

MENINGIOMAS: PRESENTE E FUTURO

JOSÉ PIMENTEL

Laboratório de Neuropatologia (Serviço de neurologia). Hospital de Santa Maria. Lisboa. Lisboa

RESUMO

Narram-se os avanços recentes no campo da embriologia, fisiopatologia, terapêutica e prognóstico dos meningiomas, e perspectiva-se o futuro do seu conhecimento assente na investigação básica e clínica actual. Saliendo a conhecida origem destas neoplasias a partir da célula aracnoideia, descreve-se a estrutura da vilosidade aracnoideia e acentua-se a dupla origem embrionária - neuroectodérmica e mesodérmica - das membranas meníngeas. Preconiza-se, baseado em estudos ultra-estruturais e imunocitoquímicos do autor, a origem pericítica e aracnoideia respectivamente das formas *hemangiopericíticas* e *sarcomatosas* dos meningiomas. Referem-se os mecanismos fisiopatológicos do edema peritumoral e adiantam-se a esse respeito hipóteses etiológicas recentes. Quanto aos factores prognósticos do comportamento biológico dos meningiomas, acentua-se o papel primordial da extensão da cirurgia mas enumeram-se igualmente novos métodos que tornam possível a previsão de recidivas tumorais. Finalmente, quanto à terapêutica, embora se saliente mais uma vez o papel da cirurgia, nomeiam-se outras medidas e as respectivas indicações clínicas.

SUMMARY

Meningiomas: Present and future

The article describes the most recent advances in the field of the embryology, fisiopathology, therapy, and prognosis of meningiomas. It is assumed that the future of our knowledge of these neoplasms will be based upon the present basic and clinical research. The well known arachnoid cell origin of meningiomas is emphasized, the ultrastructure of the arachnoid villi is mentioned and the double embryological origin of the meningeal membranes - neuroectodermal and mesodermal - is stressed. Based upon personal ultrastructural and immunohistochemical studies, the probable pericytic and arachnoid origin of the so-called hemangiopericytic and sarcomatous meningiomas respectively, is reported. The several possible physiopathological mechanisms of the peritumoral oedema are summarized. Concerning the biological behaviour of meningiomas, the relevance of complete surgical resection is stressed, although new imaging or histological technics are also important in the prediction of recurrences. Lastly, regarding the management of these kind of tumors, other therapeutic procedures beyond surgery are also considered.

INTRODUÇÃO

A investigação básica realizada no respeitante às membranas meníngeas e os avanços recentes no domínio de alguns aspectos da fisiopatologia, do diagnóstico e do tratamento dos meningiomas, permitem-nos hoje ter um conhecimento mais profundo não só da histogénese e natureza mas também do prognóstico pós-operatório destas neoplasias. Tais são os objectivos deste trabalho: dar a conhecer as aquisições recentes mais relevantes no concernente aos assuntos acima referidos.

NATUREZA E HISTOGÉNESE

Desde sempre os investigadores se interrogaram acerca de dois aspectos fundamentais destas neoplasias, a saber: a estrutura anatómica e célula-mãe de onde derivam, e a origem embrionária. Quanto ao primeiro, já Richard Bright (citado por Kepes¹) em 1831 opinava sobre a provável proveniência a partir da membrana aracnoideia. Cleland (citado por Cushing e Eisenhardt²) em 1864 denominava os meningiomas *villous tumours of the arachnoid*, sugerindo originarem-se dos corpúsculos ou granulações de

Pacchioni, e Schmidt (citado por Cushing e Eisenhardt²) em 1902 constata a semelhança entre as células de pequenos tumores meníngeos e as que constituíam as vilosidades aracnoideias. Em 1922, Cushing³ atribuiu definitivamente a *paternidade* dos meningiomas às células aracnoideias das vilosidades e das membranas aracnoideias. Desde os trabalhos de Kida et al.⁴ de 1988 a ultra-estrutura da vilosidade aracnoideia é bem conhecida. Excepto na sua porção apical (em contacto com o lume do seio venoso), ela é constituída por uma *cápsula fibrosa* (extensão da dura-máter vizinha) revestida por uma camada de células endoteliais; mais para o interior situa-se a *camada de células aracnoideias* que comunica directamente com o seio venoso através da zona desprovida de cápsula. O citoplasma destas células contém filamentos intermediários de 8-12 nm de diâmetro, imuno-reativos para a vimentina; em locais determinados, esta camada torna-se mais espessa e observam-se *turbilhões* de células aracnoideias e formações calcáreas - corpos psamomatosos -, estruturas análogas às observadas em microscopia óptica (m.o.) nos meningiomas. A parte mais interior da vilosidade - o *núcleo central* -, em continuidade com o espaço subaracnoideu, é constituída por prolongamentos cito-

plásmicos interdigitados rodeados por feixes de fibras de colagénio formando, no conjunto, uma estrutura trabecular.

As várias designações que tiveram estas neoplasias antes de Cushing³, em 1922, lhes atribuir o epónimo pelo qual hoje são conhecidas, reflecte as dúvidas existentes então quanto à sua histogénese. Se Mallory (citado por Cushing e Eisenhardt²) em 1920 e del Rio-Hortega⁵ em 1930 acreditavam na origem mesenquimatosa, a partir de Oberling (citado por del Rio-Hortega⁵) e dos trabalhos experimentais de Harvey e Burr⁶ em 1926, a teoria da proveniência ectodérmica - crista neural - começou a tomar corpo. Na

QUADRO 1 — Origem dos meningiomas

Epitelial	Mesenquimatosa
Formas papilares	Variantes histológicas benignas
Inclusões hialinas	Nódulos reumatóides no parênquima tumoral
Junções desmosómicas	
Imunoreactividade para	Imunoreactividade para:
• Queratina	• Vimentina
• EMA*	

EMA* - Antígeno da membrana epitelial

verdade, é frequente os meningiomas apresentarem uma ou mais características morfológicas distintivas destes dois folhetos embrionários (Quadro 1), tal como bem o sintetiza Kepes¹. Assim, quanto à origem epitelial, são exemplos as variedades histológicas denominadas papilares (malignas) e secretoras (contendo inclusões hialinas imunorreactivas, entre outros, para o antígeno carcinoembrionário⁷), a presença ultra-estrutural de junções desmosómicas e a imunoreactividade para proteínas dos elementos epiteliais, tais como a queratina e o antígeno de membrana epitelial (AME). No respeitante à proveniência mesenquimatosa, é de assinalar a ocorrência de algumas variedades histológicas benignas com características conjuntivas (fibroblásticas, osteoblásticas, condroblásticas, mixomatosas e xantomatosas), a referida imunoreactividade para a vimentina (filamento intermediário das células conjuntivas) e a referência a nódulos reumatóides encontrados num meningioma de um doente afectado de artrite reumatóide.

Os estudos de O'Rahilly e Müller⁸ de 1986 deram um contributo notável para a resolução deste assunto. Estes autores fizeram cortes seriados em sessenta e um embriões humanos num período compreendido entre o décimo oitavo dia e a oitava semana pós-ovulação. Concluíram, resumidamente, que as membranas meníngeas tinham uma dupla origem, neuroectodérmica (a partir da crista neural) e mesodérmica, a origem exacta variando com a espécie animal, com o nível do neuro-eixo considerado e com o tipo de membrana meníngea em causa.

CONSIDERAÇÕES TAXONÓMICAS

São numerosas as classificações dos tumores meníngeos realizadas ao longo de decénios. Este facto, se por um lado reflecte a evolução dos conhecimentos sobre esta patologia, por outro traduz a dificuldade em agrupá-los segundo

QUADRO 2 – Classificações dos tumores meníngeos

Tumores dos tecidos meníngeos e afins (OMS, 1979)	Tumores das meninges Grupo de trabalho da OMS, 1990
A - Meningiomas	A - Tumores de células meningoteliais
1. Meningotelial	1- Meningioma
2. Fibroblástico	a) meningotelial
3. Transição	b) transição/mistos
4. Psamomatoso	c) fibroblástico
5. a) Angiomatoso	d) psamomatoso
b) Hemangioblástico	e) angiomatoso
c) Hemangioblástico	f) microquístico
6. Papilar	g) secretor
7. <i>Anaplásico</i>	h) células claras
B - Sarcomas meníngeos	i) cordoide
1. Fibrosarcoma	j) rico em linfoplasmacitos
2. Sarcoma de células polimórficas	k) variantes metaplásicas
3. Sarcamatoso meníngea primária	2 - Meningioma atípico
4. Sarcomas aracnoideus do cerebello	3 - Meningioma anaplásico
5. Rabdosarcomas	a) variante 1.ª -k)
	b) papilar
C - Tumores xantomatosos	B - Tumores mesenquimatoso não meningoteliais
	Neoplasias benignas
	Neoplasias malignas
D - Tumores melanóticos primários	
E - Outros	C - Tumores de origem incerta
	1 - Hemangiopericitomia
	2 - Hemangioblastoma capilar

uma lógica morfológica e de prognóstico⁹. De entre elas, deter-nos-emos particularmente nas duas últimas - da Organização Mundial de Saúde (OMS) - datadas respectivamente de 1979¹⁰ e de 1990¹¹ (Quadro 2). Na mais antiga, considera-se no grupo dos *meningiomas* um subgrupo *angiomatoso* e nele se engloba a variedade *hemangiopericitica*. Admite-se ainda a existência de um grupo genericamente chamado de *sarcomas meníngeos*. Quer dizer, não só se julgam os tumores hemangiopericiticos que surgem aderentes às meninges como verdadeiros meningiomas muito vascularizados como não há uma tomada de posição quanto à possibilidade de algumas das variedades sarcomatosas poderem provir daqueles. Na classificação mais recente, os tumores hemangiopericiticos passam a ser englobados num grupo de tumores de origem incerta ao mesmo tempo que o termo *sarcomas meníngeos* é suprimido e substituído por um grupo de *tumores mesenquimatosos, não meningoteliais*, no qual são consideradas apenas

algumas variedades sarcomatosas. Significa isto que se exclui a possibilidade da ocorrência de sarcomas a partir de células aracnoideias.

A nossa concordância com a mais recente classificação é plena embora pensemos poder ir um pouco mais longe. Reportando-nos aos tumores hemangiopericíticos, é conhecida, desde a descrição original de Stout e Murray¹² em 1942, a sua origem pericítica, constatação essa confirmada posteriormente por estudos de cultura celular e ultra-estruturais não só das variedades das partes moles¹³ como das meninges¹⁴. Quanto a estas últimas, a ocorrência de possíveis formas de transição para os meningiomas¹⁵ e a demonstração de *turbilhões* (imagem de *marca* dos meningiomas) em cultura de pericitos tumorais¹⁶, são outros tantos factores que podem significar a proveniência destes elementos a partir de células aracnoideias, conhecida como é esta sua propriedade de diferenciação pluripotencial:

Fizemos o estudo ultra-estrutural e imunocitoquímico respectivamente em cinco e seis de vinte casos de hemangiopericitomas das meninges⁹. Ultra-estruturalmente, observámos em todos eles características exclusivas destes tumores, ou seja, filamentos intracitoplásmicos dispostos em feixes ou em espiral, por vezes coalescentes (corpos densos), retículo endoplásmico rugoso bem desenvolvido e deposição de material intercelular. No respeitante ao estudo imunocitoquímico, os nossos resultados, tal como os de Wineck et al.¹⁷ e d'Amore et al.¹⁸, apontam indiscutivelmente para a génese pericítica, dado que evidenciam os aspectos habituais dos hemangiopericitomas das partes moles e não dos meningiomas, ou seja, negatividade de 100% para o AME (a reactividade para a vimentina é comum em ambos os tumores). Assim sendo, somos de opinião de que os hemangiopericitomas das meninges têm uma génese bem determinada - pericítica - e, como tal, não deverão ser consideradas variedades de meningiomas.

Focando de seguida a nossa atenção nos tumores sarcomatosos, pensamos poder apresentar o problema da

QUADRO 3 — Critérios histológicos de malignidade dos meningiomas (OMS)

Hiper celularidade	(0-3)	
Perda da arquitectura	(0-3)	Grau I [0-2] -> Benigno
Pleomorfismo nuclear	(0-3)	Grau II [3-6] -> Atípico
Índice mitótico	(0-3)	Grau III [7-11] -> Sarcomatoso
Necrose focal	(0-3)	
Invasão parenquimatosa	(0-1)	

() - Graduação por ordem quantitativa crescente dos seis critérios histológicos de malignidade considerados na classificação da OMS.

[] - Numeração resultante da soma dos valores atribuídos a cada um dos critérios histológicos e segundo a qual se agrupam os meningiomas por graus de malignidade.

seguinte maneira: se o tumor surge aderente à dura-máter e os fragmentos estudados em m.o. mostram apenas aspectos morfológicos de sarcoma e não contemplam áreas de meningioma, então deverá ser diagnosticado aquele tumor independentemente da membrana meníngea originária. Se, ao invés, coexistem imagens das duas variedades tumorais, o tumor poderá ser apelidado de *meningioma sarcomatoso*. Neste caso, e unicamente por critérios de m.o., poderemos teoricamente aceitar, quer a transformação da célula aracnoideia em elementos fibroblásticos (no âmbito desta sua propriedade já atrás referida e como defendem Bailey¹⁹ e Rubinstein²⁰), quer a sua desdiferenciação em um nível tal que a torna indistinguível das mencionadas células mesenquimatosas.

Da nossa experiência de quarenta meningiomas que designámos de *malignos* exclusivamente pelos aspectos morfológicos em m.o.⁹, ao aplicarmos os critérios histológicos de malignidade dos meningiomas da OMS¹⁰(Quadro 3), dez foram considerados de grau II ou atípicos, dezoito de grau III ou anaplásico⁹ (Fig.1), e outros

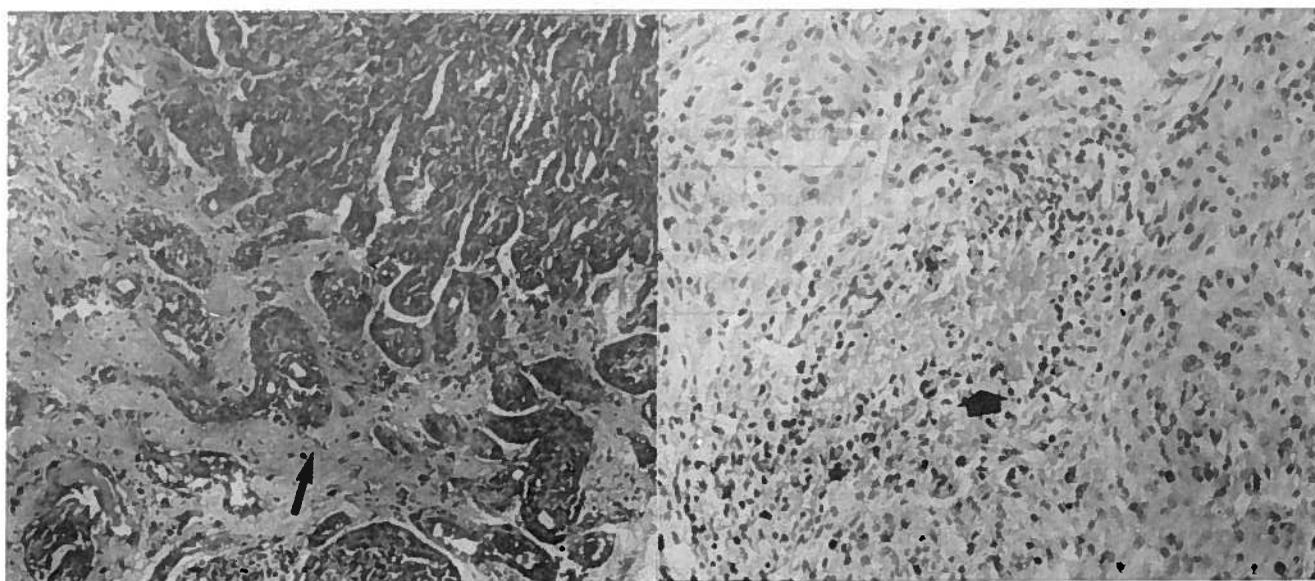


Fig.1 - Meningioma anaplásico. Esquerda - Invasão tumoral (seta) do parênquima cerebral (triângulo). H.E. x20; Direita - Necrose (seta) do tumor. H.E. x50.

dez de grau IV ou sarcomatosos. O estudo ultra-estrutural foi realizado em três tumores, dos quais um do grau IV. Em todos eles se observaram interdigitações das membranas celulares, material filamentosso intracitoplásmico e junções desmosómicas, afinal as características típicas dos meningiomas. Não foram detectados aspectos que pudessem ser atribuídos a fibroblastos malignos. O estudo imunocitoquímico recaiu em dezasseis tumores, cinco de grau II, sete de grau III e seis de grau IV. Houve imunoreactividade para a vimentina e para o EMA respectivamente em 72% e 70%, valor mais baixo que os 100% obtidos por Theaker et al.²¹, Wineck et al.¹⁷ e Schnitt e Vogel²² para ambos os anticorpos (séries de que constam exclusivamente meningiomas benignos) mas mais elevado que os 50% obtidos para o EMA por Meis et al.²³ em doze tumores malignos. Na nossa série, o EMA foi sempre negativo nos meningiomas de grau mais elevado, facto que, embora possa corresponder a falsos-negativos, poderá igualmente traduzir a perda das características epiteliais das células aracnoideias em transformação sarcomatosa.

Em conclusão, é nossa convicção de que há evidência, discutível é certo, da não diferenciação sarcomatosa da célula aracnoideia, o que significa que o termo *meningioma sarcomatoso* deverá ser evitado.

CONSIDERAÇÕES DE ORDEM FISIOPATOLÓGICA

Um dos mistérios que rodeia os meningiomas é o mecanismo fisiopatológico do edema cerebral que o acompanha. Na realidade, a incidência varia entre 46% e 92%²⁴ e, pese embora o facto de haver referência recente²⁵ à possível influência da localização e do tipo histológico no seu desencadear, o que é certo é que na grande maioria das vezes não foi encontrada qualquer correlação com estes ou outros factores²⁴.

Desde Klatzo²⁶ em 1967 que se sabe tratar-se de um edema vasogénico, no qual a passagem do plasma e proteínas para fora dos vasos se efectua através de espaços entre as células endoteliais dos capilares anormalmente dilatados, embora se admita que o transporte activo de

vesículas através dos mesmos possa desempenhar um papel mais importante. De aquisição mais recente²⁵, é a noção de que o mecanismo descrito é despoletado pela presença de leucotrienos C4 e prostanglandinas E2 (ambos derivados do ácido araquidónico), substâncias que seriam produzidas pelo próprio tumor. Facto relevante, comprovado pela ausência de alterações estruturais dos capilares do referido parênquima nervoso perilesional²⁷ e pela manutenção da hipodensidade típica do edema no exame tomográfico mesmo após injeção de contraste²⁸, é o de que o edema se origina no próprio tecido tumoral e que a barreira hemato-encefálica do parênquima nervoso está íntegra.

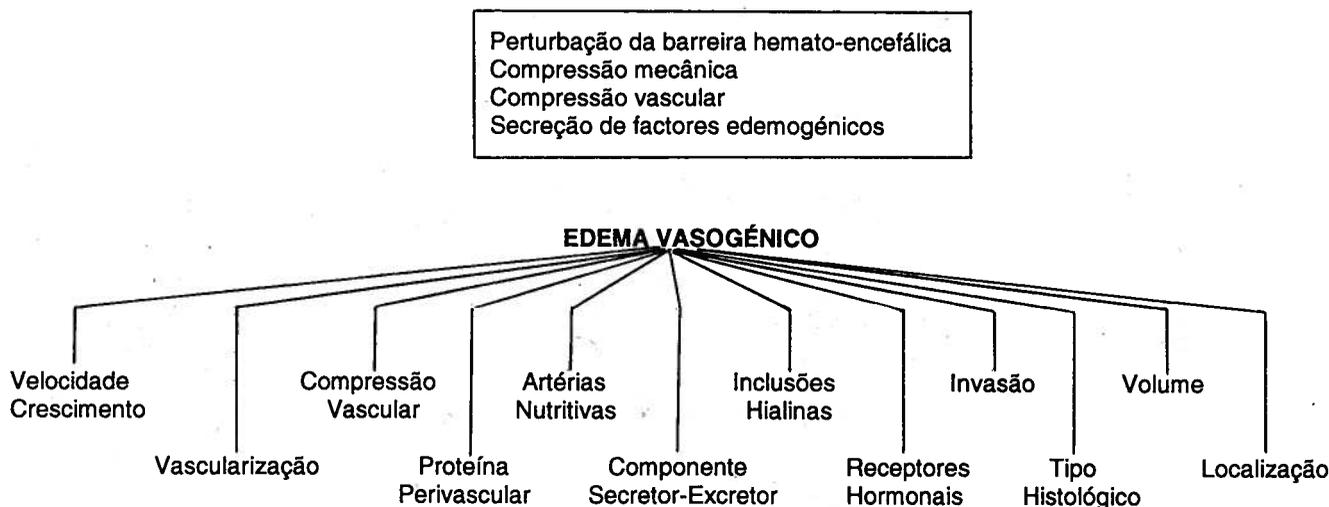
Contudo, a existência de edema não pode ser explicada simplesmente pela alteração de uma barreira tumoral semelhante tendo em conta que os meningiomas são extra-axiais, habitualmente capsulados e separados do tecido nervoso pelas leptomeninges (excepção para os casos de infiltração do tecido nervoso). É provável, portanto, que outros factores, tais como a *compressão do parênquima nervoso*, a *interferência* desta com a *vascularização da neoplasia* e a *secreção tumoral de uma substância edemogénica* possam desempenhar um papel importante²⁴.

Muitas têm sido as causas correlacionáveis com a formação do edema (Quadro 4), embora a nenhuma delas possa ser atribuída a responsabilidade única ou mesmo principal²⁴. De entre elas destacamos algumas pela possibilidade que entreabrem a futuras investigações.

As *inclusões hialinas* nos denominados *meningiomas secretores* que, como já deixamos escrito atrás, segregam algumas substâncias⁷, poderiam igualmente produzir uma que fosse edemogénica, tanto mais que esta variedade de meningioma tem sido frequentemente associada a um edema abundante. É no entanto ainda uma hipótese a ser confirmada²⁴.

Refere-se²⁹ também uma possível correlação entre as células aracnoideias tumorais ricas em retículo endoplásmico rugoso e aparelho de Golgi com alto teor em material proteico - *componente secretor-excretor* - e a ocorrência de edema, tanto mais que se comprovaram fenómenos de exocitose com passagem deste material para o espaço extracelular.

QUADRO 4 — Mecanismos de produção de edema nos meningiomas



Outro factor que tem sido considerado diz respeito à presença de *receptores hormonais sexuais* nos meningiomas, tanto mais que não só se discute o possível papel do edema no crescimento do tumor como, por outro lado, este crescimento parece poder ser regulado por via hormonal²⁴. No entanto, nomeadamente no que respeita à progesterona, não parece poder estabelecer-se uma correlação com o desenvolvimento de edema³⁰.

Finalmente citamos Inamura et al.²⁵ que quantificaram o edema peritumoral em função da origem da *vascularização dos meningiomas*. Verificaram não só que os tumores rodeados de maior volume de edema tinham uma vascularização a partir das artérias cerebrais intrínsecas, ramos de divisão da carótida interna (ao contrário dos que eram irrigados pela artéria meníngea média), mas que, inclusivamente, esta correlação era estatisticamente significativa.

Em conclusão, começam a surgir hipóteses consistentes para explicar o mecanismo fisiopatológico do edema cerebral nos meningiomas que poderão permitir uma intervenção terapêutica mais racional não só no seu tratamento específico como, quiçá mesmo, no tratamento do próprio tumor.

FACTORES DE PREVISÃO DO COMPORTAMENTO BIOLÓGICO (QUADRO 5)

É ponto assente que o factor determinante da evolução dos meningiomas é a *extensão da sua remoção cirúrgica*.

QUADRO 5 — Factores e métodos previsíveis da ocorrência de recidivas de meningiomas

1. Extensão da remoção cirúrgica
2. Histologia
3. Características de tomografia computadorizada e de emissão de positrões
4. Determinações do índice proliferativo pela citometria de fluxo
5. Determinação das regiões de organização nucleolares
6. Localização e quantificação de proteínas expressão no núcleo das células em proliferação: BUdR e Ki-67
7. Presença de receptores Dopamina D1

QUADRO 6 — Influência da localização dos meningiomas na extensão da exérese cirúrgica*

Localização	(n.º)	Remoção cirúrgica		
		Total	Parcial	Desconhecida
Convexidade	13	13	—	—
Parassagital	27	20	4	1
Foice	21	15	2	3
Asa do esfénóide	40	16	8	13
Reg. olfativo	28	13	10	2
Ângulo ponto-cerebeloso	20	8	11	1
Tenda do cerebelo	8	3	5	—
Desconhecida	1	—	—	1
Total	158	88 (57%)	40 (25%)	21 (13%)

*Adaptado de Pimentel J.⁹

Esta está condicionada, por sua vez, pela localização (Quadro 6) e condições de resectibilidade da neoplasia. Simpson³¹ em 1957 definiu cinco graus de exérese dos meningiomas de acordo com o volume do tumor removido e verificou que os doentes submetidos a cirurgia de grau I (considerada total e acompanhada da exérese da dura-máter e do osso invadido) tinham menor percentagem de recidiva que os sujeitos a cirurgia progressivamente menos extensa. Nos 112 doentes da nossa série com meningiomas benignos para os quais foi possível estudar a evolução, recidivaram 12% e 32% dos tumores total e parcialmente excisados respectivamente, diferença esta que foi estatisticamente significativa⁹.

Há que ter em conta, todavia, neste tipo de estudo, o factor *tempo de seguimento pós-operatório*. Na nossa colecção de meningiomas malignos não encontramos a correlação supracitada dado que, estamos cientes, a média do referido tempo foi excessivamente curta (cerca de 4 anos)⁹.

Outro factor de importância não negligenciável, embora menos consensual, é a *variedade histológica* do tumor. Se em relação às benignas observámos, tal como outros autores³², uma tendência para uma maior percentagem de recidivas da variedade meningotelial⁹, já no que respeita às variedades ditas malignas a diferença entre subtipos é mais significativa. A divisão dos meningiomas em graus consoante as características de anaplasia revelou-se útil na previsão do seu comportamento biológico. Tivemos oportunidade de corroborar resultados anteriores^{33,34} que assinalam uma percentagem acrescida de recidivas nos tumores de grau mais elevado (40% no grupo dos meningiomas de grau II e 50% no grupo de grau III e grau IV). No nosso estudo, o tempo de seguimento pós-operatório para este último grupo foi extremamente curto pelo que é de encarar a hipótese do número de recidivas vir a demarcar-se consideravelmente do dos restantes grupos. Todavia, tendo em conta o comportamento semelhante dos grupos III e IV, pensamos que uma classificação com três grupos apenas (Grupo I - *Benigno*; Grupo II - *Atípico*; Grupo III - *Anaplásico*) é mais consentânea com a realidade. Acresce que, pelas razões atrás referidas, discordamos do termo *sarcomatoso*. Ainda no estudo por nós levado a cabo, o único critério de anaplasia que se correlacionou significativamente com a ocorrência de recidivas foi o índice mitótico, resultado controverso mas já anteriormente citado³⁵.

As *características tomodensitométricas* dos meningiomas benignos são bem conhecidas²⁴, sendo a tomografia axial computadorizada (TAC) hoje em dia um meio auxiliar de diagnóstico imprescindível. Contudo, existem aspectos particulares que permitem pensar num eventual comportamento agressivo embora não possa ser estabelecida uma correlação clara com os aspectos histológicos de neoplasia. São aqueles a captação heterogénea de contraste, a existência de hipodensidades em plena massa tumoral (geralmente correspondentes a necrose - Fig.2), a ausência de calcificações, a irregularidade do contorno periférico do tumor e a ocorrência de projecções digitiformes³⁶.

A *ressonância magnética nuclear* não parece trazer vantagens em relação à TAC no que respeita ao diagnóstico etiológico. Permite, isso sim, uma melhor definição da topografia, das dimensões e do efeito de massa nas estru-

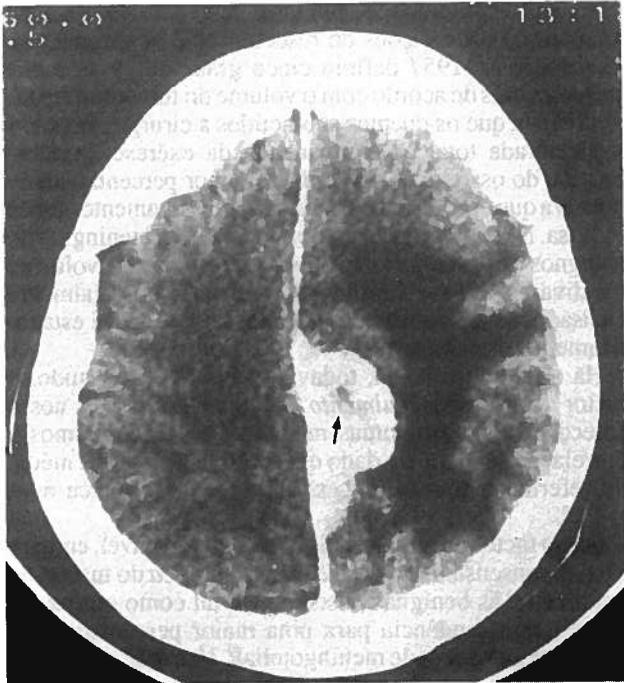


Fig.2 - Tomografia axial computadorizada de um meningioma maligno da foice cerebral (mesmo caso da Fig.1). Captação heterogênea de contraste com área de hipodensidade (seta) correspondente à necrose do parênquima tumoral.

turas vizinhas²⁴, bem assim como a detecção mais precoce de recidivas dado ter a capacidade de visualizar restos tumorais pouco tempo após a cirurgia³⁷.

A tomografia de emissão de positrões com [18] F-2 fluoro-desoxi-glicose, embora um método não acessível por rotina, oferece *in vivo* informação ao mesmo tempo topográfica e funcional acerca dos tumores intracerebrais em geral e dos meningiomas em particular. Após o estabelecimento dos princípios fundamentais da medição autorradiográfica de utilização da glicose nos tecidos cerebrais normais e patológicos³⁹, a aplicação deste método à patologia oncológica, baseada no facto de o tecido neoplásico apresentar índices de glicólise aeróbica tanto mais elevados quanto maior o grau de malignidade³⁸, permitiu obter nos meningiomas uma correlação entre o índice metabólico de glucose e a histologia, a ocorrência de recidivas e o crescimento tumoral²⁴.

Os métodos descritos a seguir, de utilização igualmente recente, destinam-se a determinar o potencial proliferativo das células aracnoideias malignas, ou o mesmo é dizer, a prever eventuais recidivas.

Um deles é a *citometria de fluxo*, através da qual se demonstrou a presença de alterações do ácido desoxirribonucleico (DNA) em populações celulares de meningiomas, com correlação entre a percentagem de elementos na fase S e G2 / M do ciclo celular (índice proliferativo) e o comportamento agressivo traduzido pela recidiva tumoral⁴⁰. No estudo citado, sugere-se que um índice proliferativo igual ou superior a 20%, mesmo para uma cirurgia considerada total e uma histologia julgada benigna, se associa a uma forte probabilidade de recidiva.

Outros utilizam técnicas histológicas ao alcance de qualquer laboratório moderadamente apetrechado, e são, por conseguinte, de fácil implementação.

Referimo-nos, por exemplo, à determinação das chamadas *regiões de organização nucléolares* através de uma coloração argirófila simples aplicada a tecido tumoral fixado em formol e incluído em parafina. Representam estas regiões segmentos de DNA encontrados no nucléolo que codificam para genes de ácido rubonuclear ribossômico, e que correspondem a porções dos cromosomas acrocêntricos tumorais^{13-15,21,22}. O seu número correlaciona-se com o grau de malignidade dos meningiomas e com a ocorrência de recidivas⁴¹.

Outros dois métodos – Bromodesoxiuridina (BUdR) e Ki-67 - os chamados *marcadores proliferativos* -, utilizam técnicas de imunocitoquímica. No entanto o primeiro implica uma injeção *in vivo* intra-operatória e o segundo requer material fresco para cortes de congelação.

A incorporação de BUdR, um análogo timidínico, no núcleo das células na fase de síntese de DNA (fase S), permite calcular a percentagem dessas células (índice de marcação do BUdR). Nos meningiomas, índices maiores ou superiores a 1% correspondem a um potencial proliferativo elevado e as percentagens de recidivas são tanto maiores quanto mais elevado for esse índice⁴².

Quanto ao Ki-67, anticorpo que reage com uma proteína nuclear expressa nas fases G1, G2, S e M do ciclo celular, a percentagem de células reactivas correlaciona-se igualmente com a anaplasia histológica e com as recorrências^{43,44}.

Por último, há evidência recente de que existem *receptores da Dopamina D1* nos meningiomas, provavelmente envolvidos no controle da proliferação do crescimento do tecido neoplásico⁴⁵. Sendo assim, é lícito esperar que a determinação desses receptores se venha a revelar útil na previsão do seu comportamento.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

Já vimos que a cirurgia é a terapêutica de eleição dos meningiomas e que a extensão da mesma influencia significativamente o seu comportamento biológico. Sendo assim, é importante considerar outras opções sempre que as exéreses são subtotais ou os tumores inoperáveis. De igual forma, perante critérios de anaplasia histológica, nos casos com recorrências anteriores ou, sendo possível a realização de tomografia por emissão de positrões, nas neoplasias com focos hipermetabólicos, devem ser ponderadas outras modalidades terapêuticas.

A radioterapia externa convencional é uma delas, embora as suas indicações e os resultados obtidos sejam controversos. Assim, se alguns autores⁴⁶⁻⁴⁸ são da opinião de que deve ser realizada exclusivamente nos casos em que as remoções são incompletas, nos tumores que recorrem e nos histologicamente malignos, outros^{49,50} acreditam que tal procedimento aumenta o intervalo livre de recorrência nos casos sujeitos a cirurgia parcial e preconizam-na sempre nestas situações. Finalmente, outros ainda⁵¹ recorreram a ela exclusivamente como terapêutica paliativa.

De acordo com a revisão de grande parte da literatura existente²⁴, parece ser consensual que esta terapêutica deverá ser considerada nos casos de recorrência tumoral, de malignidade histológica e naqueles em que a recessão cirúrgica for subtotal.

A avaliação exacta do papel da radioterapia intersticial (braquiterapia) e da radiocirurgia é prematura dado que se dão ainda os primeiros passos²⁴. Poderão ser, no entanto, técnicas a ter em conta num futuro próximo.

Outro tratamento complementar é a embolização tumoral, técnica que consiste no cateterismo selectivo e consequente libertação de êmbolos de material sintético em um ou mais pedículos arteriais do tumor. Visando a redução da vascularização, esta técnica permite induzir a necrose de algumas áreas do parênquima da neoplasia, e, conseqüentemente, diminuir as perdas sanguíneas intra-operatórias²⁴. As indicações são, portanto, essencialmente pré-cirúrgicas, quer para os meningiomas recorrentes ou muito vascularizados⁵², quer nos de localização espinal. Poderá também desempenhar um papel nos casos em que haja contra-indicações cirúrgicas dado permitir, pelas razões apontadas, a diminuição do volume da massa tumoral²⁴.

Igualmente algumas palavras sobre a manipulação hormonal destas neoplasias. Em 1979, Donnell et al.⁵³ descreveram pela primeira vez receptores hormonais - estrogénicos - nos meningiomas. Poisson et al.⁵⁴, um ano mais tarde, relataram receptores de progesterona e observaram que os níveis de estrogénios eram inferiores aos da progesterona, constatação que seria corroborada em futuros estudos⁵⁵. Outros trabalhos⁵⁶ concluíam mesmo pela ausência de receptores estrogénicos.

Existe evidência recente que os receptores da progesterona são habitualmente inactivos dado existirem sobretudo no citoplasma das células neoplásicas⁵⁷. Este facto constituiria uma boa razão para crer que estes receptores não deverão desempenhar um papel importante no crescimento dos meningiomas. Pese embora esta noção, têm vindo a lume alguns estudos sobre a utilização quer de antagonistas da progesterona - *Mifepristona*⁵⁸ -, quer de agonistas progestagénicos - *Medroxiprogesterona*⁵⁹ - nos casos inoperáveis ou recorrentes, com resultados encorajadores no que respeita à diminuição do volume tumoral.

Finalmente, a propósito da já mencionada existência de receptores da Dopamina D1 com acção antiproliferativa potencial, a utilização de agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina, poderá vir a ser uma medida terapêutica a ter em conta⁶⁰.

CONCLUSÃO

Os conhecimentos adquiridos nos últimos anos sobre diversos aspectos dos meningiomas permitem-nos hoje encarar estas neoplasias com mais optimismo. Somos definitivamente conhecedores da sua natureza e origem assim como da anatomia das estruturas-mãe. As variedades secretoras, a presença de receptores hormonais ou de outros (tais como os receptores neuropeptidérgicos, somatostatínicos, colecistoquímicos e neurotensínicos), a existência de receptores da Dopamina D1 e de diversos factores de crescimento nos meningiomas, são factores que, pese o facto de não ter sido ainda isolado um péptido secretor ou outra espécie de molécula secretora envolvida num circuito endócrino, fazem pensar na hipótese de que estes tumores possam ser considerados neuroendócrinos⁶². As suas características imunocitoquímicas parecem estar também esclarecidas, facto que não só ajudou a clarificar a sua

origem como desempenha um papel importante no diagnóstico histológico. Temos já ao dispor métodos capazes de quantificar a capacidade proliferativa das células aracnoideias malignas com uma utilidade evidente na previsão de recidivas tumorais. Num futuro próximo, pensamos, o aperfeiçoamento e difusão da tomografia de emissão de positrões tornarão de rotina esta técnica com as inerentes vantagens que deixámos antever. Ao mesmo tempo, e tendo em conta a importância dada à cirurgia no prognóstico destas neoplasias, as possibilidades de êxito cirúrgico não param de aumentar quer através da utilização de novas vias de acesso⁶¹ quer com a utilização de aparelhagem inovadora (por exemplo, microscópio cirúrgico e aspirador ultrassónico), permitindo assim um número maior de extirpações totais. No entanto, as possibilidades terapêuticas não se confinam à cirurgia dado que outros métodos, já de rotina ou que se perfilam no horizonte, poderão vir a desempenhar papel importante como adjuvantes da cirurgia.

Esta é mais uma página da luta contra os tumores do organismo em geral e do sistema nervoso em particular que urge virar.

Agradecimento

O autor agradece à Sra. D. Maria Gabriela Baptista, secretária do Laboratório de Neuropatologia, a assistência técnica prestada.

BIBLIOGRAFIA

1. KEPPEL J.J.: Presidential address: the histopathology of meningiomas. A reflection of origins and expected behaviour? *J. Neuropathol. Exp. Neurol* 1986; 45:95-107.
2. CUSHING H., EISENHARDT L.: Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. Charles C. Thomas (Ed.), Springfield, 1938
3. CUSHING H.: The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. *Brain* 1922; 45:282-316.
4. KIDA S., YAMASHIMA T., KUBOTA T., et al.: A light and electron microscopic and immunohistochemical study of human arachnoid villi. *J. Neurosurg* 1988; 69:429-435.
5. DEL RIO-HORTEGA P.: Para el mejor conocimiento histológico de los meningoexotelomas. *Arch. Esp. Oncol* 1930; 1:447-570.
6. HARVEY S.C., BURR H.S.: The development of the meninges. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1926; 15:545-567.
7. LOUIS D.N., HAMILTON A.J., SOBEL R.A., et al.: Pseudopapillomatous meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen: a true secretory meningioma. *J. Neurosurg* 1991; 74:129-132.
8. O'RAHILLY R., MÜLLER F.: The meninges in human development. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* 1986; 45:588-608.
9. PIMENTEL J.: Tumores malignos das meninges. Dissertação de Doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina de Lisboa, 1993.
10. ZÜLCH K.J.: Histological typing of tumors of the central nervous system. Zülch (Ed.), OMS, Geneva, 1979.
11. WHO WORKING GROUP: Histological typing of tumours of the central nervous system, Zurich, 1990.
12. STOUT A.P., MURRAY M.R.: Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. *Ann. Surg* 1942; 116:26-33.
13. FISHER E.R., KAUFMAN N., MASON E.J.: Hemangiopericytoma: histologic and tissue culture studies. *Am. J. Pathol* 1952; 28:653-661.

14. NAKAMURA M., INOUE H.K., ONO N., et al.: Analysis of hemangiopericytic meningiomas by immunohistochemistry, electron microscopy and cell culture. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* 1987; 46:57-71.
15. HORTEN B.C., URICH H., RUBINSTEIN L.J., et al.: The angioblastic meningioma: a reappraisal of a nosological problem. *J. Neurol. Sci* 1977; 31:387-410.
16. MULLER J., MEALLEY J.: The use of tissue culture in differentiation between angioblastic meningioma and hemangiopericytoma. *J. Neurosurg* 1971; 34:341-348.
17. WINEK R.R., SCHEITHAUER B.W., WICK M.R.: Meningioma, meningeal hemangiopericytoma (angioblastic meningioma), peripheral hemangiopericytoma and acoustic schwannoma. A comparative immunohistochemical study. *Am. J. Surg. Pathol* 1989; 13:251-261.
18. D'AMORE E.S.G., MANIVEL J.C., SUNG J.H.: Soft-tissue and meningeal hemangiopericytomas: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum. Pathol* 1990; 21:414-423.
19. BAILEY P.: Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch. Surg* 1929; 18:1359-1402.
20. RUBINSTEIN L.J.: Sarcomas of the nervous system. In: *Pathology of the Nervous System*. Minkler J.C. (Ed.), McGraw-Hill, New York, vol 2, 1971.
21. THEAKER J.M., GATTER K.C., ESIRI M.M., et al.: Epithelial membrane antigen and cytokeratin expression by meningiomas: an immunohistological study. *J. Clin. Pathol* 1986; 39:435-439.
22. SCHNITT S.J., VOGEL H.: Meningiomas. Diagnostic value of immunoperoxidase staining for epithelial membrane antigen. *Am. J. Surg. Pathol* 1986; 10:640-649.
23. MEIS J.M., ORDÓÑEZ N.G., BRUNER J.M.: Meningiomas. An immunohistochemical study of 50 cases. *Arch. Pathol. Lab. Med* 1986; 110:934-937.
24. AL-MEFTYO.: Meningiomas and brain edema. In: *Meningiomas*. Al-Mefty O. (Ed.), Raven Press, New York, 1991.
25. INAMURA T., NISHIO S., TAKESHITA I., et al.: Peritumoral brain edema in meningiomas - Influence of vascular supply on its development. *Neurosurgery* 1992; 31:179-185.
26. KLATZO I. Presidential address: Neuropathological aspects of brain edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurol* 1967; 26:1-14.
27. GILBERT J.J., PAULBETH J.E., COATER R.K., et al.: Cerebral edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 1983; 12:599-605.
28. GO K.G., WILMINK J.T., MOLENAAR W.M.: Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 1988; 23:175-179.
29. PHILIPPON J., FONCIN J.F., GROB R., et al.: Cerebral edema associated with meningiomas: possible role of a secretory-excretory phenomenon. *Neurosurgery* 1984; 14:295-301.
30. MEIXENSBERGER J., CAFFIERI H., NAUMANN M., et al.: Sex hormone binding and peritumoural oedema in meningiomas: is there a correlation? *Acta Neurochir* 1992; 115:98-102.
31. SIMPSON D.: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1957; 20:22-39.
32. JELLINGER K.L., SLOWIK F.: Histologic subtypes and prognostic problems in meningiomas. *J. Neurol* 1975; 208:279-298.
33. JÄÄSKELÄINEN J., HALTIA M., SERVO A.: Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg. Neurol* 1986; 25:233-242.
34. ROHRINGER M., SUTHERLAND G.R., LOUW D.F., et al.: Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J. Neurosurg* 1989; 71:665-672.
35. JÄÄSKELÄINEN J.: Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningiomas: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg. Neurol* 1986; 26:461-469.
36. ALVAREZ F., RODA J.M., ROMERO M.P., et al.: Malignant and atypical meningiomas: a reappraisal of clinical, histological, and computed tomographic features. *Neurosurgery* 1987; 20:688-693.
37. WEINGARTEN K., ERNST R.J., JAHRE C., et al.: Detection of residual of recurrent meningioma after surgery: value of enhanced vs unenhanced MR imaging. *A.J.R* 1992; 158:645-650.
38. WARBURG O.: On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123:309-314.
39. SOKOLOFF L., REIVICH M., KENNEDY C., et al.: Method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem* 1977; 28:897-916.
40. MAY P.L., BROOME J.C., LAWRY J., et al.: The prediction of recurrence in meningiomas. A flowcytometric study of paraffin-embedded archival material. *J. Neurosurg* 1989; 71:347-351.
41. CHIN L.S., HINTON D.R.: The standardized assessment of argyrophilic nucleolar organizer regions in meningeal tumors. *J. Neurosurg* 1991; 74:590-596.
42. SHIBUYA M., HOSHINO T., ITO S., et al.: Meningiomas: clinical implications of a high proliferative potential determined by bromodeoxyuridine labeling. *Neurosurgery* 1992; 30:494-497.
43. ROGGENDORF W., SCHUSTER T., PEIFFER J.: Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol (Berl.)* 1987; 73:361-364.
44. BURGER P.C., SHIBATA T., KLEIHUES P.: The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology. *Am. J. Surg. Pathol* 1986; 10:611-617.
45. SCHRELL U.M.H., NOMIKOS P., FAHLBUSCH R.: Presence of dopamine D1 receptors and absence of dopamine D2 receptors in human cerebral meningioma tissue. *J. Neurosurg* 1992; 77:288-294.
46. CARELLA R.J., RANSOHOFF J., NEWALL J.: Role of radiation therapy in the management of meningioma. *Neurosurgery* 1982; 10:332-339.
47. ADEGBITE A.B., KHAN M.I., PAINE K.W.E., et al.: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J. Neurosurg* 1983; 58:51-56.
48. WARA W., SHELINE G.E., NEWMAN H., et al.: Radiation therapy of meningiomas. *A. J. R* 1975; 123:453-458.
49. TAYLOR B.W. JR., MARCUS R.B. JR., FRIEDMAN W.A., et al.: The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1988; 15:299-304.
50. PETTY A.M., KUN L.E., MEYER G.A.: Radiation therapy for incompletely resected meningiomas. *J. Neurosurg* 1985; 62:502-507.
51. FUKUI M., KITAMURA K., NAKAGAKI H., et al.: Irradiated meningiomas: a clinical evaluation. *Acta Neurochir* 1980; 54:33-43.
52. MACPHERSON P.: The value of pre-operative embolization of meningioma estimated subjectively and objectively. *Neuroradiology* 1991; 31:334-337.
53. DONNELL M.S., MEYER G.A., DONEGAN W.L.: Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J. Neurosurg* 1979; 50:499-502.
54. POISSON M., MAGDELENA T.H., FONCIN J.F., et al.: Récepteurs d'oestrogènes et de progestérone dans les méningiomes. Étude de 22 cas. *Rev Neurol (Paris)* 1980; 136:193-203.
55. SCHNEGG J.-F., GOMEZ F., LEMARCHAND-BERAUD T., et al.: Presence of sex steroid hormone receptors in meningioma tissue. *Surg. Neurol* 1981; 15:415-418.
56. PERROT-APPLANAT M., GROYER-PICARD M.TH., KUJAS M.: Immunocytochemical study of progesterone receptor in human meningioma. *Acta Neurochir* 1992; 115:20-30.

57. SCHRELL U.M.H., ADAMS E.F., FAHLBUSCH R., et al.: Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part I: female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy. *J. Neurosurg* 1990; 73:743-749.
58. GRUNBERG S.M., WEISS M.H., SPITZ I.M., et al.: Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestone agent mifepristone. *J. Neurosurg* 1991; 74:861-866.
59. MARKWALDER T.-M., GERBER H.A., WAELTJE., et al.: Hormone therapy of meningiomas with medroxyprogesterone acetate. Immunohistochemical demonstration of the effect of medroxyprogesterone acetate on growth fractions of meningioma cells using the monoclonal antibody Ki-67. *Surg. Neurol* 1988; 30:97-101.
60. SCHRELL U.M.H., FAHLBUSCH R., ADAMS E.F., et al.: Growth of cultured human cerebral meningioma is inhibited by dopaminergic agents. Presence of high affinity dopamine - D1 receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1990; 71:1669-1671.
61. SEKHAR L.N., GOEL A.: Combined supratentorial and infratentorial approach to large pineal-region meningioma. *Surg. Neurol* 1992; 37:197-201.
62. SCHRELL U.M.H., FAHLBUSCH R.: Are meningiomas endocrine tumors? *Endocr. Pathol* 1992; 3:59-62.

Tudo o que deve saber para adquirir o seu consultório e obter financiamento a 100%.

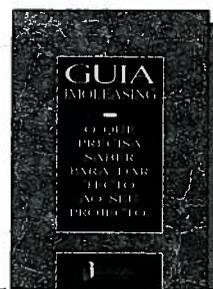
Se pensa comprar o seu consultório e precisa de informação e financiamento, não tome nenhuma decisão sem conhecer as vantagens da Imoleasing.

A Imoleasing financia a 100% a realização do seu projecto e presta-lhe assessoria em todas as questões relacionadas com o processo de compra.

Para responder a muitas das suas dúvidas, elaborámos o GUIA IMOLEASING - O QUE PRECISA SABER PARA DAR TECTO AO SEU PROJECTO. Um pequeno manual com informação jurídica e técnica sobre as questões que deve ter em conta na selecção e aquisição do seu imóvel.

Solicite já o seu exemplar grátis e sem compromisso do GUIA IMOLEASING, através do cupão deste anúncio.

Saiba como pode ter o consultório que sempre ambicionou, sem dificuldades nem sacrifícios. Com o apoio da Imoleasing - a mais experiente e conhecedora empresa de leasing imobiliário em Portugal.



Sim, gostaria de receber o meu exemplar grátis do GUIA IMOLEASING - O QUE PRECISA SABER PARA DAR TECTO AO SEU PROJECTO. Para o efeito preencho e envio este cupão para:
IMOLEASING, Apartado 1964 - 1006 LISBOA CODEX.

Nome: _____
Morada: _____
Localidade: _____
Código Postal: _____ Telefone: _____
Profissão: _____
Local de trabalho: _____
Telefone: _____ Fax: _____

 **Imoleasing**
GRUPO CAIXA GERAL DE DEPÓSITOS
SOCIEDADE DE LOCAÇÃO FINANCEIRA MOBILIAR, SA
DAMOS TECTO AO SEU PROJECTO.