

SERGIO LUIZ SPRENGEL

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS E DO ÍNDICE
PROLIFERATIVO COMO FATORES PROGNÓSTICOS NOS GLIOMAS DO NERVO
ÓPTICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau acadêmico de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Hospital de Clínicas do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres

**CURITIBA
1998**

SERGIO LUIZ SPRENGEL

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS E DO ÍNDICE
PROLIFERATIVO COMO FATORES PROGNÓSTICOS NOS GLIOMAS DO
NERVO ÓPTICO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau acadêmico de Mestre. Curso de
Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Hospital
de Clínicas do Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Paraná

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres

**CURITIBA
1998**

1.

Sprengel, Sergio Luiz, 1962-

Avaliação de parâmetros clínicos e histológicos e do índice proliferativo como fatores prognósticos nos gliomas do nervo óptico. / Sergio Luiz Sprengel. -- Curitiba: 1998.

94p.: il. Color; grafs., tabs.

Orientador: Luiz Fernando Bleggi Torres
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Nervo óptico - Histologia. 2. Nervo óptico - Câncer.
3. Gliomas. I. Torres, Luiz Fernando Bleggi. II Título.

AACR2
NLM CDD: 611.84
QZ380



**PARECER CONJUNTO DA COMISSÃO EXAMINADORA
DA AVALIAÇÃO DE
TESE/DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno: Sérgio Luiz Sprengel

Título da Tese: "AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS E DO ÍNDICE PROLIFERATIVO COMO FATORES PROGNÓSTICOS NOS GLIOMAS DO NERVO ÓPTICO"

CONCEITOS EMITIDOS:

- Prof. Dr. Affonso Antoniuk - Conceito emitido A Equivalência (10)*
- Prof. Dr. Francisco Gruppenmacher - Conceito emitido A Equivalência 10*
- Prof. Dr. Sérgio Ossamu Ioshii - Conceito emitido A Equivalência 10*

Conceito Final de Avaliação:

aprovado com conceito "A" - equivalência e nota (10)

Curitiba, 16 de setembro de 1998

Prof. Dr. Affonso Antoniuk

Prof. Dr. Francisco Gruppenmacher

Prof. Dr. Sérgio Ossamu Ioshii

DEDICO ESTE TRABALHO

À minha esposa Iberli e a meus filhos Johann e Stephanie.
Razão maior de todas as minhas lutas e sacrifícios.
Refúgio seguro em qualquer situação.
Minha referência em todas as decisões.

Aos meus pais, Leoni e Rodolpho.
Com sua simplicidade souberam me ensinar os verdadeiros valores da vida.
E me proporcionaram as condições necessárias para realizar o sonho de ser Médico.

À Tia Nayr.
Mulher abnegada, alma iluminada.
Presença constante no meu dia-a-dia.

Ao Prof. Dr. Affonso Antoniuk,
que me abriu as portas da Neurocirurgia, incentivando-me e permitindo que eu pudesse encontrar o meu próprio caminho.

Ao Prof. Dr. Léo Fernando da Silva Ditzel,
mestre e amigo, sempre presente durante toda a minha formação neurocirúrgica.
Exemplo de dedicação ao ensino médico.

Aos meus mestres,
Prof. Dr. Zacarias Alves de Souza Filho e Prof. Dr. Clóvis Eurico Röhrig, figuras importantíssimas na minha formação de Cirurgião. Modelos de comportamento ético e capacidade profissional.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres, meu orientador, pela atenção dispensada durante todo o processo de elaboração desta dissertação, exercendo seu papel com extrema objetividade e competência.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia, coordenador da Pós-graduação em Clínica Cirúrgica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo voto de confiança ao me conceder uma vaga no curso de Mestrado.

Aos doutores Ricardo Ramina e Ari Antonio Pedroso pelo fornecimento de todo o material referente aos seus pacientes, permitindo a inclusão da sua casuística no presente estudo, sempre com especial atenção e presteza.

Aos doutores Alceu Correa, Douglas Bettega, Silvio Machado e demais neurocirurgiões dos hospitais envolvidos no tratamento dos pacientes estudados.

Ao Prof. Dr. Anselmo Chaves Neto, pela sua preciosa participação na análise estatística dos dados obtidos.

À Dr^a Betina Werner, médica residente do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela sua colaboração na avaliação histológica das lâminas utilizadas no presente estudo.

Aos acadêmicos de Medicina Fábio Antonio Tironi e Luciano Zimmer pela sua importante contribuição na confecção dos gráficos e ilustrações que compõem o presente trabalho.

À bióloga Renata Lobo Giron, do Centro de Patologia de Curitiba, pelo apoio na realização das reações imuno-histoquímicas.

Aos pacientes e seus familiares pela colaboração no fornecimento de dados sobre suas doenças e dos respectivos exames complementares.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABELAS	vi
RESUMO	vii
SUMMARY	ix
1 INTRODUÇÃO	2
1.1 OBJETIVOS.....	5
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 EMBRIOLOGIA DO NERVO ÓPTICO.....	6
2.2 ANATOMIA DO NERVO ÓPTICO.....	9
2.3 GLIOMAS DO NERVO ÓPTICO.....	14
2.3.1 Histórico.....	14
2.3.2 Epidemiologia.....	15
2.3.3 Manifestações Clínicas.....	16
2.3.4 Exames Radiológicos e de Imagem.....	16
2.3.5 Astrocitoma Pilocítico.....	18
2.3.6 Tratamento.....	20
2.3.7 Prognóstico.....	22
2.4 PROLIFERAÇÃO CELULAR.....	23
2.4.1 Ciclo celular.....	23
2.4.2 Proliferação celular.....	26
2.5 IMUNO-HISTOQUÍMICA.....	27
2.5.1 PCNA.....	29
2.5.2 Ki-67.....	32
3 MATERIAL E MÉTODOS	34
4 RESULTADOS	40
4.1 RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	40
4.2 RESULTADOS RADIOLÓGICOS E DE IMAGEM.....	47
4.3 RESULTADOS QUALITATIVOS.....	55
4.4 RESULTADOS QUANTITATIVOS.....	59
5 DISCUSSÃO	62
6 CONCLUSÕES	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desenhos ilustrando o desenvolvimento inicial do olho.....	7
Figura 2: Diagramas ilustrando o fechamento da fissura óptica e a formação do nervo óptico.....	8
Figura 3: Corte horizontal ao nível do nervo óptico.....	11
Figura 4: Cérebro e trajeto das vias visuais.....	12
Figura 5: Panorama esquemático e trajeto das vias visuais.....	13
Figura 6: Diagrama da exposição cirúrgica da órbita direita após a ressecção do seu teto.....	22
Figura 7: Diagrama da exposição cirúrgica do nervo óptico esquerdo.....	22
Figura 8: Representação esquemática do ciclo celular em células cíclicas	24
Figura 9: Representação esquemática do ciclo celular em células especializadas.....	25
Gráfico 1: Distribuição dos pacientes segundo o sexo.....	40
Gráfico 2: Distribuição dos pacientes estudados segundo a faixa etária.....	40
Gráfico 3: Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico.....	41
Gráfico 4: Sintomas e sinais apresentados pelos pacientes estudados.....	42
Figura 10: Representação esquemática da distribuição dos gliomas de vias ópticas na população estudada.....	43
Gráfico 5: Distribuição dos pacientes de acordo com as diferentes abordagens terapêuticas.....	44
Gráfico 6: Tempo de acompanhamento e evolução dos pacientes.....	45
Gráfico 7: Comparação entre o tempo de vida sem e com sintomas no momento do diagnóstico de Glioma do Nervo Óptico (em meses)..	46
Figura 11: Exame de Ressonância Magnética - Caso n.º 1 - Pré-operatório.....	47
Figura 12: Exame de Ressonância Magnética - Caso n.º 1 – 8 meses P.O.....	47
Figura 13: Exame de Tomografia Computadorizada – Caso n.º 2 - 2 anos P.O....	48
Figura 14: Exame de Tomografia Computadorizada – Caso n.º 2 - 4,5 anos P.O.	48
Figura 15: Exame de Tomografia Computadorizada – Caso n.º 3 - 2 anos P.O...	49
Figura 16: Exame de Tomografia Computadorizada – Caso n.º 3 - 2,5 anos P.O.	49
Figura 17: Exame de Ressonância Magnética - Caso n.º 5 - Pré-operatório.....	50
Figura 18: Exame de Ressonância Magnética - Caso n.º 5 - 6 anos P.O.....	50
Figura 19: Exame de Tomografia Computadorizada – Caso n.º 6 -Pré-operatório	51
Figura 20: Exame de Tomografia Computadorizada – Caso n.º 6 - 4,5 anos P.O.	51
Figura 21: Exame de Ressonância Magnética - Caso n.º 7 - 3 anos P.O.....	52
Figura 22: Exame de Ressonância Magnética - Caso n.º 7 - 5 anos P.O.....	52
Figura 23: Exame de Tomografia Computadorizada – Caso n.º 8 -Pré-operatório	53
Figura 24: Exame de Ressonância Magnética - Caso n.º 8 - 4,5 anos P.O.....	53
Figura 25: Exame de Ressonância Magnética - Caso n.º 8 - 7 anos P.O.....	54

Figura 26: Corte histológico de GNO (HE x 100).....	55
Figura 27: Corte histológico de GNO (HE x 100).....	55
Figura 28: Corte histológico de GNO (HE x 400).....	56
Figura 29: Corte histológico de GNO (HE x 400).....	56
Figura 30: Corte histológico de GNO (HE x 400).....	57
Figura 31: Corte histológico de GNO (HE x 400).....	57
Figura 32: Corte histológico de GNO - Imunocoloração para PCNA (x 400).....	58
Figura 33: Corte histológico de GNO - Imunocoloração para Ki-67 (x 400).....	58
Gráfico 8: Intervalo de confiança (95%) para o fator Matriz Celular em relação ao número de núcleos corados.....	60
Gráfico 9: Intervalo de confiança (95%) para o fator Componente Vascular em relação ao número de núcleos corados.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Relação dos pacientes incluídos no presente estudo com suas respectivas numerações de ordem, iniciais e registros nos arquivos de Anatomia Patológica.....	35
Tabela 2: Resumo dos principais dados epidemiológicos dos 9 pacientes portadores de GNO analisados no presente estudo.....	43
Tabela 3: Tratamento realizado nos 9 pacientes portadores de GNO estudados, sua evolução clínica e correlação com a localização anatômica das lesões.....	46
Tabela 4: Resultados quantitativos obtidos pela análise histológica e imuno-histoquímica dos 9 casos de GNO estudados, correlacionados com a localização anatômica das lesões.....	59
Tabela 5: Análise de Variância para verificar se há diferença estatisticamente significativa entre os 3 níveis de quantificação da matriz pilocítica quanto à variável celularidade.....	59
Tabela 6: Análise de Variância para verificar se há diferença estatisticamente significativa entre os 3 níveis de quantificação do componente vascular quanto à variável celularidade.....	60
Tabela 7: Matriz de correlação entre as variáveis localização da lesão, Celularidade e índice proliferativo (PCNA).....	61

RESUMO

Estudo de 9 casos de Glioma do Nervo Óptico (GNO) detectados no Banco de Patologia Tumoral do Sistema Nervoso Central da População da Cidade de Curitiba. Foram analisados aspectos clínicos, histológicos e imuno-histoquímicos na tentativa de se obter fatores prognósticos para as referidas lesões.

Oito pacientes eram do sexo feminino e apenas 1 do sexo masculino, com idades variando entre 1 e 25 anos (média de 8,67 anos). Três pacientes eram portadores de neurofibromatose. As manifestações clínicas mais freqüentes foram diminuição da acuidade visual, atrofia de papila óptica uni ou bilateral e proptose ocular. A lesão se restringia ao nervo óptico em 3 casos e a ambos os nervos em 1 caso; havia infiltração do quiasma óptico em 5 casos.

Todos os pacientes foram operados, sendo realizada biópsia da lesão em 1 caso, ressecção total em 2 casos e ressecção parcial em 6 casos. Dois pacientes foram submetidos a tratamento radioterápico e outros 2 a tratamento quimioterápico.

Apenas 1 paciente evoluiu com óbito, no pós-operatório; os demais permanecem vivos, com doença estável em 6 casos e sem doença nos 2 casos em que a ressecção total foi possível.

Em todos os casos o diagnóstico anatomopatológico foi de astrocitoma pilocítico. A avaliação histológica revelou baixa celularidade (com variação entre 1273 e 3820 células neoplásicas/mm²), matriz pilocítica com moderada a intensa cistificação, discreta proliferação vascular, ausência de mitoses e rara anaplasia nuclear.

O índice proliferativo obtido por imunocoloração variou entre zero e 27,1% para o PCNA e entre zero e 0,7% para o Ki-67; esse com 3 resultados inconclusivos devido a problemas técnicos.

A análise estatística, limitada pelas condições da amostra, revelou existirem moderadas correlações entre as variáveis localização da lesão, celularidade e índice proliferativo pelo PCNA. A correlação entre localização da lesão e celularidade foi considerada discretamente significativa ($p = 0,0617$). Não foi possível qualquer inferência estatística sobre os outros parâmetros clínicos, histológicos e imuno-histoquímicos.

SUMMARY

Nine cases of Optic Nerve Glioma detected at the Bank of Central Nervous System Tumors of Curitiba were studied. The clinical, histological and immunohistochemical aspects were analysed in order to identify prognostic factors.

Eight patients were female and only 1 one was male, with ages ranging from 1 to 25 years (mean : 8,67 years). There was association with neurofibromatosis in 3 cases. The most frequent clinical signs were visual loss, uni or bilateral optic atrophy and proptosis. The lesion was confined to the optic nerve in 3 cases and to both nerves in 1 case; there was infiltration of the optic chiasm in 5 cases.

All patients underwent surgical procedures, which varied from single biopsy in 1 case to total resection in 2 cases; partial resection was performed in 6 cases. Two patients were treated with radiotherapy and 2 others with chemotherapy.

Death occurred in only 1 case, at the post-operative period; 6 patients have stable lesions, and the both patients in whom total resection was possible are disease-free.

The pathological diagnosis was pilocytic astrocytoma in all cases. The histological evaluation showed low cellularity (countings varying from 1273 to 3820 neoplastic cells/mm²), pilocytic matrix with moderate to intense cystification, mild vascular proliferation, absence of mitosis and rare nuclear anaplasia.

The PCNA labeling index varied from zero to 27,1%. The Ki-67 labeling index ranged from zero to 0,7%, with 3 inconclusive results due to technical problems.

The statistical analysis, restricted by the sample's dimension, revealed moderate correlations among the variables: site of the lesion, cellularity and PCNA labeling index. The correlation between site of the lesion and cellularity was estimated as discreetly significant ($p = 0,0617$). No other statistical inference could be made about clinical, histological or immunohistochemical parameters.

1 INTRODUÇÃO

Desde a primeira descrição em 1816, por SCARPA, até os nossos dias, pouco mais de 2.300 casos de glioma do nervo óptico (GNO) foram relatados na literatura. Embora relativamente rara, esta lesão tem despertado o interesse dos pesquisadores em função de alguns aspectos peculiares.

Definidos, em sua maioria, como astrocitomas pilocíticos de baixo grau de malignidade, os gliomas do nervo óptico ainda não tiveram a sua história natural claramente elucidada (DUTTON, 1994).

Alguns autores os consideram tumores benignos, congênitos e autolimitados (IMES e HOYT, 1986; WONG et al., 1987; EGGERS et al., 1989), mas a maioria reconhece o seu comportamento potencialmente agressivo, em especial nas lesões mais extensas e de localização mais posterior (WONG et al., 1987; FLICKINGER et al., 1988).

Gliomas do nervo óptico ocorrem principalmente em crianças na primeira década de vida (JANSS et al., 1995; TORRES et al., 1995), apresentando freqüentemente crescimento inicial com repercussão sobre a função visual, seguido de estabilização clínica e radiológica.

Há relatos de casos de regressão espontânea da lesão sem qualquer intervenção terapêutica (WONG et al., 1987; BRZOWSKI et al., 1992;). Por outro lado, casos de degeneração maligna e de implante tumoral via derivação ventrículo-peritonal também foram documentados (TRIGG et al., 1983; WEST et al., 1994).

Devido à evolução variável da doença, a determinação da melhor forma de tratamento permanece controversa (LIU et al., 1992).

A análise dos relatos publicados é difícil devido à variabilidade na apresentação dos dados, aos pequenos períodos de acompanhamento clínico (*follow-up*) e à heterogeneidade dos resultados obtidos pelos diferentes autores. Costuma-se incluir nestas publicações não apenas as lesões restritas ao nervo óptico, mas também aquelas que envolvem o quiasma óptico e o hipotálamo.

Do ponto de vista anatomopatológico, sabe-se que os gliomas bem diferenciados, ou de baixo grau, podem apresentar algumas características de comportamento biológico agressivo, tais como a ausência de um limite nítido com o tecido nervoso adjacente e a capacidade de infiltrar tecidos normais. A determinação do grau de anaplasia ou magnitude de diferenciação celular, bem como a avaliação do potencial proliferativo dos tumores gliais, é importante não apenas para o entendimento do seu comportamento biológico, mas também para a orientação terapêutica e a estimativa do prognóstico (HOSHINO, 1984).

Na neuropatologia convencional, a graduação dos gliomas é feita com base em critérios histológicos, tais como a morfologia nuclear, a proliferação vascular, a presença de necrose e o índice mitótico. Entretanto, devido à curta duração da mitose em relação ao ciclo celular completo, o índice mitótico pode ser muito pequeno para ser medido com segurança. Além do mais, a frequência de mitoses nos gliomas nem sempre se correlaciona ao seu grau de malignidade (HOSHINO, 1984).

Nos últimos 20 anos, técnicas vêm sendo desenvolvidas para o estudo da cinética celular *in vitro* e *in vivo*. Atualmente, aceita-se que a cinética celular tumoral

tem influência direta sobre o curso clínico dos pacientes portadores de neoplasia. O interesse dos pesquisadores tem-se voltado à determinação da proliferação celular associada a antígenos, através da imuno-histoquímica (ZUBER et al. , 1988 ; TORRES et al., 1995).

Dentre os reagentes mais empregados neste campo destacam-se o anticorpo Ki-67 e o PCNA, os quais reagem com antígenos nucleares humanos presentes em células proliferativas.

Diante do panorama acima exposto, duas questões intrigam os estudiosos do assunto: 1.º - o fato de que alguns gliomas do nervo óptico crescem progressivamente, enquanto outros se mantêm praticamente inertes ao longo do tempo; 2.º - o fato de que alguns gliomas ficam circunscritos ao nervo óptico, enquanto outros invadem o quiasma óptico, o hipotálamo e até mesmo o parênquima cerebral.

O caminho para a obtenção destas e de outras respostas parece ser a identificação de fatores prognósticos, sendo o índice proliferativo um dos mais promissores.

O objetivo principal do presente trabalho é correlacionar os parâmetros clínicos e histológicos e o índice proliferativo como eventuais indicadores de prognóstico para os gliomas do nervo óptico.

1.1 OBJETIVOS

1. Levantar todos os casos de Glioma do Nervo Óptico do Banco de Patologia Tumoral do Sistema Nervoso Central da População de Curitiba.
2. Avaliar histologicamente os Gliomas do Nervo Óptico com ênfase especial para celularidade, padrão de crescimento, proliferação vascular, mitoses e anaplasia nuclear.
3. Realizar a avaliação do Índice Proliferativo dos Gliomas do Nervo Óptico por imuno-histoquímica com os anticorpos Ki-67 e PCNA.
4. Correlacionar os parâmetros clínicos e histológicos e os índices proliferativos com a evolução dos pacientes, na tentativa de estabelecer eventuais fatores prognósticos para os Gliomas do Nervo Óptico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EMBRIOLOGIA DO NERVO ÓPTICO

Os primórdios das partes neurais do bulbo do olho são evidentes na 4.^a semana de gestação, quando os sulcos ópticos desenvolvem-se nas pregas neurais, na extremidade cranial do embrião. Com a fusão das pregas neurais, os sulcos ópticos se invaginam para formar divertículos chamados vesículas ópticas.

Enquanto as vesículas ópticas crescem lateralmente, suas extremidades distais expandem-se, e suas conexões com o encéfalo anterior sofrem constrição para formarem os pedúnculos ópticos perfurados.

Os axônios das células ganglionares na camada superficial da retina crescem numa situação proximal nas paredes dos pedúnculos ópticos em direção ao encéfalo. À medida em que isto ocorre, entre a 6.^a e a 8.^a semanas, as cavidades dos pedúnculos ópticos são obliteradas formando-se os nervos ópticos.

A mielinização dos nervos ópticos começa tarde no período fetal, e é completada na 10.^a semana após o nascimento (MOORE, 1990).

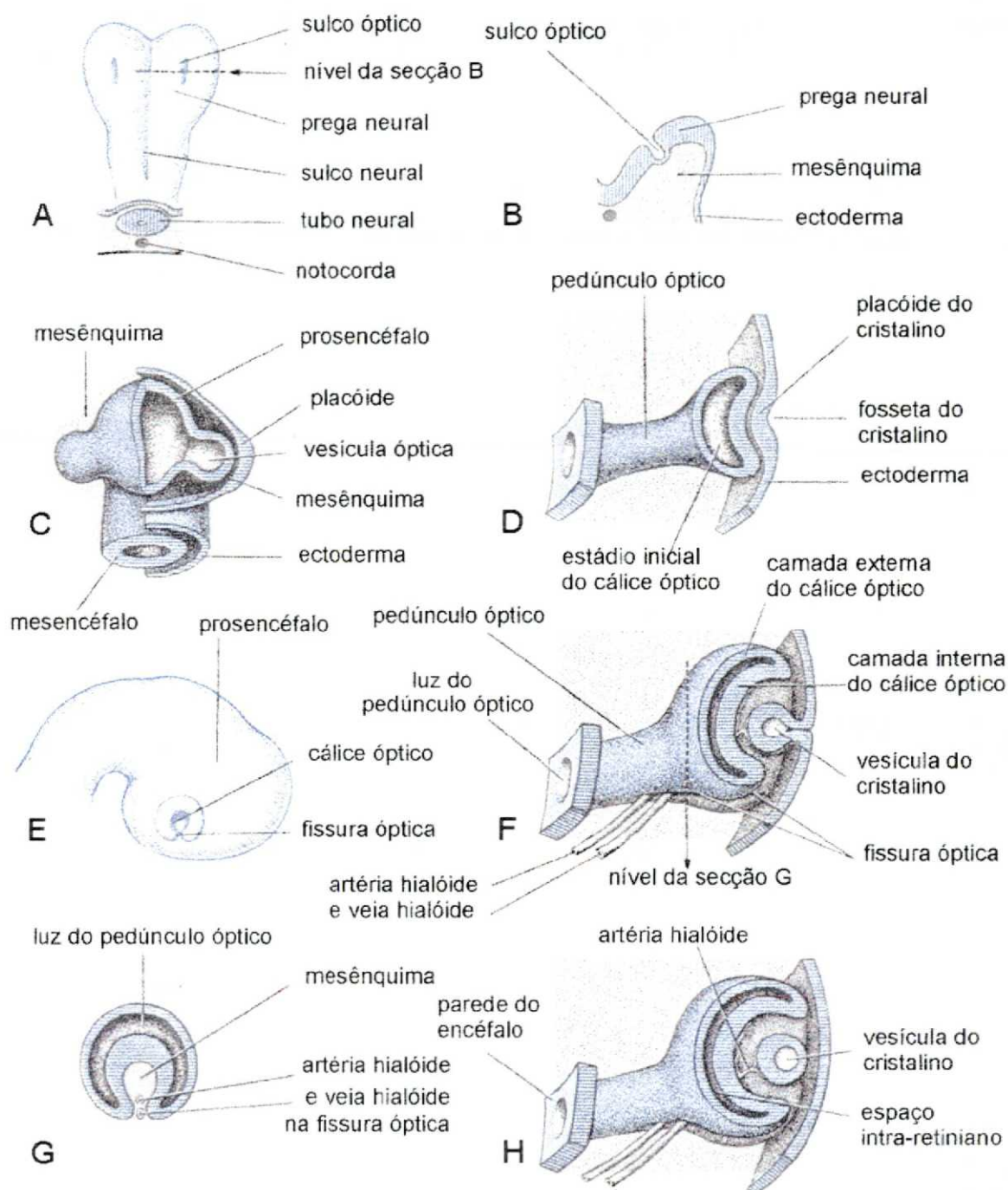


Figura 1. Desenhos ilustrando o desenvolvimento inicial do olho. **A** - Vista dorsal da extremidade cefálica de um embrião com cerca de 22 dias, mostrando a primeira indicação do desenvolvimento do olho. Note que as pregas neurais ainda não se fundiram para formarem as vesículas encefálicas primárias neste estágio. **B** - Secção transversal de um sulco óptico. **C** - Desenho esquemático do encéfalo anterior com suas camadas mesodérmica e ectodérmica de revestimento, por volta do vigésimo oitavo dia. **D**, **F** e **H** - Secções esquemáticas do olho em formação, ilustrando sucessivos estágios no desenvolvimento do cálice óptico e da vesícula do cristalino. **E** - Vista lateral do encéfalo de um embrião com cerca de 32 dias, mostrando o aspecto externo do cálice óptico. **G** - Secção transversal do pedúnculo óptico, mostrando a fissura óptica e seu conteúdo. Note que as bordas da fissura óptica crescem juntas e se fundem completando assim o cálice óptico e envolvendo a artéria e a veia centrais da retina no interior do cálice e do nervo óptico. Adaptada de Moore, K.L., Embriologia Clínica, cap. 19, p. 314, 1990, ed. Guanabara.

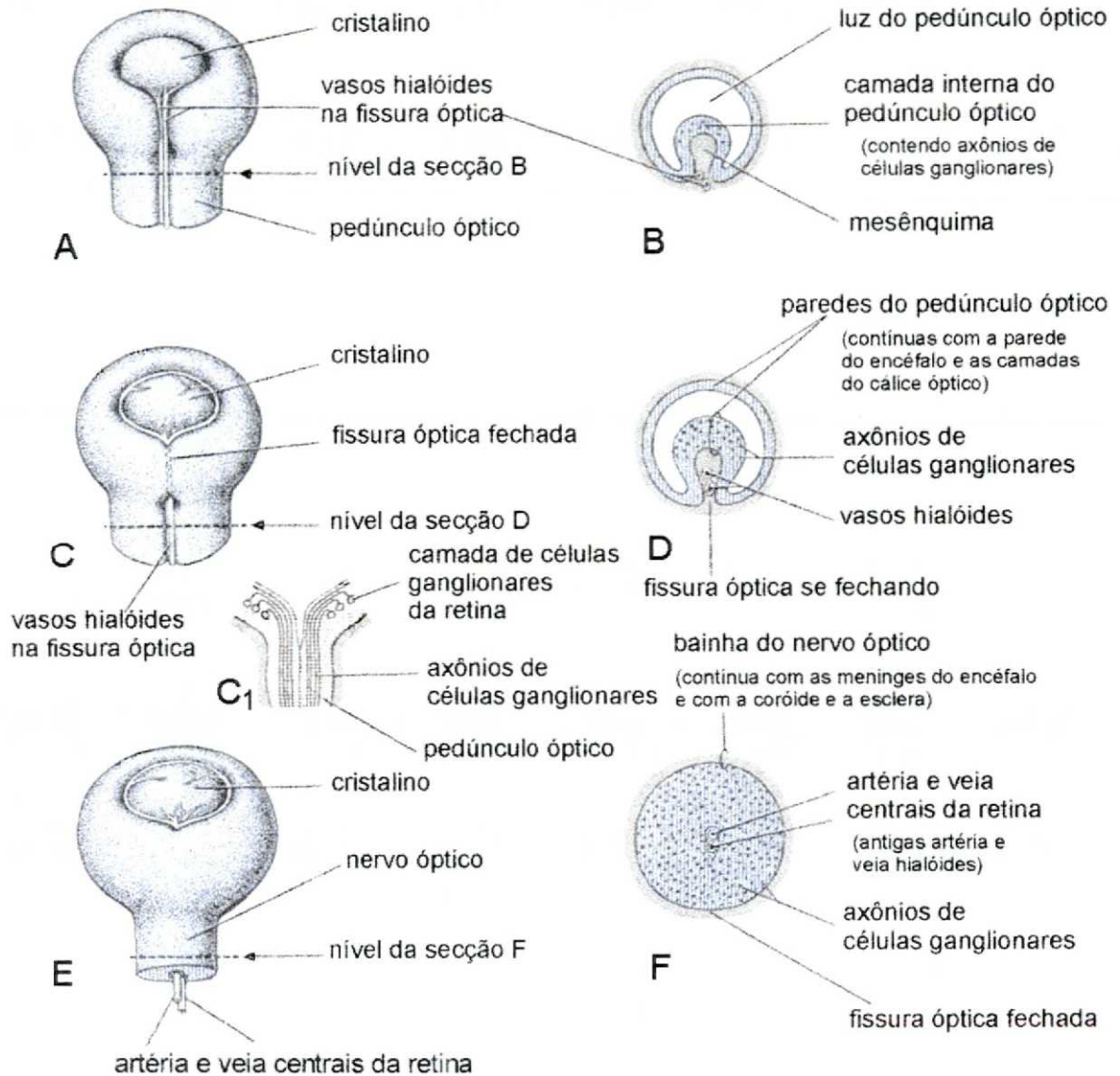


Figura 2 . Diagramas ilustrando o fechamento da fissura óptica e a formação do nervo óptico. **A, C e E** – Vistas da superfície inferior do cálice e do pedúnculo ópticos, mostrando estágios progressivos do fechamento da fissura óptica. **C 1** – Esboço esquemático de uma seção longitudinal de uma porção do cálice e pedúnculo ópticos, mostrando axônios de células ganglionares da retina, crescendo através do pedúnculo óptico em direção ao encéfalo. **B, D e F** – Seções transversais do pedúnculo óptico, mostrando estágios sucessivos do fechamento da fissura óptica e da formação do nervo óptico. A fissura óptica normalmente se fecha durante a sexta semana. Note que a luz do pedúnculo óptico vai sendo gradualmente obliterada, enquanto os axônios das células ganglionares se acumulam na camada interna do próprio pedúnculo. As mudanças no pedúnculo óptico que resultam na formação do nervo óptico ocorrem entre a sexta e a oitava semanas. Adaptada de Moore, K.L., *Embriologia Clínica*, cap. 19, p. 315, 1990, ed. Guanabara.

2.2 ANATOMIA DO NERVO ÓPTICO

O nervo óptico, o 2.º nervo craniano, é o responsável pela visão, sendo exclusivamente sensitivo. Pode ser considerado como um trato de fibras que conecta a retina ao cérebro. Estas fibras, aproximadamente 1 milhão, são os axônios das células ganglionares da retina e não possuem neurilema; são sustentadas por oligodendrócitos e astrócitos fibrilares. Septos de tecido conectivo vascularizado dividem o nervo em fascículos.

O nervo óptico se estende desde o bulbo ocular até o quiasma óptico. Neste ponto ocorre a decussação de suas fibras mediais, que se unem às fibras laterais do nervo contra-lateral para formar o trato óptico; este, por sua vez, faz sinapse com o corpo geniculado lateral, colículos superiores e região pré-tectal. Finalmente, o trato genículo-calcarino conecta o corpo geniculado lateral à cortex occipital, passando pelo lobo temporal através das radiações ópticas (SPOOR, 1992).

Com seus 50 a 60 milímetros de extensão, o nervo óptico costuma ser dividido em 4 segmentos: intra-ocular, intra-orbitário, intra-canalicular e intra-craniano.

- Segmento intra-ocular: mede 1,5 x 1,0 mm de diâmetro e 1,0 mm de comprimento. As fibras nervosas amielínicas convergem para o disco óptico; então perfuram os estratos restantes da retina, a corióide e a lâmina crivosa da esclera, divididas em fascículos.
- Segmento intra-orbitário: ao transpor a lâmina crivosa o diâmetro do nervo óptico aumenta para 3 ou 4 mm, graças ao seu revestimento de camadas

concêntricas de mielina. Este segmento mede 25 a 30 mm de comprimento e se estende até o ápice da órbita; por ser 6 a 8 mm mais longo que a cavidade orbitária retro-bulbar, apresenta trajeto sinuoso, o que permite a sua livre movimentação durante os diversos movimentos oculares. Nesta porção, o nervo óptico é inseparável da pia-máter, a qual lhe fornece suprimento sanguíneo. Os espaços subaracnóides intra-orbitário e intracraniano se comunicam livremente. A dura-máter também circunda o nervo e é contínua com a esclera na porção posterior do globo ocular. No ápice da órbita, o nervo óptico cruza o ânulo de Zinn, formado pelas origens dos músculos retos superior, inferior e medial.

- Segmento intra-canalicular: mede 6 a 10 mm de extensão e aproximadamente 3 mm de diâmetro. Está firmemente unido à parede do canal óptico, sendo totalmente imóvel. A artéria oftálmica cruza o canal óptico junto à porção ínfero-externa do nervo.
- Segmento intracraniano: ao deixar o canal óptico o nervo perde suas camadas de dura-máter e se estende por 10 a 12 mm posterior e medialmente com uma inclinação de 45° para alcançar o quiasma óptico. É limitado superiormente pelo lobo frontal e trato olfatório, separado do seu homólogo pelas artérias cerebrais anteriores e artéria comunicante anterior. A artéria carótida interna situa-se lateralmente, a hipófise inferiormente e o seio esfenoidal medialmente ao nervo óptico.

Suprimento sangüíneo: os nutridores mais importantes do nervo óptico são as artérias ciliares posteriores curtas, ramos da artéria oftálmica, que, por sua vez, é ramo direto da artéria carótica interna (SPOOR, 1992).

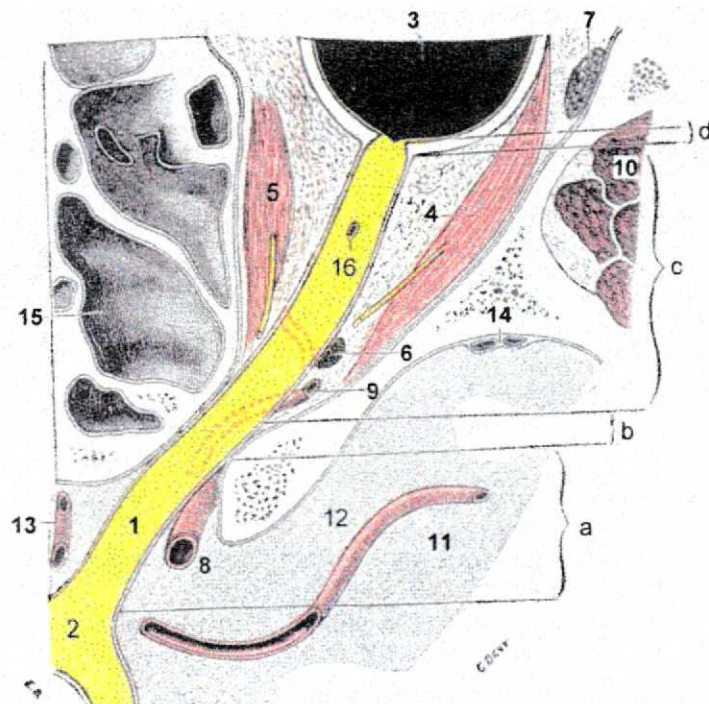


Figura 3. Corte horizontal ao nível do nervo óptico.

1. Nervo óptico, com : a – porção intracraniana; b – porção canalicular; c – porção orbitária; d – porção intrabulbar. 2. Quiasma óptico. 3. Globo ocular. 4. Músculo reto lateral, com seu nervo. 5. Músculo reto medial, com seu nervo. 6. Gânglio oftálmico. 7. Glândula lacrimal. 8. Artéria carótida interna. 9. Artéria oftálmica (seu trajeto por cima e por baixo do corte está representado por pontos). 10. Músculo temporal. 11. Cérebro. 12. Artéria cerebral média. 13. Artéria cerebral anterior. 14. Seio esfenoidal. 15. Células etmoidais. 16. Artéria central da retina. Adaptada de Testut, L. e Latarjet, A., Tratado de Anatomia Humana, v. III, livro VII, cap. II, p. 65, 1986, ed. Salvat Editores.

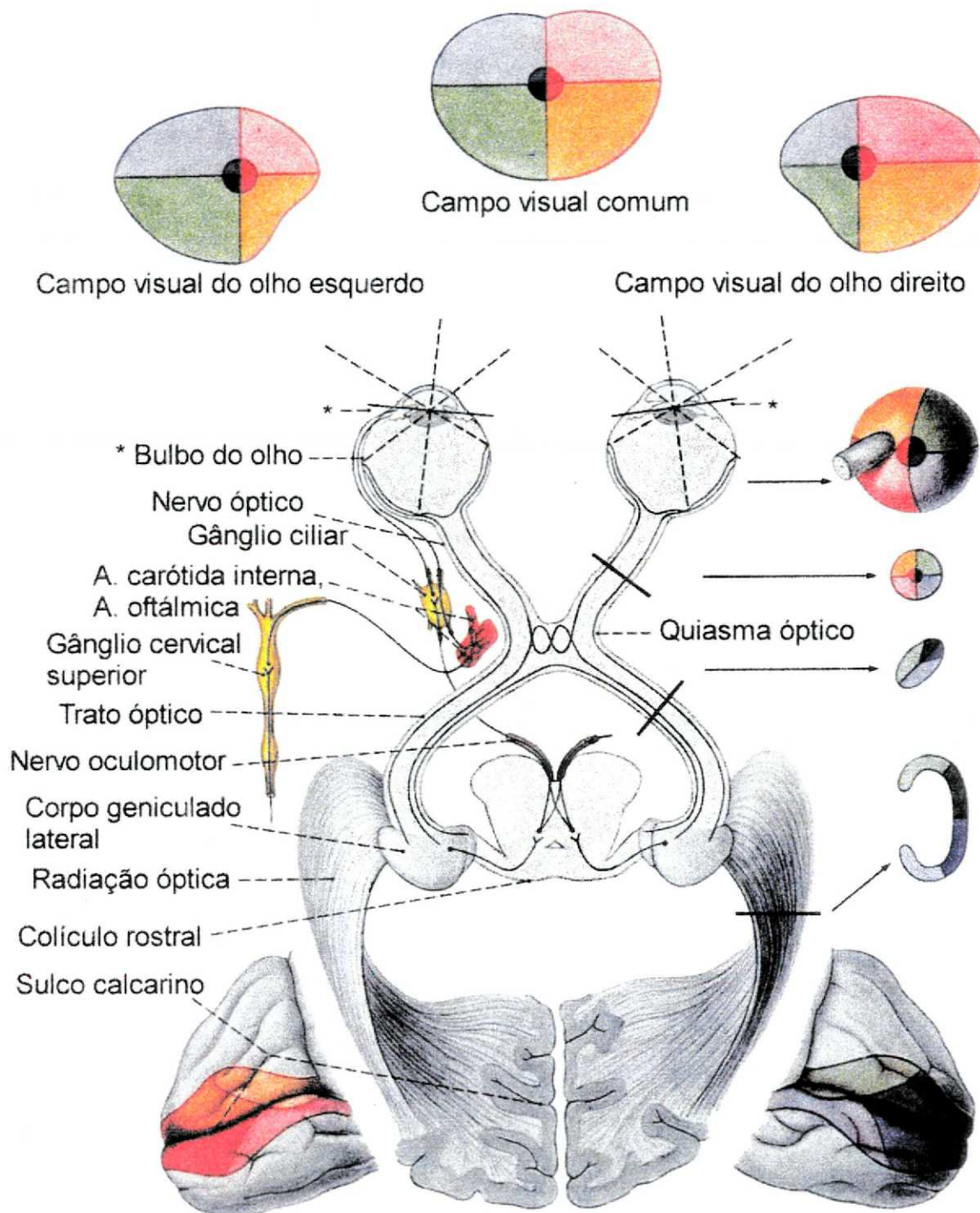


Figura 5. Panorama esquemático e trajeto das vias visuais. As faces mediais do lobo occipital foram projetadas sobre o plano da imagem. Vista superior. A parte central do campo visual possui uma área de projeção supraproporcional. As cores se relacionam com os quadrantes do campo visual. Adaptada de Putz, R. e Pabst, R., Sobotta – Atlas de Anatomia Humana, v. 1, p. 359, 1995, ed. Guanabara-Koogan.

2.3 GLIOMA DO NERVO ÓPTICO

2.3.1 Histórico

A primeira descrição clínica de um glioma de nervo óptico coube a Antonio SCARPA em 1816; vários de seus pacientes tinham, na verdade, outros tumores como meningeomas e retinoblastomas. PANIZZA, em 1821, descreveu o que, certamente, era um grande glioma de quiasma óptico com extensão anterior para ambos os nervos ópticos (DUTTON, 1994). Em 1833, WISHART realizou a primeira remoção cirúrgica de um glioma de nervo óptico; o tumor foi reconhecido como sendo um glioma por VIRCHOW. Em 1864, von GRAEFE estabeleceu os primeiros critérios para definir os tumores de nervo óptico como uma entidade clínica (EGGERS et al. 1989). A ocorrência de neurofibromatose em um paciente com glioma do nervo óptico foi descrita pela primeira vez em 1873 por MICHEL (DUTTON, 1994). HUDSON, em 1912, estabeleceu a distinção entre glioma do nervo óptico e meningeoma da bainha do nervo óptico. DAVIS, em 1940, estabeleceu definitivamente a relação entre neurofibromatose e glioma do nervo óptico. Desde então, vários autores têm publicado revisões da literatura mundial sobre o assunto, sendo a maior e mais recente a de DUTTON, em 1994, que computou e analisou 2.297 casos de glioma das vias ópticas anteriores.

2.3.2 Epidemiologia

Os gliomas do nervo óptico representam 1,5 a 3,5% dos tumores orbitários, 0,6 a 5,1% dos tumores intracranianos (WONG et al., 1987; TORRES et al., 1995), 1,0 a 7,0% de todos os gliomas e 66% dos tumores primários de nervo óptico (DUTTON, 1994).

A incidência de neurofibromatose entre pacientes portadores de glioma do nervo óptico varia de 10 a 70% na literatura, sendo que, na maioria dos relatos, situa-se entre 15 e 30% (WEISS et al., 1987; WONG et al., 1987). Por outro lado, 5 a 15% dos pacientes com neurofibromatose podem ter um glioma do nervo óptico (COHEN et al., 1991).

Com relação à idade, os GNO são predominantes na infância com 75% ocorrendo na 1.^a década de vida e 90% nas duas primeiras décadas (EGGERS et al., 1989). Há relatos de casos em pacientes de zero a 79 anos, sendo a média geral de 8,8 anos e a mediana de 7,0 anos (DUTTON, 1994). Várias séries sugerem que, nos tumores quiasmáticos, a média de idade tende a ser mais alta do que naqueles restritos ao nervo óptico.

Não parece haver diferença na distribuição da doença entre os sexos (DUTTON, 1994; GARVEY e PACKER, 1996).

Quanto à localização, 25% dos tumores são restritos ao nervo óptico, e em 75% dos casos o quiasma está envolvido (WONG et al., 1987). Segundo a revisão de DUTTON (1994), dentre os tumores quiasmáticos, 7% encontravam-se limitados a esta estrutura, em 47% havia envolvimento de pelo menos 1 nervo óptico e em 46% havia infiltração do hipotálamo ou do III ventrículo. Gliomas do disco óptico são

raros e geralmente associados à neurofibromatose-2 (DOSSETOR et al., 1989). Também é incomum a extensão da lesão do nervo óptico para o disco óptico ou estruturas intra-oculares (KEIZER et al., 1989). Nos pacientes com neurofibromatose tipo 1, os gliomas podem ser multifocais (DUTTON, 1994).

2.3.3 Manifestações Clínicas

Os sintomas e sinais dos gliomas de vias ópticas seguem 2 padrões conforme a predominância da lesão no compartimento intra-orbitário ou intracraniano. Gliomas intra-orbitários cursam com proptose, relativamente precoce em até 95% dos casos (EGGERS et al., 1989; DUTTON, 1994), sendo tipicamente axial e mínima (2 a 4 mm). Os gliomas do compartimento intracraniano podem estar associados a complicações neurológicas.

A despeito da localização, a maioria dos pacientes (85%) apresenta variados graus de perda visual, bem como perda de campo visual (60%); um relativo defeito pupilar aferente pode ser visto em 75% ou mais dos indivíduos afetados. A maioria dos pacientes pode apresentar algum grau de atrofia óptica, parcial ou completa. Cefaléia, convulsões, nistagmo, sinais de hidrocefalia também podem estar presentes (DUTTON, 1994).

Nos tumores quiasmáticos, os sinais hipotalâmicos ou endócrinos, como puberdade precoce, obesidade, *diabetes insipidus*, pan-hipopituitarismo e nanismo, estão presentes em aproximadamente 25% dos casos (DUTTON, 1994; GARVEY e PACKER, 1996).

Poucos estudos mencionam a duração dos sintomas até o diagnóstico, que geralmente varia de 2 a 12 meses, podendo chegar a 8-10 anos (DUTTON, 1994).

2.3.4 Exames Radiológicos e de Imagem

A radiografia simples de crânio e órbitas tem como achado clássico o alargamento concêntrico do forame óptico, com preservação da camada cortical, que pode ser encontrado em cerca de 65% dos pacientes com glioma do nervo óptico (EGGERS et al., 1989). Outro achado freqüente é o alargamento da sela túrcica com erosão do processo clinóide anterior (sela em J). Estes achados, embora característicos, não são patognomônicos (DUTTON, 1994).

Com o advento da tomografia computadorizada, o diagnóstico dos gliomas do nervo óptico tornou-se mais preciso, especialmente para as lesões orbitárias. Trata-se de um instrumento indispensável para a detecção, definição e controle evolutivo dos gliomas, especialmente os do quiasma óptico. Na maioria dos pacientes observa-se um alargamento do nervo óptico ou do quiasma, com imagens isodensas em relação ao cérebro; a captação do contraste é variável. Tipicamente a lesão se mostra como um aumento fusiforme do nervo, podendo ocasionalmente ser arredondado ou multilobular. Áreas císticas podem ser detectadas e correspondem ao acúmulo de material mucinoso; calcificações são raras (FLETCHER et al., 1986).

A ressonância magnética é atualmente o melhor método de diagnóstico por imagem, mostrando-se superior à tomografia na avaliação das lesões do quiasma óptico, hipotálamo e tratos ópticos. Fornece dados anatômicos com riqueza de detalhes, além de outras vantagens como: não exposição do paciente à radiação,

ausência de artefatos junto aos contornos ósseos, obtenção de imagens em 3 planos (axial, coronal e sagital) sem necessidade de reposicionar o paciente. Há relatos de casos de gliomas com envolvimento do quiasma óptico detectados pela ressonância magnética, cujos exames tomográficos e de potencial evocado visual eram normais (HOLMAN et al., 1985; IMES e HOYT, 1991).

Com o uso da tomografia computadorizada e da ressonância magnética, complementadas pela ultrassonografia nas lesões intra-orbitárias, a realização de biópsia para o diagnóstico dos gliomas do nervo óptico torna-se, em muitos casos, desnecessária (DUTTON, 1994).

2.3.5 Astrocitoma Pilocítico

A grande maioria dos gliomas do nervo óptico corresponde ao astrocitoma pilocítico. Trata-se de neoplasia relativamente circunscrita e por vezes cística composta por variáveis proporções de astrócitos compactados ou de textura frouxa, associados a fibras de Rosenthal, corpos granulares eosinofílicos, ou ambos (ITO et al., 1992). Muitas vezes é descrito como *astrocitoma pilocítico juvenil*. É importante distingui-lo do astrocitoma fibrilar, caracteristicamente mais infiltrativo e com maior capacidade de degeneração maligna. Embora possa ocorrer em qualquer sítio do sistema nervoso central (SNC), suas localizações mais comuns são: cerebelo, nervo óptico, quiasma óptico e hipotálamo, tronco cerebral e medula espinhal (BURGER e SCHEITHAUER, 1994).

O astrocitoma pilocítico juvenil clássico é formado por tecido frouxamente entrelaçado com focos microcísticos, alternando com tecido compacto formado por

células alongadas. O primeiro padrão tipicamente contém corpos granulares eosinofílicos, enquanto os elementos pilóides estão associados à formação de fibras de Rosenthal. Além disso, há muitas variantes que devem ser reconhecidas para evitar que o diagnóstico seja negligenciado. Em qualquer sítio pode romper a pia-máter e invadir o espaço subaracnóide, o que não caracteriza um comportamento maligno. Astrocitomas pilocíticos do nervo óptico caracteristicamente alargam o compartimento do nervo e se estendem para as leptomeninges. Os núcleos das células neoplásicas costumam ser uniformes, com cromatina delicada e pequena variação de tamanho; mitoses são raras ou ausentes (LANTOS et al., 1997). Proliferação vascular é comum no interior dos astrocitomas pilocíticos e pode ser proeminente nas paredes dos cistos. Calcificações podem ser vistas e a necrose é rara. Fibras de Rosenthal são corpos alongados ou espiralados com uma propriedade hialina eosinofílica brilhante e representam a impactação de organelas citoplasmáticas dentro dos processos das células neoplásicas. São variáveis em número e não fazem o diagnóstico de neoplasia. Corpos granulares e gotículas de proteínas são estruturas eosinofílicas que geralmente indicam uma neoplasia bem diferenciada, de crescimento lento (BURGER e SCHEITHAUER, 1994).

Apesar de serem macroscopicamente delimitados, os astrocitomas pilocíticos mostram infiltração que pode variar de poucos milímetros, na maioria dos casos, a alguns centímetros. Geralmente há um baixo grau de atipia celular nestas zonas de infiltração. Outra forma de infiltração é a extensão para os espaços perivasculares (BURGER e SCHEITHAUER, 1994). Em alguns casos apresentam tendência a se implantar nas leptomeninges, com disseminação pelo líquido (COHEN e DUFFNER, 1991; DUTTON, 1994).

2.3.6 Tratamento

Embora haja relatos de regressão espontânea de gliomas das vias ópticas anteriores, e alguns autores preconizam a conduta expectante, várias modalidades terapêuticas têm sido empregadas isoladamente ou em associação (BILGIÇ et al., 1989).

Entende-se por tratamento conservador ou expectante o acompanhamento clínico e radiológico do paciente precedido ou não de biópsia, sem outro tratamento complementar. Consiste na monitorização da progressão tumoral clinicamente, através da avaliação da acuidade visual e, radiologicamente, através de exames seriados de tomografia e/ou ressonância magnética. Uma vez detectada a evolução do tumor, impõe-se a indicação de outra forma de tratamento (NISHIO et al., 1993).

Com o aprimoramento das técnicas de diagnóstico por imagem, existe uma tendência em se restringir a indicação de biópsia para confirmação histológica (DUTTON, 1994); contudo, muitos autores recomendam a sua realização sempre que possível (EGGERS et al. 1989). Convém lembrar que, no diagnóstico diferencial dos gliomas da região quiasmático-hipotalâmica, figuram os germinomas supra-selares e os craniofaringeomas, entre outros (BATAINI et al., 1991). Além disso, existe a possibilidade de meningeomas e schwannomas acometerem o nervo óptico. Poucos casos de gliomas malignos das vias ópticas têm sido relatados (MILLAR et al., 1995; WOICIECHOWSKY et al., 1995).

De maneira geral, a ressecção cirúrgica total do glioma de vias ópticas só é possível quando o mesmo se limita ao nervo óptico, sendo indicada apenas na presença de proptose acentuada, amaurose ou no risco iminente de infiltração do

quiasma óptico (figuras 6 e 7). Nas lesões quiasmáticas, o tratamento cirúrgico pode variar da simples biópsia à ressecção subtotal (EGGERS et al., 1989; DUTTON, 1994).

Há muitas evidências na literatura de que a radioterapia é eficaz no controle dos gliomas ópticos, prevenindo a deterioração da visão e a morte por crescimento tumoral. É o tratamento de escolha para os tumores quiasmático-hipotalâmicos em crianças acima de 5 anos, ou naquelas abaixo desta idade em que se observa progressão tumoral na vigência de quimioterapia (FLICKINGER et al., 1988; JANSS et al., 1995). A dose efetiva de radiação parece ser superior a 4500 rads, produzindo melhora transitória dos sintomas e retardo no crescimento da lesão (FLICKINGER et al., 1988). Todavia, os efeitos colaterais da radioterapia são amplamente descritos e incluem endocrinopatias, vasculopatias, lesão do nervo óptico e neoplasias induzidas por irradiação (EPSTEIN et al., 1992; KESTLE et al., 1993).

A quimioterapia, cuja eficácia no controle dos gliomas de vias ópticas ainda não foi plenamente comprovada, tem sido indicada nos pacientes com menos de 5 anos com o intuito de retardar a necessidade de radioterapia e seus conseqüentes efeitos deletérios ao SNC em desenvolvimento. Resultados promissores têm sido relatados com o uso de vincristina, actinomicina - D e carboplatina, entre outros. Nenhum caso de cura total foi até hoje descrito (PACKER et al., 1988; PETRONIO et al., 1991; CHARROW et al., 1993; MOGHRABI et al., 1993).

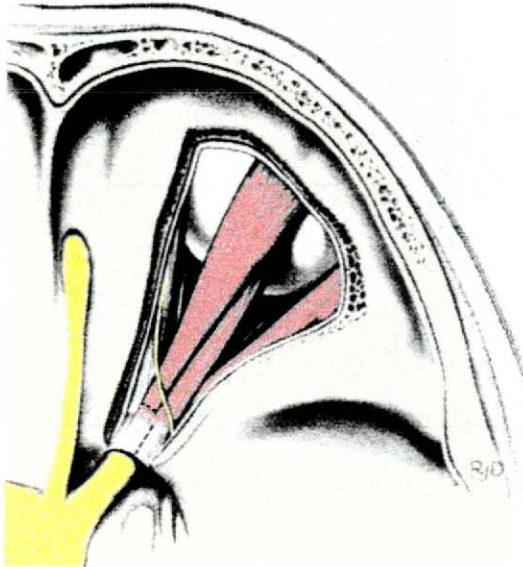


Figura 6. Diagrama da exposição cirúrgica da órbita direita após a ressecção do seu teto. Nervo óptico encoberto pelos músculos elevador da pálpebra superior e reto superior. Adaptada de Youmans, J.R., *Neurological Surgery*, v. V, p. 3392, 1990, ed. W.B. Saunders.

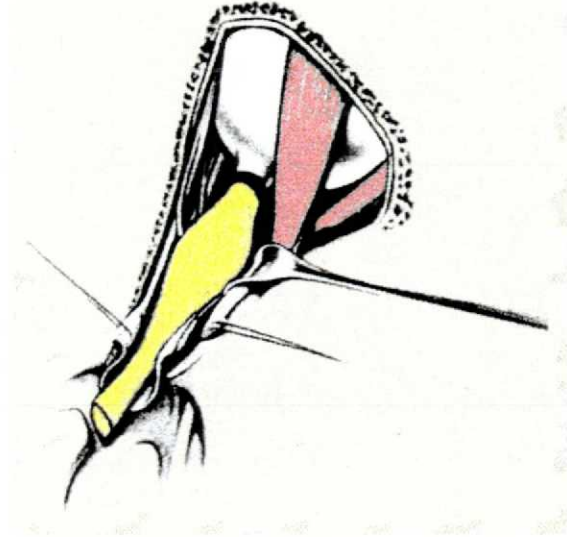


Figura 7. Diagrama da exposição cirúrgica do nervo óptico esquerdo. Os limites de ressecção no globo ocular e no quiasma estão ilustrados. Adaptada de Youmans, superior. Adaptada de Youmans, J.R., *Neurological Surgery*, v. V, p. 3392, 1990, ed. W.B. Saunders. W.B. Saunders.

2.3.7 Prognóstico

Devido ao desconhecimento da história natural da doença, torna-se difícil a definição do seu prognóstico (EGGERS et al., 1989). Parece não haver relação entre prognóstico e idade do paciente, duração dos sintomas, sexo ou associação com neurofibromatose (WONG et al., 1987; FLICKINGER et al., 1988).

O melhor prognóstico está relacionado à lesão circunscrita ao nervo óptico, em que a ressecção total é possível. No outro extremo, a presença de envolvimento ventricular ou hipotalâmico, com hidrocefalia associada, indica mau prognóstico.

Com o aumento da idade parece haver piora do prognóstico para progressão tumoral e morte, embora artigos recentes sugiram que os tumores do nervo óptico e os quiasmático-hipotalâmicos são mais agressivos nos pacientes muito jovens (DUTTON, 1994; GARVEY e PACKER, 1996).

Uma revisão de 1136 casos da literatura mostrou que, independentemente do local do tumor e do tipo de tratamento empregado, 40% dos pacientes apresentaram recorrência ou progressão da lesão, com mortalidade de 33% em um *follow up* médio de 11,7 anos. Com respeito à visão, 55 a 79% dos pacientes apresentaram estabilização ou alguma melhora no acompanhamento clínico (DUTTON, 1994).

2.4 PROLIFERAÇÃO CELULAR

2.4.1 Ciclo celular

O ciclo celular é uma seqüência repetitiva de eventos bioquímicos e moleculares intracelulares responsáveis pela manutenção celular. Consiste basicamente em mitose ou divisão celular e interfase; esta, mais longa, se subdivide em fase S ou de síntese, onde ocorre a síntese do DNA, fase G1 que separa a mitose da fase de síntese e fase G2 que é o intervalo entre o final da fase S e o início da mitose (CORMACK, 1991).

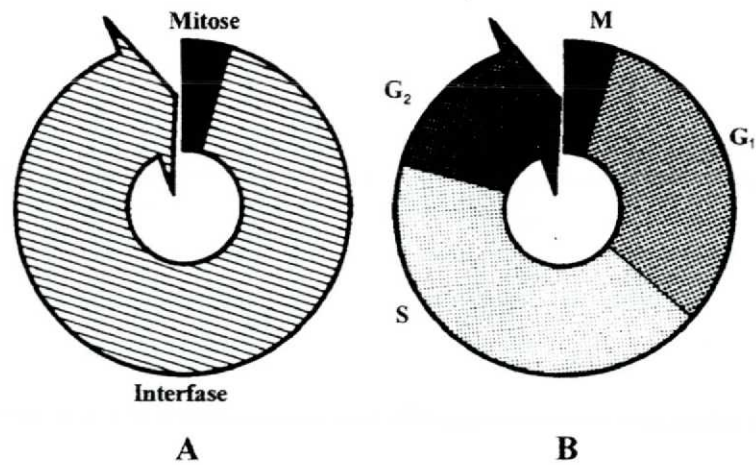


Figura 8. Representação esquemática do ciclo celular em células cíclicas mostrando: (A) as duas principais divisões do ciclo e (B) as três subdivisões da interfase com a duração relativa de cada fase representada em escala. Embora haja variações entre diferentes tipos de células e entre espécies quanto à extensão de cada fase, durações representativas, medidas para células cíclicas de camundongo crescendo em cultura por suspensão, são as seguintes : G1 – 8 h, S – 7 ou 8 h, G2 – 4 h, M – 1 h. Adaptada de Cormack, D.H., *Ham Histologia*, cap. 3, p. 37, 1991, ed. Guanabara-Koogan.

Certos tipos de células em interfase são capazes de sair do ciclo celular em G1 por um período indefinido de tempo, caracterizando uma fase dita G0. Este termo é reservado às células quiescentes (não-proliferantes), as quais, sob ação de estímulos apropriados, podem retornar à atividade proliferativa ingressando no compartimento G1 (CORMACK, 1991).

De maneira geral, quase todos os tipos de células especializadas em uma determinada função têm uma fase G1 prolongada e, quanto maior o nível de diferenciação de uma célula, menor é a probabilidade de que ela conserve a sua capacidade de mitose. Dentro deste prisma, os neurônios são o exemplo típico de células não-renováveis com capacidade reprodutiva nula, e as células epiteliais de revestimento representam população de renovação contínua com ciclo celular curto (CORMACK, 1991).

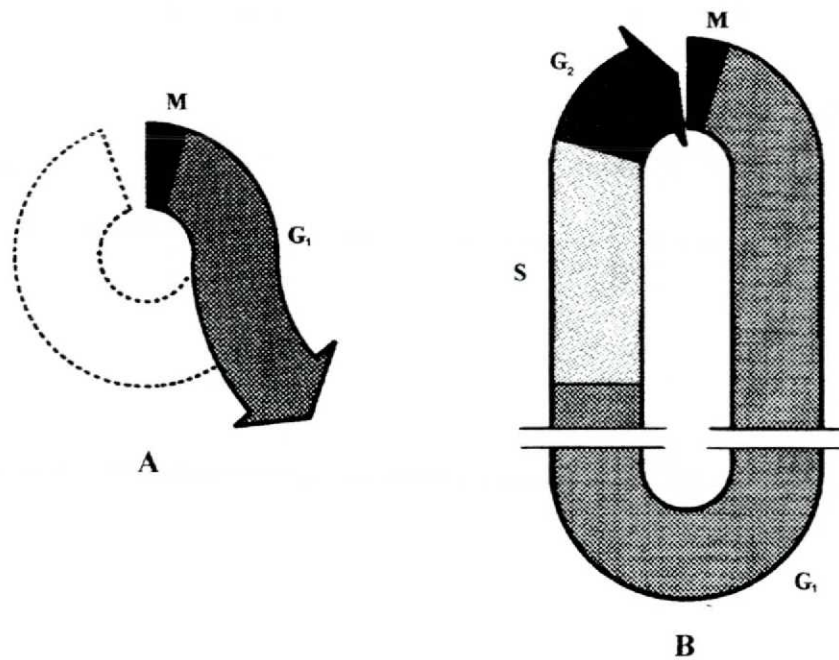


Figura 9. Representação esquemática do ciclo celular em células especializadas. (A) Certos tipos de células altamente especializadas (p. ex., neurônios e células musculares cardíacas) saem do ciclo celular em G₁. (B) Muitos outros tipos de células especializadas passam para uma fase G₂ prolongada (as interrupções são usadas aqui para enfatizarem que esta fase pode ser muito prolongada). Adaptada de Cormack, D.H., *Ham Histologia*, cap. 3, p. 38, 1991, ed. Guanabara-Koogan.

São considerados pontos críticos do controle do processo de divisão celular nos eucariotas: a conversão de células do estado quiescente para o estado de proliferação ativa, o início da síntese de DNA em células em crescimento e a indução da mitose em células com genoma recém-replicado (DUNPHY e NEWPORT, 1988).

A estrutura central do complexo do ciclo celular é o ácido nucleico, molécula dotada de capacidade de auto-replicação. Têm sido identificadas moléculas, principalmente proteínas, cuja atividade exerce efeito regulador sobre o ciclo celular; dentre elas destacam-se as ciclinas, essenciais para que o ciclo celular se complete (TELLES, 1996).

2.4.2 Proliferação celular

O interesse dos histopatologistas pela determinação da proliferação celular data do século passado. Atualmente se aceita que a cinética celular neoplásica influi diretamente no curso clínico dos pacientes acometidos.

No contexto da proliferação celular, considera-se que os tumores possuem 3 populações celulares distintas : células proliferativas, células quiescentes e células mortas. Assim sendo, a fração de crescimento de um determinado tumor é definida pelo número de células em proliferação em relação à população celular neoplásica total (KAMEL et al., 1991). No caso dos gliomas malignos, considera-se que a atividade proliferativa é maior na interface tumor sólido-parênquima infiltrado e menor no centro do tumor (DALRYMPLE et al., 1994).

Parâmetros histológicos clássicos como número de mitoses, extensão da necrose e da macrofagia reacional e aspectos nucleares podem fornecer indícios do grau de proliferação celular (BURGER et al., 1986).

A contagem de mitoses ou índice mitótico é indicador mais direto, porém de valor restrito à avaliação da porcentagem de células em proliferação. Sabe-se porém, que mitoses podem estar ausentes ou não serem detectadas mesmo em tumores altamente malignos e com alto poder de recorrência (BURGER et al., 1986). Além disso, um retardo na fixação do material histológico pode implicar no desaparecimento das mitoses, pois estas podem se completar antes da fixação (HAAPASALO et al., 1989).

Vários métodos têm sido desenvolvidos para avaliação da cinética celular e da atividade proliferativa como o da auto-radiografia, o da avaliação das regiões organizadoras de nucléolos, a citometria de fluxo e os métodos imuno-histoquímicos (TELLES, 1996). Esses últimos têm conquistado a preferência dos patologistas e pesquisadores pela possibilidade de utilizar material diagnóstico de rotina, pela rapidez e facilidade de execução.

2.5 IMUNO-HISTOQUÍMICA

A imuno-histoquímica abrange o conjunto de métodos para a visualização, *in situ*, de uma determinada substância em um corte histológico usando anticorpos. Poucas técnicas causaram tanto impacto no diagnóstico patológico. Devido à sua relativa simplicidade, rapidez, acurácia e adequação aos espécimes processados e arquivados rotineiramente, a imuno-histoquímica substituiu muitas colorações especiais e reduziu a necessidade de microscopia eletrônica (KLEINMAN et al., 1994; TORRES et al., 1995).

Os anticorpos utilizados podem ser mono ou policlonais. A vantagem dos anticorpos monoclonais é a menor possibilidade de contaminação por outros anticorpos. Qualquer que seja o anticorpo empregado, já que os anticorpos não são visíveis ao microscópio, ele deve se fixar a uma substância que possa ser visualizada, um marcador ou agente cromógeno (KLEINMAN et al., 1994).

Métodos imunoenzimáticos usam a atividade da enzima, geralmente a peroxidase, para criar um produto visível a partir de um substrato cromógeno, o qual é adicionado após a ligação antígeno-anticorpo. São os métodos mais comumente

utilizados e são apropriados para tecidos incluídos em parafina (KLEINMAN et al., 1994).

Basicamente, há duas estratégias principais dentro dos métodos imunoenzimáticos: técnicas com anticorpo marcado e técnicas sem anticorpo marcado.

A técnica com anticorpo marcado pode ser direta ou indireta. Na direta a enzima marcada é diretamente fixada ao anticorpo primário contra o antígeno tecidual; é o método mais simples e menos sensível. Na técnica indireta usa-se um anticorpo primário não marcado contra o antígeno tecidual; este é detectado por um anticorpo anti-imunoglobulina marcado, preparado em uma outra espécie. Já que muitos anticorpos secundários, cada um marcado, podem se ligar a diferentes regiões no anticorpo primário, mais marcadores se ligam aos sítios do antígeno. Aumentando-se a quantidade de marcadores no sítio da ligação antígeno-anticorpo, a sensibilidade também aumenta (KLEINMAN et al., 1994).

Na técnica sem anticorpo marcado, a enzima não é covalentemente ligada ao anticorpo, mas, ao contrário, um anticorpo anti-enzima é usado para formar um complexo com a enzima; são utilizados 3 anticorpos diferentes. O anticorpo primário contra o antígeno e um anticorpo contra a enzima marcada são preparados em uma espécie, e o 3.º é um anticorpo-ponte anti-imunoglobulina preparado em uma espécie diferente. A variante mais usada desta técnica é o método peroxidase anti-peroxidase (KLEINMAN et al., 1994).

A técnica avidina-biotina é um método com anticorpo marcado que utiliza a acentuada afinidade da avidina - uma glicoproteína grande - pela biotina, uma

pequena vitamina. Anticorpos biotinilados são empregados tanto para o anticorpo primário quanto para o anticorpo secundário (KLEINMAN et al., 1994).

Todos esses métodos têm limitações, e meticolosos controles são essenciais. Um resultado falso-negativo pode ocorrer se o anticorpo for desnaturado, usado em diluição incorreta ou se os antígenos teciduais estiverem presentes em concentrações muito baixas, se forem alterados antigenicamente pelo processamento do material histológico ou, ainda, se forem perdidos por autólise ou difusão. Um resultado falso-positivo pode ocorrer quando os tecidos contêm atividade enzimática idêntica àquela do marcador ou atividade da biotina formando complexos enzimáticos avidina-biotina; reações cruzadas podem ocorrer devido a anticorpos contaminantes ou a antígenos irrelevantes que compartilhem epítomos com o alvo desejado. Mesmo com rígidos controles, a persistência de elementos teciduais pré-existentes, a absorção inespecífica dos antígenos ou uma ocasional expressão aberrante dos antígenos podem dificultar a interpretação do exame (KLEINMAN et al., 1994; TORRES et al., 1995).

A aplicação de anticorpos como PCNA e Ki-67 permitem a estimativa da proliferação celular preservando a morfologia, bem como a avaliação de subpopulações em uma seção histológica.

2.5.1 PCNA (Antígeno Nuclear de Células em Proliferação)

O PCNA é uma proteína nuclear acidífera não-histona com peso molecular de 36 KD, que funciona como co-fator para a DNA-polimerase delta, uma enzima vital para a replicação do DNA. Foi inicialmente descrito como o antígeno correspondente

a um auto-anticorpo encontrado no soro de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (McCORMICK e HALL, 1992; LOHR et al., 1995; ZHANG et al., 1995), e durante muito tempo indevidamente chamado de ciclina devido à sua semelhança com esta proteína nuclear.

O PCNA apresenta-se em níveis elevados no núcleo durante a fase G1 tardia, imediatamente antes do início da síntese de DNA; torna-se máximo durante a fase S e declina durante as fases G2 e M, permanecendo presente em pequenas quantidades durante o restante do ciclo celular.

Tem sido demonstrado que a expressão do PCNA aumenta também em células quiescentes durante processos de reparação do DNA, além de ser influenciada por certos oncogenes (p53) e por fatores de crescimento (PDGF¹, FGF²) em células não-proliferativas adjacentes aos tumores (McCORMICK e HALL, 1992; KORKOLOPOULOU et al., 1994). Esse fenômeno pode representar um ensaio biológico *in vivo* das propriedades dos referidos tumores .

Sua vida média é longa, em torno de 20 horas, nas células que estão deixando o ciclo celular e que por isso podem ser imunocoradas. Nas células “em ciclo” a vida média é de aproximadamente 08 horas (HALL et al., 1990; SARLI et al., 1995).

Sabe-se que embora o PCNA seja resistente à fixação, sua imunorreatividade é afetada pelo tempo de exposição ao agente fixador (HALL et al., 1990). TAHAN et al. (1995) obtiveram número máximo de células coradas pelo PCNA em amostras de jejuno e cólon de ratos após tempo de fixação de até 30 horas. Fixação por mais de 30 horas resulta em declínio exponencial da positividade do PCNA.

¹ Fator de crescimento derivado de plaquetas

² Fator de crescimento de fibroblastos

SHIH et al. (1994) preconizaram um tempo de fixação de 08 horas , com preferência para os fixadores acetona, formalina e etanol nesta seqüência; outros como a solução de Bouin e a solução de Carnoy podem aumentar a intensidade da coloração. Da mesma forma, a imunorreatividade é diminuída quando os cortes histológicos são aquecidos para melhorar a sua aderência à lâmina (HALL et al., 1990; SHIH et al., 1994).

Dentre os anticorpos monoclonais disponíveis para o PCNA, o clone PC-10 reconhece o epítipo resistente da proteína em preparações fixadas em formalina e incluídas em parafina, o que permite a sua aplicação em materiais de arquivo processados de maneira rotineira. Por outro lado, as preparações a fresco por congelação têm mostrado resultados inconsistentes (KELLEHER et al., 1994).

A imunocoloração dos núcleos das células neoplásicas com o PC-10 pode apresentar padrão difuso, granular ou misto, e sua intensidade é altamente variável, havendo diferenças na sua distribuição dentro de um mesmo tumor (ANG et al., 1994). Isto pode ser explicado pela variação dos níveis de PCNA durante o ciclo celular, sendo os núcleos fortemente corados os pertencentes às células na fase S e os núcleos fracamente positivos correspondentes às células nas outras fases do ciclo (SARLI et al., 1995).

Embora haja dúvidas quanto à relação entre a expressão do PCNA e a proliferação celular no contexto de algumas formas de neoplasia (TSENGA et al., 1994), estudos mostram que o PCNA é indicador de prognóstico em gliomas (KORKOPOULOU et al., 1994) e em neurinomas do acústico (WIET et al., 1994) entre outros. ANG et al. (1994) observaram que as regiões com maior atividade proliferativa em um tumor seriam clinicamente mais relevantes para a evolução do

paciente em termos de taxa de crescimento, progressão e disseminação neoplásica. Relataram ainda que, no seu estudo, houve correlação significativa entre o índice proliferativo pelo método do PCNA e certos fatores prognósticos conhecidos para astrocitomas como grau histológico, idade e escore de Karnofsky ³.

2.5.2 Ki-67

O Ki-67 é um antígeno nuclear humano presente nas células proliferativas, mas ausente nas células quiescentes. Trata-se de uma proteína nuclear de composição bimolecular (345 e 395 KD) não- histona, com meia-vida de 1 hora. A análise detalhada do ciclo celular mostrou que o mesmo é expresso em G₁, S, G₂ e mitose, mas não em G₀. Com o auxílio do anticorpo monoclonal Ki-67, a determinação exata e rápida do índice proliferativo de uma população de células humanas, independente de ser normal ou maligna, tornou-se possível (GERDES et al., 1991). Uma correlação altamente significativa entre os valores médios do índice proliferativo determinado pelo Ki-67 e o grau histopatológico de malignidade tem sido relatada por diversos autores (ZUBER et al., 1988; SHIRAIISHI et al., 1990; KINDBLOM et al., 1995). Com respeito aos valores de Ki-67 dos pacientes individualmente, tem sido observada nítida variação dentro dos diversos graus de diferenciação histológica dos tumores. Isto indica que a determinação do índice proliferativo com o referido reagente pode ser de grande valia para a estimativa do prognóstico e para a orientação terapêutica. Estudos retrospectivos sugerem que o

³ Escala decimal de zero a 100 utilizada para avaliar a evolução funcional do paciente portador de tumor intracraniano, de acordo com o seu estado neurológico.

índice proliferativo com Ki-67 é um novo fator independente de prognóstico (GERDES et al. 1991).

A imunocoloração com Ki-67 tem sido realizada em vários espécimes citológicos e histológicos, como suspensões celulares, esfregaços e exames de congelação. A desvantagem deste anticorpo residia na sua aplicação que era restrita ao material a fresco, e no fato de que o epítipo não sobrevivia à fixação convencional, em formaldeído ou álcool. Entretanto, recentemente, foram desenvolvidos novos anticorpos monoclonais contra partes recombinantes do antígeno Ki-67, designados MIB 1 e MIB 3. Estes anticorpos exibem, em cortes de parafina, um padrão de imunocoloração idêntico ao do Ki-67. Esta nova técnica tem a vantagem de combinar a forte imuno-reatividade com a ótima preservação da morfologia celular, permitindo um melhor reconhecimento dos detalhes celulares; além disso, facilita o estudo retrospectivo do material arquivado em qualquer laboratório de histopatologia do mundo (CATTORETTI et al., 1992). O Ki-67 tem se tornado o método *standard* em laboratórios clínicos para a avaliação imuno-histoquímica da proliferação celular (KELLEHER et al., 1994).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Os casos de gliomas de vias ópticas foram detectados a partir de uma consulta ao Banco de Patologia Tumoral do Sistema Nervoso Central da População da Cidade de Curitiba. Trata-se de uma linha de pesquisa que congrega os casos de neoplasia do SNC diagnosticados a partir de 1990 nesta cidade e sua região metropolitana, abrangendo mais de 95% da rotina neurocirúrgica do município. A elaboração de tal banco de dados foi obtida a partir de consultas aos arquivos de registro de biópsias dos Serviços de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas – UFPR, Hospital Nossa Senhora das Graças, Hospital Evangélico, Santa Casa de Misericórdia, Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Hospital Erasto Gaertner, Hospital Santa Cruz e Hospital das Nações (TORRES, et al., 1997).

De um total de 2866 casos catalogados entre 1990 e 1997, foram detectados 24 casos de astrocitomas pilocíticos, dos quais 11 acometiam as vias ópticas. Além destes, outros 3 casos de glioma do nervo óptico diagnosticados anteriormente ao ano de 1990 e com material histológico disponível foram incluídos no estudo, perfazendo um total de 14 casos (TORRES et al., 1990). Os prontuários médicos dos respectivos pacientes foram revistos, e os seguintes dados foram selecionados para posterior análise: sexo, idade, associação com neurofibromatose, sintomas e sinais clínicos, localização e extensão da lesão, tratamento e evolução clínica. Em 9 dos 14 casos foi possível se obter material suficiente para a avaliação histológica e imuno-histoquímica, sendo apenas estes incluídos no presente estudo. Tais casos foram numerados aleatoriamente de 1 a 9 como demonstra a Tabela 1, mantendo-se a mesma seqüência ao longo de toda a dissertação.

Tabela 1. Relação dos pacientes incluídos no presente estudo com suas respectivas numerações de ordem, iniciais e registros nos arquivos de Anatomia Patológica.

Nº	NOME	REGISTRO
1	P.C	97-6234
2	M.S.	92-7099
3	R.C.S.	94-2082
4	M.S.C.S.	89-2955
5	E.B.D.	92-9304
6	S.M.R.	89-4698
7	M.B.G.	92-6476
8	J.J.G.	91-8123
9	L.S.	76-3250

O material histológico foi obtido através de craniotomia em todos os casos. As lâminas foram confeccionadas segundo os métodos convencionais de preparação histológica, ou seja, os fragmentos de tecido neoplásico foram fixados em formalina⁴ a 10%, incluídos em parafina⁵ e posteriormente corados com hematoxilina-eosina (HE)⁶ e outras colorações especiais (BANCROFT e STEVENS, 1982).

Para a realização do método imuno-histoquímico foram utilizados os anticorpos monoclonais MIB-1⁷ e PC-10⁸.

O MIB-1 é pré-diluído, pronto para uso, enquanto o PC-10 deve ser diluído com 1 microlitro do anticorpo para 400 microlitros de tampão TBS (solução tampão com pH entre 7,2 - 7,6, composta de água destilada, cloreto de sódio e TRIS). Tais anticorpos foram estudados pelo sistema avidina-biotina-peroxidase, obedecendo à seguinte rotina : realizados cortes em parafina com 4 a 5 micrômetros de espessura dos 9 casos de glioma do nervo óptico e controles histológicos (apêndice cecal) em

⁴ Formol - Synteko Produtos Químicos S.A.

⁵ Petrobrás: Bond Carneiro & Cia. Ltda.

⁶ Hematoxilina de Harris - Pró-Cito Produtos Citológicos Soldan Ltda.; Eosina amarelada hidrossolúvel - Reagen - Quimibrás Indústrias Químicas S.A.

⁷ Mouse anti-human Ki-67 antigen, código nº 08-0156, lote nº 70637147 - Zymed Laboratories Inc., South San Francisco - USA.

⁸ Mouse anti-PCNA, código nº M-879, lote nº 064 - DAKO Corporation, Carpinteria - USA.

lâminas eletricamente carregadas⁹; as lâminas foram deixadas ao ar livre para secar e posteriormente colocadas no xilol¹⁰ a 37° C por aproximadamente 1 hora e no xilol à temperatura ambiente por 20 minutos; em seguida, as lâminas foram rehidratadas em álcool absoluto¹¹ por 2 minutos, álcool a 95% por 2 minutos, álcool a 90% por 1 minuto e álcool a 80 % por 1 minuto ; posteriormente foram imersas em solução contendo 200 ml de metanol¹² e 20 ml de peróxido de hidrogênio¹³ para bloquear a peroxidase endógena; então, foram lavadas em água corrente e água destilada. Na seqüência, as lâminas destinadas à coloração com o Ki-67 foram tratadas em solução de tampão citrato de sódio de pH 6,0 por 10 minutos em forno de microondas¹⁴, e após em tripsina¹⁵ durante 10 minutos ; então foram lavadas com água destilada e deixadas à temperatura ambiente durante 30 minutos.

Para a coloração com PCNA não são necessários o uso do forno de microondas nem a incubação em tripsina. Em seguida, as lâminas foram colocadas em cubas úmidas, incubadas na solução 1-A (solução bloqueadora) por 10 minutos e secadas com papel absorvente. O anticorpo primário, antes deixado à temperatura ambiente por 10 minutos, foi aplicado e deixado por 2 horas. Então as lâminas foram lavadas com solução tampão TBS e incubadas na solução 1-B (anticorpo biotinilado secundário de cabra anti-coelho/rato/camundongo/porco da Guiné) por 10 minutos e lavadas com TBS. Na seqüência foi realizada a aplicação da solução 2 (streptavidina-peroxidase conjugada) por 10 minutos , lavagem com TBS e reparação do DAB (revelador – 3,3'-diaminobenzidina)¹⁶ com 5 microlitros de

⁹ Fisher Biotec - Probe on plus microscope slides - Fischer Scientific

¹⁰ Bond Carneiro & Cia, Ltda.

¹¹ Bond Carneiro & Cia. Ltda.

¹² Bond Carneiro & Cia. Ltda.

¹³ Reagen Indústrias Químicas S.A.

¹⁴ Sanyo 700 W de uso doméstico.

¹⁵ Zymed Laboratories Inc.

¹⁶ Sigma Chemical Co.

peróxido de hidrogênio; aplicação do DAB sobre os cortes por 1 a 2 minutos, lavagem com água corrente e água destilada. As lâminas foram contra-coradas com hematoxilina (Ki-67) ou sulfato cúprico¹⁷ e verde neutro¹⁸ (PCNA), desidratadas, clareadas em xilol e montadas com lamínulas¹⁹ de 24 x 32 mm e Entellan²⁰.

As preparações histológicas e controles foram examinadas ao microscópio óptico²¹ com magnificações de 100 e 400 aumentos, observando-se na coloração HE aspectos como celularidade, presença de mitoses, proliferação vascular e matriz celular. Para a contagem de núcleos foram utilizadas 4 fotomicrografias no aumento de 400 vezes, correspondendo à área de 0,172 mm². O valor numérico absoluto foi corrigido através de cálculo de regra de três simples para que se obtivesse o valor padronizado em unidades por milímetro quadrado. A avaliação das lâminas bem como a das fotomicrografias foi realizada sem que se tivesse conhecimento prévio do nome ou número de registro do respectivo paciente.

Para a contagem dos núcleos na coloração HE foram definidos os seguintes critérios : apenas os núcleos nítidos foram considerados; núcleos sobrepostos foram computados como únicos; núcleos de células endoteliais ou de elementos figurados do sangue não foram incluídos na contagem. Para a imuno-histoquímica, além dos aspectos já citados, apenas os núcleos fortemente corados foram considerados positivos; aqueles sem a coloração específica ou fracamente corados foram considerados negativos.

¹⁷ Reagen Indústrias Químicas Ltda.

¹⁸ Reagen Indústrias Químicas Ltda.

¹⁹ Cover Glass, Shangai-China.

²⁰ Entellan Resin Solution - Mikroskopie - usage in vitro - Merck.

²¹ Olympus BH-2

Avaliação da matriz celular – realizada pela observação da quantidade de matriz pilocítica e do grau de cistificação. Os resultados foram quantificados da seguinte maneira :

+ grande quantidade de matriz pilocítica com pouca cistificação, correspondendo a menos de 30% da área estudada (neoplasia sólida).

++ moderada quantidade de matriz pilocítica com cistificação correspondendo a 30 – 70% da área estudada.

+++ pequena quantidade de matriz pilocítica com intensa cistificação, correspondendo a mais de 70% da área estudada.

Avaliação do componente vascular – os achados foram quantificados da seguinte maneira:

+ pequena quantidade ou ausência de vasos sangüíneos.

++ moderada quantidade de vasos sangüíneos difusamente distribuídos.

+++ grande quantidade de vasos sangüíneos facilmente encontrados.

O tratamento estatístico foi realizado inicialmente através da verificação da correlação entre as variáveis : localização da lesão, celularidade e PCNA. Para efeito de cálculo, a variável localização da lesão foi definida da seguinte maneira : 1 – lesão localizada em um ou em ambos os nervos ópticos; 2 – lesão comprometendo o quiasma óptico; 3 – lesão comprometendo, além do quiasma, tratos ópticos e/ou hipotálamo e/ou III ventrículo. Em relação à variável celularidade, utilizou-se o número de núcleos corados pela HE correspondente à área de 1 mm². Para a avaliação da variável PCNA foram considerados os índices proliferativos (porcentagem de células coradas em relação ao total de células/mm²) obtidos em

cada caso. A variável Ki-67 não pode ser incluída na correlação acima por insuficiência de dados. O coeficiente de correlação utilizado foi o de Spearman (ARMITAGE, 1974).

Considerando-se a quantificação do fator Matriz Celular como dividida em 3 níveis (+, ++, +++), aplicou-se uma Análise de Variância (ANOVA) para verificar se havia diferença estatisticamente significativa entre estes níveis quanto à variável Celularidade. As premissas da independência dos resíduos, da gaussianidade e da homogeneidade da variância foram verificadas graficamente, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e pelo teste de Bartlett, respectivamente. Após esta verificação, aplicou-se a Análise de Variância Clássica, cujos resultados não diferiram da Análise de Variância de Kruskal-Wallis (metodologia não-paramétrica) (ARMITAGE, 1974).

O mesmo procedimento acima descrito foi realizado na análise do fator Componente Vascular.

Devido à pequena dimensão da amostra estudada, a avaliação dos dados clínicos coletados só pode ser realizada em termos de porcentagem, não permitindo qualquer inferência estatística sobre os parâmetros.

Os dados referentes à evolução dos pacientes foram obtidos através de consulta aos respectivos prontuários, além de informações fornecidas pelos respectivos médicos assistentes, por contato telefônico com os próprios pacientes ou com seus familiares, ou ainda por avaliação clínica do autor.

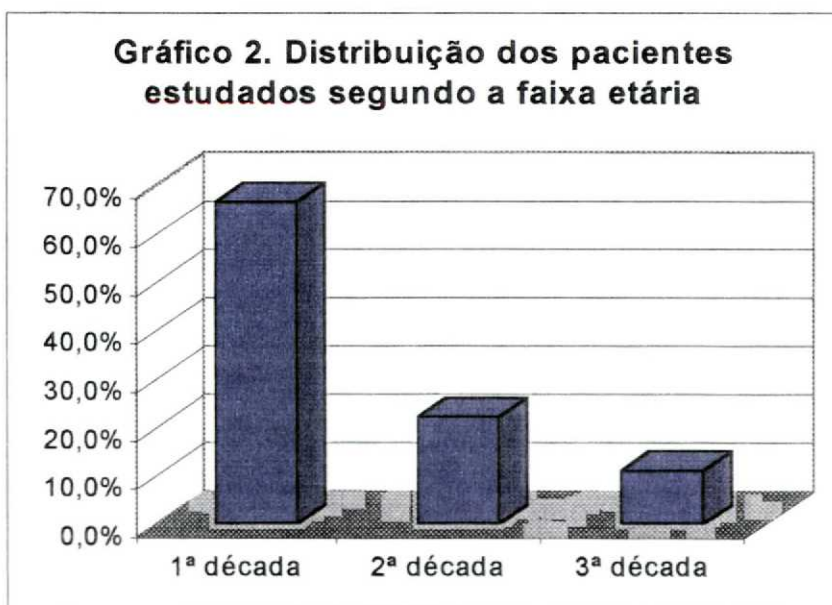
4 RESULTADOS

4.1. RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Dos 9 pacientes estudados, 8 eram do sexo feminino (88,8%) e apenas 1 do sexo masculino (11,1%), conforme ilustra o Gráfico 1.

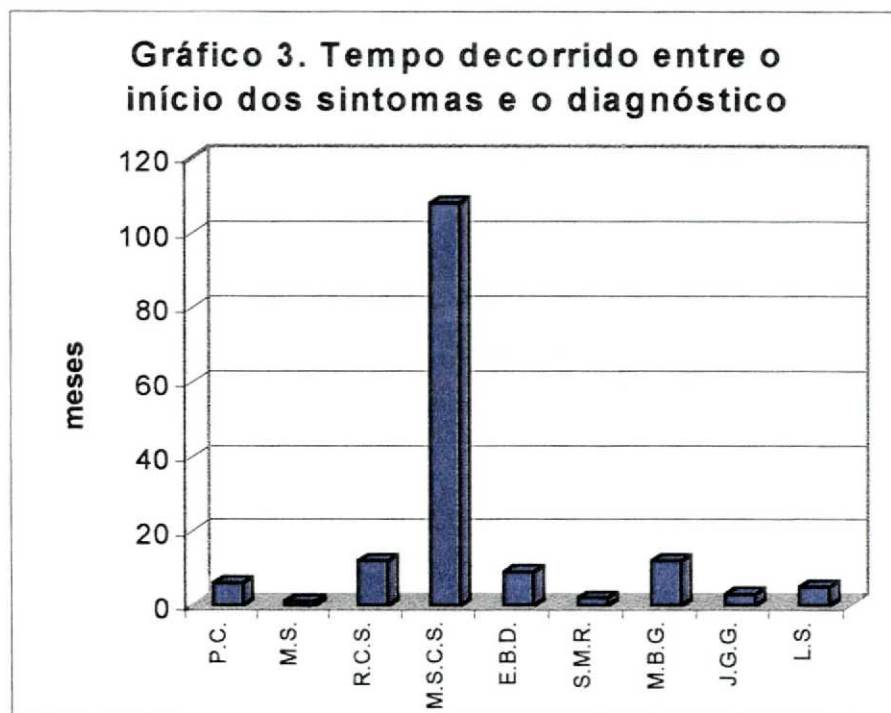


A idade variou de 1 a 25 anos, com média de 8,67 anos, sendo que 6 pacientes se encontravam na 1.^a década de vida (66,6%), 2 pacientes na 2.^a década (22,2%) e apenas 1 paciente na 3.^a década de vida (11,1%) no momento do diagnóstico. Tal distribuição pode ser observada no Gráfico 2.

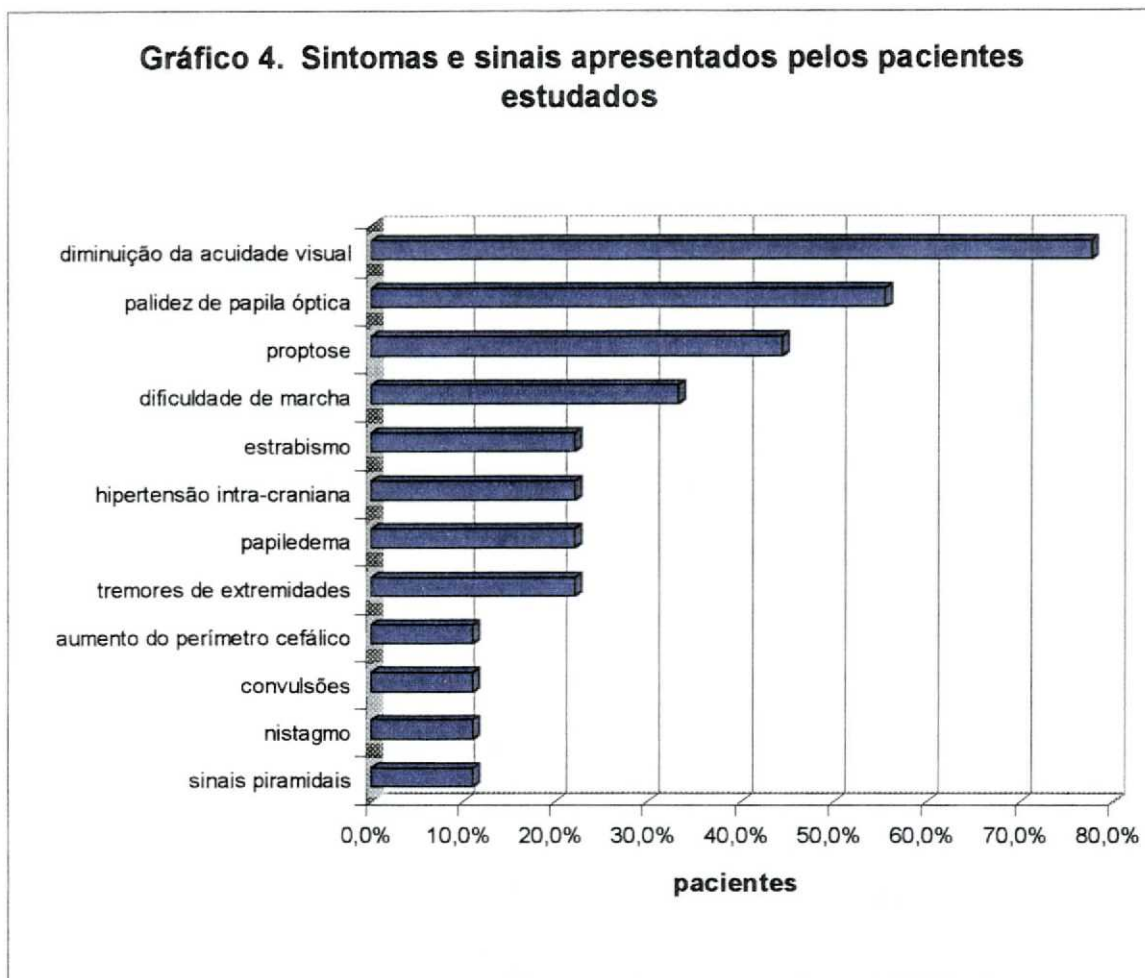


Três pacientes eram portadores de neurofibromatose (33,3%).

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou entre 1 mês e 9 anos, com mediana igual a 6 meses, como se pode observar no Gráfico 3.



A manifestação clínica mais freqüente foi a diminuição da acuidade visual, presente em 7 pacientes (77,7%). Proptose ocular foi observada em 4 pacientes (44,4%) e sintomas de hipertensão intra-craniana em 2 casos (22,2%); palidez de papila óptica uni ou bilateral foi detectada em 5 casos (55,5%) e papiledema em 2 pacientes (22,2%); dificuldade de marcha foi referida em 3 casos (33,3%); tremores de extremidades e estrabismo foram mencionados em 2 casos cada (22,2%); sinais piramidais, convulsões, nistagmo e aumento do perímetro cefálico foram relatados em 1 caso cada (11,1%). As manifestações clínicas observadas, bem como a sua freqüência estão ilustradas no Gráfico 4. Os principais dados epidemiológicos da população estudada estão resumidos na Tabela 1.



Com relação à localização e extensão da lesão, em 3 casos a mesma se restringiu a um dos nervos ópticos (33,3%); em 1 caso ambos os nervos ópticos estavam envolvidos (11,1%); em 5 casos havia infiltração do quiasma óptico pelo tumor (55,5%), sendo que em 3 deles havia comprometimento do hipotálamo e/ou III ventrículo (33,3%). A representação esquemática da distribuição das lesões na população estudada se acha ilustrada na Figura 10.

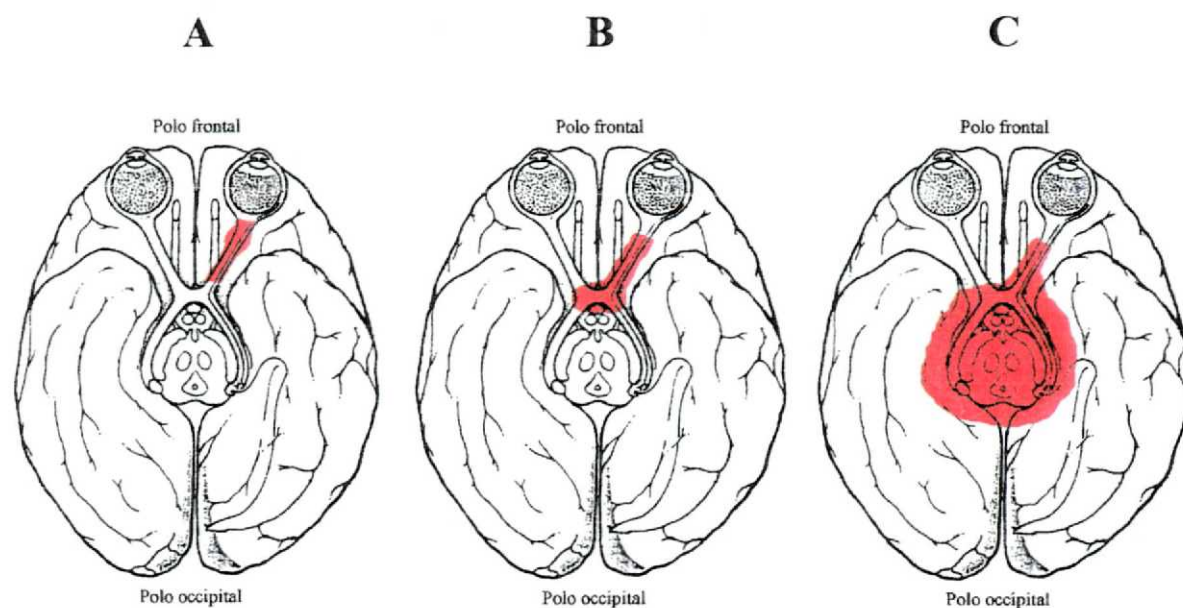


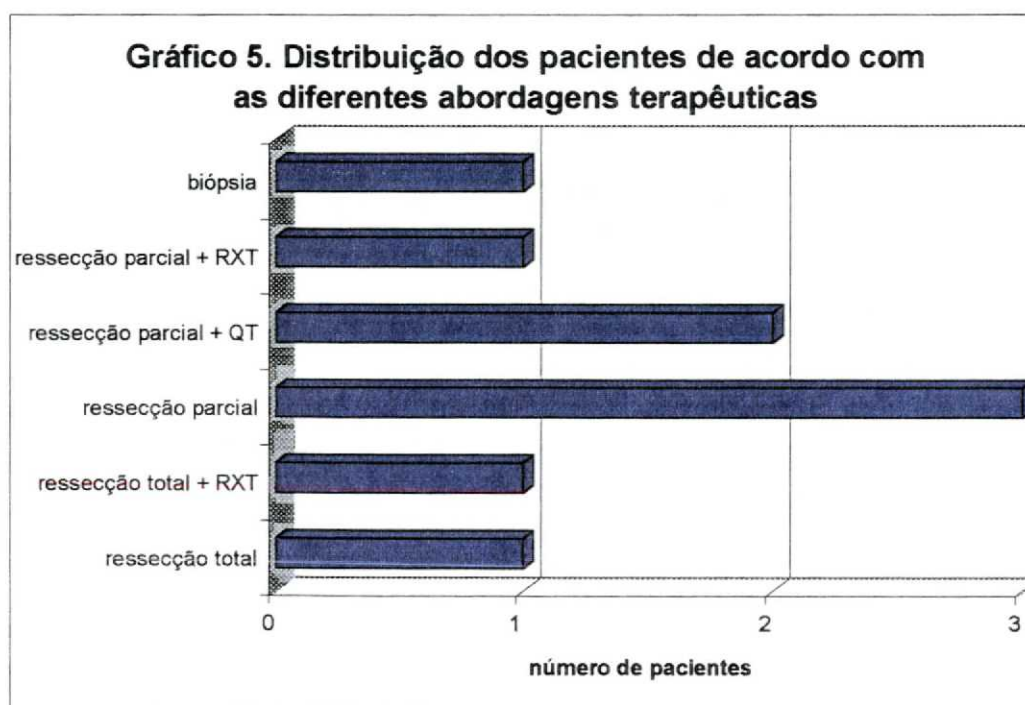
Figura 10. Representação esquemática da distribuição dos gliomas de vias ópticas na população estudada : A. Lesão restrita ao nervo óptico (uni ou bilateral). B. Lesão envolvendo o quiasma óptico, além de um ou ambos os nervos. C. Extensão da lesão para tratos ópticos, III ventrículo ou outras estruturas circunjacentes. Adaptada de Martin, J.H., Neuroanatomia – Texto e Atlas, p. 162, 1998, ed. Artes Médicas.

Tabela 2. Resumo dos principais dados epidemiológicos dos 9 pacientes portadores de GNO analisados no presente estudo.

N.º	Nome	Sexo	Idade	NF	Tempo- doença	Sintomas e sinais principais
1.	P.C.	F	3	Sim	6	DAV; proptose; atrofia de papila
2.	M.S.	F	2	Não	1	DAV; HIC; atrof.pap; nistag; trem.; dific. marcha
3.	R.C.S.	F	3	Não	12	HIC; dific. marcha; tremores; convulsões
4.	M.S.C.S	F	25	Não	108	DAV; proptose; atrofia de papila
5.	E.B.D.	F	1	Não	9	Aumento do perímetro cefálico
6.	S.M.R.	F	19	Não	2	DAV; proptose; papiledema
7.	M.B.G	F	18	Sim	12	DAV; proptose; papiledema
8.	J.J.G.	M	3	Não	3	DAV; estrabismo; atrofia de papila
9.	L.S.	F	5	Sim	5	DAV; estrabismo; atrofia de papila; sinais piramidais

Abreviaturas : NF – neurofibromatose; F – feminino; M – masculino; DAV – diminuição da acuidade visual; HIC – hipertensão intracraniana; dific. marcha – dificuldade de marcha; atrof.pap – atrofia de papila; nistag – nistagmo; trem. – tremores;
Tempo de doença em meses.

O tratamento cirúrgico consistiu em ressecção total em apenas 2 casos (22,2%), ressecção parcial ou subtotal em 6 casos (66,6%) e biópsia em 1 caso (11,1%). Em um dos casos, cuja ressecção total foi possível, o procedimento inicial havia sido biópsia seguida de radioterapia. Duas pacientes necessitaram de derivação ventrículo-peritoneal para tratamento de hidrocefalia obstrutiva causada pelo tumor (22,2%). Uma delas necessitou de várias reintervenções cirúrgicas para revisão e substituição do sistema de derivação no decorrer do seu tratamento. A outra paciente mencionada evoluiu com ascite que regrediu com tratamento clínico.



O tratamento radioterápico foi realizado em 2 pacientes (22,2%), ambos com infiltração tumoral do quiasma óptico. As doses de radiação foram de 4950 rads (caso n.º 8) e de 6000 rads (caso n.º 6).

Duas pacientes, também com comprometimento do quiasma, além de invasão do hipotálamo, foram submetidas a tratamento quimioterápico. Os

esquemas utilizados foram : cisplatina e etoposida – 3 ciclos completos mais 2 ciclos incompletos (caso n.º 2) e vincristina e carboplatina ainda em curso (caso n.º 5). A distribuição dos pacientes de acordo com as diferentes abordagens terapêuticas se acha representada no Gráfico 5 e na Tabela 3.

Apenas 1 paciente evoluiu com óbito, ocorrido no 11.º dia pós-operatório, devido a complicações de natureza infecciosa. Os demais pacientes permaneceram sob acompanhamento ambulatorial com seus respectivos médicos assistentes, não tendo sido detectadas alterações significativas no seu estado neurológico ou acuidade visual. O Gráfico 6 ilustra o tempo de acompanhamento e a evolução dos pacientes, os quais também constam da Tabela 3.

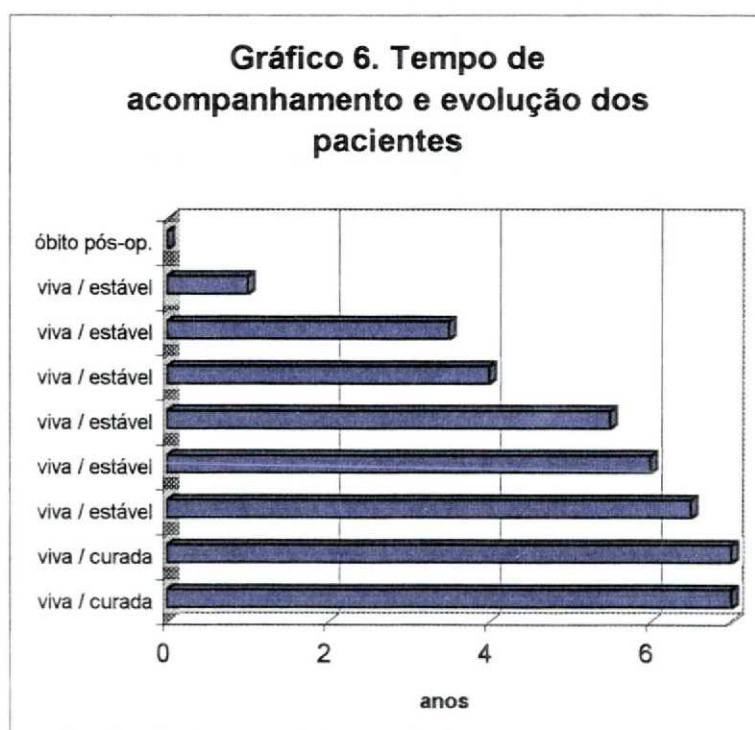
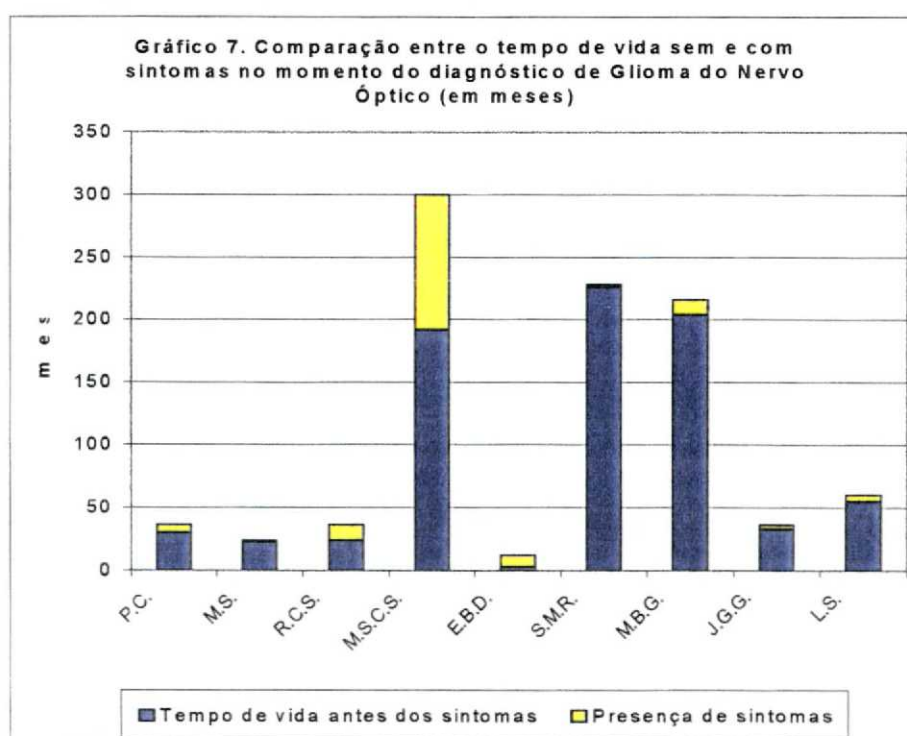


Tabela 3. Tratamento realizado nos 9 pacientes portadores de GNO estudados, sua evolução clínica e correlação com a localização anatômica das lesões.

N ^o	Nome	Localização	Cirurgia	RxT	QT	Evolução (tempo/anos)
1.	P.C.	N bilateral	Ressec.parcial- N. D.	Não	Sim	viva/estável - 1
2.	M.S.	N+ Q+ H	Ressec.parcial/ DVP	Não	Sim	viva/estável - 4
3.	R.C.S.	N+Q+ H+ IIIV	Ressec.subtotal/DVP	Não	Não	viva/estável - 3,5
4.	M.S.C.S	N	Ressecção total	Não	Não	viva/curada - 7
5.	E.B.D	N+ Q+ T	Ressec.subtotal	Não	Sim	viva/estável - 6
6.	S.M.R.	N+Q	Biópsia/Ressec.total	Sim	Não	viva/curada - 7
7.	M.B.G	N	Ressec.subtotal	Não	Não	viva/estável - 5,5
8.	J.J.G.	N+ Q	Ressec.subtotal	Sim	Não	vivo/estável - 6,5
9.	L.S	N	Biópsia	Não	Não	óbito pós-operatório

Abreviaturas : N – nervo óptico; Q – quiasma óptico; T – trato óptico; H – hipotálamo; IIIV – 3.º ventrículo; Ressec. – ressecção; DVP – derivação ventrículo-peritonia; N.D. – nervo óptico direito; RxT – radioterapia; QT – quimioterapia.



4.2. RESULTADOS RADIOLÓGICOS E DE IMAGEM

Caso n.º 1: As figuras 11 e 12 demonstram o aspecto das lesões no pré-operatório e 8 meses após a intervenção cirúrgica sobre o nervo óptico direito.

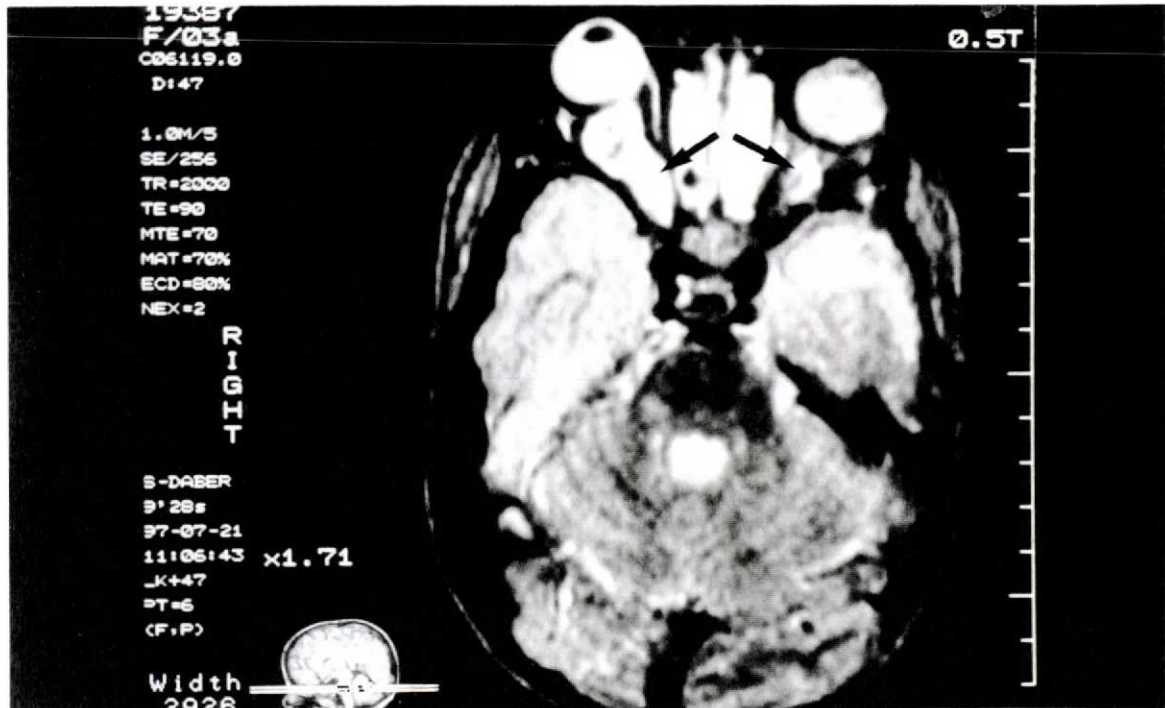


Figura 11. Exame de ressonância magnética do caso n.º 1, corte axial em T2, pré-operatório, mostrando espessamento do nervo óptico direito desde a porção intra-conal até o ápice da órbita (seta), sem comprometimento do quiasma. Dilatação discreta e difusa do nervo óptico esquerdo (seta).

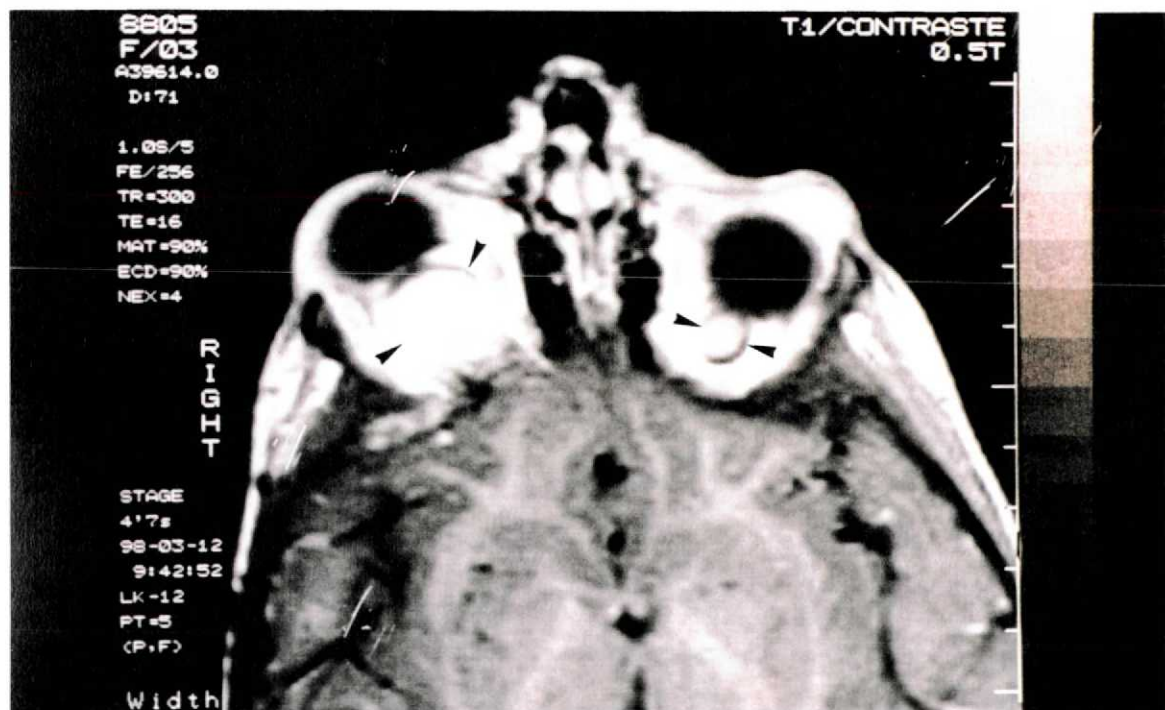


Figura 12. Exame de ressonância magnética do caso n.º 1, corte axial em T1, mostrando o aspecto das lesões (cabeças de seta) 8 meses após a intervenção cirúrgica sobre o nervo óptico direito, sem evidência de comprometimento do quiasma.

Caso n.º 2 : As figuras 13 e 14 demonstram o aspecto da lesão 2 e 4,5 anos após o tratamento cirúrgico. Não foi possível obter as imagens da lesão no pré-operatório.

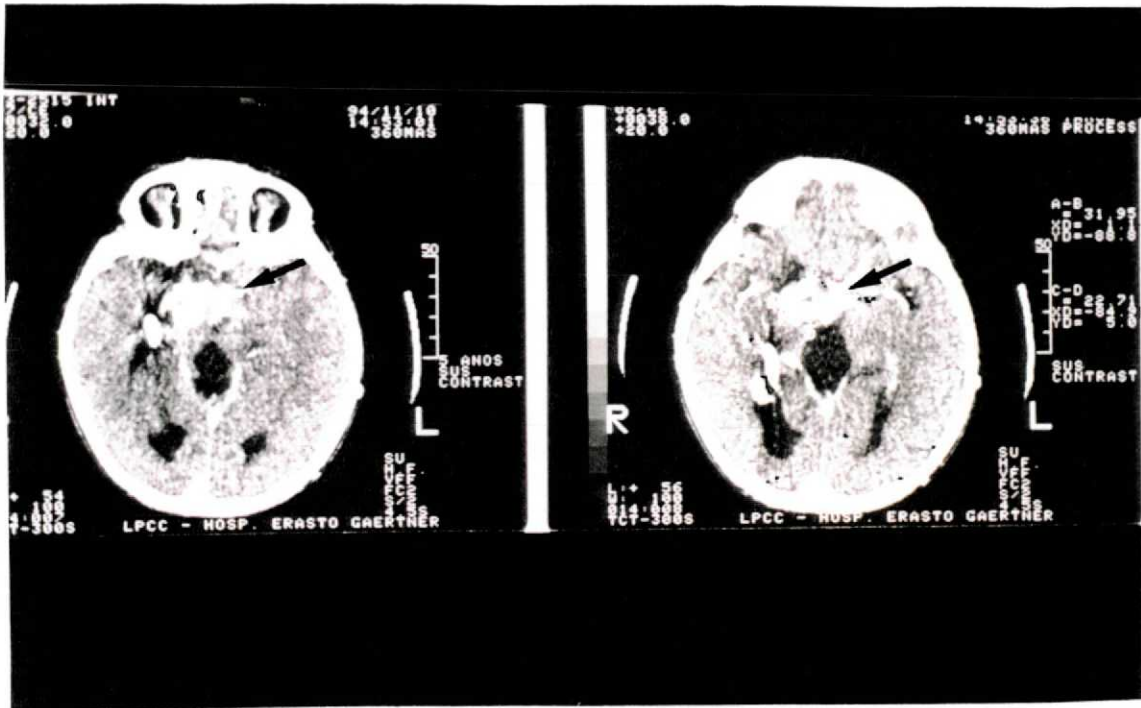


Figura 13. Exame de tomografia computadorizada do caso n.º 2, cortes axiais, 2 anos após o tratamento cirúrgico, mostrando lesão expansiva de contornos irregulares na região supra-selar (setas).

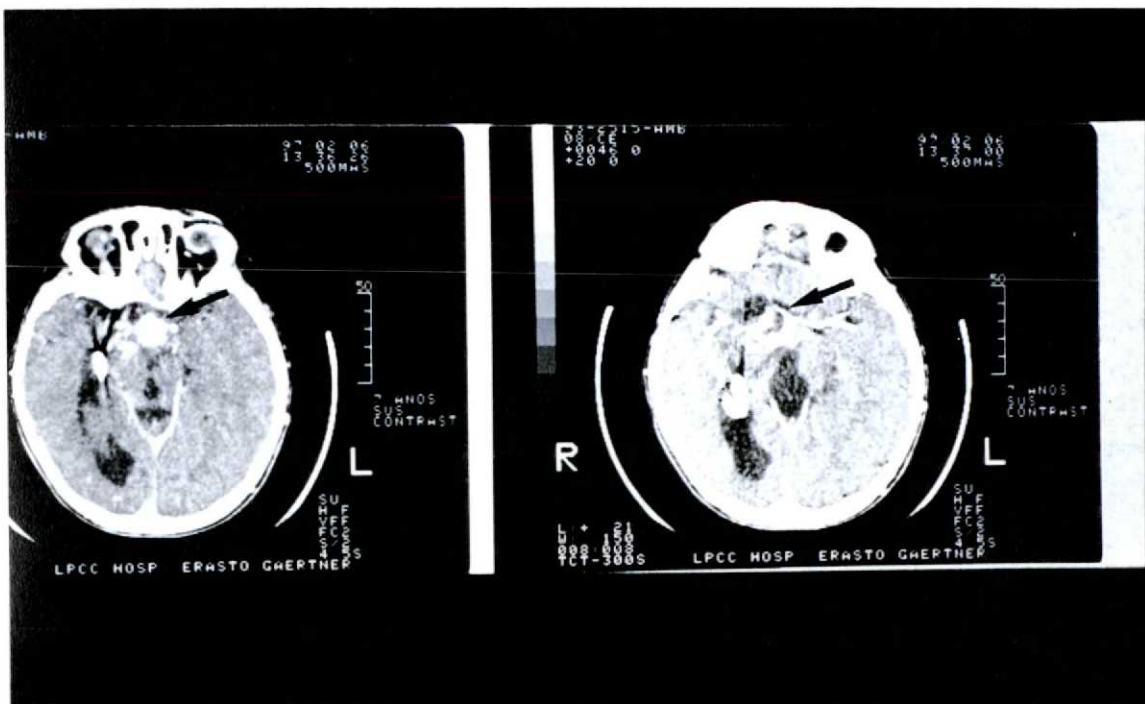


Figura 14. Exame de tomografia computadorizada do caso n.º 2, cortes axiais, mostrando o aspecto da lesão 4,5 anos após o tratamento cirúrgico (setas).

Caso n.º 3: As figuras 15 e 16 apresentam o aspecto do tumor 2 e 2,5 anos após o tratamento cirúrgico. As imagens referentes ao tumor no pré-operatório não estão disponíveis.



Figura 15. Exame de tomografia computadorizada do caso n.º 3, cortes axiais, mostrando processo expansivo supra-selar relacionado ao quiasma óptico com extensão para o nervo óptico esquerdo (setas), 2 anos após o tratamento cirúrgico.

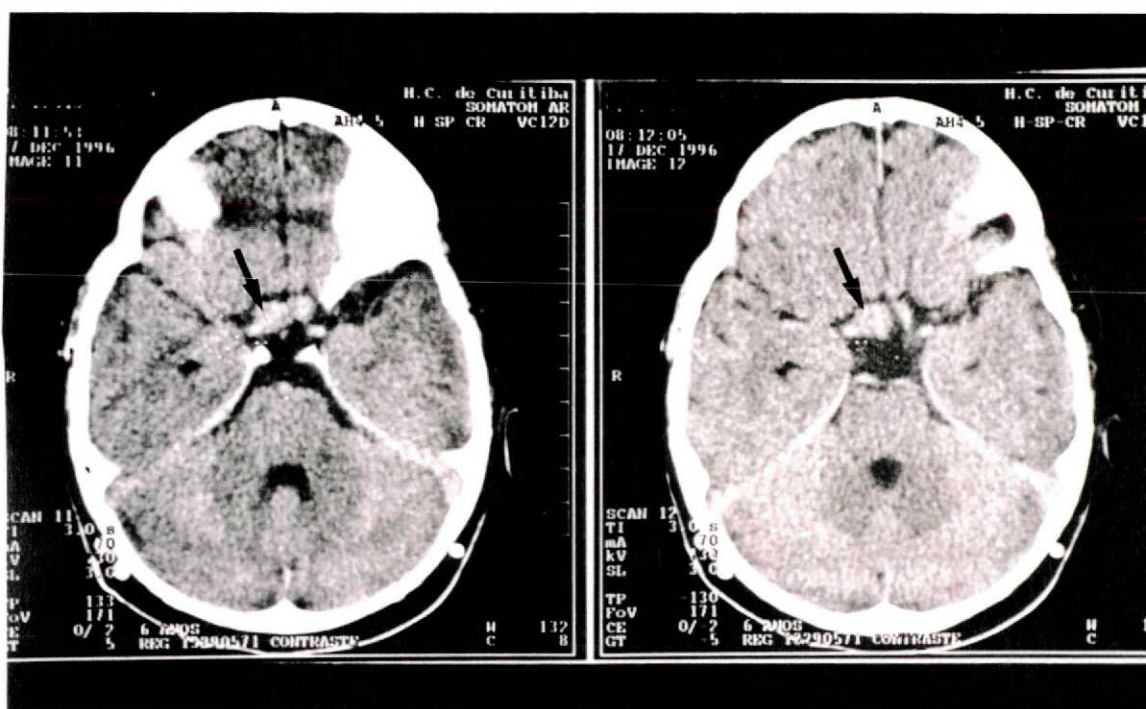


Figura 16. Exame de tomografia computadorizada do caso n.º 3, cortes axiais, mostrando o aspecto da lesão 2,5 anos após a intervenção cirúrgica (setas).

Caso n.º 4: Os exames relativos a esta paciente não estão disponíveis.

Caso n.º 5: As figuras 17 e 18 demonstram o aspecto da lesão no pré-operatório e 6 anos após o tratamento cirúrgico.

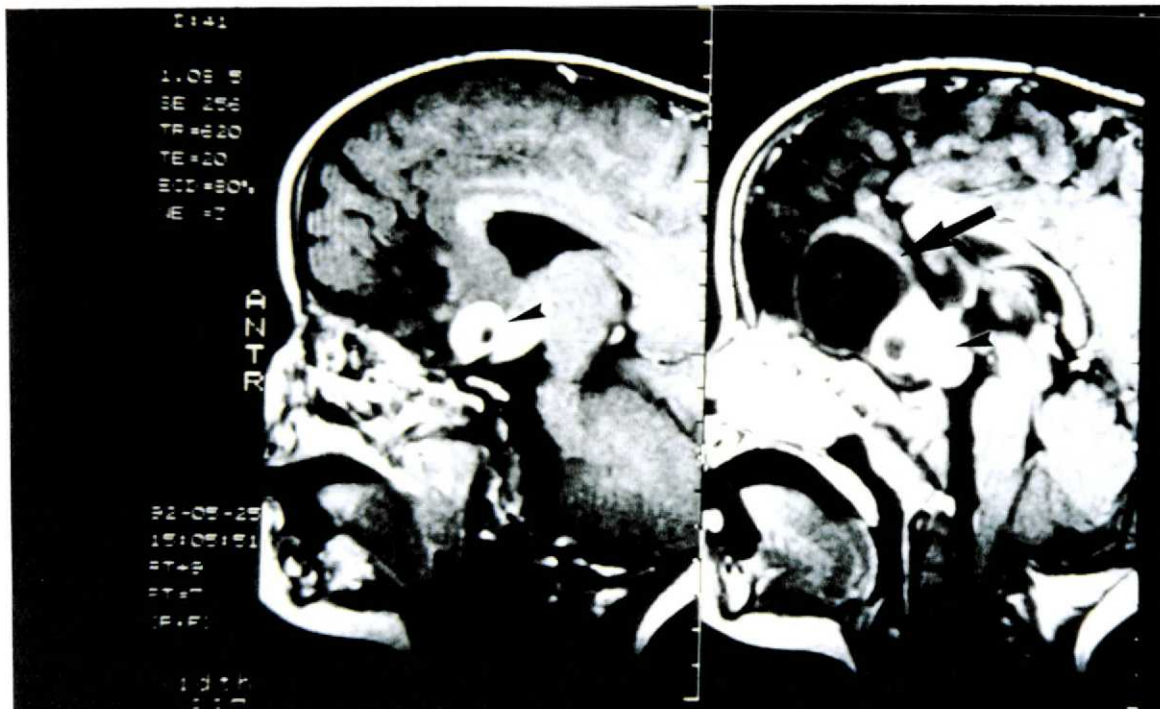


Figura 17. Exame de ressonância magnética do caso n.º 5, cortes sagitais em T1, pré-operatório, mostrando tumor na região do quiasma óptico (cabeças de seta) com volumosa expansão cística para o lobo frontal (seta).

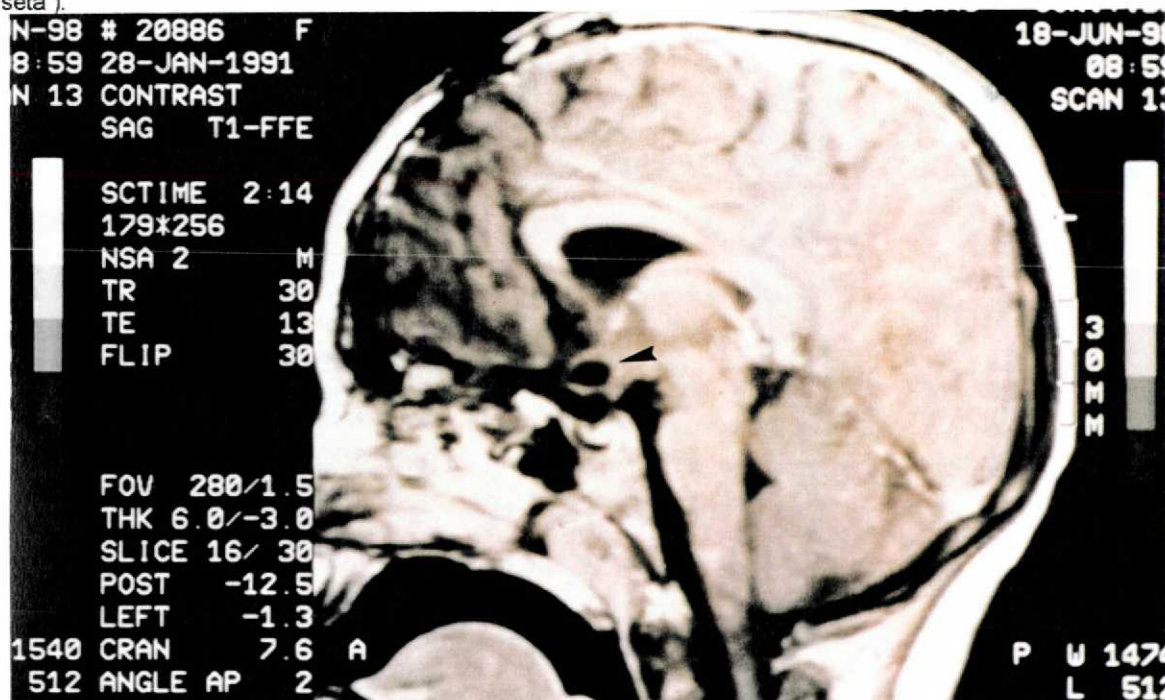


Figura 18. Exame de ressonância magnética do caso n.º 5, corte sagital em T1, 6 anos após o tratamento cirúrgico mostrando lesão residual no quiasma óptico com pequeno componente cístico (cabeça de seta).

Caso n.º 6: As figuras 19 e 20 ilustram o aspecto tomográfico do tumor no pré-operatório e a ausência de lesão 4,5 anos após o tratamento cirúrgico.

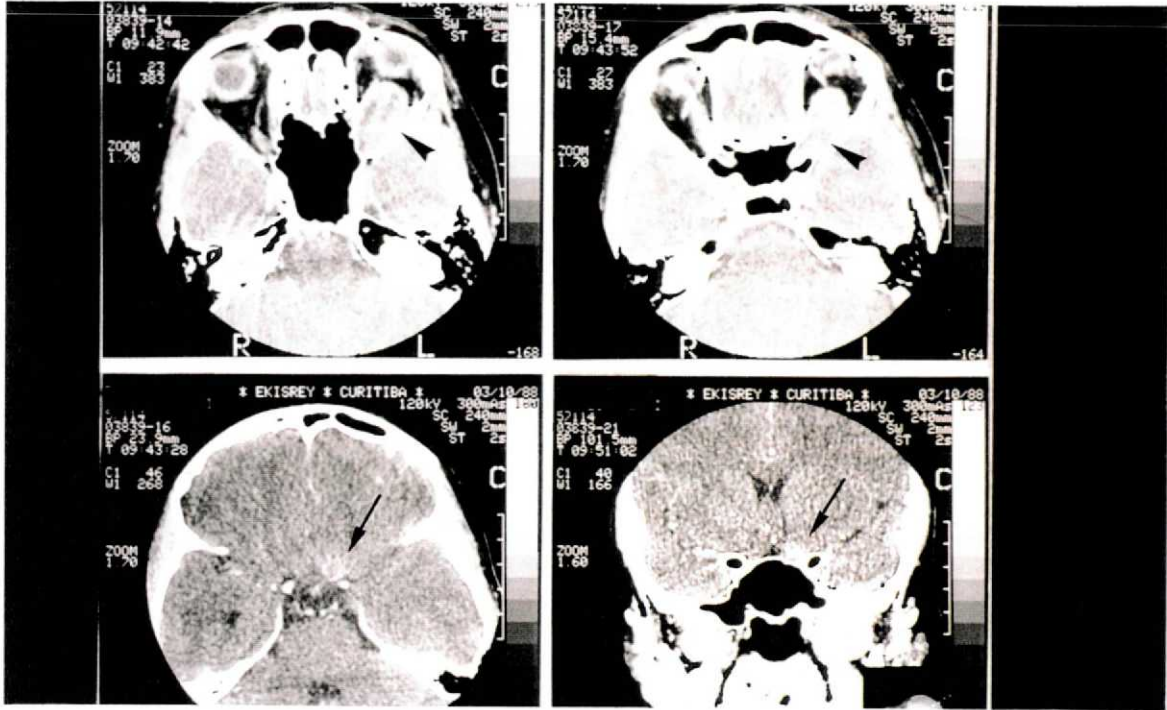


Figura 19. Exame de tomografia computadorizada do caso n.º 6, 3 cortes axiais e 1 corte coronal, pré-operatório, apresentando processo expansivo intra-orbitário esquerdo ultrapassando o canal óptico (cabeças de seta) e se estendendo até o quiasma óptico (seta).

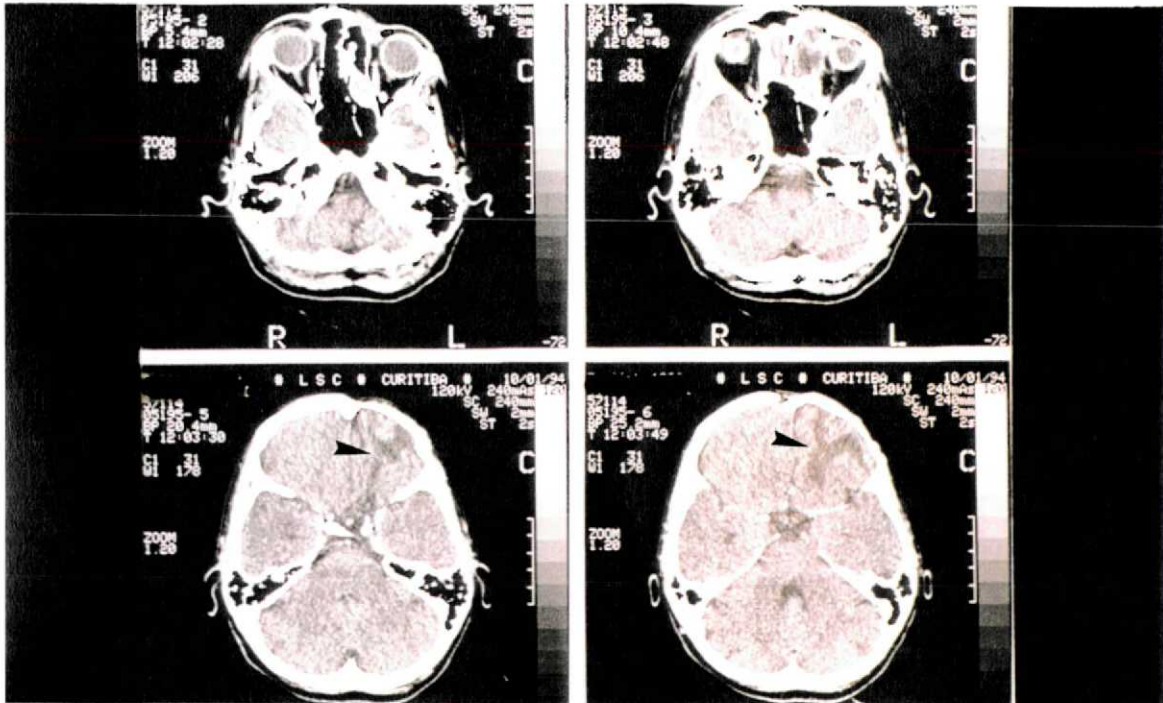


Figura 20. Exame de tomografia computadorizada do caso n.º 6, cortes axiais, apresentando área de gliose na região frontal esquerda (cabeças de seta) e ausência de neoplasia 4,5 anos após o tratamento cirúrgico.

Caso n.º 7: As figuras 21 e 22 demonstram o aspecto do tumor 3 e 5 anos após a intervenção cirúrgica. Não foi possível obter as imagens referentes à lesão no pré-operatório.

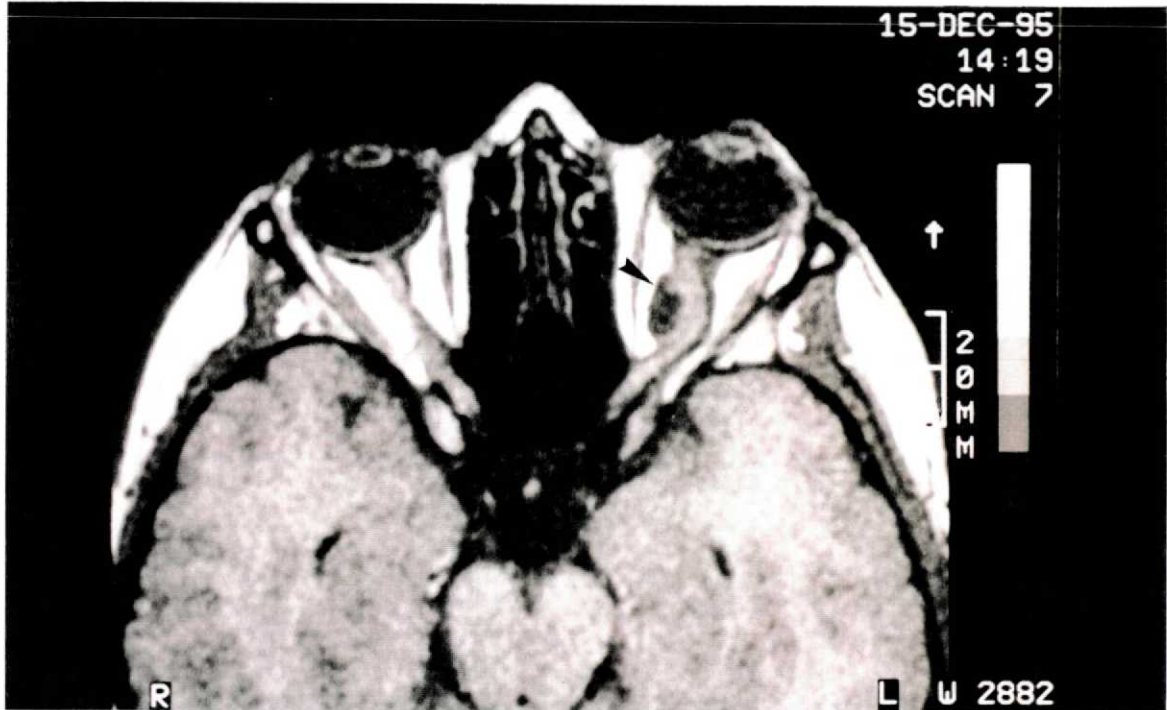


Figura 21. Exame de ressonância magnética do caso n.º 7, corte axial em T1, apresentando processo expansivo no interior da órbita esquerda (cabeça de seta), sem sinais de extensão para o quiasma óptico, 3 anos após o tratamento cirúrgico.

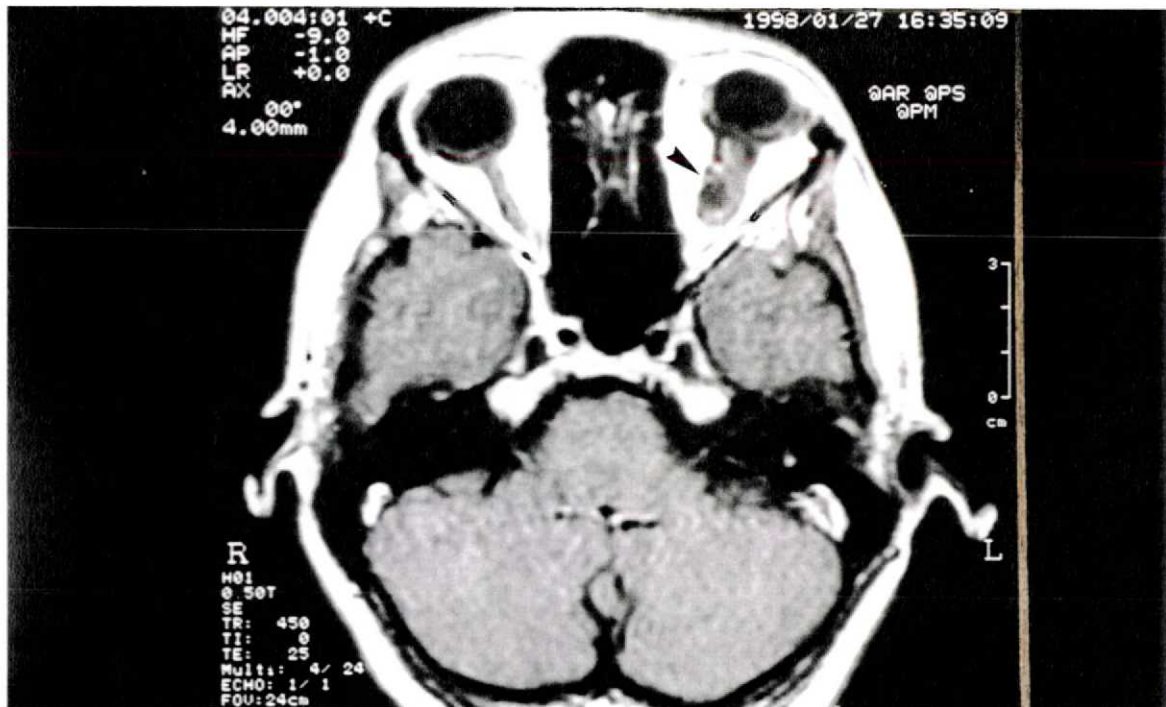


Figura 22. Exame de ressonância magnética do caso n.º 7, corte axial em T1, demonstrando o aspecto da lesão 5 anos após a intervenção cirúrgica (cabeça de seta).

Caso n.º 8: As figuras 23, 24 e 25 ilustram a evolução do tumor desde o pré-operatório até 4,5 e 7 anos após a operação.

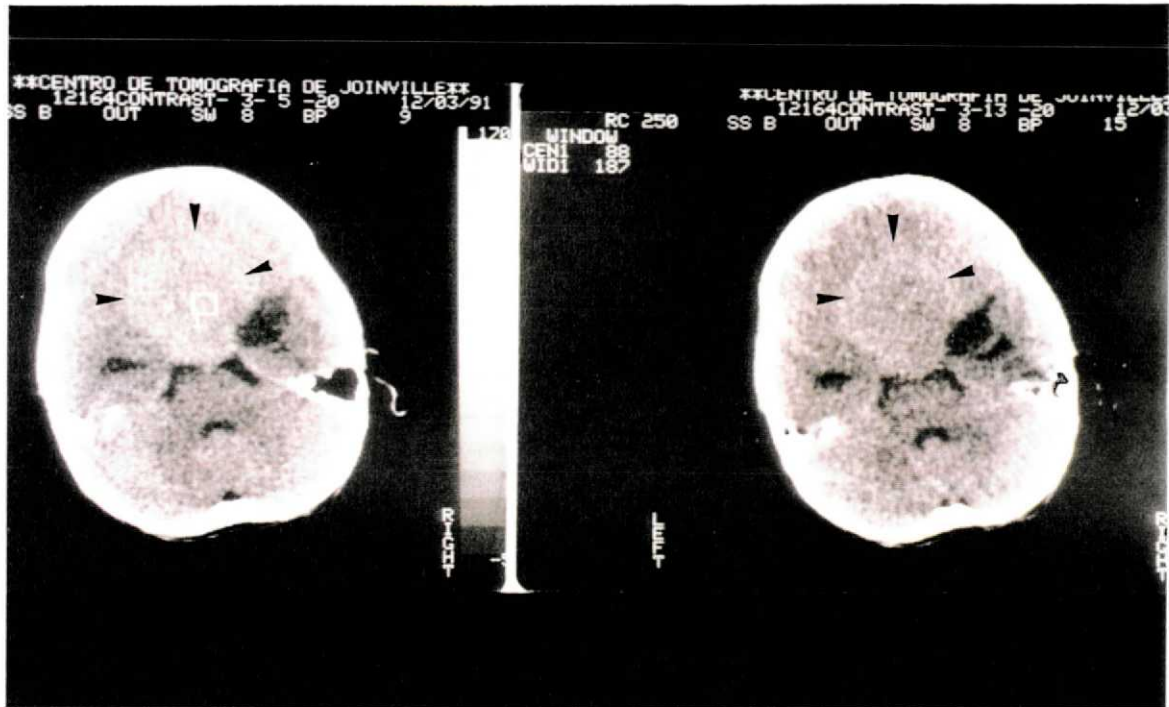


Figura 23. Exame de tomografia computadorizada do caso n.º 8, cortes axiais, pré-operatório, mostrando processo expansivo supra-selar (cabeças de seta).

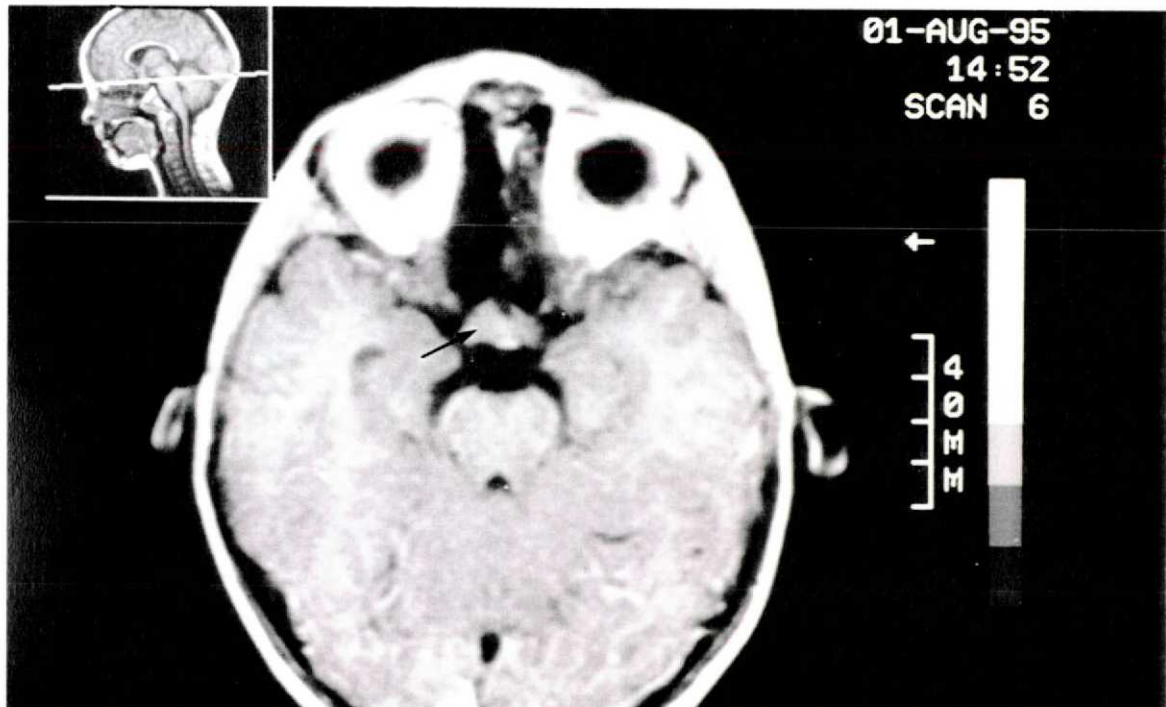


Figura 24. Exame de ressonância magnética do caso n.º 8, corte axial em T1, mostrando o aspecto da lesão 4,5 anos após o tratamento cirúrgico (seta).

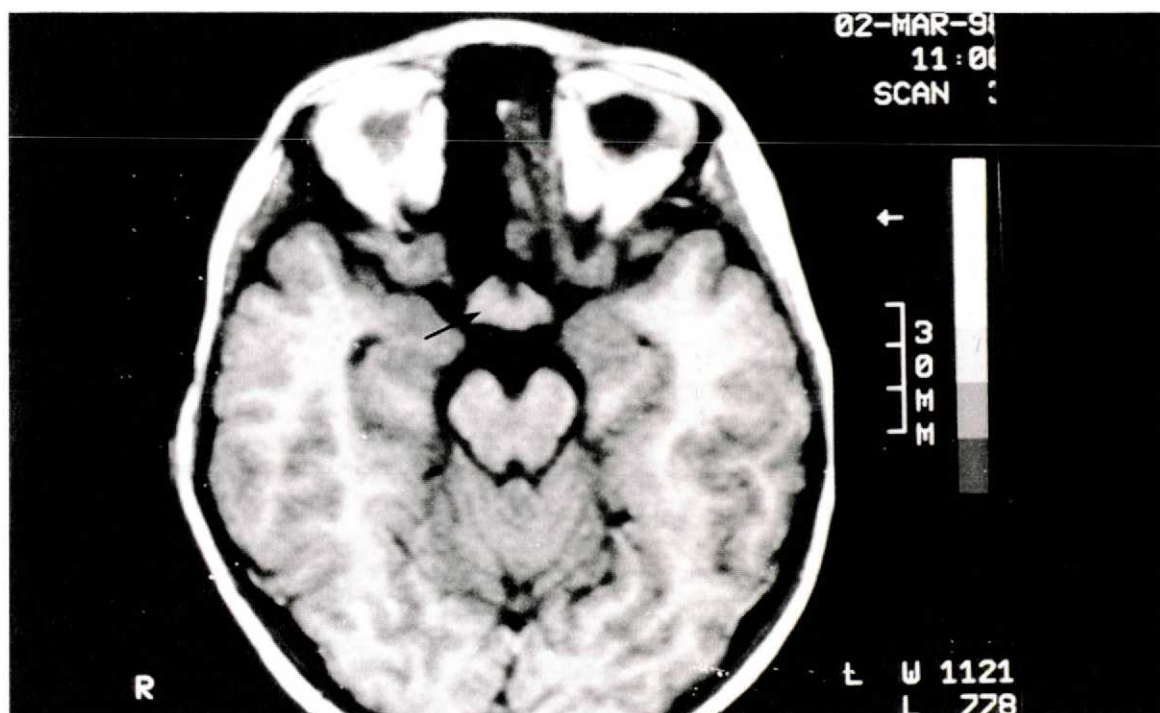


Figura 25. Exame de ressonância magnética do caso n.º 8, corte axial em T1, apresentando o tumor 7 anos após a intervenção cirúrgica (seta)

Caso n.º 9: Não foi possível obter os exames referentes a esta paciente.

4.3. RESULTADOS QUALITATIVOS

Em todos os 9 casos estudados o diagnóstico anatomopatológico foi astrocitoma pilocítico com as seguintes características histológicas :

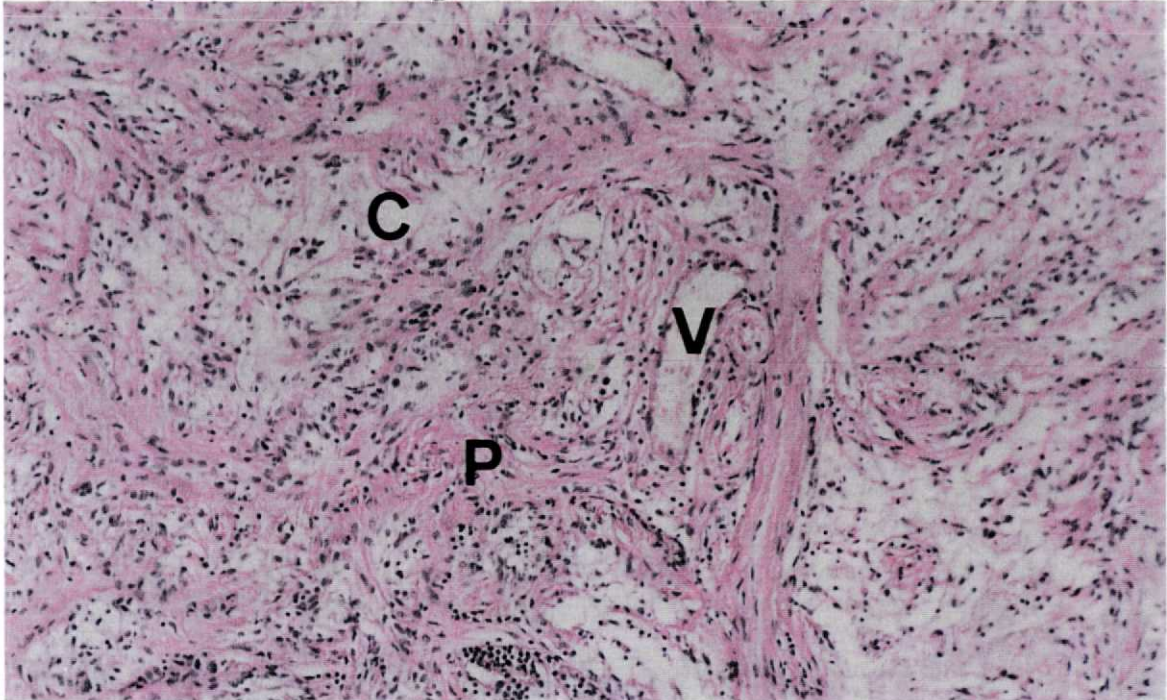


Figura 26. Corte histológico de GNO demonstrando grande quantidade de matriz pilocítica (P) entremeadada por poucos focos de cistificação (C). Presença de vasos sanguíneos (V) por vezes proliferados em meio ao tumor. (HE x 100).

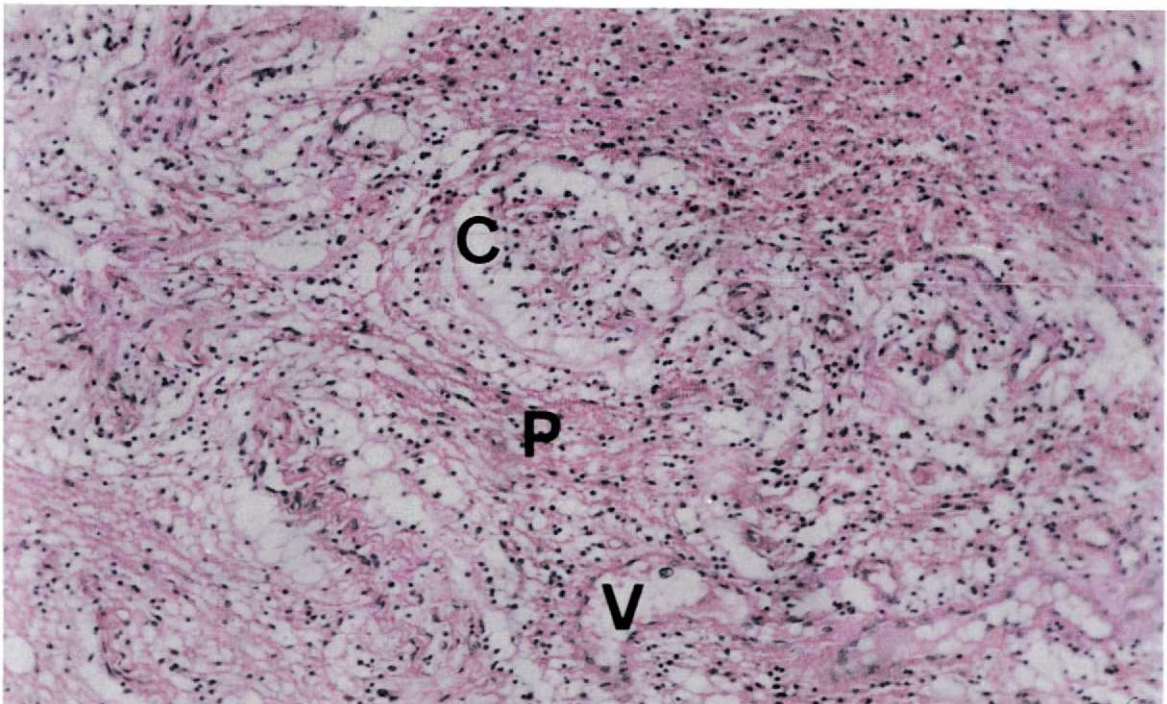


Figura 27. Corte histológico de GNO demonstrando componente microcístico (C) estimado em 50% em relação à matriz pilocítica (P), quantificado em (+ +). Presença de um único vaso sanguíneo (V), caracterizando (+) na avaliação da proliferação vascular. (HE x 100).

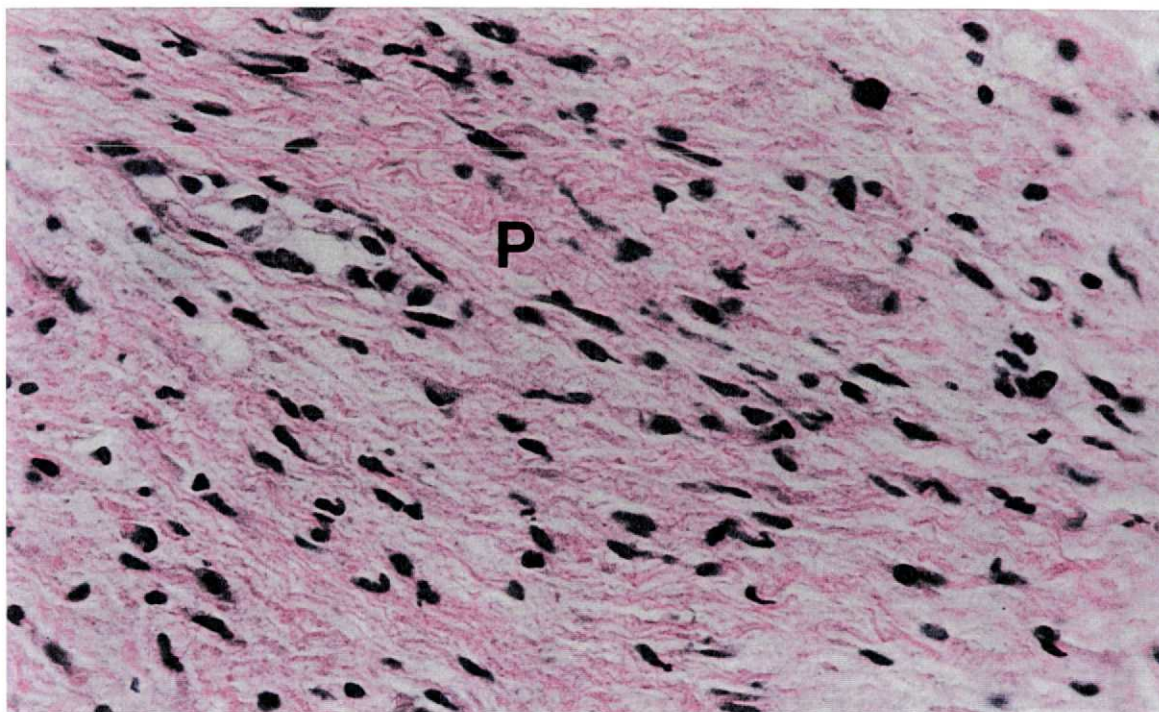


Figura 28. Corte histológico de GNO demonstrando matriz pilocítica proeminente (P) e núcleos tumorais alongados e uniformes. A avaliação da celularidade revelou a presença de 142 núcleos na área estudada (correspondente a 826 células/mm²), tendo sido computados apenas aqueles nitidamente distinguíveis. (HE x 400).

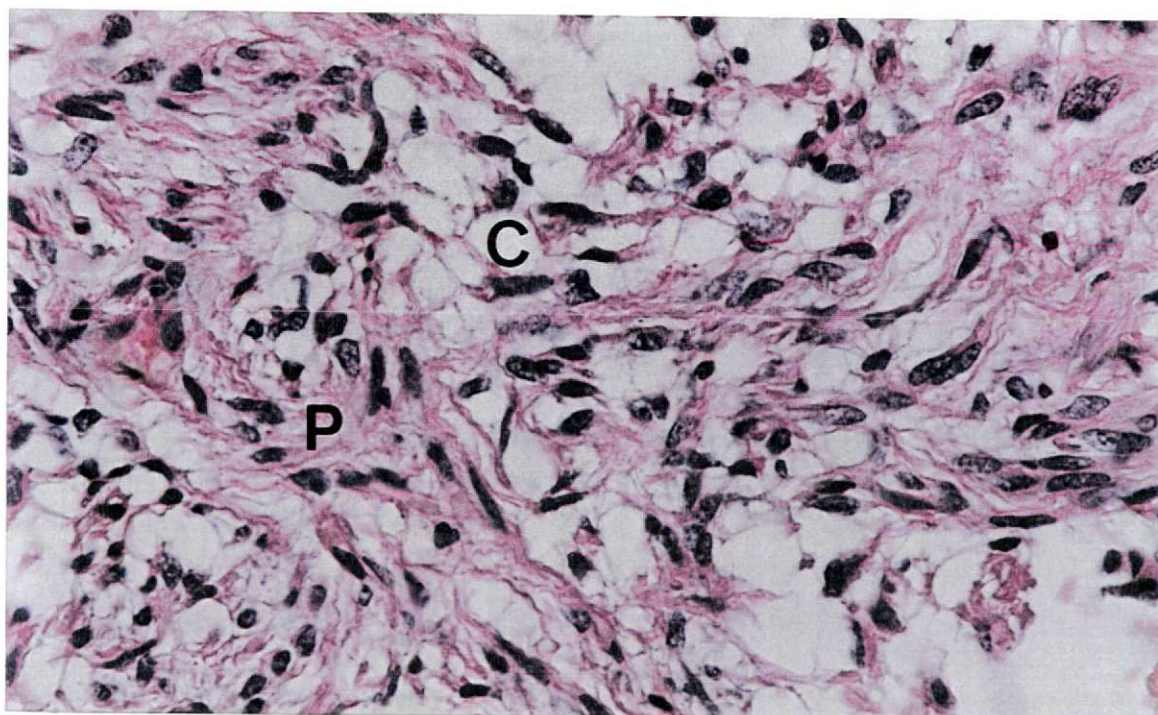


Figura 29. Corte histológico de GNO demonstrando matriz pilocítica (P) entremeada por componente microcístico (C). Este caso, avaliado como (+ +) no quesito matriz celular, apresentou 175 núcleos na área estudada (correspondente a 1017 células/mm²). (HE x 400).

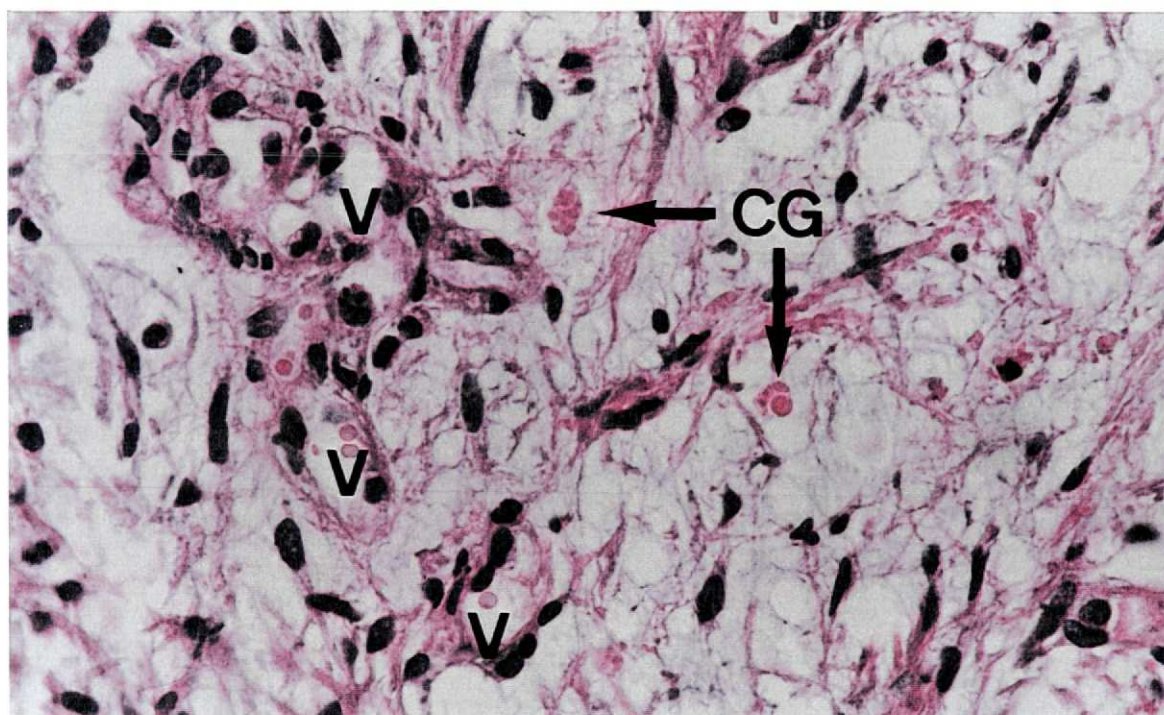


Figura 30. Corte histológico de GNO demonstrando vasos sanguíneos (V) proeminentes, (+ + +) na avaliação da proliferação vascular, núcleos das células tumorais relativamente uniformes e presença de corpos granulares (CG). (HE x 400).

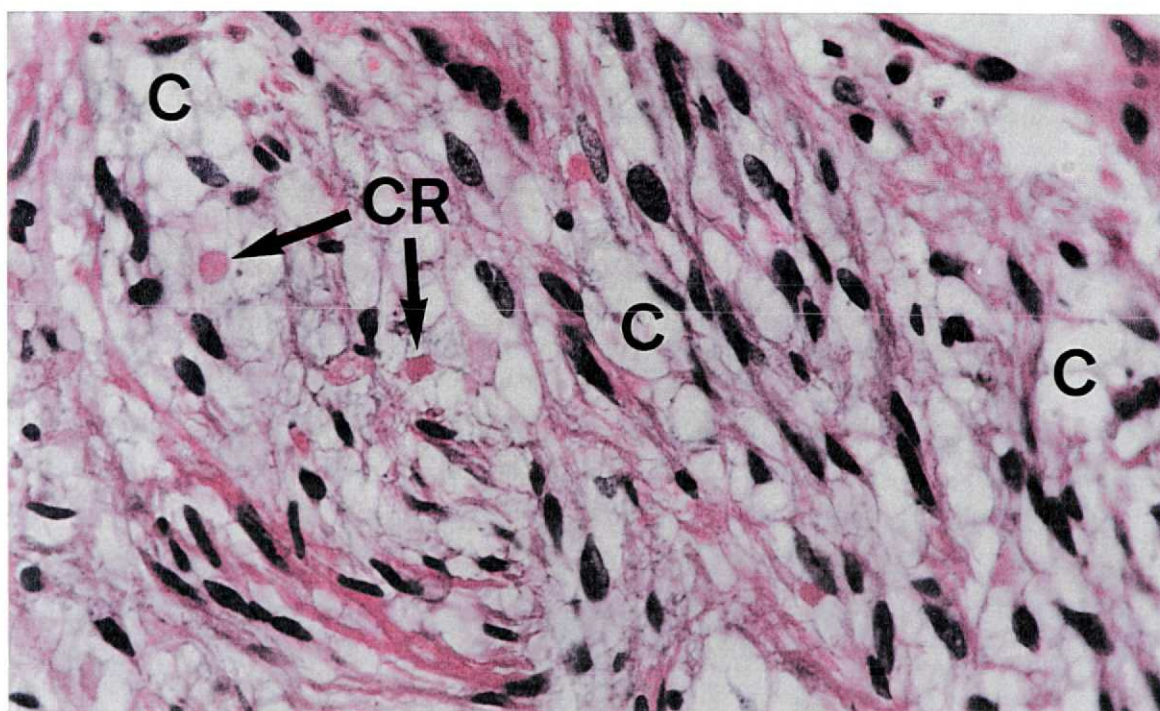


Figura 31. Corte histológico de GNO demonstrando matriz celular predominantemente microcística (+ + +), com ocasionais corpúsculos de Rosenthal (CR). (HE x 400).

A avaliação imuno-histoquímica pelo PCNA e pelo Ki-67 demonstrou variados números de células coradas.

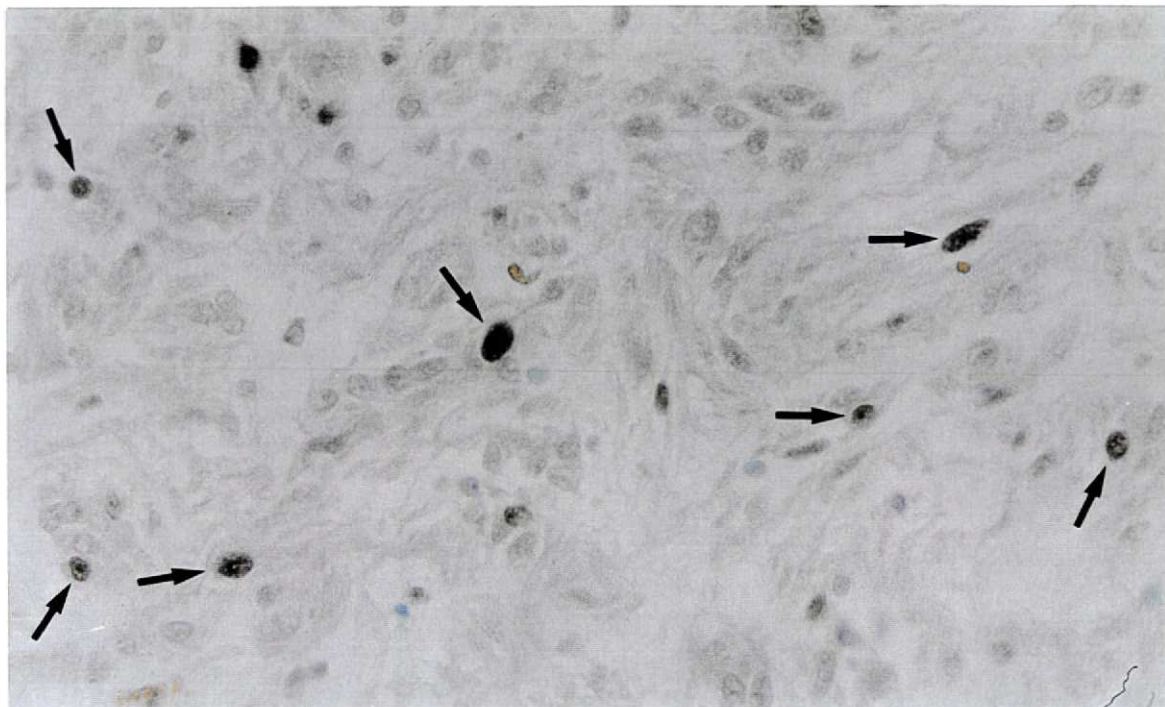


Figura 32. Corte histológico de GNO corado pelo método imuno-histoquímico para PCNA demonstrando 7 núcleos enegrecidos (setas) representando células em fase proliferativa; demais núcleos negativos (n= 79). O índice proliferativo obtido neste caso foi de 6,5%. (x 400).

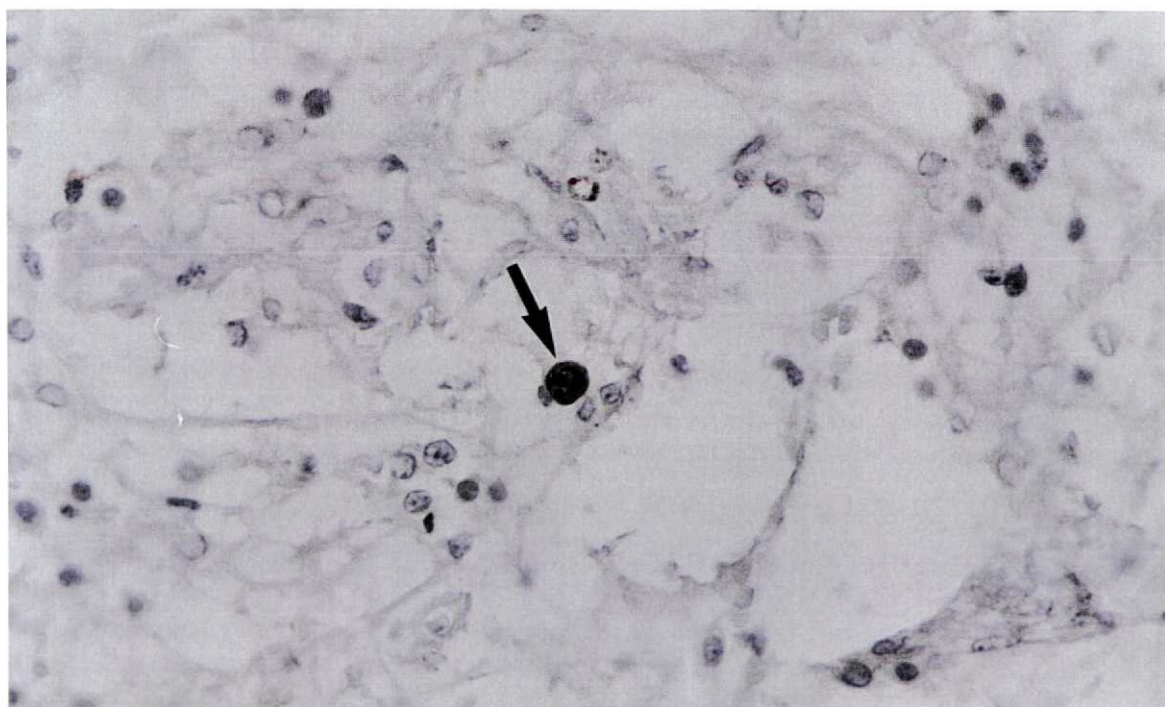


Figura 33. Corte histológico de GNO corado pelo método imuno-histoquímico para Ki-67 demonstrando 1 núcleo acastanhado (seta) em fase proliferativa; demais núcleos negativos (n= 51). O índice proliferativo obtido neste caso foi de 0,6%. (x 400).

4.4. RESULTADOS QUANTITATIVOS

A avaliação da celularidade, matriz celular, componente vascular, bem como os índices proliferativos obtidos pelas colorações com o PCNA e o Ki-67 estão reunidos na tabela n.º 4. Em 3 casos, a análise da imunocoloração pelo Ki-67 foi prejudicada por artefatos e por este motivo considerada inconclusiva.

Tabela 4. Resultados quantitativos obtidos pela análise histológica e imunohistoquímica dos 9 casos de GNO estudados, correlacionados com a localização anatômica das lesões.

N.º	Nome	Celularidade	Mat. Cel.	Comp. Vasc.	PCNA	Ki-67	Localização da lesão
1.	P.C.	3035	+	+	15,0	-	N.O Bilateral
2.	M.S.	2802	++	+	27,1	0	N.O + Q.O + H
3.	R.C.S.	3494	++	+	12,7	-	N.O + Q.O + H + III V
4.	M.S.C.S	1756	+++	+	0	0	N.O
5.	E.B.D	3256	+++	+	6,6	0	N.O + Q.O + T.O
6.	S.M.R.	3000	+++	+++	6,5	0,7	N.O + Q.O
7.	M.B.G	2279	++	+++	2,4	-	N.O
8.	J.J.G.	3820	++	++	5,9	0,7	N.O + Q.O
9.	L.S	1273	+	+	0	0	N.O

Abreviaturas : Mat.Cel. - Matriz celular; Comp.Vasc. - Componente vascular; N.O. - Nervo óptico; Q.O. - quiasma óptico; H - Hipotálamo; T.O. - Trato óptico; III V - 3.º ventrículo.

Unidades : Celularidade - células neoplásicas/mm²; PCNA e Ki-67 : índice proliferativo em %.

A análise estatística dos dados acima revelou os seguintes resultados :

Tabela 5. Análise de Variância para verificar se há diferença estatisticamente significativa entre os 3 níveis de quantificação da matriz pilocítica quanto à variável celularidade.

Análise da Variância						
Fonte de variação	Soma dos quadrados	GL	Quadrados médios	f	Valor - p	
Níveis da matriz celular	35968,83	2	17984,41	0,853	0,4720	
Resíduo	126485,17	6	21080,861			
Total	162454,00	8				

GL - graus de liberdade

Gráfico 8. Intervalo de confiança (95%) para o fator matriz celular em relação ao número de núcleos corados

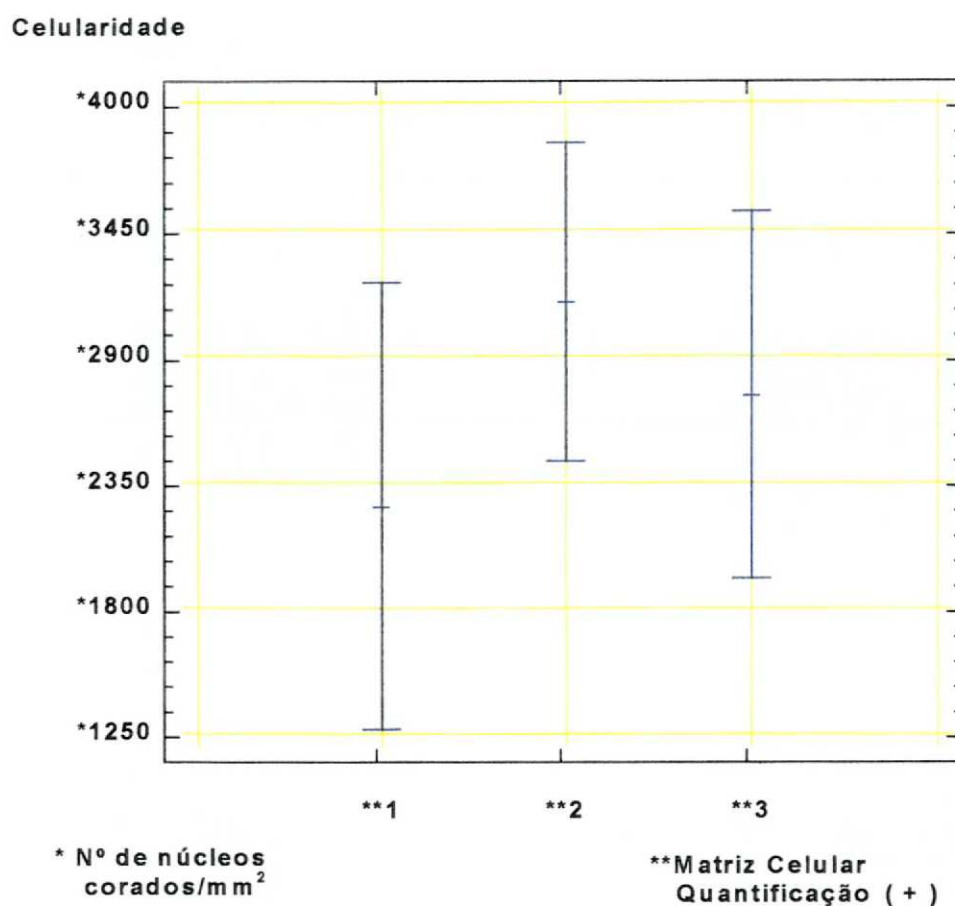


Tabela 6. Análise de Variância para verificar se há diferença estatisticamente significativa entre os 3 níveis de quantificação do componente vascular quanto à variável celularidade.

Análise da Variância					
Fonte de variação	Soma dos quadrados	GL	Quadrados médios	f	Valor - p
✓ Níveis do comp vasc.	38424,67	2	19212,333	0,929	0,4450
Resíduo	124029,33	6	20671,556		
Total	162454,00	8			

GL - graus de liberdade

✓ - Níveis do componente vascular

Gráfico 9. Intervalo de confiança (95%) para o fator componente vascular em relação ao número de núcleos corados

Celularidade

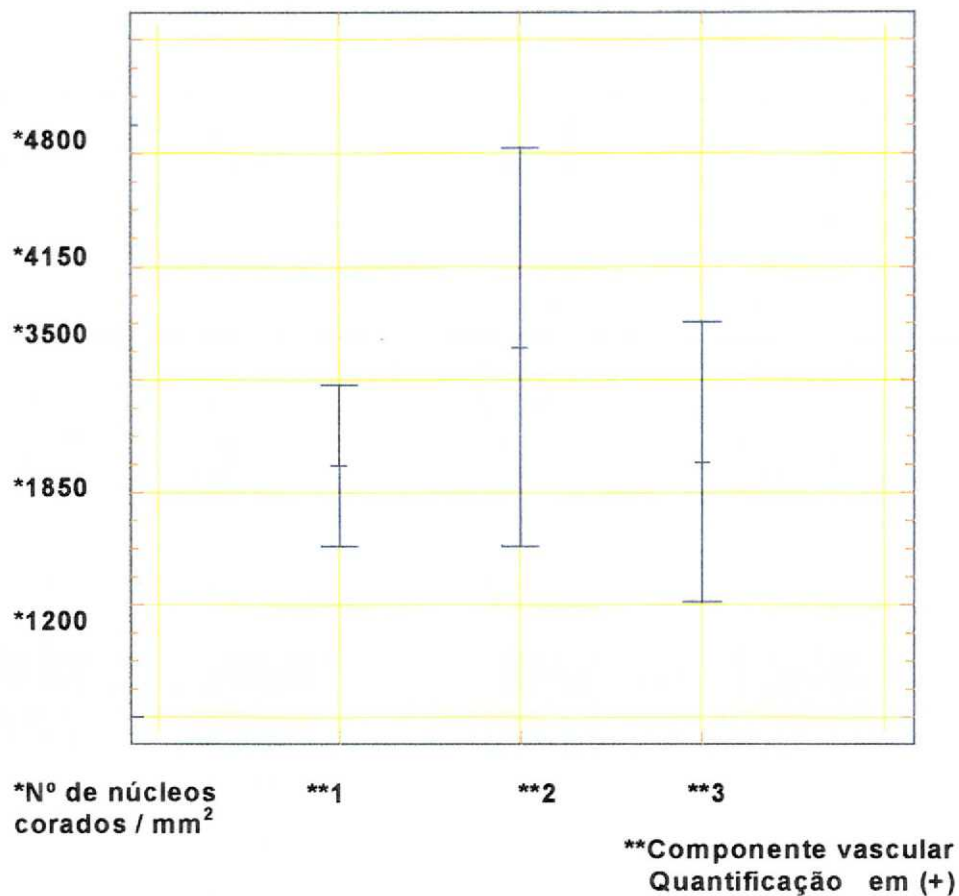


Tabela 7. Matriz de correlação entre as variáveis localização da lesão, celularidade e índice proliferativo (PCNA).

Correlações amostrais			
	Localização	Celularidade	PCNA
Localização	1.0000 (9)	0,6431 (9)	0,5802 (9)
Celularidade	0.0000 0,6431 (9)	0.0617 1.0000 (9)	0.1014 0.4433 (9)
PCNA	0.0617 0.5802 (9)	0.0000 0.4433 (9)	0.2321 1.0000 (9)
	0.1014	0.2321	0.0000
	Coefficiente	Tamanho da amostra	Valor - p

5 DISCUSSÃO

Todo glioma intracraniano, independentemente do seu grau de diferenciação histológica ou anaplasia apresenta agressividade biológica, uma vez que sem tratamento apropriado é geralmente fatal. Mesmo os chamados gliomas de baixo grau, com crescimento lento, apresentam características de agressividade biológica como a ausência de limite nítido e a capacidade de infiltrar tecidos normais (HOSHINO, 1984). O comportamento clínico de um tumor cerebral é determinado por vários fatores incluindo as defesas do hospedeiro, a localização, a capacidade intrínseca de proliferar, infiltrar e de resistir ao tratamento. Os sistemas de graduação histológica tentam predizer o comportamento clínico de uma neoplasia através de sua aparência microscópica (COONS, 1997).

Dentro deste contexto, os gliomas do nervo óptico representam um desafio aos pesquisadores. Além de apresentar um comportamento incerto, a baixa frequência com que ocorrem dificulta a obtenção e a análise de dados, tornando os estudos isolados pouco expressivos. Por outro lado a heterogeneidade das amostras relatadas na literatura prejudica a compilação dos dados disponíveis. Foi nesta atmosfera de questionamentos e curiosidade científica que o presente estudo foi concebido. Procurou-se aliar dados clínicos e epidemiológicos, elementos da avaliação histológica e de imuno-histoquímica na expectativa de se detectar possíveis fatores prognósticos.

Com relação aos dados epidemiológicos, chama à atenção o predomínio absoluto do sexo feminino (88,8%), o que destoa dos relatos encontrados na literatura. FLICKINGER et al. (1988), ao analisarem 36 casos de glioma de nervo e

quiasma óptico, encontraram 23 pacientes do sexo feminino para 9 do sexo masculino dentre os 32 pacientes que tiveram seu diagnóstico confirmado por biópsia. EGGERS et al. (1989) citam que as mulheres são discretamente mais acometidas. DUTTON (1994) aponta uma proporção de 2 a 3 : 1 para o sexo feminino nos tumores que envolvem apenas o nervo óptico, referindo que no cômputo geral não há predileção entre os sexos. A mesma afirmação é feita por GARVEY e PACKER (1996) que citam distribuição semelhante nos dois sexos nas lesões quiasmáticas em crianças.

A idade dos pacientes por ocasião do diagnóstico no presente estudo variou entre 1 e 25 anos, sendo que 6 pacientes se encontravam na 1.^a década, 2 pacientes na 2.^a década e apenas 1 paciente na 3.^a década de vida. Vários estudos relatam incidências variando entre zero e 53, 64 e até 79 anos (respectivamente : BILGIÇ et al.,1989; WONG et al.,1987; DUTTON,1994), sendo que EGGERS et al. (1989) mencionam que a lesão pode estar presente no nascimento. A média de idade obtida neste trabalho foi igual a 8,67 anos, aproximando-se muito da relatada por DUTTON (1994) e GARVEY e PACKER (1996) : 8,8 anos. Por outro lado, WEISS et al. (1987) encontraram média igual a 10,5 e WONG et al. (1987) igual a 15 anos nas suas casuísticas, enquanto FLICKINGER et al. (1988) obtiveram média de 7,4 e BILGIÇ et al. (1989) média de idade de 10,9 anos. As porcentagens de freqüência na 1.^a década (66,6%) e nas duas primeiras décadas (88,8%) também se aproximam daquelas referidas por EGGERS et al. (75% e 90%) e por DUTTON (70% e 90%). A única paciente da presente casuística, cujo diagnóstico foi firmado na 3.^a década de vida, já apresentava sintomas há 9 anos, sugerindo que a sua doença poderia ter sido detectada ainda na 2.^a década. Por sua vez, JANSS et

al. (1995) ao estudarem 46 pacientes com idade inferior a 5 anos com gliomas de quiasma óptico – hipotálamo, observaram que 60% tinham menos de 3 anos de vida.

A associação com neurofibromatose é um capítulo à parte dentro do estudo dos gliomas de vias ópticas; inúmeros são os artigos que relacionam estas duas entidades nosológicas. Sabe-se que a neurofibromatose é uma das doenças hereditárias autossômicas dominantes mais comuns, ocorrendo em 1 a cada 3 ou 4 mil nascimentos (LEWIS et al.,1984; NORTH et al.,1994; DELIGANIS et al.,1996, POLLACK e MULVIHILL,1996). Esses mesmos autores relataram uma incidência em torno de 15% de gliomas de vias ópticas em pacientes com neurofibromatose. Já a porcentagem de pacientes com glioma de vias ópticas portadores de neurofibromatose pode chegar a 58% (LISTERNICK et al.,1995) ou até 70% (LEWIS et al.,1984), embora para a maioria dos autores se encontre entre 15 e 30% . Mais uma vez o resultado obtido no presente estudo se aproximou do que dita a literatura, já que 3 dos 9 pacientes (33,3%) apresentavam estigmas de neurofibromatose. LEWIS et al. (1984) e LISTERNICK et al. (1995) relataram que , até então, todos os casos de glioma de nervo óptico bilateral publicados na literatura ocorreram em pacientes com neurofibromatose, fato observado em um caso no presente trabalho. HAYASAKA et al. (1992) revisaram a literatura japonesa entre 1970 e 1990 detectando apenas 16 casos de associação entre neurofibromatose e glioma de nervo óptico, concluindo que tal associação é menos freqüente naquele país em comparação com a literatura norte-americana.

Dentre os sintomas e sinais observados nos gliomas de vias ópticas, a diminuição da acuidade visual é a anormalidade mais comum na avaliação

diagnóstica (JANSSE et al., 1995), encontrada em 88% dos casos (DUTTON, 1994; GARVEY e PACKER, 1996), sendo que no presente estudo 7 pacientes (77,7%) apresentaram este achado. Considerando-se a baixa idade dos 2 pacientes restantes (1 e 3 anos),questiona-se se tal alteração não estaria presente nos mesmos. A proptose foi observada em 4 pacientes (44,4%), 2 com lesão restrita ao nervo óptico e 2 com extensão para o quiasma; na literatura, os índices vão de 20%, nas lesões quiasmáticas (EGGERS et al.,1989), a 94%,96% e 100% nos tumores intra-orbitários (respectivamente: DUTTON, 1994; EGGERS et al.,1989; BILGIÇ et al., 1989). Outros achados como atrofia de papilas ópticas e alteração do campo visual citados por vários autores, e com incidências de 59% e 63%, respectivamente, na revisão de 519 casos realizada por DUTTON (1994), raramente foram detectadas na população em estudo. Tal fato se explica pela dificuldade em se realizar a propedêutica oftalmológica ideal em crianças de tão baixa idade, especialmente em nosso meio. Da mesma forma podem ser citados nistagmo, estrabismo, ataxia, convulsões e dificuldade para deambular. Quadro clínico de hipertensão intracraniana por hidrocefalia observado em 2 pacientes (22,2%), ocorreu em 6 dos 16 pacientes relatados por WEISS et al. (1987), enquanto DUTTON (1994) mencionou incidência de 27%. Sintomas e sinais de disfunção endócrino-hipotalâmica não foram detectados no presente estudo por ocasião do diagnóstico, enquanto alguns autores relatam incidência em torno de 25% (DUTTON,1994; GARVEY e PACKER,1996). O tempo de duração dos sintomas até o momento do diagnóstico, poucas vezes citado nos artigos consultados, variou de 1 mês a 7 anos para FLICKINGER et al. (1988), variação esta semelhante à ocorrida no presente estudo (1 mês a 9 anos).

No tocante à localização da lesão, houve envolvimento do quiasma em 55,5% dos 9 casos estudados, com ou sem extensão para hipotálamo e/ou tratos ópticos. Este predomínio na região do quiasma é amplamente citado na literatura. WEISS et al. (1987) relataram o envolvimento do quiasma em 15 dos 16 casos estudados. WONG et al. (1987) mencionaram que 50 a 85% dos tumores de vias ópticas envolvem o quiasma. COHEN e DUFFNER (1991) afirmaram que 60 a 80% das lesões envolvem nervos ópticos, quiasma e tratos ópticos sem extensão para o III ventrículo. DUTTON (1994) estimou que a distribuição das lesões gira em torno de 25% no nervo óptico e 75% no quiasma, enquanto GARVEY e PACKER (1996) relataram que 60 a 80% dos tumores são primariamente quiasmáticos. DUTTON (1994) não observou relação entre idade e localização e afirmou ainda que raramente há invasão do disco óptico ou de estruturas intra-oculares, achado este também ausente no presente estudo.

Com relação aos métodos diagnósticos empregados, apenas 1 caso foi tratado na era pré-tomografia, com a indicação operatória baseada no exame clínico e em arteriografia cerebral. Os demais foram orientados por tomografia e/ou ressonância magnética. GARVEY e PACKER (1996) comentaram que, com o advento destas novas técnicas de imagem, tornou-se evidente que a extensão tumoral era subestimada nos estudos prévios, questionando os resultados publicados. Para HOLMAN et al. (1985) e DUNN e PURVIN (1990) a tomografia é mais efetiva que a ressonância magnética na avaliação das lesões intra-orbitárias, porque delinea melhor a anatomia da órbita e as relações espaciais. Por outro lado, a ressonância é mais sensível que a tomografia nas lesões mais posteriores. FLETCHER et al. (1986) descreveram os vários padrões tomográficos das lesões

quiasmáticas, desde o espessamento tubular dos nervos até grandes massas multilobulares. Eles comentaram que o diagnóstico de gliomas quiasmáticos globulares sem envolvimento de nervos ou tratos ópticos não é possível com base apenas na tomografia, sendo esta porém útil na avaliação da progressão ou regressão da lesão. BYRNE (1994) acrescentou que a sensibilidade da ressonância magnética na detecção de lesões no SNC não se acompanha de melhora da especificidade em diagnosticar o seu grau histológico ou o seu tipo celular. Já NORTH et al. (1994) afirmaram que a aparência do tumor à tomografia ou à ressonância magnética geralmente não reflete a sua atividade biológica.

O tratamento dos gliomas de vias ópticas varia na literatura desde a conduta expectante até a ressecção cirúrgica, acompanhada ou não de radioterapia e quimioterapia. Todos os 9 pacientes do presente estudo foram operados, sendo que um único procedimento se limitou à simples biópsia. Neste caso (n.º 9), a carência de avaliação tomográfica pré-operatória, bem como as condições técnicas disponíveis na ocasião, provavelmente tenham impedido uma conduta mais agressiva. Também no caso n.º 6 realizou-se biópsia da lesão, complementada pela ressecção após a ocorrência de amaurose no olho envolvido. Esta é a conduta preconizada por vários autores (WEISS ET AL., 1987; DUTTON, 1994; GARVEY e PACKER, 1996).

Embora a confirmação histológica por meio de biópsia seja prática habitual e considerada o ponto de partida para a programação terapêutica, não podendo ser descartada (FLICKINGER et al., 1988), vários trabalhos colocam este procedimento invasivo como dispensável graças às novas técnicas de imagem (EGGERS et al., 1989; DUTTON, 1994; GARVEY e PACKER, 1996). PACKER et al. (1988)

consideraram obrigatória a realização de biópsia para qualquer paciente com lesão quiasmática ou hipotalâmica isolada. WRIGHT et al. (1989) referiram ter abandonado a prática rotineira da biópsia, já que pequenos fragmentos tendem a propiciar erros diagnósticos e grandes fragmentos podem comprometer a visão. Todavia, NG et al. (1995) relataram um caso de neurosarcoïdose de região quiasmática em que o diagnóstico neurorradiológico de glioma postergou a indicação da biópsia, comprometendo a conduta terapêutica. A opinião pessoal do autor deste estudo é de que a biópsia está indicada mesmo nos casos em que o diagnóstico neurorradiológico parece não deixar dúvidas. Tanto o exame de congelação no per-operatório quanto o de parafina no pós-operatório servem como orientação para o planejamento terapêutico.

A ressecção total dos gliomas de vias ópticas só é possível quando a sua localização se restringe ao nervo óptico e foi obtida em apenas 2 dos 9 casos estudados (casos n.º 4 e 6), um deles com infiltração do quiasma, após tratamento radioterápico. Nos 6 casos restantes a ressecção foi parcial ou subtotal, variando de acordo com o envolvimento do quiasma e estruturas adjacentes, e de acordo com a orientação do neurocirurgião assistente. WEISS et al. (1987), ao analisarem 16 pacientes tratados, afirmaram que a morbi-mortalidade contra-indicavam a ressecção nas lesões quiasmáticas. WONG et al. (1987), ao analisarem 38 casos de glioma do nervo óptico, concluíram que a ressecção subtotal não influenciou no controle da lesão. Para EGGERS et al. (1989) os tumores com envolvimento do quiasma são irressecáveis, só devendo ser operados quando houver proptose ou hidrocefalia. Segundo GARVEY e PACKER (1996), alguns autores indicam a ressecção nos tumores primariamente quiasmáticos, especialmente em lesões

globulares exofíticas ou císticas, nos casos em que ocorram diminuição da acuidade visual, disfunção hipotalâmica, alteração da consciência, perda de memória, abulia e coma. Consideram ainda que a cirurgia agressiva tem papel mal-definido no tratamento dos gliomas de vias ópticas.

WISOFF et al. (1990) relataram 16 pacientes operados por tumor exofítico quiasmático-hipotalâmico, sendo que 10 deles evoluíram sem sinais de progressão ou recorrência e sem necessidade de tratamento complementar. Concluíram que a ressecção radical pode ser realizada com morbi-mortalidade mínima, retardando a progressão da doença, e que a ressecção parcial dos tumores recorrentes irradiados pode oferecer melhora clínica significativa e remissão. KONOVALOV et al. (1994) relataram o tratamento cirúrgico de 45 pacientes com glioma gigante de quiasma óptico e III ventrículo, com ressecção parcial em 15 casos e ressecção subtotal em 30 casos. Observaram piora da visão em 40% dos casos, mortalidade pós-operatória de 6% e recidiva de 9,5% num *follow-up* médio de 5 anos; 25 pacientes foram encaminhados à radioterapia, evoluindo sem seqüelas neurológicas. SUTTON et al. (1995) estudaram 33 pacientes portadores de gliomas quiasmático-hipotalâmicos tratados com o que chamaram de cirurgia conservadora : ressecção de menos de 20% da lesão em 27 pacientes, ressecção subtotal (até 50%) em 5 pacientes e radioterapia sem biópsia prévia em 1 paciente.

No total 29 pacientes sofreram tratamento radioterápico e 18 tratamento quimioterápico, sendo que 14 foram submetidos a ambas as modalidades; em 8 pacientes houve necessidade de reoperação por falha no tratamento indicado. Os autores concluíram ser impossível que uma única modalidade seja capaz de tratar de maneira eficaz este tipo de tumor. A ressecção incompleta de gliomas do nervo

óptico não implica necessariamente em posterior recorrência clínica, sugerindo que a remoção da parte principal do tumor poderia inibir o estímulo para seu crescimento periférico (WRIGHT et al., 1989).

Em 2 pacientes do presente estudo (casos n.º 2 e 3) houve desenvolvimento de hidrocefalia, o que suscitou a instalação de derivação ventrículo-peritonal antes mesmo da abordagem direta da lesão, devido ao quadro de hipertensão intracraniana. Uma destas pacientes foi submetida a várias reoperações para revisão do sistema de derivação, devido à obstrução do cateter ventricular. Tal obstrução ocorreu provavelmente por aumento da quantidade de proteína no líquido, motivada pela exsudação do tumor e/ou por desintegração do mesmo após tratamento quimioterápico. Esta mesma elevação do teor protéico no líquido cefalorraquidiano possivelmente propiciou o desenvolvimento de ascite na outra paciente em questão, já que não havia sinais de infecção ou de implantação tumoral na cavidade peritonal na ocasião. Tal complicação foi relatada em 3 crianças com glioma do nervo óptico por WEST et al. (1994). TRIGG et al. (1983) descreveram um caso de implante de glioma de quiasma óptico (astrocitoma grau I) para a cavidade peritonal aproximadamente 10 meses após a instalação de derivação ventrículo-peritonal, tratada com drogas quimioterápicas.

Com respeito ao tratamento radioterápico, considerado de escolha para as lesões quiasmáticas irressecáveis em progressão (ALVORD e LOFTON, 1988; EGGERS et al., 1989; JANSS et al., 1995), a sua indicação esbarra nos efeitos colaterais, especialmente nas crianças abaixo de 5 anos. As principais complicações relatadas são o *deficit* cognitivo e endocrinológico, sendo o hormônio do crescimento o mais sensível à irradiação (BRAUNER et al., 1990; PIERCE et al., 1990; GARVEY

e PACKER, 1996). KOVALIC et al. (1990) relataram a ocorrência de seqüelas neurológicas e endocrinológicas em 18 pacientes e doença de Moyamoya em 2 dos 33 pacientes irradiados por glioma de vias ópticas. Outros 5 casos de doença de Moyamoya foram mencionados por KESTLE et al. (1993) dentre 47 crianças menores de 5 anos irradiadas por glioma de nervo óptico, sendo a maioria delas portadoras de neurofibromatose. Outras complicações citadas na literatura são a radionecrose das vias ópticas anteriores (CAPO e KUPERSMITH, 1991) e a ocorrência de uma segunda neoplasia após o tratamento radioterápico. EPSTEIN et al. (1992) descreveram 3 casos de mal-formação vascular tardia pós-radioterapia por glioma quiasmático-hipotalâmico, tratados erroneamente com quimioterapia sob o diagnóstico de recorrência tumoral. SAYLI et al. (1993) publicaram 1 caso de leucemia linfoblástica aguda em uma criança de 14 anos, 3 anos após a irradiação.

Apenas 2 pacientes do presente estudo foram submetidos a radioterapia pós-operatória (casos n.º 6 e 8), sendo que um deles evoluiu com pan-hipopituitarismo, embora a lesão invadisse a sela túrcica.

Em relação à intensidade de irradiação, a dose preconizada situa-se entre 4500 e 6000 rads (WEISS et al., 1987; WONG et al., 1987; ALVORD e LOFTON, 1988; FLICKINGER et al., 1988; DUTTON, 1994; GARVEY e PACKER, 1996), dose esta considerada efetiva na estabilização e/ou melhora da visão quando há envolvimento do quiasma e/ou estruturas posteriores. PIERCE et al. (1990) relataram 24 pacientes tratados com radioterapia por glioma de quiasma com doses entre 4500 e 5660 rads, nos quais a sobrevida foi de 100% em 6 anos, com 88% dos tumores sem sinais de progressão e com melhora ou estabilização da visão em 91% dos pacientes. BATAINI et al.,(1991) estudaram 57 pacientes com lesão

quiasmática tratados com radioterapia, observando resposta completa em 3 pacientes, resposta parcial em 27, estabilização em 22 e progressão da doença em apenas 5 pacientes após 6 meses de acompanhamento; 37 pacientes estavam vivos após um *follow-up* médio de 91,5 meses. Esses autores concluíram que a radioterapia é eficaz no controle local da lesão, devendo ser proposta em caso de deterioração da acuidade visual. KONOVALOV et al. (1994), analisando sua série de 45 casos de gliomas gigantes da região quiasmática operados, concluíram que a radioterapia está indicada nas recidivas ou quando há sinais de malignidade. KRETH et al. (1995) analisaram 455 pacientes portadores de gliomas de baixo grau submetidos a radiocirurgia intersticial (braquiterapia), dos quais 97 eram astrocitomas pilocíticos em diferentes localizações no encéfalo. Os mesmos concluíram que esta modalidade de tratamento tem indicação para casos selecionados com lesão focal circunscrita, com diâmetro menor que 4cm, com eficácia comparável à cirurgia ou à radioterapia convencional.

A quimioterapia tem sido indicada nos pacientes recém-diagnosticados e naqueles com lesão quiasmática progressiva, especialmente crianças menores de 5 anos, devido aos efeitos deletérios da radioterapia (WEISS et al., 1987; FLICKINGER et al., 1988; DUTTON, 1994; JANSS et al., 1995; GARVEY e PACKER, 1996), retardando a necessidade de irradiação. A vincristina foi um dos primeiros agentes reconhecidos como eficazes nos tumores cerebrais em crianças, mas atualmente outras drogas como a actinomicina-D, etoposida (VP -16) e a carboplatina vêm sendo utilizadas.

PACKER et al. (1988) relataram 24 pacientes portadores de gliomas quiasmático-hipotalâmicos com idade entre 0,2 e 5,5 anos tratados com 6 a 8 ciclos

semanais de vincristina e actinomicina-D, verificando que 9 apresentaram progressão durante e 7 pacientes apresentaram progressão após o tratamento. Esses autores concluíram que o local e o tamanho do tumor parecem não afetar a resposta ao tratamento, que a maioria dos pacientes provavelmente necessitará de radioterapia e que a combinação empregada, embora não seja a mais potente, apresenta baixa toxicidade. PETRONIO et al. (1991) estudaram 19 pacientes com gliomas quiasmático-hipotalâmicos com idade entre 15 semanas e 15,6 anos tratados com nitrosuréias, observando que em 16 deles houve estabilização ou melhora da função visual. Concluíram eles que nenhum paciente apresentou resposta completa à quimioterapia, sugerindo a necessidade de radioterapia subsequente à progressão. MOGHRABI et al. (1993) descreveram 6 casos de pacientes tratados com carboplatina e avaliados por ressonância magnética, observando que todos permaneciam com doença estável após 2 ciclos. CHARROW et al. (1993) descreveram 1 caso de glioma de nervo óptico e quiasma com infiltração de tratos e radiações ópticas e hipotálamo tratado com carboplatina, com redução significativa da lesão em 22 meses de acompanhamento. CHAMBERLAIN e GRAFE (1995) estudaram 14 pacientes com gliomas quiasmático-hipotalâmicos recorrentes após tratamento sem sucesso com radioterapia ou nitrosuréias, tratados então com etoposida. No acompanhamento 6 pacientes evoluíram com doença progressiva, 3 permaneceram com doença estável, 4 pacientes apresentaram resposta parcial e apenas 1 paciente com resposta completa. Os autores comentaram a ausência de efeitos neurotóxicos, ressaltando a possibilidade de administração por via oral. PACKER et al. (1997) relataram 78 pacientes portadores de gliomas de baixo grau progressivos tratados com vincristina e

carboplatina, observando resposta objetiva em 56% dos casos e concluindo que este esquema é efetivo, especialmente em crianças jovens, no controle da progressão da doença.

No presente estudo apenas duas pacientes (casos n.º 2 e 5), ambas com doença envolvendo o quiasma óptico e o hipotálamo, foram tratadas com quimioterapia após ressecção parcial das lesões. Em um dos casos (n.º 2) foram administradas cisplatina e etoposida em 3 ciclos completos mais 2 ciclos incompletos e, no outro caso (n.º 5), ainda em curso, estão sendo utilizadas vincristina e carboplatina. Em ambos os casos as lesões encontram-se estáveis. Em suma, os diversos trabalhos publicados sobre quimioterapia nos gliomas das vias ópticas apresentam resultados pouco consistentes, em virtude do pequeno número de casos, não existindo consenso na literatura.

Em função de suas peculiaridades, a obtenção de material neoplásico em quantidade ideal para os estudos anatomopatológicos nem sempre é satisfatória, especialmente para a realização de reações imuno-histoquímicas. Vários autores consideram desnecessária a realização de biópsia nos casos em que os exames de imagem demonstrem a presença e a extensão da lesão (DUTTON, 1994; GARVEY e PACKER, 1996; POLLACK e MULVIHILL, 1996), sendo contra-indicada nos casos em que a visão está preservada (McCULLOUGH e EPSTEIN, 1985). Todavia, a maioria dos autores ainda preconiza a confirmação histológica como etapa indispensável no processo de diagnóstico e planejamento terapêutico.

Do ponto de vista anatomopatológico, todos os tumores estudados eram astrocitomas pilocíticos, mais uma vez corroborando os relatos da literatura. Todavia, alguns autores citam em suas casuísticas a ocorrência de gliomas de alto

grau de malignidade. WONG et al. (1987) relataram 4 casos de glioma maligno de vias ópticas dentre os 27 submetidos a biópsia. MILLAR et al. (1995) e WOICIECHOWSKY et al. (1995) relataram, cada um deles, 1 caso de glioma maligno de vias ópticas.

Além dos elementos histológicos característicos , foram analisados os padrões de celularidade e de crescimento e a proliferação celular. A celularidade corresponde à quantidade de células que compõem o tumor e, de maneira geral, manifesta uma tendência mais ou menos acentuada de crescimento. Na população estudada, observou-se que nos 3 pacientes com menor número de células tumorais contadas (1273, 1756 e 2279 células/mm²) ,a lesão se limitava a um dos nervos ópticos; nos demais casos o número de células foi superior a 2802 / mm². Tal observação pode sugerir uma relação entre a celularidade e o poder de infiltração da neoplasia em questão, porém sem respaldo estatístico. A avaliação da matriz celular, outro parâmetro histológico estudado, revelou que, na maioria dos casos (77%), esta se encontrava em moderada a grande quantidade, com moderada a intensa vacuolização, o que caracteriza neoplasias menos sólidas. BURGER e SCHEITHAUER (1994) citam que nos astrocitomas pilocíticos a proporção entre tecidos frouxos e tecidos mais compactos varia significativamente. Não foi possível correlacionar este fator com a localização das lesões ou com outros fatores analisados. A proliferação vascular, comum nos astrocitomas pilocíticos, não foi detectada de maneira significativa em 66% dos casos, tanto nas lesões limitadas ao nervo óptico quanto nas que invadiam o quiasma.

CIVITELLO et al. (1988) enfatizam que os critérios histológicos utilizados para determinar a agressividade de um tumor são pouco refinados e subjetivos,

reforçando a idéia de que outros elementos são necessários para avaliar o seu potencial de crescimento. HOSHINO (1984; et al.,1988) assinala que a quantificação do potencial proliferativo parece ser crucial na seleção do tratamento ideal para os gliomas de baixo grau, e cita o índice mitótico como uma importante medida da atividade proliferativa. Todavia, devido à curta duração da mitose em relação ao ciclo celular total, este índice é muito pouco expressivo. Além disso, a freqüência das mitoses nos gliomas nem sempre se correlaciona com malignidade e, particularmente nos astrocitomas pilocíticos, estas costumam ser raras (BURGER et al., 1986; EGGERS et al., 1989; DUTTON, 1994). GANJU et al. (1994) estudaram 207 pacientes com glioma, sendo 23 astrocitomas pilocíticos, com o objetivo de detectar fatores prognósticos, e concluíram que a idade e o grau histológico eram os mais fortes. THEUNISSEN e BLAAUW (1993) obtiveram os mesmos resultados ao estudar 42 pacientes com astrocitomas cerebrais.

A determinação do índice proliferativo através de técnicas de imuno-histoquímica vem sendo largamente utilizada como predictor de prognóstico com vantagens sobre outros métodos (KAMEL et al., 1991; KELLEHER et al., 1994). A escolha do Ki-67 e do PCNA para a realização do estudo imuno-histoquímico foi baseada na sua ampla utilização na literatura, sendo o primeiro considerado o método *standard* para a determinação da proliferação celular. A imunocoloração com o Ki-67 realizada nos 9 casos apresentou dificuldades técnicas provavelmente relacionadas à escassez do material histológico e ao tratamento intenso de recuperação antigênica através da utilização do forno de microondas, o que proporcionou uma pequena superfície de contato para a fixação. Assim sendo, o resultado foi inconclusivo em 3 casos; em 4 casos o índice proliferativo foi igual a

zero, e nos 2 casos restantes os índices foram de 0,66 e 0,70. Estes baixos valores coincidem com os resultados obtidos por outros autores. OSTERTAG et al. (1987) analisaram 52 pacientes com tumores cerebrais e, nos 4 casos de astrocitoma pilocítico o índice variou de 0,2 a 1,0%, enquanto o mais alto índice foi de 54,2% em um linfoma. Também SHIRAISHI (1990) obteve valores entre zero e 3,0% com média de 1,8% nos gliomas de baixo grau. ZUBER et al. (1988) estudaram 51 pacientes com gliomas cerebrais encontrando índices entre 0,1 e 32,2%; o único astrocitoma pilocítico da amostra apresentou índice de 4,5%. BURGER et al. (1986) analisaram 40 pacientes com neoplasia no sistema nervoso central e periférico, verificando valores entre 0,2 e 56%; os 3 astrocitomas da população apresentaram índices entre 0,6 e 1,4%. HOYT et al. (1995) relataram índices em torno de 1% nos gliomas de baixo grau dentre os 41 gliomas estudados. Nenhum estudo específico sobre o uso do Ki-67 em gliomas do nervo óptico foi detectado na revisão da literatura.

Com respeito à execução do método de imunocoloração pelo PCNA, não houve dificuldades técnicas. Todas as lâminas analisadas nos 9 casos se encontravam em boas condições, permitindo a determinação do índice proliferativo. Embora vários autores tenham computado todos os núcleos independentemente da intensidade de coloração (ALLEGRANZA et al., 1991; KORKOLOPOULOU et al., 1994; VIGLIANI et al., 1994; COBB et al., 1996) , no presente estudo apenas os núcleos fortemente corados foram considerados para efeito de contagem. Tal opção se justifica pela hipótese de que ,desta maneira somente os núcleos pertencentes às células na fase "S" do ciclo celular seriam computados (SARLI et al., 1995).

Os resultados encontrados nos 9 casos variaram entre zero e 27,14%, com média de 8,46, embora fosse menor que 7% em 2 terços dos casos. ALLEGRANZA et al. (1991) relataram índices proliferativos entre 0,1 e 13,5% , com média de 2,64%, nos 23 gliomas de baixo grau estudados. SHIH et al. (1994) relatam valores inferiores a 5% em gliomas de baixo grau num estudo de 32 pacientes portadores de astrocitomas cerebrais. ANG et al. (1994) obtiveram valores médios de 3,17% em 12 casos de glioma de baixo grau. KORKOLOPOULOU et al. (1994) encontraram índices entre 0,1 e 15% (média igual a 9%) nos astrocitomas grau I e entre 1,0 e 30% (média igual a 14%) nos astrocitomas grau II, em uma pequena população estudada. HOYT et al. (1995) estudaram 31 pacientes com gliomas de diferentes graus e encontraram índices médios de 2,5%, enquanto VIGLIANI et al. (1994) estudaram 77 pacientes com gliomas de baixo grau (excluídos os astrocitomas pilocíticos), obtendo índices proliferativos menores que 2,5% em 44% dos casos. O único estudo específico de imunocoloração com PCNA para gliomas do nervo óptico foi publicado por PATT et al. (1994), onde 7 pacientes com grau histológico I tiveram índices abaixo de 0,1%, 1 paciente com grau histológico II apresentou índice de 1% e o último com astrocitoma anaplásico demonstrou índice de 2,5%.

Diante da variedade de resultados encontrados na literatura e no presente estudo, torna-se difícil a definição de um padrão para os gliomas de baixo grau, mas pode-se observar uma certa correlação entre o índice proliferativo e o grau histológico nos gliomas de maneira geral (ALLEGRANZA et al.,1991; ANG et al., 1994; KORKOLOPOULOU et al., 1994; SHIH et al.,1994; VIGLIANI et al., 1994). Estes mesmos autores consideram o PCNA um bom indicador de prognóstico nos gliomas.

Estudos que comparam o índice proliferativo pelos dois métodos, LOUIS et al., 1991 (tumores do SNC – 27 casos, córtex cerebral normal – 3 casos, nervo periférico – 3 casos), SALLINEN et al., 1994 (astrocitomas – 50 casos) , STECK e EL-NAGGAR, 1994 (neoplasias sólidas – 93 casos) e KINDBLOM et al., 1995 (tumores benignos e malignos de bainha nervosa de nervos periféricos – 50 casos), sugerem que o Ki-67 é mais eficiente como indicador de proliferação celular,

Diante da pequena casuística obtida, o tratamento estatístico foi prejudicado, limitando-se à verificação de correlação entre as variáveis localização da lesão, celularidade e índice proliferativo pelo PCNA. Devido à ocorrência de 3 resultados inconclusivos, a avaliação do índice proliferativo pelo Ki-67 não pode ser incluída. Foi possível se estabelecer uma correlação moderada entre a localização dos tumores e a sua celularidade, com resultado muito próximo do que se considera estatisticamente significativo. Provavelmente com o aumento da amostra esta correlação se tornaria mais nítida.

A evolução dos pacientes estudados parece ser condizente com a experiência relatada na literatura, já que nos 2 casos em que a ressecção total foi obtida não houve recidiva das lesões. Mesmo nos casos com envolvimento do quiasma óptico, hipotálamo e III ventrículo os pacientes permanecem clínica e radiologicamente estáveis.

6 CONCLUSÕES

1. A consulta ao Banco de Patologia Tumoral do Sistema Nervoso Central da População de Curitiba permitiu a detecção de 11 casos de astrocitomas pilocíticos de vias ópticas correspondendo a 0,38% dos 2866 casos catalogados entre 1990 e 1997.
2. A avaliação histológica dos 9 casos incluídos no presente estudo demonstrou tratarem-se de neoplasias com baixa celularidade, com padrão de crescimento pilocítico e moderada a intensa cistificação, com discreta proliferação vascular, com ausência de mitoses e rara anaplasia nuclear.
3. A avaliação do Índice Proliferativo dos Gliomas do Nervo Óptico por imunohistoquímica mostrou valores entre zero e 0,7% para o Ki-67 e valores entre zero e 27,1% para o PCNA.
4. A análise estatística, limitada pelas condições da amostra, revelou existirem moderadas correlações entre as variáveis localização da lesão, celularidade e índice proliferativo pelo PCNA, tendo sido considerada discretamente significativa a correlação entre localização e celularidade ($p = 0,0617$). O índice proliferativo pelo Ki-67 não pode ser incluído nesta matriz de correlação em função da ocorrência de 3 exames inconclusivos.

Nos 2 casos com menor celularidade as lesões se restringiam ao nervo óptico, sendo em um deles os índices proliferativos pelo PCNA e pelo Ki-67 iguais a zero

e no outro o índice pelo PCNA igual a 2,4%. Em contraste, nos 3 casos com maior celularidade havia comprometimento do quiasma óptico. Tais achados podem sugerir uma correlação entre a celularidade e a capacidade de infiltração da lesão e reforçam a significância estatística esboçada.

Outros parâmetros clínicos e histológicos analisados não permitiram a detecção de fatores prognósticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEGGRANZA, A.; GIRLANDO, S.; ARRIGONI, G.L. et al. Proliferating cell nuclear antigen expression in central nervous system neoplasms. **Virchows Archiv. A.**, Berlin, v.419, p. 417– 423, 1991.
- ALVORD JR, E. C. ; LOFTON, S. Gliomas of the optic nerve or chiasm: outcome by patient's age, tumor site, and treatment. **J Neurosurg**, Baltimore, v.68, p. 85 -98, 1988.
- ANG, L.C.; PLEWES, M.; TAN, L. et al. Proliferating cell nuclear antigen expression in the survival of astrocytoma patients. **Can J Neurol Sci**, Winnipeg, v. 1, p. 306–310, 1994.
- ANG, L. C.; PATH, M.R.C. ;TAYLOR, A. R.; et al. An immunohistochemical study of papillary tumors in the central nervous system. **Cancer**, Philadelphia, v.65, p. 2712-2719, 1990.
- ANTINHEIMO, J.; HAAPASALO, H.; HALTIA, M. et al. Proliferation potencial and histological features in neurofibromatosis 2-associated and sporadic meningiomas. **J Neurosurg**, Baltimore, v.87, p. 610–614, 1997.
- ANTINHEIMO, J.; HAAPASALO, H.; SEPPÄLÄ, M. et al. Proliferative potential of sporadic and neurofibromatosis 2-associated schwannomas as studied by MIB-1 (Ki-67) and PCNA labeling. **J Neuropathol Exp Neurol**, Lawrence, v.54, p. 776–782, 1995.
- ARMITAGE, P. **Statistical methods in medical research**. 3.ed. New York: John Wiley, 1974.
- BANCROFT, J.D.; STEVENS, A. **Theory and practice of histological techniques**. 2.ed. New York : Churchill Livingstone, 1982.
- BATAINI, J. P.; DELANIAN, S.; PONVERT, D. Chiasmal gliomas: results of irradiation management in 57 patients and review of literature. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Elmsford, v. 21, p.615 - 623, 1991.
- BILGIÇ, S.;ERBENGI, A.; TINAZTEPE, B. et al. Optic glioma of childhood: clinical, histopathological, and histochemical observations. **Br J Ophthalmol**, London, v.73, p. 832-837, 1989.
- BONNIN, J. M.; RUBINSTEIN, L. J. Immunohistochemistry of central nervous system tumors. **J Neurosurg**, Baltimore, v.60, p. 1121-1133, 1984.
- BRAUNER, R.; MALANDRY, F.; RAPPAPORT, R. et al. Growth and endocrine disorders in optic glioma. **Eur J Pediatr**, Berlin, v.149, p.825-828, 1990.

- BRUGGERS, C. S.; FRIEDMAN, H. S.; PHILLIPS, P. C. et al. Leptomeningeal dissemination of optic pathway gliomas in three children. **Am J Ophthalmol**, Chicago, v. 111, p. 719-723, 1991.
- BRZOWSKI, A. E.; BAZAN, C.; MUMMA, J. V. et al. Spontaneous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis. **Neurology**, Cleveland, v. 42, p. 679-681, 1992.
- BURGER, P. C.; FULLER, G. N. Pathology, immunopathology, and oncogene research. **Neurol Clin**, Philadelphia, v. 9, p. 250-253, 1991.
- BURGER, P.C.; PAULUS, W.; KLEIHUES, P. Pilocytic astrocytoma. **Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System**, Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 29-33, 1997.
- BURGER, P. C.; SCHEITHAUER, B. W. Tumors of neuroglia and choroid plexus epithelium. In : TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. **Atlas of Tumor Pathology**. Washington : Armed Forces Institute of Pathology, p.77-96, 1994.
- 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**, New York, v.10, p. 611-617, 1986.
- BYRNE, T. N. Imaging of gliomas. **Semin Oncol**, New York, v. 21, p.162-171, 1994.
- CAPO, H.; KUPERSMITH, M. J. Efficacy and complications of radioterapy of anterior visual pathway tumors. **Neurol Clin**, Philadelphia, v. 9, p.179-203, 1991.
- CATTORETTI, G.; BECKER, M. H. G.; KEY, G. et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. **J Pathol**, Chichester, v.168, p.357- 363, 1992.
- CHAMBERLAIN, M. C. Recurrent chiasmatic - hypothalamic glioma treated with oral etoposide. **Arch Neurol**, Chicago, v. 52, p.509-513, 1995.
- CHAMBERLAIN, M.C.; GRAFE, M. R. Recurrent chiasmatic-hypotalamic glioma treated with oral etoposide. **J Clin Oncol**, New York, v.13, pag.2072-2076, 1995.
- CHAMPION, M.P.; ROBINSON, R.O. Screening for optic gliomas in neurofibromatosis type 1 : the role of neuroimaging (letter). **J Pediatr**, St. Louis, v.127, pag. 507-508, 1995.
- CHARROW, J.; LISTERNICK, R.; GREENWALD, M. J. et al. Carboplatin - induced regression of an optic pathway tumor in a child with neurofibromatosis. **Med Pediatr Oncol**, New York, v. 21, p. 680-684, 1993.

- CIVITELLO, L. A.; PACKER, R. J.; RORKE, L. B. et al. Leptomeningeal dissemination of low-grade gliomas in childhood. **Neurology**, Cleveland, v.38, p.562-566, 1988.
- COBB, M.A.; HUSAIN, M.; ANDERSEN, B.J. et al. Significance of proliferating cell nuclear antigen in predicting recurrence of intracranial meningioma. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 84, pag. 85-90, 1996.
- COHEN, M. E.; DUFFNER, P. K. Optic pathway tumors. **Neurol Clin**, Philadelphia, v. 9, p. 467- 477, 1991.
- COONS, S.W.; JOHNSON, P.C.; PEARL, D.K. The prognostic significance of Ki-67 labeling indices for oligodendrogliomas. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 41, p. 878-885, 1997.
- CORMACK, D. H. O núcleo em divisão. **Ham Histologia**, 9. ed, Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, cap. 3, p. 37-58, 1991.
- COULDWELL, W. T.; WEISS, M. H.; LAW, R. E. et al. Paradoxical elevation of Ki-67 labeling with protein kinase inhibition in malignant gliomas. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 82, p. 461-468, 1995.
- CUTARELLI, P. E.; ROESSMANN, U. R.; MILLER, R. H. et al. Immunohistochemical properties of human optic nerve glioma. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, St. Louis, v. 32, p. 2521-2524, 1991.
- DALRYMPLE, S.J.; PARISI, J.E.; ROCHE, P.C. Changes in proliferating cell nuclear antigen expression in glioblastoma multiforme cells along a stereotatic biopsy trajectory. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 35, pag. 1036-1045, 1994.
- DELFINI, R.; MISSORI, P.; TARANTINO, R. et al. Primary benign tumors of the orbital cavity : comparative data in a series of patients with optic nerve glioma, sheath meningioma, or neurinoma. **Surg Neurol**, New York, v. 45, pag. 147-154, 1996.
- DELIGANIS, A.V.; GEYER, J.R.; BERGER, M.S. Prognostic significance of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) in childhood optic glioma. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 38, pag. 1114-1119, 1996.
- DIRKS, P. B.; JAY, V.; BECKER, L. E. et al. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 34, p. 68-78, 1994.
- DOSSETOR, F. M.; LANDAU, K.; HOYT, W. F. Optic disk glioma in neurofibromatosis type 2. **Am J Ophthalmol**, Chicago, v.108, p. 602-603, 1989.

- DUNN, D. W.; PURVIN, V. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis. **Dev Med Child Neurol**, Oxford, v. 32, p. 820-824, 1990.
- DURHAM, J.R.; NAKHLEH, R.E.; SWANSON, P.E. et al. Proliferation markers MIB-1 and PCNA in pulmonary neuroendocrine tumors. **Appl Immunohistochem**, v. 3, p. 174-183, 1995.
- DUNPHY, W.G.; NEWPORT, J.W. Unraveling of mitotic control mechanisms. **Cell**, v. 55, pag. 925-928, 1988.
- DURHAM, J.R.; NAKHLEH, R.E.; SWANSON, P.E. et al. Proliferation markers MIB-1 and PCNA in pulmonary neuroendocrine tumors. **Appl Immunohistochem**, v. 3, pag. 174-183, 1995.
- DUTTON, J. J. Optic nerve gliomas and meningiomas. **Neurol Clin**, Philadelphia, v.9, p. 163- 177, 1991.
- _____. Gliomas of the anterior visual pathway. **Surv Ophthalmol**, Boston, v. 38, p. 427-452, 1994.
- EGGERS, H.; JAKOBIEC, F. A.; JONES, I. S. Optic nerve gliomas. **Duane's Clinical Ophthalmology**, Philadelphia: Lippincott, v. 2, cap. 42, p. 1-17, 1989.
- EPSTEIN, M. A.; PACKER, R. J.; RORKE, L. B. et al. Vascular malformation with radiation vasculopathy after treatment of chiasmatic/hypothalamic glioma. **Cancer**, Philadelphia, v. 70, p. 887-893, 1992.
- EZAKI, T.; YAO, L.; MATSUNO, K. The identification of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) on rat tissue cryosections and its application to double immunostaining with other markers. **Arch Histol Cytol**, v. 58., p.103-115, 1995.
- FLETCHER, W. A.; IMES, R. K.; HOYT, W. F. Chiasmatic gliomas: appearance and long-term changes demonstrated by computerized tomography. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 65, p.154-159, 1986.
- FLICKINGER, J. C.; TORRES, C.; DEUTSCH, M. Management of low-grade gliomas of the optic nerve and chiasm. **Cancer**, Philadelphia, v. 61, p.635-642, 1988.
- GANJU, V.; JENKINS, R. B.; O'FALLON, J. R. et al. Prognostic factors in gliomas. **Cancer**, Philadelphia, v. 74, p.920-927, 1994.
- GARCIA, R.L.; COLTRERA, M.D.; GOWN, A.M. Analysis of proliferative grade using anti-PCNA / Cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues. Comparison with flow cytometric analysis. **Am J Pathol**, Bethesda, v. 134. p.733-739, 1989.
- GARDNER, E.; GRAY, D. J.; O'RAHILLY. **Anatomia**: estudo regional do corpo humano, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, cap. 55, p.618-632, 1978.

- GARVEY, M.; PACKER, R.J. An integrated approach to the treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas. **J Neurooncol**, Boston, v. 28, p.167-183, 1996.
- GERDES, J.; LEMKE, H.; BAISCH, H. et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. **J Immunol**, Baltimore, v. 133, p.1710-1715, 1984.
- GERDES, J.; LI, L.; SCHLUETER, C. et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. **Am J Pathol**, Bethesda, v. 138, p.867-873, 1991.
- HAAPASALO, H.; PESONEN, E.; COLLAN, Y. Volume corrected mitotic index (M/V-index). The standard of mitotic activity in neoplasms. **Path Res Pract**, Stuttgart, v. 185, p.551-554, 1989.
- HALL, P.A. Assessment of cell proliferation markers with particular emphasis on Ki-67 and PCNA. **A report for DAKO A/S**, Division of Histopathology, UMDS St Thomas's Campus, London, United Kingdom, 1993.
- HALL, P.A.; CROCKER, J.; WATTS, A. et al. A comparison of nucleolar organizer region staining and Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. **Histopathology**, Oxford, v. 12, p.373-381, 1988.
- HALL, P.A.; LEVISON, D.A.; WOODS, A.L. et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. **J Pathol**, Chichester, v. 162, p. 285-294, 1990.
- HAYASAKA, S.; MIYAGAWA, M.; UGOMORI, S. et al. Optic nerve glioma in Japanese patients with neurofibromatosis 1 - case reports and literature review. **Jpn J Ophthalmol**, Tokyo, v. 36, p.315-322, 1992.
- HOFFMAN, H. J.; HUMPHREYS, R. P.; DRAKE, J. M. et al. Optic pathway/hypothalamic gliomas: a dilemma in management. **Pediatr Neurosurg**, Basel, v. 19, p.186-195, 1993.
- HOLMAN, R. E.; GRIMSON, B. S.; DRAYER, B. P. et al. Magnetic resonance imaging of optic gliomas. **Am J Ophthalmol**, Chicago, v. 100, p.596-601, 1985.
- HOSHINO, T. A. commentary on the biology and growth kinetics of low-grade and high-grade gliomas. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 61, p.895-900, 1984.
- HOSHINO, T.; RODRIGUEZ, L. A.; CHO, K. G. et al. Prognostic implications of the proliferative potential of low-grade astrocytomas. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 69, p.839-842, 1988.

- HOYT, J.W.; GOWN, A.M.; KIM, D.K. et al. Analysis of proliferative grade in glial neoplasms using antibodies to the Ki-67 defined antigen and PCNA in formalin fixed, deparaffinized tissues. **J Neurooncol**, Boston, v. 24, p.163-169, 1995.
- IMES, R. K.; HOYT, W. F. Childhood chiasmal gliomas: update on the fate of patients in the 1969 San Francisco study. **Br J Ophthalmol**, London, v. 70, p.179-182, 1986.
- _____. Magnetic resonance imaging signs of optic nerve gliomas in neurofibromatosis 1. **Am J Ophthalmol**, Chicago, v.111, p.729-734, 1991.
- ITO, S.; HOSHINO, T.; SHIBUYA, M. et al. Proliferative characteristics of juvenile pilocytic astrocytomas determined by bromodeoxyuridine labeling. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 31, p.413-419, 1992.
- JANSS, A. J.; GRUNDY, R.; CANAAN, A. et al. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6 - year follow-up. **Cancer**, Philadelphia, v. 75, p.1051-1059, 1995.
- JEFFERY, G.; EVANS, A.; ALBON, J. et al. The human optic nerve: fascicular organisation and connective tissue types along the extra-fascicular matrix. **Anat Embryol**, v. 191, p. 491-502, 1995.
- KAJIWARA, K.; NISHIZAKI, T.; ORITA, T. et al. Silver colloid staining technique for analysis of glioma malignancy. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 73, p.113-117, 1990.
- KAMEL, O.W.; LEBRUN, D.P.; DAVIS, A.E. et al. Growth fraction estimation of malignant lymphomas in formalin-fixed paraffin-embedded tissue using anti-PCNA/Cyclin 19 A2. Correlation with Ki-67 labeling. **Am J Pathol**, Bethesda, v.138, p.1471-1477, 1991.
- KEIZER, R. J. W.; WOLFF-ROVENDAAL, D.; BOTS, G. T. A. M. et al. Optic glioma with intraocular tumor and seeding in a child with neurofibromatosis. **Am J Ophthalmol**, Chicago, v. 108, p.717-725, 1989.
- KELLEHER, L.; MAGEE, H.M.; DERVAN, P.A. Evaluation of cell-proliferation antibodies reactive in paraffin sections. **Appl Immunohistochem**, v. 2, p.164-170, 1994.
- KESTLE, J. R. W.; HOFFMAN, H. J.; MOCK, A. R. Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 79, p.32-35, 1993.
- KINDBLOM, L.G.; AHLÉN, M.; KINDBLÖM, J.M.M. et al. Immunohistochemical and molecular analysis of p53, MDM2, proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in benign and malignant peripheral nerve sheath tumours. **Virchows Arch**, Berlin, v. 427, p.19-26, 1995.

- KLEINMAN, G. M.; ZAGZAG, D.; MILLER, D.C. Diagnostic use of immunochemistry in neuropathology. **Neurosurgery Clinics of North America**, Philadelphia, v. 5, p.97-126, 1994.
- KLEMI, P.J.; ALANEN, K.; JALKANEN, S. et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor in non-Hodgkin's lymphoma. **Br J Cancer**, London, v. 66, p.739-743, 1992.
- KOBAYASHI, S.; MORI, H.; IKEUCHI, S. et al. Immunohistochemical study on Rosenthal fibers in gliomas using anti-gfap and anti-ubiquitin antibodies. **No To Shinkei**, Tokyo, v. 42, p.59-64, 1990.
- KONOVALOV, A.; GORELYSHEV, S.; SEROVA, N. Surgery of giant gliomas of chiasma and IIIrd ventricle. **Acta Neurochir (Wien)**, v. 130, p.71-79, 1994.
- KORKOLOPOULOU, P.; CHRISTODOULOU, P.; LEKKA-KATSOULI, I. et al. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in gliomas. **Histopathology**, Oxford, v. 25, p.349-355, 1994.
- KOVALIC, J. J.; GRIGSBY, P. W.; SHEPARD, M. J. et al. Radiation therapy for gliomas of the optic nerve and chiasm. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Elmsford, v. 18, p.927-932, 1990.
- KRETH, F. W.; FAIST, M.; WARNKE, P. C. et al. Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 82, p. 418-429, 1995.
- KUENZLE, C.; WEISSERT, M.; ROULET, E. et al. Follow-up of optic pathway gliomas in children with Neurofibromatosis type 1. **Neuropediatrics**, v.5, p.295-300, 1994.
- LANTOS, P.L.; VANDENBERG, S.R.; KLEIHUES, P. Tumours of the nervous system. **Greenfield's Neuropathology**, 6 ed. London: Arnold, v.2, cap. 9, p.583-626, 1997.
- LEWIS, R. A.; GERSON, P.; AXELSON, K. A. et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis : II. Incidence of optic gliomata. **Ophthalmology**, Philadelphia, v. 91, p.929-935, 1984.
- LISTERNICK, R.; CHARROW, J.; GREENWALD, M. J. Emergence of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 after normal neuroimaging results. **J Pediatr**, St. Louis, v. 121, p.584-587, 1992.
- LISTERNICK, R.; CHARROW, J.; GREENWALD, M. J. et al. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. **J Pediatr**, St. Louis, v. 114, p.788-792, 1989.
- _____. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1 : a longitudinal study. **J Pediatr**, St. Louis, v. 125, p.63-66, 1994.

- LISTERNICK, R.; DARLING, C.; GREENWALD, M. et al. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. **J Pediatr**, St. Louis, v. 127, p.718–722, 1995.
- LIU, G. T.; LESSELL, S. Spontaneous visual improvement in chiasmal gliomas. **Am J Ophthalmol**, Chicago, v. 114, p.193-201, 1992.
- LIU, G. T.; MALLOY, P.; NEEDLE, M. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1: role of visual evoked potentials. **Pediatr Neurol**, New York, v. 12, p.89-90, 1995.
- LOHR, F.; WENZ, F.; HAAS, S. et al. Comparison of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) staining and BrdUrd-labeling index under different proliferative conditions *in vitro* by flow cytometry. **Cell Prolif**, Heidelberg, v. 28, p.93–104, 1995.
- LOUIS, D.N.; EDGERTON, S.; THOR, A. D. et al. Proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 immunohistochemistry in brain tumors: a comparative study. **Acta-Neuropathol (Berl)**, Berlin, v.81, p.675-679, 1991.
- LU, W.Y.; GOLDMAN, M.; YOUNG, B. et al. Optic nerve ganglioglioma. Case report. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 78, p.979–982, 1993.
- MANSKI, T. J.; HAWORTH, C. S.; DUVAL-ARNOULD, B. J. et al. Optic pathway glioma infiltrating into somatostatinergic pathways in a young boy with gigantism. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 81, p.595-600, 1994.
- MARTIN, J.H. **Neuroanatomia: texto e atlas**, 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 162, 1998.
- McCORMICK, D.; HALL, P.A. The complexities of proliferating cell nuclear antigen. **Histopathology**, Oxford, v. 21, p.591–594, 1992.
- McCULLOUGH, D.C.; EPSTEIN, F. Optic pathway tumors – a review with proposals for clinical staging. **Cancer**, Philadelphia, v. 56, p.1789–1791, 1985.
- McDONNELL, P.; MILLER, N. R. Chiasmatic and hypothalamic extension of optic nerve glioma. **Arch Ophthalmol**, Chicago, v. 101, p.1412 -1415, 1983.
- McGEE, J.O.; ISSACSON, P.G.; WRIGHT, N.^a. Cell growth, size and differentiation. **Oxford Textbook of Pathology**, Oxford: Oxford University, v.1, p.555–560, 1992.
- MILLAR, W.S.; TARTAGLINO, L.M.; SERGOTT, R.C. et al. MR of malignant optic glioma of adulthood. **AJNR**, Baltimore, v. 16, p.1673–1776, 1995.
- MOGHRABI, A.; FRIEDMAN, H. S.; BURGER, P. C. et al. Carboplatin treatment of progressive optic pathway gliomas to delay radiotherapy. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 79, p.223-227, 1993.

- MOORE, K. L. **Embriologia Clínica**. 4. ed., Rio de Janeiro: Guanabara, cap. 19, p. 313-318, 1990.
- _____. **Fundamentos de embriologia humana**. São Paulo: Manole, cap.18, p. 170-174, 1990.
- NG, K.L.; McDERMOTT, N.; ROMANOWSKI, C.A.J. Neurosarcoïdosis masquerading as glioma of the chiasm in a child. **Postgrad Med J**, Leicestershire, v.71, p. 265-268, 1995.
- NISHIO, S.; TAKESHITA, I.; FUJIWARA, S. et al. Optico-hypothalamic glioma: an analysis of 16 cases. **Childs Nerv Syst**, Berlin, v. 9, p. 334-338, 1993.
- NITTA, T.; SATO, K. A clinicopathological study of 16 cases with optico-hypothalamic glioma. **No Shinkei Geka**, Tokyo, v. 23, p. 217-222, 1995.
- NORTH, K.; COCHINEAS, C.; TANG, E. et al. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1 : role of visual evoked potentials. **Pediatr Neurol**, New York, v. 10, p.117-123, 1994.
- OSTERTAG, C. B.; VOLK, B.; SHIBATA, T. et al. The monoclonal antibody Ki-67 as a marker for proliferating cells in stereotactic biopsies of brain tumours. **Acta Neurochir (Wien)**, v. 89, p. 117-121, 1987.
- PACKER, R.J.; ATER, J.; ALLEN, J. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 86, p. 747-754, 1997.
- PACKER, R. J.; SUTTON, L. N.; BILANIUK, L. T. et al. Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: an update. **Ann Neurol**, Boston, v. 23, p. 79-85, 1988.
- PARAZZINI, C.; TRIULZI, F.; BIANCHINI, E. Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: serial contrast MR evaluation. **AJNR**, Baltimore, v. 16, pag. 1711-1718, 1995.
- PATT, S.; GIRALDO, M.; MARTIN, H. AgNOR - and PCNA - studies in astrocytomas of the optic nerve. **Zentralbl Pathol**, v. 140, p. 83-87, 1994.
- PETRONIO, J.; EDWARDS, M. S. B.; PRADOS, M. et al. Management of chiasmatic and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 74, p. 701-708, 1991.
- PIERCE, S. M.; BARNES, P. D.; LOEFFLER, J. S. et al. Definitive radiation therapy in the management of symptomatic patients with optic glioma. **Cancer**, Philadelphia, v. 65, p. 45-52, 1990.

- POLLACK, I.F.; MULVIHILL, J.J. Special issues in the management of gliomas in children with neurofibromatosis 1. **J Neurooncol**, Boston, v. 28, p.257-268, 1996.
- PUTZ, R.; PABST, R. **Sobotta – Atlas de anatomia humana**, 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, v.1, p.358-359, 1995.
- ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S. **Patologia estrutural e funcional**: 2. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, cap. 6, p. 207-245, 1986.
- SALLINEN, P.K.; HAAPASALO, H.K.; VISAKORPI, T. et al. Prognostication of astrocytoma patient survival by Ki-67 (MIB-1), PCNA, and S-phase fraction using archival paraffin-embedded samples. **J Pathol**, Chichester, v. 174, p. 275-282, 1994.
- SARLI, G.; BENAZZI,C.; PREZIOSI, R. et al. Assessment of proliferative activity by anti-PCNA monoclonal antibodies in formalin-fixed, paraffin embedded samples and correlation with mitotic index. **Vet Pathol**, Washington, v. 32; p. 93-96, 1995.
- SAYLI, T.; CEMEROGLU, A. P.; TUNCER, A. M. et al. Acute lymphoblastic leukemia following optic glioma treated by radiotherapy and surgery. **Acta Paediatr**, Oslo, v. 82, p. 327-328, 1993.
- SCHRÖDER, R.; BIEN, K.; KOTT, R. et al. The relationship between Ki-67 labeling and mitotic index in gliomas and meningiomas: demonstration of the variability of the intermitotic cycle time. **Acta Neuropathol**, Berlin, v. 82, p. 389-394, 1991.
- SEIFF, S. R.; BRODSKY, M. C.; MAC DONALD, G. et al. Orbital optic glioma in neurofibromatosis. **Arch Ophthalmol**, Chicago, v. 105, p. 1689-1692, 1987.
- SHIH, Y. H.; KADOTA, Y.; SATO, K. et al. Immunohistochemical expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in intracranial glioma and meningioma. **Chin Med J (Taipei)**, v. 53, p. 193-197, 1994.
- SHIRAISHI, T. Cell kinetic analysis of brain tumors using the monoclonal antibody Ki-67 : *in vitro* and *in situ* study. **Acta Med Okayama**, Okayama, v.43, p.187-201, 1990.
- SINHA, A.K.; MAHAPATRA, A.K. Anterior visual pathway tumors. **Indian Pediatr**, New Delhi, v. 33, p. 506-509, 1996.
- SPOOR, T. C. The optic nerve - anatomy and physiology. **Atlas of optic nerve disorders**, New York : Raven Press, cap. 1, p. 1-8, 1992.
- STECK, K.; EL-NAGGAR, A.K. Comparative flow citometric analysis of Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in solid neoplasms. **Cytometry**, New York, v. 17, p. 258-265, 1994.

- SUTTON, L.N.; MOLLOY, P.T.; SERNYAK, H. et al. Long-term outcome of hypothalamic/chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 83, p. 583–589, 1995.
- TAHAN, S.R.; WEI, Y.; LING, P. et al. Influence of formalin fixation time and tissue processing method on immunoreactivity of monoclonal antibody PC10 for proliferating cell nuclear antigen. **Modern Pathology**, Baltimore, v. 8, p. 177–182, 1995.
- TAKEUCHI, J.; KIKUCHI, K.; SHIBAMOTO, Y. et al. Radiation therapy for juvenile pilocytic astrocytoma of the pituitary stalk. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 77, p. 139–142, 1992.
- TANABE, M.; WATANABE, T.; HORI, T. Von Recklinghausen's disease with diencephalic syndrome in an adult. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 80, p. 556–558, 1994.
- TEKKÖK, I.H.; TAHTA, K.; SAGLAM, S. Optic nerve glioma presenting as a Huge intrasellar mass. Case report. **J Neurosurg Sci**, Milano, v. 38, p. 137–140, 1994.
- TELLES, J.E.Q. Estudo de correlação do índice de proliferação celular e o grau de malignidade histológica em linfomas malignos não-Hodgkin. São Paulo, 1996. Tese (Tese de doutorado) - Escola Paulista de Medicina.
- TESTUT, L.; LATARJET, A. **Tratado de anatomia humana** 9.ed. Barcelona: Salvat, v. III, livro VII, cap. II, p. 58–64, 1986.
- THEUNISSEN, P.H.M.H.; BLAAUW, G. Proliferating cell nuclear antigen immunostaining and survival in cerebral astrocytoma. **Histopathology**, Oxford, v. 23, p.75–79, 1993.
- TORRES, L.F.B.; ALMEIDA, R.; ÁVILA, S. et al. Brain tumours in South Brazil. A retrospective study of 438 cases. **Neuro-Psiquiat**, São Paulo, v. 48, p. 279–285, 1990.
- TORRES, L.F.B.; JACOB, G.V.V.; REIS FILHO, J.S. et al. Tumores pediátricos primários do sistema nervoso central. Estudo anátomo-patológico de 623 casos. **Arq Neuropsiquiat.**, São Paulo, v. 55, p. 795–800, 1997.
- TORRES, L.F.B.; MEDEIROS, B.C.; NORONHA, L. et al. Gliomas do nervo óptico – estudo de 11 casos. **Arq Neuropsiquiat.**, São Paulo, v. 54, p. 280–283, 1996.
- TORRES, L.F.B.; NORONHA, L.; TELLES, J.E.Q. A importância da imunohistoquímica no diagnóstico anátomo-patológico em hospital geral: análise de 885 casos. **J Bras Patol**, v. 31, p. 65–71, 1995.

- TRIGG, M. E.; SWANSON, J. D.; LETELLIER, M. A. Metastasis of an optic glioma through a ventriculoperitoneal shunt. **Cancer**, Philadelphia, v. 52, p. 599-601, 1983.
- TSENGA, A.; KORKOLOPOULOU, P.; PATSOURIS, E. et al. Proliferating cell nuclear antigen, Ki-67, *c-mic* p62 oncoprotein, and nucleolar organizer regions in Hodgkin's disease. **Appl Immunohistochem**, v. 2, p. 191-196, 1994.
- VIGLIANI, M.C.; CHIÒ, A.; PEZZULO, T. et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in low-grade astrocytomas: its prognostic significance. **Tumori**, Milano, v.80, p. 295-300, 1994.
- WEISS, L.; SAGERMAN, R. H.; KING, G. A. et al. Controversy in the management of optic nerve glioma. **Cancer**, Philadelphia, v. 59, p. 1000-1004, 1987.
- WEST, G. A.; BERGER, M. S.; GEYER, J. R. Childhood optic pathway tumors associated with ascites following ventriculoperitoneal shunt placement. **Pediatr Neurosurg**, Basel, v. 21, p. 254-259, 1994.
- WIET, R.J.; RUBY, S.G.; BAUER, G.P. Proliferating cell nuclear antigen in the determination of growth rates in acoustic neuromas. **Am J Otol**, New York, v. 15, p. 294-298, 1994.
- WILSON, J.T.; WALD, S.L.; AITKEN, P.A. et al. Primary diffuse chiasmatic germinomas: differentiation from optic chiasm gliomas. **Pediatr Neurosurg**, Basel, v. 23, p. 1-6, 1995.
- WILSON, W. B.; FINKEL, R. S.; McCLEARY, L. et al. Large cystic optic glioma. **Neurology**, Cleveland, v. 40, p. 1898-1900, 1990.
- WISOFF, J. H. Management of optic pathway tumors of childhood. **Neurosurgery Clinics of North America**, Philadelphia, v. 3, p. 791-802, 1992.
- WISOFF, J. H.; ABBOTT, R.; EPSTEIN F. Surgical management of exophytic chiasmatic - hypothalamic tumors of childhood. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 73, p. 661-667, 1990.
- WOICIECHOWSKY, C.; VOGEL, S.; MEYER, R. et al. Magnetic resonance imaging of a glioblastoma of the optic chiasm. Case report. **J Neurosurg**, Baltimore, v. 83, p. 923-925., 1995.
- WONG, J. Y. C.; UHL, V.; WARA, W. M. et al. Optic gliomas: a reanalysis of the University of California, San Francisco experience. **Cancer**, Philadelphia, v. 60, p. 1847-1855, 1987.
- WRIGHT, J. E.; McNAB, A. A.; McDONALD, W. I. Optic nerve glioma and the management of optic nerve tumours in the young. **Br J Ophthalmol**, London, v.73, p.967-974, 1989.

- YOUMANS, J. R. **Neurological surgery**, 3. ed. Philadelphia: Saunders, v. 2, p. 1071-1072 e v. 5, p. 2982-2983, 1990.
- ZHANG, P.; ZHANG, S.J.; ZHANG, Z. et al. Expression and physicochemical characterization of human proliferating cell nuclear antigen. **Biochemistry**, Washington, v. 34, p. 10703-10712, 1995.
- ZUBER, P.; HAMOU, M. F.; TRIBOLET, N. Identification of proliferating cells in human gliomas using the monoclonal antibody Ki-67. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 22, p. 364-368, 1988.