aparecimento dos meduloblastomas, contudo tais achados não foram corroborados em humanos, dado que a identificação do material genéticos destes vírus nestas neoplasias não fora observada^{7,11}.

A sintomatologia, como observado em nossos pacientes, apresenta-se classicamente como ataxia, distúrbios da marcha, hipertensão endocraniana secundária à obstrução da circulação do LCR, letargia, cefaléia e vômitos matinais^{2,12,13}.

Histologicamente os meduloblastomas caracterizam-se por serem neoplasias hipercelulares, compostas por células pequenas e de citoplasma escasso, apresentando núcleos hiper cromáticos arredondados ou em forma de “cenoura”. Rosetas neuroblásticas e células ganglionares podem ser observadas, bem como mitoses atípicas e explosivas, necrose em pseudo-paliçada, proliferação vascular, calcificação, hemorragia e apoptose^{12,14-16}.

O perfil imuno-histoquímico dos meduloblastomas apresenta reatividade para marcadores de vesículas sinápticas (sinaptofisina), filamentos intermediários (nestina, vimentina, GFAP, neurofilamentos), proteínas de células fotorreceptoras (antígeno retinal S) e moléculas de adesão celular neuronal (N-CAMs). As análises por genética molecular dos meduloblastomas apontam para possíveis deleções do cromossomo 17, bem como para a expressão das proteínas PAX. Outras alterações, como as mutações do gene TP53 e as associações com gene PTCH e SHH continuam controversas nas formas esporádicas, necessitando de corroborações futuras^{12,17,18}.

O prognóstico dos meduloblastomas sofreu considerável progresso nas últimas décadas, apresentando sobrevida livre de doença em 5 anos em 50 a 70% dos casos. Contudo, os fatores prognósticos continuam controversos, tanto em termos clínicos como nos critérios histopatológicos e de proliferação celular^{12,13,19,20}. Na avaliação da presente casuística a extensão da ressecção cirúrgica parece ter pouca relação com as taxas de recidiva. Entretanto, em cerca de 30% dos pacientes aqui estudados a quimioterapia adjuvante mostrou resultados promissores.

REFERÊNCIAS

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new World Health Organization classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255-268.
2. Friedman HS, Oakes WJ, Bigner SH, et al. Medulloblastoma: tumor biological and clinical perspectives. *J Neurooncol* 1991;11:1-15.
3. Yachnis AT. Neuropathology of pediatric brain tumors. *Semin Pediatr Neurol* 1997;4:282-291.

4. İldan F, Cetinalp E, Bagdatoglu H, et al. Cerebellar medulloblastomas in adults. *Neurosurg Rev* 1994;17:3,205-209.
5. Prados MD, Warnick RE, Wara WM, et al. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1145-1152.
6. Sheikh BY, Kanaan IN. Medulloblastoma in adults. *J Neurosurg Sci* 1994;38:229-234.
7. Bouffet E, Frappaz D, Carrie C, et al. Medulloblastoma. *Pediatric (Bucar)* 1991;46:71-78.
8. Katsos CD, Burger PC. Medulloblastoma. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:85-97.
9. Vandenberg SR, Herman MM, Rubinstein LJ. Embryonal central neuroepithelial tumors: current concepts and future challenges. *Cancer Metastasis Rev* 1987;5:343-365.
10. Yachnis AT, Rorke LB, Trojanowski JQ. Cerebellar dysplasias in humans: development and possible relationship to glial and primitive neuroectodermal tumors of the cerebellar vermis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:61-71.
11. Katsos CD, Burger PC. Medulloblastoma. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:85-97.
12. Gilles FH, Sobel EL, Tavaré CJ, et al. Age-related changes in diagnosis, histological features, and survival in children with brain tumors: 1930-1979. *Neurosurgery* 1995;37:1056-1068.
13. Giordana MT, Cavalla P, Chiò A, et al. Prognostic factors in adult medulloblastoma: a clinico-pathologic study. *Tumori* 1995;81:338-346.
14. Peringa J, Fung KM, Muragaki Y, et al. The cellular and molecular biology of medulloblastoma. *Curr Opin Neurol* 1995;8:437-440.
15. Provias JP, Becker LE. Cellular and molecular pathology of medulloblastoma. *J Neurooncol* 1996;29:35-43.
16. Schiffer D, Cavalla P, Chiò A, et al. Tumor cell proliferation and apoptosis in medulloblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994;87:362-370.
17. Krajewski S, Krajewska M, Ehrmann J, et al. Immunohistochemical analysis of Bcl-2, Bcl-X, Mcl-1, and Bax in tumors of central and peripheral nervous system origin. *Am J Pathol* 1997;150:805-814.
18. Moriuchi S, Shimizu K, Miyao Y, et al. An immunohistochemical analysis of medulloblastoma and PNET with emphasis on N-myc protein expression. *Anticancer Res* 1996;16:2687-2692.
19. Kuhl J. Modern treatment strategies in medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 1998;14:2-5.
20. Whelan HT, Krouwer HG, Schmidt MH, et al. Current therapy and new perspectives in the treatment of medulloblastoma. *Pediatr Neurol* 1998;18:103-115.