

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

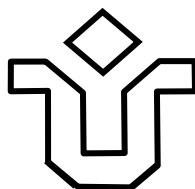
**TUMORES NEUROEPITELIAIS DISEMBRIOPLÁSTICOS: REVISÃO DAS  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS, DE NEUROIMAGEM E DOS  
CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO ATUAIS**

**MARTHA GUIMARÃES DIAS MUSSI**

Orientadores: Professora Dra. Soniza Vieira Alves Leon  
Professor Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

**Rio de Janeiro, RJ – Brasil**

**2007**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

Dissertação apresentada ao término do Curso de Pós-Graduação Stricto-Sensu em Neurologia, Área de Concentração Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

**Rio de Janeiro, RJ – Brasil**

**2007**

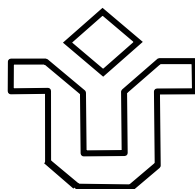
616.8 Mussi, Martha Dias Guimarães,  
M989t Tumores Neuroepiteliais Disembrioplásticos: revisão das características clínicas, demográficas, de neuroimagem e dos critérios de diagnóstico atuais. Rio de Janeiro, 2007.

VIII, 57f.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Soniza Vieira Alves Leon / Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia, 2007.

1. Tumores SNC. 2. Epilepsia. 3. DNT. 4. Tumor neuroepitelial disembrioplástico. I. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. II. Leon, Soniza Vieira Alves. III. Thuler, Luiz Claudio Santos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**TUMORES NEUROEPITELIAIS DISEMBRIOPLÁSTICOS: REVISÃO DAS  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS, DE NEUROIMAGEM E DOS  
CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO ATUAIS**

Por

**MARTHA GUIMARÃES DIAS MUSSI**

Dissertação de Mestrado

**BANCA EXAMINADORA**

**Professora Dra. Soniza Vieira Alves Leon**  
**Professor Dr. Carlos Alberto Morais de Sá**  
**Professora Dra. Maria Emilia Cosenza Andraus**

**Conceito:.....**

**Rio de Janeiro, RJ – Brasil**

**2007**

**DEDICATÓRIA**

A todos os paciente renais crônicos que não se abatem e lutam dia a dia pela sua sobrevivência

## **AGRADECIMENTOS**

- Aos meus orientadores Professora Dra. Soniza Vieira Alves Leon e Professor Dr. Luiz Claudio Santos Thuler, pelo carinho, amizade e dedicação que tiveram comigo na realização deste trabalho.
- A Professora Dra Regina Papais Alvarenga pela oportunidade oferecida em cursar o mestrado de neurociências desta Universidade.
- A todos os professores do mestrado que contribuíram para minha formação.
- Ao Professor Carlos Alberto Morais de Sá, meu chefe de serviço, e acima de tudo um amigo que acreditou no meu trabalho.
- Aos colegas da Clínica Médica B, 10<sup>a</sup> enfermaria, que contribuíram, por muitas vezes, com minha ausência no serviço, permitindo dedicação à dissertação.
- As Professoras Rosa Maria Portella Moreira e Lygia Maria Soares Fernandes Vieira, minhas amigas e médicas, que sem a ajuda de ambas não poderia ter finalizado este trabalho.
- Aos secretários Luiz Eduardo da Cruz Veiga e Suzana Gonçalves Gerszt os quais são jóias raras, que muito ajudaram na parte de informática, com paciência e dedicação aos alunos do mestrado.
- A Dra Patrícia Canelha Ribeiro Alves, que esteve ao meu lado, nos momentos mais difíceis incentivando este trabalho.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O tumor neuroepitelial disembrionário (DNT) é um tumor de comportamento benigno, mais freqüente na região supratentorial e associado à epilepsia fármaco-resistente em adultos jovens e crianças. O elemento glioneural específico é a característica histopatológica típica do DNT clássico. Os DNT são lesões estáveis, que não podem ser diferenciadas dos gliomas pelas características histopatológicas isoladas. A característica histopatológica divide os DNT em formas simples, complexa e inespecífica

**OBJETIVO:** Reunir as descrições das características clínicas, demográficas, histopatológicas, de neuroimagem e critérios de diagnóstico dos pacientes com DNT relatados na literatura.

**MÉTODO:** Revisão sistemática da literatura, desde a primeira descrição em 1988, considerando as características das populações analisadas, dos sintomas iniciais de abertura do diagnóstico, do comportamento epileptogênico, da topografia e das características anátomo-patológicas, de neuroimagem e da resposta cirúrgica no controle das crises. As palavras chave usadas foram: dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT; Daumas-Duport C. A busca foi feita nos sistemas Medline e Lylacs desde 1988 até dezembro de 2005.

**RESULTADOS:** Foram encontrados 218 artigos. Desses, foram selecionados 115 artigos por incluírem as características dos pacientes com DNT e sua associação com os objetivos a serem investigados. Foram considerados 952 pacientes com diagnóstico de DNT, provenientes dos 115 artigos. O número de pacientes do sexo masculino foi de 446 (57.0%) e feminino 336 (43.0%). A idade mínima variou de 0.7 a 75 anos com média de 14.2 anos e a idade máxima variou de 2.0 a 75 anos com média de 29.6 anos. A média da idade mínima de início da epilepsia foi de 98.5 meses (mínimo de 1.0, máximo de 610.0 meses). A média da idade máxima de início da epilepsia foi de 246.6 meses (mínimo de 1.0, máximo de 726.0 meses). Como característica clínica dos DNT foi observada a presença de epilepsia em 96.4%. Em todos os casos a epilepsia preenchia critérios de fármaco-resistência. A investigação por imagem mostrou ausência de edema peritumoral em 97.2% e ausência de efeito massa em 90.4%. O achado histopatológico mais freqüente foi a heterogeneidade celular com presença de células oligodendrócito-like em 65.5%, estando a forma inespecífica descrita apenas em 12.6%.

**CONCLUSÃO:** O DNT é um tumor que incide em proporção semelhante entre homens e mulheres, principalmente em adultos jovens, até a terceira década de vida, estando associado a crises epiléticas como principal manifestação de abertura de sintomas. O DNT se localiza principalmente nas estruturas supra tentoriais em especial no lobo temporal. O edema peritumoral ou efeito de massa estão ausentes, e as calcificações e deformidade de calota craniana são pouco freqüentes. A característica histopatológica mais freqüente do DNT é a heterogeneidade celular e a presença de células oligodendrócito-like.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT) is a supratentorial benign tumor, affecting young adults and children with epilepsy drug-resistant. The specific glioneural element is the histological hallmark of classic DNT. DNT are stable lesions, with can not be differentiated from gliomas only based on the histopathological features. The histopathology features divide DNT into forms: simple form, complex and nonspecific.

**OBJECTIVE:** To research the clinicals, histopathologicals, neuroimaging features and diagnosis criterions of DNT patients in the literature.

**METHOD:** Systematic review from the literature since the first paper in 1988, considering the features of the population studied, the epileptogenic state, the topography, the anatomopathological and neuroimage features and the surgical result in crises control. The key-words used where: dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT; Daumas-Duport C. The search was done using Medline system and Lylacs since 1988 until December of 2005.

**RESULTS:** Were avaliated 218 papers. Were selected 115 papers that describe the patient features with DNT and the association with the objectives to be studied. Were considered 952 patients with the diagnoses of DNT, from 115 papers. There were 446 (57.0%) males and 336 (43.0%) females. The minimum age, range from 0.7 to 75 years, with median of 14.2 years and the maximum age, range from 2.0 to 75 years, with median of 29.6 years. The minimum age of epilepsy beginning had median of 98.5 months (minimum of 1.0, maximum of 610.0 months). The maximum age of epilepsy beginning had median of 246.6 months (minimum of 1.0, maximum of 726.0 months). As a clinical feature of DNT, epilepsy was observed in 96.4%. In all the cases, epilepsy was drug-resistant. The image research showed no peritumoral edema in 97.2% and no mass effect in 90.4%. The most frequent pathologic finding was the heterogeneous cytological composition, with oligodendrocyte-like cells in 65.5%, and the nonspecific form described in only 12.6%.

**CONCLUSION:** The DNT is a tumor that happens in similar ratio between men and women, mainly in young adults, until the third decade of life, being associated the epileptic crises as main manifestation of opening of symptoms. The DNT if located mainly in the supratentorial structures in special in the temporal lobe. Peritumoral edema or mass effect is absent, and calcifications and cranial deformity of skull are little frequent. The most frequent histopathology feature of the DNT is the heterogeneous cytological composition and the presence of oligodendrocyte-like cells.



## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Tabela 1</b> - Frequência de artigos de séries de pacientes com DNT publicados por países .....	30
<b>Tabela 2</b> – Relação dos artigos de séries de pacientes com DNT publicados na literatura no período de 1988 a dezembro de 2005 .....	31
<b>Tabela 3</b> - Localização do DNT considerando as topografias supra e infratentoriais .....	35
<b>Tabela 4</b> - Características de Neuroimagem do DNT .....	36
<b>Tabela 5</b> - Características histopatológicas do DNT .....	37
<b>Figura 1</b> – Número de artigos de séries de casos de DNT publicados a cada três anos desde a descrição original em 1988 .....	34

## **LISTA DE SIGLAS**

**DNT** - tumor neuroepitelial disembrionário

**EFR** – Epilepsia fármaco-resistente

**RM** - ressonância magnética

**TC** – tomografia computadorizada

**T1** – Tesla 1

**T2** – Tesla 2

**GFAP** - proteína glial fibrilar ácida

**SNC** - sistema nervoso central

**OLC** - células oligodendrócito-like

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PET** - tomografia com emissão de positrons

**FDG** – Fluorodeoxiglicose

**CMET** - [C11] L-Metionina

**MET-PET** - [C11] – Metionina PET

**SPECT** – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

**EUA** – Estados Unidos da América

**SUMÁRIO**

DEDICATÓRIA .....	iv
AGRADECIMENTOS .....	v
RESUMO .....	vi
ABSTRACT .....	vii
LISTA DE TABELAS E FIGURAS .....	viii
LISTA DE SIGLAS .....	ix
SUMÁRIO .....	x
1 – INTRODUÇÃO .....	11
2 - REVISÃO DA LITERATURA .....	14
2.1 – HISTOPATOLOGIA .....	14
2.2 - DESCRIÇÕES CONTROVERSAS .....	17
2.3 - ASSOCIAÇÃO DE DNT COM DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICO .....	20
2.4 - DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO .....	21
2.5 – CRITÉRIOS DE NEUROIMAGEM .....	24
2.6 – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICOS .....	26
3 - OBJETIVO GERAL .....	28
3.1 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
4 – MÉTODO .....	29
5 – RESULTADOS .....	30
6 – DISCUSSÃO .....	39
7 – CONCLUSÕES .....	44
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46

## **1 – INTRODUÇÃO**

O tumor neuroepitelial disembrionário (DNT) foi descrito por Catherine Daumas-Duport em 1988, definindo e caracterizando as suas diversas formas histopatológicas. Daumas-Duport mostrou ser o DNT um tumor estável, de comportamento benigno, de localização preferencial supratentorial cortical, principalmente no lobo temporal, envolvendo com frequência as estruturas mesiais. Em sua descrição original chamava a atenção para a difícil diferenciação entre DNT e as características histopatológicas dos gliomas tanto de baixo grau quanto de alto grau. (DAUMAS-DUPORT et al, 1988)

O DNT ocorre com maior frequência no sexo masculino, em crianças e adultos jovens, sendo causa frequente de epilepsia fármaco-resistente (EFR). Caracteriza-se pela ausência de recidiva local, mesmo nos casos de ressecção cirúrgica incompleta. (DAUMAS-DUPORT et al, 1988; DAUMAS-DUPORT, 1993; DAUMAS-DUPORT et al, 1999).

Há relatos de DNT em diversas estruturas distintas do córtex cerebral, atingindo o septo pelúcido, o lobo occipital e até as estruturas infratentoriais como o IV ventrículo. (IWANAGA et al, 1995; KOMORI, SCHEITHAUER & HIROSE, 2002; HAMADA et al, 2003)

Os tumores DNT apresentam arquitetura nodal típica e podem ser associados com displasia cortical e deformidade óssea adjacente ao tumor. Nos exames de imagem os DNT são hipointensos em T1 e hiperintensos em T2 na ressonância magnética (RM), enquanto na tomografia computadorizada (TC) a aparência é variável podendo ser hipodenso com aspecto de pseudocisto, isodenso ou hipo-isodenso. Com

freqüência apresentam calcificações. A forma cística verdadeira é pouco freqüente, e 1/3 das lesões se impregnam com contraste nos exames de TC ou RM. Dado importante é a ausência de efeito massa e de edema nos exames de neuro-imagem. (DAUMAS-DUPORT et al, 1999; DAUMAS-DUPORT, PIETSCH & LANTOS, 2000)

O elemento glioneural específico é a característica histológica típica do DNT. Caracteriza-se por feixes orientados perpendicularmente à superfície cortical formado por grupos de axônios alinhados por células oligodendrogliais pequenas S-100 positivas e proteína glial fibrilar ácida (GFAP) negativas, que parecem flutuar no fluido intersticial. A forma simples é composta apenas do elemento glioneural específico (DAUMAS-DUPORT, PIETSCH & LANTOS, 2000).

A forma complexa, descrita por Daumas-Duport, é composta por nódulos gliais que conferem ao tumor uma arquitetura multinodal. Essa forma complexa apresenta associação com o elemento glioneural específico ou com focos de displasia cortical. A aparência heterogênea desses tumores é devida à presença de componentes astrocíticos, oligodendrocíticos e neuronais.(DAUMAS-DUPORT, 1993)

O DNT pode apresentar uma terceira forma, descrita como inespecífica, associada à ausência do elemento glioneural específico. Nesses casos o tumor apresenta características radiológicas e clínicas, critérios esses que associados ao resultado histopatológico o diferencia dos astrocitomas pilocíticos, oligodendrogliomas ou oligoastrocitomas. (DAUMAS-DUPORT et al,1999; VARLET et al,2000)

Na maioria das vezes a EFR é curada após remoção cirúrgica total, a qual previne ainda hemorragias e infartos intra-tumorais. Os pacientes com remoção

cirúrgica, completa ou incompleta, do tumor não apresentam evidência de recidiva clínica ou radiológica em acompanhamento por longo período. (DAUMAS-DUPORT, PIETSCH & LANTOS, 2000; TALKE, SHARMA & MALHOTRA, 1998; JORGE et al,2000)

A importância do DNT no diagnóstico diferencial das neoplasias malignas que acometem o sistema nervoso central (SNC) vai interferir de forma significativa na morbidade e mortalidade de pacientes com imagens tumorais associadas a crises epilépticas. A dificuldade no diagnóstico diferencial entre DNT e gliomas pode ser minimizada quando são considerados os aspectos clínicos e de neuroimagem, em conjunto, porque podem contribuir com importantes subsídios para a confirmação diagnóstica.

O objetivo dessa revisão sistemática é contribuir, com a soma dos registros de casos de DNT descritos, na análise conjunta das suas características demográficas, de semiologia epiléptica, clínica, neuroimagem e histopatologia. Por meio desse maior número de pacientes reunidos para a análise de variáveis comuns, poderemos chamar a atenção para a importância do DNT no diagnóstico diferencial dos tumores do SNC, considerando as características demográficas, clínicas, de neuroimagem e da recente revisão dos critérios de diagnóstico.

## **2 - Revisão da Literatura**

### **2.1 – Histopatologia**

O DNT se constitui em lesão de comportamento benigno, predominantemente intracortical composta principalmente por uma população de células oligodendrócito-like (OLC) misturadas com células gangliais maduras e astrócitos dentro de uma matriz mixóide ou densa. A presença do chamado elemento glioneural específico é característico do tumor. São achados típicos o envolvimento da estrutura cinzenta cortical e o padrão de crescimento multinodular. A cortex adjacente ao DNT revela uma desordem de arquitetura. (DAUMAS-DUPORT, 1993)

A sua aparência histopatológica e seu curso benigno sugerem que o DNT seja, na verdade, uma malformação e não uma lesão neoplásica. Do ponto de vista histopatológico, o DNT pode ser distinto dos gangliogliomas pela sua arquitetura multinodal, matriz mixóide e predominância de população celular oligodendrócito-like. No DNT há uma carência de neurônios bizarros, abundância de estroma de tecido conectivo e infiltrado perivascular linfocítico os quais são achados freqüentes nos gangliogliomas (OSTERTUNE et al, 1996).

Prayson e colaboradores consideraram em suas publicações de 1991 e 1993 os DNT como um tipo de hamartoma, em discordância com o conceito de Daumas Duport, a qual considera que o DNT parece não ser um tumor verdadeiro e sim uma forma de disembrionogênese, especialmente pela característica de estrutura multinodular e multicística com a presença de componentes neuronal e glial e a presença de displasia cortical mínima associada a lesão. Outros autores consideram estes tumores como

gliomas de baixo grau. (PRAYSON & ESTER, 1991; PRAYSON, ESTER & MORRIS, 1993)

Leung em 1994 e Hirose em 1998 descreveram casos de DNT com associação a ganglioglioma. É importante ressaltar que na publicação de Leung as células ganglionais apresentavam-se morfológicamente normais e sem sinais de desmoplasia típica dos gangliogliomas. (LEUNG et al, 1994; HIROSE & SCHEITHAUER, 1998)

Na publicação de Hirose é bem estudada a aparência do tumor com as características típicas do DNT com predomínio de proliferação de OLC em nódulos intracorticais de diversos tamanhos e presença de zonas periféricas pequenas de displasia cortical; e do ganglioglioma com neurônios grandes e astrócitos com importante desmoplasia. Esses achados sugerem que as duas entidades possam representar espectros morfológicos diferentes de um mesmo processo de doença. Tanto o DNT quanto o ganglioglioma apresentam características clinico-patológicas que podem ser definidas como lesões disgenéticas ou quasi-hamartomatosas, oriundas do mesmo sítio da embriologia (camada subpial granular, camada germinal secundária), sugerindo que os tumores tenham uma ligação histogenética. (HIROSE & SCHEITHAUER, 1998)

Prayson em 1999 levanta novamente esta questão ao publicar um caso de uma mulher com 36 anos com tumor cístico em lobo temporal esquerdo na qual a patologia evidenciou área distinta de ganglioglioma incluindo comprometimento da leptomeninge e área distinta de DNT em um mesmo tumor. Segundo o autor as duas entidades poderiam representar uma forma tumoral da displasia cortical ou até mesmo uma transformação neoplásica de foco displástico, podendo ser consideradas manifestações fenotípicas de um mesmo processo etiológico. (PRAYSON, 1999)



O elemento glioneural específico, descrito por Daumas-Duport em 1988, consiste em área em que células oligodendrogliais-like e astrócitos em proporções variadas se organizam ao longo dos capilares que se orientam perpendicularmente à superfície cortical, e os neurônios estão dispersos em uma matriz mixóide. (DAUMAS-DUPORT et al, 1988)

Em 1993 a autora descreve em sua publicação duas variantes de DNT a primeira chamada *forma complexa* a qual foi descrita em 1988 com aspecto multinodular, com nódulos que se assemelham a astrocitomas, oligodendrogliomas ou oligoastrocitomas, de topografia cortical, presença do elemento glioneural específico e focos de displasia cortical; e uma apresentação denominada *forma simples*, na qual o elemento glioneural específico se constitui no componente único do tumor. Importante destacar que caso o material seja inadequadamente manipulado pode ocorrer a perda do elemento glioneural específico, em especial da sua matriz mucóide o que leva a um erro de diagnóstico, pois as atipias nucleares presentes no DNT podem confundir e sugerir um diagnóstico de glioma de alto grau. (DAUMAS-DUPORT, 1993)

Finalmente em 1999, Daumas-Duport descreve a *forma inespecífica* ao estudar uma série de 40 casos de DNT nos quais o elemento glioneural específico não é identificado. Independente do aspecto histopatológico de tumor glial o diagnóstico de DNT deve ser considerado utilizando-se critérios clínicos e de neuroimagem, especialmente quando da presença conjunta de todos os 4 critérios fundamentais para o diagnóstico da doença. (DAUMAS-DUPORT et al, 1999)

- 1) Epilepsias focais com ou sem generalização secundária, geralmente iniciando antes dos 20 anos de idade;

- 2) Ausência de déficit neurológico progressivo;
- 3) Lesão supratentorial com topografia principalmente cortical, melhor demonstrada em ressonância magnética;
- 4) Ausência de efeito massa na tomografia computadorizada ou na ressonância magnética, e ausência de edema cerebral.

Os tumores do tipo DNT estão incluídos na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), revisada de 2000, no capítulo “Tumores neuronais e neurogliais mistos”. (DAUMAS-DUPOINT, PIETSCH & LANTOS, 2000)

## **2.2 - Descrições Controversas**

Gottschalk e col em 1993 descrevem uma mulher com diagnóstico de DNT aos 75 anos com todas os critérios descritos por Daumas-Duport em 1988, com evolução de tumor de 60 anos, e mesmo assim sem apresentar características de proliferação celular importante, com padrão de tumor benigno ou mesmo um hamartoma. (GOTTSCHALK et al, 1993)

Shimbo em 1997, descreve 1 caso de DNT associado com ganglioglioma, ambos tumores benignos incluídos na categoria de tumores neuronal e glio-neuronal misto da classificação histopatológica revisada da OMS no lobo temporal esquerdo de rapaz de 17 anos de idade, e sugere que este tumor possa representar uma forma de transição entre as duas patologias. (SHIMBO et al, 1977)

Hirose e Scheithauer em 1998 publicam o segundo caso na literatura de DNT associado a ganglioglioma e reforçam a hipótese de uma relação histogenética muito próxima entre as duas entidades. Os autores acreditam que a célula progenitora pluripotencial está na camada granular subpial de onde se originaria o DNT cortical e o ganglioglioma leptomeníngeo. (HIROSE & SCHEITHAUER, 1998).

Prayson, em 1999, publica novo artigo com associação DNT e ganglioglioma, em mulher de 36 anos, com história de crises epiléticas resistente aos medicamentos, em lobo temporal esquerdo e defende a possibilidade da co-existência das duas entidades de forma distinta no mesmo tumor. (PRAYSON, 1999)

Honavar e col em 1999, propõem em revisão de 74 casos, uma classificação histopatológica de DNT em 3 formas. Multinodular, nódulo solitário e nódulo difusa. A forma multinodular de Honavar corresponde ao “elemento glioneural específico” de Dumas-Duport no qual há o predomínio de OLC. A forma de nódulo solitário corresponde a um grande nódulo da “forma complexa” de Duma-Duport, sem predomínio de OLC. A forma difusa apresenta 3 populações de células, células oligodendrócito-like, astrócitos e neurônios se assemelhando ao componente difuso existentes entre os nódulos da forma multinodal clássica. (HONAVAR, JANOTA & POLKEY, 1999)

Thom e col em 1999 descrevem uma série de 5 casos de DNT com importante hemorragia secundária ao tumor, nunca antes descrita na literatura. Estudo histopatológico evidenciou alterações vasculares dentro do tumor, as quais parecem ser a causa da hemorragia. Todos os casos apresentavam história de crise epilética de difícil controle, exceto em um caso de uma menina de 12 anos que abriu o quadro com

hemorragia intracerebral aguda, com diagnóstico de sangramento dentro do tumor. (THOM et al, 1999)

Hammond e col em 2000 descrevem o primeiro caso de DNT com transformação maligna em rapaz de 29 anos operado 11 anos antes de tumor em lobo temporal com diagnóstico de astrocitoma fibrilar. Nova cirurgia evidenciou astrocitoma Grau IV com áreas remanescentes de DNT. Revisão do material da primeira cirurgia demonstrou tratar-se de DNT padrão multinodular com elemento glioneural específico, e áreas de displasia cortical. (HAMMOND et al, 2000).

Rushing e col em 2003 descrevem um novo caso de transformação maligna do DNT em um jovem de 14 anos, submetido a ressecção incompleta de tumor temporoparietal direito com laudo histopatológico de oligoastrocitoma misto, submetido a radioterapia, e após 1 ano quimioterapia devido a recidiva local. Com 2 anos de intervalo voltou a apresentar cefaléia e vômito sendo submetido a nova cirurgia com ressecção ampla do tumor e laudo de astrocitoma anaplásico. Revisão do material da primeira cirurgia evidenciou a presença de elemento glioneural específico e arquitetura multinodal e a revisão do material da última cirurgia comprovou o diagnóstico de astrocitoma anaplásico. O paciente perdeu-se no seguimento e em revisão pelo serviço social constatou-se óbito. (RUSHING, THOMPSON & MENA, 2003).

Elizabeth e col em 2000 descrevem as características histopatológicas com identificação de diferenciação melanótica em um caso de DNT temporal em uma mulher de 23 anos com história de crises epiléticas fármaco-resistente e sugere que essa característica histopatológica reforça a natureza benigna do tumor e o seu bom prognóstico.(ELIZABETH et al, 2000)

Quarato e col em 2002 descrevem o caso de um rapaz de 19 anos com DNT parietal esquerdo com Síndrome de Lennox-Gastaut atípica fármaco-resistente com seguimento de controle de crises pós-resssecção completa do tumor de 14 meses. (QUARATO et al, 2002)

Hamada e col em 2003 descrevem um caso de DNT com apresentação occipital em mulher de 31 anos com cefaleia como único sintoma. Não há relato de crises convulsivas e exame neurológico completo sem alteração. (HAMADA et al, 2003)

Hasselblatt e col em 2004 publicam o primeiro relato de DNT com ocorrência familiar, pai e filha de 5 anos, pai operado há 29 anos, laudo inicial de oligodendroglioma. Revisão histopatológica evidenciou tratar-se de DNT. Ambos apresentaram quadro de DNT na mesma idade, aos 5 anos, e com a mesma localização, occipital esquerdo, levando a achados clínicos idênticos, hemianopsia direita. (HASSELBLATT et al, 2004)

Vogelgesang e col em 2004 chamam a atenção para a superexpressão de transportadores multidroga presentes no DNT. Essas proteínas transportadoras estariam implicadas no mecanismo de resistência a fármacos para epilepsia por parte do tecido cerebral. (VOGELGESANG et al, 2004)

### **2.3 - Associação de DNT com Distúrbios Psiquiátricos**

Sato e col em 1993 descrevem o primeiro relato de caso na literatura de uma mulher com 55 anos com quadro de psicose associado ao diagnóstico de DNT frontal com regressão total após ressecção do tumor. (SATO et al, 1993)

Andermann e col em 1999 descrevem um caso de desordem psicótica com alucinação auditiva e depressão pós-resssecção de DNT temporal direito em menina de 8 anos de idade, com história de crise epiléptica desde os 2 anos e meio e declínio da função cognitiva com características autistas dese os 5 anos. (ANDERMANN et al, 1999)

Escosa-Bagé e col em 2004 descrevem o terceiro caso da literatura de DNT associado a psicose e crise epiléptica com regressão total de ambos após ressecção do tumor de região temporal direita em rapaz de 17 anos com história familiar de esquizofrenia. (ESCOSA-BAGÉ et al, 2004)

## **2.4 - Diagnóstico Topográfico do DNT**

As primeiras séries de casos de DNT mostravam que os DNT apresentavam localização sempre supratentorial, principalmente em lobos temporais (DAUMAS-DUPORT et al, 1988).

Leung e col em 1994 descrevem dois casos de DNT com localização multifocal, com envolvimento do cortex supratentorial e também comprometendo, tálamo, hipotálamo, ponte e cerebelo. (LEUNG et al, 1994)

Lellouch-Tubiana e col em 1995 descrevem 2 casos de DNT associados a neurofibromatose tipo I, em que um dos casos apresenta comprometimento multifocal, com três lesões distintas em lobo frontal, parietal e temporal esquerdos. (LELLOUCH-TUBIANA et al, 1995)

Kuchelmeister e col em 1995 descrevem 1 caso de DNT com apresentação em cerebello, em uma mulher de 28 anos sem história de crise convulsiva, com quadro de ataxia cerebelar, alterações visuais e de equilíbrio e “pressão” na cabeça há 1 ano. (KUCHELMEISTER et al,1995)

Cervera-Pierot e col em 1997 descrevem uma série de 4 casos de DNT com forma histopatológica simples no núcleo caudado e expandindo para o ventrículo lateral. (CERVERA-PIEROT et al, 1997)

Yasha e col em 1998 descrevem caso de rapaz com 20 anos, portador de malformação de Chiari do tipo adulta, com tumor em cerebello com padrão histopatológico de DNT simples. (YASHA et al, 1998)

Fomekong e col em 1999 descrevem um uma série de 16 casos de DNT um caso com doença infratentorial, acometendo o cerebello em um menino de 11 anos com história de ataxia e retardo psicomotor desde os 2 anos de idade. (FOMEKONG et al, 1999)

Fujimoto e col em 2000 descrevem um caso de DNT em cerebello e tronco cerebral em uma mulher de 44 anos com história de ataxia e padrão de efeito massa. (FUJIMOTO et al, 2000)

Baisden e col, em 2001 estudaram uma série de 10 casos de DNT em septum pellucidum em que num dos casos o diagnóstico foi achado incidental de necrópsia. Os sintomas mais frequentes foram cefaléia, náusea, vômito e distúrbios visuais. (BAISDEN et al, 2001)

Argyropoulou e col, em 2001 descrevem um caso de DNT em menina de 9 anos com história de crise epiléptica de difícil tratamento e retardo intelectual. O exame de imagem evidenciou massa na região frontotemporoparietal direita com extensão até o

tálamo ipsilateral e a cápsula interna além de atrofia cerebelar. (ARGYROPOULOU et al, 2001)

Komori e col em 2002 descrevem uma série de 11 casos de DNT com comprometimento em IV ventrículo, todos com cefaléia e ataxia. Hidrocefalia presente em 7 casos. Em todos os casos foi identificada uma formação em roseta de neurócitos em uma matriz mixóide e em 10 casos um componente astrocítico que se assemelha ao astrocitoma pilocítico. Um caso foi submetido a radioterapia pós cirurgia. (KOMORI, SCHEITHAUER & HIROSE, 2002)

Kurtkaya-Yapicier e col, em 2002 descrevem um caso de DNT com acometimento de mesencéfalo em um homem de 51 anos com história de cefaléia pulsátil há 2 meses e exame neurológico que revelou ataxia de marcha. O tumor foi totalmente ressecado através de uma abordagem supratentorial. (KURTKAYA-YAPICIER et al, 2002)

Onguru e col, em 2003 descrevem um caso de DNT com localização extracortical em ventrículo lateral esquerdo, em mulher de 21 anos, com quadro de cefaléia, náusea e vertigem. Ressecção completa evidenciou tratar-se de DNT forma simples. (ONGURU et al, 2003)

Litrigo e col, em 2004 descrevem o caso de uma mulher de 26 anos com quadro de episódios recorrentes de vertigem há 2 anos com DNT em cerebelo. (LITRICO et al, 2004)

Krossnes e col, em 2005 descrevem um caso com apresentação multifocal em rapaz de 17 anos com síndrome XYY, com história de crise epiléptica fármaco-resistente há 1 ano. RM evidenciou várias lesões bem demarcadas hipointensas em T1



e hiperintensas em T2 em lobo parietal esquerdo, frontal esquerdo e temporal esquerdo com diagnóstico de DNT. (KROSSNES et al, 2005)

## **2.5 - Critérios de Neuroimagem**

A tomografia computadorizada pode ser normal em 10% dos casos. É achado característico a ausência de edema e de efeito massa peritumoral. (DAUMAS-DUPORT et al, 1988; DAUMAS-DUPORT ,1993)

Koeller e Dillon em 1992 publicaram a primeira descrição das características de RM em 6 casos provados histopatológicos de DNT, todas hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, com captação de gadolídeo em 2 casos e calcificação presente em 1 caso. (KOELLER & DILON, 1992)

Kuroiwa e col, em 1994, descreveram uma série de 3 casos de DNT nos quais a RM evidenciou imagem nodular ou grosseira em torno do tumor tipo configuração gyrus-like, não descritas até então. (KUROIWA et al, 1994).

Em 1995, Kuroiwa e col descrevem, em uma série maior de 10 casos, os aspectos de neuroimagem do DNT, confirmando o padrão de configuração grosseira girus-like em torno do tumor e também um alto índice de deformidade de calota adjacente ao tumor, presente em 60%.(KUROIWA et al, 1995)

Ostertun e col, em 1996, em estudo de imagem numa série de 16 casos, destacam atenção à aparência multicística do DNT diretamente relacionados com o padrão histopatológico de crescimento do tumor, achados esses incomuns nos gangliogliomas e nas malformações glioneurais. (OSTERTUN et al, 1996)

Kaplan e col em 1999 descrevem a importância da tomografia com emissão de positrons (PET) no diagnóstico de DNT, através do estudo de PET utilizando Fluorodeoxiglicose (FDG) e [C11] L-Metionina (CMET). Os 5 casos estudados apresentaram imagens correspondentes a hipometabolismo de FDG e mínimo ou nenhum metabolismo com CMET. DNT apresentam, assim como os tumores de baixo grau, hipometabolismo de FDG. Ao contrário dos tumores de baixo grau, que são tipicamente associados a um hipercaptação com CMET, DNT não apresentam captação significativa de CMET. (KAPLAN et al, 1999)

Stanescu-Cosson e col em 2001 estudaram as características de imagem com TC e RM em uma série grande de 53 casos de DNT e concluíram que três características são básicas para o diagnóstico: localização cortical, ausência de efeito massa e ausência de edema peritumoral. (STANESCU-COSSON et al, 2001)

Fernandez e col em 2003, descrevem novas características de imagem que consideram importantes no diagnóstico de DNT em uma série de 14 casos, com 11 da forma complexa e 3 da forma simples. Os autores identificam 3 características de imagem importantes: presença de septação (85%), distribuição com padrão triangular (57%) e ausência de captação de contraste (78%); com associação dessas 3 características em 36% dos casos. Os autores postulam que esses achados devem ser observados em especial nos casos em que a histopatologia é inconclusiva. (FERNANDEZ et al, 2003)

Maehara e col em 2004 reforçam a importância do PET no diagnóstico diferencial das epilepsias do lobo temporal, nos quais o PET negativo denota o diagnóstico de DNT no pré-operatório. (MAEHARA et al, 2004)

Rosenberg e col em 2005 estudaram uma série de 11 casos de DNT com [C11] – Metionina PET (MET-PET) e concluíram que achados de MET-PET normais em pacientes com tumores epileptogênicos é fortemente sugestivo de DNT. (ROSENBERG et al, 2005)

Jensen e col em 2005 chamam a atenção para a possibilidade de mudança do padrão em RM do DNT ao longo do tempo. Estudo de caso de rapaz com 25 anos com tumor em região temporal em acompanhamento há 4 anos, o qual apresentava-se inicialmente sem captação de contraste, passa a apresentar captação de contraste sem mudança no tamanho ou nas demais características de imagem. (JENSEN et al, 2005)

## **2.6 - Critérios de Diagnóstico**

A descrição original do DNT foi baseada em estudo descritivo de 39 casos estudados a partir de 300 tumores inicialmente diagnosticados como astrocitomas de baixo grau em pacientes com crises convulsivas refratárias ao tratamento medicamentoso. Esses 39 casos apresentavam características histopatológicas em comum: arquitetura multinodal; o “elemento glioneural específico” em um padrão colunar orientado perpendicularmente a uma superfície cortical, e áreas focais de displasia cortical. Desde esta descrição original, diversos neuropatologistas tem observado que essas 3 características muitas das vezes não estão associadas. Essa observação levou a uma nova classificação que divide os tumores em uma forma simples, sem a arquitetura multinodal e a presença apenas do elemento glioneural específico; e uma classificação complexa com a presença da aparência multinodal. (DAUMAS-DUPORT et al, 1988; DAUMAS-DUPORT, 1993)

Em 1999, Daumas-Duport e col descreveram uma terceira forma de DNT denominada inespecífica, na qual não se identifica o elemento glioneural específico, com histopatologia que se assemelha a astrocitoma pilocítico, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma ou oligoastrocitoma, no qual o diagnóstico se baseia em dois dos tripés diagnósticos , a clínica e a radiologia. Portanto independente da aparência histopatológica da neoplasia glial, o diagnóstico de DNT deve ser sempre considerado baseado no preenchimento dos seguintes critérios:

- 1- Epilepsias focais com ou sem generalização secundária, geralmente iniciando antes dos 20 anos de idade;
- 2- Ausência de déficit neurológico progressivo;
- 3- Lesão supratentorial com topografia principalmente cortical, melhor demonstrada em ressonância magnética (RM);
- 4- Ausência de efeito massa na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância magnética, e ausência de edema cerebral.

Acredita-se que o DNT tenha a sua origem na camada germinal secundária, que inclui a camada subependimal, a camada granular externa cerebelar, fascia dentada hipocampal e a camada granular subpial. Essas populações de células são transitórias e compostas de células mães que produzem neurônios e células gliais. (DAUMAS-DUPORT, et al, 1999)

Os gangliogliomas são os principais tumores que fazem diagnóstico diferencial com o DNT. Nos gangliogliomas a presença de neurônios anormais é geralmente acompanhada de agrupamento linfocítico, ao passo que os linfócitos não são observados no DNT. (DAUMAS-DUPORT et al, 1999; VARLET et al, 2000)

### **3 - OBJETIVO GERAL**

Investigar as características clínicas, demográficas, histopatológicas, de neuroimagem e de critérios de diagnóstico dos pacientes com DTN relatados na literatura.

#### **3.1 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Investigar as características demográficas dos pacientes com DNT descritos na literatura;
2. investigar a idade de início da sintomatologia clínica e as manifestações prevalentes de abertura do quadro destas descrições;
3. investigar a presença ou não de alteração no exame neurológico dos pacientes descritos;
4. investigar a presença ou não de alteração no eletroencefalograma desses casos;
5. identificar a frequência da topografia do tumor e as características de neuroimagem encontrada pelos autores;
6. identificar as características histopatológicas do tumor descritas na literatura;
7. descrever os critérios de diagnóstico adotado pelos autores;
8. investigar o comportamento após procedimento cirúrgico completo e parcial dos casos relatados.

#### **4 – MÉTODO**

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura por meio de pesquisa em base de dados Medline e Lilacs. Foram utilizadas como palavra chave *dysembrioplastic neuroepithelial tumours; DNT; Daumas-Duport C.* Foram selecionados estudos de revisão, relatos de caso e estudos longitudinais, nas línguas portuguesa, espanhola, inglesa e francesa. Foram estudados os artigos publicados entre 1988 e dezembro de 2005. Realizado estudo estatístico com análise univariada utilizando o programa Epi info 6 , versão 6.04 de janeiro de 2001.

## 5 - RESULTADOS

Foram encontrados 115 artigos com descrição de casos de pacientes com diagnóstico de DNT. O país com maior frequência de artigos foi o Japão (n=21, 18,3%), seguido da França e dos Estados Unidos da América (n=16, 13,9% cada) e da Alemanha e do Reino Unido (n=10, 8,7%) (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência de artigos de séries de pacientes com DNT publicados por países

<b><i>País</i></b>	<b><i>Frequência</i></b>	<b><i>Percentual</i></b>
Argentina	1	0,9%
Austrália	1	0,9%
Emirados Árabes	1	0,9%
Grécia	1	0,9%
Israel	1	0,9%
Noruega	1	0,9%
Portugal	1	0,9%
China	2	1,7%
Coréia	2	1,7%
Coréia do Sul	2	1,7%
Espanha	2	1,7%
Holanda	2	1,7%
Itália	3	2,6%
Turquia	3	2,6%
Brasil	4	3,5%
Canadá	4	3,5%
Polônia	4	3,5%
Índia	7	6,0%
Alemanha	10	8,7%
Reino Unido	10	8,7%
Estados Unidos da América	16	13,9%
França	16	13,9%
Japão	21	18,3%
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100,0%</b>

Tabela 2. Relação dos artigos de séries de pacientes com DNT publicados na literatura no período de 1988 a dezembro de 2005

<b><i>Autor</i></b>	<b><i>Ano de Publicação</i></b>	<b><i>Número de Casos</i></b>
Daumas-Duport	1988	39
Prayson	1992,1993	3
Koeller	1992	6
Kirkpatrick	1993	27
Vali	1993	4
Gottschalk	1993	1
Daumas-Duport	1993	14
Sato	1993	1
Wolf	1993	6
Hirose	1994	1
Kuroiwa	1994	3
Raymond	1994	16
Leung	1994	2
Kuchelmeister	1995	1
Iwanaga	1995	1
Lellouch-Tubiana	1995	2
Taratuto	1995	14
Abe	1995	3
Wolf	1995	11
Raymond	1995	21
Kuroiwa	1995	10
Kordek	1996	2
Prayson	1996	11
Ostertun	1996	16
Kimura	1996	1
Lemest	1996	5
Ausman	1996	1
Kasturi	1996	1
Weissman	1996	1
Itoh	1997	2
Radhakrishnan	1997	1
Devaux	1997	7
Shimbo	1997	1
Cervera Pierot	1997	4
Lanzieri	1997	1
Torres	1997	1
Romeike	1998	1
Hirose	1998	1
Tanigushi	1998	1
Rosemberg	1998	11
Tatke	1998	1

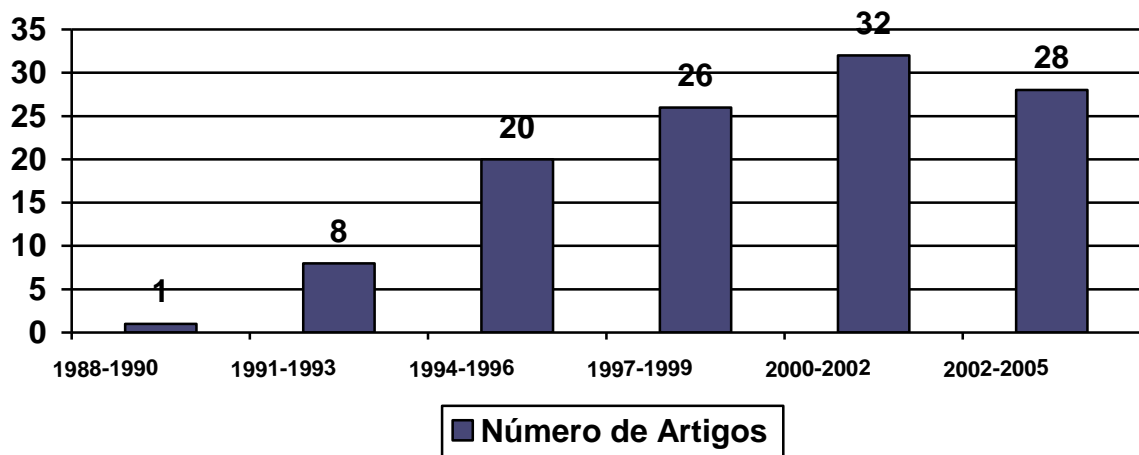


<b><i>Autor</i></b>	<b><i>Ano de Publicação</i></b>	<b><i>Número de Casos</i></b>
Yasha	1998	1
Andermann	1999	1
Prayson	1999	1
Honavar	1999	74
Asano	1999	1
Daumas-Duport	1999	40
Thom	1999	5
Kaplan	1999	5
Radhakrishnan	1999	1
Fomekong	1999	16
Guesmi	1999	8
Wierzba-Bobrowicz	1999	1
Kordek	1999	6
Whittle	1999	1
Gyure	2000	11
Prayson	2000	18
Hammond	2000	1
Elizabeth	2000	1
Reis	2000	6
Pan	2000	1
Fujimoto	2000	1
Nakatsuka	2000	1
Lee	2000	20
Hennessy	2000	10
Jorge	2000	2
Hodozuka	2000	4
Aronica	2001	13
Baisden	2001	10
Argyropoulou	2001	1
Adamek	2001	1
Richardson	2001	5
Tatke	2001	10
Sisodiya	2001	8
Sztriha	2001	1
Kameyama	2001	5
Valenti	2001	9
Stanescu Cosson	2001	53
Komori	2002	11
Quarato	2002	1
Pasquier	2002	61
Schramm	2002	1
Shin	2002	3
Prayson	2002	14
Degen	2002	21
Fujisawa	2002	3

<b><i>Autor</i></b>	<b><i>Ano de Publicação</i></b>	<b><i>Número de Casos</i></b>
Kurtkaya-Yapicier	2002	1
Hamada	2003	1
Brami-Zylberberg	2003	1
Fernandez	2003	14
Vaquero	2003	7
Rushing	2003	1
Park	2003	17
Seo	2003	9
Onguru	2003	1
Karatas	2003	1
Maehara	2004	4
Hasselblatt	2004	2
Litrico	2004	1
Escosa-Bagé	2004	1
Nolan	2004	26
Labate	2004	16
Vogelgesang	2004	14
Neder	2004	10
Çataltepe	2005	14
Giulioni	2005	4
Aronica	2005	17
Sakuta	2005	26
Hall	2005	1
Wang	2005	1
Krossnes	2005	1
Specchio	2005	1
Takahashi	2005	24
Rosenberg	2005	11
Jensen	2005	1

Ao considerarmos a distribuição de artigos publicados desde 1988, quando o DNT foi descrito, observamos progressiva frequência de registros de casos (Figura 1).

**Figura 1. Número de artigos de séries de casos de DNT publicados a cada três anos desde a descrição original em 1988.**



O número total de pacientes estudados nos 115 artigos foi 952. Em 782 pacientes foi registrado o gênero, e 336 (43,0%) eram do sexo feminino e 446 (57,0%) do sexo masculino. Aqueles cujos casos foram descritos em mais de um artigo foram considerados apenas em um deles.

A média da idade dos casos no momento do diagnóstico do DNT variou de 0,7 a 75,0 anos, sendo os valores médios de 14,2 anos (idade mínima) e 29,6 anos (idade máxima) de cada série.

O exame neurológico foi normal em 507 (89,1%) pacientes com DNT e alterado em 62 (10,9%) casos onde essa descrição foi realizada.

O eletrencefalograma foi realizado em 192 pacientes, sendo normal em 30 (15,6%) pacientes e alterado em 162 (84,4%).

A localização supratentorial ocorreu em 923 (97,9%) vezes e infratentorial em 20 (2,1%) vezes.

Tabela 3. Localização do DNT considerando as topografias supra e infratentoriais

<b>Localização</b>	<b>Supratentorial (923) 97.9%</b>	<b>Infratentorial (20) 2.1%</b>
Temporal	625	
Frontal	137	
Parietal	59	
Occipital	28	
Insular	3	
Temporoparietal	9	
Temporooccipital	9	
Temporo parieto occipital	3	
Temporofrontal	2	
Temporoinsular	5	
Parieto occipital	10	
Fronto temporo parietal	2	
Fronto parietal	2	
Central	9	
Centrotemporal	2	
Trigonoseptal	1	
Septum pellucidum	11	
Ventrículo lateral	1	
Núcleo caudado	5	
Cerebelo		6
IV ventrículo		11
Tronco cerebral		3

As características de comprometimento da pressão intracraniana foi destacada na maioria dos estudos. Não foi encontrado efeito de massa em 350 (90,4%) casos. Esse efeito esteve presente em 37 (9,6%) casos, enquanto o dado não estava disponível nos demais. Não foi identificado edema peritumoral em 377 (97,2%) casos,

estando presente em 11 (2,8%) casos, e o dado não era disponível nos demais. Em 75 (17,6%) casos foi observada calcificação tumoral, achado ausente em 351 (82,4%) casos, onde essa descrição estava disponível. Em 107 (24,4%) casos houve captação de contraste; a não captação de contraste ocorreu em 328 (75,6%) casos. A deformidade de calota ocorreu em 64 (16,5%) casos e estava ausente em 325 (83,5%) casos, estando não disponível nos demais.

Tabela 4. Características de Neuroimagem do DNT

<b><i>Características de neuroimagem</i></b>	<b><i>Presente</i></b>	<b><i>Ausente</i></b>
	<b><i>n(%)</i></b>	<b><i>n(%)</i></b>
Efeito Massa	37 (9,6%)	350 (90,4%)
Edema Peritumoral	11 (2,8%)	377 (97,2%)
Calcificação	75 (17,6%)	351 (82,4%)
Captação de Contraste	107 (24,4%)	328 (75,6%)
Deformidade de Calota	64 (16,5%)	325 (83,5%)

O SPECT foi anormal em 44 (83,6%) casos, normal em 9 (16,4%) casos e em 883 casos esse dado não estava disponível.

O tumor apresentou localização intracortical em 609 (88,0%) registros com apresentação subcortical em 83 (12,0%) casos.

O registro do procedimento cirúrgico foi claramente descrito em 713 casos. Foi realizada ressecção completa em 536 (75,2%) casos e ressecção parcial em 177 (24,8%) casos.

O seguimento de acompanhamento pós-cirúrgico mostrou controle das crises epiléticas recorrentes, variando esse período de 2 a 348 meses com média de 65,3 meses.

Os achados histopatológicos específicos do DNT foram descritos na maioria dos estudos, com presença de arquitetura multinodal em 542 (56,9%) casos, elemento glioneural específico em 338 (35,5%), heterogeneidade celular e células oligodendrócito-like em 623 (65,4%). A displasia cortical estava presente em 273 (28,7%) casos. A forma inespecífica do DNT foi descrita em 120 (12,6%) casos.

Tabela 5. Características histopatológicas do DNT

<b><i>Características histopatológicas do DNT</i></b>	<b><i>Número de casos (%)</i></b>
Arquitetura Multinodal	542 (56,9%)
Elemento Glioneural Específico	338 (35,5%)
Heterogeneidade Celular - Células Oligodendrócito-like	623 (65,4%)
Displasia Cortical	273 (28,7%)

A presença de crise epilética fármaco-resistente foi registrada na maioria dos casos, num total de 854 (96,4%), estando ausente em 32 (3,6%) casos, com dado não disponível em 66 casos.

A idade mínima de início das crises epilépticas variou de 1.0 a 610.0 meses com média de 98.5 meses e a idade máxima de início das crises epilépticas variou de 1.0 a 726.0 meses com média de 246.6 meses.

Foram submetidos à radioterapia 19 casos e dois a quimioterapia.

## 6 - DISCUSSÃO

O tumor neuroepitelial disembrionário (DNT) foi descrito há 19 anos por Daumas-Duport, uma patologista francesa interessada na observação clínica e nos achados de RM de pacientes com epilepsia temporal fármaco-resistente submetidos a cirurgia, que receberam o diagnóstico de glioma de baixo grau. Daumas-Duport identificou 39 casos que embora fossem semelhantes a glioma de baixo grau, apresentavam características sugestivas de uma origem disembrionária, especialmente pela presença de displasia cortical e de múltiplas linhagens de células com componente neuronal, astrocítico e oligodendrocítico. Associado a essas descrições, a revisão dos exames de neuroimagem e a evolução clínica chamavam a atenção, por apresentarem falta de efeito de massa ou edema peritumoral, alta frequência de epileptogenicidade e comportamento invariavelmente benigno no pós-operatório, onde todos os pacientes apresentavam controle das crises, independentemente da ressecção total. (DAUMAS-DUPORT & VARLET, 2003)

A perspicácia e o poder de observação dessa patologista, saindo das lâminas e partindo para a correlação clínica e de neuroimagem de seus achados, permitiram a descrição do DNT por meio da revisão dos registros de pacientes submetidos a cirurgia de epilepsia em dois centros distintos, Hospital Sant Anne em Paris, França e Mayo Clinics, EUA. Pela primeira vez na história da patologia, os parâmetros clínicos e de neuroimagem faziam parte dos critérios de diagnóstico de um tumor cerebral.

Prayson e Ester em publicação de 1992 postularam ser o DNT uma lesão hamartomatosa formada por um arranjo desorganizado de elementos gliais e neuronais citologicamente normais e não uma entidade distinta, na qual a associação com



displasia cortical e a presença de múltiplas linhagens celulares remete a origem disembrionária. Por outro lado a proliferação celular excessiva e a formação de lesão tipo massa sugere um processo neoplásico, embora benigno. (PRAYSON & ESTER, 1992; PRAYSON & ESTER, 1995)

A sua aparência histopatológica e seu curso benigno sugerem que o DNT seja, na verdade, uma malformação do desenvolvimento cortical e não uma lesão neoplásica. A presença de focos de displasia cortical é fortemente sugestivo que o DNT tenha seu surgimento durante a formação do cortex. (KLEIHEUS, BURGER & SCHEITHAUER, 1993; VARLET et al, 2000)

O curso clínico aparentemente indolente do DNT dificulta e torna vital a importância do diagnóstico diferencial com outros tumores de pior prognóstico. O principais tumores envolvidos no diagnóstico diferencial do DNT , especialmente pelo padrão de heterogeneidade celular são o oligoastrocitoma misto e o ganglioglioma. (CABIOL, ACEBES & ISAMAT, 1999)

Do ponto de vista histopatológico, o DNT pode ser distinto dos gangliogliomas pela sua arquitetura multinodal, matriz mixóide e predominância de população celular oligodendrócito-like. O padrão típico multinodal e a presença de displasia cortical são características particularmente importantes, em especial quando os achados citológicos típicos do DNT não são claramente observados, dificultando o diagnóstico histopatológico. No DNT há uma carência de neurônios bizarros e de células ganglion-like gigantes, de abundância de estroma de tecido conectivo e infiltrado perivascular linfocítico os quais são achados freqüentes nos gangliogliomas. Os gangliogliomas não são tumores intracorticais e sim situados ao acaso nesta região. (WOLF et al, 1997; MORENO et al, 2001; MCLENDON & PROVENZALE, 2002)

Assim como é praticamente impossível, muitas das vezes, a diferenciação do DNT e do ganglioglioma somente pelas características histopatológicas, também é impossível a diferenciação apenas pelas características de neuroimagem. (KOELLER & HENRY, 2001)

O diagnóstico diferencial entre DNT e ganglioglioma tem uma grande importância terapêutica, pois apresentam um comportamento biológico distinto e a radioterapia indicada nos gangliogliomas nunca é indicada nos DNT. Há relatos de formas transicionais entre DNT e ganglioglioma. Por outro lado, o equívoco diagnóstico do DNT com o oligoastrocitoma deve ser evitado. É de suma importância a correta interpretação do elemento glioneural específico, característico do DNT e que pode erroneamente ser interpretado como infiltrado de células tumorais isoladas, levando a um diagnóstico equivocado de um tumor de curso agressivo como o oligoastrocitoma. Uma amostra de tecido bem processada do ponto de vista patológico é de suma importância, pois a perda do elemento glioneural específico em amostras de patologia mal preparadas levam a erros fatais na condução de tratamentos de indivíduos, na sua maioria jovens, que acabam sendo submetidos a terapias aditivas tais como radioterapia e quimioterapia de forma desnecessária. (HENNESSY et al, 2001)

Relatos isolados na literatura de transformação maligna de DNT, assim como os descritos por Hammond e col em 2000 e por Rushing e col em 2003, reforçam a importância de acompanhamento longo nos casos de DNT atípicos. (HAMMOND et al, 2000; RUSHING et al, 2003)

A indução de tumor no SNC e a transformação maligna de um tumor inicialmente de baixo grau são efeitos adversos bem reconhecidos da radioterapia. O mecanismo preciso de correlação da radiação com a oncogênese não é bem identificado. Portanto

o diagnóstico preciso de DNT evita tratamentos com radioterapia e suas graves consequências.

A contribuição da neuroimagem e da clínica no diagnóstico do DNT foi fundamental quando Daumas-Duport, percebe que uma grande parte dos diagnósticos de DNT não poderiam ser feitos apenas com a patologia isoladamente. A forma inespecífica do DNT, sob a ótica do exame patológico pode mimetizar qualquer tipo de glioma, sendo portanto sua existência questionada por alguns autores até então. Avaliação criteriosa dos aspectos de neuroimagem e clínicos permitiu a brilhante definição para diagnóstico de DNT que totaliza 4 critérios básicos para o diagnóstico deste tumor, sendo dois destes clínicos e dois de neuroimagem. A apresentação clínica do DNT é estereotipada com uma história longa de epilepsia fármaco-resistente e ausência de déficit neurológico progressivo em indivíduos na sua maioria jovens. Em imagem, melhor demonstrada através de RM, o diagnóstico se baseia em lesão cortical sem efeito massa e sem edema peritumoral. Esses critérios clínicos e de neuroimagem associados aos achados de histopatologia característicos do DNT permitem um diagnóstico correto deste tumor com ganho objetivo no acompanhamento dos pacientes com DNT. (DAUMAS-DUPORT & VARLET, 2003)

A epilepsia é a forma clínica mais comum de apresentação do DNT, estando presente na esmagadora maioria dos casos, em especial quando o tumor tem sua apresentação típica supratentorial. (MORRIS et al, 1993)

Relato na literatura, apesar de serem isolados, de história familiar de DNT demonstra a importância de estudos genéticos envolvendo pacientes com esta patologia. (HASSELBLATT et al, 2004)

O grande número de pacientes relatados na literatura compulsada permite hoje estabelecer de forma clara as características clínicas e evolutivas deste tumor. A importância do diagnóstico diferencial entre DNT e outros tumores, através da identificação histológica segura de DNT, quando possível apenas pela amostra histopatológica e a correta avaliação dos critérios clínicos e de neuroimagem para o diagnóstico de DNT permite que um grande número de indivíduos jovens possam ser corretamente identificados como portadores de DNT, podendo ser considerada a cirurgia como uma ótima opção de tratamento nesses pacientes com epilepsia fármaco-resistente, evitando tratamentos agressivos, desnecessários, tais como radioterapia e quimioterapia.

Nossa revisão sistemática, reunindo as características de 952 pacientes relatados em 115 artigos pode contribuir para essa visão multidisciplinar que, embora amplamente reconhecida, nunca havia sido abordada com um conjunto tão expressivo de pacientes. Nossos resultados reforçam que o DNT é um tumor intracraniano cujos critérios de diagnóstico incluem: indivíduo jovem, com crises epiléticas fármaco-resistentes, sem déficit neurológico importante e com exame de neuroimagem mostrando lesão tumoral sem edema, efeito de massa, ou captação de contraste. O pós-operatório da maioria dos pacientes mostrou que as crises epiléticas são controladas, mesmo nos casos com ressecção incompleta, e os pacientes evoluem sem déficit neurológico.

## **7 – CONCLUSÕES**

1. O DNT é um tumor que incide em proporções semelhantes entre homens e mulheres.
2. O DNT é um tumor que incide principalmente em adultos jovens, até a terceira década de vida, estando associado a crises epiléticas como principal manifestação de abertura de sintomas.
3. O DNT é um tumor intracraniano onde o exame neurológico é normal na maior parte dos casos.
4. O DNT está associado a uma grande freqüência de alterações no exame eletrencefalográfico.
5. O DNT se localiza principalmente nas estruturas supra tentoriais e incide principalmente no lobo temporal.
6. O DNT não apresenta edema peritumoral ou efeito de massa na investigação por TC e RM, e apresenta calcificações e deformidade de calota craniana de forma pouco freqüente.
7. A característica histopatológica mais freqüente do DNT é a heterogeneidade celular e a presença de células ologodendrócito-like.
8. O DNT é um tumor intracraniano cujos critérios de diagnóstico incluem: indivíduo jovem, com crises epiléticas fármaco-resistentes, sem déficit neurológico importante e com exame de neuroimagem mostrando lesão tumoral sem edema, efeito de massa, ou captação de contraste.

9. O pós-operatório da maioria dos pacientes mostra que as crises epilépticas são controladas, mesmo nos casos com ressecção incompleta, e os pacientes evoluem sem déficit neurológico.

## 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abe M, Tabuchi K, Tsuji T, Shiraishi T, Koga H, Takagi M. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: report of three cases. *Surg Neurol.*43:240-5, 1995.

Adamek D, Korzeniowska A, Morga R, Lopatka P, Jelenska-Szygula I, Danilewicz B. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour (DNT). Is the mechanism of seizures related to glutamate? An immunohistochemical study. *Folia Neuropathol.*39:111-7, 2001.

Andermann LF, Savard G, Meencke HJ, McLachlan R, Moshe S, Andermann F. Psychosis after resection of ganglioglioma or DNET: evidence for an association. *Epilepsia.*40:83-7, 1999.

Argyropoulou MI, Arvanitis DL, Tzoufi M, Fanis SL, Papadopoulou ZL, Efremidis SC. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour and cerebellar atrophy: case report. *Neuroradiology.*43:73-5, 2001.

Aronica E, Gorter JA. Aronica E, Gorter JA, Redeker S, Ramkema M, Spliet WG, van Rijen PC, Leenstra S, Troost D. Distribution, characterization and clinical significance of microglia in glioneuronal tumours from patients with chronic intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.*31:280-91, 2005.

Aronica E, Leenstra S, van Veelen CW, van Rijen PC, Hulsebos TJ, Tersmette AC, Yankaya B, Troost D. Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery. *Epilepsy Res.*43:179-91, 2001.

Asano E, Ishikawa S, Otsuki T, Nakasato N, Yoshimoto T. Surgical treatment of intractable epilepsy originating from the primary sensory area of the hand--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).*39:246-50, 1999.

Ausman JI. How would you treat this patient?. *Surg Neurol.*46:23-7, 1996.

Baisden BL, Brat DJ, Melhem ER, Rosenblum MK, King AP, Burger PC. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor-like neoplasm of the septum pellucidum: a lesion often misdiagnosed as glioma: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol.*25:494-9, 2001.

Brami-Zylberberg F, Beuvon F, Meder JF. Cas no 1. Tumeurs Neuro-Épithéliales Dysembryoplasiques. *J Radiol.*84:78-9, 2003.

Cabiol J, Acebes JJ, Isamat F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Crit. Rev. Neurosurg.*9:116-25, 1999.

Cataltepe O, Turanli G, Yalnizoglu D, Topcu M, Akalan N. Surgical management of temporal lobe tumor-related epilepsy in children. *J Neurosurg.*102:280-7, 2005.

Cervera-Pierot P, Varlet P, Chodkiewicz JP, Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors located in the caudate nucleus area: report of four cases. *Neurosurgery.*40:1065-9, 1997.

Daumas-Duport C, Pietsch T, Lantos PL. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour. *World Health Organization Classification of Tumours.* Ed Paul Kleihues & Webster Cavenee.103-6, 2000.

Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER Jr, Vedrenne C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery.*23:545-56, 1988.

Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, Beuvon F, Cervera-Pierot P, Chodkiewicz JP. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms - a study of 40 cases. *J Neurooncol.*41:267-80, 1999.

Daumas-Duport C, Varlet P. Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques. *Rev Neurol (Paris).*159:622-36, 2003.

Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol.*3:283-95, 1993.

Degen R, Ebner A, Lahl R, Leonhardt S, Pannek HW, Tuxhorn I. Various findings in surgically treated epilepsy patients with dysembryoplastic neuroepithelial tumors in comparison with those of patients with other low-grade brain tumors and other neuronal migration disorders. *Epilepsia.*43:1379-84, 2002.

Devaux B, Chassoux F, Landre E, Turak B, Daumas-Duport C, Chagot D, Gagnepain JP, Chodkiewicz JP. Chronic intractable epilepsy associated with a tumor located in the central region: functional mapping data and postoperative outcome. *Stereotact Funct Neurosurg.*69:229-38, 1997.

Elizabeth J, Bhaskara RM, Radhakrishnan VV, Radhakrishnan K, Thomas SV. Melanotic differentiation in dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Clin Neuropathol.*19:38-40, 2000.

Escosa Bage M, Villarejo Ortega FJ, Perez Jimenez MA, Gonzalez Mediero I. Psicosis en un caso de epilepsia temporal asociada a un tumor neuroepitelial disembrionálico. *Rev Neurol.*38:643-6, 2004.



Fernandez C, Girard N, Paz Paredes A, Bouvier-Labit C, Lena G, Figarella-Branger D. The usefulness of MR imaging in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in children: a study of 14 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.*24:829-34, 2003.

Fomekong E, Baylac F, Moret C, Chastagner P, Ducrocq X, Marchal JC. Tumeurs Neuro-Épithéliales Dysembryoplasiques. Analyse de 16 observations. *Neurochirurgie.*45:180-9, 1999.

Fujimoto K, Ohnishi H, Tsujimoto M, Hoshida T, Nakazato Y. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor of the cerebellum and brainstem. Case report. *J Neurosurg.*93:487-9, 2000.

Fujisawa H, Marukawa K, Hasegawa M, Tohma Y, Hayashi Y, Uchiyama N, Tachibana O, Yamashita J. Genetic differences between neurocytoma and dysembryoplastic neuroepithelial tumor and oligodendroglial tumors. *J Neurosurg.*97:1350-5, 2002.

Giulioni M, Galassi E, Zucchelli M, Volpi L. Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children. *J Neurosurg.*102:288-93, 2005.

Gottschalk J, Korves M, Skotzek-Konrad B, Goebel S, Cervos-Navarro J. Dysembryoplastic neuroepithelial micro-tumor in a 75-year-old patient with long-standing epilepsy. *Clin Neuropathol.*12:175-8, 1993.

Guesmi H, Houtteville JP, Courtheoux P, Derlon JM, Chapon F. Tumeurs Neuro-Épithéliales Dysembryoplasiques. À propos de 8 cas dont deux à localisation inhabituelle. *Neurochirurgie.*45:190-200, 1999.

Gyure KA, Sandberg GD, Prayson RA, Morrison AL, Armstrong RC, Wong K. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: an immunohistochemical study with myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Arch Pathol Lab Med.*124:123-6, 2000.

Hall WA, Liu H, Truwit CL. Functional magnetic resonance imaging-guided resection of low-grade gliomas. *Surg Neurol.*64:20-7, 2005.

Hamada H, Kurimoto M, Nagai S, Asahi T, Hirashima Y, Endo S. A rare case of dysembryoplastic neuroepithelial tumour in occipital lobe presenting with only headache. *J Clin Neurosci.*10:276-8, 2003.

Hammond RR, Duggal N, Woulfe JM, Girvin JP. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Case report. *J Neurosurg.*92:722-5, 2000.

Hasselblatt M, Kurlemann G, Rickert CH, Debus OM, Brentrup A, Schachenmayr W, Paulus W. Familial occurrence of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Neurology*.62:1020-1, 2004.

Hennessey MJ, Elwes RD, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.70:450-8, 2001.

Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB, VandenBerg SR. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT): an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Neuropathol Exp Neurol*.53:184-95, 1994.

Hirose T, Scheithauer BW. Mixed dysembryoplastic neuroepithelial tumor and ganglioglioma. *Acta Neuropathol (Berl)*.95:649-54, 1998.

Hodozuka A, Hashizume K, Nakai H, Tanaka T. Vascular abnormalities in surgical specimens obtained from the resected focus of intractable epilepsy. *Brain Tumor Pathol*.17:121-31, 2000.

Honavar M, Janota I, Polkey CE. Histological heterogeneity of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: identification and differential diagnosis in a series of 74 cases. *Histopathology*.34:342-56, 1999.

Itoh M, Morita T, Houdou S, Kato S, Ohama E, Mizushima M, Hori T. Two cases of dysembryoplastic neuroepithelial tumors with intractable complex partial seizures. *J Child Neurol*.12:67-70, 1997.

Iwanaga K, Takahashi H, Kameyama S, Tanaka R, Ikuta F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: report of a case without typical glioneuronal elements. *Acta Neuropathol (Berl)*.89:284-9, 1995.

Jensen RL, Caamano E, Jensen EM, Couldwell WT. Development of contrast enhancement after long-term observation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Neurooncol*. 78:59-62, 2005.

Jorge CL, Nagahashi-Marie SK, Pedreira CC, Rosemberg S, Valerio RM, Valente KD, Yacubian EM. Clinical characteristics and surgical outcome of patients with temporal lobe tumors and epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*.58:1002-8, 2000.

Kameyama S, Fukuda M, Tomikawa M, Morota N, Oishi M, Wachi M, Kanazawa O, Sasagawa M, Kakita A, Takahashi H. Surgical strategy and outcomes for epileptic patients with focal cortical dysplasia or dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Epilepsia*. 42:37-41, 2001.

Kaplan AM, Lawson MA, Spataro J, Bandy DJ, Bonstelle CT, Moss SD, Manwaring KH, Reiman EM. Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose and [11C] l-methionine to metabolically characterize dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Child Neurol.* 14:673-7, 1999.

Karatas A, Erdem A, Savas A, Kutlu G, Yagmurlu B, Erden I, Bilir E. Identification and removal of an epileptogenic lesion using Ictal-EEG, functional-neuronavigation and electrocorticography. *J Clin Neurosci.* 11:343-6, 2004.

Kasturi L, Kulkarni AV, Mashankar VA, Desai UA. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Indian Pediatr.*33:695-8, 1996.

Kimura S, Kobayashi T, Hara M. A case of dysembryoplastic neuroepithelial tumor of the parietal lobe with characteristic magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr Jpn.*38:168-71, 1996.

Kirkpatrick PJ, Honavar M, Janota I, Polkey CE. Control of temporal lobe epilepsy following en bloc resection of low-grade tumors. *J Neurosurg.*78:19-25, 1993.

Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol.*3:255-68, 1993.

Koeller KK, Dillon WP. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol.*13:1319-25, 1992.

Koeller KK, Henry JM. From the archives of the AFIP: superficial gliomas: radiologic-pathologic correlation. *Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics.*21:1533-56, 2001.

Komori T, Scheithauer BW, Hirose T. A rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle: infratentorial form of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? *Am J Surg Pathol.*26:582-91, 2002.

Kordek R, Biernat W, Zakrzewski K, Polis L, Liberski PP. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT): an ultrastructural study of six cases. *Folia Neuropathol.*37:167-70, 1999.

Kordek R, Waschnitz J, Biernat W, Saringer W, Czech T, Zakrzewski K, Polis L, Alwasiak J, Liberski PP, Budka H. Clinical, radiological and histological presentations of dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT). Report of two cases. *Folia Neuropathol.*34:199-205, 1996.

Krossnes BK, Wester K, Moen G, Mork SJ. Multifocal dysembryoplastic neuroepithelial tumour in a male with the XYY syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol.*31:556-60, 2005.

Kuchelmeister K, Demirel T, Schlorer E, Bergmann M, Gullotta F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour of the cerebellum. *Acta Neuropathol (Berl)*.89:385-90, 1995.

Kuroiwa T, Bergey GK, Rothman MI, Zoarski GH, Wolf A, Zagardo MT, Kristt DA, Hudson LP, Krumholz A, Barry E, et al. Radiologic appearance of the dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Radiology*. 197:233-8, 1995.

Kuroiwa T, Kishikawa T, Kato A, Ueno M, Kudo S, Tabuchi K. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: MR findings. *J Comput Assist Tomogr*.18:352-6, 1994.

Kurtkaya-Yapicier O, Elmaci I, Boran B, Kilic T, Sav A, Pamir MN. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor of the midbrain tectum: a case report. *Brain Tumor Pathol*.19:97-100, 2002.

Labate A, Briellmann RS, Harvey AS, Berkovic SF, Federico P, Kalnins RM, Fabinyi GC, Jackson GD. Temporal lobe dysembryoplastic neuroepithelial tumour: significance of discordant interictal spikes. *Epileptic Disord*.6:107-14, 2004.

Lanzieri CF, Bangert BA, Tarr RW, Shah RS, Lewin JS, Gilkeson RC. Neuroradiology case of the day. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *AJR Am J Roentgenol*.169: 297-8, 1997.

Lee DY, Chung CK, Hwang YS, Choe G, Chi JG, Kim HJ, Cho BK. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy. *JNeurooncol*. 47:167-74, 2000.

Lellouch-Tubiana A, Bourgeois M, Vekemans M, Robain O. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in two children with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol (Berl)*.90:319-22, 1995.

Lemesle M, Borsotti JP, Justrabo E, Giroud M, Dumas R. [Dysembryoplastic neuroepithelial tumors. A benign tumor cause of partial epilepsy in young adults] *Rev Neurol (Paris)*.152:451-7, 1996.

Leung SY, Gwi E, Ng HK, Fung CF, Yam KY. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. A tumor with small neuronal cells resembling oligodendroglioma. *Am J Surg Pathol*.18:604-14, 1994.

Litrico S, Desjardins T, Dran G, Michiels JF, Paquis P. Localisation sous-tentorielle d'une tumeur dysembryoplasique neuroépipithéliale. À propos d'un cas. *Neurochirurgie*.50:47-52, 2004.

Maehara T, Nariai T, Arai N, Kawai K, Shimizu H, Ishii K, Ishiwata K, Ohno K. Usefulness of [<sup>11</sup>C]methionine PET in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 45:41-5, 2004.

McLendon RE, Provenzale J. Glioneuronal tumors of the central nervous system. *Brain Tumor Pathol.*19:51-8, 2002.

Moreno A, de Felipe J, Garcia Sola R, Navarro A, Ramon y Cajal S. Neuronal and mixed neuronal glial tumors associated to epilepsy. A heterogeneous and related group of tumours. *Histol Histopathol.* 16:613-22, 2001.

Morris HH, Estes ML, Gilmore R, Van Ness PC, Barnett GH, Turnbull J. Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor. *Epilepsia.*34:1038-43, 1993.

Nakatsuka M, Mizuno S, Kimura T, Hara K. A case of an unclassified tumor closely resembling dysembryoplastic neuroepithelial tumor with rapid growth. *Brain Tumor Pathol.*17:41-5, 2000.

Neder L, Marie SK, Carlotti CG Jr, Gabbai AA, Rosemberg S, Malheiros SM, Siqueira RP, Oba-Shinjo SM, Uno M, Aguiar PH, Miura F, Chammas R, Colli BO, Silva WA Jr, Zago MA. Galectin-3 as an immunohistochemical tool to distinguish pilocytic astrocytomas from diffuse astrocytomas, and glioblastomas from anaplastic oligodendrogliomas. *Brain Pathol.*14:399-405, 2004.

Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, Otsubo H, Rutka JT, Snead OC 3rd, Hawkins CE, Weiss SK. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features. *Neurology.* 62:2270-6, 2004.

Onguru O, Deveci S, Sirin S, Timurkaynak E, Gunhan O. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor in the left lateral ventricle. *Minim Invasive Neurosurg.*46:306-9, 2003.

Ostertun B, Wolf HK, Campos MG, Matus C, Solymosi L, Elger CE, Schramm J, Schild HH. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: MR and CT evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.*17:419-30, 1996.

Pan XL, Izumi T, Yamada H, Akiyoshi K, Suenobu S, Yokoyama S. Ganglioside patterns in neuroepithelial tumors of childhood. *Brain Dev.* 22:196-8, 2000.

Park JY, Suh YL, Han J. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Features distinguishing it from oligodendroglioma on cytologic squash preparations. *Acta Cytol.*47:624-9, 2003.

Pasquier B, Peoc'H M, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, Kahane P, Tassi L, Le Bas JF, Benabid AL. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord.*4:99-119, 2002.

Prayson RA, Castilla EA, Hartke M, Pettay J, Tubbs RR, Barnett GH. Chromosome 1p allelic loss by fluorescence in situ hybridization is not observed in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Am J Clin Pathol.*118:512-7, 2002.

Prayson RA, Estes ML. Cortical dysplasia: a histopathologic study of 52 cases of partial lobectomy in patients with epilepsy. *Hum Pathol.* 26:493-500, 1995.

Prayson RA, Estes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia.* 34:609-15, 1993.

Prayson RA, Estes ML. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Am J Clin Pathol.*97:398-401, 1992.

Prayson RA, Morris HH, Estes ML, Comair YG. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 tumors including MIB1 immunoreactivity. *Clin Neuropathol.* 15:47-53, 1996.

Prayson RA. Bcl-2, bcl-x, and bax expression in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Clin Neuropathol.*19:57-62, 2000.

Prayson RA. Composite ganglioglioma and dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Arch Pathol Lab Med.*123:247-50, 1999.

Quarato PP, Gennaro GD, Manfredi M, Esposito V. Atypical Lennox-Gastaut syndrome successfully treated with removal of a parietal dysembryoplastic tumour. *Seizure.*11:325-9, 2002.

Radhakrishnan VV, Misra BK, Rao B, Rout D. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour of the central nervous system--a case report. *Indian J Pathol Microbiol.*40:99-102, 1997.

Radhakrishnan VV, Rao MB, Radhakrishnan K, Thomas SV, Nayak DS, Santoshkumar B, Joseph E, Raghunath B. Pathology of temporal lobe epilepsy: An analysis of 100 consecutive surgical specimens from patients with medically refractory epilepsy. *Neurol India.*47:196-201, 1999.

Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain.* 118:629-60, 1995.

Raymond AA, Halpin SF, Alsanjari N, Cook MJ, Kitchen ND, Fish DR, Stevens JM, Harding BN, Scaravilli F, Kendall B, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Features in 16 patients. *Brain.* 117:461-75, 1994.

Reis JL, Vasconcelos C, Rangel R, Xavier J, Barroso C, Melo-Pires M, Carvalho E. Tumores disembrionários neuroepiteliais. *Rev Neurol.* 30:436-41, 2000.

Richardson MP, Hammers A, Brooks DJ, Duncan JS. Benzodiazepine-GABA(A) receptor binding is very low in dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a PET study. *Epilepsia.* 42:1327-34, 2001.

Romeike BF, Feiden W. Case of the month: May 1997--a 31 year old woman with seizures, fatigue and attention deficits. *Brain Pathol.* 8:231-2, 1998.

Rosenberg S, Vieira GS. Tumor Neuroepithelial Disembrionário. Estudo Epidemiológico de uma única instituição. *Arq Neuropsiquiatr.* 56:232-6, 1998.

Rosenberg DS, Demarquay G, Jouvett A, Le Bars D, Streichenberger N, Sindou M, Kopp N, Mauguier F, Ryvlin P. [11C]-Methionine PET: dysembryoplastic neuroepithelial tumours compared with other epileptogenic brain neoplasms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76:1686-92, 2005.

Rushing EJ, Thompson LD, Mena H. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor after radiation and chemotherapy. *Ann Diagn Pathol.* 7:240-4, 2003.

Sakuta R, Otsubo H, Nolan MA, Weiss SK, Hawkins C, Rutka JT, Chuang NA, Chuang SH, Snead OC 3rd. Recurrent intractable seizures in children with cortical dysplasia adjacent to dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Child Neurol.* 20:377-84, 2005.

Sato T, Takeichi M, Abe M, Tabuchi K, Hara T. Frontal lobe tumor associated with late-onset seizure and psychosis: a case report. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 47:541-4, 1993.

Schramm J, Kral T, Kurthen M, Blumcke I. Surgery to treat focal frontal lobe epilepsy in adults. *Neurosurgery.* 51:644-54, 2002.

Seo DW, Hong SB. Epileptogenic foci on subdural recording in intractable epilepsy patients with temporal dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Korean Med Sci.* 18:559-65, 2003.

Shimbo Y, Takahashi H, Hayano M, Kumagai T, Kameyama S. Temporal lobe lesion demonstrating features of dysembryoplastic neuroepithelial tumor and ganglioglioma: a transitional form? *Clin Neuropathol.* 16:65-8, 1997.

Shin JH, Lee HK, Khang SK, Kim DW, Jeong AK, Ahn KJ, Choi CG, Suh DC. Neuronal tumors of the central nervous system: radiologic findings and pathologic correlation. *Radiographics.* 22:1177-89, 2002.

Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain*.125:22-31, 2002.

Specchio N, Kahane P, Pasquier B, Tassi L, Guerrini R. Resective surgery for epileptogenic dysembryoplastic neuroepithelial tumor in hemimegalencephaly. *Neurology*.65:777-8, 2005.

Stanescu Cosson R, Varlet P, Beuvon F, Daumas Duport C, Devaux B, Chassoux F, Fredy D, Meder JF. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: CT, MR findings and imaging follow-up: a study of 53 cases. *J Neuroradiol*.28:230-40, 2001.

Sztrihai L, Gururaj AK, Bener A, Nork M. Temporal lobe epilepsy in children: etiology in a cohort with new-onset seizures. *Epilepsia*.43:75-80, 2002.

Takahashi A, Hong SC, Seo DW, Hong SB, Lee M, Suh YL. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery. *Surg Neurol*.64:419-27, 2005.

Taniguchi M, Yoshimine T, Kato A, Maruno M, Hirabuki N, Nakamura H, Imai K, Okada S, Hayakawa T. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor in the insular cortex. Three dimensional magnetoencephalographic localization of epileptic discharges. *Neurol Res*.20:433-8, 1998.

Taratuto AL, Pomata H, Sevlever G, Gallo G, Monges J. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: morphological, immunocytochemical, and deoxyribonucleic acid analyses in a pediatric series. *Neurosurgery*.36:474-81, 1995.

Tatke M, Sharma A, Malhotra V. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour. *Childs Nerv Syst*.14:293-6, 1998.

Tatke M, Suri VS, Malhotra V, Sharma A, Sinha S, Kumar S. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: report of 10 cases from a center where epilepsy surgery is not done. *Pathol Res Pract*.197:769-74, 2001.

Thom M, Gomez-Anson B, Revesz T, Harkness W, O'Brien CJ, Kett-White R, Jones EW, Stevens J, Scaravilli F. Spontaneous intralesional haemorrhage in dysembryoplastic neuroepithelial tumours: a series of five cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.67:97-101, 1999.

Torres LF, Werner B, Souza DS, Araujo JC. Tumor Disembrioplástico Neuroepitelial. Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr*.55:482-7, 1997.

Valenti MP, Froelich S, Armspach JP, Chenard MP, Dietemann JL, Kerhli P, Marescaux C, Hirsch E, Namer IJ. Contribution of SISCOm imaging in the



presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy related to dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Epilepsia*.43:270-6, 2002.

Vali AM, Clarke MA, Kelsey A. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour as a potentially treatable cause of intractable epilepsy in children. *Clin Radiol*. 47:255-8, 1993.

Vaquero J, Zurita M, Oya S, Coca S. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor or dysembryoplastic cortical neurocytoma? *J Neurooncol*.62:359-60, 2003.

Varlet P, Beuvon F, Fallet-Bianco C, Daumas-Duport C. Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques. *Ann Pathol*.20:429-37, 2000.

Vogelgesang S, Kunert-Keil C, Cascorbi I, Mosyagin I, Schroder E, Runge U, Jedlitschky G, Kroemer HK, Oertel J, Gaab MR, Pahnke J, Walker LC, Warzok RW. Expression of multidrug transporters in dysembryoplastic neuroepithelial tumors causing intractable epilepsy. *Clin Neuropathol*. 23:223-31, 2004.

Wang L, Li KC, Chen L, Lu DH, Zhang GJ, Li YJ. Perfusion MR imaging and proton MR spectroscopy in a case of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Chin Med J*.118:1134-6, 2005.

Weissman Z, Michowitz S, Shuper A, Kornreich L, Amir J. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a curable cause of seizures. *Pediatr Hematol Oncol*.13:463-8, 1996.

Whittle IR, Dow GR, Lammie GA, Wardlaw J. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour with discrete bilateral multifocality: further evidence for a germinal origin. *Br J Neurosurg*.13:508-11, 1999.

Wierzba-Bobrowicz T, Schmidt-Sidor B, Zabek M, Szpak GM, Lechowicz W. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. A case report. *Folia Neuropathol*.37:162-6, 1999.

Wolf HK, Buslei R, Blumcke I, Wiestler OD, Pietsch T. Neural antigens in oligodendrogliomas and dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol (Berl)*. 94:436-43, 1977.

Wolf HK, Campos MG, Zentner J, Hufnagel A, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*.52:499-506, 1993.

Wolf HK, Wellmer J, Muller MB, Wiestler OD, Hufnagel A, Pietsch T. Glioneuronal malformative lesions and dysembryoplastic neuroepithelial tumors in patients with chronic pharmacoresistant epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 54:245-54, 1995.

Yasha TC, Mohanty A, Radhesh S, Santosh V, Das S, Shankar SK. Infratentorial dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT) associated with Arnold-Chiari malformation. Clin Neuropathol.17:305-10, 1998.