

P. E. Jiménez Caballero¹
M. Mollejo Villanueva²
C. Marsal Alonso¹

Gliomatosis cerebri: evolución a glioblastoma multiforme

¹ Servicios de Neurología y ² Anatomía Patológica
Hospital Virgen de la Salud
Toledo

Introducción. La gliomatosis cerebri es un trastorno neoplásico caracterizado por una infiltración difusa de células gliales con relativa conservación de las estructuras subyacentes. Las crisis comiciales, la cefalea y los trastornos del comportamiento suelen ser las manifestaciones iniciales.

Caso clínico. Hombre de 38 años que presenta crisis parciales complejas y trastorno del comportamiento de 3 meses de evolución. En la resonancia magnética cerebral presenta lesiones hiperintensas en T2 sugerentes de gliomatosis cerebri, confirmándose con la biopsia cerebral. Varios meses después sufre un empeoramiento clínico rápido, evidenciándose el desarrollo de un glioblastoma multiforme sobre la lesión.

Conclusiones. La gliomatosis cerebri, pese a su rareza, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las lesiones infiltrativas difusas de la sustancia blanca. El empeoramiento clínico de rápida evolución y la aparición de lesiones focales que captan contraste nos deben hacer sospechar una transformación a lesiones de mayor malignidad.

Palabras clave:
Biopsia cerebral. Glioblastoma multiforme. Gliomatosis cerebri. Crisis comiciales. Radioterapia.

Neurología 2007;22(6):395-398

Gliomatosis cerebri: evolution to glioblastoma multiforme

Introduction. Gliomatosis cerebri is a neoplastic disorder characterized by diffuse infiltration of glial cells with relative conservation of the underlying structures. Seizures, headache and behavior disorders are generally the initial manifestations.

Clinical case. A 38 year-old male who had complex partial seizures and behavior disorder of three months' evolution. The brain magnetic resonance imaging showed

hyperintense lesions in T2 suggestive of gliomatosis cerebri, this being confirmed with the brain biopsy. Several months later, he suffered rapid clinical deterioration, observing the development of a glioblastoma multiforme over the lesion.

Conclusions. In spite of its rareness, gliomatosis cerebri should be taken into account in the differential diagnoses of diffuse infiltrative lesions of the white matter. Rapid evolution clinical deterioration and the appearance of focal lesions that capture contrast should make us suspect a transformation to lesions of greater malignancy.

Key words:
Brain biopsy. Glioblastoma multiforme. Gliomatosis cerebri. Seizures. Radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El término de gliomatosis cerebri fue utilizado por primera vez por Nevin en 1938 para describir a tres pacientes que presentaron una tumoración de estirpe glial con infiltración difusa y relativa conservación de las estructuras subyacentes¹. La Organización Mundial de la Salud la define como un tumor neuroepitelial de origen desconocido que afecta al menos a dos lóbulos formado por células gliales atípicas de varios subtipos histológicos (astrocitos, oligodendrocitos o mixto). Presenta una infiltración difusa y frecuentemente bilateral con extensión hacia estructuras infratentoriales e incluso médula espinal². Su reconocimiento como entidad específica ha sido motivo de controversia³. Se han descrito unos 200 casos en la literatura, aunque su frecuencia puede estar subestimada⁴.

Esta infiltración difusa sin alteración de estructuras subyacentes hace que la sintomatología al inicio sea sutil e inespecífica⁵. La clínica de presentación más frecuente son las crisis comiciales y la cefalea⁶⁻⁹, aunque la más característica son cambios de comportamiento⁴. No hay diferencias en cuanto al sexo^{7,10,11}. Generalmente aparece entre la tercera y quinta décadas de la vida^{4,7,12}, aunque se han descrito casos en recién nacidos y en mayores de 80 años^{8,13}. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es

Correspondencia:
Pedro Enrique Jiménez Caballero
Murillo, 14
45593 Bargas (Toledo)
Correo electrónico: pjimenez1010j@yahoo.es

Recibido el 1-3-06
Aceptado el 11-1-07

muy variable, desde semanas a varias décadas¹⁴, aunque lo normal es que sea algo inferior a un año⁷.

El diagnóstico en vida se basa en los hallazgos de la biopsia y las imágenes de resonancia magnética (RM) cerebral. Las secuencias potenciadas en T1 son poco expresivas, viéndose una infiltración difusa hipointensa tenue que no produce efecto masa ni capta contraste, mientras que en las secuencias T2 y FLAIR se identifican hiperintensidades evidentes que afectan a la sustancia blanca cerebral y centros semiovais con extensión a cuerpo caloso, ganglios basales y tálamo^{8,9}.

Pese al tratamiento con radioterapia y quimioterapia utilizado en algunos casos, el pronóstico suele ser infausto, con el fallecimiento del paciente en el primer año del diagnóstico¹⁵.

La gliomatosis cerebral se clasifica en primaria y secundaria. La primaria se subdivide en dos formas: tipo I cuando existe una infiltración difusa sin lesiones circunscritas y tipo II cuando a la infiltración se asocia una masa tumoral. La secundaria se define como una infiltración difusa que aparece contigua o remota a un glioma diagnosticado previamente^{10,15,16}.

Describimos el caso de un paciente con gliomatosis cerebral que con la evolución se transformó en un glioblastoma multiforme. Analizamos el diagnóstico del proceso y se revisan los casos publicados en los que se produce esta transformación para extraer conclusiones etiopatogénicas y el mejor conocimiento de esta infrecuente enfermedad.

CASO CLÍNICO

Hombre de 38 años, fumador de 30 cigarrillos/día, intolerancia hidrocarbonada en tratamiento dietético, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés. Ingresó en neurología por presentar un cuadro de movimientos clónicos en extremidades derechas asociados a dificultad en la emisión del lenguaje de minutos de duración compatible con crisis parcial compleja. En los últimos 3 meses refería cefalea hemisférica derecha esporádica que calmaba con analgésicos simples. Sus familiares le habían notado trastornos de conducta con apatía, labilidad emocional e irritabilidad. En la exploración neurológica se evidenciaba una alteración de las funciones frontales, apraxia ideomotora en extremidades derechas y lateropulsión de la marcha hacia la derecha. El fondo de ojo, pares craneales, sistema sensitivo-motor, cerebelo y reflejos sin alteraciones evidentes. La analítica con sistemático de sangre, estudio de coagulación, vitamina B₁₂, ácido fólico, glucosa, perfil renal, hepático, hormonas tiroideas, ANA (anticuerpos antinucleares), proteinograma, ácido láctico, enzima convertidora de angiotensina, anticuerpos anti-Hu, radiografía de tórax y ecografía abdominal sin alteraciones evidentes.

Tomografía computarizada (TC) craneal: lesión hiperdensa parietal izquierda que no capta contraste ni tiene efecto masa.

RM cerebral: en secuencias T2 y FLAIR se objetiva una imagen de aumento de la señal de la sustancia blanca subcortical y especialmente profunda periventricular que sigue el trayecto de la vía piramidal y que atraviesa la línea media por el cuerpo caloso. En secuencias T1 se visualiza una tenue disminución de la intensidad de la señal que no capta contraste. No hay efecto masa. Imágenes compatibles con gliomatosis cerebral (fig. 1).

Biopsia cerebral: infiltrado leve de células de estirpe glial con atipias ocasionales compatible con gliomatosis cerebral (fig. 2).

El cuadro progresa con empeoramiento clínico tras la realización de la biopsia apareciendo afasia motora leve, aumento de la torpeza motora de extremidades derechas sin datos claros de piramidalismo y mayor deterioro frontal con aparición de importante desinhibición. En la TC craneal de control se descartan lesiones hemorrágicas. Se inicia tratamiento con dexametasona a dosis de 12 mg/día y radioterapia holocraneal que el paciente no toleró por presentar disminución del nivel de conciencia tras la primera sesión. El paciente siguió tratamiento ambulatorio con corticoides y temozolamida oral, ingresando nuevamente 3 meses después por rápido empeoramiento con estupor mental, hemiplejía derecha y afasia mixta. En la RM cerebral se evidencian signos de progresión de las lesiones previas, apareciendo áreas focales hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 en la sustancia blanca de centro semioval y subcortical izquierdas con captación homogénea de contraste sugerente de transformación focal a un mayor grado histológico (fig. 3). El pa-

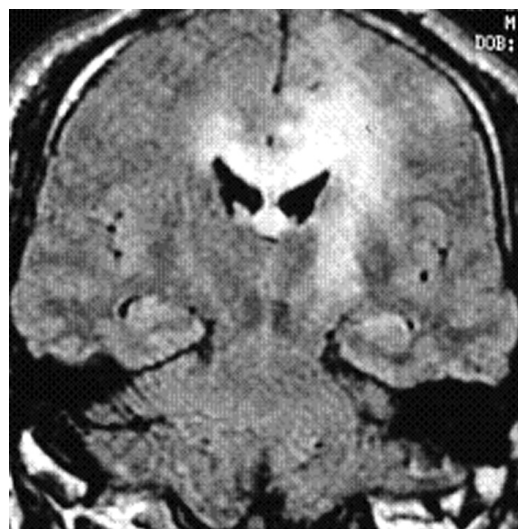


Figura 1 Resonancia magnética cerebral en secuencias FLAIR y plano coronal. Lesión hiperintensa difusa en la sustancia blanca subcortical y periventricular que afecta a ambos lóbulos frontales de forma asimétrica y atraviesa el cuerpo caloso. Sigue el trayecto de la vía piramidal. No tiene edema ni efecto masa evidentes.

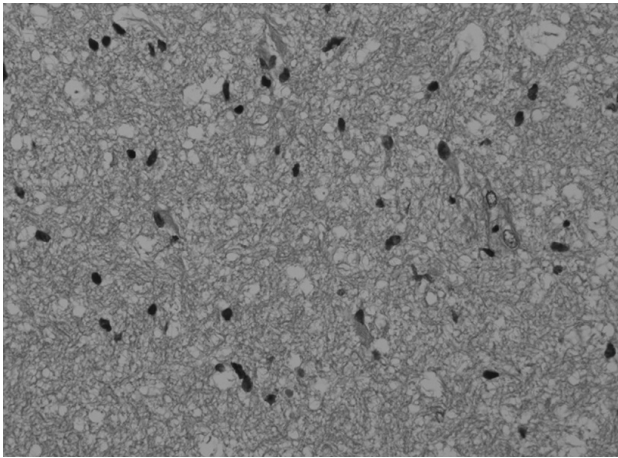


Figura 2 Biopsia cerebral a mediano aumento con tinción hematoxilina-eosina. Infiltrado leve de células de estirpe glial y atipias ocasionales compatibles con gliomatosis.

ciente fallece en 3 semanas, evidenciándose la transformación local a glioblastoma multiforme.

DISCUSIÓN

Nuestro paciente presenta un cuadro compatible con gliomatosis cerebral. Presenta una edad de comienzo habitual



Figura 3 Resonancia magnética cerebral en secuencias T2 con contraste en el plano axial. Lesiones hipointensas a nivel de la sustancia blanca de la sustancia blanca del centro semioval y subcortical izquierdo con captación homogénea de contraste sugerentes de transformación focal a mayor grado de malignidad.

con sintomatología típica de crisis comiciales, cefalea y trastornos de comportamiento con evolución fatal en 4 meses. Histopatológicamente presenta un aumento de células de estirpe glial con atipias que preserva las estructuras subyacentes, pues no forman una masa tumoral. Tampoco existe proliferación vascular ni áreas de necrosis. Por último, los hallazgos en neuroimagen son los descritos en estos casos. En la TC craneal aparece una imagen ligeramente hiperdensa con alteración de la interfase sustancia gris-blanca que no se acompaña de edema, efecto masa ni captación de contraste^{5,11}. En la RM cerebral los hallazgos son más evidentes con lesiones isohipointensas difusas en la sustancia blanca en secuencias T1 y fundamentalmente en T2 y FLAIR con hiperintensidades difusas de hemisferios cerebrales que cruzan el cuerpo calloso¹⁶. La afectación predominante y asimétrica de los lóbulos frontales con invasión a través del cuerpo calloso es un patrón muy característico^{3,10,15,17}. La extensión de las alteraciones a lo largo del haz corticoespinal sugiere fuertemente el diagnóstico de gliomatosis cerebral¹⁶.

El diagnóstico diferencial de la gliomatosis cerebral es extenso con enfermedades como la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, aunque en éstas no suele haber tanta afectación del cuerpo calloso. Otras como la encefalitis herpética, MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica e ictus), enfermedad de Whipple, sífilis, panencefalitis esclerosante subaguda sarampionosa, leucodistrofias, neurosarcoidosis tienen pruebas específicas que nos permiten diferenciarlas¹⁵. Por último, en la diferenciación con otros procesos tumorales cerebrales como oligodendroglioma, glioma de bajo grado, glioblastoma multiforme o linfoma primario cerebral, aunque los hallazgos de la RM cerebral son bastante orientativos, normalmente tenemos que recurrir al estudio anatomopatológico^{2,18}.

No se conoce la etiología de este proceso, pero una revisión con gran cantidad de casos de gliomatosis cerebral evidenció que casi el 10% tenían neurofibromatosis tipo I¹⁵, por lo que siempre se debe sospechar en pacientes con esta facomatosis que tengan una infiltración difusa cerebral de la sustancia blanca. También se ha publicado un caso que apareció 6 años después de recibir quimioterapia y radioterapia por un tumor de células germinales¹⁹. La biopsia cerebral puede acompañarse de deterioro clínico, como en nuestro paciente¹⁰. Los cambios de comportamiento se han asociado con la afectación de los lóbulos temporales y diencéfalo; sin embargo, en nuestro paciente el trastorno conductual probablemente se deba a una afectación de los lóbulos frontales, tanto por el perfil clínico como por los hallazgos de RM cerebral.

Respecto al tratamiento hay descrita mejoría a corto plazo con el uso de corticoides¹⁰. Las lesiones son muy extensas e infiltrantes, por lo que no son susceptibles de intervención quirúrgica. La mejoría referida con quimioterapia y radioterapia son de cuestionable beneficio^{20,21}, ya que son datos de casos aislados, algunos sin confirmación histológica. Algunos de los estudios están sesgados, ya que tratan a

los pacientes más jóvenes y con menor afectación clínica⁷. La presencia en la RM cerebral de una masa que capta contraste en los casos de gliomatosis cerebri se ha asociado con la aparición de una tumoración de alto grado^{4,7}.

Existen diversas teorías acerca del origen de esta enfermedad. Se ha propuesto que la naturaleza difusa de la lesión es debida al desarrollo de células tumorales procedentes de restos embriológicos; es la denominada malformación blastomatosa¹. Otra propuesta es que la gliomatosis cerebri es una neoplasia con transformación multicéntrica y desdiferenciación astrocitaria con la consiguiente extensión difusa⁴. También se ha expuesto esta entidad como una variante extrema de gliomas infiltrantes sin darle una entidad propia. Por último, se ha mencionado la posibilidad de ser una desmielinización con rápida extensión por una sustancia química desconocida¹⁸. Respecto a los casos en los que se desarrolla un tumor glial de alto grado sobre la base de una gliomatosis cerebri se ha postulado una propagación de células gliales que experimentan un proceso de conversión tumoral¹¹.

Desde principios del siglo XX se conoce la aparición de glioblastomas multiformes en el seno de la gliomatosis cerebri²². Revisiones más recientes han demostrado que no es un hecho excepcional y que normalmente se acompaña de un deterioro clínico del paciente⁸. Se ha implicado a la radioterapia como la responsable de esta transformación maligna con un período de latencia variable de meses a años^{3,23}. Sin embargo, hay casos en los que no existe constancia de que los pacientes hayan sido radiados²⁴. En nuestro paciente tampoco parece ser la causa, ya que solamente se sometió a una sesión.

La gliomatosis cerebri es, por tanto, una enfermedad infrecuente que hay que tener en cuenta en las lesiones infiltrantes difusas de la sustancia blanca. Normalmente está formada por un proceso neoplásico de bajo grado, pero puede desarrollarse un glioblastoma multiforme. Esta evolución se sugiere por el deterioro clínico de aparición rápida asociada a la aparición de una masa que capta contraste²⁵. La causa de esta transformación sigue siendo una incógnita, aunque parece estar en relación con la propia evolución tumoral de las células malignas hacia grados de mayor malignidad¹¹ más que con factores externos como la radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nevin S. Gliomatosis cerebri. *Brain* 1938;61:170-91.
2. Lantos PL, Bruner JM. Gliomatosis cerebri. En: Kleihues P, Cavenee WK, editores. *Pathology and genetics of tumors of the nervous system*. Lyon: IARC Press, 2000; p. 92-3.
3. Falletin E, Skriver E, Herning M, Broholm H. Gliomatosis cerebri: an appropriate diagnosis? Case reports. *Acta Radiol* 1997;38:381-90.
4. Couch JR, Weiss SA. Gliomatosis cerebri. Report of four cases and review of the literature. *Neurology* 1974;24:504-11.
5. Pyhtinen J, Paakko E. A difficult diagnosis of gliomatosis cerebri. *Neuroradiology* 1996;38:444-8.
6. Cruz-Velarde JA, Muñoz L, Rodriálvarez R, Grandas F. Hipertensión intracraneal como primera manifestación clínica de gliomatosis cerebri. *Neurología* 2000;15:32-4.
7. Vates GE, Chang S, Lamborn KR, Prados M, Berger MS. Gliomatosis cerebri: a review of 22 cases. *Neurosurgery* 2003;53:261-71.
8. Del Carpio-O'Donovan R, Korah I, Salazar A, Melancon D. Gliomatosis cerebri. *Radiology* 1996;198:831-5.
9. Bendszus M, Warmuth-Metz M, Klein R, Burger R, Schichor C, Tonn JC, et al. MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:375-80.
10. Ross IB, Robitaille Y, Villemure JG, Tampieri D. Diagnosis and management of gliomatosis cerebri: recent trends. *Surg Neurol* 1991;36:431-40.
11. Artigas J, Cervos-Navarro J, Iglesias JR, Ebhardt G. Gliomatosis cerebri: clinical and histological findings. *Clin Neuropathol* 1985; 4:135-48.
12. Sarhaddi S, Bravo E, Cyrus AE. Gliomatosis cerebri: a case report and review of the literature. *South Med J* 1973;66:883-8.
13. Barth PG, Stam FC, Hack W, Delemarre-van de Waal HA. Gliomatosis cerebri in a newborn. *Neuropediatrics* 1988;19:197-200.
14. Blumberg PC, Chin DK, Hallpike JF. Diffuse infiltrating astrocytoma (gliomatosis cerebri) with twenty-two-year history. *Clin Exp Neurol* 1983;19:94-101.
15. Jennings MT, Frenchman M, Shehab T, Johnson MD, Creasy J, LaPorte K, et al. Gliomatosis cerebri presenting as intractable epilepsy during early childhood. *J Child Neurol* 1995;10:37-45.
16. Felsberg GJ, Silver SA, Brown MT, Tien RD. Radiologic-pathologic correlation. Gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1745-53.
17. Kandler RH, Smith CM, Broome JC, Davies-Jones GA. Gliomatosis cerebri: a clinical, radiological and pathological report of four cases. *Br J Neurosurg* 1991;5:187-93.
18. Balko MG, Blisard KS, Samaha FJ. Oligodendroglial gliomatosis cerebri. *Hum Pathol* 1992;23:706-7.
19. Priest JR, Watterson J, Shung JH, Cox C. Gliomatosis cerebri following radiation and chemotherapy. *J Neurosurg* 1993;78:158-9.
20. Kim DG, Yang HJ, Park IA, Chi JG, Jung HW, Han DH, et al. Gliomatosis cerebri: clinical features, treatment and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:755-62.
21. Cozad SC, Townsend P, Morantz RA, Jenny AB, Kepes JJ, Smalley SR. Gliomatosis cerebri. Results with radiation therapy. *Cancer* 1996;78:1789-93.
22. Gamper E. Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Morbus Recklinghausen. *J Psicol Neurol* 1929;39:39-100.
23. Kannuki S, Hirose T, Horiguchi H, Kageji T, Nagahiro S. Gliomatosis cerebri with secondary glioblastoma formation: report of two cases. *Brain Tumor Pathol* 1998;15:111-6.
24. Martínez-Mata AM, Martínez-Pardavila R, Arriba-Villamayor C, Espinosa-Mogro H. Gliomatosis cerebral con desarrollo de glioblastoma multifocal. *Rev Neurol* 1999;28:781-3.
25. Geremia GK, Wollman R, Foust R. Computed tomography of gliomatosis cerebri. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:698-701.