

## CAPÍTULO 4

# CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL PEDIÁTRICO E IMPACTOS NO NEURODESENVOLVIMENTO. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA ATRAVÉS DA LITERATURA

*Data de aceite: 02/09/2024*

### **Adinei Abadio Soares**

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/8546489496709575>

### **Kassiane Boita Kappes**

Discente do Curso de Pedagogia da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<https://orcid.org/0009-0009-9801-5828>

### **Yghor Augusto da Rocha Ricardo**

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/8021140850999723>

### **Luan Lucena**

Departamento de Neurocirurgia e Oncologia. Chapecó-SC, Brasil  
CV:<http://lattes.cnpq.br/6655831354520755>

### **Carlos Sérgio Praça Consalter**

Departamento de Cirurgia Plástica, Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/3987058510891459>

### **João Victor Garcia de Souza**

Departamento de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7132660988116093>

### **Matheus Chimelo Bianchini**

Programa de Pós-Doutorado da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/9375201348278111>

### **Débora Tavares de Resende e Silva**

Docente na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/6093255618062496>

**RESUMO:** As neoplasias sólidas, que se desenvolvem no Sistema Nervoso Central (SNC), podem ser originárias das células do próprio tecido nervoso ou ser iniciadas por células cancerígenas provenientes de outros tecidos do corpo que se instalaram no SNC e desencadearam o desenvolvimento da massa tumoral. Essas doenças, sejam elas benignas ou malignas, normalmente podem crescer, deslocar e comprometer estruturas importantes no neuroeixo. Os impactos dos tumores sólidos no neurodesenvolvimento têm relação direta com a agressividade tumoral, os tipos de tratamentos associados com a localização da neoplasia e a idade do paciente. Além disso, em decorrência do comportamento agressivo do tumor junto a necessidade de tratamento, também podem haver impactos

relacionados às intervenções terapêuticas oncológicas, como neurocirurgias, radioterapias e quimioterapias, que em alguns casos deixam sequelas no neurodesenvolvimento infantil. Tais fatores tumorais, muitas vezes, afetam o desenvolvimento neural e as funções neurais dos segmentos infantis e juvenis. Portanto, o conhecimento na área da neuro-oncologia pediátrica, é de extrema importância para garantir a qualidade de vida e resguardar a capacidade intelectual, emocional, motora e pedagógica das crianças e adolescentes, além de visar a preservação das habilidades neurais para vida futura dessas pessoas. Isso porque, as habilidades neurais são ancoradas, principalmente, nas faixas etárias mais iniciais da vida. A classificação dos tumores do Sistema Nervoso Central é complexa, pois os mesmos surgem em grande variedade nos tecidos do cérebro e da medula espinhal. Igualmente, diante da evolução e complicações que os tumores do Sistema Nervoso Central implicam para o neurodesenvolvimento entende-se que a doença é complexa, é prejudicial e é causada por uma diversidade de fatores e alterações genéticas. Em suma, os tumores do SNC podem proporcionar impactos significativos e profundos no neurodesenvolvimento pediátrico e devem ser manipulados adequadamente.

**Palavras-chave:** Neurodesenvolvimento, Pediatria, Sistema Nervoso central.

## CLASSIFICATION OF PEDIATRIC CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS AND IMPACTS ON NEURODEVELOPMENT. A SYSTEMATIC REVIEW THROUGH THE LITERATURE

**SUMMARY:** Solid neoplasms that develop in the Central Nervous System (CNS) may originate from cells in the nervous tissue itself or be initiated by cancer cells from other tissues in the body that have settled in the CNS and triggered the development of a tumor mass. These diseases, whether benign or malignant, can usually grow, displace and compromise important structures in the neuroaxis. The impacts of solid tumors on neurodevelopment are directly related to tumor aggressiveness, the types of treatments associated with the location of the neoplasm and the age of the patient. In addition, due to the aggressive behavior of the tumor and the need for treatment, there may also be impacts related to oncological therapeutic interventions, such as neurosurgery, radiotherapy and chemotherapy, which in some cases leave sequelae in children's neurodevelopment. Such tumor factors often affect neural development and neural functions in children and adolescents. Therefore, knowledge in the area of pediatric neuro-oncology is extremely important to ensure the quality of life and safeguard the intellectual, emotional, motor and pedagogical capacity of children and adolescents, in addition to aiming to preserve neural abilities for the future life of these people. This is because neural abilities are anchored mainly in the earliest age groups of life. The classification of tumors of the Central Nervous System is complex, as they arise in a wide variety of tissues of the brain and spinal cord. Likewise, given the evolution and complications that tumors of the Central Nervous System imply for neurodevelopment, it is understood that the disease is complex, harmful and is caused by a diversity of factors and genetic alterations. In short, tumors of the CNS can have significant and profound impacts on pediatric neurodevelopment and must be handled appropriately.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias do sistema nervoso central, denominadas primárias, têm origem nas próprias células do sistema nervoso. Além do mais, outras neoplasias conhecidas como tumores secundários, são originadas em tecidos não neurais em diversos locais do corpo e realizam metástase para o SNC, de forma que elas podem se desenvolver em qualquer ambiente ao longo de todo o neuroeixo. Diante deste contexto, a invasão metastática ocorre em várias áreas associadas ao cérebro, ao tronco encefálico e à medula espinhal. Portanto, é importante destacar, que em relação aos tumores que crescem e são desenvolvidos no cérebro, os que mais afligem a população mundial são as metástases cerebrais, os gliomas (com predomínio para os glioblastomas) e os meningiomas. Igualmente essas neoplasias são classificadas como metástases, por serem provenientes de outros tecidos, classificadas como gliomas, por serem neoplasias procedentes das células gliais, e classificadas como meningiomas, por se tratarem de tumores originários das células que estruturam as meninges. Elas podem ser combatidas por meio de procedimentos médicos, como ressecção neurocirúrgica, quimioterapia, radioterapia oncológica e demais terapias disponíveis no seguimento oncológico da medicina (McFaline-Figueroa, Lee, 2018; Smith, Wadhvani, Horbinski, 2022).

As neoplasias sólidas do SNC, diagnosticadas em pacientes pediátricos, são mais prevalentes na idade inicial da infância e se destacam por apresentarem uma taxa de até 20% de todas as doenças malignas desenvolvidas em crianças. Os sinais e sintomas característicos desses tumores têm relação direta com o local de crescimento da massa tumoral, idade e estadiamento da doença (Udaka, Packer, 2018). Portanto, as neoplasias sólidas mais frequentes, em pacientes pediátricos, são as que se desenvolvem no SNC denominadas primárias. Além disso, os tumores neurais malignos do SNC, são os mais fatais e apresentam os maiores índices de mortalidade quando comparados a todos os outros tipos de cânceres observados nessa faixa etária (Malbari, 2021).

Os últimos avanços científicos proporcionam uma melhor compreensão dos fatores moleculares cancerígenos que contribuem para uma ampliação da capacidade terapêutica contra os tumores do SNC, dessa forma, melhorar os índices de sobrevida e de prognóstico favorável para pacientes pediátricos com essas neoplasias. Todavia, as neoplasias localizadas do SNC ainda apresentam uma elevada taxa de morbidade e de mortalidade dos pacientes (Malbari, 2021).

Por esta razão, estudos e pesquisas, na área médica sobre terapias e diagnósticos do câncer pediátrico cresceram expressivamente nos últimos anos em todo o mundo. Atualmente, isso possibilita um melhor entendimento dos fatores moleculares, clínicos, terapêuticos, genéticos e epigenéticos do câncer do SNC. Assim, existem diversos estudos em andamento, nos dias atuais, com o objetivo de ampliar as possibilidades terapêuticas específicas para o combate dos tumores malignos do SNC (Duke, Packer, 2020; Shaw *et al.*, 2024). Um exemplo desses avanços científicos foi divulgado em um artigo científico no

ano de 2024 que relata os resultados de uma pesquisa realizada com 16 diferentes tipos de neoplasias sólidas que se desenvolvem no SNC. Este estudo utilizou as células de defesa do organismo para eliminar as células tumorais. Dessa forma, células T foram programadas para expressar receptores de antígenos quiméricos no combate aos tumores do SNC. A pesquisa encontrou resultados promissores para ampliar as formas de terapias disponíveis nos tratamentos contra as neoplasias cerebrais pediátricas (Shaw *et al.*, 2024).

É importante destacar que, no contexto das neoplasias, os efeitos negativos desencadeados pelas doenças malignas e tratamentos médicos, como radioterapia, neurocirurgia e quimioterapia, podem ter impactos diretos no cérebro da criança e no neurodesenvolvimento infantil. Isso porque, as habilidades cognitivas motoras, emocionais, sociais, linguísticas, neurofuncionais e espirituais da vida são estruturadas, principalmente, na idade pediátrica, notório que o desenvolvimento do sistema nervoso inclui as partes motoras e sensoriais (Werk, Steinhorn, Newberg, 2021).

Por fim, esses efeitos associados ao câncer e aos tratamentos oncológicos podem afetar o desenvolvimento dessas habilidades neurais e prejudicar a qualidade de vida das crianças e adolescentes (Werk, Steinhorn, Newberg, 2021).

Este estudo adequa-se para minimizar possíveis efeitos indesejados por meio dos tumores cerebrais que se desenvolvem no Sistema Nervoso Central (SNC).

## **TUMORES PEDIÁTRICOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Em crianças com até 15 anos, destaca-se que a cada 100 pacientes com neoplasias primárias diagnosticadas do Sistema Nervoso Central, 15 correspondem aos tumores embrionários do SNC, com predomínio majoritário do meduloblastoma. Os tumores embrionários não meduloblastoma têm maiores índices de desenvolvimento no início da infância, principalmente no segmento infantil dentro do primeiro ano de vida. Nessa faixa etária, as neoplasias embrionárias não meduloblastoma correspondem a 25% de todas as neoplasias do SNC da criança. Porém, esses índices dos tumores embrionários não meduloblastomas se reduzem com o avançar da idade, de forma que crianças com a faixa etária entre 5 a 9 anos, representam apenas 3% das neoplasias neurais (Cotter, Judkins, 2022).

Entre os tumores embrionários neurais diagnosticados na faixa etária de até 1 ano, o Tumor Teratóide/Rabdóide Atípico (AT/RTs) se destaca por ser o mais prevalente e pode representar até 11% de todas as neoplasias intracranianas encontradas nesta idade. Este tumor está diretamente relacionado às alterações genéticas como à deleção e/ou a expressão modificada dos genes SMARCB1 e SMARCA4. Dessa forma, crianças com histórico familiar de AT/RTs estão mais propensas a desenvolver esta neoplasia. Os AT/RTs normalmente não se desenvolvem na medula espinhal, os mesmos têm maiores índices de desenvolvimento próximo a região do cérebro, principalmente em bebês menores de um ano de idade. Os AT/RT são potencialmente fatais e apresentam taxa mundial de sobrevivência de aproximadamente 53 meses após a instalação da doença no organismo (Cotter, Judkins, 2022).

Ademais, o Tumor neuroepitelial cribriforme (CRINET) é raro na infância e tem maior prevalência em bebês de 20 meses, além disso ele se desenvolve pela deleção do gene SMARCB1/INI1 e crescem nas regiões próximas aos ventrículos. Nesse contexto, o CRINET é identificado pela perda do segmento cromossômico 22q e pelas alterações genéticas no alelo SMARCB1, além disso, ele mantém a relação genética com a linguagem familiar e apresenta taxas de sobrevida de aproximadamente 125 meses após o diagnóstico (Cotter, Judkins, 2022).

Os Tumores embrionários supratentoriais, que não pertencem a fossa posterior, são um conjunto de neoplasias malignas de difícil controle, com modificação no cromossomo 19 que representam baixa incidência, ou seja, com índice de apenas 3% dos tumores intracranianos característicos da infância (Udaka, Packer, 2018). Para mais, os Tumores embrionários com rosetas multicamadas (ETMR) são classificados pela amplificação de grupos de genes, no cromossomo 19, que são responsáveis por codificar o microRNA (C19MC), essa categorização não está condicionada ao perfil histológico da doença. Os ETMRs apresentam baixos índices de incidência no contexto das neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC), todavia são potencialmente invasivos e fatais para 70% das pessoas doentes que morrem no período de 60 meses ou menos após o diagnóstico, após o início do tumor. Essa neoplasia se desenvolve majoritariamente em bebês menores de 2 anos, e tem predisposição para o crescimento em áreas supratentoriais, mas que pode se desenvolver em qualquer local do SNC (Cotter, Judkins, 2022).

Os tumores neuroepiteliais de alto grau com alterações BCOR (co-repressor BCL-6) são neoplasias primitivas do SNC caracterizadas pela metilação distinta, que se manifestam pela duplicação intrínseca do gene BCOR, além de outras características genéticas relacionadas às mutações, deleções genéticas ou disfunções no gene BCOR. Essas neoplasias geralmente ocorrem no segmento supratentorial ou infratentorial, acima da tenda ou dentro do cerebelo, que pode estar abaixo desta tenda que tem maiores índices em crianças e eventualmente pode se desenvolver em adultos mais jovens (Cotter, Judkins, 2022). Neoplasia como as neuroepiteliais de alto grau e que apresentam modificação do corepressor BCL6, podem conter a calcificação expressa em exames de radiologia, foram recentemente relatadas recentemente em crianças com idade de 5 anos (Ishi *et al.*, 2021).

Como visto anteriormente, as neoplasias embrionárias têm predominância expressiva de desenvolvimento na primeira infância. Destaca-se que o meduloblastoma é um tumor originário de células embrionárias, que normalmente crescem nas estruturas da fossa craniana posterior, como o cerebelo. O meduloblastoma se sobressai por ser o câncer intracraniano mais prevalente nessa faixa etária, ou seja, nos primeiros anos de vida. As taxas de incidência podem equivaler até a 1 em cada 5 de todas as neoplasias pediátricas do cérebro. Eles têm maiores índices entre os 3 e 4 anos de idade principalmente em meninos e podem retornar entre as faixas etárias de 8 e 9 anos (Udaka, Packer, 2018).

De acordo com a classificação da OMS, no ano de 2021, os tumores embrionários do SNC podem ser classificados em 4 subtipos de meduloblastoma (conforme a expressão genética e combinada de SHH, TP53 e WNT), os quais frequentemente são originados em células dos tecidos do tronco cerebral que infiltram-se nas demais regiões do SNC. Além do meduloblastoma, há outras neoplasias embrionárias, como os Tumor Teratóide/Rabdóide, atípico que crescem em qualquer microambiente do neuroeixo, os Tumores Neuroepiteliais Cribriformes que crescem na região das proximidades dos ventrículos e também são invasivos, os Tumor Embrionário com Rosetas Multicamadas que crescem no ambiente intracraniano e os Neuroblastomas (FOXR2) que se iniciam pelas células neuroepiteliais e infiltram-se no SNC (Smith, Wadhvani, Horbinski, 2022).

Destaca-se que, em crianças com menos de 15 anos, os tumores malignos cerebrais ocupam o segundo lugar entre todas as neoplasias malignas da pediatria, os mesmos têm destaques nas mortalidades desencadeadas por cânceres pediátricos (Galbraith, Snuderl, 2021). Em resumo, crianças mais novas tendem a desenvolver tumores provenientes de células embrionárias e enquanto nas crianças mais velhas há predomínio das neoplasias advindas das células gliais (Udaka, Packer, 2018).

Em relação aos tumores originados nas próprias células do cérebro, os gliomas se destacam por serem os mais comuns e os mais prevalentes, principalmente, em idade mais avançada da pediatria (Galbraith, Snuderl, 2021). Logo, em crianças maiores os tumores predominantes e mais recorrentes são originários das células da glia (Udaka, Packer, 2018). No ano de 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou os gliomas pediátricos conforme o perfil molecular e genético, diferenciando-os dos tumores em adultos (Smith, Wadhvani, Horbinski, 2022).

Dessa forma, entre os tumores pediátricos, definidos pela OMS, os Gliomas de Baixo Grau do Tipo Pediátrico (classificados com nota 1) representam um grupo no qual abriga outros quatro seguintes subgrupos: O Astrocitoma Difuso, classificados por modificações nos genes MYB ou MYBL, o Glioma Angiocêntrico, definidos pelo gene MYB modificado e tem desenvolvimento angiocêntrico, o Tumor Neuroepitelial Polimórfico de Baixo Grau em Jovens, que apresenta modificações da via MAPK nos genes NTRK1, BRAF V600E, FGFR2/3 e o Glioma Difuso de Baixo Grau, que contém modificação na via de sinalização MAPK e perda genética de CDKN2A (Smith, Wadhvani, Horbinski, 2022).

Para mais, outro grande grupo denominado Gliomas de Alto Grau do Tipo Pediátrico (classificado com nota 4), foi definido pela OMS para abrigar os demais subgrupos: O Glioma Difuso da Linha Média, com a presença de mutação no H3K27, o qual normalmente é invasivo e se desenvolvem nas células estruturais da linha média, como nas células da estruturação da ponte ou do conjunto betalâmico, o Glioma Hemisférico Difuso, que é definido pela modificação mutante em H3G34 e que surge no hemisfério cerebral e apresenta a capacidade de invadir os tecido adjacentes, o Glioma de Alto Grau do Tipo Pediátrico Difuso, que caracterizado por modificações do tipo selvagem para H3 e para

IDH, o qual frequentemente se desenvolve no hemisfério cerebral e é altamente invasivo para outros tecidos do SNC e o Glioma Hemisférico do Tipo Infantil, que têm modificação genética ativadora única em RTK e que também, normalmente, inicia o desenvolvimento no hemisfério do cérebro (Smith, Wadhvani, Horbinski, 2022).

A terceira posição do ranking dos tumores pediátricos do SNC mais incidentes é ocupada pelos ependimomas, que possui taxa de incidência de até 10%, entre todas as neoplasias encontradas no SNC das crianças (Udaka, Packer, 2018). Os ependimomas foram agrupados no ano de 2021 nos seguintes subgrupos: o Ependimoma Mixopapilar que é classificado com nota 2 e que normalmente se apresenta no cone medular e expressa modificações cromossômicas (+6 e -10), o Ependimoma Espinhal, classificado com nota 2 e 3, o qual normalmente crescem na medula espinhal, o Ependimoma do grupo B da Fossa Posterior (PFB), o qual é classificado com nota 2 e 3, que se desenvolve na Fossa Posterior e tem modificações numéricas cromossômicas (-6 e +18) e alteração negativa no braço cromossômico 22 (22q), o Ependimoma do grupo A da Fossa Posterior (PFA), que é classificado com nota 2 e 3 e tem expressão elevada de EZHIP, além da supressão de H3K27Me3 e metilação de PFA, o Ependimoma Supratentorial (YAP1), o qual é classificado com nota 2 e 3 e tem modificação genética positiva para a fusão YAP1 e o Ependimoma Supratentorial (ZFTA) que é classificado com nota 2 e 3 e têm alterações genéticas positiva para a fusão ZFTA. Além disso, também há outra neoplasia denominada Subependimoma, que é definida pela modificação cromossômica (-19 e a eliminação incompleta do cromossomo 6), que tem classificação com nota 1 e se desenvolve, normalmente, no 4º ventrículo. (Smith, Wadhvani, Horbinski, 2022).

Os Carcinomas pituitários (CP) ocorrem em pacientes pediátricos, mas raramente são observados nessa faixa etária, podem ser decorrentes de tumores do próprio neuroeixo ou de outras partes do corpo (De Sousa, McCormack, 2022).

Ademais, o craniofaringioma, na pediatria, é uma neoplasia rara e benigna que se desenvolve no ambiente do SNC denominado hipotálamo e hipófise. O craniofaringioma, doença rara, que corresponde a 80% das neoplasias pediátricas desenvolvidas nesta região. Devido ao tratamento contra esses tumores e ao crescimento deles perto de estruturas importantes, como as estruturas da visão, hipófise e o hipotálamo, os mesmos podem proporcionar diversos problemas e distúrbios neurais ou endócrinos (Gan *et al.*, 2023).

Os adenomas também se desenvolvem entre a faixa etária de 0 a 18 anos, na área hipofisária, todavia esses tumores representam menos de 6% de todos os adenomas hipofisários retirados por neurocirurgias em todas as faixas etárias (De Menis *et al.*, 2001).

Por fim, podem ser denominados funcionais quando secretam hormônios, ou não funcionais se não secretam hormônios. Os tumores funcionais podem produzir hormônios próprios do organismo, como o Hormônio de crescimento (GH), a prolactina, o Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o Hormônio estimulante da tireoide (TSH), (De Menis *et al.*, 2001; Tritos, Miller, 2023).

## **LÓBULO FRONTAL E CÓRTEX PRÉ-FRONTAL, COMO ÁREAS PRINCIPAIS DO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL, QUE PODEM SOFRER EFEITOS NEGATIVOS DIANTE DA EVOLUÇÃO DOS TUMORES**

As causas dos tumores cerebrais ainda não são alvos de muitos estudos, mas entende-se que a doença é provocada por uma diversidade de fatores e alterações genéticas (Smith, Wadhvani, Horbinski, 2022). O que podem prejudicar o neurodesenvolvimento infantil, isso porque, o desenvolvimento do sistema nervoso é predominante na pediatria e está submetido às mudanças contínuas que incluem as partes motoras e sensoriais, sendo elas: comunicação, linguagem, os comportamentos e emoções, aprendizados e aperfeiçoamentos complexos da neuroplasticidade (Ismail, Fatemi, Johnston, 2017).

O cérebro de crianças e adolescentes estão em constante desenvolvimento e tem relação direta com aspectos psicológicos e fisiológicos, por exemplo, a capacidade de execução de tarefas, de ativação do circuito de recompensa ou de perda no córtex pré-frontal medial e de concretização da memória, além de atividades relacionadas ao reconhecimento de padrões comparáveis entre objetos semelhantes. Igualmente, os aspectos ambientais, mentais e biológicos podem promover mudanças significativas no desenvolvimento do cérebro infante juvenil (Casey *et al.*, 2018).

O neurodesenvolvimento do lobo frontal ocorre por intermédio de uma evolução sofisticada das funções neurológicas, as quais são adquiridas desde a primeira idade até a maturação dos comportamentos específicos da vida adulta. Nesse viés, os lobos frontais são estruturas primordiais para o desenvolvimento das habilidades humanas, principalmente em contextos associados à cognição e ao comportamento. Essa região do cérebro recebe e/ou envia informações sensoriais, por meio de uma complexa rede de conexões neurais que normalmente são curtas ou longas, para a realização de diversas atividades humanas (Catani *et al.*, 2019).

Os lobos frontais abrangem a maior parte do cérebro humano, além disso apresentam a capacidade de controlar diversas atividades motoras e nesta área também ocorrem os planejamentos e comandos para o desenvolvimento de funções que são primordiais na vida dos seres humanos, como a linguagem, atenção, estruturação das memórias, expressão de afeto, estruturação da moral, manutenção do humor, definição da personalidade, execução de atividades relacionadas ao raciocínio social e a conquista da autoconsciência pessoal (Catani *et al.*, 2019).

O lobo frontal é indispensável para que o indivíduo possa garantir a capacidade de mover o tronco, manter a postura ereta, o equilíbrio do corpo e a movimentação. Diante deste contexto, os tumores do SNC, como os de baixo grau podem, invadir o lobo frontal e provocar prejuízos no desenvolvimento dessas atividades (Merenzon *et al.*, 2023; Takakusaki, 2023).



Ademais, a formação de neurônios é mais expressiva na fase inicial do crescimento intrauterino do feto. Além disso, após 27 semanas de idade, no pós-parto, ocorre um estabelecimento robusto de conexões sinápticas que são estendidas até aos 24 meses de idade. Sendo assim há o desenvolvimento de diferentes áreas em diferentes tempos no córtex, como por exemplo: a supressão ou eliminação de conexões que não são utilizadas no córtex pré-frontal, ou seja, o processo biológico conhecido como poda sináptica, ocorre até a idade intermediária da adolescência (Ismail, Fatemi, Johnston, 2017).

O córtex pré-frontal também é uma seção cerebral intracraniana primordial para o bem estar do ser humano. Região esta que, estrutura diversas áreas neurais, as quais são organizadas por meio de configurações celulares que desempenham funções indispensáveis para a execução do processo cognitivo e para o processamento emocional. Assim, essa região do Sistema Nervoso Central, apresenta uma grande variedade de organizações, que são estruturadas por diversos tipos específicos de neurônios. O córtex pré-frontal é uma região que pode ser sensível a fatores psiquiátricos estressantes ou a disfunções do neurodesenvolvimento humano (Hrvoj-Mihic, Semendeferi, 2019).

Além do mais, estruturas do córtex pré-frontal, como o córtex orbitofrontal, também são indispensáveis para o desenvolvimento da cognição e capacidade comportamental do indivíduo. Essa estrutura pode ser lesionada por tumores do SNC e isso pode reduzir as habilidades neuropsicológicas e comprometer parcialmente fatores como a cognição social e a aprendizagem adaptativa (Jonker *et al.*, 2015).

Nesse contexto, destaca-se que no desenvolvimento cerebral de pessoas jovens, ou seja, no processo de maturação do cérebro dos adolescentes, as vivências e a falta de experiências ou as mudanças ambientais e sociais experimentadas têm maior capacidade de modificar significativamente as funções cerebrais, compreende-se que em ambientes ainda maiores há manifestações emocionais coletivas, tratando-se de alguns grupos, a fertilidade das classes é ainda maior, por se tratar de temperaturas emocionais ainda em constante evolução (Ismail, Fatemi, Johnston, 2017; Casey *et al.*, 2018).

Por fim evidencia-se que os menores de 18 anos têm maior sensibilidade para desenvolver transtornos no neurodesenvolvimento, devido à presença de várias mudanças neurais e neuroanatômicas da formação do córtex pré-frontal que ocorrem nessa idade (Drzewiecki, Juraska, 2020).

Nesse contexto, os tumores cerebrais, como os gliomas frontais, podem intervir na fisiologia e na anatomia cerebral, isso, muitas vezes, provoca prejuízos que afetam a neuropsicologia e a plasticidade cerebral, o que prejudica o desenvolvimento pessoal (Mitolo *et al.*, 2022).

## IMPACTO DOS TUMORES PEDIÁTRICOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os adenomas funcionais do hipofisários têm a capacidade de produzir excesso de hormônios hipofisários, como GH, TSH, Prolactina e ACTH. Dessa forma, essa superprodução hormonal pode proporcionar problemas, como distúrbios endócrinos, dificuldade de fertilização, produção de leite anormal, falta de desenvolvimento de órgãos sexuais, doença de Cushing, gigantismo em pessoas da faixa etária pediátrica com adenomas produtores de GH, disfunção cognitiva, psicose e redução do crescimento linear em pacientes pediátricos com adenomas produtores de ACTH (Tritos, Miller, 2023). Além disso, outros tumores hipofisários, como os CP, craniofaringiomas também podem comprometer as capacidades fisiológicas e o desenvolvimento de pediátricos devido ao crescimento deles, próximos a visão e para a produção de hormônios que ocorrem no eixo hipotálamo e hipófise (De Sousa, McCormack, 2022; Gan *et al.*, 2023).

Estudos e pesquisas médicas têm sido realizadas nos últimos anos para ampliar as possibilidades terapêuticas e potencializar os tratamentos realizados contra os meduloblastomas. Isso decorre da necessidade de evitar efeitos neurais negativos, como déficits psicossociais, neurológicos, neuroendócrinos e neurocognitivos que podem ocorrer durante o combate a essas neoplasias, como os meduloblastoma (Martirosian *et al.*, 2016; Northcott *et al.*, 2019).

O cerebelo, presente na fossa craniana posterior, está diretamente relacionado ao refinamento dos impulsos sensoriais e motores, que contém uma grande parte de neurônios, ou seja, abriga um pouco menos da metade de todos os neurônios completamente desenvolvidos do SNC. Igualmente, o córtex cerebral também é conhecido pela presença massiva de redes neurais e pelo potencial de desenvolvimento neural. Por isso, é importante observar, com critérios científicos, o desenvolvimento destas estruturas desde o pré-natal, pois elas são muito úteis para o neurodesenvolvimento. Por meio deste contexto, o cerebelo pode ser comprometido por tumores que, muitas vezes, são ativados por moléculas, como as neurotransmissores, as quais estão predominantemente disponíveis no cerebelo (Martirosian *et al.*, 2016).

Estruturas cerebrais, como as adjacentes à linha média, as associadas ao terceiro ventrículo, ao cone medular, à fossa posterior, ao tronco encefálico, ao hemisfério cerebral, ao neuroeixo como um todo, também são muito importantes para o neurodesenvolvimento. Se essas áreas do SNC forem comprometidas pela invasão de neoplasias, como as gliais, embrionárias e endodimárias, podem apresentar disfunções e prejuízos para o neurodesenvolvimento (Allen, Lyons, 2018; Smith, Wadhvani, Horbinski, 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre todos os tumores sólidos presentes na pediatria, as neoplasias do SNC são as mais prevalentes e apresentam elevadas taxas de morbimortalidade, principalmente os tumores de alto grau, como os gliomas. Para mais, entre as doenças neoplásicas do SNC, os tumores ependimários, gliais e embrionários, são os que mais se destacam e são os que apresentam maiores índices de desenvolvimento e incidência em todo o mundo. Além disso, a porcentagem de registros de diagnósticos de tumores do SNC muda regularmente conforme a faixa etária e evolui desde os bebês até os adolescentes.

Por fim, é conhecido que as doenças tumorais podem provocar danos no neurodesenvolvimento pediátrico, tornando-se indispensável o desenvolvimento de pesquisa e de estudos, como esse, para compreender melhor o perfil e as predominâncias de cada linhagem tumoral da pediatria, e para propor ou direcionar terapias específicas, que devem ser individualizadas ao subtipo tumoral.

## REFERÊNCIAS

ALLEN N. J.; LYONS D. A. Glia como arquitetos da formação e função do sistema nervoso central. **Science**. v. 362. n. 6411, p. 181-185, 12 de outubro de 2018. Doi: 10.1126/science.aat0473. Disponível em: [https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat0473?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.science.org/doi/10.1126/science.aat0473?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Acesso em: 10 de jul. 2024.

CATANI M. A anatomia do lobo frontal humano. **Handb Clin Neurol**. v. 163, p. 95-122, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00006-9>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128042816000069?via%3Dihub>. Acesso em: 10 de jul. 2024.

CASEY B. J.; CANNONIER T.; CONLEY M. I.; COHEN A. O.; BARCH D. M.; HEITZEG M. M.; SOULES M. E.; TESLOVICH T.; DELLARCO D. V.; GARAVAN H.; ORR C. A.; WAGER T. D.; BANICH M. T.; SPEER N. K.; SUTHERLAND M. T.; RIEDEL M. C.; DICK A. S.; BJORK J. M.; THOMAS K. M.; CHAARANI B.; MEJIA M. H.; HAGLER D. J. J. R.; DANIELA CORNEJO M.; SICAT C. S.; HARMS M. P.; DOSENBACH N. U. F.; ROSENBERG M, EARLE, BARTSCH H, WATTS R, POLIMENI JR, KUPERMAN JM, FAIR D. A.; DALE A. M. Estudo sobre o desenvolvimento cognitivo do cérebro adolescente (ABCD): aquisição de imagens em 21 locais. **Dev Cogn Neurosci**. v. 32, p. 43-54, agosto de 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.03.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878929317301214?via%3Dihub>. Acesso em: 10 de jul. 2024.

CHAYER C.; FREEDMAN M. Funções do lobo frontal. **Curr Neurol Neurosci Rep**. v. 1, n. 6, p. 547-552, novembro de 2001. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-001-0060-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-001-0060-4>. Acesso em: 10 jul. 2024.

COTTER J. A., JUDKINS A. R. Avaliação e diagnóstico de tumores embrionários do sistema nervoso central (não-meduloblastoma). **Pediatr Dev Pathol**. v. 25, n.1, p. 34-45, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/10935266211018554>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10935266211018554>. Acesso em: 10 jul. 2024.

DE MENIS E.; VISENTIN A.; BILLECI D.; TRAMONTIN P.; AGOSTINI S.; MARTON E.; CONTE N. Adenomas hipofisários na infância e adolescência. Análise clínica de 10 casos. **J Endocrinol Invest**. v. 24, n. 2, p. 92-97, fevereiro de 2001. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03343820>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03343820>. Acesso em: 10 jul. 2024.

DE SOUSA S. M. C., MCCORMACK A. I. Tumores hipofisários agressivos e carcinomas hipofisários. 5 de janeiro de 2022. in: FEINGOLD K. R., ANAWALT B., BLACKMAN M. R., BOYCE A., CHROUSOS G., CORPAS E., DE HERDER W. W., DHATARIYA K., DUNGAN K., HOFLAND J., KALRA S., KALTSAS G., KAPOOR N., KOCH C., KOPP P., KORBONITS M., KOVACS C. S., KUOHUNG W., LAFERRÈRE B., LEVY M., MCGEE E. A., MCLACHLAN R., NEW M., PURNELL J., SAHAY R., SHAH A. S., SINGER F., SPERLING M. A., STRATAKIS C. A., TRENCE D. L., WILSON D. P. **Editores**. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 30521183. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534881/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

DRZEWIECKI C. M.; JURASKA J. M. A reorganização estrutural do córtex pré-frontal durante a adolescência como um framework para vulnerabilidade ao ambiente. **Pharmacol Biochem Behav.** v. 199, p.173044, dezembro de 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173044>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091305720304536?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2024.

DUKE ES.; PACKER R. J. Atualização sobre tumores cerebrais pediátricos: a era molecular e os inícios neuroimunológicos. **Curr Neurol Neurosci Rep.** v. 20. n. 8, p. 30, 20 de junho de 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01050-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-020-01050-6>. Acesso em: 10 jul. 2024.

GALBRAITH K.; SNUDERL M. Patologia Molecular dos Gliomas. **Surg Pathol Clin.** v.14, n.3, p.379-386, setembro de 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.05.003>. Disponível em: [https://www.surgpath.theclinics.com/article/S1875-9181\(21\)00037-4/abstract](https://www.surgpath.theclinics.com/article/S1875-9181(21)00037-4/abstract). Acesso em: 10 jul. 2024.

GAN H. W.; MORILLON P.; ALBANESE A.; AQUILINA K.; CHANDLER C.; CHANG Y. C.; DRIMTZIAS E.; FARNDON S.; JACQUES T. S.; KORBONITS M.; KUCZYNSKI A.; LIMOND J.; ROBINSON L.; SIMMONS I.; THOMAS N.; THOMAS S.; THORP N.; VARGHA-KHADEM F.; WARREN D.; ZEBIAN B.; MALLUCCI C.; SPOUDEAS H. A. Diretrizes nacionais do Reino Unido para o manejo do craniofaringioma pediátrico. **Lancet Diabetes Endocrinol.** v.11, n.9, p.694-706, setembro de 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00162-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00162-6). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(23\)00162-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(23)00162-6/abstract). Acesso em: 10 jul. 2024.

HRVOJ-MIHIC B.; SEMENDEFERI K. Transtornos neurodesenvolvimentais do córtex pré-frontal em um contexto evolutivo. **Prog Brain Res.** v. 250, p.109-127, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.05.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079612319301311?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2024.

ISHI Y, SHIMIZU A.; TAKAKUWA E.; SUGIYAMA M.; OKAMOTO M.; MOTEGI H.; HIRABAYASHI S.; CHO Y, IGUCHI A.; MANABE A.; NOBUSAWA S.; TANAKA S.; YAMAGUCHI S. Tumor neuroepitelial de alto grau com alteração de corepressor BCL6 apresentando calcificação patológica e radiológica: um relato de caso. **Pathol Int.** v. 71, n.5, p.348-354, maio de 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.13083>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pin.13083>. Acesso em: 10 jul. 2024.

ISMAIL F. Y.; FATEMI A.; JOHNSTON M. V. Plasticidade cerebral: Janelas de oportunidade no cérebro em desenvolvimento. **Eur J Paediatr Neurol.** v. 21, n. 1, p.23-48, janeiro de 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>. Disponível em: [https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(16\)30096-4/abstract](https://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(16)30096-4/abstract). Acesso em: 10 jul. 2024.

JONKER F. A.; JONKER C.; SCHELTENS P.; SCHERDER E. J. O papel do córtex orbitofrontal na cognição e comportamento. **Rev Neurosci.** v. 26, n. 1, p.1-11, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0043>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2014-0043/html>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MALBARI F. Neuro-oncologia pediátrica. **Neurol Clin.** v.39, n.3, p. 829-845, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.04.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861921000402?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MARTIROSIAN V.; CHEN T. C.; LIN M.; NEMAN J. Iniciação e disseminação do meduloblastoma: onde neurodesenvolvimento, microambiente e câncer cruzam caminhos. **J Neurosci Res.** v. 94, n.12, p. 1511-1519, dezembro de 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.23917>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.23917>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MCFALINE-FIGUEROA; LEE E. Q. Tumores cerebrais. **Am J Med.** v. 131, n. 8, p. 874-882, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.039>. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(18\)30031-7/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(18)30031-7/abstract). Acesso em: 10 jul. 2024.

MERENZON M. A.; BHATIA S.; LEVY A.; EATZ T.; MORELLA A.; DAGGUBATI L. C.; LUTHER E.; SHAH A. H.; KOMOTAR R. J.; IVAN M. E. Tumores de baixo grau do lobo frontal: resultado de convulsões. Uma análise agrupada de preditores clínicos. **Clin Neurol Neurosurg.** v. 226, p.107600, março de 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107600>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846723000161?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MITOLO M.; ZOLI M.; TESTA C.; MORANDI L.; ROCHAT M. J.; ZACCAGNA F.; MARTINONI M.; SANTORO F.; ASIOLI S.; BADALONI F.; CONTI A.; STURIALE C.; LODI R.; MAZZATENTA D.; TONON C. Neuroplasticity Mechanisms in Frontal Brain Gliomas: A Preliminary Study. **Front Neurol.** 13:867048, 3 de Junho de 2022;. doi: 10.3389/fneur.2022.867048. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.867048/full>. Acesso em: 10 jul. 2024.

NORTHCOTT P. A.; ROBINSON G. W.; KRATZ C. P.; MABBOTT D. J.; POMEROY S. L.; CLIFFORD S. C.; RUTKOWSKI S.; ELLISON D. W.; MALKIN D.; TAYLOR M. D.; GAJJAR A.; PFISTER S. M. Meduloblastoma. **Nat Rev Dis Primers.** v. 5, n. 1, p. 11, 14 de fevereiro de 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0063-6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0063-6>. Acesso em: 10 de jul. 2024.

SHAW T. I.; WAGNER J.; TIAN L.; WICKMAN E.; POUDEL S.; WANG J.; PAUL R.; KOO S. C.; LU M.; SHEPPARD H.; FAN Y.; O'NEILL F. H.; LAU C. C.; ZHOU X.; ZHANG J.; GOTTSCHALK S. Descoberta de alvos de imunoterapia para tumores sólidos e cerebrais pediátricos por expressão em nível de exon. **Nat Commun.** v. 15, n.1, p.3732, 2024 3 de maio de 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47649-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47649-y>. Acesso em: 10 jul. 2024.

SMITH H. L.; WADHWANI N.; HORBINSKI C. Principais características da Classificação de Tumores do SNC de 2021 da OMS. **Neurotherapeutics.** v. 19, n. 6, p.1691-1704, outubro de 2022. Doi: 10.1007/s13311-022-01249-0. Disponível em: [https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479\(23\)00127-7/fulltext](https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479(23)00127-7/fulltext). Acesso em: 10 jul. 2024.

TAKAKUSAKI K. Controle da marcha pelo lobo frontal. **Handb Clin Neurol.** v. 195, p. 103-126, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98818-6.00021-2>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323988186000212?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2024.

TRITOS N. A.; MILLER K. K. Diagnóstico e manejo dos adenomas hipofisários: uma revisão. **JAMA.** v. 329, n. 16, p. 1386-1398, 25 de abril de 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5444>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2804060>. Acesso em: 10 jul. 2024.

UDAKA Y. T.; PACKER R. J. Tumores cerebrais pediátricos. **Neurol Clin.** v. 36, n.3, p.533-556, agosto de 2018. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861918312064?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jul. 2024.

WERK R. S.; STEINHORN D. M.; NEWBERG A. A relação entre espiritualidade e o cérebro em desenvolvimento: um framework para oncologia pediátrica. **J Relig Health.** v. 60, n.1, p. 389-405, fevereiro de 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10943-020-01014-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10943-020-01014-7>. Acesso em: 10 jul. 2024.