

# EDEMA CEREBRAL EM MENINGIOMAS

## Aspectos radiológicos e histopatológicos

Antonio Aversa do Souto<sup>1</sup>, Leila Chimelli<sup>2</sup>, Cristina Maeda Takya<sup>3</sup>,  
Jorge Marcondes de Souza<sup>4</sup>, Ana Luíza V. Fonseca<sup>5</sup>, Luís Felipe da Silva<sup>6</sup>

**RESUMO** - Diversos fatores têm sido associados ao desenvolvimento de edema peritumoral nos meningiomas. Foram estudados os aspectos radiológicos e anátomo-patológicos de 51 meningiomas intracranianos operados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Dois terços dos meningiomas apresentavam edema perilesional. O tamanho dos meningiomas correlacionou-se com a presença de edema, sendo mais frequente nos meningiomas grandes (>4cm). A localização parece, também, influenciar no desenvolvimento do edema peritumoral, sendo mais acentuado nos meningiomas da asa do esfenóide e incomum nos meningiomas do tubérculo selar. Os subtipos histológicos de meningioma não se correlacionaram com a intensidade do edema peritumoral. Dos diversos mediadores químicos descritos na literatura recente relacionados ao desenvolvimento de edema peritumoral em tumores intracranianos, destaca-se o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). A expressão nos meningiomas do VEGF e de seu receptor *flk-1* foi estudada com técnica imuno-histoquímica, demonstrando a sua expressão nas células tumorais.

**PALAVRAS-CHAVE:** edema cerebral, meningioma, imuno-histoquímica, tomografia computadorizada, ressonância magnética.

### Brain edema in meningiomas: radiological and histological factors

**ABSTRACT** - Many factors have been associated to the development of peritumoral edema in meningiomas. We studied the radiological and pathological features of 51 intracranial meningiomas surgically treated in the University Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro. Two thirds of the meningiomas in our series had peritumoral edema. The size of the meningioma was probably related to the development of edema. Peritumoral edema was found frequently in the large meningiomas. The location of the meningioma was also associated with the frequency of peritumoral edema. Sphenoid wing meningiomas had significantly more peritumoral edema. In contrast, tuberculum sellae meningiomas were almost never associated with cerebral edema. There is growing evidence in the literature that vascular endothelial growth factor (VEGF) is a key factor in the pathogenesis of peritumoral edema. We studied by immunohistochemical techniques the expression of VEGF and its receptor *flk-1* in meningiomas.

**KEY WORDS:** brain edema, immunohistochemistry, computerized tomography, magnetic resonance imaging.

Os meningiomas na sua maioria têm grande implantação dural e apresentam plano de clivagem bem definido com o parênquima cerebral adjacente, que geralmente está deslocado e comprimido. Boa parte das lesões tem crescimento lento, podendo alcançar tamanho considerável de forma assintomática, especialmente em algumas localizações, como os meningiomas originários da goleira olfativa. O comportamento biológico de cada meningioma é, entretanto,

variável, principalmente quanto à capacidade de invasão dos tecidos adjacentes e produção de edema perilesional.

Edema vasogênico, como definido por Klatzo (1967)<sup>1</sup>, é causado por aumento da permeabilidade capilar. Esse tipo de edema ocorre no tecido cerebral adjacente a uma série de neoplasias intracranianas, principalmente metástases, gliomas malignos e nos meningiomas. Diversos fatores têm sido implicados na fisiopatogenia do edema vasogênico nas

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro RJ, Brasil: <sup>1</sup>Diretor do Setor de Cirurgia da Base do Crânio – Serviço de Neurocirurgia; <sup>2</sup>Professora Titular do Departamento de Patologia; <sup>3</sup>Professora Adjunta do Departamento de Patologia; <sup>4</sup>Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Neurocirurgia; <sup>5</sup>Médica do Serviço de Neurocirurgia; <sup>6</sup>Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia.

Recebido 22 Fevereiro 2002, recebido na forma final 12 Abril 2002. Aceito 25 Abril 2002.

Dr. Antonio Aversa do Souto - Serviço de Neurocirurgia, HUCFF / UFRJ - Avenida Brigadeiro Trompowsky s/n, 10º andar - 21941-590 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: [aversa@hucff.ufrj.br](mailto:aversa@hucff.ufrj.br).

neoplasias intracranianas, como tamanho do tumor, infiltração do parênquima encefálico e grau de vascularização. Diversos mediadores químicos locais da resposta inflamatória têm sido identificados em algumas neoplasias intracranianas. Mais recentemente observou-se que alguns polipeptídios com importante papel no desenvolvimento embrionário, mas praticamente inativos nos tecidos adultos, em especial do sistema nervoso central, são novamente identificados nas células neoplásicas e astrócitos reativos. Dentre esses polipeptídios, denominados fatores de crescimento, destaca-se o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) pela sua potente indução de aumento de permeabilidade vascular e estímulo específico à mitose de células endoteliais. Alguns estudos recentes demonstraram a expressão aumentada do VEGF em diversos tumores cerebrais e correlacionaram a presença deste fator de crescimento à indução de edema perilesional<sup>2-4</sup>.

O presente estudo visa identificar alguns fatores associados ao desenvolvimento de edema perilesional em pacientes com meningiomas intracranianos operados no HUCFF. Os principais mecanismos da fisiopatogenia do edema perilesional nos meningiomas revistos na literatura são discutidos. A expressão pelas células tumorais do VEGF e seu receptor de membrana *flk-1* é descrita.

## MÉTODO

Foram incluídos 51 pacientes com meningiomas intracranianos operados no Serviço de Neurocirurgia do HUCFF, sem história de cirurgia craniana prévia. Foram estudados dados epidemiológicos como idade na época da cirurgia, sexo, cor, dados radiológicos e achados histopatológicos.

Nos exames de imagem pré-operatórios (tomografia computadorizada - TC e ressonância magnética - RM) dos pacientes incluídos no nosso estudo observamos o tamanho dos meningiomas, sua localização, as características da impregnação do contraste venoso, calcificações, e edema perilesional. Quanto a este, foi empregada a escala subjetiva de edema perilesional em meningiomas proposta por Goldman<sup>5</sup>: ausente = 0; mínimo ou duvidoso = 1; leve = 2; moderado = 3 e intenso = 4. Edema bihemisférico era considerado intenso; desvio ventricular ou das estruturas da linha média era considerado ao menos moderado.

Vinte e um casos de nossa série foram estudados com técnicas de imuno-histoquímica para a determinação da expressão do VEGF e onze casos para seu receptor *flk-1*. Os fragmentos de meningiomas incluídos em parafina foram desparafinizados e hidratados com banhos de xileno e etanol. Seguiu-se a inibição dos grupamentos aldeídicos livres com solução aquosa de bórax a 1%. Foi utilizada técnica de recuperação antigênica de proteólise com solução de tripsina a 0,1% e  $\text{Cl}_2\text{Ca}$  a 0,1% para exposição dos epitopos dos antígenos. Seguiu-se a inibição da peroxi-

xidase endógena com solução de  $\text{H}_2\text{O}_2$  a 70% em metanol. Os cortes foram, então, incubados com solução de soro normal de cabra, com PBS triton 0,1%- BSA (albumina sérica bovina) para inibição das ligações inespecíficas. Os cortes foram, a seguir, incubados com os anticorpos monoclonais primários para o VEGF e para o *flk-1* (Santa Cruz Biotechnology, California) até o dia seguinte. Para cada caso, foi estudada uma lâmina sem a adição do anticorpo primário (controle negativo). Posteriormente os cortes foram incubados com anticorpo secundário anti-camundongo, biotilado (kit Vectastain Elite ABC<sup>®</sup>) e com complexo avidina-peroxidase, seguindo-se, então, revelação com cromógeno DAB (kit revelador DAB, Vector Laboratories, California). Utilizamos casos de glioblastoma multiforme como controles positivos da reação imuno-histoquímica para os anticorpos VEGF e *flk-1*, como sugerido pelo fabricante dos anticorpos (Santa Cruz Biotechnology, Califórnia).

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando-se testes não paramétricos através de *software* de estatística *Sigma Stat* (Sigma Stat for Windows<sup>®</sup> - Jandel Corporation). Consideramos como estatisticamente significantes os valores de  $p < 0,05$ .

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HUCFF - UFRJ.

## RESULTADOS

Dos 51 pacientes da série, encontramos 16 homens (31,4%) e 35 mulheres (68,6%). A idade dos pacientes variou entre 19 e 76 anos, com média de 48 anos e uma mediana 46 anos. A média de idade entre as mulheres foi 48,9 anos. A média de idade entre os pacientes do sexo masculino foi 46,1 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa na média da idade de apresentação entre os sexos ( $p = 0,501$ ). Com relação à raça encontramos na presente série 25 indivíduos brancos e 26 indivíduos pardos.

Todos os pacientes da série foram submetidos a TC de crânio na avaliação pré-operatória, todos tendo realizado a fase contrastada do exame com exceção de uma paciente que era alérgica ao contraste iodado. Dos 51 pacientes apenas 16 (31,3%) foram estudados com RM do encéfalo antes da cirurgia.

A Tabela 1 mostra a localização dos meningiomas na presente série. A localização mais frequente foi na região parassagital (12 pacientes). Três pacientes apresentavam meningiomas múltiplos e preenchiavam os critérios para o diagnóstico de neurofibromatose tipo 2, sendo a localização do meningioma ressecado inicialmente, suas características radiológicas e o grau de edema perilesional considerados no estudo, para fins estatísticos.

Quarenta (80%) dos 50 pacientes estudados com TC com contraste apresentavam impregnação homogênea do meningioma, enquanto 10 meningiomas (20%) tinham impregnação heterogênea. Áreas de

calcificação foram encontradas em 18 meningiomas (35,3%); em três casos observamos calcificação tumoral grosseira.

O tamanho dos meningiomas dos pacientes operados na presente série variou entre 2,5 e 9,6 cm de diâmetro, com média de 4,68 cm e uma mediana de 4,4 cm. O maior tumor da série originava-se da goteira olfativa em um paciente de 25 anos do sexo masculino (Fig 1).

O tamanho médio dos meningiomas foi maior entre os homens ( $5,57 \pm 1,55$  cm) do que nas mulheres ( $4,27 \pm 1,5$  cm). Comparando-se a média dos dois grupos através do teste de Mann-Whitney observamos ser essa diferença do tamanho dos meningiomas entre os sexos estatisticamente significativa ( $p=0,0108$ ).

Dezesseis pacientes foram estudados com RM do encéfalo no período pré-operatório. A maioria dos meningiomas (81,3%) apresentava sinal semelhante ao córtex cerebral nas sequências obtidas em T1

sem contraste, apenas três tumores (16,7%) sendo hipointensos em T1. Com relação às imagens obtidas em T2, 10 meningiomas (62,5%) apresentavam sinal aumentado, cinco tumores (31,2%) eram isointensos e em um único caso (6,2%) o tumor era hipointenso em relação ao córtex cerebral. Em apenas 14 casos foram obtidas sequências em T1 com contraste venoso (gadolínio). Em todos esses casos observou-se impregnação intensa do contraste paramagnético.

Pelos achados na TC e RM encontramos nove pacientes (17,6%) sem edema peritumoral identificado, oito pacientes (15,7%) com edema duvidoso ou mínimo, 12 pacientes (23,5%) com edema leve ao redor do meningioma, 12 indivíduos (23,5%) com edema peritumoral moderado, e, em 10 casos (19,6%), o edema perilesional era intenso. Considerados em conjunto, o grupo sem edema peritumoral (grau 0) ou com edema mínimo ou duvidoso (grau 1) era de 17 pacientes ou 33,3%.

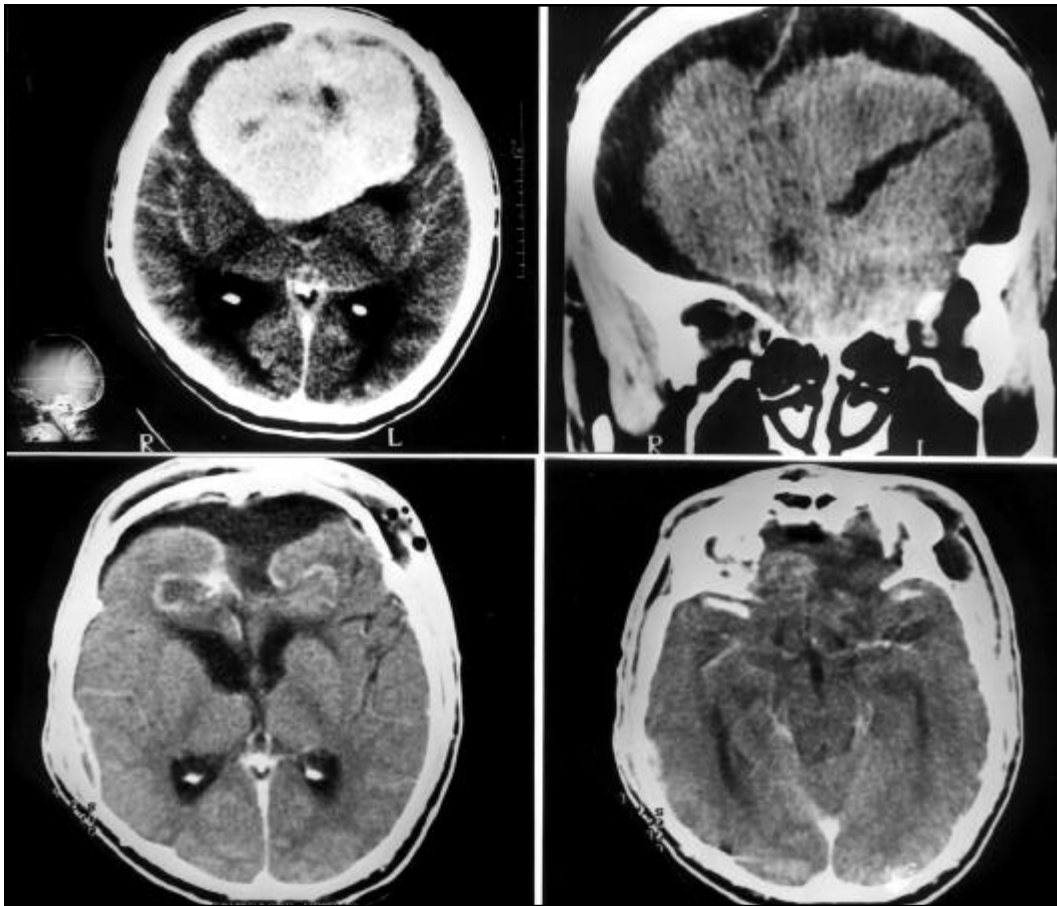


Fig 1. (a) Tomografia computadorizada revelando volumoso meningioma da goteira olfativa com captação intensa e heterogênea do meio de contraste. (b) Corte coronal revelando a ampla base de implantação do tumor no assoalho da fossa anterior com destruição de parte do teto da órbita à esquerda. (c, d) Tomografia computadorizada com contraste realizada na primeira semana de pós-operatório demonstrando a ressecção completa do tumor.

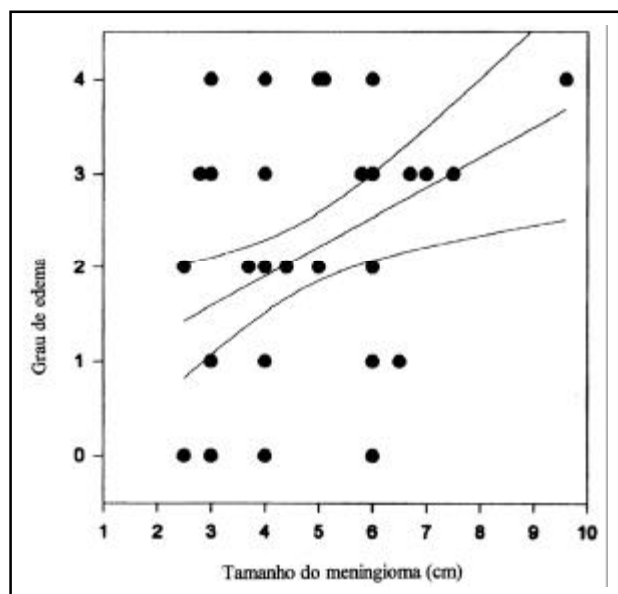


Fig 2. Relação entre o tamanho dos meningiomas e o grau de edema perilesional (segundo os critérios de Goldman). A linha central corresponde a regressão linear que representa a relação entre o grau de edema e o tamanho dos meningiomas na presente série.

Tabela 1. Localização dos meningiomas intracranianos da presente série.

Localização	
Parassagital	12
Convexidade	9
Foice	7
Fossa posterior *	6
Tubérculo selar	6
Goteira olfativa	5
Asa do esfenóide	4
Seio cavernoso**	1
Ventricular	1
Total	51

\* Dos 6 meningiomas da fossa posterior, 2 eram petroclivais, 1 do forame magno e 1 do ângulo pontocerebelar. \*\* Um único paciente com meningioma primário do seio cavernoso está descrito na série. Houve envolvimento secundário do seio cavernoso em 2 meningiomas da asa do esfenóide e 2 meningiomas petroclivais.

O grau de edema peritumoral nos meningiomas com sinal aumentado em T2 (média:  $1,30 \pm 1,49$ ) não diferiu de uma forma estatisticamente significativa ( $p=0,442$ ) dos meningiomas isointensos em T2 (média  $2,00 \pm 1,87$ ).

Considerando-se os meningiomas como grandes quando maiores do que 4 cm e pequenos quando mediam até 4 cm, encontramos 26 tumores grandes e 25 pequenos. Comparando-se o grau de edema

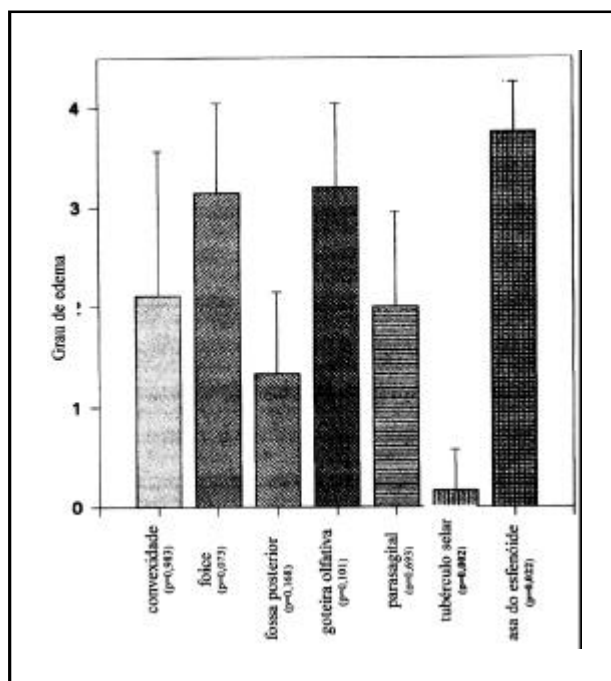


Fig 3. Relação entre a localização dos meningiomas e o grau de edema perilesional. Os meningiomas do tubérculo selar tinham menos edema perilesional do que a média. Os meningiomas da asa do esfenóide associavam-se a edema mais intenso. Os níveis de significância (entre parêntesis) foram obtidos pelo teste Mann-Whitney rank sum test.

Tabela 2. Subtipo histológico dos meningiomas.

Subtipo histológico	
Transicional	23
Meningotelial	16
Fibroso	5
Psamomatoso	4
Angiomatoso	1
Anaplásico*	2
Total	51

\* Um dos pacientes com meningioma anaplásico apresentou disseminação metastática para a pleura confirmada com exame histopatológico.

perilesional nos dois grupos observamos que os meningiomas grandes tinham mais edema perilesional (grau de edema médio  $2,58 \pm 1,17$ ) do que os meningiomas pequenos (grau edema de  $1,64 \pm 1,44$ ), diferença essa estatisticamente significativa ( $p=0,0226$ ). A Figura 2 mostra a relação obtida entre o tamanho dos tumores e o grau de edema perilesional.

O grau de edema perilesional não diferiu entre

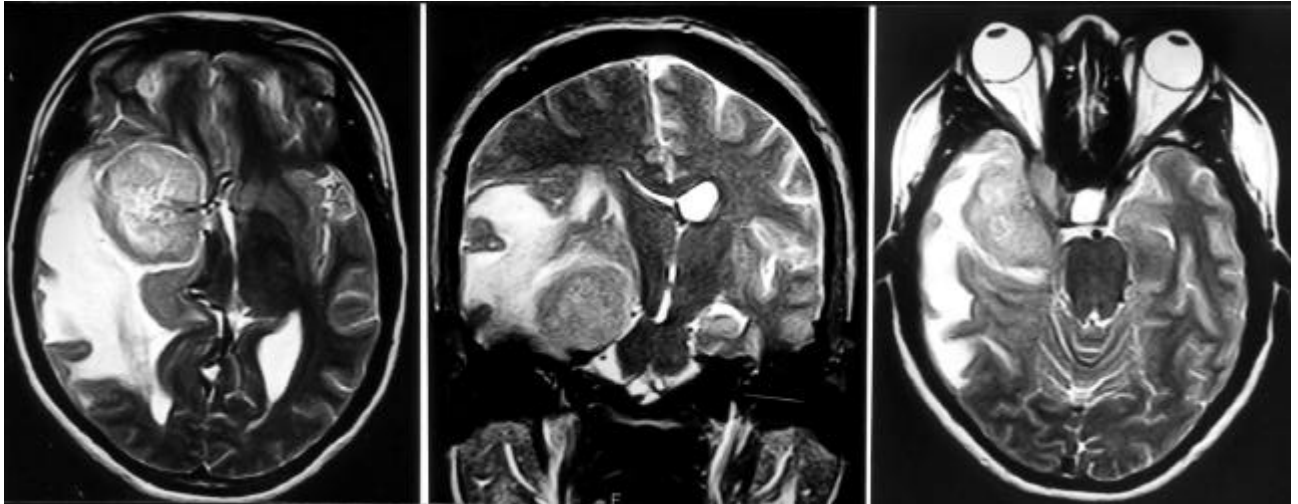


Fig 4. (a, b) Ressonância magnética do encéfalo (T2) mostra volumoso meningioma de asa do esfenoide à direita com grande área de edema perilesional (sinal aumentado em T2) com importante efeito-de-massa. (c) Corte axial demonstrando invasão do seio cavernoso adjacente.



Fig 5. (a) Ressonância magnética (T1 sem contraste – corte sagital) evidenciando meningioma do tubérculo selar isoíntenso. (b) Corte axial (T1 com contraste) com captação intensa e homogênea do contraste paramagnético. (c, d) Ressonância magnética pós-operatória (T1 com contraste) demonstrando a ressecção completa do tumor com restauração da situação anatômica do quiasma e do infundíbulo.

os pacientes do sexo masculino (média  $2,25 \pm 1,29$ ) e feminino (média  $2,06 \pm 1,43$ ), sendo  $p=0,6921$ .

Comparando-se as localizações dos meningiomas com o grau de edema peritumoral, utilizando o teste de Kruskal-Wallis encontramos diferença signifi-

cativa entre os grupos ( $p=0,000176$ ) (Fig 3). Analisando separadamente cada localização de meningioma e o grau de edema perilesional através do teste estatístico de Mann-Whitney, observamos que os meningiomas da asa do esfenoide (Fig 4) apre-

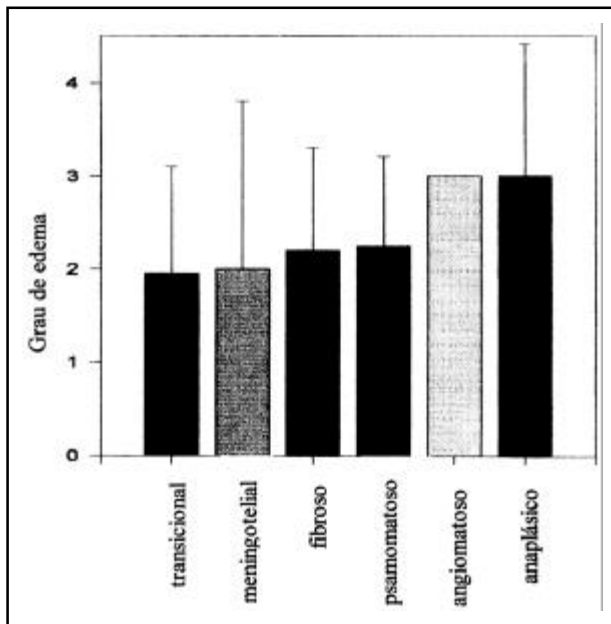


Fig 6. Relação entre os subtipos histológicos de meningioma e o grau de edema (pelos critérios de Goldman). Não há diferença estatisticamente significativa ( $p=0,895$ ).

sentavam mais edema do que a média ( $p=0,0223$ ) e os de tubérculo selar (Fig 5) apresentavam grau de edema perilesional significativamente menor ( $p=0,00234$ ). Algumas localizações de meningiomas também parecem estar associadas a grau maior de edema perilesional (embora não houvesse significância estatística na nossa casuística), como nos meningiomas da foixe ( $p=0,073$ ) e da goteira olfativa ( $p=0,103$ ).

A variante histológica de meningioma mais frequente foi a transicional (23 pacientes). Dois meningiomas foram considerados anaplásicos, em um sentido evidenciada disseminação metastática à pleura. A Tabela 2 mostra os subtipos histológicos encontrados. Comparando-se os subtipos histológicos dos meningiomas com o grau de edema perilesional, utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis, não encontramos diferença significativa entre os grupos ( $p=0,895$ ). Quando analisamos cada subtipo histológico pelo teste de Mann-Whitney, observamos que a média do edema perilesional nos meningiomas anaplásicos foi um pouco mais elevada do que a média do grau de edema no grupo total, não sendo, entretanto, essa diferença estatisticamente significativa ( $p=0,414$ ). Os outros subtipos histológicos aparentemente não diferiam na quantidade de edema perilesional em relação à média (Fig 6).

Dos 21 tumores estudados com técnica imuno-histoquímica para evidenciar a expressão do VEGF, 11 tumores demonstravam imunoexpressão inequívoca para o VEGF (Fig 7) com fixação do imunomar-

cador no citoplasma da célula tumoral do meningioma. Em 11 meningiomas a expressão imuno-histoquímica do receptor *flk-1* foi estudada, tendo sido positiva em nove casos (Fig 7).

## DISCUSSÃO

É ainda desconhecida a razão pela qual os meningiomas, que são tumores extra axiais e que possuem na sua maioria uma barreira leptomeníngea preservada, produzem edema cerebral ao seu redor. A maioria desses pacientes tem sintomas neurológicos provavelmente pelo efeito de massa do edema associado, mais do que pela neoplasia em si<sup>6</sup>. A difusão de água e proteínas no espaço intersticial do parênquima cerebral não produz só efeito de massa mas, também, parece alterar o equilíbrio eletrolítico transmembrana necessário ao funcionamento normal do neurônio.

Caracteristicamente o edema perilesional é demonstrado como uma área hipodensa na TC<sup>7,8</sup>. Alguns estudos prévios, com análise gravimétrica e por microscopia eletrônica confirmam que as características alterações de baixa densidade (7-25 unidades Hounsfield) adjacentes a um tumor representam aumento da água tecidual com verdadeiro edema vasogênico da substância branca<sup>8</sup>. Atualmente a RM é considerada como o melhor método diagnóstico que permite a detecção de edema perilesional. Esse edema é representado por uma área periférica de baixa intensidade de sinal nas sequências em T1 e de sinal aumentado nas sequências em T2.

A RM fornece, ainda, informações preciosas para o planejamento cirúrgico na ressecção dos meningiomas<sup>9</sup>. Pela dificuldade de realização de RM há alguns anos, menos da metade dos pacientes incluídos no estudo foram submetidos a este exame pré-operatório. Na presente série, 13 dos 16 meningiomas eram hiperintensos em T1 e três eram isointensos. Confirmando os dados da literatura, a maioria (62,5%) dos meningiomas operados em nosso hospital era hiperintenso em T2 ( $n=10$ ), cinco tumores eram isointensos em T2 e apenas um caso era hipointenso em T2. Além da excelente delimitação da lesão e das estruturas anatômicas adjacentes, os achados da RM podem sugerir a provável consistência do tumor e o grau de vascularização. Chen e col.<sup>9</sup> observaram pela primeira vez que os meningiomas hiperintensos em T2 têm quase sempre consistência amolecida. O sinal aumentado em T2, também, correlaciona-se com meningiomas mais vasculares e agressivos e provavelmente reflete um maior conteúdo de água. Os subtipos histológicos menin-



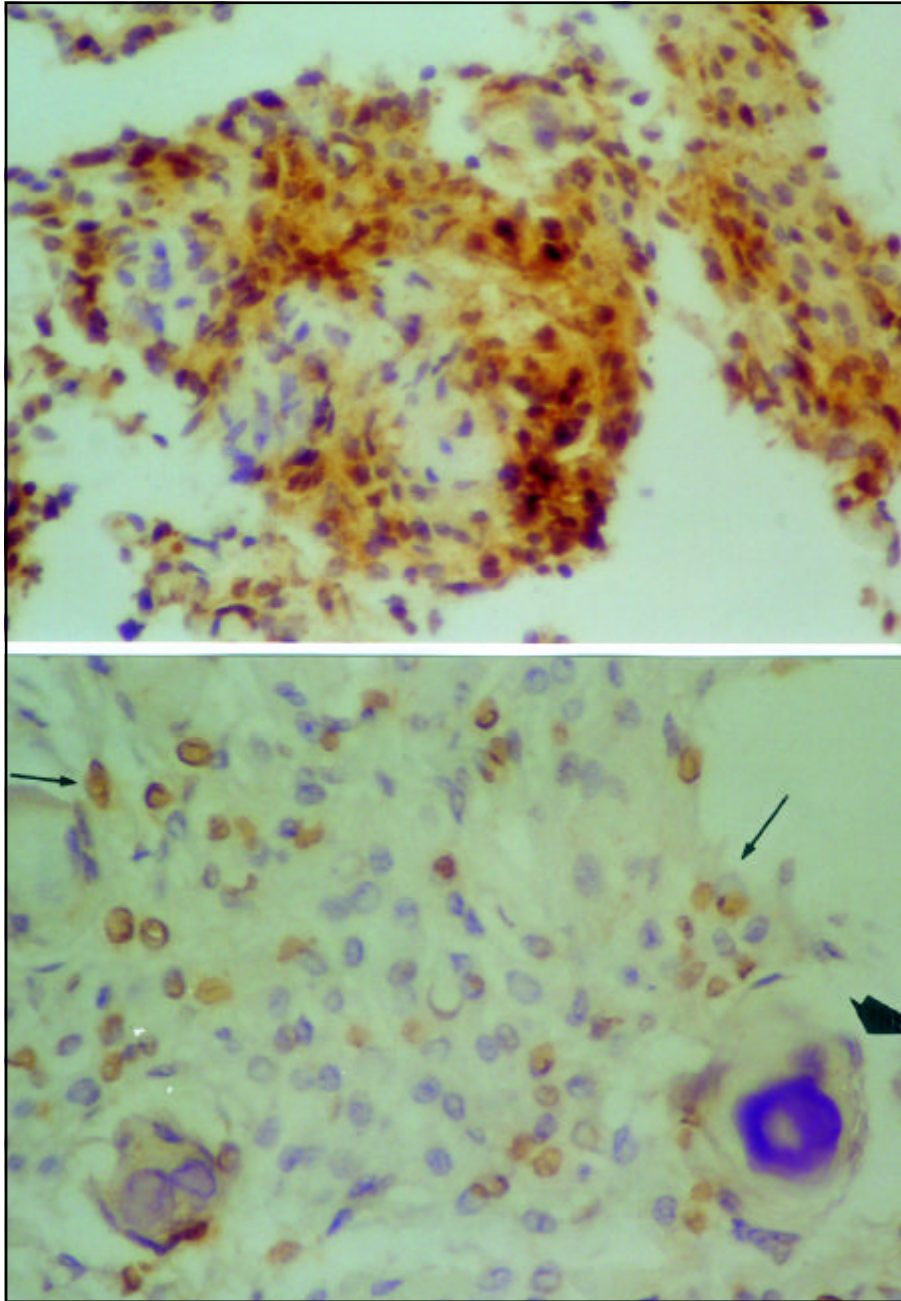


Fig 7. (a) Imunoexpressão do VEGF em um meningioma transicional. (400X). (b) Imunoexpressão do flk-1. Observa-se em grande aumento (400X), áreas de positividade perinuclear (setas menores). As setas maiores mostram a formação de corpos de psamoma.

gotelial e angiomatoso são mais comumente hiperintensos em T2, enquanto os subtipos fibroso e transicional são frequentemente hipointensos em T2<sup>9</sup>. O único caso na presente casuística de meningioma hipointenso em T2 foi de um volumoso meningioma parassagital que apresentava consistência endurecida, que foi totalmente ressecado e cujo exame histológico confirmou tratar-se do subtipo fibroso.

Edema perilesional significativo foi encontrado em dois terços dos meningiomas operados em nosso hospital. A frequência de edema perilesional em meningiomas descrita na literatura é variável (de 17 a 92%)<sup>10-12</sup>, com a maioria das séries referindo entre

40 a 80% dos tumores (Tabela 3). Essa grande diferença entre os diversos estudos provavelmente relaciona-se aos critérios adotados para considerar a presença de edema perilesional significativo. A provável melhor visualização do edema perilesional nas sequências em T2 da RM quando comparada à TC pode contribuir para a maior incidência relativa do edema perilesional nas séries mais recentes de meningiomas.

Diversos fatores como o tamanho dos tumores, a sua localização, a invasão do parênquima cerebral, o tipo histológico e alguns aspectos angiográficos, entre outras características, têm sido correlacionados com a presença de edema perilesional nos meningiomas (Tabela 3).

Tabela 3. Fatores relacionados à formação de edema peritumoral nos meningiomas: revisão da literatura<sup>6,7,10-21</sup>.

	Incidência de edema (número total de casos)	Tamanho dos meningiomas	Localização	Subtipo histológico	Interface tumor X cérebro	Alterações angiográficas
Abe 1994	40% (n=68)	Sim 78% >4cm 28% 0-4cm	Sim*. Mais edema nos meningiomas da asa do esfenoide	Sim. Mais edema nos meningiomas malignos	-	-
Benzel 1988	86% (n=22)	Não	-	Não	-	Não
Bitzer 1997	79,7% (n=74)	Sim. Menos edema nos meningiomas pequenos (<15cm <sup>3</sup> )	-	Sim. Mais edema nos meningiomas malignos	-	Sim. Mais edema quando maior suprimento vascular pial
Bitzer 1998	62,5%(n=134)	Sim. Mais edema nos meningiomas grandes(92% >100 cm <sup>3</sup> )	-	-	-	Sim. Mais edema quando há compressão de veias Sylvianas
Gilbert 1983	(n=55)	Sim	Não	Não	Não	-
Go 1988	(n=38)	Sim	Não	Sim. Mais edema nos subtipos meningotelial e transicional.	Sim. Edema mais frequente quando há penetração cortical	-
Ildan 1999	Não definido (n=126)	Não	-	-	Sim. Edema mais freqüente quando há penetração cortical	Sim. Mais edema quando há maior suprimento vascular pial
Maiuri 1987	54% (n=50)	Sim 62% > 4,5cm	Não	Não	-	Não
Mantle 1999	57% (n=135)	-	-	-	Sim. Edema mais freqüente quando há penetração cortical	-
Ohno 1992	47,9% (n=48)	Sim 72,7% > 5cm	Sim*. Mais edema nos meningiomas da asa do esfenoide	Sim. Mais edema nos subtipos meningotelial e maligno*.	Sim. Edema mais comum em tumores irregulares, com invasão pial.	-
Philippon 1984	Não definido (n=40)	Não	Não	Sim. Mais edema nos subtipos meningotelial e transicional*.	-	-
Salpietro 1994	75% (n=52)	Sim	-	-	Sim. Edema mais freqüente quando há penetração cortical	-
Smith 1981	(n=43)	Sim	Não	Sim. Mais edema no subtipo hemangiopericítico	-	-
Tamiya 2001	(n=175)	Sim	Sim. Mais edema nos de asa do esfenoide e convexidade	Sim. Mais edema nos subtipos meningotelial e anaplásico	Sim. Edema mais freqüente quando há penetração cortical	Sim. Mais edema quando há maior suprimento vascular pial

\* sem significado estatístico; - parâmetro não avaliado



Vários autores observaram que os meningiomas grandes apresentam mais edema circunjacente do que os pequenos<sup>6,10,11,13-21</sup>, sendo esse achado confirmado no presente estudo em que o grau de edema dos meningiomas grandes (maiores que 4 cm) foi de  $2,58 \pm 1,17$  contra  $1,64 \pm 1,44$  dos pequenos. Em outras séries, não foi estabelecida relação entre o tamanho dos meningiomas e edema peritumoral<sup>12,16,19</sup>. O crescimento do meningioma pode levar à compressão do parênquima adjacente produzindo isquemia local e compressão das veias de drenagem<sup>10,22</sup>. Observa-se, ainda, uma maior tendência à invasão pial nos tumores grandes, favorecendo a formação de edema perilesional.

Quanto à relação entre a localização do meningioma e edema perilesional, alguns autores observaram a maior frequência de edema nos meningiomas da asa do esfenoide, não sendo essa correlação estatisticamente significativa nessas séries<sup>10,11,15,18</sup>. A compressão ou invasão das veias da ponta temporal que drenam para o seio esfenoparietal pode contribuir para a formação do edema perilesional nos meningiomas da asa do esfenoide, especialmente no seu terço lateral. Algumas localizações de meningiomas, todavia, não costumam associar-se com importante edema peritumoral, como os meningiomas da fossa posterior e do tubérculo selar. Uma vez que produzem sintomas precocemente devido à compressão de nervos cranianos e/ou do tronco encefálico, esses meningiomas frequentemente são diagnosticados ainda com pequenas dimensões e, provavelmente, antes de produzirem infiltração do parênquima encefálico adjacente. Pela presente casuística, os meningiomas da asa do esfenoide têm mais edema peritumoral do que a média, assim como os do tubérculo selar têm menos edema perilesional, resultados esses estatisticamente significativos (Fig 3).

Diversos autores têm sugerido que a invasão do parênquima cerebral é fundamental no desenvolvimento do edema peritumoral nos meningiomas<sup>7,11,16-20</sup>. A perda da continuidade das leptomeninges pode ser observada em diversos casos durante a cirurgia, no exame histopatológico e pode ser inferida a partir dos achados nos exames de imagem pré-operatórios<sup>18,20</sup>. A perda da continuidade das leptomeninges é possivelmente uma via para difusão de água livre e proteínas para o parênquima cerebral a partir dos capilares tumorais. Esse gradiente de difusão de água através das fibras frouxas da substância branca produz o aspecto digitiforme do edema vasogênico peritumoral. Mantle e col.<sup>17</sup> acreditam

que a invasão do tecido encefálico é a causa básica do edema perilesional. O comportamento biológico mais agressivo desses meningiomas com edema perilesional, com maior índice de recidivas locais, pode ser explicado pela permanência de células tumorais no tecido invadido e com edema local, mesmo após ressecção macroscópica completa<sup>17</sup>.

Com relação aos subtipos histológicos, parece haver maior incidência de edema perilesional nos meningiomas malignos<sup>10,14,18</sup>. Os meningiomas anaplásicos têm um comportamento local agressivo, frequentemente infiltram o parênquima cerebral adjacente e quase sempre são acompanhados por um volumoso edema perilesional. Outros subtipos histológicos associados com maior frequência de edema peritumoral são os meningiomas meningoteliais<sup>11,18,19</sup> e transicionais<sup>19</sup>.

Benzel e col.<sup>12</sup> e Maiuri e col.<sup>6</sup> observaram associação entre a expressão de receptores de progesterona<sup>6,12</sup> e estrogênio<sup>12</sup> e edema peritumoral em meningiomas. É ainda controversa a teoria em que a compressão e o desvio de veias, principalmente do sistema de drenagem profundo do encéfalo, possa contribuir para o aumento da pressão capilar transmural e extravasamento de líquidos (edema hidrostático) nos meningiomas. A ocorrência de trombose venosa aguda, embora possível, não foi relatada, e o envolvimento lento de um grupo local de veias pode possibilitar o desenvolvimento de extensa rede colateral sem produzir aumento significativo da pressão venosa. Bitzer e col.<sup>14</sup>, estudando as características angiográficas dos meningiomas, observaram que a incidência de edema não era significativamente maior na maioria dos meningiomas com sinais de invasão de seios ou compressão venosa. Estes autores consideraram que a compressão de veias de drenagem deve contribuir para a formação de edema peritumoral apenas num pequeno subgrupo de meningiomas em que há envolvimento das veias Sylvianas ou surgimento de displasias venosas na periferia dos tumores<sup>14</sup>. Por outro lado, a observação angiográfica de um *blush* tumoral desenvolvido a partir de vasos piaais, com predomínio sobre os vasos nutridores meníngeos, está associado a maior incidência de edema peritumoral em meningiomas, e provavelmente contribui para a sua formação<sup>11,13</sup>.

O papel dos mediadores químicos relacionados à formação de edema peritumoral nos meningiomas tem sido investigado. Infiltração leucocitária, fator ativador de plaquetas (PAF) e produtos de degradação do ácido aracdônico como as prostaglandinas têm sido implicados na gênese de edema perile-

sional<sup>23</sup>. Células neoplásicas e normais são dependentes de fatores tróficos e de crescimento para a proliferação celular. Esses fatores de crescimento ligam-se a receptores celulares específicos, os receptores tirosina-quinase. Vários estudos demonstram a expressão de diversos fatores de crescimento como o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o VEGF pelas células tumorais de meningiomas *in vitro* e *in vivo*<sup>3,24</sup>. Esses fatores de crescimento têm provavelmente uma atividade de estimulação autócrina de proliferação das células neoplásicas. A suramina, droga que se liga a uma série de fatores de crescimento como o EGF, o PDGF, o fator de crescimento de fibroblastos (FGF-b), entre outros, inibe a proliferação de células de meningiomas em cultura<sup>24</sup>. Os efeitos de estimulação parácrina dos fatores de crescimento expressos nas células dos meningiomas permanecem em investigação.

O VEGF é cerca de 10.000 a 50.000 vezes mais potente do que a histamina no aumento da permeabilidade vascular. Esse fator de crescimento é reconhecido, ainda, como um indutor extremamente poderoso e específico da atividade mitótica de células endoteliais *in vitro* e de angiogênese *in vivo*<sup>4,25,26</sup>. Atualmente existem evidências que atribuem ao VEGF um papel na fisiopatogenia do edema nos meningiomas<sup>3,4,5,27</sup>. Provias e col.<sup>4</sup> demonstraram, em 18 pacientes com meningiomas supratentoriais, expressão aumentada de VEGF (com técnicas de imuno-histoquímica) e VEGF RNAm. Essa expressão aumentada de VEGF correlacionava-se com aumento da vascularização e com o grau de edema perilesional observado na TC e RM. Kalkanis e col.<sup>3</sup>, estudando a expressão de VEGF RNAm em 31 pacientes com meningioma, demonstraram que a expressão do VEGF foi significativamente maior nos meningiomas com edema perilesional do que nos sem edema. No nosso material, a maioria (52,3%) dos casos estudados com técnicas de imuno-histoquímica demonstrou a expressão do VEGF nas células dos meningiomas (Fig 7). Não houve, entretanto, correlação da imunoexpressão do VEGF com edema perilesional ( $p=0,438$ ), provavelmente pelo pequeno tamanho da casuística.

A demonstração da imunoexpressão dos receptores do VEGF (*flk-1* e *flt-1*) nas próprias células tumorais fortalece a hipótese de uma estimulação autócrina à proliferação celular e já foi demonstrada em culturas de células de neoplasias mamárias, células de melanoma e leucêmicas<sup>28</sup>. A imunoexpressão aumentada desses receptores *flk-1* e *flt-1* no

endotélio de uma série de cavernomas e malformações arteriovenosas do encéfalo foi demonstrada recentemente<sup>29</sup>. Foi observada uma tênue imunoreatividade para o receptor *flk-1* nas células de 9 meningiomas entre os 11 casos estudados na nossa série (Fig 7). O papel biológico preciso desses receptores na fisiopatogenia das neoplasias ainda é praticamente desconhecido.

Os corticoesteróides são eficazes no tratamento do edema vasogênico peritumoral, muitas vezes com efeitos clínicos dramáticos. Os mecanismos exatos para tal ação dos corticoesteróides ainda não são totalmente conhecidos. Os corticoesteróides promovem diminuição da produção de leucotrienos inibindo a enzima fosfolipase A<sub>2</sub> que libera ácido aracônico que é convertido em leucotrienos. A interação dos corticoesteróides com a produção e expressão dos fatores de crescimento com atividade angiogênica e de aumento da permeabilidade vascular ainda não foi definida. Bruce e col.<sup>30</sup> observaram que o aumento da permeabilidade vascular ao redor de gliomas malignos era mediado por fatores protéicos com características físico-químicas semelhantes ao VEGF e que essa atividade era inibida pela dexame-tasona, mas não por drogas bloqueadoras da ciclooxigenase. Os glicocorticóides, que são o tratamento padrão do edema vasogênico associado aos tumores do sistema nervoso central, provavelmente inibem a produção do VEGF por bloqueio da transcrição do VEGF RNAm<sup>4</sup>. Não está estabelecido se a eficácia da terapia antiedema dos corticoesteróides decorre de tal propriedade.

## CONCLUSÃO

O edema perilesional observado na tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética é achado frequente nos meningiomas intracranianos, sendo encontrado em dois terços dos pacientes na nossa série. O tamanho dos meningiomas parece correlacionar-se com a presença de edema peritumoral, sendo este achado mais frequente nos tumores grandes (> 4 cm). Algumas localizações de meningiomas estão associadas com diferentes incidências de edema peritumoral. Os meningiomas do tubérculo selar raramente apresentam edema perilesional, enquanto os meningiomas da asa do esfenoide têm quase sempre um edema peritumoral intenso. A maioria dos meningiomas intracranianos estudados pela técnica imuno-histoquímica na nossa casuística expressava o VEGF e seu receptor *flk-1*. São necessários estudos posteriores para a determinação do papel do VEGF na fisiopatogenia dos

## meningiomas e no desenvolvimento de edema perilesional nas neoplasias intracranianas.

### REFERÊNCIAS

- Klatzo L. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967;26:1-10.
- Berkman RA, Merrill MJ, Reinhold WC, et al. Expression of the vascular permeability/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. *J Clin Invest* 1993;91:153-159.
- Kalkanis SN, Carrol RS, Zhang J, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas. *J Neurosurg* 1996;85:1095-1101.
- Provias J, Claffey K, del Aguila L, et al. Meningiomas: role of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in angiogenesis and peritumoral edema. *Neurosurgery* 1997;40:1016-1026.
- Goldman CK, Charbara S, Palmer CA, et al. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression. *Neurosurgery* 1997;40.
- Maiuri F, Gangemi M, Cirillo S, et al. Cerebral edema associated with meningiomas. *Surg Neurol* 1987;27:64-68.
- Go KG, Wilmsink JJ, Molenaar WM. Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 1988;23:175-179.
- Takagi H, Shapiro K, Marmarou A, et al. Microgravimetric analysis of human brain tissue: correlation with computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 1981;54:797-801.
- Chen TC, Zee CS, Miller CA, et al. magnetic resonance imaging and pathological correlates of meningiomas. *Neurosurgery* 1992;31:1015-1022.
- Abe T, Black PM, Ojemann RG, et al. Cerebral edema in intracranial meningiomas: evidence for local and diffuse patterns and factors associated with its occurrence. *Surg Neurol* 1994;42:471-475.
- Tamiya T, Ono Y, Matsumoto K, Ohmoto T. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: effects of radiological and histological factors. *Neurosurgery* 2001;49:1046-1052.
- Benzel EC, Gelder FB. Correlation between sex hormone binding and peritumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1988;23:169-174.
- Bitzer M, Wöckel L, Luft AR, et al. The importance of pial blood supply to the development of peritumoral brain in meningiomas. *J Neurosurg* 1997;87:368-373.
- Bitzer M, Topka H, Morgalla M, et al. Tumor-related venous obstruction and development of peritumoral brain edema in meningiomas. *Neurosurgery* 1998;42:730-737.
- Gilbert JJ, Paulsseth JE, Coates RK, et al. Cerebral edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 1983;12:599-605.
- Ildan F, Tuna M, Gocer A, et al. Correlation of the relationships of brain-tumor interfaces, magnetic resonance imaging, and angiographic findings to predict cleavage of meningiomas. *J Neurosurg* 1999;91:384-390.
- Mantle RE, Lach B, Delgado MR, et al. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 1999;91:375-383.
- Ohno, Matsushima Y, Aoyagi M, et al. Peritumoral cerebral edema in meningiomas: the role of the tumor-brain interface. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:291-295.
- Philippon J, Foncin JF, Grob R, et al. Cerebral edema associated with meningiomas: possible role of a secretory-excretory phenomenon. *Neurosurgery* 1984;14:295-301.
- Salpietro FM, Alafaci C, Lucerna S, et al. Peritumoral edema in meningiomas: microsurgical observations of different brain tumor interfaces related to computed tomography clinical study. *Neurosurgery* 1994;35:638-642.
- Smith HP, Challa VR, Moody DM, et al. Biological features of meningiomas that determine the production of cerebral edema. *Neurosurgery* 1981;8:428-433.
- Tatagiba M, Mirzai S, Samii M. Peritumoral blood flow in intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1991;28:400-404.
- Constantini S, Tamir J, Gomori M, Shohami E. Tumor prostaglandin levels correlate with edema around supratentorial meningiomas: clinical study. *Neurosurgery* 1993;33:204-211.
- Schrell UMH, Gauer S, Kiesewetter F, et al. Inhibition of proliferation of human cerebral meningioma cells by suramin: effects on cell growth, cell cycle phases, extracellular growth factors, and PDGF-BB autocrine growth loop. *J Neurosurg* 1995;82:600-607.
- Gospodarowicz D, Abraham JA, Schilling J. Isolation and characterization of a vascular endothelial mitogen produced by pituitary-derived folliculo stellate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7311-7315.
- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985.
- Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, et al. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. *Neurosurgery* 2000;46:938-948.
- Xie B, Tam NNC, Tsao SW, Wong YC. Co-expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (flk-1 and flt-1) in hormone-induced mammary cancer in the Noble rat. *Br J Cancer* 1999;81:1335-1343.
- Uranishi R, Baev NI, Puay-Yong N, et al. Expression of endothelial cell angiogenesis receptors in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery* 2001;48:359-368.
- Bruce JN, Criscuolo GR, Merrill MJ, et al. Vascular permeability induced by protein product of malignant brain tumors: inhibition by dexamethasone. *J Neurosurg* 1987;67:880-884.