

Glioblastoma multiforme: metástasis extraneural en tejido subcutáneo periauricular

Glioblastoma multiforme: subcutaneous periauricular extraneural metastases

Emmanuelle Vargas Valenciano^{1,4}, Katherine Escoe Bastos², Fernando Alvarado Calderón³

Resumen

El glioblastoma multiforme (GM) es el tumor primario más frecuente del sistema nervioso central (SNC). Este tumor presenta usualmente una alta tasa de recurrencia local, pero las metástasis extraneurales (MEN) son muy raras, aproximadamente en el 0.2-2% de los casos descritos. Como factores de riesgo para las MEN se mencionan la edad temprana del paciente, varias recurrencias del tumor y tiempo de supervivencia prolongado. Los sitios más frecuentes de las MEN son pulmones, ganglios linfáticos cervicales y huesos, especialmente a nivel de columna vertebral.

En el presente artículo se describe el caso de una paciente con segunda recaída de un GM, la cual presentó esta recurrencia a nivel cerebral, con una metástasis subcutánea periauricular, en el sitio de incisión quirúrgica previa, con histología compatible con el diagnóstico de MEN del GM.

Palabras clave: Glioblastoma multiforme, metástasis, neurocirugía.

Abstract

Glioblastoma multiforme (GM) is the most frequent primary central nervous system (CNS) tumor. It has usually a high local recurrence rate, but a very low extraneural metastases (ENM) incidence, ranging from 0.2-2% in the clinical series. The main risk factors described for ENM are: young age at the presentation of GM, repeated recurrence and prolonged survival. The usual sites of presentation for ENM are lungs, cervical lymphatic nodes and bone, mainly in the spine.

In this article, we review a case of a patient with a second recurrence of a GM who had a local recurrence of the tumor in the brain and concomitantly a subcutaneous periauricular mass with suggestive histology of ENM, which was located in the previous surgical incision.

Key words: Glioblastoma multiforme, metastases, neurosurgery.

1. Médico Residente de Neurocirugía, Hospital Calderón Guardia, Universidad de Costa Rica.
2. Médico Asistente de Neurocirugía, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.
3. Médico Asistente de Patología, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.
4. Programa de Investigación en Neurocirugía y Órganos de los Sentidos. Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica -Caja Costarricense de Seguro Social.

Correspondencia: emanuelv14@gmail.com

Introducción

En Costa Rica, las neoplasias representan la segunda causa de mortalidad. Los tumores del SNC son responsables de aproximadamente 120 muertes cada año. Dentro de los tumores del SNC, el más frecuente se denomina glioblastoma multiforme (GM), el cual es muy agresivo y proviene de estirpe glial.¹⁻⁵

El GM se caracteriza por una alta tasa de recurrencia local (en el sitio de origen cerebral). El tratamiento de primera línea está constituido por la resección tumoral máxima, seguido de radioterapia y quimioterapia. La recurrencia se ha explicado por

la presencia de clones celulares pluripotenciales que infiltran el tejido circundante y son resistentes al tratamiento no quirúrgico.

La supervivencia promedio de los astrocitomas de alto grado (anaplásicos y GM) en Costa Rica, de acuerdo con un estudio realizado en los tres hospitales nacionales de la seguridad social, durante los años 2010-2012, ronda en 400 días.⁵⁻⁸

Las metástasis extraneurales (MEN) del GM no son frecuentes, sin embargo se han reportado ocasionalmente en la literatura. Sin embargo, conforme va aumentando la supervivencia de los pacientes con GM

debido a las nuevas terapias y protocolos empleados, se espera que aumente la cantidad de pacientes con MEN. La incidencia de esta complicación se ha establecido entre 0.2-2% del total de pacientes con GM ^{3,4,8}.

La razón hombre : mujer es de alrededor de 2 : 1. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 40 años, con una sobrevida promedio de 17 meses. ⁸

Reporte de caso

Se trata de una paciente femenina de 65 años, con antecedente de hipotiroidismo, la cual se presentó con historia de cefalea y hemiparesia izquierda progresiva de 3 meses de evolución, razón por la cual consultó al servicio de emergencias en junio de 2014. El examen físico confirmó la hemiparesia izquierda mencionada.

El estudio paraclínico con resonancia magnética (RM) cerebral demostró la presencia de una lesión espacio ocupante (LEO) frontal derecha. En secuencia T1, la LEO se observó hipointensa, con halo hiperintenso de realce con medio de contraste, así como abundante efecto de masa.

La paciente fue intervenida en esa ocasión con una craneotomía frontal derecha, con resección de lesión macroscópica completa y sin complicaciones. En el postoperatorio, hubo recuperación del déficit motor. El tratamiento se continuó con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).

El resultado de la biopsia fue un GM grado IV, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con marcadores IDH1wt (no mutado), p53 positivo y Ki-67 del 60% (Ver Figura 1).

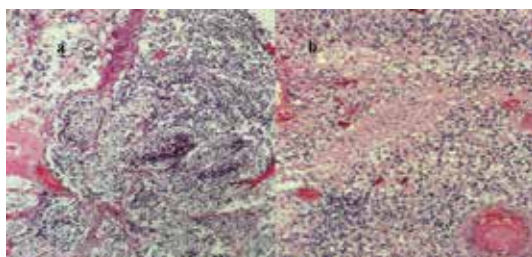


Figura 1. Histopatología de la lesión inicial. Glioblastoma Multiforme Grado IV OMS.

a. Neoplasia glial hipercelular con vasos con hiperplasia microvascular.

b. Zonas de necrosis y vasos con trombosis.

Nueve meses después del diagnóstico inicial, reapareció la cefalea, pero esta vez con tremor y vómitos, los cuales aumentaron de forma progresiva, por lo que consultó al servicio de emergencias. En el examen físico, llamó la atención una masa indurada ubicada en el borde inferior de la herida previa, no adherida a planos profundos, de tamaño aproximado 3 x 2 cm.

Durante los estudios de seguimiento, se documentó una recidiva cerebral de la lesión original. En la RM cerebral de control, se encontró una imagen frontal derecha con realce periférico con medio de contraste, muy sugestiva de recidiva tumoral. En este mismo estudio se observó la presencia de la masa subcutánea ubicada por encima del pabellón auricular, en el borde inferior de la herida quirúrgica, la cual se miraba hipointensa en secuencia T1 y T2, con realce leve y homogéneo con el gadolinio, sin continuidad con la imagen intracraneal. (Ver Figura 2).

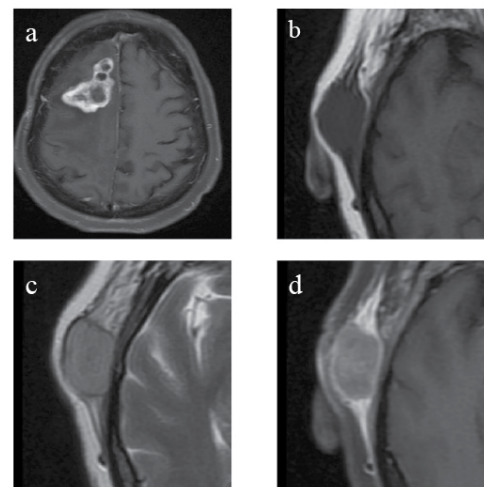


Figura 2. Imágenes por RM cerebral

a. Imagen en T1 con gadolinio intravenoso: se observa lesión frontal derecha hipointensa en su centro, con borde hiperintenso que realza con el medio de contraste, con área circundante de hipointensidad difusa compatible con edema perilesional, con borramiento de surcos y efecto de masa sobre línea media. b. Imagen en T1 sin medio de contraste: se observa lesión hipointensa a nivel del tejido subcutáneo supraauricular derecho bien delimitado de forma ovoide. c. Imagen en T2 donde se observa la lesión isointensa homogénea. d. Imagen en T1 con medio de contraste donde se observa el realce de la masa auricular en su cápsula y en menor medida, en su centro, con extensión a través del tejido subcutáneo.

Debido al adecuado estado funcional de la paciente, se decidió reintervenir quirúrgicamente en octubre de 2014. En esta ocasión, se realizó la reapertura de la craneotomía para nueva resección de la lesión. Cuando se realizó la nueva operación, se disecó completamente la lesión subcutánea, la cual era redondeada, de coloración rosada y consistencia duroelástica. Mientras tanto, la lesión cerebral fue resecada de forma subtotal, pues presentaba una gran infiltración y friabilidad, lo que impidió la resección completa.

En el postoperatorio, la paciente se mantuvo sin deterioro de su estado general, alivió de forma parcial su cefalea y se egresó estable para control por consulta externa.

El resultado de la biopsia de la lesión intraparenquimatoso fue recidiva de GM. La biopsia de la lesión subcutánea describió un nódulo de 3.5 x 2 x 1 cm, de tejido con consistencia fibroelástica, coloración rosada, encapsulado, conformado microscópicamente por células pleomórficas de núcleo grande e hiperromático, con nucléolo prominente, dispuestas en sábanas, con abundantes vasos sanguíneos con hiperplasia microvascular y extensas áreas de necrosis.

Se le realizó un panel de inmunohistoquímica, donde se encontró una reacción intensamente positiva para la proteína glial ácida fibrilar y para vimentina. Por otra parte, hubo reacción débil para S-100. Todos estos detalles fueron compatibles con una tumoración de origen glial, y se pudo descartar una neoplasia de origen epitelial, sarcomatosa, melanocítica o linfóide (los marcadores LCA, CD20, Melan A, HMB45, Pancitoqueratina, Citoqueratina 7, Citoqueratina 20, Citoqueratina 5/6, CD34, Desmina, EMA, CD31 fueron negativos). De esta forma, se hizo el diagnóstico de metástasis extraneural de GM (Véase Figura 3).

La paciente fue egresada con medidas paliativas y falleció poco después en su residencia.

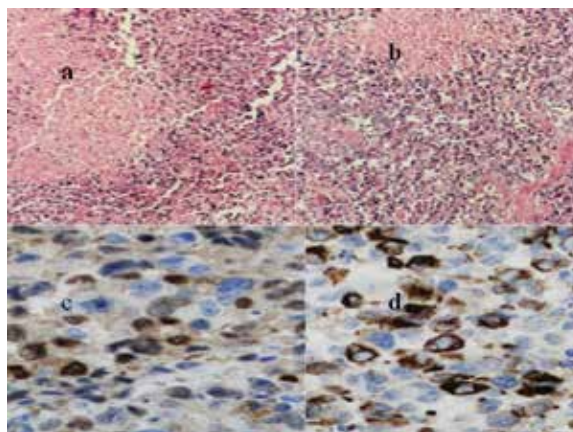


Figura 3. a. Histopatología de la recidiva tumoral b. Histopatología de la lesión de tejido subcutáneo. Nótese la similitud de las dos lesiones. c. Positividad de la inmunohistoquímica para S100 d. Positividad de la inmunohistoquímica para proteína glial ácida fibrilar.

Discusión

La agresividad del GM se debe a que infiltra de forma progresiva el parénquima cerebral circundante, lo que hace que la resección completa sea técnicamente imposible. De esta manera, se perpetúan las células tumorales, dañan progresivamente las estructuras cerebrales sanas y dan alta mortalidad.^{2,3,5,8}

Las MEN del GM son muy infrecuentes, pero se han podido describir tanto en condiciones de laboratorio como en eventos clínicos. Para establecer el diagnóstico de MEN, hay que seguir los siguientes criterios:

- 1) la lesión metastásica debe ser identificada histológicamente como de origen en el SNC.
- 2) la historia clínica debe indicar que el tumor inicial fue un tumor del SNC.
- 3) debe realizarse una autopsia completa para excluir la posibilidad de otro tumor primario.
- 4) los hallazgos morfológicos de la lesión primaria y la lesión metastásica deben ser similares.^{9,10}

En el caso descrito, se cumplen tres de los criterios anteriores, pues no fue posible realizar la autopsia, ya que la paciente falleció en su casa de habitación.

En el pasado, reconocidos autores como Bailey y

Cushing creían que las metástasis de tumores primarios cerebrales no existían. Actualmente se sabe que estas metástasis son posibles en algunos tipos tumorales, como es el caso del GM, aunque se den en ocasiones excepcionales.^{3,4,8}

Algunas teorías sobre la escasa frecuencia de metástasis mencionan la inexistencia de vasos linfáticos en el sistema nervioso central; el grosor delgado de las paredes de las venas intracerebrales, las cuales colapsan antes de ser penetradas por las células tumorales; la naturaleza densa del tejido conectivo dural; la falta de comunicación entre el espacio perivascular y el líquido intersticial cerebral; así como la presencia de la barrera hematoencefálica.^{3,4,8}

Debido a lo anterior, entre un 85-90% de las metástasis de GM se asocian con una neurocirugía previa, tal como ha sucedido en este caso. El lecho quirúrgico posiblemente facilita la formación de la metástasis a través de un cierre incompleto de duramadre, o bien por comunicaciones anómalas con vasos sanguíneos o canales linfáticos.^{3,4,8}

Una explicación adicional del por qué las MEN de las GM son infrecuentes se relaciona con la escasa sobrevida que presentan estos pacientes, lo cual no da el tiempo apropiado para que se produzca el proceso metastásico: separación del tumor inicial, migración, adhesión al sitio blanco, extravasación y proliferación, con crecimiento y neoangiogénesis.^{3,4}

Otros factores, propios del huésped, podrían incluir las características individuales de las proteínas de adhesión celular, en la matriz extracelular y en la membrana basal vascular, cuyos factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor fibroblástico derivado de plaquetas) pueden interactuar de manera afín con la pared celular tumoral.^{3,4,8}

Las principales rutas de diseminación de las metástasis incluyen la vía hematológica, la linfática, por contigüidad y a través del LCR. El GM puede generar metástasis fácilmente dentro del neuroeje a

través del LCR, lo cual se describe hasta en el 20% de las series de autopsias, pero las MEN son muy raras por esta vía.³

Las vías de diseminación extraneural principales para este tipo de tumor son la hematológica, especialmente en metástasis a distancia (pulmón, hígado) y la linfática (nódulos linfáticos cervicales y retroauriculares). Las lesiones por contigüidad usualmente involucran destrucción del hueso e invasión de estructuras extracraneales.^{3,8}

En el caso descrito, no hubo evidencia de una comunicación directa entre la masa intracraneal y la extracraneal, por lo que el mecanismo de contigüidad no se consideró. Tampoco se documentó alguna metástasis en los sitios de diseminación hematológica (pulmón, hígado, hueso); mientras que el sitio de la lesión extracraneal tampoco estuvo en comunicación directa a con la vasculatura venosa o arterial.

La principal posibilidad de diseminación en este caso es a través de circulación linfática, al haberse roto la barrera de la pared del capilar linfático por la cirugía previa. En esta forma, las células tumorales se pudieron alojar probablemente en un ganglio linfático regional periauricular.

Conclusión

El GM es un tumor primario del SNC sumamente agresivo, con un pronóstico funcional y vital reservado, debido a la imposibilidad técnica de resección completa y una rápida progresión biológica. En pocas ocasiones produce metástasis en tejidos extraneurales, por vía hematológica, linfática o por contigüidad, y el lecho quirúrgico de resecciones tumorales anteriores parece facilitar el proceso metastásico. Por tanto, se debe tener alta sospecha clínica para no pasar por alto la posibilidad de MEN del GM en casos con operados previamente.

Contribuciones

Los autores declaran su participación en la evaluación clínica, quirúrgica y patológica del caso descrito. EVV ha desarrollado la parte principal del manuscrito. KEB ha conducido la evaluación clínica y la revisión del material por publicar. FAC es el principal contribuyente en el análisis patológico del caso.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Estadísticas vitales: población de nacimientos, defunciones y matrimonios 2013. San José, Costa Rica, diciembre 2014.
2. Winn R. 2011. Youmans Neurological Surgery. 6^o ed. New York, Elsevier. Sección V. Saunders.
3. Hamilton JD, Rapp M, Schneiderhan TM et al. Glioblastoma multiforme metastasis outside the CNS: three case reports and possible mechanisms of escape. *J Clin Oncology* 2014; 32(22): 80-84.
4. Kim W, Yoo H, Shin SH et al. Extraneural metastases of glioblastoma without simultaneous central nervous system recurrence. *Brain Tumor Res Treat* 2014; 2(2): 124-7.
5. Esquivel M, Vargas E, Alonso J et al. Características epidemiológicas de los pacientes adultos con diagnóstico de gliomas atendidas en los hospitales metropolitanos de San José, Costa Rica durante los años 2010-2012. *Neuroeje* 2012; 25(1): 39-46.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987- 996.
7. Vargas E, Esquivel M. Importancia de células madre tumorales y cultivos de neuroesferas en neurooncología. *Neuroeje* 2012; 25(1):55-60.
8. Beauchesne, P. Extra-Neural metastases of malignant gliomas: myth or reality? *Cancers* 2011; 3: 461-477.
9. Weiss, L. A metastasizing ependymoma of the cauda equina. *Cancer* 1955; 8:161-171.
10. Young JS, Won HC et al. Extraneural metastasis of glioblastoma multiforme presenting as an unusual neck mass. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 51:147-150.