

Tumor glioneural difuso leptomeníngeo

Leptomeningeal diffuse glioneural tumor

DOI:10.34119/bjhrv5n5-051

Recebimento dos originais: 08/08/2022

Aceitação para publicação: 09/09/2022

Ângela Gonçalves Batista Carlos

Graduanda em Medicina pela Universidade Estácio de Sá (UNESA) - campus Presidente
Varga

Instituição: Universidade Estácio de Sá (UNESA)

Endereço: Rua C-235, 999, Ed. lessence suíça, Setor Bueno, Goiânia - GO, CEP: 74280-130

E-mail: angela10estacio@gmail.com

Ariane Rocha Ribeiro

Acadêmica de medicina pela São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)

Instituição: São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)

Endereço: Rua Engenheiro Augusto Figueiredo, 357, Swift Campinas – SP, CEP: 13045-603

E-mail: arianeribeiro07@outlook.com

Gabriela Rissato Pereira dos Santos

Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC - Campinas)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC - Campinas)

Endereço: Av. John Boyd Dunlop, s/n, Jardim Ipaussurama, Campinas - SP, CEP: 13034-685

E-mail: gabirpds@gmail.com

Breno Castro Neves

Médico pela Instituição Itpac

Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - Vicente Pires

Endereço: Rua 12 chácara, 135, 1, Lote 7, Vicente Pires - Distrito Federal, CEP: 72007-480

E-mail: brenonevescastro@gmail.com

Bruna Hirota Alves de Almeida Penna

Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - Trindade

Endereço: Avenida T-37, 2300, Quadra 104-a, Edifício DNA, Setor Bueno, Goiânia - GO,
CEP: 74230-022

E-mail: brunahirota0@gmail.com

Byanca Milograna Soares

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV) - campus Aparecida
Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - campus Aparecida
Endereço: Rua das hortênsias, Quadra 17, Lote 7, Jardins Milão, Goiânia - GO,
CEP: 74885-735
E-mail: byancamilograna@gmail.com

Bárbara Helena dos Santos Neves

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)
Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)
Endereço: Rua Conselheiro Dr. Enio Vieira, 215, Consil, Cuiabá - MT, CEP: 78048-415
E-mail: nevesbh05@gmail.com

Arthur Fidelis de Sousa

Graduando em Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)
Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO, CEP: 75083-515
E-mail: arthurfidelis12@gmail.com

Victória Santos Marques Pereira

Graduada em Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)
Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO, CEP: 75083-515
E-mail: victoriasantosba@gmail.com

Lucas Quintino Silva de Andrade

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Endereço: Qi 02, Lt 1420/1520, S/N, Setor Industrial, Gama - DF, CEP: 72445-020
E-mail: lucasquintino.sa@gmail.com

Vinícius Moreira de Queiroga

Médico pelo Centro Universitário de Brasília (CEUB)
Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)
Endereço: SMPW, Quadra 14, Conjunto 02, Lote 05, Casa D, Brasília - DF, CEP: 71741-402
E-mail: vmqueiroga18@gmail.com

Giovanna Machado Prudente

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida de Goiânia (UNIRV)
Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Aparecida de Goiânia (UNIRV)
Endereço: Avenida São João, 145, Setor Alto da Glória, Goiânia, Goiás, CEP: 74815-700
Email: gii.prudente@hotmail.com

Heloisa Ganassini Quintanilha

Médica pela Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida de Goiânia
Instituição: Instituto de Neurologia de Goiânia em Goiânia (ING)
Endereço: Rua Montes Claros, 149, Apto. 1706 B, setor Parque Amazônia, Goiânia - GO,
CEP: 74840090
E-mail: heloisagquintanilha@gmail.com

Isabella Guerra Araújo

Médica Generalista pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos
(IMEPAC)
Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)
Endereço: Rua das Azaleias, 125, Condomínio Horizontal Paraíso, Itumbiara - GO,
CEP: 75524-774
E-mail: isabellaguerraaraujo@gmail.com

Joyce Karolyny Lopes de Souza

Graduanda em medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Endereço: Rua U-004, Quadra 1, Lote 6, Residencial Bougainville, Rio Verde – GO,
CEP: 75909-310
E-mail: joycekarolyny02@gmail.com

Júlia de Lima Arantes Machado

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi
Endereço: Rua Dom Roberto Pinarello de Almeida, 255, Villa Del Piazza, Jundiaí - SP,
CEP: 13207-655
E-mail: julia_machado_arantes@hotmail.com

Mônica Piacentini Luizon

Graduanda em Medicina pela São Leopoldo Mandic (SLMANDIC) - Campus Campinas
Instituição: São Leopoldo Mandic (SLMANDIC) - Campus Campinas
Endereço: Rua Ciro Lagazzi, 01, Condomínio Jardim Chácara Araruna, Jardim Cândida,
Araras - SP, CEP: 13603-027
E-mail: monical_38@hotmail.com

Murielly Cândida Bertolassi

Médica Generalista pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Instituição: Ambulatório 24 horas Guapó - GO
Endereço: Rua Waldemar Gonzaga de Menezes, QD34 LT01A, Guapó - GO
CEP: 75350-000
E-mail: mumu_cb@hotmail.com

Nágella Junqueira Moraes Vilela

Instituição: Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal (FACIMED)
Endereço: Avenida Cuiaba, 2688, Primavera II, Primavera do Leste - MG,
CEP: 78850-000
E-mail: nagella_phs@hotmail.com

Natália Queiroz Souza dos Santos

Médica Generalista pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)
Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)
Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128
E-mail: nataliaqssantos@gmail.com

Monaly da Silva Ribeiro

Graduanda em Medicina na Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC) - Campus
Campinas
Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC) - Campus Campinas
Endereço: Rua Engenheiro Augusto de Figueiredo, 437, Vila Progresso, Campinas - SP,
CEP: 13045-906
E-mail: monaly_ribeiro@hotmail.com

Nathália Barbetta Domaszak

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Endereço: Rua U-004, Quadra 1, Lote 6, Residencial Bougainville, Rio Verde - GO,
CEP: 75909-310
E-mail: nathaliabarbetta@outlook.com

Mither Bissoli de Oliveira

Graduando pela Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)
Instituição: Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)
Endereço: Rua 7612, 3744, ap 02, Vilhena-Rondônia, CEP: 76987138
E-mail: mithermed@gmail.com

Heloisa Brito Silveira

Discente pela Universidade de Anápolis (UNIEVANGÉLICA)
Instituição: Universidade de Anápolis (UNIEVANGÉLICA)
Endereço: Alameda das Caraíbas, Qd 20, Lt 6A, Residencial Aldeia do Vale, Goiânia - Goiás
CEP: 74680-110
E-mail: heloisabritosil@gmail.com

RESUMO

Introdução: O tumor Glioneural Difuso Leptomeníngeo (DLGNT) é uma neoplasia primária rara do sistema nervoso central (SNC). Descrito pela Classificação dos Tumores do Sistema nervoso Central da OMS 2016 como sendo o tumor leptomeníngeo tipo oligodendroglial mais notável na infância. O prognóstico geralmente é ruim, e a média de sobrevida é de 15 meses.

Apresentação do caso: Paciente do sexo masculino, 6 anos, previamente hígido, admitido no Hospital Evangélico de Goiás, após 20 dias de quadro inicial de cefaleia, vômitos, fotofobia, alteração sensorial e paraparesia moderada (pior à direita). Foi internado para investigação de meningite. Procedeu-se à biópsia e ao estudo imuno-histoquímico do material, que confirmaram o diagnóstico de DLGNT. Discussão: É uma doença rara, constituindo aproximadamente 1-3% de todos os tumores cerebrais em adultos e cerca de 3% dos ocorridos em crianças. Com um quadro clínico bastante inespecífico, com extensa quantidade de diagnósticos diferenciais a serem afastados. Para o tratamento não há consenso quanto a terapêutica radioterapia/quimioterapia e farmacológica adequada. Conclusão: A identificação precoce de DLGNT auxilia na seleção adequada de tratamentos específicos, contribuindo para um melhor prognóstico e melhora clínica do paciente. São necessários mais estudos para promover uma maior compreensão desta doença e consequentemente, melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Tumor glioneral difuso leptomeníngeo, Leptomeníngea difusa, histopatologia.

ABSTRACT

Introduction: Diffuse Leptomeningeal Glioneural Tumor (DLGNT) is a rare primary neoplasm of the central nervous system (CNS). Described by the WHO 2016 Classification of Central Nervous System Tumors as the most notable oligodendroglial-type leptomeningeal tumor in childhood. Prognosis is generally poor, and median survival is 15 months. Case presentation: GDL, a 6-year-old male, previously healthy, was admitted to Hospital Evangélico de Goiás after 20 days of an initial presentation of headache, vomiting, photophobia, sensory alteration, and moderate paraparesis (worse on the right). He was admitted for investigation of meningitis. Proceeding with biopsy and immunohistochemical study of the material, which confirmed the diagnosis of DLGNT. Discussion: It is a rare disease, constituting approximately 1-3% of all brain tumors in adults and about 3% of those in children. With a rather nonspecific clinical picture, with an extensive amount of differential diagnoses to be ruled out. For the treatment there is no consensus as to the appropriate radiotherapy/chemotherapy and pharmacological therapy. Conclusion: The early identification of DLGNT helps in the appropriate selection of specific treatments, contributing to a better prognosis and clinical improvement of the patient. Further studies are needed to promote a greater understanding of this disease and consequently, improvement in the quality of life of patients.

Keywords: diffuse leptomeningeal glial Tumor, diffuse leptomeningeal Tumor, histopathology.

1 INTRODUÇÃO

O Tumor Glioneuronal Leptomeníngeo Difuso (DLGNT) é uma neoplasia primária rara do sistema nervoso central (SNC). Poucos casos foram publicados na literatura. O primeiro caso foi descrito por Yamamoto em 1996 e foi reconhecido como entidade distinta em 2016 pela classificação de tumores do SNC da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Deng MY, Sill M, Chiang J., et al, 2018). A apresentação clínica da doença é variável e pouco específica, podendo cursar com hidrocefalia aguda, cefaleia, convulsão, desequilíbrio da marcha, vômitos

e hipertensão intracraniana (HIC). Todavia, sabe-se que sua prevalência é maior em crianças, sendo a idade média do diagnóstico aos 8 anos de idade, com predominância no sexo masculino. O diagnóstico definitivo é feito com biópsia, porém o local exato para realização da mesma não é totalmente estabelecido, dificultando ainda mais a investigação dos casos. Nesse contexto, os poucos estudos envolvendo o DLGNT levam a diversos diagnósticos diferenciais, sendo a gliomatose meníngea secundária o principal. Dessa forma, sendo o DLGNT uma síndrome rara, o presente trabalho abordará as principais manifestações clínicas, sua fisiopatologia, tratamento e sobrevida, para que assim possamos intervir mais precocemente nos sintomas e sermos mais assertivos no tratamento, possibilitando uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

GDL, sexo masculino, 6 anos, previamente hígido, sem histórico médico relevante, admitido no Hospital Evangélico de Goiás após 20 dias de quadro inicial de cefaleia, vômitos, fotofobia, alteração sensorial e paraparesia moderada (pior à direita). Ao exame físico, sem alterações nos sinais vitais, afebril, confuso e em regular estado geral. A criança foi internada para investigação de meningite. Exames laboratoriais da admissão dentro da normalidade. A ressonância magnética cerebral mostrou dilatação do sistema ventricular, hidrocefalia comunicante e realce leptomeníngeo difuso principalmente ao nível dos espaços subaracnóides cerebelares, cisternas basais e medula espinhal. E também múltiplos pequenos cistos espalhados na superfície do cerebelo, tronco cerebral e medula espinhal. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) excluiu a possibilidade de infecção e a tomografia computadorizada de corpo total não evidenciou alterações fora do sistema nervoso central. Procedido com biópsia e estudo imuno-histoquímico do material, evidenciando o seguinte padrão: OLIG2 positivo, MAP2 positivo, S100 positivo, sinaptofisina positivo; confirmando o diagnóstico de Tumor Glioneuronal Leptomeníngeo Difuso (DLGNT).

Paciente evoluiu sem intercorrências nos vinte e três dias que ficou internado, com melhora do quadro de cefaleia, vômitos e parcial melhora do quadro neurológico. Portanto, recebeu alta em bom estado geral, com orientações gerais, receita médica de sintomáticos e encaminhamento para acompanhamento com neurocirurgia e oncologia, para instituição de tratamento com associação de quimioterapia e radioterapia cranioespinhal.

3 DISCUSSÃO

Tumores Glioneurais Leptomeníngeos Difusos (DLGNT) representam uma entidade caracterizada por crescimento leptomeníngeo disseminado e evidências de diferenciação glial e neuronal.

Inicialmente, o DLGNT foi descrito por Nevin em 1938 como “um padrão de crescimento de glioma difuso que consiste em infiltração excepcionalmente extensa de uma grande região do sistema nervoso central, afetando pelo menos três lobos do cérebro, geralmente com envolvimento bilateral dos hemisférios cerebrais e/ou da matéria cinzenta profunda, ...”, entretanto, Moore, em 1954, publicou o primeiro relato de caso sobre esse tumor.

No passado vários foram os termos atribuídos aos DLGNTs, como por exemplo: “tumor leptomeníngeo oligodendroglial-like”, “tumor leptomeníngeo disseminado da infância”; oligodendroglioma leptomeníngeo disseminado primário” ou até “tumor neuroepitelial leptomeníngeo difuso”. Contudo, foi somente após a proposição por Gardimann et al, a partir de seus estudos recentes que o termo “tumor glioneural leptomeníngeo difuso” passou a ser utilizado.

O DLGN é uma doença rara, introduzida na edição de 2007 da Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma lesão grau III com prognóstico reservado.

É definida como um tumor que se apresenta com doença leptomeníngea difusa, com ou sem um parênquima reconhecível. Constituem aproximadamente 1-3% de todos os tumores cerebrais em adultos e cerca de 3% dos ocorridos em crianças. Apresentam discreta predominância pelo sexo masculino com pico de incidência girando em torno dos 4 anos de idade.

A maioria dos tumores apresenta um curso indolente com baixa taxa mitótica e crescimento lento e progressivo. Embora as características clínicas e o curso da doença ainda sejam amplamente desconhecidos, acredita-se que o quadro clínico inicial curse com elevação da pressão intracraniana, vômitos, cefaleia e convulsões; como também hidrocefalia com necessidade de drenagem extraventricular ou derivação ventrículo peritoneal.

Histopatologicamente, o tumor consiste em dois tipos celulares: as neuronais e as gliais; onde o componente neuronal consiste em neurócitos positivos para sinaptofisina, ao passo que o glial apresenta neutrócitos gliais e astrócitos positivos para proteína ácida fibrilar.

Histologicamente, o DLGNT consiste em uma lesão de celularidade baixa caracterizada pela presença de células semelhantes a oligodendrócitos com aspecto

monoformo com um “comprometimento glioneural” embutido em um estroma leptomeníngeo desmoplástico ou mixóide.

As características radiológicas desse tumor são descritas por alterações na ressonância nuclear magnética com acometimento das cisternas cerebrais, das leptomeninges difusamente, estas com realce semelhante às alterações pós infecciosas; acompanhado por lesões císticas multifocais predominantemente no cérebro e na medula espinhal.

Essa entidade patológica apresenta-se como um grande desafio para a realização de um diagnóstico precoce assertivo que possibilitaria um tratamento eficaz, com melhora da sobrevida e conseqüentemente do prognóstico do paciente. Primeiramente por se tratar de uma condição clínica extremamente rara onde o número total de casos reportados de DLGNT em todo o mundo ser inferior a 100, desde o primeiro relato da maior série de casos que englobou 36 pacientes realizada por Rodriguez et al. em 2012.

Não obstante, outra dificuldade reside na realização da análise histopatológica, visto que as amostras de biópsias são pequenas, podendo ser insuficientes para o diagnóstico, como também frequentemente incluem alterações do tecido reativo adjacente, obscurecendo o tecido tumoral.

Soma-se a tudo isso um quadro clínico bastante inespecífico, dando origem a uma extensa quantidade de diagnósticos diferenciais a serem afastados. Dentre eles podemos citar: meningite (bacteriana ou tuberculosa), neurocisticercose, outros tumores do SNC, incluindo neoplasias de alto e baixo grau, leucemia, linfomatose leptomeníngea e neurosarcoideose.

Sabe-se que até um terço dos pacientes podem morrer de DLGNT. O tratamento é realizado, principalmente, com radioterapia e / ou quimioterapia com uma resposta parcial à terapia ou estabilização da doença. Já a abordagem com medicações apresenta-se com estudos escassos. Os medicamentos descritos na literatura são o valproato, usado após falha da quimioterapia, além da utilização esporádica de cisplatina e temozolomida.

Apesar dos avanços em nossa compreensão das manifestações clínicas e diagnósticas, ainda não há consenso sobre a abordagem certa para o tratamento dos pacientes e os relatórios variam amplamente, de acordo com regimes de tratamento usados.

Percebe-se, dessa forma, que ao levantar suspeitas de um possível diagnóstico de DLGNT, o radiologista tem a oportunidade de facilitar a rápida biópsia, o diagnóstico e o tratamento dos pacientes; devendo, para isso, estar sempre atento aos possíveis diagnósticos diferenciais.

A identificação precoce de entidades como DLGNT auxilia na seleção adequada de tratamentos específicos, que auxiliam na melhora clínica do paciente e concomitantemente contribui para obter um prognóstico mais favorável.

Devido à raridade desta entidade tumoral associada à falta de consenso quanto a terapêutica radioterápica/quimioterápica e farmacológica adequada, são necessários mais estudos para promover uma maior compreensão desta doença, objetivando promover uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

4 CONCLUSÃO

O tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso (DLGNT) é um tumor primário do Sistema Nervoso Central, caracterizado pela disseminação leptomeníngea difusa de células neoplásicas glioneuronais. Apesar de ter uma progressão indolente, esse tipo de tumor raramente se apresenta como uma lesão parenquimatosa isolada, sendo que as taxas de morbidade e mortalidade geralmente são altas (LEE et al, 2018).

As manifestações clínicas estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento de hidrocefalia e infiltração de nervos espinhais e cranianos. Em alguns casos, esse tumor pode ter comportamento mais agressivo, principalmente em adultos ou idosos (FIASCHI et al, 2018).

O diagnóstico radiográfico, principalmente no estágio inicial da doença, pode ser complicado, já que uma hidrocefalia comunicante idiopática e um contraste leptomeníngeo difuso inespecífico das cisternas basais e da medula espinhal podem representar várias doenças, sendo que os principais diagnósticos diferenciais são meningite tuberculosa, carcinomatose meníngea de neoplasias primárias ou secundárias e meningite fúngica (LOUIS et al, 2016).

Não existe diretriz específica em relação ao tratamento, e as abordagens atuais são baseadas no tratamento de gliomas de baixo grau de crianças e adultos jovens. Não está claro se diferentes combinações de cirurgia, radioterapia e quimioterapia podem melhorar os resultados clínicos e a sobrevida (LEE et al, 2018).

Portanto, por se tratar de uma doença com prognóstico reservado e sobrevida pequena, de difícil diagnóstico e não se ter um consenso sobre a melhor abordagem terapêutica desses pacientes, é de suma importância a discussão e estudos sobre o tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso.

REFERÊNCIAS

Abongwa, Chenue, et al. "Tumores glioneuronais leptomeníngeos difusos primários do sistema nervoso central: relato de três casos e revisão da literatura". *Hematologia e oncologia pediátrica* **37.3** (2020): 248-258.

Deng MY, Sill M, Chiang J., et al. O tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso molecularmente definido (DLGNT) compreende dois subgrupos com características clínicas e genéticas distintas . *Acta Neuropathol* 2018; 136 (02) 239-253 Doi: 10.1007/s00401-018-1865-4

Fiaschi P, Badaloni F, Cagetti B, et al. Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor in the adult: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg* 2018;114:53–57.

GARCIA, Lara Júlia Pereira et al. Tumor glioneural difuso leptomeníngeo: Relato de caso Diffuse leptomeningeal glioneural tumor: Case report. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 5, p. 22066-22071, 2021.

Lakhani DA, Mankad K, Chhabda S, Feizi P, Patel R, Sarma A, Pruthi S. Diffuse Leptomeningeal Glioneuronal Tumor of Childhood. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Nov;41(11):2155-2159. doi: 10.3174/ajnr.A6737. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32912870; PMCID: PMC7658820.

Lee J, Ko H, Choi J, et al. A Case of Diffuse Leptomeningeal Glioneuronal Tumor Misdiagnosed as Chronic Tuberculous Meningitis without Brain Biopsy. *Case Rep Neurol Med*, 2018.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016.

Preuss, M., *et al.* Tumores leptomeníngeos semelhantes a células oligodendrogliais disseminados: resultados diagnósticos e terapêuticos preliminares para uma nova entidade tumoral. *J Neurooncol* **124**, 65-74 (2015).