

REPORTES DE CASO

Gliomatosis cerebri: reporte de caso

MARÍA PAULA CABRERA MÉNDEZ¹, SANTIAGO LAVERDE ZERDA¹,
JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ², ÓSCAR ZORRO³,
MIGUEL ENRIQUE BERBEO CALDERÓN⁴,
ROBERTO CARLOS DÍAZ⁵, ÓSCAR FEO LEE⁵

Resumen

La gliomatosis cerebri es una neoplasia cerebral poco común, que se caracteriza por una infiltración difusa del tejido cerebral, sin formación de masa tumoral. Generalmente, se manifiesta con sintomatología neurológica inespecífica, que depende de la localización de la lesión. Es de difícil diagnóstico, tanto clínico como imagenológico, y puede ser difícil diferenciarla de un amplio número de diagnósticos. En la actualidad no se cuenta con una estrategia terapéutica óptima y el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad es muy poco favorable. Se presenta el caso de un paciente masculino de 17 años de edad que desarrolló esta enfermedad, seguido de una revisión de la literatura disponible.

Palabras clave: gliomatosis cerebri (GC), biopsia guiada por estereotaxia.

Title: Gliomatosis Cerebri: A Case Report

Abstract

Gliomatosis cerebri is a rare cerebral neoplasm, characterized by a diffuse infiltration of cerebral tissue without the formation of a tumoral mass. It is often manifested

-
1. Estudiante de Medicina de X semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 2. Médico neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Manejo de Dolor y Espasticidad. Director del Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 3. Médico neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional y Estereotaxia, Unidad de Neurocirugía, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
 4. Médico neurocirujano. Profesor, Departamento de Neurociencias, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 5. Médico neurocirujano, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 25/01/2013

Revisado: 27/08/2013

Aceptado: 30/09/2013

by inespecific neurological symptoms, which will vary according to the location of the lesion. It's diagnosis is difficult, both clinically and radiologically, and it can be difficult to differentiate it from several other diseases. There is currently no optimum treatment strategy, and the prognosis of patients with this disease is very unfavorable. We present the case of a 17 year old male patient that developed this disease, followed by a review of the literature.

Key words: Gliomatosis cerebri (GC), stereotactic biopsy.

Introducción

La expresión *gliomatosis cerebri* se desarrolló en 1938, cuando Samuel Nevin publicó el primer artículo relacionado. Sin embargo, desde 1910 se venía manejando y ya se habían identificado algunos casos. La gliomatosis cerebri es un raro tumor primario del sistema nervioso central, caracterizado por la infiltración neoplásica de, al menos, dos lóbulos cerebrales por células gliales en diferentes estados de diferenciación, que generalmente preservan la arquitectura anatómica y neuronal.

Antes del uso de la resonancia, el diagnóstico de la gliomatosis cerebri era hecho *post mortem* en las autopsias [1,2], ya que las manifestaciones clínicas son, en general, inespecíficas con alteración inespecífica de la esfera mental, convulsiones y cefalea. Sin embargo, gracias al avance en las técnicas imagenológicas y la facilidad de realizar biopsias cerebrales por técnicas estereotáxicas de manera más temprana,

es posible un diagnóstico más oportuno y tratamiento adecuado.

Reporte de caso

Información general. Paciente de 17 años de edad, natural y procedente de Bogotá, lateralidad diestro, estudiante de colegio de grado 11.

Motivo de consulta. Paciente va al hospital por la mamá, quien señala que “no habla y no puede caminar”.

Enfermedad actual. Se trata de un paciente quien consulta por presentar un cuadro clínico de dos meses de evolución caracterizado inicialmente por dificultad en la articulación del lenguaje (disartria), diplopia horizontal y alteración en la marcha por presencia de rigidez. Igualmente, existe un deterioro cognitivo de cuatro meses de evolución en un paciente previamente sano. Con esta sintomatología el paciente había consultado al Hospital Universitario San Ignacio, donde se le diagnosticó *encefalomielitis diseminada aguda multifocal* y se le inició tratamiento con corticoesteroides y amantadina.

El paciente había presentado mejoría clínica hasta cinco días antes del ingreso cuando el paciente refirió aparición de episodios convulsivos caracterizados por supravversión de la mirada, desconexión y movimientos tónico-clónicos generalizados de duración variable y con somnolencia que duraba

aproximadamente doce horas. Así mismo, presentó recientemente paro en el lenguaje e imposibilidad para la marcha, por debilidad de las extremidades, parálisis facial central derecha, disfagia y voz nasal.

Revisión por sistemas: apatía, abulia, diarrea y dolor abdominal crónico.

Antecedentes: síndrome de colon irritable.

Examen clínico: paciente en regular estado general, alerta, pero con tendencia a la somnolencia, orientado, con imposibilidad para la emisión del lenguaje. En el lenguaje escrito lee, comprende, nomina, repite, reconoce lateralidad, pero es completamente incapaz de emitir sonidos. Campimetría por confrontación bilateral sin recortes. Diplopia en la mirada primaria, que mejora al ocluir cualquiera de los dos ojos. Pupilas isocóricas normorreactivas a la luz, fondo de ojo bilateral normal. Hay imposibilidad para la abducción bilateral con nistagmo en la mirada horizontal, extrema. El nistagmo no mejora con los movimientos laterales, VII par derecho central, IX par bilateral con caída del velo del paladar y ausencia del reflejo nauseoso. Lengua central pero con debilidad e hipotrofia. Espasticidad de

las cuatro extremidades, con trofismo adecuado, fuerza 5/5 en los miembros superiores y 3/5 proximal en los miembros inferiores. Hiperreflexia bilateral en los miembros inferiores y normorreflexia en los superiores. Dismetría derecha e imposibilidad mayor para el inicio de la marcha.

Análisis inicial. A partir de un diagnóstico sindromático de síndrome afásico motor, síndrome piramidal bilateral inferior, síndrome de pares craneales VI, VII, IX y XII, se decide realizar una resonancia cerebral y un análisis del líquido cefalorraquídeo.

Estudios paraclínicos. Se le tomó una resonancia cerebral simple y con gadolinio, que mostró lesiones hiperintensas en las secuencias con información en T2 y Flair, localizadas en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebelosos, ponticomesencefálicas de predominio izquierdo, en los giros parahipocámpicos, talámico bilateral e insular izquierdo (figuras 1, 2 y 3) de mayor tamaño, comparadas con un estudio de resonancia que se le había realizado al inicio del cuadro clínico. De la misma forma, se le hizo una punción lumbar con una presión de apertura de 15 cm de agua y el análisis citoquímico y bacteriológico fue normal.

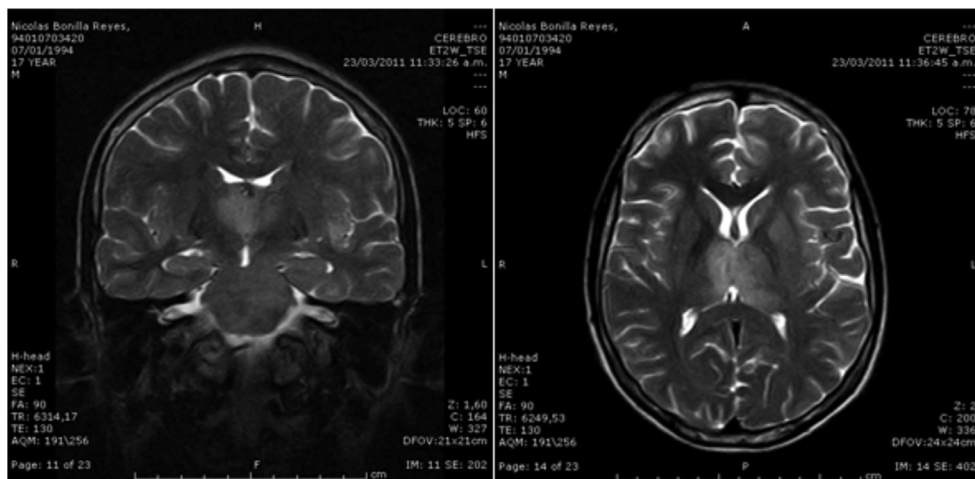


Figura 1. Lesión intraaxial talámica bilateral hiperintensa en T2



Figura 2. Lesión intraaxial con afectación del tectum mesencefálico hiperintenso en corte axial de resonancia FLAIR

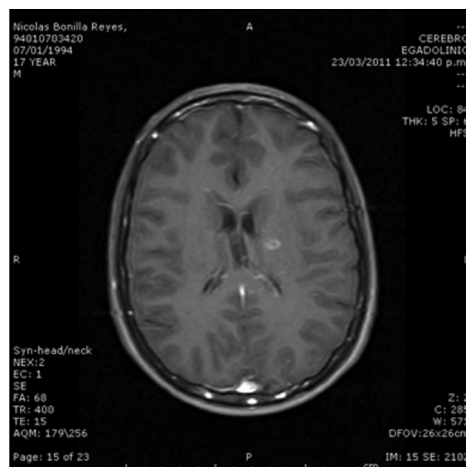


Figura 3. Corte axial de T1 con gadolinio: lesión intraaxial en la cápsula interna izquierda que realza con la administración de contraste en la periferia

Evolución. Con estos nuevos estudios clínicos y persistiendo el deterioro clínico, se consideró la necesidad de realizar una biopsia cerebral por este-reotaxia para confirmar la posibilidad diagnóstica de una gliomatosis cerebri

versus un linfoma primario del sistema nervioso central.

Estudio de anatomopatología. La muestra de tejido neural evidenció células ovoides de núcleos pequeños e

hipercromáticos que aumentaban en algunas áreas la densidad celular con ocasionales mitosis. Ello fue compatible con gliomatosis cerebri (figuras 4, 5 y 6). La inmunohistoquímica mostró positividad en las células tumorales con

proteína ácida fibrilar glial (PGAF), con un índice de proliferación celular del 20%. Hay positividad para las células acompañantes con S100, sinaptofisina, PGAF, lo cual sugiere origen astrocítico (figuras 4, 5 y 6).

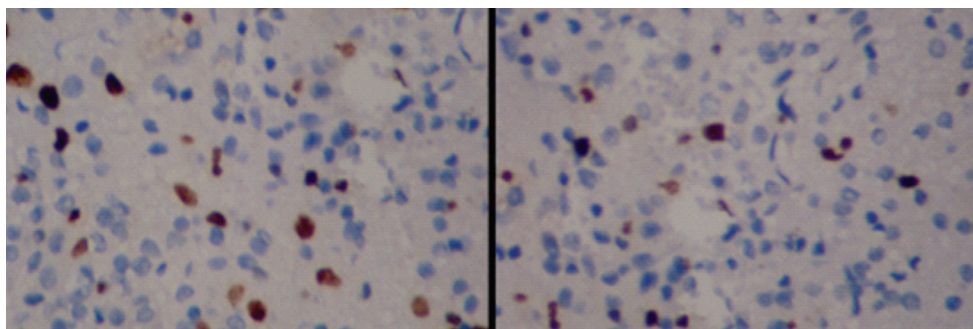


Figura 4. Muestra de patología que evidencia un índice de proliferación celular del 20%

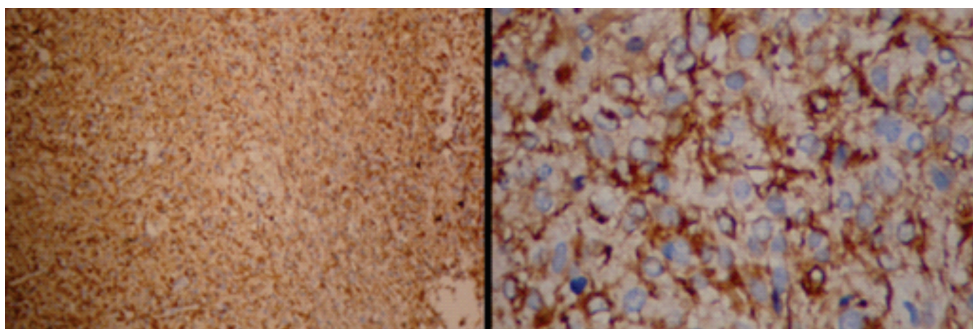


Figura 5. Inmunohistoquímica para proteína glial ácida fibrilar y diferenciación glial astrocítica

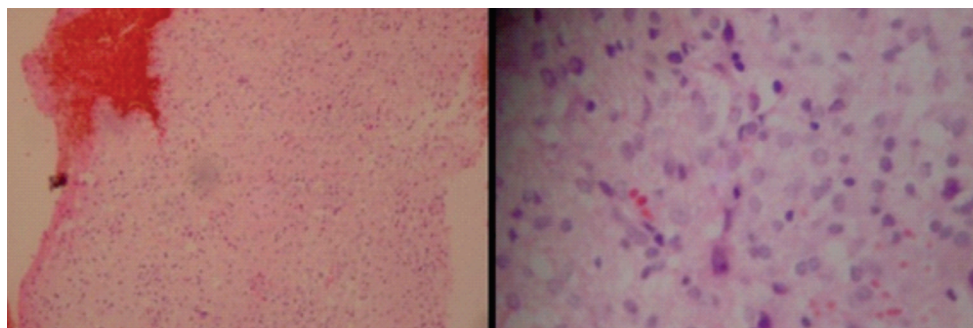


Figura 6. Tinción con H-E que evidencia infiltración difusa de células gliales con poca atipia citológica y sin neovascularización ni zonas de necrosis

Evolución y tratamiento. Ante el deterioro clínico del paciente, no se considera candidato ni a quimioterapia ni radioterapia; por eso se le inicia tratamiento por cuidado paliativo.

Discusión

La gliomatosis cerebri fue descrita inicialmente como una neoplasia cerebral poco común. Desde entonces, hay menos de 300 casos descritos en la literatura médica. La Organización Mundial de la Salud la define como un tumor primario cerebral dependiente de los astrocitos con infiltración difusa cerebral que afecta diferentes lóbulos de forma bilateral, estructuras infratentoriales y medulares, pero que respeta la arquitectura normal de los tejidos vecinos [2,3].

De acuerdo con sus características anatomopatológicas, puede clasificarse en tipo I y tipo II [2,3]. La gliomatosis cerebri tipo I es más frecuente y es aquella neoplasia que infiltra difusamente el tejido cerebral sin formar una masa tumoral. La tipo II es aquella neoplasia que, además de infiltrar difusamente el tejido, forma masa que suele parecer un glioma maligno. Es importante tener en cuenta que los pacientes que cursan con una masa circunscrita que luego se disemine e infiltre los tejidos no debe clasificarse como gliomatosis cerebri. Se ha descrito que es más frecuente en personas de sexo masculino. Puede aparecer en cualquier edad, pero existe un pico

de frecuencia en la segunda y quinta décadas de la vida [4,5].

Todavía es controversial la patogénesis de la gliomatosis cerebri. Debido a la forma de presentación y su comportamiento, se han planteado dos hipótesis: teoría de origen oligoclonal, que habla acerca de la transformación neoplásica simultánea de células en diferentes zonas cerebrales, y teoría monoclonal, donde un solo grupo celular se transforma para luego extenderse por todo el tejido cerebral [2,6].

Las características anatomopatológicas muestran una infiltración difusa de células gliales con mínima destrucción estructural que afecta especialmente la sustancia blanca. Las células neoplásicas suelen ubicarse de manera paralela a los tractos neuronales y destruyen las capas de mielina, pero sin tocar los axones [2,7]. Igualmente, se observa la ausencia en la delimitación entre el tejido tumoral y el sano con zonas de alta actividad mitótica y proliferación vascular, pero rara vez con áreas de necrosis [2,8]. En cuanto al grado de diferenciación histológica, se evalúa de I a IV, y dentro del mismo paciente es posible encontrar células tumorales en diferentes grados de diferenciación. La morfología celular puede ser variable, algunos se originan a partir de los astrocitos, otros a partir de los oligodendrocitos, e incluso pueden llegar a ser inclasificables [2,9].

La forma clínica de presentación es variable e inespecífica. Los principales signos y síntomas descritos en los casos clínicos publicados son: alteraciones mentales (77%), convulsiones (50%) y cefalea (41%), aunque también se han descrito hemiparesia e hipertensión endocraneana [5,8]. Otras alteraciones pueden ser temblor, pobre desempeño escolar, mareo, diplopia, disartria y emesis. Adicionalmente, la gliomatosis cerebri se considera simuladora de enfermedad cerebrovascular [6].

Su diagnóstico paraclínico no es fácil. Los hallazgos en resonancia pueden ser inespecíficos y solo la biopsia cerebral puede ser confirmatoria. En la escanografía se ven lesiones iso o hipodensas difusas, sin realce con el medio de contraste [2,8]. Por lo general, estas lesiones son inespecíficas e incluso, aunque exista la enfermedad, puede no observarse anomalía estructural. Frecuentemente esas lesiones hipodensas son más interpretadas como enfermedad desmielinizante [8].

La resonancia brinda una buena delimitación de los tejidos y da imágenes en multiplano con mayor sensibilidad para detectar las lesiones por gliomatosis cerebri. En secuencias con información en T1, las lesiones son hipo o isointensas, y en T2 se puede apreciar una zona difusa hiperintensa [1]. Hay pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca, surcos y giros e incluso puede verse normal.

La captación de medio de contraste es inconsistente y cuando se encuentra presente, suele ser de características nodulares mínimas, sin edema ni zonas de necrosis [3]. Las zonas estructurales más frecuentemente afectadas son: sustancia blanca, ganglios basales, tálamo, centro semioval, cuerpo calloso e hipotálamo [1,2,7]. La sustancia blanca presenta una afectación bilateral, pero no necesariamente simétrica [3,6]. La espectroscopia por resonancia magnética ayuda a detectar diferentes niveles metabólicos dentro del tejido cerebral y permite diferenciar los tumores del tejido sano [10].

Hay un aumento en la relación de colina/creatinina y colina/N-acetilaspártato (NAA) en las zonas de tejido tumoral, comparado con el tejido cerebral normal [2,5]. Este examen ayuda igualmente a diagnosticar recaídas y progresión tumoral [10]. Estos cambios metabólicos indican un reemplazo neuronal por parte de células gliales neoplásicas y un aumento de la colina, debido al incremento de recambio en las membranas tumorales [2].

Bendszus encontró que había una relación inversa entre la supervivencia y la relación colina/NAA, lo que podría ser considerado un factor pronóstico una vez confirmado el diagnóstico de gliomatosis cerebri, pues ayuda a predecir el grado de diferenciación del tumor [10]. Adicionalmente, encontraron pacientes con lesiones de bajo grado

que tenían una relación Cho/NAA hasta de 1,3; mientras que lesiones anaplásicas (grados III y IV) tenían una relación mayor de 2,5 [11]. Estas conclusiones pueden usarse para guiar la biopsia cerebral a las zonas con menor grado de diferenciación y mayor grado de malignidad [3].

La tomografía por emisión de positrones es otro método no invasivo que permite diagnosticar la gliomatosis cerebral. Se han usado marcadores como *18F-fluorodeoxyglucose* (FDG), C-L-metionina, entre otros. Se ha identificado una disminución en el consumo de glucosa en las áreas afectadas por gliomatosis cerebral. Sin embargo, los hallazgos encontrados siguen siendo inespecíficos, ya que el mismo comportamiento puede verse en infecciones, isquemia y enfermedades desmielinizantes.

Diagnóstico diferencial

- Enfermedad cerebrovascular de origen isquémico. Las características clínicas de la gliomatosis cerebral y los hallazgos imagenológicos pueden sugerir lesiones de origen vascular y de tipo isquémico. Sin embargo, cuando el origen es vascular, el curso de los síntomas es más rápido y de aparición súbita.
- Tumores primarios multifocales del sistema nervioso central (astrocitomas y oligodendrogliomas). Las

imágenes radiológicas confirman la presencia de lesiones tumorales que, en estos casos, suelen ser más grandes, más focalizadas y de predominio supratentorial. Es muy raro que se vea afectado, al tiempo, el tronco cerebral o el hipotálamo.

- Leucoencefalopatía degenerativa. Esta enfermedad presenta imágenes que afectan exclusivamente la sustancia blanca, y cuando hay afectación de la sustancia gris, debe descartarse el diagnóstico. De igual forma, en la esclerosis múltiple las “placas” desmielinizantes son más grandes y más circunscritas.

Tratamiento

El tratamiento de la gliomatosis cerebral no está aún bien estandarizado. La cirugía brinda solamente utilidad para realizar el diagnóstico histológico realizando biopsias estereotáxicas. La resección quirúrgica de las lesiones cerebrales no es de utilidad, porque al ser una enfermedad altamente infiltrante y diseminada, que afecta amplias zonas cerebrales y, por lo general, profundas, no justifica un abordaje quirúrgico que no resecaría todas las lesiones y ofrecería un riesgo muy alto de secuelas irreversibles.

La radioterapia ha mostrado tener gran utilidad en el control y tratamiento de los pacientes con gliomatosis cerebral [2,13]. A pesar de que no se ha logra-

do establecer una configuración exacta para el campo de la radiación, la holo-craneana parece ser la más apropiada para la mayoría de los casos. La quimioterapia es otra herramienta terapéutica en el tratamiento de los pacientes con gliomatosis cerebri. La temozolamida es un agente alquilante que ha mostrado beneficio en el tratamiento de la gliomatosis cerebri.

En diferentes estudios se ha intentado evaluar la eficacia de este esquema con respecto a otros, a fin de establecer su efectividad y seleccionar la mejor dosis. Levin [2,14] demostró que la radioterapia en pacientes que habían recibido anteriormente esquemas de temozolamida tuvieron una respuesta positiva con una menor progresión tumoral y un aumento de la sobrevida [2,14].

Pronóstico

Esta es una enfermedad que tiene un pronóstico pobre. En promedio, desde el momento del hallazgo imagenológico de las lesiones hiperintensas en T2, es de catorce meses. Los pacientes que no reciben ningún tratamiento tienen una sobrevida promedio de un mes desde el momento diagnóstico. Los que recibieron radioterapia sola tuvieron una sobrevida de 28 meses; radioterapia seguida de quimioterapia, 28 meses, y radioterapia simultánea a quimioterapia, 18 meses [2].

Inoue y colaboradores [15] identificaron factores que pueden afectar la sobrevida. Entre esos señalamos: el Karnofsky inicial, el volumen tumoral, el grado de infiltración tumoral, la relación Cho/NAA y la mayor cantidad de atipias celulares. El número de lesiones tumorales no afecta el pronóstico.

Conclusiones

La gliomatosis cerebri es una enfermedad rara. Se caracteriza por lesiones múltiples que afectan predominantemente la sustancia blanca, pero igualmente la corteza. Genera una focalización neurológica múltiple. Su diagnóstico requiere biopsia cerebral guiada por estereotaxia y su tratamiento incluye radioterapia y quimioterapia. Su pronóstico es reservado.

Referencias

1. Armstrong GT, Phillips PC. Gliomatosis cerebri: 20 years of experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer*. 2006;107(7):1597-1606.
2. Zhao X, Tian Y. Gliomatosis Cerebri. *Chin J Clin Oncol*. 2008;5:242-250. doi:10.1007/s11805-008-0242-9.
3. Val Filho DA, Avelar LG. Gliomatosis cerebri with favorable outcome in a child: a case report. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(5):463-6.
4. Caroli E, Orlando ER, Ferrante L. Gliomatosis cerebri in children: case report and clinical considerations. *Childs Nerv Syst*. 2005;21:1000-3. doi:10.1007/s00381-004-1076-2.

5. Harrison JF, Richard HT. Gliomatosis cerebri: report of 3 cases. J Neurosurg Pediatrics. 2010;6.
6. Manara R, Marasco R, Citton V, et al. Gliomatosis cerebri a possible clinical and neuroradiologic "stroke mimic". Neurologist. 2011;17(2):83-5.
7. Keene DL, Jimenez C. MRI diagnosis of gliomatosis cerebri. Pediatric Neurol. 1999;20(2).
8. Shin YM, Chang KH, Han MH, et al. Gliomatosis cerebri: comparison of MR and CT features. AJR. Am J Roentgenol. 1993;161(4):859-62.
9. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Gotsis SD. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. Stereotact Funct Neurosurg. 2000;74:83-94.
10. Bendszus M, Warmuth-Metz M. MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21:375-80.
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007;114:97-109.
12. Walter AH. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. Cancer. 1998;82(9):1749-55.
13. Perkins G, Schomer D, Fuller GN, et al. Gliomatosis cerebri: improved outcome with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56(4):1137-46.
14. Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. Neurology. 2004;63(2):354-6.
15. Inoue T, Kumabe T, Kanamori M, et al. Prognostic factors for patients with gliomatosis cerebri: retrospective analysis of 17 consecutive cases. Neurosurg Rev. 2011;34(2):197-208. doi:10.1007/s10143-010-0306-1.

Correspondencia

Juan Carlos Acevedo González
Departamento de Neurociencias
Hospital Universitario San Ignacio
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia
jacevedog@gmail.com