

Relato de Caso – Oncologia

Glioblastoma Pnet-like – relato de caso



Daniela Galvão Barros¹, Rodrigo Guimarães Andrade², Almir Ramos Júnior¹,
Livia Amorim Porto¹

Palavras-chave: Glioblastoma Multiforme (GBM), Tumor Primário da Neuroectoderme(PNET)

INTRODUÇÃO

Tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs) do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo meduloblastomas, são predominantemente neoplasias embrionárias indiferenciadas, que ocorrem principalmente em cerebelos de crianças.¹

São comumente tumores que ocorrem em topografia mais profunda do encéfalo, com componente cístico grosseiro, composto principalmente de células pequenas malignas e o componente mesenquimal é muito frequente. Evidência de diferenciação neuronal e glial pode estar presente.¹

No adulto, a diferenciação em tecido mesenquimal específico, tais como cartilagens, osso, músculo-esquelético, músculo liso ou tecido adiposo, é rara.^{1,2}

Na presente publicação relatamos caso clínico de paciente na quinta década de vida, com diagnóstico de tumor do SNC com componente histológico misto: Glioblastoma Multiforme (GBM) e Tumor Neuroectodérmico Primitivo (PNET), denominação conhecida como Glioblastoma PNET-like.

CASO CLÍNICO

JGN, feminino, 46 anos, do lar, divorciada, procedente de Salvador, Bahia, apresentou, no início do ano de 2014, quadro de crises convulsivas, sendo, então, avaliada em pronto-socorro com tomografia de crânio, que identificou formação expansiva com realce de contraste e áreas de necrose em região temporal direita, submetida à neurocirurgia em maio de 2014, com ressecção tumoral completa.

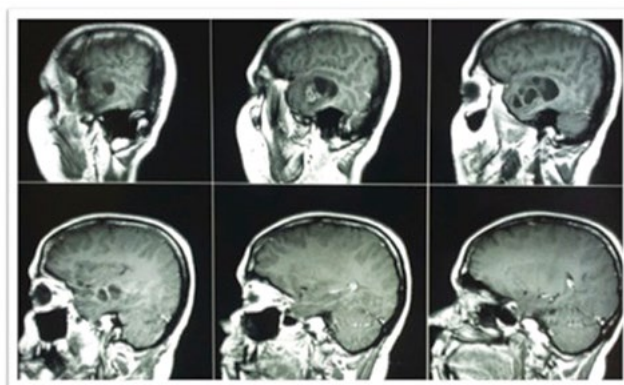


Figura 1 - ressonância magnética de crânio pré-operatória. Imagem em T1 sagital com contraste (gadolinio) identifica lesão de componente sólido-cístico, ocupando quase todo o lobo temporal direito.

O exame anatomopatológico (Figura 2) mostrou uma neoplasia bifásica, exibindo áreas gliais com necrose e intensa proliferação microvascular, apresentando astrócitos de citoplasma amplo e vítreo, com núcleos pleomórficos dispostos em “paliçada” ao longo das zonas de necrose. Havia discreto infiltrado linfóide perivascular, que podia ser notado por toda neoplasia. Notável nesta lesão era a presença de nódulos bem delimitados PNET-like, compostos por células pequenas de escasso citoplasma e núcleos picnóticos intensamente hipercromáticos e no maior aumento, pequenas rosetas eram facilmente apreciáveis.

A reação imunoistoquímica (figura 2) nos mostrou um padrão peculiar de negatividade para marcadores gliais nos nódulos PNET-like, inverso ao apresentado nas áreas onde o glioblastoma era o único ou o componente predominante.

Ao lado da negatividade para marcadores gliais, a expressão de marcadores neuroendócrinos no componente PNET-like e a dicotomia nos índices de proliferação celular (maior que 90% no PNET-like e 40% no glioblastoma).

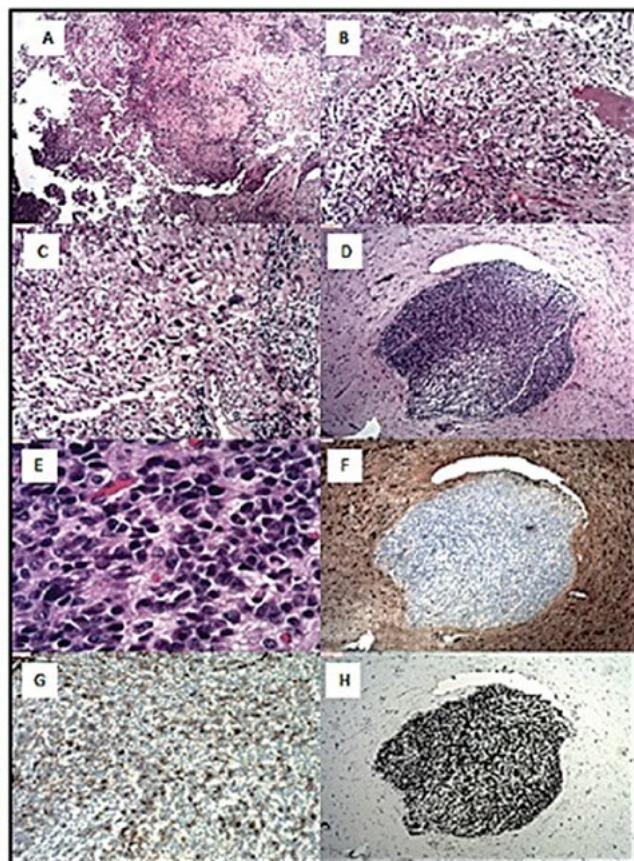


Figura 2 - Segmento A- HE 40x - Áreas gliais com necrose e proliferação microvascular, astrócitos com núcleos em “paliçada”. Segmentos B e C - HE 100x- Infiltrado linfóide perivascular. Segmento D - HE 40x - Nódulos PNET-like. Segmento E- HE – 100x- Rosetas. Segmentos F e G- IHQ, GFAP 40x/Sinaptofisina 100x- negatividade de marcadores gliais nos nódulos PNET-like com positividade para marcadores neuroendócrinos. Segmento H- IHQ, Ki67 – 100x- dicotomia de padrões- maior que 90% no PNET-like, 40% no GBM.

Entre agosto e setembro de 2014, paciente realizou radioterapia na dose de 60 Gy, associada à quimioterapia com Temozolamida, na dose 75 mg/m² diária, seguida de período adjuvante da mesma droga na dose 150 mg/m² por 05 dias consecutivos, a cada 28 dias, com programação de realizar 06 ciclos ao total.

Em setembro de 2014, ressonância magnética do crânio, com intuito de reavaliação de rotina, não demonstrava qualquer lesão em topografia cirúrgica ou outros sítios encefálicos, porém, em dezembro de 2014, foi identificada em novo exame heterogeneidade em leito de cicatriz cirúrgica, característica de progressão de doença, avaliada pelo realce de gadolínio na periferia inferior da lesão. Esta área estendia-se para giro temporal superior direito, medindo 0,8 x 1,0 cm, assim como para a cabeça do hipocampo do mesmo lado, e ainda associada à progressão das alterações de sinal confluentes em sequência T2 em FLAIR em leito cirúrgico, que poderiam estar relacionados a edema vasogênico.

Paciente foi encaminhada à neurocirurgia, para avaliação de nova abordagem cirúrgica, porém já apresentava protusão da lesão através da cicatriz cirúrgica prévia e comprometimento local de partes moles, o que contraindica uma nova ressecção radical. Dessa forma, foi submetida apenas a uma nova biópsia, que confirmou o mesmo padrão histológico da primeira ressecção e a partir de então seguiu-se rápida deterioração do quadro neurológico e sepse de foco respiratório, vindo a falecer em março de 2015.

DISCUSSÃO

Neoplasias do sistema nervoso central com características combinadas de glioma maligno e tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) são raras e pouco abordadas pela literatura.⁵

Há duas hipóteses que tentam explicar a origem desse tipo de tumor: a primeira envolve um mecanismo de metaplasia neuronal/ neuroblástica (tal fenômeno já vem sendo descrito em outros tumores do SNC extracranianos, como os gliomas difusos). Essa transformação costuma ocorrer em tumores pobremente diferenciados.⁶ Uma segunda hipótese atribui a etiologia desse tumor misto a nódulos neuroblásticos, originados de células-tronco ou progenitoras, e tem como base achados histopatológicos atuais em gliomas.⁵

Em recente série de casos, Perry e colaboradores registraram 53 casos de Glioma-PNET maligno e evidenciaram amplificação dos genes N-myc ou c-myc do componente PNET-like em 43% dos tumores, alterações genéticas estas que são inerentes aos gliomas.⁵

A expressão do marcador CD56 também é encontrada nesses tumores e corresponde à expressão de uma conhecida molécula de adesão celular (N- CAM),

(glicoproteína de ligação), expressa na superfície de neurônios e células gliais. Tanto gliomas como meduloblastomas expressam essa proteína.^{4,5}

O diagnóstico diferencial entre GBM, PNET e o GBM-PNET-like é basicamente dado por padrões descritos pelo neuropatologista, com o auxílio da imunohistoquímica, e tal distinção é dada com identificação da para-vimentina, um filamento intermediário amplamente expresso no GBM.⁵

O componente PNET tem alto risco de disseminação para o líquido cérebro-espinhal, o que sugere a necessidade de tratamentos envolvendo irradiação do neuroeixo e quimioterapia baseada em platina para esse tipo de tumor.¹ Entretanto, devido à alta toxicidade prevista nesta abordagem, não consideramos a paciente descrita elegível, uma vez que a investigação com estudo do líquido cefalorraquidiano e a ressonância magnética do neuroeixo foram normais.

A recidiva do Glioblastoma ocorre em 85% das vezes no leito tumoral, onde houve ressecção, ou há poucos centímetros da tumoração já ressecada, mesmo em cirurgias com margens livres de acometimento neoplásico e também em pacientes que receberam adjuvância com quimioterapia associado à radioterapia.

Acreditamos que a presença do componente misto na paciente descrita propiciou o padrão de recidiva tumoral atípica, com extensão para região extracraniana e de partes moles.

Recentemente, foram isoladas células estromais associadas ao Glioblastoma (GACS), em zonas peritumorais, com propriedades fenotípicas e funcionais similares às propriedades dos fibroblastos associados ao câncer e presentes no estroma dos carcinomas. GACS promovem o desenvolvimento dos vasos sanguíneos e promovem o crescimento tumoral das células do glioma, in vivo e in vitro.¹

O caso da paciente supracitada sinaliza para a importância do reconhecimento de que os gliomas de alto grau representam um grupo heterogêneo de patologias, com uma diversidade de comportamento biológico que carece de identificação de seus aspectos moleculares, a fim de nortear a busca de tratamentos e conduções terapêuticas direcionadas.

REFERÊNCIAS

1. X. Song, R A Allen, S T Dunn, et al. Glioblastoma with PNET-like components has a higher frequency of

isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and likely a better prognosis than primary glioblastoma. *Int J ClinExpPathol* 2011;4(7):651-660 www.ijcep.com.

2. Satish Krishnamurthy, Stephen Kent Powers, and JavadTowfighi. Primitive Neuroectodermal Tumor of Cerebrum With Adipose Tissue. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: February 2001, Vol. 125, No. 2, pp. 264-266.

3. Hart, M. N. and K. M. Earle . Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1973. 32:890–897.

4. Rorke, L. B. Presidential address: the cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J NeuropatholExpNeurol* 1983. 42:1–15

5. Perry, A., Miller, C. R., Gujrati, M., Scheithauer, B. W., Zambrano, S. C., Jost, S. C., Raghavan, R., Qian, J., Cochran, E. J., Huse, J. T., Holland, E. C., Burger, P. C. and Rosenblum, M. K. (2009), Malignant Gliomas with Primitive Neuroectodermal Tumor-like Components: A Clinicopathologic and Genetic Study of 53 Cases. *Brain Pathology*, 19: 81–90. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00167.

6. Barbashina V, Salazar P, Ladanyi M, Rosenblum MK, Edgar MA(2007) Glioneuronal tumor with neuropil-like islands (GTNI): a report of 8 cases with chromosome 1p/19q deletion analysis. *AmJSurgPathol* 31:1196–1202.

7. Established and emerging variants of glioblastoma multiforme: review of morphological and molecular features. Michael Karsy, Marshall Gelbman, Paarth Shah, Odessa Balumbu, Fred Moy, ErolArslan .*Folia Neuropathol* 2012; 50 (4): 301-321.

1- Serviço de Cancerologia Clínica do Hospital Santa Izabel.

2- Serviço de Patologia do Laboratório Silvano Studart.

Endereço para correspondência:
danielagbarros@oi.com.br