

Glioblastoma Multiforme

DRA. AURORA GARCÍA DE JIMÉNEZ*

INTRODUCCION

Con objeto de establecer la frecuencia y las características principales de los glioblastomas multiformes intracraneales (astrocitomas grado III-IV de Kernohan, espongioblastoma multiforme de Globus y Strauss), se revisan los casos comprobados en un período de 12 años (1959-1970) en el Laboratorio de Patología del Hospital San Juan de Dios.

Hay que hacer notar que durante este período, los servicios de Patología (biopsias y autopsias) del Hospital San Juan de Dios con su antigua Sección de Pediatría, y de los Hospitales Psiquiátrico M. A. Chapuí, Nacional de Niños y los demás Hospitales de Asistencia del país, fueron suministrados por el Servicio de Patología mencionado, lo que le da carácter de Laboratorio central, con gran volumen de trabajo y que incluye todas las edades.

En los casos comprobados, se practicó una exhaustiva revisión del expediente con objeto de analizar todos los datos clínicos e intentar una correlación clínico-patológica.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisan 132.906 biopsias y 8.171 autopsias en un período de 12 años, comprendido entre enero de 1959 y diciembre de 1970, en el Laboratorio de Patología del Hospital San Juan de Dios, obteniéndose un total de 54 glioblastomas multiformes; 33 en autopsias (0.403%) y 21 en biopsias (0.015%).

Como la revisión de casos se inicia en 1959, se explica que muchos estudios estén incompletos ya que el Hospital San Juan de Dios, que tuvo el mayor porcentaje de casos, contó con neurólogos y neurocirujanos a partir de 1963; la medición de presión del líquido cefalorraquídeo (manometría) se instituyó en casos sospechosos en 1967 y desde 1969 en forma rutinaria; los electroencefalogramas se realizan desde 1967 y los estudios con radioisótopos desde 1968.

RESULTADOS:

Se obtuvo un total de 54 casos; las principales características se analizan a continuación:

* Servicio de Neurología. Hospital San Juan de Dios.

EDAD:

El cuadro N° 1 nos permite observar que la distribución por edad, abarcó en forma significativa a todos los grupos, con predominio por encima de los 30 años. Las edades extremas fueron 2 y 68 años.

CUADRO N° 1

Edad	Casos
0-10 años	4
11-20 años	6
21-30 años	9
31-40 años	4
41-50 años	9
51-60 años	14
61-70 años	8
TOTAL	54

SEXO Y RAZA:

Hay un predominio franco del sexo masculino (36 casos) con relación 2:1 sobre el femenino (18 casos) y la raza predomina en blancos (52 casos); sólo hay un caso de raza negra y otro mestizo.

EVOLUCION:

El período comprendido entre los primeros síntomas y signos y la comprobación del tumor, es muy corta, siendo para la mayoría de menos de 3 meses y para la casi totalidad menor de 1 año; véase el cuadro N° 2. En 12 casos no se consignó. Hay un caso extremo con síntomas hasta por 5 años.

CUADRO N° 2

Evolución	Casos
0-3 meses	30
3-6 meses	7
6-12 meses	2
12-24 meses	1
24-48 meses	1
48-60 meses	1
No consignada	12
TOTAL	54

SINTOMAS:

Aunque en la sintomatología predominan los referentes a hipertensión-intracraneana y a localización del tumor, las molestias que más se presentaron fueron cefalea, cambios de la personalidad, vómitos, convulsiones, náuseas y mareos. Un detalle de todas las manifestaciones está en el cuadro N° 3.

CUADRO N° 3

Síntomas	Casos
Cefalea	30
Cambios de personalidad	29
Vómitos	21
Convulsiones	11
Náuseas	10
Mareos	7
Parestesias	2
Debilidad	2
Disestesias	2
Alucinaciones	1

SIGNOS:

Los signos, al igual que los síntomas, representan una manifestación de hipertensión intracraneana y de la localización. Predominan: paresias, papiledema, alteraciones de los pares craneales, alteraciones del estado de conciencia, disminución de la agudeza visual, afasia, nistagmo, ataxia y hemiplejia. Aunque un mayor número de signos se anotan en el cuadro N° 4, es importante recordar, que éstos varían según la localización del tumor.

CUADRO N° 4

Signos	Casos
Paresias	33
Papiledema	27
Alteración de pares craneales	25
Compromiso de la conciencia	23
Disminución de agudeza visual	16
Afasia	15
Nistagmo	9
Ataxia	8
Hemiplejia	7
Alteración de campos visuales	4
Dismetría	4
Alteraciones sensitivas	3
Atrofia de papila	2
Exoftalmo	2
Anosmia	1

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE:

Los exámenes más importantes y que con más frecuencia se logró reunir fueron los de líquido cefalorraquídeo, manometría del mismo, estudios radiológicos simples y con medio de contraste (angiografías y ventriculografías), gammagrafías y electroencefalogramas.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO:

Se practicó en sólo 31 pacientes (57.41%), en la mayoría (18 casos) no se describe el aspecto; en 8 casos es xantocrómico y en 5 es claro.

ALBUMINAS:

En 19 casos está elevada (Ver cuadro N° 5) por encima de 40 mg%, sin embargo en 10 casos estuvo dentro de límites normales.

CUADRO N° 5

Albúminas (mg%)	Casos
0-40	10
41-100	9
101-200	7
201-300	1
301-700	2
No especificado	2
TOTAL	31

GLOBULINAS:

En la mayoría se reportaron como negativas (normales) y en cerca de la tercera parte de los casos como positivas (Ver cuadro N° 6).

CUADRO N° 6

Globulinas	Casos
Negativas	22
Positivas	9
+	3
++	5
++++	1
TOTAL	31

CELULAS:

En casi todos los casos se encontró leucocitos en líquido cefalorraquídeo con predominio de pequeñas cantidades (/mm³), véase el cuadro N° 7.

CUADRO N° 7

Leucocitos en L.C.R./mm ³	Casos
1-10	18
11-20	2
21-50	2
57	1
110	1
250	1
650	1

PRUEBAS COLOIDALES:

Se efectuaron únicamente en 3 casos; se reportaron como normales 2 y con desviación a la izquierda en 1.

MANOMETRIA:

Se realizó en 4 casos, dos de los cuales están por debajo de los 150 mm H₂O y los otros 2 entre 151 y 300 mm H₂O.

ELECTROENCEFALOGRAMA:

En la mayor parte de los casos se logró localizar la lesión, como se puede observar en el cuadro N° 8.

CUADRO N° 8

Electroencefalograma	Casos
Localizó la lesión	13
Sin alteraciones	2
TOTAL	15

ESTUDIOS RADIOLOGICOS:

Se efectuaron 26 estudios simples (radiografías simples anteroposteriores y laterales), la mitad normales y dos insatisfactorias. En el resto hubo: erosión de clinoides, separación de suturas, acentuación de los vasos del diploe, osteoporosis y aumento de las impresiones digitiformes, aisladamente y en pocos casos (Ver cuadro N° 9).

CUADRO N° 9

Radiografías simples de cráneo	Casos
Sin alteraciones	13
Erosión de clinoides	3
Separación de suturas	3
Acentuación de vasos del diploe	2
Osteoporosis	2
Acentuación de impresiones digitiformes	1
Insatisfactorias	2
TOTAL	26

ANGIOGRAFIAS:

De 21 arteriografías carotídeas realizadas, se obtuvo datos anormales en casi todas, como se observa en el cuadro N° 10, con vascularidad anormal, desplazamiento de vasos normales y la mezcla de ambas.

CUADRO N° 10

Angiografías carotídeas	Casos
Patrones vasculares anormales	9
Desplazamiento de vasos normales	3
Mezcla de los anteriores	5
No reportadas	2
Sin alteraciones	1
TOTAL	21

VENTRICULOGRAFIAS:

Se efectuó en un pequeño número de casos obteniendo desplazamiento de las estructuras normales u obstrucción (Ver cuadro N° 11).

CUADRO N° 11

Ventriculografías	Casos
Desplazamiento	4
Obstrucción	3
Sin reportar	1
TOTAL	8

GAMMAGRAFIA:

Localizó la lesión en la mayoría de los pocos casos en que se utilizó, según puede observarse en el cuadro N° 12.

CUADRO N° 12

Gammagrafia	Casos
Localizó la lesión	4
Sin alteraciones	1
No reportada	1
TOTAL	6

CIRUGIA:

Se efectuó cirugía en 28 casos (51.9%), con una mortalidad de 18 casos (64.3%), de estos últimos 11 fallecieron en las primeras dos semanas postoperatorias y 7 en el curso de tres meses. El cuadro final de todos los fallecidos fue de hipertensión intracraneana en la mayoría (17 casos) y meningitis purulenta en 1 caso.

De los 10 casos que sobrevivieron, 6 al salir del hospital, se les consideró en condición "regular" y no regresaron a control. En los restantes, el control postoperatorio no llega más allá de los siete meses y se perdieron finalmente. En éstos, lo único que se logró saber fue que uno a los 3 meses tenía los mismos síntomas que al egreso; otro se describe con deterioro físico y mental a los 4 meses. En dos se anotan recidivas, a uno de ellos se le repitió roentgenterapia y al otro se le reoperó y salió como "regular".

Los procedimientos quirúrgicos efectuados fueron resección del tumor que fue catalogada de incompleta por el cirujano en 27 casos, de éstos uno necesitó derivación ventrículo-atrial previa a la resección y otro infusión carotídea de mostaza nitrogenada (methotrexate) post-operatoria. En otro caso únicamente se anota derivación.

ROENTGENTERAPIA:

Se administró a 13 pacientes operados con dosis que oscilaron entre 100 y 5000 r.

AUTOPSIAS:

Se efectuaron en total 44 autopsias, 18 casos operados y 26 sin cirugía previa. Estos últimos tenían diagnóstico de hipertensión intracraneana y fallecieron mientras se estudiaban.

ANATOMIA PATOLOGICA:

En todos los casos el tumor se interpretó como "invasor", tanto por los cirujanos como por los patólogos. En 7 casos se describen con aspecto quístico.

TAMAÑO:

En 18 casos (33.3%) no se anotó el tamaño del tumor pero en los que se consignó hay un predominio 28 casos (51.9%) del grupo de 4 a 8 cms. de diámetro mayor.

CUADRO N° 13

Tamaño de tumor	Casos
No especificado	18
1 cm.	1
2 cm.	1
3 cm.	3
4 cm.	5
5 cm.	10
6 cm.	5
7 cm.	3
8 cm.	5
9 cm.	1
10 cm.	1
12 cm.	1
TOTAL	54

LOCALIZACION:

El detalle de la localización se puede apreciar en el cuadro N° 14.

CUADRO N° 14

Localización	Casos
Ganglios basales	11
Lóbulo temporal	8
Lóbulo frontal	8
Lóbulo parietal	5
Fronto-parieto-temporal	3
Temporo-parietal	3
Protuberancia	3
Cerebelo	3
Fronto-parieto-occipital	1
Temporo-parieto-occipital	1
Fronto-parietal	1
Temporo-occipital	1
Fronto-temporal	1
Parieto-occipital	1
Hemisferio cerebral	1
Tálamos ópticos	1
Pedúnculo cerebral	1
Base de cráneo	1
TOTAL	54

DISTRIBUCION POR EDAD DE LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES:

Los tumores localizados en ganglios basales, protuberancia, cerebelo y tálamos ópticos (Ver cuadros Nos. 15 y 17) corresponden a los grupos más jóvenes; en adultos predominan la localización en hemisferios cerebrales (Cuadro N° 16).

CUADRO N° 15		CUADRO N° 16	
DISTRIBUCION POR EDAD DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME DE GANGLIOS BASALES		DISTRIBUCION POR EDAD DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN HEMISFERIOS CEREBRALES	
Edad	Casos	Edad	Casos
0 - 10 años	2	0 - 10 años	1
11 - 20 años	1	11 - 20 años	3
21 - 30 años	5	21 - 30 años	1
31 - 40 años	0	31 - 40 años	1
41 - 50 años	1	41 - 50 años	8
51 - 60 años	2	51 - 60 años	12
		61 - 70 años	8
TOTAL	11	TOTAL	34

CUADRO N° 17

DISTRIBUCION POR EDAD DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN:

PROTUBERANCIA		CEREBELO		OTROS	
Edad	Casos	Edad	Casos		
11-20 años	1	0-10 años	1	Tálamos ópticos	11 años
21-30 años	2	21-30 años	1	Pedúnculo cerebral:	40 años
		31-40 años	1	Base cráneo:	39 años

COMENTARIO:

El propósito ha sido hacer un análisis del tumor intracraneal más frecuente y maligno. En una revisión del mismo material, aparecieron 22 meningiomas, que es otra de las formas frecuentes de tumores cerebrales, lo cual hace al glioblastoma multiforme (54 casos) 2.45 veces más frecuente que el meningioma (4).

Se origina de las formas primitivas de las células de la glía, aunque su histogénesis es muy discutida (2,3,8).

La morfología del tumor está dada por el carácter expansivo e infiltrativo, que compromete gran parte de un hemisferio y a través del cuerpo calloso, invade al del lado opuesto. Sus límites son mal definidos en la mayoría (90%)

(5) y la superficie de corte blanco-grisácea tiene hemorragias y necrosis, en algunos aspectos quísticos.

Su característica microscópica es el patrón multiforme, cuya célula más común, probablemente sea el espongioblasto, con presencia de astrocitos diseminados (a menudo de tipo gemistocítico) y de otras células más primitivas. Son comunes las células gigantes multinucleadas con hiperromatismo y mitosis anormales, lo mismo que zonas necróticas rodeadas por láminas de núcleos gliales pequeños dispuestos en pseudoempalizada. También aparece importante hiperplasia e hipertrofia del endotelio vascular (2,3,11).

En esta revisión se comprueba el predominio por encima de los 30 años de edad (64.8%) y del sexo masculino (66.6%) (3,4,5,7,8).

Se comprueba su predominio en los hemisferios cerebrales (62.9%). En edades tempranas se localizan principalmente en cerebelo, tallo cerebral y nervios ópticos (6) y en este estudio se agrega con mayor frecuencia en ganglios basales.

Los síntomas y signos que predominaron en nuestros pacientes fueron de hipertensión intracraneana, incluyendo compromiso de los pares craneales III (15 casos) y VI (9 casos); y de localización.

Es de gran utilidad diagnóstica el examen del líquido cefalorraquídeo; se efectuó en pocos casos y su aspecto no se describió en la mayoría, sin embargo, casi la tercera parte son xantocrómicos (6).

Las proteínas se encontraron elevadas por encima de 40 mg% en un 61%, con predominio del grupo entre 41 y 100 mg%. Llama la atención que se encontró un 32% dentro de límites normales. Las globulinas fueron negativas en la mayoría.

El 69% presentó leucocitos con cuentas entre 1 y 10 mm³, lo que se describe como característico (6).

La manometría desafortunadamente sólo se practicó en 4 pacientes, lo que impide obtener conclusiones, pero se la considera de gran valor (6 y 10).

El electroencefalograma y la gammagrafía son útiles en la localización de lesiones superficiales de los hemisferios cerebrales (6). En los pocos casos normales, se debió a localización profunda o cerebelosa.

Los estudios radiológicos simples ofrecieron pocos datos anormales, pero las angiografías y ventriculografías mostraron gran precisión diagnóstica y por lo tanto se consideran de gran valor.

Se practicó cirugía en 28 casos (51.9%) con resecciones incompletas en 27 casos y otro con sólo descompresión externa. Dieciocho pacientes operados (64.3%) murieron en los primeros 3 meses del postoperatorio, atribuido a hipertensión intracraneana en 17 y a meningitis purulenta en 1. Los 10 pacientes operados vivos, se sabe de 6 que nunca regresaron; en dos más, se encontraron: igual que antes de la operación, uno, y el otro con gran deterioro físico y mental, 3 y 4 meses después, respectivamente. Dos más hicieron recidivas, uno reoperado y el otro con irradiación por segunda vez. Finalmente todos se perdieron.

De la literatura revisada (5), de 186 casos de glioblastoma multiforme, la conducta más adecuada ha sido la resección amplia del tumor y luego roentgenoterapia (sobrevivencia a 5 años 3.5%), cuando sólo se ha podido realizar resección incompleta el pronóstico ha sido malo, y peor aún en los casos de descompresión externa únicamente.

Los grupos de glioblastomas confinados a corteza y sustancia blanca de un hemisferio sin pasar la línea media por cuerpo calloso, o al hipotálamo, tálamo, cerebro medio o ganglios basales, son bastante circunscritos, aún con adherencias a la dura o subcorticales no más allá de 2.5 cm. de profundidad; sin embargo el 90% de los glioblastomas son infiltrantes; el 10% restante, relativamente pequeños, superficiales y circunscritos, tienen la ventaja de que la excisión del tumor groseramente visible y destrucción de 1-2 cm. del tejido que rodea la cavidad, mejora el pronóstico y que incluso justifica una segunda intervención quirúrgica si no se sospechó en la primera.

Cuando las condiciones han permitido resección del tumor sin dañar fibras motoras precentrales o centros del lenguaje, con resección de tejido adyacente normal y luego roentgenterapia (4.500-5000 r en 4-5 semanas), el pronóstico ha sido el más favorable. Aún con resecciones extensas de tumores localizados en girus pre central, área de Broca o en relación a fisura de Silvio de hemisferio dominante, o en pacientes previamente afásicos, los resultados han sido mejores que con resecciones parciales o biopsia únicamente; en aquellos casos en que el tumor es destructor, con reblandecimiento, con necrosis y pérdida de la arquitectura normal del cerebro, la resección puede extenderse dentro de centros motores y del lenguaje; si el tumor es infiltrativo y la arquitectura gruesa del cerebro está preservada, la resección de estas áreas críticas no está indicada pero se puede obtener una adecuada descompresión reseccando el tumor al margen del área vital pero no dentro de ella.

Se ha observado además que en la gente más joven (menores de 50 años de edad el glioblastoma multiforme es más localizado, de crecimiento más lento y más benigno (5).

R E S U M E N

Se revisaron los Expedientes clínicos de 54 casos de glioblastoma multiforme de 132.906 biopsias y 8.171 autopsias efectuadas por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios en un período de 12 años. Se analizan sus características clínicas y anatomopatológicas y se presenta una revisión final del tratamiento.

S U M M A R Y

In a review of 132.906 biopsies and 8.171 autopsies performed at the Laboratory of Pathology of "Hospital San Juan de Dios" in San José, Costa Rica in a 12 year period, 54 cases of Glioblastoma multiforme were found, 21 among the surgical material and 33 confirmed at autopsy. 64.8% were seen in patients 30 yr. of age or older 66.6% were males, and 62.9% were located in the cerebral hemispheres. The clinical records were reviewed, clinical and pathological features were discussed and results of treatment were analyzed.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ACKERMAN, L. V.
Surgical Pathology. 4th Ed.; Saint Louis, Mo. C. V. Mosby Co. 1968.
- 2.—ANDERSON, W. A. D.
Pathology 5th. Ed.; Saint Louis, Mo. C. V. Mosby 1966; págs. 1813-15.
- 3.—EVANS, R. W.
Histological Appearances of Tumors; 2ª Ed.; Baltimore Williams & Wilkins Co. 1968; págs. 418-22.
- 4.—GARCÍA, A.
"Meningiomas" inédito (Trabajo presentado para Inscripción como especialista en Neurología al Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, 1971).
- 5.—JELSMA, R. AND BUCY, P. C.
"Glioblastoma Multiforme". Its treatment and some factors effecting survival. Arch. Neurol. 20:161-171, Feb. 1969.
- 6.—MERRIT, H. H.
A textbook of Neurology; 3th. Ed. Philadelphia, Lea & Fabiger, 1966; págs. 226-47; 265-74.
- 7.—PEREIRA, C. M.; SOTO, M.; FERNÁNDEZ A. y RODRÍGUEZ, O.
"Tumores cerebrales. Estudio Clínico Patológico. Acta Médica Costarricense 11:53-61, 1968.
- 8.—RUSSELL, D. S. y RUBINSTEIN, L. J.
Pathology of tumors of the nervous System; 2nd. Ed. London: Edward Arnold, 1963, págs. 144-154.
- 9.—SALAS, JORGE.
"Enfermedades principales en un grupo de necropsias del Laboratorio de Patología del Hospital San Juan de Dios". Acta Médica Costarricense. 12:13-26, 1969.
- 10.—WECHSLER, I. S.
Neurología Clínica; 9ª Ed., México, Interamericana, 1965, págs. 432-71.
- 11.—WILLIAMSON, M. E.; LEESTMA, J. E.; BLACK III, C. W., KING, D. W.
Histologic Patterns in tumor Pathology, 1st. Ed. New York, Hoeber Medical 1968, págs. 94-95.

Fig. 1.—Corte coronal de cerebro a nivel de los núcleos basales: obsérvase tumoración que destruye gran parte del hemisferio cerebral izquierdo. El tumor es grisáceo y hemorrágico.

Fig. 2.—Tumor resecado quirúrgicamente y que muestra aspecto hemorrágico. Únicamente en el extremo inferior izquierdo se aprecia tejido cerebral conservado. Origen: hemisferio cerebral derecho.

Fig. 3.—Superficie de corte de otro tumor para mostrar el aspecto blanco grisáceo con hemorragias y áreas de necrosis reciente.

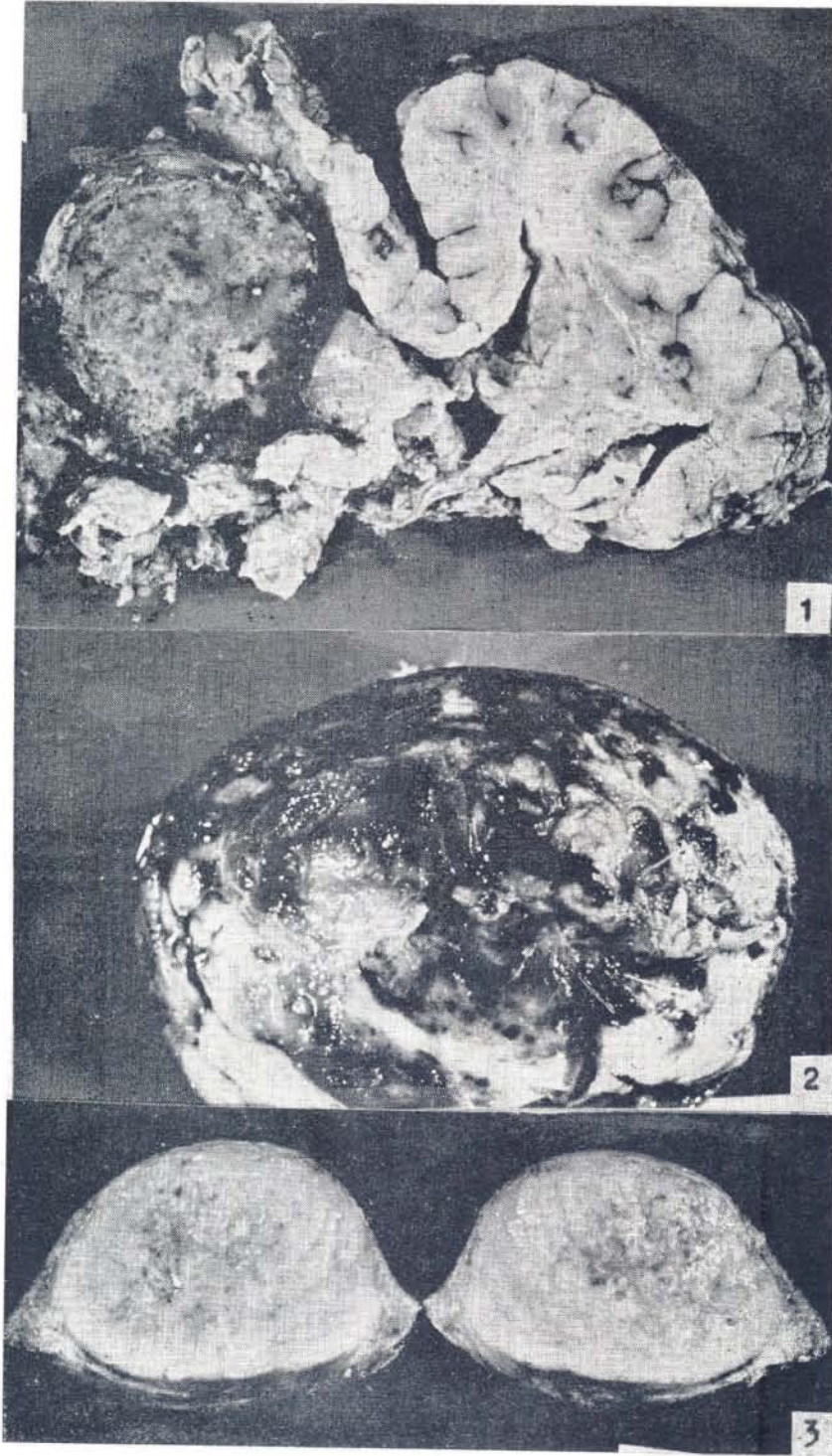


Fig. 4.—Glioblastoma multiforme con extensa zona blanquecina de necrosis (a la derecha) y abundante células a la izquierda, sin distribución característica. (H & E 40 x).

Fig. 5.—Glioblastoma multiforme, muy celular y donde se puede apreciar núcleos hipercromáticos y signos de anaplasia. En el extremo inferior se pueden apreciar células con núcleo muy pequeño que tienden a disponerse en pseudoempalizadas, (H & E 100X).

Fig. 6.—Glioblastoma multiforme con gran aumento. Hay células con núcleos muy pequeños y otras gigantes multinucleadas. En la mayoría hay hipercromatismo y hasta mitosis anormales. (H & E, 250X).

