

GLIOBLASTOMA DEL CEREBELO. REVISIÓN DEL TEMA A PROPÓSITO DE 5 CASOS.

Dr. Nicolás Sgarbi⁽¹⁾, Dr. Osmar Telis.⁽²⁾

RESUMEN

El glioblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente en el paciente adulto, con un pronóstico muy negativo a pesar de los grandes avances en su diagnóstico y tratamiento que se han producido en los últimos años.

Su forma de presentación en imágenes es muy típica, como una lesión de tamaño variable, con necrosis central, focos de hemorragia y un comportamiento agresivo loco-regional.

Glioblastoma afecta predominantemente los hemisferios cerebrales, siendo muy poco frecuente en fosa posterior, sobre todo en el cerebelo. A pesar de esto existen cada vez más casos reportados en fosa posterior, por lo que entendemos de gran interés analizar su forma de presentación y los elementos que permiten sospechar el diagnóstico previo a la cirugía.

Es objetivo de este trabajo analizar la forma de presentación de los glioblastomas localizados en el cerebelo y sus características en resonancia magnética a partir de una serie de casos que se presentaron en nuestro centro.

Palabras clave: tumores cerebrales, tumores de cerebelo, glioblastoma, resonancia magnética.

ABSTRACT

Glioblastoma is the most frequent malignant brain tumor in the adult patient, with a negative prognosis despite the great advances in its diagnosis and treatment that have occurred in recent years.

Its imaging presentation is very typical as a mass of variable size, with central necrosis, hemorrhage and aggressive loco-regional behavior.

It predominantly affects the cerebral hemispheres, while the location in the posterior fossa, especially in the cerebellum, is very rare.

Despite this, there are more and more reported cases in the last years, which is why we understand that it is of great interest to analyze their presentation and the elements that suggest its diagnosis prior to surgery.

The objective of this work is to analyze the form of presentation of glioblastomas located in the cerebellum and their characteristics on magnetic resonance imaging from a series of cases that occurred in our center.

Key words: brain tumors, cerebellar tumors, glioblastoma, magnetic resonance imaging

INTRODUCCIÓN

Los tumores de estirpe glial son los tumores primarios más frecuentes del encéfalo, y las variantes de alto grado son las más comunes en la práctica clínica. Su pronóstico es globalmente desfavorable a pesar de los importantes avances en su diagnóstico y tratamiento que se han producido en las últimas décadas. Dentro de los gliomas, el glioblastoma (GBM) es la vía final común en la evolución de estas lesiones, y es clasificado como grado IV de la clasificación de la OMS, con el peor pronóstico global.

El GBM es un glioma con diferenciación predominantemente astrocitaria que muestra atipias nucleares, alta actividad mitótica, crecimiento infiltrativo, proliferación vascular y necrosis⁽¹⁾. Es el tumor encefálico maligno más frecuente en el adulto, representando cerca de un 15% del total de tumores intracraneales y casi la mitad del total de

tumores primarios malignos⁽²⁾. Su forma de presentación en imágenes es muy característica y su localización es habitualmente supratentorial, en los hemisferios cerebrales. En los últimos años ha aumentado el número de casos de localización de GBM en la fosa posterior, sobre todo en el cerebelo, donde es un tumor poco frecuente y cuyo diagnóstico es poco considerado en la lista de diferenciales.

Es el objetivo de nuestro trabajo analizar los hallazgos en una serie de pacientes con diagnóstico definitivo de GBM localizado en el cerebelo, destacando aquellos elementos que pueden orientar al diagnóstico preoperatorio.

MATERIALES Y MÉTODO

Para el presente trabajo se analizaron los estudios de resonancia magnética (RM) de 5 pacientes con diagnóstico

1) Ex Profesor Agregado de la Unidad Académica de Imagenología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

2) Ex Profesor Adjunto de la Unidad Académica de Imagenología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

Autor para correspondencia:
Nicolás Sgarbi
nsgarbi@gmail.com

Recibido: 11/09/2024
Aceptado: 08/11/2024

histo-patológico definitivo de glioblastoma, localizado en el cerebelo, con énfasis en la forma de presentación en imágenes.

Se consideraron los datos patronímicos del grupo de pacientes, sus principales antecedentes y la clínica que lleva a la realización de RM.

Luego se analizan los hallazgos en RM con secuencias SE T1, FSE T2 y FLAIR, secuencia de difusión (DWI) y mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC), imágenes de susceptibilidad (GRE T2* o SWI/SWAN) y secuencias potenciadas en T1 post-gadolinio.

En 4 casos se cuenta con estudio de perfusión con gadolinio y técnica dinámica de susceptibilidad (DSC por sus siglas en inglés) con cálculo de mapa de volumen sanguíneo cerebral relativo (CBVr por sus siglas en inglés). En 3 casos se cuenta con espectroscopía con adquisiciones multivoxel con TE corto (45ms) e intermedio (135ms) en zona de interés y con comparación con tejido cerebeloso sano contralateral.

En todos los casos se contó con el esquema terapéutico elegido, que incluyó cirugía de resección, quimioterapia y radioterapia adyuvantes. En todos los pacientes se realizó análisis histológico de la pieza y estudio inmuno-histoquímico. En 4 casos se contó además con el estudio del estatus de IDH de la lesión.

Se agrupan los hallazgos y se comparan con los datos obtenidos de la revisión realizada de la literatura. Para esto se utilizan los sistemas de búsqueda habitual sobre todo PubMed – NCBI con énfasis especial en artículos disponibles de los últimos 10 años sobre glioblastoma y específicamente glioblastoma cerebeloso.

RESULTADOS

El rango etario de los pacientes fue de 12 a 66 años, con 3 de ellos comprendidos entre los 30 y 56 al momento del diagnóstico. Del grupo de pacientes, 3 eran de sexo masculino, y en ninguno de ellos se contaba con antecedentes patológicos significativos previos. En todos los casos la clínica que desencadenó el diagnóstico fue menor a una semana, en 4 casos menor a 4 días de evolución de los síntomas (Tabla 1). Vómitos y cefalea fueron los síntomas más comunes (4 casos), con un paciente que se presentó con clínica de hipertensión intra-craneana y mayor gravedad inicial. Todos los pacientes presentaron una lesión infratentorial localizada en un hemisferio cerebeloso, 4 casos del lado izquierdo.

En relación con la presencia de edema, en 2 casos fue escaso y en los restantes catalogado como moderado. Un paciente se presentó con compresión significativa del IV ventrículo e hidrocefalia supra-tentorial, coincidente con aquel de presentación clínica inicialmente grave.

Todas las lesiones eran redondeadas, si bien en 3 casos los límites o márgenes eran imprecisos. Todos los casos se presentaron con un patrón de realce heterogéneo, de intensidad moderada, con necrosis central, en 3 casos con hemorragia intra-tumoral y en ningún caso con calcificaciones.

Un único caso presentó lesiones satélites en el tejido vecino separadas de la lesión original y que se interpretó como un tumor multifocal. Ningún paciente presentó evidencia de diseminación leptomeningea en los estudios de imagen inicial ni de seguimiento (Tabla 2).

Las porciones sólidas de todos los casos presentaron alta señal por difusión relajada y baja señal por difusión

Tabla 2. Características en RM de las lesiones.					
	Edad	Sexo	Antecedentes	Clínica	Localización en Cerebelo
Caso 1	12	M	-----	Tendencia al sueño / HCF 48 horas	H. Izquierdo Cara anterior
Caso 2	30	M	-----	Vértigo / Vómitos 4 días	H. Izquierdo Lateral
Caso 3	39	M	Fumador	Cefalea / Inestabilidad 7 días	H. Derecho Inferior paramediano
Caso 4	56	F	HTA	Cefalea / Vómitos 48 horas	H. Izquierdo Cara anterior
Caso 5	66	F	Fumadora HTA	Cefalea / Vómitos 4 días	H. Izquierdo Anterior e Inferior

Tabla 1. Datos patronímicos, presentación clínica y localización tumoral.

	Edema	Márgenes	Necrosis	Hemorragia	Calcio	Multifocal	Diseminación LCR	Multifocal
Caso 1	Escaso	Imprecisos	Si	Si	No	No	No	Salvaje
Caso 2	Moderado	Imprecisos	Si	Si	No	Si	No	Salvaje
Caso 3	Moderado	Precisos	Si	No	No	No	No	-----
Caso 4	Moderado	Imprecisos	Si	Si	No	No	No	Salvaje
Caso 5	Escaso	Precisos	Si	No	No	No	No	Salvaje

restringida en el mapa de ADC, como corresponde a lesiones de alta celularidad y agresividad. En los 4 casos con estudio de perfusión, se observó aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo VSCr en los sectores sólidos de las lesiones.

En los trazados metabólicos obtenidos por espectroscopía (3 casos) siempre se observó descenso del n-acetil-aspartato (NAA) con aumento de los niveles de colina (Ch), índice Ch/NAA superior a 2,4. Todos los casos presentaron un pico de lípidos (Lip) significativo. En 2 casos, la alteración metabólica se extendía hacia el edema vasogénico vecino a los márgenes tumorales relacionado con la característica infiltración que estas lesiones presentan en el estudio histológico.

Los 5 pacientes fueron operados, lográndose una resección completa en 4 de ellos, tomando como referencia el estudio de RM post-operatorio inmediato. En el caso

restante, con nódulos satélites, la resección superó el 90% de la lesión principal, sin realizarse una nueva cirugía. En todos los casos se realizó radioterapia adyuvante luego de la cirugía.

Todas las lesiones fueron catalogadas como Glioblastoma según los criterios de la OMS (2016), con comportamiento IDH salvaje en los 4 casos que se realizó su análisis.

Del total de pacientes, 3 presentaron estudios de RM sin recidiva en el primer año de control. Un caso presentó una recidiva local a los 4 meses, mientras que el caso con resección sub-máxima presentó criterios de progresión lesional (RANO) en RM de control a los 3 meses. Todos los pacientes fallecieron antes de los 24 meses del diagnóstico inicial, dos de ellos con sobrevividas menores a 8 meses (paciente con recidiva local y resección sub-máxima).

Se muestran imágenes representativas de los casos analizados en las figuras 1 a 5.

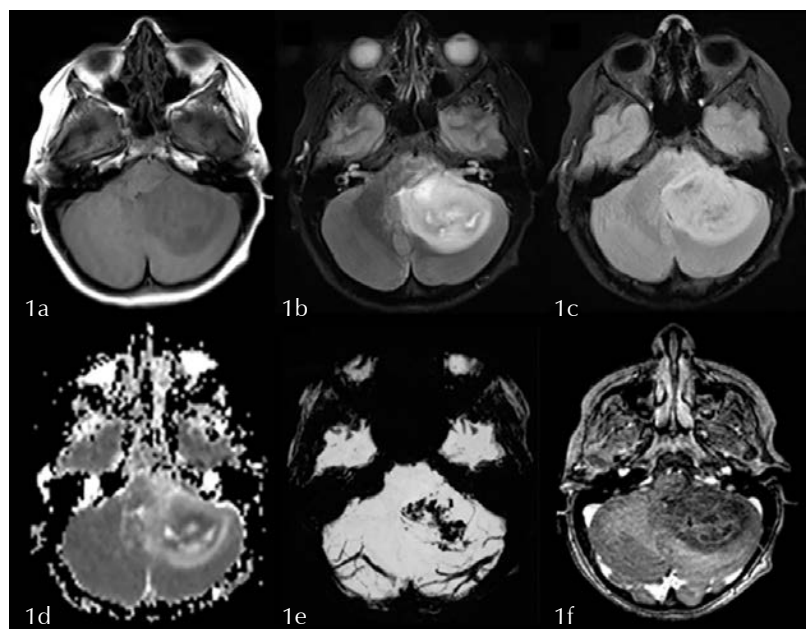


Figura 1
Imágenes seleccionadas de RM Caso 1.

Se observa lesión tumoral ubicada en el hemisferio cerebeloso izquierdo, con baja señal en T1 (a) y alta señal en T2 (b) y FLAIR (c).

En el mapa de ADC (d) se identifican zonas centrales de relajación de difusión que corresponden a necrosis y zonas de baja señal (difusión restringida) que corresponden a los sectores hiper-celulares.

En SWI (e) se observan múltiples focos hipo-intensos centrales que corresponden a necrosis y en secuencia SE T1 post-contraste (f) se identifica realce moderado, heterogéneo, central.

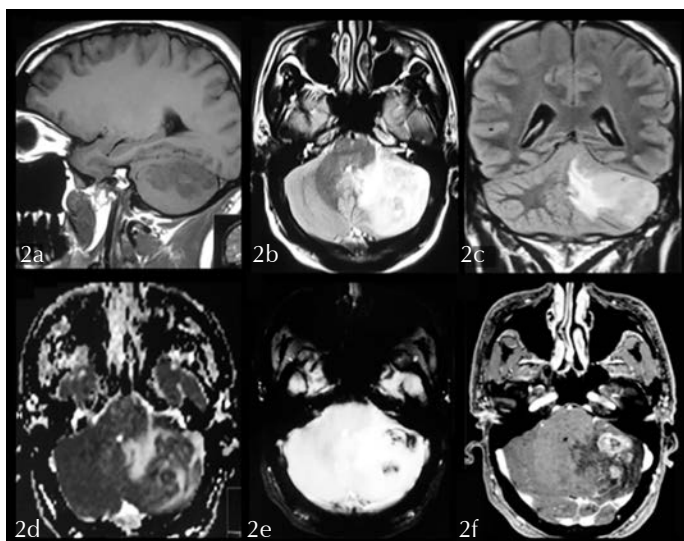


Figura 2
Imágenes seleccionadas de RM Caso 2.
Lesión ubicada en el hemisferio cerebeloso izquierdo, mal delimitada, de baja señal en secuencia T1 (a), hiperintensa en T2 (b) con moderado edema vasogénico en secuencia FLAIR (c) y efecto de masa local. En mapa de ADC (d) presenta sectores sólidos de baja señal (difusión restringida) como corresponde a las lesiones de alta celularidad, con focos de hemorragia en secuencia GRE T2* (e). Luego de administrar medio de contraste se observa en secuencia T1 (f) la presencia de realce heterogéneo en las porciones sólidas, con un foco satélite ubicado por detrás (lesión multi-focal).

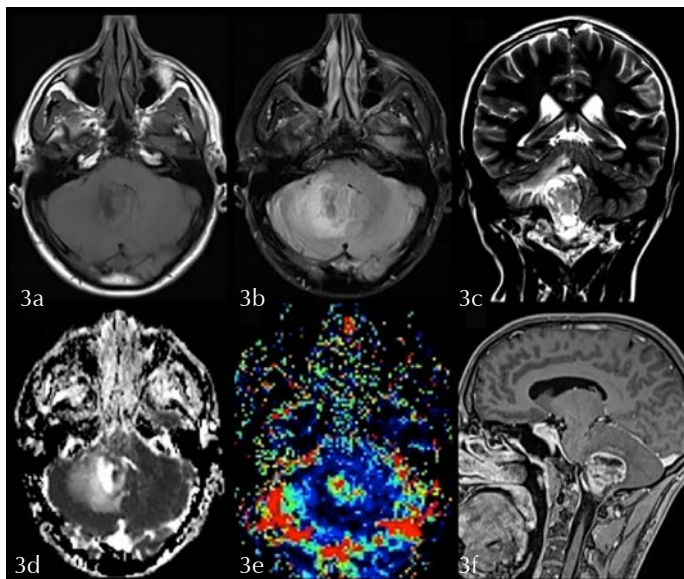


Figura 3
Imágenes seleccionadas de RM Caso 3.
Se observa lesión redondeada ubicada en el hemisferio cerebeloso derecho, sector paravermiano, heterogénea, con sector central de baja señal en T1 (a) y alta señal en FLAIR (b) y T2 (c), con moderado edema vasogénico. El sector sólido tiene difusión restringida (baja señal) en ADC (d) y aumento del volumen sanguíneo cerebral en el mapa VSCr (e). Con el medio de contraste se observa intenso realce periférico, con un sector nodular sólido heterogéneo e irregular y zonas de necrosis.

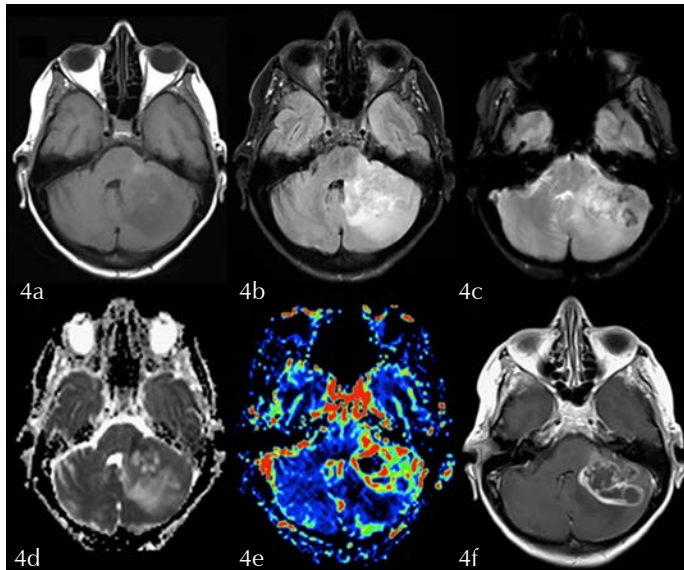


Figura 4
Imágenes seleccionadas de RM Caso 4.
Proceso tumoral ubicado en el hemisferio cerebeloso izquierdo predominantemente hipointenso en secuencia T1 (a), con alta señal en FLAIR (b) y edema moderado. En secuencia GRE T2* (c) se identifican focos de hemorragia en la periferia y los sectores sólidos presentan baja señal en el mapa de ADC (d). En perfusión hay zonas de aumento significativo del VSCr (e) que coinciden con las zonas de realce observadas en secuencia T1 post-gadolinio (f), que delimitan la necrosis.

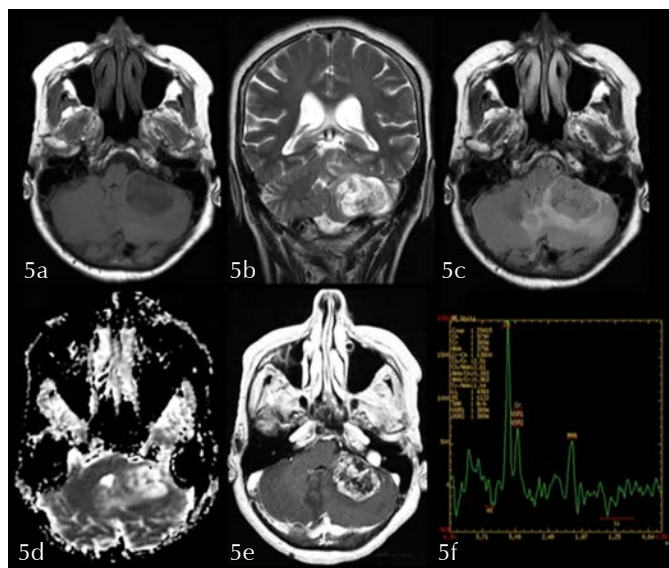


Figura 5
Imágenes seleccionadas de RM Caso 5.
Proceso expansivo del hemisferio cerebeloso del lado izquierdo, con márgenes precisos, hipointenso en T1 (a), hiperintenso en T2 (b), heterogéneo, con escaso edema vasogénico en secuencia FLAIR (c).
Los sectores sólidos, periféricos, tienen baja señal en ADC (d) e intenso realce en secuencia SE T1 con medio de contraste (e) y sectores centrales de necrosis. En el trazado metabólico seleccionado de espectroscopía (f) con TE intermedio se observa descenso del NAA con significativo ascenso de los niveles de Ch.

DISCUSIÓN

Los gliomas son los tumores primarios más comunes del sistema nervioso central, y las variantes agresivas, grado III y IV de la clasificación de la OMS, son las más frecuentes⁽¹⁾. El pronóstico de estas lesiones sigue siendo muy negativo a pesar de los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de las últimas décadas.

La edad de presentación más común del GBM es entre la 6ª y 7ª década de la vida, aunque puede verse a cualquier edad^(2,3). En nuestra serie un único paciente se presentó dentro de ese rango etario con la mayoría de los casos por debajo de los 60 años. Esto es coincidente con los reportes que indican un diagnóstico en edades más tempranas en comparación con la localización supratentorial, entre los 50 a 56 años^(3,6,7). La presentación en la edad pediátrica es también poco frecuente.⁽⁸⁾

El diagnóstico imagenológico es relativamente sencillo por su forma de presentación: lesiones únicas, ocupantes de espacio, con necrosis y realce anular, con edema asociado y efecto de masa variable. La localización más frecuente es la supratentorial, en los hemisferios cerebrales, siendo menos común la topografía cerebelosa. Algunos autores reportan que la localización en cerebelo es muy poco frecuente, representando entre un 0.5 al 2% del total de los GBM^(3,4). Esta baja incidencia explica en parte la excepcionalidad del diagnóstico pre-operatorio de esta entidad, siendo habitual la sospecha de lesión secundaria, tumor más frecuente del cerebelo en los adultos.⁽⁵⁾

El aspecto en estudios de imagen de estos tumores es bastante característico, lo que habitualmente permite sospechar el diagnóstico pre-operatorio con excelentes niveles de sensibilidad y especificidad. Hay dos elementos que caracterizan a los GBM tanto en imágenes como en los estudios histológicos: la necrosis y la hemorragia intra-

tumoral^(1,9). En nuestra serie todos los casos presentaron necrosis, aunque sólo 3 con hemorragia reconocible en los estudios de imagen. Algunos autores refieren que la presencia de necrosis, hemorragia y los márgenes mal definidos son elementos muy sugerentes del diagnóstico de GBM en cerebelo⁽⁵⁾. Asimismo, se sugiere que la presencia de escaso o moderado edema orienta al diagnóstico más probable de GBM en comparación con las lesiones metastásicas^(5,10,11). En nuestra serie 3 lesiones presentaron márgenes mal definidos, y en todos los casos el edema vasogénico fue escaso o moderado.

Las técnicas funcionales aportan información adicional al diagnóstico, aunque su especificidad es relativamente baja a la hora de los diferenciales, sobre todo con lesiones secundarias⁽¹²⁾. Se ha señalado la importancia de la presencia de diseminación leptomeningea como un elemento que influye de forma negativa en el pronóstico^(13,14). Ninguno de los casos de nuestra serie presentó evidencia de compromiso leptomeningeo en los estudios iniciales ni en el seguimiento. Algunos autores indican una incidencia de diseminación en hasta un 50% del total de GBM cerebelosos⁽¹⁵⁾. También se reporta una mayor incidencia de lesiones multifocales en los GBM cerebelosos en comparación con los supratentoriales^(5,6,11,16). En nuestra serie un paciente presentó nódulos satélites y fue interpretado como un tumor multifocal.

El 90% del total de GBM son de la variante IDH salvaje (ausencia de mutación IDH), primarios o de novo por su crecimiento, más común en los adultos y en las localizaciones supratentoriales⁽¹⁾. Algunos autores han señalado diferencias en las características moleculares de los GBM dependiendo de su localización, donde los cerebelosos son catalogados como IDH salvajes en menos del 50%^(7,17). Es interesante que del análisis molecular de GBM cerebelosos en diferentes series se desprende que constituyen un grupo heterogéneo de entidades tumorales tanto en su

comportamiento genético como clínico⁽⁷⁾. Como vimos en nuestra serie en todos los casos (con excepción del caso 3, al que no se realizó prueba molecular), es más frecuente la ausencia de mutación IDH (llamados IDH salvajes) en las lesiones cerebelosas entre otras características.^(11,16,18)

También se señala como más frecuente la mutación H3-K27M en la localización cerebelosa, mutación típica de los gliomas de línea media⁽¹⁹⁾. Esta mutación no fue analizada en nuestra serie de casos.

No existen pautas específicas sobre el manejo terapéutico de los pacientes con GBM cerebeloso. Es claro que la cirugía es el tratamiento inicial de elección con el objetivo

de lograr una resección completa^(20,21). Los pacientes con resecciones máximas tienen mejor pronóstico con sobrevida libre de enfermedad más prolongada y con mejor calidad⁽¹⁶⁾. El pronóstico es muy malo, al igual que los GBM de otras localizaciones, siendo el comportamiento biológico muy similar^(4,22). La sobrevida global reportada es de entre 12 a 18 meses con una sobrevida libre de enfermedad que en las mejores series es de apenas 8 a 9 meses^(4,13). En nuestra serie 3 pacientes no tuvieron evidencia de progresión de enfermedad en los primeros 12 meses luego de la cirugía, mientras que un caso no superó los 4 meses sin progresión. La peor evolución fue del caso en el cuál la resección quirúrgica no fue completa, coincidente con lo reportado en la literatura.

CONCLUSIONES

Es importante considerar al GBM cerebeloso como posible diagnóstico diferencial en pacientes con tumores localizados en este sector y con las características que fueron discutidas.

Es fundamental la sospecha en vistas a elaborar la mejor estrategia terapéutica, así como para una adecuada planificación de la cirugía en vistas a intentar una resección máxima.

BIBLIOGRAFÍA

1. Louis DN, Suvà ML, Burger PC et al. Glioblastoma, IDH-wildtype. En: WHO Classification of tumors of the Central Nervous System. (Revised 4th edition). Chapter 1: Diffuse Gliomas. 28-45. Lyon, 2016.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2014; 16(Suppl 4):iv1-63.
3. Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of brain tumor registry of Japan (1984-2000). Part I. General features of brain tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003; 49(Suppl):S1-25.
4. Yang S, Liu J, Wang T et al. Cerebellar glioblastoma multiforme: a retrospective study of 28 patients at a single institution. *International Journal of Neuroscience* 2013; 123(10):691-697.
5. Kuroiwa T, Numaguchi Y, Rothman MI et al. Posterior fossa glioblastoma multiforme: MRI findings. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:583-9.
6. Weber DC, Miller RC, Villa S et al. Outcome and prognostic factors in cerebellar glioblastoma multiforme in adults: a retrospective study from the rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:179-186.
7. Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D et al. Tumors diagnosed as cerebellar glioblastoma comprise distinct molecular entities. *Acta Neuropathologica Communications* 2019; 7:163-175.
8. Papaevangelou G, Chamilos C, Dana H, Sgouros S. Cerebellar glioblastoma in a child. *Pediatr Neurosurg* 2017; 52:211-213.
9. Rees JH, Smirniotopoulos JC, Jones RV et al. Glioblastoma multiforme: radiologic - pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16:1413-38.
10. Grahovac G, Tomac D, Lambasa S et al. Cerebellar glioblastomas: pathophysiology, clinical presentation and management. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151:653-7.
11. Utsuki S, Oka H, Miyajima Y et al. Adult cerebellar glioblastoma cases have different characteristics from supratentorial glioblastoma. *Brain Tumor Pathol* 2012; 29:87-95.
12. Kikuchi K, Hiratsuke Y, Kohno S et al. Radiological features of cerebellar glioblastoma. *J Neuroradiol* 2016; 43(4):260-5.
13. Tsung AJ, Prabhu SS, Lei X et al. Cerebellar glioblastoma: a retrospective review of 21 patients at a single institution. *J Neurooncol* 2011; 105(3):555-62.
14. Akimoto J, Fukami S, Tsutsumi M et al. Radiopathological characteristics of cerebellar malignancy glioma in adults. *Brain Tumor Pathol* 2009; 26:59.
15. Salazar OM, Rubin P. The spread of glioblastoma multiforme as a determining factor in the radiation treated volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976; 1:627-637.
16. Picart T, Barritault M, Berthillier J et al. Characteristics of cerebellar glioblastomas in adults. *J Neurooncol* 2018; 136(3):555-563.
17. Lai A, Kharbanda S, Pope WB et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol* 2011; 29(34):4482-90.
18. Takahashi Y, Makino K, Nakamura H et al. Clinical characteristics and pathogenesis of cerebellar glioblastoma. *Mol Med Rep* 2014; 10(5):2383-2388.
19. Nakata S, Nobusawa S, Yamazaki T et al. Histone H3 K27M mutations in adult cerebellar high-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2017; 34:113-119.
20. Adams H, Chaichana KL, Avendaño J et al. Adult cerebellar glioblastoma: understanding survival and prognostic factors using a population-based database from 1973 to 2009. *World Neurosurg* 2013; 80(6):237-243.
21. Babu R, Sharma R, Karikari IO et al. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *J Clin Neurosci* 2013; 20(8):1117-1121.
22. Mattos JP, Marenco HA, Campos JM et al. Cerebellar glioblastoma multiforme in an adult. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(1):132-135.