

Reporte de Caso



Glioma multicentrico y multifocal. Reporte de dos casos y revisión de la literatura

Multicentric and multifocal gliomas. Report two cases and revision.

Romero M.¹, Jaume A.¹, Bentacourt V.¹, Martinez F.¹, Spagnuolo E.²

RESUMEN

Los gliomas multicéntricos y multifocales son lesiones inusuales del sistema nervioso central y se encuentran dentro de la entidad de los gliomas múltiples. Presentaremos dos casos clínicos ilustres, una paciente con un Oligodendroglioma anaplásico grado III de la OMS multicéntrico, con dos lesiones una frontal izquierda y otra temporal derecha. Un segundo caso clínico de una paciente con un Glioblastoma multiforme multifocal, con dos lesiones una Frontal derecha y otra temporal derecha. A través de los mismos se busca realizar una puesta al día del tema, apuntando al diagnóstico y forma clínica de presentación de una patología muy poco frecuente. Se realizó una revisión bibliográfica enfocada en gliomas múltiples, multicéntricos y multifocales hasta el año 2017, en Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) con el objetivo de revisar y actualizar los puntos más controvertidos de esta patología. Se discute la etiopatogenia, frecuencia y especialmente el diagnóstico diferencial con otras lesiones múltiples del sistema nervioso central, así como su tratamiento y pronóstico. El tratamiento sigue siendo controvertido, desde la resección completa a la biopsia estereotáxica. Es fundamental el diagnóstico histopatológico para diferenciarlos de otras lesiones cerebrales múltiples y para la planificación terapéutica. Pese a los avances tecnológicos, el pronóstico sigue siendo sombrío y la sobrevida sigue siendo menor a 6 meses para las lesiones múltiples que aparecen precozmente y a 8 meses para las lesiones que aparecen tardíamente.

Palabras claves: Glioma múltiple, Glioma multicéntrico, Glioma multifocal, Glioblastoma multiforme, Lesiones cerebrales múltiples, Oligodendroglioma multicéntrico, Glioblastoma multiforme multicéntrico, Lesiones supra e infratentoriales.

1. Departamento de Neurocirugía, Hospital de Clínicas – Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
2. Servicio de Neurocirugía Hospital Maciel – Centro de Entrenamiento Neuroquirúrgico, FLANC, Montevideo, Uruguay



ABSTRACT

Multicenter and multifocal gliomas are unusual lesions of the central nervous system and are within the entity of multiple gliomas. We present two illustrious clinical cases, one patient with a multicentric WHO grade III anaplastic Oligodendroglioma, with two lesions one left frontal and one right temporal. A second clinical case of a patient with a multifocal Glioblastoma multiforme, with two lesions right, one frontal and one temporal. Through the same are sought to make an update of the subject, pointing to the diagnosis and clinical form of presentation of a very rare pathology. A bibliographic review focused on multiple, multicentric and multifocal gliomas was carried out until 2017, in Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) to review and update the most controversial points of this pathology. The etiopathogenesis, frequency and especially the differential diagnosis with other multiple lesions of the central nervous system, as well as its treatment and prognosis are discussed. Treatment remains controversial, from complete resection to stereotactic biopsy. The histopathological diagnosis is fundamental to differentiate them from other multiple brain lesions and for the therapeutic planning. Despite technological advances, the prognosis remains bleak and survival is still less than 6 months for people who appear earlier and 8 months for people who appear late

Key Words: Glioma multiple, Glioma multicentric, Glioma multifocal, Glioblastoma multiforme, multiple brain lesions, multicentric Oligodendroglioma, multicentric Glioblastoma multiforme, supra e infratentorial lesions.

INTRODUCCION

Los gliomas son los tumores primarios del sistema nervioso central más frecuentes pero representan solo el 12 al 15 % de todas las neoplasias intracraneanas⁽¹⁾. Los gliomas multicéntricos y multifocales se encuentran dentro de la entidad de los gliomas múltiples. Son lesiones inusuales del sistema nervioso central, tienen una baja incidencia del 0,5% a 20% según diferentes autores y series^(2,3). El glioma multicéntrico es más infrecuente que el glioma multifocal.

Los gliomas tienen la mayoría de las

veces un desarrollo unívoco o unicéntrico y su expresión múltiple es un modo excepcional de presentación, que obliga al diagnóstico diferencial con otras patologías multicéntricas⁽²⁾.

Los gliomas múltiples pueden definirse como multifocales o multicéntricos, en relación a su origen y capacidad de propagación. En 1963 Batzdorf y Malamud sugirieron una clasificación para los gliomas múltiples y establecieron dos formas básicas de presentación⁽¹⁾. El glioma multifocal, es el que se origina por propagación

directa a partir de un foco tumoral primario, cuya diseminación a focos múltiples es inaparente, siguiendo vías comisurales como el cuerpo calloso, fórnix, cápsula interna; o a través del líquido cefalorraquídeo, por el espacio subaracnoideo o el sistema ventricular. La otra forma de presentación del glioma múltiple es el glioma multicéntrico primario, que se caracteriza por la presencia de dos o más lesiones ampliamente separadas, ubicadas en lóbulos o hemisferios cerebrales diferentes, donde no existe una propagación del tumor por las vías mencionadas. Lo más importante es que no debe mostrar continuidad con las diferentes lesiones tanto microscópicamente como macroscópicamente y no deben ser lesiones satélites a un tumor primario. Cuando se trata de un glioma múltiple, pero no se cumplen estos criterios, estrictamente se denomina glioma multifocal.

A su vez los gliomas múltiples, tienen dos modos de presentación, sincrónica o metacrónica ⁽⁴⁾; en el primer caso las lesiones aparecen simultáneamente desde un inicio y en el segundo caso las diferentes lesiones aparecen en la evolución separadas por un lapso de tiempo. Si bien los gliomas multicéntricos y multifocales son dos entidades diferentes, no hay diferencias significativas en cuanto a la clínica, Imagenología, tratamiento y pronóstico ^(5,6).

A- CASOS CLINICOS ILUSTRES

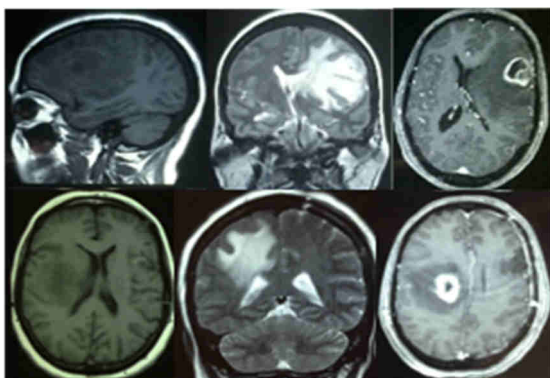
Se realizó un análisis clínico y paraclínico sobre dos casos de gliomas múltiples diagnosticados en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Clínicas y luego se realizó una revisión bibliográfica.

Caso 1

Paciente de sexo femenino, de 55 años, con antecedentes personales patológicos de Tabaquista intensa, hipotiroides e hipertensión arterial; se presenta con un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por cefalea, hemiparesia derecha progresiva y afasia de expresión. El día del ingreso presentó una crisis tónico-clónica generalizada. Se estudió con Resonancia magnética (RM) de cráneo (Fig 1 ABC) que mostró un proceso expansivo intracraneano (PEIC) intraaxial frontal izquierdo de 4 cm de diámetro, heterogéneo con necrosis central, hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y FLAIR, con algunos sectores de restricción en la difusión, con realce anular e irregular con gadolinio, con sectores nodulares y con engrosamiento leptomeníngeo asociado. Rodeando la lesión edema vasogénico perilesional. La lesión determina efecto de masa locoregional y desviación de las estructuras de línea media de 17 mm. La espectroscopía y perfusión de la lesión eran sugestivos de un tumor de alto grado y el perfil hemodinámico traducía fenómenos de neoangiogénesis. Body TC normal y VIH negativo. Se realizó excéresis quirúrgica de la lesión. La



anatomía patológica confirmó un Oligodendroglioma anaplásico grado III de la OMS. Posteriormente no se realizó ningún tratamiento oncológico por decisión de la paciente. A los dos meses, reconsulta por cefalea y agrega hemiparesia izquierda progresiva de 48 horas de evolución. Se solicitó nueva RM de cráneo (Fig 1 DEF) que evidenció secuela de abordaje quirúrgico a nivel frontal izquierdo sin remanente de tumor en el lecho quirúrgico. A nivel temporal derecho se observaba nuevo PEIC heterogéneo con necrosis central hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y FLAIR rodeada de edema vasogénico, con efecto de masa locoregional sobre el parénquima adyacente; con difusión, perfusión y espectroscopía compatible con un glioma de alto grado. Por la clínica, imagenología y anatomía patológica analizada planteamos un Oligodendroglioma anaplásico grado III de la OMS, multicéntrico con dos lesiones de aparición metacrónica una frontal izquierda y otra temporal derecha.

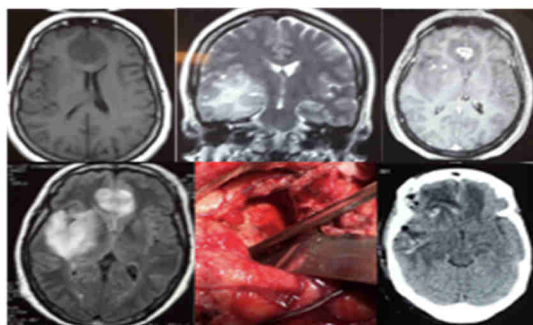


GLIOMA MULTICÉNTRICO METACRÓNICO
Fig 1 A) T1 Sagital sin contraste, B) T2 Coronal, C) T1 axial con gadolinio, D) T1 axial sin contraste, E) T2 coronal, F) T1 con contraste axial

Caso 2

Paciente de sexo femenino, 58 años, sin Antecedentes personales patológicos a destacar. Presenta Crisis epilépticas hípicas, crisis de ausencia y tónico clónicas generalizadas de 7 meses de evolución, cada vez más frecuentes. Durante la internación tiene una crisis epiléptica de tipo gran mal por lo cual requiere intubación orotraqueal (IOT). Se estudió con RM de cráneo de urgencia, que mostró dos procesos expansivos intracraneanos; uno frontal de línea media redondeado con necrosis central de 3 cm de diámetro que infiltra la cara mesial de ambos lóbulos frontales e infiltra el cuerpo calloso y determina efecto de masa local y una segunda lesión temporal derecha, irregular de 4 cm de diámetro. Ambas lesiones hipointensas en T1, Hiperintensas en T2 y Flair. Rodeadas de edema vasogénico peritumoral. Tienen realce anular con gadolinio. La difusión, perfusión y espectroscopía sugestivas de un glioma de alto grado. Body Tc normal. VIH negativa. Se realiza excéresis de ambas lesiones. La anatomía patológica de ambas lesiones confirma un Glioblastoma multiforme grado IV de la OMS. Se inicia tratamiento con quimioterapia con Temozolamida. Por la clínica, imagenología y anatomía patológica analizada se trata de un Glioblastoma multiforme grado IV de la OMS, multifocal con dos lesiones de aparición sincrónica una Frontal y otra temporal derecha.





GLIOMA MULTIFOCAL SINCRÓNICO
Fig 2 A) T1 axial sin contraste, B) T2 coronal, C) T1 axial con contraste, D) Flair, E) Lecho quirúrgico en intraoperatorio, F) TC de control postoperatoria

Se realizó una revisión bibliográfica enfocada en gliomas múltiples, gliomas multicéntricos, gliomas multifocales en Pubmed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) con el objetivo de revisar y actualizarnos sobre dicha patología. Se seleccionaron los trabajos más relevantes publicados hasta el año 2017 que estuvieran escritos tanto en inglés como en español.

DISCUSIÓN

En 1963 Batzdorf y Malamud sugirieron una clasificación para los gliomas múltiples y establecieron dos formas básicas de presentación ⁽¹⁾. El glioma multifocal, es él que se origina por propagación directa a partir de un foco tumoral primario, cuya diseminación a focos múltiples es inaparente, siguiendo vías comisurales como el cuerpo caloso, fórnix, cápsula interna; o a través del líquido cefalorraquídeo, por el espacio subaracnoideo o el sistema ventricular. La otra forma de presentación es el glioma multicéntrico primario, se

caracteriza por la presencia de lesiones ampliamente separadas, ubicadas en lóbulos o hemisferios cerebrales diferentes, donde no existe una propagación del tumor por las vías mencionadas. Estas lesiones múltiples pueden aparecer en forma sincrónica o metacrónica, es decir al mismo tiempo o en diferentes momentos evolutivos respectivamente. Hay varias teorías etiopatogénicas ⁽⁷⁾, se describen dos mecanismos patogénicos básicos, pueden originarse de manera independiente por eventos carcinogénicos separados o de forma monoclonal. No hay diferencias en cuanto a la anatomía patológica de los gliomas de alto grado múltiples o únicos. Los tipos histológicos más comunes son el glioblastoma multiforme en primer lugar y el astrocitoma anaplásico; siendo más infrecuente el oligodendroglioma anaplásico.

Los principales diagnósticos diferenciales son con otras lesiones intracraneanas múltiples, en primer lugar con metástasis encefálicas múltiples, siendo éstas las lesiones múltiples más frecuentes. También hay que tener en cuenta otras etiologías neoplásicas que pueden presentarse como lesiones múltiples como los linfomas del Sistema nervioso central, así como otras etiologías no tumorales como abscesos encefálicos múltiples, toxoplasmosis o granulomas tuberculosos ⁽²⁾. Por lo tanto, la anatomía patológica definitiva es fundamental para definir el tratamiento y el pronóstico.



La Resonancia magnética (RM) de cráneo es el método diagnóstico gold standard de las lesiones tumorales intracraneanas, tanto para el diagnóstico, seguimiento y valoración post tratamiento. En sus diferentes secuencias convencionales (T1, T2, FLAIR, T1 con gadolinio) y no convencionales (Difusión, perfusión y espectroscopia) nos brinda información anatómica, metabólica, hemodinámica y funcional de las lesiones con buena correlación histológica^(8,9). El ADC y la difusión valoran el grado de celularidad e indirectamente el grado tumoral y permite ver la indemnidad de los tractos de sustancia blanca, estos tumores habitualmente tienen un ADC bajo. En la perfusión esperamos ver un volumen sanguíneo cerebral mayor en el lecho capilar de la lesión y valora grado de neovascularización tumoral que está aumentado en estas lesiones. La espectroscopía nos brinda un mapeo metabólico del tumor y modificaciones del parénquima adyacente, esperamos ver un Índice metabólico Ch/NAA elevado, pico de colina, descenso de NAA y aumento de lípidos y lactato característico de los gliomas de alto grado. Es una secuencia que nos ayuda a valorar la extensión y márgenes del tumor, así como para el seguimiento evolutivo^(10,11).

El tratamiento del glioma múltiple es controversial y pese a los múltiples trabajos publicados no está claro su óptimo tratamiento. Mientras que para los gliomas de alto grado solitarios está bien establecido que el tratamiento

completo con resección quirúrgica seguido de tratamiento oncológico con temozolamida y radioterapia mejora el pronóstico y la sobrevida libre de enfermedad.^(12,13) La resección quirúrgica macroscópicamente completa de el o los focos tumorales principales mediante una o varias craniotomías en una misma intervención o la biopsia seguida de quimioterapia y radioterapia, están descritas pero no está clara su indicación ni cuál es la mejor opción terapéutica⁽¹⁴⁾ Si bien la mayoría de los autores proponen la excéresis quirúrgica de las lesiones siempre que sean quirúrgicamente accesibles, reservando la biopsia esterotáxica para aquellos tumores inaccesibles quirúrgicamente. Otros trabajos proponen únicamente tratamiento oncológico⁽¹⁵⁾.

Respecto a la radioterapia en GBM multifocal y multicéntrico un estudio no encontró diferencias significativas en el tiempo libre de progresión tumoral o la sobrevida entre la radioterapia fraccionada y la holocraneana⁽¹⁶⁾. Muchos autores están de acuerdo con la irradiación craneoespinal si asocia diseminación en LCR. En pacientes con gliomatosis leptomenígea puede incluirse como tratamiento la quimioterapia intratecal⁽¹⁷⁾.

El pronóstico de los gliomas múltiples es malo y se asocia a peor pronóstico que las lesiones solitarias, con una sobrevida media de 6-8 meses en pacientes tratados con cirugía y tratamiento



oncológico, de no mediar tratamiento la sobrevida es muy pobre 2.8 a 4,8 meses (2,17,18). Además, los gliomas múltiples metacrónicos se han asociado con un mejor pronóstico que los sincrónicos. Un estudio reciente encontró una diferencia estadísticamente significativa en la media de sobrevida entre pacientes con GBM multifocal y GBM único de 9.6 meses contra 14.6 meses pero no entre pacientes con GBM multicéntrico y GBM solitario (12.9 meses y 14.6 meses)⁽⁴⁾. En un estudio se estratificaron pacientes en 3 grupos basados en si era una lesión única o multifocal y si tenían o no diseminación subaracnoidea o subependimaria al momento del diagnóstico. Aquellos pacientes que tenían un tumor multifocal y diseminación subaracnoidea y subependimaria tenían peor sobrevida libre de progresión que los tumores solitarios que no tenían la diseminación. Pero pacientes con tumores multifocales sin diseminación subaracnoidea ni subependimaria tenían un pronóstico similar que los GBM solitarios⁽¹⁷⁾.

REFERENCIAS:

1. Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg.* 1963; 20:122-36.
2. Chirag G. Patil, MD, MS, Paula Eboli, MD, Jethro Hu, MD. Management of multifocal and multicentric gliomas. *Neurosurg Clin N Am* 23. 2012: 343-350.
3. Thomas RP, Xu LW, Lober RM, Li G, Nagpal S. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2013;112:91-7.
4. WAN, Kai Rui, et al. Synchronous multicentric glioblastoma with PNET and O subtypes: Possible pathogenesis. *Surgical neurology international*, 2014, vol. 5.
5. Jalón P, Ajler P, Dobarro JC, Yampolsky C. Glioblastoma multiforme multicéntrico. Reporte de un caso. *Rev Argent Neuroc.* 2005; 19:126-7.
6. A. T. Parsa, S. Wachhorst, K. R. Lamborn et al. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. *Journal of Neurosurgery*, vol. 102, no. 4, 2005:622-628.

CONCLUSIÓN

La incidencia de los gliomas múltiples ha aumentado en los últimos años, lo cual se atribuye a la mayor sobrevida que tienen los pacientes con gliomas unifocales de alto grado luego de realizarse tratamiento completo médico, quirúrgico y oncológico.

El tratamiento de los gliomas múltiples sigue siendo controvertido, es de elección la excéresis de la lesión cuando es posible, de lo contrario la biopsia estereotáxica es fundamental para el diagnóstico histopatológico definitivo y poder diferenciar de otras lesiones múltiples. El pronóstico sigue siendo sombrío y pese a los avances tecnológicos, la sobrevida sigue siendo menor a 6 meses para las lesiones precoces y menor a 8 meses para las lesiones múltiples que aparecen tardíamente. El pronóstico depende del número, localización e histopatología de las lesiones, así como del tratamiento empleado, siendo más pobre que en lesiones solitarias.



7. T. N. Showalter, J. Andrei, D. W. Andrews, W. J. Curran Jr., C. Daskalakis, and M. Werner-Wasik. Multifocal glioblastoma multiforme: prognostic factors and patterns of progression. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 69, no. 3. 2007: 820–824.
8. N.Sgarbi. Estudio imagenológico de un paciente con un tumor del SNC. Diagnóstico y tratamiento en Neurología. Publicación de neurología Prof.Dr.Ronald Salamano. 2012:359-365.
9. Anne G.Osborn, *Diagnostic Neuroradiology*, Mosby, St.Louis,Mo, USA, 1994.
10. Anne G Osborn, K. Salzman,MD, A.James.Barkovich,MD, Diagnóstico con base patológica: Neoplasias. Diagnóstico por imagen del cerebro. Segunda Edición. 2011:440-623.
11. Jawahar A, Weilbaecher C, Shorter C, Stout N, Nanda A. Multicentric glioblastoma multiforme determined by positron emission tomography: a case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003; 106:38-40.
12. R. Stupp, M. E. Hegi, W. P. Mason et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial, *The Lancet Oncology*, vol. 10, no. 5. 2009: 459–466.
13. R. Stupp, W. P. Mason, M. J. van den Bent et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *The New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 10. 2005: 987–996.
14. W. Hassaneen, N. B. Levine, D. Suki et al. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. *Journal of Neurosurgery*, vol. 114, no. 3. 2011:576– 584.
15. Lou E, Peters KB, Sumrall AL, et al. Phase II trial of upfront bevacizumab and temozolomide for unresectable or multifocal glioblastoma. *Cancer Medicine*. 2013;2(2):185-195.
16. Pamela Garcia Pulido, James Neal, Shawn Halpin, Khalid Hamandi. Multicentric oligodendroglioma: Case report and review of the literature. *Seizure- European Journal of Epilepsy* 2013; 22: 480–482.
17. Paulsson AK, Holmes JA, Peiffer AM, et al. Comparison of clinical outcomes and genomic characteristics of single focus and multifocal glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2014;119(2):429-435.
18. Kanoke A, Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Watanabe M, Tominaga T. Metachronous, multicentric glioma of pilocytic astrocytoma with oligodendroglioma like component and oligodendroglioma through distinct genetic aberrations. *J Neurosurg*. 2013;118:854–8.



Correspondencia:

Dra. Mariana Romero

Email: marianaroro@gmail.com

Recibido : 29/09/17

Aprobado : 12/10/17

Conflicto de intereses : Los autores declaran no presentar conflicto de intereses