

## **Gliomatosis Cerebri: diagnóstico y tratamiento con temozolomida, a propósito de un caso**

**M. Gentil González, C. López Jato, L. M. Vázquez Tuñas, I. Fernández Pérez, J. Carrasco Álvarez, B. Carnero López, P. G. Villarroel**

### **Resumen**

La gliomatosis cerebri (GC) constituye un raro proceso neoplásico cerebral primario de crecimiento difuso, infiltrativo y no destructivo, de naturaleza glial. El término GC implica afectación de al menos dos lóbulos cerebrales con posible extensión al tallo cerebral, cerebelo, médula espinal y espacio subaracnoideo. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y, aunque las pruebas de neuroimagen (fundamentalmente la RMN) muestran alteraciones características, el diagnóstico definitivo requiere confirmación histológica. El tratamiento con radioterapia puede estabilizar o mejorar la función neurológica en algunos pacientes sin implicaciones en la supervivencia global. Recientemente han surgido nuevas alternativas terapéuticas esperanzadoras, como el empleo de quimioterapia con temozolomida.

Presentamos el caso de un varón de 49 años diagnosticado de gliomatosis cerebri y tratado con temozolomida en monoterapia.

**Palabras clave:** Gliomatosis cerebri. Temozolomida. Neoplasia cerebral primaria.

**Oncología, 2007; 30 (3):113-117**

### **Summary**

Gliomatosis cerebri (GC) is a rare diffuse, infiltrative and non destructive primary brain tumor from glial origin. The term GC implies the affection of two or more brain lobes with possible extension to brain stem, cerebellum, spinal cord and subarachnoid space.

Clinical features are unspecific, so diagnosis comes from characteristic features in neuroimaging studies (fundamentally IRM) but histological confirmation is required for diagnosis. Radiotherapy treatment can improve or stabilize neurological function in some patients, its impact on survival has not been demonstrated. Encouraging alternative treatment, as chemotherapy treatment with temozolomide, has recently arisen.

We present a case of GC in a 49 years old male treated with temozolomide as a single therapy.

**Key words:** Gliomatosis cerebri. Temozolomide. Primary brain neoplasm.

## Caso clínico

Se trata de un varón de 49 años sin antecedentes familiares ni personales de interés. En octubre de 2004 consultó en Neurología por cefalea holocraneal de reciente inicio acompañada de ruidos cefálicos intermitentes. En la exploración física se objetivó edema de papila bilateral, por lo que ingresó para estudio. Entre las exploraciones complementarias realizadas destacaba el estudio con RMN cerebral, que mostraba una lesión infiltrativa ténporo-parieto-occipital izquierda con extensión a la región parietal posterior y al centro semioval, que no presentaba realce tras la administración de contraste (Fig. 1). Con el inicio de tratamiento esteroideo sistémico presentó notable mejoría clínica, por lo que se decidió realizar un seguimiento ambulatorio estrecho posponiendo la realización de biopsia cerebral. El diagnóstico al alta fue el de proceso infiltrativo del sistema nervioso central (SNC) de etiología no filiada.

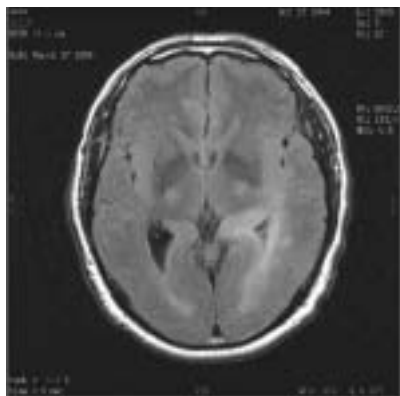


Figura 1. RMN cerebral que muestra lesión infiltrativa a nivel ténporo-parieto-occipital izquierda que se extiende a la región parietal posterior.

En el mes de noviembre del mismo año y antes de una nueva valoración, el paciente reingresó de urgencia por inestabilidad en la marcha, con persistencia de signos de hipertensión intracraneal. Un nuevo estudio realizado con RMN mostró un discreto aumento de la lesión a nivel del centro semioval izquierdo. La biopsia estereoatáxica realizada mostraba discreta gliosis reactiva, pero, ante la negativa del paciente a la realización de una segunda biopsia, se mantuvo seguimiento ambulatorio bajo tratamiento esteroideo.

A pesar de ello, experimentó una progresión sintomática con persistencia de la cefalea y disminución progresiva de la agudeza visual, precisando un nuevo ingreso hospitalario en febrero de 2005. La RMN evidenciaba una progresión radiológica de la lesión que se extendía al cuerpo caloso e infiltraba el hemisferio contralateral. Una nueva biopsia mostraba un aumento de la celularidad a expensas de células espumosas histiocitarias, signos de desmielinización con preservación de axones y presencia de gliosis reactiva, hallazgos todos ellos inespecíficos (Fig. 2).

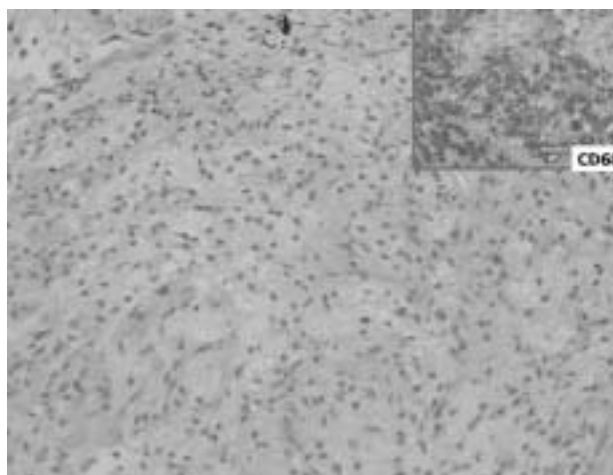


Figura 2. Muestra anatómico-patológica que evidencia aumento de la celularidad con presencia de células espumosas histiocitarias (CD68 positivas), signos de desmielinización con preservación de axones y gliosis reactiva.

Dada la rápida progresión clínica del paciente y las características radiológicas e histológicas de la lesión se asumió como diagnóstico más probable el de linfoma cerebral primario. Recibió tratamiento quimioterápico según esquema VAM (vincristina, Ara-C y metotrexate) por tres ciclos sin que se objetivase mejoría clínica ni radiológica, por lo que se suspendió el tratamiento.

En agosto de 2005 reingresa por cefalea, dolor cervical y alucinaciones visuales. La RMN mostró progresión de la conocida lesión que afectaba predominantemente a la sustancia blanca, aunque también había afectación a nivel cortical y que producía discreto efecto masa sobre el asta occipital del ventrículo lateral izquierdo. Revelaba además afectación de la región bulbar y unión bulbo-medular. El estudio con RMN medular confirmaba estos hallaz-

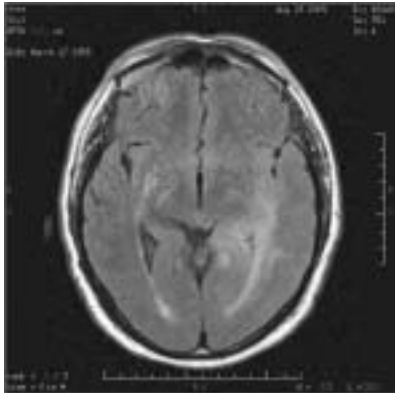


Fig. 3



Fig. 4

Figuras 3 y 4. La RMN cerebral muestra progresión de la lesión a nivel del hemisferio cerebral izquierdo con discreto efecto masa sobre el asta occipital del ventrículo izquierdo (Fig. 3). En la RMN medular se aprecia alargamiento de la señal difuso en médula espinal más severo a nivel cervical, con realce perimedular asociado (Fig. 4).

gos así como la diseminación pial del proceso (Figs. 3 y 4). Un estudio de difusión perfusión con RM no fue concluyente y la espectroscopia con RM mostraba datos que orientaban más a un proceso de naturaleza glial que linfoide.

Con todos los hallazgos descritos, la evolución presentada y los múltiples estudios complementarios realizados, se llevó a cabo una nueva valoración global. En el diagnóstico diferencial por imagen de la GC se incluyen cuatro entidades que pueden cursar con este patrón radiológico: linfoma cerebral difuso, enfermedades desmielinizantes, leucoencefalopatía multifocal progresiva y GC. Por evolución y respuesta al tratamiento descartamos el linfoma cerebral, la leucoencefalopatía suele ocurrir en pacientes en estado de inmunosupresión prolongada y las placas de esclerosis múltiple son típicamente menos infiltrantes y no infiltran el cuerpo calloso, con lo que, por exclusión se asumió como diagnóstico más probable el de Gliomatosis cerebri.

En octubre de 2005 es valorado por primera vez en las consultas de Oncología Médica de nuestro centro. En este momento se encontraba a tratamiento con dexametasona, insulina, suplementos de calcio y vitamina D y había desarrollado un síndrome ansioso depresivo reactivo. Presentaba un Performance Status (PS) 2-3. Mantenía amaurosis total bilateral y no se objetivaban en la exploración física

signos de hipertensión intracraneal (previo implante de válvula de derivación ventrículo-peritoneal).

Empleamos como tratamiento inicial quimioterapia con Temozolomida (200 mg/m<sup>2</sup> al día durante cinco días consecutivos) cada cuatro semanas y mantuvimos el tratamiento con dexametasona sin modificación de dosis. Recibió cinco ciclos en total con buena tolerancia, presentando emesis grado 1 en los dos primeros. Tras dos ciclos de tratamiento la respuesta clínica fue favorable, con mejoría del PS a 1 y ausencia de nuevas alteraciones en la exploración física. La evaluación radiológica con RMN mostró enfermedad estable.

Tras cinco ciclos se objetivó progresión clínica con deterioro neurológico importante.

La RMN confirmó enfermedad progresiva.

El tratamiento con Temozolomida fue suspendido. El paciente falleció a los pocos días.

## Discusión

Gliomatosis cerebri constituye un proceso neoplásico cerebral primario descrito inicialmente por Nevin en 1938<sup>1</sup>, y es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1979 como una entidad específica entre los tumores neuroepiteliales de origen incierto<sup>2</sup>. Constituye aproximada-

mente el 1% de todos los tumores cerebrales primarios, y puede ocurrir en cualquier grupo de edad, aunque con mayor frecuencia entre en la cuarta y quinta décadas de la vida. No existe una clara diferencia entre sexos, si bien algunas publicaciones recogen una mayor incidencia en varones<sup>3,7,8,10,11</sup>.

La expresión clínica del proceso es muy variable, dependiendo del área cerebral funcionalmente comprometida. Se han descrito como manifestaciones más frecuentes crisis comiciales, alteraciones cognitivas, déficits focales y cefalea<sup>4,11</sup>. La sospecha diagnóstica se establece por las características radiológicas mediante RMN del sistema nervioso central: afectación difusa de al menos dos lóbulos cerebrales, con isohipointensidad en las secuencias ponderadas en T1 e hiperintensidad en las ponderadas en T2 o FLAIR, con la administración de contraste el realce es mínimo o ausente<sup>5,6</sup>.

Existe una característica disociación clínico-radiológica, de manera que la extensión de la lesión por neuroimagen es mayor de lo que refleja la repercusión clínica<sup>4,6</sup>. El diagnóstico definitivo requiere el estudio de material de biopsia, que muestra proliferación neoplásica glial (de tipo y grado variables) infiltrante y difusa, con preservación de estructuras. De todos modos, existen casos descritos en la literatura en los que se realiza la aproximación diagnóstica mediante curso clínico y estudios de neuroimagen compatibles con esta entidad, sin que el estudio anátomo-patológico evidencie claramente un proceso neoplásico; posteriormente el diagnóstico de gliomatosis cerebri era confirmado en el examen postmortem en el 100% de los pacientes en los que se realizaba<sup>4</sup>.

La supervivencia media se cifra en torno a los 12 meses desde el diagnóstico<sup>9-11</sup>. El abordaje terapéutico óptimo no está bien establecido: la cirugía suele ser impracticable por la naturaleza difusa de la lesión y, aunque la radioterapia puede estabilizar o incluso mejorar el curso de la enfermedad, lleva asociada una elevada toxicidad; la quimioterapia como tratamiento inicial está recogida en la literatura<sup>9-13</sup>. Aunque no se han publicado estudios comparativos directos, hay datos que sugieren que el empleo de quimioterapia es superior al mejor tratamiento de soporte y aporta ventajas frente a la radioterapia en términos de beneficio/riesgo<sup>11</sup>. Tanto temozolomida como el esquema con quimioterapia PCV (procarbina, CCNU, vincristina) han demostrado eficacia

con tasas de respuesta similares, sin embargo existe un claro perfil de toxicidad favorable al grupo de pacientes tratados con temozolomida<sup>11</sup>. Permanece sin esclarecer el beneficio del tratamiento quimiorradioterápico combinado<sup>8,10</sup>.

Temozolomida es una prodroga de segunda generación que se administra por vía oral y que atraviesa la barrera hematoencefálica. Ha sido empleada en el tratamiento de tumores cerebrales primarios demostrando una baja toxicidad con eficacia conocida en cuanto a respuesta y mejoría en la calidad de vida.

Con los avances en la neuroradiología y en las técnicas moleculares podremos ampliar el conocimiento sobre la historia natural de esta entidad y elaborar así estrategias terapéuticas que permitan mejorar el pronóstico en pacientes con estos raros tumores.

## Agradecimientos

Dra. C. Fiaño Valverde, Servicio de Anatomía Patológica. Dr. A. Iglesias Castañón, Servicio de Radiodiagnóstico. MEDTEC.

---

Correspondencia:  
Dra. M. Gentil González  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Xeral  
C/ Pizarro, s/n  
E-36204 Vigo (Pontevedra)  
martagentil@hotmail.com

## Bibliografía

1. Nevin S. Gliomatosis cerebri. *Brain* 1938; 61:170-10.
2. Kleihues P, Burger PC, Scheitauer BW. The new WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol* 1993; 3:255-68.
3. Marc C, Chamberlain MD. Gliomatosis Cerebri. Better definition, better treatment. *Neurology* 2004; 63:204-5.
4. Vates EG, Chang S, Lamborn KR, Berger MS, Gliomatosis cerebri: A review of 22 cases. *Neurosurgery* 2003; 53: 261-71.
5. Santos S, López García E, Ríos C, et al. Cerebral gliomatosis. A report of three cases and review of the literature. *Rev Neurol* 2002; 34:248-52.
6. Mena IX, Olivares DA, del Bruto OH, Leone-Stay G. Gliomatosis cerebri: clinico pathological and and neuroimaging characteristics, and the results of treatment with radiotherapy. *Rev Neurol* 2004; 31(2):101-6.
7. 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 Neurooncology* 2006; 76(2):201-5.
8. Elshaikh MA, Stevens GH, Peereboom DM, Cohen BH, Prayson RA, Lee SY, Barnett GH, Suh JH. Gliomatosis cerebri: Treatment results with radiotherapy alone. *Cancer* 2002; 95 (9):2027-31.
9. Benjelloun A, Delavelle J, Lazeyras F, Dietrich P-Y. Possible efficacy of Temozolomide in a patient with gliomatosis cerebri. *Neurology* 2001; 57:1932-4.
10. Levin N, Moshe Gomori J, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri. Results with temozolomide. *Neurology* 2004; 63: 354-6.
11. Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004; 63: 270-5.
12. Louis E, Keime-Guibert F, Detat JY, Sanson M. Dramatic response to chemotherapy in oligodendroglial gliomatosis cerebri. *Neurology* 2003; 60:151.
13. Mawrin C, Aumann V, Kirches E, et al. Gliomatosis cerebri: postmortem molecular and immunohistochemical analyses in a case treated with thalidomide. *J Neurooncol* 2001; 55:11-7.