

CAPÍTULO 14

Neuropatologia

Carmen Lucia Penteado Lancellotti

Professora Titular de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

Felipe Andreiuolo

Laboratório de Anatomia Patológica e Laboratório de Patologia Molecular - Rede D'Or-São Luiz, Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - IDOR.

Laboratório de Neuropatologia do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN) - RJ.

José Eymard Homem Pittella

Professor Titular aposentado, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG Neuropatologista. Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Minas Gerais Pós-Doutorado em Neuropatologia, Abteilung für Neuropathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Alemanha.

Leila Chimelli

Professora Titular de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Coordenadora do Laboratório de Neuropatologia do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IECPN) - RJ.

Ligia Maria Barbosa-Coutinho

Professora Emérita, Professora Titular e Livre Docente em Anatomia Patológica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

14.1 Malformações Congênicas

14.1.1 Conceito

As malformações são definidas como um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou uma grande região do corpo resultante de um processo intrínseco de desenvolvimento anormal. As malformações do SNC são responsáveis pela alta mortalidade pré e pós-natal, constituindo a causa mais frequente de encefalopatia crônica na infância.

14.1.2 Epidemiologia

As malformações atingem mais frequentemente o SNC que qualquer outro órgão isoladamente, perfazendo a terça parte de todas as malformações e ocorrem em 5-10/1000 nascimentos. Cerca de 8 a 10% dos casos de recém-nascidos (RN) mortos e cerca de 5 a 6% das mortes no período neonatal apresentam malformações do SNC. Estas estatísticas não contabilizam as malformações menos severas do SNC e tampouco aquelas tão graves que determinam a morte do feto intra-útero. A alta frequência das malformações do SNC se deve ao fato de o SNC possuir um período de desenvolvimento prolongado, que vai desde a vida intrauterina até o período pós-natal, tornando-se alvo mais fácil de ser atingido por um agente teratogênico por um período de tempo mais longo. Deve ser salientado também que existem diferenças individuais entre as diferentes células nervosas, de tal forma que um agente poderá lesar irreversivelmente um grupo de células, enquanto que outras não são vulneráveis. Outro aspecto a ser salientado é que as malformações congênicas ocorrem mais comumente entre prematuros que entre crianças a termo, e são mais comumente associados à morte intrauterina.

O interesse no estudo das malformações do SNC baseia-se não só na sua frequência, mas também porque atualmente pode-se realizar o diagnóstico das mesmas mais precocemente, inclusive na vida intrauterina, permitindo um aconselhamento genético familiar e, inclusive a terapêutica pré-natal. Isto porque pode-se realizar a correção de várias malformações congênicas ainda no interior do útero. Nos países desenvolvidos, a hospitalização de crianças nos primeiros anos de vida é para a tentativa de cura e reparação de malformações.

14.1.3. Causas

As malformações do SNC podem ser causadas por **anomalias cromossômicas, fatores ambientais** (sendo a anóxia a mais frequente, mas outros fatores ambientais também exercem influência importante, como deficiência de ácido fólico, especialmente no desencadeamento de disrafismos, álcool, irradiação e infecções virais) ou por **distúrbios genéticos** transmitidos por herança autossômica ou ligada ao cromossoma X, recessiva ou dominante.

Em 60% dos casos de malformações a causa não pode ser identificada. Sabe-se, entretanto, que a época em que o agente teratogênico atua durante o desenvolvimento do SNC influencia a natureza e a gravidade da malformação encontrada nesse órgão, assim, um mesmo agente teratogênico, atuando em diferentes épocas da gestação, produzirá malformações diversas. Quanto mais precoce for o momento da ação teratogênica mais grave será a malformação, podendo determinar a morte ainda na vida intrauterina ou nas primeiras horas da vida. Outro aspecto a ser ressaltado, é que um agente pode atuar durante a vida intrauterina, não só impedindo a formação total (agenesia) ou parcial (hipoplasia) de

uma porção do SNC, mas também após a sua formação, destruindo-o, fazendo com que haja o desaparecimento tecidual, por reabsorção dos restos necróticos pelos macrófagos, presentes no SNC a partir do segundo trimestre da gestação, com um mínimo de reação inflamatória ou gliose, pois esta só se inicia ao redor da 17ª a 18ª semana de gestação, determinando, nesse último caso, uma **lesão encefaloclástica perinatal**, em vez de uma malformação congênita.

Assim, poderemos agrupar as malformações do SNC de acordo com a fase de desenvolvimento em que o órgão se encontra.

14.1.4 Classificação

É muito difícil classificar as malformações do SNC, mas a mais aceita é que se baseia na morfologia, pois vai indicar em que fase do desenvolvimento do SNC houve a ação do agente teratogênico (Tabela 14-1.1). As malformações do SNC são divididas em seis grandes grupos, os **disrafismos, as alterações de diverticulação, da proliferação e da migração celular, as alterações da comissuração e aquelas malformações mais complexas.**

Tabela 14-1.1 - prováveis malformações do SNC e sua relação com o período de formação do mesmo (de acordo com Pittella et al., 2022, modificada).

Período de desenvolvimento do snc	Idade gestacional	Tipo de malformação
Neurulação primária	3 - 4 Semanas	- Craniorraquisquisis total - Anencefalia e exencefalia - Mielosquisis, amielia - Encefalocelo - Cranio bifido oculto - Espinha bifida oculta - Meningomielocelo - Malformação de arnold - chiari
Neurulação secundária	4 - 7 Semanas	- Mielocistocele - diastematomielia - meningocelo
Segmentação do tubo neural	5 -6 Semanas	- Holoprosencefalia alobar, semilobar e lobar
Formação das comissuras	9 - 14 Semanas	- Agenesia do corpo caloso - anomalias do septo pelúcido
Proliferação celular	2 - 4 Meses	- Microcefalia vera - megalencefalia - agenesia e hipoplasia do cerebelo - síndrome de dandy walker
Migração celular	3 - 5 Meses	- Lisencefalia - Paquigiria - Agiria - Heterotopia - Polimigrogiria
Proliferação, migração e diferenciação celular		- Hemimegalencefalia - displasia cortical focal

14.1.5 Disrafismos

Estão incluídas neste grupo aquelas malformações originadas na fase neurulação, que se inicia com a formação da placa neural na segunda semana de gestação, e na terceira semana há a presença da goteira neural, cujo fechamento se inicia a partir do 22º dia de vida intrauterina, da linha média do embrião para as extremidades, sendo que os neuroporos anterior e posterior serão os últimos a se fecharem. Há uma interrelação muito estreita entre o ectoderma, mesoderma e tubo neural, de tal forma que a alteração deste último vai influenciar grandemente o fechamento do ecto e do mesoderma sobre ele, por alteração nos "campos de indução". O tubo neural ficará separado do ectoderma superficial por proliferação do mesoderma entre eles, constituindo o primórdio das vértebras e do crânio. Uma alteração nessa fase da neurulação pode comprometer o fechamento do tubo neural, determinando os estados disrâficos que compreendem desde o mais grave deles que constitui a **craniorraquisque** total até aquele que muitas vezes é assintomático, como a espinha bífida oculta.

14.1.5.1 Craniorraquisque total, exencefalia, anencefalia, mielosquise e amielia

Schisis significa abertura, consequentemente craniorraquisque significa abertura completa do crânio e da raque, devido à falta completa de fechamento do tubo neural, sendo a mais grave anomalia do SNC, incompatível com a vida. As estruturas que deveriam constituir o SNC ficam expostas ao líquido amniótico, resultando necrose, degeneração ou formação angiomatóide (Figura 14.1.1).



Figura 14.1.1: Vê-se a falta completa de fechamento do tubo neural, com formação de uma craniorraquisque.

A exencefalia e a anencefalia são estágios diferentes de uma mesma anomalia do desenvolvimento, entretanto a primeira é raramente descrita em patologia humana (Figuras 14.1.2 A, B e C), devido à rápida necrose do tecido encefálico exposto à ação do líquido amniótico, determinando o aspecto encontrado finalmente na anencefalia.



Figura 14.1.2: Em dois casos de autópsia pode-se observar exencefalia, com malformações da linha média anterior, como se observa melhor em B. Nessa fase, a massa vasculonervosa é exuberante e faz saliência no ápice do crânio, melhor vista em C.

An significa ausência, logo anencefalia significa ausência de encéfalo, devido a um defeito de fechamento do neuroporo anterior (Figuras 14.1.3 A e B). O cérebro está ausente ou é rudimentar e está representado por uma área cerebrovasculosa, constituída por tecido fibrogliar, que contém ilhotas de elementos neuronais, delicados vasos sanguíneos, vasos maiores, bem como plexos coróides, que geralmente são funcionantes, produzindo LCR e aumentando a quantidade de líquido amniótico, resultando em poli-hidramnion da mãe.

Outros autores discutem a causa do poli-hidramnion da mãe como originado na falta de deglutição pelo feto do líquido amniótico. O tronco cerebral e cerebelo poderão estar preservados, mas, em geral, isto não ocorre, observando-se apenas restos dessas estruturas, quando de estudos histológicos.

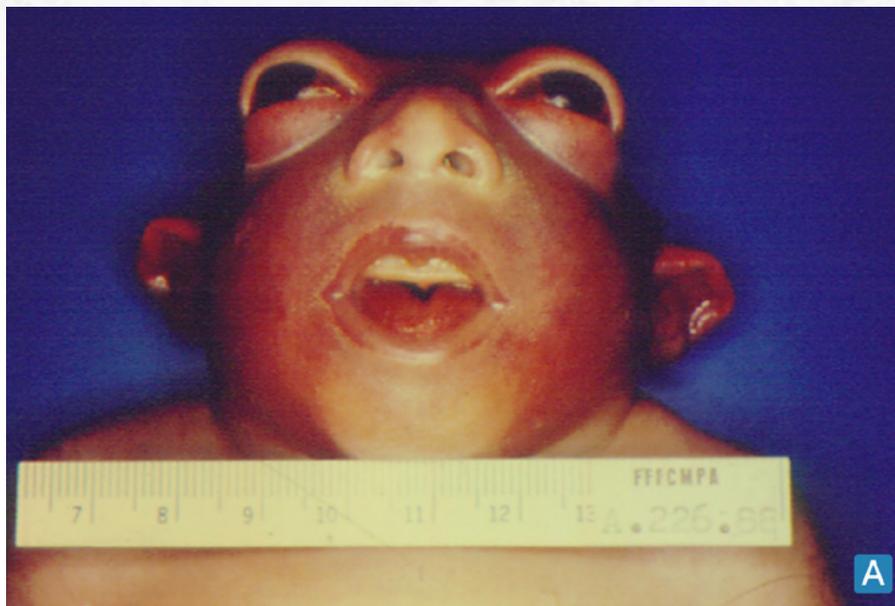


Figura 14.1.3: Pode-se observar em A, a característica “facies de sapo”, com os globos oculares salientes pela falta da calota craniana desses recém-nascidos anencefálicos. Em B, vê-se a massa vasculonervosa localizada na região onde deveria ter-se formado o cérebro.

Quando o cérebro não se forma, ele deixa de induzir o fechamento das estruturas menenquimais, havendo como consequência uma ausência da calota craniana, dando à face o seu aspecto característico de "cara de sapo", pois os globos oculares permanecem salientes, pela ausência do teto da órbita. Além de alteração na formação da calota craniana, há hipoplasia ou ausência do calvário e a base do crânio é espessa e aplainada, bem como há alteração na formação da asa do esfenóide. É uma malformação incompatível com a vida, podendo estar associada a outras malformações de fechamento da linha media anterior, como lábio leporino, fissura palatina e outras. Muitos desses fetos malformados abortam precocemente ou nascem prematuros e morrem logo em seguida. As vesículas ópticas estão presentes e a hipófise e as suprarrenais estão hipoplásicas em 50% dos casos. Quando a hipófise está presente, em geral ela não possui os lobos intermediário e posterior.

A anencefalia ocorre de 1 a 5 de cada 1000 nascimentos e três quartos das crianças anencefálicas são do sexo feminino e seu diagnóstico pode ser realizado pelo ultrassonografia a partir da 12ª semana de vida intrauterina.

Amielia é a ausência de formação da medula e ocorre somente em associação com anencefalia, com craniorraquisque parcial ou total.

A encefalocele é o menos frequente dos defeitos de rafe mediana, ocorre de 1 a 3 casos em cada 10.000 nascimentos, havendo predileção pelo sexo feminino. O local mais comum é a região occipital, podendo ou não estar associado a outros defeitos. Na síndrome de Meckel-Gruber, por exemplo, além de encefalocele occipital, há também microcefalia, microftalmia, polidactilia, rins policísticos, genitália ambígua e fissura palatina. Pode-se localizar na região anterior, a junção entre o etmoide e o frontal, na base do nariz, determinando hipertelorismo. Há hérnia de tecido encefálico, usualmente recoberto por duramater e pele. Se não for corrigido cirurgicamente, pode haver erosão e ulceração, com conseqüente infecção, como no caso das meningomieloceles. Em alguns casos, o encéfalo pode herniar completamente pelo defeito ósseo, permanecendo no saco herniário, e o crânio não se desenvolve.

O crânio bifido oculto é o defeito ósseo do crânio sem a hérnia de tecido cerebral.

14.1.5.2 Espinha bifida oculta, meningoceles e meningomieloceles

A espinha bifida oculta caracteriza-se por apresentar defeitos ósseos da porção inferior da coluna vertebral (Figura 14.1.4 A), de graus variáveis, podendo ou não estar associados a defeitos funcionais, sendo, às vezes, só diagnosticados quando de uma radiografia de abdômen para investigação de outras patologias. Ocorre em 24% da população em geral e 17% dos indivíduos adultos normais, e aparece radiologicamente como a ausência de um ou mais processos espinhoso, geralmente limitado à região lombossacra. A região cutânea pode apresentar os chamados estigmas cutâneos, como área de pigmentação anormal, tufo de pelos, seio dérmico, cisto pilonidal, lipoma. O lipoma pode se estender até o interior da medula, dividindo-a, podendo originar até diastematomelia. Geralmente é assintomático, mas pode se acompanhar de defeitos neurológicos, que poderão aparecer na vida adulta, como incontinência urinária, ou retenção de urina, e alterações da sensibilidade dos membros inferiores. Deve-se ter a noção que a existência de uma **espinha bifida oculta** representa uma alteração no fechamento do tubo neural, que determinou um erro na indução do fechamento das estruturas mesodérmicas sobre a mesma, resultando o não fechamento ósseo. Isto demonstra que pode haver um defeito morfológico, funcional ou não, a nível da medula.



Figura 14.1.4: Em A, pode-se observar o defeito ósseo na porção inferior da coluna vertebral em um caso de espinha bífida oculta. Em B, vê-se um recém-nascido com uma meningomielocle dorsolumbar, com pés deformados.

Pode haver a formação da hérnia através do defeito ósseo da raque constituída apenas de meninges, que ocorre em 10 a 20% dos casos de **espinha bífida cística**, os outros 80 a 90% dos casos estão representados pela **meningomielocle** (Figura 14.1.4 B), que é considerada a malformação mais frequente do SNC. Nesses casos há hérnia de estruturas nervosas através do defeito ósseo, além das meninges, e muitas vezes o tecido nervoso pode ser encontrado no hipoderma do saco herniário ressecado cirurgicamente. A pele que recobre a meningomielocle em geral é hipotrófica, muito fina e delicada, que rompe facilmente, permitindo a contaminação bacteriana e a probabilidade de meningite. Por esta razão, a correção do defeito congênito deverá ser realizado o mais precoce possível, até na vida intrauterina e sob microscópio para uma dissecação adequada e preservação de fibras nervosas e da placa neural, evitando aumentar as alterações funcionais pré-existentes. A localização mais comum desse defeito disráfico é na região lombossacra, podendo estar associado a alterações da medula, como hidromielia, seringomielia, diastematomielia ou duplicação da medula. Pode haver hidrocefalia associado à meningomielocle, cujo mecanismo ainda não está estabelecido. Podem aparecer defeitos em membros inferiores (pé valgo ou pé varo) com alteração motora ou não, acompanhados ou não de alterações do esfíncter urinário ou anal.

14.1.6 Alterações da diverticulação

Ao redor da 24ª semana de vida intrauterina, a porção cranial do tubo neural sofre segmentações, constituindo três dilatações vesiculares, a saber o prosencéfalo, o mesencéfalo

e o rombocéfalo. A vesícula mais anterior e a posterior irão se subdividir, constituindo 4 vesículas, a saber: o telencéfalo e diencéfalo, o metencéfalo e mielocéfalo, respectivamente, enquanto que o mesencéfalo permanecerá ímpar.

Quando ocorre um defeito na divisão das vesículas encefálicas, forma-se uma malformação denominada holoprosencefalia, na qual a vesícula mais anterior (o prosencéfalo) não se divide, não se formando consequentemente o telencéfalo e o diencéfalo, com hemisfério e ventrículo único.

Mas como a divisão do prosencéfalo pode ocorrer parcialmente, teremos uma variedade de formas, desde a mais radical, de não divisão, que será denominada de **holoprosencefalia alobar**, a forma intermediária com início de divisão, mas incompleta, determinando a **holoprosencefalia semilobar**, e finalmente a forma em que a divisão é quase completa, permanecendo apenas uma fusão dos dois lobos na linha média anterior, constituindo a **holoprosencefalia lobar**. Essas variantes da holoprosencefalia são acompanhadas de alterações na face, especialmente representadas pelos globos oculares e nariz.

A **holoprosencefalia alobar**, onde há apenas um hemisfério e um ventrículo (Figuras 14.1.5 C e D), apresenta como característica um globo ocular único situado medialmente - o cíclops- ou uma única órbita com dois globos oculares (sinoftalmia) e um apêndice nasal rudimentar (probóscide) situado acima do globo ocular (Figuras 14.1.5 A e B), se a **holoprosencefalia for semilobar**, poderemos encontrar dois globos oculares muito próximos (hipotelorismo) e o apêndice nasal poderá estar localizado normalmente, mas com uma única fenda nasal (cebocefalia) (Figuras 14.1.6 A, B, C e D).

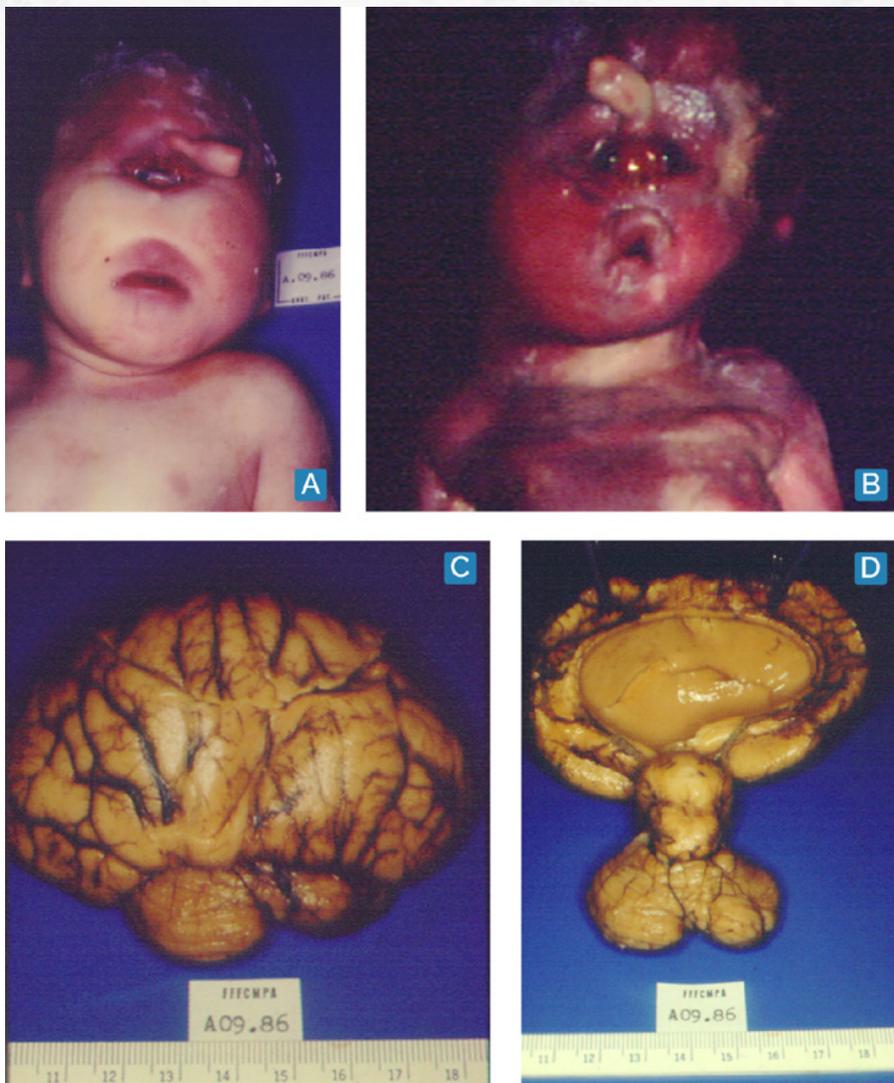


Figura 14.1.5: Em A, observa-sea face de umciclops, com uma únicaórbitae um apêndicenasal(probóscide) situado acima do globo ocular ; em B, a órbita é única, mas há dois globos oculares no seu interior (sinoftalmia); em C, vê-se uma holoprosencefalia alobar,e em D, pode-se ver a presença de um ventrículo único.

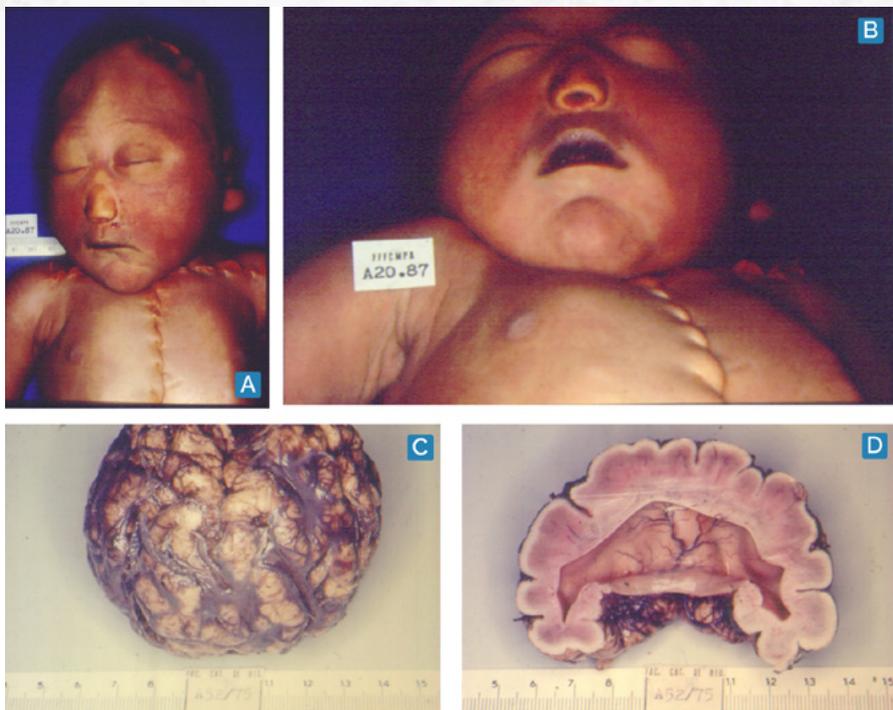


Figura 14.1.6: Em A e B pode -se ver a face de um feto com hipotelorismo e uma cavidade nasal única pela presença de holoprosencefalia semilobar ; em C e D observa-se uma holoprosencefalia semilobar, com um ventrículo único, mas na porção posterior há uma divisão incompleta dos hemisférios cerebrais.

Entretanto se a **holoprosencefalia for lobar** (Figuras 14.1.7 A, B, C e D) , os globos oculares poderão estar normalmente situados, o mesmo ocorrendo com o nariz.

Esta anomalia pode ser compatível com a vida, mas com graus variáveis de retardamento mental, conforme o grau de divisão encefálica e, nos casos severos, não há sobrevivência desses indivíduos.

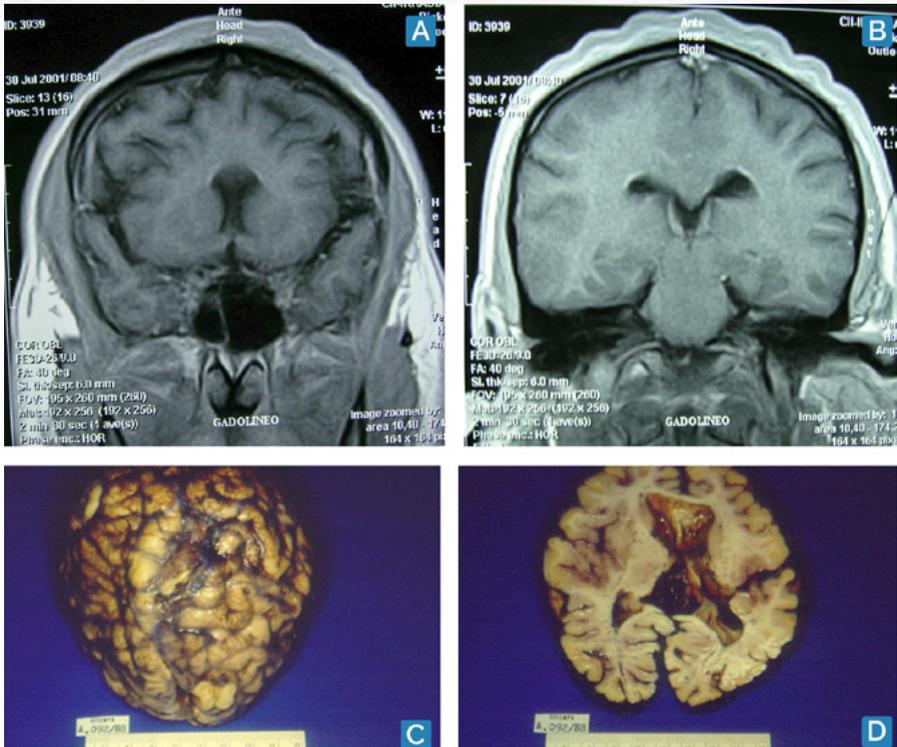


Figura 14.1.7: Em A e B observa-se uma RM de crânio de holoprosencefalia lobar, onde se pode ver a união dos dois hemisférios na região frontal e a presença de dois ventrículos laterais e divisão posterior dos hemisférios cerebrais; em C e D, pode-se ver o aspecto de um ventrículo único anterior e a divisão do mesmo na região posterior e a fusão dos hemisférios cerebrais na linha média.

Esta malformação pode estar associada a uma alteração do cromossoma 13 (trissomia 13 ou síndrome de Patau).

Macroscopicamente as características da holoprosencefalia variam conforme os subtipos alobar, semilobar e lobar, pois a perda das estruturas se dá conforme o grau de divisão do prosencéfalo, ou esta não existe totalmente ou inicia parcialmente sua divisão, com arinecefalia, ausência de corpo caloso e de septo pelúcido, nos casos mais graves.

A **arrinencefalia** se associa à holoprosencefalia, pois há ausência de bulbos e tratos olfatórios e até do sistema límbico.

14.1.7 Alteração na comissuração

Fazem parte deste grupo de malformações a agenesia do corpo caloso, a agenesia ou hipoplasia do septo pelúcido e o cisto de septo pelúcido ou cavum de septo pelúcido ou V° ventrículo.

14.1.7.1 Agenesia de corpo caloso

O corpo caloso se desenvolve entre 12^a e 22^a semana e pode não se formar ou se formar parcialmente, constituindo uma **agenesia total** (Figura 14.1.8 A) ou **parcial**, nesta última forma, falta em geral o esplênio do corpo caloso, podendo estar isolada ou associada a outras malformações, como a síndrome de Dandy-Walker. Clinicamente pode ser completamente assintomática ou acompanhar-se de retardo mental, epilepsia, distúrbio da palavra. O espaço correspondente ao corpo caloso é ocupado pelo III^o ventrículo dilatado ou por um lipoma (Figura 14.1.8 B) ou cisto. Os ventrículos laterais se dispõem paralelamente e, na porção anterior, formam curvas para cima e para fora, como o capacete de Viking.

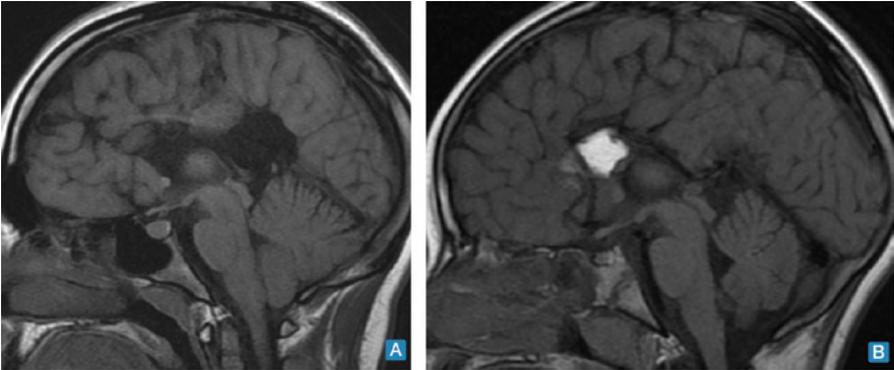


Figura 14.1.8: Em A, pode-se ver na RM de crânio na sequência T1 a ausência completa do corpo caloso e em B, além da ausência de corpo caloso, observa-se a presença de uma área de hipersinal na sequência T1 que representa um lipoma nessa localização.

14.1.7.2 Anomalias do septo pelúcido

O **cavo ou cisto de septo pelúcido** (cavidade triangular no septo pelúcido), o **cavo de Verga** (cavidade na região posterior do septo) ou **V^o ventrículo** são encontrados sistematicamente em recém-nascidos, especialmente prematuros. A persistência deles na vida adulta pode ser assintomática. Pode haver também **agenesia de septo pelúcido**, que em casos da síndrome septo-óptica, é acompanhada de hipoplasia óptica e hipopituitarismo.

14.1.8 Alteração da proliferação e da migração celular

Estas alterações estão representadas pela microcefalia vera, megalencefalia, lisencefalia, polimicrogiria, paquigiria e agiria, heterotopias e displasia cortical focal. A **microcefalia vera** corresponde a cérebros muito pequenos, pesando menos que 900 g em adultos, sem sinais de malformação ou destruição encefálica, podendo ser determinada por alterações cromossômicas. Na **megalencefalia** o cérebro pesa mais que 1.800 g e pode corresponder apenas a variante constitucional, ou estar associada a síndromes, como na neurofibromatose tipo I. A **hemimegalencefalia** pode ocorrer em casos de mutações genéticas, com retardo mental, epilepsia e displasia cortical focal tipo II. A **lisencefalia** é uma malformação incomum, sendo o encéfalo pequeno e liso, semelhante ao encéfalo encontrado no feto imaturo. Há retardo mental associado. A lisencefalia pode ser dividida em dois subtipos: a lisencefalia tipo I ou clássica e a tipo II ou cobblestone (pedras de pavimentação de ruas medievais), diferenciadas pela espessura do córtex, que é maior no tipo clássico e mais del-

gada no tipo II, ambas associadas a alterações genéticas. A **polimicrogiria** é mais frequente que a anterior e pode ser focal ou difusa. Consiste na presença de numerosas e pequenas circunvoluções e, em geral, as camadas neuronais estão alteradas e os neurônios são displásicos. Parece que este tipo de malformação seria uma resposta à anóxia, para aumentar a superfície de absorção de oxigênio. Na **paquigiria e agiria** observa-se uma área aplainada e lisa representando uma área de displasia cortical e as camadas corticais geralmente estão representadas por apenas quatro camadas neuronais.

A **heterotopia** consiste na presença de substância cinzenta (neurônios) no interior de áreas onde só existe substância branca, devido a uma parada na migração neuronal. Isto ocorre mais frequentemente nas proximidades dos ventrículos, podendo estar associada a alterações cromossômicas, como nas facomatoses, entre elas a Esclerose Tuberosa. Esse distúrbio migratório pode apresentar três aspectos, a saber: heterotopia subcortical em banda ou dupla córtex, heterotopia glioneuronal leptomenígea e a heterotopia nodular periventricular (Figuras 14.1.9 A e B).

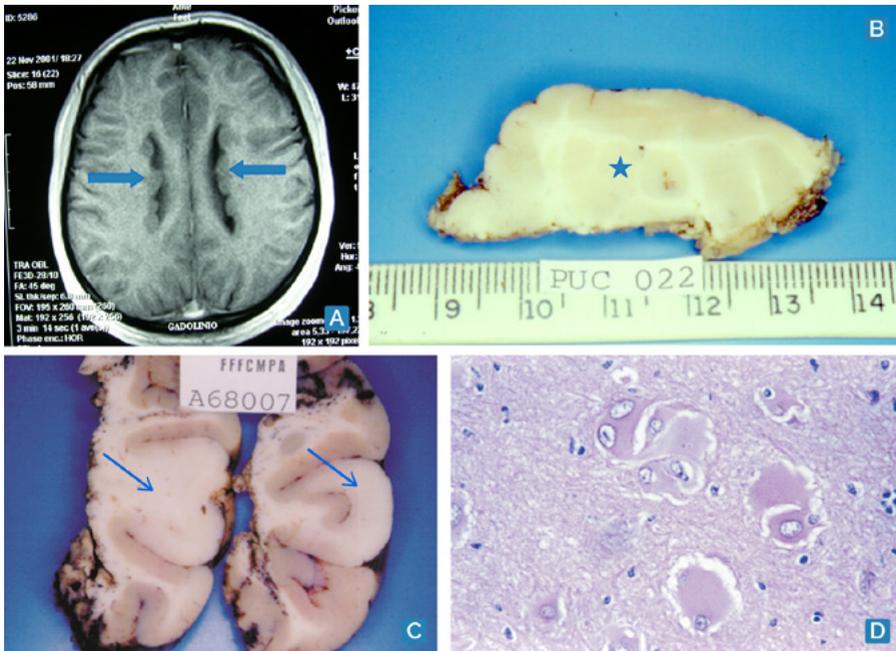


Figura 14.1.9: Em A, vê-se uma RM de crânio na sequência T1 com gadolínio mostrando heterotopia nodular periventricular (→); em B, vê-se uma peça de ressecção cirúrgica com heterotopia subcortical (★) em paciente com epilepsia refratária ao tratamento clínico; em C, pode-se observar uma área de displasia cortical (→), que em D mostra ser constituída por células balonadas (HE).

A **displasia cortical focal** engloba anomalias na estrutura laminar do córtex (Figuras 14.1.9 C e D), com erros na diferenciação e maturação neuronais, constituindo uma das causas mais frequentes de epilepsia refratária ao tratamento clínico, cuja classificação foi proposta pela Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) em 2011 (Tabela 14-1.2).

Tabela 14-1.2- Classificação da Epilepsia proposta pela Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) em 2011.

Grupos	Alterações corticais	Associação
Grupo i a	- Alterações isoladas da laminação cortical radial	
Grupo i b	- Alterações isoladas da laminação cortical tangencial	
Grupo i c	- Alterações isoladas da laminação cortical radial e tangencial	
Grupo ii 2 a	- Alteração da laminação cortical - presença de neurônios dismórficos	
Grupo ii 2 b	- Alteração da laminação cortical - Presença de neurônios dismórficos - Presença de células "em balão"	
Grupo iii a	- Alteração da laminação cortical	Esclerose hipocampal
Grupo iii b	- Alteração da laminação cortical	Tumores gliais ou glioneuronais
Grupo iii c	- Alteração da laminação cortical	Malformações vasculares
Grupo iii d	- Alteração da laminação cortical	Anomalias adquiridas precocemente na vida (tce ou isquemia ou encefalite)

14.1.9 Outras malformações mais complexas

Malformações mais complexas como a **Síndrome de Arnold Chiari e a Malformação de Dandy Walker** serão estudadas neste último grupo de malformações.

14.1.9.1 Síndrome de arnold chiari

A **síndrome de Arnoldo Chiari** foi descrita inicialmente nos pacientes com meningo-mielocelo lombar e hidrocefalia, nos quais havia hérnia das estruturas inferiores encefálicas através do buraco occipital, que era explicada pela tração do encéfalo através do buraco occipital, quando do crescimento do indivíduo, pela fixação da medula na sua porção inferior, entretanto atualmente esta explicação não tem sido mais aceita.

Mas outros tipos dessa síndrome foram descritas (Tabela 14-1.3).

Tabela 14-1.3 - Tipos de síndrome de Arnold Chiari e suas alterações.

Tipos	Hérnia de amígdalas	Associações	Figuras
Chiari tipo 0	Ausente	- Forâmen magno "ocupado" - Hidrosseringomielia	
Chiari tipo 1	Presente		
Chiari tipo 1,5	Presente	- Deslocamento caudal do tronco cerebral e ivº ventrículo - "kink" cervicobulbar	
Chiari tipo 2	Presente	Meningomielocele - hidrocefalia	Figura 14.1.10 A
Chiari tipo 3	Presente	- Espinha bífida cervical - Encefalocele	Figura 14.1.10 B e c
Chiari tipo 4	Presente	- Hipoplasia do cerebelo	
Chiari tipo 5	Ausente	- Ausência de cerebelo - hérnia de lobo occipital através do forâmen magno para o canal cervical	

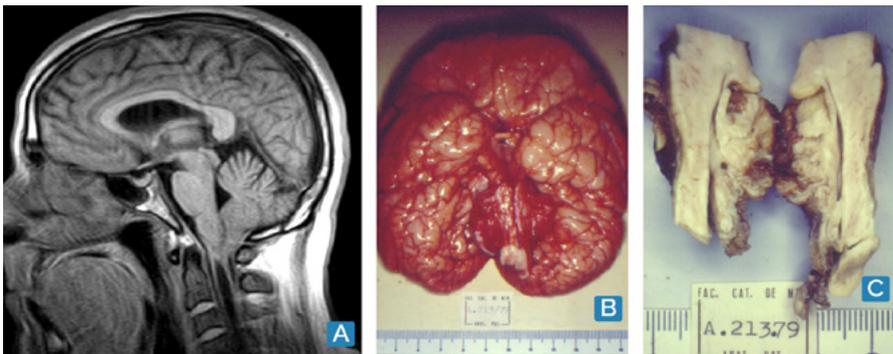


Figura 14.1.10: Em A, vê-se uma RM de crânio na sequência T1 com hérnia de amígdalas cerebelares através do forame occipital acompanhada de sirringomielia em um paciente operado de meningomielocele (Chiari tipo 2), em B, pode-se observar uma hipoplasia de cerebelo associada à malformação de Chiari, que é vista em C na secção sagital da fossa posterior, com IVº ventrículo alongado e hérnia das amígdalas cerebelares, observada na região inferior do cerebelo (Chiari tipo 4).

14.1.9.2 Malformação de dandy-walker

A **malformação de Dandy-Walker** (Figuras 14.1.11 A e B) é incomum e se desenvolve no final do primeiro trimestre, é esporádica e se caracteriza por agenesia do verme cerebelar, dilatação cística do IVº ventrículo e alargamento da fossa posterior, com deslocamento para cima dos seios venosos da fossa posterior e implantação alta da tenda do cerebelo.

Pode se associar a outras malformações, como agenesia do corpo caloso.

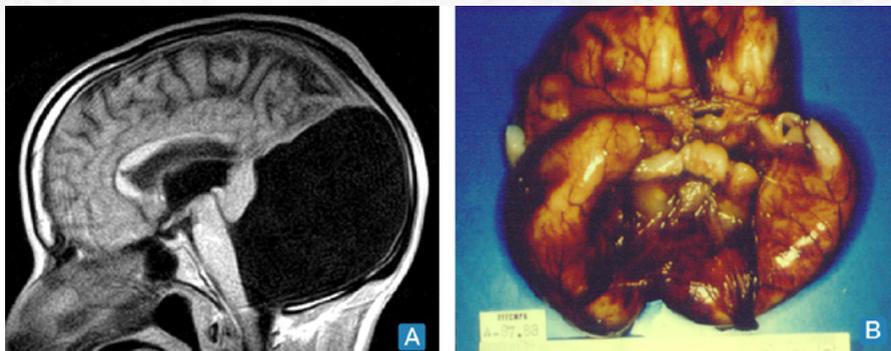


Figura 14.1.11: Em A, pode-se ver a RM de crânio na sequência T1 com a dilatação cística do IVº ventrículo, agenesia do verme cerebelar e deslocamento superior não só dos seios venosos mas também da tenda do cerebelo (síndrome de Dandy-Walker); em B, observa-se a presença de um cisto na fossa posterior, rôto durante a autópsia, em um caso de malformação de Dandy-Walker, acompanhado de hidrocefalia, evidenciada pela distensão das circunvoluções cerebrais.

As características dessa malformação bem como seu diagnóstico diferencial com a variante de Dandy Walker e com a megacisterna magna podem ser vistas na Tabela 14-1.4.

Tabela 14-1.4 - Características diferenciais da malformação de Dandy-Walker com sua variante e com a megacisterna magna.

Alterações	Malformação dw	Dw variante	Megacisterna magna
Tamanho da fp	Aumentada	Normal	Normal ou aumentada
Verme	Ausente ou hipoplásico	Hipoplásico	Normal
Hidrocefalia	75% Dos casos	25% Dos casos	Não usual
Alterações st	68% Dos casos	20% Dos casos	6% Dos casos
Hipoplasia cerebelar	Presente	Rara	Ausente
Prognóstico	Pobre	Bom	Bom
IVº ventrículo	Aberto no cisto	Dilatação cística	Ausente
Confluência de sv	Alta implantação	Normal	Normal

DW - Dandy Walker; FP - Fossa posterior; ST - Supratentoriais; SV - Seios venosos

14.1.10 Alterações encefaloclásticas

14.1.10.1 Conceito

são alterações que ocorrem após a formação do SNC, com sua destruição e seu desaparecimento, com o mínimo de reação inflamatória ou gliose, pois os macrófagos já existentes (a partir da 4ª semana, atingindo o ápice na 20ª semana) fagocitam os restos teciduais, sem deixar seqüelas, pois as células gliais só aparecem na 18ª semana, quando ainda não são muito numerosas.

A neuropatologia do cérebro em desenvolvimento depende:

1. Doenças
2. Processos regenerativos
3. Efeitos s/ múltiplos programas de desenvolvimento.
4. Plasticidade cerebral: pico no período de crescimento.
5. Dano cerebral: modificação dos efeitos regressivos normais, com preservação das estruturas que estavam destinadas a serem eliminadas, c/ preservação de sua função.
6. Desenvolvimento de novas projeções em resposta ao dano cerebral.

14.1.10.2. Classificação das lesões encefaloclásticas (tabela 14.2.5)

Tabela 14.1.5: Classificação das lesões encefaloclásticas e época de aparecimento

Classificação	Local das lesões	Tipo de lesão encefaloclástica	Época de aparecimento
ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA	SUBSTÂNCIA CINZENTA (TÁLAMO, NÚCLEOS DA BASE)	"STATUS MARMORATUS"	6 A 9 meses de gravidez
	SUBSTÂNCIA BRANCA	LEUCOMALÁCIA PERIVENTRICULAR (Ocorre pela vulnerabilidade à toxicidade do glutamato liberado pela morte de neurônios e de Oligodendrócitos).	Pré-natal tardia
	SUBSTÂNCIA BRANCA/ CINZENTA	PORENCEFALIA (infarto intra-útero com reabsorção completa e formação de uma cavidade que comunica o ESA e o ventrículo).	20 A 28 semanas
		HIDRANENCEFALIA (obstrução bilateral de carótida interna).	20 A 28 semanas
		POLIMICROGIRIA	20 A 28 semanas
		ENCEFALOMALÁCIA MULTICÍSTICA (respeita o TC, NB e região temporal).	Pré-natal tardia
KERNICTERUS			
HEMORRAGIA INTRACRANIANA (HIP)	INTRAPARENQUIMATOSA		
	INTRAVENTRICULAR (HIV)		
	SUBARACNÓIDEA (HSA)		
	EM PLEXOS CORÓIDES (HPC)		
INFECÇÃO			
TRAUMATISMO			
NEOPLASIAS			

1. ENCEFALOPATIA HIPÓXICO-ISQUÊMICA
2. KERNICTERUS
3. HEMORRAGIA INTRACRANIANA
4. INFECÇÃO
5. TRAUMATISMO
6. NEOPLASIAS

Só abordaremos a (1) Encefalopatia hipóxico-isquêmica e a (3) Hemorragia intracraniana.

1. LESÕES HIPÓXICO-ISQUÊMICAS

As lesões hipóxico-isquêmicas ocorrem por vários fatores, como:

1. A perda da regulação cérebro-vascular ocorre nos RN com asfixia, pois a circulação cerebral nessa faixa etária é muito sensível às flutuações mínimas da Pressão Arterial.
2. A presença de malformações associadas, pois estas predispõem à hipóxia perinatal, de tal forma que cerca de um terço dos RN com asfixia peri-natal apresentam malformações.
3. A neurotoxicidade seletiva dos receptores de NMDA e Kainato no hipocampo, núcleo estriado e neocórtex.
4. A susceptibilidade do cérebro do RN aos danos provocados por radicais livres p/ deficiência de anti-oxidantes.

Elas podem determinar alterações em substância cinzenta, substância branca ou em ambas.

1. **As lesões da substância cinzenta:** ocorrem por alterações vasculares e diferenças regionais do metabolismo, comprometendo tálamo (“**status marmoratus**”), núcleos da base, tronco cerebral, pontosubicular e corticais – zona limite, geralmente ocorrendo de 6 a 9 meses de gravidez, com hipermielinização.
2. **As lesões de substância branca:** Ocorre pela vulnerabilidade à toxicidade do glutamato liberado pela morte do neurônio e do Oligodendrócito, determinando uma **leucomalácia periventricular**.
3. **As lesões de substância branca e cinzenta:** podem determinar infarto intra-útero com reabsorção completa e formação de uma cavidade que comunica o ESA e o ventrículo, constituindo o que se denomina **infarto focal ou porencefalia (Figuras 14.1 13 A, B e C)** ou também Esquizencefalia. Esta pode ser classificada em tipo lábio fechado ou lábio aberto. A obstrução bilateral de carótida interna poderá determinar a destruição de grande parte do território dessa artéria, permanecendo intactos os elementos do território da artéria basilar, como o lobo occipital, a porção basal dos lobos temporais, tálamo e as estruturas da fossa posterior, constituindo a denominada - **hidranencefalia (Figuras 14.1.12 A e B)**. Pode ocorrer também uma - **encefalopatia multicística**, que respeita o TCV, NB e região temporal.

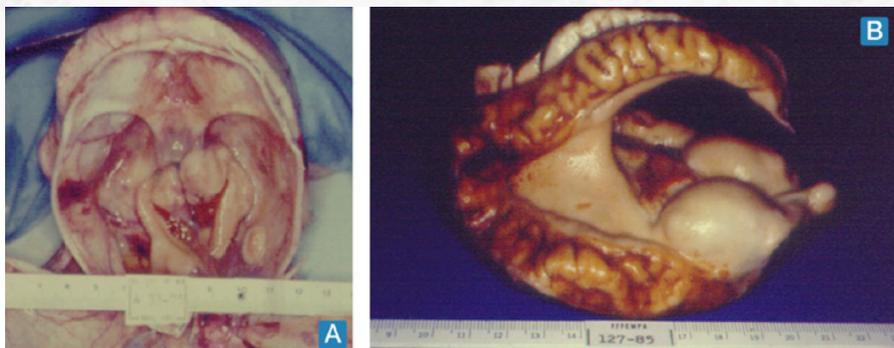


Figura 14.1.12: Em A, um caso de hidranencefalia, com a presença de tecido encefálico preservado nas regiões basais dos lobos temporais, regiões occipitais e núcleos da base e tálamo (território da artéria cerebral posterior); em B, um caso de hidranencefalia (A 127.85), onde se pode observar o tecido remanescente constituído pela região basal dos lobos temporais, os lobos occipitais e os tálamos.

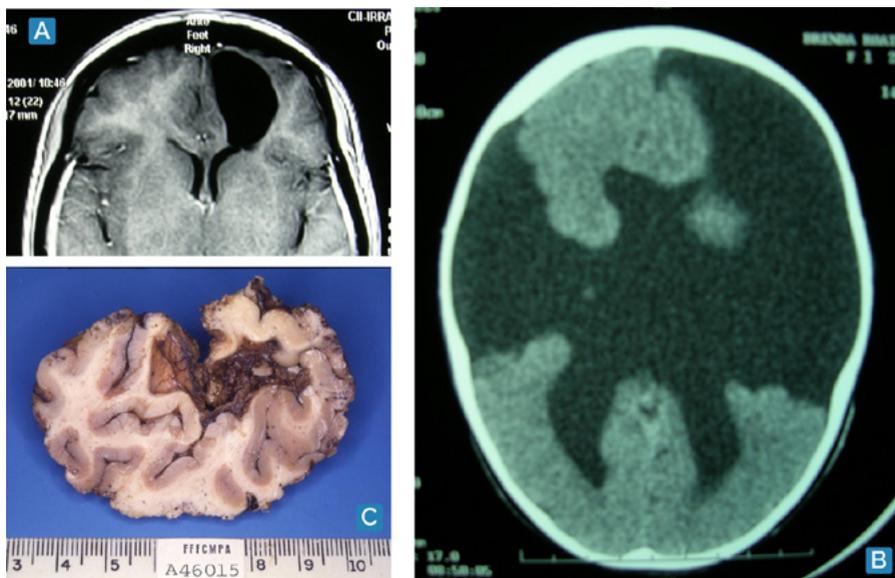


Figura 14.1.13: Em A, vê-se uma RM de crânio na sequência T1 demonstrando uma porencefalia frontal esquerda, alcançando a parede do ventrículo homolateral; em B, uma TC de crânio demonstra um caso de esquizencefalia de "lábio" aberto bilateral, com o aspecto característico em "asa de morcego"; em C, um caso de ressecção cirúrgica de área de porencefalia (a 46015).

3. HEMORRAGIA INTRACRANIANA

Em um estudo realizado no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFRGS) foram estudados 786 recém nascidos (RN) autopsiados no período de janeiro/1975 a dezembro/1985, dos quais 366 apresentaram Hemorragias Intracranianas (HIC). Em

44,26% dos casos houve associação entre Membrana Hialina (MH) E HIC. Cerca de 45,91% dos RN prematuros tinham HIC e 41,72% dos RN a termo tinham HIC.

As **HIC** podem ocorrer no interior do parênquima encefálico (**HIP**), na região intraventricular (**HIV**), no espaço subaracnóideo (**HSA**), e nos Plexos Coróides (**HPC**).

As **HIP** são em 67% são unilaterais (**Figura 14.1.14 B**) e em 50% são extensas (FPO) e a localização cerebelar ocorre em 15 a 25% em prematuros. Apresentam como origem::

1. os vasos da matriz germinativa estão em processo involutivo e não possuem elemento mesenquimal de suporte, sendo mais vulneráveis à ruptura, especialmente em RN prematuros;
2. o aumento da atividade fibrinolítica na matriz;
3. a congestão venosa no ponto de confluência venosa, ou seja na matriz germinativa;
4. outras causas: trauma, déficit coagulação ou vascular.

As **HIV** têm origem em 67% dos casos em **HIP** (na matriz germinativa), acumula-se na fossa posterior e pode determinar aracnoidite obliterante, com conseqüente hidrocefalia.

A **HSA** foi a localização mais comum das HIC em RN prematuro (**Figura 14.1.14 A**), podendo estar isolada (a grande maioria) ou associadas às demais HIC.

A **HPC** podem ocorrer independente das HIP e são causas de HIV.

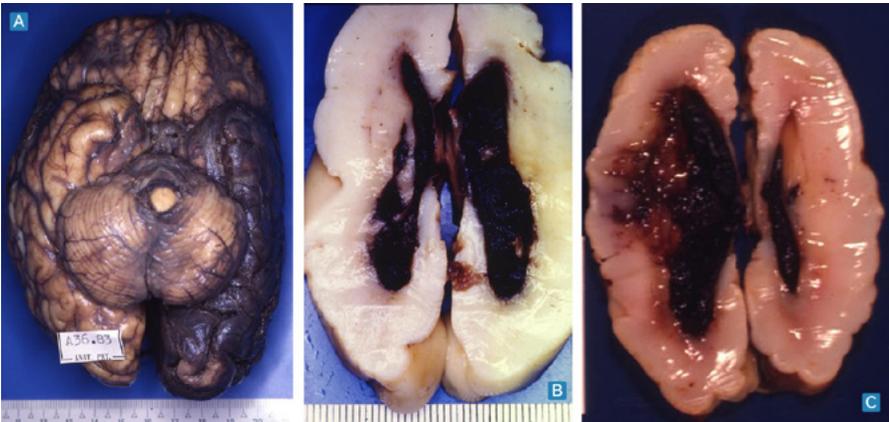


Figura 14.1.14: Em A, vê-se HSA em região do hemisfério cerebral esquerdo em RN prematuro; em B e C, pode-se observar HIP, na região da placa germinativa à esquerda, com inundação ventricular (HIV).

14.2 Acidente Vascular Encefálico

14.2.1 Conceito

O termo Acidente Vascular Encefálico (AVE) ("Stroke") é utilizado para descrever um evento clínico de início abrupto ou ictal, com sintomas neurológicos focais ou globais, causado por isquemia ou hemorragia, no interior do parênquima encefálico ou ao seu redor, resultante de doença em vasos cerebrais. A isquemia arterial ou infarto é a causa mais comum de AVE, perfazendo cerca de 80% de todos os casos.

14.2.2 Epidemiologia

O risco anual de AVE é inversamente proporcional à idade do paciente, variando de 1/100.000 casos/ano em pacientes de até 14 anos de idade a 1/33 casos/ano em pacientes com mais de 85 anos. Observa-se também uma grande variação na incidência de casos por região, sendo de 145 a 170 casos/100.000 habitantes no ocidente, com 85% dos casos de isquemia, e de 300 casos/100.000 habitantes no oriente, com 70% de casos de isquemia.

O AVE é considerado a segunda causa de óbitos no Brasil, com base em dados de 2004, com 10,3%, só ultrapassado pela doença isquêmica do coração, com 11%. Zülch demonstrou que 9% dos casos de TC de crânio estudados apresentaram infarto encefálico e Barbosa-Coutinho e col. (2004) encontraram alterações vasculares em 28,55% em 3.253 casos de RM de crânio estudados, dos quais 77,80% apresentaram sinais magnéticos de isquemia.

14.2.3. Fatores de risco

vários são os fatores de risco para AVE, entre eles a hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas, estenose de artéria carótida cervical, hiperlipidemia, tabagismo, obesidade, sedentarismo, estresse e diabetes melito.

14.2.4. Classificação

os AVE podem ser classificados em isquêmicos e hemorrágicos.

14.2.5. Causas de ave isquêmico

O AVE isquêmico (**tabela 14.2.1**) pode ocorrer tanto por *patologia obstrutiva de grandes vasos*, como a aterosclerose, a displasia fibromuscular, a doença de Moyamoya, a dissecação arterial, a arteriopatia associada ao HIV e por angeíte e vasculite de grandes e de pequenos vasos, como a primária do SNC associada à vasculopatia sistêmica. Ainda por *patologia obstrutiva de pequenos vasos* encontramos a microvasculopatia associada à demência e por CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*).

Esta foi descrita em 1977 por Sourander & Wälinder, como sendo uma arteriopatia não amilóide e não aterosclerótica, com múltiplos infartos e demência em pacientes sem HAS, em geral comprometendo pacientes entre 40 a 50 anos de idade com enxaqueca, AVE isquêmico, alt. psiquiátricas, declínio cognitivo com demência, e alteração do cromossoma 19 (1993).

TABELA 14.2.1: CAUSAS, ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS E LOCALIZAÇÃO DOS AVE ISQUÊMICOS.

Tipos de alteração	Tipo de vasos	Tamanho dos vasos	Causas e alterações patológicas	Local dos infartos cerebrais
Trombose ou outro tipo de obstrução	ARTERIAL	Obstrução De Grandes Vasos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aterosclerose (Has) 2. Displasia Fibromuscular 3. Doença De Moyamoya 3. Dissecção Arterial 4. Arteriopatia Associad Ao Hiv 5. Angeíte E Vasculite De Grandes E Pequenos Vasos 	Território Vascular Correspondente Ao Vaso Arterial Obstruído
		Obstrução De Pequenos Vasos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Microangiopatia Por Has E Associada À Demência 2. Microangiopatia Por Cadasil 	Geralmente Áreas De Isquemia De Distribuição Mais Difusa
	VENOSA	Primária (Flebotrombose)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alterações Hormonais (Anticoncepcionais, Gravidez) 2. Alterações Da Coagulação Sanguínea (Cirurgia, Desnutrição, Neoplasias) 3. Alterações Do Fluxo Sanguíneo (Icc, Desidratação) 4. Alterações Hematológicas (Trombocitemia, Anemia Falciforme, Fatores Que Induzem A Hipercoagulabilidade (Anticorpos Antifosfolipídios 	
		Secundária (Tromboflebite)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infecções 	<p>Em Áreas Encefálicas Adjacentes Aos Seios Venosos Comprometidos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Seio Sagital Superior É O Mais Atingido - 72% - Após Infecções Do Crânio E Aids (Os Infartos São Parassagitais Bilateralmente) 2. Seio Venoso Lateral (Infarto Em Núcleos Da Base) Ocorre Após Otite E Mastoidite 3. Seio Cavernoso Após Infecção Do Terço Médio Da Face Ou Dos Seios Esfenoidal E Etmoidal Ou Abscessos Dentários

Embolia	SÓLIDA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Material De Placas De Ateroma 2. Êmbolos Cardíacos 3. Êmbolos Da Circulação Sistêmica (Embolia Paradoxal) 4. Êmbolos Sépticos 5. Êmbolos Gordurosos (Grandes Fraturas Ósseas)
	LÍQUIDA	1. De Líquido Amniótico
	GASOSA	
Espasmos vasculares		Por Ruptura De Aneurismas Saculares Intracranianos
Compressão extrínseca	ARTERIAL	<ol style="list-style-type: none"> 1. Por Espículas Ósseas (Sobre As Artérias Vertebrais) 2. Por Hérnias Cisternais (Hérnia Temporal Sobre A Artéria Cerebral Posterior)
Hipotensão arterial sistêmica		Infarto Em Territórios Limítrofes (Infarto De "Zona Limite")

A HAS é uma das principais causas de aterosclerose, comprometendo vasos de grande e médio calibre, sobretudo as artérias carótidas internas e os grandes vasos do polígono de Willis (PW) (**Figura 14.2.1**), acometendo no Brasil 60% dos casos dos pacientes com mais de 60 anos de idade.

Os mecanismos pelos quais a aterosclerose produz infarto cerebral são: o crescimento progressivo da placa de ateroma, com diminuição da luz arterial; por trombose nas áreas ulceradas da parede ateromatosa, com oclusão gradativa da luz arterial, chegando à oclusão completa; a hemorragia no interior da placa de ateroma, aumentando-a rapidamente, ocluindo a luz e podendo determinar a ruptura da placa, com liberação na luz arterial do conteúdo da mesma e formação de êmbolos. consequentemente embolia cerebral.

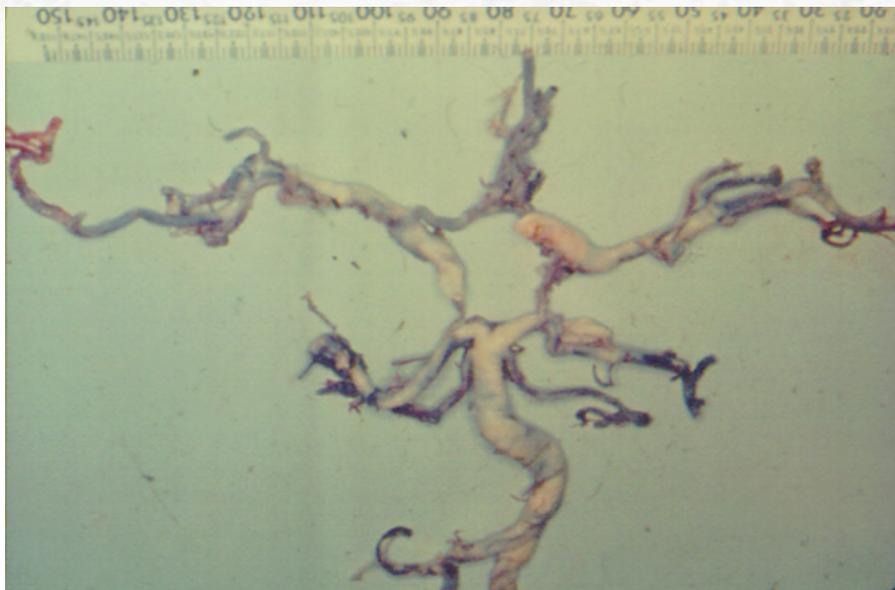


Figura 14.2.1: aspecto macroscópico de aterosclerose das artérias do polígono de Willis.

Mas a HAS também determina uma microangiopatia, por quebra de barreira hema-toencefálico (BHE) e depósito de material fibrinoide na parede de pequenos vasos, com seu espessamento, que podem determinar várias lesões parenquimatosas encefálicas, como *hemorragia cerebral espontânea*, *infarto lacunar*, *demência vascular subcortical isquêmica*, causada por infartos lacunares múltiplos e/ou alterações difusas de substância branca, que comprometem as regiões periventricular e subcortical, que à ressonância magnética se apresentam como áreas de hipersinal nas sequências T2 e Flair (**Figura 14.2.2**).

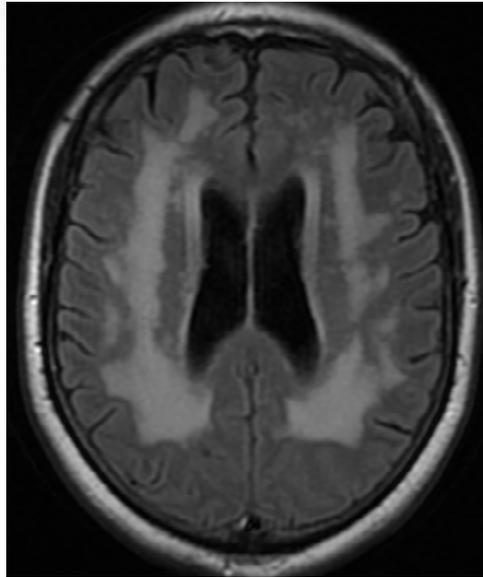


Figura 14.2.2: mostra a RM de crânio com áreas de hipersinal periventricular e na coroa radiada por microangiopatia (RM de crânio na sequência Flair, plano axial).

Os AVE isquêmicos podem ser causados por trombose, embolia, espasmos vasculares, compressão extrínscica e hipotensão arterial sistêmica. A trombose arterial é causada principalmente por aterosclerose (**Figura 14.2.3.A**), mas pode ser determinada também por processos inflamatórios (**Figura 14.2.3.B**) e por traumatismo, enquanto que a trombose venosa pode ser secundária a infecções, alterações hormonais, alterações da coagulação sanguínea, alterações do fluxo sanguíneo e alterações hematológicas.

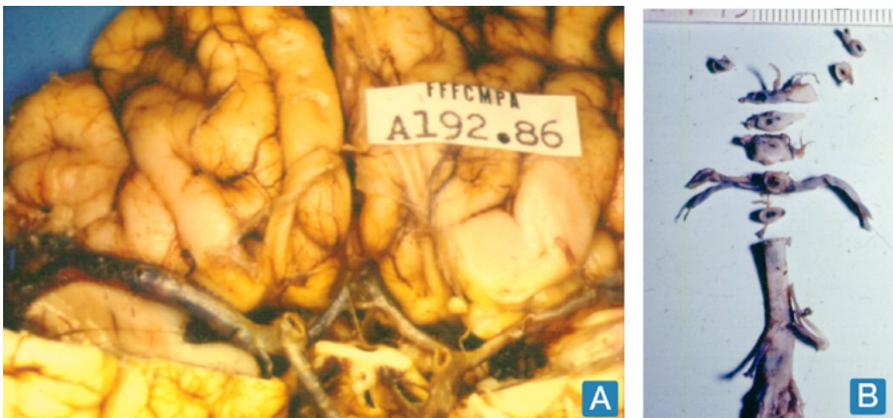


Figura 14.2.3: Em A pode-se ver na autópsia A 192.86 trombose da ACM direita, e em B observa-se na autópsia A 7.75 trombose do tronco basilar por processo inflamatório sífilítico.

A embolia sólida pode ter origem nas placas de atheroma dos vasos cervicais, ou por êmbolos de origem cardíaca (**Figura 14.2.4.B**), ou na circulação sistêmica (embolia paradoxal), ou êmbolos sépticos. Pode ocorrer também, menos frequentemente, embolia líquida (líquido amniótico, por exemplo) e embolia gasosa.

Pode haver diminuição da circulação arterial encefálica por *espasmos vasculares*, que podem se manifestar em casos de ruptura de aneurismas saculares intracranianos, ou por *compressão extrínseca vascular*, como no caso de espículas ósseas comprimindo as artérias vertebrais, ou no caso de hérnias cisternais, que podem comprimir artérias encefálicas, como por exemplo a compressão da artéria cerebral posterior em caso de hérnia temporal (**Figura 14.2.4.A**).

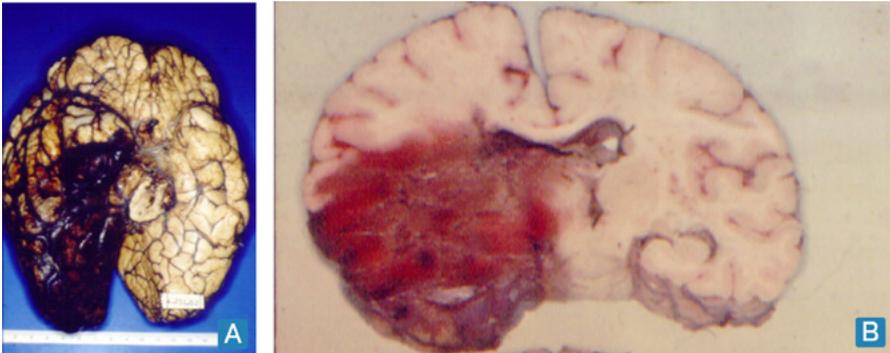


Figura 14.2.4: Em **A**, observa-se um infarto hemorrágico em território da ACP direita por compressão extrínseca por uma hérnia temporal direita; em **B**, observa-se um infarto hemorrágico no território da ACM esquerda por embolia.

Quando da hipotensão arterial pode haver um déficit também na circulação arterial encefálica, determinando comumente um infarto em territórios vasculares limítrofes (infarto de "zona limite").

A trombose venosa encefálica pode ser causada por infecções, por alterações hormonais, como as que ocorrem na gravidez, no puerpério e com o uso de anticoncepcional oral; *as alterações da coagulação sanguínea*, por cirurgia, desnutrição, neoplasias e outras doenças debilitantes; *alterações do fluxo sanguíneo*, por doença cardíaca congestiva ou congênita e desidratação; *alterações hematológicas*, como trombocitemia, anemia falciforme e fatores que induzem hipercoagulabilidade (anticorpos antifosfolípidicos).

A obstrução venosa, geralmente por trombose, pode ser *primária, flebotrombose* ou *secundária, séptica, tromboflebite*, que ocorre quando de complicações de infecções purulentas nas estruturas adjacentes aos seios venosos intracranianos (**Figuras 14.2.5.A, B e C**), sendo o seio sagital superior o mais atingido, geralmente após infecções do crânio e na AIDS, por agentes oportunistas. Quando compromete o seio cavernoso, geralmente é secundário a infecção do terço médio da face, dos seios esfenoidal e etmoidal ou por abscesso dentário. Quando compromete o seio lateral, geralmente ocorre após otite média e mastoidite.

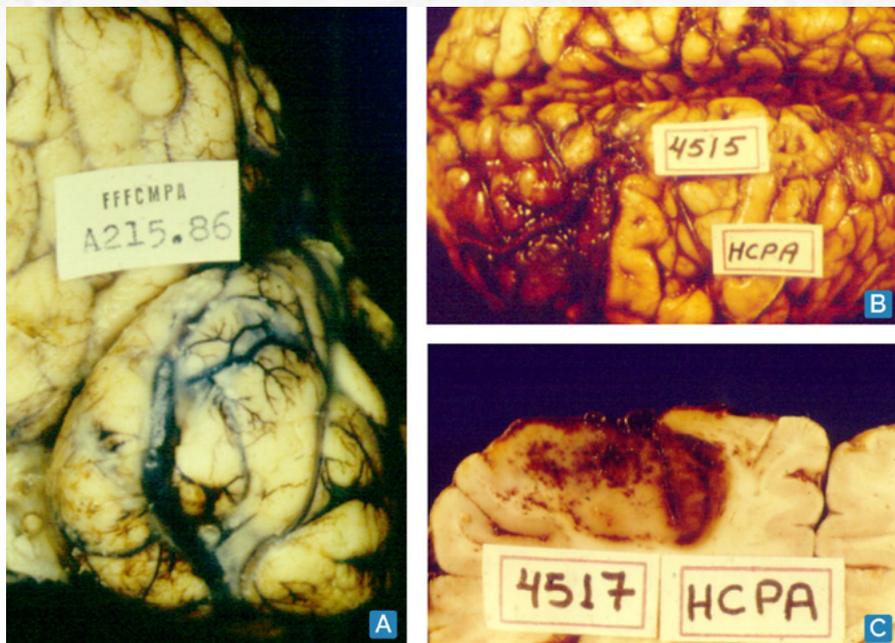


Figura 14.2.5: Em A pode-se ver uma trombose de uma veia superficial secundária à meningite (A 215.86), Em B, trombose de veias superficiais cerebrais, com infarto hemorrágico cortical secundário, observado em C.

A localização dos infartos por obstrução venosa variam conforme o seio venoso obstruído, assim quando o seio sagital superior estiver trombosado, fato que ocorre em 72% dos casos, o infarto se localiza na região parassagital bilateral, quando em seios laterais, o infarto ocorre nos núcleos da base, quando da veia de Galeno e veias cerebrais internas profundas, a área de infarto se localiza em núcleos da base e tronco cerebral.

14.2.6. Tipos de infarto encefálico

os infartos encefálicos podem ser classificados em anêmicos ou isquêmicos e em hemorrágicos. A maioria dos infartos encefálicos é anêmico devido ao tipo de circulação terminal, e o tipo de necrose que se estabelece é por liquefação.

Quando a obstrução arterial é intermitente, como no caso de embolia ou compressão por hérnias, há transformação hemorrágica de um infarto isquêmico. Quando da obstrução venosa o infarto é hemorrágico desde o início.

14.2.7. Localização e extensão dos infartos encefálicos

a localização e extensão dos infartos encefálicos dependem da estrutura anatômica do PW, das anastomoses extra-cranianas entre as carótidas interna e externa e das anastomoses córtico-meningeas pelo sistema aracnoidal e capilares transversas.

O infarto por obstrução de uma artéria principal pode comprometer o território total

correspondente à área vascular, pode ter proporções inferiores ou superiores à área irrigada pela artéria, dependendo das condições patológicas dos demais vasos encefálicos.

O infarto por estenoses vasculares e por hipotensão arterial podem determinar infartos em zona limítrofe entre territórios vasculares, pode estar localizado no centro da área de suplência vascular ou localizados nas áreas distais de suplência arterial.

14.2.8. Fases do infarto

Os infarto encefálicos são classificados em grau I ou fase de necrose (2-5 dias), grau II ou fase de reabsorção (5 a 6 dias) ou fase da reação inflamatória com proliferação vascular – “perfusão de luxo” e grau III ou fase de cicatrização (2 a 3 meses) – formação de cistos, áreas de encefalomalácia e cicatriz glial.

Macroscopicamente a área de necrose apresenta-se na fase aguda amolecida, devido à necrose por liquefação que se estabelece (Figura 14.2.6), mostrando um aumento do conteúdo líquido na área comprometida, que se traduz nos exames de neuroimagem como hipossinal na sequência T1 e como hipersinal nas sequências T2 e Flair, e por restrição à difusão de água (Figuras 14.2.7.A e B).

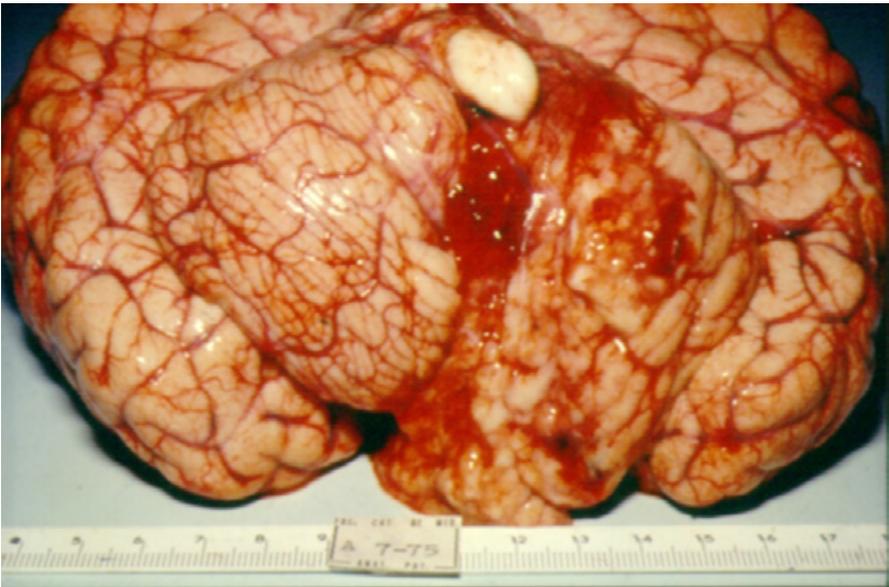


Figura 14.2.6: Pode-se observar um infarto recente do hemisfério cerebelar esquerdo (A 7.75) por obstrução inflamatória do tronco basilar (visto na figura 14.2.3 B).

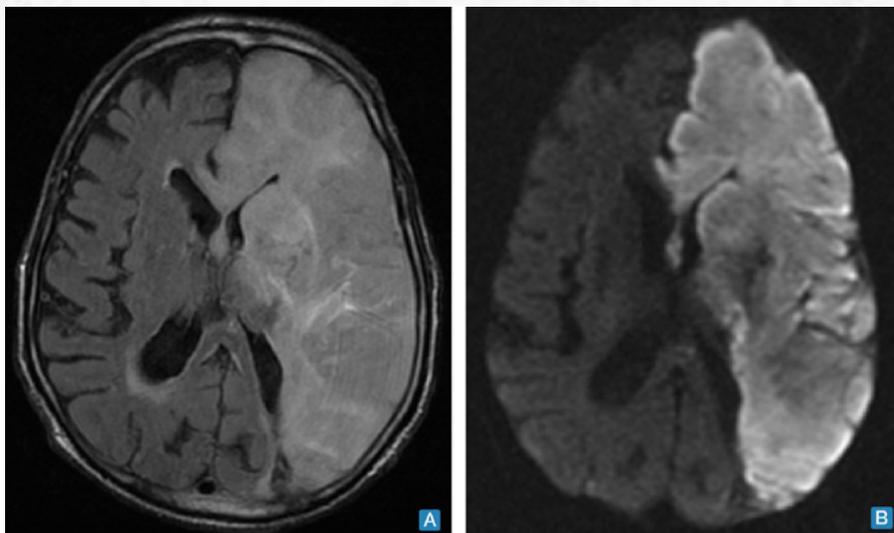


Figura 14.2.7: Em A pode-se detectar na RM de crânio extenso infarto recente representado por área de hipersinal na sequência Flair, no plano axial, localizada em território da ACI esquerda, que em B a mesma área aparece com restrição à difusão de água, corroborando o diagnóstico (RM de crânio nas sequências Flair e por difusão de água, no plano axial).

As alterações microscópicas encontradas em uma área de infarto variam com a fase em que este se encontra. Na fase aguda observa-se necrose, alterações celulares com neurônio contraído e de citoplasma eosinofílico e o núcleo passa pelas fases de hipercondensação, cariorexise e cariólise (Figura 14.2.8).

A fase sub-aguda é representada por um processo inflamatório, que se inicia na periferia da área de necrose, com proliferação vascular e presença de corpúsculos grânulo-adiposos. Na fase crônica em que existe a cicatrização do processo, há a formação de cistos, encefalomalácia, gliose reacional e atrofia localizada (Figuras 14.2.9.A e B), com dilatação “ex-vacuo” do ventrículo correspondente.

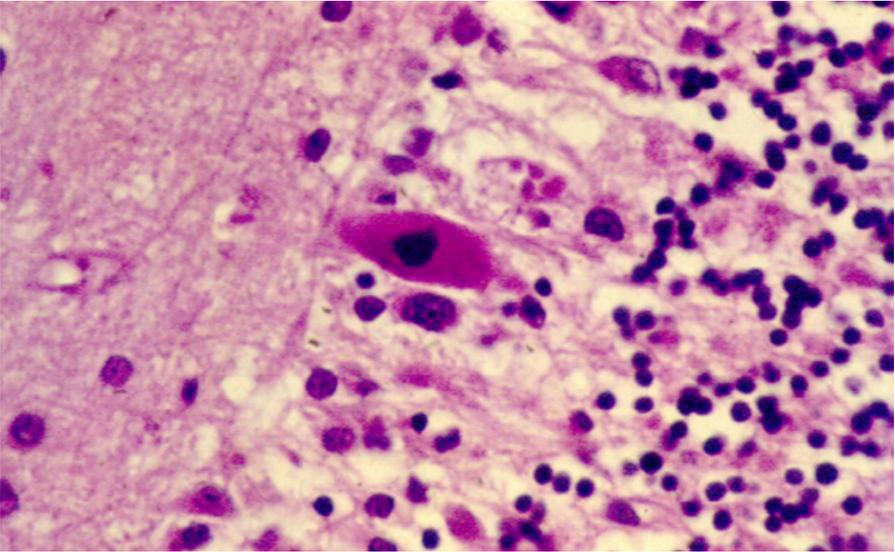


Figura 14.2.8: Aspecto microscópico de um infarto recente em cerebelo (A 7-75) , onde se observa o aspecto de uma célula de Purkinje contraída, com citoplasma eosinofílico e picnose nuclear, com relativa preservação das células granulares (HE).

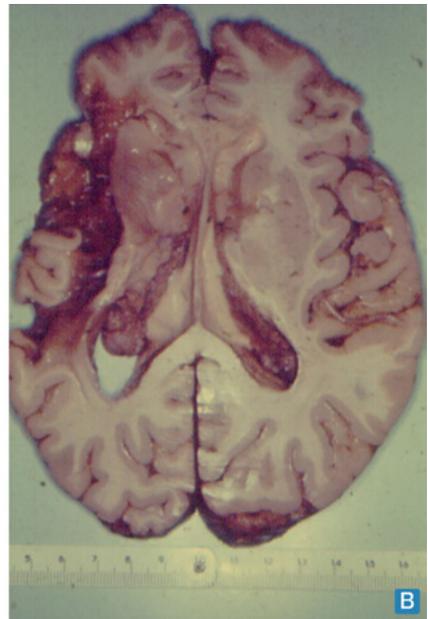
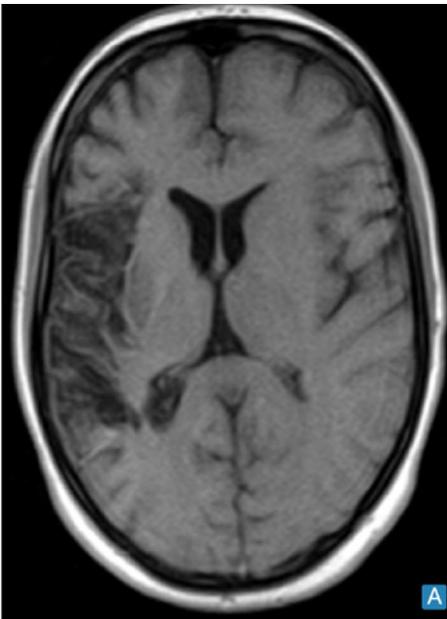


Figura 14.2.9: Em A mostra uma RM de crânio com área de atrofia secundária a um infarto em território da ACM direita e em B vê-se uma peça de autópsia com uma área de atrofia pós-infarto em território da ACM esquerda.

14.2.9 Localização das hemorragias intracranianas espontâneas (hice)

As hemorragias intracranianas espontâneas (HICE) são assim chamadas quando ocorrem por causas não traumáticas (tabela 14.2.2) e podem ocorrer no espaço subaracnóideo, determinando hemorragia subaracnóidea (HSA), no interior do parênquima encefálico e no interior dos ventrículos.

TABELA 14.2.2 - LOCALIZAÇÃO E CAUSAS DE HEMORRAGIAS INTRACRANIANAS (Pittella e col. 2022 modificada).

Tipos de hic	Localização intracraniana	Causas	
1. TRAUMÁTICAS	1. Extradural (geralmente temporo-parietal)	TCE agudo por ruptura da Artéria Meningeia Média	
	2. Subdural (geralmente parietal)	TCE agudo ou crônico (mais comum) por ruptura de veias cerebrais superiores	
	3. Subaracnóidea	TCE	
2. NÃO TRAUMÁTICAS OU HEMORRAGIAS INTRACRANIANAS ESPONTÂNEAS (HICE)	1. Subaracnóidea	1. Ruptura de aneurisma sacular ou fusiforme de vasos do PW 2. MAV 3. Doenças hematológicas 4. Iatrogenia 5. Intoxicação exógena	
	2. Intraparenquimatosa	Cerebral (superficiais ou lobares e profundas ou de núcleos da base e tálamo)	1. HAS 2. Angiopatia Amilóide Cerebral 3. Neoplasia primária ou secundária cerebral 4. MAV 5. Doenças hematológicas 6. Iatrogenia 7. Intoxicação exógena
		Cerebelar	1. HAS
		Tronco Cerebral	1. HAS
	3. Intraventricular	1. Secundária à hemorragia intraparenquimatosa encefálica 2. Secundária à hemorragia subaracnóidea 3. Primária: é excepcional	

Quando intraparenquimatosas, podem se alojar nos lobos cerebrais (hemorragia lobar), ou serem profundas, como aquelas que comprometem os núcleos da base e tálamo (paracapsulares e tálamocapsulares), podem ainda se localizarem no cerebelo, geralmente em hemisférios, e no tronco cerebral, em ponte e mesencéfalo, sendo em geral causadas por hipertensão arterial. Quando localizadas no espaço subaracnóideo em geral ocorrem secundariamente à ruptura de aneurismas saculares.

14.2.10 Causas das hices:

As causas mais comuns de HICE são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), aneurismas intracranianos, tanto saculares quanto fusiformes, as malformações vasculares (malformações arteriovenosas, angiomas cavernosos, angiomas venosos e as telangiectasias, como na síndrome de Sturge Weber Dimitri) e as vasculopatias. As hemorragias intraparenquimatosas (HIP), além da HAS, podem ser causadas por ruptura de aneurismas micóticos e por hemorragias intratumorais. As HIP encefálicas também podem ser secundárias à ruptura de pequenos vasos, como na angiopatia amilóide cerebral e quando de angeítes e vasculites, como causas mais raras como intoxicação exógena, iatrogenia e hérnia temporal transtentorial.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode determinar lesões nos vasos de pequeno calibre intraparenquimatosos, como as artérias perfurantes superficiais e profundas, com quebra da BHE e deposição de material fibrinoide na parede vascular, espessando-a, com degeneração da camada endotelial e substituição fibrosa da camada muscular media, que predispõem à ruptura vascular.

As artérias lenticulo-estriadas são os vasos mais comprometidos na HAS, sendo denominadas por Charcot de "artérias da hemorragia cerebral", talvez porque essas artérias de pequeno calibre nascem em ângulo reto diretamente de uma artéria de grande calibre, a artéria cerebral media, e recebem um impacto de uma pressão de grande intensidade e de longa evolução, sem o amortecimento da mesma pela passagem em vasos de calibre intermediário, com alta probabilidade de ruptura e hemorragia em região mais lateral dos núcleos da base (paracapsular).

Outras artérias, as tálamo-estriadas, saem mais medialmente da artéria cerebral media, e ao romperem determinam hemorragia em região mais medial dos núcleos da base (talamocapsular) (Figuras 14.2.10.A e B).

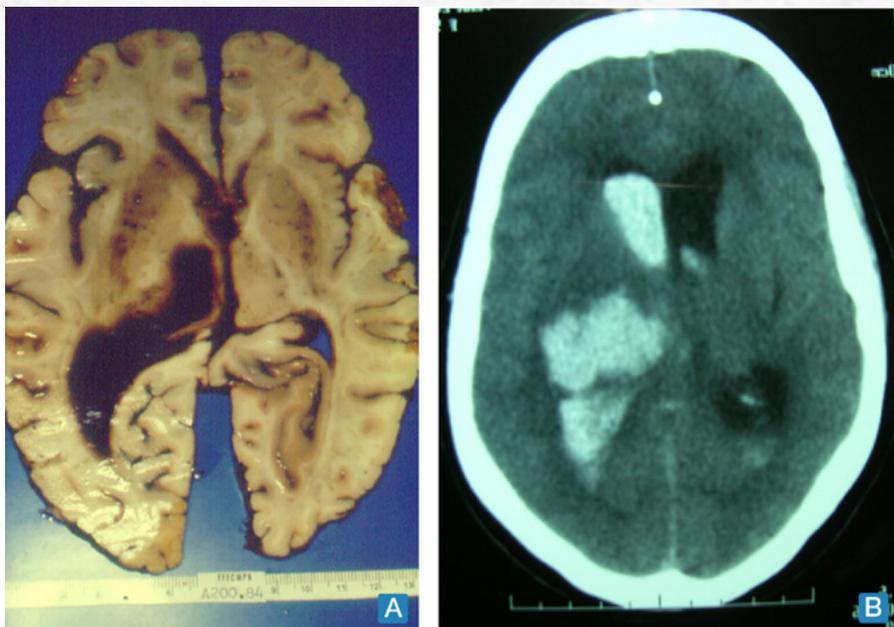


Figura 14.2.10: Em A identifica-se uma área de hemorragia talâmica à esquerda, com inundação no ventrículo homolateral e em B: a TC de crânio demonstra área de hiperdensidade na região do tálamo à direita, correspondendo a uma hemorragia profunda, com extensão externa e invadindo o ventrículo homolateral.

A angiopatia amiloide cerebral (AAC) caracteriza-se por deposição extracelular de substância amiloide (beta amiloide) nas camadas media e adventícia de arteríolas, artérias de pequeno e medio calibres, determinando geralmente hemorragia lobar, cuja origem pode ser corroborada pela presença de micro-hemorragias corticais, subcorticais e em núcleos da base observadas na ressonância magnética (RM), especialmente na sequência de Gradiente Eco (GRE) (Figura 14.2.11.A).

Ao exame microscópico pode ser observada a substituição das camadas media e adventícia de artérias de pequeno e medio calibre por material amorfo, eosinofílico, positivo na coloração pelo vermelho Congo, birrefringente à luz polarizada, fluorescente por tioflavina S ou T e positivo pela Imuno-histoquímica para beta- amiloide.

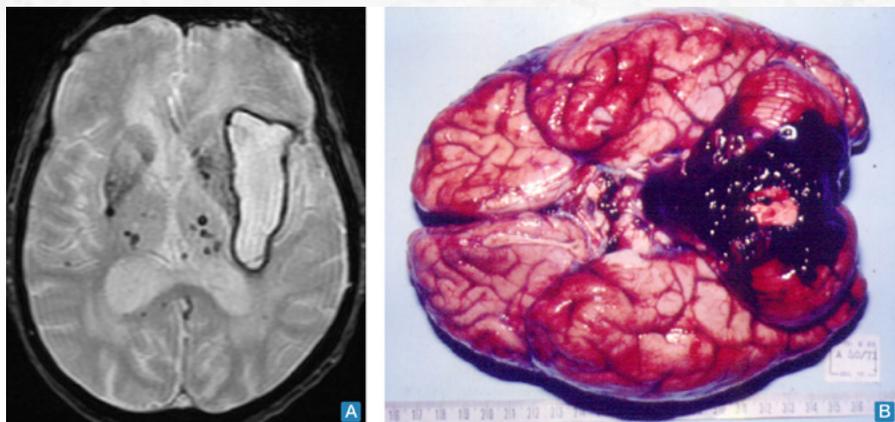


Figura 14.2.11: Em A, pode-se identificar a RM de crânio com a presença de extensa área de hemorragia, já em fase de hemossiderina na periferia (área linear de hipossinal) localizada em região da cápsula externa (paracapsular) à esquerda, secundária à angiopatia amilóide, reconhecida pela presença de micro-hemorragias em tálamo e em núcleos da base bilateralmente (RM de crânio na sequência de Gradiente Eco no plano axial). Em B, vê-se uma hemorragia subaracnóide na fossa posterior por ruptura de aneurisma sacular da artéria cerebelar posteroinferior.

A ruptura de aneurisma sacular é a causa mais comum de hemorragia subaracnóide não traumática (80-90%) (Figura 14.2.11.B). Em 60% dos casos de aneurisma sacular os sintomas aparecem entre 40 a 60 anos, sendo mais comum em mulheres (3:2), podendo em 15% dos casos serem transmitidos por herança autossômica dominante.

O aneurisma sacular localiza-se em geral nas bifurcações vasculares, onde a parede é mais fina, podendo ser o resultado de modificações pelo estresse hemodinâmico e do fluxo laminar. A localização preferencial dos aneurismas saculares é na porção anterior do PW (80-95% dos casos), ou seja 40% na porção terminal da artéria carótida interna, 30% na junção entre as artérias cerebral anterior e comunicante anterior (Figura 14.2.12.A), e 20% em ramificação da artéria cerebral média. Somente em 5 a 10% dos casos o aneurisma se situa no sistema vertebrobasilar (Figura 14.2.12.B).

Aneurismas múltiplos podem ocorrer em 10 a 30% dos casos (Figura 14.2.12.C). O tamanho do aneurisma sacular varia entre 1,0 a 25,0 mm de diâmetro, quando maiores que 25,0 mm são denominados aneurismas gigantes e podem apresentar calcificações em sua parede e trombos em seu interior (Figura 14.2.12.D), e causam, além de HSA, sintomas por compressão de estruturas nervosas. Microscopicamente apresentam uma parede constituída por íntima e adventícia, com lâmina elástica interna reduzida ou ausente.

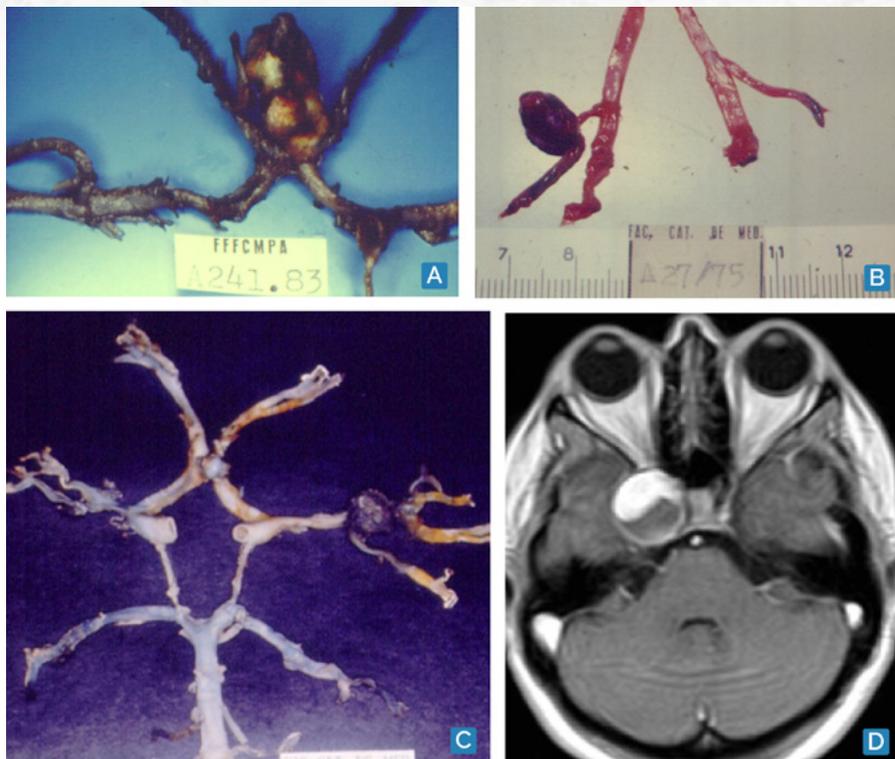


Figura 14.2.12: Em A, vê-se um aneurisma rôto da artéria comunicante anterior; em B, pode-se observar a presença de um aneurisma da artéria cerebelar posteroinferior direita; em C, são observados dois aneurismas saculares do polígono de Willis, um na bifurcação da ACM esquerda que rompeu e outro não rôto na artéria comunicante anterior; e em D, a RM de crânio mostra um aneurisma gigante da ACI direita, parcialmente trombosado (RM de crânio na sequência T1 com gadolínio).

Além de HSA, a ruptura de aneurisma sacular pode determinar também hemorragia intraparenquimatosa, especialmente naqueles aneurismas que se encontram em íntimo contato com o parênquima cerebral, como é o caso daqueles que se situam nas artérias cerebral média e comunicante anterior (Figuras 14.2.13.A e B).

Os sintomas de um aneurisma em geral se devem à sua ruptura, com cefaleia aguda, irritação meníngea e das raízes nervosas, mas podem ser secundários à compressão das estruturas nervosas, como o IIIº par craniano, ou por obstrução das vias líquóricas pela presença de sangue no líquido cefalorraquidiano (LCR) e sua organização posterior, com fibrose, e hidrocefalia, ou ainda por vasoespasmismo, com consequentes áreas de isquemia.

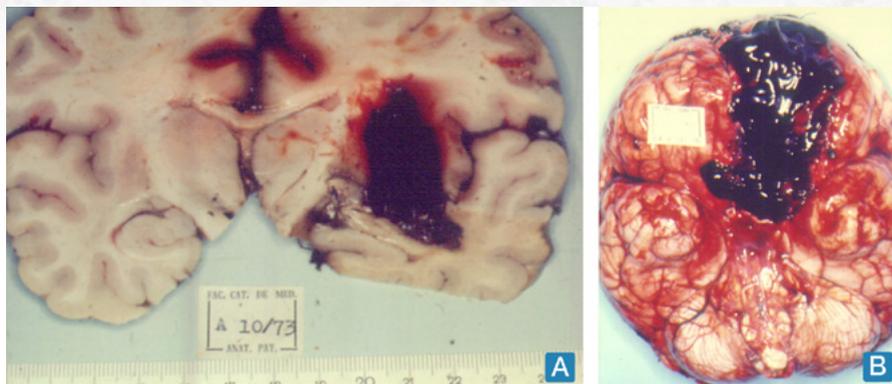


Figura 14.2.13: Em A vê-se (A 10.73) uma hemorragia intraparenquimatosa secundária à ruptura de aneurisma de ACM direita, com hemorragia subaracnóidea interhemisférica; em B identifica-se uma hemorragia subaracnóidea restrita à região frontal esquerda e nas cisternas basais em um caso de autópsia de aneurisma de artéria comunicante anterior rôto (A 241.83).

Em casos de bacteremia ou de embolia séptica, geralmente por endocardite bacteriana, ou por processos inflamatórios intracranianos, como uma meningite, os vasos de pequeno e médio calibres podem ser lesados e colonizados pelos microrganismos e originar aneurismas infecciosos ou micóticos (Figura 14.2.14), que pela lesão inflamatória da parede vascular podem romper e determinar hemorragia intraparenquimatosa.



Figura 14.2.14: Na A 71.74 observa-se hemorragia intraparenquimatosa pela ruptura de um aneurisma micótico em ramos da artéria cerebral média direita.

Além dos aneurismas saculares, malformações vasculares, como a malformação arteriovenosa (MAV), os hemangiomas cavernosos, as anomalias do desenvolvimento venosos

(ADV) e as telangiectasias capilares podem ser responsáveis por hemorragias encefálicas. A MAV resulta da não interposição de capilares entre artérias e veias durante a embriogênese e está formada por vasos malformados, com perda da estrutura de artérias ou veias normais.

Sua incidência é de 1,2/100.000 habitantes e seu tamanho é variável e pode ocupar um ou mais lobos cerebrais, predominando nos lobos frontal, parietal (Figura 14.2.15.A) e temporal (Figura 14.2.15.B), os núcleos da base, tálamo, e tronco cerebral e cerebelo. Microscopicamente a MAV apresenta vasos dilatados e anormais, com tecido encefálico entre eles e nas adjacências, apresentando gliose reacional, hemorragia recente e antiga e aumento de oligodendrócitos.

A manifestação clínica pode estar representada por déficit neurológico focal, cefaleia e crises convulsivas.

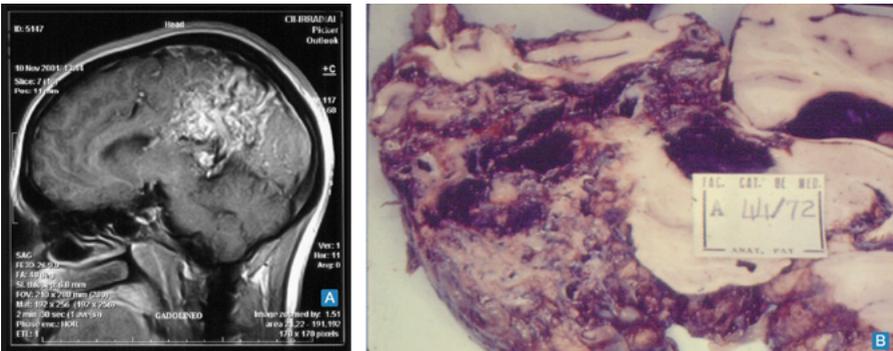


Figura 14.2.15: Em A, pode-se identificar uma RM de crânio que mostra uma MAV em região parietal esquerda (RM de crânio com gadolínio, no plano sagital); Em B identificase uma MAV temporoparietal esquerda, com inundação ventricular (A 44.72).

O hemangioma cavernoso ou cavernoma (hamartoma) pode constituir uma lesão única (Figura 14.2.16.A) ou múltipla e circunscrita, com menos de 20,0 mm, com uma prevalência de 0,1 a 0,5 %, em pacientes entre 10 a 40 anos de idade.

Histologicamente está constituído por vasos justapostos de calibre variável, com paredes finas ou espessadas e fibrosadas, obstruídos por trombos antigos e recentes, podendo apresentar calcificações. Não há tecido nervoso interposto entre os vasos, apenas na periferia da lesão, com gliose reacional e macrófagos carregados de hemossiderina. Podem se localizar em qualquer parte do encéfalo e nas meninges, com hemorragia adjacente, manifestando-se por cefaleia, crises convulsivas e sinais neurológicos focais.

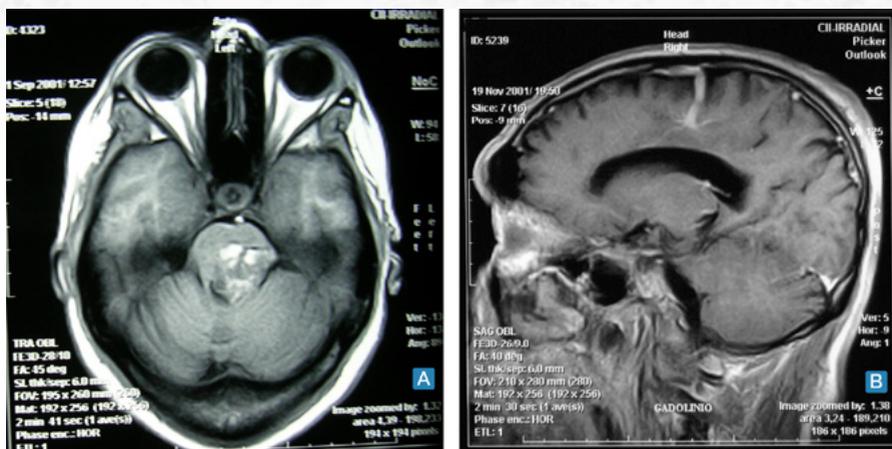


Figura 14.2.16: Em A uma RM de crânio demonstra áreas de hipersinal localizada em protuberância, que representa um angioma cavernoso (RM de crânio na sequência T1 no plano axial sem gadolínio); em B a RM de crânio detecta uma ADV (Angioma venoso) localizada na região frontal posterior (RM de crânio na sequência T1 no plano sagital com gadolínio).

A ADV (angioma venoso) é uma malformação vascular muito frequentemente encontrada no encéfalo, especialmente no estudo por RM de crânio, com aspecto de "cabeça de medusa", onde se identificam uma ou mais veias maiores para as quais confluem os vasos menores e que drenam para a leptomeninge (Figura 14.2.16.B), se periféricamente localizada, ou para a veia cerebral magna, quando situada profundamente.

A telangiectasia capilar consiste em um aglomerado de capilares dilatados e separados por tecido nervoso normal, com poucos milímetros de diâmetro. Pode estar associada a várias síndromes, entre elas a síndrome de Sturge Weber Dimitri (Figura 14.2.17.A e B).

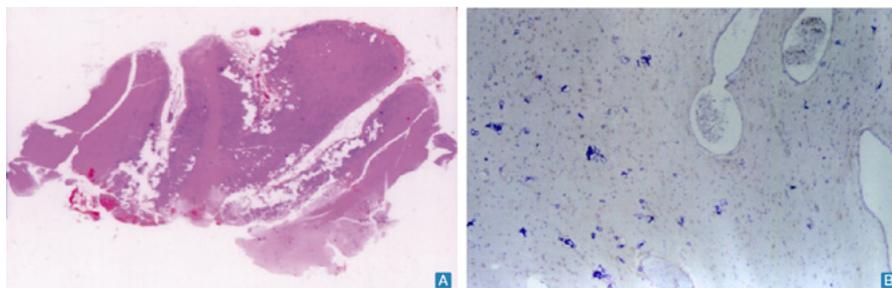


Figura 14.2.17: Em A, observa-se o aspecto microscópico (lupa- HE) de um fragmento de cérebro com calcificações e telangiectasias, na síndrome de Sturge Weber Dimitri; em B, pode-se detectar a dilatação de capilares e outros capilares com paredes calcificadas.

14.2.11 CONSEQUÊNCIAS DAS HICE

A resolução de uma HICE ocorre à semelhança das hemorragias em outras partes do organismo, com o aparecimento de neutrófilos após 48 horas e o surgimento de macrófa-

gos com a finalidade de fagocitar as hemácias e os restos de tecido nervoso lacerado pelo sangramento. A área hemorrágica se transforma em uma cavidade, com paredes ferruginosas pela presença de macrófagos carregados de hemossiderina e conteúdo xantocrômico (Figura 14.2.18.A).

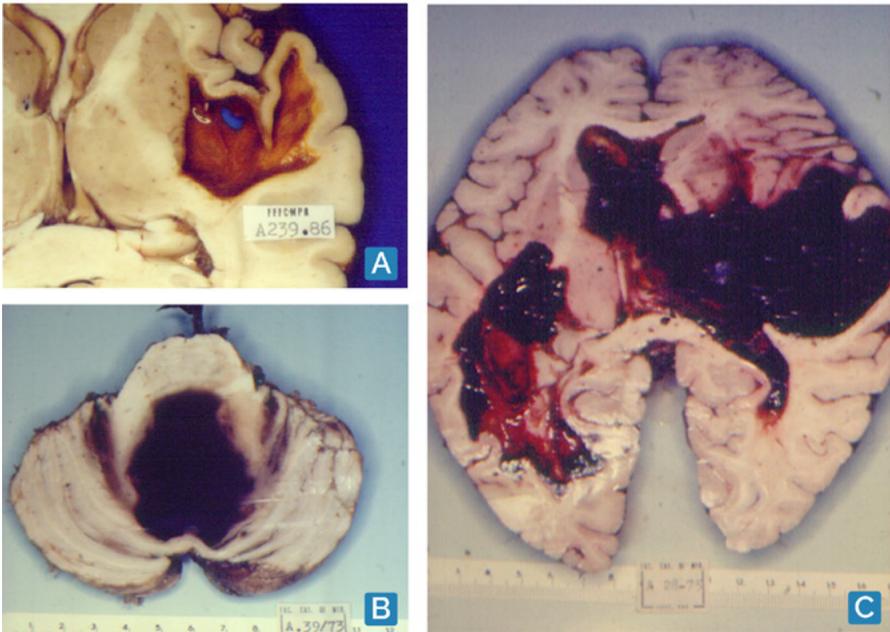


Figura 14.2.18: Em A, observa-se a presença de uma cavidade com as paredes ferruginosas localizada em região temporal direita pós reabsorção de uma área de hemorragia; em B, pode-se ver um caso de hemorragia de verme cerebelar aberta no IVº ventrículo; em C, pode-se observar uma hemorragia maciça em núcleos da base à direita, estendida ao tálamo e à região temporal à direita, com inundação ventricular e dilatação aguda dos ventrículos laterais.

As manifestações clínicas dependem da localização e tamanho da hemorragia, podendo determinar sintomas de processo expansivo, com hipertensão intracraniana, cefaleia, hérnias cisternais, crises convulsivas e sinais neurológicos focais, podendo chegar à diminuição da consciência, coma, e morte. A hemorragia parenquimatosa encefálica maciça e a hemorragia pontina frequentemente determinam a morte.

A inundação ventricular pode constituir uma complicação de uma HICE que se localiza nas proximidades dos ventrículos encefálicos, por invasão direta (Figuras 14.2.18.B e C) ou através de uma hemorragia subaracnóide, por um fluxo retrógrado, pois se estabelece uma maior pressão no espaço subaracnóideo devido ao aumento de conteúdo (hemorragia), que inverte o fluxo líquórico, levando o sangue para o interior dos ventrículos.

A compressão ou destruição da cápsula interna leva à hemiparesia ou hemiplegia.

O vasoespasmó é uma complicação comum dos aneurismas saculares encefálicos, com consequentes áreas de isquemia e infarto.

A hipertensão intracraniana é consequência muito frequente nos casos de HICE, tanto nos casos de HIP quanto de HSA. No caso das HIP, especialmente quando da formação de hematomas, que atuam como processos expansivos e aumentam a pressão intracraniana com HIC. Nos casos de HSA, pela presença de sangue no espaço subaracnóideo, há diminuição da absorção do LCR e dilatação ventricular por HIC. Mais tarde pode haver desencadeamento de fibrose no espaço subaracnóideo, com consequente obstrução à passagem do LCR e hidrocefalia.

14.3 Traumatismos cranioencefálicos e raquimedulares

14.3.1 Traumatismos cranioencefálicos

14.3.1.1 Frequência, tipos de lesão, causas e mecanismos de formação

Traumatismos cranioencefálicos (TCE) são responsáveis por aproximadamente 1/3 a metade das mortes por traumatismo. Nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, os acidentes de trânsito constituem a terceira principal causa de morte em adultos jovens e metade desses óbitos são provocados pelos TCE. Cerca de metade de todos os óbitos por acidente de trânsito deve-se a TCE. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, foram registradas 31.945 mortes em acidentes de trânsito em 2019, afetando em ordem de frequência, motociclistas, ocupantes de veículos e pedestres. Dos pacientes que sobrevivem a um TCE, 3% permanecem em estado vegetativo e 16% ficam gravemente incapacitados. Em razão de sua elevada frequência, mortalidade e morbidade, os TCE têm grande interesse médico e social.

As lesões causadas pelos TCE podem ser primárias e secundárias. As lesões primárias são causadas diretamente pelo traumatismo e aparecem no momento do trauma, embora possam agravar-se com o passar do tempo. Assim, as manifestações clínicas surgem imediatamente ou mais tardiamente.

A progressão e/ou o agravamento da lesão primária dependem do aparecimento de uma sequência de lesões celulares, como despolarização neuronal, liberação de neurotransmissores excitotóxicos (p. ex., glutamato), abertura de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) associados a canais iônicos, entrada de cálcio na célula, formação de radicais livres e início do processo inflamatório, o que leva a necrose e apoptose de aparecimento tardio. As lesões secundárias surgem horas ou dias após o traumatismo e devem-se ao edema cerebral, à hipertensão intracraniana, encefalopatia hipóxico-isquêmica e infecção intracraniana.

As lesões primárias têm diferentes causas, como golpes na cabeça, quedas, projétil de arma de fogo e acidentes de trânsito, que atuam por mecanismo de impacto/contato e aceleração/desaceleração, os quais podem se combinar e aumentar a complexidade do dano, provocando lesões cranianas, vasculares e no parênquima encefálico.

O mecanismo mais importante de lesões primárias são forças que atuam no momento do traumatismo, de curta ou longa duração, que podem ser por: (1) impulso, no qual a cabeça é movimentada rapidamente sem impacto direto no crânio, ou quando a movimentação rápida e intensa da cabeça cessa sem haver impacto do crânio contra qualquer obstáculo. Tal acontece quando há um soco na face produzindo movimentação brusca e intensa da cabeça; (2) impacto, o mais frequente, no qual um objeto atinge a cabeça em posição fixa ou livre para se mover, ou quando há desaceleração súbita da cabeça de encontro a uma superfície rígida (p. ex., em quedas e acidentes de trânsito). Em acidentes de trânsito, as forças inerciais, caracterizadas pela capacidade de um corpo continuar em repouso ou em movimento quando não submetido a uma força externa, são responsáveis pelas lesões cerebrais mais comuns e graves; por outro lado, golpes violentos na cabeça ou projétil de arma de fogo resultam em lesões produzidas por mecanismo de contato.

14.3.1.2 Fratura do crânio

Mecanismo de formação, etiologia e tipos. A fratura do crânio resulta da ação direta de traumatismo localizado de forte impacto, como golpes violentos na cabeça, quedas, acidentes de trânsito e projétil de arma de fogo.

Há vários tipos de fraturas, dependendo da natureza do agente traumatizante que colide com o crânio: (1) linear, quando o impacto é contra uma superfície plana; (2) depressiva, causada por impacto contra objetos pequenos e irregulares; (3) penetrante ou aberta, provocada por objetos pontiagudos ou por projétil de arma de fogo que resultam em laceração cerebral (lesão cerebral aberta), caracterizada por ruptura das meninges e do tecido nervoso cerebral; (4) por contragolpe, localizadas distantes do local de impacto e sem continuidade com uma fratura originada no local de impacto, que decorrem por deformação do crânio.

Impactos violentos na base do crânio que produzem fraturas no rochedo ou na fossa anterior do crânio podem causar fístula liquórica pelo ouvido (otorreia) ou cavidades nasais (rinorreia), lesão dos nervos facial, vestibulococlear e olfatório, e entrada de ar (aerocele) e de bactérias no interior do crânio, resultando em hipertensão intracraniana e infecção das meninges e do parênquima cerebral, respectivamente.

14.3.1.3 Hematoma extradural

14.3.1.3.1 Definição, etiologia, mecanismo de formação e frequência

Hematoma extradural é o acúmulo de sangue entre a dura-máter e os ossos do crânio. As causas são quedas, golpes na cabeça e acidentes de trânsito e na quase totalidade dos casos associam-se a fraturas cranianas, indicando ser o mecanismo de impacto/contato o responsável pela formação do hematoma. Em crianças, o hematoma pode às vezes formar-se sem fratura. É encontrado em 8 a 15% das vítimas fatais de traumatismos de natureza variada.

14.3.1.3.2 Aspectos morfológicos

O hematoma é formado por sangue coagulado. A sede habitual é a região temporoparietal, onde a parte escamosa do osso temporal é mais delgada e há contato íntimo da artéria e veia meníngeas médias com a tábua interna óssea, além de menor aderência entre a dura-máter e a tábua interna. Ruptura da artéria meníngea média é responsável por metade dos casos, enquanto rompimento da veia meníngea média responde por quase um terço.

14.3.1.3.3 Apresentação clínica

Como não existe espaço livre na região extradural, o hematoma só aumenta de volume à medida que ocorre descolamento gradual da dura-máter em relação ao crânio. Por isso mesmo, inicialmente pode haver um período assintomático ou intervalo lúcido, datando de algumas horas a dois dias, explicado pelo aumento progressivo do hematoma.

A sintomatologia clínica decorre de compressão cerebral pelo hematoma, de hipertensão intracraniana e de hérnia para-hipocampal, que produz compressão do mesencéfalo. Não há intervalo lúcido nos casos de associação do hematoma extradural com lesão axonal difusa (ver adiante), havendo perda imediata da consciência. Hematomas extradurais pequenos podem ser assintomáticos, sendo absorvidos 4 a 6 semanas após o traumatismo.

14.3.1.4 Contusão cerebral

14.3.1.4.1 Definição, etiologia, frequência, mecanismo de formação e sedes

Na contusão cerebral, embora possa haver fratura craniana, as meninges permanecem íntegras e não há ruptura do tecido nervoso, daí advindo a denominação de lesão cerebral fechada, com a qual é também conhecida. As causas são quedas e agressões, onde estão presentes em 85 a 95% das vítimas fatais desse tipo de trauma, sendo menos comum nos acidentes de trânsito fatais, onde são encontradas em 55% dos casos. A contusão cerebral é mais frequente e mais grave nos pacientes com fratura do crânio.

O mecanismo de formação da contusão cerebral resulta do impacto da superfície interna do crânio contra a superfície cerebral, sendo mais comum no impacto com a cabeça em movimento, principalmente por aceleração/desaceleração de alta intensidade e de curta duração, como ocorre nas quedas e agressões. Nesse caso, a aceleração do crânio é interrompida bruscamente, mas o encéfalo continua em movimento por causa de sua maior inércia (possui maior massa) em relação ao crânio. O movimento diferencial entre o crânio e o encéfalo pode provocar impacto/contato entre a superfície cerebral e as saliências ósseas, como ocorre usualmente na parte anterior da base do crânio, onde elas são mais encontradas. Esse mecanismo explica a sede habitual das contusões na região orbitofrontal, nos polos temporais e nas bordas do sulco lateral.

14.3.1.4.2 Aspectos morfológicos

A contusão caracteriza-se por focos perivascularares múltiplos, diminutos ou maiores de hemorragia na cúpula dos giros e no espaço subaracnóideo adjacente, observando-se, ainda, necrose isquêmica no tecido nervoso de permeio e em torno à hemorragia (Fig. 14-3-1A). Nos casos mais graves, os focos hemorrágicos confluem e podem estender-se para a substância branca. Com o passar do tempo, neutrófilos, micróglia e macrófagos removem os restos necrótico-hemorrágicos e produzem uma cicatriz cuneiforme, ora mais rasa, ora mais profunda, de cor ferruginosa ou acastanhada pela deposição de hemossiderina, envolvida por gliose (Fig. 14-3-1B, C e D).

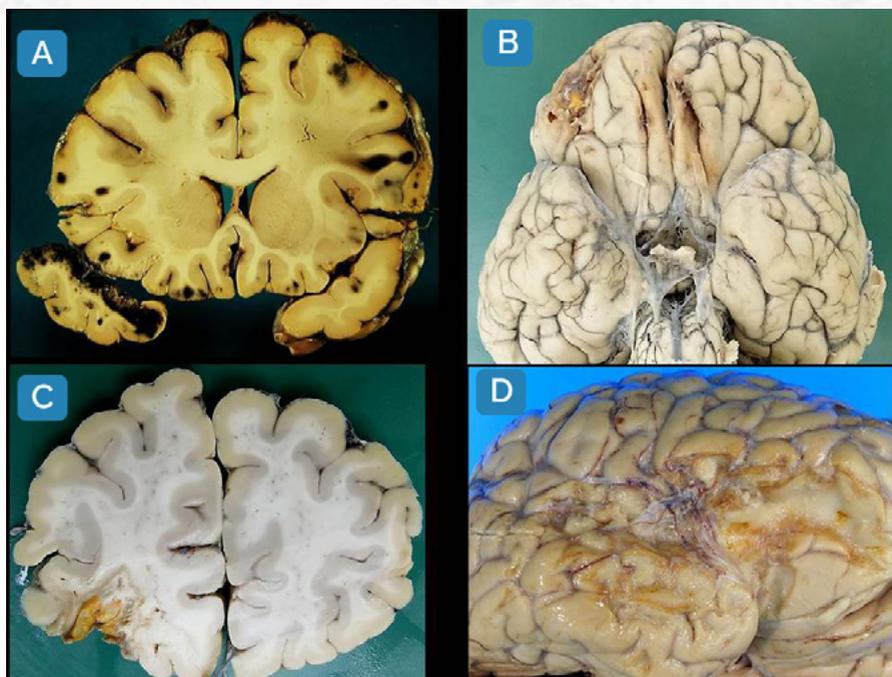


Figura 14.3.1

14.3.1.4.3 Apresentação clínica

A contusão cerebral pode acompanhar-se de manutenção da consciência e ter evolução clínica favorável, desde que não haja associação com outras lesões cerebrais traumáticas primárias e secundárias. O curso clínico satisfatório é explicado pelo aspecto focal e superficial das lesões que, além disso, atingem áreas que produzem poucos sintomas quando comprometidas. Outra observação que confirma a boa evolução clínica das contusões cerebrais é o fato de que contusões antigas são encontradas em 2,5% das autópsias de um hospital geral.

14.3.1.5 Hematoma subdural

14.3.1.5.1 Definição, frequência, etiologia e mecanismo de formação

Denomina-se hematoma subdural a coleção de sangue entre a dura-máter e a aracnoide. De acordo com a evolução clínica, pode ser agudo ou crônico. Hematoma subdural agudo é encontrado em 10 a 30% dos TCE graves. Quedas, agressões e acidentes de trânsito são as principais causas, as duas primeiras sendo responsáveis por 72% dos casos, enquanto acidentes de trânsito provocam outros 25%. Outra etiologia importante é agressão física a bebês, frequentemente associada a hemorragias retinianas e na bainha do nervo óptico e, nos casos mais graves, a descolamento de retina (síndrome da criança espancada). Traumatismos triviais em idosos podem causar hematoma subdural crônico.

A biomecânica do hematoma subdural relaciona-se também com a aceleração/desaceleração de alta intensidade e de curta duração da cabeça, explicando-se assim a maior frequência em quedas e agressões, comparada com a menor frequência em acidentes de trânsito, onde a aceleração/desaceleração é de longa duração. Como a dura-máter encontra-se aderida ao crânio e a pia-aracnoide ao encéfalo, o movimento diferencial entre crânio e encéfalo produz deslizamento da aracnoide em relação à dura-máter e estiramento e ruptura das veias-ponte (veias cerebrais superiores) que cruzam o espaço subdural e drenam para o seio sagital superior, originando o hematoma subdural (Fig. 14-3-2A).

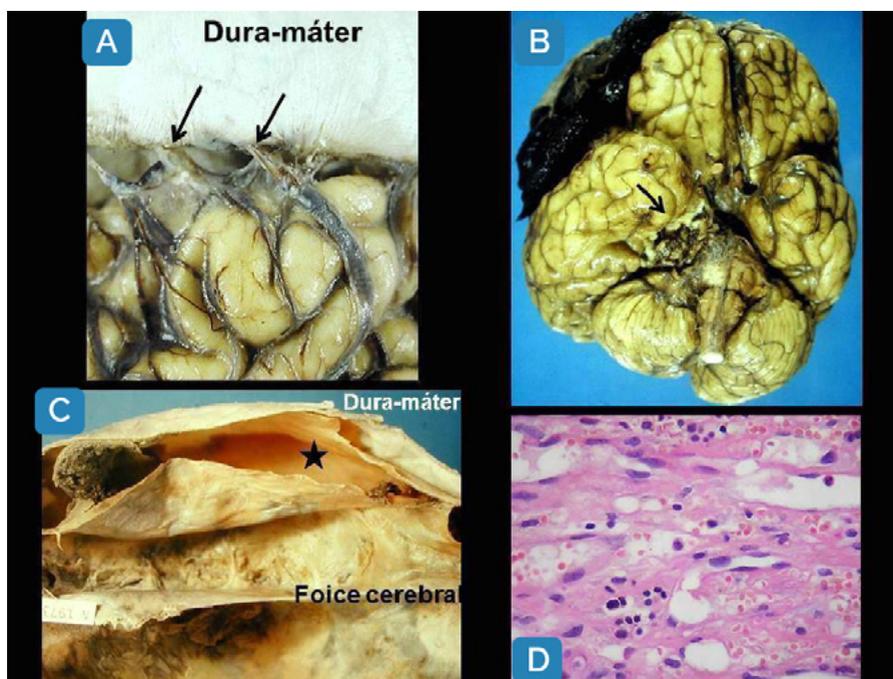


Figura 14.3.2

14.3.1.5.2 Aspectos morfológicos

A sede preferencial é a convexidade dos hemisférios cerebrais, uni ou bilateralmente. Como o espaço subdural expande-se facilmente, permite grande acúmulo de sangue em poucos minutos ou em poucas horas. O hematoma subdural agudo é formado por sangue coagulado, surgindo nos primeiros 2 dias após o traumatismo (Fig. 14-3-2B). O hematoma subdural crônico contém líquido turvo escuro, e desenvolve-se mais de 14 dias após o traumatismo. A partir das duas primeiras semanas, a hemorragia é envolvida por cápsula fibrovascular originada da dura-máter, contendo capilares com luz dilatada, junções interendoteliais amplas e membrana basal fina ou ausente (Fig. 14-3-2C e D). O aparecimento de hemorragias diminutas espontâneas dos vasos neoformados da cápsula parece explicar o aumento de volume progressivo do hematoma.

14.3.1.5.3 Apresentação clínica

O hematoma subdural agudo tem morbidade e mortalidade elevadas, pois usualmente se associa a outras lesões cerebrais traumáticas. Nesses casos, falta o intervalo assintomático após o traumatismo. O hematoma causa compressão cerebral, desvio das estruturas da linha média para o lado oposto, hipertensão intracraniana e formação de hérnias (Fig. 14-3-2B). O aparecimento tardio dos sintomas no hematoma subdural crônico, semanas ou meses após o evento, é explicado pelo crescimento progressivo do hematoma a partir de novas hemorragias espontâneas originadas dos vasos neoformados da cápsula.

A associação entre hematoma subdural agudo, contusão cerebral e hematoma na substância branca em correspondência com a área contusa é denominada explosão lobar, mais comum nos lobos frontais e temporais.

14.3.1.6 Lesão axonal difusa

14.3.1.6.1 Definição, frequência e etiologia

A lesão axonal difusa (LAD) é causada por traumatismo que resulta em aceleração e desaceleração da cabeça, representando o grau mais grave da lesão axonal traumática. LAD é encontrada na grande maioria dos indivíduos que falecem por acidente de trânsito, sendo a principal responsável pela morbidade e mortalidade no TCE não acompanhado de lesão expansiva intracraniana. Representa, ainda, o substrato neuropatológico da inconsciência que se instala no momento do traumatismo e que persiste por tempo variável, bem como do estado vegetativo e da incapacidade permanente após o TCE. A LAD pode ser encontrada também após quedas, pelo trauma na prática de alguns esportes e em agressões.

14.3.1.6.2 Aspectos morfológicos

As alterações são lesão difusa do axônio e lesão focal do corpo caloso e do tronco encefálico. A lesão difusa do axônio afeta a substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelares e do tronco encefálico, em especial as estruturas centromediais do encéfalo (substância branca cerebral parassagital, corpo caloso, fórnix, cápsula interna, pedúnculo cerebelar superior e grandes tratos do tronco encefálico), em geral em um dos lados da linha média ou distribuídas assimetricamente. A lesão focal do corpo caloso é formada por focos múltiplos diminutos ou foco único maior de hemorragia, geralmente na sua face inferior e em um dos lados da linha média. (Fig. 14-3-3A). A lesão focal do tronco encefálico é formada por hemorragias focais múltiplas na região dorsolateral da porção rostral do tronco encefálico; quando é bilateral, um dos lados é mais comprometido que o outro. O exame histológico mostra tumefação do axônio, caracterizada por dilatações focais nos segmentos dos axônios íntegros e nas porções terminais dos axônios rompidos (bulbos axonais), e fragmentação axonal, visualizada como fragmentos de forma esferoidal (esferoides). A lesão axonal pode ser identificada por coloração com hematoxilina-eosina, mas mais facilmente por impregnação pela prata ou pela imuno-histoquímica com anticorpos antiproteína precursora de β -amiloide (considerada o padrão-ouro para o diagnóstico neuropatológico de lesão axonal) e antineurofilamento (Fig. 14-3-3B). Nos pacientes que sobrevivem meses ou anos após o trauma observa-se fragmentação axonal distal e da bainha de mielina (degeneração walleriana) dos grandes tratos ascendentes e descendentes, seguida de atrofia do corpo caloso e da substância branca cerebral e dilatação ventricular (Fig. 14-3-3C e D).

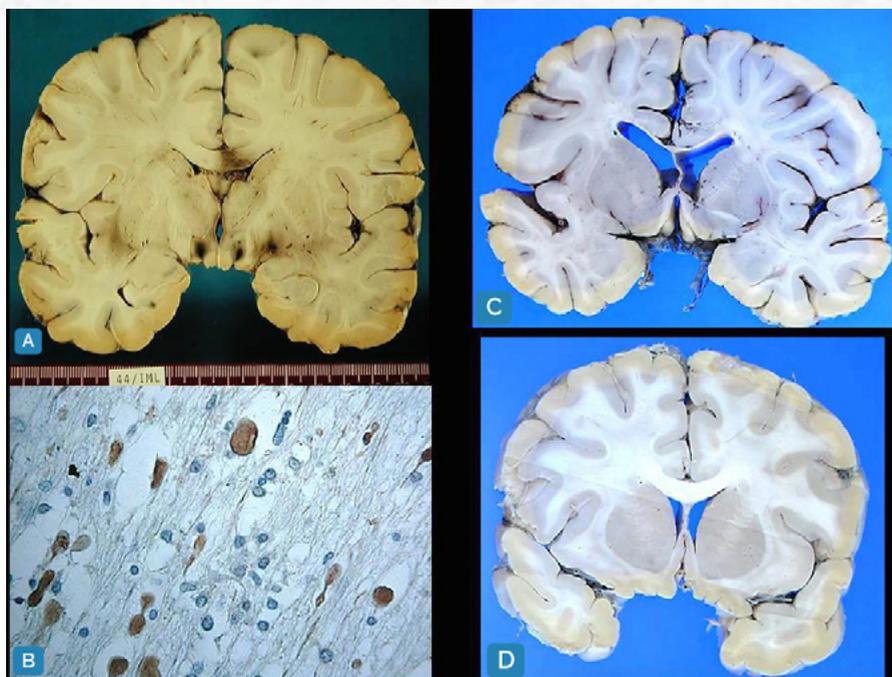


Figura 14.3.3

14.3.1.6.3 Mecanismo de formação.

Em modelos experimentais verificou-se que a lesão axonal inicial, provocada por mecanismo de cisalhamento (deslocamento em planos diferentes) da fibra nervosa, pode ser acompanhada de ruptura do axônio, reconhecida como axotomia primária, de aparecimento quase que imediato ao traumatismo, ou pode surgir algumas horas após o traumatismo, denominada axotomia secundária. Em ambos os casos ocorre estiramento e torção da membrana celular do axônio (axolema), produzindo deformação mecânica do axolema e formação de poros. Na axotomia primária a formação de poros é extensa, o que incapacita o axônio de manter os gradientes iônicos extra e intracelulares, levando ao influxo de Ca^{++} intracelular, lesão mitocondrial, ativação de proteases cálcio-dependentes, ruptura do citoesqueleto e desconexão do segmento distal do axônio. No segmento proximal à desconexão acumula-se material transportado pelo fluxo axonal (organelas e axoplasma), causando tumefação axonal. Na axotomia secundária o fenômeno da formação de poros é mais discreto, permitindo que a integridade axonal seja inicialmente mantida. Caso a interrupção segmentar do fluxo axonal não seja revertida pelos mecanismos celulares de reparo, cerca de 60 min após o traumatismo surge acúmulo local de organelas e de axoplasma, seguida de tumefação e lobulação do segmento axonal afetado e, após 6 a 12 h, há fragmentação do axônio. Axônios contendo varicosidades nem sempre sofrem ruptura e com o passar do tempo, quando há sobrevivência, nota-se redução do diâmetro da tumefação, sugerindo recuperação parcial do transporte axonal.

14.3.1.6.4 Graduação da LAD e apresentação clínica.

Com base na presença da lesão axonal difusa e da lesão focal do corpo caloso e do tronco encefálico, a LAD é graduada em: grau 1, representada apenas pelos bulbos axonais e esferoides; grau 2, lesão axonal associada a hemorragia no corpo caloso; grau 3, as duas primeiras lesões associadas a hemorragia na região dorsolateral da porção rostral do tronco encefálico. Existe boa correlação entre a graduação da LAD, a sobrevida do paciente e o estado de consciência à admissão hospitalar, avaliado pela escala de coma de Glasgow, com escores de 3 (coma) a 15 (vigília). Os pacientes com LAD de graus II e III têm elevada mortalidade e morbidade e apresentam alteração grave, imediata e persistente da consciência em frequência muito maior comparada com os afetados pela LAD grau I.

14.3.1.7. Encefalopatia traumática crônica

Associa-se a traumatismos cerebrais repetitivos, muito comuns em certos esportes, como futebol americano, rúgbi e algumas artes marciais. As manifestações surgem anos ou décadas após o último traumatismo. A doença foi descrita inicialmente em lutadores de boxe com o nome de demência do pugilista. Atualmente, é considerada doença neurodegenerativa, com depósitos de proteína tau hiperfosforilada em neurônios.

14.3.2. Traumatismos raquimedulares

14.3.2.1. Etiologia, frequência, tipos e mecanismo de formação.

Traumatismos raquimedulares (TRM) podem ocorrer isoladamente ou associados ao TCE. As causas mais frequentes são: (1) acidentes de trânsito (cerca de 50% dos casos); (2) alguns tipos de atividade esportiva (14 a 20%), tais como mergulho em água rasa, esqui, equitação e futebol americano; (3) agressões por projétil de arma de fogo e faca, usualmente pelas costas; (4) quedas. Lesão da medula espinhal ocorre em 15 a 20% das fraturas da coluna vertebral, afetando os segmentos cervicais em 60% dos casos; a frequência nessa localização é ainda mais elevada em traumas relacionados com atividades esportivas. Os TRM são mais comuns em adultos jovens do sexo masculino.

As lesões causadas pelos TRM podem ser primárias e secundárias. As lesões primárias são provocadas diretamente pelo traumatismo e aparecem no momento do trauma. As lesões secundárias, embora iniciadas pelo traumatismo, surgem horas ou dias após o evento e devem-se à isquemia, edema, perda da auto-regulação vascular sanguínea local, estresse oxidativo e liberação de neurotransmissores excitotóxicos. Os TRM podem ser fechados ou abertos. Os fechados, sem lesão da dura-máter, são mais frequentes em acidentes de trânsito, esportes e quedas. A biomecânica do TRM fechado depende de impacto, compressão e esmagamento parcial ou completo da medula espinhal por fragmentos ósseos em consequência de diversos tipos de fratura envolvendo a coluna cervical ou toracolombar. Na fratura por tração, mais comum, há deslocamento anterior ou posterior do corpo vertebral fraturado. Na fratura por explosão, menos comum, a sobrecarga axial produz fratura dos corpos vertebrais e deslocamento dos fragmentos ósseos para o canal vertebral, observada na junção toracolombar na queda de altura na posição vertical. As lesões abertas são causadas por objetos penetrantes que por mecanismo de contato produzem laceração das meninges e da medula espinhal.

14.3.2.2 Aspectos morfológicos.

A contusão é a principal lesão fechada no TRM. Caracteriza-se por focos múltiplos de hemorragia, principalmente na porção central da medula espinhal, em especial na substância cinzenta por sua menor consistência e maior vascularização, podendo se estender em direção craniocaudal. Surgem necrose isquêmica, edema, liquefação e absorção do tecido necrótico por neutrófilos e mais tarde por macrófagos, seguida de gliose. Lesão axonal é seguida de degeneração walleriana, envolvendo os grandes tratos ascendentes e descendentes. As fibras nervosas localizadas periféricamente são frequentemente preservadas. Nos casos mais graves, a absorção dos restos necrótico-hemorrágicos é seguida pela formação de uma cavidade central, denominada siringomielia pós-traumática. Com o uso crescente da neuroimagem, a frequência do diagnóstico de siringomielia pós-traumática tem aumentado, sendo identificada em 4,5% dos pacientes tetraplégicos e paraplégicos. Nas lesões abertas, a cicatrização acompanha-se de fibrose e aderência entre a pia-aracnoide e a dura-máter.

14.3.2.3. Apresentação clínica

As consequências da contusão medular dependem do segmento atingido e da extensão da lesão em direção transversal e craniocaudal. A síndrome clínica imediata é de secção medular completa ou incompleta, caracterizada, respectivamente, por déficit motor e sensitivo total ou parcial. Nas primeiras duas a três semanas, lesões nos segmentos cervicais produzem tetraplegia flácida, enquanto nos segmentos torácicos ou mais baixos determinam paraplegia flácida, seguidas de espasticidade e hiperreflexia. Pode haver alguma melhora espontânea durante o primeiro ano após o traumatismo, inicialmente da sensibilidade, seguida da motricidade. Secção medular incompleta causa várias síndromes neurológicas, dependendo da extensão da lesão em direção transversal (lesão centromedular, hemissecção medular, lesão medular anterior). Nas lesões antigas há atrofia medular, das raízes anteriores e dos músculos correspondentes, secundária à destruição dos neurônios motores das colunas anteriores.

14.4 Infecções

As infecções do sistema nervoso central (SNC) podem ser causadas por vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos e representam importante causa de mortalidade e morbidade, globalmente. Existe variação geográfica na incidência de algumas infecções relacionada com o agente transmissor (mosquitos dos gêneros *Culex* e *Aedes* nas arboviroses em regiões tropicais e subtropicais, podendo produzir surtos epidêmicos), implementação do uso de vacinas, imunodeficiência (causando infecções oportunistas por vírus, fungos e protozoários), infecção em gestantes provocando infecção congênita (vírus e protozoários), e falta de saneamento básico e higiene precária (neurocisticercose).

Os microrganismos podem atingir o tecido nervoso por várias vias: (1) implantação direta, como em fraturas do crânio e neurocirurgias; (2) via sanguínea; (3) extensão de infecções vizinhas (p. ex., seios paranasais); (4) axonal, em algumas viroses. Exames sorológicos e do liquor identificam agentes etiológicos específicos. Exames de neuroimagem, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), ajudam no diagnóstico diferencial e detectam complicações como hidrocefalia, hemorragia e infarto isquêmico.

14.4.1 Infecções por vírus

Embora a maioria das infecções virais compartilha aspectos neuropatológicos comuns, há alterações morfológicas que muitas vezes permitem ao patologista sugerir ou mesmo indicar etiologia viral específica. Exames de neuroimagem são indispensáveis na investigação da causa de encefalite viral, em razão de alguns padrões de imagem característicos serem observados em encefalites causadas por agentes específicos. O exame laboratorial mais importante é a análise do liquor, para excluir outras causas de meningite e encefalite. A identificação de DNA e RNA viral, antígenos virais e partículas virais pode ser feita por PCR, RT-PCR, imuno-histoquímica e microscopia eletrônica, respectivamente. A infecção pode ser fatal ou seguida de recuperação parcial ou completa. O diagnóstico e o tratamento antiviral precoces têm melhorado o prognóstico em algumas infecções virais agudas.

A infecção pode acometer isoladamente a leptomeninge, a leptomeninge e o encéfalo, e a leptomeninge, o encéfalo e a medula espinhal, podendo haver comprometimento preferencial da medula espinhal, de algumas partes do encéfalo, ou apenas da substância branca. São descritas a seguir as infecções virais mais frequentes do sistema nervoso.

14.4.1.1 Encefalite pelo vírus Herpes simplex

O vírus Herpes simplex (VHS) existe em duas formas principais: VHS-1, agente etiológico do herpes labial e responsável pela grande maioria dos casos de encefalite necrosante, a encefalite viral esporádica mais frequente na prática médica; VHS-2, encontrado em lesões genitais e perianais, agente causal de meningite asséptica e de infecções neonatais adquiridas quase sempre durante parto vaginal, restritas a algum órgão, ou então disseminadas, inclusive atingindo o encéfalo.

14.4.1.1.1 Via de entrada no SNC

Após infecção primária na mucosa oral, geralmente assintomática, o vírus atinge via fluxo axonal retrógrado o gânglio sensitivo correspondente (gânglio trigeminal), aí estabelecendo infecção latente. A reativação do vírus é seguida de replicação e, através do fluxo

axonal anterógrado, ocorre infecção recorrente da mucosa labial. Nos casos de encefalite, admite-se que o vírus atinge o encéfalo através de: (1) fibras dos nervos e tratos olfatórios, após reativação do vírus no bulbo olfatório onde pode ser também encontrado em estado latente, em casos de infecção nasofaríngea; (2) fibras de projeção do gânglio trigeminal ao tronco encefálico ou das fibras da raiz oftálmica do nervo trigêmio que inervam a dura-máter da fossa craniana anterior e média, após reativação do vírus no gânglio trigeminal; (3) infecção latente em estruturas encefálicas (p. ex., lobo temporal, bulbo ou ponte), seguida de reativação e infecção aguda.

No caso do VHS-2, após a infecção genital inicial o vírus se aloja nos gânglios espinhais sacrais, onde produz infecção latente, podendo reativar-se e determinar infecção genital recorrente e, raramente, mielite.

14.4.1.1.2. Aspectos morfológicos

A encefalite herpética caracteriza-se por necrose difusa e assimétrica, acompanhada de edema e, frequentemente, de sufusões hemorrágicas, que compromete os hemisférios cerebrais, tipicamente a porção anterior, medial e basal do lobo temporal, o giro do cíngulo e o córtex orbitofrontal posterior. A lesão estende-se para o giro temporal superior, ínsula, e polo inferior do putâmen (Fig. 14-4-1A).

Nas fases iniciais, as alterações podem ser discretas, representadas somente por amolecimento e descoloração da substância cinzenta cortical da porção ínfero-medial do lobo temporal e região orbito-frontal (Fig. 14-4-1B). O quadro microscópico mostra necrose cortical afetando neurônios, células gliais e endotélio vascular (Fig. 14-4-1C) e hemorragias focais múltiplas, seguidas de infiltração difusa e perivascular de linfócitos e células granulogordurosas. Na maioria dos casos, são encontradas inclusões nucleares eosinófilas grandes envolvidas por halo claro, em geral em neurônios e astrócitos nas bordas da lesão. Antígenos virais são identificados pela imuno-histoquímica, especialmente nas primeiras duas semanas (Fig. 14-4-1D).

A identificação do DNA do VHS-1 pode ser feita por hibridação in situ ou PCR. Nos pacientes que sobrevivem meses ou anos, as regiões comprometidas mostram atrofia e cavitação de cor acastanhada pela deposição de hemossiderina, além de gliose difusa. A encefalite neonatal difere da encefalite do adulto pelas lesões necróticas disseminadas no encéfalo, em razão da via de entrada hematogênica do vírus.

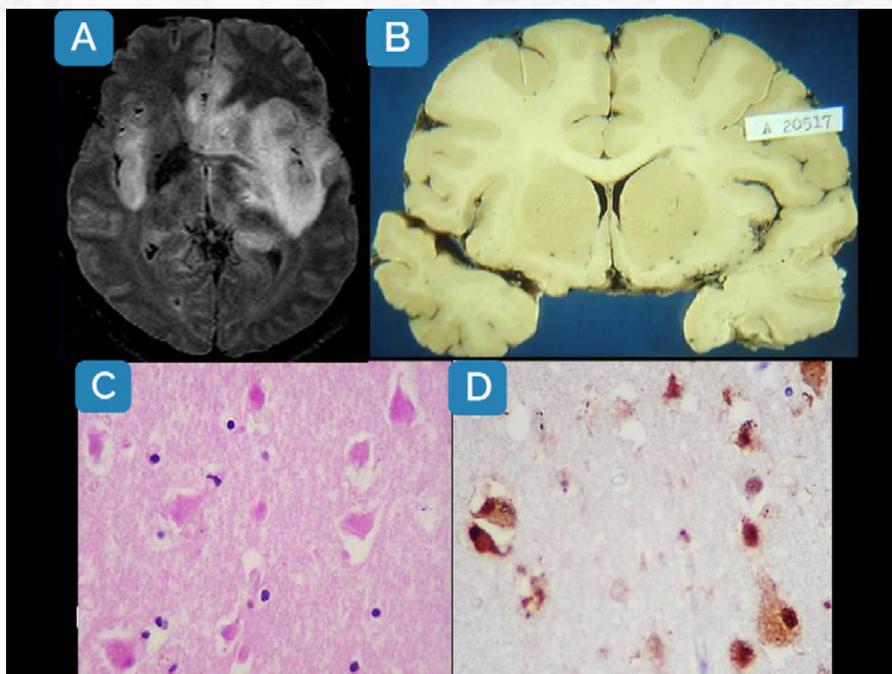


Figura 14.4.1

14.4.1.1.3. Apresentação clínica

Encefalite aguda necrosante atinge indivíduos de todas as idades. Manifesta-se com febre, cefaleia e estado confusional, com deterioração rápida da consciência. Hemiparesia, crises convulsivas focais, disfasia e distúrbios de comportamento são também comuns. A presença de edema e de lesões necrótico-hemorrágicas nas regiões afetadas resulta em alterações visualizadas pela ressonância magnética (Fig. 14-4-1A). Usualmente fatal em uma a duas semanas nos pacientes não tratados, a mortalidade foi reduzida para 20 a 25% pelo tratamento com aciclovir.

Após o tratamento, 38 a 56% dos sobreviventes se recuperam sem sequelas ou com sequelas mínimas, enquanto os restantes permanecem com déficit de memória, distúrbios de comportamento, anosmia, disfasia e crises convulsivas.

14.4.1.2. Encefalite pelo citomegalovírus (CMV)

O CMV atinge fetos e recém-nascidos e é a infecção congênita mais frequente, globalmente. Em adultos, constitui a infecção viral oportunista mais comum na AIDS. O efeito do CMV no sistema nervoso fetal é maior se a infecção ocorre no primeiro trimestre de gestação. O risco de transmissão do CMV para o feto de mães com infecção aguda é de cerca de 50%, embora somente 10 a 15% dos fetos infectados pelo CMV desenvolvem doença clinicamente sintomática.

14.4.1.2.1 Aspectos morfológicos

Em fetos e em recém-nascidos, o CMV provoca meningoencefalite necrosante difusa, mais intensa nas regiões periventriculares (ventriculoencefalite) e nos bulbos olfatórios, com calcificação das lesões (Fig. 14-4-2A, B e C). Astrócitos, neurônios, epêndima ou células endoteliais infectados apresentam núcleo e citoplasma aumentados de volume. As inclusões intranucleares são grandes, redondas ou ovaladas e ficam separadas da membrana nuclear por halo claro (aspecto em “olho de coruja”) (Fig. 14-4-2D). As lesões periventriculares necrosantes causam destruição da matriz germinativa subependimária, distúrbios da migração neuronal e perda tecidual, resultando em microcefalia, polimicrogiria e porencefalia. Nos pacientes com AIDS, o quadro neuropatológico é variável: encefalite nodular focal; encefalite necrosante; ventriculoencefalite necrosante; meningorradiculite e mielite lombossacral.

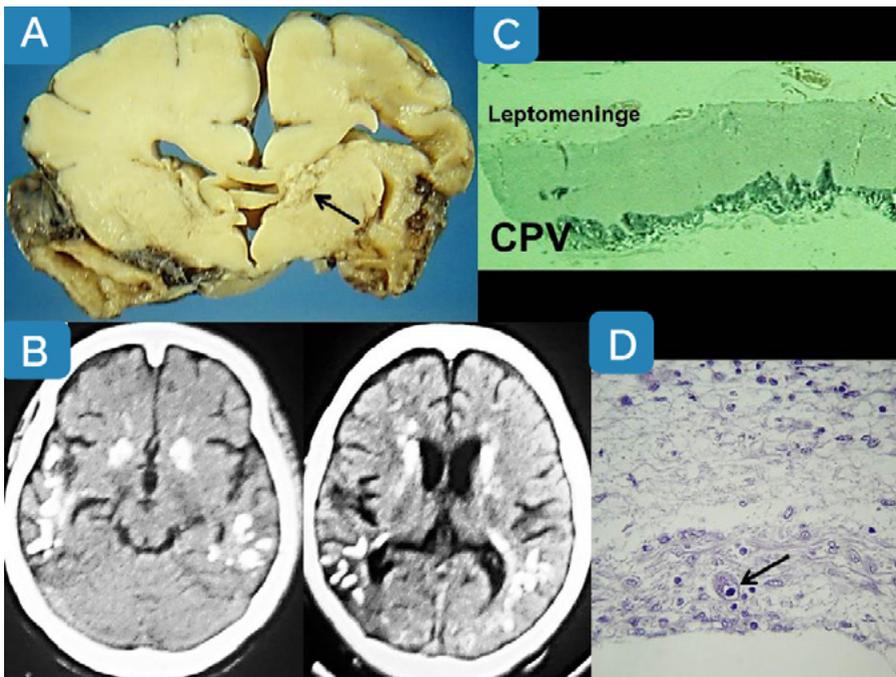


Figura 14.4.2

14.4.1.2.2 Apresentação clínica

Infecção congênita pelo CMV pode produzir doença disseminada, fatal ou mais limitada, com sobrevivência. As sequelas são graves, como microcefalia, retardamento mental, calcificações intracranianas, crises convulsivas, espasticidade, perda da visão pela coriorretinite e surdez sensorio-neural. A infecção congênita pelo CMV é a principal causa de surdez sensorio-neural congênita não hereditária. Nos pacientes com AIDS e encefalite pelo CMV observam-se confusão mental, desorientação e lentidão psicomotora.

14.4.1.3. Infecção pelo vírus zika

O vírus zika, um arbovírus transmitido pela picada do *Aedes aegypti*, foi identificado pela primeira vez no Brasil em 2015. Nesse mesmo ano, uma epidemia pelo vírus zika afetou a população de países da América Latina, resultando no aparecimento de diversas manifestações neurológicas em uma pequena percentagem de pessoas portadoras do vírus, principalmente microcefalia em fetos e bebês de mães infectadas e síndrome de Guillain-Barré, mielite aguda e meningoencefalite em adultos.

14.4.1.3.1 Alterações morfológicas.

O estudo neuropatológico dos bebês infectados, incluindo natimortos e recém-nascidos, mostrou lesões destrutivas, calcificação multifocal distrófica, hipoplasia cerebelar e distúrbios migratórios com três padrões de acometimento do SNC: (1) ventriculomegalia intensa causada por lesão do mesencéfalo associada com estenose e distorção do aqueduto cerebral; (2) microcefalia e ventriculomegalia leve/moderada; (3) encéfalo anatomicamente bem constituído com focos discretos de calcificação.

Nos dois primeiros padrões, a infecção ocorreu no primeiro ou início do segundo semestre da gestação, enquanto que no último, no final da gestação, sugerindo que o efeito da infecção do vírus zika no sistema nervoso fetal é maior se a infecção ocorre no início da gestação. Outros achados foram hipoplasia do trato corticoespinal e perda de neurônios motores da medula espinal, resultando em acinesia intra-uterina, artrogripose e atrofia muscular neurogênica.

O vírus pode ser identificado nas meninges e tecido nervoso por RT-PCR, hibridação *in situ*, imuno-histoquímica e microscopia eletrônica.

14.4.1.3.2 Apresentação clínica

Ao nascimento, muitas crianças com microcefalia não apresentam sintomas; depois, desenvolvem hipertonia e irritabilidade, seguidas de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, sintomas extrapiramidais, crises convulsivas, dificuldade para alimentar, perda da audição e problemas visuais. Em alguns casos, o desenvolvimento é normal.

14.4.1.4 Leucoencefalopatia multifocal progressiva

14.4.1.4.1 Etiologia, via de entrada e fatores de risco

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é causada pelo vírus John Cunningham (vírus JC, nome e iniciais do paciente em que o vírus foi identificado pela primeira vez), pertencente à família papovavírus. A infecção do SNC inicia-se com a reativação de uma infecção latente no cérebro ou por meio da disseminação sanguínea do vírus a partir de infecção latente dos linfócitos B nas tonsilas palatinas, medula óssea ou nos rins. Pelo fato de ser infecção quase sempre oportunista, sua incidência aumentou notadamente com a epidemia de AIDS.

Mais recentemente tem sido descrita após tratamento de doenças autoimunes e de algumas neoplasias com anticorpos monoclonais imunomoduladores, como esclerose múltipla e doença de Crohn (natalizumab), linfoma não-Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crônica e artrite reumatoide (rituximab) e psoríase (efalizumab).

14.4.1.4.2 Aspectos morfológicos

Macroscopicamente, observam-se pequenos e múltiplos focos de descoloração ou aspecto granular da substância branca, por vezes confluentes, situados próximos ao córtex cerebral, resultando em grandes áreas retraídas de necrose, com pequenas cavitações (Figura 14.4.3A). O vírus JC infecta preferencialmente oligodendrócitos, produzindo desmielinização. Em consequência, o exame histológico mostra desmielinização com preservação axonal relativa (exceto nas áreas cavitadas), macrófagos espumosos (células granulogor-durosas), infiltrado mononuclear perivascular escasso ou ausente e astrocitose reacional (Fig. 14-4-3B). Admite-se que a desmielinização possa se estender focalmente ao longo das fibras nervosas, seguidas de expansão e fusão das áreas desmielinizadas, formando lesões maiores.

Os oligodendrócitos das bordas das lesões mostram núcleos aumentados com cromatina substituída por inclusões mal definidas, homogêneas, vítreas, basófilas ou anfófilas (Fig. 14-4-3C). O vírus é identificado por microscopia eletrônica, imuno-histoquímica (Fig. 14-4-3D), hibridação in situ e PCR em oligodendrócitos e astrócitos. Os astrócitos apresentam citoplasma amplo, eosinófilo e grandes núcleos hiper cromáticos e pleomórficos, bizarros (Fig. 14-4-3E).

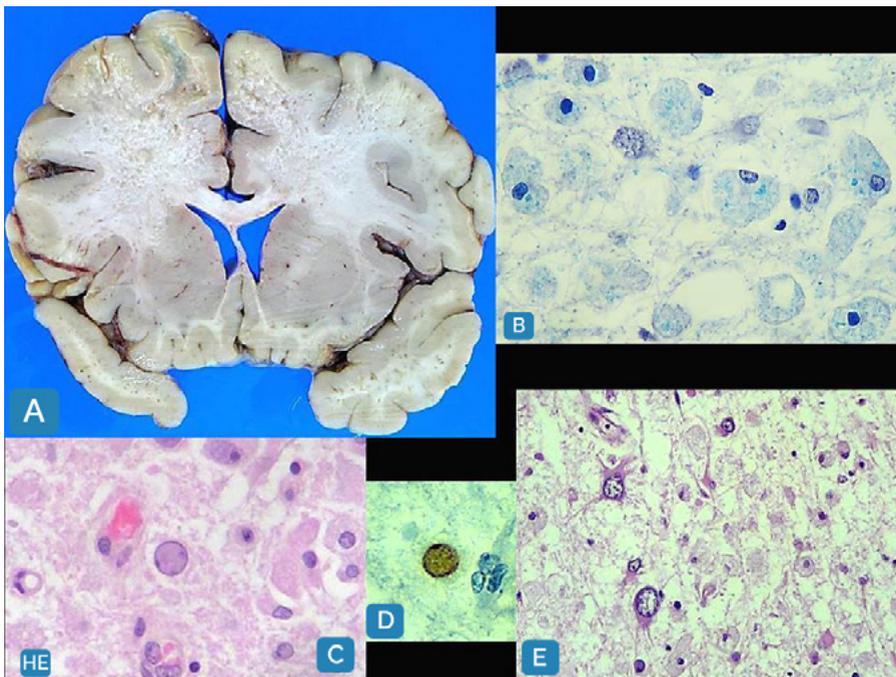


Figura 14.4.3

Recentemente, novas formas de infecção do vírus JC foram descritas em pacientes com AIDS submetidos a terapia antirretroviral combinada, pacientes imunossuprimidos devido a quimioterapia e pacientes com esclerose múltipla tratada com natalizumab. Esses

casos mostram comprometimento seletivo de neurônios piramidais corticais cerebrais e da camada granular do cerebelo, além de atrofia cerebelar, denominadas encefalopatia e neuroniopatia de células granulares do cerebelo pelo vírus JC, respectivamente.

14.4.1.4.3 Apresentação clínica

A doença é progressiva, surgindo demência, fraqueza muscular, distúrbio da marcha, disfasia e diminuição da visão, em geral levando ao óbito em 4 a 6 meses. O comprometimento multifocal da substância branca e o curso progressivo da doença justificam o termo pelo qual a doença é conhecida. O tratamento antirretroviral nos casos de AIDS tem aumentado a sobrevida dos pacientes. Naqueles com encefalopatia e neuroniopatia de células granulares do cerebelo pelo vírus JC são observados declínio cognitivo e afasia, e ataxia e disartria, respectivamente.

14.4.1.5. Infecção pelo HIV

14.4.1.5.1 Via de entrada, disseminação e manutenção do HIV no SNC

O HIV invade o SNC no período de viremia secundária, por meio de monócitos infectados circulantes que atravessam a barreira hematoencefálica por migração transendotelial. O processo envolve interação entre moléculas de adesão nas células endoteliais e seu ligante em monócitos, seguida da separação das junções íntimas e passagem do monócito entre as células endoteliais.

No tecido nervoso, os monócitos infectados diferenciam-se em macrófagos/micróglia e produzem citocinas pró-inflamatórias (IL- β , IFN- γ e TNF), que ativam macrófagos/micróglia não infectados e aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica, induzindo a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, o que favorece a entrada de novos monócitos infectados no SNC.

A partir dessas células, astrócitos podem ser infectados através de um mecanismo não dependente do receptor CD4+ (o astrócito não possui esse receptor), via formação de vesículas intracelulares CD81 positivas. Macrófagos/micróglia e astrócitos infectados atuam como reservatório viral e participam na disseminação e manutenção do vírus por longos períodos no SNC.

14.4.1.5.2 Aspectos morfológicos

A infecção do SNC pelo HIV pode evoluir para neuroAIDS, uma infecção crônica, persistente e progressiva, associada com neurodegeneração. As lesões mais importantes são descritas a seguir.

Encefalite pelo HIV. O encéfalo mostra atrofia difusa e dilatação ventricular (Fig. 14-4-4A). A substância branca subcortical e o córtex cerebral apresentam infiltrado linfocitário perivascular e arranjo nodular de células microgliais, linfócitos, macrófagos e células gigantes multinucleadas, essas últimas, patognomônicas da encefalite pelo HIV (Fig. 14-4-4B) Antígenos virais (p24, gp41) podem ser demonstrados pela imuno-histoquímica no citoplasma das células gigantes, nas células microgliais e em astrócitos (Fig. 14-4-4C).

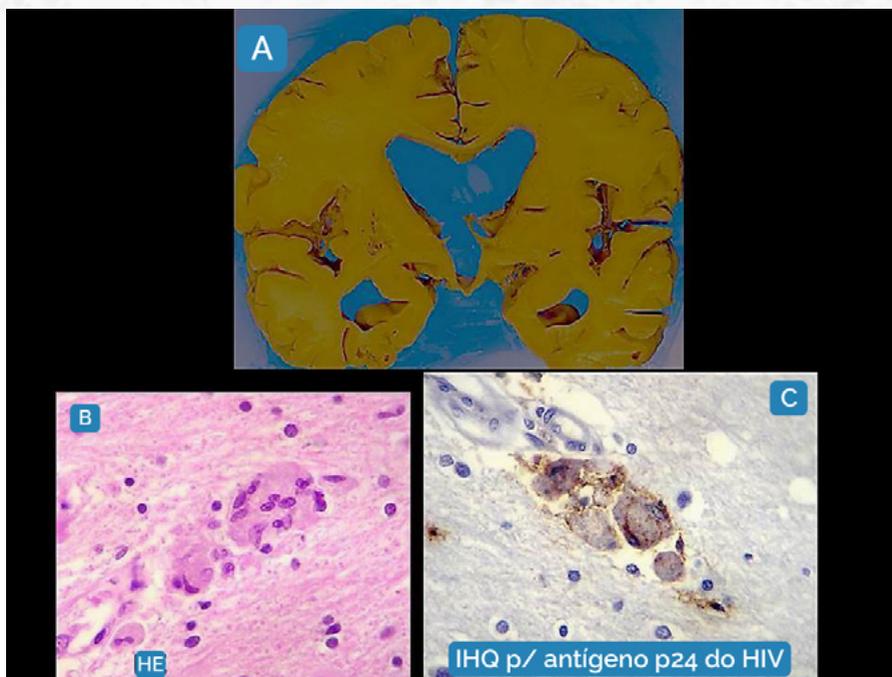


Figura 14.4.4

Na encefalopatia progressiva pelo HIV, observada em crianças, há microcefalia, atrofia cerebral, infiltrado linfocitário perivascular, nódulos microgliais, células gigantes multinucleadas e calcificação perivascular ou parenquimatosa, mais nos núcleos da base.

Leucoencefalopatia pelo HIV. Nota-se palidez e/ou perda da mielina e gliose reacional da substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelares, além de macrófagos perivascularres e células gigantes multinucleadas. Quando não se encontram as células gigantes nesta entidade ou na encefalite pelo HIV, o vírus pode ser identificado por imunohistoquímica, hibridação in situ ou RT-PCR.

Mielopatia vacuolar. Os funículos laterais e posteriores da medula torácica e às vezes cervical são afetados, mostrando tumefação mielínica vacuolar e macrófagos por vezes contendo HIV. A lesão assemelha-se à degeneração combinada subaguda da medula espinhal causada pela deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico, embora não haja diminuição dos níveis dessas substâncias no soro.

Neuropatias periféricas são encontradas em até 70% dos pacientes infectados com o HIV, com maior risco em idosos e portadores de doença grave. A forma mais comum é a polineuropatia simétrica distal associada ao HIV ou a efeitos tóxicos da terapia antirretroviral, predominantemente sensitiva e axonal, podendo ocorrer também polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e crônica, neuropatia autonômica, polirradiculopatia progressiva, mononeuropatias, mononeurite múltipla, neuropatias craniais, síndrome da

linfocitose infiltrativa difusa e neuropatia motora esclerose lateral amiotrófica-símile. A etiopatogênese é variada: infecção pelo HIV (síndrome da linfocitose infiltrativa difusa) e CMV (polirradiculopatia progressiva, mononeurite múltipla de início tardio), e mecanismo autoimune (mononeurite múltipla de início precoce).

14.4.1.5.3 Patogênese da neuroAIDS

Diversos fatores relacionados com o HIV e com o hospedeiro têm papel na patogênese das lesões do SNC: (1) diversidade genética do HIV, possivelmente ao modular a neurovirulência e a neurodegeneração por meio de alterações na proteína Nef, causando necrose astrocitária e, secundariamente, neuronal; (2) proteínas virais gp 120 e Tat induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IFN- γ , IL-1 β) e outros mediadores por macrófagos/micróglia/astrocitos infectados, amplificando a resposta pró-inflamatória, produção de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e excitotoxicidade, que poderiam explicar a perda neuronal, gliose e ativação microglial, contribuindo para o aparecimento do transtorno neurocognitivo associado ao HIV.

14.4.1.5.4 Apresentação clínica

Nas fases iniciais da infecção do SNC pelo HIV os pacientes são em sua grande maioria assintomáticos. Entretanto, a presença do HIV no SNC e o encontro de alterações inflamatórias no liquor (meningite linfocitária) nas fases iniciais da infecção indicam a necessidade de tratamento precoce, tão logo seja confirmado o diagnóstico. Nos pacientes com neuroAIDS há transtorno cognitivo com déficit de atenção, concentração, memória, aprendizado, processamento da informação e função executiva. Surgem também alterações motoras, como lentidão de movimentos, incoordenação e tremor, que podem progredir para fraqueza, espasticidade, distúrbios do movimento extrapiramidal e paraparesia, além de distúrbios do comportamento (apatia e irritabilidade). A gravidade do processo varia: (1) forma assintomática (30-35% dos pacientes infectados pelo HIV), conhecida como transtorno neurocognitivo assintomático, diagnosticado por testes neuropsicológicos, sem interferir com as atividades cotidianas; (2) forma sintomática (20-25% dos casos), afetando discretamente a cognição e as atividades do dia a dia, referida como transtorno neurocognitivo leve; (3) forma grave (2-3% dos casos), comprometendo a cognição e as atividades ocupacionais e sociais, denominada demência associada ao HIV.

14.4.1.5.5. Patologia da neuroAIDS na era da terapia antirretroviral (TARV)

Ao suprimir a replicação viral e restaurar o sistema imunitário, a TARV modifica a resposta imuno-inflamatória no SNC e possibilita novas complicações relacionadas ao HIV e a outros agentes infecciosos. Apesar da redução da encefalite pelo HIV e de demência associada ao HIV de 20% na era pré-TARV para cerca de 2% após o seu uso, as formas menos graves de transtorno neurocognitivo associado ao HIV ainda persistem com frequência elevada. Em crianças, o risco de desenvolver encefalopatia progressiva pelo HIV foi reduzido pela metade com o uso da TARV. Em países desenvolvidos, a introdução da TARV diminuiu a frequência de infecções oportunistas no SNC devido à recuperação do sistema imunitário e ao tratamento específico, levando ao aumento do número de lesões cicatrizadas ou em cicatrização, em que os agentes não são mais encontrados.

Outro efeito do uso da TARV é a síndrome inflamatória de reconstituição imunitária (SIRI), uma importante causa de morbidade e mortalidade na AIDS. No SNC, na grande

maioria dos casos a síndrome surge no contexto de uma infecção oportunista: diagnosticada antes de se iniciar a TARV, com agravamento da mesma após o início do tratamento; ou, então, é reconhecida após o início da TARV e reconstituição do sistema imunitário. No SNC, a síndrome aparece em 15 a 25% dos casos de infecções oportunistas, sendo mais encontrada com *Cryptococcus neoformans*, vírus JC e *Mycobacterium tuberculosis*.

Histologicamente, a SIRI caracteriza-se por intenso infiltrado de linfócitos T CD8+, perivascular e no parênquima cerebral, associado com escassa ou nenhuma infiltração de linfócitos T CD4+, apesar do aumento do número de linfócitos T CD4+ no sangue periférico induzido pela TARV. Nos pacientes com a SIRI portadores de infecções oportunistas pode haver reação inflamatória granulomatosa, como em algumas infecções fúngicas e na tuberculose, levando a formação de criptococomas e tuberculomas. Na encefalite/leucoencefalopatia pelo HIV associada com a SIRI há focos de necrose, intenso infiltrado de linfócitos T CD8+ na leptomeninge, perivascular e no parênquima, além de células gigantes multinucleadas, nódulos microgliais, ativação microglial, desmielinização, gliose e alta carga viral evidenciada pela PCR.

14.4.1.6 Infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)

O sistema nervoso também é afetado na COVID-19, evidenciando-se manifestações psiquiátricas em 61% dos pacientes com comprometimento do sistema nervoso, caracterizadas por ansiedade, distúrbios do humor, psicose e insônia. Sintomas neurológicos são relatados em 22 a 36% dos pacientes, os mais comuns sendo cefaleia, tontura, confusão mental, delírio, crises convulsivas, náusea e vômitos.

Perda do olfato (anosmia) e perda ou alteração do paladar (ageusia/disgeusia) são achados frequentes e precoces, embora com prevalência variada nos estudos realizados. Sinais neurológicos focais causados por acidentes vasculares cerebrais, representados por hemiparesia, ataxia, disartria, afasia, são menos frequentemente observados. Pacientes com a forma discreta da infecção podem apresentar fadiga, dificuldade de concentração, perda de memória e comprometimento de habilidades visuoespaciais.

Não se sabe ainda se tais anormalidades são reversíveis ou permanentes. Em casos graves, pode haver redução do nível de consciência e coma.

O envolvimento do SNC tende a ter evolução mais grave, requer intubação e ventilação mecânica dos pacientes e parece indicar prognóstico ruim e risco de morte.

14.4.1.6.1 Via de entrada no SNC

O vírus penetra no SNC por meio de: (1) epitélio olfatório da mucosa nasal, tendo sido identificadas partículas virais neste epitélio e no bulbo olfatório.

A partir do epitélio olfatório pode haver transporte axonal do vírus pelas proteínas motoras dineína e cinesina ao bulbo olfatório e, a partir daí, para outras áreas cerebrais; (2) corrente sanguínea, com infecção do endotélio de capilares cerebrais e lesão da barreira hematoencefálica (BHE). Além de penetrar no endotélio por endocitose, após a proteína viral spike S ligar-se ao receptor da enzima conversora da angiotensina-2, o vírus pode também penetrar no SNC, pois este receptor está também presente em células gliais e neurônios; (3) células do sistema imunitário infectadas que atravessam a BHE.

14.4.1.6.2 Alterações morfológicas

Estudo neuropatológico de 197 pacientes evidenciou edema cerebral, encefalopatia hipóxico-isquêmica (29%), microtrombos (10%), infarto isquêmico recente (15%), microhemorragias (12%), hemorragia cerebral (6%), incluindo hematoma cerebral com e sem efeito de massa, neuroniofagia, ativação microglial e formação de nódulos microgliais (37%), gliose (26%), infiltrado inflamatório linfocitário perivascular e no tecido nervoso (15%) e leptomeningite linfocitária focal (5%). Envolvimento do bulbo olfatório com lesão celular ou identificação do RNA viral por RT-PCR foi observado em 29% dos casos. Em alguns casos, o RNA viral é também demonstrado no tecido nervoso cerebral por RT-PCR. Estudo neuropatológico de 44 pacientes procedentes de Manaus (Estado do Amazonas) mostrou que lesões vasculares hemorrágicas (hematoma cerebral, hemorragia focal e puntiforme – 20,4% e microhemorragias – 47,7%) foram mais frequentes do que lesões isquêmicas (infarto isquêmico - 4,5%) (Fig. 14-4-5A e B). Microtrombos e infiltrado linfocitário perivascular foram identificados em 6,8% e 38,6% dos casos, respectivamente (Fig. 14-4-5C e D).

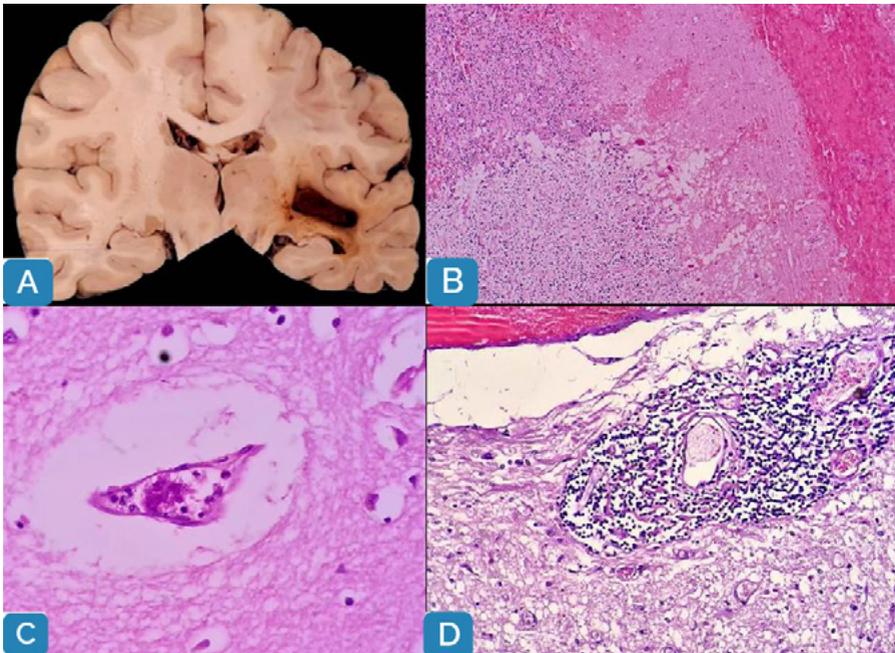


Figura 14.4.5

14.4.1.6.3 Patogênese

As alterações clínico-patológicas do SNC parecem ser inespecíficas e causadas por lesão da BHE e consequente coagulopatia (hipercoagulabilidade sanguínea e coagulação intravascular disseminada) e tempestade de citocinas pró-inflamatórias (IL-12, TNF, IL-6, IL-10, IL-15, IL-1 β), resultando, respectivamente, em: (1) encefalopatia hipóxico-isquêmica, lesões isquêmicas e hemorrágicas e microtrombos; (2) resposta reativa do tecido nervoso (ativação microglial e nódulos microgliais, gliose, infiltrado inflamatório).

14.4.1.6.4 Complicações

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das mais graves manifestações neurológicas associadas à COVID-19, com frequência estimada entre 2,8 e 4,4%. Mais de dois terços dos AVC são de natureza isquêmica, enquanto que 24% são hemorrágicos. Múltiplos territórios arteriais podem ser afetados. A patogênese do acidente vascular cerebral está relacionada com os mesmos fatores de risco conhecidos para essa doença: sexo masculino, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, diabetes, idade avançada, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão arterial e tabagismo.

Mais de 30 casos da síndrome de Guillain-Barré associada à COVID-19 foram descritos, com início dos sintomas neurológicos entre 5 e 10 dias após o início dos sintomas da COVID-19. A patogênese parece estar relacionada com lesão axonal ou desmielinização causada pela tempestade de citocinas autoimune provocada por IL-6 e outros mediadores inflamatórios, além de anticorpos anti-gangliosídeos. Mais raramente, pode haver comprometimento de nervos cranianos (paralisia facial, síndrome de Miller-Fischer e polineurite cranial) e periféricos (neuropatia sensitivo-motora, sensitiva e motora), e miopatias.

Encefalopatia necrosante hemorrágica aguda, síndrome da encefalopatia reversível posterior, encefalite, encefalomielite disseminada aguda e mielite necrosante aguda são também relatadas em pacientes isolados.

14.4.2 Infecções bacterianas

14.4.2.1 Meningites agudas purulentas

14.4.2.1.1 Etiologia e via de entrada no SNC

Meningite ou leptomeningite referem-se à inflamação da leptomeninge (pia-aracnoide e espaço subaracnóideo). As principais meningites bacterianas agudas purulentas são causadas por meningococos, pneumococos, *Haemophilus influenzae*, estreptococos do grupo B e outros bacilos Gram-negativos, variando sua frequência conforme a faixa etária. No período neonatal, as bactérias mais frequentes são estreptococos do grupo B (60% dos casos) e *Escherichia coli* (30%). Em crianças, especialmente entre dois e seis anos, e em jovens, *Haemophilus influenzae* tipos b e não-b e *Neisseria meningitidis* (meningococo) são os responsáveis pela maioria dos casos. Em adultos, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e, menos comumente, *Neisseria meningitidis*, são as principais causas. *Listeria monocytogenes* pode causar meningite em recém-nascidos e idosos. As meningites bacterianas agudas ocorrem esporadicamente, exceto a causada pelo meningococo, que pode determinar epidemias. Moradias superlotadas e falta de higiene facilitam a disseminação da infecção e a ocorrência de epidemias. A introdução de vacinas reduziu a frequência de infecções por agentes contendo os sorotipos cobertos por elas.

Na maioria dos casos, a bactéria atinge o SNC pela corrente sanguínea, a partir das vias respiratórias superiores. Menos frequentemente, as meninges podem ser comprometidas por propagação a partir de infecção purulenta de estruturas anatômicas cranianas adjacentes (otite média, sinusite, mastoidite) e complicações iatrogênicas (neurocirurgia, punção lombar ou ventricular e implante de válvula para tratamento de hidrocefalia). Em infecções neonatais, a via de entrada é oral, a partir de líquido amniótico contaminado, durante parto vaginal, ou por contato com a mãe ou funcionários do hospital.

14.4.2.1.2. Aspectos morfológicos

Nas primeiras 48 horas, as alterações macro e microscópicas são escassas. Nos dias subsequentes, observa-se congestão e distensão do espaço subaracnóideo por exsudato de aspecto branco-amarelado ou acinzentado, por vezes com sufusões hemorrágicas, acumulando-se ao longo dos vasos meníngeos e dos sulcos cerebrais, de preferência na convexidade (p. ex., na meningite pneumocócica), ou na base (meningite por *H. influenzae*), ou ocupando a cisterna magna e estendendo-se para a medula espinhal (Fig. 14-4-6A e B). Microscopicamente, neutrófilos e, em alguns casos, depósitos de fibrina ocupam o espaço subaracnóideo, os espaços perivascularares do tecido nervoso e o plexo coroide (Fig. 14-4-6C). As bactérias, livres ou no citoplasma de neutrófilos e macrófagos, são facilmente visualizadas pela coloração por Gram.

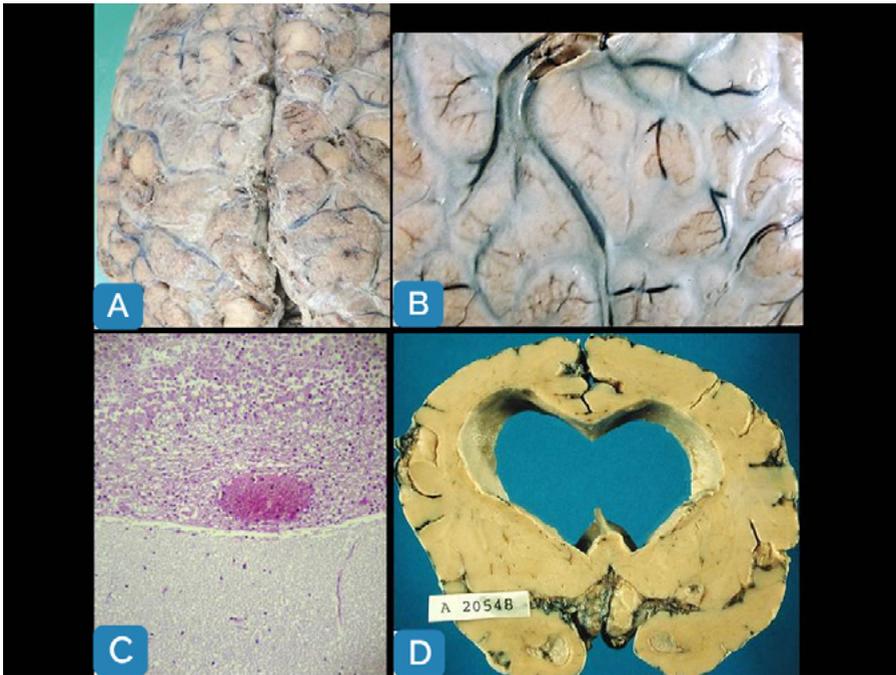


Figura 14.4.6

14.4.2.1.3. Complicações

Nos pacientes tratados precocemente com antibióticos pode ocorrer cura sem sequelas. Nas infecções neonatais e nas causadas pelo pneumococo e bactérias Gram-negativas surgem complicações com altos índices de mortalidade e morbidade: (1) meningoencefalite purulenta; (2) arterites ou flebites purulentas e trombose dos vasos leptomeníngeos, resultando em pequenos infartos cerebrais; (3) ventriculite purulenta, acompanhada, às vezes de dilatação ventricular (hidropiocéfalo) (Fig. 14-4-6D); (4) fibrose da leptomeninge, podendo causar bloqueio da circulação líquórica e hidrocefalia.

14.4.2.1.4. Apresentação clínica

Os pacientes apresentam sinais e sintomas de infecção aguda e de comprometimento neurológico, tais como febre, prostração, cefaleia, sinais de meningismo (rigidez de nuca e sinais de Kernig e Brudzinski), fotofobia, vômitos e diminuição do nível de consciência. Nas meningites causadas pelo meningococo pode haver formas septicêmicas fulminantes apresentando-se com hemorragias petequiais cutâneas, poucos sinais meníngeos, necrose hemorrágica maciça das suprarrenais, coagulação intravascular disseminada e colapso circulatório (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

O exame do líquor confirma o diagnóstico de meningite purulenta, encontrando-se líquido turvo ou purulento, com pressão aumentada, geralmente com milhares de neutrófilos por mm³, níveis de proteínas aumentados e de glicose reduzidos e bactérias identificadas no esfregaço corado por Gram, em cultura ou por PCR.

Déficits neurológicos focais, crises convulsivas e paralisia de nervos cranianos indicam complicações da leptomeningite purulenta. As sequelas são numerosas: (1) comprometimento dos nervos cranianos com surdez, paralisia facial, diplopia e estrabismo; (2) ataxia, paresia ou paralisia de membros; (3) retardamento mental; (4) crises convulsivas (pelas lesões vasculares e meningoencefalite); (5) hipertensão intracraniana (pela hidrocefalia); (6) déficits cognitivos e neuropsicológicos frequentes associados a atrofia do hipocampo, tálamo e giro do cíngulo, identificados por RM.

14.4.2.2 Abscesso cerebral

Os abscessos cerebrais constituem a segunda infecção purulenta mais comum do SNC, após as meningites bacterianas. Em indivíduos imunocompetentes, é a infecção que mais provoca lesões expansivas e hipertensão intracraniana. O advento da RM e da TC aprimorou o diagnóstico dessas lesões, resultando em redução da mortalidade pela possibilidade de tratamento precoce.

14.4.2.2.1 Etiologia e via de entrada no SNC

As bactérias mais isoladas dos abscessos cerebrais são estreptococos aeróbicos e anaeróbicos, estafilococos, bacterioides e *Actinomyces israelii*. Infecções causadas por duas ou mais bactérias são frequentes. A prevalência de abscessos cerebrais é alta em indivíduos imunossuprimidos, geralmente causados por *Nocardia* spp. e bacilos Gram-negativos.

As vias de entrada no SNC são: (1) por via sanguínea, a partir de endocardite infecciosa, bronquiectasia, abscessos pulmonares e de outras sedes não identificadas; (2) por extensão direta ou através de vasos sanguíneos, a partir de infecções purulentas de estruturas anatômicas cranianas adjacentes; (3) por implantação direta em traumatismos cranianos abertos.

14.4.2.2.2 Aspectos morfológicos

Os abscessos de origem hematogênica localizam-se principalmente no território de irrigação da artéria cerebral média, quase sempre na substância branca subcortical. Os resultantes de extensão direta têm relação com o foco primário (p. ex., lobo temporal ou cerebelo para os originados de otites e mastoidites; lobo frontal para os que se seguem a

sinusite frontal). O abscesso cerebral evolui em três fases: (1) inicial, que dura poucos dias, caracterizada por área mal delimitada e irregular de necrose hemorrágica circundada por edema, denominada de cerebrite; (2) abscesso recente, com duração aproximada de 1 a 2 semanas, evidenciando-se necrose liquefativa central, purulenta, envolvida por tecido de granulação e infiltrado de células mononucleares; (3) abscesso antigo, com mais de 2 semanas, no qual a coleção purulenta, por vezes multiloculada, é envolvida por cápsula fibrosa espessa, expandindo-se lentamente na substância branca nas semanas e meses seguintes.

14.4.2.2.3 Apresentação clínica

Os abscessos cerebrais manifestam-se com febre, sintomas de hipertensão intracraniana e déficits focais de aparecimento progressivo, explicados pelo efeito de massa e pela ação destrutiva sobre o tecido nervoso causado pela coleção purulenta que se expande lentamente. Exames de neuroimagem revelam lesão expansiva envolvida por borda com realce anelar pelo contraste e edema vasogênico. Os avanços de neuroimagem, neurocirurgia e antibioticoterapia aprimoraram o diagnóstico e o tratamento do abscesso cerebral, possibilitando melhor prognóstico, embora a mortalidade e a morbidade permaneçam elevadas.

14.4.2.3 Neurotuberculose

14.4.2.3.1 Leptomeningite tuberculosa

É a forma mais comum de neurotuberculose e uma das complicações mais graves da tuberculose primária. Nos países com índices elevados de prevalência da tuberculose, a leptomeningite tuberculosa atinge de preferência crianças, especialmente abaixo dos 5 anos, em muitos casos coexistindo disseminação miliar em outros órgãos. Nos pacientes com AIDS, quando há reativação da infecção tuberculosa, aproximadamente 2 a 18% desenvolvem infecção do SNC. Invariavelmente fatal até poucos anos atrás, a leptomeningite tuberculosa pode ser agora controlada, se for diagnosticada quando do início das manifestações clínicas e tratada de modo adequado, embora frequentemente deixe sequelas neurológicas graves.

14.4.2.3.1.1 Via de entrada no SNC

O bacilo de Koch chega à leptomeninge pela via hematogênica, aderindo e atravessando o endotélio capilar. Outra possibilidade é o mecanismo tipo “cavalo de Troia”, por atravessar a barreira hematoencefálica no interior de macrófagos e neutrófilos. Após ter acesso ao sistema nervoso, a imunidade inata local limitada permite a sobrevivência e a replicação do bacilo, levando ao desenvolvimento de lesões tuberculosas silenciosas. Admite-se que a leptomeningite tuberculosa possa também resultar de foco antigo (“foco de Rich”), localizado na leptomeninge, na região subpial ou subependimária do encéfalo ou mesmo no plexo coroide, disseminando-se pelo liquor para a leptomeninge.

14.4.2.3.1.2 Aspectos morfológicos

O exsudato é gelatinoso, brancacento ou branco-acinzentado. É mais denso na base do encéfalo, onde provoca obstrução das aberturas laterais e mediana do quarto ventrículo (Fig. 14-4-7A). Granulações brancacentas diminutas, correspondentes a granulomas isolados ou confluentes, são comumente encontradas na leptomeninge e na superfície

cerebral, especialmente nas regiões orbitofrontal posterior e mediobasal temporal e nas bordas do sulco lateral (Fig. 14-4-7B). Infartos macroscópicos, principalmente nos núcleos da base, são observados em cerca de metade dos casos fatais. Áreas de aderência da leptomeninge à superfície cerebral mostram, aos cortes, aspecto granular, cor mais escura e borramento da junção córtex-substância branca (Fig. 14-4-7C). Microscopicamente, a leptomeninge contém infiltrado de linfócitos e macrófagos de permeio a fibrina e focos de necrose caseosa envolvidos ou não por granulomas formados por células gigantes multinucleadas, células epitelioides e linfócitos. As áreas de aderência da leptomeninge à superfície cerebral correspondem a meningoencefalite (Fig. 14-4-7D). Além de necrose da parede vascular com trombose oclusiva e de formação de granulomas na parede de vasos, as artérias de pequeno calibre podem exibir endarterite, fibrose intimal e redução da luz, causando infartos cerebrais. O processo inflamatório pode estender-se aos nervos cranianos. Em pacientes imunodeficientes, pode faltar ou ser escassa a reação granulomatosa, com a presença de numerosos bacilos (Fig. 14-4-7D).

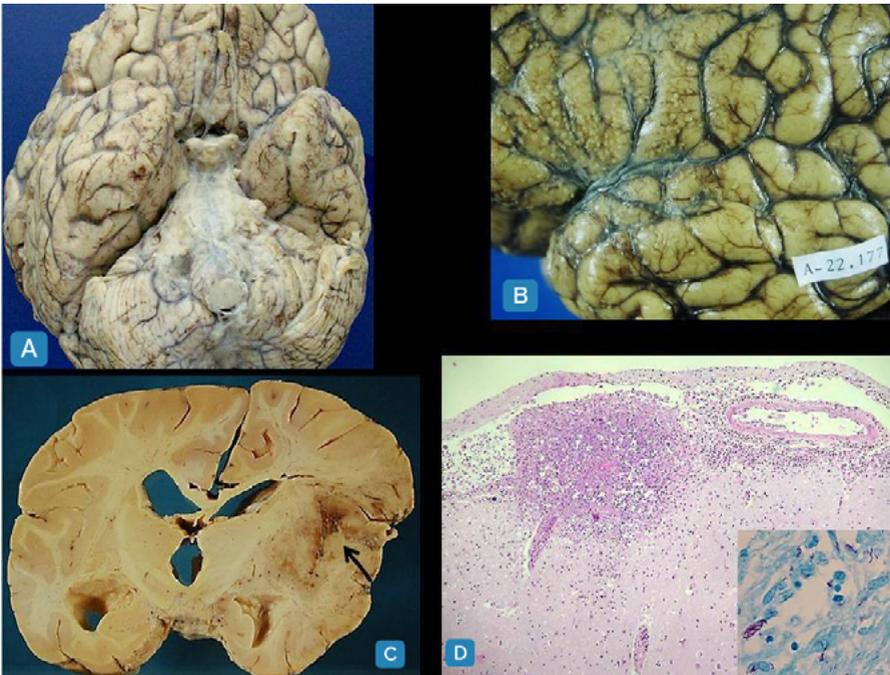


Figura 14.4.7

14.4.2.3.1.3 Apresentação clínica

Surgem hidrocefalia e hipertensão intracraniana, rigidez de nuca, paralisia de nervos cranianos, diminuição do nível de consciência, crises convulsivas e hemiparesia. As manifestações clínicas são causadas pela obstrução da circulação líquórica nas cisternas basais e pelo comprometimento da leptomeninge, dos nervos cranianos e do parênquima cerebral, este último resultante da meningoencefalite e dos infartos cerebrais. O comprome-

timento medular e das raízes espinhais produz fraqueza muscular, dor, parestesia nos membros inferiores e distúrbios esfíncterianos. TC e RM identificam o denso exsudato basal realçado pelo contraste, a hidrocefalia e os infartos cerebrais.

O exame do líquor mostra aumento de células mononucleadas (no início pode haver predomínio de polimorfonucleares), além de aumento de proteínas e redução da glicose. A identificação do bacilo no líquor pode ser realizada pela PCR.

14.4.2.3.2. Tuberculoma

A união de pequenos tubérculos pode formar um nódulo maior denominado tuberculoma. Este pode se apresentar como manifestação isolada de tuberculose, não associada com a leptomeningite. A lesão forma-se em qualquer parte do SNC, mas prefere os hemisférios cerebelares, lóbulo paracentral e ponte. O tuberculoma é visto como nódulo que pode atingir grande volume (3 a 4 cm), único ou frequentemente múltiplo, esferoidal, de consistência firme, com centro caseificado, branco-amarelado, e zona periférica de contorno lobulado.

Histologicamente, consiste em extensa área central de necrose caseosa envolvida por inflamação granulomatosa circundada por fibrose e, mais externamente, por gliose. As lesões antigas podem calcificar-se.

Em pacientes imunossuprimidos (p. ex., com AIDS), o tuberculoma pode ser formado por área central de necrose coliquativa com numerosos bacilos, envolvida por cápsula fibrosa, sem a reação granulomatosa típica, denominado abscesso tuberculoso. Além de provocar sinais focais, o tuberculoma pode evoluir como lesão que ocupa espaço, causando hipertensão intracraniana e confundindo-se, clinicamente, com tumores intracranianos.

14.4.3. Infecções por fungos

Infecções fúngicas no SNC podem acometer indivíduos imunocompetentes ou imunossuprimidos. Nas últimas décadas, a incidência delas tem aumentado por causa do número maior de indivíduos debilitados e imunossuprimidos, sobretudo pela expansão da AIDS e pela ampla utilização de terapia imunossupressora em transplantes de órgãos e de medula óssea, corticoterapia para tratamento de doenças autoimunes, diabetes, alcoolismo, uso de drogas injetáveis e desnutrição.

Na maioria dos casos, o envolvimento do SNC é secundário à disseminação hematogênica a partir de um foco pulmonar ou no trato digestivo e, ocasionalmente, de lesões cutâneas, próteses de valvas cardíacas, cateter intravenoso ou das vias urinárias ou procedimentos neurocirúrgicos. Em alguns casos, não se consegue identificar o foco primário.

Dependendo do tipo de fungo e do estado imunitário do hospedeiro, podem ser encontrados vários padrões de lesões: abscesso, inflamação granulomatosa às vezes com lesão pseudotumoral, vasculite com necrose isquêmica e reação inflamatória escassa ou ausente, esta última em pacientes gravemente imunossuprimidos.

Os fungos são facilmente identificados pelas técnicas de PAS e Grocott ou GMS (Grocott-Gomori Methenamine Silver), além de imuno-histoquímica e PCR. Pela sua frequência e importância, nesse texto são descritas a aspergilose e a neurocriptococose.

14.4.3.1 Aspergilose

14.4.3.1.1 Morfologia do fungo, fatores de risco e via de entrada no SNC

O *Aspergillus* tem hifas com septos dispostos a intervalos regulares, com 4 a 12 μm de diâmetro, ramificadas em ângulo agudo unidirecional (Fig. 14-4-8A). A maioria dos casos é causada pelo *Aspergillus fumigatus*, enquanto o *Aspergillus flavus* e o *Aspergillus nidularis* são os principais responsáveis, respectivamente, por infecções a partir dos seios paranasais e por inflamação granulomatosa. O fungo infecta geralmente indivíduos debilitados, especialmente em uso de corticoides, imunossupressores e antibióticos de largo espectro, além de pacientes com diabetes, AIDS, submetidos a cirurgia cardíaca ou neurocirurgia e usuários de drogas. Aspergilose é a infecção mais comum em indivíduos transplantados, principalmente de medula óssea. O SNC é acometido a partir de disseminação hematogênica de foco pulmonar ou no trato digestivo, ou de extensão local a partir dos seios paranasais ou órbita.

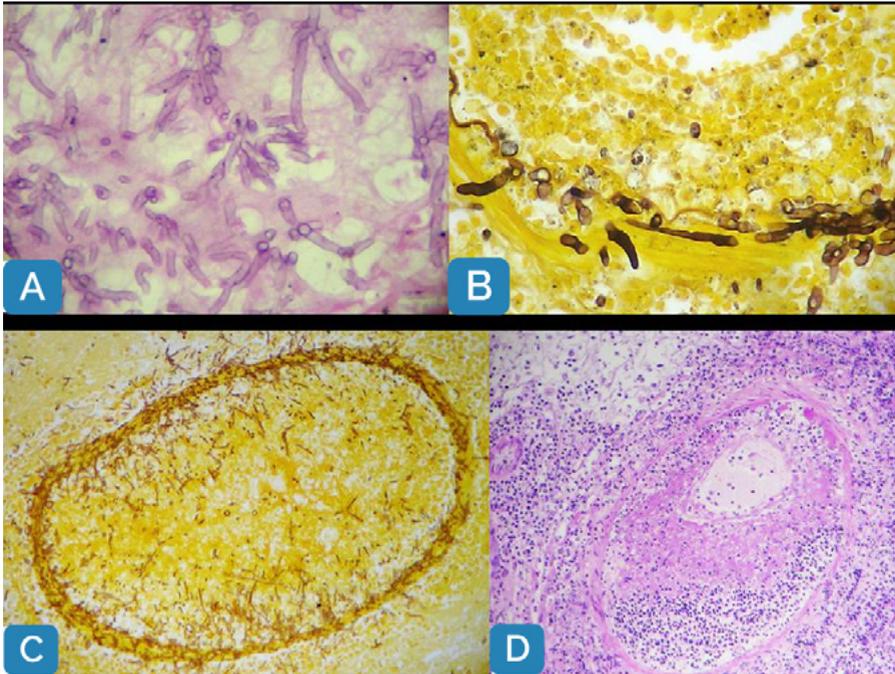


Figura 14.4.8

14.4.3.1.2 Aspectos morfológicos.

O fungo é angiotrópico, invade a parede vascular e, pela produção de elastase, destrói a limitante elástica interna (Fig. 14-4-8B), causando aneurisma e trombose, principalmente no território das artérias cerebrais anterior e média, com necrose hemorrágica de poucos milímetros a alguns centímetros (aspergilose cerebrovascular). No início, há necrose isquêmica, hemorragia e exsudato de neutrófilos (Fig. 14-4-8C e D). Mais tarde, a lesão evolui para cerebrita e formação de abscesso (Fig. 14-4-8E). Lesões necróticas-hemorrágicas múltiplas e abscessos formam-se nos casos de disseminação hematogênica. Outras vezes,

surge inflamação granulomatosa fibrosante com células epitelioides e gigantes, formando lesão expansiva nos lobos frontal e temporal (aspergiloma), mais evidente após extensão direta dos seios paranasais. A partir dos seios paranasais, é comum haver invasão da órbita, base do crânio, fossas anterior, média e posterior do crânio e região parasselar (aspergilose rinocerebral). Em indivíduos imunossuprimidos, pode faltar a reação inflamatória, encontrando-se as hifas de permeio a extensa necrose. Os achados de neuroimagem são variados, refletindo a diversidade das lesões neuropatológicas, com ou sem realce pelo contraste (Fig. 14-4-8-F e G).

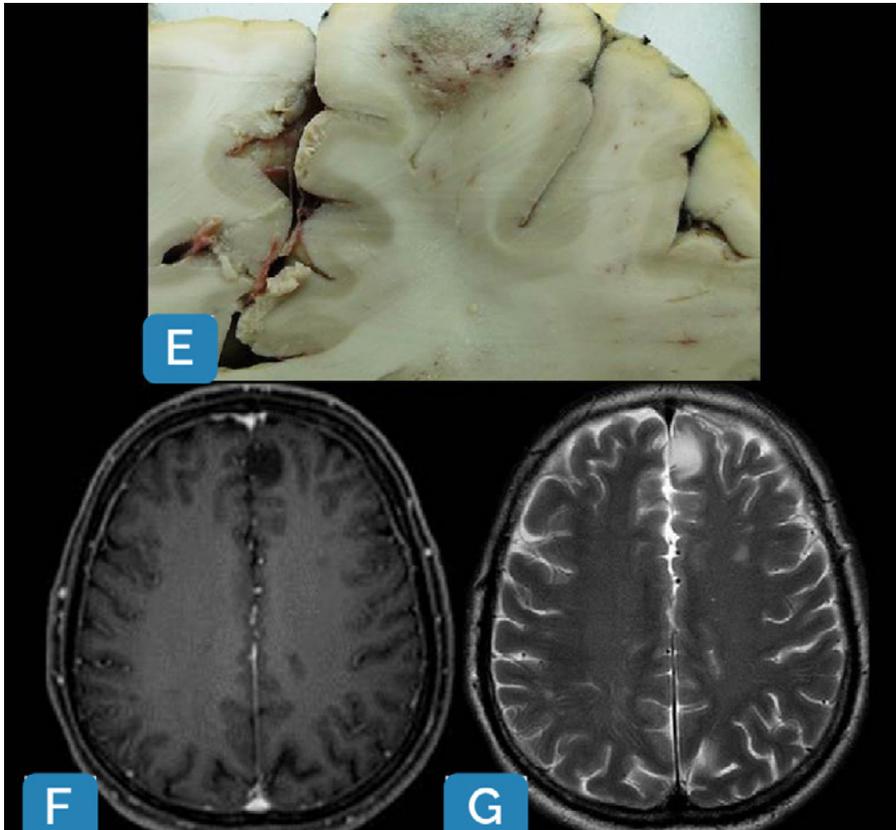


Figura 14.4.8

14.4.3.1.3 Apresentação clínica

As manifestações clínicas são causadas pela destruição do tecido nervoso e pelo efeito de massa das áreas necrótico-hemorrágicas, levando a manifestações focais, como hemiparesia, convulsões e reflexo plantar extensor, e hipertensão intracraniana.

14.4.3.2 Neurocriptocose

14.4.3.2.1. Morfologia do fungo, fatores de risco e via de entrada no SNC

Criptococose é uma micose profunda sistêmica, causada pelo *Cryptococcus neoformans* e menos comumente pelo *Cryptococcus gattii*, fungos arredondados, medindo 5 a 20 µm de diâmetro, que se reproduzem por brotamento simples. São facilmente reconhecidos nas colorações de mucicarmim, PAS e GMS. Os fungos possuem cápsula espessa rica em polissacarídeos, que facilita sua identificação morfológica e contribui para sua virulência, por inibir a resposta imunitária. A criptococose é uma infecção geralmente oportunista, que acomete indivíduos debilitados e imunossuprimidos, particularmente pacientes com AIDS, onde é a micose oportunista mais comum, ocorrendo em 5 a 16% dos casos. Os indivíduos imunossuprimidos são quase sempre infectados pelo *C. neoformans*, enquanto que o *C. gattii* afeta indivíduos imunocompetentes e portadores de alguma condição potencialmente associada com imunossupressão (p. ex., uso oral de corticoides e idosos). O fungo atinge o SNC por via sanguínea a partir de foco pulmonar, o qual pode ser assintomático ou regredir antes do aparecimento do quadro neurológico. Admite-se que o *Cryptococcus* possa atravessar o endotélio de vênulas no interior de monócitos e, em menor grau, em neutrófilos (mecanismo de “cavalo de Troia”), que, por meio de receptores, aderem ao endotélio e, por diapedese, o atravessam, atingindo o espaço perivascular. Livres no espaço perivascular, os criptococos: (1) penetram na glia limitante adjacente e atingem o parênquima cerebral; (2) atravessam o espaço subpial e a pia-máter, atingindo o espaço subaracnóideo; resulta assim infecção no parênquima e na leptomeninge.

14.4.3.2.2 Aspectos morfológicos

A criptococose pode envolver a leptomeninge e o tecido nervoso, isoladamente ou em conjunto. Leptomeningite criptocócica, a forma mais comum, caracteriza-se por espessamento opalescente ou gelatinoso da pia-aracnoide, que mostra superfície externa escorregadia (Fig. 14-4-9A). Aos cortes, nota-se alargamento da base dos sulcos. Numerosos fungos são encontrados em macrófagos e células gigantes multinucleadas (Fig. 14-4-9B). A cápsula espessa do fungo é que produz o aspecto gelatinoso visto macroscopicamente. Em metade dos pacientes com leptomeningite, há comprometimento do parênquima encefálico sob a forma de cistos gelatinosos diminutos, lembrando “bolhas de sabão”, distribuídos no córtex cerebral, núcleos da base, tálamo e tronco encefálico (meningoencefalite pseudocística disseminada) (Fig. 14-4-9C, D e E). Os cistos contêm grande número de fungos e originam-se a partir da extensão da infecção da leptomeninge aos espaços perivascular, daí advindo a expressão pseudocística, pois a parede do cisto é constituída por tecido nervoso distendido em torno de um vaso, sem ou com escassa reação inflamatória (Fig. 14-4-9E).

Os pacientes afetados são em geral imunodeficientes, o que explica a reação inflamatória ausente ou mínima, representada por macrófagos e células gigantes multinucleadas. Nos indivíduos imunocompetentes pode ser encontrada inflamação crônica granulomatosa com área central de necrose, limitada à leptomeninge (leptomeningite granulomatosa criptocócica) ou ao encéfalo ou medula espinhal (encefalite ou mielite granulomatosa criptocócica). A confluência dos granulomas causa lesão pseudotumoral com efeito de massa (criptococoma).

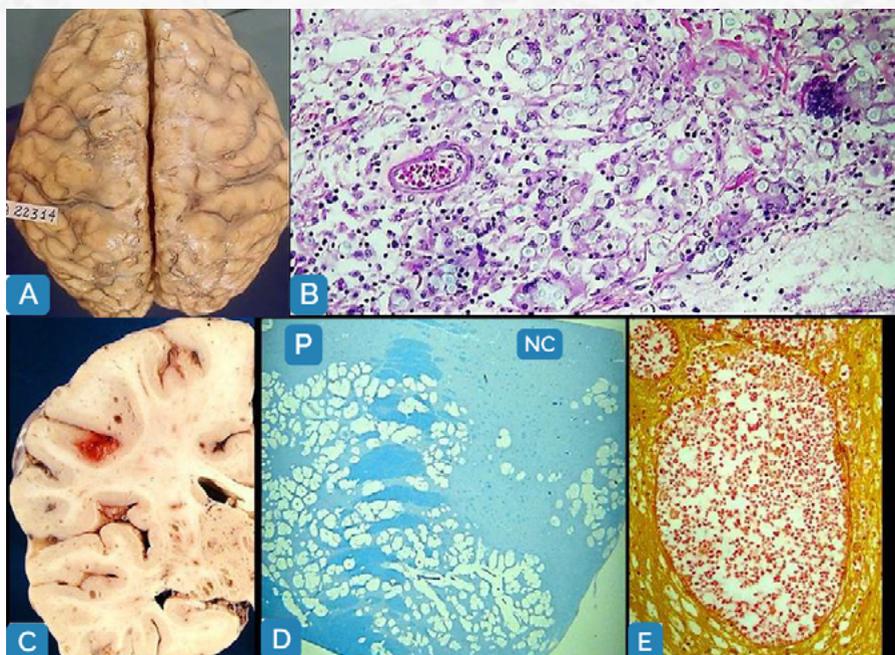


Figura 14.4.9

14.4.3.2.3 Apresentação clínica

A leptomeningite e meningoencefalite pseudocística disseminada têm evolução subaguda ou crônica, progressiva, com períodos de remissão e exacerbação. Sinais de meningismo, irritabilidade, transtorno cognitivo leve, cefaleia e hipertensão intracraniana, não associada com hidrocefalia, são frequentes, causadas pela grande quantidade de fungos nas vilosidades aracnóideas, resultando em obstrução intermitente da circulação líquórica. Nos pacientes que sobrevivem mais, pode haver hidrocefalia por bloqueio da circulação líquórica na base encefálica por fibrose e paralisia de nervos cranianos. Sinais neurológicos focais e de hipertensão intracraniana são observados nos casos de criptococoma.

14.4.4 Infecções por protozoários

Infecções por protozoários podem causar encefalite aguda focal múltipla ou formando lesão pseudotumoral em indivíduos imunossuprimidos (toxoplasmose e doença de Chagas), encefalopatia microvascular (malária cerebral) e lesões necrótico-hemorrágicas, por vezes esboçando padrão granulomatoso em indivíduos imunocompetentes e imunossuprimidos (amebas de vida livre). Neste texto é descrita a neurotoxoplasmose.

14.4.4.1 Neurotoxoplasmose

Causada pelo *Toxoplasma gondii*, parasita intracelular obrigatório, a neurotoxoplasmose ocorre em duas condições clínicas: (a) reativação de uma infecção latente em indivíduo imunodeficiente; (b) toxoplasmose congênita.

14.4.4.1.1 Neurotoxoplasmose apresentando-se como infecção oportunista

Em pacientes com AIDS, a neurotoxoplasmose manifesta-se como reativação de infecção latente, sendo mais comum a encefalite. Continua sendo a infecção não viral oportunista mais frequente na AIDS desde a introdução da TARV (15-34% dos casos), embora sua incidência tenha diminuído nos países desenvolvidos. A sobrevida de pacientes com AIDS e neurotoxoplasmose tem aumentado na era da TARV, mas é ainda uma causa importante de morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento.

Macroscopicamente, apresenta-se como lesões focais, constituídas de áreas bem definidas de necrose, evidenciando-se à neuroimagem realce periférico em anel e efeito de massa, simulando tumor (Fig. 14-4-10A e B). Não há localização específica, embora os núcleos da base sejam frequentemente envolvidos. Histologicamente, além da necrose, encontra-se necrose fibrinoide vascular e trombose (Fig. 14-4-10C), circundadas por infiltrado linfocitário, células granulosas, nódulos microgliais, pseudocistos repletos de bradizoítos e taquizoítos intra e extracelulares, estes, facilmente identificados pela imuno-histoquímica (Fig. 14-4-10C). Em pacientes tratados, podem formar-se cavidades císticas com ou sem calcificação, envolvidas por gliose (Fig. 14-4-10D). A pesquisa do parasita é negativa nessas lesões císticas antigas.

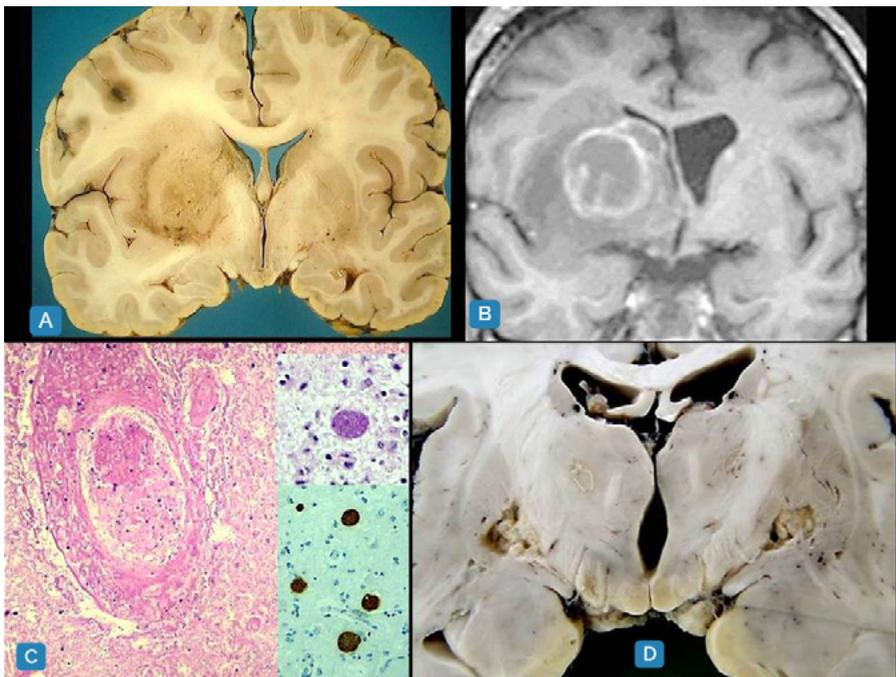


Figura 14.4.10

As manifestações clínicas incluem febre, cefaleia, sinais focais, crises convulsivas, confusão mental, ataxia, letargia e alterações visuais, explicadas pelo acometimento cerebral focal e pela hipertensão intracraniana.

14.4.4.1.2 Neurotoxoplasmose congênita

É quase sempre causada por infecção materna primária durante a gestação. O risco de infecção congênita é baixo no primeiro trimestre, mas aumenta para 90% no final da gestação. O envolvimento fetal é mais grave quando a infecção congênita ocorre no início da gestação.

Os casos menos afetados mostram focos múltiplos branco-amarelados de necrose com ou sem calcificação, circundados por infiltrado linfoplasmocitário, nódulos microgliais e astrócitos reativos.

Pseudocistos contendo bradizoítos e taquizoítos são usualmente observados na periferia das lesões. Nos casos mais graves, há encefalite necrosante difusa com destruição extensa do parênquima cortical cerebral, periventricular e periaquedutal, focos múltiplos de calcificações adjacentes à leptomeninge e hidrocefalia por obstrução do aqueduto cerebral (Fig. 14-4-11A, B e C).

A destruição do parênquima cerebral causa colapso dos hemisférios cerebrais, após a retirada do encéfalo do crânio. Essas lesões destrutivas graves resultam em sequelas, como cegueira (pela coriorretinite), epilepsia e retardamento mental.

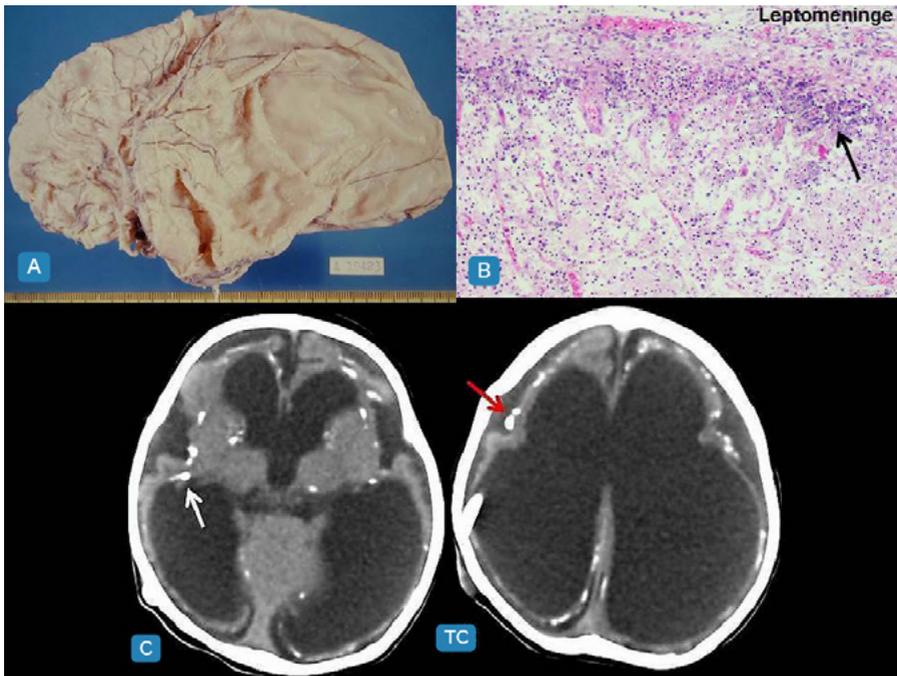


Figura 14.4.11

Clinicamente, além de crises convulsivas, algumas crianças apresentam a clássica tríade de coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas.

14.4.5 Infecções por helmintos

Diversos helmintos podem causar infecção do SNC, resultando na formação de cistos volumosos (hidatidose), lesões granulomatosas pseudotumorais (esquistossomose) e abscessos e granulomas (paragonimíase e toxocaríase). Pela sua frequência e importância, neste texto é descrita a neurocisticercose.

14.4.5.1 Neurocisticercose

14.4.5.1.1 Definição, epidemiologia, via de entrada no SNC e resposta imune

A neurocisticercose (NC) é caracterizada pela presença de larvas da *Taenia solium* no SNC. A ingestão de alimentos ou água contaminados por ovos eliminados nas fezes pelo verme adulto é praticamente o único modo de adquirir a cisticercose, sendo necessário contato próximo com um portador de teníase. A NC é a neuroparasitose humana mais comum e mais amplamente disseminada, sendo endêmica na maioria dos países em desenvolvimento, associada a falta de saneamento básico, higiene precária e criação doméstica de porcos. A doença é também frequente em algumas comunidades de imigrantes em países desenvolvidos.

Os ovos desenvolvem-se em embriões hexacantos ou oncosferas que penetram na circulação sanguínea através do intestino delgado, depositando-se no SNC e outros órgãos. Cerca de 2 a 3 meses depois, os embriões transformam-se em larvas encistadas (cisticercos). O cisticerco permanece viável no SNC durante vários anos, período que pode ser mais curto ou mais longo, dependendo, entre outros fatores, da modulação da resposta imunitária do hospedeiro.

A NC associa-se a respostas Th1 e Th2; cisticercos viáveis induzem resposta Th2 e citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Reação inflamatória ao cisticerco viável é geralmente discreta ou ausente. Somente após a morte do cisticerco é que ocorre exposição maciça de antígenos e estímulo à resposta Th1, com produção de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ , TNF, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23), o que resulta em reação inflamatória e aparecimento ou agravamento dos sintomas. Portanto, a resposta Th1 tem papel dominante na NC sintomática, enquanto a resposta Th2 predomina na NC assintomática.

14.4.5.1.2 Aspectos morfológicos

O *C. cellulosa*, a forma mais encontrada, é uma vesícula arredondada ou ovalada, medindo 5 a 15 mm, de parede fina, translúcida, com um escólex invaginado (estágio vesicular) (Fig. 14-4-12A). A outra forma, menos comum, presente em aproximadamente 10% dos casos de NC, é o *Cysticercus racemosus* (do latim *racemus* = cacho de uvas), que possui dimensões maiores (4 a 12 cm) e não contém escólex, formada de vesículas múltiplas de tamanhos diversos, aderidas umas às outras, como cachos de uvas. Admite-se que o *C. racemosus* se origine do *C. cellulosa* a partir da segmentação e/ou do brotamento de novas vesículas, com expansão gradual de cada uma e degeneração do escólex.

Com a morte do cisticerco (estágio necrótico) a parede da vesícula e o escólex ainda podem ser reconhecidos microscopicamente como uma estrutura difusamente eosinófila. Em torno, há edema, infiltrado linfoplasmocitário e de células gigantes de tipo corpo estranho e, mais externamente, fibrose que ocupa gradualmente toda a lesão, até transformá-la em um nódulo fibroso que se calcifica com frequência (estágio de nódulo fibrocal-

cificado. O processo de degeneração e necrose do cisticerco até o nódulo fibrocalcificado dura de poucas semanas a alguns meses. A ressonância magnética mostra com precisão o estágio necrótico inicial, caracterizado por realce pelo contraste da parede do cisto e edema do tecido nervoso adjacente (Fig. 14-4-12B).

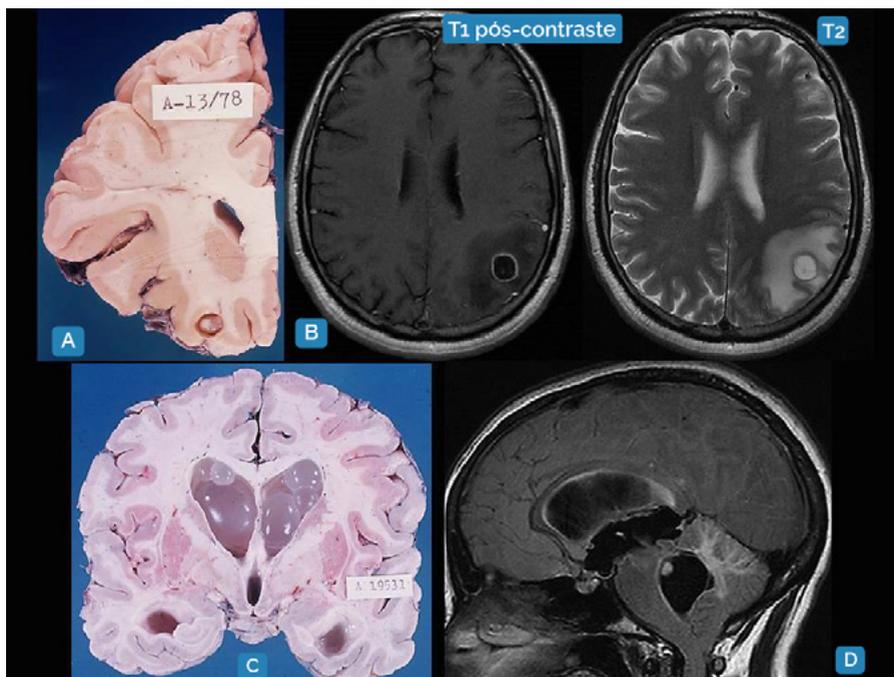


Figura 14.4.12

Os cisticercos podem situar-se em qualquer parte do encéfalo e das meninges. A sede mais comum do *C. cellulosae* é no espaço subaracnóideo da face superolateral dos hemisférios cerebrais (70% dos casos), seguida da junção do córtex cerebral com a substância branca subcortical. O *C. racemosus* situa-se em geral nas cisternas basais, cavidades ventriculares, principalmente nos ventrículos laterais, e no sulco lateral (Fig. 14-4-12C). O número de cisticercos varia amplamente, sendo solitários em 20 a 53% dos casos.

Outras lesões do SNC podem ser encontradas na NC. Nas cisternas basais, a intensa reação inflamatória e fibrosante induzida pelo *C. racemosus* resulta em leptomeningite cisticercótica, podendo obstruir as aberturas laterais e mediana do IV ventrículo e encarcerar pares cranianos. Quando há extensão do processo inflamatório à parede de artérias de médio e pequeno calibre, pode causar redução da luz por arterite, fibrose intimal, trombose e vasoespasm, resultando em infarto cerebral.

14.4.5.1.3 Apresentação clínica

O quadro clínico da NC é determinado pela forma do cisticerco (*C. cellulosae*, *C. racemosus*), presença de cistos viáveis ou degenerados, localização e número de cistos, e

grau de reatividade imunitária do hospedeiro. A NC pode ser assintomática ou pode se manifestar por crises convulsivas, a apresentação clínica mais comum, identificada em 50 a 70% dos pacientes. As crises convulsivas se iniciam, mais frequentemente, com a degeneração do cisticerco. A associação entre crises convulsivas recorrentes nos pacientes com NC e a presença de esclerose hipocampal, a principal alteração observada na epilepsia do lobo temporal, tem sido relatada, admitindo-se que possa ser mera coincidência ou causalmente relacionada.

Outras manifestações clínicas menos comuns são: (1) hipertensão intracraniana, encontrada em aproximadamente 25% dos casos de NC, provocada pela presença do *C. cellulosae* (Fig. 14-4-12D) e mais raramente do *C. racemosus* nas cavidades ventriculares e pela leptomeningite cisticercótica; (2) sinais neurológicos focais causados pela compressão cerebral e de pares cranianos por grandes cistos, compressão de pares cranianos pela leptomeningite cisticercótica e por infartos lacunares no território das artérias lenticulo-estriadas ou, menos comumente, infartos maiores, causados pelas lesões arteriais assinaladas anteriormente; (3) déficit cognitivo, que varia de desempenho inferior em testes neuropsicológicos (25 a 45% dos pacientes) a demência (12,5%). O déficit cognitivo é mais evidente em pacientes com cistos viáveis ou com cistos viáveis e em degeneração, e menos acentuado nos pacientes com nódulos fibrocalcificados, sugerindo que o transtorno cognitivo possa ser potencialmente reversível.

14.5 Doenças desmielinizantes

São incluídas neste grupo as doenças por lesão primária da bainha de mielina previamente normal. O processo de desmielinização é acompanhado de preservação axonal relativa. Outras doenças em que há desmielinização primária são infecções virais (leucoencefalopatia multifocal progressiva), doenças nutricionais (degeneração combinada subaguda da medula espinhal, causada por deficiência de vitamina B12), doenças metabólicas sistêmicas (mielinólise pontina central ou síndrome da desmielinização osmótica) e intoxicações (doença de Marchiafava-Bignami, associada ao alcoolismo crônico). Nesse tópico são descritas as duas principais doenças desmielinizantes autoimunes do SNC.

14.5.1 Esclerose múltipla (tipo Charcot, esclerose em placas)

14.5.1.1 Epidemiologia

Esclerose múltipla (EM) é a doença desmielinizante mais frequente e mais importante, afetando 2,5 milhões de pessoas mundialmente. Indivíduos jovens, geralmente em torno dos 20 a 40 anos, são os mais acometidos. É raro o início da doença na infância ou após os 50 anos. O sexo feminino é mais acometido do que o masculino, na proporção de 2:1. A EM é mais comum nos EUA, Canadá, Europa, Austrália e Nova Zelândia e menos frequente na Ásia, África e em parte da América Latina (exceto na África do Sul, México, Cuba, Peru, Argentina, Uruguai, Chile e regiões Sul e Sudeste do Brasil, onde sua prevalência se aproxima daquela de países europeus).

14.5.1.2 Fatores de risco e patogênese

A EM é uma doença autoimune mediada por linfócitos T CD4+ contra antígenos presentes na mielina. A reação autoimune seria modulada por fatores genéticos e infecções virais adquiridas na infância, embora não se saiba como ocorreria essa interação entre genes, vírus e sistema imunitário. A EM no parente de primeiro grau aumenta o risco de desenvolver a doença em 10 a 20 vezes, enquanto que a taxa de concordância da doença em gêmeos homozigotos é de 25 a 30%, contra apenas 2 a 5% em gêmeos dizigotos.

Entre os genes relacionados com a EM estão os ligados à resposta imune nos locos do antígeno leucocitário comum no cromossomo 6 (MHC II), associados com risco aumentado para a doença (genes HLA-DR2+, HLA-DQ6, DQA 0102, DQB1 0602, HLA-DRB1, DR15, DRB1*1501 e DRB1*1503), enquanto que os genes HLA-C554 e HLA-DRB1*11 têm efeito protetor. Os genes IL-7 e receptor alfa de IL-2 estão também associados com risco maior para a EM. Contudo, não se sabe como esses genes atuam na regulação da resposta imunitária e como interagem com fatores ambientais para causar a doença.

A reação imunitária nas lesões ativas da EM é do tipo Th1/Th17, com participação de linfócitos T CD4+, CD8+, macrófagos e micróglia ativadas, células dendríticas, astrócitos, antígenos da classe II do MHC, receptor e ligante de Fas, perfurina e citocinas (IL-17, IL21, IL-22, IL26, TNF, IFN- γ). Há evidências de que a resposta imunitária humoral via linfócitos B também participa na gênese das lesões.

A proliferação clonal de linfócitos B resulta em produção de anticorpos contra componentes da mielina e de frações do complemento ativadas, encontrados no liquor de pacientes com EM. Contudo, persiste a questão se a destruição da mielina mediada por

anticorpos e complemento é um fenômeno primário ou secundário, ou seja, se é mediada por anticorpos contra determinantes antigênicos da mielina previamente íntegra ou é mediada por anticorpos contra a mielina já lesada, a qual expõe determinantes antigênicos.

14.5.1.3 Aspectos morfológicos

Precedendo a desmielinização, há quebra da barreira hematoencefálica e infiltração por linfócitos e macrófagos. A desmielinização inicia-se com tumefação, fragmentação e separação da mielina do axônio, grande afluxo de micróglia e macrófagos e apoptose de oligodendrócitos. A lesão fundamental é a placa de desmielinização, quase sempre múltipla, de extensão variável, de poucos milímetros a vários centímetros, as mais recentes de cor rósea, as mais antigas, acinzentadas, de forma arredondada ou irregular, lobulada, levemente escavada, de limites nítidos e de consistência mais firme em relação à substância branca adjacente (advindo daí o termo esclerose). Localiza-se na vizinhança das cavidades ventriculares, em geral próximo ao ângulo superolateral dos ventrículos laterais, e na região subpial (Fig. 14-5-1A).

O nervo e quiasma ópticos, o tronco encefálico e a medula espinhal são também frequentemente afetados. Em raros casos, a placa, solitária ou múltipla, pode medir vários centímetros de diâmetro e exercer efeito de massa (forma pseudotumoral), podendo simular neoplasias e infecções. Essas lesões são identificadas com precisão pela RM, a qual é utilizada como um dos critérios diagnósticos da EM (Fig. 14-5-1B).

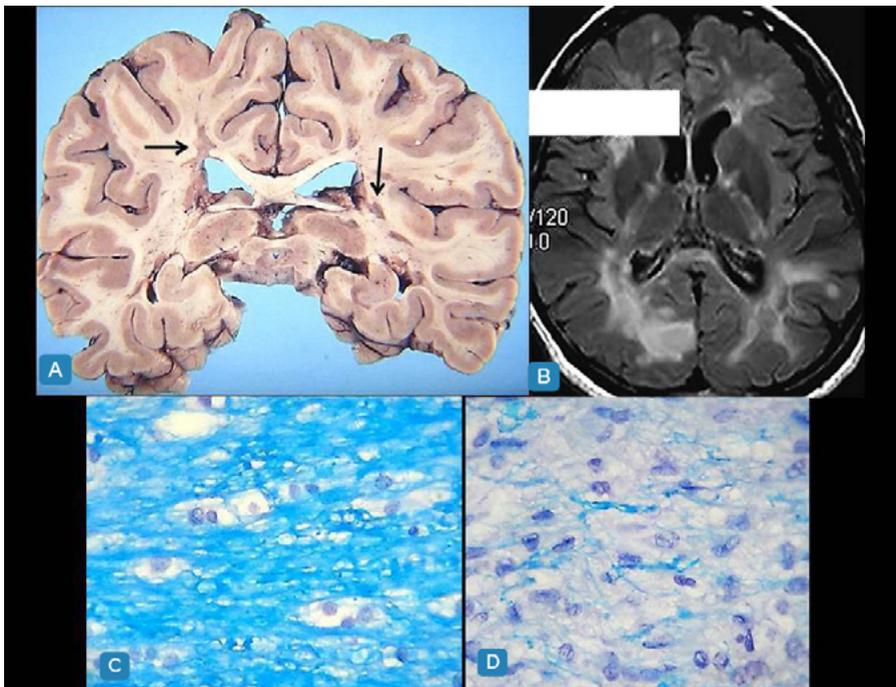


Figura 14.5.1

O aspecto microscópico da placa varia conforme a atividade da doença e se há ou não remielinização. A placa não contém mielina ou a contém em pequena quantidade, quando há remielinização (Fig. 14-5-1C e D). Nas placas ativas encontram-se células granulogordurosas, infiltrado linfocitário perivascular e apoptose e redução do número de oligodendrócitos. Há preservação da maioria dos axônios, embora haja alteração do fluxo axonal, indicada pela observação de tumefação axonal focal e acúmulo da proteína precursora do peptídeo β -amiloide. Nas placas inativas, nota-se gliose, perda axonal (de cerca de 60 a 70%), redução do calibre de axônios remanescentes e desaparecimento quase completo de oligodendrócitos. Uma mesma placa pode mostrar processo inativo e ativo, havendo nesses casos gliose na parte central e acúmulo de células granulogordurosas na periferia da placa, respectivamente. Áreas de remielinização são encontradas em até 40% das placas inativas, por proliferação de oligodendrócitos originários de células precursoras. As fibras remielinizadas têm nódulos de Ranvier mais curtos e bainha de mielina mais fina, e como se coram mais fracamente pelos corantes de mielina, são denominadas “sombra de placas”. A desmielinização da substância cinzenta cortical cerebral é predominantemente subpial, embora possa estender-se às camadas mais profundas, associada com ativação microglial difusa. Nos pacientes com longa sobrevida, há atrofia da substância branca cerebral, corpo caloso, tronco encefálico, medula espinhal e nervo e quiasma ópticos.

A perda da função das fibras nervosas na EM está relacionada com: (a) bloqueio da condução saltatória pelo axônio desmielinizado; (b) capacidade limitada dos oligodendrócitos remanescentes e/ou neoformados de regenerar a mielina; (c) redução do número de axônios durante a progressão da doença, admitindo-se que são necessárias perdas superiores a 30% para haver comprometimento funcional. Após desmielinização, há redistribuição e inserção de novos canais de Na^+ ao longo do axônio desmielinizado, podendo restabelecer temporariamente a condução do impulso nervoso. Ocorre também aumento do número de mitocôndrias, acompanhando o maior consumo de O_2 pela ATPase Na^+/K^+ -dependente, responsável pela remoção do Na^+ intracelular. Contudo, a inflamação adjacente aos axônios desmielinizados altera mitocôndrias e reduz a atividade da cadeia respiratória, resultando em disfunção mitocondrial, diminuição na produção de ATP e agravamento do quadro, o que prejudica o restabelecimento da condução do impulso nervoso.

14.5.1.4 Apresentação clínica

O curso da doença varia bastante. Há quatro formas: (1) remitente-recorrente (EM-RR), a mais comum (85% dos casos), caracterizada por surtos (episódios agudos), seguidos de recuperação completa ou quase completa, espontaneamente ou após o tratamento; (2) primariamente progressiva (EM-PP), com evolução gradualmente progressiva, sem períodos de recuperação e sem a ocorrência de surtos; (3) primariamente progressiva, com surto (EM-PP com surto), mais agressiva, com surtos sobrepostos na doença de evolução progressiva desde o início; (4) secundariamente progressiva (EM-SP), com progressão contínua de déficits, com ou sem surtos sobrepostos. A forma EM-SP é evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico. As formas EM-PP e EM-PP com surto correspondem a 10-15% dos casos.

Como as placas podem se localizar em qualquer parte do SNC, o quadro clínico é muito variável. As principais manifestações são perda parcial da visão (envolvimento do nervo óptico), ataxia (lesão do cerebelo), diplopia, disartria e disfagia (comprometimento do tronco encefálico com interrupção das fibras do fascículo longitudinal medial), fraqueza mus-

cular e parestesias dos membros, espasticidade, impotência e distúrbios esfinterianos (lesão da medula espinal). Distúrbio cognitivo surge em 40% dos casos em consequência possivelmente da desmielinização da substância cinzenta cortical.

14.5.1.5 Variantes da esclerose múltipla

A esclerose múltipla aguda (tipo Marburg) é uma condição pouco frequente em que as placas são todas contemporâneas, semelhantes às placas ativas da esclerose múltipla. Atinge mais indivíduos jovens e sua evolução é rapidamente progressiva, a morte ocorrendo 1 a 6 meses após o início da sintomatologia. A esclerose concêntrica de Baló, rara, contém placas em anéis concêntricos mais largos de desmielinização alternados com anéis mais estreitos mielinizados ou exibindo remielinização.

14.5.2 Neuromielite óptica (Doença de Dévic)

A doença, que incide mais em mulheres (9:1), de 35 a 45 anos de idade, compromete predominantemente ou exclusivamente os nervos ópticos (Fig. 14-5-2A e B) e a medula espinal (Fig. 14-5-2C), em geral afetando no início os nervos ópticos e, dentro de semanas a meses, a medula espinal. A lesão tem caráter necrótico agudo, que evolui para cavitação ou atrofia. A neuromielite óptica é doença autoimune associada a resposta Th17, produção de IL-17, IL-21 e IL-23 e diferenciação de linfócitos B CD19, CD27 e CD38 que produzem autoanticorpos da classe IgG anti-aquaporina-4 (AQP4), afetando primariamente os astrócitos (astrocitopatia). Não se sabe como os autoanticorpos atravessam a barreira hematoencefálica; uma possível via de entrada são capilares fenestrados da área postrema do IV ventrículo, onde inexiste a barreira.

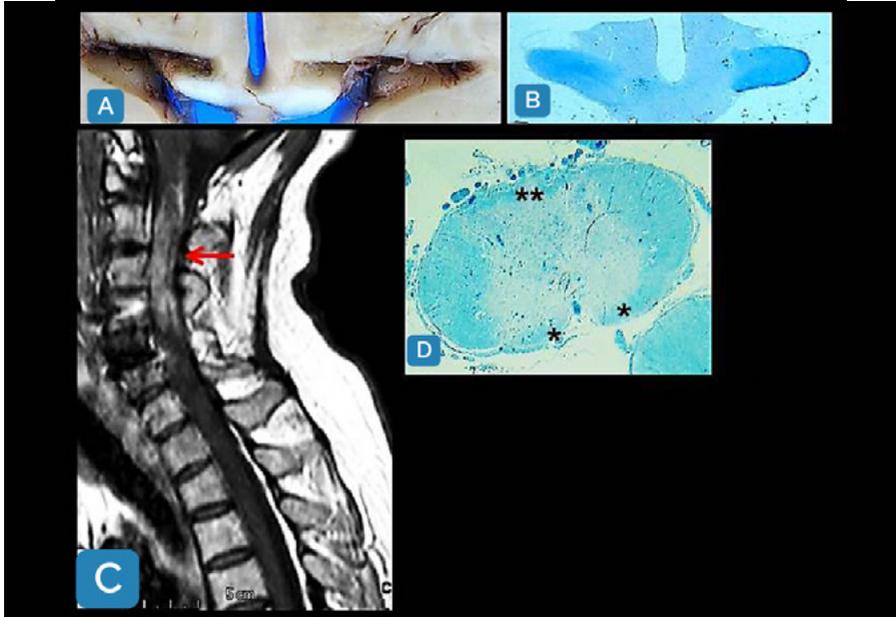


Figura 14.5.2

Os autoanticorpos IgG anti-AQP4 são identificados na membrana celular dos pés vasculares dos astrócitos, onde a AQP4 é normalmente localizada e regula o transporte de água através da barreira hematoencefálica. Admite-se que a ligação do domínio extracelular da AQP4 ao autoanticorpo diminui a expressão da AQP4, causa internalização e degradação dela, abre as junções íntimas das células endoteliais e leva a tumefação dos pés vasculares, caracterizando quebra da barreira hematoencefálica.

Ativação do complemento e citocinas originadas de astrócitos induzem afluxo de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T (CD3+ e CD8+) e células NK, provocando efeito citopático de anticorpo mediado por célula, necrose dos astrócitos e oligodendrócitos, desmielinização e lesão axonal (Fig. 14-5-2D). Há fibrose hialina da parede de pequenos vasos, deposição perivascular de IgM e de C9neo (fração de complemento ativado). A imunohistoquímica demonstra perda da AQP4 nas áreas desmielinizadas.

Os pacientes apresentam perda da visão e sintomas e sinais de mielite transversa aguda, comprometendo mais de três segmentos da medula espinhal, evidenciando-se paraplegia, perda da sensibilidade e distúrbios esfinterianos. A doença cursa com períodos de exacerbação seguidos de remissão em geral incompleta dentro de 1 a 3 anos após o início dos sintomas.

Em 2015, um consenso internacional revisou os critérios diagnósticos clínicos, radiológicos e laboratoriais das doenças do espectro da neuromielite óptica, termo criado em 2007 que incluiu a neuromielite óptica junto com outros casos atípicos da doença, associados ou não com autoanticorpos IgG anti-AQP4. Aproximadamente 20% dos casos de neuromielite óptica negativos para autoanticorpos IgG anti-AQP4 são positivos para autoanticorpos anti-glicoproteína da mielina do oligodendrócito, sugerindo que a doença autoimune nesses casos afeta primariamente a mielina e não os astrócitos.

Comparados aos pacientes positivos para IgG anti-AQP4, os positivos para autoanticorpos anti-glicoproteína da mielina do oligodendrócito são mais do sexo masculino e apresentam um único episódio clínico ou número menor de episódios, além de melhor recuperação funcional.

14.6 Tumores do sistema nervoso central

A Classificação dos Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) vem sendo fundamentada nos aspectos fenotípicos e no perfil molecular, de forma integrada. E a busca para a melhor caracterização de cada tipo visa estabelecer os fatores prognósticos e preditivos respectivos e assim, alcançar a terapia-alvo mais eficaz, apesar de já estar estabelecido que a ressecção supratotal é a que tem o maior impacto na sobrevida do paciente, salvo algumas exceções como por exemplo Linfomas, Germinomas. No entanto sabemos que a topografia lesional acometendo áreas eloquentes cerebrais é que irá nortear a extensão da cirurgia, que será realizada com estimulação neurofisiológica. A neurocirurgia atual tem como parâmetro principal a qualidade de vida do paciente, que não deverá sair clinicamente pior do que entrou no procedimento, evitando-se o máximo de sequelas.

O patologista tem papel importante no diagnóstico do tipo de tumor e deve estar atualizado com os novos conhecimentos na neuro-oncologia, pois a partir do diagnóstico se seguirão outras terapias que poderão ser implementadas – quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapias-alvo e outras. Recomendamos a prática sistemática de discussão multidisciplinar, com participação de patologistas, radiologistas, oncologistas, neurologistas e neurocirurgiões quando poderemos inclusive opinar na terapia adjuvante apropriada àquele paciente.

Estão definidos mais de 100 tipos de tumor, e outros subtipos dentre estes. Procuraremos, de forma didática, introduzir os principais e os mais frequentes e, também, atualizar a terminologia. Na mais recente Classificação da OMS em 2021 (1) estão caracterizados os critérios essenciais para o diagnóstico, sendo ainda fonte de conhecimento para linhas de pesquisa translacional.

Cada tipo de tumor é mencionado quanto à faixa etária preferencial, localização, manifestações clínicas mais frequentes, dados epidemiológicos, etiopatogenia, neuroimagens, histopatologia, perfil molecular e, aspectos prognósticos e preditivos.

A taxonomia da Classificação dos Tumores do SNC foi fundamentada em aspectos histológicos, imuno-histoquímica, ultraestrutura e biomarcadores moleculares. Assim alguns tipos são caracterizados pelos parâmetros moleculares, alguns são apenas às vezes e outros ainda, raramente ou nunca por estes parâmetros. Essa taxonomia híbrida deve evoluir para uma futura classificação mais molecular com o advento de novos conhecimentos. Na Classificação da OMS de 2021 os achados moleculares são considerados desejáveis ou fundamentais para o diagnóstico de quase 80% dos tipos de tumores listados.

O grupo dos Gliomas, Tumores glioneuronais e Tumores neuronais abriga nessa quinta edição da Classificação os tipos primários mais frequentes. Houve a separação entre Gliomas Difusos tipo-adulto e tipo-pediátrico e dentre estes, de baixo e de alto grau. Tal separação primária reflete as faixas etárias mais frequentes dos tipos de tumor, porém gliomas de tipo adulto podem ocorrer em população pediátrica, assim como gliomas difusos de tipo pediátrico podem ocorrer em adultos. Aqui também são incluídos os Gliomas astrocíticos circunscritos e os glioneuronais/neuronais.

Quanto à graduação da neoplasia no SNC, não é mais apenas histológica, sendo realizada dentro dos tipos e não, entre diferentes tipos e a numeração passa a ser arábica. Foram introduzidos novos tipos e subtipos e, foram reconhecidos ainda outros novos, sendo a no-

menclatura revisada e simplificada. Termos como astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico ou meningioma anaplásico seriam agora tipo do tumor OMS grau 3, deletado o termo anaplásico. Neste espectro de graduação os tumores grau 1 seriam curáveis se pudessem ser totalmente removidos na cirurgia, enquanto aqueles graus 4 seriam altamente malignos, com óbito em curto período de tempo. Nestes tumores grau 4 o maior impacto relacionado à sobrevida seria a ressecção macroscópica supratotal possível.

A designação NOS (“not otherwise specified”) não permite a específica designação do tipo de tumor bem caracterizado segundo a OMS, pois não há dados como - falta de informação, imuno-histoquímica ou de molecular ou ainda; sem diagnóstico ou mesmo resultado negativo. Este último indicando que não foi possível diagnóstico OMS.

Por outro lado, a designação NEC (“not elsewhere classified”) indica que se realizaram testes, mas os resultados não permitem um diagnóstico OMS. Pode ser um comentário com aspectos clínicos, histológicos/imuno-histoquímicos e/ou genéticos; ou mesmo um relatório descritivo do patologista sem conclusão diagnóstica. Os conceitos de NOS e NEC facilitaram a utilização do diagnóstico integrado em camadas (ver abaixo).

Novos conhecimentos moleculares foram incorporados com impacto na classificação, incluindo métodos como - sequenciamento DNA/RNA, FISH e PCR, perfil de metilação de DNA (metiloma) e next-generation sequencing (NGS).

Houve por exemplo, a grande mudança no conceito do Glioblastoma (GBM), que por definição atualmente é obrigatoriamente IDH-selvagem, e o reconhecimento do Astrocitoma grau 4 IDH-mutante, ambos com aspectos morfológicos semelhantes e, com resposta ao tratamento e sobrevida potencialmente diferentes. Antes eram ambos classificados como GBM com comportamentos diversos. O perfil de metilação, parece ser o parâmetro mais efetivo para identificar alguns tipos tumorais desafiadores, sendo talvez até agora, o único meio de identificar raros tipos e subtipos de tumores. É também muito útil em pequenas amostras que não permitem a realização de outros métodos. O perfil de metilação indica para cada tumor pesquisado um escore para as diferentes classes diagnósticas. O escore do perfil de metilação deve ser considerado significativo quando acima de para 0,84 ou 0,90, sendo considerado ainda sugestivo quando <0,84 e, provavelmente descartado quando <0,50. Há numerosos tumores com perfil de metilação característico, constituindo classes distintas, sugerindo novos tipos de tumor, e que ainda não foram incorporados na classificação da OMS. A lista está disponível em www.molecularneuropathology.org. Para a realização de testes moleculares é importante a avaliação histológica pelo patologista quanto à quantidade das células neoplásicas e à pureza da amostra.

Vem sendo enfatizado desde a classificação de 2016 o diagnóstico integrado e em camadas, também recomendado na presente classificação – informações histológicas, moleculares e, outras. Em cada tipo de tumor são mencionados os critérios essenciais e os desejáveis para o diagnóstico integrado.

Foram também reconhecidas novas entidades, agora denominadas “tipos” de tumor e a nomenclatura foi revisada. As alterações mais relevantes foram na seção dos Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais.

As alterações genéticas também se tornaram mais importantes na compreensão da biologia e do comportamento do tumor, naquele paciente individual.

Há 13 grupos de tumores no SNC:

5. Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais
6. Tumores do plexo coroide
7. Tumores embrionários
8. Tumores da pineal
9. Tumores de nervos cranianos e paraespinais
10. Meningioma
11. Tumores mesenquimais e não mesenquimais
12. Tumores melanocíticos
13. Tumores hematolinfóides
14. Tumores germinativos
15. Tumores da região selar
16. Metástases
17. Síndromes tumorais genéticas

14.6.1 Gliomas, tumores glioneuronais e neuronais

São os tumores mais comuns, divididos em seis grupos:

- 1.a. Gliomas difusos tipo-adulto;
- 1.b. Gliomas difusos tipo-pediátrico de baixo grau;
- 1.c. Gliomas difusos tipo-pediátrico de alto grau;
- 1.d. Gliomas astrocíticos circunscritos;
- 1.e. Tumores glioneuronais e neuronais;
- 1.f. Tumores ependimários.

1.a. Gliomas difusos tipo-adulto

Astrocitoma, IDH-mutante (Figs.14.6.1 e 14.6.2)

Astrocitoma, IDH-mutante, grau 2;

Astrocitoma, IDH-mutante, grau 3

Astrocitoma, IDH-mutante, grau 4

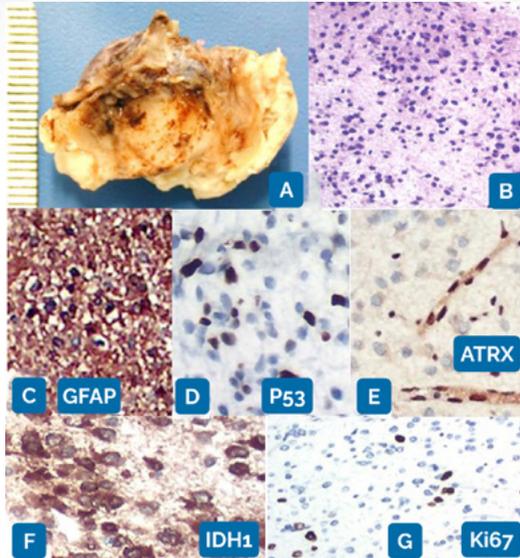


Figura 14.6.1 - Astrocitoma grau 2, IDH-mutante: Glioma difuso de fenótipo astrocítico: A- espécime cirúrgico; B- atipias HE; C- imunoposição positiva GFAP; D- P53 mutado; E- perda de expressão de ATRX; F- IDH1 imunopositivo nas células neoplásicas; G- Ki67 <5%.

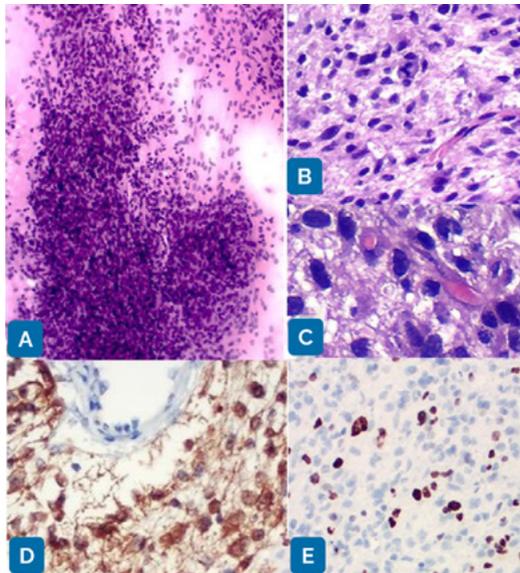


Figura 14.6.2 - Astrocitoma de alto grau IDH-mutante: mitoses frequentes; Ki67 alto: A- esfregaço citológico intraoperatório hiper celular; B- atipias mais evidentes e mitoses HE; C- alta atividade mitótica HE; D- IDH1 mutante nas células neoplásicas; E- Ki67: 10%.

Localização: em qualquer região do SNC, incluindo tronco encefálico e medula espinhal. Quando supratentoriais, são frequentes nos lobos frontais. Pode haver padrão de disseminação em *gliomatose cerebri*.

Quadro clínico: pode ser assintomático, incidental. Pode se manifestar com crise convulsiva ou alterações relacionadas a áreas eloquentes. Quando de baixo grau, de crescimento mais lento, as manifestações clínicas podem estar ausentes ou são discretas. Quando de alto grau, de crescimento mais rápido, em geral se manifestem precocemente.

Epidemiologia: ainda não há dados precisos, pois são retrospectivos. A maioria dos pacientes está entre 30-40 anos de idade, média de 38 anos. Os de graus 2 e 3 estão nesta faixa etária e, os de grau 4 são mais idosos, com leve predominância em homens. Aqueles de grau 4 parecem ocorrer mais habitualmente como progressão de astrocitomas IDH-mutante de baixo grau.

Macroscopia: Os de baixo grau são expansivos na junção córtico-subcortical. Podem apresentar cistos e engrossar as estruturas acometidas, assumindo aspecto gelatinoso. Aqueles de alto grau podem exibir áreas amareladas de necrose.

Microscopia: Os de baixo grau apresentam menor celularidade às custas de células gliais fibrilares bem diferenciadas de fenótipo astrocítico, com núcleos maiores que os de astrócitos normais, hiper cromáticos, com discretas atipias e praticamente ausência de mitoses. A matriz de fundo é frequentemente microcística, e geralmente não há calcificações. Naqueles de grau 3 aumenta a celularidade, as atipias e a atividade mitótica, estando ausentes a proliferação microvascular e a necrose. Quanto ao grau 4, se adiciona necrose e/ou proliferação microvascular, com IDH-mutante. Salienta-se que se houver a deleção homocigótica de *CDKN2A* e/ou *CDKN2B*, mesmo que não haja proliferação microvascular e/ou necrose, o astrocitoma será grau 4. Estes aspectos descritos referem-se à histologia. Se houver alterações moleculares como IDH-selvagem, amplificação de *EGFR*, ganho do cromossomo 7 com perda do cromossomo 10 ou mutação de *TERT*, mesmo com histologia de baixo grau, o diagnóstico passa a ser GBM. A diferenciação gemistocítica – astrócitos volumosos, com amplo citoplasma eosinófilo - pode ser observada em todos os graus de astrocitoma, inclusive no GBM IDH-selvagem. O diagnóstico de Astrocitoma gemistocítico IDH-mutante é realizado quando houver mais de 20% destes astrócitos gemistocíticos.

O índice de proliferação nuclear Ki67 está geralmente <4% nos astrocitomas grau 2 e, entre 4-10% nos de grau 3. Este índice nos de grau 4 varia bastante, e por isso por si só não é critério absoluto para gradação.

Imunofenotipagem: a expressão citoplasmática de GFAP está presente, mas pode variar. Os gemistócitos são GFAP positivos. Olig2 é um marcador glial, que se expressa nos núcleos dos astrocitomas de menor grau e menos nos de alto grau. A expressão de IDH-1 por imuno-histoquímica é validada para diagnóstico e reflete a mutação de IDH-1 p.R132H, que é a mutação mais frequente nos astrocitomas IDH-mutantes, sendo negativa nos astrócitos reativos. No entanto, quando negativa, devem ser realizados testes moleculares para mutações IDH-1 e IDH-2, para se confirmar se o IDH é realmente mutante ou selvagem. Os procedimentos intraoperatórios de congelação podem interferir na expressão do IDH-1 por imuno-histoquímica. Outros marcadores utilizados são p53 e ATRX. Nos astrocitomas, principalmente nos de baixo grau, o p53 marca positivamente os núcleos e se considera positivo, ou melhor, mutado quando em > 10% das células. Já o ATRX tem perda de sua expressão nuclear, negativo nuclear ou melhor mutado, nos astrocitomas.

Molecular: muitos marcadores moleculares podem ser demonstrados pela imuno-histoquímica – IDH-1 p.R132H, p53 e ATRX. As inativações de ATRX geralmente coocorrem com as mutações de TP53 nos astrocitomas IDH-mutantes. A ocorrência da deleção homocigótica do marcador molecular *CDKN2A* e/ou *CDKN2B* está fortemente associada a um prognóstico desfavorável nos Astrocitomas IDH-mutantes. Como já mencionado, mesmo na ausência de proliferação microvascular e de necrose, se houver essa deleção, o diagnóstico mesmo com fenótipo de baixo grau, passa a ser astrocitoma IDH-mutante grau 4. O perfil de metilação identifica facilmente as classes com mutação IDH-1 ou IDH-2 e também diferencia os subgrupos de astrocitomas IDH-mutantes de baixo ou de alto grau, tanto os supra quanto os infratentoriais. Os perfis numéricos de cópias calculados a partir de dados do metiloma podem ser úteis para determinar os *status* *CDKN2A* e/ou *CDKN2B* e, a codeleção 1p/19q.

Prognóstico: Existe associação entre astrocitoma IDH-mutante e sobrevida mais longa em adultos jovens. E, claramente, a extensão da ressecção e tumor residual pós-operatório se correlacionam com sobrevida geral (*OS- overall survival*). Fatores relevantes para grau histológico para prognóstico – atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. Em pacientes com astrocitomas IDH-mutantes grau 2, a OS média é de >10 anos; com grau 3 a média está entre 5-10 anos e; naqueles de grau 4 a OS em torno de 3 anos.

Crítérios diagnósticos essenciais para Astrocitomas, IDH-mutantes: Glioma difuso infiltrativo e mutação IDH1 códon 132 ou mutação IDH2 códon 172 e perda de expressão nuclear ou mutação de ATRX ou exclusão de codeleção de 1p19q. **Desejável:** mutação TP53 ou forte expressão nuclear de p53 em >10% das células por imunohistoquímica; perfil de metilação de astrocitoma, IDH-mutante; diferenciação astrocítica pela morfologia.

Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q-codeletado (Fig.14.6.3)

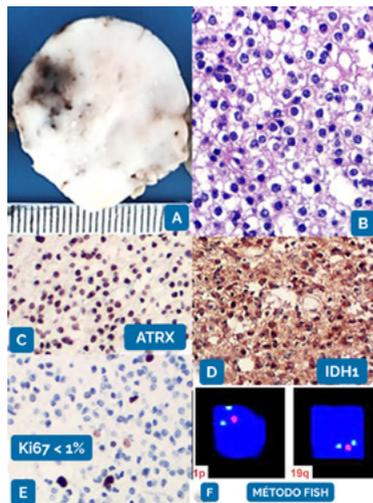


Figura 14.6.3 - Oligodendroglioma grau 2, IDH-mutante e 1p19q-codeletado 19q: A- espécime cirúrgico; B- células com núcleos ovais, halos claros perinucleares e atipias discretas HE; C- imunoexpressão preservada ATRX; D- IDH1 mutante; E- Ki67 baixo; F-codeleção 1p19q FISH.

Oligodendroglioma IDH-mutante e 1p/19q codeletado grau 2

Oligodendroglioma IDH-mutante e 1p/19q codeletado grau 3

Localização: Os oligodendrogliomas revisados pelo Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) estão predominantemente no lobo frontal (59%), 14% no temporal, 10% no parietal e 1% no occipital (2). Raramente se observa padrão de disseminação em *gliomatose cerebri*.

Quadro clínico: Crises convulsivas estão presentes em cerca de 2/3 dos pacientes. Pode haver cefaleia, hipertensão intracraniana e sinais neurológicos localizados, dependendo da localização. Existem casos incidentais detectados na neuroimagem.

Epidemiologia: os dados disponíveis se baseiam na histologia, na maioria, sem perfil molecular definido. Nos USA 0,9% do total de tumores cerebrais são oligodendrogliomas grau 2 e 0,4% são grau 3. Dentre os oligodendrogliomas, cerca de 1/3 são grau 3. Ocorrem em adultos, com idade média ao diagnóstico de 41-43 anos para os de grau 2, e 47-50 anos os de grau 3, com leve predominância em homens.

Macroscopia: são relativamente bem definidos, moles, róseo-acinzentados acometendo córtex cerebral e substância branca, podendo haver invasão focal da leptomeninge. As calcificações são frequentes, quer com áreas maiores, quer microscópicas. São também frequentes degeneração cística e hemorragias.

Microscopia: nos casos clássicos as células apresentam núcleos uniformes e redondos um pouco maiores do que os oligodendrócitos normais, com cromatina delicada em sal e pimenta e citoplasma escasso. O material fixado em formalina e incluído em parafina exhibe um artefato com a formação de halo claro perinuclear por retração, assumindo aspecto típico de ovo-frito. A trama vascular é rica, com capilares ramificados, parecendo tela de galinheiro. Existem astrócitos reativos entre as células neoplásicas que causaram a errônea impressão durante muito tempo de serem oligoastrocitomas. Podem conter minigemistocitos GFAP positivos de permeio. E ainda haver células de vários fenótipos - oligodendrocítico, astrocítico, oligoastrocítico, gemistocítico, ou mesmo neurocítico, mas se for glioma difuso IDH-mutante e com codeleção de 1p/19q, o diagnóstico é Oligodendroglioma IDH-mutante, 1p/19q codeletado. Os oligodendrogliomas grau 3 são hiperclulares, com atipias mais evidentes, alta atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. Pode haver células gigantes e, mais raramente, áreas sarcomatosas.

O índice de proliferação celular está em geral <5% nos de grau 2 e proeminente nos de grau 3, sem *cut-off* definido.

Imunofenotipagem: a maioria dos oligodendrogliomas tem positividade nuclear para IDH1 p.R132H. Quando são IDH-mutantes e 1p/19q codeletados expressam ATRX no núcleo e não apresentam a positividade difusa nuclear para p53. Olig2 e SOX10 são expressos nos oligodendrogliomas, como também são nos astrocitomas.

Molecular: os oligodendrogliomas são definidos pelas mutações IDH1 ou IDH2 e pela codeleção 1p/19q. Quase todos apresentam mutação de *TERT*, ausência de mutação de ATRX com preservação da positividade nuclear na imuno-histoquímica e, as mutações TP53 são incomuns. Deve se demonstrar para a definição diagnóstica a mutação IDH pela positividade na imuno-histoquímica de IDH1 p.R132H e/ou pelo sequenciamento dos ge-

nes IDH1 ou IDH2, bem como a codeleção 1p/19q por FISH, hibridização *in situ* cromógena, ou através de teste genético molecular. A hipermetilação da região promotora de *MGMT* é detectável na maioria dos oligodendrogliomas. O metiloma faz diagnóstico de oligodendroglioma, IDH-mutante e codeletado 1p/19q, embora não permita identificação precisa da presença da mutação de IDH.

Prognóstico: oligodendrogliomas IDH-mutantes e 1p/19q codeletados apresentam resposta favorável à terapia, com média de sobrevida > ou = a 14 anos. Progressão maligna na recorrência é comum, porém demoram mais a recorrer do que nos astrocitomas. Os fatores relacionados a evolução mais favorável incluem - paciente mais jovem ao diagnóstico, localização frontal, abertura do quadro com convulsões, escore alto de Karnofsky e, completa ressecção cirúrgica macroscópica.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de oligodendroglioma, IDH-mutantes e 1p/19q codeletados:

Glioma difuso infiltrativo e Mutação IDH1 códon 132 ou IDH2 códon 172 no sentido errado e deleções combinadas de todo braço de 1p e 19q. **Desejável:** retenção nuclear da expressão de ATRX por imuno-histoquímica; Perfil DNA metilômico de oligodendroglioma, IDH-mutante e codeleção 1p/19q e; mutação do promotor de *TERT*.

Glioblastoma, IDH-selvagem, grau 4 (Fig.14.6.4)

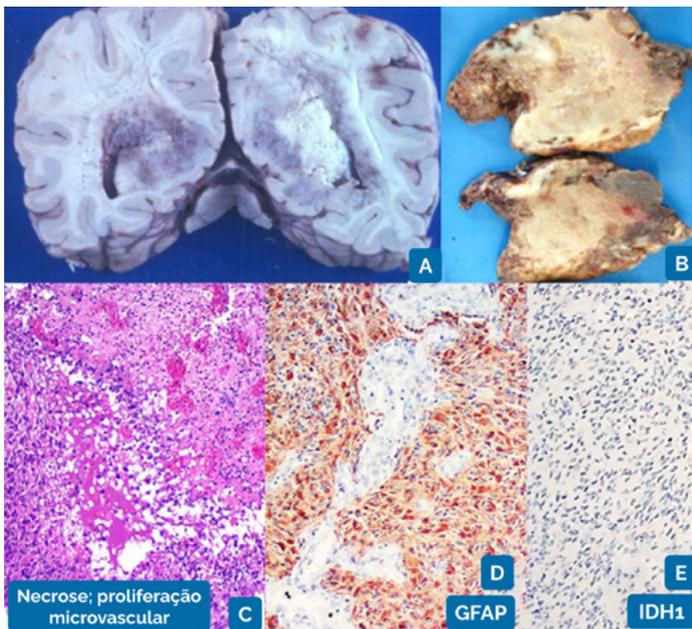


Figura 14.6.4 - Glioblastoma IDH-selvagem grau 4 em paciente de 72 anos: A- aspecto macroscópico em necropsia; B- espécime cirúrgico com aspecto necrohemorrágico; C- micronecrose com paliçadas nucleares em torno e proliferação microvascular adjacente HE; D- imunoposição positiva nas células neoplásicas GFAP; E- imunoposição selvagem IDH1.

Subtipos: Glioblastoma de células gigantes; Gliosarcoma; Glioblastoma epitelióide; Glioblastoma com componente neuronal primitivo

Localização: em geral nas substâncias branca subcortical e cinzenta profunda dos hemisférios cerebrais. É comum a infiltração do corpo caloso com extensão ao outro hemisfério cerebral. Pode também se localizar em tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal.

Quadro clínico: os sintomas dependem da topografia lesional, podendo haver crises convulsivas e sinais de hipertensão intracraniana, bem como alterações cognitivas.

Epidemiologia: é o tumor maligno cerebral mais frequente em adultos, perfazendo 45-50% dos tumores primários malignos cerebrais. O pico de incidências está entre 55-85 anos, com leve predomínio em homens.

Macroscopia: geralmente são unilaterais e podem não raramente comprometer o corpo caloso e se estender ao outro hemisfério, recebendo a denominação de lesão em asa de borboleta. Seu epicentro, é em geral na substância branca, de limites imprecisos, frequentemente exibindo áreas de necrose e/ou hemorragia.

Microscopia: é um glioma astrocítico difuso e hiper celular, com acentuado pleomorfismo celular, evidentes atipias nucleares e frequentes mitoses. Há também proliferação microvascular e necrose, esta última com ou sem paliçada nuclear periférica ou ainda, maiores e confluentes. Há grande heterogeneidade celular desde pequenas, primitivas, fusiformes, gemistocíticas até células gigantes. O GBM de células gigantes é raro, correspondendo a <1% dos GBMs. Os Gliosarcomas também são raros, cerca de 2% dos GBMs. Os GBMs epitelióides, e GBMs com componente neuronal primitivo são ainda subestimados.

Imunofenotipagem: por definição são IDH-selvagens, com negatividade imuno-histoquímica para IDH1 p.R132H e também negatividade para H3 p.K27M e H3.3 p.G34R ou G34V. O ATRX é positivo com expressão nuclear preservada e positividade nuclear ou mutação para p53. Outros marcadores são GFAP e S100 geralmente positivos, bem como o marcador glial Olig2 e a expressão de EGFR.

Os índices de proliferação celular Ki67 costumam ser elevados.

Molecular: ausência das mutações IDH1 códon 132 e IDH2 códon 172 com frequentes mutações promotoras de *TERT*; ausência das mutações H3 K27 e H3 G34. A mutação de *BRAF* p.V600E é rara, mas pode ser detectada em cerca de 50% dos GBMs epitelióides. A OMS não preconiza pesquisa sistemática de mutações minoritárias de IDH1 e de IDH2 em pacientes acima de 54 anos com gliomas difusos, devido à baixa incidência destas mutações nesta faixa etária. Assim, de acordo com as diretrizes da OMS (2021) nestes casos, quando o estudo imuno-histoquímico para a forma mais frequentemente mutada de IDH1 (R132H) for negativo, a neoplasia deve ser considerada como IDH-selvagem. Nos pacientes com gliomas difusos com menos de 55 anos quando a imuno-histoquímica para IDH1 R132H for negativa faz-se necessário sequenciamento de IDH1 e IDH2.

Prognóstico: a sobrevida da maioria dos pacientes com GBM está entre 15-18 meses após quimiorradiação. Pacientes <50 anos, com alto performance-status e ressecção cirúrgica completa apresentam maior sobrevida, bem como aqueles com perfil de metilação positiva para o gene MGMT. A metilação do promotor de MGMT é um marcador prognós-

tico independente de OS mais longa. O fator de maior impacto na sobrevida continua sendo a ressecção cirúrgica supratotal, enfatizando que o limite de ressecção é determinado pelos testes neurofisiológicos das áreas eloquentes durante a cirurgia. Os pacientes com GBM apresentam menor sobrevida do que aqueles com Astrocitoma-mutante grau 4.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de GBM são glioma astrocítico difuso IDH-selvagem acompanhado de H3-selvagem e um/ou mais dos parâmetros – proliferação microvascular; necrose; mutação do promotor de TERT; amplificação do gene EGFR; ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10. **Desejável:** perfil de metilação de GBM, IDH-selvagem.

Os **gliomas difusos pediátricos** são divididos em dois grandes grupos; baixo grau e alto grau.

A) Baixo Grau:

Astrocitoma difuso MYB- ou MYBL-alterado, grau 1

Localização: ocorre principalmente nos hemisférios cerebrais, acometendo córtex e região subcortical. Há raros casos de localização no tronco cerebral descritos na literatura.

Quadro clínico: O quadro clínico típico é o de epilepsia com início na infância, refratária a tratamento medicamentoso.

Epidemiologia: São neoplasias raras, cuja incidência ainda não foi precisamente determinada, mas parece corresponder a menos de 0,5% dos tumores cerebrais, com predomínio em pacientes do sexo masculino.

Macroscopia: Tumores mal delimitados, em alguns casos causando apagamento dos limites entre córtex e substância branca.

Microscopia: Neoplasia composta por células com discretas atipias, com núcleos redondos a ovalados ou por vezes mais alongados e citoplasma indistinto permeando o parênquima nervoso. Raros casos apresentam discreto arranjo perivascular das células neoplásicas. A atividade mitótica indetectável ou baixa, sem achados de necrose e proliferação microvascular.

Imunofenotipagem: As células neoplásicas são positivas para GFAP e na maioria dos casos negativas para MAP2 e OLIG2, porém há relatos de casos positivos para OLIG2. O índice de proliferação celular é baixo.

Prognóstico: Curso clínico benigno, em geral com cura ou melhora dos sintomas de epilepsia após tratamento cirúrgico.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: Astrocitoma difuso, sem sinais de anaplasia, mutação de *IDH* e de *histona H3* e fusão envolvendo os genes *MYB* ou *MYBL1* (com diversos parceiros. O perfil de metilação também pode ser usado para confirmação, porém não permite distinção com glioma angiocêntrico (ver abaixo), indicando “glioma difuso *MYB*-ou *MYBL1*-alterado”.

Glioma angiocêntrico, grau 1

Localização: Córtex cerebral (mais frequentemente temporal ou frontal) e em raros

casos no tronco cerebral.

Quadro clínico: A apresentação mais frequente é quadro de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.

Epidemiologia: ocorre em todas as faixas etárias, com predomínio em crianças e adultos jovens.

Macroscopia: Tem crescimento expansivo e infiltrante, com apagamento das estruturas cerebrais acometidas. Alguns casos têm consistência firme outros são amolecidos de aspecto gelatinoso.

Microscopia: As células neoplásicas são monomórficas, bipolares com núcleos ovoides ou alongados e são dispostas em torno de vasos sanguíneos formando aspecto de pseudo-roseta perivascular. A neoplasia é histologicamente mal delimitada do parênquima cerebral, sendo em muitos casos observados neurônios não neoplásicos inclusos no interior da neoplasia. Alguns casos têm ainda componente fusocelular de aspecto semelhante a schwannomas ou mais raramente células epitelióides. A atividade mitótica é ausente ou baixa, sem aspecto de proliferação vascular e/ou necrose.

Imunofenotipagem: As células neoplásicas expressam GFAP e são na maioria dos casos negativas para OLIG2. A imunomarcagem para EMA mostra tipicamente marcação citoplasmática puntiforme em parte das células neoplásicas, característica de diferenciação endimária.

Prognóstico: são tumores estáveis e de bom prognóstico.

Critérios essenciais para o diagnóstico de glioma angiocêntrico são: Aspecto morfológico de glioma com componente difuso com aspecto angiocêntrico focal composto por células fusiformes e monomórficas imunofenótipo e/ou características ultraestruturas de diferenciação astrocitária e endimária. É desejável que não haja aspectos de anaplasia, confirmação molecular com detecção de fusão envolvendo o gene *MYB*, (na maioria dos casos com *QKI*, ou eventualmente outros genes como *ESR1*, *PCDHA1*) ou perfil de metilação alinhado com a classe “glioma difuso *MYB*- ou *MYBL1*-alterado”.

Tumor polimorfo de baixo grau do jovem - PLNTY (do inglês “Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young”), grau 1

Localização: Córtex e região subcortical, em cerca de 80% dos casos de localização temporal.

Quadro clínico: são tumores associados à epilepsia crônica. Em alguns casos os pacientes apresentam cefaleia ou tonteados.

Epidemiologia: Há casos descritos desde a infância até a sexta década com idade mediana de acometimento aos 16 anos.

Macroscopia: São neoplasias mal delimitadas do parênquima cerebral adjacente, amolecidas ou friáveis e branco-acinzentadas. Em alguns casos há abundantes calcificações.

Microscopia: Neoplasia com componente infiltrante e áreas mais compactas. Frequentemente há predomínio de componente oligodendroglioma-símile com células gliais

exibindo halos claros perinucleares e núcleos regulares ou mesmo pleomórficos. Aspectos morfológicos variáveis podem ser observados: astrocítico, por vezes fuso celular, fibrilar, ou componente de células pleomórficas. A maioria dos casos apresenta calcificações, por vezes confluentes. Células neoplásicas de aspecto neuronal bem diferenciado não são observadas. Atividade mitótica baixa ou ausente.

Imunofenotipagem: As células neoplásicas expressam GFAP em proporções variáveis e Olig2. CD34 em geral é expresso focal ou difusamente, havendo frequentemente células estreladas e ramificadas (células satélites) marcadas no parênquima cerebral adjacente. Os marcadores neuronais são negativos, assim como o EMA. Casos com mutação V600E de *BRAF* podem ser identificados por imuno-histoquímica. O índice de proliferação celular é baixo.

Prognóstico: O prognóstico é em geral bom após ressecção cirúrgica, porém sendo neoplasia relativamente recentemente descrita, serão importantes estudos adicionais com correlação clínica e seguimento.

Critérios diagnósticos essenciais: neoplasia com crescimento difuso (pelo menos em parte da neoplasia), componente oligodendroglioma-símile, atividade mitótica ausente ou baixa, sem mutação de IDH e expressão inequívoca da forma mutante V600E de *BRAF* por imuno-histoquímica ou evidência molecular de mutação V600E de *BRAF*, fusão de *FGFR2* ou *FGFR3* ou outras anomalias genéticas potencialmente ativadoras da via MAP-quinase. São desejáveis a presença de calcificações conspícuas e ausência de codeleção 1p19q.

Glioma difuso de baixo grau. Map-quinase alterado (grau ainda não estabelecido pela OMS)

Localização: Podem acometer todo o neuro-eixo, particularmente hemisférios cerebrais

Quadro clínico: Variam segundo a localização. Epilepsia é frequente.

Epidemiologia: são neoplasias raras, com perfil epidemiológico até o presente mal caracterizado.

Macroscopia: não há dados específicos descritos na literatura. Provavelmente assemelham-se a outros gliomas difusos.

Microscopia: São neoplasias gliais difusas, com leves atipias e baixa densidade, O grau de infiltração é em geral menos pronunciado do que gliomas com mutação de IDH. Atividade mitótica baixa ou ausente, sem proliferação endotélio capilar e sem necrose.

Tumores com alteração em *FGFR1* têm aspecto oligodendroglioma-símile e por vezes constituem nódulos que podem se assemelhar a um DNT. Neoplasias com mutação V600E de *BRAF* apresentam aspecto astrocitário com núcleos ovalados ou irregulares e prolongamentos citoplasmáticos, e podem apresentar áreas mais densas de infiltração subpial.

Imunofenotipagem: expressam OLIG2 e em geral GFAP. Nos casos com alteração de *FGFR1* pode haver expressão focal de CD34. A forma mutante V600E de *BRAF* pode ser detectada por imuno-histoquímica.

Prognóstico: Trata-se de grupo heterogêneo e para os quais o prognóstico ainda não está bem estabelecido.

Critérios essenciais para o diagnóstico: Glioma difuso com atividade mitótica ausente ou mínima sem proliferação vascular e sem necrose, sem mutação de *IDH* e de *histona H3* com alteração genética na via MAP quinase (mutação ou duplicação de *FGFR1* ou mutação V600E de *BRAF*), sem deleção homozigótica de *CDKN2A*. São desejáveis: aparecimento na infância, adolescência ou início da vida adulta e ausência de aspectos morfológicos ou perfil de metilação sugestivos de outros tumores que apresentam alterações em *FGFR1* ou *BRAF*.

B) Alto Grau

Glioma difuso da linha média H3 K27-ALTERADO, grau 4 (Fig.14.6.5)

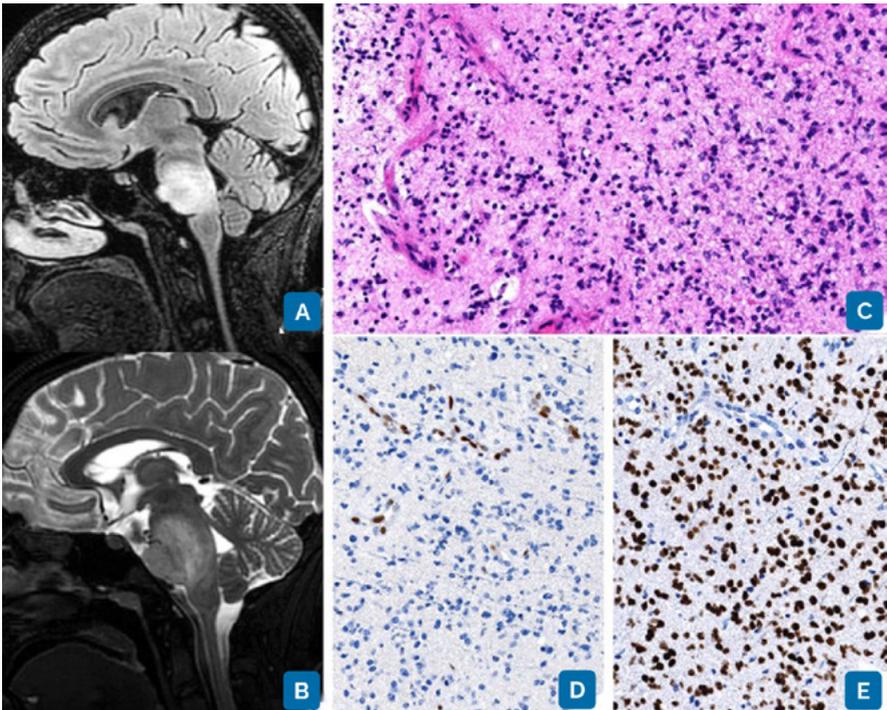


Figura 14.6.5 - Glioma Difuso da linha média na Ponte grau 4: A- Ressonância nuclear magnética (RNM) Flair; B- RNM T2; C- células pequenas e monomórficas HE; D- perda da expressão para a forma trimetilada da histona H3; E- intensa marcação nuclear para forma mutante (K27M) da histona H3.

Localização: Em crianças ocorrem preferencialmente na ponte e tronco cerebral ou talâmico bilateral e em adolescentes e adultos na medula espinal ou no tálamo unilateralmente. Excepcionalmente podem ocorrer em outros locais na linha média (hipotálamo, cerebelo, pineal).

Quadro Clínico: Tumores pontinos causam classicamente a tríade de paralisia de nervos

cranianos, sinais de acometimento de tratos longos (por exemplo trato piramidal) e ataxia. Tumores talâmicos podem levar a sinais de hipertensão e ou déficit sensitivo ou motor.

Epidemiologia: Gliomas difusos pontinos correspondem a 10 a 15% de todos os tumores cerebrais pediátricos e os talâmicos 1 a 5%. Os gliomas difusos da linha média medulares representam cerca de 40% dos gliomas nesta localização em crianças e adultos.

Macroscopia: São tumores infiltrantes, mal delimitados, com distorção e aumento de volume do parênquima, com áreas amolecidas e por vezes hemorragia e necrose.

Microscopia: Neoplasia difusamente infiltrante, mais frequentemente composta por células gliais pequenas e monomórficas, porém alguns casos são compostos por células maiores, pouco diferenciadas ou mesmo de morfologia epitelióide ou pleomórficas. Embora alguns casos apresentem alta atividade mitótica, proliferação vascular e/ou necrose, estes achados não são indispensáveis para o diagnóstico.

Imunofenotipagem: tipicamente são positivos para OLIG2, MAP2 e S100, podendo ou não expressar GFAP. Marcadores neuronais não são expressos.

Os gliomas difusos da linha média H3 27alterados são representados por quatro subtipos moleculares com alteração da histona. 1) Mutação p.K28M (também reportada como K27M) ou mais raramente pK28I (K27I) da histona H3.3; 2) Mutação p.K28M (K27M) da histona H3.1 ou H3.2; 3) H3 selvagem com hiperexpressão de EZHIP, que pode ser documentada por imuno-histoquímica e 4) Mutação de *EGFR* (mais frequentemente inserções e duplicações “in frame” no exon 200 ou mutações “missense”). Tumores deste último subtipo são frequentemente talâmicos bilaterais. Independentemente da alteração molecular, há perda da expressão da forma trimetilada de H3 na posição pK28 (K27), que pode ser detectada por imuno-histoquímica com anticorpo específico (H3pK28me3). A forma mutada p.K28M (K27M) também pode ser detectada por imuno-histoquímica.

Prognóstico: O prognóstico para todos os subtipos é extremamente reservado, com taxa de sobrevida de menos de 10% em dois anos.

Critérios essenciais para o diagnóstico: Glioma difuso, localizado na linha média, com perda de expressão da forma trimetilada de H3 (H3pK28me3) e identificação da alteração molecular (a imuno-histoquímica é suficiente nos casos com mutação K27M de H3 e hiperexpressão de EZHIP). O perfil de metilação de DNA reconhece os diferentes subtipos moleculares.

Glioma hemisférico difuso, H3 G34 mutado, grau 4

Localização: Tem origem nos hemisférios cerebrais, ocasionalmente apresentando infiltração de estruturas da linha média ou disseminação subpial.

Epidemiologia: Acometem principalmente adolescentes e adultos jovens, podendo ocorrer em pacientes mais velhos.

Quadro clínico: Depende da região do cérebro afetada

Macroscopia: A infiltração difusa causa distorção do parênquima cerebral, podendo haver zonas amolecidas e/ou necróticas.

Microscopia: O aspecto frequente é o de glioma de alto grau com diferenciação astrocitária, com alta atividade mitótica e não raramente componente minoritário de células multinucleadas. Alguns casos têm aspecto menos diferenciado, sendo constituídos por células pequenas com núcleos monomórficos e hiper cromáticos e escasso citoplasma. Raramente podem exibir componente neuronal de morfologia ganglionar. É frequente a presença necrose e proliferação vascular.

Imunofenotipagem: São caracteristicamente positivos para MAP2, e negativos para OLIG2, a maioria dos casos exibindo perda de expressão de ATRX e forte expressão de p53. A expressão de GFAP é variável. Anticorpos específicos para as mutações de H3.3 p.G35R (G34R)- e p.G35V (G34V) funcionam na maior parte dos tumores, porém há relatos de falso- negativo. Nestes tumores não são observadas mutações de IDH nem mutações em K27 de histona H3.

Prognóstico: Reservado, com sobrevida global mediana inferior a 24 meses.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: Glioma difuso hemisférico com mutação p.G35R (G34R)- ou p.G35V (G34V) de histona H3.3 (*H3-3A [H3F3A]* c.103G>A, c.103G>C, or c.104G>T). O perfil de metilação de DNA reconhece o grupo de gliomas com mutação de H3 em G34, porém sem discriminar a mutação específica.

Glioma difuso pediátrico de alto grau IDH-selvagem e Histona H3-selvagem. grau 4

Gliomas difusos de tipo pediátrico, sem mutação de IDH ou histona, divididos em três subtipos, RTK1 e RTK2 e NMYC identificados pelo exame molecular de metilação de DNA ou por alteração molecular (amplificação de *PDGFRA* em RTK1, amplificação de *EGFR* em RTK2 e amplificação de *NMYC*).

Localização: O subtipo RTK2 ocorre na região supratentorial na grande maioria dos casos, enquanto o subtipo RTK1 e NMYC podem ter localização infratentorial, esse último com localização frequente também na linha média.

Quadro clínico: Depende da região acometida

Epidemiologia: Ainda não está bem definida, pois estes tipos de tumor foram definidos relativamente recentemente. O subtipo NMYC mostra associação frequente com Síndrome de Li-Fraumeni.

Macroscopia: A infiltração difusa causa distorção do parênquima cerebral, podendo haver zonas amolecidas e/ou necróticas.

Microscopia: Morfologia de glioma de alto grau com diferenciação astrocitária, com alta atividade mitótica proliferação endotélio capilar e necrose, e alguns casos compostos por células pouco diferenciadas. Entre os casos do subtipo NMYC alguns casos apresentam áreas infiltrantes e nódulos bem delimitados do parênquima adjacente.

Imunofenotipagem: São geralmente positivos para os marcadores gliais OLIG2 e GFAP. Tumores do subgrupo NMYC podem expressar apenas marcadores neuronais como a sinaptofisina com positividade nuclear forte e difusa para p53.

Prognóstico: Reservado, com sobrevida global extremamente curta para os pacientes

com tumores do grupo NMYC (sobrevida global mediana de 14 meses), intermediário para os tumores do grupo RTK1 (21 meses) e mais longa para os do subgrupo RTK2 (44 meses).

Critérios essenciais para o diagnóstico: Glioma com alta atividade mitótica em criança ou adulto jovem, IDH-selvagem, Histona H3-selvagem, e perfil de metilação de pHGG RTK1, pHGG RTK2, **ou** pHGG MYCN **ou** alteração molecular específica (*PDGFRA*, *EGFR* ou *MYCN*).

Glioma hemisférico do tipo infantil

Tumor hemisférico com frequente fusão de receptores tirosina quinase entre genes da família NTRK, *ROS1*, *ALK* ou *MET* e diferentes parceiros.

Localização: Tumores volumosos, de localização supratentorial, frequentemente superficial e envolvimento das leptomeninges.

Quadro clínico: A apresentação é frequentemente aguda, com sintomas inespecíficos (agitação, letargia). Alguns casos são diagnosticados em exame pré-natal.

Epidemiologia: Ocorrem essencialmente em crianças no primeiro ano de vida.

Macroscopia: tumores volumosos, podendo apresentar áreas sólidas e componente cístico, eventualmente com áreas de necrose ou hemorragia.

Microscopia: São tumores frequentemente altamente celulares, bem demarcados do parênquima adjacente, com infiltração das leptomeninges. Podem ter aspecto semelhante a um glioblastoma com necrose e proliferação vascular ou componente de células fusiformes, e alguns casos com aspectos morfológicos semelhantes a um ganglioglioma desmoplásico infantil. Outros exibem células de aspecto gemistocítico ou ependimário. Alguns casos não apresentam sinais de alto grau histológico (alta atividade mitótica, necrose e/ou proliferação vascular).

Imunofenotipagem: São geralmente positivos para GFAP. Tumores com fusão de *ALK* podem ser positivos para *ALK* por imuno-histoquímica.

Prognóstico: O prognóstico é em geral melhor do que os outros gliomas de alto grau em idade pediátrica, porém ainda há relativamente poucos dados da literatura, e por esta razão ainda não foi estabelecido grau histológico para estes tumores. A sobrevivência global geral em cinco anos está em torno de 40%, sendo um pouco melhor para pacientes com alterações de *ALK*. A presença de fusão ativadora de receptores de tirosina quinase permite tratamento farmacológico com inibidores específicos, com casos de boa resposta documentados na literatura.

Critérios essenciais para o diagnóstico: Glioma astrocitário hemisférico ocorrendo na primeira infância com alteração molecular envolvendo um gene da família NTRK, *ROS1*, *ALK* ou *MET* **ou** perfil de metilação alinhado com glioma hemisférico de tipo infantil.

1.d. Gliomas astrocíticos circunscritos

Astrocitoma pilocítico, grau 1 (Fig.14.6.6)

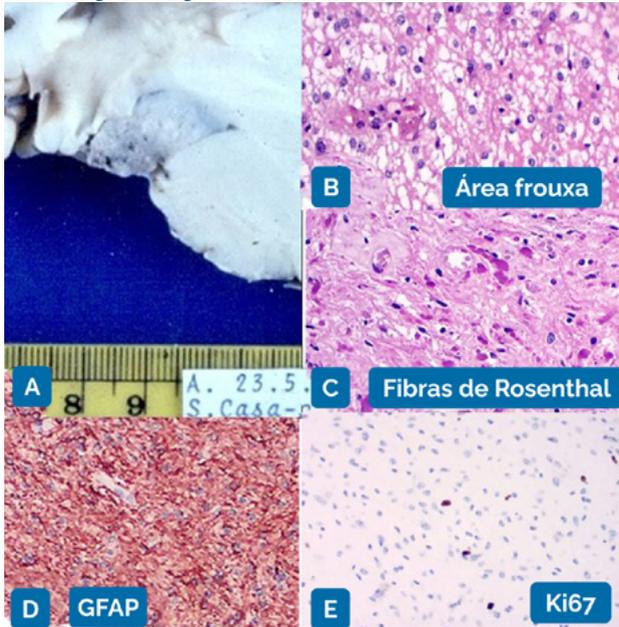


Figura 14.6.6 - Astrocitoma Pilocítico mesencefálico grau 1: A- aspecto macroscópico da lesão mesencefálica em necropsia; B e C- neoplasia bifásica com área frouxa (B) e área compacta com fibras de Rosenthal (C) HE; D- imunoposição positiva GFAP; E-Ki67: 2%.

Localização: mais comum no cerebelo, principalmente em crianças. Pode ocorrer em todo o neuroeixo, tais como nervo óptico e quiasma, tronco encefálico, tálamo, hipotálamo, núcleos basais e medula espinhal.

Quadro clínico: relacionado ao efeito de massa e à localização, quando situado em vias ópticas há perda visual. No tronco encefálico, hidrocefalia ou disfunção relacionada ao sítio. No tálamo, déficits focais motores ou distúrbios de movimento. Na medula, dor, parésia e cifoescoliose. Como são de crescimento lento, os sintomas são sutis e o diagnóstico pode ser retardado. Ou podem ser assintomáticos.

Epidemiologia: respondem a cerca de 5% dos tumores primários do SNC. Afeta mais comumente pacientes nas duas primeiras décadas de vida. Na infância compreendem 17,6% dos tumores primários, sendo o glioma mais comum em crianças e raro em adultos de mais idade. Pode estar associado à Neurofibromatose tipo 1, na qual frequentemente acomete vias ópticas.

Macroscopia: é comum a formação de cisto com nódulo mural e, em geral são moles.

Microscopia: são bifásicos com áreas compactas e outras frouxas/mixóides. É uma neoplasia astrocítica com número variável de células pilóides. São raras as mitoses e co-

muns, as fibras de Rosenthal e os corpos granulares eosinofílicos. São bastante vascularizados, com vasos hialinizados.

Imunofenotipagem: são fortemente positivos para GFAP, S100, SOX10 e Olig2. A expressão de IDH1 p.R132H está ausente e H3 p.K28M (K27M) é negativa. O índice de proliferação Ki67 é em geral baixo.

Subtipos:

- **Astrocitoma pilomixóide:** ocorre na infância na região hipotalâmica/quiasmática, tem alta taxa de recorrência e curso menos favorável do que o astrocitoma pilocítico clássico, com propensão à disseminação cérebro-espinhal. Na histologia é pilóide monomórfico, com fundo difusamente mixóide, mais celular e arranjo angiocêntrico, faltando as fibras de Rosenthal e os corpos granulares eosinofílicos.
- **Astrocitoma pilocítico com aspectos histológicos de anaplasia:** O termo foi proposto para tumores com aspectos morfológicos de astrocitoma pilocítico com alta atividade mitótica e/ou necrose, mantendo o grau 1. Predomina em adultos com média de 32 anos de idade, a maioria na fossa posterior. Entretanto muitos casos ao exame de metilação correspondem ao novo tipo de tumor Astrocitoma de alto grau com características pilóides.

Critérios essenciais para o diagnóstico: aspecto histológico clássico do astrocitoma pilocítico bifásico, células pilóides, com ou sem fibras de Rosenthal e/ou corpos granulares eosinofílicos.

Xantastrocitoma pleomórfico, grau 2 ou 3 (Fig.14.6.7)

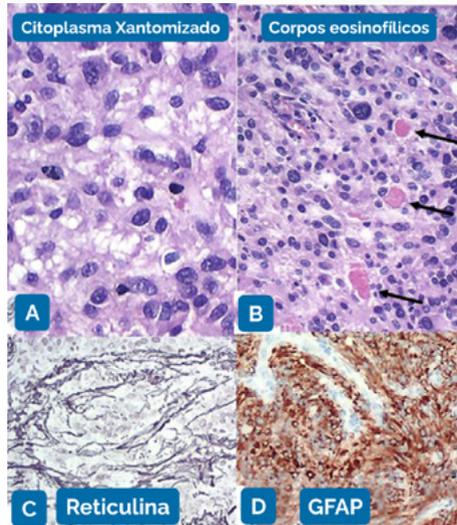


Figura 14.6.7 - Xantastrocitoma Pleomórfico grau 2 Citoplasma xantomizado Corpos eosinofílicos: A- células pleomórficas com citoplasma xantomizado HE; B- corpos eosinofílicos (setas) HE; C- fibras reticulínicas entre as células neoplásicas; D- imunoposição positiva GFAP.

Localização: sua localização cerebral superficial, com envolvimento leptomeníngeo é típica. A grande maioria é supratentorial, em geral temporal.

Quadro clínico: longa história de crises convulsivas de localização temporal. Outras localizações com sintomas relacionados ao sítio.

Epidemiologia: corresponde a <0,3% dos tumores primários do SNC, acometendo principalmente crianças e adultos jovens, com idade média ao diagnóstico em torno dos 25 anos, podendo afetar pacientes mais velhos acima da oitava década.

Macroscopia: é cortical circunscrito e superficial, com extensão leptomeníngea, parcialmente cístico, às vezes amarelado.

Microscopia: em geral é sólido e não infiltrativo. As células são pleomórficas – fusiformes, epitelióides, multinucleadas, com citoplasma muitas vezes xantomatoso. São frequentes as pseudo-inclusões intranucleares, os corpos granulares eosinofílicos, o infiltrado linfocitário e as fibras de reticulina. A maioria de grau 2 tem baixa atividade mitótica e necrose frequente. Naqueles de grau 3 há menos pleomorfismo, infiltração mais difusa e maior atividade mitótica,

Imunofenotipagem: expressa GFAP e S100, a maioria CD34 e focalmente, marcadores neuronais – sinaptofisina, neurofilamento entre outros, O índice de Ki67 é <1% nos graus 2 e pode chegar a 15% nos graus 3.

Prognóstico: frequentemente há recorrência, mas se comporta de modo menos maligno do que sugere sua histologia pleomorfa. A extensão da ressecção cirúrgica tem impacto significativo.

Critérios essenciais para o diagnóstico: astrocitoma pleomórfico com células xantomizadas, corpos granulares eosinofílicos e fibras de reticulina. Desejáveis: metiloma, mutação *BRAF* ou outras alterações moleculares ativadoras da via MAP quinase associadas à perda de *CDKN2A/B*.

Astrocitoma subependimário de células gigantes, grau 1

Localização: subependimário aos ventrículos laterais e adjacente ao forame de Monro.

Quadro clínico: em geral sintomas de hipertensão intracraniana, mas podem ser assintomáticos.

Epidemiologia: mais comum em pacientes com Esclerose Tuberosa, onde a incidência é de 5-15%.

Macroscopia: bem demarcados, sólidos e multinodulares. Localizados na parede do ventrículo lateral próximo ao forame de Monro. São frequentemente císticos, com áreas de calcificação e focos de hemorragia.

Microscopia: são moderadamente celulares, com espectro de fenótipos gliais, agrupamentos celulares com formação de pseudo-rosetas vasculares que se assemelha a ependimoma, grandes células parecendo neuronais e mesmo outras multinucleadas. São frequentes vasos hialinizados, infiltrado linfocitário e de mastócitos e calcificações.

Imunofenotipagem: expressam GFAP e S100, imunomarcagem variável neuronal - sinaptofisina, NeuN e, Ki67 em média de 3%.

Prognóstico: favorável com ressecção cirúrgica total.

Critérios essenciais para o diagnóstico: múltiplos fenótipos gliais e células ganglionares-símile. Imunoexpressão para GFAP e S100 e variável para marcadores neuronais. Imunoexpressão nuclear para *thyroid transcription factor 1* (TTF1). História de Esclerose Tuberosa.

Glioma cordóide, grau 2

Localização: Glioma circunscrito que parece se originar na *lamina terminalis* na porção anterior do III ventrículo.

Quadro clínico: sintomas decorrentes da sua topografia - hidrocefalia obstrutiva, alterações endócrinas por compressão hipotalâmica, alterações visuais por compressão quiasmática e, sintomas psiquiátricos ou distúrbios de memória.

Epidemiologia: correspondem a <0,1% dos tumores cerebrais, mais frequente em adultos com idade média de cerca de 45 anos, com leve predominância em mulheres.

Macroscopia: circunscritos, moles, acinzentados e gelatinosos, geralmente multilobulados.

Microscopia: tumor sólido composto por células epitelióides agrupadas ou em

cordões, numa matriz mucinosa. Mitoses ausentes ou muito raras. No tecido cerebral adjacente e com discreta infiltração há fibras de Rosenthal e infiltrado linfoplasmocitário.

Imunofenotipagem: expressam GFAP difusamente, fator de transcrição TTF1, vimentina e CD34. São negativos para IDH 1 e 2, Histonas H3, BRAF, NF1, p53 e CDKN2A.

O índice de proliferação celular Ki67 está abaixo de 2%.

Molecular: a mutação p.D463H (missense) no gene PRKCA parece ser bastante indicativa da neoplasia. O perfil de metilação confirma o diagnóstico.

Prognóstico: ainda não bem estabelecido, mas a ressecção cirúrgica máxima tem grande impacto, claro se evitando complicações endócrinas indesejáveis.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de glioma cordóide: glioma com aspectos cordóides em topografia do III ventrículo anterior. **Desejável:** imunopositividade nuclear para TTF1; mutação PRKCA p.D463H ou perfil de metilação DNA de glioma cordóide.

Astroblastoma, MN1-alterado, grau não estabelecido

Localização: preferencialmente nos hemisférios cerebrais.

Quadro clínico: sintomas relacionados a hipertensão intracraniana.

Epidemiologia: faixa etária de acometimento ampla de meses até 40 anos, com média de 15 anos, predominando em mulheres.

Macroscopia: sem caracterização específica, podendo ter focos de necrose ou hemorragia.

Microscopia: são circunscritos e a característica são as pseudo-rosetas astrobásticas – as células neoplásicas com seus processos citoplasmáticos se distribuem radialmente em torno de vasos em estroma hialinizado. A atividade mitótica varia, podendo haver proliferação microvascular e necrose. Não há grau histológico estabelecido pela WHO.

Imunofenotipagem: expressam GFAP em graus variáveis; em geral expressam Olig2 nuclear mesmo que focal; EMA é frequente no citoplasma, membrana, em *dot* ou em anel; e positividade para podoplanina é típica.

O índice de proliferação Ki67 varia bastante.

Molecular: são característicos os rearranjos estruturais do gene *MN1* no cromossomo 22q12.1. e *BEND2* no cromossomo Xp22.13.

Prognóstico: há poucos casos confirmados por testes moleculares. Entre os histologicamente definidos há aqueles de alto grau, com pior prognóstico. A cirurgia segura supratotal se associa à maior sobrevida nestes pacientes.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de astroblastoma, MN1-alterado: glioma com pseudo-rosetas astrobásticas e alteração de *MN1* e perfil de metilação DNA de astroblastoma, MN1-alterado. **Desejável:** Imunoreatividade para GFAP e EMA.

1.e. Tumores glioneuronais e neuronais

Ganglioglioma, grau 1 (Figs. 14.6.8.1, 14.6.8.2 e 14.6.9)

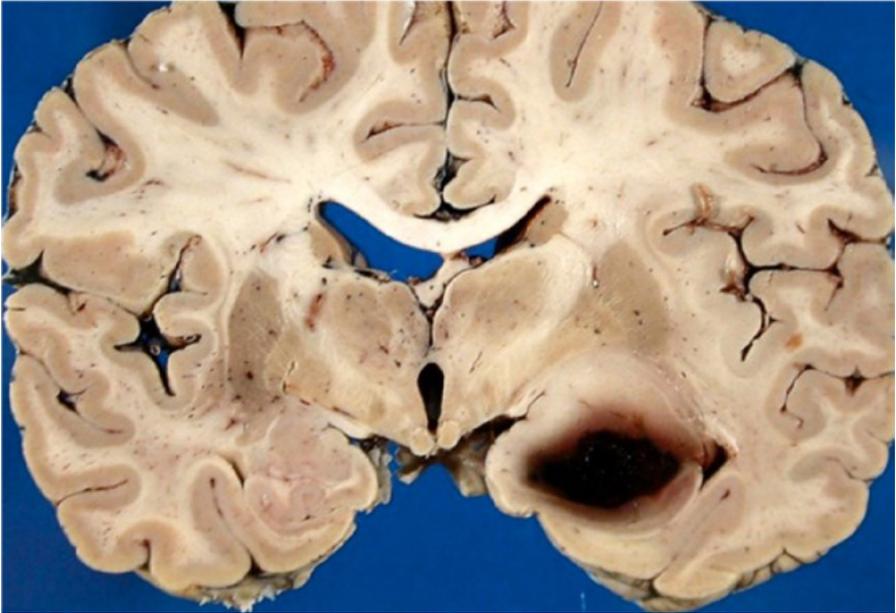


Figura 14.6.8.1 - Ganglioglioma. Macroscopia: Ganglioglioma no lobo temporal direito que sangrou. Notar a expansão da região hipocampal e a cor branco-acinzentada do parênquima adjacente à hemorragia, em relação ao lado esquerdo.

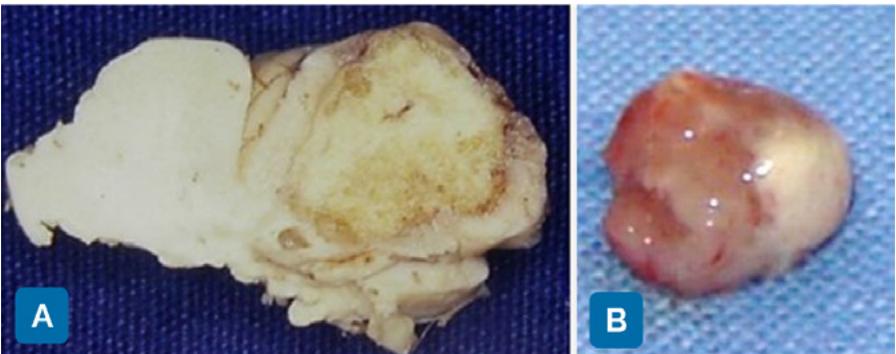


Figura 14.6.8.2 - Ganglioglioma. Macroscopia: Espécimes cirúrgicos de Gangliogliomas: A-Segmento de lobo temporal com expansão do giro à direita que tem tonalidade amarelada e está parcialmente calcificado. B-Nódulo mural bem delimitado retirado da parede interna de um tumor cístico.

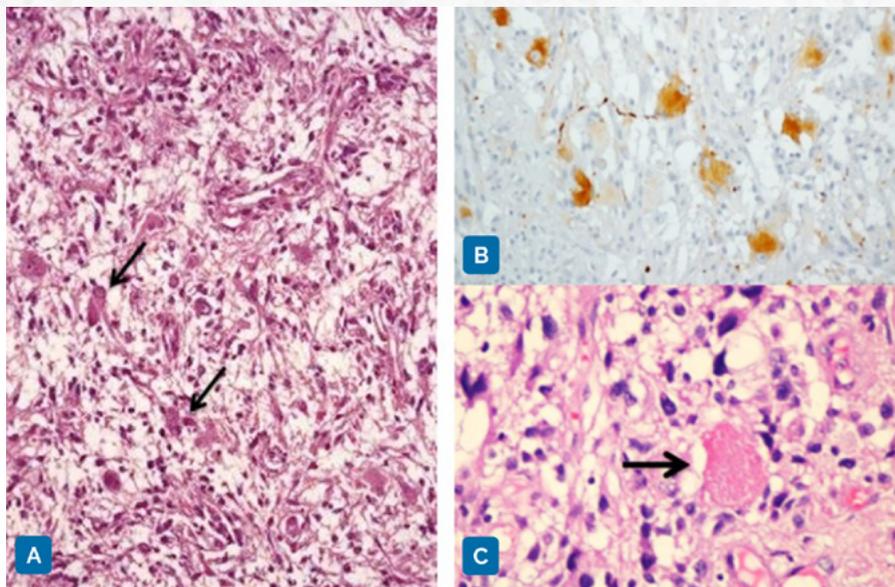


Figura 14.6.9 - Ganglioglioma. Microscopia: A- Ganglioglioma composto de astrocitos com prolongamentos fibrilares entremeados por algumas células ganglionares maiores (setas), que são imunorreativas para cromogranina (B). C - A neoplasia inclui corpos granulares eosinofílicos (seta).

Localização: Acima de 70% dos casos ocorre nos lobos temporais, porém pode ser observado nos outros lobos cerebrais, núcleos da base, tronco cerebral, medula, nervo óptico ou mesmo nos ventrículos.

Quadro clínico: Gangliogliomas cerebrais frequentemente causam epilepsia

Epidemiologia: faixa etária de acometimento ampla de meses até 70 anos, com mediana de 12 anos, predominando em homens (60%).

Macroscopia: Em geral bem delimitados, com pouco efeito de massa, podendo ser sólidos ou sólido-císticos.

Microscopia: apresentam componentes glial e neuronal. O componente glial é variável podendo assemelhar-se a um astrocitoma pilocítico ou mesmo a um glioma difuso. O componente neuronal, dismórfico, pode ser disperso ou formar agrupamentos irregulares. Podem ser observados corpos granulares eosinofílicos ou mais raramente fibras de Rosenthal. Atividade mitótica ausente ou baixa. Os **gangliocitomas** (OMS grau 1) são tumores morfológicamente semelhantes ao componente neuronal de um ganglioglioma, sem o componente glial.

Imunofenotipagem: O componente glial expressa GFAP e/ou Olig2. O componente neuronal na maior parte dos casos expressa cromogranina, assim como sinaptofisina e MAP2. É frequente o achado de células ramificadas CD34 positivas (células-satélite) no interior da neoplasia e/ou no córtex adjacente. Casos com mutação V600E de BRAF podem ser identificados por anticorpo específico.

Molecular: A mutação V600E de *BRAF* pode ser detectada em 10 a 60% dos casos, segundo a localização. Alternativamente outras alterações ativadoras de via MAP-quinase podem ser observadas. O perfil de metilação mostra sobreposição com o de PLNTY.

Prognóstico: O prognóstico é excelente na maior parte dos casos com ressecção cirúrgica completa.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de ganglioglioma: tumor glioneuronal intra-axial de baixo grau e apresentando componentes neuronal (ganglionar) e glial e **(em casos não resolvidos) detecção** da mutação p.V600E de *BRAF* ou outra alteração da via MAP quinase ou perfil de metilação DNA de ganglioglioma. **Desejável:** Ausência de mutação de IDH.

Ganglioglioma desmoplásico infantil/astrocitoma desmoplásico infantil, grau 1

Localização: são tumores em geral hemisféricos, corticais superficiais, com envolvimento das meninges. Raros casos foram descritos em outras localizações (intraventricular, medular, supra-selar).

Quadro clínico: Aumento da circunferência cerebral com abaulamento das fontanelas, letargia.

Epidemiologia: São tumores raros, ocorrendo essencialmente em crianças de até 24 meses.

Macroscopia: Em geral apresentam componente cístico uni- ou multiloculado. O componente sólido é principalmente extra axial com acometimento de leptomeninges e córtex superficial, de consistência firme e coloração acinzentada ou esbranquiçada.

Microscopia: apresentam componente desmoplásico leptomeníngeo composto por células fusiformes em meio a matriz colágena, com aumento da trama reticulínica intercelular. O componente glial astrocitário é em geral disposto em fascículos ou forma enovelados. O componente neuronal é observado somente nos gangliogliomas desmoplásicos infantis, sendo frequentemente representado por neurônios relativamente pequenos. Alguns tumores apresentam ainda componente de células pequenas, pouco diferenciadas que podem apresentar atividade proliferativa. A atividade mitótica é em geral baixa nos componentes bem diferenciados.

Imunofenotipagem: O componente glial expressa GFAP. Há expressão de marcadores neuronais sinaptofisina, NEUN e neurofilamento no componente neuronal, ou mesmo em células sem morfologia neuronal. Casos com mutação V600E de *BRAF* podem ser identificados por anticorpo específico.

Molecular: Mutações de *BRAF* ou *RAF1*, assim como outras alterações ativadoras de via MAP quinase são geralmente presentes. O perfil de metilação de ADN mostra uma classe específica para estes tumores. Entretanto, alguns casos com aspectos histopatológicos típicos de ganglioglioma/astrocitoma desmoplásico infantil apresentam fusões e perfil de metilação característicos de glioma difuso hemisférico infantil, sendo no momento sua classificação incerta.

Prognóstico: O prognóstico é excelente na maior parte dos casos com ressecção cirúrgica completa.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de ganglioglioma desmoplásico infantil/

astrocitoma desmoplásico infantil: Tumor de morfologia bifásica com componente predominante desmoplásico leptomeníngeo e componente neuroepitelial contendo população astrocitária exclusiva (astrocitoma desmoplásico infantil) ou astrócitos e neurônios neoplásicos (ganglioglioma desmoplásico infantil) e (em casos não resolvidos) perfil de metilação de ADI/GDI ou mutação de BRAF ou RAF1 ou fusão, na ausência de perda homozigótica de CDKN2A/B. **Desejável:** tumor sólido e cístico com acometimento de meninges, em geral envolvendo dura-máter e ocorrendo em crianças de até 24 meses.

Tumor neuroepitelial disembrionário (DNT), grau 1 (Fig.14.6.10)

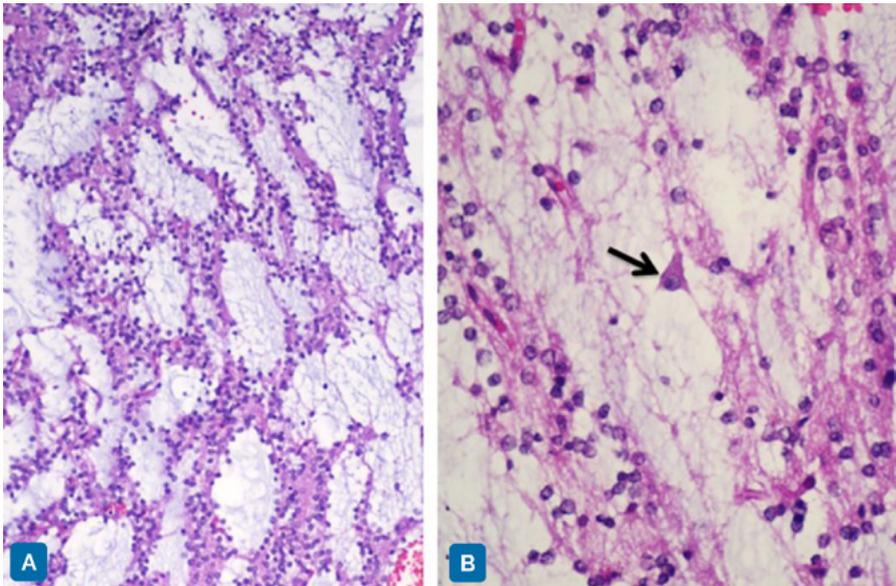


Figura 14.6.10 - Tumor neuroepitelial disembrionário (DNT): A- Tumor neuroepitelial disembrionário (DNT) formado por colunas de oligodendrocitos entre as quais há espaços preenchidos por material basofílico amorfo contendo neurônios soltos, visto no detalhe em B [seta].

Localização: Tumor cerebral cortical, ocorre principalmente no lobo temporal em regiões mesiais ou menos frequentemente no lobo frontal ou outras regiões do cérebro.

Quadro clínico: Tipicamente associado a epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, com aparecimento em crianças, adolescentes ou adultos jovens.

Epidemiologia: São tumores raros (incidência estimada em 0,03 pessoas/ano ocorrendo principalmente em pacientes jovens e com discreta predominância no sexo masculino (55%))

Macroscopia: São lesões mal delimitadas que expandem córtex e por vezes substância branca subjacente. Frequentemente tem aspecto mucoide e pequenos cistos.

Microscopia: o aspecto característico denominado elemento glioneuronal específico é caracterizado por colunas constituídas por feixes de axônios revestidos por células de morfologia oligodendroglial entremeadas por matriz mucoide basofílica contendo neurônios. A atividade mitótica é em geral baixa ou ausente. Quando DNTs apresentam somente o componente glioneuronal específico são denominados “forma simples”. Alguns DNTs apresentam além do elemento glioneuronal específico nódulos gliais corticais de morfologia variável, e neste caso constituem a “forma complexa”.

Imunofenotipagem: O componente oligodendroglia-símile do componente glioneuronal específico expressa OLIG2 e S100 sendo em geral fracamente positivo para MAP2 e negativo para GFAP. O componente neuronal é na grande maioria dos casos positivo para NEUN e negativo para cromogranina.

Molecular: A maioria dos DNTs apresenta alterações no gene *FGFR1*. Duplicação interna em tandem do domínio tirosina quinase, mutações “missense” fusões ou duplicação completa. Embora mutação V600E de *BRAF* tenha sido descrita em DNTs casos com esta alteração possivelmente correspondem a outros tipos de tumor.

Prognóstico: O prognóstico é excelente na maior parte dos casos com ressecção cirúrgica completa.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de DNT: tumor glioneuronal cortical e contendo o elemento glioneuronal específico e (em casos não resolvidos) alteração no gene *FGFR1* (duplicação interna em tandem, fusão, mutação “missense” OU perfil de metilação de DNT.

Desejável: epilepsia de aparecimento precoce

Tumor glioneuronal formador de rosetas, grau 1

Localização: em geral localizado na linha média, na maioria dos casos em torno do quarto ventrículo ou aqueduto. Casos raros foram descritos na região do verme cerebelar, glândula pineal ou tálamo dentre outras localizações.

Quadro Clínico: Os sintomas mais frequentes são cefaleia e alterações visuais e/ou ataxia.

Epidemiologia: Tumor raro, acomete principalmente adultos jovens, adolescentes e crianças.

Macroscopia: Em geral lesão bem delimitada e de aspecto gelatinoso.

Microscopia: Tumor com aspecto bifásico, com componente glial mais frequentemente semelhante a um astrocitoma pilocítico e componente neuronal monomórfico composto por células neurocíticas constituindo rosetas em torno de neuropilo ou pseudo-rosetas perivasculares. Não há sinais histológicos de anaplasia.

Imunofenotipagem; as células neoplásicas expressam OLIG2, GFAP e S100. O componente neuronal expressa sinaptofisina, que ressalta rosetas e pseudo-rosetas perivasculares.

Molecular; Tumores glioneuronais formadores de roseta apresentam mutação de *FGFR1* em “hotspots” (*FGFR1* p.N546 ou p.K656) associados a mutação de *PIK3CA* ou *PIK3R1*. O perfil de metilação é característico.

Prognóstico: A taxa de sobrevida global é alta, porém a morbidade é grande, com frequente déficit pós-operatório ou em alguns casos recorrência, progressão ou disseminação da doença.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de tumor glioneuronal formador de rosetas: morfologia bifásica com neurocitos monomórficos formando rosetas e/ou pseudo-rosetas perivasculares e expressando sinaptofisina e **(em casos não resolvidos)** pequenas biópsias exibindo um só componente (neurocítico ou glial) e perfil de metilação de tumor glioneuronal formador de rosetas. **Desejável:** mutação de *FGFR1* e mutação concomitante de *PIK3CA* ou *NF1*.

Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso, graus 2 e 3

Localização: A localização mais frequente é leptomeníngea, principalmente na topografia de medula ou um pouco menos frequentemente intracraniana.

Quadro clínico: São frequentes os sinais de hipertensão intracraniana de instalação recente, devido a hidrocefalia obstrutiva. Alguns pacientes apresentam sinais de compressão medular.

Epidemiologia: Tumor raro, com dados epidemiológicos ainda pouco conhecidos. Mais frequente em crianças com um estudo mostrando idade mediana em torno de 5 anos e maior incidência no sexo masculino (1.6:1).

Macroscopia: É frequente o aspecto mucoide. Alguns casos têm disseminação perivascular causando dilatação dos espaços de Virchow-Robin.

Microscopia: Tumores de celularidade baixa a moderada, compostos por células monomórficas dispostas difusamente ou em ninhos, de aspecto oligodendroglioma-símile, exibindo núcleos arredondados e por vezes halos perinucleares. Alguns casos têm aspecto de desmoplasia associado e/ou diferenciação neuronal. Sinais histológicos de anaplasia como necrose, proliferação microvascular, atipias citológicas e alta atividade podem ser raramente observados.

Imunofenotipagem; as células neoplásicas expressam OLIG2, Map2 e S100, e na maior parte dos casos sinaptofisina. GFAP é expresso em menos de 50% dos casos.

Molecular; Mais de 70% dos TGNLD apresenta fusão entre os genes *BRAF* e *KIAA1549*, e pelo menos 60% perda do braço curto do cromossomo1. A perda do braço longo do cromossomo 19 pode ser observada em torno de cerca de 20-30%. Alterações em genes da família NTRK, *FGFR1*, *RAF1* e mutação V600E de *BRAF* também foram relatados. O perfil de metilação discrimina dois subgrupos: DLGNT-MC-1 e DLGNT-MC-2, sendo o primeiro característico de pacientes mais jovens e de melhor prognóstico.

Prognóstico: TGNLD podem permanecer estáveis ou progredir lentamente, porém em uma série da literatura apenas um terço dos pacientes sobreviveu acima de 10 anos após o diagnóstico. A OMS recomenda grau 2 para os tumores de aspecto convencional e subclasse DLGNT-MC-1 e grau 3 para os tumores com anaplasia histológica e/ou subclasse de metilação DLGNT-MC-2.

Crítérios essenciais para o diagnóstico de tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso: morfologia oligodendroglioma-símile e imunopositividade para OLIG2 e sinaptofi-

sina e deleção de 1p e alteração da via MAP-quinase (principalmente fusão *KIAA1549:BRAF*) e (em casos não resolvidos) perfil de metilação de tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso. **Desejável:** paciente pediátrico e disseminação leptomeníngea.

Neurocitoma central, grau 2 (Fig.14.6.11)

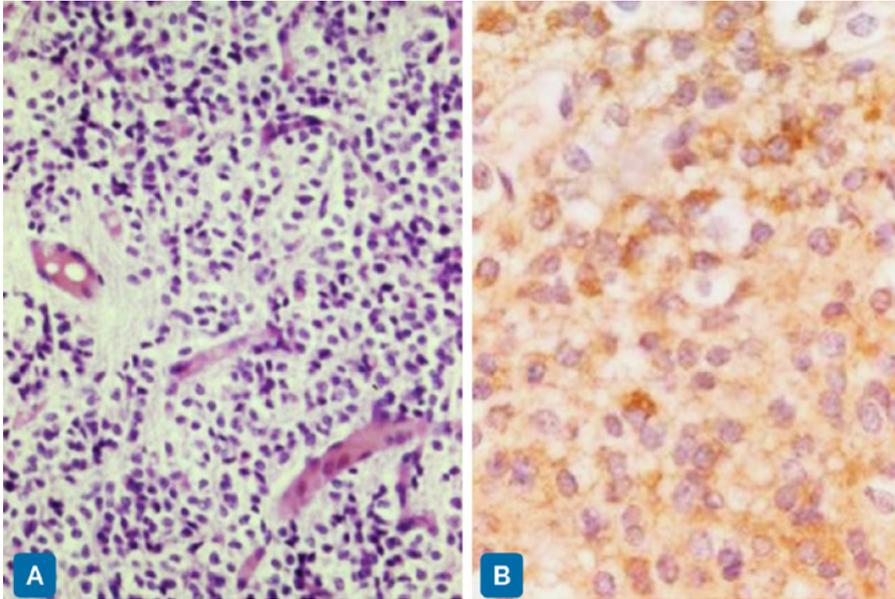


Figura 14.6.11 - Neurocitoma central: Neurocitoma central constituído de células com núcleos pequenos, citoplasma escasso, dispostas num neuropilo com finos vasos sanguíneos (A). As células neoplásicas são imunopositivas para sinaptofisina (B).

Localização: tumores tipicamente de localização supratentorial no ventrículo lateral e ou terceiro ventrículo, na maioria dos casos conectado ao septo pelúcido próximo ao forame de Monro.

Quadro clínico: Neurocitomas centrais se manifestam clinicamente mais frequentemente por sinais de hipertensão intracraniana com instalação recente.

Epidemiologia Tumor de baixa incidência, correspondendo a menos de 0,5% dos tumores intracranianos. Ocorre em todas as faixas etárias com predomínio em adultos jovens. É raro em crianças.

Macroscopia: tumor cinzento e friável, podendo apresentar calcificações e focos de hemorragia.

Microscopia: Neoplasia composta por células monomórficas de aspecto neurocítico, com núcleos arredondados com cromatina fina, por vezes com nucléolos visíveis e citoplasma com aspecto de halo claro, dispostas em fundo fibrilar (neuropilo). Calcificações podem estar

presentes. Em geral não há sinais de anaplasia. Casos com aumento da atividade mitótica, necrose ou proliferação microvascular são denominados neurocitoma atípico.

Imunofenotipagem: As células neoplásicas expressam sinaptofisina e na maior parte dos casos NEUN. A expressão de marcadores gliais Olig2 e GFAP é ausente ou apenas focal. O índice de proliferação celular em casos típicos em geral não ultrapassa 2%.

Molecular: O neurocitoma central não apresenta alterações genômicas/moleculares específicas. Entretanto as características epigenéticas (perfil de metilação) identifica este tipo de tumor.

Prognóstico: O prognóstico é bom na maior parte dos casos com relato de sobrevida global de cerca de 80% em dez anos. Entretanto há relato de casos com comportamento agressivo, dentro os quais uma alta representação de neurocitomas atípicos e tumores com alto índice proliferativo.

Critérios essenciais para o diagnóstico de neurocitoma central: tumor intraventricular e de aspecto oligodendroglioma-símile (células monomórficas com halo claro) e (em casos não resolvidos) perfil de metilação de neurocitoma central. **Desejável:** paciente adulto jovem.

Na categoria de tumores glioneuronais e neuronais há ainda tumores raros como o tumor glioneuronal papilífero, tumor glioneuronal mixóide, tumor multinodular e vacuolar, neurocitoma extraventricular, gangliocitoma cerebelar displásico (doença de Lhermitte Duclos) e liponeurocitoma cerebelar. O recentemente descrito "tumor glioneuronal difuso com aspectos oligodendroglioma-símile e "clusters" nucleares" ainda não está bem delineado e atualmente só pode ser diagnosticado através do perfil de metilação de DNA.

1.f. Tumores Ependimários (Figs 14.6.12 a 14.6.14)

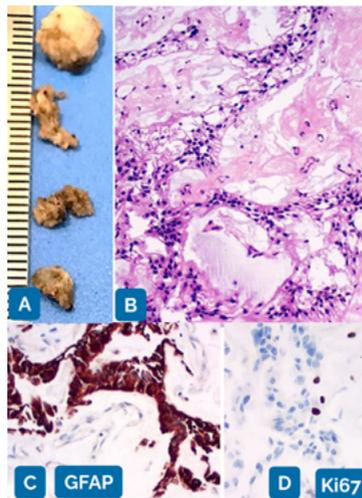


Figura 14.6.12 - Ependimoma mixopapilar grau 2: A- espécime cirúrgico; B- células epitelióides em torno de eixos fibrovasculares e microcistos contendo material mixóides HE; C- imunoposição positiva em células neoplásicas GFAP; D-Ki67<1%.

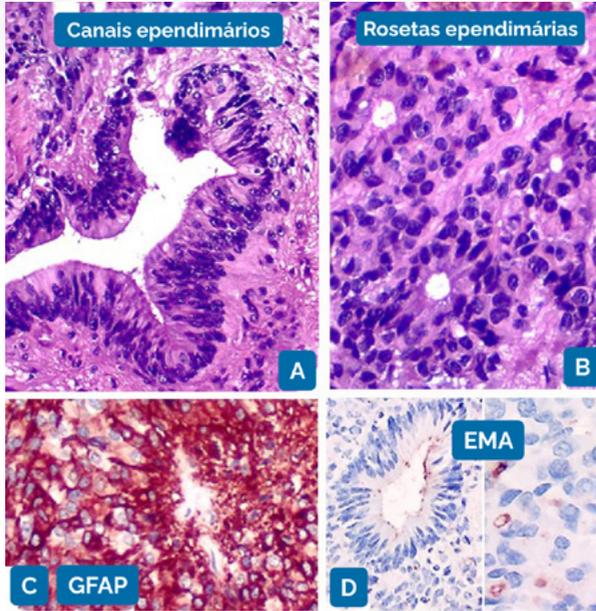


Figura 14.6.13 - Ependimoma: A e B-canais e rosetas ependimárias com lúmen central HE; C- imunoposição forte GFAP; D-positividade da borda interna do canal e das rosetas ependimárias e, dot perinuclear EMA.

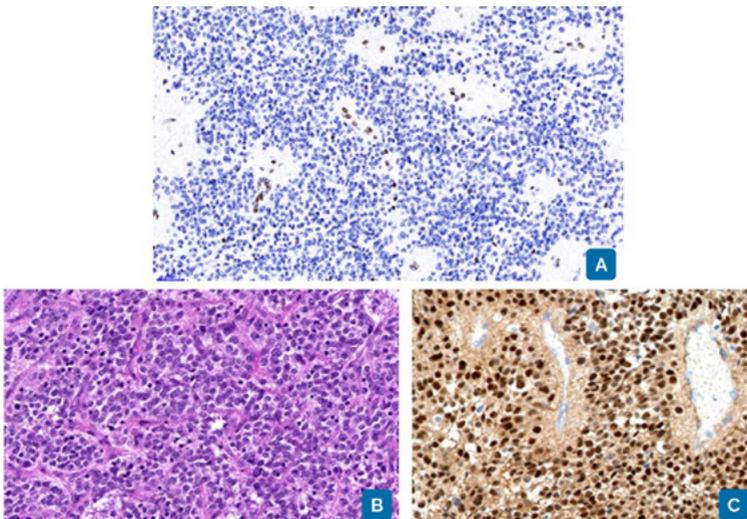


Figura 14.6.14 - Ependimomas. PFA (A) ZFTA-fusão positivo (B e C): A: Ependimoma PFA com perda da expressão da forma trimetilada de histona H3 em K27; B- Ependimoma supratentorial ZFTA-fusão positivo com vasos sanguíneos abundantes e ramificados HE; C- positividade nuclear para NFkB-P65 observada em casos de fusão

A classificação dos ependimomas está fundamentada nos aspectos histopatológicos/moleculares e na **localização da lesão – compartimentos supratentorial, fossa posterior e espinal**. O perfil de metilação do ADN pode distinguir os grupos moleculares de ependimoma nos três compartimentos mencionados.

Subtipos:

- **Subependimoma** pode se apresentar nos três compartimentos, **grau 1**.

Localização: Em geral intraventricular: quarto ventrículo (50–60) ventrículos laterais (30–35%), mais raramente no terceiro ventrículo e canal medular.

Quadro clínico: em geral assintomático, podendo causar sintomas de obstrução líquórica

Epidemiologia: Os pacientes com subependimoma são frequentemente assintomáticos e por isso os dados epidemiológicos disponíveis são pouco confiáveis. Mais frequente em adultos.

Macroscopia: Acinzentados e firmes podendo ter calcificações e áreas císticas.

Microscopia: Tipicamente constituído por agrupamentos de células com núcleos pequenos, arredondados e monomórficos em meio a abundante matriz fibrilar, por vezes com alteração microcística. Atividade mitótica baixa ou ausente.

Imunofenotipagem: expressam em geral GFAP. Podem expressar EMA com padrão de marcação puntiforme.

Molecular: Mostram por vezes sobreposição com ependimomas clássicos ao perfil de metilação.

Supratentoriais:

Ependimoma ZFTA fusão-positivo, graus 2 ou 3

Ependimoma YAP1 fusão-positivo, graus 2 ou 3

Cerca de 20 a 30% dos tumores supratentoriais de morfologia ependimária não exibem fusões características de ependimomas ZFTA-fusão positivos ou YAP1-fusão positivos, devendo ser atualmente classificados como ependimoma supratentorial “NEC”. Entretanto, alguns destes casos apresentam outras fusões (por exemplo envolvendo os genes *PATZ1*, *PLAGL1* ou *BCOR*, têm perfil de metilação distinto, e muito provavelmente constituem tipos tumorais com aspectos clínicos e radiológicos próprios, necessitando melhor caracterização.

Localização: hemisférios cerebrais, podendo ou não ter conexão com ventrículo.

Quadro clínico: déficits focais, convulsões e hipertensão intracraniana.

Epidemiologia: Acometem crianças e adultos, perfazendo cerca de 1/3 dos ependimomas, com leve predomínio em homens. Ependimomas ZFTA-fusão-positivos representam a maioria dos ependimomas supratentoriais e ocorrem tanto em crianças como adultos. Ependimomas YAP1-fusão positivos são bastante raros, mais frequentes no sexo

feminino e em crianças até os três anos de idade.

Macroscopia: esponjosos ou moles, acastanhados, podendo ter calcificações.

Microscopia: Em geral são circunscritos. Calcificação é frequente. Ependimomas com fusão *ZFTA* são frequentemente constituídos por células claras e vasos abundantes, finos e ramificados, mas podem em alguns casos apresentar morfologia clássica com pseudo-rosetas perivasculares. Os ependimomas YAP são geralmente do tipo clássico e podem em alguns casos apresentar corpos granulares eosinófilos. O grau histológico pode ser 2 ou 3. Os de alto grau apresentam maior atividade mitótica, proliferação microvascular, pleomorfismo e necrose.

Imunofenotipagem: expressam em geral S100 e GFAP, sendo a expressão de OLIG2 ausente ou focal. A imunoreatividade positiva para EMA é característica, em “dot” paranuclear e em anéis. Ependimomas com fusão *ZFTA* em geral expressam L1CAM e quando o gene *RELA* é o parceiro da fusão há expressão nuclear de P65-NFKB.

Molecular: os testes moleculares como FISH, RT-PCR ou NGS detectam o perfil genético *ZFTA* e YAP1. O perfil de metilação é característico.

Prognóstico: os ependimomas supratentoriais apresentam melhor evolução do que os infratentoriais, lembrando que a extensão da ressecção cirúrgica dá o melhor impacto preditivo na sobrevida. A disseminação liquórica ocorre mais frequentemente nos ependimomas grau 3. Ependimomas com fusão YAP1 têm excelente prognóstico, independentemente do grau histológico.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: neoplasia supratentorial com morfologia e imuno-histoquímica de ependimoma e detecção genética de fusão envolvendo *ZFTA* ou *YAP1* sendo desejável um perfil de metilação alinhado com as classes específicas. Para **NEC:** fusões envolvendo *ZFTA* e *YAP1* ausentes **ou** para **NOS:** análise molecular sem sucesso ou não disponível.

Infratentoriais:

Ependimoma da fossa posterior do grupo A (PFA), graus 2 ou 3

Ependimoma de fossa posterior do grupo B (PFB), graus 2 ou 3

Localização: Os ependimomas PFA se originam mais frequentemente no teto ou na parede lateral do IV ventrículo. Os PFB ocorrem em qualquer região do IV ventrículo com origem mais frequente no assoalho.

Quadro clínico: mesma manifestação clínica em PFA e PFB, decorrentes da hipertensão intracraniana.

Epidemiologia: Os ependimomas PFA acometem preferencialmente crianças, com média de idade de 3 anos. Os PFB ocorrem em adultos mais frequentemente ou em crianças mais velhas e adolescentes.

Macroscopia: PFA e PFB apresentam aspecto semelhante. São circunscritos, claros a pardos com consistência esponjosa e por vezes contém calcificações.

Microscopia: Mesma histopatologia em PFA e PFB. São tumores circunscritos compostos por células monomórficas com núcleos arredondados e citoplasma em geral indistinto. A grande maioria apresenta pseudo-rosetas perivasculares, anucleadas, perivasculares e em alguns casos são observados canais endimários ou rosetas endimárias dispostas em torno de pequeno lúmen. Aspectos de alto grau com áreas nodulares exibindo alto índice mitótico e muitas vezes proliferação microvascular são mais observados em PFA.

Imunofenotipagem: As células neoplásicas são positivas para GFAP e S100 e em geral negativas ou apenas focalmente positivas para OLIG2. Muitos casos têm positividade puntiforme ou microluminal para EMA. Em PFA há redução global de expressão nuclear da histona H3 K27me3, enquanto nos PFB há retenção nuclear de H3 K27me3.

Molecular: perfil de metilação do DNA para PFA ou para PFB.

Prognóstico: PFA tem prognóstico mais pobre quando comparado a PFB. A extensão da ressecção cirúrgica lesional tem impacto na sobrevida.

Crterios essenciais para diagnóstico: tumor de fossa posterior com morfologia e imuno-histoqumica de endimoma e:

PFA: reduo global nuclear de H3 K27me3 **ou** Perfil de metilaao do DNA de PFA.

PFB: retenao nuclear de H3 K27me3 **ou** Perfil de metilaao do DNA de PFB.

Espiniais:

Ependimoma MYCN amplificado, grau ainda no estabelecido

Ependimoma mixopapilar, grau 2

Localizao: os MYCN-amplificados esto 78% em nveis cervical e torácico, a maioria de localizao intradural e extramedular. Os endimomas mixopapilares esto localizados principalmente no cone medular e no *fillum terminale*.

Quadro clnico: os endimomas MYCN-amplificados se manifestam com dor e dormncia progressivas, e fraqueza de extremidades. Os mixopapilares apresentam dor dorsal baixa, que pode estar acompanhada de ciática, dficits sensitivo motores, impotncia e incontinncia urinária e fecal

Epidemiologia: os MYCN-amplificados foram raramente relatados, com mdia de idade de apresentao aos 37 anos. Os endimomas mixopapilares incidem entre 0,6-1.0 casos por 1 milho de pessoas/ano nos USA e Europa e acometem todas as idades, principalmente adultos.

Macroscopia: No h relatos consistentes do MYCN-amplificados. Quanto aos mixopapilares, so encapsulados e moles, podem ser gelatinosos, conter cistos e hemorragia.

Microscopia: Os MYCN-amplificados exibem pseudo-rosetas perivasculares anucleadas, a maioria com aspectos de alto-grau, grau 3. Os mixopapilares so grau 2, com os característicos arranjos papilares revestidos pelas células neoplásicas, cores fibrovasculares contendo material mixóide, em geral com índice de Ki67 entre 2-3%.

Imunofenotipagem: ao MYCN-amplificados expressam GFAP e EMA com *dot* peri-

nuclear. Os mixopapilares expressam GFAP, S100, frequentemente CD99 e CD56, mas são negativos para EMA.

Molecular: Presença de alto nível de amplificação nos MYCN, com perfil de metilação do DNA característico. Os mixopapilares, além da morfologia clássica, exibem perfil de DNA metilação diagnóstico.

Prognóstico: Os MYCN-amplificados são agressivos, com progressão-livre de doença pobre, sendo frequentes as metástases e a disseminação pelo neuro-eixo. Os ependimomas mixopapilares apresentam um prognóstico relativamente favorável, mas muitos pacientes têm doença persistente e alguns apresentam disseminação liquórica com prognóstico menos favorável, e por esta razão na classificação mais recente da OMS passaram de grau 1 a grau 2.

Critérios essenciais para diagnóstico: tumor espinhal com morfologia e imuno-histoquímica de ependimoma e:

MYCN-amplificado: aspectos histopatológicos de alto-grau, amplificação de MYCN e perfil de metilação do DNA característico.

Mixopapilar: ependimoma papilar com células neoplásicas em torno de cores fibromixóides vascularizados e imunoexpressão de GFAP e Perfil de metilação do DNA de ependimoma mixopapilar.

14.6.2. Tumores do Plexo Coroide

Papiloma do plexo coroide, grau 1

Localização: localizado no sistema ventricular onde existe plexo coroide. São mais frequentes nos ventrículos laterais, seguido do III e do IV.

Quadro clínico: decorrente de obstrução liquórica, podendo causar hidrocefalia e hipertensão intracraniana.

Epidemiologia: estão entre 0,3-0,8% de todos os tumores cerebrais, chegando a 4% em pacientes <15 anos e a 20% durante a primeira década de vida. São os mais frequentes neste grupo, com 58,2% e abaixo dos 20 anos de idade 80% estão nos ventrículos laterais.

Macroscopia: São circunscritos e se assemelham a couve-flor.

Microscopia: Formam papilas com eixos conjuntivo-vascular, revestidos por camada única de células cuboidais ou cilíndricas, com núcleos monomórficos redondos e, índice mitótico ausente ou muito baixo. Hiperplasticidade, pleomorfismo, necrose ou invasão cerebral pode eventualmente ocorrer.

Imunofenotipagem: São positivos em quase sua totalidade para citoceratinas (geralmente CK7), Vimentina e S100, com GFAP e EMA fraco ou focalmente positivos. O índice de proliferação celular com o Ki67 geralmente está <1% podendo estar até <5%.

Prognóstico: excelente com a ressecção total, sendo rara a progressão para a malignidade.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: diferenciação imunofenotípica de plexo coroide, atividade mitótica ausente e localização intraventricular ou em ângulo pontocerebelar.

Papiloma atípico do plexo coroide, grau 2

Localização: onde houver plexo coroide, mais comumente no ventrículo lateral.

Quadro clínico: da mesma forma que o papiloma do plexo coroide, pode bloquear o fluxo líquórico, causando hidrocefalia e hipertensão intracraniana.

Epidemiologia: Acometem pacientes mais jovens em torno de 8 meses de idade, mas há pacientes de 10-11 anos e até >18 anos.

Macroscopia: Semelhante a do papiloma, porém é mais vascularizado e com tendência maior a sangramento.

Microscopia: exibem aumento da atividade mitótica, com dois dos aspectos – hiper-celularidade, pleomorfismo, áreas papilares mais sólidas e necrose.

Imunofenotipagem; similar à do papiloma, com Ki67 médio de 9,1%.

Prognóstico: intermediário entre o papiloma e o carcinoma do plexo coroide.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: diferenciação imunofenotípica de plexo coroide, aumento do índice mitótico (≥ 2 mitoses/10 campos de grande aumento), localização intraventricular ou em ângulo pontocerebelar.

Carcinoma do plexo coroide, grau 3 (Fig.14.6.15)

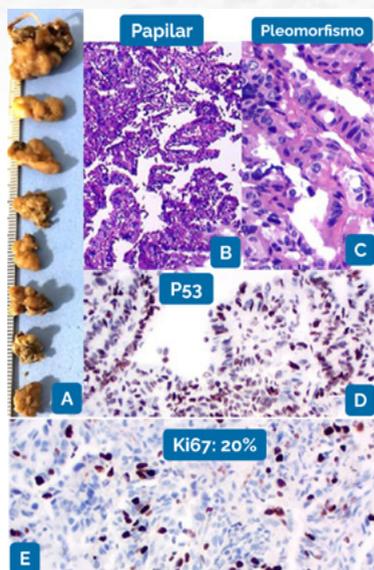


Figura 14.6.15 - Carcinoma do plexo coroide grau 3: A- macroscopia de espécime cirúrgico; B- celularidade aumentada com perda da definição do aspecto papilar; C- pleomorfismo nuclear e aumento da atividade mitótica; D- imunoposição positiva nuclear P53 mutado; E- Ki67 alto.

Localização: maioria nos ventrículos laterais.

Quadro clínico: Tende a bloquear o fluxo liquorico, com hidrocefalia e hipertensão intracraniana.

Epidemiologia: corresponde a 34,4% dos tumores do plexo coroide e 80% deles ocorrem em crianças. Cerca de quarenta por cento dos casos ocorrem no contexto de mutações de *TP53* em linhagem germinativa (síndrome de Li Fraumeni), estando recomendado aconselhamento genético para todos os pacientes com o diagnóstico de carcinoma do plexo coroide.

Macroscopia: São bastante vascularizados, hemorrágicos/necróticos, podem parecer sólidos e são invasivos.

Microscopia: apresentam sinais indubitáveis de malignidade, com pelo menos 4 dos aspectos – hipercelularidade, pleomorfismo, aspectos sólidos com borrimento das papilas, necrose e frequentes mitoses (>5 mitoses/10 HPF). É frequente a invasão cerebral.

Imunofenotipagem: expressam ceratinas, porém menos frequentemente S100, EMA negativo e Ki67 médio em torno de 20%.

Prognóstico: O impacto da extensão da ressecção cirúrgica é relevante. A presença das mutações TP53 por imuno-histoquímica favorece curso pior.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: diferenciação imunofenotípica de plexo coroide, critérios de malignidade mencionados acima, localização ventricular e alterações

moleculares (mutação TP53 e perfil de metilação).

14.6.3. Tumores Embrionários

Os tumores embrionários constituem um grupo heterogêneo, porém apresentam características gerais comuns, independentemente do tipo. A nomenclatura vem da semelhança morfológica das células neoplásicas, imaturas, com progenitores neurais.

Correspondem todos a grau 4, porém segundo o tipo e subtipo pode haver grande diferença no prognóstico e sobrevida. Embora sejam mais frequentes na faixa etária pediátrica podem ser também observados em adultos.

Meduloblastoma, grau 4 (Figs. 14.6.16 e 14.6.17)

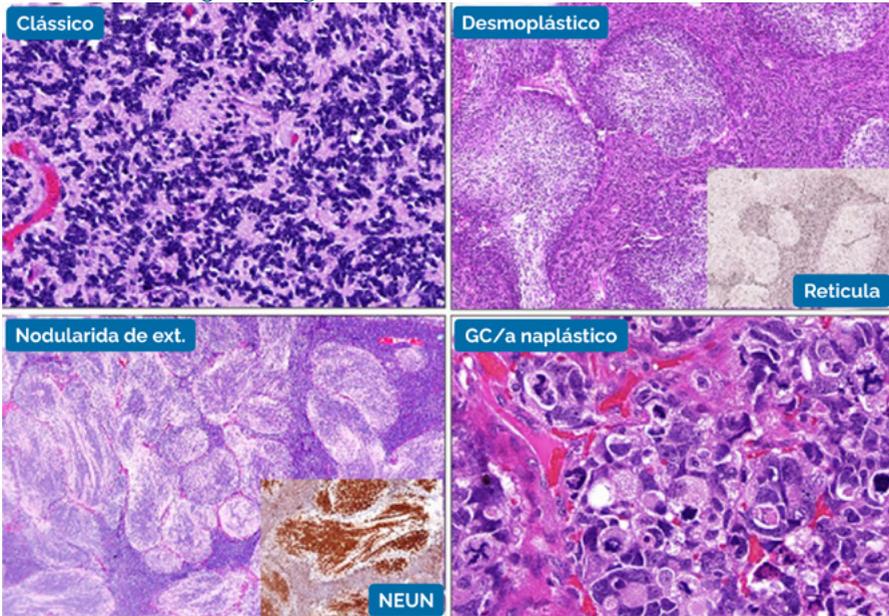


Figura 14.6.16 - Meduloblastomas, histologicamente definidos.

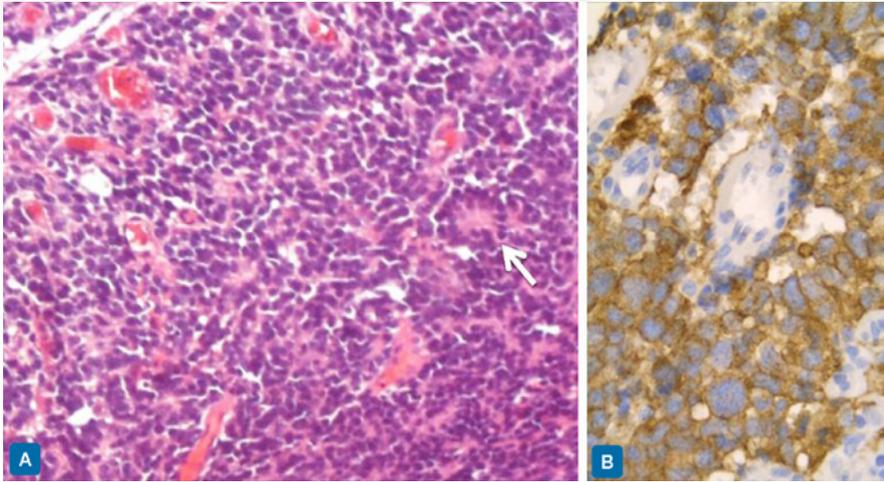


Figura 14.6.17 - A- Meduloblastoma clássico, densamente celular, formando roseta de Homer Wright (seta). B- imunopositividade para sinaptofisina nas células neoplásicas.

Localização: Região do IV ventrículo e/ou parênquima cerebelar. Tumores de localização cerebelar hemisférica lateral são quase todos do subgrupo molecular Sonic Hedgehog (SHH).

Quadro clínico: Os sintomas mais frequentes são decorrentes de hipertensão intracraniana, como náuseas e vômitos ou sintomas de acometimento local como ataxia, distúrbios do equilíbrio e da marcha e diplopia.

Epidemiologia: Após os gliomas de alto grau são os tumores malignos mais frequentes em idade pediátrica, com pico de ocorrência em 3 e 7 anos. Também afeta adultos, sendo mais frequente no sexo masculino (1,7/1). Meduloblastoma pode estar associado a síndromes hereditárias como síndrome nevóide- carcinoma basocelular síndrome de Gorlin (mutações em *PTCH* e ou *SUFU*) associadas à ativação da via SHH e também Li Fraumeni, (mutações de *TP53*) dentre outras. As particularidades dos diferentes subgrupos são mencionadas abaixo.

Macroscopia: Varia segundo os subtipos histológicos (ver abaixo) , sendo a coloração rosada ou acinzentada e consistência friável nos subtipos clássico e grandes células/anaplásico e mais firmes e circunscritos nos desmoplásicos. O aspecto multinodular é característico dos meduloblastomas com extensa nodularidade.

Microscopia: Os meduloblastomas clássicos são hiper celulares e compostos de células com escasso citoplasma e núcleos arredondados ou ovalados, mais raramente angulados. Em alguns casos podem ser observadas rosetas neuroblásticas diferenciação neuronal e mais raramente miogênica ou melanocítica.

Os meduloblastomas desmoplásicos apresentam nódulos bem delimitados, com celularidade mais baixa e menor índice proliferativo do que as áreas perinodulares, nas quais há trama reticulínica densa. Os nódulos são particularmente proeminentes no meduloblastoma com nodularidade extensiva.

Meduloblastomas anaplásicos apresentam importante pleomorfismo nuclear e alta atividade mitótica e apoptótica.

Meduloblastomas de grandes células são compostos por células mais uniformes, com núcleos globosos com nucléolo proeminente. É frequente a coexistência dos padrões anaplásico e grandes células num mesmo tumor.

Imunofenotipagem: A maioria dos meduloblastomas expressa o marcador neuronal sinaptofisina. A expressão de marcadores gliais (GFAP, OLIG2) é observada excepcionalmente. A ativação da via WNT e SHH pode na maioria dos casos ser identificada por aspectos morfológicos e painel de marcadores imuno-histoquímicos, sendo YAP1 e GAB1 positivos em meduloblastomas com ativação WNT e SHH e negativos nos tumores do subgrupo 3 e 4.

Prognóstico: Variável de acordo com o subgrupo (ver abaixo)

Os meduloblastomas são classificados quatro grupos principais, e inúmeros subgrupos, segundo o perfil molecular, que podem ser diagnosticados pelo perfil de metilação, ou NGS. O subtipo morfológico anaplásico/ grandes células e amplificação de *MYC* são fatores de mau prognóstico, assim como ressecção cirúrgica limitada e a presença de células neoplásicas no líquido (disseminação leptomeningea da neoplasia).

- Meduloblastomas com ativação da via WNT podem ocorrer em todas as idades, inclusive em adultos, mas são raros na primeira infância e têm maior incidência entre 7 e 14 anos, um pouco mais frequentes em pacientes do sexo feminino. O aspecto histológico é de tipo clássico na maioria dos casos e o prognóstico em geral excelente quando o tratamento é adequado. A ativação da via WNT é em geral acompanhada de expressão nuclear de beta catenina e de LEF1 à imuno-histoquímica.
- Meduloblastomas com ativação da via SHH têm distribuição bimodal, com picos na primeira infância e na idade adulta, com prevalência um pouco maior no sexo masculino. Cerca de 40% dos casos estão associados a síndromes hereditárias. A maior parte dos meduloblastomas com ativação SHH apresenta aspecto morfológico característico (tipo nodular-desmoplásico ou com extensa nodularidade), mas podem ter aspecto histológico clássico, particularmente no adulto, ou raramente sinais histológicos de anaplasia. O exame imuno-histoquímico mostra negatividade para OTX2 e positividade para p75-NGFR. O prognóstico é considerado intermediário. Meduloblastomas com ativação da via SHH e mutação de P53 representam um subgrupo especial, com incidência principalmente entre 7 e 14 anos de idade e prognóstico sombrio.
- Os meduloblastomas “não WNT e não SHH” correspondem aos grupos moleculares 3 e 4, e seus subgrupos, definidos principalmente pelo perfil de metilação de DNA e que definem prognóstico, na maior parte dos casos desfavorável. O grupo 3 representa cerca de 25% de todos os meduloblastomas, e é excepcional em adultos. O grupo 4 corresponde a cerca 40% dos casos de meduloblastoma, com pico de incidência entre 5 e 15 anos, podendo ser observado em todas as faixas etárias. Amplificação de *MYC* é frequente em meduloblastomas do grupo 3, assim como outras alterações genéticas desfavoráveis como cromossomo 17q

isocêntrico.

Crítérios essenciais para diagnóstico:

Meduloblastoma, WNT-ativado: meduloblastoma e ativação da via WNT ou perfil de metilação de meduloblastoma, WNT-ativado.

Meduloblastoma, SHH-ativado, TP53-selvagem: meduloblastoma e TP53 selvagem e: ativação da via SHH ou perfil de metilação de meduloblastoma, SHH-ativado.

Meduloblastoma, SHH-ativado, TP53-mutado: meduloblastoma e mutação no gene TP53 e: ativação da via SHH ou perfil de metilação de meduloblastoma, SHH-ativado.

Meduloblastoma, não WNT não SHH: meduloblastoma sem ativação da via WNT ou SHH, ou perfil de metilação de meduloblastoma grupo 3 ou grupo 4.

Tumor teratóide rabdoide atípico (ATRT), grau 4 (Fig.14.6.18)

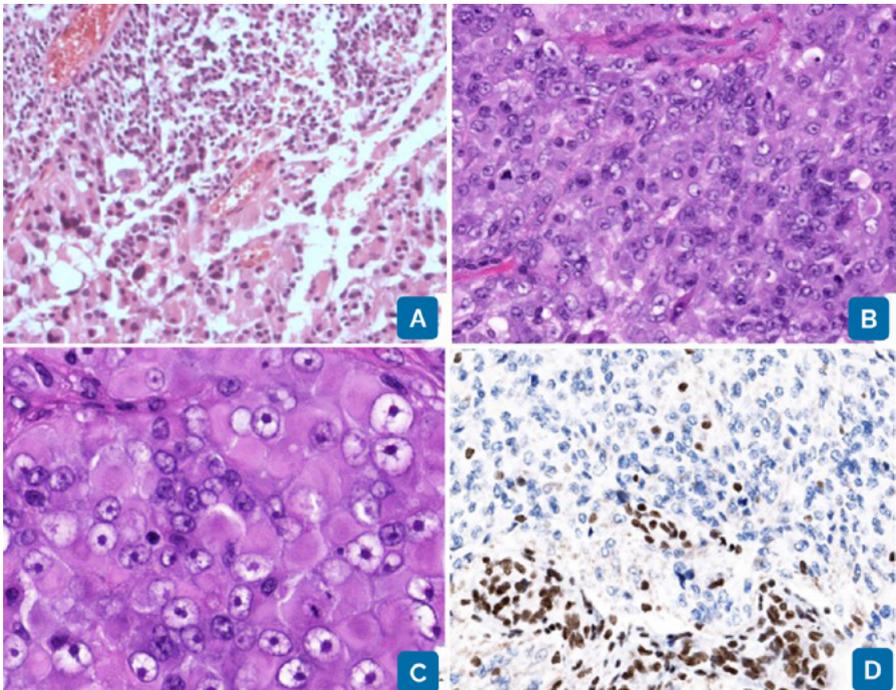


Figura 14.6.18 - ATRT. A- heterogeneidade celular; B- células rabdoídes; C- células rabdoídes ampliadas; D- perda da expressão de INI-1 nas células neoplásicas.

Localização: Ocorrem em todo o neuro-eixo, podendo ser supratentoriais (hemisférios cerebrais, ventrículos, região supraselar ou glândula pineal), infratentoriais (cerebelo, ângulo ponto-cerebelar ou tronco cerebral e raramente localizados na medula espinhal).

Quadro clínico: depende da localização e idade do paciente. Em bebês são frequentes

sintomas inespecíficos como letargia, vômitos e retardo no desenvolvimento.

Epidemiologia: A maior parte dos pacientes têm menos de 2 anos ao diagnóstico, sendo um terço até o primeiro ano de vida. ATRTs são um pouco mais frequentes no sexo masculino (1.2/1). São raros em adultos. Segundo o CBTRUS correspondem a menos de 2% dos tumores pediátricos do sistema nervoso central.

Macroscopia: São amolecidos e rosados ou avermelhados, e bem demarcados do parênquima adjacente. Alguns casos têm consistência firme. Podem apresentar hemorragia e necrose.

Microscopia: O aspecto histológico é heterogêneo e variável. Em muitos casos pode ser identificada uma quantidade variável de células de morfologia rabdoide com citoplasma eosinofílico, podendo apresentar inclusão paranuclear e núcleo excêntrico, globoso com cromatina vesicular e nucléolo eosinofílico proeminente. Por vezes não são identificadas células rabdoídes. Outros aspectos que podem ser observados são de células pequenas pouco diferenciadas, células com citoplasma claro, fusiformes ou com diferenciação epitelial. Mitoses, necrose e hemorragia são frequentes.

Imunofenotipagem: ATRTs apresentam um imunofenótipo divergente, com expressão variável e frequente de EMA, actina muscular lisa e vimentina, além de citoqueratinas, GFAP, neurofilamento e sinaptofisina. A alteração molecular essencial dos ATRTs é a inativação de *SMARCB1* ou em raros casos *SMARCA4*, que são geralmente acompanhadas da perda de imunexpressão de INI1 ou BRG1, respectivamente.

Prognóstico: ATRTs são tumores agressivos, com prognóstico reservado na maior parte dos casos. Entretanto uma parte dos pacientes pode responder à quimioterapia de alta dose acompanhada de radioterapia. O perfil de metilação de DNA identifica três subgrupos distintos, AT/RT-TYR, AT/RT-SHH, e AT/RT-MYC, com diferenças em idade, localização e alterações genéticas, e possivelmente pior prognóstico para pacientes com tumores do subgrupo AT/RT-TYR. Devido ao alto risco de mutações em linhagem germinativa de *SMARCB1* ou *SMARCA4*, o aconselhamento genético é indicado para pacientes com ATRT.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: Tumor embrionário do sistema nervoso central com poli-imunofenótipo e perda de imunexpressão de *SMARCB1* ou *SMARCA4* nas células neoplásicas **ou** perfil de metilação de ATRT. **Desejável:** Presença de células rabdoídes; alteração nos genes *SMARCB1* ou *SMARCA4*

Tumor Embrionário com Rosetas em Multicamadas (ETMR), grau 4

Localização: A maioria intracraniana, principalmente hemisférica, podendo também acometer áreas centrais, cerebelo, tronco cerebral e raramente medula espinhal.

Quadro clínico: São frequentes os sintomas decorrentes do aumento da pressão intracraniana (cefaleias, náuseas, vômitos e distúrbios visuais) alguns pacientes podem apresentar epilepsia ou sinais focais, que variam de acordo com a localização do tumor.

Epidemiologia: São tumores raros, cuja delimitação e critérios diagnósticos são relativamente recentes, e por isso têm incidência ainda indeterminada. Ocorrem principalmente em crianças de ambos os sexos, com menos de 4 anos, a grande maioria abaixo de 2 anos.

Macroscopia: ETMRs são circunscritos, por vezes muito volumosos, de coloração rosada a acinzentada, com áreas de necrose e hemorragia, e por vezes pequenas calcifica-

ções. Alguns têm áreas císticas.

Microscopia: O aspecto morfológico é variável, com três padrões que podem ser observados isoladamente ou associados. 1: « tumor embrionário com neuropilo abundante e rosetas verdadeiras », e alterna áreas fibrilares ricas em neuropilo, podendo conter neurocitos e células ganglionares, com áreas densamente celulares compostas por células pequenas formando número variável de rosetas com múltiplas camadas de células em torno de lúmen central. 2: “ependimoblastoma” se assemelha às áreas hiper celulares com rosetas em multicamadas, porém sem o componente fibrilar 3: “meduloepitelioma” com arranjo das células tumorais em estruturas epitelióides, trabeculares e tubulares. As figuras de mitose são frequentes e o índice proliferativo elevado nas áreas mais densamente celulares.

Imunofenotipagem: As células constituindo rosetas podem expressar EMA, citoqueratinas e CD99, sendo em geral negativas para marcadores gliais. Nas áreas de neuropilo observa-se forte expressão de sinaptofisina, neurofilamento e NEUN. LIN28A é um marcador extremamente sensível, sendo expresso universalmente em ETMRs, porém pode marcar alguns ATRTs, gliomas e tumores embrionários, dentre outros.

Prognóstico: Sombrio com sobrevida em torno de 12 meses, mesmo em casos tratados com terapia combinada agressiva.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: Um tumor embrionário com um dos três padrões morfológicos imuno-histoquímicos: tumor embrionário com neuropilo abundante e rosetas verdadeiras; ependimoblastoma ou meduloepitelioma e alteração genética característica definidora dos subtipos moleculares de ETMR: alteração em C19MC ou mutação do gene *Dicer* e (em casos não resolvidos) perfil de metilação de ETMR.

Neuroblastoma do SNC, FOXR2-ativado, grau 4

Localização: principalmente hemisférios cerebrais, ocasionalmente intraventricular.

Quadro clínico: Sendo neoplasia recentemente descrita, as características clínicas .

Epidemiologia: São tumores raros. Características epidemiológicas precisas ainda não estão estabelecidas. Ocorrem principalmente em crianças, com discreta predileção pelo sexo feminino. Estes tumores correspondem a cerca de 10% dos tumores previamente classificados como tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs) do SNC.

Macroscopia: Poucos casos estão descritos na literatura.

Microscopia: Neoplasia pouco diferenciada constituída de células com alta relação núcleo-citoplasmática, e núcleos redondos a ovalados, por vezes angulados, hiper cromáticos e citoplasma escasso ou indistinto. Atividade mitótica pode ser elevada. Alguns casos apresentam infiltração do parênquima cerebral adjacente. Por vezes é observada diferenciação neurocítica, ou neurônios ganglionares maduros.

Imunofenotipagem: Em geral expressam fortemente OLIG2, com positividade variável para sinaptofisina, principalmente em áreas de diferenciação neurocítica/neuronal. GFAP e vimentina são caracteristicamente negativas. O índice de proliferação pelo Ki67 é elevado

Prognóstico: Os dados da literatura ainda são limitados.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: Tumor embrionário com focos de diferenciação neuroblástica ou neuronal e ativação de *FOXR2* por rearranjo estrutural e fusão gênica **ou** (para casos não resolvidos) um perfil de metilação de neuroblastoma, *FOXR2*-ativado.

Tumor do SNC com duplicação interna de *BCOR*:

Localização: ocorre principalmente nos hemisférios cerebrais ou cerebelares, com alguns casos descritos nos núcleos da base, ângulo pontocerebelar, tronco cerebral e medula espinhal.

Dados clínicos: Dependem da localização do tumor.

Epidemiologia: sendo entidade delineada recentemente, os dados disponíveis na literatura são limitados, ocorrendo principalmente em crianças.

Macroscopia: Poucos casos estão descritos na literatura.

Microscopia: São neoplasias na maior parte dos casos bem delimitadas do parênquima nervoso adjacente. Os aspectos são extremamente variados: As células são uniformes, ovais ou fusiformes com núcleos redondos a ovalados e citoplasma fracamente eosinofílico. Muitos casos exibem componente de células de morfologia glial com prolongamentos. A vascularização é abundante com capilares ramificados.

Podem ser observadas pseudo-rosetas perivascularares e matriz mixóide ou microcística. Mitoses e necrose com aspecto de paliçada periférica são frequentes.

Imunofenotipagem; Em geral expressam vimentina e CD56, com expressão limitada ou ausente de GFAP, OLIG2 e S100. À exceção de NeuN, que pode ser expresso focalmente, os outros marcadores neuronais são negativos.

A maioria dos tumores exibe expressão forte de *BCOR*, porém o achado não é específico, nem universal pois raros casos podem ser negativos para este marcador. O índice proliferativo pelo Ki67 é alto na maioria dos casos.

Prognóstico: Os dados clínicos disponíveis ainda são limitados e por esta razão a OMS, apesar de haver incluído o tumor do SNC com duplicação interna de *BCOR* nos tumores embrionários, que em geral correspondem a grau 4 ainda não definiu o grau para este tipo de tumor. Não obstante, a maior parte destes tumores apresenta recidiva.

Crítérios essenciais para o diagnóstico: Tumor maligno primário do sistema nervoso central com padrão sólido, células uniformes ovaladas ou fusiformes com núcleos redondos a ovais e alta densidade de capilares e uma duplicação interna do exon 15 de *BCOR* e (para casos não resolvidos): um perfil de metilação de tumor do SNC com duplicação interna de *BCOR*.

14.6.4. Tumores da Pineal

Os tumores primários do parênquima da glândula pineal são raros. A caracterização molecular destes tumores confirmou tratar-se de neoplasias biologicamente e molecularmente distintos – **Pineocitoma, grau 1; Tumores do Parênquima Pineal de diferenciação intermediária, grau 2 e 3 e Pineoblastoma, grau 4 (Fig.14.6.19)** - e que, ao contrário dos gliomas difusos do adulto, não evoluem inexoravelmente para grau histológico mais

alto ou maior agressividade se não tratados.

Pineoblastomas podem surgir em pacientes com retinoblastoma (síndrome do retinoblastoma trilateral).

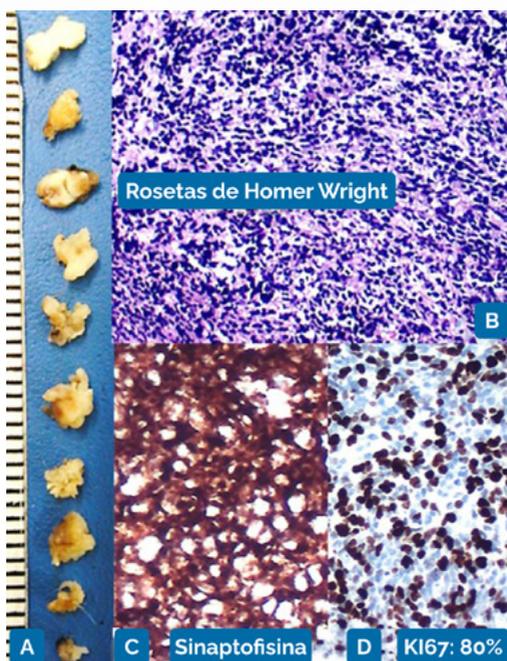


Figura 14.6.19 - Pineoblastoma: A- macroscopia de espécime cirúrgico; B- neoplasia hiper celular de pequenas células com núcleos hipercromáticos, atípicos e frequentes mitoses tendendo a formar rosetas de Homer Wright HE; C- imunoposição positiva Sinaptofisina; D- Ki67 alto.

Localização: Região da glândula pineal

Quadro clínico: Sinais de aumento da pressão intracraniana por obstrução do aqueduto, alterações neuro-oftalmológicas ou sintomas de acometimento cerebelar ou de tronco cerebral.

Epidemiologia: Representam menos de 1% de todos os tumores intracranianos. Cerca de ¼ dos tumores da região pineal têm origem no parênquima pineal, e destes cerca de 25% são Pineocitomas, 45% Tumores de diferenciação intermediária e 35% Pineoblastomas. São um pouco mais frequentes no sexo feminino e ocorrem em todas as faixas etárias com idade mediana de 44 anos para pineocitomas, 33 para tumores de diferenciação intermediária e 6 anos para pineoblastomas.

Macroscopia: Pineocitomas e tumores de diferenciação intermediária são acinzentados e pineoblastomas róseo acinzentados, por vezes amolecidos.

Microscopia: Pineocitomas são neoplasias moderadamente celulares, compostas de

células dispostas em lençóis, pequenas e uniformes com núcleos redondos a ovalados e moderada quantidade de citoplasma eosinofílico, com prolongamentos finos que frequentemente formam rosetas. Alguns tumores são mais pleomórficos e podem apresentar diferenciação ganglionar. A atividade mitótica é ausente ou muito baixa.

Tumores do parênquima pineal de diferenciação intermediária: Apresentam dois padrões principais: difuso (oligodendroglioma ou neurocitoma-símile) e lobulado. As células neoplásicas têm núcleos redondos com atipias moderadas e cromatina granular e citoplasma escasso. A atividade mitótica/proliferativa é leve a moderada, sendo mais alta nos casos de grau 3, porém os critérios para diferenciação entre grau 2 e 3 ainda não estão bem estabelecidos.

Pineoblastomas são tumores de alta celularidade com arquitetura difusa com núcleos hiper cromáticos por vezes com nucléolo evidente e citoplasma escasso ou indistinto. Alguns apresentam rosetas do tipo a Homer Wright ou Flexner–Wintersteiner. A atividade mitótica é alta e a necrose frequente.

Imunofenotipagem: Os tumores do parênquima pineal são geralmente positivos para sinaptofisina e enolase neurônio-específica. Neurofilamento é geralmente forte nos pineocitomas, variável nos tumores de diferenciação intermediária e focal ou ausente nos Pineoblastomas.

Prognóstico: O prognóstico é em geral bom para pacientes com pineocitomas (cerca de 90% de sobrevida global em cinco anos).

Tumores de diferenciação intermediária mostram sobrevida mediana de 14 anos, com sobrevida global de 84% em cinco anos (dados combinados de diferentes publicações). Um estudo mostrou sobrevida global em cinco anos de 76% para os tumores grau 2 e 39% para os de grau 3.

Pineoblastomas são tumores agressivos, em estudos mais recentes mostrando mediana de sobrevida de 4.1–8.7 anos. Os dados de sobrevida global em 5 anos são muito variáveis em diferentes séries (10% a 81%). Os diferentes subtipos moleculares têm prognóstico sensivelmente diferente (ver tabela descrevendo alterações moleculares).

Critérios essenciais para o diagnóstico:

Pineocitoma: Tumor localizado na região da glândula pineal com diferenciação pineal (morfologia e imunofenótipo) sem critérios para diagnóstico de tumores de diferenciação intermediária ou pineoblastoma e baixo índice proliferativo.

Tumor do parênquima pineal de diferenciação intermediária: Tumor localizado na região da glândula pineal com diferenciação pineal (morfologia e imunofenótipo), sem critérios para diagnóstico de pineoblastoma e atividade mitótica/proliferativa aumentada; e **para casos não resolvidos** perfil de metilação característico. É desejável a comprovação molecular de inserções “in frame” no gene *KBTBD4* (ver tabela de alterações moleculares)

Pineoblastoma: Tumor localizado na região da glândula pineal com características embrionárias e alta atividade mitótica/ proliferativa. São desejáveis a expressão mantida de IN1 e perfil de metilação alinhado com um dos subtipos de pineoblastoma.

14.6.5. Tumores de Nervos Cranianos e Paraespinhais

Os tumores dos nervos cranianos e paraespinhais podem ser esporádicos ou estarem

relacionados a síndromes familiares que mencionaremos adiante.

Schwannoma, grau 1

Neoplasia de baixo grau, originária das células de Schwann.

Localização: é frequente na porção vestibular do VIII nervo craniano. E também, aqueles espinhais extramedulares em forma de sino, crescendo através dos forâmens neurais. Quando múltiplos espinhais, podem estar no contexto da Neurofibromatose tipo 2 (NF2).

Quadro clínico: quando no VIII nervo é comum hipoacusia e vertigem. Os espinhais em geral são assintomáticos pois crescem lentamente, ou às vezes pode haver sintomas motores.

Epidemiologia: a grande maioria é esporádica, com pico de incidência entre 4-6 décadas.

Macroscopia: São arredondados, lisos na superfície e firmes ao corte, podendo haver focos hemorrágicos. Em cerca da metade dos casos pode-se visualizar conexão com um nervo.

Microscopia: são constituídos por células fusiformes, que formam feixes paralelos dispostos em vários sentidos. Nas áreas compactas (Antoni A) tendem a ter seus núcleos paralelos em paliçadas –corpos de Verocay. Nas áreas frouxas (Antoni B) há macrófagos xantomizados e vasos de parede hialinizada.

Imunofenotipagem: expressam S100 e SOX10; Neurofilamento permite a visualização dos axônios intraneoplásicos. Quando há necrose, hiper celularidade e altos índices de Ki67 pode se tratar de Tumor Maligno de Bainha Nervosa (TMBN).

Molecular: perda do cromossomo 22 a/ou mutação de NF2. Apresenta perfil de metilação específico.

Prognóstico: como são de baixo grau, com a remoção cirúrgica total não há recorrência.

Critérios diagnósticos essenciais para diagnóstico: histologia com áreas Antoni A ou B e imunexpressão difusa de S100 ou SOX10.

14.6.6. MENINGIOMA, graus 1, 2, 3 (Fig.14.6.21).

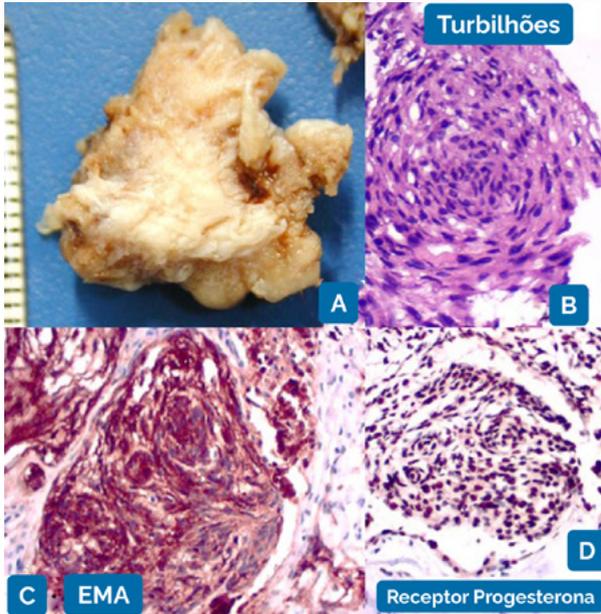


Figura 14.6.21 - Meningeoma intracavernoso: A- espécime cirúrgico; B- células tendem a formar turbilhões celulares HE; C- imunoposição positiva para EMA nas células neoplásicas; D- imunoposição positiva intranuclear de receptor de progesterona.

Origina-se das células meningoteliais da aracnoide.

Localização: Podem ser intracranianos, orbitários ou intraespinhais. São mais frequentes na convexidade cerebral, associados a - foice, goteira olfatória, esfenóide, região para ou supraselar, bainha do nervo óptico, região petrosa, tentório e fossa posterior. São extra axiais e podem ser mais raramente intraventriculares. Os espinhais ocorrem mais comumente na região torácica.

Quadro clínico: depende da topografia por compressão das estruturas adjacentes. A maioria é de crescimento lento e pode ocasionar sinais de hipertensão intracraniana e mesmo quadros psiquiátricos, dependendo da localização.

Epidemiologia: É o tumor mais frequente em adultos, os de grau 1 acometendo mais as mulheres em idade pré-menopausa.

Macroscopia: são sólidos e aderidos à dura-máter. Aos cortes são firmes, às vezes gelatinosos. Os de baixo grau em geral não invadem o tecido cerebral, mas podem invadir o tecido ósseo que reage com hiperostose reacional. Podem também invadir os seios venozos durais, com sua obstrução parcial ou total. Os de alto grau podem infiltrar o cérebro e apresentar áreas de necrose.

Microscopia: Quinze subtipos dos quais os mais frequentes são meningotelial, fibroso e transicional e a maioria é de grau 1. As pseudo-inclusões intranucleares são frequentes nas áreas meningoteliais. No entanto qualquer dos subtipos pode ser mais agressivo quando houver – aumento da celularidade, presença de pequenas células com aumento da relação núcleo-citoplasmática, mantos celulares, necrose focal espontânea, aumento de mitoses e, invasão do tecido cerebral adjacente.

Grau 1:

- Meningotelial – mais comum na base craniana.
- Fibroso – com colágeno interposto. Mais frequente na convexidade.
- Transicional – com aspectos meningotelial e fibroso. Frequente na convexidade.
- Psamomatoso – com abundantes psamomas e frequente em região torácica.
- Angiomatoso – em geral acompanhado de grande edema cerebral.
- Microcístico – também com grande edema cerebral.
- Secretor – edema cerebral frequente.
- Rico em infiltrado linfoplasmocitário – pode apresentar sintomas hematológicos.
- Metaplásico – componentes mesenquimais como ósseo, cartilaginoso, mixóide.

Grau 2:

- Cordóide – lembra cordoma. São volumosos, supratentoriais, em jovens.
- De células claras – com citoplasma claro PAS positivo, rico em glicogênio. Atípico – quando apresentam a histologia mais agressiva descrita acima. Presença de 4 ou mais mitoses em 10 campos de grande aumento e invasão cerebral.

Grau 3:

- Papilar – forma pseudopapilas perivasculares. Reportado em crianças.
- Rabdóide – com células rabdóides.

Anaplásico (maligno) – parece carcinoma, sarcoma ou melanoma, de alto grau. Presença de 20 ou mais mitoses em dez campos de grande aumento.

Imunofenotipagem: expressam EMA, focal ou ausente nos de alto grau; e também expressam vimentina. No meningioma secretor CEA e citoqueratinas estão expressos ao redor dos pseudopsamomas. O índice de Ki67 >4% nos de grau 2 e, >20% nos de grau 3.

Molecular: As alterações genéticas estão relacionadas aos subtipos, mas não os definem. Destacam-se as mutações de *TERT* e a deleção homozigótica de *CDKN2A* e/ou *CDKN2B* nos meningiomas agressivos.

Meningiomas apresentando mutações na região promotora de *TERT* e/ ou de perda

homozigótica de CDKN2A/B têm prognóstico desfavorável, e segundo a classificação da OMS 2021, correspondem a grau 3, independentemente dos achados histopatológicos. A critério clínico deve ser, portanto, considerada a pesquisa dessas alterações moleculares em meningiomas atípicos clinicamente agressivos. O perfil de metilação do ADN e/ou pesquisa de alterações citogenéticas (perdas cromossômicas de 1p, 6q e 14q) aliados ao grau histológico podem complementar a estratificação prognóstica, identificando raros casos de meningioma de grau histológico 1 com potencial evolutivo, distinguindo meningiomas atípicos (grau 2) de baixo, intermediário e alto risco de progressão e confirmando o potencial maligno de meningiomas histologicamente agressivos.

Prognóstico: o maior impacto para a sobrevida livre de doença é a extensão da ressecção cirúrgica. As recorrências são maiores nos graus 2 e 3; a mortalidade no grau 3.

Critérios diagnósticos essenciais: localização meníngea, aspecto histológico característico de um dos subtipos, imunoposição de EMA, perfil de metilação.

14.6.7. Tumores Mesenquimais não Meningoteliais

Neste grupo mencionaremos os mais frequentes.

Tumor Fibroso Solitário, graus 1, 2, 3 (Fig.14.6.22).

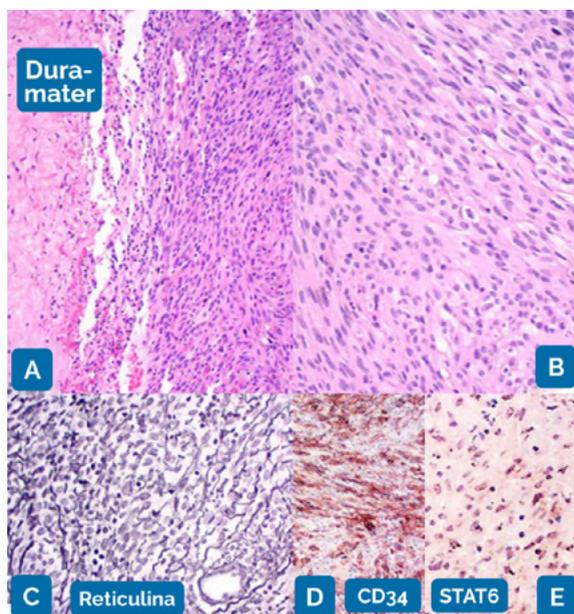


Figura 14.6.22 - Tumor Fibroso solitário: A e B- células fusiformes ou ovoides entremeadas por vasos delgados arborescentes HE; C-fibras reticulínicas abundantes entre as células neoplásicas; D- imunoposição positiva CD34; E- imunoposição forte nuclear STAT6.

São neoplasias fibroblásticas com base dural.

Localização: extra-axiais, geralmente supratentoriais nas localizações mais frequentes base craniana, parasagital e falcina. Simulam meningiomas.

Quadro clínico: relacionado à sua localização e, hipertensão intracraniana quando volumosos.

Epidemiologia: dados relatados são inconsistentes, mas parecem corresponder a <1% dos tumores no SNC.

Macroscopia: firmes, bem circunscritos e relacionados à dura-máter.

Microscopia: o espectro histológico é amplo, desde paucicelular com estroma rico em colágeno, até hiperclular com aspecto simulando sarcoma de alto grau. Pode haver invasão do tecido cerebral e invasão de veias e nervos. A maior atividade mitótica e o encontro de necrose se correlacionam com o prognóstico.

Imunofenotipagem: imunoexpressão de STAT6 nuclear e CD34, e são negativos para EMA.

Molecular: fusão NAB2::STAT6.

Prognóstico: apresentam alta propensão para recorrência.

Crítérios diagnósticos essenciais: celularidade variável, de células fusiformes a ovóides, em meio a trama vascular hialinizada arborescente, com quantidade variável de colágeno interposto e expressão nuclear de STAT6.

Hemangiomas e Malformações vasculares

São classificados como neoplasias benignas, podendo ser isoladas ou múltiplas.

Hemangioma cavernoso/Cavernoma

Sua localização preferencial é supratentorial como nervo óptico, pineal e seio cavernoso, em geral assintomático ou, se manifestar por convulsões e hemorragia aguda. Quando intramedular é sintomático. A faixa etária dos pacientes varia. São constituídos por vasos sinusoidais de parede fibrosa, com ausência de artérias ou veias, com pouco ou nenhum tecido nervoso de permeio. Pode ser decorrente de hipertensão venosa ou de anomalias venosas do desenvolvimento, algumas associadas a mutações que regulam proliferação celular, formação de trama vascular e camada endotelial. O risco prognóstico aumenta quando já houver hemorragia prévia ou topografia no tronco encefálico.

Hemangioma Capilar

Localização principal é espinhal, depois no crânio, e muito raramente intracerebral. Frequentemente são múltiplos e encontrados em vértebras, principalmente torácicas e lombares. Acometem predominantemente homens, são em geral assintomáticos e se manifestam clinicamente quando há fratura vertebral ou compressão medular. A prevalência em vertebras está entre 10-12% da população geral. Pode ser congênito ou pós-trauma, e alguns em síndromes genéticas. Na histologia são lobulares e constituídos predominantemente por pequenos vasos capilares revestidos internamente por endotélio entremeados por estroma fibroblástico. Podem raramente ter atividade mitótica e o Ki67 está em geral <10%. Quando totalmente retirados em cirurgia, não há recorrência.

Malformação Arteriovenosa (MAV)

Os MAVs acometem meninges, córtex e regiões mais profundas cerebrais, e também no cerebelo e em medula espinhal. Podem ocorrer em qualquer idade. São assintomáticos ou com alguns sintomas como convulsões e cefaleia. Ou ainda se manifestar pelas complicações como hemorragias. Existe associação com algumas síndromes genéticas. Na histologia são constituídos por artérias e veias malformadas que formam conexões fistulosas entre si em direção a um *nidus*, entremeadas por tecido nervoso. Os fatores de risco de hemorragia são idade, hipertensão arterial e hemorragia prévia, podendo ser fatal em até cerca de 25% dos casos.

Hemangioblastoma, grau 1 (Fig.14.6.23)

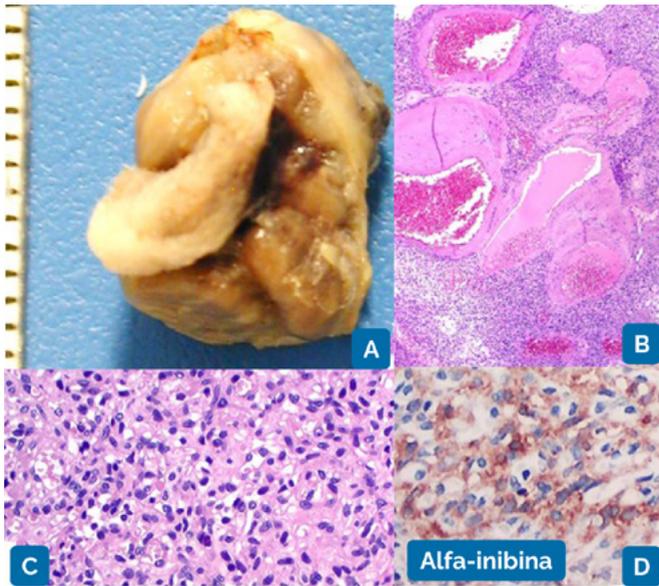


Figura 14.6.23 - Hemangioblastoma em medula cervical alta: A- espécime cirúrgico; B- vasos maiores do nidus vascular nutridor HE; C- células estromais neoplásicas contendo vacuolos citoplasmáticos HE; D- imunoposição positiva Alfa-inibina.

Localização: ocorre classicamente no cerebelo. Pode ocorrer isoladamente ou na forma de múltiplos tumores no tronco encefálico, medula espinhal, supratentorial e retina, além de osso, partes moles, fígado, pulmão, pâncreas, rim, intestino e pele.

Quadro clínico: está relacionado com a localização, com efeito de massa, alteração do fluxo líquórico por hipertensão intracraniana e hidrocefalia, ou sintomas cerebelares. Podem ser mais comumente esporádicos ou associados à Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL).

Epidemiologia: correspondem a <2% dos tumores do SNC. Ocorrem em adultos, aqueles sintomáticos entre 18-30 anos de idade.

Macroscopia: são circunscritos, pseudo-encapsulados, em geral císticos com nódulo mural.

Microscopia: constituídos pelas células estromais que são grandes e vacuolizadas e, por rica rede capilar com células vasculares reativas. As mitoses são raras. Assemelha-se ao carcinoma renal metastático, seu principal diagnóstico diferencial histológico.

Imunofenotipagem: as células estromais expressam alfa-inibina e brachyury citoplasmáticos, além de positividade para NSE, NCAM1, S100 e, ocasionalmente GFAP e EGFR.

Prognóstico: excelente após ressecção cirúrgica completa.

Crítérios diagnósticos essenciais para o diagnóstico: Células estromais vacuolizadas ou lipidizadas que são imunopositivas para inibina, em meio a rica rede capilar, perda/inativação do gene VHL; paciente com Síndrome de von Hippel-Lindau.

14.6.8. TUMORES MELANOCÍTICOS: São raros, circunscritos ou difusos, benignos ou malignos

Melanocitose é a proliferação meníngea de melanócitos; **Melanomatose** é a proliferação de células de melanoma a partir de melanócitos leptomeníngeos. Ambos podem ser difusos ou focais, sendo que a Melanomatose frequentemente invade o SNC.

Localização: na leptomeninge, estendendo-se aos espaços perivasculares de Virchow-Robin. Sítios mais frequentes - temporais, cerebelo, ponte, bulbo e medula espinhal.

Quadro clínico: depende da sua localização, podendo ser hidrocefalia, efeitos compressivos, sintomas psiquiátricos, motores ou sensoriais. Quando malignos, progridem rapidamente com hipertensão intracraniana e crises convulsivas. A melanocitose meníngea ocorre com a síndrome de melanose neurocutânea – nevos melanocíticos congênitos geralmente na pele do tronco e pescoço.

Epidemiologia: A melanocitose acomete em geral crianças com melanose neurocutânea. A Melanomatose acomete crianças com ou sem melanose neurocutânea, e também adultos em torno da 4ª década.

Prognóstico: a melanocitose pode estar assintomática, mas quando aparecem os sintomas o prognóstico é pobre. Já a Melanomatose é agressiva com prognóstico reservado.

Crítérios diagnósticos essenciais: melanocitose – não há invasão do SNC, atividade mitótica nem necrose, enquanto na Melanomatose, presença de invasão do SNC, atipias/mitoses e necrose.

14.6.9. Tumores Hematolinfóides: aqui destacaremos os mais frequentes.

Linfomas: podem ser primários ou secundários a lesões sistêmicas. A sua classificação segue a da OMS para Tumores Hematolinfóides (5th ed) e está no capítulo 13 do Livro de Patologia Geral da SBP. Quanto aos primários no SNC, o mais frequente é o **Linfoma primário de grandes células B** que se apresenta como lesão solitária em mais da metade dos casos. Pode estar relacionado a imunodeficiências adquiridas infecciosas como a AIDS, a doenças autoimunes ou a terapias imunodepressivas. Quando associado a imunodeficiência o prognóstico é pobre.

Tumores Histiocíticos:

Doença de Erdheim-Chester: ocorre no SNC ou nas meninges, com ou sem envolvimento sistêmico. Corresponde a uma histiocitose clonal. Suas complicações neurológicas acontecem em 30-50% dos pacientes com a doença, predominando em homens de cerca de 50 anos de idade. Histologicamente há histiócitos xantomizados negativos para marcadores de células de Langerhans. É um diagnóstico de exclusão, inclusive de doenças desmielinizantes. As opções terapêuticas incluem cirurgia, imunomoduladores e terapias-alvo, em geral com boa taxa de resposta.

Doença de Rosai-Dorfman: acomete o SNC ou as meninges, com ou sem lesões sistêmicas, também é uma histiocitose clonal com histiócitos S100 positivos e emperipolese (fagocitose de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos), formando massas solitárias ou múltiplas na dura-máter. Os homens são mais acometidos, com idade em torno dos 40 anos. Para o diagnóstico deve-se excluir Histiocitose de células de Langerhans e doenças desmielinizantes. A cirurgia quando possível, é a opção principal e o prognóstico costuma ser favorável.

Histiocitose de Células de Langerhans: é uma proliferação clonal de células de Langerhans no SNC ou nas meninges, com ou sem envolvimento sistêmico. Sua localização mais frequente é base craniana e ossos craniofaciais, em cerca da metade dos casos. A maioria ocorre em crianças abaixo dos 15 anos de idade. As células de Langerhans têm citoplasma claro e são S100, CD1a e Langerina positivas pela imuno-histoquímica. Testes moleculares podem detectar potenciais genes mutantes como BRAF e MAP2K1. As lesões tumorais são sensíveis à quimioterapia convencional ou a terapias-alvo quando detectados, com prognóstico favorável. No entanto os sintomas neurológicos tendem a piorar.

14.6.10. Tumores De Células Germinativas

São tumores homólogos em morfologia e imunofenótipo aos tumores de células germinativas gonadais e àqueles fora do neuroeixo e cujas características histopatológicas estão descritas em mais detalhe no livro da OMS de Tumores Pediátricos V edição, capítulo 7. Eles incluem os Teratoma maduro, Teratoma imaturo, Teratoma com malignidade do tipo somática, Germinoma (análogo ao seminoma), Carcinoma embrionário, Tumor do saco vitelínico, Coriocarcinoma e Tumor de células germinativas misto.

Localização: Oitenta a noventa por cento dos tumores de células germinativas do sistema nervoso central são localizados na linha média, principalmente na região pineal, e em segundo lugar em região supraselar (hipófise posterior/ infundíbulo hipofisário). Tumores bifocais ou múltiplos são na maioria Germinomas, e podem também acometer núcleos da base, tálamo ou outras localizações.

Quadro clínico: Tumores da região pineal podem causar hidrocefalia e aumento da pressão intracraniana por compressão do aqueduto, ou síndrome de Parinaud por compressão ou invasão da placa tectal. Tumores supraselares/hipofisários podem levar a distúrbios visuais por compressão do quiasma óptico, diabete insípido, retardo do crescimento e alterações da maturação sexual.

Epidemiologia: São mais frequentes em população pediátrica em países da Ásia Oriental, nos quais correspondem a cerca de 8-15% dos tumores pediátricos do SNC e

cerca de 3-4% na Índia, Europa e América do Norte. O pico de incidência é de 10 a 14 anos, sendo nos casos da pineal mais de 90% dos pacientes do sexo masculino. Na região supraselar afetam ambos os sexos igualmente. O tipo mais frequente é o Germinoma puro, seguido de tumores mistos e teratomas.

Tratamento e prognóstico: Teratomas e tumores mistos combinando teratoma e Germinomas têm excelente prognóstico. Germinomas respondem bem à radio-quimioterapia com sobrevida em dez anos de mais de 90%. Os outros tipos de tumor em geral têm comportamento agressivo, com prognóstico mais reservado.

14.6.11. Tumores da Região Selar:

Craniofaringioma Adamantinomatoso, grau 1

É um tumor sólido-cístico com células escamosas e rolhas de ceratina, apoiadas num estroma frouxo de células estreladas. Frequentemente há calcificações e depósito de colesterol.

Localização: na sela túrcica e na região infundibulotuberal, em geral supraselar,

Quadro clínico: paciente apresenta sintomas inespecíficos como hipertensão intracraniana e cefaleia e/ou com déficits visuais e déficits hormonais hipofisários. Em cerca da metade dos casos, com síndrome hipotalâmica. Raramente é incidental.

Epidemiologia: é o tumor não neuroepitelial intracraniano mais comum em crianças entre 5-15 anos de idade (perfazendo cerca de 5-11% de todos os tumores intracranianos neste grupo), sendo mais raros em adultos entre 45-60 anos de idade. Ambos os sexos são igualmente acometidos.

Macroscopia: são sólido-císticos, contendo fluido castanho-esverdeado que se assemelha a óleo de motor de carro. São frequentes as calcificações.

Microscopia/Imunofenotipagem: já referimos sua constituição celular e exibem imunexpressão de p63, de ceratinas (CK7, CK5/6, CK17 e CK10) e nuclear para beta-catenina. O índice de Ki67 varia e não tem relação com o prognóstico.

Molecular: detecção de mutação de CTNNB1 e ausência de *BRAF* p.V600E.

Tratamento e Prognóstico: A estratégia de tratamento ainda é polêmica. Há os que defendem ressecção macroscópica total, com atenção especial à preservação do hipotálamo e de vias ópticas. Outros preferem a ressecção subtotal seguida de radioterapia adjuvante. Há outras técnicas radioterapêuticas como a de prótons. Apesar de ser de baixo grau, seu prognóstico é desfavorável, pois frequentemente invade estruturas eloquentes adjacentes, não sendo possível a sua retirada total com impacto importante na morbidade e em qualidade de vida.

Craniofaringioma Papilar, grau 1

É um tumor epitelial escamoso não ceratinizado sólido, podendo ser parcialmente cístico, ocorrendo principalmente em adultos.

Localização: origina-se no eixo hipotálamo-hipofisário, preferencialmente no infun-

díbulos e tubérculos cinéreos, crescendo para, e podendo estar no assoalho do III ventrículo. Raramente é intraselar.

Quadro clínico: cefaleia e déficits visuais, hipopituitarismo, com hiperprolactenemia frequente por compressão da haste hipofisária e também hidrocefalia.

Epidemiologia: correspondem a cerca 1,2-4,6% de todos os tumores intracranianos, em torno de 10% dos craniofaringiomas, acometendo mais frequentemente adultos entre 30-59 anos de idade.

Macroscopia: são papilares e circunscritos, predominantemente sólidos, podendo ser sólido/císticos. Calcificações geralmente estão ausentes, não sendo aderentes ao tecido cerebral em torno.

Microscopia: seu revestimento é epitelial escamoso maduro não queratinizado, em torno de estroma fibrovascular. Calcificações são raras, bem como mitoses. Infiltrado inflamatório como neutrófilos, linfócitos T e macrófagos são frequentes, bem como *goblet-cells* PAS positivas intraepiteliais.

Imunofenotipagem: Imunoexpressão de p63 e de citoceratinas de alto, baixo e médio pesos-moleculares nas células epiteliais. Positividade imuno-histoquímica para *BRAF* p.V600E e ausência de imunorreatividade nuclear para beta-catenina.

Molecular: mutação *BRAF* p.V600E presente. Ausência de mutação *CTNNB1*.

Prognóstico: informações são limitadas na literatura, porém a sobrevida livre de recorrência tem sido conseguida com a ressecção macroscópica total.

Pituicitoma, Tumor de células granulares da região selar, Oncocitoma de células fusiformes

Correspondem a uma família de neoplasias de baixo grau, que se originam de pituicitos da hipófise posterior ou do infundíbulo.

Localização: em hipófise posterior e infundíbulo, selar/supraselar.

Quadro clínico: cefaleia, déficits visuais e hipopituitarismo.

Epidemiologia: são raros, a maioria em adultos na 5ª e 6ª décadas de vida.

Macroscopia: sem características específicas.

Microscopia: Pituicitomas têm padrão bipolar com células fusiformes em curtos fascículos; o índice de Ki67 está em geral <3. Tumor de células granulares exibem células poligonais com citoplasma eosinofílico granular. Oncocitoma de células fusiformes apresentam-se em fascículos ou lóbulos pouco definidos, de células desde fusiformes a epitelíoides, com alterações oncócicas focais ou difusas.

Imunofenotipagem: expressam TTF1 nuclear, vimentina e S100, sendo negativos para citoceratinas, marcadores neuronais/neuroendócrinos e hormônios hipofisários.

Molecular: sem testes específicos.

Prognóstico: são tipicamente benignos, de crescimento lento, curáveis com ressecção cirúrgica total. O principal fator prognóstico é a presença de desbalanços cromossômicos, associados a progressão livre de doença mais curta nos pacientes com oncocitoma de células fusiformes e pituitoma.

Adenomas hipofisários/ tumores neuroendócrinos pituitários (PitNETs) são neoplasias neuroendócrinas clonais, de baixo grau, da hipófise anterior. São referidos na OMS em sua V edição da Classificação dos tumores endócrinos e, no Capítulo 19 do Livro de Patologia Geral da SBP.

Sua localização é selar ou supraselar. São histologicamente monomórficos e subclassificados de acordo com a imunoposição para hormônios hipofisários e fatores de transcrição. O termo adenoma atípico foi abandonado, mas é enfatizada a identificação dos adenomas de alto-risco naqueles com alto índice de Ki67 e, nos subtipos com propensão aumentada de recorrência precoce e resistência ao tratamento.

Raros tumores adeno-hipofisários são caracterizados pela disseminação crânio-espinhal e/ou metástases sistêmicas. Estes eram denominados carcinomas hipofisários, e segundo a classificação mais recente da OMS devem ser denominados adenomas/PitNETs metastáticos. Mas não há marcadores preditivos de progressão maligna bem estabelecidos.

12. Metástases (Fig.14.6.24)

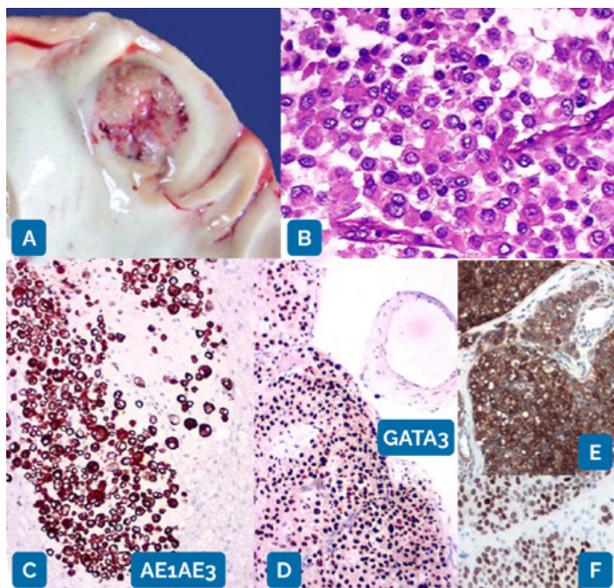


Figura 14.6.24 - Metástase de carcinoma mamário: A- nódulo bem delimitado na transição córtico- subcortical em peça de necropsia; B- células epitelióides com atipias e pleomorfismo nuclear HE; C- imunoposição positiva para AE1/AE3 nas células neoplásicas; D- imunoposição positiva para GATA3; E- imunoposição positiva HER1/EGFR; F- imunoposição positiva para receptor de estrogênio.

As metástases cerebrais são mais comuns em adultos e raramente ocorrem no grupo pediátrico.

Os sítios primários dos tumores mais frequentes das metástases cerebrais são, em ordem decrescente:

- Câncer pulmonar;
- Carcinoma mamário;
- Melanoma;
- Carcinoma de células renais;
- Câncer colorretal.

Localização: são intra-axiais e a maioria, em torno de 80%, está nos hemisférios cerebrais na junção corticosubcortical, nos bordos terminais arteriais. Podem também se situar no cerebelo em cerca de 15% e, no tronco encefálico em 5%. São ainda comuns as metástases durais em cânceres de próstata, mama, pulmão e hematológicas. As metástases leptomeníngicas podem ocorrer em pacientes com doença avançada.

Os sintomas clínicos irão depender de sua localização, podendo ocorrer hipertensão intracraniana ou quadros localizados. Quando na leptomeninge, quadros de meningismo.

É difícil estimar sua incidência pois podem ser subdiagnosticadas, silenciosas ou mesmo subnotificadas. Em autopsias podem chegar a até 25% em casos de pacientes com câncer.

Na macroscopia são bem delimitadas do tecido cerebral em torno e costumam se assemelhar ao tumor primário, inclusive na microscopia. Necrose tumoral é frequente.

Seus aspectos imunofenotípicos e moleculares podem ser tão variados quanto no tumor primário.

O prognóstico dependerá do tipo de tumor, da sua localização, do potencial alvo terapêutico, enfatizando a dificuldade de passagem do quimioterápico pela barreira hematoencefálica. Cada caso deverá ser analisado de forma personalizada, podendo ser empregadas as técnicas – cirurgia convencional, radiocirurgia ou radioterapia. Para maiores detalhes sugerimos consultas nos capítulos dos tumores primários em cada sistema.

Alterações moleculares principais em neoplasias (selecionadas) do Sistema Nervoso Central (Tabela 1)

Tipo de Tumor	Principais alterações moleculares	Perfil de metilação de DNA característico?
Gliomas, tumores glioneuronais neuronais		
Gliomas difusos do tipo adulto		
Astrocitoma, IDH-mutado	Mutação de IDH1 ou IDH2, mutação ou inativação de ATRX, mutação de TP53 (frequente). Perda de CDKN2A/B caracteriza grau 4.	Sim
Oligodendroglioma, IDH-mutado e 1p/19q-codeletado	Mutação de IDH1 ou IDH2 e codeleção 1p19q, mutação do promotor de TERT (frequente). Perda de CDKN2A/B em minoria, em geral nos de grau 3.	Sim
Glioblastoma, IDH-selvagem	Ausência das mutações <i>IDH1</i> códon 132 e <i>IDH2</i> códon 172 e das mutações H3 K27 e H3 G34. Alterações características: mutações na região promotora de <i>TERT</i> ; amplificação/variante iii de <i>EGFR</i> . Citogenética: ganho do cromossomo 10 com perda concomitante do cromossomo 7.	Sim
Gliomas difusos de baixo grau do tipo pediátrico		
Astrocitoma difuso, MYB-ou MYBL1-alterado	Fusões entre <i>MYB</i> ou <i>MYBL1</i> e outros genes, mais frequentemente <i>PCDHGA1</i> , <i>MMP16</i> e <i>MAML2</i> .	Em alguns casos sobreposto ao do glioma angiocêntrico.
Glioma angiocêntrico	Rearranjos e alterações do número de cópias no locus MYB (6q23.3.) O rearranjo mais frequente é uma fusão <i>MYB::QKI</i>	Em alguns casos sobreposto ao do astrocitoma difuso, MYB-MYBL1 alterado.
Tumor polimorfo de baixo grau do jovem (PLNTY)	Alterações ativadoras da via MAP-quinase: Mutações V600E de BRAF, fusões de <i>FGFR2</i> ou <i>FGFR3</i> incluindo <i>FGFR2::CTNNA3</i> e <i>FGFR3::TACC3</i> dentre outras.	Sobreposto ao do ganglioglioma.
Glioma difuso de baixo grau, Map- quinase alterado	Alterações em <i>FGFR1</i> (duplicação do domínio tirosina quinase, variantes em um ou dois nucleotídeos ou fusão) ou mutação <i>BRAF</i> V600E.	Não específico, mas importante para exclusão de outros tipos de tumor.
Gliomas difusos de alto grau do tipo pediátrico		
Glioma difuso da linha média, H3 K27-alterado	Subtipo H3- K27 (28) mutado: (H3.3, H3.1 ou H3.2): mutação heterozigótica em um dos genes das variantes de histona H3 (K27M ou K271); Subtipo EGFR-mutado: pequenas inserções, duplicações "in-frame" no exon 20 do <i>EGFR</i> ou mutação "missense" em exons codificando parte do domínio extracelular. Raramente amplificação de <i>EGFR</i> , sem mutação. Subtipo EZHIP superexpresso: a superexpressão de <i>EZH1</i> pode ser detectada por "microarrays" de RNA ou mesmo por imuno-histoquímica.	Sim
Glioma hemisférico difuso, H3 G34-mutante	Mutações em H3.3 p.G35R (G34R)- ou p.G35V (G34V) (H3-3A [H3F3A] c. 103G>A, c.103G>C, ou c.104G>T). Cerca de 90% têm mutação em p53, e a grande maioria alterações em <i>ATRX</i> .	Sim

Glioma difuso de alto grau do tipo pediátrico, H3-wildtype e IDH- selvagem	<i>IDH</i> e Histona <i>H3</i> são do tipo selvagem. Os subtipos são definidos pela metilação de DNA; pHGGRTK1 tem frequentemente <i>PDGFRA</i> mutado ou amplificado. pHGGRTK2 tem frequente amplificação de <i>EGFR</i> e ou mutações da região promotora de <i>TERT</i> ; pHGG MYCN tem frequente amplificação de <i>MYCN</i> , com mutações de <i>TP53</i> na maioria dos casos, alguns dos quais em linhagem germinativa (Síndrome de Li- Fraumeni).	Sim. Também importante para exclusão de outros tipos de tumor com características histopatológicas semelhantes.
Glioma hemisférico do tipo infantil	Fusões envolvendo receptores tirosina-quinase em 60-80% dos casos: família <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> , <i>ALK</i> ou <i>MET1</i> .	Sim
Gliomas astrocitários circunscritos		
Astrocitoma pilocítico	Alteração da via MAP quinase, principalmente duplicação com fusão tandem do gene <i>BRAF</i> com <i>KIAA1549</i> . Alterações alternativas: mutações em <i>NF1</i> , fusões de <i>NTRK</i> ou <i>FGFR1</i> além de outras fusões e mutações de <i>BRAF</i> .	Sim
Astrocitoma de alto grau com características piloides	Definido pelo perfil de metilação de DNA. Frequente perda homozigótica de <i>CDKN2A/B</i> , alteração em <i>ATRX</i> em cerca de 50% dos casos.	Tipo de tumor definido pelo perfil de metilação.
Xantastrocitoma pleomórfico	Alteração típica: perda homozigótica de <i>CDKN2A/B</i> associada a mutação <i>V600E</i> de <i>BRAF</i> , ou mais raramente outras mutações de <i>BRAF</i> ou outras alterações ativadoras da via MAP-quinase.	A classe de metilação "Xantastrocitoma pleomórfico" inclui tumores com diferentes aspectos dentre os quais alguns que não preenchem os critérios histopatológicos para o diagnóstico.
Astrocitoma subependimário de células gigantes	Inativação bialélica do gene <i>TSC1</i> ou <i>TSC2</i> .	Sim
Glioma cordóide	Mutação "missense" p.D463H no gene <i>PRKCA</i> .	Sim
Astroblastoma, MN1-alterado	Fusões envolvendo <i>MN1</i> (22q12.1.) e <i>BEND2</i> (Xp22.13) entre si ou com outros genes (<i>CXXC5</i> , <i>EWSR1</i> ...).	A classe de metilação "Astroblastoma, MN1- alterado, MN1- BEND2-fusionado" inclui tumores com diferentes aspectos, dentre os quais alguns não preenchem os critérios histopatológicos para o diagnóstico.
Tumores neuronais e glioneurais		
Ganglioglioma	Mais frequente: Mutação <i>V600E</i> de <i>BRAF</i> , alguns casos outras mutações ou fusões de <i>BRAF</i> , ou ainda fusões do gene <i>RAF1</i> , mutações ativadoras de <i>KRAS</i> e inativação de <i>NF1</i> por mutação ou deleção.	Sobreposto ao do PLNTY.
Gangliocitoma	Não há relatos específicos na literatura.	

Astrocitoma/ ganglioglioma desmoplásico infantil	Mutações ou fusões de <i>BRAF</i> ou <i>RAF1</i> .	Sim. Alguns casos com morfologia típica são alinhados com glioma difuso hemisférico do tipo infantil.
Tumor neuroepitelial Disembrioplásico (DNT)	Mais frequente (40 a 60% dos casos): duplicação interna tipo tandem do domínio tirosina quinase de <i>FGFR1</i> . Outras mutações e fusões de <i>FGFR1</i> ou também foram reportadas, dentre outras alterações mais raras.	Sim
Tumor glioneuronal formador de rosetas	Mutação característica em "hotspot" de <i>FGFR1</i> (p.N546 ou p.K656) associada a mutação <i>PIK3CA</i> ou <i>PIK3R1</i> . Alguns casos apresentam mutação em <i>NF1</i> associada.	Sim
Tumor glioneuronal leptomenigeo difuso	Fusão <i>KIAA1549::BRAF</i> : cerca de 70% dos casos. Menos frequentes: outras alterações em <i>BRAF</i> ; fusões nos genes <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> ou <i>NTRK3</i> ; mutação em <i>FGFR1</i> ; rearranjos em <i>RAF1</i> . Citogenética: codeleção 1p19q em cerca de 20% dos casos. Há dois subgrupos de perfil de metilação de DNA com potencial relevância prognóstica.	Sim
Neurocitoma central	Não apresenta alterações genéticas específicas descritas, porém tem um perfil epigenético característico (metilação de DNA).	Sim
Tumoresependimários		
Ependimoma Supratentorial, ZFTA fusão-positivo	Fusões envolvendo os genes <i>ZFTA</i> e <i>RELA</i> entre si ou com outros genes (<i>MAML2</i> , <i>NCOA2</i> e <i>NCOA1</i> , dentre outros). Perda de <i>CDKN2A/B</i> associada a mau prognóstico em crianças.	Sim
Ependimoma Supratentorial, YAP1 fusão-positivo	Fusões envolvendo o gene <i>YAP1</i> e essencialmente <i>MAML1</i> , ou raramente outro gene como <i>FAM118B</i> .	Sim
Ependimoma PFA	Perfil epigenético específico (metilação de DNA). Citogenética: ganho do 1q e perda do 6q associadas a pior prognóstico.	Sim
Ependimoma PFB	Perfil epigenético específico (metilação de DNA). Citogenética: múltiplos ganhos e perdas cromossômicas.	Sim
Ependimoma MYCN-amplificado	Amplificação de <i>MYCN</i> .	Sim
Ependimoma mixopapilar	Perfil epigenético (metilação de DNA) por vezes sobreposto a outros ependimomas, particularmente da região lombossacral.	Por vezes sobreposto ao de ependimomas de morfologia clássica.
Subependimoma	Perfil epigenético (metilação de DNA) por vezes sobreposto a ependimomas, sem outras características definitivas.	Por vezes sobreposto ao de ependimomas de morfologia clássica.
Tumores do plexo coroide		

Papiloma do plexo coroide	Citogenética: hiperplóidia.	O perfil de metilação reconhece três grandes grupos de tumores do plexo coroide com prognóstico diferente, não necessariamente coincidentes com a classificação histopatológica.
Papiloma atípico do plexo coroide	Citogenética: hiperplóidia.	Ver acima (papiloma do plexo coroide).
Carcinoma do plexo coroide	Citogenética: hipoploidia.	Ver acima (papiloma do plexo coroide).
Tumores embrionários		
Meduloblastomas		
Meduloblastoma, WNT-ativado	86-89% têm mutações somáticas do gene <i>CTNNB1</i> . Na ausência desta mutação, é frequente mutação do gene APC em linhagem germinativa. Citogenética: frequente monossomia do cromossomo 6.	Sim
Meduloblastoma, SHH-ativado e TP53-selevagem	Frequentes mutações em <i>PTCH1</i> (~40%), <i>SMO</i> (-10%), e <i>SUFU</i> (10%). Frequente mutação no promotor de <i>TERT</i> , particularmente em pacientes mais velhos.	O perfil de metilação reconhece os meduloblastomas com ativação da via SHH, mas não discrimina especificamente aqueles com mutação de TP53.
Meduloblastoma, SHH-ativado e TP53-mutado	Mutações de TP53, com frequente perda de heterozigidade no Locus TP53 e ampliações de <i>MYCN</i> e <i>GLI2</i> . Citogenética: deleção do 17p isolado.	Embora a maior parte seja alinhada com a classe de metilação "SHH-ativado, subtipo 3" eles não constituem classe de metilação específica.
Meduloblastoma, non-WNT/non-SHH	Alterações variadas, dentre as quais amplificação de <i>MYC</i> , <i>NMYC</i> , diversas mutações e alterações citogenéticas.	O perfil de metilação discrimina grupos 3 e 4 e seus diversos subgrupos.
Outros tumores embrionários do SNC		
Tumor teratoide/rabdoide atípico (ATRT)	Mutação ou perda/inativação de <i>SMARCB1</i> ou raramente de <i>SMARCA4</i> .	Sim
Tumor embrionário com rosetas em multicamadas	Cerca de 90%: alterações estruturais em 19q13.42 (C19MC), incluindo amplificação focal e fusão com <i>TTYH1</i> , dentre outras. Cerca de 5% têm mutação de <i>DICER1</i> , frequentemente no contexto de síndrome genética.	Sim
Neuroblastoma do SNC, FOXR2-ativado	Rearranjos estruturais em <i>FOXR2</i> . Citogenética: frequente ganho de 1q.	Sim
Tumor do SNC com duplicação interna de BCOR	Duplicação interna em "tandem" heterozigótica no exon 15 do gene <i>BCOR</i> .	Sim

Tumores da pineal		
Pineocitoma	Não apresenta alterações genéticas recorrentes.	Sim
Tumor do parênquima pineal de diferenciação intermediária	Pequenas inserções "in-frame" no gene <i>KBTBD4</i> .	Sim
Pineoblastoma	Alterações em <i>DICER1</i> , <i>DROSHA</i> , <i>DGCR8</i> , <i>RB1</i> e <i>MYC</i> .	Sim. Identifica quatro subgrupos com relevância prognóstica.
Tumor papilar da região da pineal	Citogenética: perdas em cromossomo 10 e ganhos em cromossomos 4 e 9.	Sim
Meningiomas	Acima de 50% têm perdas em 22q12.2, região que codifica o gene <i>NF2</i> . Alterações genômicas complexas incluindo perdas em 1p, 6p/q, 10q, 14q são mais frequentes nos de grau mais alto. Perda de <i>CDKN2A/B</i> e mutação do promotor de <i>TERT</i> associadas a comportamento mais agressivo e indicam grau 3.	Identifica subgrupos com estratificação do risco de recorrência: baixo, intermediário e alto.

SÍNDROMES TUMORAIS GENÉTICAS

As principais síndromes tumorais genéticas relacionadas ao SN estão na **Tabela 2**.

Síndromes genéticas selecionadas associadas a neoplasia do Sistema Nervoso Central:

	Alterações fora do Sistema Nervoso Central	Alterações no Sistema Nervoso Central e Periférico	Alterações genéticas	Critérios diagnósticos
Neurofibromatose tipo 1	Máculas cutâneas café com leite, sardas em pregas cutâneas, hamartomas na íris, alterações ósseas e predisposição a tumores (leucemias, rabdomiossarcomas, GISTs, dentre outros).	Neurofibromas cutâneos, neurofibromas plexiformes (com potencial de malignização), tumores atípicos e tumores malignos da bainha de nervo periférico, gliomas de vias ópticas em 15%, gliomas de baixo grau em outras localizações, além de aumento da incidência de gliomas de alto grau. Lesões hiper intensas na RM em T2 que tendem a desaparecer com a idade. Epilepsia frequente.	Síndrome autossômica dominante causada por alteração heterozigótica do gene NF1 levando à sua inativação.	Vide OMS 2021
Neurofibromatose tipo 2	Principais alterações envolvem sistema nervoso central e periférico.	Schwannomas vestibulares, frequentemente bilaterais, ou múltiplos em diversas localizações incluindo outros nervos cranianos e nervos periféricos, schwannomas plexiformes, múltiplos meningiomas, meningioangiomatose, ependimomas, microhamartomas gliais, neuropatia periférica, opacidades no cristalino.	Síndrome autossômica dominante causada por inativação do gene NF2. Metade dos casos é esporádica, sem histórico familiar e por mutação germline de novo, dentre os quais mais de 50% de tipo mosaico, com a variante patogênica presente somente em parte das células do indivíduo.	Vide OMS 2021 e 10.1038/s41436-018-0384-y

Schwannomatose	Principais alterações envolvem sistema nervoso central e periférico. Raramente ocorrem neoplasias como tumor maligno da bainha de nervo periférico, leiomioma, leiomiossarcoma ou carcinoma renal.	Múltiplos schwannomas, podendo ocorrer em raízes de nervos espinhais e menos frequentemente nervos cranianos, incluindo lesão unilateral do nervo vestibular. Em geral os tumores estão associados a dor crônica severa. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem meningiomas, podendo ser únicos ou múltiplos.	<p>Maioria dos casos esporádicos e cerca de 15% com herança autossômica dominante com penetrância incompleta. Causada por variantes patogênicas em SMARCB1 ou LZTR1, ambos localizados no cromossomo 22q11, nesta síndrome associadas a inativação de NF2.</p> <p>Vide OMS 2021</p>
Síndrome de Von Hippel Lindau	Carcinomas renais de células claras, feocromocitoma, tumores neuroendócrinos do pâncreas e tumores do saco endolinfático e hemangioblastomas fora do SNC.	Hemangioblastomas, mais frequentemente na retina, cerebelo e medula espinhal (particularmente raízes nervosas), mas podem ocorrer em todo o eixo crânio- espinhal e mesmo fora deste.	<p>Síndrome autossômica dominante causada por variantes patogênicas heterozigóticas e em linhagem germinativa do gene supressor de tumores VHL, localizado no cromossomo 3p25.3.</p> <p>Vide OMS 2021</p>
Esclerose Tuberosa	Alterações cutâneas angiofibromas faciais, máculas hipomelanóticas, placas de Shagreen (fibrose subepidérmica na região lombossacral), máculas hipopigmentadas, fibromas subungueais. Rabdomiomas cardíacos, angiomiolipomas renais e hepáticos, cistos renais isolados ou Síndrome policística renal. Linfangioleiomiomatose pulmonar, cistos pulmonares e hiperplasia nodular de pneumócitos. Alterações do esmalte dentário, fibromas intraorais, cistos ósseos, hamartomas extra-renais.	Displasias corticais (tuberes e hamartomas glioneuronais), nódulos subependimários e Astrocitomas subependimários de células gigantes (SEGAS). Hamartomas, Astrocitoma de células gigantes e placas acrómicas da retina. Esquisencefalia, agenesia do corpo caloso e displasia cerebelar podem ocorrer raramente.	<p>Síndrome autossômica dominante causada por variante patogênica no gene TSC1 no cromossomo 9q ou TSC2 em 16p.</p> <p>Vide OMS 2021 e 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001</p>

<p>Síndrome de Li-Fraumeni</p>	<p>Câncer de mama (24-31.2%), sarcomas de partes moles (11.6-17.8%), osteossarcomas (12.6- 13.4%) e tumores da cortical adrenal (6.5-9.9%) dentre muitos outros tipos de câncer.</p>	<p>Tumores cerebrais ocorrem em 3.5-14% dos portadores. Os tipos mais frequentes em crianças são meduloblastomas, tipicamente de grandes células/anaplásico SHH ativado e TP53-mutado; carcinomas do plexo coroide e gliomas difusos com frequente amplificação de CMYC), e em adultos jovens astrocitomas difusos com mutação de IDH.</p>	<p>Síndrome autossômica dominante causada por variante patogênica no gene supressor de tumores TP53 no cromossomo 17p13.1.</p>	<p>Alteração patogênica em linhagem germinativa (mutação, rearranjo ou deleção parcial/completa) do gene TP53. Ver OMS 2021 para os critérios clínicos para recomendação de teste molecular.</p>
<p>CMMRD (do inglês Constitutional Mismatch Repair Deficiency-deficiência constitucional de reparo de erros de pareamento)</p>	<p>Neoplasias hematológicas em até 30% dos pacientes (principalmente linfomas, menos frequentemente leucemias de células T), ocorrendo tipicamente na primeira década de vida e tumores do espectro de Lynch (principalmente pólipos e câncer gastrointestinal, presentes na maioria dos pacientes a partir da segunda década de vida ou mais raramente tumores genitourinários e sarcomas); lesões cutâneas hiper e hipopigmentadas (por vezes similares às observadas na NF1)</p>	<p>Tumores cerebrais, mais frequentemente gliomas de alto grau com maior incidência em primeira e segunda décadas, dos quais uma minoria com mutação de IDH, além de meduloblastomas. Dentre lesões não neoplásicas são frequentes as anomalias do desenvolvimento venoso, cavernomas, hamartomas e agenesia do corpo caloso.</p>	<p>Síndrome autossômica recessiva causada por mutações bialélicas em linhagem germinativa em um dos quatro genes codificando proteínas de reparo (MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6), levando ao aparecimento de tumores ultrahiper-mutados.</p>	<p>Vide OMS 2021 e 10.1136/jmedgenet-2014-102284.</p>

<p>Síndrome de Cowden</p>	<p>Câncer de mama (risco de ocorrência "lifetime" de 85%), tireoide (risco de 35%), endométrio (risco de 28%), rins (risco de 30%) cólon (risco de 9%) e melanoma (risco de 6%). Pólipos hamartomatosos de histologia variada do estômago, duodeno, intestino delgado e cólon. Tumores benignos como triquilemomas e pápulas papilomatosas cutâneas, lesões benignas da mama (fibroadenomas e doença fibrocística) assim como adenomas foliculares, doença folicular nodular da tireoide e tireoidite crônica linfocitária.</p>	<p>Ganglioglioma displásico do cerebelo (Doença de Lhermitte Duclos) ocorre em cerca de 32% dos indivíduos com a Síndrome de Cowden, e seu aparecimento na idade adulta é considerado patognomônico da Síndrome de Cowden. Macrocefalia pode ocorrer.</p>	<p>Síndrome autossômica dominante causada principalmente por variantes patogênicas em linhagem germinativa de PTEN, localizado no cromossomo 10q23.3. Mais raramente outros genes como os da família SDH, além de PIK3CA, AKT1, KLLN, USF3, SEC23B, e WWP1 podem estar envolvidos na ausência de alterações de PTEN.</p>	<p>Vide OMS 2021</p>
<p>Polipose Adenomatosa familiar 1 (FAP1)</p>	<p>Neoplasias gastrointestinais predominam, e incluem múltiplos adenomas colônicos e retais, múltiplos adenomas do cólon e reto, predispondo ao carcinoma colorretal. Também são frequentes (>70%) adenomas gástricos e duodenais, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retiniano, cistos epidérmicos, anomalias dentárias e há alto risco de outros tumores como osteomas (50-90%), tumores desmoides (10-15%), câncer de tireoide (2-3%) e hepatoblastoma (1%).</p>	<p>Quando há tumor cerebral primário a síndrome é também referida como síndrome de tumores cerebrais polipose tipo 2 (BTP2). O principal tumor cerebral observado é meduloblastoma WNT-ativado, do tipo histológico clássico. Quando não há mutação de Beta catenina num meduloblastoma WNT-ativado deve ser pesquisada mutação de APC, responsável por cerca de 5% dos casos.</p>	<p>Síndrome autossômica dominante causada por variantes patogênicas heterozigóticas em linhagem germinativa do gene supressor de tumores APC, localizado no cromossomo 5q22.2. Uma mutação "second hit" no outro alelo do APC é necessária para a formação de tumores.</p>	<p>Vide OMS 2021</p>

<p>Síndrome do Carcinoma Basocelular nevoide (Síndrome de Gorlin)</p>	<p>Carcinoma basocelular e ceratocistos da mandíbula na grande maioria, cistos sebáceos, depressões palmares e plantares, anomalias ósseas congênicas (costelas bifidas ou fusionadas, polidactilia, sela túrcica com aspecto em ponte), fibroma ovariano, fenda labial ou palatina.</p>	<p>Meduloblastoma com ativação da via Sonic Hedgehog, do tipo nodular desmoplásico ou com extensa odularidade, tipicamente se manifestando até os 3 anos de idade. Podem ocorrer calcificações da foice do cérebro e macrocefalia.</p>	<p>Mutações inativadoras do gene PTCH1 no cromossomo 9q22 na maior parte dos casos, ou raramente do gene PTCH2 no cromossomo 1p34, ou ainda cerca de 5% dos casos com mutação gene SUFU em 10q24.</p>	<p>Vide OMS 2021</p>
<p>Síndrome DICER1</p>	<p>Blastoma pleuropulmonar, cistos pulmonares, neoplasias da tireoide, tumores ovarianos dos cordões sexuais estromais, nefroma cístico, sarcoma anaplásico renal, meduloeptelioma do corpo ciliar, hamartoma condromesenquimal nasal e sarcoma embrionário da cérvix uterina.</p>	<p>Blastoma pleuropulmonar metastático para o SNC, pineoblastoma, tumor embrionário com rosetas e multicamadas, blastoma da pituitária e sarcoma primário intracraniano DICER1-mutado.</p>	<p>Síndrome autossômica dominante causada por variantes patogênicas heterozigóticas em linhagem germinativa do gene DICER1, localizado no cromossomo 14q32.13.</p>	<p>Vide OMS 2021</p>
<p>Síndrome de predisposição a Tumores Rabdóides</p>	<p>Tumor rabdóide maligno renal é o mais frequente, podendo também ocorrer tumores rabdóides da cabeça e pescoço, partes moles paraespinhais, coração mediastino e fígado. Mutações de SMARCA4 também predispoem a carcinoma ovariano de pequenas células do tipo hipercalcemico.</p>	<p>Tumor Teratóide Rabdóide Atípico (ATRT) isolado ou sincrônico a tumor rabdóide renal ou extra-renal.</p>	<p>Síndrome causada por inativação do gene SMARCB1 no cromossomo 22q11.23 (doença do tipo 1) ou SMARCA4 no cromossomo 19p13.2 (doença do tipo 2) em linhagem germinativa.</p>	<p>Vide OMS 2021</p>

Referências Bibliográficas

- Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders. An update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(3):195-200.
- Chimelli L, Awad-Portari A. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Childs Nerv Syst.* 2018;34:95-9.
- Ellison D, Love S, Chimelli L, et al. *Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology.* 3rd ed. Edinburgh: Elsevier/Mosby, 2013.
- Friede, Reinhard L. *Developmental Neuropathology.* 2ª. ed. Berlim, Springer Verlag, 1989.
- Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD, et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):515.
- Hatanpaa KJ, Kim JH. Neuropathology of viral infections. In: Tselis AC, Booss J (eds.). *Handbook of Clinical Neurology.* Philadelphia: Elsevier; 2014;123:193-214.
- Love, S, Perry, A, Ironside, J. et al. *Greenfield's Neuropathology.* 9ª. ed. Londres, C R C Press, 2015.
- Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, et al. SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19. *Brain Pathol.* 2021;31(6):e13013.
- Osborn, Anne G. *Osborn's brain: Imaging, Pathology and Anatomy.* 1ª. ed. Altona, Canadá, Amirsys, 2013.
- Pittella JEH. Pathology of CNS Parasitic Infections. In: Garcia HH, Tanowitz HB, Del Brutto OH. eds. *Neuroparasitology and Tropical Neurology. Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: Elsevier; 2013;114:65-88.
- Pittella JEH, Rosemberg S, Hahn MD, et al. Sistema nervoso. In: Brasileiro Filho G, ed. *Bogliolo Patologia.* 10ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022:931-1073.
- Santana MF, Frank CHM, Almeida TVR, et al. Hemorrhagic and thrombotic manifestations in the central nervous system in COVID-19: A large observational study in the Brazilian Amazon with a complete autopsy series. *PLoS ONE* 2021;16(9): e0255950.
- Smith C. Neurotrauma. In: Kovacs GC, Alafuzoff I. (eds.). *Neuropathology. Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: Elsevier, 2018;145:115-32.
- Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:412-8.

Abreviaturas

- **AAC** - Angiopatia Amilóide Cerebral
- **ACI** - Artéria Carótida Interna
- **ADV** - Anomalia de Desenvolvimento Venoso
- **AVE** - Acidente vascular encefálico
- **BHE** - Barreira Hematoencefálica
- **CADASIL** - "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencefalopathy"
- **GRE** - sequência de Gradiente Echo
- **HAS** - Hipertensão Arterial Sistêmica
- **HIC** - Hipertensão intracraniana
- **HICE** - Hemorragias Intracranianas Espontâneas
- **HIP** - Hemorragias Intraparenquimatosas
- **HSA** - Hemorragia subaracnóidea
- **LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- **MAV** - Malformação Arteriovenosa
- **PW** - Polígono de Willis
- **RM** - Ressonância Magnética
- **SNC** - Sistema Nervoso Central
- **TC** - Tomografia Computadorizada
- **TCE** - Traumatismo cranioencefálico

Legendas das tabelas

- **Tabela 14.1.1:** classificação das malformações e sua relação com o período de formação do SNC (de acordo com Pittella et al., 2022, modificada).
- **Tabela 14.1.2:** Classificação da Epilepsia proposta pela Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) em 2011 (de acordo com Pittella et al., 2022, modificada).
- **Tabela 14.1.3:** Tipos de síndrome de Arnold Chiari e suas alterações.
- **Tabela 14.1.4:** Características diferenciais da malformação de Dandy-Walker com sua variante e com a megacisterna magna.
- **Tabela 14.1.5:** Classificação das lesões encefaloclasticas e época de aparecimento.
- **Tabela 14.2.1:** Causas, alterações patológicas e localização dos ave isquêmicos.
- **Tabela 14.2.2:** Localização e causas de hemorragias intracranianas (pittella e col. 2022 Modificada).

Legendas das figuras

- **Figura 14.1.1:** Vê-se na Autópsia A 127/72 a falta completa de fechamento do tubo neural, com formação de uma craniorraquisquise.
- **Figura 14.1.2:** Em dois casos de autópsia pode-se observar exencefalia, com malformações da linha media anterior, como se observa melhor em B (A 198.92). Nessa fase, a massa vasculonervosa é exuberante e faz saliência no ápice do crânio, em C.
- **Figura 14.1.3:** pode-se observar em A, na autópsia A 226.88, a característica “facies de sapo”, com os globos oculares salientes pela falta da calota craniana desses recém-nascidos anencefálicos. Em B, vê-se a massa vasculonervosa localizada na região onde deveria ter-se formado o cérebro.
- **Figura 14.1.4:** Em A, pode-se observar na autópsia A 213.79 o defeito ósseo na porção inferior da coluna vertebral em um caso de spina bifida occulta. Em B, vê-se um recém-nascido com uma meningomielocelo dorsolombar, com pés deformados.
- **Figura 14.1.5:** Em A, observa-se a facies de um ciclops, com uma única órbita e um apêndice nasal (probóscide) situado acima do globo ocular; em B, a órbita é única, mas há dois globos oculares no seu interior (sinoftalmia); em C, vê-se na autópsia A 9.86 uma holoprosencefalia alobar, e em D, pode-se ver a presença de um ventrículo único.
- **Figura 14.1.6:** Em A e B pode-se ver na autópsia A 20.87 a facies de um feto com hipotelorismo e uma cavidade nasal única pela presença de holoprosencefalia semilobar; em C e D a autópsia A 52.75 mostra uma holoprosencefalia semilobar, onde se pode ver um ventrículo único, mas na porção posterior há uma divisão incompleta dos hemisférios cerebrais.
- **A Figura 14.1.7:** Em A e B observa-se uma RM de crânio de holoprosencefalia lobar, onde se pode ver a união dos dois hemisférios na região frontal e a presença de dois ventrículos laterais e divisão posterior dos hemisférios cerebrais; em C e D, pode-se ver na A 92.88 o aspecto de um ventrículo único anterior e a divisão do mesmo na região posterior e a fusão dos hemisférios cerebrais na linha média.
- **Figura 14.1.8:** Em A, pode-se ver na RM de crânio na sequência T1 a ausência completa do corpo caloso e em B, além da ausência de corpo caloso, observa-se a presença de uma área de hipersinal na sequência T1 que representa um lipoma nessa localização.
- **Figura 14.1.9:** Em A vê-se uma RM de crânio na sequência T1 com gadolínio mostrando heterotopia nodular periventricular; em B vê-se uma peça de ressecção cirúrgica PUC 022 com heterotopia subcortical em paciente com epilepsia refratária ao tratamento clínico; em C pode-se observar uma área de displasia cortical, que em D mostra ser constituída por células balonadas (HE).
- **Figura 14.1.10:** Em A vê-se uma RM de crânio na sequência T1 com hé-

nia de amígdalas cerebelares através do forâmen occipital acompanhada de seringomielia em um paciente operado de meningiomeleocele (Chiari tipo 2), em **B** pode-se observar na autópsia A 213.79 uma hipoplasia de cerebelo associada à malformação de Chiari, que é vista em **C** na secção sagital da fossa posterior, com IV^o ventrículo alongado e hérnia das amígdalas cerebelares, observada na região inferior do cerebelo (Chiari tipo 4).

- **Figura 14.1.11:** Em **A** pode-se ver a RM de crânio na sequência T1 com a dilatação cística do IV^o ventrículo, agenesia do verme cerebelar e deslocamento superior não só dos seios venosos mas também da tenda do cerebelo (síndrome de Dandy-Walker); em **B** observa-se na autópsia A 87.88 a presença de um cisto na fossa posterior, rônco durante a autópsia, em um caso de malformação de Dandy-Walker, acompanhado de hidrocefalia, evidenciada pela distensão dos sulcos cerebrais.
- **Figura 14.1.12:** Em **A**, um caso de hidranencefalia, com a presença de tecido encefálico preservado nas regiões basais dos lobos temporais. regiões occipitais e núcleos da base e tálamo (território da artéria cerebral posterior); em **B**, um caso de hidranencefalia (A 127.85), onde se pode observar o tecido remanescente constituído pela região basal dos lobos temporais, os lobos occipitais e os tálamos.
- **Figura 14.1.13:** Em **A**, vê-se uma RM de crânio na sequência T1 demonstrando uma porencefalia frontal esquerda, alcançando a parede do ventrículo homolateral; em **B**, uma TC de crânio demonstra um caso de esquizencefalia de "lábio" aberto bilateral, com o aspecto característico em "asa de morcego"; em **C**, um caso de ressecção cirúrgica de área de porencefalia (a 46015).
- **FIGURA 14.1.14:** Em **A**, vê-se HSA em região do hemisfério cerebral esquerdo em RN prematuro; em **B** e **C**, pode-se observar HIP, na região da placa germinativa à esquerda, com inundação ventricular (HIV).
- **Figura 14.2.1:** observa-se o aspecto macroscópico de aterosclerose das artérias do polígono de Willis
- **Figura 14.2.2:** mostra a RM de crânio com áreas de hipersinal periventricular e na coroa radiada por microangiopatia (RM de crânio na sequência Flair, plano axial)
- **Figura 14.2.3:** Em **A** pode-se ver na autópsia A 192.86 trombose da ACM direita, e em **B** observa-se na autópsia A 7.75 trombose do tronco basilar por processo inflamatório sífilítico.
- **Figura 14.2.4:** Em **A**, observa-se um infarto hemorrágico em território da ACP direita por compressão extrínica por uma hérnia temporal direita; em **B**, observa-se um infarto hemorrágico no território da ACM esquerda por embolia (A 47.74).
- **Figura 14.2.5:** Em **A** pode-se ver uma trombose de uma veia superficial secundária à meningite (A 215.86), Em **B**, trombose de veias superficiais cerebrais, com infarto hemorrágico cortical secundário, observado em **C**.

- **Figura 14.2.6:** Pode-se observar um infarto recente do hemisfério cerebral esquerdo (A 7.75) por obstrução inflamatória do tronco basilar (visto na figura 14.2.3 B) .
- **Figura 14.2.7:** Em A pode-se detectar na RM de crânio extenso infarto recente representado por área de hipsinal na sequência Flair, no plano axial, localizada em território da ACI esquerda, que em B a mesma área aparece com restrição à difusão de água, corroborando o diagnóstico (RM de crânio nas sequências Flair e por difusão de água, no plano axial).
- **Figura 14.2.8:** Aspecto microscópico de um infarto recente em cerebelo (A 7-75) , onde se observa o aspecto de uma célula de Purkinge contraída, com citoplasma eosinofílico e picnose nuclear.
- **Figura 14.2.9:** Em A mostra uma RM de crânio com área de atrofia secundária a um infarto em território da ACM direita e em B vê-se uma peça de autópsia com uma área de atrofia pós-infarto em território da ACM esquerda.
- **Figura 14.2.10:** Em A identifica-se na autópsia A 200.84 uma área de hemorragia talâmica à esquerda, com inundação no ventrículo homolateral e em B, a TC de crânio demonstra área de hiperdensidade na região do tálamo à direita, correspondendo a uma hemorragia profunda, com extensão externa e invadindo o ventrículo homolateral.
- **Figura 14.2.11:** Em A pode-se identificar a RM de crânio com a presença de extensa área de hemorragia, já em fase de hemossiderina na periferia (área linear de hipossinal) localizada em região da cápsula externa (paracapsular) à esquerda, secundária à angiopatia amilóide, reconhecida pela presença de micro-hemorragias em tálamo e em núcleos da base bilateralmente (RM de crânio na sequência de Gradiente Eco (GRE) no plano axial). Em B vê-se a autópsia A 40.71 com hemorragia subaracnóide na fossa posterior por ruptura de aneurisma sacular da artéria cerebelosa posteroinferior.
- **Figura 14.2.12:** Em A a autópsia A 241.83 mostra um aneurisma da comunicante anterior rôto; em B pode-se observar na autópsia A 27.75 a presença de um aneurisma da artéria cerebelosa posteroinferior direita; em C a autópsia A 92.72 demonstra dois aneurismas saculares do polígono de Willis, um na bifurcação da ACM esquerda que rompeu e outro na comunicante anterior não rôto; e em D a RM de crânio mostra um aneurisma gigante da ACI direita, parcialmente trombosado (RM de crânio na sequência T1 com gadolínio).
- **Figura 14.2.13:** Em A vê-se (A 10.73) uma hemorragia intraparenquimatosa secundária à ruptura de aneurisma de ACM direita, com hemorragia subaracnóide inter-hemisférica; em B identifica-se uma hemorragia subaracnóide restrita à região frontal esquerda e nas cisternas basais em um caso de autópsia de aneurisma de artéria comunicante anterior rôto (A 241.83)..
- **Figura 14.2.14:** mostra (A 71.74) um caso de hemorragia parenquimato-

sa cerebral por ruptura de aneurisma micótico de ACM direita.

- **Figura 14.2.15:** Em A pode-se identificar uma RM de crânio que mostra uma MAV em região parietal esquerda (RM de crânio com gadolínio, no plano sagital); em B identifica-se (A 44.72) uma MAV temporoparietal esquerda, com inundação ventricular.
- **Figura 14.2.16:** Em A RM de crânio demonstra áreas de hipersinal localizada em protuberância, que representa um angioma cavernoso (RM de crânio na sequência T1 no plano axial sem gadolínio); em B a RM de crânio detecta uma ADV (Angioma venoso) localizada na região frontal posterior (RM de crânio na sequência T1 no plano sagital com gadolínio).
- **Figura 14.2.17:** Em A, observa-se o aspecto microscópico (lupa- HE) de um fragmento de cérebro com calcificações e telengectasias, na síndrome de Sturge Weber Dimitri; em B, pode-se detectar a dilatação de capilares e outros capilares com paredes calcificadas.
- **Figura 14.2.18:** Em A vê-se (A 239.86) a presença de uma cavidade com as paredes ferruginosas localizada em região temporal direita pós reabsorção de uma área de hemorragia; em B pode-se observar (A 39.73) um caso de hemorragia de verme cerebelar aberta no IVº ventrículo; em C pode-se observar (A 28.75) uma hemorragia maciça em núcleos da base à direita, estendida ao tálamo e à região temporal à direita, com inundação ventricular e dilatação aguda dos ventrículos laterais.
- **Figura 14.3.1 Contusão cerebral.** (A) Contusão recente. Focos múltiplos de hemorragia recente na região orbitofrontal e polar temporal, de distribuição assimétrica. (B), (C) e (D) Contusão antiga. Múltiplas cicatrizes rasas e cuneiformes com as bordas ferruginosas pela deposição de hemossiderina, na região orbitofrontal (B) e (C) e em torno do sulco lateral (D).
- **Figura 14.3.2 Hematoma subdural.** (A) Veias cerebrais superiores (veias-ponte) atravessando o espaço subdural (setas). A dura-máter está rebatida para cima. (B) Hematoma subdural agudo com compressão cerebral e hérnia do giro para-hipocampal direito, com necrose hemorrágica da parte herniada (seta). (C) e (D) Hematoma subdural crônico. A estrela mostra a cápsula situada sob a dura-máter contendo restos do hematoma (C). Cápsula fibrovascular ricamente vascularizada (D).
- **Figura 14.3.3 Lesão axonal difusa.** (A) Lesão focal do corpo caloso. (B) Bulbos axonais e esferoides identificados por IHQ para neurofilamento. (C) Sequela de lesão axonal difusa. Atrofia do corpo caloso e da substância branca cerebral e dilatação ventricular. Comparar com o cérebro normal (D).
- **Figura 14.4.1 Encefalite herpética.** (A) RM em corte axial na sequência FLAIR mostrando o comprometimento bilateral, mas assimétrico, das regiões anterior, medial e basal do lobo temporal, orbitofrontal e ínsula, com efeito de massa. (B) Paciente com sobrevida de poucos dias, mostrando necrose e descoloração assimétrica da porção ínfero-medial do lobo temporal, ínsula e região orbitofrontal. Notar o colapamento parcial dos ventrículos laterais. (C) Necrose cortical cerebral. (D) Antígenos

do VHS em neurônios corticais cerebrais identificados pela IHQ.

- **Figura 14.4.2 Encefalite na infecção congênita pelo CMV.** (A) Necrose extensa dos lobos temporais e de parte dos lobos frontais, com calcificações periventriculares (seta). (B) TC mostrando calcificações periventriculares e no parênquima cerebral. (C) Corte histológico de um caso grave de encefalite necrosante mostrando atrofia do parênquima e calcificações periventriculares (CPV). (D) Inclusão viral (seta) em célula da região periventricular.
- **Figura 14.4.3 Leucoencefalopatia multifocal progressiva.** (A) Descoloração, aspecto granular e diminutas cavitações na substância branca subcortical e profunda dos lobos frontais. (B) Macrófagos espumosos fagocitando restos de mielina (coloração pelo Luxol fast blue). (C) Inclusão viral em oligodendrócito. (D) Inclusão viral demonstrada pela IHQ. (E) Astrócitos reativos com grandes núcleos hipercromáticos.
- **Figura 14.4.4 Encefalite pelo HIV.** (A) Atrofia da substância branca e dilatação ventricular. (B) Infiltração perivascular por células gigantes multinucleadas. (C) Imunorreatividade positiva para o antígeno p24 do HIV em macrófagos e células gigantes multinucleadas.
- **Figura 14.4.5 Infecção pelo SARS-CoV-2.** (A) Hemorragia na substância branca do lobo temporal esquerdo. (B) Córtex cerebelar. Hemorragia subaracnóide, microhemorragias e necrose isquêmica do córtex cerebelar na metade inferior da imagem. (C) Microtrombose venosa. (D) Infiltrado linfocitário perivascular no parênquima cerebral (Cortesia da Dra. Monique Freire Santana, Manaus-AM).
- **Figura 14.4.6 Leptomeningite purulenta.** (A e B) Congestão da pia-aracnoide e exsudato purulento recobrimdo a convexidade cerebral, mais acentuado ao longo dos vasos meníngeos. (C) Exsudato fibrino-purulento no espaço subaracnóideo. Preservação do córtex cerebral na metade inferior da figura. (D) Hidropiocéfalo. Dilatação intensa dos ventrículos laterais, recobertos por exsudato purulento.
- **Figura 14.4.7 Leptomeningite tuberculosa.** (A) Exsudato fibrinoso denso na base do encéfalo. (B) Granulações brancacentas ao redor do sulco lateral, correspondentes a granulomas isolados ou confluentes. (C) Extensa área de meningoencefalite em torno do sulco lateral esquerdo (seta). (D) Foco microscópico nodular de meningoencefalite em paciente imunodeficiente, faltando a reação granulomatosa. No encarte, bacilos corados pelo método de Ziehl-Neelsen.
- **Figura 14.4.8 Aspergilose.** (A) Hifas septadas ramificadas em ângulo agudo unidirecional (B) Segmento de parede arterial com destruição da limitante elástica interna por hifas. À esquerda na figura, nota-se limitante elástica interna residual. Coloração pelo GMS (Grocott-Gomori Methenamine Silver). (C) Artéria de pequeno calibre com destruição da parede por numerosas hifas, que podem ser vistas também na luz e no tecido periarterial. Coloração pelo GMS. (D) Artéria de pequeno ca-

libre com trombose e infiltrado de neutrófilos na luz, parede e tecido periarterial. (E) Corte frontal do cérebro mostrando abscesso no lobo frontal esquerdo. (F) Ressonância magnética em corte axial na sequência T1 pós-contraste. Lesão hipointensa no lobo frontal esquerdo, correspondente à lesão em (E). (G) Ressonância magnética em corte axial na sequência T2. Lesão hiperintensa no lobo frontal esquerdo, correspondente à lesão em (E).

- **Figura 14.4.9 (A) Leptomeningite criptocócica.** Leptomeninge de aspecto opalescente. (B) Numerosos fungos arredondados corados fracamente são encontrados no citoplasma de macrófagos e células gigantes multinucleadas. Há escasso infiltrado inflamatório linfocitário. (C) Meningoencefalite pseudocística disseminada. Numerosos e diminutos cistos no córtex cerebral, putâmen e tálamo. (D) Numerosos cistos em cortes histológicos do putâmen (P) e núcleo caudado (NC). (E) Cistos formados por colônias de fungos que distendem o tecido nervoso, sem reação inflamatória. Os fungos coram-se pelo mucicarmim.
- **Figura 14.4.10 Neurotoxoplasmose aguda em paciente imunodeficiente.** (A) Lesão necrótica nos núcleos da base à esquerda, com leve efeito de massa. (B) RM em corte coronal T1 pós-contraste de caso semelhante para mostrar o realce em anel pelo contraste, o edema perilesional e o efeito de massa. (C) Necrose fibrinoide da parede vascular envolvida por tecido necrótico. No encarte, cistos de *T. gondii* evidenciados pela coloração de HE e IHQ, esta última, na parte inferior da figura. (D) Toxoplasmose tratada, mostrando lesões cavitárias cicatríciais no globo pálido, bilateralmente, sem efeito de massa.
- **Figura 14.4.11 Neurotoxoplasmose congênita.** (A) Hidrocefalia com colapso dos hemisférios cerebrais após a drenagem do liquor, devido à necrose extensa do parênquima. (B) Encefalite necrosante difusa com calcificações múltiplas no parênquima cerebral superficial (seta). (C) TC mostrando hidrocefalia grave e focos múltiplos de calcificações superficiais (seta vermelha) e periventriculares (seta branca). (C) Cortesia do Dr. Gustavo N. Simão, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- **Figura 14.4.12 Neurocisticercose.** (A) Cisticerco em estágio vesicular no espaço subaracnóideo do lobo frontal direito, comprimindo o córtex cerebral. (B) RM em corte axial mostrando cisticerco em estágio necrótico inicial. Há realce pelo contraste da parede do cisto (sequência T1) e edema do tecido nervoso adjacente (sequência T2). (C) *C. racemosus* nos ventrículos laterais. (D) RM em corte sagital na sequência FLAIR mostrando *C. cellulosae* no IV ventrículo causando obstrução permanente do fluxo do liquor. (B) e (D) Cortesia do Dr. Gustavo N. Simão, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. (C) Cortesia do Dr. JEH Pittella. Reproduzido de Ellison D, Love S, Chimelli L, et al. *Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology*. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier/Mosby; 2013, com permissão da Elsevier.
- **Figura 14.5-1 Esclerose múltipla.** (A) Placas de desmielinização em torno

dos ventrículos laterais (setas). (B) RM em corte axial na sequência FLAIR mostrando hipersinal correspondente a extensas placas de desmielinização periventricular, estendendo-se à substância branca cerebral. A tarja branca foi inserida para excluir identificação do paciente: número do protocolo do procedimento (C) Substância branca mielinizada normal (coloração pelo Luxol fast blue). (D) Placa de desmielinização ativa. Presença de fibras mielínicas isoladas (coloração pelo Luxol fast blue).

- **Figura 14.5-2 Neuromielite óptica.** (A) Atrofia parcial do quiasma óptico, mais acentuada na parte esquerda da imagem. (B) Atrofia parcial e desmielinização do quiasma óptico, mais acentuada na parte esquerda da imagem. Coloração pelo Luxol fast blue. (C) Ressonância magnética sagital da coluna cervical e torácica superior na sequência T1 pós-contraste. Há tumefação e realce heterogêneo pelo contraste comprometendo mais de três segmentos da medula espinhal (seta). (D) Medula cervical. A lesão centromedular causa desmielinização parcial dos funículos anteriores (um asterisco), posteriores (dois asteriscos) e laterais. Coloração pelo Luxol fast blue.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>.
- [[Central Brain Tumor Registry of the United States [Internet]. Chicago (IL): CBTRUS; 2020. Available from: <https://cbtrus.org/>.]].

Os autores fizeram a compilação dos Tumores do Sistema Central mais frequentes, com o propósito de relatá-los de forma didática para alunos de Medicina, sem a intenção de esgotar o assunto.



