



Ministério da Saúde

Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Ensino

Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Neurocirurgia Oncológica

ANA BEATRIZ DA SILVA ALVARES

**TRATAMENTO DA HIDROCEFALIA POR TERCEIRO VENTRICULOSTOMIA
ENDOSCÓPICA EM GLIOMAS INTRÍNSECOS DIFUSOS DO TRONCO
CEREBRAL: UMA SÉRIE DE CASOS**

Rio de Janeiro

2025

ANA BEATRIZ DA SILVA ALVARES

**TRATAMENTO DA HIDROCEFALIA POR TERCEIRO VENTRICULOSTOMIA
ENDOSCÓPICA EM GLIOMAS INTRÍNSECOS DIFUSOS DO TRONCO
CEREBRAL: UMA SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos
Moldes Fellow em Neurocirurgia
Oncológica.

Orientador: Dr. Marcio de Miranda Chaves Christiani

Revisão: Profª Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

A473t Alvares, Ana Beatriz da Silva.

Tratamento da hidrocefalia por terceiro ventriculostomia endoscópica em gliomas intrínsecos difusos do tronco cerebral: uma série de casos / Ana Beatriz da Silva Alvares. – Rio de Janeiro, 2025.

28f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Aperfeiçoamento nos Moldes de Fellow em Neurocirurgia Oncológica, Rio de Janeiro, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Marcio de Miranda Chaves Christiani.

Revisora: Profª Drª Shirley Burburan.

1. gliomas difusos de tronco. 2. ventriculostomia endoscópica. 3. hidrocefalia.
I. Christiani, Marcio de Miranda Chaves (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev).
III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 617.4

ANA BEATRIZ DA SILVA ALVARES

Tratamento da hidrocefalia por terceiro ventriculostomia endoscópica em gliomas intrínsecos difusos do tronco cerebral: uma série de casos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Neurocirurgia Oncológica.

Aprovado em: 23 de janeiro de 2025.

Examinadores:

Dr. Márcio de Miranda Chaves Christiani — Orientador

Marcio de M. C. Christiani
Neurocirurgia
CRM-RJ 25916-5

Ass. _____

Dr. Yasmine Coura Torres

Yasmine C. Torres
Neurocirurgia
CRM: 5271075-0

Ass. _____

Dr. Bruno Loyola Godoy

Bruno Loyola Godoy
Neurocirurgia
CRM-RJ 52.79834-7

Ass. _____

Rio de Janeiro

2025

Dedico este trabalho a minha mãe, que me ancorou quando poderia ter me perdido. Ao meu pai, que me ensinou como sonhar, a minha irmã e família, que estiveram comigo em todos os momentos e cuja participação foi essencial para a elaboração do presente trabalho.

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar a minha mais profunda gratidão a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho e que foram fundamentais para o desenvolvimento do mesmo. Destaco aqui em especial a participação de algumas dessas pessoas:

a) Ao meu orientador, Dr. Márcio de Miranda Chaves Christiani, que muito colaborou na elaboração e na revisão deste projeto.

b) A toda equipe da neurocirurgia INCA que me apoiou neste trabalho e em todos os dias deste ano de aprendizado.

A ignorância gera mais frequentemente confiança do que o conhecimento: são os que sabem pouco, e não aqueles que sabem muito, que afirmam de uma forma tão categórica que este ou aquele problema nunca será resolvido pela ciência.

Charles Darwin

RESUMO

ALVARES, Ana Beatriz da Silva. **Tratamento da hidrocefalia por terceiroventriculostomia endoscópica em gliomas intrínsecos difusos do tronco cerebral:** uma serie de casos. Trabalho de Conclusão de Curso (Fellow em neurocirurgia oncológica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Na neurocirurgia a abordagem cirúrgica para a ressecção total, parcial ou mesmo biópsia de neoplasias do tronco cerebral requer avaliação criteriosa. Os gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG) apresentam sobrevida média de menos que 12 meses, sendo que apenas 10% sobrevive até 24 meses do diagnóstico. Representam a principal causa de morte relacionada a tumores cerebrais em pacientes pediátricos. Pacientes com DIPG podem apresentar múltiplos sintomas que incluem distúrbios de nervos cranianos, ataxia cerebelar, sinais do trato longo e eventualmente sinais de hipertensão intracraniana decorrente da evolução para hidrocefalia. O tratamento das lesões difusas do tronco cerebral no momento visa o manejo dos sintomas e tentativa de melhora da sobrevida global, com manutenção da performance status por maior tempo. A hidrocefalia como sintoma da progressão da doença deve ser discutida e tratada de forma a melhorar a qualidade de vida e se enquadra na abordagem paliativa da doença. Este trabalho visa analisar a escolha terapêutica para o tratamento da hidrocefalia nos pacientes de um serviço de oncologia com tumor difuso do tronco. É um estudo observacional, transversal e retrospectivo, em uma série de casos de todos os pacientes internados em um serviço de oncologia, com diagnóstico de gliomas intrínsecos de tronco cerebral que desenvolveram hidrocefalia no ano de 2020. Foram analisados quatro casos, exclusivos na faixa etária pediátrica, com boa resposta a terceiroventriculostomia endoscópica. O crescimento tumoral tem como possível evolução a obstrução do fluxo líquórico incorrendo na hidrocefalia, que é uma urgência e uma das complicações mais temidas. A avaliação quanto ao manejo e determinação sobre a melhor escolha terapêutica para a resolução da hidrocefalia sintomática e na progressão da doença pode representar uma melhora da qualidade de vida, sendo a terceiroventriculostomia endoscópica uma escolha terapêutica que deve ser sempre aventada.

Palavras-chave: gliomas difusos de tronco, terceiroventriculostomia endoscópica, hidrocefalia.

ABSTRACT

ALVARES, Ana Beatriz da Silva. **Treatment of hydrocephaly by endoscopic third ventriculostomy in diffuse intrinsic gliomas of the brainstem:** case series. Final paper (Fellowship in oncological neurosurgery) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

In neurosurgery, the surgical approach for total or partial resection or even biopsy of brainstem neoplasms requires careful evaluation. Diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG) have a mean survival of less than 12 months, with only 10% surviving up to 24 months from diagnosis. They represent the leading cause of death related to brain tumors in pediatric patients. Patients with DIPG may present with multiple symptoms that include cranial nerve disorders, cerebellar ataxia, long tract signs and eventually signs of intracranial hypertension resulting from progression to hydrocephalus. Treatment of diffuse brainstem lesions currently aims to manage symptoms and attempt to improve overall survival, maintaining performance status for a longer period. Hydrocephalus as a symptom of disease progression should be discussed and treated in order to improve quality of life and is part of the palliative approach to the disease. This study aims to analyze the therapeutic choice for the treatment of hydrocephalus in patients with diffuse brainstem tumors in an oncology service. It is an observational, cross-sectional, and retrospective study of a series of cases of all patients admitted to an oncology service, diagnosed with intrinsic brainstem gliomas who developed hydrocephalus in 2020. Four cases were analyzed, exclusively in the pediatric age group, with a good response to endoscopic third ventriculostomy. Tumor growth can lead to obstruction of the cerebrospinal fluid flow, resulting in hydrocephalus, which is an emergency and one of the most feared complications. The assessment of management and determination of the best therapeutic choice for the resolution of symptomatic hydrocephalus and disease progression can represent an improvement in quality of life, with endoscopic third ventriculostomy being a therapeutic choice that should always be considered.

Keywords: diffuse brainstem gliomas, endoscopic third ventriculostomy, hydrocephalus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Modelo de medição razão corno frontal/ occiptal (FOR)

7

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Quadro clínico discriminado	6
Tabela 2 — Tamanho ventricular (FOR)	7
Tabela 3 — Tempo até progressão para o óbito	10

LISTA DE ABREVIATURAS

SNC	Sistema nervoso central
DIPG	Gliomas pontinos intrínsecos difusos
CNS5	Classificação de tumores do sistema nervoso central
DMG	Glioma difuso da linha média
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LCR	Líquido cefalorraquidiano
FOR	Razão corno frontal/occipital
TVE	Terceiroventriculostomia endoscópica
DVE	Derivação ventricular externa
DVP	Derivação ventriculoperitoneal
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia computadorizada
EZHIP	Proteína inibidora do homólogo do zeste
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	MÉTODOLOGIA.....	3
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	4
3.1	<i>ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA.....</i>	<i>4</i>
3.2	<i>ANÁLISE CLÍNICA.....</i>	<i>5</i>
3.3	<i>ANÁLISE E DEFINIÇÃO DA HIDROCEFALIA</i>	<i>6</i>
3.4	<i>TRATAMENTO DA HIDROCEFALIA.....</i>	<i>8</i>
3.5	<i>TRATAMENTO E SOBREVIVÊNCIA GLOBAL</i>	<i>9</i>
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	11
	REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

O tronco cerebral por suas funções complexas, anatomia e localização, ao longo dos anos tem sido objeto de estudos em neurociências. Na neurocirurgia a abordagem cirúrgica para a ressecção total, parcial ou mesmo biópsia de neoplasias do tronco cerebral requer avaliação criteriosa (HU *et al.*, 2016; Cucu *et al.*, 2021; Xiao *et al.*, 2024). A radioterapia no momento é a base do tratamento, ainda que apresente benefícios limitados na sobrevida global dos pacientes (Hu *et al.*, 2016; Park *et al.*, 2020; Cucu *et al.*, 2021).

Os gliomas de tronco são uma entidade heterogênea e estão altamente associados às histonas H3K27M e às mutações do receptor de ativina ACRV1 (Morais *et al.*, 2019) , tendo inúmeras classificações em relação à histologia, localização, infiltração, padrão radiológico e progressão. Os tipos mais frequentes são: glioma difuso, exofítico dorsal, focal tectal e o de junção cervicomedular (Scrign *et al.*, 2021).

Dados epidemiológicos demonstram que os tumores de tronco cerebral são em torno de 10 a 20% de todos os tumores do SNC (Morais *et al.*, 2019) , em relação à incidência em crianças na faixa etária até 10 anos, estes são em torno de 5 a 18%, destes o glioma difuso de ponte é o mais comum (Park, *et al.*, 2020).

Os gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG) foram recentemente renomeados de acordo com a nomenclatura CNS5 da OMS como “glioma difuso da linha média” (DMG) (Llordes *et al.*, 2023), porém devido a prevalência nosso estudo manterá a nomenclatura tradicional. Os DIPGs apresentam sobrevida média de menos que 12 meses, sendo que apenas 10% sobrevive até 24 meses do diagnóstico. Representam a principal causa de morte relacionada a tumores cerebrais em pacientes pediátricos (Fonseca *et al.*, 2021; Baquero-Herrera *et al.*, 2022). Pacientes com DIPG podem apresentar múltiplos sintomas que incluem distúrbios de nervos cranianos, ataxia cerebelar, sinais do trato longo e eventualmente sinais de hipertensão intracraniana decorrente da evolução para hidrocefalia (Park *et al.*, 2020; Baquero-Herrera *et al.*, 2022).

Em 55% dos casos nos pacientes com DIPG é identificado o aumento do sistema ventricular, sendo que a hidrocefalia está presente apenas em aproximadamente 35% dos casos de DIPG e é diagnosticada em média após 5 meses do início do seguimento (Fonseca *et al.*, 2021; Pan *et al.*, 2022). Assim sendo, nem todo aumento ventricular requer tratamento cirúrgico (Fonseca *et al.*, 2021; Pan *et al.*,

2022). A etiologia da hidrocefalia pode ser associada a obstrução pelo crescimento tumoral, havendo também possível associação de disseminação tumoral do líquido cefalorraquidiano (LCR) levando a hidrocefalia (Pan *et al.*, 2022).

Uma definição de hidrocefalia bastante aceita é baseada em sinais clínicos radiológicos como aumento dos cornos temporais, arqueamento do terceiro ventrículo, agrupamento de sulcos cerebrais, aumento do volume ventricular, presença de edema transependimário e agravamento do quadro clínico (Giussani *et al.*, 2020). Comparativamente, nosso estudo optou pelo método em que a definição de ventriculomegalia e hidrocefalia é mensurada pela razão corno frontal/occipital (FOR), que é mais facilmente mensurável, associada a sinais clínicos de hidrocefalia (por O'Hayon *et al.*, 1998; Kulkarni *et al.*, 1999.; Fonseca *et al.*, 2021).

O tratamento atual das lesões difusas do tronco cerebral visa o manejo dos sintomas e tentativa de melhora da sobrevida global, com manutenção da performance status por maior tempo. A hidrocefalia como sintoma da progressão da doença deve ser discutida e tratada de forma a melhorar a qualidade de vida e se enquadra na abordagem paliativa da doença. Dentre o arsenal terapêutico para o tratamento da hidrocefalia encontram-se os shunts de derivação ventricular (externo e interno) e a TVE (Ahmed *et al.*, 2024). Ambos os modelos de tratamento contam com riscos. Os shunts apresentam como principais complicações a falha mecânica, drenagem excessiva de LCR e infecção. (Paudel *et al.*, 2020; Rennert *et al.*, 2021).

A TVE, envolve a fenestração do assoalho do terceiro ventrículo para criar uma via de saída de circulação liquórica, de forma mais fisiológica. Classicamente, considerado um tratamento da hidrocefalia não comunicante em DIPG, a TVE pode ser combinada com a cauterização do plexo coróide, visando a redução na produção de líquido, e com a biópsia endoscópica, para diagnóstico e análise molecular tumoral. Comparativamente, a TVE se mostrou mais segura com relação às infecções, porém as taxas de resolução da hidrocefalia ainda dependem de fatores bem definidos da escolha do paciente (Rennert *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo foi descrever uma série de casos consecutivos em que a TVE foi utilizada no manejo da hidrocefalia em pacientes diagnosticados com tumores pontinos difusos em nossa instituição, bem como determinar o impacto da terceiroventriculostomia na sobrevida, caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes com tumores difusos do tronco e determinar o tempo entre o início dos sintomas e a progressão da doença com evolução para hidrocefalia.

2 METODOLOGIA

O estudo é um estudo observacional, transversal e retrospectivo, de quatro pacientes internados no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer (INCA), com diagnóstico clínico e radiológico (ressonância magnética) de glioma intrínseco difuso do tronco cerebral. Os pacientes foram identificados por meio dos bancos de dados da Divisão de Neurocirurgia e do Banco de Tumores Cerebrais do INCA no período de 2019 a 2021.

Os prontuários clínicos e radiológicos foram revisados para encontrar características demográficas, patológicas e radiológicas destes quatro pacientes que foram submetidos a terceiro ventriculostomia endoscópica (TVE).

Para medidas ventriculares foram avaliadas as imagens axiais de RM e/ou TC obtidas no momento do diagnóstico e na progressão da doença. O método da razão corno frontal/occipital (FOR), que foi utilizado para determinar a presença ou ausência de ventriculomegalia consiste no cálculo das maiores distâncias através dos cornos frontais e dos cornos occipitais dos ventrículos laterais. A média dessas medidas é então dividida pelo maior diâmetro biparietal.

Para este estudo, utilizamos a classificação de Kulkarni, assim qualquer paciente com $FOR \geq 0,36$ será diagnosticado como tendo ventriculomegalia. Variantes de ventriculomegalia foram então categorizadas da seguinte forma: leve, FOR de 0,36–0,41; moderada, 0,42–0,54; e grave, $\geq 0,55$. Para facilitar a avaliação da tomada de decisão terapêutica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados encontrados nesta série de casos.

3.1 ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA

Nossa série de casos é composta por quatro pacientes, todos com diagnóstico radiológico e clínico de DIPG e nenhum foi submetido a biópsia tumoral. Classicamente o diagnóstico é realizado pela análise radiológica da lesão, em que na RM de crânio encontram-se hipointensidade ou isointensidade em T1 e hiperintensidade em T2, assim como a lesão ocupando mais de dois terços do volume total da ponte (Llordes *et al.*, 2023). Nos últimos anos, porém, a necessidade de amostras de materiais se tornou cada vez mais importante para insumo em novos estudos moleculares que são o norte dos mais recentes tratamentos direcionados.

É importante ressaltar que apesar dos riscos da biópsia o uso das novas técnicas cirúrgicas tende a garantir que o procedimento possa ser realizado com menor possibilidade de complicações, recentemente uma metanálise publicada identificou que esse risco é menor do que 2% (Sheikh *et al.*, 2024), sendo então indicada sempre que possível (Muller *et al.*, 2019). Um estudo publicado pelo Journal of Neuro-Oncology de 2019 em que foi realizado um questionário online multicêntrico com diversos profissionais que tratavam DIPG demonstrou que apenas 13,5% deles realizavam biópsias em todos os pacientes, ainda sendo uma minoria dos profissionais, há ainda os profissionais com dificuldade de acesso aos testes moleculares necessários para análise tumoral (El-Khouly *et al.*, 2019). Em nosso serviço a realização de testes moleculares em 2019 também sofria intensa limitação, sendo um dos motivos da não realização de biópsia diagnóstica.

Epidemiologicamente em nosso estudo encontramos três pacientes do sexo feminino e um do sexo masculino, mostrando uma discreta predominância feminina, 75% dos casos, essa predominância não pode ser considerada relevante visto o pequeno número de pacientes estudados. Grande parte dos estudos não identifica uma predominância entre os sexos, como o encontrado no estudo multicêntrico canadense publicado no Journal of Neuro-Oncology, em que dos 163 pacientes analisados 71 eram homens e 72 mulheres (Fonseca *et al.*, 2020).

Sobre a idade do início dos sintomas, identificamos uma variação de 30 meses a 122 meses de idade, com uma mediana de 38,5 meses. Estatisticamente os gliomas difusos da ponte cursam com um comportamento bimodal e pico de incidência de 4 a 13 anos em crianças e quarta década em adultos, sendo especialmente raros na faixa etária adulta, menos de 2 % dos tumores cerebrais (Kandregula *et al.*, 2022).

É conhecido que na faixa etária pediátrica essas lesões apresentam um comportamento mais agressivo se comparado com os adultos (Theeler *et al.*, 2015). Nesse sentido, em nosso estudo identificamos que 50% dos pacientes estavam abaixo do primeiro pico de incidência, não sendo este fato estaticamente relevante pelo pequeno volume de casos estudados, não pudemos também analisar uma diferença entre o tempo para o óbito se comparado a idade do início dos sintomas, fato esse encontrado em outros estudos retrospectivos (Erker *et al.*, 2022).

3.2 ANÁLISE CLÍNICA

O quadro clínico de início dos sintomas nos quatro pacientes foram inicialmente a alteração de marcha. Três dos quatro pacientes apresentaram hemiparesia e um ataxia de marcha. Um paciente apresentou cefaleia, êmese, estrabismo convergente, disфонia e soluços. Um deles cursou com alteração ventilatória e necessidade de intubação orotraqueal precoce. Três dos quatro pacientes apresentaram um intervalo de 4 semanas entre o início dos sintomas e o diagnóstico; apenas 1 paciente cursou com início em 2 semanas, mostrando um diagnóstico mais próximo aos sintomas.

Em paralelo encontra-se que a grande parte dos pacientes apresenta do início dos sintomas ao diagnóstico um intervalo menor que 6 semanas (Fonseca *et al.*, 2020; Fonseca *et al.*, 2021). Caracteristicamente os DIPG se manifestam como síndromes do tronco, sendo a alteração de marcha a clínica mais comum, mas ainda pode ser encontrada síndrome do trato longo e alteração dos pares cranianos (Park *et al.*, 2020; Baquero-Herrera *et al.*, 2022) (tabela 1).

Tabela 1 – Quadro clínico discriminado

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Idade ao diagnóstico	2 anos e 6 meses	10 anos e 2 meses	2 anos e 6 meses	3 anos e 11 meses
Tempo do início dos sintomas ao diagnóstico	1 mês	14 dias	1 mês	1 mês
Sintomas	Hemiparesia Insuficiência respiratória aguda	Cefaleia e vômitos Hemiparesia Alteração de marcha Estrabismo Disfonia Soluços	Cefaleia e hemiparesia	Ataxia de marcha

Fonte: A autora

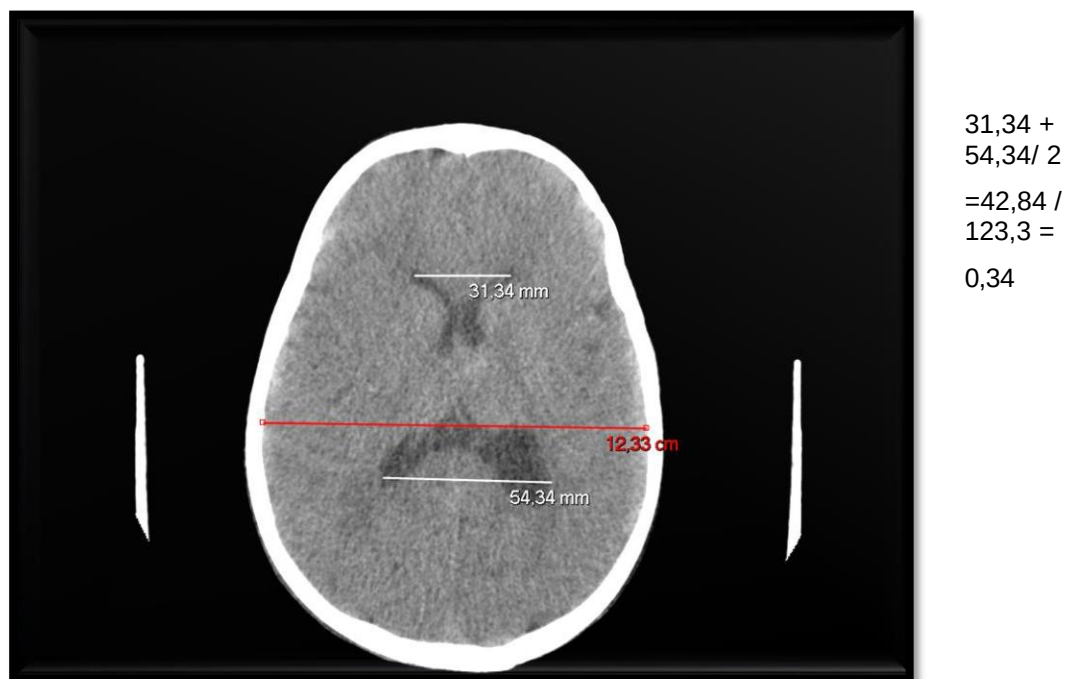
3.3 ANÁLISE E DEFINIÇÃO DA HIDROCEFALIA

Do início dos sintomas ao diagnóstico de hidrocefalia dois pacientes apresentaram apenas um mês de evolução e outros dois pacientes apresentaram um intervalo de 13 e 14 meses do início dos sintomas à confirmação tomográfica e clínica de hidrocefalia. Realisticamente a hidrocefalia não é um sintoma característico dos DIPGs, mas o crescimento tumoral e a possibilidade de alteração do fluxo liquorico com hidrocefalia e aumento triventricular tem uma prevalência importante sendo diagnosticada em média após 5 meses do início do seguimento (Fonseca *et al.*, 2021; Pan *et al.*, 2022). Em nossa pesquisa notou-se 2 picos de incidências do início da hidrocefalia. Apenas o paciente 4 apresentava ventrículomegalia assintomática ao diagnóstico, os outros três pacientes apresentaram alteração ao longo do desenvolvimento da doença.

Para confirmação da hidrocefalia foram utilizados os critérios radiológicos e a classificação de Kulkarni, assim como a sintomatologia dos pacientes. Realizamos a

medição do FOR (FIG. 1) em quatro momentos: ao diagnóstico do tumor, antes da cirurgia (TVE), após o procedimento e o último exame antes do óbito. Os resultados encontrados foram discriminados na tabela 2.

Figura 1 – Modelo de medição Razão Corno Frontal/ Occipital (FOR)



Avaliação do FOR
Fonte: Alvares, 2025.

Tabela 2 – Tamanho ventricular (FOR)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Primeiro exame interno	0,34 (29/09/20)	0,33 (17/07/19)	0,30 (24/09/19)	0,40 (22/07/20)
Pré-TVE	0,46 (26/10/20)	0,50 (28/09/20)	0,46 (09/07/20)	0,55 (01/09/20)
Pós-TVE	0,41 (29/10/20)	0,45 (30/09/20)	0,32 (20/08/20)	0,50 (17/09/20)
Último exame	0,34 (09/02/21)	0,44 (16/10/20)	0,35 (12/09/20)	0,50 (14/12/20)

Fonte: A autora

3.4 TRATAMENTO DA HIDROCEFALIA

Ao diagnóstico de hidrocefalia foi optado como tratamento inicial a derivação ventriculoperitoneal em dois dos quatro pacientes, sendo que em ambos os casos foram necessárias múltiplas reabordagens devido à disfunção e/ ou infecção do sistema. Uma das crianças de 2 anos e 4 meses foi submetida a DVP inicialmente em 09/07/2020 com necessidade de retirada do primeiro circuito em 29/07/2020, mantida com DVE durante o tratamento da meningite com nova DVP em 10/08/2020, apresentou recaída infecciosa em 18/08/2020 quando foi realizada a retirada da DVP e optado pela realização da TVE. A segunda criança foi submetida a 3 cirurgias para colocação de DVP em um intervalo de 6 meses, sendo realizado apenas após as 3 abordagens a terceiroventriculostomia.

Nas outras duas crianças a TVE foi a escolha inicial para o tratamento da hidrocefalia. Sendo que em apenas uma delas (paciente 1) foi necessário a realização de derivação ventriculoperitoneal de resgate com intervalo de um mês entre a TVE e a DVP devido ao quadro de disseminação leptomenígea. A falha de tratamento foi identificada pela presença de sintomas de hipertensão intracraniana e pela classificação de tamanho ventricular evidenciando um FOR de 0,61 que configura uma ventrículomegalia grave. Notamos assim, que o procedimento de TVE se mostrou seguro e uma boa solução para casos de difícil manejo.

A descrição técnica da TVE envolve a fenestração do assoalho do terceiro ventrículo para criar uma via de saída de circulação líquórica. A anatomia em situações em que existe uma lesão volumosa em ponte pode estar modificada. Pudemos identificar alterações anatômicas semelhantes nos 4 pacientes, tais como: verticalização do assoalho do quarto ventrículo, deslocamento anterior da artéria basilar, afilamento do assoalho e redução do espaço para ostomia. Essas alterações não foram descritas em nenhum outro estudo sobre TVE em casos de DIPG's e merece um destaque em pesquisas subsequentes. Ainda sobre a técnica empregada, em todos os casos em que os pacientes foram submetidos a TVE, foi realizada a ampla abertura da membrana de Liliequist, com bom fluxo líquórico, e foi mantida como segurança uma derivação ventricular externa. O intervalo de manutenção da DVE variou entre os pacientes, sendo mantida por 01 dia em duas crianças, 02 dias e 6 dias nas outras duas. A DVE foi retirada após estabilização clínica e ausência de sinais clínicos de hidrocefalia.

3.5 TRATAMENTO E SOBREVIDA GLOBAL

Todos os pacientes receberam o tratamento padrão e foram introduzidos no protocolo de radioterapia, sendo programado a realização de 54Gy em 30 frações, apenas o paciente 4 não completou o esquema proposto, devido má adesão terapêutica e vulnerabilidade familiar. Não há dados o suficiente para poder correlacionar o tratamento incompleto e a velocidade para o óbito. A radioterapia é conhecidamente paliativa, no entanto, é a base do tratamento atual, associado a corticoterapia e é única terapia que se sabe prolongar a sobrevivência destes pacientes em aproximadamente 3 meses (Lauren *et al.*, 2024).

Apesar de focarmos no manejo dos sintomas e na tentativa de melhora da sobrevida global, notamos que os pacientes apresentaram alterações clínicas decorrentes do tratamento com importante impacto na qualidade da vida. Vide o exemplo do paciente que apresentou insuficiência respiratória ao diagnóstico e é o único paciente que não recebeu alta durante todo o tratamento, mantendo-se internado por 5 meses em uso de ventilação mecânica em pressão de suporte. Os demais pacientes apresentaram internações intermitentes, com algumas intercorrências um cursou com necrólise epidérmica tóxica secundária a reação a fenitoína e ao fenobarbital; um necessitou de troca da traqueostomia por perda do pertuito. O uso do corticoide se fez necessário e foi utilizado em todos os pacientes.

Do intervalo do início dos sintomas ao óbito nossos pacientes apresentaram uma media de 12,75 meses de sobrevida, compatível com o encontrado na literatura. Destacando a grande morbimortalidade desta lesão, que até o momento desafia os tratamentos disponíveis (tabela 3).

De forma geral os DIPGs surgem da transformação anormal de células precursoras oligodendrogliais e são uma entidade dos gliomas de linha media. É considerado um câncer epigenético, caracterizado pela perda global da trimetilação da histona H3, no aminoácido 27 (H3K27M), presente em até 80% dos casos, assim como em menor frequência nos genes que codificam a histona H3.1 (*HIST3H1B/C*) ou H3.3 (*H3F3A*). Existe ainda a superexpressão do intensificador do EZHIP e múltiplas outras mutações heterogêneas. (Lauren *et al.*, 2024). Hoje essas mutações representam uma base de pesquisa para o tratamento destas lesões, assim como as pesquisas que visam aumentar a penetração dos fármacos na barreira hemato-encefálica (Lauren *et al.*, 2024).

Tabela 3 – Tempo até progressão para o óbito

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Do início dos sintomas	6 meses	15 meses	18 meses	12 meses
Do diagnóstico da hidrocefalia	5 meses	13 meses	6 meses	11 meses
Da realização da TVE	5 meses	13 meses	5 meses	4 meses

Fonte: A autora

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Historicamente os gliomas difusos de tronco apresentam importante morbimortalidade com comprometimento sustentado e progressivo da qualidade de vida e com rápida evolução para o óbito (Scrign *et al.*, 2021).

As possibilidades de intervenções cirúrgicas são limítrofes geralmente limitadas a biópsias, utilizadas atualmente como substrato para pesquisas de biomarcadores e mutações específicas que são a esperança para um tratamento mais efetivo desta lesão.

A evolução natural da doença, a despeito dos tratamentos paliativos atuais, conta com crescimento tumoral, evolução com obstrução do fluxo liquórico e posterior hidrocefalia, que é considerada urgência e uma das complicações mais temidas (Roujeau *et al.*, 2011). A avaliação quanto ao manejo e determinação da melhor escolha terapêutica para a resolução da hidrocefalia sintomática pode representar uma melhora efetiva da qualidade de vida destes pacientes. Assim sendo a necessidade de seguimento clínico regular e exames de imagem comparativos auxiliam na escolha terapêutica ideal para estes pacientes.

Especificamente quando analisamos a terceiroventriculostomia endoscópica (TVE) como tratamento da hidrocefalia, sabe-se que é um procedimento mais anatômico para redirecionamento liquórico. A terceiroventriculostomia apresenta menores incidências de infecção se comparada a DVP o que foi encontrado no nosso estudo, assim como a necessidade de menos procedimentos subsequentes.

A TVE mostrou-se um procedimento seguro, com apenas um paciente necessitando de DVP devido disseminação liquórica da doença cursando com baixo clearance liquórico. Em 2 pacientes, nos quais a DVP apresentou complicações e disfunções, a TVE garantiu 4,5 meses de vida livre de shunt e sem evidências de hidrocefalia.

Resta concluir que embora a TVE, como medida paliativa, não interfira na sobrevida global dos pacientes com DIPG, ela pode ser preconizada como uma alternativa viável de intervenção pontual, com objetivo de melhora da qualidade de vida. Em nossa serie de casos representou efetivamente um menor número de abordagens cirúrgicas, menor incidência de infecção e por consequente um menor número de complicações pós-operatórias e assim, um menor tempo de hospitalização

configurando uma boa escolha terapêutica para pacientes com hidrocefalia em casos de DIPG. Este trabalho reforça, porém a necessidade de estudos mais amplos sobre este tema complexo e desafiador.

REFERÊNCIAS

- ARMS, L. M. *et al.* Current status and advances to improving drug delivery in diffuse intrinsic pontine glioma. **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**, Amsterdam, Netherlands, v. 370, p. 835–865, 2024.
- AHMED, W. *et al.* Answer to the letter to the editor of A. Kleebayoon, et al. concerning “ChatGPT versus NASS clinical guidelines for degenerative spondylolisthesis: a comparative analysis” by Ahmed W, et al. (Eur Spine J [2024]: doi: 10.1007/s00586-024-08198-6). **European spine journal**, Heidelberg, Germany, v. 33, n. 6, p. 2537–2537, 2024.
- BAQUERO-HERRERA, P. *et al.* Treatment Limitations for Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas in a Middle-Income Country. **Journal of neurosciences in rural practice**, Mumbai, India, v. 13, n. 3, p. 515–520, Jul. 2022.
- CUCU, A. I. *et al.* The brainstem and its neurosurgical history. **Neurosurgical review**, Berlin, Germany, v. 44, n. 6, p. 3001–3022, 2021.
- EL-KHOULY, F. E. *et al.* Diagnostics and treatment of diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? **Journal of neuro-oncology**, Boston, USA, v. 145, p. 177-184, 2019.
- ERKER, C. *et al.* Characteristics of patients ≥ 10 years of age with diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the International DIPG/DMG Registry. **Neurooncology**, Amsterdam, Netherlands, v. 24, n. 1, p. 141-152, 2022.
- FONSECA, A. *et al.* Pontine gliomas a 10-year population-based study: a report from The Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium (CPBTC). **Journal of neuro-oncology**, Boston, USA, v. 149, n. 1, p. 45–54, 2020.
- FONSECA, A. *et al.* Management of ventriculomegaly and hydrocephalus in patients with diffuse intrinsic pontine glioma: an institutional experience. **Journal of neurosurgery**, Boston, EUA, v. 135, n. 4, p. 1139–1145, 5 Mar. 2021.
- GIUSSANI, C.; GUIDA, L.; BIASSONI, V. Análise retrospectiva das características clínicas e radiológicas de 94 pacientes consecutivos com DIPGs para investigar os fatores determinantes do desenvolvimento de hidrocefalia e seu impacto no estado clínico e sobrevida. **Crianças Nerv Syst**, Berlin, Germany, v. 36, n. 11, p. 2701–2705, 2020.
- HU, X, *et al.* Radiotherapy for diffuse brainstem glioma in children and young adults. **Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, UK, vol. 2016, no. 6, p. CD010439, 27 Jun. 2016.
- KANDREGULA, S. *et al.* Diffuse intrinsic pontine gliomas in adults: A retrospective study: A retrospective study. **Neurology India**, Bombay, India, v. 70, n. 2, p. 584–590, 2022.
- KULKARNI, A. V. *et al.* Mensuração do tamanho ventricular: confiabilidade da relação corno frontal e occipital comparada à avaliação subjetiva. **Pediatr**

Neurosurg, Basel, Switzerland, v. 31, n. 2, p. 65–70, 1999.

MIGUEL LLORDES, G. *et al.* Epidemiology, diagnostic strategies, and therapeutic advances in diffuse Midline glioma. **Journal of clinical medicine**, Basel, Switzerland, v. 12, n. 16, 2023.

MORAIS, B. *et al.* Pediatric intrinsic brainstem lesions: clinical, imaging, histological characterization, and predictors of survival. **Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery**, Berlin, Germany, v. 36, n. 5, p. 933–939, 2019.

MUELLER, S. *et al.* A pilot precision medicine trial for children with diffuse intrinsic pontine glioma—PNOC003: A report from the Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium. **International journal of cancer**, New York, USA, v. 145, n. 7, p. 1889–1901, 2019.

O'HAYON, B. B.; DRAKE, J. M.; OSSIP, M. G. Relação corno frontal e occipital: estimativa linear do tamanho ventricular para múltiplas modalidades de imagem na hidrocefalia pediátrica. **Pediatr Neurosurg**, Basel, Switzerland, v. 29, n. 5, p. 245–249, 1998.

PAN, S. *et al.* Leptomeningeal disease and tumor dissemination in a murine diffuse intrinsic pontine glioma model: implications for the study of the tumor-cerebrospinal fluid-ependymal microenvironment. **Neuro-Oncology Advances**, Oxford, UK, v. 4, n. 1, p. vda059, 2022.

PARK, Jaehyeon; YEA, Ji Woon; PARK, Jae Won. Hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, Hagerstown, USA, v. 99, n. 42, p. e22721, 16 Oct. 2020.

PAUDEL, P. *et al.* Complicação do shunt ventriculoperitoneal em hidrocefalia pediátrica: análise de fatores de risco de uma única instituição no Nepal. **Asiático J Neurosurg**, Mumbai, India, v. 15, n. 1, p. 83–87, 2020.

RENNERT, R. C. *et al.* Palliative endoscopic third ventriculostomy for pediatric primary brain tumors: a single-institution case series. **Journal of neurosurgery. Pediatrics**, Charlottesville, USA, v. 28, n. 4, p. 387–394, 2021.

ROUJEAU, T. *et al.* Shall we treat hydrocephalus associated to brain stem glioma in children? **Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery**, Berlin, Germany, v. 27, n. 10, p. 1735–1739, 2011.

SCRIGNI, A. V.; MANTESE, B. E. Tumores de tronco encefálico: reflexão moral sobre a conduta quirúrgica. **Revista Bioética**, Brasília, Brasil, v. 29, n. 3, p. 475–480, 2021.

SHEIKH, S. R.; PATEL, N. J.; RECINOS, V. M. R. Safety and technical efficacy of pediatric brainstem biopsies: An updated meta-analysis of 1000+ children. **World neurosurgery**, New York, USA, v. 189, p. 428–438.e2, 2024.

THEELER, B. J. *et al.* Adult brainstem gliomas: Correlation of clinical and molecular features. **Journal of the neurological sciences**, Amsterdam, Netherlands, v. 353, n. 1–2, p. 92–97, 2015.

XIAO, X. *et al.* Classification of Brainstem Gliomas Based on Tumor Microenvironment Status. **Cancers**, Basel, Switzerland, v. 15, n. 17, p. 4224, 2023.