

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA  
NEUROLOGIA PEDIÁTRICA

Ana Clara Bernardi Saul

**TUMOR GLIONEURAL FORMADOR DE ROSETAS EM PACIENTE  
PEDIÁTRICO COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE:  
RELATO DE CASO**

Porto Alegre  
2023

Ana Clara Bernardi Saul

**TUMOR GLIONEURAL FORMADOR DE ROSETAS EM PACIENTE  
PEDIÁTRICO COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE:  
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Neurologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo

Coorientadora: Dra. Michele Michelin Becker

Porto Alegre  
2023



### CIP - Catalogação na Publicação

Bernardi, Ana Clara  
Tumor Glioneural Formador de Rosetas em Paciente  
Pediátrico com Distrofia Muscular de Duchenne: Relato  
de Caso / Ana Clara Bernardi. -- 2023.  
11 f.  
Orientador: Rudimar dos Santos Riesgo.

Coorientadora: Michele Michelin Becker.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Medicina, Residência Médica em Neurologia  
Pediátrica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Neuro-oncologia. 2. Doenças neuromusculares. 3.  
Tumor Glioneural Formador de Rosetas. 4. Distrofia  
Muscular de Duchenne. I. Riesgo, Rudimar dos Santos,  
orient. II. Becker, Michele Michelin, coorient. III.  
Título.

## RESUMO

O tumor glioneural formador de rosetas é um tipo raro de neoplasia sólida do sistema nervoso central, descrito pela primeira vez em 2002 e com menos de duzentos casos publicados na literatura mundial. Objetivo: trazer a conhecimento uma apresentação incomum deste tumor, com a presença de múltiplas lesões císticas cerebrais em associação com o diagnóstico prévio de Distrofia Muscular de Duchenne em um paciente pediátrico, através de um relato de caso. Metodologia: as informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, incluindo registro fotográfico de exames complementares ao diagnóstico. Considerações finais: a condição descrita neste relato de caso é rara, e este é o primeiro caso conhecido da associação deste tumor com uma doença neuromuscular.

Palavras-chave: Neoplasias do Sistema Nervoso Central; Doenças Neuromusculares; Distrofia Muscular de Duchenne; Tumor Glioneural Formador de Rosetas

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
2.1 LOCALIZAÇÃO .....	4
2.2 NEUROIMAGEM .....	4
2.3 PATOLOGIA .....	5
2.4 GENÉTICA .....	5
2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	6
2.6 TRATAMENTO .....	6
2.7 SEGUIMENTO .....	7
<b>3 APRESENTAÇÃO DO CASO .....</b>	<b>7</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>11</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são o tipo mais comum de neoplasia sólida na infância e adolescência, correspondendo a 6,3 casos para cada 100,000 indivíduos (OSTROM *et al.*, 2022). A classificação destes tumores de acordo com achados histológicos e de testes auxiliares, como imuno-histoquímica e biomarcadores, foi padronizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1993, e atualmente está na sua 6ª edição, lançada em 2021 (LOUIS *et al.*, 2021).

Os tumores glioneurais formadores de rosetas (TGFRs) são lesões raras, descritas pela primeira vez em 2002 por Komori *et al.*, de grau I pela OMS. O objetivo deste relato de caso é trazer a conhecimento uma apresentação incomum desta condição, com presença de múltiplas lesões no mesmo paciente.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Uma revisão sistemática publicada em 2020 identificou 130 casos de TGFR descritos mundialmente (WILSON *et al.*, 2020). No entanto, estudos como este ainda são escassos, o que dificulta a caracterização dos diferentes aspectos deste tipo de tumor com um grau maior de evidência.

### 2.1 LOCALIZAÇÃO

Sabe-se que estes tumores têm predileção pelo quarto ventrículo (42%), com consequente hidrocefalia, seguido pelo sistema ventricular supratentorial. Outras localizações já descritas incluem o cerebelo, região da glândula pineal, quiasma óptico, medula espinhal, septo pelúcido e parênquima cerebral (YANG *et al.*, 2017).

### 2.2 NEUROIMAGEM

A ressonância magnética é o exame de escolha para avaliação da lesão. As manifestações de hipossinal em T1 e hiperssinal em T2 foram descritas na maioria dos pacientes (YANG *et al.*, 2017). O realce ao gadolínio das partes sólidas é variável. Na tomografia, estes tumores têm aparência heterogênea, refletindo os componentes sólidos e císticos, com calcificação presente em aproximadamente 25% dos casos. HSU *et al.* estimaram em 2012 que cerca de 40% dos tumores são inteiramente sólidos, 35% são mistos, e 25% são inteiramente císticos.

### 2.3 PATOLOGIA

Histologicamente, são caracterizados pela presença de componente neurocítico formando rosetas ou pseudorosetas perivasculares, e astrócitos pilocíticos. Podem estar presentes células oligodendrocíticas que formam microcistos. Não se observam mitose ou necrose, e raramente atipias. Infartos focais, microcalcificações, depósitos de hemossiderina e esclerose vascular podem estar presentes. O diagnóstico definitivo é dado pela imuno-histoquímica, onde é esperado que o componente neuronal seja sinaptofisina positivo, enquanto o componente glial é GFAP positivo (ABDELZAHER, 2022).

### 2.4 GENÉTICA

Pode-se somar à investigação o teste genético: a associação com mutações somáticas nos genes PIK3CA e FGFR1 já está bem estabelecida (ELLEZAM *et al.*, 2012; GESSI *et al.*, 2014).

### 2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Devido às variações de localização do tumor, as manifestações clínicas iniciais também são bastante variáveis e incluem cefaleia em 69% dos pacientes, alterações visuais (31%), náusea e vômitos (23%), vertigem (15%), convulsões, parestesia e paresia (ANYANWU; ROBINSON; HUANG, 2020).

### 2.6 TRATAMENTO

A ressecção cirúrgica da lesão é o tratamento de escolha na maioria dos casos, com bom prognóstico pós-operatório. Algumas características da lesão, como sua localização, presença de múltiplos tumores e aspecto infiltrativo, podem influenciar na decisão quanto ao manejo, de forma semelhante aos demais tumores de SNC.



## 1. 2.7 SEGUIMENTO

Ainda não existe um consenso a respeito do seguimento dos pacientes com TGFR. A mesma revisão sistemática que agrupou o maior número de casos deste tumor descritos até o momento, também expôs casos de progressão rápida após períodos prolongados de estabilidade, recorrência e até mesmo transformação maligna para glioblastoma, colocando em dúvida a classificação do TGFR como tumor benigno (WILSON *et al.*, 2020). Assim, é razoável supor que estes pacientes devem ter revisões frequentes após o diagnóstico, independentemente da conduta terapêutica aplicada. Novos estudos são necessários para a padronização do seguimento.

## 3 APRESENTAÇÃO DO CASO

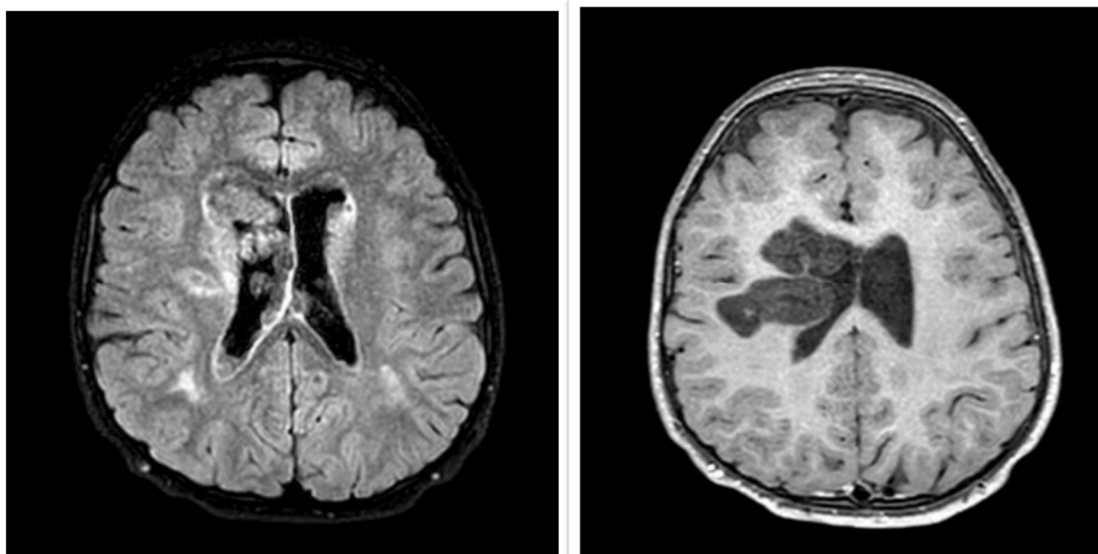
Paciente do sexo masculino, com 6 anos e 11 meses na ocasião da primeira consulta no ambulatório de neurologia infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Chega neste serviço encaminhado da unidade básica de saúde, com diagnósticos prévios de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) desde os 4 anos e Transtorno do Espectro Autista (TEA), sem acompanhamento regular com especialista. Ao exame neurológico, paciente com hipotonia apendicular, retração tendínea de aquileus bilateralmente, marcha digitígrada, e pseudo-hipertrofia de panturrilhas. Força muscular proximal nos membros inferiores grau 3 e nos membros superiores grau 4.

Trazia consigo laudos de exames prévios, dentre eles uma tomografia computadorizada de crânio normal, realizada aos 2 anos de idade, e uma ressonância magnética mais recente, realizada 8 meses antes da consulta, cujo laudo indicava a presença de várias formações císticas subependimárias junto aos ventrículos laterais, predominantemente junto ao corpo e corno frontal do ventrículo lateral direito, uma delas com realce ao gadolínio e depósito de hemossiderina, sugerindo natureza hemorrágica prévia. Estas lesões eram caracterizadas por hipossinal em T1 e hiperssinal em T2/FLAIR, com ausência de restrição à difusão. Foi solicitado que, na próxima consulta, paciente retornasse com as imagens deste exame para discussão com o serviço de radiologia do hospital.

Na consulta seguinte, passados 4 meses, paciente mantinha quadro clínico estável. Revisadas as imagens, com hipótese diagnóstica de neurocisticercose

racemosa. Foi indicada internação para melhor investigação e tratamento. Repetiu exame de ressonância magnética na internação, com lesões de dimensões estáveis se comparadas ao estudo anterior, porém com surgimento de dilatação do sistema ventricular supratentorial. Avaliação oftalmológica não evidenciou alterações, e o paciente não apresentou sinais e sintomas de hipertensão intracraniana (HIC). Foram coletadas sorologias para cisticercose – sérica e no líquido cefalorraquidiano –, criptococose, rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, hepatites (A, B e C), sífilis, HIV e Epstein-Barr, todas negativas. Recebeu tratamento empírico para neurocisticercose com albendazol e praziquantel, porém este foi suspenso uma vez que paciente recebeu resultados de sorologias negativas. Repetiu neuroimagem após um mês de tratamento empírico e as lesões não demonstravam alteração significativa das dimensões.

**Figura 1:** múltiplas lesões císticas heterogêneas distribuídas em localização peri e intraventricular, mais numerosas nos ventrículos laterais, com hiperssinal em FLAIR (esquerda) e hipossinal em T1 (direita).



Fonte: elaborado pela própria autora (2023)

Realizou biópsia de uma das lesões subependimárias císticas, guiada por neuroendoscopia. Coletado material esbranquiçado de aspecto algodonoide e enviado para anatomopatológico, que identificou a lesão como tumor glioneural de baixo grau, com perfil imuno-histoquímico compatível com tumor glioneural formador de rosetas. Diante de tumor difuso e infiltrativo, sem possibilidade de ressecção cirúrgica completa e sem gerar elevada morbidade, além de tratar-se de lesão de

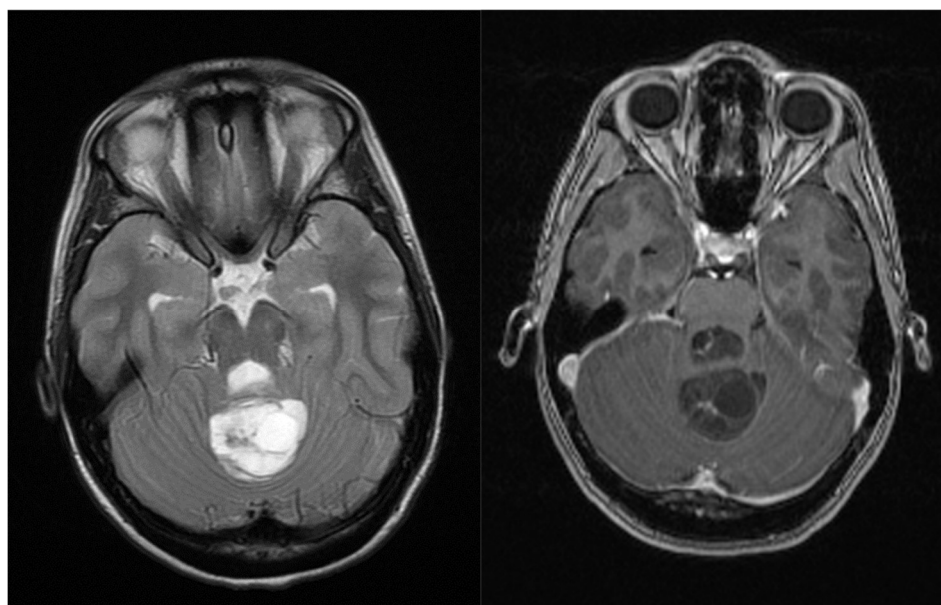
baixo grau, foi optado por manejo conservador, sem intervenção cirúrgica, e com acompanhamento da evolução através de nova ressonância magnética. Segue acompanhamento ambulatorial com as equipes de neurologia infantil, neurocirurgia, oncologia e genética.

#### 4 DISCUSSÃO

O TGFR é um tipo raro de tumor do SNC, ainda com poucos casos descritos na literatura. O caso relatado acima destaca-se por ocorrer em paciente com DMD, em imunossupressão crônica por corticoterapia, o que levou inicialmente à hipótese de neuroinfecção. Não foram encontrados casos descritos de associação do TGFR com doença neuromuscular na literatura.

Outro fator que o diferenciou dos demais casos encontrados na literatura (figura 2) foi sua apresentação radiológica incomum, com o aspecto de múltiplas lesões císticas em topografia profunda, que sugeria inicialmente neurocisticercose racemosa.

**Figura 2:** tumor em topografia cerebelar e no quarto ventrículo, com componentes parenquimatoso e intraventricular. Predominantemente cístico, com componentes sólidos e realce heterogêneo ao gadolínio.



Fonte: Wen Jak Ma, Radiopaedia.org, rID: 30540

A hipótese de neurocisticercose racemosa foi descartada pela ausência de resposta ao tratamento convencional e de deslocamento dos cistos intraventriculares

nas neuroimagens seriadas, que é um dos critérios que confirma o diagnóstico desta patologia (MAHALE; MEHTA; RANGASETTY, 2015).

Quanto ao tratamento do TGFR, a maioria dos casos relatados foi manejado com ressecção cirúrgica. Collin *et al.* descreveram o caso de um TGFR medular a nível da coluna cervical que foi tratado com laminectomia, obtendo ressecção macroscópica total da lesão. Michel *et al.*, por sua vez, relataram uma série de casos de TGFR acometendo a região da glândula pineal, dentre os quais alguns puderam ser totalmente ressecados, e outros apenas parcialmente. Ainda, Bharadwaj *et al.* descreveram o caso de um menino de 12 anos cujo tumor acometia o canal do nervo óptico e foi considerado inoperável, sendo optado pelo tratamento com radioterapia. No seguimento com RM, o tumor havia diminuído consideravelmente e os sintomas haviam melhorado.

No caso descrito, houve a impossibilidade de ressecção cirúrgica completa das lesões císticas. Devido à ausência de sinais e sintomas neurológicos atribuíveis às lesões, foi optado pelo manejo conservador.

A realização de teste genético deve ser considerada para todos os casos de TGFR. No caso descrito, não foi realizado por não ser disponibilizado pelo sistema público de saúde.

Embora se trate de uma neoplasia de baixo grau, a possibilidade de crescimento do tumor, com compressão de estruturas do SNC e de HIC, e os casos de transformação maligna relatados na literatura tornam imprescindível o seguimento com reavaliações frequentes e neuroimagem de controle.

## **5 CONCLUSÃO**

O caso relatado acima consiste em uma apresentação até então considerada incomum do TGFR, com a presença de múltiplas lesões, e o primeiro relatado em associação com uma doença neuromuscular. No entanto, por se tratar de uma condição recentemente descrita e com poucos casos na literatura, novos estudos são necessários para poder caracterizar os diferentes aspectos da apresentação e evolução deste tumor.

## REFERÊNCIAS

- ABDELZAHER, Eman. Rosette forming glioneural tumor. **Pathology Outlines**, 14 de abr. de 2022. Disponível em: <URL>. Acesso em: 5 de dez. de 2022.
- ANYANWU, C. T.; ROBINSON, T. M.; HUANG, J. H. Rosette-forming glioneuronal tumor: an update. **Clinical and Translational Oncology**, [s.l.], v. 22, n. 5, p. 623–630, 2020.
- BHARADWAJ, R. *et al.* Rosette-forming Glioneuronal Tumor in the Optic Pathway of a Child. **J Pediatr Hematol Oncol**, [s.l.], v. 42, n. 7, p. 655–658, 2020.
- COLLIN, A.; ADLE-BIASSETTE, H.; LECLER, A. Rosette-Forming Glioneural Tumor of Spinal Cord. **World Neurosurgery**, [s.l.], v. 119, p. 242-243, 2018.
- ELLEZAM, B. *et al.* Recurrent PIK3CA mutations in rosette-forming glioneuronal tumor. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 123, n. 2, p. 285–287, 2012.
- GESSI, M. *et al.* FGFR1 Mutations in Rosette-Forming Glioneuronal Tumors of the Fourth Ventricle. **J Neuropathol Exp Neurol**, [s.l.], v.73, n. 6, p. 580–584, 2014.
- HSU, C. *et al.* Rosette-forming glioneuronal tumour: Imaging features, histopathological correlation and a comprehensive review of literature. **British Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 26, n. 5, p. 668–673, 2012.
- KOMORI, T.; SCHEITHAUER, B.W.; HIROSE, T. A rosette-forming glioneural tumor of the fourth-ventricle: infratentorial form of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? **Am J Sug Pathol**, [s.l.], v. 26, n. 5, p. 582-591, 2002.
- LOUIS, D. N. *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. **Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 2021.
- MAHALE, R.R.; MEHTA, A.; RANGASETTY, S. Extraparenchymal (Racemose) Neurocysticercosis and Its Multitude Manifestations: A Comprehensive Review. **Journal of Clinical Neurology**, [s.l.], v. 11, n. 3, p. 203-211, 2015.
- MICHEL, A. *et al.* Treatment of Pineal Region Rosette-Forming Glioneural Tumors (RGNT). **Cancers**, [s.l.], v. 14, n. 19, 4634, 2022.

OSTROM, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. **Neuro-oncology**, [s.l.], v. 24, n. 5, p. 1–95, 2022.

WILSON, C. P. *et al.* Rosette-forming glioneuronal tumor: An illustrative case and a systematic review. **Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 1–8, 2020.

YANG, C. *et al.* Histopathological, molecular, clinical and radiological characterization of rosette-forming glioneuronal tumor in the central nervous system. **Oncotarget**, [s.l.], v. 8, n. 65, p. 109175-109190, 2017.