

HEMORRAGIA MACIÇA INTRATUMORAL EM ESCLEROSE TUBEROSA

ESTUDO AUTÓPTICO DE UM CASO

LÍGIA M. BARBOSA-COUTINHO * — EDUARDO LAHUDE LIMA **
RICARDO OLAECHEA GADRET *** — NELSON PIRES FERREIRA ****

RESUMO — O caso de um menino com esclerose tuberosa, apresentando o quadro clínico típico e que morreu com hemorragia intratumoral maciça, é estudado. A autópsia parcial de crânio revelou hemorragia cerebral maciça à esquerda, no interior da qual se identificou um tumor que, à microscopia, mostrou se tratar de astrocitoma subependimário de células gigantes. Este é o segundo caso, na literatura, no qual um paciente com esclerose tuberosa morre de hemorragia maciça intratumoral, com inundação ventricular.

Massive intratumoral hemorrhage in tuberous sclerosis: autopsy study of a case

SUMMARY — A case of a 13-years-old boy with tuberous sclerosis manifested with the complete syndrome that died with a massive intratumoral hemorrhage is presented. The post mortem examination of the brain disclosed a massive left parenchymatous brain, hemorrhage with intraventricular component. In the hemorrhage, near the lateral ventricle wall, a subependymal giant cell astrocytoma was found. This is the second case in the literature of tuberous sclerosis which cause of death was an intratumoral massive hemorrhage.

A esclerose tuberosa (ET) é uma das facomatoses descritas no final do século XIX 3,16, cujas alterações cutâneas 2,15 foram profundamente estudadas. Campbell em 1905, foi o primeiro a descrever a tríade clínica que caracteriza a doença, constituída de epilepsia, idiotia e adenoma sebáceo. Entretanto, foi Scherlock* & quem introduziu, em 1911, o termo «epilóia» para designar essa tríade clínica. Muitos trabalhos foram publicados estudando aspectos clínicos 6,14,21^ genéticos !8 e histopatológicos 6,13 dessa doença. Entretanto, hemorragia em tumores cerebrais nesses pacientes não tem sido observada com muita frequência nos casos relatados na literatura. For esta razão, resolveu-se descrever este caso, devido a hemorragia intratumoral com inundação intraventricular como causa de morte precoce em paciente com ET.

OBSERVAÇÃO

EEH, paciente branco, do sexo masculino com 13 anos de idade, hospitalizado (Registro HCPA 273456) por apresentar crises convulsivas desde os dois anos de idade e lesão no couro cabeludo. Há 8 anos foi submetido a exame eletrencefalográfico (EEG) que evidenciou a existência de foco irritativo occipital esquerdo (E). O exame físico mostrou presença de lesão, no couro cabeludo, de 7 cm de diâmetro na região parieto-occipital direita (D). Além dessa lesão maior, evidenciavam-se outras lesões cutâneas, cujo diagnóstico anátomo-patológico foi

Trabalho realizado no Departamento de Patologia (DP) da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA): * Professora Adjunta do DP; ** Médico Residente do DP; *** Doutorando da FFFCMPA; **** Professor Adjunto de Neurocirurgia da FFFCMPA.

Dra. Lígia Maria Barbosa Coutinho — Rua Carvalho Monteiro 414 - 90430 Porto Alegre RS - Brasil.

de cistos epidermóides. O paciente apresentava, ao exame neurológico, lentidão de raciocínio e clono bilateral de pé. O EEG mostrou traçado lento, instável e pouco organizado para a idade, além de assimetria de amplitude (provável hemangioma em área anterior de hemisfério cerebral D e tumor com edema em áreas posteriores à D). Ao estudo radiológico simples do crânio evidenciou-se presença de calcificações intracerebrais com diferentes dimensões, confluentes em algumas áreas, além de extensa área de osteosclerose parieto-occipital D compatível ao diagnóstico de ET. O estudo dermatológico mostrou presença de placas tuberosas com aspecto de pele «Shagreen» no couro cabeludo e região lombar, além de máculas hipocrômicas lancetadas no abdome e coxa direita; além disso, existia lesão papilomatosa peri-ungueal em pododáctilo D e adenomas sebáceos no nariz. Evolução hospitalar — Ao exame neurológico foram identificados hipertonia nas 4 extremidades, movimentos involuntários do tipo córeo-âtetósicos predominantes à D, caracterizando síndrome pirâmido-extra-piramidal com predomínio nos membros superiores, e retardo mental. Pé plano valgo. Punção lombar demonstrou líquido cefalorraqueano (LCR) xantocrômico, com pressão de 60cm H₂O. Eletrocardiograma evidenciou sobrecarga de ventrículo esquerdo. TA: 160/120 mm Hg. Urografia excretória foi normal. Efetuou-se biópsia da lesão facial, que mostrou fibrose dérmica difusa. Debeladas as crises convulsivas, o paciente teve alta hospitalar com o diagnóstico de ET.

O paciente foi, dois anos após, novamente hospitalizado (Registro Hospital S. José-ISCMPA 26546/86) com quadro clínico de náuseas, vômitos e cefaléia. Apresentou na ocasião desta internação achados clínicos que se seguem. Exame neurológico — Torpor, hiperreflexia generalizada e paresia de movimentos oculares à E. Rigidez de nuca, sinais de Kernig e Brudzinski. Edema de papila bilateral. TA: 170/150mm Hg. Exames subsidiários — Tomografia computadorizada de crânio (TC) evidenciou hemorragia intraparenquimatosa no núcleo caudado E, hidrocefalia e hemorragia intraventricular. Cirurgia — O paciente foi então submetido a cirurgia, com remoção de hematoma intraventricular E através de craniotomia frontal e derivação ventrículo-peritoneal. No pós-operatório o paciente entrou em coma profundo, evoluindo para o óbito.

Autópsia parcial de crânio (A 88/86) — Cadáver masculino, aparentando 15 anos de idade, em regular estado nutricional. Apresenta aumento do tamanho da cabeça que está tricotomizada e possui incisão cirúrgica suturada na região frontal esquerda que mede 4x3cm. Na abertura da cavidade craniana identifica-se válvula de drenagem de LCR; o cérebro está edemaciado, assimétrico, com maior volume à E; observa-se hemorragia subaracnóideia e hemorragia no uncus à D; há hemorragia petequial no córtex occipital, na ponte e no cerebelo (Fig. 3B), hérnia temporal posterior à E e área de atrito cirúrgico frontal E; vêem-se áreas amareladas endurecidas em região parietal e occipital esquerdas. Ao corte transversal do cérebro observa-se processo expansivo ocupando a região subependimária à E, junto ao orifício de Monro, com extensa área de hemorragia que inunda os ventrículos (Figs. 1, 2 e 3A). À direita, em situação simétrica, observa-se pequeno nódulo de 0,5cm de diâmetro, com as mesmas características da neoplasia à E (Fig. 2). Ao exame microscópico do material de autópsia observou-se neoplasia constituída de células grandes, de núcleo oval, com citoplasma homogêneo e eosinofílico e numerosos prolongamentos, identificados como astrócitos gigantes (Figs. 4A e B); vê-se extensa área de hemorragia intratumoral (Figs. 4C e D). O exame imuno-histoquímico foi persistentemente negativo para a GFAP (proteína ácida da fibra glial). O diagnóstico histopatológico foi de astrocitoma subependimário de células gigantes compatível a esclerose tuberosa, com hemorragia intratumoral maciça com inundação ventricular e hérnia temporal esquerda.

COMENTÁRIOS

O caso estudado apresenta aspectos clínicos e radiológicos típicos da ET. As alterações cutâneas encontradas, representadas pelos «adenomas sebáceos» (angiofibromas) no dorso do nariz, pele em «Shagreen» («Chagrem») e fibromas comprometendo a região peri-ungueal, são bem conhecidas na literatura 2,6,15. As manifestações de comprometimento do sistema nervoso central (SNC), caracterizadas por crises convulsivas e retardo mental, encontradas neste paciente desde os dois anos de idade, parecem ser o resultado das alterações morfológicas encontradas no encéfalo, que variaram desde áreas endurecidas corticais até a presença de astrocitoma de células gigantes subependimário.

Os tumores encontrados nos pacientes com ET são formados por células grandes, com núcleos ovais, cuja origem glial ou neuronal foi tema de controvérsias na literatura. Todavia, hoje se sabe que essas células representam astrócitos proliferados,

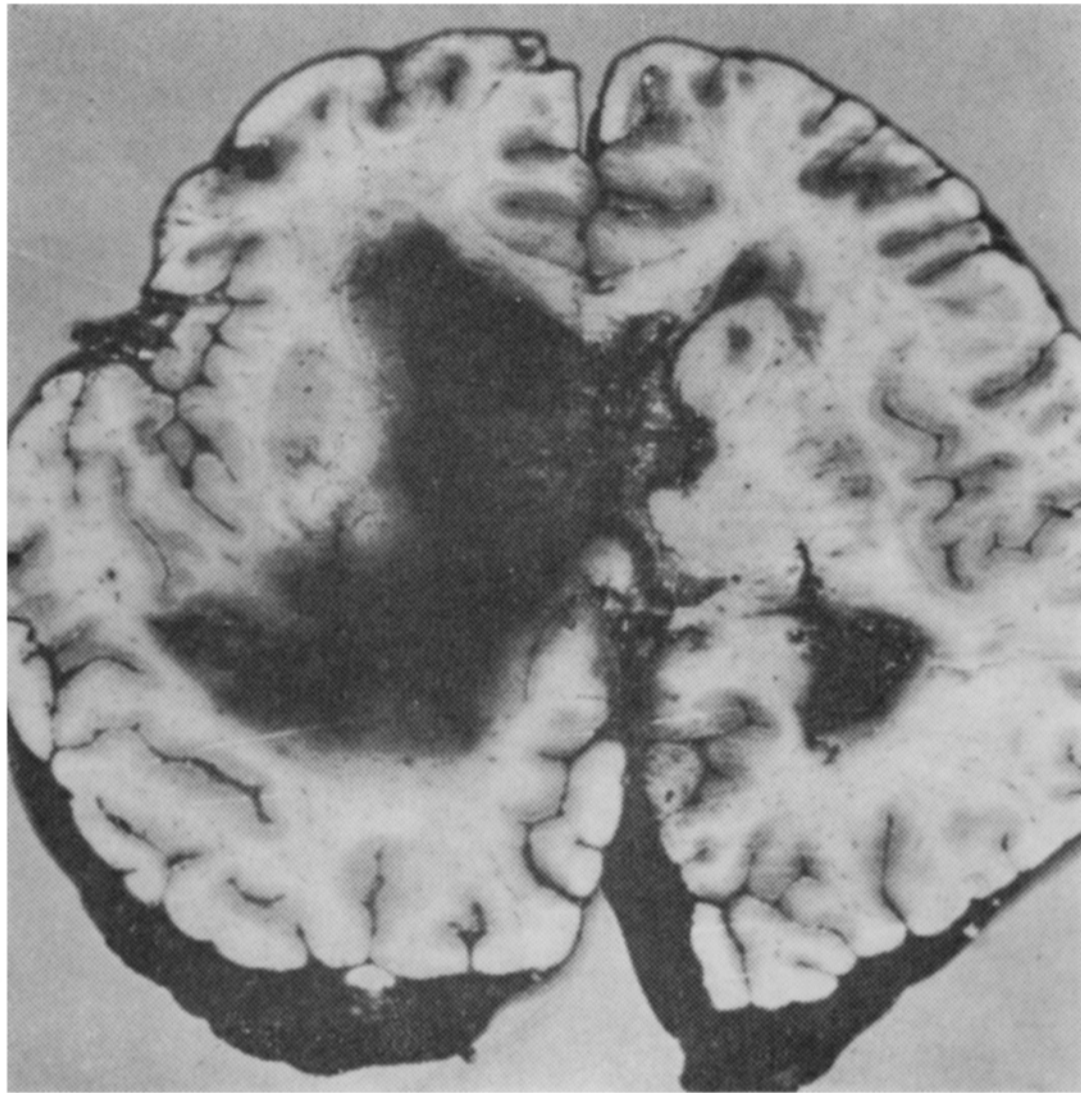


Fig. 1 — A 88/86. Corte transversal do cérebro, onde se vê hemorragia intraparenquimatosa à esquerda, maciça, com inundação ventricular. Junto à parede do ventrículo observa-se área homogênea que, à microscopia, revelou presença de neoplasia.

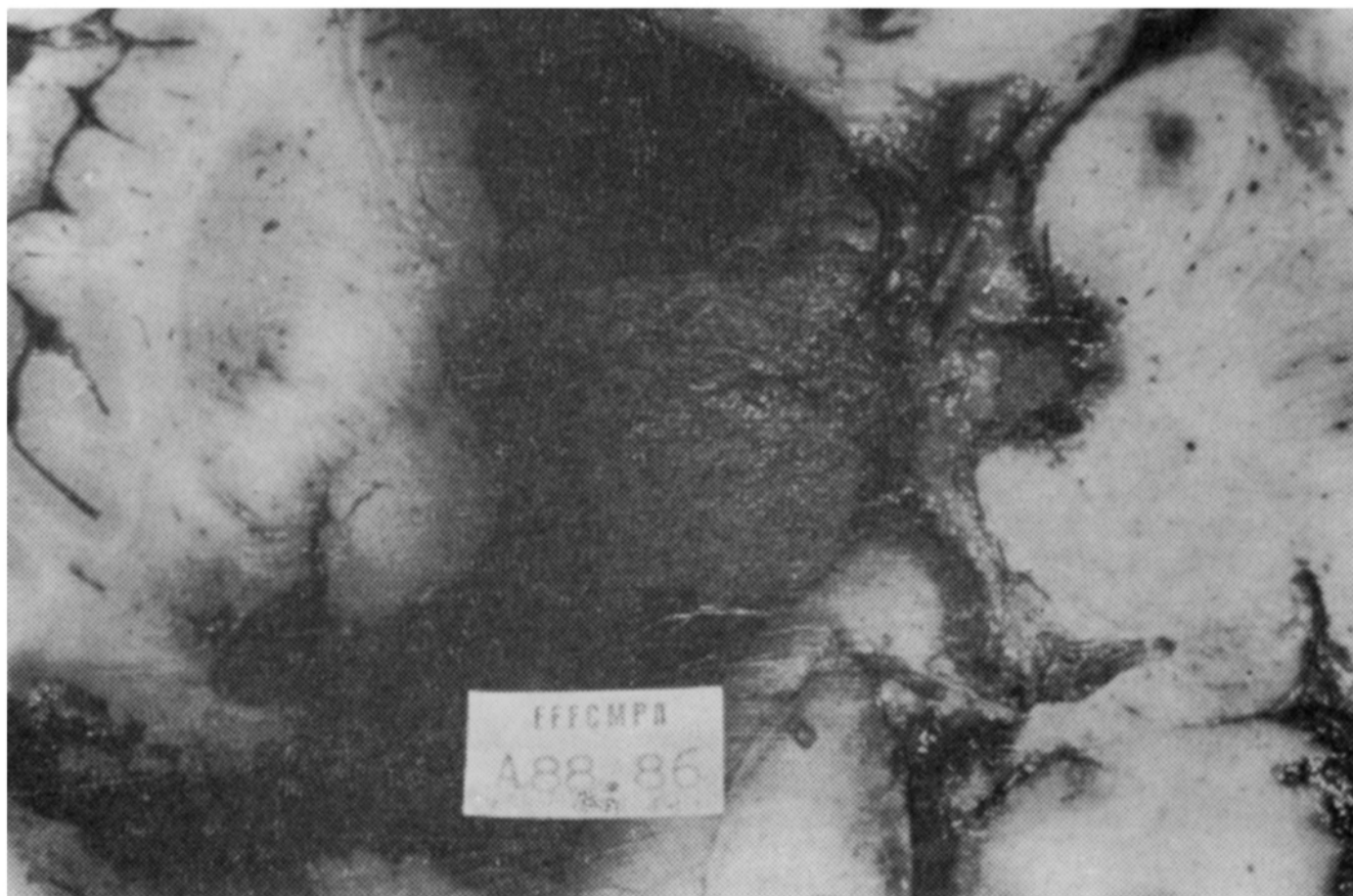


Fig. 2 — A 88/86. Aproximação da Fig. 1 para melhor evidenciação da massa tumoral junto à parede do ventrículo lateral esquerdo, alcançando o orifício de Monro. Em posição simétrica, vê-se pequeno nódulo com as mesmas características da neoplasia à esquerda. Este pequeno nódulo à direita também se encontra circundado por orla de hemorragia.

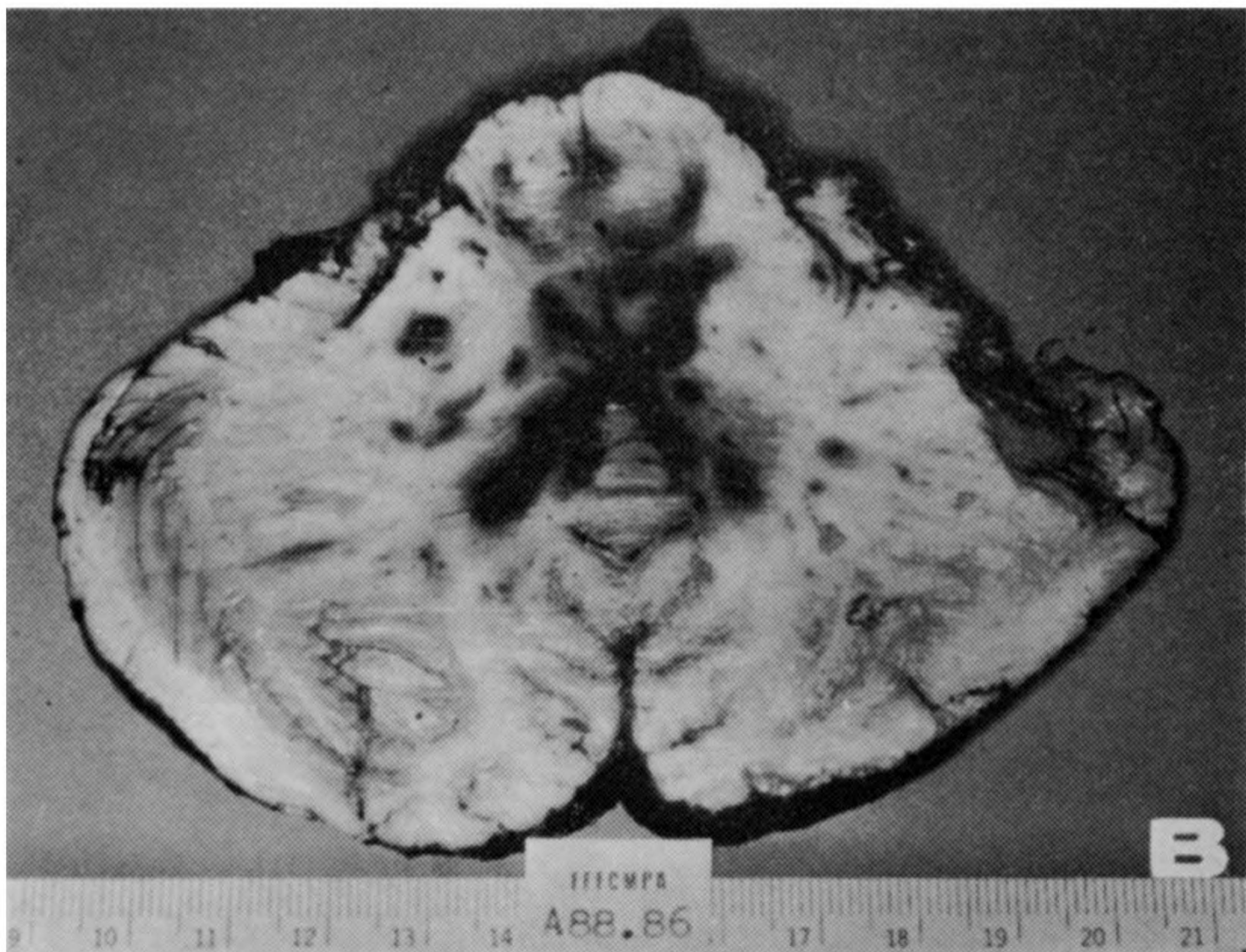
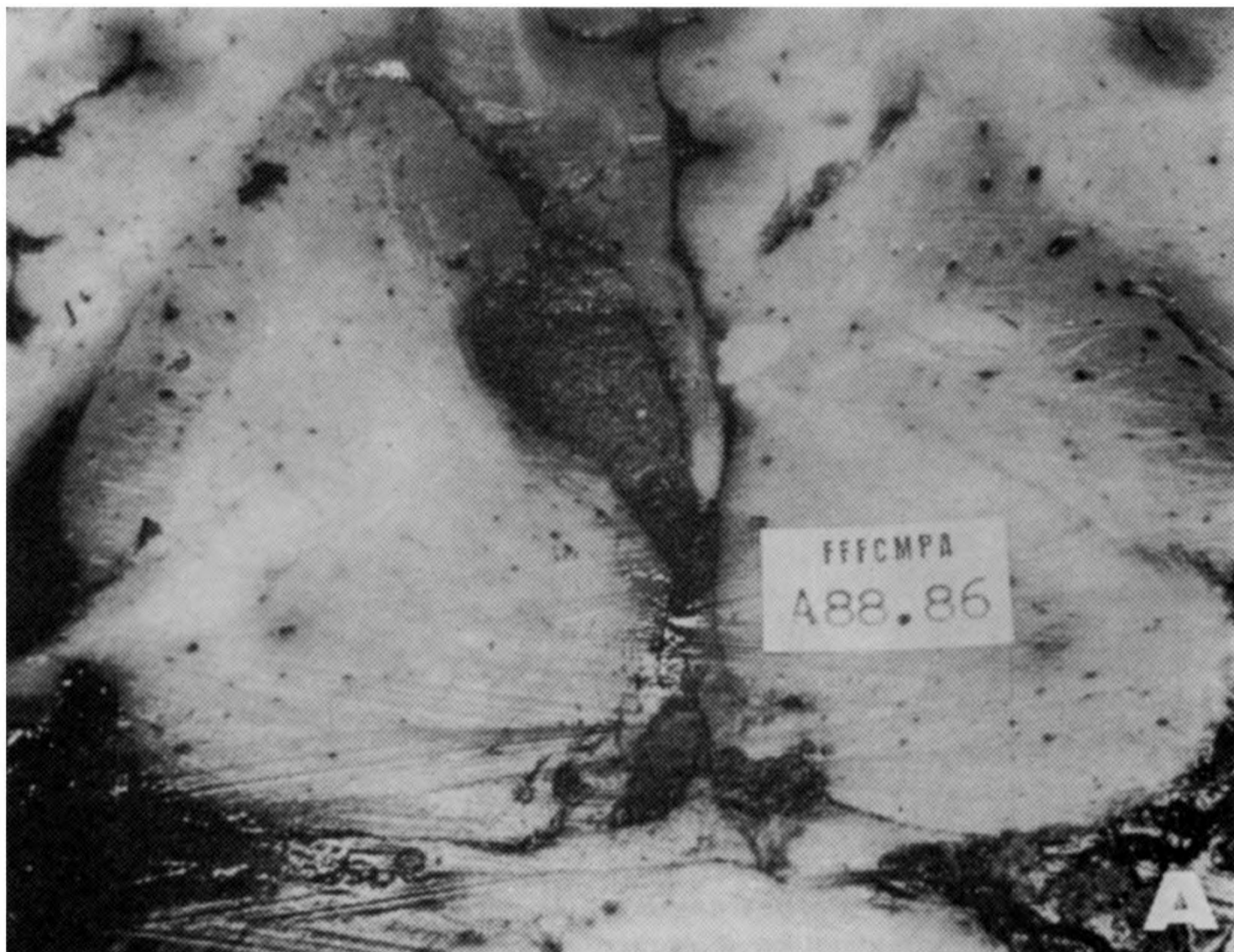


Fig. 3 — A 88/86. *Em A, vê-se um corte mais superior do cérebro, onde se observa a neoplasia, com exíguo halo de hemorragia. Em B, há hemorragia petequial em tronco cerebral e cerebello, como resultado da hérnia cisternal de uncus temporal à esquerda.*

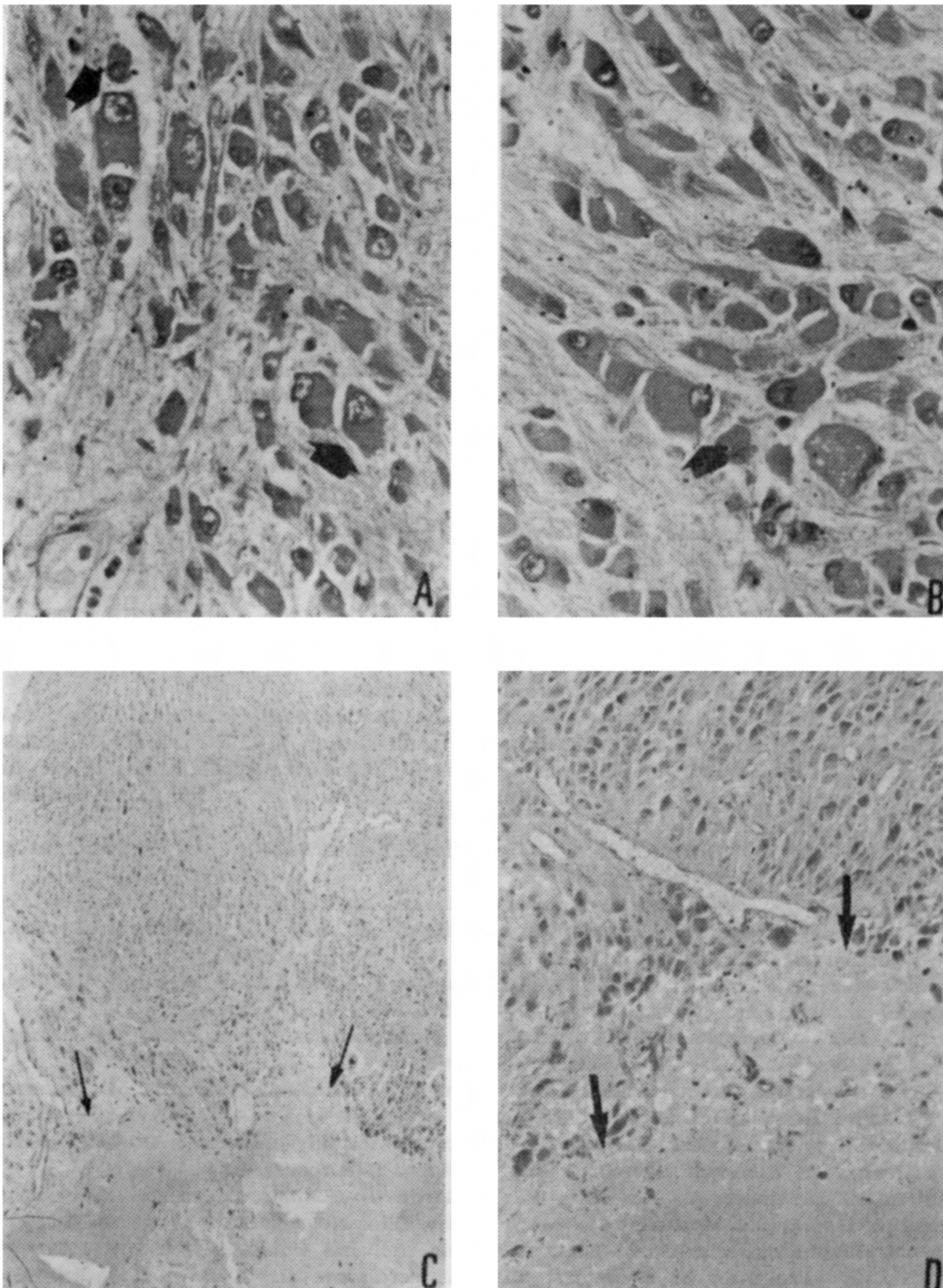


Fig. 4 — A 88/86. Astrocitoma de células gigantes. Em A e B, observam-se astrócitos gigantes, com núcleo redondo, grande, com cromatina frouxa (setas). Em C e D, observam-se células neoplásicas nas proximidades da área de hemorragia (setas).

embora não sejam imunorreativos ao GFAP13. A localização mais freqüente desses tumores é próxima ao ventrículo lateral, junto ao forame de Monro. Essas neoplasias são de lenta evolução e sua extirpação cirúrgica só é recomendada quando determinam aumento da pressão intracraniana e hidrocefalia **8,12**. Entretanto esses tumores podem, raramente, apresentar características mais agressivas de crescimento e até hemorragia maciça intratumoral, mesmo em tumores biologicamente benignos **10,20**. Esta última eventualidade é raramente relatada na literatura.

No presente caso, o paciente apresentava, além de todas as alterações clínicas da ET, hipertensão arterial sistêmica, que deve ser considerada como a causa desencadeante da hemorragia intratumoral. Em apenas um caso de ET encontrado na literatura²⁰ há referência a hemorragia intratumoral maciça com inundação ventricular, à semelhança do presente caso, que foi documentado pelo estudo post mortem, enquanto naquele descrito por Waga et al.²⁰ o diagnóstico foi feito pela TC, com cirurgia e biópsia do tumor, embora o paciente estivesse em estado vegetativo na ocasião da publicação do caso.

A maioria das hemorragias maciças ocorre como complicação de tumores malignos do SNC, tais como glioblastoma, meduloblastoma, astrocitoma grau III e metástases^{5,7}. Tumores benignos raramente se acompanham de hemorragia maciça. Entretanto, alguns meningiomas e adenomas hipofisários¹⁷ são sede relativamente freqüente de hemorragias. Mais raramente é descrita hemorragia maciça em neurinoma do acústico¹¹. Hemorragia em astrocitoma subependimário de células gigantes previamente só tinha sido descrita por Waga et al.²⁰ sendo este o segundo caso relatado na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Askenasy HM, Behmoaram A. Subarachnoid haemorrhage in meningioma of the lateral ventricle. *Neurology* 1960, 10 : 484-489.
2. Balzer F, Menetrier P. Etude sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu. *Arch Physiol Norm Path* 1885, 6 : 564-576.
3. Bourneville DM. Sclerose tubéreuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et épilesie hémiplégique. *Arch Neurol (Paris)* 1880, 1:81-91.
4. Campbell AW. Cerebral sclerosis. *Brain* 1905, 28 : 382-396.
5. De Saussure RL Jr, Scheibert C, Hazoni LA. Astrocytoma grade III associated with profuse subarachnoidal bleeding as its first manifestation. *J Neurosurg* 1951, 8 : 236-239.
6. Donegani G, Grattarola FR, Wildi E. Tuberosus sclerosis: Bourneville disease. In Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland 1972, Vol 14 (The Phakomatoses) p 340-389.
7. Echols DH, Rehfeldt FC. Profuse subarachnoid hemorrhage caused by cerebral glioma. *J Neurosurg* 1950, 7 : 280-282.
8. Eisenberg HM. Supratentorial astrocytoma. In American Association of Neurological Surgeons (eds): *Pediatric Neurosurgery, Surgery of Developing Nervous System*. New York: Grune & Stratton, 1982, p 429-432.
9. Gruszkiewicz J, Doron Y, Gellei B, et al. Massive intracerebral bleeding due to supratentorial meningioma. *Neurochirurgia* 1975, 12 : 107-111.
10. Martuza RL. Neurofibromatosis and other phakomatoses. In Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1985, Vol 1, p 511-522.
11. McCoyd K, Barron KD, Cassidy RJ. Acoustic neurinoma presenting as subarachnoid hemorrhage: case report. *J Neurosurg* 1974, 41 : 391-393.
12. Morimoto K, Mogami H. Sequential CT study of subependymal giant-cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis: case report. *J Neurosurg* 1986, 65 : 874-877.
13. Nardelli E, Benedictis G, La Stilla G, Nicolardi G. Tuberous sclerosis: a neuropathological and immunohistochemical (PAP) study. *Clin Neuropathol* 1986, 5 : 261-266.
14. Osborne JP. Diagnosis of tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1988, 63 : 1423-1425.
15. Pringle JJ. Diagnosis of congenital adenoma sebaceum. *Br J Derm* 1890, 2 : 1-14.
16. von Recklinghausen F. Ein Herz von einem Neugeborenen, welches mehre theils nach aussen, theils nach der Höhlen prominirende Tumoren (Myomen) trug. *Monatschr Geburtshilfe Frauenkrankheiten* 1862, 20 : 1-20.
17. Rovit RL, Fein JM. Pituitary apoplexy: a review and reappraisal. *J Neurosurg* 1972, 37:280-288.
18. Sampson JR, Yates JRW, Pirrit LA, Feury P, Winship I, Beighton P, Connor JM. Evidence for genetic heterogeneity in tuberous sclerosis. *J Med Gen* 1989, 26 : 511-516.
19. Sherlock EB. *The Feeble-Minded*. London: McMillan, 1911.
20. Waga S, Yamamoto Y, Kojima T, Sakakura M. Massive hemorrhage in tumor of tuberous sclerosis. *Surg Neurol* 1977, 8 : 99-101.
21. Yacubian EMT, Assumpção FB Jr, Duarte JC, da Cruz LM, Colarille LC, Marcucci M, Madruga MFL, Sprovieri MH, Funari SA, Lauandos TR, Ramos TCL. Esclerose tuberosa: estudo multidisciplinar de 15 casos. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1983, 41:163-170.