

# Tumor Teratóide Rabdóide Atípico Num Adulto

## Caso Clínico e Revisão da Literatura

Cláudia Caeiro, Isabel Augusto, Teresa Jaraquemada, Cristina Sarmento, Margarida Damasceno  
Serviço de Oncologia Médica, Hospital de São João, Porto

O tumor teratóide rabdóide atípico (TTRA) é uma neoplasia rara e agressiva, mais comum na infância e de mau prognóstico. Apenas 23 casos foram descritos em adultos. Permanece por estabelecer uma estratégia terapêutica, mas com ressecção macroscopicamente completa (RMC), radioterapia (RT) e quimioterapia baseada em platinos e agentes alquilantes parecem obter-se os melhores resultados. Descreve-se o caso de uma mulher de 39 anos que iniciou um quadro de cefaleias, vertigens, perturbações visuais e ataxia. A RMN mostrou hidrocefalia relacionada com uma massa na região pineal. O tratamento consistiu em RMC, RT e 3 ciclos do esquema ICE. A doente permanece sem evidência de doença 30 meses após o diagnóstico. A propósito deste caso, procedeu-se a uma revisão da literatura.

**Palavras-chave:** tumor teratóide rabdóide atípico; gene *INI1*; monossomia 22; quimioterapia.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(6):165-7

### INTRODUÇÃO

O tumor teratóide rabdóide atípico (TTRA) é uma neoplasia embrionária rara do SNC, de comportamento agressivo e mais comum na infância, particularmente nas crianças com menos de 3 anos de idade (1,2). Apenas 23 casos foram descritos em adultos (3).

Cerca de 75% dos casos, exibem alterações bialélicas ao nível do gene *INI1/hSNF5* situado no cromossoma 22q11.2, o que resulta na inativação do mesmo com perda da expressão nuclear da respectiva proteína (1,2,4,5). Esta alteração, detectável por imunohistoquímica, é característica deste tipo de tumores, sendo importante no diagnóstico diferencial com outras entidades.

O prognóstico é mau com sobrevivência geralmente inferior a 1 ano (6-8). Relatos de prolongamento da sobrevivência estão associados à utilização de uma abordagem multidisciplinar com recurso a cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia (QT).

### CASO CLÍNICO

Doente de 39 anos, do sexo feminino, que desenvolveu um quadro de cefaleias, vertigens, visão turva e ataxia. Apresentava nistagmo horizontal no olhar extremo para a esquerda, dismetria, ataxia e Romberg positivo com queda para a direita. A RMN cerebral revelou hidrocefalia triventricular aguda relacionada com uma massa situada na região pineal (Figura 1). Por deterioração do estado clínico, foi submetida a colocação de drenagem ventricular externa (DVE).

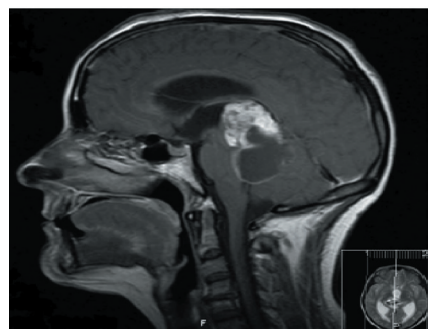
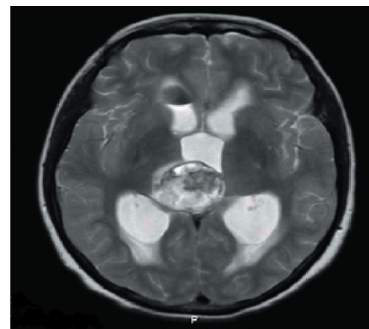


Fig. 1 - RMN pré-operatória, mostrando volumosa massa na região pineal.

Após remoção macroscopicamente completa (RMC) da lesão, a doente desenvolveu deiscência da sutura de colocação de DVE e infecção do líquor, que resolveu com antibioterapia. Este não apresentava células malignas.

Histologicamente, tratava-se de um tumor composto por células eosinófilas de núcleo volumoso e excêntrico

com áreas contendo pequenas células basófilas semelhantes às do PNET e zonas de diferenciação condróide. Expressava vimentina, actina de músculo liso e “epithelial membrane antigen” (EMA), sendo negativo para GFAP (“glial fibrillary acidic protein”), citoqueratinas e marcadores neuroendócrinos. Não foi utilizado anticorpo anti-INI1.

Foi realizada RT (dose total de 50Gy), seguida de 3 ciclos de ICE (9) com suporte de pegfilgastrim, que completou sem toxicidades major. A ecografia abdominal não evidenciou outros tumores. A RMN cerebral não mostra sinais de recorrência e a doente permanece sem evidência de doença 30 meses após o diagnóstico.

## DISCUSSÃO

O TTRA é uma neoplasia primária do SNC, rara e agressiva, classificada como tumor embrionário de grau IV pela OMS (2,7). É um tumor rabdoide maligno (TRM), partilhando características com aqueles descritos no rim e noutras localizações.

Predomina no sexo masculino (1-4,8) e ocorre sobretudo em crianças com menos de 3 anos de idade (1,2), existindo apenas 23 casos descritos em adultos (3).

Cerca de metade dos tumores originam-se na fossa posterior, 40% são supratentoriais e os restantes desenvolvem-se ao longo do neuroeixo (4).

A sobrevivência é geralmente inferior a 1 ano (6-8), com recidivas locais e disseminação leptomeníngea frequentes. Esta está presente no diagnóstico em 20-30% dos casos, desenvolvendo-se posteriormente em 35% dos doentes (2,4,6). A presença de disseminação leptomeníngea (4) e a idade inferior a 3 anos (1,2) parecem associar-se a um agravamento do prognóstico.

A clínica depende da localização do tumor, sendo comuns as manifestações de hidrocefalia (6).

Imagiologicamente, as características são inespecíficas e sobreponíveis às de um PNET.

Histologicamente, trata-se de um tumor composto por células rabdoídes (citoplasma eosinófilo abundante, núcleo excêntrico e nucléolos proeminentes) e por um componente teratóide com células neuroectodérmicas semelhantes às do PNET/meduloblastoma (MB), elementos mesenquimatosos e epiteliais, em proporções variáveis. Até 70% dos TTRA, exibem células neuroectodérmicas, o que levou, por vezes, à sua classificação como PNET/MB, no passado (4). As células rabdoídes são caracteristicamente positivas para vimentina, actina e EMA (4,6,8), que não são expressas nos PNET/MB, nem nos tumores de células germinativas (4).

Do diagnóstico diferencial fazem ainda parte o carcinoma dos plexos coróides pouco diferenciado e o ependimoma. O primeiro distingue-se do TTRA por não apresentar elementos mesenquimatosos, nem neuroectodérmicos e expressar fortemente citoqueratinas. O ependimoma apresenta tipicamente pseudo-rosetas vasculares e rosetas ependimárias, que não existem no TTRA (5).

Os aspectos morfológicos e imunohistoquímicos descritos são, em regra, suficientemente específicos para permitir o diagnóstico, como aconteceu no presente caso. No entanto, quando o componente rabdoide é escasso e predominam outros elementos, a perda de expressão nuclear de INI1 característica dos TRM torna-se fundamental na diferenciação de outras entidades (5).

O gene *INI1/hSNF5* está localizado no cromossoma 22q11.2, é um componente do complexo de remodelação cromatínico SNI/SNF e crê-se desempenhar funções de supressão tumoral (8). Em 75% dos casos, existem alterações bialélicas do gene: deleção homozigótica ou deleção heterozigótica com mutação do alelo restante (1,2,4,5). A monossomia 22 é comum (2,5). A inactivação do gene resulta na perda de expressão nuclear da respectiva proteína, que se mantém noutros tumores e pode ser averiguada por imunohistoquímica (5).

As mutações são germinativas em cerca de 1/3 dos casos, predispondo para o desenvolvimento de TRM em várias localizações (síndrome de predisposição para tumores rabdoídes) (4,5).

Em 25% dos doentes, contudo, não se detectam alterações ao nível do cromossoma 22 (5).

Araridade do tumor tem dificultado o desenvolvimento de uma estratégia terapêutica homogénea.

A extensão da ressecção parece ter impacto prognóstico. No registo de TTRA, a RMC associou-se a uma sobrevivência global (SG) mediana de 20 meses contra os 15,25 meses obtidos com ressecção parcial/biópsia (1).

Os esquemas de QT inicialmente utilizados foram criados para o MB e não se mostraram eficazes no TTRA. Regimes intensivos baseados em platinos e agentes alquilantes parecem associar-se a um prolongamento da SG, tendo mesmo sido descritos casos de remissão sustentada, após progressão, tratados com os protocolos IRSIII e ICE (1,10).

A QT intra-tecal incorpora muitos dos protocolos actualmente em utilização e deve ser considerada na presença de doença residual, particularmente em crianças não submetidas a RT. No registo de TTRA, a SG mediana obtida com a sua aplicação foi de 23 meses (16,75 meses para o corte global) (1). A QT em altas doses com suporte hematopoiético (HSCT) tem também sido ministrada com sucesso variável. No mesmo registo, a SG mediana foi de 21,5 meses, com 6 dos 13 doentes a permanecerem sem evidência de doença 9,5–90 meses após o diagnóstico (1).

ART tem sido, tradicionalmente, reservada aos doentes com idade superior a 3 anos, devido ao risco elevado de disfunção endócrina e défices cognitivos nas crianças mais pequenas, atitude esta extrapolada da experiência com os MB. Na série de Tekautz et al, os únicos doentes de idade inferior a 3 anos com sobrevivência prolongada foram submetidos a RT, enquanto que o único doente com mais de 3 anos que faleceu não fez RT. A SG aos 2 anos foi de 90% com a associação de RT à QT (2). No registo de TTRA, a SG mediana foi de 48 meses com RT (1). Ambas as séries incluíram irradiação craneo-espinal

cujo papel é controverso, reservando-se, em regra, aos doentes com mais de 3 anos e/ou doença disseminada (7). Uma vez que a progressão é geralmente rápida, recomenda-se o início precoce da RT (2).

Em suma, o tratamento multidisciplinar parece resultar na única hipótese de prolongar a sobrevivência, sendo de preferir a associação de RMC, RT e QT com vários agentes. A irradiação cráneo-espinal, a QT intra-tecal e a QT com HSCT são terapêuticas a considerar. São necessários, contudo, ensaios prospectivos para avaliar a eficácia de todas estas estratégias.

Os dados em adultos são escassos, pelo que a atitude terapêutica tem sido extrapolada a partir da população pediátrica. O prognóstico parece ser mais favorável (8), como é ilustrado pelo presente caso, mas, se tal se deve a um comportamento biológico menos agressivo ou à possibilidade de utilizar doses mais altas de RT, permanece por estabelecer.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, Finlay J, et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol* 2004;22:2877-84.
- 2 - Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, Fouladi M, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1491-99.
- 3 - Makuria AT, Rushing EJ, McGrail KM, Hartmann D, et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) in adults: review of four cases. *J Neurooncol* 2008;88:321-30.
- 4 - Meyers SP, Khademian ZP, Biegel JA, Chuang SH, Korones DN, Zimmerman RA. Primary intracranial atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: MRI features and patient outcomes. *AJNR* 2006;27:962-71.
- 5 - Judkins AR. Immunohistochemistry of INI1 expression: a new tool for old challenges in CNS and soft tissue pathology. *Adv Anat Pathol* 2007;14:335-39.
- 6 - Reddy AT. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. *J Neurooncol* 2005;75:309-13.
- 7 - Squire SE, Chan MD, Marcus KJ. Atypical teratoid/rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. *J Neurooncol* 2007;81:97-111.
- 8 - Erickson ML, Johnson R, Bannykh SI, Lotbiniere A, Kim JH. Malignant rhabdoid tumor in a pregnant adult female: literature review of central nervous system rhabdoid tumors. *J Neurooncol* 2005;74:311-19.
- 9 - Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient-based ifosfamide, carboplatine and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003;14 suppl 1:i11-16.
- 10 - Zimmerman MA, Goumnerova LC, Proctor M, Scott RM, et al. Continuous remission of newly diagnosed and relapsed central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor. *J Neurooncol* 2005;72:77-84.

## Correspondência:

Dr<sup>a</sup>. Cláudia Caeiro  
 Serviço de Oncologia Médica  
 Hospital de São João  
 Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
 4200-319 Porto

e-mail: cbcaeiro@netcabo.pt