

Astrocitoma anaplásico multifocal sincrónico con presentación clínica de hemorragia lobar

José Antonio Chávez López¹, Rosalina García Cisneros², Antonio Zarate Mendez³, Beatriz Sereno Gómez⁴

¹Jefe del Servicio de Neurocirugía Hospital de Alta Especialidad ISSSTE Morelia, Mich. Virrey de Mendoza 1998 int. 509, Col. Félix Ireta, 58070. Morelia , Michoacan Email: Coahuayana35@hotmail.com

²Residente de Neurocirugía CMN 20 de noviembre. Sánchez Azcona 1418, int. 102, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México. Email: garciacisneros24@hotmail.com

³Profesor Titular Neurocirugía CMN 20 de Noviembre, Félix Cuevas 540, Col. Del Valle Delegación Benito Juárez, 03100, Ciudad de México. Email: Zamu2@prodigy.net.com

⁴Patología, Hospitales Star Médica, Virrey de Mendoza #1998, torre de consultorios, int. 310, Col. Félix Ireta, 58070. Email: patologiacdh@gmail.com.

Resumen

Los gliomas cerebrales multifocales son tumores raros con una incidencia reportada entre el 2 y 5% aproximadamente del total de gliomas de alto grado, la edad de presentación es variable, pero la mayoría de los pacientes son de la 3-4ta década. La variante histológica más común es el glioblastoma, seguidos de los astrocitomas anaplásicos. No tienen una presentación clínica característica y con frecuencia son mal diagnosticados como metástasis sin foco primario conocido. El manejo sigue siendo controversial. Presentamos el caso de un paciente masculino de 55 años de edad, con cuadro clínico de inicio súbito compatible con evento vascular cerebral. Sin embargo, se revisan los estudios de imagen observando lesiones córtico subcorticales y a nivel de los ganglios de la base, por lo que se decide realizar biopsia por esterotaxia donde se obtiene el reporte histopatológico de astrocitoma anaplásico multifocal.

Palabras clave: tumores cerebrales, gliomas multifocales, astrocitoma anaplásico, lesiones cerebrales múltiples.

Aceptado: 7 junio 2016

Anaplastic astrocytoma syncronus multifocal presented as lobar hemorrhage

Abstract

Multifocal cerebral gliomas are rare tumors. The reported incidence is about 2-5% of total high-graded gliomas. The majority of affected patients are in the third to fourth decade of life. Glioblastoma is the most common histologic variant, followed by anaplastic astrocytoma. There is no defined clinical feature and are often misdiagnosed as metastases with unknown primary focus. Management remains controversial. We present the case of a 55 years old male patient, with clinical presentation of intracerebral hemorrhage. Imaging studies showed cortico-subcortical multiple lesions and in the basal ganglia. Stereotactic biopsy was reported multifocal anaplastic astrocytoma.

Key words: brain tumors, multifocal gliomas, anaplastic astrocytoma, multiple brain injuries.

Presentación del caso

Paciente masculino de 55 años de edad el cual ingresa al servicio de urgencias con un cuadro clínico de 8 horas de evolución, de inicio súbito posterior a realizar esfuerzo físico, caracterizado por: cefalea holocraneana de moderada intensidad, así como, alteraciones del lenguaje y disminución de la fuerza en el hemicuerpo derecho. No tenía antecedentes familiares ni personales crónico degenerativos de importancia para el padecimiento actual y a la exploración física neurológica encontramos: afasia motora, síndrome piramidal completo no proporcionado (Babinsky derecho, paresia facio braquial crural derecha, con fuerza braquial (3/5), podálica 4/5). De acuerdo a la presentación clínica se sospechó de un evento vascular cerebral de tipo hemorrágico, por lo que se decide realizar TAC de cráneo simple y contrastada donde se observa: lesión hiperdensa, redondeada, de bordes mal definidos que involucraba el giro frontal superior y precentral de lado izquierdo, con discreto efecto de masa hacia giro poscentral (figura 1a), discreto realce a la administración de medio de contraste.

En un corte a nivel de los ventrículos laterales se observa otra lesión hiperdensa, redondeada de bordes definidos en el brazo posterior de la cápsula interna, con las siguientes dimensiones: 1.5 x 2 cm, no ejercía efecto de masa sobre estructuras adyacentes (figura 1b), con estos hallazgos en los estudios de imagen y por el tiempo de evolución se decide manejo conservador en ese momento.

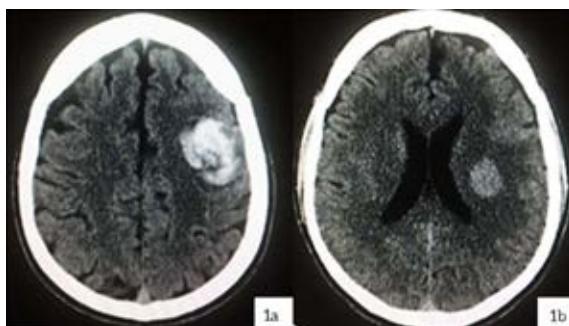


Figura 1a. TAC de cráneo en fase simple donde se observa lesión hemorrágica en el lóbulo frontal izquierdo. Figura 1b. TAC de cráneo en fase simple, con corte a nivel de los ventrículos laterales donde se observa lesión hipertensa, redondeada localizada en brazo posterior de la cápsula interna.

Se solicita RM de encéfalo por sospecha de metástasis, observando las mismas lesiones ya descritas las cuales se comportaban hipointensas en la secuencia ponderada en T1 (figura 2a y 2b), hiperintensas en T2 y en la secuencia de STIR (Figura 2c), no se observó edema significativo en la secuencia de FLAIR (figura 2d).

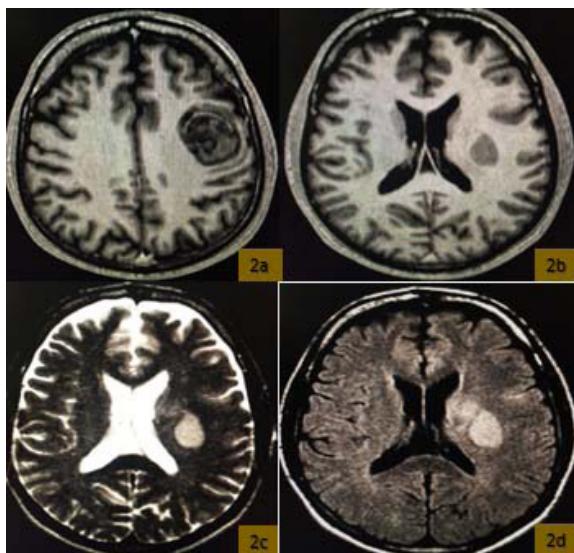


Figura 2a: RM de encéfalo T1 axial donde se observa: lesión hipointensa con respecto a la sustancia blanca de bordes definidos que corresponde a zona de hemorragia . Figura 2b: lesión hipointensa que involucra brazo posterior de la cápsula interna de lado izquierdo , se comporta hiperintensa en T2 (figura 2c) y en la secuencia de STIR (figura 2d).

En los estudios de tomografía de cuerpo entero no se observaron datos de lesión tumoral aparentes.

Al séptimo día de evolución se decide realizar toma de biopsia guiada por estereotaxia de la lesión profunda y en el mismo tiempo quirúrgico drenaje de hematoma por la misma vía.

Con sedación y anestesia local se realiza toma de biopsia escalonada de la lesión con aguja para biopsia tipo Nashold (de 2.3 mm x 230 mm) y

después se procede a drenaje de hematoma con aguja de 1.9mm obteniéndose aproximadamente 20cc se envían ambas muestras a patología. Se realizó TAC de control posoperatorio (figura 3a).

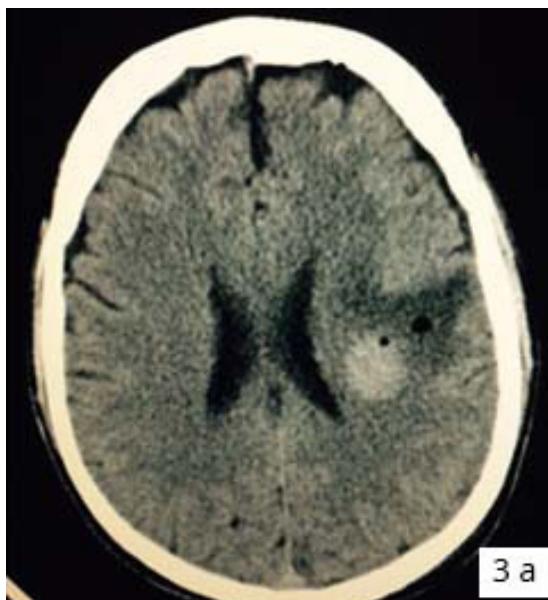


Figura 3a: TAC de cráneo realizada en el posoperatorio inmediato donde se observa ;drenaje completo de hematoma y cambios postquirúrgicos de la lesión tumoral en brazo posterior de la cápsula interna.

El resultado histopatológico de la lesión profunda fue reportado como astrocitomas anaplásico multifocal (figura 4a, 4b), y en la muestra obtenida del drenaje de hematoma se reportó como hematoma cerebral organizado con fragmentos de astrocitoma anaplásico en su interior (figura 4c).

En el posoperatorio inmediato presentó mejoría clínica de la afasia. Se inició manejo con temozolamida y radioterapia adyuvante; sin embargo, el comportamiento de la lesión tumoral fue agresivo; y el paciente falleció a los tres meses de haber realizado el diagnóstico.

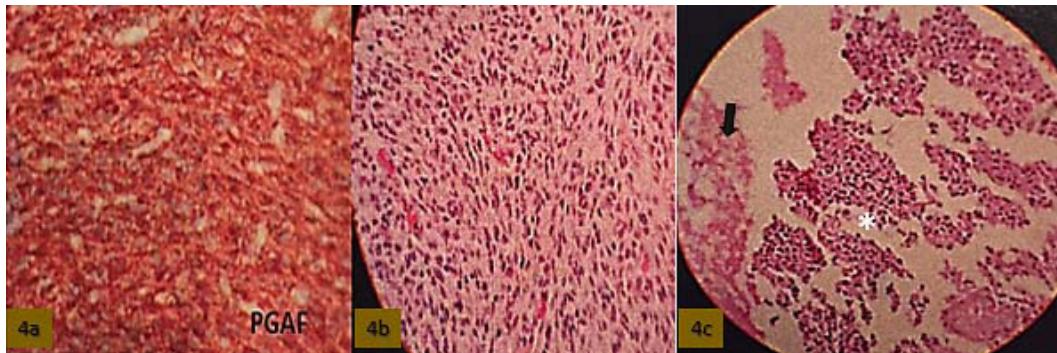


Figura 4a,4b: corte histopatológico donde se observan células de astrocitoma con pleomorfismo y mitosis,tinción positiva para proteína glial fibrilar (PGAF).

Figura 4c:restos hemáticos (flecha) con fragmentos de astrocitoma (asterisco).

Discusión

Los tumores gliales son las neoplasias primarias más frecuentes del sistema nervioso central (SNC), constituyendo cerca del 90% en mayores de 20 años¹. Son la tercera causa de muerte en pacientes de 15- 35 años y la segunda causa de muerte en menores de 15 años¹. Sin embargo, los tumores múltiples son poco comunes ocurriendo en aproximadamente de 0.15 a 8%².

Fueron descritas por Gowers en 1896 por primera vez³. Los gliomas cerebrales multifocales (GCM) son lesiones bien reconocidas, pero relativamente poco común, con una incidencia reportada de aproximadamente 2-5% del total de gliomas de alto grado. Existe un amplio rango de edad en la presentación de gliomas múltiples, pero la mayoría de los pacientes son de edad media.

Su localización más común es la supratentorial, muy inusual, reportándose sólo en pocas ocasiones y con frecuencia desconocida, ambas se diferencian en lesiones multicéntricas y multifocales⁴. Shimura los reportó en 2 de 10% y Barnard en 16 de todos los gliomas con un 9.5% multicéntricos y en un 2.9% con un resultado histológico múltiple⁵.

Las verdaderas lesiones multicéntricas se localizan en diferentes partes del SNC, debiéndose diferenciar de las lesiones multifocales (origen monoclonal), ya que los primeros no tienen una conexión o vía de diseminación demostrada⁶. Por otro lado, una lesión multicéntrica puede manifestar las mismas características histopatológicas, son tumores que surgen de forma independiente en más de 1 sitio del cerebro con ausencia de implantes a lo largo de rutas de fácil acceso.

Los gliomas multifocales son el resultado de la diseminación de las células del glioma a partir de un foco primario a otras áreas del parénquima a través del líquido cefalorraquídeo, meninges o tractos de materia blanca. De acuerdo a la clasificación de Budka, los gliomas multifocales son agrupados dentro de 4 categorías: difuso, múltiple, multicéntrico, y multi-órgano. Los gliomas cerebrales multifocales pueden estar también separados por el tiempo de presentación⁷, pueden ser sincrónicos (cuando las lesiones se presentan al mismo tiempo) y metacrónicas (cuando las lesiones aparecen meses o años después del diagnóstico inicial).

La patogénesis de los gliomas múltiples permanece desconocida. Se han sugerido algunas teorías para explicar la multiplicidad.

Zulch propuso que las lesiones múltiples son metástasis a partir de un foco primario a través del líquido cefalorraquídeo o los tractos de la materia blanca. La segunda teoría, los gliomas multifocales pueden surgir a partir de células no neoplásicas que son inducidas por un defecto genético no hereditario o adquirido y diseminados en el sistema nervioso durante el desarrollo. La más reconocida es la teoría de Willis en un "proceso de 2 pasos":

- » En el primer paso, una área del cerebro es sometida a transformación neoplásica.
- » En el segundo paso (de promoción) múltiples áreas del cerebro presentan transformación maligna secundaria a varios estímulos (bioquímico, hormonal, mecánico, viral), dando origen al glioma multifocal¹⁸.

Se han dado a conocer algunos cambios genéticos en los GCM, que incluyen mutación del TP-53, BCRA-1 y delección del cromosoma 1p36, mientras que la mutación TP-53 y la sobreexpresión del PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) representan cambios tempranos durante el desarrollo de los gliomas de bajo grado. La progresión anaplásica está asociada con pérdida de la heterocigosisidad (LOH) del 19q⁹.

Aunque el glioblastoma es el fenotipo más frecuente de los gliomas multifocales, también se han presentado otras neoplasias gliales que incluyen astrocitomas de bajo grado (ej., astrocitoma pilocítico), astrocitoma anaplasico (grado III) y epéndimomas. Krystis, et al. reportaron una serie de 51 casos, de los cuales 31 casos fueron glioblastomas, 19 casos astrocitomas anaplasico, y 1 glioma de bajo grado (astrocitoma pilocítico)¹⁰. Otros casos muy raros de multifocalidad en gliomas de bajo grado se han reportado en xanthoastrocitoma pleomórfico el cual tuvo un pronóstico favorable con la resección quirúrgica completa.

La localización de este tipo de tumores es variable. En un estudio retrospectivo, prevaleció la localización supratentorial, pero no se identificó predilección hemisférica. De acuerdo a Krystis, el lóbulo parietal fue el más común (37%), seguido por el lóbulo frontal (28%) y lóbulo temporal (22%). Solo pocos casos fueron reportados en el tálamo, tallo cerebral, lóbulo occipital o médula espinal. Por lo general el número de lesiones tumorales no excede de 4. De acuerdo a un análisis retrospectivo, de todos los pacientes con gliomas multifocales: 92% de los pacientes presentaban de 2-3 lesiones y sólo <8% tenían 4 lesiones¹¹.

Las manifestaciones clínicas son variables, por lo regular se encuentran en relación a la extensión de las lesiones, de acuerdo a estudios retrospectivos¹² estas incluyen: signos neurológicos focales (72%), epilepsia (40%) y síntomas de hipertensión intracraneal (68%). Sólo un caso de glioma multicéntrico se ha reportado en la literatura¹³ con presentación clínica de hemorragia.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen las metástasis. Tassel, et al. Refieren algunas características para diferenciar los gliomas de las metástasis, como localización más profunda, ubicación fuera de la unión córtico medular, compromiso del mismo hemisferio, lesión de bordes irregulares¹⁴. Otros de los diagnósticos diferenciales se encuentran las lesiones inflamatorias infecciosas como granulomas, abscesos, o micosis, además de tumores como linfomas.

La clasificación basada en imágenes, establecida por Bordignon¹⁵ es semejante a la clasificación de Batzdorf y Malamud definida por procedimientos neuropatológicos. Bordignon ha establecido que en los gliomas múltiples se definen cuatro modos de presentación:

El tipo I: de diseminación leptomeningea y/o subaracnoidea a través del LCR en que la RM muestra realces leptomeningeos nodulares o

difusos. El tipo II: que presenta diseminación subependimaria, muestra realce del epéndimo, por engrosamiento de la membrana basal. Tipo III: se observan lesiones nodulares múltiples del parénquima y tiene dos formas de expresión: III a, con lesiones ubicadas en distintos sectores, explicables por diseminación a través de la sustancia blanca (glioma multifocal) y III b constituido por masas distintas y distantes que no tienen conexión aparente (glioma multicéntrico), el tipo IV: ostenta un patrón mixto en el que se observan las formas observadas en III a y III b.

El manejo de este tipo de lesiones permanece controversial. El tumor debe ser removido de manera quirúrgica cuando sea posible y algunos autores recomiendan la resección quirúrgica agresiva cuando sea posible o fácilmente accesibles en tumores con efecto de masa¹⁶.

Se debe de realizar análisis histopatológico de las lesiones si se encuentran localizadas en sitios inaccesibles para resección. La biopsia esterotáctica representa un método seguro y satisfactorio para obtener el diagnóstico¹⁷.

No existen estudios comparativos que analicen el uso de radioterapia cerebral convencional versus radioterapia conformacional que demuestren su efectividad y mayor tasa de sobrevida en estos pacientes en particular¹⁸. Aunque las dosis limitadas son preferidas a la

radioterapia total. Djalilian¹⁴, et al. Recomiendan técnicas de radiocirugía para minimizar los efectos deletéreos de la radiación en un campo que ha sido radiado hace poco.

Los resultados a partir de casos reportados en la literatura demuestran que la mayoría de los pacientes fallecen en aproximadamente 6-8 meses posterior al inicio de los síntomas¹⁹.

Conclusión

Los gliomas multifocales y multicéntricos son tumores raros, con presentación clínica y radiológica no específica y que con frecuencia son mal diagnosticados como metástasis o lesiones de tipo infeccioso.

Llama la atención en este caso la presentación clínica como hemorragia cerebral, ya que sólo existe un caso reportado en la literatura, así como el crecimiento tumoral "silente" con ausencia de sintomatología previa y en los estudios de imagen la falta necrosis y mínimo edema peri tumoral, con escaso efecto de masa sobre estructuras circundantes en un paciente con diagnóstico histopatológico de astrocitoma anaplásico.

La presencia de lesión hemorrágica cortico subcortical en combinación con la lesión profunda nos orientó a la sospecha de lesión tumoral como causa de la hemorragia y fue la pauta para decidir la realización de toma de biopsia por esterotaxia.

Referencias

- 1.Langleben D, Segall G. Pet in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. J Nuclear Med 2000; 41:1861-7.
- 2.Zbigniew K Dariusz L, Tomasz K, Dariusz P. Multifocal malignant glioma. Preliminary report. Neurosurgery 2009; 23:245-9.
- 3.Lafitte F, Morel-Precetti S, Martin D, et al. Multiple glioblastomas: CT and RM features. Eur Radiol 2001; 11:131-136.
- 4.Silva M, Trujillo O, Ibarra T, Ceballos A. Gliomas multiples. Arch Neuroscien 2006;11(1):55-60
- 5.Waldemar D, Iwasa Y, Komarova N. On the emergence of multifocal cancers. Carcinogenesis 2004;13 (1):1-13.
- 6.Zbigniew K, Wielislaw P. Cerebral and cerebellar glial tumors in the same individual. Case report. Neurosurgery 1992; 30:439-40.

- 7.Xiangyi K, Wang Y, Liu S. Dysphasia and phantosmia as first presentation multifocal cerebral anaplastic astrocytomas: case report and review of literatures. Medicine 2015;94(20):1-10.
- 8.Aure K, Laigle-Donadey F, Kaloshi G. Multiple Gliomas: clinical studies and pathophysiological hypothesis. Rev Neurol 2006; 162:845-51.
- 9.Cohen AL, Colman H. Glioma biology and molecular markers. Cancer Treat Res 2015; 163:15-30.
- 10.Krystis A, Levin V, Yung W. Imaging patterns of multifocal gliomas. Eur J Radiol 1993;16:163-70.
- 11.Krystis A, Rao J, Puduvally V. Prognostic Factors in multifocal gliomas: in regard to Showalter et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:820-4.
- 12.Salvati M, Caroli E, Orlando E, et al. Multicentric glioma: our experience in 25 patients and review of the literature. Neurosurg Rev 2003; 26:275-9.
- 13.Mishra B, Steers A, Miller J, Gordon A. Multicentric glioma presenting with hemorrhage. Surg Neurol 1979; 22:187-97.
- 14.Djalilian H, Shah M, Hall W. Radiographic incidence of multicentric malignant gliomas. Surg Neurol 1999;51: 554-7.
- 15.Bordignon K, Coelho M, Ramina R, Sousa M, Zazula A, Morato L. Patterns of neuroaxis dissemination of gliomas: suggestion classification based on magnetic resonance imaging findings. Surgical Neurology 2006; 65:472-7.
- 16.Arcos A, Romero L, Serramito R. Multicentric glioblastoma. Report of 3 cases, clinical and pathological study and literature review. J Neurocir; 23 (5):211-5.
- 17.Zamponi N, Rychlicki, Ducati A, et al. Multicentric Glioma with unusual clinical presentation. Child Nerv Syst 2001; 17:101-5.
- 18.Krystis A, Yung W, Leeds N, Bruner J. Multifocal cerebral gliomas associated with secondary malignancies. Lancet 1992;339:1229-0.
- 19.Jalon P, Ajler P, Dobarro JC, Yampolsky C. Glioblastoma multiforme multicentrico. Reporte de un caso. Rev Argent Neuroc 2005;19:126-7.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias