



CARTA AL EDITOR

Dificultad en el diagnóstico de un glioblastoma de presentación inusual



Diagnostic difficulty of a glioblastoma with an unusual presentation

Sr. Editor:

El glioblastoma (GB) es el tumor maligno primario más frecuente del sistema nervioso central¹. El GB afecta generalmente a la sustancia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales y su presentación infratentorial es rara siendo su localización en el cerebelo excepcional (< 1%)². Se presenta el reto en el diagnóstico de un caso de GB multifocal con una afectación llamativa del cerebelo y su evolución con el tratamiento.

Mujer de 49 años estudiada a finales del 2014 por inespecificidad y vómitos frecuentes de 2 años de evolución con una marcada pérdida de peso. En la exploración se objetivó una marcha atáxica sin otras alteraciones. Los análisis incluyendo hormonas, vitaminas, anticuerpos y serologías fueron normales. La RM cerebral (1,5 teslas) mostró un aspecto tumefactivo del cerebelo con una afectación difusa del vermis y varias lesiones en ambos hemisferios cerebelosos hiperintensas en T2, así como a nivel periacueductal mesencefálico y supratentorial en núcleos caudados (figs. 1a y b). Tras la administración de contraste se objetivó un realce de aspecto lineal en las lesiones cerebelosas (fig. 1c). Estos hallazgos sugirieron inicialmente un proceso de tipo granulomatoso, inflamatorio. El estudio del LCR fue normal salvo los niveles del enzima convertidora de la angiotensina (94 U/l, rango normal: 8-53 U/l). Un TC-body, PET/TC con flúor-18-desoxiglucosa (¹⁸F-FDG PET/TC) y SPECT/TC con galio-67 (⁶⁷Ga-SPECT/TC) fueron normales. Se instauró tratamiento empírico para una posible neurosarcoidosis con prednisona y metotrexato manteniéndose a los 6 meses clínicamente sin cambios. Sin embargo, el control de RM (en este caso, de 3 T) objetivó, además de las lesiones ya conocidas y estables, una alteración de señal a nivel temporal mesial izquierda (fig. 1d). La biopsia estereotáxica del lóbulo anterior temporal izquierdo fue negativa. Durante los primeros meses la paciente se mantuvo clínica y radiológicamente sin cambios, objetivándose a los 12 meses una progresión de la lesión de mayor tamaño a nivel hemisférico cerebeloso izquierdo (fig. 1e). La espectroscopia mostró un aumento

del pico de creatina y mioinositol con un *ratio* colina/N-acetil aspartato (Cho/NAA) normal, salvo a nivel de la lesión cerebelosa izquierda (*ratio* Cho/NAA > 2) (fig. 1f). El estudio anatomopatológico de una segunda biopsia a nivel del hipocampo izquierdo reveló una infiltración por una proliferación celular neoplásica de alto grado, constituida por núcleos hipercrómicos e irregulares y pequeños focos de necrosis. Los hallazgos histológicos junto con el análisis inmunohistoquímico y de fluorescencia por hibridación *in situ* (FISH) resultó compatible con el diagnóstico de GB (figs. 1g e i).

La paciente fue tratada con radioterapia (60Gy) y temozolamida (TMZ) concomitante mostrando una mejoría radiológica a las 6 semanas del tratamiento (fig. 1j). Se continuó con TMZ 160 mg/m²/cada 4 semanas/durante 6 ciclos sustituyéndose por progresión de la enfermedad por tratamiento con irinotecán (CPT-11, 150 mg/m²) y bevacizumab (BVZ, 10 mg/kg) cada 4 semanas. La paciente falleció a los 14 meses desde el inicio de la terapia antitumoral.

La presentación multicéntrica de los gliomas es poco frecuente y la mayor parte se localizan a nivel supratentorial³. En este caso, la afectación supra e infratentorial, especialmente llamativa del cerebelo, y el larvado curso clínico, crearon dudas respecto a su patogenia. Como se muestra en el mismo, la mayor resolución de la resonancia puede poner de manifiesto lesiones menos visibles y, también, la inclusión de la espectroscopia puede ser clave para orientar su origen hacia un proceso tumoral⁴.

El tratamiento estándar del GB se basa en la cirugía, cuando es posible, y en la radioterapia y quimioterapia con TMZ^{5,6}. El CPT-11, inhibidor de la topoisomerasa I, y el BVZ, anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), se utilizan como segunda línea de tratamiento basándose en la alta vascularización de estos tumores⁷. La presentación multifocal y la localización cerebelosa se han descrito como factores independientes de peor pronóstico^{8,9}. En este caso, la supervivencia tras el diagnóstico fue similar al promedio general de los GB, que es de aproximadamente 12 meses¹⁰.

En conclusión, la presentación multifocal de un GB supone un reto diagnóstico obligando a diferenciarlo de otros procesos como pueden ser las lesiones inflamatorias o granulomatosas. En este sentido, la espectroscopia es una herramienta que puede resultar muy útil para orientar el proceso. Finalmente, se debe considerar la posibilidad de esta entidad, a pesar de su baja frecuencia, en las lesiones del cerebelo.

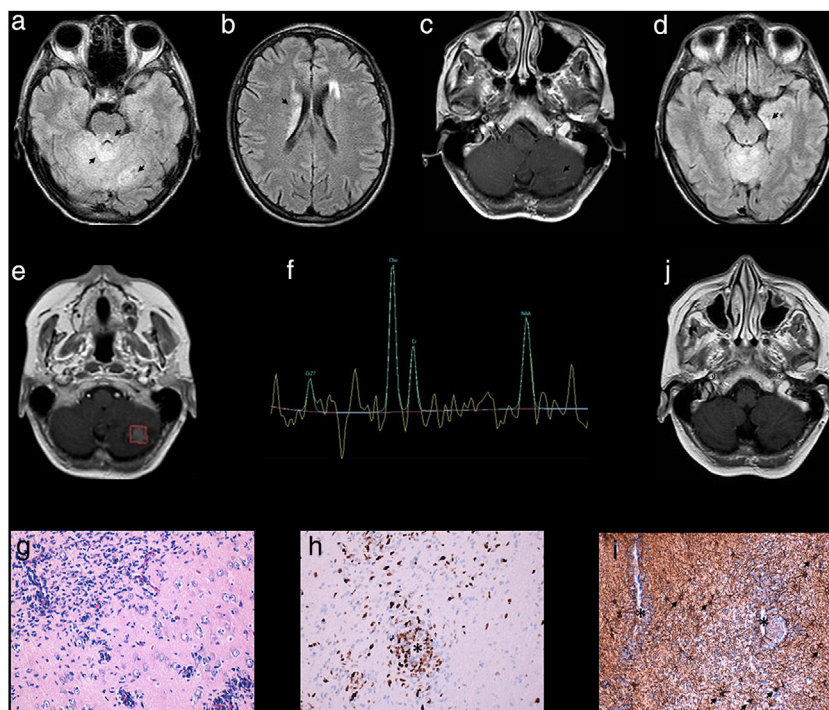


Figura 1 Hallazgos en RM: alteración de señal afectando al cerebelo, mesencéfalo y caudados (a y b: 1,5 T, FLAIR). Realce de aspecto lineal de las lesiones cerebelosas (c: T1 con gadolinio). A los 6 meses, alteración de señal a nivel temporal mesial izquierda (d: 3 T, FLAIR). A los 12 meses, captaciónseudonodular de contraste de la lesión de mayor tamaño cerebelosa izquierda (e: T1 con gadolinio) que muestra en la espectroscopia un $\text{ratio Cho/NAA} > 2$ (f). A las 6 semanas tras radioterapia y TMZ, disminución de la alteración de señal que afectaba al cerebelo (j: FLAIR). Estudio histológico: infiltración por células gliales astrocitarias que forman manguitos perivasculares (g: sección de hipocampo, tinción H&E $\times 400$). Inmunohistoquímica que muestra el índice proliferativo elevado de las células tumorales y su localización perivascular (*) (1 h: MIB-1 [Ki-67] $\times 200$) y astrocitos reactivos (flechas) uniformemente distribuidos en contraposición con la agregación celular densa perivascular de células tumorales que tienen una expresión variable para la proteína glial fibrilar ácida (*) (i: PGFA $\times 200$).

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular pronostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1985–96.
- Hong B, Banan R, Christians A, Nakamura M, Lalk M, Lehmann U, et al. *Acta Neurochir*. 2018;160:2237–48.
- Andrea A, Romero L, Serramito R, Santín JM, Prieto A, Gelabert M, et al. Multicentric glioblastoma multiforme Report of 3 cases, clinical and pathological study and literature review. *Neurocirugía*. 2012;23:211–5.
- Major C, Aguilera C, Alonso J, Julia-Sape M, Castaner S, Sanchez JJ, et al. Proton MR Spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *Am J Neuroradiol*. 2009;30:544–51.
- Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, Baehring J, Brem H, Brown P, et al. Central Nervous System Cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:1191–202.
- Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Barceló I, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. *Neuro-Oncol*. 2013;15:797–805.
- Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, Olsen P, Hasselbalch B, Nelausen K, et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumors. *Acta Oncol*. 2009;48:52–8.
- Showalter TN, Andrel J, Andrews DW, Curran WJ, Daskalakis C, Wernerr Wasik M. Multifocal glioblastoma multiforme: Prognostic factors and patterns of progression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:820–4.
- Adams H, Chaichana KL, Avedaño J, Liu B, Raza SM, Quiñones-Hinojosa A. Adult Cerebellar Glioblastoma: Understanding Survival and Prognostic Factors Using a Population- Based Database from 1973 to 2009. *World Neurosurg*. 2013;80: 237–43.
- Korja M, Raj R, Seppä K, Luostarinen T, Malila N, Seppälä M, et al. Glioblastoma survival is improving despite incidence rates: A nationwide study between 2000 and 2013 in Finland. *Neuro Oncol*. 2019;21:370–9.

I. Rouco Axpe^{a,*}, B. Mateos Goñi^b,
L. Zaldumbide Dueñas^c
y E. Fernández-Lomana Idiondo^c

^a Consulta de Ataxias, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^b Servicio de Neuroradiología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: idoia.roucoaxpe@osakidetza.eus (I. Rouco Axpe).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.016>

Debilidad muscular, laxitud articular y queloides. Una asociación más que sugerente

Muscle weakness, joint laxity and keloids. A more than suggestive association

Sr. Editor:

Las miopatías relacionadas con el colágeno tipo VI (MCOLVI) representan un conjunto de entidades que incluyen formas más leves, como la miopatía de Bethlem (BM), y formas más graves, como la distrofia muscular congénita de Ullrich¹⁻⁴. A nivel fenotípico lo que caracteriza a estas miopatías es la presencia junto a la debilidad muscular de contracturas articulares en flexión, hiperlaxitud articular de predominio distal y trastornos cutáneos (hiperqueratosis folicular, piel «aterciopelada» y cicatrices queloides). El colágeno tipo VI es una proteína estructural de la matriz extracelular constituida por 3 subunidades α , codificadas por los genes COL6A1, COL6A2 y COL6A3. A pesar de que se están describiendo constantemente nuevas mutaciones en estos genes⁵, establecer una correlación fenotipo-genotipo no resulta sencillo debido a la heterogeneidad clínica y al solapamiento genético^{6,7}.

Presentamos el caso de un varón de 58 años, con diagnóstico previo de distrofia muscular de cinturas de inicio precoz, curso lentamente progresivo y con afectación respiratoria, sin defecto genético conocido. El paciente fue diagnosticado a los 2 años de edad por retraso en la adquisición en los hitos motores, describiéndose debilidad de predominio proximal y siendo la biopsia muscular compatible con distrofia muscular. El paciente mantenía debilidad proximal pero sin requerir apoyo para la marcha en el momento actual. En la exploración, junto con la debilidad 4/5 a nivel de cintura escapular y pelviana, destacaba hiperlaxitud articular de predominio en manos (fig. 1, imagen B), contracturas de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas (fig. 1, imagen A), así como cicatrices queloides en la zona de la biopsia (fig. 1, imagen C). Desde el punto de vista respiratorio, el paciente presentaba un patrón respiratorio restrictivo moderado⁸, sin afectación cardiológica en las pruebas complementarias. Se objetivó una elevación discreta de creatinquinasa (x2). Ante este cuadro clínico se solicitó una RM muscular que apoyase la posibilidad de MCOLVI y de esta forma dirigir en el estudio genético. La RM (ver fig. 1, imagen D) evidenció un patrón de afectación compatible con la sospecha de MCOLVI, solicitándose

un estudio genético donde se identificó que el paciente era portador heterocigoto de la variante p.Gly289Val en el gen COL6A2 (secuencia de referencia del nucleótido: NM_001849.3:c.866G>T NC_000021.8:g.47535933G>T), compatible con el diagnóstico de BM. Esta variante condiciona un cambio aminoacídico, que implica a la glicina 289 de la cadena α_2 del colágeno tipo VI, la cual forma parte del motivo repetitivo Gly-X-Y de la porción N-terminal del dominio triple helicoidal de la proteína, que es sustituida por el aminoácido valina. Se trataba de una mutación de tipo *missense*, que únicamente estaba registrada en el catálogo de variantes EmVClass como probablemente patogénica, sin que estuviese presente en otras bases de datos genéticas ni hubiera sido descrita en ninguna publicación. No obstante, las características clínicas así como las imágenes de RM muscular apoyaban el carácter patogénico de la mutación. Se realizó un estudio de segregación en los progenitores del paciente, resultando negativo lo que implicaba que la mutación se había producido *de novo*.

Se presenta un caso de BM secundaria a una novedosa mutación del gen COL6A2, previamente no descrita como patogénica en la literatura científica (c.866G>T, p.Gly289Val). Como se ha comentado, es necesario sospechar la presencia de una MCOLVI en pacientes con debilidad muscular de predominio proximal que asocien hiperlaxitud articular distal, contracturas musculares distales y afectación cutánea (típicamente queloides). La RM muscular muestra un patrón característico⁹ siendo posible confirmar el diagnóstico mediante análisis genético, si bien no puede establecerse claramente una relación genotipo-fenotipo. Desde el punto genético, clásicamente se ha descrito que la distrofia muscular congénita de Ullrich se heredaba de forma AR y la BM de forma AD, si bien ambos patrones de herencia se han sido descritos para todo el espectro de patologías relacionadas con el colágeno tipo VI^{5,10-13}. Mediante secuenciación genética es posible realizar un análisis mutacional de los exones de los genes COL6A1, COL6A2 y COL6A3. Las variantes de tipo *missense*, como la hallada en nuestro paciente, suelen aparecer *de novo* en heterocigosis, con un efecto dominante-negativo. En concreto, las variantes de tipo *missense* que afectan a los dominios repetitivos Gly-X-Y de la porción N-terminal del dominio triple helicoidal del colágeno tipo VI son la causa más frecuente de las patologías relacionadas con dicho colágeno¹¹. Por último, cabe destacar que se han descrito otras 3 variantes patogénicas que afectan al mismo residuo aminoacídico, c.865G>T, p.Gly289Arg¹⁴; c.865G>T, p.Gly289Cys¹⁴; c.866G>A, p.Gly289Asp (esta última presente en la base de datos mutacional de ClinVar).