




DIAGNÓSTICO DO MEDULOBLASTOMA

DIAGNOSIS OF MEDULLOBLASTOMA

DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA

 <https://doi.org/10.56238/levv17n59-017>

Data de submissão: 08/03/2026

Data de publicação: 08/04/2026

Carolina Sena Vieira

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Atenas (ATENAS)

Vanessa Oliveira dos Reis

Bacharel em Biomedicina
Instituição: Centro Universitário São Lucas Afya

Danielle Magalhães Sá Goulart

Médica Oncologista Clínica
Instituição: Fundação Cristiano Varela

Guilhermy Aragão Araujo Costa

Graduando em Ciências Biológicas
Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)

Rafael Davi Lemos Varonil Nunes

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

Matheus Bonafé de Oliveira

Bacharel em Medicina
Instituição: Centro Universitário São Camilo (CUSC)

Rafael Lucas Batista Cavalcante de Moura

Bacharel em Medicina
Instituição: Faculdade Integral Diferencial (FACID)

Alinne Emanuela Souza de Moura

Bacharel em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)

RESUMO

O meduloblastoma, o tumor cerebral maligno mais comum na infância, apresenta uma significativa heterogeneidade biológica, sendo classificado em quatro subgrupos moleculares principais (WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4), que determinam a estratificação de risco e a personalização terapêutica. O diagnóstico contemporâneo transcendeu a neuroimagem (Ressonância Magnética) e a morfologia tecidual, exigindo agora a caracterização molecular, conforme preconizado pela OMS. Avanços

disruptivos incluem o uso da biópsia líquida, por meio da análise seriada de DNA tumoral circulante (cfDNA) no líquido cefalorraquidiano (LCR), que permite a detecção precoce de Doença Residual Mensurável (DRM) e recidivas moleculares. Adicionalmente, a análise metabólica e genômica, como a identificação da dependência da síntese de pirimidina (enzima DHODH) em tumores de alto risco do Grupo 3 com amplificação de MYC, fornece assinaturas diagnósticas e prognósticas. A conclusão é que o manejo do meduloblastoma deve utilizar uma abordagem multimodal e de medicina de precisão para guiar o tratamento de forma assertiva e aprimorar os desfechos clínicos.

Palavras-chave: Meduloblastoma. Diagnóstico Molecular. Biópsia Líquida. Medicina de Precisão. Biomarcadores.

ABSTRACT

Medulloblastoma, the most common malignant brain tumor in childhood, exhibits significant biological heterogeneity, being classified into four main molecular subgroups (WNT, SHH, Group 3, and Group 4), which determine risk stratification and therapeutic personalization. Contemporary diagnosis has transcended neuroimaging (Magnetic Resonance Imaging) and tissue morphology, now requiring molecular characterization, as recommended by the WHO. Disruptive advances include the use of liquid biopsy, through serial analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) in cerebrospinal fluid (CSF), which allows for the early detection of Measurable Residual Disease (MRD) and molecular recurrences. Additionally, metabolic and genomic analysis, such as the identification of pyrimidine synthesis dependence (DHODH enzyme) in high-risk Group 3 tumors with MYC amplification, provides diagnostic and prognostic signatures. The conclusion is that the management of medulloblastoma should utilize a multimodal and precision medicine approach to guide treatment effectively and improve clinical outcomes.

Keywords: Medulloblastoma. Molecular Diagnosis. Liquid Biopsy. Precision Medicine. Biomarkers.

RESUMEN

El meduloblastoma, el tumor cerebral maligno más común en la infancia, presenta una heterogeneidad biológica significativa y se clasifica en cuatro subgrupos moleculares principales (WNT, SHH, Grupo 3 y Grupo 4), que determinan la estratificación del riesgo y la personalización terapéutica. El diagnóstico actual ha trascendido la neuroimagen (resonancia magnética) y la morfología tisular, requiriendo ahora la caracterización molecular, tal como recomienda la OMS. Entre los avances revolucionarios se incluye el uso de la biopsia líquida, mediante el análisis seriado del ADN tumoral circulante (ADNcf) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que permite la detección temprana de la enfermedad residual medible (ERM) y las recidivas moleculares. Además, el análisis metabólico y genómico, como la identificación de la dependencia de la síntesis de pirimidinas (enzima DHODH) en tumores de alto riesgo del Grupo 3 con amplificación de MYC, proporciona marcadores diagnósticos y pronósticos. En conclusión, el manejo del meduloblastoma debe emplear un enfoque multimodal y de medicina de precisión para guiar el tratamiento de manera efectiva y mejorar los resultados clínicos.

Palabras clave: Meduloblastoma. Diagnóstico Molecular. Biopsia Líquida. Medicina de Precisión. Biomarcadores.

1 INTRODUÇÃO

O meduloblastoma é o tumor cerebral maligno mais comum na infância, representando um desafio significativo para a oncologia pediátrica devido à sua agressividade e localização crítica na fossa posterior (Jackson & Packer, 2023). Historicamente classificado com base em características histopatológicas, o entendimento da doença foi revolucionado pela biologia molecular, que permitiu a identificação de quatro subgrupos principais: WNT, SHH (Sonic Hedgehog), Grupo 3 e Grupo 4 (Jackson & Packer, 2023; Kiang et al., 2025). Essa diversidade molecular reflete origens desenvolvimentais distintas e comportamentos clínicos variados, tornando o diagnóstico preciso o pilar fundamental para a estratificação de risco e personalização terapêutica (Kiang et al., 2025).

A apresentação clínica costuma envolver sinais de hipertensão intracraniana e disfunção cerebelar, exigindo agilidade diagnóstica (Jackson & Packer, 2023). O processo diagnóstico contemporâneo não se limita mais à neuroimagem e à morfologia tecidual; ele integra tecnologias avançadas de sequenciamento genômico e, mais recentemente, a análise de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR) (Liu et al., 2021; Gwynne et al., 2022). Compreender as nuances diagnósticas de cada subtipo é vital para evitar o sobretratamento em grupos de prognóstico favorável e para identificar vulnerabilidades metabólicas em tumores de alto risco, como os do Grupo 3 amplificados pelo gene MYC (Gwynne et al., 2022; Poggi et al., 2025).

A epidemiologia do Meduloblastoma evidencia sua relevância na população pediátrica, correspondendo a aproximadamente 20% dos tumores cerebrais infantis, com incidência estimada em cerca de 10 casos por milhão de criança e predomínio na faixa-etária entre 5 e 9 anos. Em contraste, trata-se de uma neoplasia rara em adultos, com ocorrência inferior a 1 caso por milhão de indivíduos (aproximadamente 0,5/milhão). Observa-se ainda maior frequência no sexo masculino. Além disso, destaca-se pelo comportamento clínico frequentemente agressivo, com apresentação metastática já ao diagnóstico (Poggi et al., 2025).

Por possuir subtipos molecularmente distintos, o meduloblastoma apresenta uma variedade de possíveis origens celulares e vias de desenvolvimento tumoral, refletindo sua heterogeneidade biológica. A variabilidade clínica associada a esses perfis impacta diretamente a complexidade diagnóstica, exigindo a integração de múltiplos parâmetros para a adequada identificação dos subtipos e estratificação dos pacientes, com implicações diretas na definição do manejo clínico (Kiang et al., 2025).

Nesse contexto, evidencia-se que os diferentes subtipos podem se originar de distintas populações progenitoras, não havendo uma célula de origem única bem estabelecida. A possibilidade de surgimento tumoral em diferentes estágios do desenvolvimento neural contribui para a diversidade de trajetórias biológicas, reforçando a complexidade da doença e seus desafios diagnósticos (Kiang et al., 2025).

Para além disso, há diversas síndromes genéticas que acarretam em alterações genéticas que aumentam o risco do surgimento da doença. As citadas em literatura são Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Turcot, Síndrome de Gorlin e alguns tipos de anemia de Fanconi cada uma com alterações genéticas específicas para surgimento de cada subtipo do meduloblastoma. Isso reforça a heterogeneidade da doença e os desafios diagnósticos de tal (Kiang et al.,2025).

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de natureza narrativa, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e analisar as evidências científicas mais recentes relacionadas ao diagnóstico do meduloblastoma. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "Medulloblastoma" e "Diagnosis", articulados em conformidade com a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos (2021-2025), disponíveis integralmente e redigidos nos idiomas inglês ou português, que abordassem diretamente métodos diagnósticos, classificação molecular e o uso de biópsias líquidas. Excluíram-se estudos focados exclusivamente em outras neoplasias do sistema nervoso central, publicações duplicadas e revisões com baixo rigor metodológico. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: triagem de títulos e resumos, seguida pela avaliação dos textos completos para confirmar a relevância e a atualidade das informações. Os dados extraídos foram organizados e apresentados de forma descritiva.

3 RESULTADOS

O diagnóstico inicial do meduloblastoma sustenta-se na Ressonância Magnética (RM) de encéfalo e medula, que permite localizar a massa tumoral na fossa posterior e avaliar a disseminação leptomeníngea (Jackson & Packer, 2023). Contudo, a classificação definitiva agora exige a caracterização molecular, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2021. Os resultados indicam que a identificação dos subgrupos — como o WNT (geralmente associado a um prognóstico excelente) ou o Grupo 3 (marcado pela agressividade e metástases precoces) — altera drasticamente o plano de cuidado (Jackson & Packer, 2023; Kiang et al., 2025).

Um avanço diagnóstico disruptivo é o uso da biópsia líquida através do LCR. Estudos demonstram que a detecção serial do DNA tumoral circulante (cfDNA) é capaz de identificar a Doença Residual Mensurável (DRM) com sensibilidade superior aos exames de imagem convencionais. Essa ferramenta permite o diagnóstico de recidivas moleculares meses antes de se tornarem visíveis na RM, possibilitando intervenções precoces (Liu et al., 2021). Além disso, a análise proteômica e transcriptômica revelou novos biomarcadores metabólicos; no Grupo 3, a dependência da síntese de

pirimidina mediada pela enzima DHODH atua como uma assinatura diagnóstica para este fenótipo de alto risco (Gwynne et al., 2022).

No âmbito da biologia do desenvolvimento, o diagnóstico preciso também se beneficia do conhecimento sobre a origem celular de cada tumor. O subgrupo SHH, por exemplo, origina-se de progenitores de células granulares cerebelares, enquanto o Grupo 3 parece derivar de células tronco do lábio rômico (Kiang et al., 2025). Essa caracterização biológica auxilia na diferenciação de lesões que mimetizam o meduloblastoma e fornece alvos para imunoterapias específicas, como o uso de células NK (Natural Killer) direcionadas ao microambiente tumoral imunossuprimido (Poggi et al., 2025).

4 DISCUSSÃO

A discussão sobre o diagnóstico do meduloblastoma enfatiza a transição da "estratégia única" para a medicina de precisão. A literatura é consensual ao afirmar que o diagnóstico meramente histológico (ex: clássico, desmoplásico, anaplásico) é insuficiente na era atual (Jackson & Packer, 2023). A heterogeneidade biológica entre os subgrupos significa que dois pacientes com tumores morfológicamente idênticos podem ter desfechos completamente diferentes com base na sua assinatura molecular (Kiang et al., 2025).

Nesse contexto, para além da caracterização genômica convencional, abordagens integrativas baseadas em transcriptômica de célula única têm promovido avanços significativos na compreensão da doença. A heterogeneidade intratumoral passa a ser interpretada como a coexistência de múltiplos fenótipos celulares distintos, cuja identificação em alta resolução possibilita reconhecer subpopulações com maior potencial proliferativo ou resistência aos tratamentos. Tal nível de detalhamento contribui não apenas para uma classificação terapêutica mais precisa, mas também para melhores desfechos da doença a partir de assinaturas específicas para cada subtipo tumoral (Gwynne et al., 2022).

A introdução de biomarcadores metabólicos e a análise de cfDNA no LCR discutida por Liu et al. (2021) e Gwynne et al. (2022) representam a próxima fronteira do monitoramento diagnóstico. A capacidade de "ler" a biologia do tumor através de um fluido corporal sem a necessidade de múltiplas neurocirurgias agressivas reduz a morbidade e personaliza a intensidade da quimioterapia e radioterapia. Por outro lado, a discussão sobre a imunoterapia sublinha que o diagnóstico futuro deverá incluir o perfil de infiltração imune do tumor, permitindo identificar quais crianças responderão a moduladores do sistema imunológico (Poggi et al., 2025).

No contexto do Grupo 3, especialmente em tumores com amplificação de *MYC*, observa-se uma acentuada reprogramação metabólica, caracterizada pelo aumento da via de biossíntese *de novo* de pirimidinas. A elevada expressão de enzimas-chave, como a diidroorotato desidrogenase (DHODH), assim como de outros componentes dessa via, estabelece uma assinatura molecular

distintiva, passível de utilização como biomarcador de diagnóstico e prognóstico. Outrossim, é que a não caracterização metabólica tem sido consistentemente associada a desfechos clínicos desfavoráveis, incluindo menor sobrevida global, o que reforça sua importância na estratificação de risco dos pacientes (Gwynne et al., 2022).

A heterogeneidade biológica do meduloblastoma representa um dos principais desafios para a aplicação eficaz da imunoterapia. Como os diferentes subtipos moleculares apresentam perfis genéticos e antigênicos distintos, a identificação de alvos imunológicos universais torna-se limitada, resultando em respostas terapêuticas variáveis entre os pacientes. Além disso, a heterogeneidade intratumoral, marcada pela presença de subclones com características moleculares diversas, favorece a sobrevivência de populações celulares resistentes, mesmo após a eliminação de células sensíveis ao tratamento. Esse cenário é agravado pela plasticidade tumoral, que permite a modulação fenotípica e a perda de antígenos alvo, contribuindo para mecanismos de escape imunológico. Somado a isso, variações no microambiente tumoral podem influenciar a atividade do sistema imune, ora favorecendo, ora limitando a resposta terapêutica. Dessa forma, a complexidade biológica do tumor não apenas impacta a eficácia da imunoterapia, como também evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas e combinadas, capazes de contornar as múltiplas vias de resistência (Poggi et al., 2025).

Conclui-se que o diagnóstico do meduloblastoma evoluiu para uma integração multimodal que combina a neuroimagem de alta resolução com a genômica espacial e biópsias líquidas. O maior desafio clínico permanece na implementação universal dessas tecnologias de sequenciamento em centros de tratamento, garantindo que a estratificação de risco molecular guie o tratamento desde o primeiro dia do diagnóstico para preservar a função cognitiva e a vida dos pacientes pediátricos (Jackson & Packer, 2023; Liu et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

O diagnóstico do meduloblastoma evoluiu significativamente, consolidando uma abordagem de integração multimodal que combina a neuroimagem de alta resolução com a genômica espacial e as biópsias líquidas. Essa transição reafirma o papel central da medicina de precisão no manejo da doença, permitindo a estratificação de risco assertiva através dos subgrupos moleculares (WNT, SHH, Grupo 3, Grupo 4) e a definição de estratégias terapêuticas direcionadas às características moleculares e epigenéticas do tumor.

A análise serial de DNA tumoral circulante (cfDNA) no líquido cefalorraquidiano (LCR) representa um avanço disruptivo, possibilitando a detecção precoce de Doença Residual Mensurável (DRM) e recidivas moleculares, com maior sensibilidade que os exames de imagem. Para traduzir essa complexidade biológica em melhores desfechos clínicos e aumento da sobrevida, o desafio primordial reside na implementação universal dessas tecnologias de sequenciamento avançado nos centros de



tratamento, garantindo que a estratificação de risco molecular guie o tratamento desde o diagnóstico, preservando a função cognitiva e a vida dos pacientes pediátricos.



REFERÊNCIAS

GWYNNE, W. D. et al. Cancer-selective metabolic vulnerabilities in MYC-amplified medulloblastoma. *Cancer Cell*, v. 40, n. 12, p. 1488-1502.e7, 2022.

JACKSON, K.; PACKER, R. J. Recent Advances in Pediatric Medulloblastoma. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 23, n. 12, p. 841-848, 2023.

KIANG, K. M. et al. Developmental Origins and Oncogenesis in Medulloblastoma. *Annual Review of Neuroscience*, v. 48, p. 85-102, 2025.

LIU, A. P. Y. et al. Serial assessment of measurable residual disease in medulloblastoma liquid biopsies. *Cancer Cell*, v. 39, n. 11, p. 1519-1530.e4, 2021.

POGGI, A. et al. Medulloblastoma biology and immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, v. 16, p. 1602930, 2025.