

## Ependimoma intramedular: Revisão da literatura A propósito de um caso clínico

### *Intramedullary Ependymoma: a revision of the literature following diagnosis of a clinical case*

Manuel Batista<sup>\*</sup>, Rui Pina<sup>\*\*</sup>, Isabel Fonseca<sup>\*\*\*</sup>, M<sup>ª</sup> Helena Saldanha<sup>§</sup>

#### Resumo

A lombalgia é uma queixa muito frequente na prática clínica diária. Os autores apresentam um caso clínico de lombalgia num homem de 33 anos, cujo estudo complementar revelou tratar-se de um ependimoma intramedular com localização D9-L1. O ependimoma é um dos tumores da glia e constitui a neoplasia intramedular mais frequente do adulto. Os autores apresentam este caso para salientar que as neoplasias da medula espinhal, e em particular o ependimoma, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial dos doentes com dor localizada à coluna vertebral, sobretudo se apresentarem défices sensoriais ou motores.

A propósito deste caso os autores fazem uma breve revisão bibliográfica dos ependimomas intramedulares.

Palavras chave: ependimoma intramedular, lombalgia.

#### Abstract

*Low back pain is a common complaint in clinical practice. The authors' presents a 33 year-old man, with a long history of low back pain, with an eventual diagnosis of Intramedullary Ependymoma at D9-L1. Ependymoma is a glial tumor and it is the most frequent intramedullary tumour in the adult patient. We must bear in mind that this tumor is one of the possible differential diagnoses when we investigate a complaint of low back pain, especially if associated with neurological signs.*

*Key words: intramedullary ependymoma, low back pain.*

#### Introdução

As neoplasias intramedulares da medula espinhal constituem 4-10% das neoplasias do SNC e 2-4% dos tumores gliais. A variedade histológica mais frequente é o ependimoma. Estes tumores têm uma distribuição etária ampla, têm crescimento lento e podem cursar com escassa sintomatologia, o que atrasa o diagnóstico, sendo as manifestações mais frequentes a dor localizada à coluna e défices sensoriais e motores. O diagnóstico faz-se com recurso à imagiologia, particularmente pela ressonância magnética nuclear, devendo

a terapêutica cirúrgica ser sempre tentada, adjuvada quando necessário, pela radioterapia e, em situações excepcionais, pela quimioterapia. O prognóstico destas lesões depende da sua extensão e da possibilidade ou não da sua remoção completa.

#### Caso clínico

Homem de 33 anos, casado, caucasiano, natural e residente em Coimbra, administrativo de profissão, com queixas de dor localizada à região lombar e sagrada, desde há 6 meses, tipo moedouro, com irradiação para o membro inferior direito, agravada pela marcha e pelo consumo de bebidas alcoólicas e aliviando em repouso. Cerca de 2 meses após o início da dor, refere diminuição da força muscular no membro inferior direito, parestesias no pé, perna e coxa direitas e dificuldade na marcha. Negava febre, astenia, anorexia, perda de peso, bem como outra sintomatologia.

Sem antecedentes patológicos relevantes, com hábitos alcoólicos ligeiros e sem epidemiologia sugestiva de patologia infecciosa ou outra.

Nos antecedentes familiares destaca-se a morte

<sup>\*</sup>Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

<sup>\*\*</sup>Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

<sup>\*\*\*</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

<sup>§</sup>Directora do Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Chefe de Serviço de Medicina Interna, Professora Catedrática de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Serviço de Medicina I dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 20.03.06

Aceite para publicação a 06.06.08



RMN da coluna (Lesão intramedular D9-L1).

FIG. 1

do pai por linfoma não-Hodgkin de baixo grau de malignidade.

Ao exame físico salientava-se acentuada atrofia muscular da coxa direita, diminuição da força muscular (grau IV em V), sobretudo na flexão, diminuição do reflexo patelar direito, hipostesia dolorosa bilateral com nível de sensibilidade L1 e marcha parético-espástica. O restante exame físico não apresentava alterações.

Colocámos várias hipóteses de diagnóstico, nomeadamente patologia de disco intervertebral, patologia infecciosa, nomeadamente brucelose e tuberculose, e patologia tumoral primária ou metastática da coluna ou da medula espinhal.

O estudo complementar deste doente revelou hemograma normal, PCR 5 mg/dl, VS de 30 mm 1ª hora, glicemia, ionograma, funções hepática e renal normais, proteinograma e Sumária de Urina tipo II sem alterações e teste de Rosa de Bengala negativo. A radiografia da coluna lombo-sagrada não revelou alterações e o electromiograma revelou radiculopatia direita L3-L4 crónica. A RMN da coluna (Fig. 1) revelou lesão expansiva intramedular, desde a porção inferior do corpo de D9 até à porção superior do corpo de L1 (7,3x2,2 cm), com hipersinal em T2 e hipossinal em



RMN da coluna (Lesão paramediana em D12).

FIG. 2

T1 e aspecto homogéneo após gadolinium. Foi ainda pedido doseamento da ADA, que se revelou normal, e feita prova de Mantoux, que foi negativa.

O doente foi então submetido a laminectomia D9-L1 com remoção de parte do tumor intramedular, tendo o estudo histopatológico revelado que se tratava de um ependimoma. Após a cirurgia foi submetido a várias sessões de radioterapia.

Clinicamente, manteve as queixas de radiculopatia, e a RMN de seguimento revelou pequena formação intramedular paramediana anterior direita face a D12 (Fig. 2).

Este resultado sugeria recidiva da lesão, o que motivou a realização de PET com 16-Fluordesoxiglucose (FDG), que mostrou redução muito marcada da captação de FDG na coluna desde D8 a L3 em relação com a radioterapia prévia, sem focos de captação aumentada ou anormal de FDG, nomeadamente em D12. Concluiu-se, assim, não se tratar de uma recidiva. Actualmente o doente mantém radiculopatia direita L3-L4 não progressiva que condiciona marcha parético-espástica.

Este caso mostra que pode decorrer muito tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico destas lesões, já que, por vezes, os doentes atribuem pouco significado à dor localizada à coluna, como é o exemplo deste doente, que só recorreu ao médico quando

verificou a atrofia muscular da sua coxa direita. Outra dificuldade presente nesta patologia é o facto de a radiografia da coluna não revelar, na maioria dos casos, alterações. Assim, perante queixas mantidas com radiografia normal, o doente deve ser submetido a outro tipo de exame imagiológico, nomeadamente TC e RMN. Outro facto digno de registo neste caso foi a dificuldade na remoção do tumor, já que a tentativa de remoção total dos tumores intramedulares, sobretudo o ependimoma que tem crescimento muito lento, pode deixar sequelas mais graves do que a remoção subtotal do mesmo.

### Discussão

As neoplasias intramedulares da medula espinhal constituem 4-10% das neoplasias do SNC e 2-4% dos tumores gliais.<sup>1</sup> A maioria das neoplasias da medula espinhal são malignas e 90 a 95% são gliomas, sendo a maioria destes, ependimomas ou astrocitomas. Os ependimomas são mais frequentes em adultos (até 60% dos tumores gliais<sup>2</sup>) e os astrocitomas em crianças.<sup>1</sup>

Estes tumores têm uma distribuição etária ampla, desde os primeiros meses de idade até depois dos 80 anos. A idade média é de 39 anos, sendo a maioria dos doentes do sexo masculino (57%).<sup>2-5</sup>

É frequente existir um hiato temporal significativo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico de ependimoma, em média 36.5 meses,<sup>2</sup> e a maioria dos doentes são oligo-assintomáticos. Inicialmente, podem apresentar lombalgia ou cervicalgia, dependendo da localização (67%), défices sensoriais (52%), paresias (46%) ou disfunção esfinteriana.<sup>2-5</sup> Os sintomas sensoriais estão associados a localizações mais centrais do tumor na medula, enquanto os sintomas motores geralmente têm subjacente lesões de grandes dimensões.<sup>1</sup>

Os ependimomas intramedulares têm, geralmente, um crescimento lento e tendem a comprimir, mais do que a invadir, a medula espinhal adjacente.<sup>2-5</sup> Surgem das células ependimárias em localizações que vão do cérebro à medula espinhal<sup>6</sup> e formam lesões friáveis, cinzentas e bem delimitadas que provocam uma expansão simétrica da medula e que podem estar associadas a siringomielia e quistos.<sup>7</sup> Conhecem-se 6 tipos histológicos: celular (o mais comum), papilar, de células claras, tancítico, mixopapilar e melanocítico (o mais raro). A degeneração quística ocorre em 50% dos casos e a hemorragia é comum.<sup>7</sup> Recentemente

foram descritos casos raros de uma variante de ependimoma, designada de epitelióide.<sup>8</sup>

Os tumores intramedulares podem aparecer de forma esporádica ou familiar e várias mutações genéticas foram associadas com estes tumores.<sup>9</sup> Pensa-se que diferentes vias genéticas estejam envolvidas na sua formação e progressão.<sup>6</sup> Em alguns ependimomas intramedulares foram encontradas mutações no gene da neurofibromatose 2 (NF2), perda da heterozigotia (LOH) no braço longo do cromossoma 22 e rearranjos em 11q13. Nesta última região localiza-se o gene MEN1, e a perda deste gene estaria implicada na progressão dos ependimomas no sentido da malignidade.<sup>6</sup>

A maioria (44%) dos ependimomas tem localização cervical exclusiva, 26% têm localização dorsal, 23% atingem simultaneamente as regiões cervical e dorsal e só 6.5% têm localização lombossagrada.<sup>2-5</sup> Nesta região, estão localizados mais frequentemente no cone medular e na cauda equina, mas também podem ocorrer no sacro em posição extradural, nos tecidos pré-sagrados e no tecido subcutâneo sobre o sacrum, sendo geralmente do tipo mixopapilar, e estão associados a espinha bifida.<sup>10</sup> Os tumores intradurais podem disseminar-se para o SNC, enquanto os extradurais causam preocupação pela possibilidade de metástases extraneurais.<sup>11</sup>

Depois dos 50 anos, os ependimomas constituem até 83% dos tumores intramedulares e têm, sobretudo, localização torácica (até 55% dos casos). Apresentam-se caracteristicamente com sintomas sensoriais (disestesias) e raramente com sintomas motores, e habitualmente têm um maior hiato temporal entre o início da sintomatologia e o seu diagnóstico.<sup>12</sup>

Em termos de diagnóstico a imagiologia tem um papel fundamental. A radiologia convencional pode mostrar: escoliose (16%), ampliação do canal vertebral (11%), deformação dos corpos vertebrais e erosão dos pedículos.<sup>4</sup> A mielografia, cada vez menos usada, pode revelar bloqueio parcial ou total do fluxo do material de contraste e a TC com contraste iodado mostra lesão expansiva inespecífica.<sup>4</sup> A RMN é o melhor método de imagem para o diagnóstico dos tumores intramedulares e, em geral, mostra uma formação com hiper-sinal em T2, mas que em T1 pode ser isointensa, ou haver hiper ou hipossinal.<sup>13,14</sup> Após contraste com gadolinium, estes tumores têm geralmente um aspecto homogéneo, mas, por vezes, pode ser heterogéneo, ou mostrar imagens quísticas, e

neste caso obriga a fazer o diagnóstico diferencial com astrocitoma e hemangioblastoma.<sup>14</sup> Quando existem margens tumorais nítidas, aspecto homogêneo após contraste e a localização do tumor é central, o diagnóstico de ependimoma está favorecido em relação aos outros tumores intramedulares.<sup>15</sup> Recentemente, também a PET (*Positron Emission Tomography*) com 18F- fluordesoxiglicose ou 11C-metionina, foi usada para o diagnóstico dos tumores medulares que geralmente mostram hipercaptação. No entanto, a PET não demonstra utilidade adicional em relação à RMN na fase de diagnóstico, mas pode ser importante na avaliação de doença residual ou recidiva.<sup>16,17</sup>

O diagnóstico precoce, antes da progressão sintomática, é crítico para o tratamento adequado destes doentes.<sup>18</sup> O objectivo do seu tratamento é a remoção completa com défice neurológico pós-operatório mínimo. O tratamento óptimo para os tumores intramedulares, nomeadamente os ependimomas, é controverso, já que tanto a cirurgia como a radioterapia convencional estão associadas com potencial morbidade.<sup>19</sup> Na maioria dos ependimomas intramedulares consegue-se a remoção cirúrgica completa,<sup>20</sup> sendo a ressecção cirúrgica o tratamento de escolha para os ependimomas extra e intradurais.<sup>11</sup> A possibilidade de remoção completa é influenciada pela localização do tumor (apenas em 42% dos casos localizados no cone medular *versus* 97% em outras localizações) e pela histologia (42% no subtipo mixopapilar e 97% nos não-mixopapilares).<sup>21</sup>

Os tumores de maiores dimensões são aqueles que estão associados a maiores défices neurológicos no período pré-operatório e a pior prognóstico neurológico, nomeadamente no que diz respeito a disestesias pós-operatórias.<sup>20</sup> Além do comprimento do tumor, o *ratio* entre a largura do tumor e a largura máxima da medula na região do tumor é também um bom indicador do estado clínico pré-operatório e do prognóstico neurológico do doente, constatando-se que valores superiores a 0.80 são indicador de mau prognóstico.<sup>20</sup>

A terapêutica adjuvante está indicada para os casos raros de malignidade, disseminação do tumor ou após ressecção subtotal do tumor.<sup>18</sup>

O papel da radioterapia para tratamento dos tumores intramedulares permanece controverso, já que a radioterapia pós-operatória não influencia substancialmente o controlo local da doença nem a sobrevivência dos doentes com ependimoma medular.<sup>21,22</sup>

Apesar da eficácia da radioterapia não ter sido definitivamente demonstrada, é frequente a sua indicação nos ependimomas intradurais cuja ressecção total não foi possível ou quando existe recorrência local ou disseminação pelo SNC.<sup>11,23,24</sup> Nos doentes com mais de 50 anos a radioterapia foi muito utilizada, mas estudos recentes recomendam a ressecção microcirúrgica agressiva guiada por potenciais evocados, já que o prognóstico das lesões benignas, após esta técnica, é excelente.<sup>12</sup> O avanço tecnológico, através da radiocirurgia estereotáxica pode teoricamente oferecer radiação em doses elevadas a lesões que são cirurgicamente intratáveis, permitindo, por outro lado, evitar a exposição de grandes áreas da medula espinhal à radiação.<sup>19</sup>

O tratamento de doentes com ependimoma recorrente, nos quais falhou a cirurgia e a radioterapia, é problemático. A quimioterapia que não tem nestes tumores um papel muito importante,<sup>11</sup> está principalmente destinada às crianças, por serem mais sensíveis aos efeitos deletérios da radioterapia.<sup>25</sup> Uma variedade de regimes já foram usados em ependimomas intracranianos recorrentes incluindo: ectoposídeo, carboplatina, PCV, MOPP, alternância de ciclofosfamida e vincristina com cisplatina e ectoposídeo e transplante autólogo de medula óssea,<sup>26-32</sup> mas nenhum regime demonstrou vantagens sobre os outros e a eficácia de todos eles foi reduzida. Quando o ependimoma tem localização intramedular o ectoposídeo poderá ser uma boa alternativa.<sup>33</sup>

O estado funcional pós-operatório está dependente do estado funcional do doente antes da cirurgia<sup>18,21,34</sup> e da extensão da remoção cirúrgica,<sup>21</sup> se bem que este último ponto não seja consensual.<sup>34</sup> A idade do doente, por seu lado, não parece ser indicador de pior prognóstico.<sup>12,34</sup> Assim a remoção completa dos ependimomas deve ser sempre tentada.<sup>21</sup>

A sobrevivência aos 5 anos dos doentes com ependimoma da medula espinhal é de 82%, independentemente dos défices neurológicos pré-operatórios, mas aos 20 anos é de apenas 33 a 50%, e está dependente da disfunção neurológica prévia à cirurgia.<sup>4</sup>

Apesar do risco de recorrência local e de disseminação para o SNC, os ependimomas intradurais lombossagrados têm bom prognóstico, com sobrevivência superior a 90% aos 10 anos. As formas extradurais têm pior prognóstico, mas está muito dependente da sua localização, tendo os tumores sagrados dorsais melhor prognóstico que os pré-sagrados.<sup>11</sup>

Em conclusão o ependimoma intramedular, apesar de ser uma neoplasia rara do SNC, é uma entidade que deve fazer parte do diagnóstico diferencial dos doentes com dor localizada à coluna ou que apresentem défices sensoriais ou motores, sobretudo em adultos jovens. ■

## Bibliografia

1. Constantini S, Houten J, Miller D et al. Intramedullary spinal cord tumors in children under the age of 3 years. *J Neurosurg* 1996;85:1036-1043.
2. Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikushi H. Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurgery* 1999;44:264-269.
3. Epstein FJ, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary spinal cord ependymomas: the result of surgery in 38 patients. *J Neurosurg* 1993;79:204-209.
4. Ferrante L, Mastronardi L, Celli P, Lunardi P, Acqui M, Fortuna A. Intramedullary spinal cord ependymomas: a study of 45 cases with long-term follow-up. *Acta Neurochir* 1992;119:74-79.
5. Brotschi J, Fischer G. Intramedullary spinal cord tumors. Stuttgart, Germany: Thieme, 1996;60-84.
6. Lamszus K, Lachenmayer L, Heinemann U, Kluwe L, Finckh U, Hoppner W, Stavron D, Fillbrandt R, Westphal M. Molecular genetic alterations on chromosomes 11 and 22 in ependymomas. *Int J Cancer*. 2001;91(6):803-808.
7. Onaya M, Kujas M, Tominaga I, Arthuis F, Marsault C, Poirier J. Intramedullary lipomatous ependymoma: case report. *Ann Pathol* 2005;25(3):240-243.
8. Kleinman GM, Zagzag D, Miller DC. Epithelioid ependymoma: a new variant of ependymoma: report of three cases. *Neurosurgery* 2003;53(3):743-747.
9. Parsa AT, Fiore AJ, McCormick PC, Bruce JN. Genetic basis of intramedullary spinal cord tumors and therapeutic implications. *J Neurooncol*. 2000;47(3):239-251.
10. Helwig EB, Stern JB. Subcutaneous sacrococcygeal myxopapillary ependymoma: a clinico-pathologic study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 1984;81:156-161.
11. Fassett DR, Schmidt MH. Lumbosacral ependymomas: a review of the management of intradural and extradural tumors. *Neurosurg Focus* 2003;15(5):E13.
12. Shrivastava RK, Epstein FJ, Perin NI, Post KD, Jallo GI. Intramedullary spinal cord tumors in patients older than 50 years of age: management and outcome analysis. *J Neurosurg Spine* 2005;2(3):249-255.
13. Koeller KK, Rosenblum RS, Morrison AL. Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:1721-1748.
14. Miyazawa N, Hida K, Iwasaki Y, Koyanagi I, Abe H. MRI at 1.5 T in intramedullary ependymoma and classification of pattern of contrast enhancement. *Neuroradiology* 2000;42(11):828-832.
15. Sun B, Wang C, Wang J, Liu A. MRI features of intramedullary spinal cord ependymomas. *J Neuroimaging* 2003;13(4):346-351.
16. Wilmshurst JM, Barrington SF, Pritchard D, Cox T, Bullock P, Maisey M, Robinson RO. Positron emission tomography in imaging spinal cord tumors. *J Child Neurol*. 2000;15(7):465-472.
17. Peet AC, Leach MO, Pinkerton CR, Price P, Williams SR, Grundy RG. The development of functional imaging in the diagnosis, management and understanding of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(2):103-113.
18. Schwartz TH, McCormick PC. Intramedullary ependymomas: clinical presentation, surgical treatment strategies and prognosis. *J Neurooncol* 2000;47(3):211-218.
19. Ryu SI, Kim DH, Chang SD. Stereotactic radiosurgery for hemangiomas and ependymomas of the spinal cord. *Neurosurg Focus* 2003;15(5):E10.
20. Peker S, Ozgen S, Ozek MM, Pamir MN. Surgical treatment of intramedullary spinal cord ependymomas: can outcome be predicted by tumor parameters? *J Spinal Disord Tech*. 2004;17(6):516-521.
21. Chang UK, Choe WJ, Chung SK, Chung CK, Kim HJ. Surgical outcome and prognostic factor of spinal intramedullary ependymomas in adults. *J Neurooncol*. 2002;57(2):133-139.
22. Isaacson SR. Radiation therapy and the management of intramedullary spinal cord tumors. *J Neurooncol*. 2000;47(3):231-238.
23. Witaker SJ, Bessel EM, Ashley SE et al. Postoperative radiotherapy in the management of spinal cord ependymoma. *J Neurosurg*. 1992;74:720-728.
24. Wen CB, Hussey DH, Hitchon PW et al. The role of radiation therapy in the management of ependymomas of the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:781-786.
25. Balmaceda C. Chemotherapy for intramedullary spinal cord tumors. *J Neurooncol*. 2000;47(3):293-307.
26. Chamberlain MC. Recurrent intracranial ependymoma in children: salvage therapy with oral etoposide. *Pediatr Neurol* 2001;24:117-121.
27. Needle MN, Molloy PT, Geyer JR et al. Phase 2 study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:28-32.
28. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyeey JM et al. Survival and prognostic factors following radiation therapy for ependymomas in children : a report on the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 1998;88:685-703.
29. Duffner PK, Krischer JP, Sanford RA et al. Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 1998;28:215-222.
30. Grill J, Kalifa C, Doz F et al. A high dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase 2 study. *Pediatr Neurosurg* 1996;25:7-12.
31. Mason WP, Goldman S, Yates AI, Boyett J, Li H, Faly JL. Survival following intensive chemotherapy with bone marrow reconstitution for children with recurrent intracranial ependymoma: a report of Children's Cancer Group. *J Neurooncol* 1998;37:135-143.
32. Allen JC, Aviner S, Yates AJ et al. Treatment of high-grade spinal cord astrocytomas of childhood with "8-in-1" chemotherapy and radiotherapy: a pilot study of CCG-945. *J Neurosurg* 1998;88:215-220.
33. Chamberlain MC. Salvage chemotherapy for recurrent spinal cord ependymoma. *Cancer* 2002;95:997-1002.
34. Sandalcioğlu IE, Gasser T, Asgari S, Lazorisak A, Engelhorn T, Egelhof T, Stolke D, Wiedemayer H. Functional outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: experience with 78 patients. *Spinal Cord* 2005;43(1):34-41.