

Gliosarcoma de fosa posterior

Felipe Farias Serratos, Federico Sánchez Herrera, Juan de la Cruz Ramírez Jaimez, Francisco Velázquez García, Natalia García Aguilar, Claudia Vianey Farias Serratos, Adrián Santana Ramírez, Alejandro Zayas Martínez, Jorge Ortega Espino

RESUMEN

El gliosarcoma es una enfermedad de baja frecuencia de presentación limitada por lo general al espacio supratentorial, con un pronóstico malo a corto plazo y con pobre respuesta al tratamiento coadyuvante. Se presenta un paciente diagnosticado inicialmente por imagen y estudio histopatológico como meningioma anaplásico del ángulo pontocerebeloso; sin embargo, el complemento inmunohistoquímico demostró la presencia de dos líneas celulares implicadas, la gliomatosa y sarcomatosa. A nuestro conocimiento sólo existen tres casos reportados en esta topografía. Se recalca la importancia del análisis inmunohistoquímico de las lesiones del sistema nervioso central para mejorar la calidad de nuestra práctica médica.

Palabras clave: gliosarcoma, meningioma anaplásico, inmunohistoquímica, ángulo pontocerebeloso.

GLIOSARCOMA OF POSTERIOR FOSSA

ABSTRACT

Gliosarcoma is a very rare pathology almost exclusively seen in the supratentorial space, with a bad prognosis and limited response to other treatment modalities. This is a case presentation of a patient with a lesion of

the cerebellopontine angle initially diagnosed as a meningioma, however further investigation with immunohistochemistry techniques showed two components, a gliomatous and a sarcomatous. To our knowledge there are only three cases in the literature. It is noted to the best of the medical practice in Neurosurgery the complete analysis of the lesion including immuno-histochemical assays.

Key words: gliosarcoma, anaplastic meningioma, immunohistochemistry, cerebellopontine angle.

Las lesiones de fosa posterior, en particular las del área del ángulo pontocerebeloso, representan un reto diagnóstico, tanto para el clínico como para el radiólogo, debido primero a los patrones de presentación que en muchas ocasiones son abigarrados y segundo a la carencia en nuestro medio de métodos diagnósticos más específicos para esta topografía como la de resonancia magnética (RM), mismo que resulta aún en muchas partes de México un estudio oneroso y en muchas ocasiones difícil de conseguir.

Otra dificultad que se presenta con este tipo de lesiones es la carencia de síntomas y signos debido al lento crecimiento de las lesiones, y no es sino hasta que adquiere un tamaño importante y muy avanzado, que se logra establecer un diagnóstico topográfico^{1,2}.

Dentro de las lesiones características de esta región se encuentran los neurinomas del acústico, meningiomas petrosos, petroclivales o del tentorio, quistes aracnoideos, neurocisticercosis, en muy raras ocasiones papilomas de plexos coroides o ectopias coroides, lipomas, tumores dermoides y epidermoides, rara vez se piensa en el diagnóstico de un gliosarcoma^{1,2}.

Recibido: 4 agosto 2005. Aceptado: 14 octubre 2005.

Departamento de Neurocirugía y Patología. Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farias". Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Universidad de Guadalajara. Correspondencia: Felipe Farias Serratos, Pánfilo Pérez # 521. Col. Blanco y Cuéllar, 44730 Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: fasnqx@hotmail.com

Este tipo de lesión se considera que tiene dos componentes, uno glial y otro sarcomatoso, además de presentar una gran invasión tumoral a las paredes vasculares y muy poca diferenciación. Dentro de los orígenes de estas lesiones se han planteado diversas teorías, tanto de una sola línea celular como de varias líneas celulares³⁻⁸. El gliosarcoma corresponde a menos del 2% de todos los glioblastomas, con un pico de incidencia de la cuarta a la sexta década de la vida, edad media de 53 años, una relación hombre: mujer 1.8:1, la presentación clínica, historia natural y hallazgos radiológicos son similares a los glioblastomas primarios⁹⁻¹¹.

El objetivo del presente manuscrito es el reporte de un paciente con lesión del ángulo pontocerebeloso diagnosticado inicialmente como meningioma anaplásico y se concluyó mediante inmunohistoquímica la presencia de un gliosarcoma, sólo existen a nuestro conocimiento tres reportes de casos similares¹²⁻¹⁴.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenino de 50 años de edad, con hipertensión arterial sistémica manejada con enalapril; sin otros antecedentes de importancia para la enfermedad actual. Cinco meses previos a su ingreso refiere presentar cefalea de inicio occipital que se irradia en forma holocraneana, de intensidad de leve a moderada, sin fenómenos desencadenantes; la cefalea se acompaña de vértigo y un vómito de contenido gastrobiliar; tres meses posteriores presenta 5 vómitos de contenido gastrobiliar en un solo día, motivo por el cual acude con médico particular, quién diagnostica salmonelosis y diabetes *mellitus* tipo II, recibiendo tratamiento médico sin referir mejoría. Un mes después presenta diplopía de ojo derecho y marcha con lateralización hacia la derecha, por lo que es referida a nuestra institución. A la exploración física neurológica se observa papiledema en ojo derecho, latero pulsión de la marcha hacia la derecha, dismetría y disdiadococinesia derechas. Se solicita tomografía computada (TC) simple y contrastada de cráneo en la que se aprecia imagen hipodensa localizada en hemisferio cerebeloso derecho, con discreto efecto de masa sobre línea media y ligero edema perilesional, con abombamiento del tercer ventrículo y migración transpendimaria en astas occipitales, visualización de cuernos temporales de los ventrículos laterales; sin embargo, no se logra visualizar un contraste de fase entre la lesión y parénquima cerebeloso; a la aplicación del medio de contraste se observa un reforzamiento uniforme con patrón anular, con áreas

hipodensas centrales, edema perilesional y no se distingue claramente un contraste de fases entre parénquima y lesión. Esto motivó a la realización de RM, que demostró la presencia de una lesión extra-axial, con zonas amplias hipointensas en el ponderado en T1, hiperintensas en el T2, con reforzamiento significativo al medio de contraste y desplazamiento de estructuras cerebelosas y de tallo cerebral, además de mostrar edema perilesional en el ponderado en T2.

La información de grupo étnico, género, evolución y características imagenológicas sugerían fuertemente la presencia de una lesión extra-axial de origen aracnoideo, meningioma petroso, con cambios de necrosis intratumoral.

Se programa procedimiento quirúrgico para biopsia excisional, en posición de banca de parque, con abordaje retromastoideo derecho. Dentro de los hallazgos transoperatorios se distingue una duramadre de aspecto normal, corteza cerebelosa discretamente pálida, se ubica la cisura primaria cerebelosa y se procede, bajo magnificación de microscopio quirúrgico al desplazamiento de la superficie petrosa del cerebelo, cambiando la angulación del microscopio para permitir un acceso medial y perpendicular al plano de la lesión, al llegar a límite tumoral se observa cápsula tumoral gruesa, muy vascularizada, violácea con un plano de clivaje bien definido, se realiza capsulotomía mediante coagulación bipolar y se obtiene material intratumoral que asemeja al contenido de un glioblastoma multiforme, se hace una citorreducción tumoral y se envía muestra a histopatología como definitiva, ya que persistía la idea de meningioma se catalogó como una exéresis grado IV de Simpson.

El resultado histopatológico inicial reporta lesión con patrón fibroblástico con pleomorfismo nuclear y celular, altamente indiferenciado, con extensas áreas de necrosis y neovascularización (figura 1 a y b), se sugiere complementación inmunohistoquímica misma que resulta positiva para la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) figura 2 a y b.

Después se da radioterapia holocraneal, recibiendo 10 Gy con fraccionamiento convencional, descansando 3.5 semanas y nuevamente se dan 30 Gy con técnica de hipofraccionamiento en 10 sesiones.

DISCUSIÓN

El gliosarcoma es una rara neoplasia primaria del sistema nervioso central clasificado por la Organización Mundial de Salud (OMS) como una variante del glioblastoma grado IV. Feigin y Gross fueron los prime-

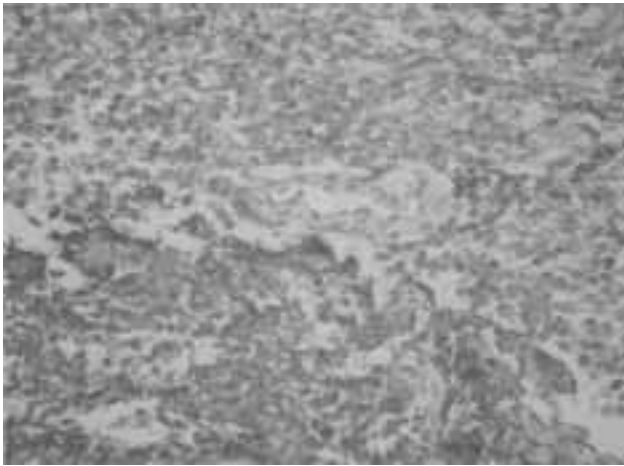


Figura 1a: Gliosarcoma. Células fusocelulares de citoplasma escaso y claro, núcleos de forma y tamaño variable, con disposición en haces longitudinales. Técnica de hematoxilina y eosina, aumento de 40 x 0.61.

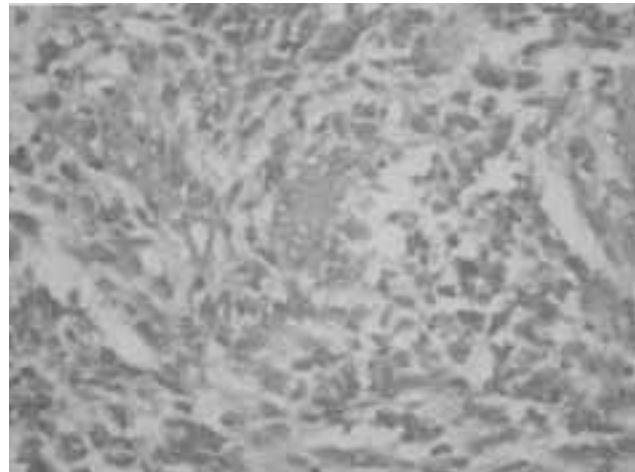


Figura 2a: Gliosarcoma. Áreas de diferenciación glial y fibroblástica. Tinción de hematoxilina y eosina, aumento de 10 x 0.25.

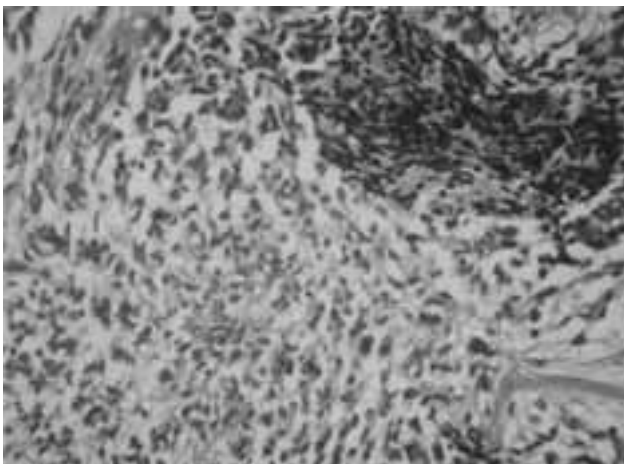


Figura 1b. Gliosarcoma. Área de diferenciación glial, con células ovóides, redondas, con citoplasma vacuolado y proliferación glomeruloide de los vasos sanguíneos. Técnica de hematoxilina y eosina, aumento de 40 x 0.61.

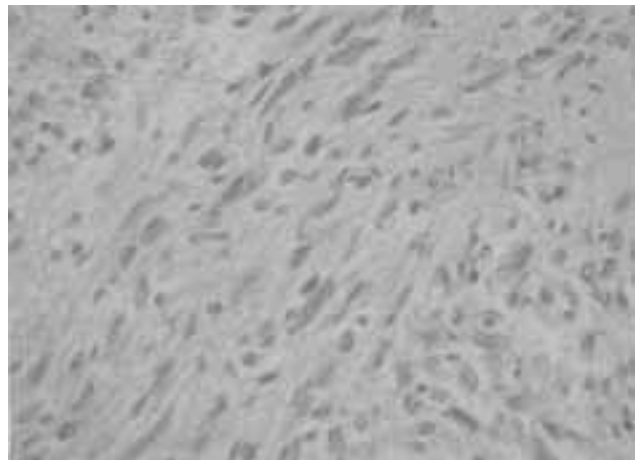


Figura 2b: Gliosarcoma. Área de diferenciación glial, con positividad intensa intracitoplásmica. Técnica de inmunoperoxidasa para proteína glial fibrilar ácida. Aumento de 40 x 0.61.

(Morantz, 1976)¹⁰.

ros en describir que el gliosarcoma se puede originar de la transformación neoplásica de los vasos sanguíneos en un glioblastoma preexistente. Recientemente la inmunohistoquímica y los estudios genéticos apoyan esta teoría, sugiriendo un origen monoclonal para los componentes histológicos^{15,16}.

Fue aislado por Feigin y Gross en 1955, Rubinstein 1956, y Feigin, *et al*, 1958. El término fue utilizado ya por Stroebe (1895), y como tal se ha venido repitiendo en la bibliografía sobre el tema¹⁰.

Sometido a distintos criterios diagnósticos, el gliosarcoma tiene una incidencia muy variable según los autores, con 1.2% en algunas series (Feigin, 1958; Kochi y Budka, 1987), 1.8% (Jellinger, 1965), 8%

Gran parte de los parámetros biológicos se corresponden con los glioblastomas, de los que en su mayor parte el gliosarcoma no es más que una variante. Por ello las edades se sobreponen con enfermos entre 37 y 68 años¹⁰, y entre 18 y 70 años (Slowik *et al*, 1985), con picos de predominio entre 40 y 50 años, por lo general de localización supratentorial¹¹.

Macroscópicamente, el gliosarcoma reproduce la imagen del glioblastoma, con zonas de consistencia baja, rara vez quísticas, sembradas de áreas hemorrágicas y necróticas. Debido al componente conjuntivo, se suman zonas más consistentes y excepcionalmente zonas gelatinosas o mucoides¹⁷.

La característica imagen microscópica del gliosarcoma depende de la asociación de áreas de

glioma y sarcoma, más o menos entremezcladas. En ocasiones ambas zonas están relativamente delimitadas, aunque nunca forman focos independientes. Otras veces, la imbricación de unas y otras estructuras es tan íntima, que obliga a la práctica de técnicas especiales para separar el componente mesenquimal del componente glial⁷.

El gliosarcoma es con frecuencia un glioblastoma asociado a fibrosarcoma, puede explicarse por la proliferación vascular exagerada o fibrosis perivascular estimulada por el glioblastoma multiforme, son tumores de adultos, tan malignos como los glioblastomas¹⁸.

La teoría monoclonal fue propuesta en un inicio por Biernat, quien demostró mutaciones idénticas del p53 en las dos áreas del tumor⁴. Subsecuentemente, Boerman, *et al*, describieron alteraciones genéticas para los dos componentes del tumor, utilizando la hibridación genómica, hibridación con fluorescencia *in situ* y análisis citogenético⁵. Reis, *et al*, analizando el perfil genético de 19 pacientes con gliosarcoma, han encontrado mutaciones idénticas de tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP), acumulación nuclear de p53, delección de p16 y la amplificación de CDK4 en ambas áreas tumorales¹⁹.

Recien, Actor, *et al*, han reportado que el 57% de las alteraciones cromosómicas encontradas por hibridación genómica de ocho gliosarcomas fueron compartidos por ambos componentes. Estos autores también han detectado mutaciones idénticas en el p53, tanto en áreas gliales como sarcomatosas, en 13 de 38 pacientes³.

El origen neuróglíco del componente neuroectodérmico del gliosarcoma se apoya en estudios ultraestructurales con demostración de gliofilamentos²⁰.

También, por medio de cultivo de tejidos se ha demostrado el doble patrón de crecimiento gliomatoso y sarcomatoso⁶.

Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado positividad a la GFAP en las áreas gliomatosas, que contrasta violentamente con la negatividad de las áreas sarcomatosas²¹.

El diagnóstico diferencial del gliosarcoma se plantea, en primer lugar, con los glioblastomas con vasos en especial proliferantes. Un segundo problema esta representado por los glioblastomas que invaden la aracnoides. En estos casos se desarrolla, con frecuencia, una intensa fibrosis en las envolturas meníngeas, la cual penetra en el tumor, pudiéndose observar tanto vasos como focos de fibroblastos.

Un caso en especial conflictivo es la diferenciación entre el gliosarcoma y los gliomas con amplias

zonas necróticas, cuando éstas están siendo organizadas por un tejido de granulación que a veces puede ser extraordinariamente activo. El criterio más útil es la búsqueda del componente inflamatorio, que no suele faltar en estos casos. La diferenciación con el xantastrocitoma pleomórfico, es difícil, en particular cuando en este último el componente mesenquimal es muy acusado.

El pronóstico de los gliosarcomas se confunde con el del glioblastoma y también es muy desfavorable. Desde las primeras comunicaciones, se ha conocido que el gliosarcoma es una de las neoplasias intracraneales con mayor capacidad para desarrollar localizaciones extracraneales. La escasa frecuencia absoluta de estas últimas depende de la rareza del tumor primitivo, pero en análisis de las series exclusivamente formadas por gliosarcomas, el número de casos con metástasis es llamativamente alto. Se han descrito metástasis en los ganglios linfáticos cervicales en la que las metástasis presentaban las dos fases del tumor inicial o sólo la fase fibrosarcoma-tosa²². Otras localizaciones menos frecuentes son el pulmón, hígado, glándulas adrenales y vértebras²³. Un caso poco común e inusual es el desarrollo de un sarcoma en el lecho quirúrgico de un glioma previo²⁴.

CONCLUSIÓN

La baja frecuencia de estas lesiones favorece a su pobre sospecha clínica y radiológica al presentarse como lesión supratentorial; sin embargo, en esos casos selectos la diferencia es con el glioblastoma multiforme o con xantastrocitoma pleomórfico^{7,18-22}, al tratar con lesiones ubicadas en el ángulo pontocerebeloso esta sospecha disminuye, ya que la impresión diagnóstica inicial es cualquier otro tipo de lesión que no necesariamente implica malignidad histológica, como lo es el meningioma o cualquier otra lesión extra-axial, esto basado en la opinión de un grupo de cuatro neurocirujanos de experiencia y siete residentes de neurocirugía.

A diferencia de lo expuesto por Meis, *et al*, este caso nos presenta una dificultad diagnóstica significativa, con lesiones extra-axiales del ángulo pontocerebeloso, como neurinomas y meningiomas.

Es evidente que la conducta quirúrgica no debe variar en cuanto a la calidad de la misma; no obstante, los hallazgos transoperatorios de una lesión de estas características pueden aumentar con mucho la morbilidad y mortalidad del paciente, debido a la dificultad de la disección de los planos por la gran reacción fibrosa peritumoral^{18,22}, por lo que sugerimos

sea considerado dentro de la planeación quirúrgica de cada caso en particular por la posibilidad de utilizar auxiliares como aspirador ultrasónico y/o láser.

En nuestro medio las pruebas especiales de diagnóstico histopatológico son difíciles de conseguir y de elaborar debido a los altos costos; sin embargo, deben realizarse de rutina ante la presencia de lesiones que sugieren malignidad y así aumentar el conocimiento y el índice de sospecha de tumores del sistema nervioso central.

La evaluación cuidadosa de cada caso en particular asegura una mayor calidad en el servicio que prestamos y permite disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a nuestra especialidad, además de incrementar el índice de sospecha en lesiones que son relativamente poco frecuentes.

REFERENCIAS

1. Pellet W, Malca S, Torta A. Neurocirugía: tumores del ángulo pontocerebeloso. JGH editores. México, 1999; 187-206.
2. Wilkins H, Robert, Rengachary S, Setti. Neurosurgery: intracranial sarcomas. Ed. McGraw-Hill, United States, 1996. Vol. II, 1725-8.
3. Actor B, Cobbers JMML, Buschges R. Comprehensive analysis of genomic alterations in gliosarcoma and its two tissue components. *Gen Chromos Can* 2002; 34: 416-27.
4. Biernat W, Aguzzi A, Sure U, Grant JW, Kleihues P, Hegi ME. Identical mutations of the p53 tumor supresor gene in the gliomatous and the sarcomatous components suggest a common origin from glial cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54:651-6.
5. Boerman RH, Anderl K, Herath J. The glial and mesenchymal elements of gliosarcomas share similar genetic alterations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 973-81.
6. Bronzini E, Grossi G. La coltura *in vitro* nella diagnosi del gliosarcoma. *Pathol* 1974;66, 465.
7. Escalona- Zapata Julio. Tumores del sistema nervioso central. Editorial Complutense 1995.
8. Zuchner S, Kawohl W, Sellhaus B, Mull M, Mayfrank M, Kosinski CM. A case of gliosarcoma appearing ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 363-6.
9. Meis JM, Martz KL, Nelson JS. Mixed glioblastoma multiforme and sarcoma: a clinicopathologic study of radiation therapy oncology group cases. *Cancer* 1991; 67: 2342-9.
10. Morantz RA, Feigin I, Ransohoff III. Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg* 1976; 45: 398-408.
11. Klein Moreira Roger, Koppe Daniela, Zignani Juliana. Gliosarcoma de tronco cerebral em paciente pediátrico: relato de caso. *Radiol Bras* 2004; 37 (1): 61-3.
12. Ng HK, Poon Ws. Gliosarcoma of the posterior fossa with features of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1990 Mar 1; 65 (5): 1161-6.
13. Nitta H. Gliosarcoma of the posterior fossa: MRI findings. *Neuroradiology* 1993; 35: 279-80.
14. Beute BL. Cerebellar gliosarcoma: report of a radiation induced neoplasm. *AJNR* 1991; 12: 554-6.
15. Ohgaki H, Biernat W, Reis R, Hegi M, Kleihues P. Gliosarcoma. En: Kleihues P, Cavenee WK (Eds). *Pathology and genetics of tumors of the nervous system*. Lyon: IARC Press 2000.
16. Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ. Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. *Cancer* 1995; 75: 2910- 8.
17. Kepes JJ, Fulling KH, García JH. The clinical significance of «adenoid» formations of neoplastic astrocytes, imitating metastatic carcinoma, in gliosarcomas: a review of five cases». *Clin Neuropath* 1982;1, 139.
18. Félix E. Ignacio A. *Atlas de neuropatología*, volumen I: Tumores intracraneanos, Editorial Auroch. Pág. 4.
19. Reis RM, Konu- Lebleblicioglu D, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol* 2000; 156: 425-32.
20. Peña CE, Felter R. "Ultrastructure of a composite gliomasarcoma of the brain". *Acta Neuropath* 1973; 23.
21. Duffy PE, Graf L, Rapport MM. "Identification of glial fibrillary acidic protein by the immunoperoxidase method in human brain tumors". *J Neuropath Exp. Neurol* 1977;36, 645.
22. Garret, R. "Glioblastoma and fibrosarcoma of the brain with extracranial metástasis". *Cancer*, 1958;11, 888.
23. Ehrenreich T, Devlin JF. "A complex of glioblastoma and spindle-cell sarcoma with pulmonary metastasis" *Arch. Path* 1958;66: 536.
24. Gullotta F, Puig-Serra J. "Ein ungewöhnlicher Kollisionstumor des Grosshirns". *Acta Neurochir.* 1970;22:59.