

## EXPRESSION ANTIGÊNICA EM CARCINOMAS DO PLEXO CORÓIDE HUMANO

RELATO DE DOIS CASOS

M. C. ALMEIDA \* — C. E. BACCHI \*\* — L. S. QUEIROZ \*\*\*  
N. O. FACURE \*\*\*\*

**RESUMO** — Neoplasias provenientes do epitélio de revestimento do plexo coróide são inco-muns, tendo sido descritos 6 padrões morfológicos. O padrão anaplásico, também denominado carcinoma do plexo coróide, é o de menor frequência e pode dar metástases fora do SNC. A distinção histológica desses tumores, particularmente da variedade anaplásica, com outras neoplasias primárias e metastáticas no SNC pode ser difícil. O uso de técnicas imunocito-químicas em parafina tem-se mostrado útil no esclarecimento das linhagens tumorais. Os papilomas do plexo coróide têm, no entanto, sido objeto de controvérsia, por sua complexa expressão antigênica. Usando a técnica de imunoperoxidase (sistema avidina-biotina-pero-xidase) pesquisaram-se, em dois casos da variedade anaplásica, os seguintes marcadores: proteína glial fibrilar ácida (GFAP) com anticorpo monoclonal e policlonal; ceratinas de 40-50kDa, ceratinas de 60-70kDa (callus ceratina), enolase neuronal específica (NSE) e pro-teína S-100, com anticorpos monoclonais. Os dois tumores mostraram positividade para NSE, proteína S-100 e ceratina de 40-50kDa; uma das duas neoplasias mostrou diferenciação glial, revelando positividade para GFAP tanto com anticorpo monoclonal quanto policlonal.

**Antigenic expression in human choroid plexus carcinoma: report of two cases.**

**SUMMARY** — Primary neoplasms of choroid plexus are rare. Six morphological variants have been described: papillary, cystic, acinar, mucus-secreting, oncocytic, and anaplastic. The anaplastic variant, the so-called choroid plexus carcinoma, is the rarest of all and can metastasize. The differential diagnosis of the anaplastic variant of choroid plexus neoplasms with adenocarcinomas, melanomas and indifferntiated neoplasms can be troublesome chiefly in adults. The now large use of immunocytochemical techniques in tissue section has become a powerful tool in the analysis of cell lineages, tumoral and non-tumoral. Never-theless, the choroid plexus neoplasms have shown a complex and a somewhat confusing pattern of antigenic expression. In two choroid plexus carcinomas (one localized in the right lateral ventricle from a boy of 1 year and 9 months old, and the other localized in the left lateral ventricle from a girl of 3 years old) the following antigens were searched (using the avidin-biotin-peroxydase complex): glial fibrillary acidic protein (GFAP) with monoclonal and polyclonal antibodies; cytokeratins of 40-50kDa, cytokeratins of 60-70kDa (callus cytokeratin), neuronal specific enolase (NSE) and S-100 protein with monoclonal antibodies. The two neoplasms showed immunoreactivity against NSE, S-100 protein and cytokeratin of 40-50kDa. The neoplasm of the boy exhibited glial differentiation having immunoreactivity against GFAP with monoclonal and polyclonal antibodies.

Departamento de Medicina Complementar, Universidade de Brasília \*, Departamento de Patologia, UNESP \*\*, Departamento de Anatomia Patológica \*\*\* e Disciplina de Neurocirurgia \*\*\*\*, UNICAMP.

Dr. Marcos Célio de Almeida — Departamento de Medicina Complementar, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - 70910 Brasília DF - Brasil.

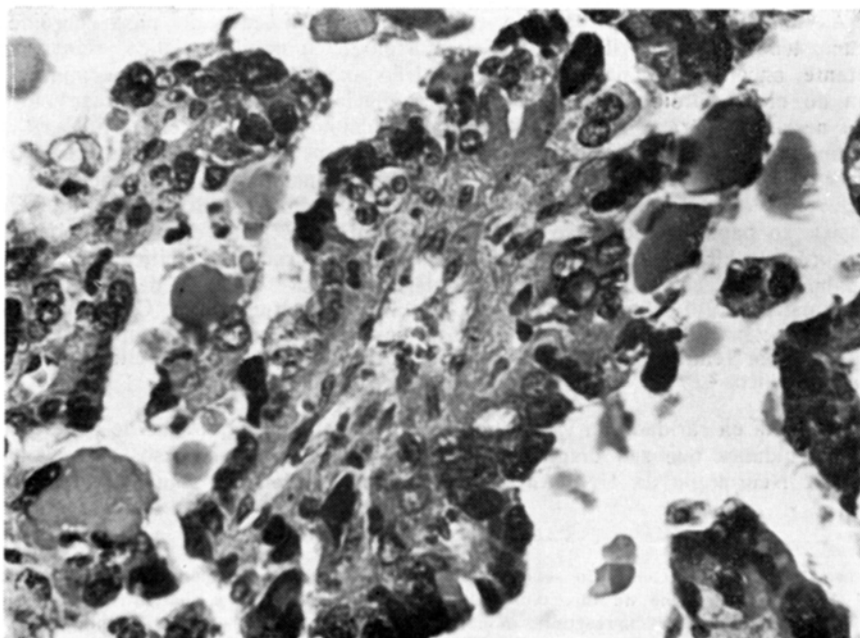
As neoplasias provenientes do epitélio de revestimento do plexo coróide são incomuns, tendo sido descritos 6 padrões morfológicos: papilar, cístico, acinar, muco-secretante, oncócítico e anaplásico<sup>2</sup>. O padrão anaplásico, também denominado carcinoma do plexo coróide, é o de menor freqüência e pode dar metástases fora do sistema nervoso central (SNC)<sup>8,9</sup>. A distinção histológica desses tumores, particularmente da variedade anaplásica, de outras neoplasias primárias e metastáticas do SNC pode ser difícil<sup>9</sup>. Em adultos, adenocarcinomas, carcinomas indiferenciados e o melanoma devem necessariamente ser excluídos, antes de se firmar o diagnóstico da variante anaplásica do papiloma do plexo coróide<sup>8,9</sup>. Com as técnicas de imunocitoquímica e da produção de hibridomas podem-se demonstrar com grande especificidade antígenos, principalmente os chamados filamentos intermediários<sup>5</sup>. O uso dessa metodologia tem-se mostrado útil no esclarecimento das linhagens tumorais. Os papilomas do plexo coróide têm, no entanto, sido objeto de controvérsia por sua complexa expressão antigênica, com relatos muitas vezes contraditórios no que diz respeito aos achados imunocitoquímicos<sup>2</sup>.

Em vista da raridade da variante anaplásica dentre os papilomas do plexo coróide e das dificuldades que seu diagnóstico oferece, relatam-se dois casos observados no Serviço de Neurologia da UNICAMP, com ênfase aos achados imunocitoquímicos.

#### CASUÍSTICA E MÉTODOS

Caso 1 — AJP, paciente do sexo masculino, com 1 ano e 9 meses de idade, admitido em 26-11-86 com síndrome de hipertensão intracraniana, referindo a mãe que desde os dois meses de idade a criança apresentou aumento assimétrico da cabeça. O exame clínico-neurológico mostrou criança com paresia facial à esquerda e tremor fino em ambas as mãos. O perímetro craniano era de 53 cm. A radiografia simples do crânio mostrava disjunção das suturas. Na tomografia computadorizada havia extensa lesão tumoral, com áreas de calcificação, na região têmporo-parieto-occipital direita, dentro do ventrículo lateral direito. A arteriografia cerebral confirmou a localização da lesão. Dois meses depois foi iniciada cobaltoterapia (2880 rads em 4 semanas) para redução do tumor. Realizada a cirurgia 15 dias após o término da cobaltoterapia, observou-se massa tumoral friável tendo, em algumas áreas, calcificações finas. No pós-operatório realizou-se derivação ventrículo-peritoneal e quimioterapia com cisplatina. A evolução foi boa, tendo o paciente recebido alta 4 meses após a operação, mas veio a falecer, em outro Serviço, 2 meses após a alta. A histopatologia revelou carcinoma do plexo coróide — os cortes histológicos exibem neoplasia maligna, indiferenciada em sua maior extensão, com grandes áreas de necrose; as células neoplásicas têm volumosos núcleos hiper cromáticos, frequentemente múltiplos, com citoplasma basófilo e de limites imprecisos; as mitoses são numerosas e atípicas; em certa área, o tumor mostra arquitetura papilífera, imitando o aspecto de plexo coróide normal; as células apresentam características epiteliais e se dispõem em torno de vasos (Fig. 1), embora mantendo intensa anaplasia; o tumor parece comprimir, mas não infiltra, o tecido cerebral.

Caso 2 — MGS, paciente do sexo feminino, branca, com 3 anos de idade, admitida em 26-05-77 com síndrome de hipertensão intracraniana, há dois meses. Os primeiros sintomas foram dor de cabeça, tonturas, irritabilidade, dificuldade para andar e perda progressiva da visão. O exame clínico-neurológico de admissão mostrou criança desidratada, sonolenta, com hemiparesia esquerda flácida, incompleta, predominando o déficit no membro superior. O perímetro craniano era de 56 cm e a fontanela bregmática estava aberta. Havia papiledema bilateral e amaurose. A radiografia simples do crânio confirmou macrocefalia, disjunção das suturas e calcificação correspondente ao plexo coróide esquerdo. O eletrencefalograma mostrou comprometimento cerebral difuso, com assimetria, havendo maior lentificação à direita (ondas delta). O estudo angiográfico encefálico confirmou haver processo expansivo no interior do ventrículo lateral esquerdo. Realizou-se ventriculografia, que também confirmou o processo expansivo. Submetida a craniotomia, foi realizada exérese total de volumoso tumor que ocupava toda a cavidade do ventrículo lateral esquerdo. A evolução pós-operatória foi satisfatória e com três meses de seguimento houve melhora progressiva, persistindo hemiparesia esquerda e amaurose. O estudo histopatológico verificou tratar-se de carcinoma do plexo coróide — os cortes histológicos demonstram tecido anaplásico composto por células epiteliais dispostas sobre eixo fibroconjuntivo, em um arranjo semelhante ao do plexo coróide normal (Fig. 2); as células têm atipias nucleares e apresentam moderado pleomorfismo, que se acentua à medida que o tumor assume arranjo sólido, tendo freqüentes áreas de necrose de perimelo; observam-se áreas de microcalcificação.



*Fig. 1 — Caso 1, AJP. Detalhe da arquitetura papilífera mostrando as células epiteliais com intensa anaplasia, (300X, HE).*

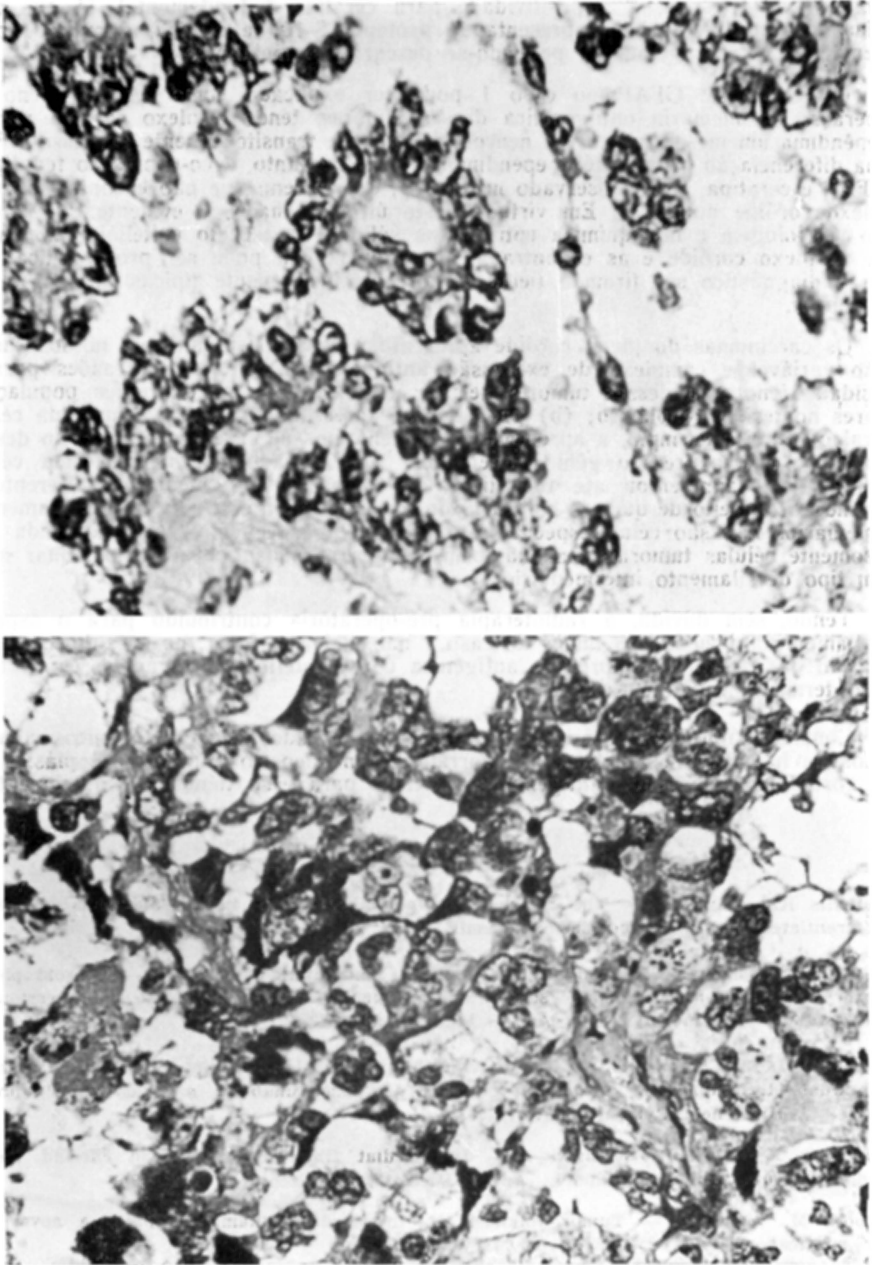
Técnicas utilizadas — Amostras cirúrgicas, obtidas das tumorações intraventriculares dos dois pacientes, foram fixadas em formol-salino (10%) e incluídas em parafina. Foram realizadas, nos cortes em parafina: colorações de hematoxilina-eosina, P.A.S.; pesquisa de marcadores antigênicos por método imunocitoquímico, usando-se a técnica de imunoperoxidase (sistema avidina-biotina-peroxidase) 3. Pesquisaram-se os seguintes marcadores: proteína glial fibrilar ácida (GFAP), utilizando anticorpos monoclonais (gentilmente cedidos pelo Dr. Peter Collins, Karolinska Hospital) e policlonais (Dako); ceratinas de 40-50kDa, ceratinas de 60-70kDa (callus ceratina), enolase neuronal específica (NSE) e proteína S-100, utilizando anticorpos monoclonais (Dako).

#### RESULTADOS

Nas colorações de hematoxilina-eosina e P.A.S. identificaram-se os dois tumores como pertencendo à variante anaplásica dos papilomas do plexo coróide. Ambas as neoplasias mostraram positividade para NSE, proteína S-100 e ceratina de 40-50kDa. Uma delas (caso 1) apresentou positividade para GFAP, tanto com anticorpo monoclonal como policlonal (positividade focal) (Fig. 2); a mesma neoplasia foi negativa para callus ceratina. A neoplasia do caso 2 apresentou positividade tanto para ceratina de 40-50kDa como para ceratina de 60-70kDa.

#### COMENTARIOS

A expressão fenotípica de ceratina e proteína S-100 observada nos dois casos é esperada, já que o plexo coróide normal as contém 2,6. Quando se utiliza a detecção de ceratina como marcador para tumores metastáticos no SNC, deve-se ter em mente que este antígeno pode ser também encontrado em meningiomas, gliossarcomas, tumores de linhagem germinativa e em áreas epitelióides de glioblastomas 6. A presença da proteína S-100 é, por outro lado, útil no diagnóstico diferencial entre adenocarcinomas metastáticos e tumores do plexo coróide 6. No entanto a presença da proteína S-100 e NSE em carcinomas do plexo coróide, como aconteceu em nossos casos, adiciona considerável dificuldade na exclusão do melanoma metastático, principalmente levando-se em conta que, embora raramente, carcinomas do plexo coróide podem conter



*Fig. 2 — No alto, caso 2 (MGS): reação de imunoperoxidase para enolase neuronal específica (NSE), com positividade difusa (tonalidade cinza do citoplasma celular). Note-se o aspecto papilífero e o pleomorfismo celular (125×). Em baixo, caso 1 (AJF): reação de imunoperoxidase para a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), com anticorpo policlonal, exibindo positividade focal intensa; no centro à esquerda, célula com citoplasma intensamente corado (300×).*

melanina<sup>8,9</sup>. Nestes casos a positividade para ceratina é fundamental, já que uma neoplasia pouco diferenciada apresentando proteína S-100 e cartina, é muito provavelmente, de natureza epitelial, podendo-se descartar o melanoma<sup>1</sup>.

O achado de GFAP no caso 1 pode ser explicado como um fenômeno de recuperação da memória ontogenética desses tumores, tendo o plexo coróide normal e o epêndima um mesmo precursor neuro-epitelial, que transitoriamente expressa GFAP na sua diferenciação para epitélio ependimário<sup>7</sup>. No entanto, a co-expressão fenotípica de GFAP e ceratina, como observado no caso 1, é fenômeno que não encontra análogo no plexo coróide normal<sup>7</sup>. Em virtude deste último achado, é evidente que a distinção morfológica e histoquímica entre áreas sólidas de aspecto epitelioide no carcinoma do plexo coróide e as encontradas no glioblastoma pode ser problemática, devendo o diagnóstico ser firmado pelas áreas morfológicamente típicas de um ou de outro tumor.

Os carcinomas do plexo coróide apresentam, como observado em nossos casos, padrão variável e complexo de expressão antigênica<sup>2,4,7</sup>. Possíveis razões para a diversidade fenotípica desses tumores seriam: (a) presença de diferentes populações celulares no tecido neoplásico; (b) padrões de expressão gênica não usuais da célula tumoral como, por exemplo, a apresentação de fenótipos de fases específicas do desenvolvimento<sup>7</sup> e a expressão gênica aberrante. Foi relatado que uma mesma célula desses tumores apresentou até três tipos de filamentos intermediários diferentes<sup>2</sup>, reforçando o conceito de que, ao contrário do que inicialmente se pensou, os filamentos intermediários não são célula-específicos e nem tecido-específicos. Note-se ainda que não somente células tumorais mas, também, células normais podem compartilhar mais de um tipo de filamento intermediário<sup>6,7</sup>.

Tendo, sem dúvida, a radioterapia pré-operatória contribuído para o aspecto marcadamente anaplásico do tumor do caso 1 não pudemos fazer, no entanto, qualquer correlação do padrão de expressão antigênica com o efeito radioterápico, em virtude de não termos biópsias prévias.

Conclui-se que é necessária a correlação dos achados imunocitoquímicos com os achados de histologia usual para um correto diagnóstico do papiloma anaplásico do plexo coróide, não havendo antígenos específicos para esse tumor até o momento<sup>7</sup>.

#### REFERÊNCIAS

1. DeLellis RA, Dayal Y — The role of immunohistochemistry in the diagnosis of poorly differentiated malignant neoplasms. *Semin Oncol* 14:173, 1987.
2. Doglioni C, Dell'Orto P, Coggi G, Iuzzolino P, Bontempini L, Viale G — Choroid plexus tumors: an immunocytochemical study with particular reference to the coexpression of intermediate filament proteins. *Am J Path* 127:519, 1987
3. Hsu S, Raine L, Fanger H — Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 29:577, 1981.
4. Miettinen M, Clark R, Virtanen I — Intermediate filament proteins in choroid plexus and ependyma and their tumors. *Am J Path* 123:231, 1986.
5. Osborn M, Weber K — Tumor diagnosis by intermediate filament typing: a novel tool for surgical pathology. *Lab Invest* 48:372, 1983.
6. Perentes E, Rubinstein LJ — Recent applications of immunoperoxidase histochemistry in human neuro-oncology. *Arch Path Lab Med* 111:796, 1987.
7. Rubinstein LJ — Immunohistochemical sign spots not markers in neural tumor differentiation. *J Neuropath Appl Neurobiol* 12:523, 1986.
8. Russell DS, Rubinstein LJ — Pathology of Tumors of the Nervous System. Ed 4. Arnold, London, 1987.
9. Zülch KJ — Brain Tumors: Their Biology and Pathology. Ed 3. Springer-Verlag, Berlin, 1986.