

## «Oligodendroglioma – O Diagnóstico»

Ana Paula Mendes<sup>1</sup>, Carla Firmo<sup>2</sup>, Joana Pires<sup>3</sup>, Mónica José<sup>4</sup>, Pedro Ferreira<sup>1</sup>, Pedro Pereira<sup>2</sup>, Teresa Matos<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ortopista, Serviço de Oftalmologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (HSM-CHLN)

<sup>2</sup> Técnico de Anatomia Patológica, Serviço de Neurologia – Laboratório Neuropatologia HSM-CHLN

<sup>3</sup> Técnica de Neurofisiologia, Serviço de Neurologia – Laboratório de Encefalografia HSM-CHLN

<sup>4</sup> Técnica de Radiologia, Serviço de Imagiologia- HSM-CHLN

<sup>5</sup> Técnica de Análises Clínicas e Saúde Pública, Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Urgência, HSM-CHLN

Oligodendroglioma define-se como um glioma difuso e infiltrativo, constituído por células que morfológicamente fazem lembrar oligodendrocitos e que, na maioria das vezes, apresentam deleções nos braços dos cromossomas 1p e 19q<sup>(26)</sup>.

Os Oligodendrogliomas representam 2,5% dos tumores primários do Sistema Nervoso Central (SNC) e cerca de 5,6% dos gliomas<sup>(26)</sup>. São tumores que podem aparecer em qualquer idade, são mais frequentes nos adultos, com um pico de incidência 40-45 anos<sup>(4)</sup>, mas quando se faz um estudo separado por género, o pico de incidência do sexo masculino é de 45-49 anos e no sexo feminino entre 55-59 anos<sup>(15)</sup>. Nas crianças com idade inferior a 14 anos, os tumores oligodendrogliais representam apenas 2% dos tumores cerebrais<sup>(4)</sup>. Os indivíduos de raça caucasiana são mais frequentemente afectados, que os de raça negra, com uma incidência de 0,38 por 100.000 habitantes versus 0,13 por 100.000<sup>(6)</sup>. Os homens são ligeiramente mais afectados que as mulheres<sup>(4,18)</sup>.

São tumores que se desenvolvem em qualquer área do cérebro, mas aparecem preferencialmente na substância branca dos hemisférios cerebrais, com envolvimento da região cortical<sup>(26)</sup>. O lobo frontal é o mais afectado, cerca de 50-65% dos casos, seguido dos lobos temporal (47%), parietal (20%) e, occipital (4%) e cerebelo (3%)<sup>(24,40)</sup>, sendo que nalguns pacientes pode haver envolvimento de mais do que um lobo, ou até mesmo desenvolvimento bilateral do tumor. Há registo de alguns casos envolvendo a fossa posterior, menos de 10%<sup>(36)</sup>, os gânglios da base<sup>(37)</sup>, o tronco cerebral<sup>(1)</sup>, a espinal medula, cerca de 1%<sup>(13)</sup> e até mesmo Oligodendrogliomas primários das leptomeninges<sup>(32)</sup> e gliomatose cerebral oligodendrogliol<sup>(42)</sup>.

A sintomatologia apresentada pelos pacientes com Oligodendrogliomas depende da localização do tumor e da extensão da área afectada, sendo o mais comum, sinais epileptiformes, 70-92% dos casos<sup>(25,35)</sup> e cefaleias. Podem, no entanto, surgir outras manifestações clínicas como o aumento da pressão intracraniana, vertigens/náuseas, alterações visuais, fraqueza, défices neurológicos focais e alterações cognitivas e mentais<sup>(10)</sup>.

Antes de um diagnóstico definitivo de Oligodendroglioma, os doentes podem apresentar alguns dos sintomas (mais frequentemente crises epiléticas) durante algum tempo, que pode ir de 2,9 meses até 5 anos<sup>(10)</sup>, mas hoje em dia os exames imagiológicos como a Tomografia Computorizada (TC) ou a

Ressonância Magnética (RM), permitem um diagnóstico mais precoce<sup>(10)</sup>.

Para o diagnóstico recorre-se a diferentes meios complementares de diagnóstico tais como:

### A) Neurofisiologia

Cerca de 20 a 40% dos doentes têm crises epiléticas na altura em que é feito o diagnóstico e, 20 a 45% dos pacientes que não têm crises numa fase inicial, têm mais tarde, já após o diagnóstico<sup>(44)</sup>. O Electroencefalograma (EEG) é, muitas vezes, realizado nesta fase, para fazer o diagnóstico diferencial entre epilepsia e outras patologias do Sistema Nervoso que possam desencadear crises epiléticas, como os tumores cerebrais, nomeadamente, os Oligodendrogliomas.

O papel do EEG tem evoluído ao longo dos tempos. No passado, a identificação de alterações focais no EEG desempenhou um papel fundamental no diagnóstico de lesões cerebrais, de massas superficiais. Na actualidade, com as técnicas de neuroimagem cada vez mais disponíveis, como a TC e a RM, o Electroencefalograma já não desempenha esse papel, embora ainda tenha um lugar central no diagnóstico e tratamento de pacientes com convulsões, epilepsia e alterações do estado de consciência<sup>(12)</sup>.

Alterações focais no EEG podem ser categorizadas como epileptiformes ou não epileptiformes. A actividade epileptiforme, traduzida por pontas e ondas abruptas, é o marcador interictal de um paciente com epilepsia<sup>(43)</sup>. As alterações não epileptiformes são caracterizadas por modificações nos ritmos normais, ou pelo aparecimento de outros ritmos. Estas alterações estão associadas a disfunção cerebral focal, muitas vezes, secundária a uma lesão estrutural demonstrável. As características e a distribuição das alterações no EEG, provocadas por Oligodendrogliomas, dependem essencialmente do tamanho do tumor, bem como do seu crescimento e das estruturas específicas envolvidas.

Depois de em 1929, se anunciar ao mundo científico que seria possível registar as fracas correntes eléctricas geradas pelo cérebro humano; em 1936, comprovou-se que, com a utilização de pequenos eléctrodos, colocados sobre o escalpe, seria possível identificar actividade eléctrica normal (Fig. 1) e fora do normal em determinadas áreas do cérebro. Concluiu-se, nesta altura, que se poderia identificar claramente um tumor cerebral, que tinha actividade lenta em seu redor e, diminuída ou nula, no seu interior. Estas alterações foram designadas, inicialmente, como “ondas delta” (Fig. 2).

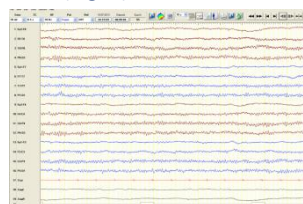


Fig. 1 - EEG dentro da normalidade

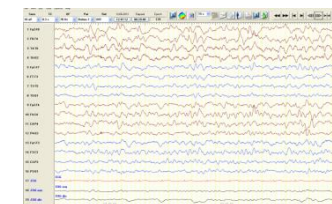


Fig. 2 - EEG de paciente com Oligodendroglioma Temporal direito, no qual se visualiza actividade delta fronto-temporal direita.

Nas quatro décadas que se seguiram, o EEG contribuiu para a localização precisa, bem como para um melhor entendimento de processos patológicos subjacentes aos tumores <sup>(44)</sup>. Nas últimas décadas, com os avanços da neuroimagem, o EEG é utilizado para complementar essas técnicas, avaliar alterações funcionais e expor aspectos da fisiologia do cérebro não demonstrados na neuroimagem estrutural <sup>(9)</sup>.

## B) Patologia Clínica

Contribui no diagnóstico e monitorização de tumores do cérebro com a interpretação de alguns parâmetros bioquímicos, efectuados em amostras de soro e/ou líquido cefalorraquidiano (LCR), de utilização complementar a outros exames de diagnóstico. Um marcador tumoral é uma substância usada como indicador de malignidade, que pode estar presente nas células tumorais, ou ser libertada pelo tumor ou ainda ser produzida pelo organismo em resposta à presença do tumor. Contudo, os marcadores tumorais não devem ser interpretados isoladamente, devido à baixa especificidade e baixa sensibilidade, o que impede o seu uso numa triagem populacional, ou num diagnóstico primário de cancro.

De acordo com alguns estudos, existem marcadores tumorais que poderão estar alterados, e em conjunto com a avaliação clínica e exames complementares, poderão representar interesse clínico para a detecção e monitorização de tumores no cérebro, nomeadamente, os Oligodendrogliomas. O quadro 1 ([ver quadro](#)), apresenta uma lista resumida de alguns marcadores tumorais que são doseados de acordo com a anamnese realizada pelo Médico.

## C) Imagiologia

A Radiologia desempenha um importante papel na caracterização das lesões, uma vez que este tipo de tumores apresentam características particulares que os permitem identificar e diferenciar de outro tipo de patologias. No entanto, é importante salientar que o diagnóstico é sempre confirmado com a análise histológica efectuada pela Anatomia Patológica, uma vez que, tumores diferentes podem apresentar o mesmo comportamento imagiológico, pelo que a Imagiologia, se apoia em áreas como a Anatomia Patológica e Análises laboratoriais.

### C.1) Diagnóstico por TC

Os Oligodendrogliomas variam no seu aspecto e podem ocorrer em diferentes localizações no SNC, surgindo geralmente no córtex e/ou substância branca subcortical, através de lesões de contornos discretos (49% a 59%).

À semelhança do que acontece em outras lesões tumorais cerebrais, a TC e a RM são os exames de eleição para determinar a localização e a configuração espacial do tumor. Habitualmente, numa imagem de TC, os Oligodendrogliomas surgem como uma massa hemisférica parcialmente calcificada, heterogénea, que se estende perifericamente até ao córtex. As calcificações são nodulares em 70 a 90% dos casos, podendo haver degeneração quística. A TC evidencia melhor os depósitos de cálcio, do que a RM <sup>(11)</sup>.

Os achados hemorrágicos e o edema peri-tumoral são também encontrados, ainda que, de forma rara.

Os Oligodendrogliomas podem encontrar-se no córtex e/ou substância branca subcortical, e devido à sua localização cortical e

ao crescimento lento, podem causar erosão óssea, com invasão da tábua interna do crânio. (Fig. 3)

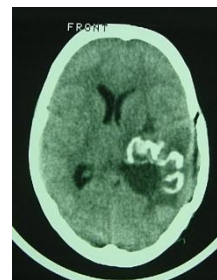


Fig. 3 – Corte axial de um exame de TC, observando-se o padrão irregular e heterogéneo de um Oligodendroglioma. Fonte <sup>(33)</sup>

### C.2) Diagnóstico por RM

A ressonância magnética é mais sensível do que a TC para demonstrar alterações no parênquima. Com a RM cada vez mais disponível e mais sensível, os Oligodendrogliomas, bem como outros tumores, são diagnosticados mais precocemente, o que pode contribuir para um aumento da esperança de vida <sup>(11)</sup>.

Uma vez que a hemorragia intratumoral, as áreas de degeneração quística, e as calcificações poderão estar presentes, os Oligodendrogliomas poderão demonstrar grande heterogeneidade.

A presença de contraste em TC e / ou RM, pode indicar um tumor mais agressivo, podendo o realce ser irregular ou homogéneo. Quando se visualiza uma imagem em forma de anel a circundar o tumor, associa-se normalmente a um mau prognóstico (Fig. 4).

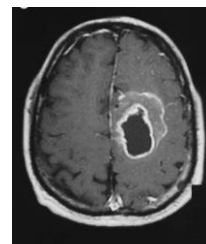


Fig. 4- Imagem ponderada em T1 com gadolínio, mostrando a formação em anel. Fonte <sup>(10)</sup>

Por norma, em imagens de RM, os Oligodendrogliomas são tumores heterogéneos, hipo ou isointensos em T1, iso ou hiperintenso em T2<sup>1</sup>, com reforço irregular por contraste.

É importante salientar que a RM é o método de eleição para a avaliação imagiológica dos gliomas cerebrais. As Técnicas Avançadas de RM (TA) complementam a RM convencional, sendo estas, as técnicas de Espectroscopia Protónica, Perfusão e Difusão. A determinação do grau de malignidade destas neoplasias, tem implicação na abordagem terapêutica e no prognóstico do doente.

A RM convencional é um método qualitativo, que fornece informação anatómica e morfológica, enquanto que as TA constituem quase sempre um método quantitativo, que fornece dados bioquímicos e funcionais acerca da massa tumoral.

Apesar da RM convencional, com administração de contraste paramagnético, ser indiscutivelmente útil na caracterização das neoplasias intracranianas, é pouco sensível na distinção entre os diferentes graus de malignidade tumoral, desempenhando aqui as TA um papel mais importante na caracterização destas lesões <sup>(7)</sup>.

<sup>1</sup> Ponderações em T1 e T2 são sequências de contraste que permitem medir os parâmetros intrínsecos de cada tecido em estudo.

Existem diversas características imagiológicas utilizadas para determinar o grau de malignidade tumoral, sendo as mais utilizadas, a presença de necrose e de cavitação, efeito de massa, e como já visto anteriormente, o reforço e evolução do sinal após a injeção de gadolínio. Há que salientar, que nenhum desses factores deve ser avaliado de forma isolada.

Em geral, os gliomas de baixo grau, condicionam menor efeito de massa do que os de grau mais elevado, uma vez que crescem de forma mais lenta e provocam menos edema vasogénico<sup>(7)</sup>.

### C.3) Técnicas avançadas de RM aplicadas ao diagnóstico dos Oligodendrogliomas

A Espectroscopia Protónica (Fig. 5) fornece informação bioquímica acerca das alterações fisiopatológicas a nível celular. As diferentes concentrações dos metabolitos determinados por esta técnica reflectem o perfil bioquímico de vários tumores (Fig. 5).

O rácio Colina/Creatina (Co/Cr) é um marcador de malignidade importante para os gliomas. Valores elevados indicam potencial para crescimento rápido do tumor.

O rácio N-acetil-aspartato (NAA)/Cr está diminuído na presença de neoplasia, facto que reflecte perda de volume neuronal. Existe igualmente um declínio significativo na intensidade de sinal do NAA, a qual se correlaciona inversamente com o grau de malignidade do tumor.

O sinal de Cr está moderadamente reduzido nos gliomas, sem diferenças significativas entre os gliomas de baixo e alto grau<sup>(5)</sup>.

As vantagens da Espectroscopia Protónica prendem-se com a sua utilidade na orientação de biópsias esterotáxicas, uma vez que permite melhor definição entre tumor e tecido normal. Por fim, esta técnica, permite também definir com melhor clareza os volume-alvo para o planeamento da Radioterapia (RT).

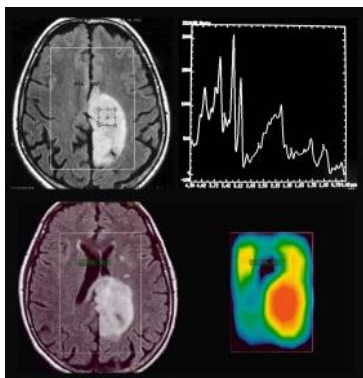


Fig. 5 – Espectroscopia Protónica em lesão no giro do cíngulo esquerdo demonstrando diminuição do NAA e aumento da Colina (Co) e Mioinositol. Fonte<sup>(16)</sup>.

A técnica de Perfusão permite através do cálculo do volume sanguíneo cerebral (VSC) regional, quantificar através da neovascularização o grau de malignidade dos gliomas, embora não possa ser considerado como factor isolado. (Fig. 6)

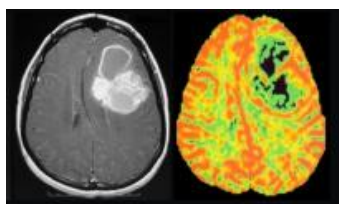


Fig. 6 – Corte axial T1 pós gadolínio e imagem de perfusão correspondente, mostrando volumoso processo expansivo na região frontal esquerda com pequenos focos de calcificação no interior. Fonte<sup>(16)</sup>.

A técnica de Difusão reflecte as propriedades físico-químicas do tecido (microestrutura e celularidade), produzindo imagens nas quais a intensidade relativa do sinal está relacionada com o deslocamento microscópico das moléculas de água<sup>(7)</sup>.

A radiologia tem um papel importante não só no diagnóstico da patologia, mas também no seu seguimento pós-operatório e controlo de recidivas. (Fig. 7)



Fig. 7 – Corte axial do crânio, exame de TC; controle pós-operatório, que demonstra uma lesão à esquerda, bem delimitada, cortico-subcortical, com leve edema em redor. Pelo efeito de massa, o tumor apresenta desvio das estruturas da linha média, compressão do ventrículo ipsilateral e hidrocefalia contralateral devido à compressão do IIIº ventrículo e dos forâmens do Monro. Há herniação do giro do cíngulo. Nota-se captação irregular de contraste. Não há alteração da tábua óssea. Fonte<sup>(33)</sup>.

Outros estudos efectuados, revelam também que a tomografia por emissão de positrões (PET) pode igualmente fornecer informação importante para os pacientes com Oligodendroglioma ou Oligodendroglioma anaplásico. Em geral, a PET pode dar informações quantitativas sobre o metabolismo da glicose, o fluxo sanguíneo e metabolismo de aminoácidos.

A PET foi usada como ferramenta na distinção de cicatriz, tecido gliótico, ou necrose do activo crescimento do tumor glial.

A PET também pode ser capaz de distinguir entre tumores de baixo e de alto grau<sup>(11)</sup>.

### D) Neuropatologia

Apesar das suspeitas médicas, baseadas em dados imagiológicos, o diagnóstico definitivo de Oligodendroglioma é sempre feito após análise neuropatológica. A análise microscópica da lesão vai permitir a classificação e gradação do tumor. Hoje em dia, o Neuropatologista dispõe de técnicas imunohistoquímicas e de biologia molecular que fornecem dados que serão fundamentais para que o Neurocirurgião e o Neurooncologista possam delinear a estratégia de actuação, mais adequada a cada caso.

As técnicas de neuroimagem actuais permitem um diagnóstico de Oligodendroglioma com elevado grau de precisão, mas dependendo da localização, e das dimensões do tumor, o Neurocirurgião pode optar por realizar primeiramente uma biópsia esterotáxica, em que são colhidos entre 2-6 pequenos fragmentos (0,5 -1 cm por 0,3 de diâmetro) da lesão, colocados em formol tamponado e enviados para análise neuropatológica. Dependendo do diagnóstico, o médico pode optar por realizar a cirurgia e remover completamente o tumor, ou delinear outra estratégia terapêutica.

No decorrer da intervenção cirúrgica, o Neurocirurgião pode necessitar de uma orientação quanto à natureza histológica do tumor, nomeadamente se o aspecto intraoperatório da lesão for um pouco diferente do observado na TC ou RM. Nestes casos, é solicitada ao Laboratório de Neuropatologia, a realização de um exame rápido, que demora cerca de 25 min., denominado exame



extemporâneo, em que são colhidos pequenos fragmentos (com cerca de 2-4 mm) da lesão, com os quais se efectua um esfregaço, que é posteriormente corado e visualizado ao microscópio pelo Neuropatologista, que elabora um diagnóstico orientador do tipo de tumor.

Sempre que se realiza uma cirurgia, os fragmentos da lesão são colocados num tubo com formol tamponado e enviados para o Laboratório de Neuropatologia. Uma vez recepcionado, o Técnico de Anatomia Patológica avalia o estado de fixação da amostra (que é habitualmente constituída por vários fragmentos com dimensões variáveis, entre 1-6 cm) e juntamente com o Neuropatologista procede à selecção de vários fragmentos representativos das diferentes áreas da lesão, que posteriormente irão ser processados pela técnica de parafina, e analisados ao microscópio para a elaboração de um diagnóstico definitivo.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os Oligodendrogliomas classificam-se em grau II - tumores bem diferenciados e grau III - tumores anaplásicos <sup>(26)</sup>.

**Macroscopicamente** os tumores de grau II apresentam-se quase sempre bem definidos, de textura mole, cor cinzenta – rosada, habitualmente de aspecto gelatinoso. Mais raramente pode ocorrer extensa degeneração mucóide. A área cerebral afectada encontra-se dilatada, com apagamento da zona de junção entre a substância branca e a zona cortical (Fig. 8). Sendo rara a ocorrência de edema.

Observam-se ainda, áreas intratumorais hemorrágicas (por serem tumores muito vascularizados), áreas de degeneração quística e por vezes a presença de microcalcificações.

Tendo os Oligodendrogliomas um crescimento infiltrativo, por vezes, na zona de invasão das leptomeninges, ocorre uma reacção desmoplásica, que confere a estas áreas do tumor uma consistência mais firme e aborachada.

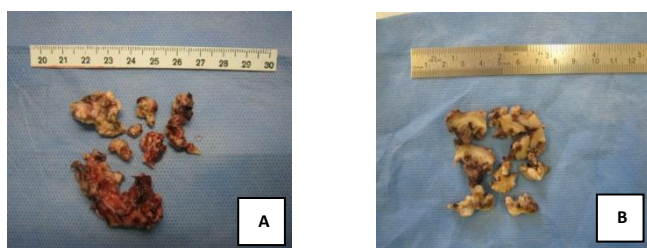


Fig. 8 – Aspecto macroscópico de Oligodendroglioma. A - vários fragmentos de tumor, com áreas hemorrágicas. B - após o corte dos fragmentos observa-se área de tumor na camada sob cortical (seta). Fonte: Laboratório de Neuropatologia do HSM-CHLN.

**Microscopicamente**, observa-se um glioma difuso infiltrativo de aspecto monomórfico, moderadamente celular, constituído por células isomórficas, com núcleos uniformes, redondos ou ligeiramente ovalados e halos perinucleares, que lhes confere um aspecto de “favo de mel” ou “ovo estrelado”, muito característico deste tipo de tumores (Fig. 9). Este aspecto deve-se a um artefacto induzido pela técnica de processamento em parafina, em que ocorre uma ligeira retracção do delicado citoplasma destas células, não observável, quer em esfregaços, quer em cortes de congelação.

Alguns casos podem apresentar pequenos gemistocistos (pequenas células astrocitárias com citoplasma vasto, redondo e eosinófilo) (Fig. 10), mais raramente, pode haver a presença de grandes células em anel de sinete, e células granulares eosinófilas <sup>(3)</sup>. Nas margens

da zona de infiltração, e dispersos por entre as células tumorais, podem ser vistos alguns astrocitos reactivos.

Os Oligodendrogliomas são tumores que apresentam uma densa rede de capilares, que se ramificam adquirindo uma forma arqueada e por vezes bifurcada, muito característica, designada de “pé de galinha”, nalguns tumores, esta rede vascular, subdivide o tecido tumoral em lóbulos de diferentes tamanhos. Pensa-se que seja devido a esta densa rede vascular, que ocorrem, frequentemente, as hemorragias intratumorais. Nas lesões de baixo grau, não se observa contudo proliferação micro vascular e necrose <sup>(27)</sup>.

É frequente a presença de microcalcificações, no centro da lesão, dispersas no tumor ou junto aos vasos sanguíneos. Ocorre ainda, a formação de microquistos e áreas de depósitos mucosos, extra celulares <sup>(27)</sup>.

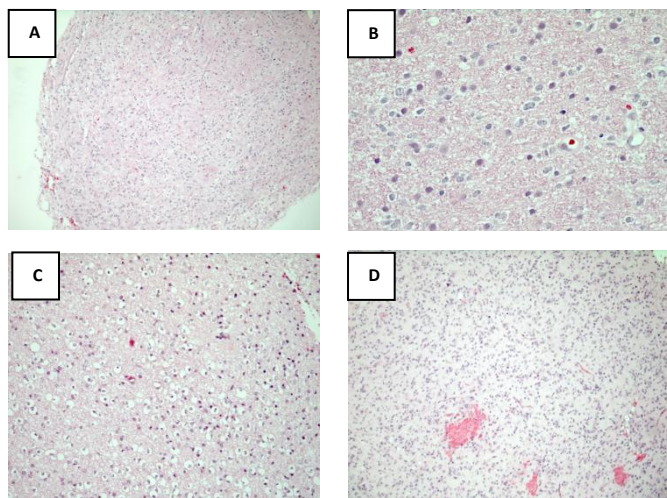


Fig. 9 – Aspectos histológicos de Oligodendroglioma grau II. A - (100x) e B - (200x) células tumorais de núcleo redondo e disposição em “favo de mel”. C - (100x) células de citoplasma claro com aspecto de “ovo estrelado”. D - (100x) rede vascular. Fonte: Laboratório de Neuropatologia do HSM-CHLN.

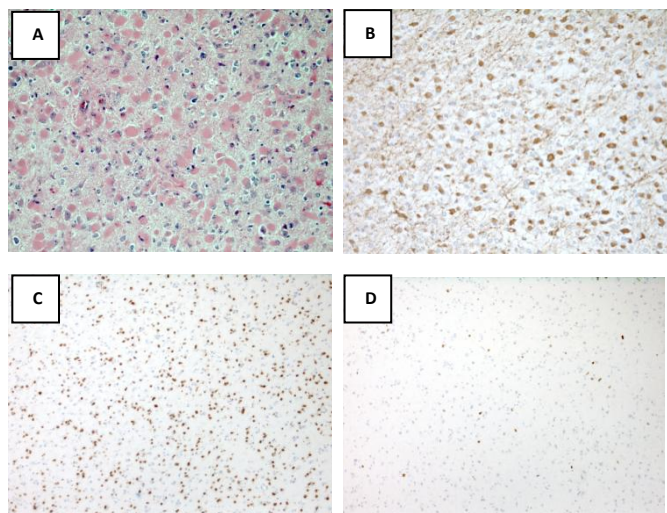


Fig. 10 - A - Oligodendroglioma II com minigemistocistos (células de citoplasma vasto e eosinófilo). B - imunohistoquímica com o anticorpo GFAP (glial fibrillary acid protein), o citoplasma dos gemistocistos cora de castanho. C - os núcleos das células tumorais de Oligodendroglioma coram positivamente com o anticorpo Olig2. D - marcação nuclear de algumas células tumorais (baixo índice proliferativo) com o anticorpo Ki-67. Fonte: Laboratório de Neuropatologia do HSM-CHLN.

### Imunohistoquímica e genética

O diagnóstico primário de Oligodendroglioma, continua muito dependente do estudo histomorfológico, porque não existe nenhum marcador imunohistoquímico específico para este tipo celular. Apesar destes tumores partilharem com outros a expressão de determinadas proteínas (*ver tabela 1*), há no entanto alguns marcadores que desempenham um papel fundamental, sempre que a quantidade de material para diagnóstico é escassa, ou no diagnóstico diferencial dos Oligodendrogliomas, quando estamos perante um tumor de células claras do tipo oligodendrocitos, tais como, neurocitomas centrais e extra ventriculares; ependimomas; tumores neuroepiteliais e astrocitoma pilocíticos I (com células do tipo oligodendrogliol).

Nestas situações, realizam-se estudos imunohistoquímicos com os anticorpos olig2 (Fig. 10) e IDH1 (isocitrato dehidrogenase 1 gene). Ambos os anticorpos podem marcar células tumorais de Oligodendrogliomas e astrocitomas <sup>(27,29)</sup>, sendo que, 65% dos casos de Oligodendrogliomas apresentam positividade para o IDH1 <sup>(29)</sup>.

A alteração genética, mais frequente nestes tumores, cerca de 80% dos casos <sup>(27)</sup>, é a co-delecção nos braços dos cromossomas 1p e 19q, a qual representa um importante factor de prognóstico na sobrevida dos doentes. As mutações do gene IDH1 e IDH2 ocorrem, respectivamente, em cerca de 65% e 3% dos casos <sup>(29)</sup>.

### Oligodendrogliomas anaplásicos (grau III)

São tumores oligodendrogliais com características histológicas de anaplasia, que se podem desenvolver *de novo* ou decorrente de uma pré-lesão de baixo grau. Habitualmente, o tempo médio de progressão de um Oligodendroglioma II para um Oligodendroglioma III é de  $6,6 \pm 4,2$  anos <sup>(27)</sup>. Clinicamente, apresentam os mesmos sintomas que os Oligodendrogliomas de baixo grau. Macroscopicamente, são lesões mais heterogéneas, com áreas hemorrágicas, quísticas e com necrose. Histologicamente, são mais celulares, com pleomorfismo nuclear e hiperplasia, proliferação microvascular, microcalcificações, marcada actividade mitótica (moderada a elevada) e áreas de necrose (Fig. 11).

O perfil imunohistoquímico é semelhante ao descrito para os Oligodendrogliomas de baixo grau, mas a expressão de certas proteínas (vimentina, p53 e o Ki-67) está aumentada no grau III <sup>(27)</sup>.

Geneticamente, 50%-70% dos casos apresentam co-delecção 1p 19q, mas o aumento da malignidade está geralmente associado a outras mutações, e 1/3 dos Oligodendrogliomas anaplásicos apresentam também deleções homozigóticas de genes supressores de tumor (CDK2A e CDKN2B no cromossoma 9p21) <sup>(27)</sup>.

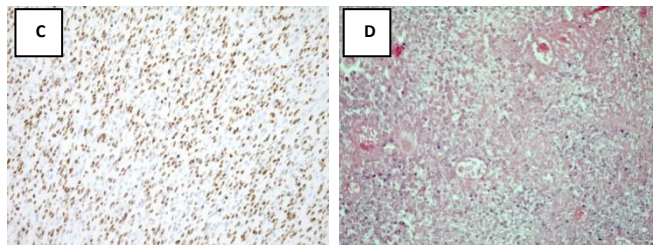


Fig. 11 - A - (100x) Oligodendroglioma anaplásico, rede vascular a formar lobos de células tumorais. B - (200x) microcalcificações (seta). C - (100x) imunohistoquímica com anticorpo olig2, núcleos de células tumorais marcadas positivamente. D - (200x) necrose. Fonte: Laboratório de Neuropatologia do HSM-CHLN.

### E) Ortopática

Os Ortopatistas integram a equipa multidisciplinar da Consulta de Neuroftalmologia, do Hospital de Santa Maria (HSM-CHLN), na qual são avaliados doentes com tumores do SNC, em diversos estádios, dos quais fazem parte os gliomas. Em função do diagnóstico, elaboram exames específicos, nomeadamente:

- Tomografia de Coerência Óptica, (OCT);
- Electrofisiologia - Electrorretinograma, (ERG) e Potenciais Evocados Visuais, (PEV);
- Perimetria estática computadorizada, (PEC), estudo da sensibilidade luminosa da retina em décibéis.

A OCT é um método não invasivo capaz de distinguir as diferentes camadas da retina; medindo de forma precisa a sua espessura e as dimensões das lesões, e excluir outras patologias retinianas. Em doentes com glioma, observa-se uma diminuição da camada de fibras nervosas ao nível do nervo óptico (Fig. 12).

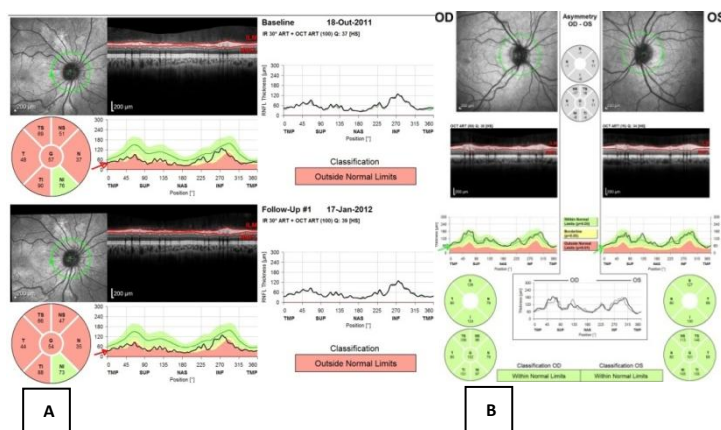
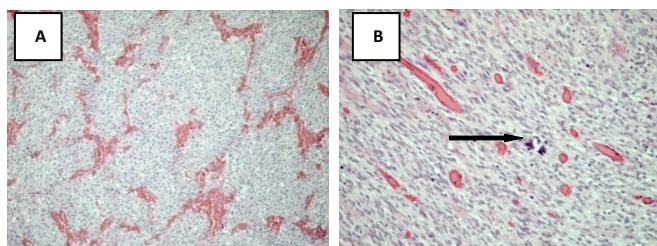


Fig. 12 - OCT: A - Exame com diminuição da camada de fibras nervosas B - Exame normal. Fonte: Serviço de Oftalmologia do HSM-CHLN.

A Electrofisiologia avalia a condução nervosa e fornece dados de forma objectiva sobre a função visual. Através de dois exames, nomeadamente: ERG e PEV. Estas técnicas não-invasivas de análise e diagnóstico contribuem, significativamente, para a identificação de lesões e patologias do sistema neurológico associadas à função visual - desde a retina até ao córtex estriado, no lobo occipital.

O ERG regista a actividade dos foto-receptores e neurónios da retina e tem como objectivos: avaliar a existência, a natureza e a extensão de disfunções retinianas; e determinar se essas alterações envolvem bastonetes, cones, ou ambos os sistemas de foto-receptores. Nos gliomas, a actividade bioeléctrica da retina não está comprometida, no entanto, realiza-se o diagnóstico diferencial para excluir patologia retiniana.





Os PEV (Fig. 13) permitem avaliar a integridade das vias visuais, e reflectem a actividade bioeléctrica de toda a via óptica, em microvolts, em resposta a um estímulo visual. É importante para o diagnóstico e evolução clínica das alterações funcionais.

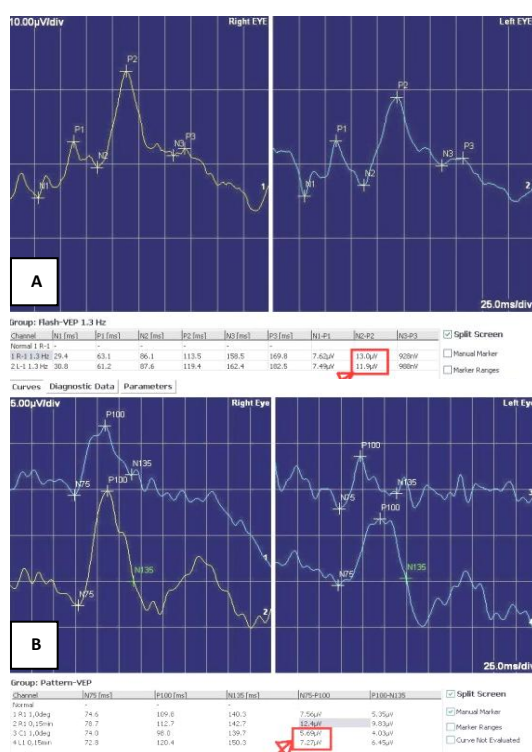


Fig. 13— PEV: A - exame normal; B - exame de um doente com glioma, onde se verifica diminuição da amplitude das ondas no traçado electrofisiológico. Fonte Serviço de Oftalmologia do HSM-CHLN.

A PEC detecta alterações do campo visual, apresenta grande valor clínico para o diagnóstico e ajuda a identificar a localização da lesão na via óptica (Fig. 14).

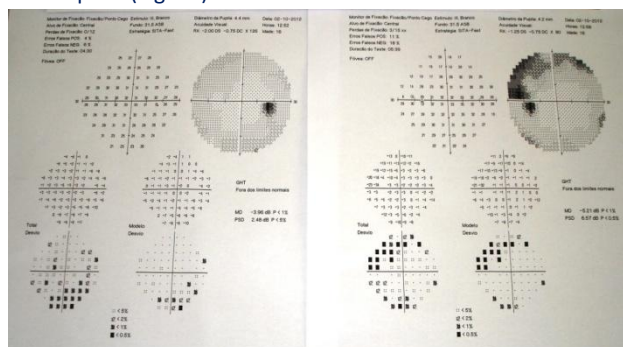


Fig. 14— PEC: A - exame normal; B - exame de um doente com glioma, onde se verifica diminuição das ondas no traçado electrofisiológico. Fonte Serviço de Oftalmologia do HSM-CHLN.

Quando os doentes não são colaboradores, quer pela idade, quer pela condição clínica, os exames são realizados no bloco operatório, sob anestesia dissociativa<sup>2</sup>.

**Não perca a próxima edição de Setembro da Newsletter TDT, "Oligodendroglioma – A Terapêutica".**

## Referências Bibliográficas

- Alvarez JA, Cohen ML, Hlavin ML. Primary intrinsic brainstem Oligodendroglioma in an adult. Case report and review of the literature. J Neurosurg 1996; 85: 1165-1169.
- anatpat.unicamp.br/bineuOligodendroglioma.htm
- Burger PC. What is an Oligodendroglioma? Brain Pathol 2002; 12: 257-259
- CBTRUS Statistical Report: Primary Brain Tumours in the United States in 1998-2000. Chicago, IL; Central Brain Tumour Registry of the United States, 2005.
- Chalk CH. Diseases of the peripheral nervous system. ACP Medicine. 2008;1-20.[The original English language work has been published by DECKER INTELLECTUAL PROPERTIES INC. Hamilton, Ontario, Canada. Copyright © 2011
- Chen Z, Yu W, Strickland S. Peripheral regeneration. Annu Rev Neurosci 2007;30:209.
- CROSSMAN, Robert, L; YOUSEM, David M.; Requisitos em Neuroradiologia; Tradução da 3ª edição; editora Mosby;
- Dolecek TA, Propp JM, Stropp NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumours Diagnosed in the United States in 2005-2009. Neurooncol 2012; 14 (Supl5): V1-V49.
- Edward B Bromfield, MD; Chief Editor: Selim R Benbadis, MD. EEG in Brain Tumors, Medscape Reference.[Medline].
- Engelhard HE, Stelea A, Mundt A, Oligodendroglioma and anaplastic Oligodendroglioma: clinical features, treatment, and prognosis. Surg Neurol 2003; 60: 443-56.
- ENGELHARD, Herbert; STELEA, Ana; Oligodendroglioma and Anaplastic
- Fahoum F, Lopes R, Pittau F, Dubeau F, Gotman J. Widespread epileptic networks in focal epilepsies: EEG-fMRI study. Epilepsia. Sep 2012;53(9):1618-27. [Medline].
- Feigin I, Ransohoff J, Lieberman A. Sarcoma arising in Oligodendroglioma of the brain. J Neuropathol Exp Neurol 1976; 35: 679-684.
- FILHO, Océlio Cartaxo; MALTEZ, João Ricardo; Ressonância Magnética dos Oligodendrogliomas – Avaliação de 33 casos; Med Imagem – Hospital de S. Joaquim; Brasil;
- Fleury A, Mnejoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. Cancer 1997; 79: 1195-1202.
- GRAÇA, Joana; PALMA Teresa; Avaliação dos Gliomas cerebrais por Técnicas Avançadas de Ressonância Magnética; Artigo de Revisão; Acta médica portuguesa, 2003;
- Hilbig, Arlete et al.; "Imunohistoquímica em Oligodendrogliomas". Art. Neuropsiquiatr 2006;64 (1):67-71.
- Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumours in the the United States,1985-1999. J Neurooncol 2006; 8: 27-37.
- <http://kdataserv.fis.fc.ul.pt/~jbatista/biofisica/potenciais/potenciais.htm>
- <http://www.antonioramalho.com/direscrita/ficheiros/Campimetria.pdf>
- [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X1999000200013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1999000200013)
- [http://www.news-medical.net/health/What-are-Gliomas-\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/health/What-are-Gliomas-(Portuguese).aspx)Karcioglu ZA, Haik BG. Eye, orbit, and adnexal structures. In: Abelloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. Abelloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008:chap 71.
- jornadacontraocancer - Oligodendroglioma; acedido a 04 de Junho de 2013;
- Kros JM, Pieterman H, Van Eden CG, Avezaat CJ Oligodendroglioma: the Rotterdam-Dijkzigt experience. Neurosurgery 1994; 34: 959-966.
- Lebrun C, Fastaine D, Ramaioli A, et al. Long-term outcome of Oligodendrogliomas. Neurology 2004; 62: 1783-7.

<sup>2</sup> Anestésico dissociativo – substância que causa amnésia e insensibilidade à dor, podendo o paciente permanecer consciente.

26. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th edition, 2007.
27. Louis DN, Reifenberger G, Brat D and Ellison DW. Tumours: Introduction and neuroepithelial tumours. In: Sethe Love, David N Louis and David W Ellison eds. Greenfield's Neuropathology 8th Edn. London: Hodder Arnold 2008; 23: 1865-1884.
28. Manual de instruções de OCT, da Heidelberg Engineering, Novembro 2010
29. Mellai M, Piazzzi A, Caldera V, Monzeglio O, Cassoni P, Valente G, Schiffer D. IDH1 and IDH2 mutations, immunohistochemistry and associations in a series of brain tumors. J. Neurooncology 2011; 105: 345-57.
30. Merck Sharp & Dohme – Enciclopédia Médica – Doenças do Cérebro e Sistema Nervoso vol. 5 (21) 112.
31. Merck Sharp & Dohme – Enciclopédia Médica – Perturbações do sangue, Cancro, Doenças do Sistema Imunitário vol. 10 (2) 61-67.
32. Ng HK, Pon WS. Diffuse leptomeningeal gliomatosis with Oligodendroglioma. Pathology 1999; 31: 59-63.
33. Oligodendrogliomas; Arquivos de Neuro-psiquiatria; Vol. 57; nº 2; São Paulo; Junho de 1999;
34. Olitsky SE, Hug D, Plummer LS, Strass-Isern M. Abnormalities of the optic nerve. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 623.
35. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade Oligodendroglioma and mixed glioma. Neurology 200; 54: 1442-8.
36. Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, Zimmerman RA, Littman P, Bruce DA, Schut L. Oligodendroglioma of the posterior fossa in childhood. Cancer 1985; 56: 195-199.
37. Peters O, Gnekow AK, Rating D, Wolff JE. Impact of location on outcome in children with low-grade Oligodendroglioma. Pediatr Blood Cancer 2004; 43: 250-256.
38. Seeley, Rod et al. – Anatomia & Fisiologia – 3ª Edição 1997; (3) 390.
39. Sharma, S. – “Tumor markers in Clinical practice: General principles and guidelines” – Indian J Med Paediatric Oncol. 2009 Jan-Mar;30(1):1-8.
40. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Tazelaar HD, Davis DH. Oligodendrogliomas: the Mayo Clinic experience. J. Neurosurg 1992; 76: 428-434.
41. Sturgeon, Catharine - “Practice Guidelines for Tumor Marker use in the Clinic” – August 2002 vol. 48no. 8 1151-1159.
42. Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, Napolitano M, Cartalat - Carel S, Sanson M. Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. J Neurooncol 2006; 76: 201-205.
43. Tedrus GM, Fonseca LC, Nogueira Junior E, Pazetto D. Epilepsy with onset at over 50 years of age: clinical and electroencephalographic characteristics. Arq Neuropsiquiatr. Oct 2012;70(10):780-5. [Medline]. Walter G. The location of cerebral tumors by electroencephalography. Lancet. 1936;8:305-8.
44. [www.inc-neuro.com.br](http://www.inc-neuro.com.br); Gliomas; acedido a 19 de Julho de 2013;