

Exacerbación de edema cerebral asociado con el uso de Gelfoam® después de resección de meningioma

RESUMEN

En neurocirugía es muy frecuente el uso de agentes tópicos hemostáticos (por ejemplo, Gelfoam®, Avatine®, Surgicel®). A pesar de su buena utilidad, existen casos donde se correlaciona con un aumento del edema peritumoral durante el posoperatorio y se cree que éste es secundario a una reacción inflamatoria ocasionada por esos agentes. Presentamos el caso de un paciente masculino afectado por un meningioma que desarrolló edema peritumoral después de una resección tumoral en donde se utilizó Gelfoam®. Se hizo una revisión bibliográfica de los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados, prevención y manejo.

Palabras clave: meningioma, edema peritumoral, Gelfoam®, reacción inflamatoria.

Francisco Aguilar-Espinosa¹
José Gutiérrez-Salinas²
Francisco Chávez-Werekeitz³
Jesse Ham-Bustos⁴
Oscar Augusto Aguilar-Soto⁵

¹ Neurocirugía, Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F.

^{2,5} Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental de la División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

³ Neurocirugía, Hospital General Regional No. 110, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

⁴ Cirugía General, Hospital ISSSTE de Especialidades 5 de Mayo, Puebla, México.

Exacerbation of cerebral edema associated with the use of Gelfoam® after resection of meningioma

ABSTRACT

Adequate hemostasis in neurosurgery is of paramount importance in a daily practice. There is a variety of hemostatic agents (Gelfoam™, Avatine™, Surgicel™) which have demonstrated to be safe and biocompatible. Inflammatory response have been described against hemostatic agents that increase the peritumoral brain edema (PBE) after surgery in a few cases. We report the case of a 54-year-old male with frontal meningioma and during surgery, Gelfoam® was used as hemostatic agent; despite he was previously and after surgery treated with steroids, three days after tumoral resection PBE was increased. We reviewed the literature looking for possible pathophysiological mechanism, prevention and treatment.

Key Words: Meningioma, Peritumoral brain edema, Gelfoam®, Inflammatory reaction.

Recibido: 8 junio 2014

Aceptado: 18 agosto 2014

Correspondencia: Dr. Francisco Aguilar Espinosa
Cascada # 814, Col. Banjidal
México D.F.
Tel.: 378 88 53 968
francisco_fae@msn.com

Este artículo debe citarse como
Aguilar-Espinosa F, Gutiérrez-Salinas J, Chávez-Werekeitz F, Ham-Bustos J, Aguilar-Soto OA. Exacerbación de edema cerebral asociado con el uso de Gelfoam® después de resección de meningioma. Rev Esp Med Quir 2014;19:356-362.

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas son tumores meningiopiteliales originados de células aracnoideas, de crecimiento lento (aproximadamente 2 mm por año), su base puede infiltrar a la duramadre, destruir leptomeninges y penetrar al hueso adyacente. Se presentan con una frecuencia mundial de 8.4 casos por cada 100,000 habitantes, pico máximo de aparición entre la quinta y sexta décadas de la vida, con predominancia en mujeres (relación hombre mujer de 1:2.8) y el 90% son de histología benigna (clasificación WHO I).^{1,2} Los motivos de ingreso hospitalario más comunes al momento del diagnóstico son: cefalea, disminución de agudeza visual y crisis convulsivas.^{1,2} Los meningiomas se acompañan de edema peritumoral de tipo vasogénico, con una incidencia entre 50 y 92% de los casos.³⁻⁸ La etiología del edema peritumoral no ha sido aclarada; sin embargo, se piensa que se produce por la disrupción de las leptomeninges e invasión de corteza cerebral, permitiendo así incremento de la permeabilidad vascular tumoral y extravasación de proteínas dentro de la sustancia blanca.^{3,4,6,9} También se cree que factores como el tamaño del tumor que provoca compresión mecánica vascular, adherencia a estructuras adyacentes, destrucción de leptomeninges y formación de proteínas por las células tumorales con propiedades “edemogénicas” (factor de crecimiento vascular endotelial) pueden estar involucrados.^{3-7,9,10}

Ha sido reportado que, después de la resección de un meningioma, puede existir un aumento en el tamaño del edema peritumoral durante el posoperatorio. Se piensa que el incremento del edema es provocado por trombosis venosa durante el procedimiento quirúrgico.^{6,11} Sin embargo, otros factores pueden estar involucrados como la manipulación del tejido neural y la presencia de cuerpo extraño. En este último caso, el uso de agentes tópicos hemostáticos

como esponja de gelatina absorbible (Gelfoam®), celulosa oxidada (Surgicel®) o colágeno microfibrilar (Avatine®), que son los más usados en el control del sangrado durante la resección tumoral, pueden ser un factor que incremente el edema peritumoral.^{6,12,13} Se cree que este tipo de materiales (cuerpo extraño) provocan una reacción inflamatoria que contribuye al incremento del edema cerebral, el cual se manifiesta clínicamente en el posoperatorio poniendo en riesgo la vida del paciente.

En el siguiente reporte presentamos el caso de un paciente masculino operado por meningioma que desarrolló un incremento de su edema peritumoral en su evolución posquirúrgica, probablemente asociado con el uso de hemostático Gelfoam®.

CASO

Hombre de 54 años que ingresa al hospital por crisis convulsivas tonicoclónicas, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, ambas controladas. Se efectuó tomografía axial computada de cráneo que reveló lesión extradural en convexidad frontal izquierda de 38 × 32 mm y una zona hipodensa periférica sugestiva de edema; con reforzamiento homogéneo de la lesión en el estudio contrastado. Se inició manejo con dexametasona (8 mg i.v. cada 8 horas) y difenilhidantoína (15 mg/kg) en infusión para 30 min; seguido de 125 mg i.v. cada 8 horas para el control de las crisis convulsivas. Se hizo resonancia magnética de cráneo que corroboró el diagnóstico (Figura 1). Seis días después se realizó craneotomía frontoparietal izquierda y resección de Simpson I de la lesión. Se utilizó Gelfoam® para la hemostasia y se colocó drenaje por succión. Como hallazgo quirúrgico se observó una lesión con implante a la hoz del cerebro que involucraba hueso subyacente y seno sagital. A las 48 horas de la cirugía el paciente

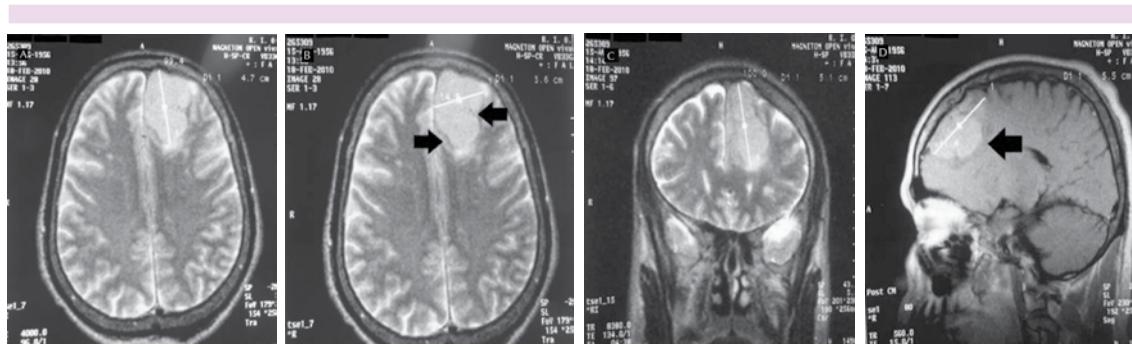


Figura 1. Resonancia magnética de cráneo. **A)** Corte axial de imagen en T2 con medio de contraste endovenoso que muestra lesión tumoral frontal izquierda con realce homogéneo y mide 4.7 cm en su eje anteroposterior. **B)** Compresión sobre parénquima adyacente, además área hiperintensa de edema peritumoral (flechas); su diámetro transversal mide 3.6 cm. **C)** Corte coronal: lesión de 5.1 cm en su eje cefalocaudal. **D)** Corte sagital: lesión y edema peritumoral grado I (flecha).

evolucionaba favorablemente encontrándose con Glasgow 15 y hemiparesia derecha.

Al tercer día posoperatorio el paciente presentó, de manera súbita, sopor sin apertura ocular con pupilas isocóricas, sin respuesta verbal y al estímulo doloroso retira con hemicuerpo izquierdo. Se efectuó tomografía que mostró una zona hiperdensa en el sitio quirúrgico con imágenes hipodensas (semejante a neumoencéfalo), aumento de edema peritumoral previo y efecto de compresión de estructuras (Figura 2A). Se trató con medidas antiedema y al cuarto día después de la operación se efectuó nueva tomografía axial computada de cráneo que se mostró sin cambios significativos (Figura 2B). En su séptimo día de posoperado se tomó nueva tomografía axial computada en donde se observaba disminución de las imágenes hipodensas y del edema (Figura 2C); se continuó con el tratamiento médico.

A partir del octavo día de posoperatorio el paciente mejoró progresivamente su condición neurológica y al decimoprimer día tenía Glasgow 15. Se efectuó tomografía axial computada en el día decimosexto día posoperatorio en donde se observó persistencia de colección epidural

hiperdensa, mínimas imágenes hipodensas y notable disminución tanto del edema vasogénico como del efecto compresivo (Figura 2D).

El paciente egresó del hospital 30 días después de la operación con hemiparesia derecha que ameritaba rehabilitación. A los 60 días del egreso el paciente tuvo puntaje 5/5 en la escala Glasgow Outcome² que implicaba buena recuperación y posibilidad de hacer una vida normal a pesar del déficit menor. Por otro lado, el estudio histopatológico del tejido tumoral resecado reportó un meningioma meningoepitelial clasificación WHO grado I.

DISCUSIÓN

En la evolución natural que puede presentar un meningioma existe la posibilidad de que desarrolle edema peritumoral. El edema peritumoral secundario a la presencia de un meningioma provoca aumento de presión intracranal, que en 25 a 30% de los casos puede desencadenar crisis convulsivas ocasionadas por una alteración al aporte vascular que genera hipoxia e isquemia; junto con un aumento en las concentraciones de glutamato y de ácido aspártico.¹⁴ Estos cambios provocan una zona de denervación hipersensible

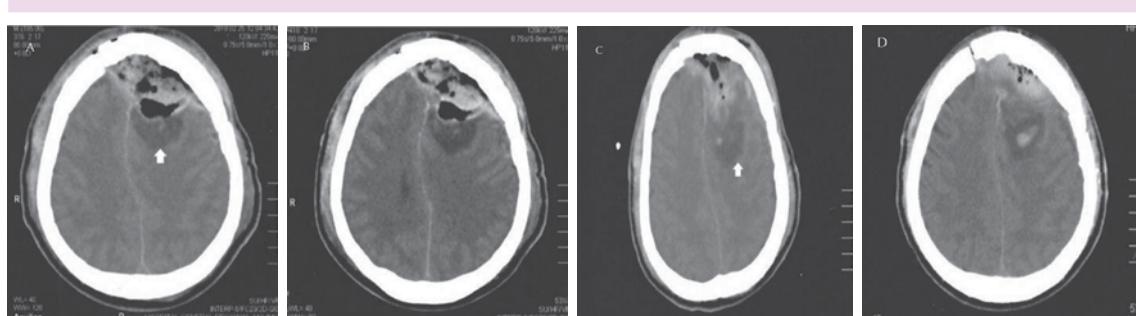


Figura 2. Tomografía axial computada de cráneo. **A)** Tercer día posoperatorio: zona hiperdensa en el lecho quirúrgico con cuerpos hipodensos (neumoencéfalo) con una zona que corresponde a edema peritumoral de mayor tamaño con efecto de masa (flecha), compresión de estructuras y desviación de línea media. **B)** Seguimiento en el cuarto día posoperatorio: sin cambios importantes. **C)** Séptimo día posoperatorio: disminución del efecto de masa y desviación de línea media (flecha). **D)** 16 días después de la cirugía y con tratamiento antiedema: colección peridural hiperdensa, edema con notable disminución del efecto compresivo y desviación de línea media, sin evidencia de herniación.

que genera la propagación, con mayor facilidad, de señales excitadoras que desencadenan a las crisis convulsivas.¹⁴

Es conocido el hecho de que para que exista un crecimiento tumoral, éste requiere de un aporte vascular suficiente. Por esta razón, las células tumorales promueven una angiogénesis que consiste en un neobrote de capilares provenientes de los ya existentes y que es mediado por diversos factores humorales, siendo el factor de crecimiento vascular endotelial el más importante. Este factor ocasiona proteólisis de matriz extracelular así como proliferación y migración de células endoteliales para la formación de nuevos capilares.^{15,16,17} En respuesta a la hipoxia cerebral, el factor de crecimiento vascular endotelial (secretado por las células tumorales) favorece la permeabilidad vascular, lo que resulta en una alteración a la unidad funcional de la barrera hematoencefálica.¹⁶

La unidad funcional de la barrera hematoencefálica está formada por microvasos no fenestrados con células endoteliales unidas por “uniones apretadas” que limitan el flujo transcelular. En las “uniones apretadas” existen proteínas trans-

membranales, entre las cuales se encuentran la ocludina, claudina y las proteínas zo-1, zo-2 y zo-3, que son sensibles al factor de crecimiento vascular endotelial producido por el tumor.^{18,19} En este caso, el factor de crecimiento vascular endotelial fosforila a estas proteínas y tiene como consecuencia un incremento en su permeabilidad con la consecuente formación de edema.¹⁵ Lo anterior se ha corroborado con estudios histológicos en donde se ha encontrado que, en la interface tumor-parénquima cerebral, se incrementa el factor de crecimiento vascular endotelial asociado con la destrucción de leptomeninges y adhesión tumoral en la sustancia blanca que provocan edema.^{4,5,7,8,11,20}

Por otro lado, también se ha propuesto la hipótesis de que existe una correlación entre el tamaño del tumor y la presencia de edema peritumoral puesto que se cree que el edema es producido por flujo sanguíneo disminuido, estasis venosa e isquemia provocadas por el efecto de compresión del tumor hacia el tejido neural.^{4,8,9,10,20}

Al ser removido el tumor se elimina la fuente de compresión, secreción y de congestión venosa, pero la resolución del edema cerebral es lenta

y, en algunos casos, refractaria; lo que puede producir necrosis del tejido cerebral en la región afectada y generar déficits permanentes en el paciente como epilepsia, parálisis, cefalea y vértigo.⁸

En el caso de nuestro paciente se esperaba una mejoría clínica posterior a la resección del tumor; sin embargo, al tercer día posoperatorio, y a pesar de la terapia antiedema que le fue administrada, éste presentó datos clínicos de deterioro neurológico en donde la imagen de tomografía axial computada se presentó sin evidenciar sangrado, hidrocefalia, infarto cerebral, o cualquier otra complicación. Sí se observó, exclusivamente, aumento del edema en el lecho quirúrgico. Ante la falta de más evidencia radiológica, se elaboró la hipótesis de que el aumento del edema era provocado por la presencia local del agente hemostático usado durante la cirugía.

Lo anterior se sustenta en el hecho de que ya ha sido reportado que existe una reacción adversa en el tejido neural ante los agentes hemostáticos usados localmente durante una cirugía.^{12,13,21-23} La utilización de diferentes tipos de agente hemostático durante la resección tumoral y en el posoperatorio ha exacerbado la presencia de edema peritumoral acompañada de un deterioro neurológico,^{12,13} como en el caso de nuestro paciente. Los reportes previos mencionan que la reacción al agente hemostático se desarrolla en un periodo de tiempo largo (hasta dos semanas posteriores a la cirugía). En nuestro caso esta reacción (aumento de edema peritumoral) se desarrolló de manera temprana (tres días); lo que señala una exagerada reactividad del tejido al agente hemostático. El edema resultante de esta reacción ante cuerpo extraño fue tratada con medidas antiedema que fueron efectivas sin afectar mayormente la integridad neurológica del paciente.

De acuerdo con información del fabricante el Gelfoam® es un material derivado de piel gelati-

nosa porcina y su biodegradación se completa de 4 a 6 semanas; cuando se usa en grandes cantidades el exceso debe ser removido con cuidado.²⁴ El Gelfoam® es una estructura multiporosa que le permite absorber un gran volumen de sangre y provoca la hemostasia por compresión del área sangrante.^{22,23} Por otro lado, se cree que su mecanismo molecular de acción consiste en provocar liberación de tromboplastina plaquetaria (proveniente de la sangre absorbida por el material) que se une a protrombina y calcio con la consecuente formación de trombina y coágulo.²⁴

A pesar de su probada efectividad se han reportado algunos efectos adversos secundarios al uso de agentes tópicos hemostáticos cuando son usados durante una neurocirugía. Se cree que este efecto es provocado por una reacción inflamatoria de cuerpo extraño. Se han reportado casos de la formación de un granuloma en cerebro por el uso de Gelfoam®.^{21,22} También se han asociado con mimetización de lesiones tipo masa llamadas "textilomas", encontrados en el seguimiento de estudios radiológicos posteriores a la resección de un tumor cerebral, lo que puede confundirse con un proceso de recurrencia del tumor o con la formación de un absceso. Se ha encontrado que los textilomas son causados por la formación de granulomas necrotizantes con restos de agente hemostático y células inflamatorias.^{25,26}

La formación de un granuloma en el sistema nervioso central es resultado de un proceso inflamatorio crónico que puede generar un cuerpo extraño.^{19,22,23} Por otro lado, se tiene la teoría de que los agentes hemostáticos locales utilizados en sistema nervioso central son causa de una reacción inflamatoria aguda que se desarrolla en el posoperatorio; se caracteriza por la formación inicial de edema en el lecho quirúrgico que produce un deterioro neurológico. Se piensa que después de la resección del tumor éste libera factor de crecimiento vascular endotelial

sobre el parénquima cerebral, lo que resulta en obstrucción de la comunicación entre cavidad residual y el sistema ventricular provocando una mala absorción de fluido y la consiguiente formación del edema.^{12,13} Por otro lado, se sabe que uno de los mecanismos de acción del Gelfoam® consiste en favorecer la formación de trombina y que, en modelos experimentales con animales de laboratorio, la presencia de trombina en el parénquima cerebral puede causar formación de edema vasogénico e infiltrado inflamatorio.^{11,24}

A pesar de la amplia gama de materiales hemostáticos usados en cientos de operaciones de neurocirugía llevadas a cabo mundialmente, los reportes de resultados adversos por el uso de estos materiales no son muchos.²² Lo anterior podría significar que el uso de estos materiales es seguro; sin embargo, existen aún más reportes en donde se genera una reacción a cuerpo extraño por este tipo de materiales usados en tejido nervioso.^{12,13,21-23}

En nuestro paciente el Gelfoam® utilizado para hemostasia produjo una reacción inflamatoria exagerada que provocó aumento del edema peritumoral y deterioro neurológico. El paciente no requirió otro procedimiento quirúrgico por la efectiva respuesta a la terapia antiedema. Con base en esta experiencia consideramos que el uso de estos agentes debe ser moderado y siguiendo las instrucciones de los fabricantes. Antes de considerar un nuevo procedimiento quirúrgico hay que ser conservador en el tratamiento de las complicaciones, lo que redundará en beneficio del paciente.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Tec. Lab. Sergio Hernández Rodríguez el apoyo técnico para la realización de este trabajo. También agradecemos la ayuda de la Sra. Cinthia Santiago Nicolás por su ayuda en el trabajo secretarial.

REFERENCIAS

1. López FG, Samblas GJ, Gutiérrez DJA, Bustos PJC, Sallabanda DK. Historia natural y clasificaciones de los meningiomas de la base craneal. Rev Mex Neuroci 2011;12(1):38-49.
2. Escobar VOA, Pedroza CA, Velásquez VM. Manejo de los Meningiomas gigantes supratentoriales. Neurocienc Colom 2010;17(2):65-77.
3. Paek SH, Kim CH, Kim YY, Park IA, Kim MS, Kim DG, et al. Correlation of clinical and biological parameters with peritumoral edema in meningioma. J Neuro-Oncology 2002;(60):235-45.
4. Kim BW, Kim MS, Kim SW, Chang CH, Kim OL. Peritumoral brain edema in Meningiomas:correlation of radiologic and pathologic features. J Korean Neurosurg Soc 2011;(49):26-30.
5. Ide M, Jimbo M, Kubo O, Yamamoto M, Imanaga H. Peritumoral brain edema associated with meningioma. Histological study of the tumor margin and surrounding brain. Neurol Med Chir (Tokyo) 1992;(32):65-71.
6. Regelsberger J, Hagel C, Emami P, Ries T, Heese O, Westphal M. Secretory meningiomas: A benign subgroup causing life-threatening complications. Neuro-Oncology 2008;(10):819-24.
7. Mattei TA, Mattei JA, Ramina R, Aguilar PH, Plese JP, Marino Jr. Edema and malignancy in meningiomas. Clinics 2005;60(3):201-6.
8. Tang X, Yin X, Zhang T, Peng H. The effect of hyperbaric oxygen on clinical outcome of patients after resection of meningiomas with conspicuous peritumoral brain edema. UHM. 2011;(38):109-15.
9. Domingo Z, Rowe G, Blamire AM, Cadoux-Hudson TAD. Role of ischaemia in the genesis of oedema surrounding meningiomas assessed using magnetic resonance imaging and spectroscopy. British Journal of Neurosurgery 1998;12(5):414-18.
10. Tsuzuki N, Nakau H, Sugaya M, Hashizume K, Matsukuma S, Wada R, et al. Secretory meningioma with severe perifocal edema.Case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1997;37:620-23.
11. Liu DZ, Ander BP, Xu H, Shen Y, Kaur P, Deng W, et al. Blood brain barrier breakdown and repair by src after thrombin induced injury. Ann Neurol. 2010;67(4):526-33.
12. Ono K, Hatada J, Minamimura K, Ohara I, Wada K. Delayed enlargement of brain edema after resection of intracranial meningioma. Two case reports.Neurol Med Chir 2009;49:478-81.
13. Aoki N, Sakari T, Oikawa A. Postoperative inflammatory reaction developing focal but severe brain edema. A possible complication of topical application of Biobon soaked oxycellullosa.ActaNeurol Scand 1988;98(4):288-91.
14. Kawaguchi T, Kameyama S, Tanak R. Peritumoral edema and seizure in patients with cerebral convexity and parasagittal meningiomas. Neurol Med Chir (Tokyo) 1995;(35):568-74.

15. Denizot Y, De Armas R, Caire F, Moreau JJ, Pommepuy I, Truffinet V, et al. The quantitative analysis of bFGF and VEGF by ELISA in human meningiomas. *Mediators of Inflammation*. 2006, Article ID 36376, Pages 1-3.
16. Machein MR, Heinz Plate K. VEGF in brain tumors. *J Neuro-Oncology* 2000;(50):109-20.
17. Online Archives of Pfizer Gelfoam® absorbable gelatin compressed sponge, USP. Disponible en: http://www.pfizer.com/files/products/uspi_gelfoam_plus.pdf.
18. Papadopoulos MC, Saadoun S, Davies DC, Bell BA. Emerging molecular mechanisms of brain tumouroedema. *British Journal of Neurosurgery* 2001;15(2):101-8.
19. Park MW, Kim CH, Cheong JH, Bak KH, Kim JM, Oh SJ. Occludin expression in brain tumors and its relevance to peritumoral edema and survival. *Cancer Res Treat*. 2006;38(3):139-43.
20. Pereira NAF, Pasqualotto FS, De Mello IC, Barbosa CLM. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(3):346-49.
21. Knowlson G. Gel-Foam granuloma in the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37,971-73.
22. Mario G, Nicola N, Leonello T. Postoperative aseptic intracranial granuloma: The possible influence of fluid hemostatics. *Case Report in Surgery*. 2012 Article ID 614321, 5 pages, 2012. Doi:10.1155/2012/614321.
23. Kyu Y, Jin H K, Hyo J K. Gelfoam granuloma formation and myelopathy after posterior decompression in thoracic spine, a case report. *J Korean Soc Spine Surg* 2011;18(4):268-72.
24. Wu H, Zhang Z, Li Y, Zhao R, Li H, Song Y, Qi J, et al. Time course of upregulation of inflammatory mediators in the hemorrhagic brain in rats: correlation with brain edema. *Neurochem Int* 2010;57(3):248-53.
25. Ribalta T, McCutcheon IA, Neto AG, Gupta D, Kumar J, Biddle DA, et al. Textiloma (Gossypiboma) mimicking recurrent intracranial tumor. *Archives Pathol Lab Med* 2004;(128):749-58.
26. Apel SL, Cociane DD, Steinbok P, Byrne AT, Dunham C. Microfibrillar collagen hemostate-induced necrotizing granulomatous inflammation developing after craniotomy: a pediatric case series. *J Neurosug Pediatric* 2010;(6):385-92.