

TUMORES DE PLEXO CORÓIDE

Estudo epidemiológico comparativo de 24 casos

Luiz Fernando Bleggi Torres¹, Lúcia de Noronha¹, Darliany L. Hübner Scheffel², Diogo Lago Pinheiro², Elizabeth Schneider Gugelmin³

RESUMO - Tumores derivados do plexo coróide são neoplasias raras do sistema nervoso central que acometem principalmente crianças. Este estudo apresenta uma série de 38 pacientes com tumores de origem neuroectodérmica, dentre os quais 24 possuem diagnóstico histológico e/ou imunohistoquímico de Carcinoma do Plexo Coróide (CPC). Destes, 16 eram do gênero masculino. O local predominantemente acometido foi o ventrículo lateral esquerdo. As manifestações clínicas mais freqüentes foram hidrocefalia, hipertensão intracraniana e crises convulsivas. Todos os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico. Houve um óbito no per-operatório e outro no pós-operatório imediato. Nove pacientes tiveram recidiva, evoluindo a óbito em tempo médio de 12,3 meses. Sete estão vivos. Os demais casos não apresentavam dados disponíveis. Em Curitiba, o CPC tem uma alta prevalência em relação a outros tumores do plexo coróide, podendo estar relacionado a algum agente patogênico.

PALAVRAS-CHAVE: neoplasias do sistema nervoso central, tumores do plexo coróide, carcinoma do plexo coróide.

Choroid plexus tumours: epidemiologic comparative study of 24 cases

ABSTRACT - Tumours derived from choroid plexus are rare central nervous system neoplasms affecting mainly children. This study presents a series of 38 patients with neuroectodermal tumours. Twenty four of them had the histological and/or immunohistochemical diagnosis of choroid plexus carcinoma (CPC). Sixteen of these patients were male. The left lateral ventricle was affected in most cases. Main clinical features were: hydrocephalus, intracranial hypertension and convulsion. All the patients were treated by surgery. There were 2 deaths due to surgical complications. Nine patients had recurrence, dying in a intermediate time of 12.3 months and 7 patients remain alive. The other cases did not present available data. CPC is very prevalent in Curitiba when compared to other choroid plexus tumours and it might be related to some pathogenic agent.

KEY WORDS: central nervous system tumours, choroid plexus tumours, choroid plexus carcinoma.

Os tumores do plexo coróide são neoplasias do sistema nervoso central (SNC) originários do epitélio de revestimento dos ventrículos cerebrais, que tipicamente acometem crianças. Correspondem a 0,4 a 0,6% de todos os tumores intracranianos e 2 a 4% dos que acometem crianças. As formas malignas são ainda mais infreqüentes, ocorrendo na razão de 1:5 em relação aos papilomas¹.

Os carcinomas do plexo coróide (CPC) são tumores de comportamento biológico singular e desfavorável, o que torna o seu prognóstico bastante desfavorável. Manifestam-se tipicamente na primeira década de vida (80% dos casos) e correspondem a 8,1% de todos os tumores do plexo co-

róide. O número relativamente pequeno de casos descritos na literatura, associado à falta de dados epidemiológicos relevantes e às controvérsias acerca de sua classificação clínica e anatomopatológica, torna difícil o estabelecimento de uma conduta terapêutica padronizada no manejo desta entidade². Como a cura acaba sendo alcançada por número limitado de pacientes, torna-se de vital importância a determinação de fatores prognósticos relevantes na análise da sobrevivência destes pacientes³.

O presente estudo tem como finalidade apresentar a casuística dos tumores do plexo coróide dos principais hospitais de Curitiba, no período de 1990 a 2001, com obtenção de dados relevantes

Laboratório de Patologia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba PR, Brasil: ¹Professor Doutor da Disciplina de Patologia PUCPR; ²Acadêmico de iniciação científica da PUCPR; ³Patologista do Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Curitiba PR, Brasil

Recebido 10 Fevereiro 2003, recebido na forma final 24 Julho 2003. Aceito 6 Setembro 2003.

Dra. Lúcia de Noronha - Laboratório de Patologia Experimental PUCPR - Rua Imaculada Conceição 1155 - 80215-901 Curitiba PR - Brasil. FAX: 41 330 1624.

de caráter epidemiológico, clínico e histopatológico, e relatar a prevalência dos carcinomas do plexo coróide na população local comparado com os dados da literatura.

MÉTODO

Foram pesquisados os livros de biópsias do Serviço de Anatomia Patológica dos principais hospitais da cidade de Curitiba, entre eles Hospital de Clínicas, Hospital Nossa Senhora das Graças, Hospital Erasto Gaertner, Hospital das Nações e Hospital Infantil Pequeno Príncipe, no período de 1990 a 2002. Foram rastreados todos os tumores do SNC, que totalizavam 3932 casos; dentre esses, os tumores pediátricos somavam 682. Uma vez separados os tumores pediátricos do SNC, foram selecionados todos os laudos de biópsias de tumores de origem neuroectodérmica (38 casos) e efetuado o levantamento dos prontuários médicos desses pacientes para avaliação retrospectiva de dados como gênero, idade, localização tumoral com exames de imagem, manifestações clínicas relevantes e condutas terapêuticas adotadas. Nos casos em que as informações obtidas a partir dos prontuários foram insuficientes, foi feito contato com o médico responsável pelo caso e com os familiares. Dentre os 38 casos selecionados, 24 (63,2%) possuíam diagnóstico histológico de CPC e 14 (36,8%) representaram outros tumores neuroectodérmicos.

Foram obtidas informações dos prontuários de todos os pacientes, de forma que pudessem ser comparados dados clínicos e epidemiológicos relevantes tanto do CPC quanto dos tumores que compõem o seu diagnóstico diferencial. Para análise comparativa dos dados epidemiológicos e clínicos, os grupos se compõem da seguinte maneira: grupo 1 - carcinomas do plexo coróide (n=24); grupo 2 - outros tumores pediátricos neuroectodérmicos (n=38); grupo 3 - outros tumores pediátricos do SNC (n=644), grupo 4 - outros tumores do SNC (n=3250).

As variáveis localização tumoral e manifestações clínicas relevantes foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado, e as variáveis gênero e faixa etária pelo teste exato de Fischer.

RESULTADOS

Dos pacientes com diagnóstico de CPC (n=24), 16 (66,7%) eram do gênero masculino. Os demais tumores neuroectodérmicos (n=14) apresentaram 5 (35,7%) casos do gênero masculino. Os outros tumores pediátricos do SNC (n=644) eram compostos por 369 (57,3%) pacientes do gênero masculino. A população dos demais tumores do SNC (n=3250) mostrava 1596 (49,1%) pacientes do gênero masculino.

Na comparação entre os tumores pediátricos do SNC e os demais tumores do SNC, foi notada prevalência estatisticamente significativa ($p < 0,001$) maior

de pacientes do gênero masculino no primeiro grupo (57,2%) em relação ao grupo 2 (49,1%). Nos outros teste, que comparavam os grupos de pacientes com CPC e pacientes com outros tumores neuroectodérmicos a outros grupos, a diferença observada não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$) em nenhuma ocasião.

A faixa etária mais acometida pelo CPC é 0 a 5 anos, fato também observado em relação a outros tumores neuroectodérmicos e a outros tumores pediátricos do SNC. Nas comparações de faixas etárias entre os grupos, a diferença foi estatisticamente não significativa ($p > 0,05$) em todas ocasiões.

Quanto à localização dos CPC, foi observado acometimento do ventrículo lateral esquerdo em 13 pacientes (54,2%), do ventrículo lateral direito em 5 pacientes (20,8%), do IV ventrículo em 4 pacientes (16,7%). Os demais pacientes apresentaram outras localizações. Nos outros tumores neuroectodérmicos, observaram-se 4 pacientes (28,6%) com acometimento do ventrículo lateral esquerdo, 2 (14,3%) com acometimento do ventrículo lateral direito, 4 (28,6%) com acometimento do IV ventrículo, sendo os demais localizados em outras regiões. Houve diferença estatisticamente significativa com relação à localização entre os CPC e os demais tumores neuroectodérmicos ($p = 0,0385$).

As manifestações clínicas em todos os pacientes com CPC mostraram-se bastante semelhantes, tendo sido a hidrocefalia o sintoma inicial em 11 pacientes (45,8%), a hipertensão intracraniana em 7 (29,2%) e crises convulsivas em 2 (8,3%). Em 4 pacientes (16,7%) não havia dados clínicos disponíveis. Quanto aos demais pacientes com tumores neuroectodérmicos, havia um paciente (7,1%) apresentando hidrocefalia como sintoma inicial, 8 (57,1%) com hipertensão intracraniana e 3 (21,4%) crises convulsivas. Dois pacientes (14,3%) não tinham dados disponíveis. Com relação à variável manifestações clínicas relevantes, não houve diferença significativa entre o grupo com diagnóstico de CPC e os demais tumores neuroectodérmicos ($p = 0,0679$).

O tratamento cirúrgico foi o método de escolha para todos os pacientes com CPC: 9 foram submetidos à ressecção total e 9 à ressecção parcial do tumor. Em 6 pacientes esse dado não estava registrado. Entre os demais pacientes com tumor neuroectodérmico, 6 foram submetidos à ressecção total e 6 foram submetidos à ressecção parcial. Dois pacientes não tinham registro desse dado.

DISCUSSÃO

Os tumores de plexo coróide são neoplasias ra-

ras, derivadas de tecido neuroectodérmico, correspondendo a 0,4 a 0,6% de todos os tumores intracranianos¹, comparado com a porcentagem de 0,9% encontrada na nossa série. Dentre os tumores de plexo coróide, 63,2% são CPC, segundo os resultados obtidos pelo nosso estudo, em comparação com 16,6% de Aguzzi et al.¹ e 8,1% de Chow et al.² encontradas na literatura. Devido à elevada proporção de casos de CPC em relação a outros tumores do plexo coróide em Curitiba, são necessários para a elucidação da etiologia desta neoplasia. De acordo com Aguzzi et al.¹, o gênero masculino é o mais acometido, na proporção de 3:1, em comparação com a proporção de 2:1 encontrada na nossa casuística. No presente estudo observou-se diferença estatisticamente significativa na distribuição quanto ao gênero entre os tumores pediátricos do SNC e os demais tumores do SNC. Não foi possível notar diferença estatisticamente significativa nas comparações que envolviam os CPC e os demais tumores de plexo coróide, possivelmente pelo pequeno tamanho das amostras desses tumores.

Estes tumores manifestam-se caracteristicamente até o segundo ano de vida, tendo seu pico de incidência ao redor dos 26 meses. As comparações quanto à faixa etária não mostraram diferença estatisticamente significativa entre o CPC e os demais grupos. Quanto à localização, sabe-se que, nas crianças, as neoplasias do plexo coróide possuem predileção pelos ventrículos laterais⁴, o que é congruente com os achados da nossa série, na qual 85% dos pacientes apresentavam comprometimento de ventrículos laterais. Em adultos, os tumores neuroectodérmicos acometem predominantemente o IV ventrículo. Manifestações primárias no ângulo ponto-cerebelar são raras; são excepcionais os casos de tumores com localização intraparenquimatosa e supra-selar⁴. Os achados clínicos são inespecíficos e variam conforme a localização do tumor. Uma vez que os tumores do plexo coróide tendem a bloquear o trajeto do líquido, os pacientes apresentam como manifestação clínica inicial a hidrocefalia, caracterizada em crianças menores pelo aumento do perímetro cefálico, que ocorreu em 45,8% (n=11) da nossa casuística. Nestas crianças, a grande capacidade de expansão da caixa craniana a acomodar o aumento de volume, bem como a capacidade de adaptação funcional do sistema nervoso imaturo muitas vezes permitem que o tumor atinja grandes dimensões antes de ser feito o diagnóstico⁵. Já crianças maiores tendem a apresentar sinais típicos de hipertensão intracra-

niana. Em nossa série, foi observada em 25% dos casos (n=6). O acometimento do IV ventrículo pode originar sintomas cerebelares. A localização intraparenquimatosa do tumor tem manifestações clínicas menos comuns, como crises convulsivas e até mesmo hemorragia subaracnóidea⁵.

Os CPC apresentam-se radiologicamente de forma inespecífica, aparecendo na tomografia axial computadorizada (TC) como grandes massas intraventriculares hiperdensas, por vezes invadindo o tecido cerebral ou cerebelar adjacente. Alguns dados de neuroimagem podem ser sugestivos de malignidade: grande volume tumoral, invasão do parênquima encefálico, edema, hidrocefalia e por vezes herniação ou desvio de linha média⁶. A ressonância nuclear magnética (RM), permite melhor visualização da extensão, limites do tumor e suas relações anatômicas, facilitando desta forma o tratamento cirúrgico e o controle de lesões residuais no pós-operatório⁵. Outros métodos de imagem também devem ser considerados na avaliação diagnóstica. A ultra-sonografia transfontanela é válida em neonatos e em crianças até 2 anos de idade. A angiografia cerebral é instrumento valioso no planejamento pré-operatório de tumores ricamente vascularizados⁷.

À análise anátomo-patológica, estas neoplasias caracterizam-se como: tumores sólidos compostos por epitélio pseudoestratificado colunar, com sinais de franca malignidade; acentuado pleomorfismo nuclear; mitoses freqüentes; relação núcleo/citoplasma aumentada; grande densidade celular; necrose focal; perda de delimitação entre estroma e parênquima⁴. O diagnóstico neuropatológico por vezes é dificultado mesmo com achados de imunistoquímica e microscopia eletrônica, uma vez que não é incomum a sobreposição de características com outras neoplasias localizadas no plexo coróide. As lesões papilares do plexo coróide com poucas características de malignidade, por exemplo, não possuem critérios diagnósticos claramente estabelecidos¹.

Os critérios histopatológicos de malignidade foram primariamente descritos em 1967 por Lewis e em 1989 por Russel e Rubistein⁸. Estes últimos estabeleceram os seguintes parâmetros como sinais francos de malignidade: (1) óbvia invasão do tecido neural adjacente; (2) perda da arquitetura papilar regular; (3) acentuado pleomorfismo nuclear; (4) mitoses freqüentes com densidade celular aumentada; (5) presença de necrose focal.

Alguns autores preconizam ainda que o crité-

rio mais aceitável de malignidade, cuja presença poderia antecipar o comportamento biológico mais agressivo do tumor, seria a invasão de tecidos adjacentes e o acometimento de estruturas fora do SNC, seja ou não sob a forma de metástases⁹.

Pode ocorrer certa dificuldade no diagnóstico dos CPC devido às suas características morfológicas, similares às de outras entidades na microscopia de rotina, tornando-se de vital importância o uso da imunoistoquímica. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outros tumores de origem neuroectodérmica, tais como os ependimomas papilares, carcinoma papilar metastático, carcinoma embrionário, meningiomas, meduloblastomas, astrocitomas, adenomas pituitários e os próprios papilomas de plexo coróide¹⁰. À imunoistoquímica, os métodos para caracterização de CPC possuem sensibilidade e especificidade relativamente baixas, sendo contravertidos os dados referidos na literatura. Por exemplo, a positividade para citoqueratina varia entre 83 e 100%; para proteína glial ácida fibrilar (GFAP), de 22-85%; para a proteína S-100, 40-94%; vimentina, 16-88%; antígeno epitelial de membrana (EMA), 69-71%; enolase neurônio-específica (ENE), 20-100%; pré-albumina 67-100%; antígeno carcinoembrionário (CEA), 0-50%. Nos casos de positividade da citoqueratina, os anticorpos monoclonais HEA 125 e Ber EP4 são alternativas úteis, uma vez que são reagentes em 95% dos casos de carcinomas metastáticos¹¹.

A etiopatogenia dos tumores de plexo coróide tem sido relacionada com o Simian Virus 40 (SV40), um poliomavírus de primatas potencialmente oncogênico em roedores, devido à identificação de seqüências de DNA através de técnicas de reação em cadeia de polimerase (PCR) e hibridização em até 50% dos ependimomas, carcinomas e papilomas de plexo coróide em crianças. Estudos mais recentes, no entanto, detectaram seqüências idênticas do vírus em uma variedade de tumores cerebrais. A presença destas seqüências de DNA viral não estabelece, por si só, relação causa-efeito no desenvolvimento dos tumores. Não se sabe, portanto, a sua verdadeira importância na patogênese destas neoplasias¹².

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica em bloco do tumor, um procedimento potencial-

mente curativo que, quando realizado com técnicas modernas, possui taxas de sobrevida em 5 anos de até 50%. A radioterapia tem sido recomendada para diminuir a massa tumoral no pré-operatório e para controle nos casos de doença localmente invasiva, disseminada ou recidivante¹³. A quimioterapia apresenta-se como instrumento valioso a ser associado ao tratamento cirúrgico, sendo válida associação de várias drogas para tumores parcialmente ressecáveis ou para controle da doença residual no pós-operatório. Não existe, entretanto, consenso acerca do quimioterápico de escolha, devido à dificuldade na elaboração de protocolos tendo em vista a raridade do tumor⁶.

O comportamento biológico agressivo do tumor justifica, portanto, o seu prognóstico reservado, com taxas de sobrevida média em torno de 9 meses em crianças e 3,5 anos em adultos¹⁴. A ressecção cirúrgica completa ainda constitui o principal fator a contribuir para o aumento das taxas de sobrevida a longo prazo¹⁵.

REFERÊNCIAS

1. Aguzzi A, Brandner S, Paulus W. Choroid plexus tumours. In Kleihues P, Cavenee W (eds). Pathology and genetics - tumours of the nervous system. Lyon: Iarc Press, 2000:84-86.
2. Chow E, Reardon DA, Shah AB, et al. Pediatric choroid plexus neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:249-254.
3. Berger C, Thiesse P, Lellouch-Tubiana A, et al. Choroid plexus carcinoma in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery* 1998; 42:470-475.
4. Matsuda M, Uzura S, Nakasu S, Handa J. Primary carcinoma of the choroid plexus in the lateral ventricle. *Surg Neurol* 1991;36:294-299.
5. Coates TL, Hinshaw DB Jr, Peckman N, et al. Pediatric choroid plexus neoplasms: MR, CT, and pathologic correlation. *Radiology* 1989;173:81-86.
6. Pierga JY, Kalifa C, Terrier-Lacombe MJ, et al. Carcinoma of the choroid plexus: a pediatric experience. *Med Ped Oncol* 1993;21:480-487.
7. Lena G, Genitori L, Molina J, et al. Choroid plexus tumours: review of 24 cases. *Acta Neurochir* 1990;106:68-72.
8. Russel DS, Rubinstein LJ (eds). Pathology of tumours of the nervous system. London: Arnold, 1989.
9. Ausman JI, Shrontz C, Chason J, et al. Aggressive choroid plexus papilloma. *Surg Neurol* 1984;22:472-476.
10. Ang LC, Taylor AR, Bergin D, Kaufmann JC. An immunohistochemical study of papillary in the central nervous system. *Cancer* 1990;32:131-134.
11. Gottschalk J, Jautzke G, Paulus W. The use of immunomorphology to differentiate choroid plexus tumors from metastatic carcinomas. *Cancer* 1993;72:1343-1349.
12. Bergsagel DJ, Finegold MJ, Butel JS, et al. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumours in childhood. *N Engl J Med* 1992;9:988-993.
13. Tagle MP, Barriga CF, Huete LI. Carcinoma de plexos coróideos: utilidad de un tratamiento combinado. *Chil Pediatr* 1994;65:276-280.
14. Bleggi-Torres LF, Urban LABD, Antoniuk A, et al. Carcinoma de plexo coróide: relato de 15 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:505-511.
15. Wolff JE, Sajedi M, Coppes MJ et al. Radiation therapy and survival plexus carcinoma. *Lancet* 1999;353:2126.