

GLIOSARCOMA MULTICÉNTRICO. REPORTE DE UN CASO

Jimena Figón, Lorena Figueroa Javier Schulz, Gabriela Del Giudice,
Federico Alberione, José Cascarino

Servicio de Neurocirugía, Hospital General de Agudos "Donacion F. Santojanni".

RESUMEN

Objetivo. Presentar un caso de esta infrecuente patología; realizar una revisión bibliográfica y analizar su etiología, características clínicas y tratamiento.

Descripción. Paciente femenina de 60 años de edad, que consultó por presentar hemiparesia braquiocrural derecha y afasia de expresión de 30 días de evolución. La TAC y RMN evidenciaron lesiones localizadas a nivel parieto-occipital izquierda, parainsular y occipital derecha. El screening oncológico fue negativo.

Intervención. Se realizó craniotomía y exéresis subtotal de la lesión parieto-occipital izquierda. La anatomía patológica informó gliosarcoma. Completó tratamiento con radioterapia holocraneana y quimioterapia con temozolamida. La paciente falleció a los diez meses del diagnóstico.

Conclusión. El gliosarcoma multicéntrico es muy infrecuente, existiendo sólo dos casos reportados en la literatura. Aún así, debe sospecharse ante lesiones cerebrales múltiples.

Palabras claves: gliosarcoma multicéntrico, glioblastoma, tumor cerebral.

INTRODUCCIÓN

El gliosarcoma es una neoplasia muy infrecuente, descrita por primera vez por Stroebe en 1895¹, como una variante del glioblastoma multiforme. Se caracteriza por presentar un componente glial y otro sarcomatoso.

Presenta una mayor incidencia entre los 50 y 70 años, aunque existen casos descritos en pacientes pediátricos². Su relación hombre-mujer es de 1,4:1³.

Existen a la fecha sólo dos publicaciones en la bibliografía inglesa de presentación multicéntrica, demostrando su infrecuente incidencia.

El objetivo de este trabajo es comunicar un nuevo caso de gliosarcoma multicéntrico, realizar una revisión bibliográfica y describir sus teorías etiológicas, características clínicas y tratamiento.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 60 años de edad, con antecedentes de diabetes insulino dependiente, que consultó por presentar hemiparesia moderada braquiocrural derecha y afasia de expresión de un mes de evolución, con un índice de Karnofsky de 50.

A su ingreso la TAC de encéfalo sin y con contraste evidenció una lesión espontáneamente hiperdensa, pequeña, nodular, parainsular derecha y otra lesión hipodensa parietooccipital izquierda, heterogénea, de bordes mal definidos, con importante edema perilesional y escaso efecto de masa (Fig. 1).

La IRM de cerebro con y sin gadolinio confirmó dicha imagen de bordes difusos en región parietooccipital izquierda, isohipointensa en T1, hiperintensa en T2,

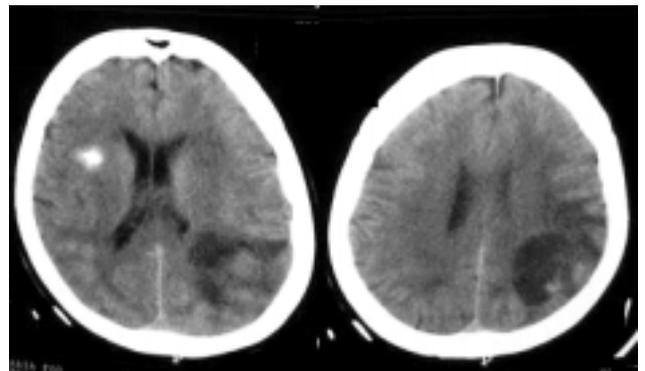


Fig. 1. TAC de encéfalo que muestra lesión espontáneamente hiperdensa parainsular derecha y otra lesión hipodensa parietooccipital izquierda, heterogénea, de bordes mal definidos.

que realizó con contraste; y además mostró a nivel parietal posterior paraventricular derecho, una pequeña lesión nodular hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y otra lesión parainsular derecha hiperintensa en T1 e hipointensa en T2 (Fig. 2).

Se planteó como primer diagnóstico de sospecha secundarismo cerebral, por lo que se solicitó screening oncológico: marcadores tumorales (CA 125, CEA, CA19-9, AFP, HCG-B), TAC de tórax-abdomen-pelvis y mamografía, resultando todos estos estudios negativos. Dada la localización de la lesión parietooccipital izquierda, se solicitó campimetría visual, la cual informó hemianopsia temporal izquierda.

Se realizó craniotomía y exéresis subtotal de la lesión parietooccipital izquierda con buena tolerancia al procedimiento y sin cambios neurológicos. En su evolución mediata mejoró su trastorno del lenguaje y recuperó progresivamente su déficit motor a hemiparesia leve, presentando un índice de Karnofsky de 70 al momento del alta.

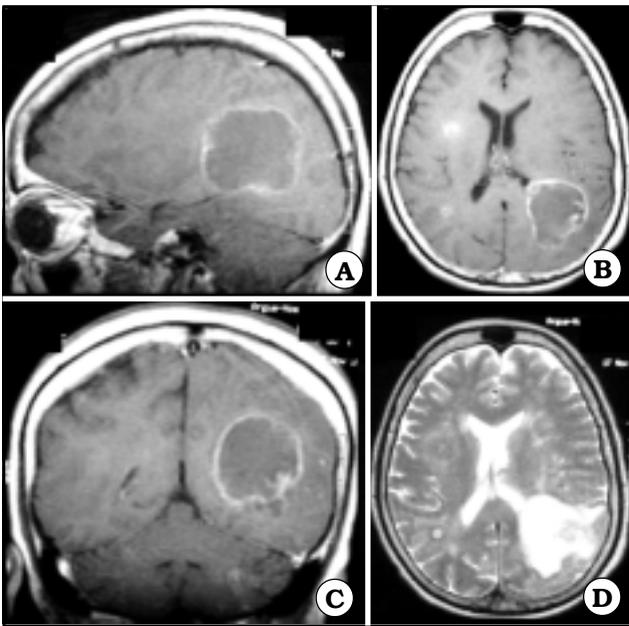


Fig. 2. IRM de cerebro corte sagital (a), axial (b), coronal (c) en T1, y axial T2 (d) donde se evidencian lesiones localizadas a nivel parietooccipital izquierda, parainsular y occipital derecha.

El diagnóstico anatomopatológico fue de gliosarcoma, con tinción positiva para proteína gliofibrilar ácida (GFAP) y vimentina (Fig. 3).

La TAC de encéfalo postoperatoria evidenció una mínima lesión residual que realzó con contraste, además de las lesiones derechas previamente descritas (Fig. 4).

El tratamiento oncológico consistió en radioterapia holocraneana con dosis de 200 cGy y un boost de 200 cGy/Kg. /dosis, que se complementó con quimioterapia (temozolamida). La TAC de encéfalo de control a los 8

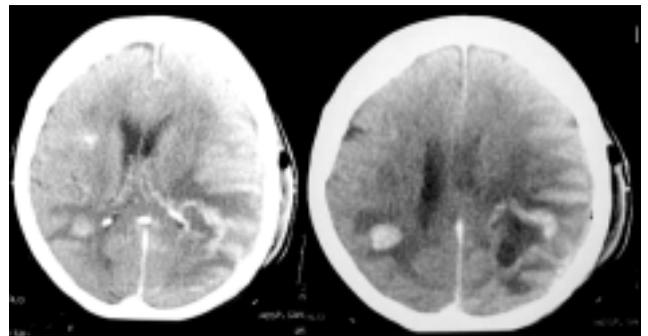


Fig. 4. TAC de encéfalo control postoperatoria que presenta una mínima lesión residual que realza con contraste.

meses evidenció recidiva tumoral a pesar del tratamiento realizado (Fig. 5).

La paciente presentó deterioro brusco del sensorio y falleció a los diez meses del diagnóstico. La TAC de cerebro mostró edema cerebral difuso con un desplazamiento grave de la línea media (Fig. 6).

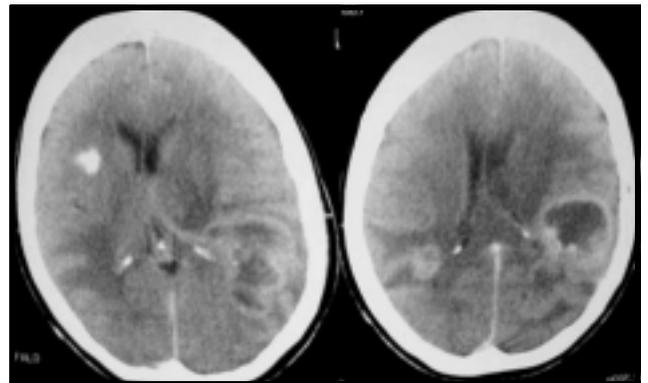


Fig. 5. TAC de cerebro posterior a tratamiento oncológico que muestra recidiva tumoral.

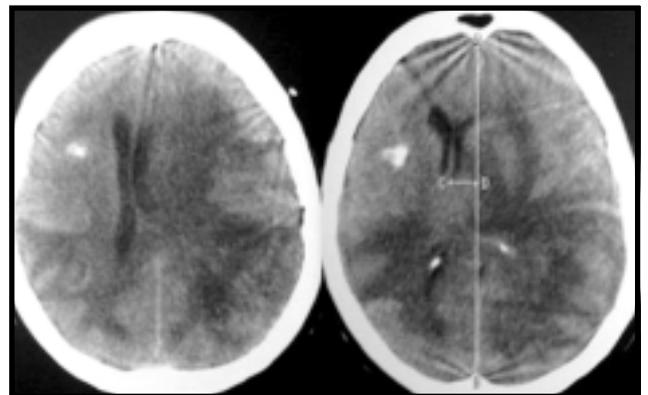


Fig. 6. TAC cerebral a los 10 meses del diagnóstico que evidencia edema cerebral difuso con severo desplazamiento de la línea media.

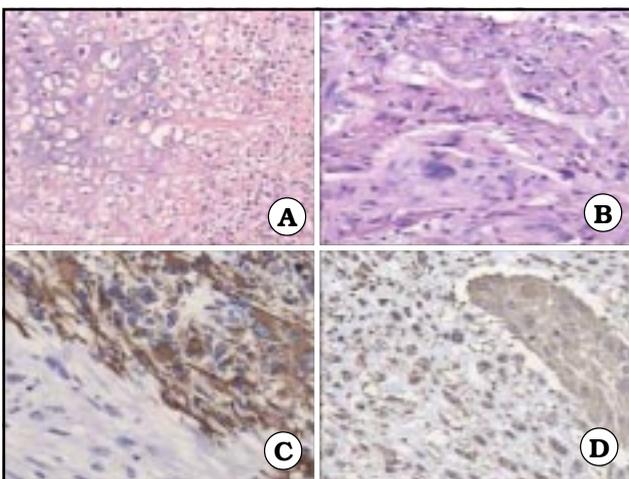


Fig. 3. A. Anatomía microscópica de la lesión. Tinción HE con áreas de diferenciación cartilaginosa x 100. B. Tinción HE x 200 que muestra elementos astrocitarios típicos del glioblastoma con alto grado de anaplasia. C. Tinción positiva para PGFA x 200 en el componente glial. D. Tinción positiva para Vimentina x 100 en componente astrocitario y mesenquimático.

DISCUSIÓN

El gliosarcoma es un tumor primario del sistema nervioso central, descrito como una variante del glioblastoma multiforme, representando entre el 2% al 8% de los gliomas^{4,5}.

Se caracteriza histológicamente por un patrón bifásico con áreas tumorales de diferenciación glial y mesenquimática. Las áreas gliales suelen corresponder a un glioblastoma y en raras ocasiones puede presentar zonas de diferenciación escamosa o glandular^{6,7}. Las áreas sarcomatosas corresponden generalmente a fibrosarcoma o histiocitoma fibroso maligno, aunque ocasionalmente puede existir diferenciación muscular, ósea o cartilaginosa⁸. Es característico la tinción positiva para GFAP y vimentina, y con hematoxilina-eosina se visualizan las fibras de reticulina en la porción sarcomatosa^{6,7,8}.

Su mayor incidencia es entre los 50 y 70 años de edad, con una leve prevalencia en hombres (relación hombre-mujer: 1.4:1)³. Su ubicación es supratentorial, principalmente en la periferia de los lóbulos frontal y temporal. Presenta una capacidad metastásica del 15%, siendo mayor con respecto al glioblastoma multiforme, afectando principalmente pulmón, hígado y ganglios linfáticos⁹.

Con respecto a su histogénesis, en 1958 Feigin y Gross definieron al gliosarcoma como una variante del glioblastoma donde la proliferación vascular había adquirido características sarcomatosas a punto de partida del entorno vascular: células endoteliales, pericitos, células musculares lisas o histiocitos¹⁰. Posteriormente Rubinstein teorizó sobre la capacidad oncogénica del tumor glial que induciría la transformación sarcomatosa del tejido conectivo adyacente¹¹. Actualmente, estudios genéticos han demostrado un origen único glial de ambos componentes tumorales.

La teoría monoclonal fue propuesta por primera vez por Biernat et al., quienes demostraron mutaciones idénticas a nivel del gen p53 en ambas áreas tumorales¹². Luego, Reis et al, encontraron acumulación nuclear de p53, delección p16 y amplificación CDK4 en ambos componentes tumorales¹³. Es importante destacar que la mutación del gen EGFR es la única característica que diferencia hoy en día al gliosarcoma del glioblastoma.

La presentación multicéntrica es común en los glioblastomas, pero es sumamente infrecuente en los gliosarcomas. Nuestro paciente es el tercer caso reportado en la literatura^{15, 16}.

Su presentación clínica se relaciona con la localización y el volumen de la lesión, siendo lo más frecuente la cefalea, déficit motor, convulsiones y signos de hipertensión endocraneana.

Los estudios por imágenes son de similares características a los de las neoplasias malignas de estirpe glial. El diagnóstico diferencial debe plantearse con gliomas de alto grado, metástasis y abscesos, y si presentan contacto dural también debe tenerse en cuenta al meningioma⁴.

El tratamiento no difiere del protocolo para glioblastomas, consistiendo en resección quirúrgica máxima,

radioterapia y/o quimioterapia. En un estudio realizado por Perry et al, los pacientes que recibieron cirugía y radioterapia presentaron una supervivencia promedio mayor (10.6 meses) que aquellos que sólo recibieron cirugía (6.2 meses)¹⁴.

En la revisión bibliográfica de los dos casos descritos como multicéntricos, el tratamiento recomendado fue similar al realizado en nuestra Institución, y la supervivencia promedio fue de 4 a 11.5 meses^{15,16}.

CONCLUSIÓN

El gliosarcoma multicéntrico es una entidad sumamente infrecuente, siendo nuestro caso el tercero reportado en la literatura.

Al ser una variante del glioblastoma multiforme, no posee diferencias significativas en cuanto a su pronóstico a pesar del tratamiento adecuado.

Es una patología que debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial ante lesiones cerebrales múltiples, a pesar de su infrecuencia.

Bibliografía

1. Stroebe Hñ: Ueberentstehung und bau der gehirngliome. **Beitr Path** 1895; 18: 405-86.
2. Okami N, Kawamata T, Kubo O, Yamane F, Kawamura H, Hori T. Infantile gliosarcoma: a case and a review of the literature. **Childs Nerv Syst** 2002; 18: 351-5.
3. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumors. **Brain Pathol** 1993 ; 3: 225-68.
4. Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A. Gliosarcoma: a clinical study. **Radioteraphy Oncol** 2001; 61: 57-64.
5. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, Scheithauer BW, Jenkins RB, Wang CH, et al. Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. **J Neurosurg** 1998; 89: 425-30.
6. Kepes JJ, Fulling KH, Garcia JH. The clinical significance of "adenoid" formations of neoplastic astrocytes, imitating metastatic carcinoma, in gliosarcomas. A review of five cases. **Clin Neuropathol** 1982; 1: 139-50.
7. Kato K, Watanabe M. Glioblastoma multiforme with epithelial appearance: a case report. **Brain Tumor Pathol** 1999; 16: 45-48.
8. Schittenhelm J, Erdmann T, Maennlin S, Will B, Beschoner R, Bornemann A, Meyermann R, Mittelbronn M. Gliosarcoma with chondroid and osseous differentiation. **Neuropathol** 2007; 27: 90-94.
9. Cerame MA, Guthikonda M, Kohli C. Extraneural metastases in gliosarcoma: a case report and review of the literature. **Neurosurgery** 1985; 17: 413-8.
10. Feigin IM, Allen LB, Lipkin L, Gross SW. The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels and its sarcomatous transformation. **Cancer** 1958; 11: 264-77.
11. Rubinstein LJ. The development of contiguous sarcomatous and gliomatous tissue in intracranial tumors. **J Pathol Bact** 1956; 71: 441-59.
12. Biernat W, Aguzzi A, Sure U, Grant JW, Kleihues P, Hegi ME. Identical mutations of the p53 tumor suppressor gene in the gliomatous and the sarcomatous components suggests a common origin from glial cells. **J Neuropathol Exp Neurol** 1995; 54:651-656.
13. Reis RM, Konu-Lebleblicioglu D, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic profile of gliosarcomas. **Am J Pathol** 2000; 156: 425-32.
14. Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ. Clinicopathologic features of primary and postradiation cerebral gliosarcoma. **Cancer** 1995; 75: 2910-8.
15. Ozoleck JA, Filkenstein SD, Couce ME. Gliosarcoma with epithelial differentiation: immunohistochemical and molecular characterization. A case report and review of the literature. **Mod Pathol** 2004; 17: 739-45.
16. Pakos, EE; Goussia, AC; Zina, VP; Pitouli, EJ; Tsekeris, PG. Multi-focal gliosarcoma: a case report and review of the literature. **Journal of Neuro-Oncology** 2005; 74: 301-4.

ABSTRACT

Objective. We report a rare case of Multicentric Gliosarcoma, we review the literature and analyze its causes, clinical features and treatment.

Description. Sixty-year-old female patient who has presented right hemiparesis and motor aphasia for a month. CT and MRI showed lesions at the left parieto-occipital lobes, right occipital and parainsular lobes. Oncologic screening was negative.

Intervention. A craniotomy and subtotal excision of parieto-

occipital lesion was performed. Histological examination revealed gliosarcoma. She received radiotherapy and chemotherapy, however she died ten months after the diagnosis.

Conclusion. Multicentric gliosarcoma is very unfrequent. There are only two cases reported in the literature. Even so, it must be suspected in multiple cerebral lesions.

Key words: gliosarcoma, multicentric, glioblastoma, brain tumor.

COMENTARIO

Los autores describen un caso de gliosarcoma multicéntrico que resultaría ser el tercer caso publicado en la literatura, pero entiendo que para considerarlo realmente multicéntrico debería tener biopsiadas todas las lesiones y no sólo una, como en este caso.

No se puede descartar un glioblastoma múltiple con una de las lesiones de características gliosarcomatosas (la biopsiada), o bien a metástasis intracerebrales de la primera, dado que se han descrito en el gliosarcoma metástasis múltiples.

La descripción anatomopatológica debería ser más detallada y a mi juicio debería tener la cinética celular

(Ki67), en cada área (gliar/sarcomatosa). Por otro lado, hubiera sido útil que mostraran una técnica para reticulina en la biopsia.

El trabajo se hubiera enriquecido si los autores se hubieran planteado un estudio citogenético, dado que están bien descritas las mutaciones o deleciones que se pueden encontrar en el gliosarcoma. Incluso si el DNA está en buenas condiciones, se podrían ahora extraer del taco de parafina: mutaciones del PTEN, deleciones de p16, mutaciones de p53 y amplificación de EGFR.

Analía Taratuto

Habiendo revisado el trabajo: "Gliosarcoma multicéntrico. Reporte de un caso" considero que:

1. Para asegurar objetivamente que se trata de un gliosarcoma multifocal deberían haberse biopsiado la totalidad de las lesiones o al menos dos. Sobre todo en vistas de la baja frecuencia de multifocalidad reportada en el gliosarcoma.

2. La técnica de reticulina evidenciando una densa trama positiva, es una herramienta diagnóstica importante en el gliosarcoma. Delimita muy bien el componente sarcomatoso. Por lo tanto considero fundamental agregar entre los procedimientos efectuados al taco de biopsia.

3. Otro estudio recomendable, en este caso por inmunohistoquímica, para completar el diagnóstico, es el índice de proliferación celular por ki67. Da una idea aproximada de la velocidad de crecimiento de la lesión.

4. Dada la posibilidad de objetivar sobreexpresión/

mutación de p53 en el gliosarcoma, es recomendable la realización del estudio en el caso de contar con los medios.

5. Otras alteraciones moleculares posibles de estudiar, del tipo deleciones varias en el gliosarcoma descritas en la literatura, tanto por técnicas de biología molecular como de inmunohistoquímica, serían: p16, PTEN y MDM2.

6. En cuanto al estudio de la amplificación/sobreexpresión de EGF-R, sería útil demostrar la ausencia de la misma en el gliosarcoma reafirmando su diferenciación del glioblastoma primario.

7. De todo lo enumerado, en el caso de realizarse una o más de las marcaciones, se sugiere tener microfotografías representativas y describir con detalles las de la histología.

Dra. Silvia Christiansen