

VERRA, Érica Fuduli et al. Glioblastomasupratentorial e HIV: relato de caso. **Liph Science**, v. 2, n. 3, p.16-25, jul./set., 2015. www.liphscience.com

GLIOBLASTOMA SUPRATENTORIAL E HIV: RELATO DE CASO

SUPRATENTORIAL GLIOBLASTOMA AND HIV: A CASE REPORT

Érica Fuduli Verra
Roberto Alexandre Dezena
Mário Leon Silva Vergara
Rafael Alvarenga Brandão
Adilha Misson Rua Micheletti
Joyce Yuri Silvestre Yamamoto
Carlos Umberto Pereira

Resumo: Lesões cerebrais com efeito de massa são extremamente comuns em pacientes portadores de *human immunodeficiency virus* (HIV). Apesar de lesões infecciosas, como a neurotoxoplasmose, estarem dentre as mais comuns, os tumores gliais, em especial glioblastomas, devem ser lembrados no diagnóstico diferencial. Neste artigo relata-se um caso de paciente HIV positivo, com lesão cerebral não responsiva a tratamento para toxoplasmose. Foi submetido a tratamento microneurocirúrgico com ressecção completa da lesão, sendo diagnosticado glioblastoma a partir da análise histopatológica. Aspectos dessa associação não incidental de comorbidades são discutidos.

Palavras-chave: glioblastoma supratentorial, vírus da imunodeficiência humana.

Abstract: Brain lesions with mass effect are extremely common in HIV-positive patients. Although infectious lesions, such as toxoplasmosis, are among the most common, glial tumors, especially glioblastoma, should be considered in differential diagnosis. In this article we report a case of an HIV-positive patient with brain mass unresponsive to treatment for toxoplasmosis. It was submitted to microneurosurgical treatment with complete resection of the lesion, and was diagnosed glioblastoma from the histopathological analysis. Aspects of this not incidental association of comorbidities are discussed.

Keywords: supratentorial glioblastoma, human immunodeficiency virus.

1 Introdução

Pacientes portadores de *human immunodeficiency virus* (HIV) apresentam alto risco de desenvolverem vários tipos de lesões cerebrais, infecciosas ou não. Aproximadamente 40 a 60% dos pacientes com HIV desenvolverão algum grau de lesão neurológica, e 10% lesão cerebral com efeito de massa no curso de sua doença.^{6,8,2,3} A incidência de tumores gliais em tais pacientes é de aproximadamente 0.05%.^{8,2}

O uso de terapia antirretroviral em pacientes com níveis baixos de CD4 reduz o índice de infecções oportunistas. Por outro lado, aumenta a incidência de

VERRA, Érica Fuduli et al. Glioblastomasupratentorial e HIV: relato de caso. **Liph Science**, v. 2, n. 3, p.16-25, jul./set., 2015. www.liphscience.com

tumores malignos, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos.^{2,3,4} A primeira descrição de glioblastoma supratentorial em paciente HIV positivo data do início da década de 90, em que se descreveu um caso de paciente com síndrome frontal. Comprova-se a lesão frontal por neuroimagem, tendo sido iniciado tratamento para neurotoxoplasmose, sem sucesso. Foi proposto biópsia estereotáxica, sendo firmado o diagnóstico de glioblastoma.⁵

Da mesma forma, a primeira descrição de glioblastoma infratentorial em paciente HIV positivo, ocorreu com neuroimagem no tronco cerebral, com terapia ineficaz para toxoplasmose. E, a biópsia estereotáxica evidenciou glioblastoma em análise histopatológica.⁸

No presente artigo, relata-se caso de paciente portador de lesão cerebral com efeito de massa, e terapia ineficaz para neuroinfecção, sendo proposto tratamento neurocirúrgico da lesão.

2 Relato de caso

Trata-se de um paciente masculino, 46 anos, motorista, natural de Recife-PE e procedente de Uberaba-MG. Admitido com história de quadro súbito de cefaleia frontal intensa e confusão mental, seguido por crise convulsiva tônico-clônica, sendo internado. Dada a epidemiologia positiva do paciente, foi realizado teste sorológico para HIV, o qual resultou positivo. Realizaram-se também exames de imagem, com tomografia computadorizada (TC) de crânio, revelando hipodensidade temporal direita, e ressonância magnética (RM) de encéfalo, demonstrando hipersinal temporal direita.

Foi aventada hipótese diagnóstica de meningoencefalite herpética, sendo iniciado tratamento com aciclovir e corticoterapia. O paciente apresentou melhora considerável, recebendo alta hospitalar após uma semana, com término de tratamento previsto para o domicílio. Além disso, foi introduzida a

terapia antirretroviral em consulta ambulatorial após 10 dias da alta, ocasião em que também se apresentava assintomático. Passados 3 meses, o paciente foi reinternado, com relato de cefaleia holocraniana, com piora progressiva nas duas semanas pregressas, de moderada a intensa. Realizou-se nova TC com contraste, que constatou lesão expansiva em lobo temporal direito, com efeito de massa e necrose, assim como, RM de encéfalo, evidenciando lesão necrótica, com evidente captação de contraste, e importante edema vasogênicoperilesional (Figura 1).

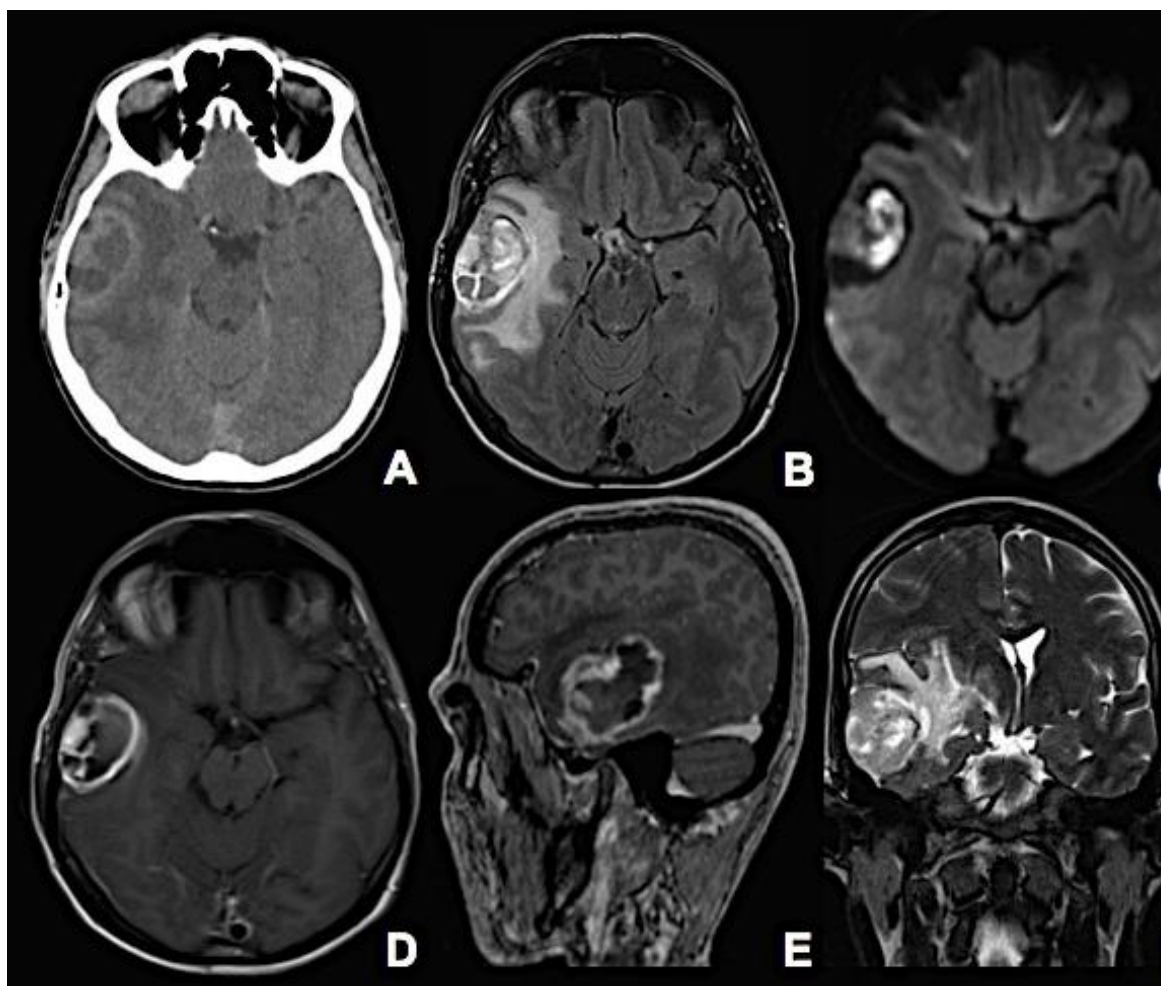


Figura 1. Exames de neuroimagem pré-operatórios. Tomografia de crânio com contraste demonstrando lesão irregular captante, com evidente edema perilesional (A). Sequências de Ressonância Magnética de encéfalo, cortes axiais, evidenciando aspecto irregular da lesão com hipersinal perilesional caracterizando edema vasogênico em Flair (B); restrição à difusão (C), e reforço perilesional evidenciando quebra de barreira hematoencefálica em T1 com contraste (D). Corte coronal T1 com contraste evidenciando o aspecto irregular da lesão (E), e coronal T2 com grande edema vasogênico perilesional.

VERRA, Érica Fuduli et al. Glioblastomasupratentorial e HIV: relato de caso. **Liph Science**, v. 2, n. 3, p.16-25, jul./set., 2015. www.liphscience.com

Realizou-se também uma sequência de RM com espectroscopia, havendo evidência de pico de colina (Figura 2).

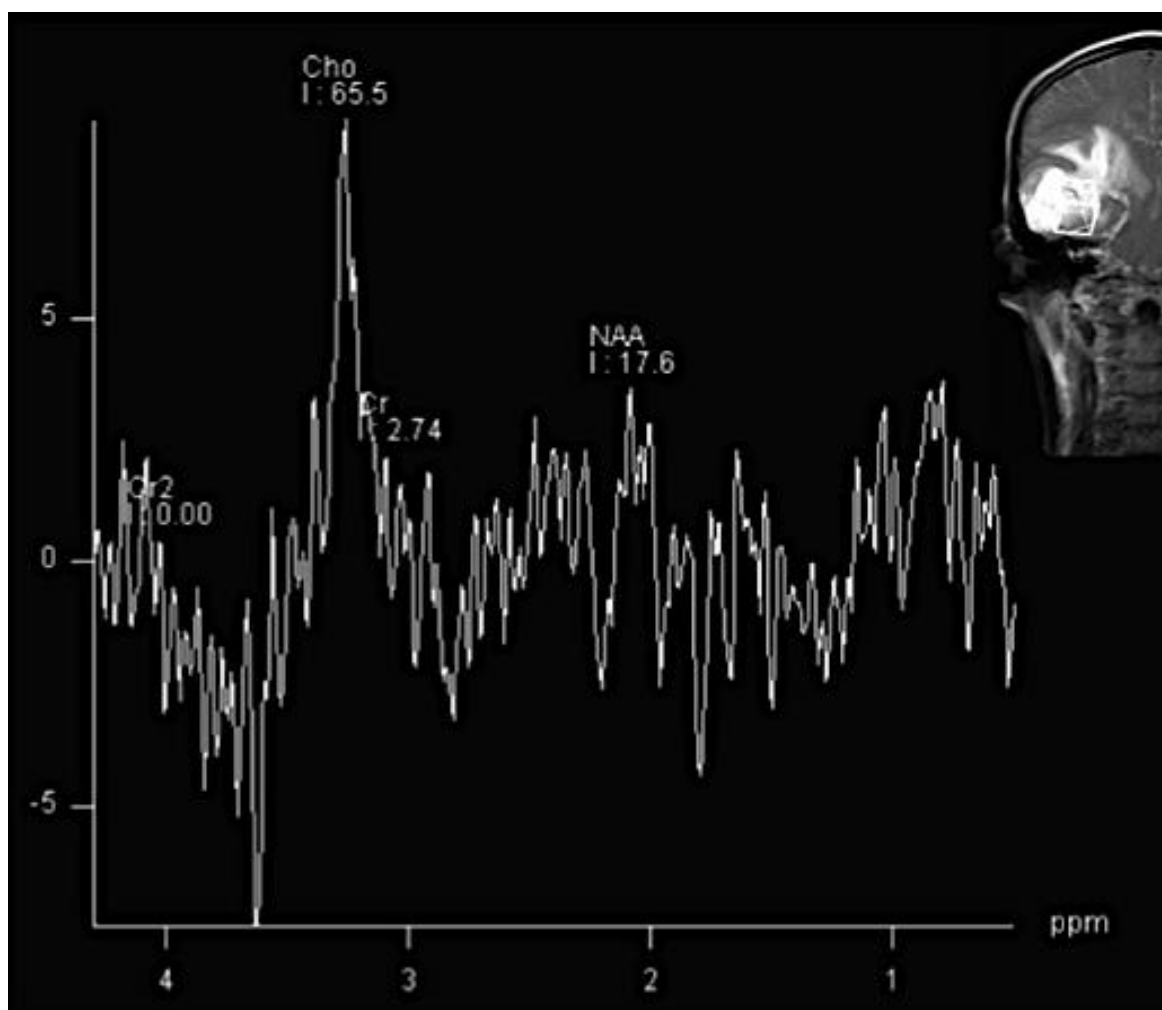


Figura 2. Sequência de RM com espectroscopia demonstrando pico de colina, marcador de proliferação celular nos gliomas.

Após uma semana da internação evoluiu com discreta paralisia facial e hiperreflexia em dimidio esquerdo. Foi proposto então tratamento neurocirúrgico da lesão. O paciente foi submetido à craniotomia temporoparietal direita, sendo a lesão totalmente ressecada com técnica microcirúrgica e aspiração ultrassônica (Figura 3).

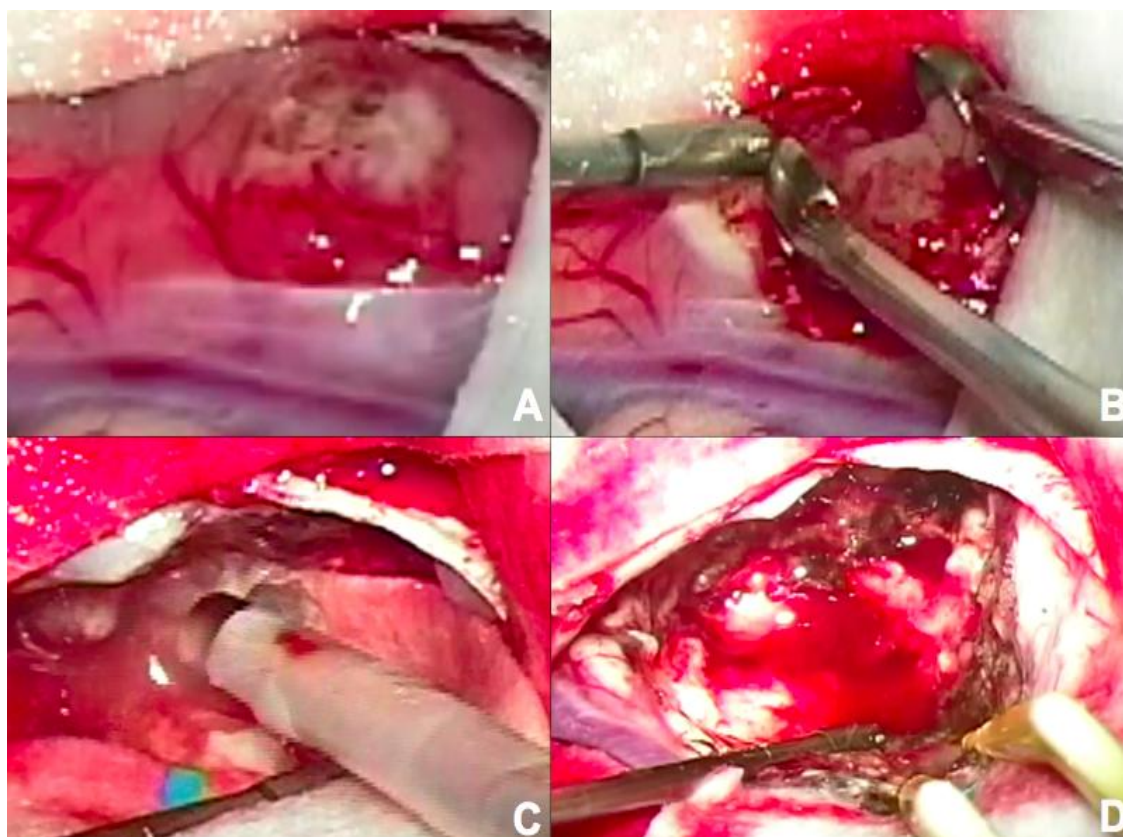


Figura 3. Aspecto intraoperatório microcirúrgico da lesão. Irregular e necrótica (A), e friável à retirada em blocos (B). Aspiração ultrassônica (C). Aspecto final com ressecção total.

Para a análise histopatológica foram encaminhados múltiplos fragmentos irregulares, pardo-amarelados e macios, medindo em conjunto 2.5 x 2.0 x 0.5 cm, completamente incluídos para exame histológico. À microscopia, observou-se neoplasia maligna caracterizada por hipercelularidade, células atípicas com núcleos ovóides, hipercromáticos, por vezes pleomórficos e multinucleados, havendo numerosas figuras de mitose de permeio, em média, 5 a cada 10 campos de grande aumento (Figura 4).

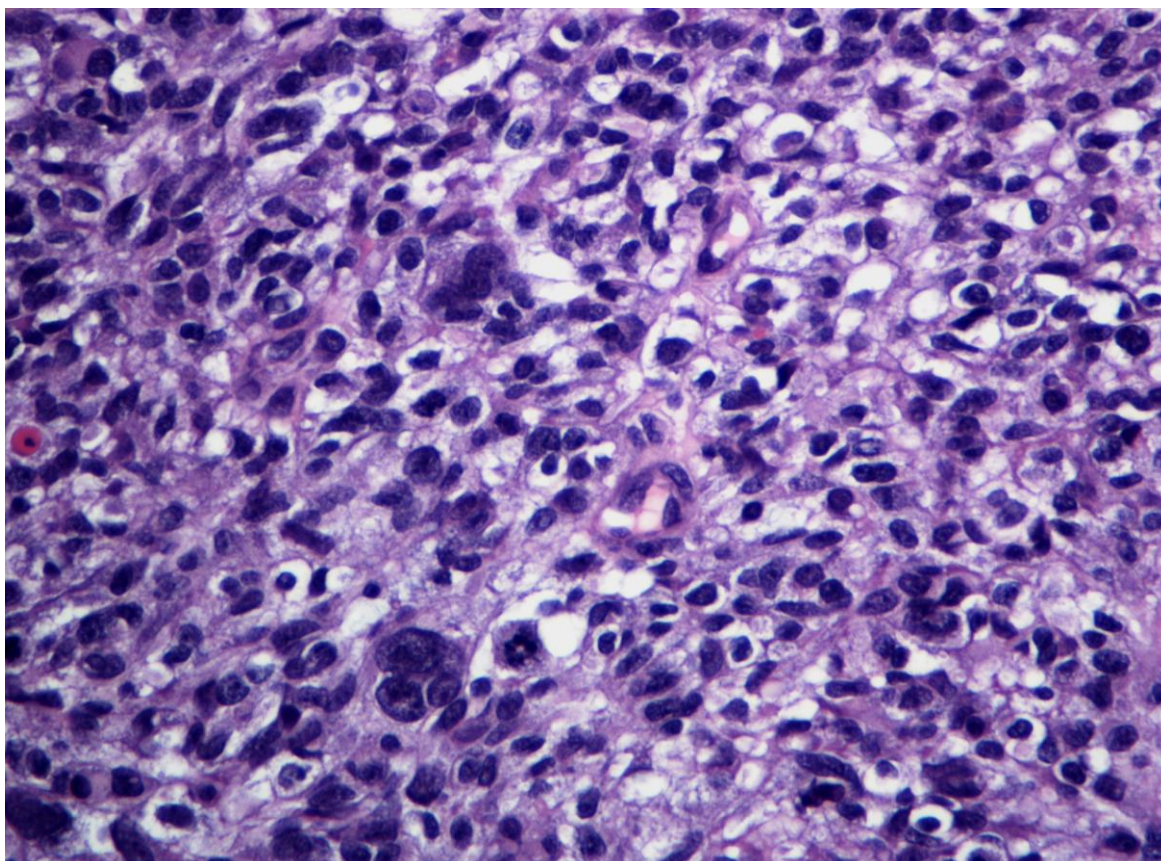


Figura 4. Fotomicrografia da neoplasia mostrando área hipercelular constituída por células com núcleos hiper Cromáticos, ovóides, por vezes multinucleados e pleomórficos e frequentes figuras de mitoses. Hematoxilina e eosina, 400X.

Evidenciou-se ainda frequentes áreas de necrose, por vezes com aspecto em paliçada na periferia (Figura 5), além de focos de proliferação microvascular.

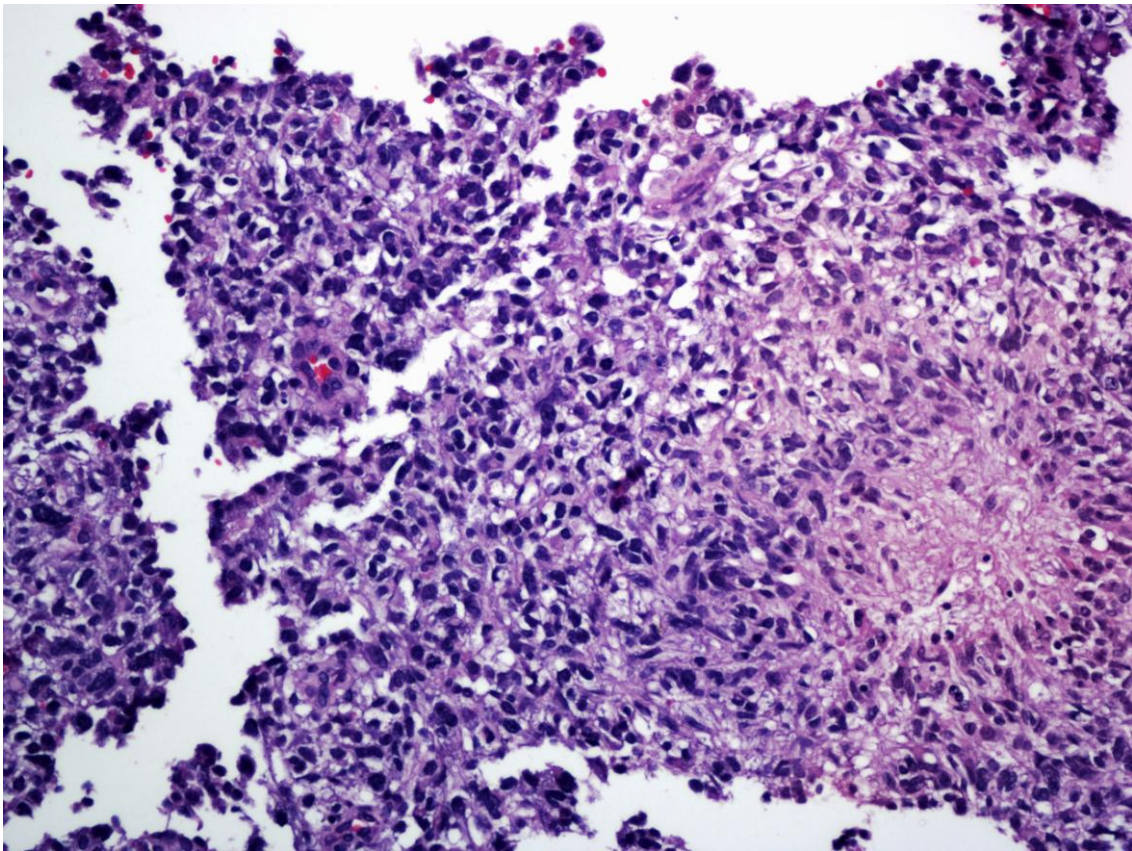


Figura 5. Fotomicrografia da neoplasia mostrando área hipercelular e necrose com paliçada na periferia, à direita da foto. Hematoxilina e eosina, 200X.

Diante de tais achados a obteve-se o diagnóstico de glioblastoma (glioma grau IV segundo classificação da OMS). Foi realizado também estudo imuno-histoquímico, observando-se positividade difusa para GFAP (proteína fibrilar ácida glial) e p53 (proteína supressora de neoplasia), além de índice de proliferação celular mensurado pelo ki-67 (MIB-1) em cerca de 10%. O paciente evoluiu sem déficit pós-operatório. Porém, após 30 dias apresentou cefaleia recorrente e episódio de crise convulsiva, sendo constatada recidiva total da lesão cerebral através de RM de encéfalo (Figura 6).

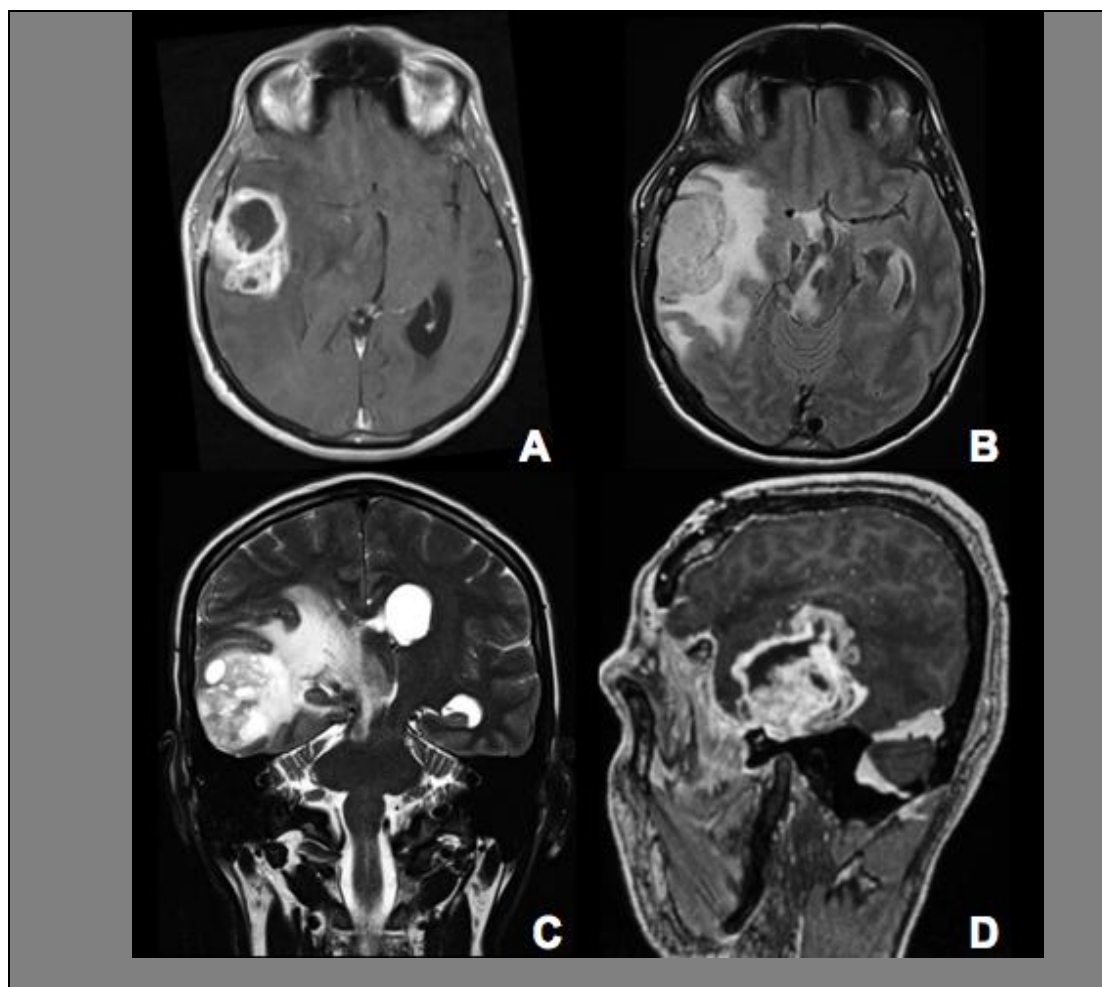


Figura 6. RM pós-operatória evidenciando a recidiva total da lesão. Axial T1 com contraste (A), axial T2 Flair (B), coronal T2 (C) e sagital T1 com contraste.

Optou-se então por tratamento neurocirúrgico conservador, sendo o paciente encaminhado para tratamento oncológico complementar em outro município. Em um período de 30 dias o paciente evoluiu para o coma, indo a óbito em 5 dias.

3 Discussão

O espectro das lesões cerebrais associadas ao HIV tem se alterado nos últimos anos em decorrência da melhora das modalidades de tratamento antirretroviral, com o consequente aumento da sobrevida global dos pacientes. Embora a neurotoxoplasmose e o linfoma do sistema nervoso central

VERRA, Érica Fuduli et al. Glioblastomasupratentorial e HIV: relato de caso. **Liph Science**, v. 2, n. 3, p.16-25, jul./set., 2015. www.liphscience.com

continuem a ser as lesões encefálicas mais comuns, os tumores gliais devem ser sempre lembrados no diagnóstico diferencial.^{2,1}

Desde as primeiras descrições de glioblastomas em pacientes HIV, várias hipóteses têm sido aventadas para o motivo do desenvolvimento de tais lesões. Tumores gliais provavelmente decorrem de um conjunto de fatores, como ativação de oncogenes, inativação de antioncogenes pelo vírus, inativação de genes supressores tumorais, decréscimo das defesas imunes, produção de fatores de crescimento celular, produção de citocinas, e possível alteração gênica das células da glia pelo HIV⁴. Recentes dados demonstram que a proteína viral HIV-1 (Vpr) pode induzir a apoptose em vários tipos de tumores malignos, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos. Constatou-se que a Vpr inibe a proteína PA2G4, também conhecida como Ebp1, um marcador de proliferação celular. Esta, por sua vez, desestabiliza o gene supressor tumoral p53, o que leva à inibição do ciclo celular (G2), e indução da apoptose em células de glioblastoma U87MG.⁹

Em geral, a conduta terapêutica no glioblastoma em paciente HIV positivo não difere dos outros pacientes, sendo baseada na tríade: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Alguns detalhes referentes aos fármacos devem ser levados em consideração. A vincristina deve ser usada com cautela devido a interações com antirretrovirais, podendo levar a disautonomias; uso de dose baixa e contínua de temozolamida pode levar à linfopenia.³

Por outro lado, foi constatado que o glioblastoma expressa alto índice defator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e o uso do inibidor de protease para tratamento do HIV pode ser uma terapia adjuvante benéfica, já que *in vivo* foi comprovado que há inibição do VEGF e diminuição da angiogênese⁷. A sobrevida dos pacientes HIV portadores de glioblastoma é dependente do estágio tumoral e não do status viral.³

VERRA, Érica Fuduli et al. Glioblastomasupratentorial e HIV: relato de caso. **Liph Science**, v. 2, n. 3, p.16-25, jul./set., 2015. www.liphscience.com

4 Conclusão

Devido à mudança no espectro de lesões de massa cerebrais em pacientes HIV positivo, o glioblastoma deve ser lembrado no diagnóstico diferencial, sobretudo naqueles pacientes não responsivos à terapia para neurotoxoplasmose.

5 Referências

1. Blumenthal DT, Raizer JJ, Rosenblum MK, Bilsky MH, Hariharan S, Abrey LE. Primary intracranial neoplasms in patients with HIV. *Am Acad Neurol* 1999; 52(8):1648-51.
2. Buttner A, Weis S. Non-lymphomatous brain tumors in HIV-1 infection: a review. *J Neuro oncol* 1999; 41(1):81-8.
3. Hall JR, Short SC. Management of glioblastoma multiforme in HIV patients: a case series and review of published studies. *ClinOncol* 2009; 21(8):591-7.
4. Moulignier A, Mikol J, Pialoux G, Eliasiewicz M, Thurel C, Thiebaut JB. Cerebral glial tumors and human immunodeficiency virus-1 infection: more than a coincidental association. *Cancer* 1994; 74(2):686-92.
5. Moulignier A, Mikol J, Thiébaut JB, Eliasiewicz M, Meyohas MC, Frottier J. Cerebral glioblastoma: a new complication of HIV-1 infection. *Presse Med* 1992; 21(19):895-8.
6. Oliveira VCM, Gomes T, Ferreira LCL, Damian MM, Silva VMFQ, Araújo JR, Safe IP, Ramasawmy R. Glioblastoma multiforme in an HIV-infected patient: an unexpected diagnosis. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2014; 13(5):411-3.
7. Pore N, Gupta AK, Cerniglia GJ, Maity A. HIV protease inhibitors decrease VEGF/HIF-1a expression and angiogenesis in glioblastoma cells. *Neoplasia* 2006; 8(11): 889-95.
8. Wolff R, Zimmermann M, Marquardt G, Lanfermann H, Nafe R, Seifert V. Glioblastoma multiforme of the brain stem in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Neurochir* 2002; 144(9): 941-5.
9. Zhang S, Zhang B, Xu X, Wang L, Feng X, Wang Q, Huang H, Wu J, Li P, Wang J. HIV-1 viral protein R downregulates Ebp1 and stabilizes p53 in glioblastoma U87MG cells. *Clin Transl Oncol* 2014; 16(3):293-300.