

CRISES CONVULSIVAS RELACIONADAS A TUMORES CEREBRAIS

DE PAULI, Gabriel Cantaccei¹
TORRES, José Ricardo Paintner²
PERON, Cleiton Schweitzer³

RESUMO

Os tumores cerebrais são neoplasias raras, porém, ao longo das ultimas décadas sua incidência e mortalidades vêm aumentando, fato que vem se consumando principalmente na população mais idosa. O curso clínico da doença pode ser marcado por uma vasta gama sintomatológica, entretanto as crises convulsivas se fazem presentes em grande parte dos casos, conduzindo inclusive ao diagnóstico neoplásico. Este estudo teve por objetivo avaliar a incidência de crises epilépticas em pacientes com neoplasia cerebral primária ou metastática que passaram por ressecção cirúrgica diagnóstica ou terapêutica no Hospital São Lucas de Cascavel, relacionando ainda a referente sintomatologia ao tipo histológico tumoral e ao seu sítio de crescimento. Foram analisados 35 casos de neoplasia cerebral, sendo que em 31% dos casos (11) houve a incidência de crises epilépticas em um espaço de tempo que variou desde a apresentação sintomatológica da doença até o momento da terapia ressecional cirúrgica. Meningiomas e Glioblastomas Multiformes foram as histologias que se apresentaram com maior freqüência dentre a amostra total de pacientes. Os tumores que mais comumente se associaram às crises convulsivas em seu curso clínico foram os Astrocytomas grau II seguidos dos Glioblastomas Multiformes. O local de crescimento tumoral exerceu grande influência em relação à probabilidade para o desenvolvimento de crises sendo que o risco de incidência da referida sintomatologia para cada localidade foi: Parietal(77%), Temporal(50%), Frontal(33%) e Fossa posterior(0%).

PALAVRAS-CHAVE: Crises convulsivas, Histologia neoplásica, Localização tumoral.

BRAIN TUMORS RELATED SEIZURES

ABSTRACT

Brain tumors are rare neoplasms, however, along the last decades its incidence and mortality are rising, fact mainly observable on the elder population. The disease's clinical onset can be marked by a vast symptomatological range, although convulsive crisis show up on most cases, moreover leading to neoplastic diagnose. This study aimed measuring the incidence of epileptic seizures on patients diagnosed with primary or metastatic brain neoplasia that went through therapeutic or diagnostic surgical removal at Cascavel's São Lucas Hospital, yet relating the aforesaid symptomatology to the histological type of the tumor and its growth site. 35 brain neoplasm cases were analyzed, and in 31% (11) of the cases the occurrence of epileptic seizures were documented, in a period of time since the beginning of the symptoms until the resectional removal therapy. Meningiomas and Multiform Glioblastoma were the most frequent amongst the histologies within the total patient sample. The most common tumors related to seizures on their clinical course were Grade II Astrocytomas followed by Multiform Glioblastoma. The tumoural growth site had enormous influence on the likelihood for developing crisis. The epileptic seizures incidence chance for each site was: Parietal (77%), Temporal (50%), Frontal (33%) and Posterior Fossa (0%).

KEYWORDS: Seizures, Neoplastic histology, Tumor location.

1. INTRODUÇÃO

Aproximadamente 10-15% e 0,2-6% dos novos casos de crises epilépticas incidentes respectivamente em adultos e crianças são em decorrência de neoplasias do sistema nervoso central (SNC) (BROMFIELD, 2004; IBRAHIM et al., 2004).

¹Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: gabriel_pauli@outlook.com.br

²Biólogo, Mestre pela Universidade Paranaense. E-mail: ricardo@fag.edu.br

³ Título de especialista em Neurocirurgia pela Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. E-mail: csperon@hotmail.com

Em torno de 20-40% dos pacientes apresentam como sintoma inicial e cerca de 20-45% vão apresentá-la durante o curso da doença (GLANTZ et al., 2000; SINGH et al., 2007; ROSSETI et al., 2010; VECHT et al., 2010; MASCHIO, 2012).

Epilepsia devida a tumores cerebrais constituem cerca de 6-10% de todos os casos de epilepsia e 12% dos casos de epilepsia adquirida (BROMFIELD, 2004; FORSGRENS et al., 2005; MASCHIO, 2012).

As crises convulsivas aparecem em torno de 20-40% dos pacientes com metástases cerebrais, principalmente naqueles com varias massas em tecido nervoso (PATCHELL, 2003).

Tumores cerebrais primários e de baixo grau oferecem uma maior probabilidade de desenvolverem crises convulsivas do que tumorações gliais de alto grau ou metástases cerebrais (SHAMJI et al., 2009; YOU et al., 2012).

A localização tumoral afeta o risco de convulsões. Um tumor cortical é o principal fator preditivo para o desenvolvimento de crises epilépticas. Neoplasias de localização parietal, frontal e temporal mais comumente estão associadas às crises do que as occipitais. Tumorações infratentoriais e selares raramente cursam com a referida sintomatologia (SIRVEN et al., 2004; VAN BREEMEN et al., 2007).

Diante do exposto, o referente trabalho tem por objetivo avaliar a incidência de crises epilépticas em pacientes com neoplasia cerebral que efetuaram ressecção cirúrgica terapêutica ou diagnóstica no Hospital São Lucas de Cascavel, relacionando a referente variante sintomatológica ao tipo histológico tumoral e ao seu local de crescimento.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente o projeto de pesquisa foi submetido à análise do comitê de ética e pesquisa (CEP) do Centro Universitário da Faculdade Assis Gurgacz (FAG) e à equipe relacionada no Hospital São Lucas de Cascavel. Após aceitação, foi iniciada a coleta retrospectiva de dados referentes a 35 prontuários, além de laudos de exames de imagem de pacientes que estiveram previamente internados para o setor da Neurologia e Neurocirurgia do referente hospital no período dos últimos 10 anos.

Os dados analisados foram realizados com base na semiologia admissional e evoluções diárias, ambos elaboradas pelos médicos neurologistas e neurocirurgiões, além de exames de imagem laudados pelos radiologistas do hospital. Coletaram-se informações acerca do sexo, idade, sintomatologia apresentada, grau histológico neoplásico e local tumoral de crescimento. Foram

inclusos na pesquisa 35 pacientes com neoplasia cerebral primária ou metastática que passaram por tratamento clínico e cirúrgico (curativo, paliativo ou diagnóstico) nos últimos 10 anos com enfoque principal em determinar a incidência de crises convulsivas como parte da sintomatologia de apresentação da doença até o momento da terapia cirúrgica ressecional neoplásica, além de relacionar esta incidência ao tipo histológico tumoral e ao seu local intracraniano de crescimento. Casos os quais não se fez possível o acesso ao anatomo-patológico lesional tão quanto ao exame de imagem laudado foram excluídos do presente estudo.

3. RESULTADOS

Trinta e cinco pacientes com tumoração cerebral primária ou metastática que passaram por tratamento clínico e cirúrgico (curativo, paliativo ou diagnóstico) no Hospital São Lucas de Cascavel foram estudados acerca de sua doença neoplásica com atenção central em sua sintomatologia epilética, local de inserção tumoral e anatomo-patológico lesional. Dessa amostra, 19 indivíduos (54%) constituíram-se do sexo masculino e 16 indivíduos (46%) do sexo feminino, sendo que a idade variou entre 9 e 80 anos com uma média de idade de 55 anos. Os tipos histológicos que se apresentaram com maior freqüência foram os Meningiomas (7 casos), e os Glioblastomas Multiformes (7 casos) seguidos do Astrocitoma grau II (5 casos), neoplasia Metastática (4 casos), Hemangioblastoma cerebelar (4 casos), Astrocitoma grau III (2 casos), Craniofaringioma (2 casos), Astrocitoma pilocítico (1 caso), Meduloblastoma (1 caso), Schwannoma (1 caso), Gliossarcoma grau IV (1 caso).

As crises convulsivas estiveram presentes em 31% (11/35) dos pacientes como parte da sintomatologia inicial até o momento de sua terapia ressecional cirúrgica. A partir do anatomo-patológico, as histologias que com maior freqüência propiciaram o aparecimento de crises foram: Astrocitoma grau II (4/5, 80%) e o Glioblastoma Multiforme (4/7, 57%). Algumas outras histologias também tiveram crises epilépticas como parte de seu curso clínico: Metástases (1/4, 25%), Meningioma(1/7, 14%) e Gliossarcoma grau IV (1/1, 100%). (Tabela 1)

Em relação à localização, alguns tumores envolveram mais de um lobo cerebral. Nesses casos, o lobo considerado numericamente estatístico foi o que se mostrou com maior acometimento neoplásico através dos exames de imagem. Dito isso, os lobos com maior tendência à apresentação de crises epilépticas foram: Parietal (77%), Temporal (50%) e frontal (33%). Tumorações de fossa posterior e de região selar não evidenciaram casos da sintomatologia investigada (0%).

Tabela 1 – Incidência de crises convulsivas de acordo com o tipo histológico tumoral.

Tipo Histológico	Não epileptogênico	Epileptogênico	Epiletogênico(%)
Meningioma	6	1	14%
Glioblastoma Multiforme	3	4	57%
Gliossarcoma grau IV	0	1	100%
Astrocitoma pilocítico	1	0	0%
Astrocitoma grau II	1	4	80%
Astrocitoma grau III	2	0	0%
Metastático	3	1	25%
Hemangioblastoma cerebelar	4	0	0%
Meduloblastoma cerebelar	1	0	0%
Craniofaringioma	2	0	0%
Schwannoma	1	0	0%
Total	24/35	11/35	31%

Fonte: Dado da Pesquisa.

4. DISCUSSÃO

No presente estudo foi avaliada a incidência de crises convulsivas como parte da apresentação inicial da doença tumoral até o momento da terapia ressecional cirúrgica em pacientes com neoplasia cerebral primária ou metastática. Vale-se ressaltar que uma pequena amostra de pacientes com neoplasia glial de alto grau ou metastática altamente disseminada não passaram por procedimento cirúrgico ressecional pela inviabilidade do procedimento. Nos referentes casos, crises epilépticas que ocorreram posteriormente à biopsia incisional diagnóstica também foram consideradas estatisticamente, razão à qual se pode atribuir aumento da incidência nesses casos.

De acordo com o anatomo-patológico lesional, os tipos histológicos que se apresentaram com maior freqüência foram os Meningiomas e os Glioblastomas Multiformes. Dados que corroboram informações retratadas por Ostrom et al. (2016) onde meningiomas se mostraram os tumores cerebrais primários mais freqüentes e o Glioblastoma Multiforme a neoplasia maligna de maior incidência. Determinados estudos apresentam as tumorações metastáticas como a malignidade cerebral de maior constância (FOGELHOLM et al., 1984; WALKER et al., 1985; COUNSELL et al., 1996; MARTELJAN et al., 2004; SMEDBY et al., 2009), entretanto, justifica-se menor incidência no presente estudo pela instituição Hospital São Lucas de Cascavel não constituir um centro de acompanhamento com foco na especialidade oncológica, dito isso, estatísticas para incidência metastática populacional não devem ser levadas em conta.

As crises convulsivas ocorreram em 31% do total de pacientes (11/35). Resultados numericamente inferiores foram encontrados por Liigant et al. (2001) (23,2%) que considerou a

sintomatologia somente anteriormente ao diagnóstico tumoral, já Lynam et al. (2007) obteve um maior número incidente em seu estudo, considerando a sintomatologia como apresentação inicial, além de crises epilépticas posteriores ao diagnóstico radiológico sendo (34%) e (52%) respectivamente. A literatura preconiza uma média incidente na faixa dos 30-50% para tumores supratentoriais (BROMFIELD, 2004).

Em relação à histologia apresentada, o Astrocitoma grau II (glioma de baixo grau) foi o tumor com maior potencial epileptogênico (4/5 casos, 80%), seguido do Glioblastoma Multiforme (4/7 casos, 57%). Não foram constatados casos de Oligodendroliomas. Um caso de Gliossarcoma grau IV com curso epiléptico foi observado no presente estudo e se considerado como uma variante do Glioblastoma Multiforme conforme preconizado pela World Association of Health(WHO)(OHGAKI et al., 2000; KLITZKE et al., 2012), a incidência da sintomatologia investigada em relação ao Glioblastoma multiforme aumenta (5/8 casos, 62%).

Conforme elucidado no presente estudo e previamente observado em estudos anteriores, gliomas de baixo grau com maior freqüência apresentam crises epilépticas em seu curso clínico (LOTE et al., 1998; PACE et al., 1998; OBERNDORFER et al., 2002; LYNAM et al., 2007; ROSATI et al., 2008). Entretanto, diante do exposto, o Glioblastoma Multiforme (glioma de alto grau) também cursou com altos índices de crises (57-62%), superiores aos encontrados por Lynam et al. (2007) e Pace et al. (1998) sendo (25%) e (36%) respectivamente, porém próximos aos demonstrado por Lote et al. (1998) (49%) e Salmaggi et al. (2008) (50%) que também compreenderam em suas pesquisas crises postergadas ao diagnóstico clínico, diferentemente dos primeiros autores que consideraram a referente sintomatologia incidente somente em momento de apresentação clínica da doença neoplásica cerebral.

Em relação ainda à histologia gliomatosa, foram constatados 2 casos de Astrocitoma grau III sem evidência clínica do aparecimento de crises epilépticas (0/2 casos, 0%), fato o qual contraria resultados obtidos por outros autores diante do referido tipo tumoral: Lynam et al. (2007) (50%), Lote et al. (1998) (69%) e Pace et al. (1998) (46%). Todavia, pela pequena amostragem de pacientes contida com a referente variante histológica, fazem-se impossibilitadas análises estatísticas a partir desta.

Gliomas de baixo grau com maior freqüência são associadas às convulsões em contrapartida às lesões de alto grau, pois se faz necessário um maior tempo para alterações celulares focais ou remotas envolvidas na epileptogênese (VAN BREEMEN et al., 2005). Pelo maior ritmo de crescimento dos tumores gliais de alto grau, possivelmente há uma maior probabilidade de desenvolvimento de cefaléia ou déficits focais levando ao diagnóstico anteriormente ao surgimento de crises epiléticas (BROMFIELD, 2004).

Os meningiomas figuraram 7 casos no atual estudo, sendo que 1 dos casos apresentou crises convulsivas (1/7, 14%). Maior incidência foi observada por Lynam et al. (2007) (36,6%), já um estudo conduzido por Chaichana et al. (2013) obteve resultado próximos aos verificados pelo presente estudo. Foram avaliados 626 pacientes acometidos exclusivamente por meningiomas, demonstrando uma incidência de (84/626, 13%). Destaca-se que neste último foram englobados pacientes com a sintomatologia até o momento da terapia ressecional cirúrgica e ainda, somente consideraram-se tumorações supratentoriais. No contemporâneo estudo 1 dos casos da referida histologia se apresentou em fossa posterior.

Em relação às metástases cerebrais, somente em um dos casos houve a evidência do aparecimento de crises convulsivas (1/4, 25%), sendo esta originada da mama. Liigant et al. (2001) e Lynam et al.(2007) apresentaram incidência sintomatológica em (15,2%) e (20%) respectivamente referente às metástases cerebrais. Para esses números, ambos consideraram somente a apresentação inicial da doença, porém Lynam et al. (2007), em sua pesquisa, levou em conta também casos posteriores ao diagnóstico clínico neoplásico subindo para (34%) sua taxa de ocorrência. Em um dos casos metastáticos do vigente estudo houve recidiva neoplásica subseqüente a terapia cirúrgica de ressecção, com curso positivo para crises epilépticas, o que aumentaria os índices de incidência sintomatológica para a referente histologia (2/4, 50%). Todavia, eventos posteriores a terapia ressecional foram desconsiderados, não sendo possível incluir o referente caso às estatísticas aqui apresentadas.

No que diz respeito ao local de inserção tumoral, como já era de se esperar, neoplasias supratentoriais com maior regularidade se associaram às crises convulsivas se comparadas com tumorações de fossa posterior e região selar, resultado este que vai de acordo com o explicitado previamente em outros estudos (LIIGANT et al., 2001; LYNAM et al., 2007; GOVORI et al., 2010; VALEVSKI et al., 2012).

A ocorrência da sintomatologia investiga em relação à localidade foi: parietal(77%), temporal(50%), frontal(33%) e fossa posterior(0%). Algumas variações na incidência em relação ao sítio de crescimento são evidenciadas por Govori et al. (2010): parietal(39%), temporal(44%), frontal(45%), occipital(3%); Lynam et al.(2007): parietal(80%), temporal(74%), frontal(62%), occipital(0%) e Liigant et al.(2001): parietal(43%), temporal(40%), frontal(38%), occipital(11%). No entanto, todos os estudos acima citados vastamente evidenciam o maior potencial de neoplasias supratentoriais em correlacionarem-se com crises epilépticas em seu curso clínico. (Tabela 2)

Tabela 2. Incidência de crises convulsivas de acordo com a localização tumoral, comparativamente a investigação desenvolvida por outros autores.

Localização tumoral	LYNAM et al. (2007)	GOVORI et al.(2010)	DE PAULI et al. (2017)
Parietal	80%	39%	77%
Temporal	74%	44%	50%
Frontal	62%	45%	33%
Fossa Posterior	0%	3%	0%

Fonte: Dado da Pesquisa.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do conteúdo explicitado no presente trabalho, observa-se considerável incidência de crises convulsivas diante da doença neoplásica cerebral. De 35 casos de tumorações cerebrais, 11 (31%) cursaram com manifestações epilépticas no decorrer de sua doença. O Astrocytoma grau II, o Glioblastoma Multiforme, e as Metástases cerebrais foram pela ordem os tipos histológicos tumorais com maior potencial epileptogênico. As neoplasias supratentoriais parietais, temporais e frontais foram nessa seqüência as localidades que com maior constância se associaram às convulsões, em contrapartida às tumorações situadas em fossa posterior que não contaram com casos da sintomatologia investigada, evidenciando dessa forma, a maior tendência à epileptogênese apresentada pelas neoplasias situadas em localização superior ao tentório cerebelar.

REFERÊNCIAS

- BROMFIELD E. B. Epilepsy in patients with brain tumors and other cancers. **Rev. Neurol. Dis.**, 1 Suppl 1, p. 27-33, 2004.
- CHAICHANA, K. L. et al. Seizure Control for Patients Undergoing Meningioma Surgery. **World Neurosurgery** v. 79 n. 3/4, p. 515-524, 2003.
- COUNSELL, C. E. et al. Incidence of intracranial tumors in the Lothian region of Scotland 1989-1990. **J Neurol Neurosurg Psychiatr.** v. 61, p. 143-150, 1996.
- FOGELHOLM, R. et al. Epidemiology of central nervous system neoplasms. A regional survey in central Finland. **Acta Neurol Scand.** v. 69, p. 129-136, 1984.
- FORSGREN, I. et al. Cost of epilepsy in Europe. **Eur. J. Neurol.** 12 Suppl 1, p. 54-58, 2005.
- GLANTZ, M. J. et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. **Neurology**, v. 54, p. 1886-1893, 2000.

- GOVORI, V.; GJIKOLLI, B. Brain tumors and epilepsy. **Acta Clin Croat**; v. 49, p. 133-138, 2010.
- IBRAHIM K. & APPLETON R. Seizures as the presenting symptom of brain tumours in children. **European Journal of Epilepsy**, v. 13, n. 2, p. 108-112, 2004.
- KLITZKE, S. et al. Gliossarcoma: Um desafio clínico e terapêutico. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 56, n. 1, p. 63-66, 2012.
- LIIGANT, A. et al. Seizures disorders in patients with brain tumors. **Eur Neurol**, v. 45, p. 46-51, 2001.
- LOTE, K. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Epilepsy in Patients with Gliomas. **European Journal of Cancer**, v. 34, n. 1, p. 98-102, 1998.
- LYNAM, L. M. et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. **Clin Neurol Neurosurg** v. 109, p. 634- 638, 2007.
- MASCHIO, M. Brain Tumor-Related Epilepsy. **Current Neuropharmacology** v. 10, n. 2, p. 124-133, 2012.
- MATERLJAN, E. et al. Epidemiology of central nervous system tumors in Labin area, Croatia, 1974-2001. **Croat Med J**. v. 45, p. 206-12, 2004.
- OBERNDORFER, S. et al. The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna. **Wien Klin Wochenschr**; v. 114, n. 21-22, p. 911-6, 2002.
- OHKAGI, H. et al. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. **Lyon: IARC Press**. v. 193, p. 42-44, 2001.
- OSTROM et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. **Neuro-Oncology** v. 18, p. 1-75, 2016.
- PATCHELL, R. A. The management of brain metastases. **Cancer Treat Rev**. v. 29, p. 533-540, 2003.
- PACE, A. et al. Epilepsy and gliomas incidence and treatment in 119 patients. **J Exp Clin Cancer Res**; v. 17, p. 479-482, 1998.
- ROSATI, A. et al. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. **J Neurooncol**. v.93, p. 395-400, 2009.
- ROSSETI, A. O. & STUPP, R. Epilepsy in brain tumor patients. **Curr Opin Neurol** v. 23, p. 603-609, 2010.
- SALMAGGI, A. et al. Multicentre prospective collection of newly diagnosed glioblastoma patients: update on the Lombardia experience. **Neurol Sci**. v. 29, p. 77-83, 2008.

SHAMJI, M. F. et al. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. **Neurosurg** v. 32, p. 275-285, 2009.

SINGH, G. et al. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**. v.7, n. 8, p. 342-349, 2007.

SIRVEN, J. L. et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a metaanalysis. **Mayo Clin Proc**, v. 79, p. 1489-94, 2004.

SMEDBY, K. E. et al. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. **Br J Cancer**. v. 101, p. 1919-24, 2009.

VALEVSKI, A. F. et al. Seizures as the Clinical Presenting Symptom in Children with Brain Tumors. **Journal of Child Neurology**. v. 28, n. 3, p. 292-296, 2012.

VAN BREEMEN, M. S; WILMS, E. B; VECHT C. J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. **Lancet Neurol** v. 6, n. 5, p. 421-430, 2007.

VAN BREEMEN, M. S. M. et al. Optimal Seizure Management in Brain Tumor Patients. **Current Neurology and Neuroscience Reports**; v. 5, p. 207-213, 2005.

VECHT, C. J. & WILMS, E. B. Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook. **Expert Rev. Anticancer Ther**. v. 10, p. 663-669, 2010.

WALKER, A .E. et al. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. **Neurology**. v. 35, p. 219-26, 1985.

YOU, G. et al. Clinical and molecular genetic factors affecting postoperative seizure control of 183 Chinese adult patients with low-grade gliomas. **Eur J Neurol** v. 19, p. 298-306, 2012.