

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurología



ORIGINAL

Gliomatosis cerebral: estudio de 22 pacientes

M.E. Novillo López^a, A. Gómez-Ibáñez^b, M. Rosenfeld^c y J. Dalmau^{c,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Nuestra Señora de Sónsoles, Complejo Hospitalario de Ávila, Ávila, España

^b Servicio de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c División de Neuro-oncología de la Universidad de Pensilvania, Philadelphia, Estados Unidos

Recibido el 5 de enero de 2009; aceptado el 20 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Gliomatosis cerebral;
Tratamiento;
Supervivencia

Resumen

Introducción: La gliomatosis cerebral es un tumor astrocítico difuso que afecta a más de dos lóbulos cerebrales. El tratamiento no está bien definido y el pronóstico es malo.

Métodos: Estudio retrospectivo clínico-radiológico de 22 pacientes diagnosticados de gliomatosis cerebral en una unidad de neurooncología.

Resultados: En un periodo de 6 años, identificamos a 17 varones y 5 mujeres (media de edad, 54 años). Los síntomas iniciales fueron déficit focales sensitivo-motores o visuales (86,4%), crisis epilépticas (36,4%), deterioro cognitivo (27,3%) y cefalea (27,3%); en algunos casos los síntomas semejaban ictus, migraña o encefalitis límbica. Todos los pacientes tenían afectación radiológica bilateral; las regiones más afectadas fueron: temporal (19 pacientes), ganglios basales (18), frontal (17), parietal (17), cuerpo calloso (10) y occipital (9). Los diagnósticos histológicos más frecuentes fueron astrocitoma de grado III (36,4%), astrocitoma de grado II (22,7%) y astrocitoma de grado IV (18,3%). Nueve pacientes fueron diagnosticados en el primer mes del desarrollo de los síntomas; 11, entre el primer mes y 1 año, y 2, después de 1 año. Diecisiete pacientes recibieron quimioterapia, radioterapia o ambas, de los que 12 (70,6%) tuvieron respuesta clínica o radiológica. La media de seguimiento fue 13 meses; el tiempo libre de progresión, 6 meses, y el tiempo de supervivencia, 9,5 meses (15 meses cuando los pacientes recibieron tratamiento); 8 pacientes desarrollaron complicaciones tromboembólicas.

Conclusiones: La gliomatosis cerebral tiene un curso clínico variable. Los pacientes generalmente responden al tratamiento. En este estudio la media de supervivencia de los pacientes tratados es similar a la de las series de glioblastoma multiforme.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.dalmau@uphs.upenn.edu (J. Dalmau).

KEYWORDS

Gliomatosis cerebri;
Treatment;
Survival

Gliomatosis cerebri: review of 22 patients**Abstract**

Introduction: Gliomatosis cerebri is a diffuse astrocytic neoplasm that involves more than two lobes of the brain. Treatment is not well defined and the prognosis is considered poor.

Methods: Retrospective analysis of 22 patients with gliomatosis cerebri.

Results: We identified 17 men and 5 women (median age 54 years) seen in a Division of Neuro-oncology over a 6 year period. Patients presented with focal sensorimotor or visual deficits (86.4%), seizures (36.4%), cognitive dysfunction (27.3%), or headache (27.3%), suggesting in some cases stroke, migraine, or limbic encephalitis. All patients had bilateral involvement; the regions involved included, temporal (19), basal ganglia (18), frontal (17), parietal (17), corpus callosum (10), and occipital (9). The most frequent pathological findings were grade III astrocytoma (36.4%), grade II astrocytoma (22.7%), and grade IV astrocytoma (18.3%). Nine patients were diagnosed within the first month of symptom development, 11 between the first month and 1 year, and 2 after one year. Seventeen patients received treatment with chemotherapy, radiotherapy or both, and 12 patients (70.6%) had a clinical or radiological response. The median follow-up was 13 months, median progression free survival 6 months, and median survival 9,5 months (15 months if the patients received treatment). Eight patients had thromboembolic events.

Conclusions: Gliomatosis cerebri has a variable clinical course. Treatment often results in clinical responses. In this study de median survival of patients who received treatment was similar to that reported in series of glioblastoma multiforme.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La gliomatosis cerebral (GC) es una infiltración cerebral difusa de células gliales neoplásicas que preserva la arquitectura del tejido cerebral. Desde que Nevin¹ la describió por primera vez en 1938, se han publicado unos 300 casos, fundamentalmente en estudios retrospectivos². Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, por lo que puede confundirse con otras entidades neurológicas y retrasar su diagnóstico. Los objetivos de este trabajo son describir las características clínicas, el tratamiento y evolución de 22 pacientes con GC.

Pacientes y métodos

Revisamos las bases de datos e historias clínicas de los pacientes diagnosticados de GC entre enero de 2003 y septiembre de 2009 en la Unidad de Neurooncología del Hospital de la Universidad de Pennsylvania. El criterio diagnóstico de GC según la OMS es una infiltración neoplásica cerebral difusa de células gliales, que preserva la arquitectura del tejido cerebral normal, afecta a más de dos lóbulos cerebrales y, ocasionalmente, a estructuras infratentoriales o médula espinal³. Definimos la GC primaria como la que aparece sin antecedentes de tumor cerebral, y secundaria, la que aparece a partir de un tumor cerebral previo³. Dividimos la GC primaria en tipo 1, una infiltración difusa sin masa tumoral adyacente, y tipo 2, con una masa tumoral

adyacente a la infiltración⁴. De acuerdo con estos criterios, todos los pacientes tuvieron estudios de resonancia magnética (RM) y confirmación histológica del tumor.

Definimos el tiempo de retraso diagnóstico como el transcurrido desde el síntoma inicial hasta el diagnóstico (el valor 0 representa un retraso menor de 1 mes). El tiempo de seguimiento son los meses entre el diagnóstico y septiembre de 2009 o el fallecimiento. La respuesta terapéutica se define como mejoría clínico-radiológica o mejoría clínica con estabilidad radiológica o estabilidad clínico-radiológica. La falta de respuesta se define como empeoramiento clínico o radiológico. El tiempo libre de progresión se considera el transcurrido desde la administración de un tratamiento hasta la evidencia de progresión.

Resultados

En total, identificamos a 22 pacientes diagnosticados de GC, 17 varones (77,2%) y 5 mujeres (22,8%) (tabla 1). La media de edad fue 54 años (51 en varones y 54 en mujeres; intervalo, 23-81 años). Las manifestaciones clínicas iniciales fueron déficit focales sensitivo-motores o visuales (86,4%), crisis epilépticas (36,4%), deterioro cognitivo subagudo (27,3%) y cefalea (27,3%). Todos los pacientes tenían una afección radiológica bilateral (figs. 1 y 2), con deterioro de más de 2 lóbulos cerebrales, que involucraba temporal (86,4%), frontal (77,2%), parietal (77,2%) y occipital (40,9%); otras estructuras afectadas fueron los ganglios

Tabla 1 Características clínicas, tratamiento y evolución

N.º	Sexo, edad	Síntomas	Duración de síntomas, meses	Regiones afectadas (n)	Tipo de GC	Enfermedad-grado	Tratamiento	TLP (meses)	TS/ estado
1	V, 51	Cognitivos	3	LF, LP, LT (2)	2	O-II	QT	10	36/ F
2	M, 52	Cefalea, epilepsia	1	LF, LP (1)	2	O-III	QT	6	34/ F
3	M, 52	Déficit motor, lenguaje	0	LF, LP, LT, LO (2)	1	A-IV	RT/ QT + QT	10	15/ F
4	V, 67	Cefalea	3	LF, LP, LT, LO (2)	1	OA-II	N	NC	NC
5	V, 69	Alteración lenguaje, cognitivo	7	LF, LP, LT (1)	1	A-II	N	0	1/ F
6	V, 49	Déficit visual, cefalea	2	LF, LP, LT, LO (1)	1	A-II	QT	38	38/ vivo
7	V, 54	Déficit motor, lenguaje, epilepsia	8	LP, LT (2)	1	A-IV	RT/ QT + QT	3	24/ vivo
8	M, 65	Déficit motor	1	LP, LT (1)	2	A-III	RT/ QT	0	3/ F
9	V, 54	Epilepsia	0	LF, LT (2)	2	A-IV	RT/ QT + QT	6	16/ F
10	V, 36	Déficit sensitivo, motor, visual	2	LT, LO (3)	1	A-III	RT/ QT	0	6/ F
11	V, 42	Déficit motor	0	LF, LP (1)	1	A-II	QT	5	15/ F
12	V, 69	Cognitivo	0	LF, LP, LT, LO (2)	1	A-III	RT/ QT	0	NC
13	V, 81	Déficit motor, lenguaje, epilepsia	0	LF, LP, LT, LO (0)	1	A-III	N	0	1/ F
14	V, 51	Déficit sensitivo, cefalea	1	LF, LP, LT (2)	2	A-III	RT/ QT	15	15/ vivo
15	V, 49	Epilepsia	0	LF, LP, LT (2)	1	A-III	N	0	4/ F
16	V, 46	Epilepsia	0	LF, LP (0)	1	OA-III	RT/ QT + QT	15	15/ vivo
17	V, 23	Cefalea, cognitivo	1	LF, LP, LT, LO (3)	2	A-IV	N	0	1/ F
18	V, 78	Epilepsia	0	LT, LO (1)	1	A-II	RT + QT + BVZ	5	10/ vivo
19	V, 60	Cognitivo	0	LF, LT (0)	1	A-III	RT/ QT + QT	0	9/ F
20	M, 56	Déficit motor, epilepsia, cefalea, lenguaje	11	LF, LP, LT (4)	1	A-II	RT	6	8/ vivo
21	M, 46	Cefalea, déficit visual	12	LT, LO (3)	1	A-III	RT/ QT	0	1/ F
22	V, 44	Cognitivo	24	LF, LP, LT (0)	1	OA-III	RT	4	6/ vivo

A: astrocitoma; BVZ: bevacizumab; F: fallecido; GC: gliomatosis cerebral; LF: lóbulo frontal; LO: lóbulo occipital; LP: lóbulo parietal; LT: lóbulo temporal; M: mujer; N: sin tratamiento; NC: no conocido; O: oligodendroglioma; OA: oligoastrocitoma; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TLP: tiempo libre de progresión; TS: tiempo de supervivencia; V: varón.

basales (81,8%), cuerpo calloso (45,4%), troncoencéfalo (22,7%), ínsula (13,6%), cerebelo (9,1%), médula cervical (4,5%), pares craneales (4,5%) y leptomeninges (4,5%). Todos los casos correspondieron a GC primarias: 16 pacientes presentaban el tipo 1 y 6, el tipo 2, la mayoría de estos úl-

timos con efecto de masa concomitante. La anatomía patológica demostró astrocitoma de grado III en 8 pacientes (36,4%), astrocitoma de grado II en 5 (22,7%), astrocitoma con características de grado IV en 4 (18,3%), oligoastrocitoma de grado III en 2 (9,1%), oligoastrocitoma de grado II en

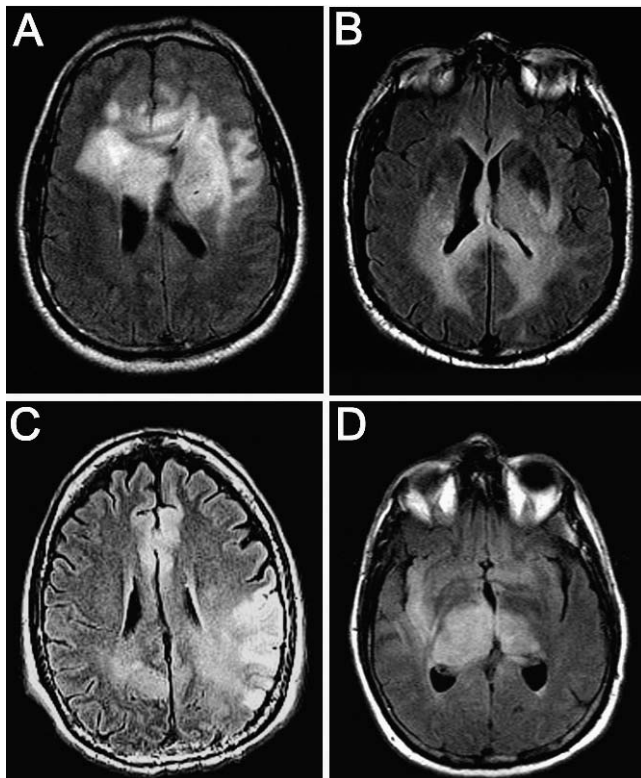


Figura 1 Resonancia magnética con secuencias FLAIR de 4 pacientes diagnosticados de gliomatosis cerebral. Destaca una hiperintensidad difusa y bilateral de predominio hemisférico y diencefálico.

1 (4,5%), oligodendroglioma de grado II en 1 (4,5%) y oligodendroglioma de grado III en 1 (4,5%) (tabla 2). El tiempo medio de retraso diagnóstico fue 1 mes; 9 pacientes (40,9%) fueron diagnosticados durante el primer mes tras iniciarse los síntomas; 6 (27,3%), durante el segundo mes; 5 (22,7%), entre el segundo mes y el primer año, y 2 (9,1%), después de 1 año del inicio de los síntomas. En estos 2 pacientes los síntomas se atribuyeron a migraña en un caso y en el otro a encefalitis límbica de origen desconocido⁶. En 4 pacientes el diagnóstico inicial considerado fue de un proceso cerebrovascular agudo.

Diecisiete pacientes tuvieron un seguimiento periódico, 4 fallecieron poco después del diagnóstico y 1 paciente no volvió a las consultas. Los tratamientos administrados fueron quimiorradioterapia (RT/QT) con 75 mg/m²/ día de temozolamida (TMZ) oral y radioterapia (RT) estándar fraccionada seguida de ciclos de TMZ (150-200 mg/m²/ día durante 5 días, cada 28 días) en 5 pacientes, RT/QT en otros 5, únicamente TMZ en 4, RT sola en 2 y RT seguida de TMZ más bevacizumab (BVZ) en 1. Se trató a 5 de los 7 pacientes con tumores de bajo grado y todos respondieron al tratamiento. Nueve de los 11 pacientes con tumores de grado III recibieron tratamiento: 4 (44,4%) respondieron y 5 no respondieron. Tres de los 4 pacientes con áreas de grado IV recibieron tratamiento y todos respondieron. En total, el 70,6% de los pacientes tratados respondieron al tratamiento. Nueve pacientes (75%) tuvieron progresión

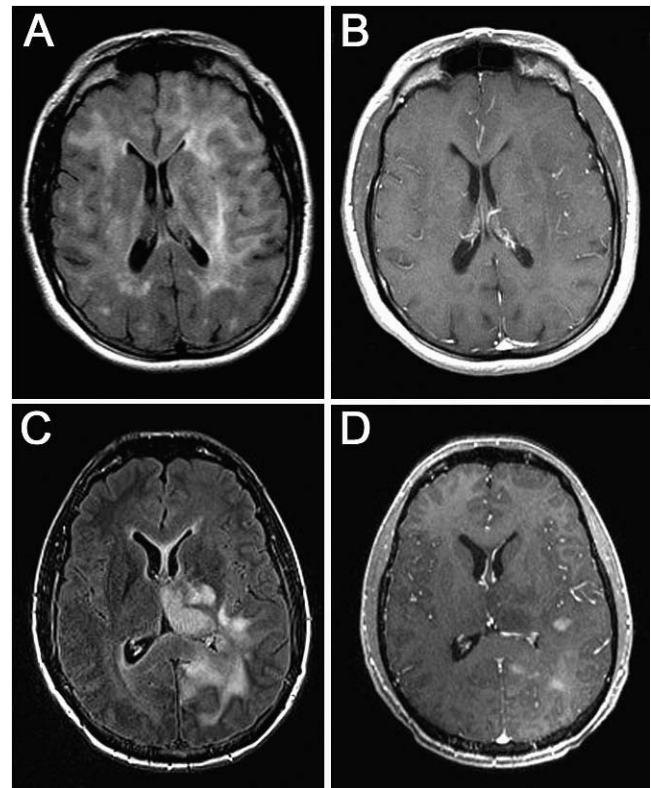


Figura 2 Resonancia magnética con secuencias FLAIR y T1 tras administración de contraste (gadolinio intravenoso) en la que observamos diferente grado de captación de las lesiones. A y B: imágenes de un mismo paciente en el que la infiltración no capta contraste a pesar de la extensa afección. C y D: imágenes de otro paciente en el que la lesión capta contraste de manera difusa.

Tabla 2 Grado histológico del tumor

Tipo y grado de tumor	Pacientes, n (%)
Astrocitoma tipo III	8 (36,3)
Astrocitoma tipo II	5 (22,7)
Astrocitoma tipo IV	4 (18,3)
Oligoastrocitoma tipo III	2 (9,1)
Oligoastrocitoma tipo II	1 (4,5)
Oligodendroglioma tipo II	1 (4,5)
Oligodendroglioma tipo III	1 (4,5)

tumoral, con un tiempo libre de progresión de 6 meses; 8 recibieron tratamiento (4, TMZ a dosis diarias de 75 mg/m²; 2, RT/QT; 1, procarbazona/lomustina/vincristina, y 1, BVZ/irinotecán; 2 pacientes necesitaron cirugía resectiva del área de progresión). De estos 8 pacientes, 7 (87,5%) tuvieron respuesta terapéutica. Seis pacientes (85,7%) evidenciaron una segunda progresión y fueron tratados con TMZ (2), BVZ (1), irinotecán (1), BVZ/irinotecán (1) o RT

más etopósido/erlotinib (1) y 3 de ellos (50%) respondieron al tratamiento.

De los 22 pacientes, 13 han fallecido, 7 siguen vivos y de 2 no hay seguimiento. La media de seguimiento fue 13 meses. Ocho pacientes (36,3%) desarrollaron complicaciones tromboembólicas (6, trombosis venosa profunda; 5, embolia pulmonar, y 2, trombosis venosa cerebral); un mismo paciente desarrolló un hematoma epidural y subdural. La supervivencia general fue de 9,5 meses, que aumentó a 15 meses en los pacientes tratados.

Discusión

La serie más larga de GC fue publicada por Taillibert et al² en 2006 e incluye a 296 pacientes. La mayoría eran varones (56,8%) y la media de edad de los pacientes fue 39 años (39 años en varones y 45 en mujeres), con casos aislados de recién nacidos y ancianos. En nuestra serie, la proporción de varones también es mayor (77,2%) y la media de edad es 54 años (51 años en varones y 54 en mujeres); debido a que es un centro de adultos no hay pacientes pediátricos. En la serie de Taillibert et al², el 31,1% de los pacientes comenzaron con crisis epilépticas (el 36,4% en nuestra serie), un 18,6% con deterioro cognitivo (el 27,3% en nuestra serie) y el 16,9% con déficit focales (el 86,4% en nuestra serie). La diferencia en los déficit focales puede deberse a que en el estudio de Taillibert no están recogidos los síntomas iniciales de todos los pacientes y que en algunos de nuestros pacientes la historia clínica menciona varios síntomas como el primero, sin diferenciar cuál fue el realmente inicial. En nuestra serie la mayoría de los pacientes tenían GC primaria tipo 1 (72,7%), lo cual contrasta con una serie de 33 pacientes de Park et al⁶, en que la GC tipo 2 era más frecuente (54,5%). En nuestra serie, la GC tipo 2 puede estar subestimada por la dificultad en ocasiones de diferenciar la masa tumoral *per se* de la infiltración. La afectación radiológica fue de predominio hemisférico, aunque destaca la afección diencefálica en el 81,8% de los pacientes, semejante a otros estudios como el de Vates et al⁷, con afección diencefálica en 21 de 22 pacientes (95%). En el estudio de Taillibert et al², el 60,3% de los tumores eran astrocitomas (el 67,2% en el nuestro), un 50% eran tumores de grado II (el 31,7% en nuestra serie), el 40,5%, de grado III (el 49,9% en nuestra serie) y un 9,5% mostró áreas de grado IV (el 18,3% en nuestra serie), lo que indica una mayor agresividad histológica en nuestros pacientes. Aunque en 2 pacientes los síntomas se atribuyeron a otros procesos neurológicos, lo cual retrasó el diagnóstico en más de 1 año, en general la media de tiempo en realizar el diagnóstico fue 1 mes, considerablemente inferior a los 3 meses del estudio de Vates et al⁷. El diagnóstico diferencial de la GC suele incluir las encefalitis infecciosas o autoinmunitarias, enfermedades desmielinizantes, vasculitis y otros tumores cerebrales, como el linfoma cerebral primario^{2,3,7}. En nuestros pacientes el diagnóstico inicial más frecuentemente considerado fue un proceso cerebrovascular agudo.

El tratamiento de la GC no está bien establecido, por lo que los tratamientos administrados a los pacientes no siguieron ningún protocolo concreto. La cirugía es diagnóstica y paliativa. La RT mejora los síntomas neurológicos, pero

está limitada por su toxicidad al aplicarla sobre un volumen cerebral extenso, y su efecto en la supervivencia difiere según los estudios⁸⁻¹⁰. La QT, fundamentalmente TMZ, ha mostrado respuesta clínica, radiológica y mejora de la supervivencia¹¹⁻¹³.

No hemos encontrado en la literatura estudios que evalúen el efecto de la RT/QT, con o sin QT adyuvante, en la GC. El 70,6% de los pacientes respondieron inicialmente al tratamiento, aunque el 75% progresó posteriormente en una media de 6 meses. El 87,5% respondió al tratamiento de la primera recidiva tumoral y un 50% respondió al tratamiento de una segunda recidiva. La supervivencia de los pacientes tratados fue de 15 meses, cifra que supera en 5,5 meses la supervivencia general de la muestra (9,5 meses) y la de los pacientes con glioblastoma tratados de manera estándar con RT/QT y QT adyuvante según el protocolo de Stupp et al¹⁴ (14,5 meses). Destaca 1 paciente con hemianopsia estable y astrocitoma de bajo grado histológico que recibió TMZ y se mantiene sin progresión 38 meses después del diagnóstico. Las complicaciones más frecuentes fueron hemáticas, sobre todo tromboembólicas, posiblemente debido a la activación sistémica de la coagulación por el propio tumor.

Nuestro estudio y los de otros investigadores indican que los pacientes con GC frecuentemente responden al tratamiento^{2,7-13}, incluso después de 1 o 2 recidivas, con una supervivencia similar a la de los pacientes con glioblastomas¹⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nevin S. Gliomatosis cerebri. *Brain*. 1938;61:170-91.
2. Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, Napolitano M, Cartalat-Carel S, Sanson M. Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. *J Neurooncol*. 2006;76:201-5.
3. Lantos PL, Bruner JM. Gliomatosis cerebri in tumours of the nervous system. En: Kleihues P, Cavenee WK, editores. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Lyon: IARC; 2000. p. 92-3.
4. Fuller GN, Kros JM. Gliomatosis cerebri. En: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editores. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: IARC; 2007. p. 50-2.
5. Simó M, Dalmau J. Gliomatosis cerebral simulando una encefalitis límbica. *Neurología*. 2009;24:498-510.
6. Park S, Suh YL, Nam DH, Kim ST. Gliomatosis cerebri: clinicopathologic study of 33 cases and comparison of mass forming and diffuse types. *Clin Neuropathol*. 2009;28:73-82.
7. Vates GE, Chang S, Lamborn KL, Prados M, Berger MS. Gliomatosis cerebri: a review of 22 cases. *Neurosurgery*. 2003;53:261-71.
8. Elshaikh MA, Stevens GH, Peereboom DM, Cohen BH, Prayson RA, Lee SY, et al. Gliomatosis cerebri. Treatment results with radiotherapy alone. *Cancer*. 2002;95:2027-31.
9. Mena IX, Olivares DA, Del Brutto OH, Leone-Stay G. Gliomatosis cerebri: características clínico-patológicas, de neuroimagen y resultados del tratamiento con radioterapia. *Rev Neurol*. 2000;31:101-6.

10. Cozad SC, Townsend P, Morantz RA, et al. Gliomatosis cerebri. Results with radiation therapy. *Cancer*. 1996;78:1789-93.
11. Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri. Results with Temozolamide. *Neurology*. 2004;63:354-6.
12. Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, Napolitano M, Djafari L, Cougnard J, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology*. 2004;63:270-5.
13. Lodi R, Setola E, Tonon C, Ambrosetto P, Franceschi E, Crino L, et al. Gliomatosis cerebri: clinical, neurochemical and neuro-radiological response to temozolamide administration. *Magn Reson Imaging*. 2003;21:1003-7.
14. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.