

Gliosarcoma cerebeloso asociado a neurofibromatosis tipo I. Presentación de caso

Orestes López Piloto¹, Silvia Salva Camaño¹, Tania Margarita Cruz Hernández²

¹ Especialistas de segundo grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Hospital Clínico-Quirúrgico. Hermanos Ameijeira.

² Especialistas de segundo grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

Rev. Chil. Neurocirugía 41: 141-144, 2015

Resumen

El Gliosarcoma es un raro Glioblastoma que contiene tantos elementos gliales comparable con un Glioblastoma como componentes mesenquimal. Aproximadamente entre 2-8% de todos los Glioblastomas están asociados con elementos sarcomatosos. Clínica y genéticamente muy parecido a los Glioblastomas, excepto por la ausencia de amplificación del EGFR. El gliosarcoma es un tumor de alto grado de malignidad y pobre pronóstico, con alta tasa de recurrencia. Presentamos el caso de un paciente masculino de 54 años de edad con diagnóstico de gliosarcoma cerebeloso, asociado a Neurofibromatosis tipo I. La NF I es el síndrome hereditario más común que predispone a la neoplasia, es una enfermedad polifacética asociado no sólo a tumores benignos.

Palabras clave: Gliosarcoma, Neurofibromatosis, Glioblastoma, anaplasico.

Abstract

Gliosarcoma are rare glioblastomas that contain an anaplastic glial component comparable to a glioblastoma, as well as, a mesenchymal component, that have a biphasic pattern. Approximately 2-8% of all glioblastomas are associated with a sarcomatous element. Clinically and genetically close to glioblastomas, except for the absence of EGFR amplification. The Gliosarcoma is a high-grade tumor of malignity and poor prognosis, with high rate of recurrence. We present the case of a masculine patient of 54 elderly years, with diagnosis of Gliosarcoma Cerebellar associate to Neurofibromatosis type I. The NF I is the hereditary syndrome more common that predisposes to the tumor, it is a versatile disease that not only becomes a partner of benign tumors.

Key words: Gliosarcoma, Glioblastoma, Neurofibromatosis, anaplastic.

Introducción

El Gliosarcoma (GS) fue reportado por vez primera por Strobe en 1895, pero no gano gran aceptación hasta 1955 cuando Feigen and Gross describen en detalle tres pacientes con este tipo de lesión. La incidencia de este tipo de lesión tumoral es entre 1-8% entre todos los gliomas malignos^{1,2,3,4}.

El GS es un raro tumor del Sistema

Nervioso Central (SNC) de origen astrocítico, es considerado como una variante del Glioblastoma según la clasificación de 2007 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la literatura existen varios reportes de casos de Gliosarcoma cerebral, pero sólo muy pocos casos de GS de cerebelo están reportados^{5,6,7,8}.

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 diferenciación⁷⁻⁹.

El GS 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 primarios^{3,4,10}.

El objetivo del presente manuscrito es el reporte de un paciente con lesión del cerebelo diagnosticado mediante Inmunohistoquímica la presencia de un GS, sólo existen a nuestro conocimiento tres reportes de casos similares.

Presentación de caso

Paciente masculino, raza blanca, de 54 años de edad, con diagnóstico de Neurofibromatosis Tipo I, acude a consulta refiriendo inestabilidad a la marcha de tres meses de evolución, acompañado de cefalea holocraneal e incontinencia de esfínter vesical.

Examen neurológico se constata latero-pulsión a la marcha, hipotonía muscular, disimetría, adiadococinesia, resto del examen negativo.

Examen General, presencia de neurofibromas cutáneos generalizados en todo el cuerpo.

Se indica estudio tomográficos de cráneo simple y contrastado donde se observa lesión hipodensa a nivel de hemisferio cerebeloso izquierdo, acompañado de edema que provoca efecto de masa sobre IV ventrículo, hidrocefalia triventricular con signo de actividad, en el estudio contrastado no hay realce de la lesión cerebelosa. Se decide su ingreso, se realiza Imagen por Resonancia Magnética (IRM), observándose lesión Intraxial con diámetro de 3,5 cm x 4,2 cm x 3,7 cm con zonas de hipointensidad en hemisferio cerebeloso izquierdo en el ponderado de T1, hiperintensas en T2, desplazamiento de estructuras cerebelosas por edema perilesional, se confirma Hidrocefalia triventricular con signo de actividad por edema periventricular. (Figura 1).

Debido a su buen estado neurológico se realiza de forma electiva Derivación Ventrículo Peritoneal, a las 24 horas de operado se realiza TAC de cráneo, se observa catéter intraventricular en posición normal.

Debido a las características clínicas e imagenológica de la lesión, así como la edad del paciente, se sugiere en discusión quirúrgica la posibilidad de Astrocitoma Anaplásicos de cerebelo.

Se realiza proceder quirúrgico a través de abordaje bilateral a fosa posterior, en posición decúbito prono, duramadre tensa, pero de coloración y tensión adecuada, apertura de la misma en forma de Y, constatándose cerebelo tur-

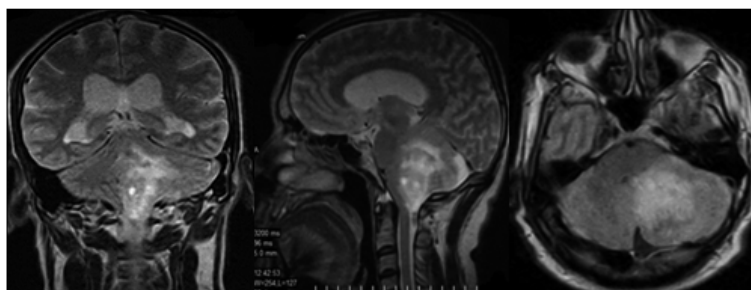


Figura 1. IRM de cráneo Preoperatorio ponderado en T2 observándose hidrocefalia triventricular provocado por extenso tumor intra-axial cerebeloso izquierdo hiperintenso con imágenes de mayor intensidad en su interior que corresponde pequeños focos de necrosis, con desplazamiento del tallo cerebral y IV ventrículo.

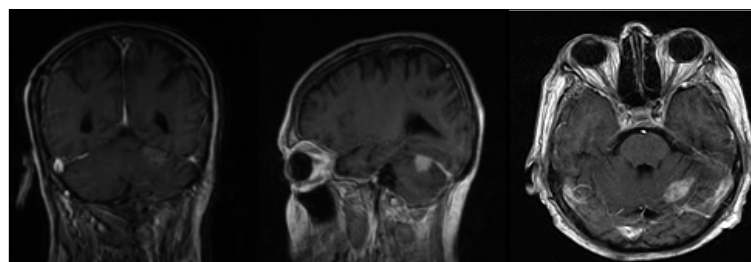


Figura 2. IRM de cráneo 17 meses Post-operatorio ponderado T1 con Gadolinio se constata todas las estructuras neurales en posición normal y una lesión hipercaptante por debajo del tentorio con volumen inferior a la preoperatoria.

gente, mayor del lado izquierdo, se procede a realizar corticotomía cerebelosa de más menos 2 cm, bajo visualización microscópica, a los pocos milímetros de profundidad se observa lesión de color gris oscuro, de fácil sangrado por la vascularización que presenta, algo que llama la atención debido a que la captación de contraste durante el estudio tomográficos no fue de forma regular, de fácil aspiración y definición con tejido cerebeloso normal, que recuerda un Glioblastoma Multiforme, se envía muestra para realizar Biopsia transoperatoria, informando Gliosarcoma Cerebeloso, confirmándose dicho diagnóstico por estudio de parafina. Inmunohistoquímica proteína glial fibrilar acida (GPAF) positiva, Ki67 positiva 67%. Debido a la rareza de esta lesión y sobre todo en región infratentorial, se decide cruzar el estudio histopatológico en otra institución hospitalaria de igual rango científico, donde se confirma el diagnóstico de Gliosarcoma. Por todo lo anterior se decide comenzar Radioterapia Holocraneal con LINAC durante 6 semanas, así como quimioterapia con Procarbacin, Cisplatin y Vincristina (PCV). El seguimiento se realizó mensual los primeros tres meses,

así como estudio de neuroimágenes por IRM cada 12 semanas, demostrándose el grado subtotal de la resección tumoral, la cual se ha mantenido estable hasta el último control imagenológico con Gadolinio, donde se observaba lesión tumoral por debajo y hacia 1/3 medio del tentorio, que capta contraste de forma heterogénea, con diámetros de 1,2 cm x 1,7 cm x 2 cm, no se acompaña de edema peritumoral, ni desplazamiento de estructuras normales. Según los criterios de RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group*) estamos en presencia de una Respuesta Parcial al tratamiento¹¹. (Figura 2).

Discusión

La mayoría de los reportes que existen en la literatura, están centrados en casos de GS supratentoriales, especialmente en la región temporal. Los GS aparecen con menor incidencia en el lóbulo frontal, parietal, occipital y cuerpo calloso. Solamente cuatro pacientes han sido reportados en la literatura con GS de cerebelo y NF I hasta 2010. Los localizados en la región infratentorial

según el reporte de Nitta muestran características similares a los de la región supratentorial, como su localización periférica en el cerebelo, base ancha en las meninges y múltiples lesiones. Otros casos de GS espinal y cerebral reportado en la literatura tenían antecedentes de radiaciones por otros tumores cerebelosos^{6,7,8}.

Feigin y Gross fueron los primeros 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^{12,13,14}.

La teoría monoclonal fue propuesta en un inicio por Biernat, quien demostró mutaciones idénticas del p53 en las dos áreas del tumor¹⁴. Subsecuentemente, Boerman et al, describieron alteraciones genéticas para los dos componentes del tumor, utilizando la hibridación genómica, hibridación con fluorescencia *in situ* y análisis citogenético¹⁵. Reis et al, analizando el perfil genético de 19 pacientes con gliosarcoma, han encontrado mutaciones idénticas de tumor neuro-ectodérmico primitivo (PNET), acumulación nuclear de p53, delección de p16 y la amplificación de CDK4 en ambas áreas tumorales^{14,16}.

El perfil genético de los GS es similar al de los glioblastomas primarios, excepto que los gliosarcomas muestra no tener sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)^{14,16}.

La ausencia de sobreexpresión del EGFR en los gliosarcomas puede afectar su comportamiento biológico, pero grandes ensayos clínicos muestran no diferencias significativas en cuanto a pronóstico entre gliosarcoma y glioblastoma y por ende se indica el mismo tratamiento para ambas patologías^{3,17,18,19,20,21}.

Desde el punto de vista anatomopatológico los gliosarcomas tienen un comportamiento bifásico alternando áreas de diferenciación glial y mesenquimal.

El componente sarcomatoso muestra cambios de malignidad del eje celular con rasgos de fibrosarcoma o histiocitoma fibroso maligno, también puede estar asociado con áreas de diferenciación mesenquimal dentro del cartilago, hueso, grasa y músculos liso y estriado²².

Los rasgos radiográficos de los GS en la literatura revisada es variable y en ocasiones los tumores son muy agresivo, en los estudios tomográficos lo encontrado es similar a lo observado en los Glioblastoma Multiformes. Las características típicas de un GS es una lesión bien definida, hiperdensa, que se realiza el contraste de forma heterogénea debido al componente fibroso de la tumoración, sin embargo, en los Glioblastoma se muestra generalmente una atenuación baja o intermedia en la tomografía simple, el edema vasogénico acompaña al GM, pero la necrosis centrales menos común debido a la predilección de cada tumor para desarrollarse en la periferia, esto último implica en muchas ocasiones afectación dural. En los Gliosarcomas la masa heterogénea se observa en la resonancia tanto en T1 como T2, con gran realce periférico y hemorragia central o necrosis. Estas lesiones sarcomatosas tienden a metastatizar frecuentemente por el LCR, lo cual resulta de mal pronóstico^{7, 9,23,24,25}.

El pronóstico para los pacientes con gliomas de alto grado es pobre, la sobrevida media es menor de 2 años a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, radioterapia y quimioterapia y de 2 a 5 años para los pacientes con gliomas Anaplásicos, la conducta habitual en estos pacientes sigue siendo cirugía seguido de radioterapia o quimioterapia o ambas, siempre después de un tratamiento extensivo la recidiva del tumor es inevitable y el paciente fallece por la enfermedad²⁶.

La sobrevida individual es heterogénea, con algunos tiempos de sobrevida largos, múltiples son los factores pronóstico que se han propuesto, los cua-

les incluyen la edad, Karnofsky preoperatorio, tamaño del tumor, localización, incluso estado civil, entre otros. Actualmente la edad y la escala de Karnofsky son los factores pronósticos más significativos²⁶.

La mayoría de los grandes estudios clínicos, muestran no diferencia significativa en el resultado de los pacientes con Gliosarcoma y Glioblastomas, sin embargo, en un gran estudio retrospectivo realizado por el grupo de Kozak's usando la base de datos SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), el Gliosarcoma tenía un discreto peor pronóstico que los glioblastomas donde se observa una diferencia estadísticamente significativa²⁶.

La sobrevida media de los pacientes con Gliosarcoma oscila entre los 6 y 14,8 meses, en el estudio realizado por Morantz el promedio de sobrevida se encontraba entre 26 semanas después del inicio de los síntomas y 21 semanas después de la cirugía. El rango de sobrevida para pacientes con Gliosarcoma fue de 75% después de los 6 meses y 19% después del año. Salvati y asociados encontraron que el tiempo medio de recurrencia en los Gliosarcoma que presentaran componente glial predominante fue de 53 semanas y de 62 semanas en aquellos que el componente sarcomatoso fuera el predominante²⁶.

Conclusiones

Evaluación cuidadosa en cada caso en particular, aumentar el índice de sospecha de los gliosarcomas y diagnóstico diferencial ante los glioblastomas multiforme, la determinación de la GPAP y Ki 67 es primordial en estos casos, así como el grado de resección tumoral mayor, posibilita una mayor sobrevida en estos pacientes.

Recibido: 15 de enero de 2015
Aceptado: 14 de marzo de 2015

Bibliografía

1. Stroebe H. Über Entstehung und Bau der Gehirngliome. Beitr Pathol Anat Allg Pathol. 1895; 18: 405-486.
2. Feigin IH, Gross SW. Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. Am J Pathol. 1955; 31: 633-653.
3. Meis JM, Martz KI, Nelson JS. Mixed glioblastoma multiforme and sarcoma. A clinicopathologic study of 26 Radiation Therapy Oncology

- Group cases. *Cancer*. 1991; 67: 2342-2349.
4. Morantz RA, Feigen I, Ransohoff J. Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg*. 1976; 45: 398-408.
 5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
 6. Jin-Hwan Cheong, Choong-Hyun Kim, Jae-Min Kim, Young-Ha Oh. Transformation of intracranial anaplastic astrocytoma associated with neurofibromatosis type I into gliosarcoma: Case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 112 (2010) 701-706.
 7. Nitta H, Hayase H, Moriyama Y, Yamashima T, Yamashita J. Gliosarcoma of the posterior cranial fossa: MRI findings. *Neuroradiology* 1993; 35: 279-280.
 8. Kawaguchi S, Kashiwaba T, Koiwa M, Shimoyama M, Kobayashi N, Fukushi Y, et al. Two autopsied cases of radiation-induced gliosarcoma. *No Shinkei Geka* 1991; 19: 285-290 [Japanese].
 9. Lieberman KA, Fuller CE, Caruso RD, Schelper RL. Postradiation gliosarcoma with osteosarcomatous components. *Neuroradiology* 2001; 43: 555-558.
 10. Klein Moreira Roger, Koppe Daniela, Zignani Juliana. Gliosarcoma de tronco cerebral em paciente pediátrico: relato de caso. *Radiol Bras* 2004; 37 (1): 61-63.
 11. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963-1972.
 12. 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.
 13. Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ. Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. *Cancer* 1995; 75: 2910-2918.
 14. Serratos FF, Herrera SF, Jaimez RJ, García VF, Aguilar GN, Serratos FV, Ramírez SA, Martínez ZA, Espino OJ. Gliosarcoma de fosa posterior. *Arch Neurocién (Mex)* Vol. 11, No. 2: 136-140, 2006.
 15. 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 Neural* 1995; 54: 651-656.
 16. Boerman RH, Anderl K, Herath J. The glial and mesenchymal elements of gliosarcomas share similar genetic alterations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 973-981.
 17. Reis RM, Konu- Leblebicioglu D, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol* 2000; 156: 425-432.
 18. Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A (2001) Gliosarcoma: a clinical study. *Radiother Oncol* 61: 57-64.
 19. Sung Kyoung Moon, Eui Jong Kim, Woo Suk Choi, Chang Woo Ryu, Bong Jin Park, Juhie Lee. Gliosarcoma of the Cerebellar Hemisphere: a Case Report and Review of the Literature. *Korean J Radiol* 2010; 11: 566-570.
 20. Kevin R, Kozak, Anand Mahadevan, and John S. Moody. Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. *Neuro- oncology* 2009, april; 183-191.
 21. Patrick Schuss, Christian T. Ulrich, Patrick N. Harter, Dominique S. Tews, Volker Seifert, Kea Franz. Gliosarcoma with bone infiltration and extracranial growth: case report and review of literature. *J Neurooncol* 2011; 103: 765-770.
 22. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, Scheithauer BW, Jenkins RB, Wang CH, O'Fallon JR, Farr G Jr (1998) Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. *J Neurosurg* 89: 425-430.
 23. Barresi V, Cerasoli S, Morigi F, Cremonini AM, Volpini M, Tuccari G. Gliosarcoma with features of osteoblastic osteosarcoma: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1208-1211.
 24. Alatakis S, Stuckey S, Siu K, McLean C. Gliosarcoma with osteosarcomatous differentiation: review of radiological and pathological features. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 650-656.
 25. Beaumont TL, Kupsky WJ, Barger GR, Sloan AE. Gliosarcoma with multiple extracranial metastases case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2007; 83: 39-46.
 26. Hinojosa AQ, Kosztowski T, Brem H. Malignant Gliomas: Anaplastic Astrocytoma, Glioblastoma Multiforme, Gliosarcoma. In Youmans JR, editors. *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p. 1327-1340.

Correspondencia a:

Orestes López Piloto
 calle Paniagua No70 entre reyes y empresa. Cerro. Ciudad Habana. Cuba. CP: 10400
 lopezpiloto1972@yahoo.es