

Oligodendroglioma anaplásico primario de la médula espinal

Primary anaplastic oligodendroglioma of the spinal cord

Sandro Casavilca,¹ Arie Perry,² Enrique Orrego,³ Luis Ojeda,³ Adela Heredia,⁴ Carlos Barrionuevo¹ y Mayer Zaharia⁴

RESUMEN

El oligodendroglioma de la médula espinal es una neoplasia extremadamente rara y solo se han reportado 52 casos en la literatura. Se reporta el caso de un paciente varón de 52 años, con paraplejía y un tumor en la médula espinal a nivel de C7 a T4. El diagnóstico final fue oligodendroglioma anaplásico con deleción del cromosoma 1p.

Palabras clave. Oligodendroglioma anaplásico, glioma, médula espinal, deleción 1p, paraplejía.

ABSTRACT

Spinal cord oligodendroglioma is an extremely unusual glial neoplasm and only 52 cases have been reported at this time. We report the case of a 52 year-old man with paraplegia and an intramedullary tumor of the spinal cord at levels C7 to T4. The final diagnosis was anaplastic oligodendroglioma with an isolated chromosome 1p deletion.

Key words. Anaplastic oligodendroglioma, glioma, spinal cord, 1p deletion, paraplegia.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 a 15 años la clasificación de los gliomas difusos ha sufrido un cambio considerable. Por ejemplo, los tumores oligodendrogliales han evolucionado en términos de conceptos para su interpretación y clasificación.^{1,2} Además, la relación entre el genotipo

y el fenotipo incluye una translocación desbalanceada recurrente que compromete las regiones centroméricas de los cromosomas 1 y 19, lo que resulta en la pérdida combinada de 1p/19q y se produce en hasta 70% de los oligodendrogliomas.³⁻⁹ Cuando está presente, es un factor pronóstico importante y prevé una mayor respuesta a la radioterapia y quimioterapia, especialmente a los agentes alquilantes como la temozolamida.^{10,11}

El nombre de oligodendroglioma fue introducido por Bailey y Bucy, en 1929, para describir un tumor compuesto de células que se asemejan a los oligodendrocitos. En ese tiempo, y ahora también, no hubo evidencia directa para apoyar la afirmación de que los oligodendrogliomas surgen a partir de oligodendrocitos maduros. La noción preferida actualmente es que los gliomas bien diferenciados pueden surgir de células madres pluripotenciales neurales.³

PRESENTACIÓN DEL CASO

El paciente de 52 años, agricultor, con dos años de enfermedad que se caracterizaba por debilidad y entumecimiento de las extremidades inferiores. Luego desarrolló estreñimiento e incontinencia urinaria.

1. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima.

2. Departments of Pathology and Neurological Surgery. University of California San Francisco.

3. Departamento de Neurocirugía. INEN, Lima.

4. Departamento de Radioterapia. INEN, Lima.



Figura 1. Resonancia magnética (T2), tumor intramedular T1- T3 y laminectomía en T1-T2.

Seis meses antes de su ingreso, el paciente desarrolló paraplejía; y, un mes antes de llegar a nuestro hospital, se sometió a una cirugía de columna. El diagnóstico patológico inicial fue ependimoma de células claras en el hospital origen de la referencia. La resonancia magnética de octubre de 2010 mostró una masa intramedular que se extendía de C7 a T4, con edema y cambios degenerativos en la columna vertebral adyacente. Figura 1.

Ya en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se revaluó el caso y los tejidos extraídos. Los cortes histológicos mostraron una neoplasia moderadamente celular. Las células tumorales eran predominantemente redondas y uniformes con contornos nucleares bastante nítidos y cromatina finamente granular con nucléolos pequeños ocasionales. Tenían una cantidad moderada de citoplasma claro, vacuolado, con áreas del tumor que parecían tener un patrón de crecimiento sólido. Se

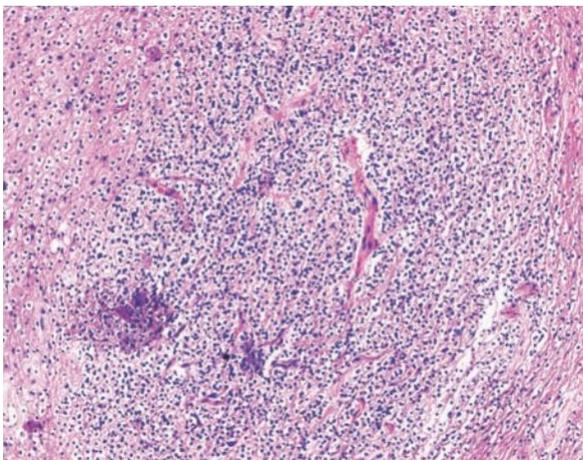


Figura 2. Presencia de halos perinucleares de la imagen clásica en 'huevo frito' y una fina red capilar en oligodendroglioma (100x).

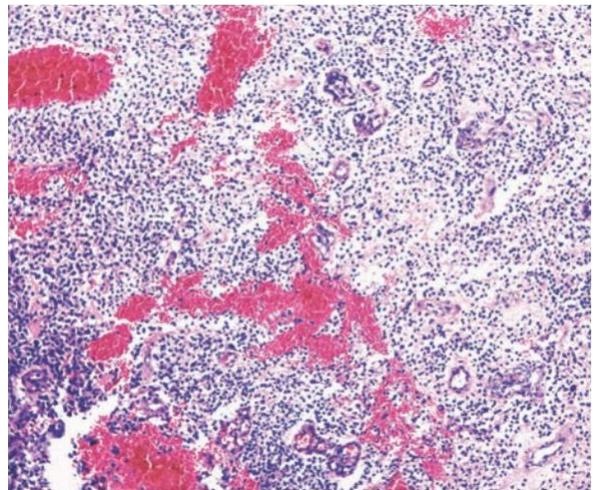


Figura 3. Tumor celular con proliferación microvascular (40x).

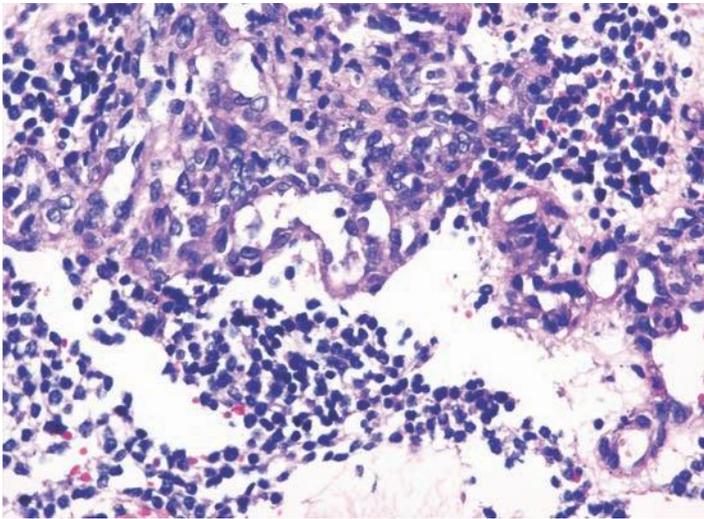


Figura 4. Proliferación microvascular prominente y mitosis (400x).

identificó figuras mitóticas dispersas y varios focos de proliferación microvascular. No se identificó necrosis tumoral.

Se llevó a cabo los estudios de inmunohistoquímica para PGAF, EMA, CD99, D2-40, sinaptofisina, neurofilamento y Olig2.¹² Las células tumorales mostraron positividad irregular a PGAF y un grado variable de tinción a Olig2 con algunas áreas de fuerte positividad. El neurofilamento realizó numerosos procesos axonales atrapados en la mayor parte del tumor, lo que confirmó la naturaleza infiltrativa de la

neoplasia. Una subpoblación de las células tumorales eran sinaptofisina positivas. Además, la sinaptofisina destacó el neuropil atrapado. Las células tumorales eran negativas para neurofilamento, CD99, D2-40 y EMA. Estas características son consistentes con un oligodendroglioma anaplásico, OMS grado III. Debido a la rareza de este tumor en la médula espinal, se realizó hibridación *in situ* con fluorescencia para 1p19q en el laboratorio de UCSF para fines de diagnóstico. Se halló delección del cromosoma 1p19q sin supresión de 19q.

El paciente fue sometido a radioterapia con 3 750 cGy. En el seguimiento, un mes después, se produjo mejoría de la disfunción motora y sensorial de ambos miembros inferiores.

DISCUSIÓN

El oligodendroglioma anaplásico de la médula espinal es un tumor extremadamente raro, con solo unos pocos casos descritos en la literatura, lo que representa entre 0,8 % y 4,7 % de los tumores de la médula espinal. Si se considera que la mayoría de los casos que se han descrito tienen limitaciones diagnósticas y hay un número de imitadores más comunes en esta ubicación (por ejemplo, astrocitoma pilocítico), es probable que la incidencia real sea aún menor.¹³⁻¹⁵ En un ejemplo publicado previamente de un oligodendroglioma anaplásico recurrente de la médula espinal se encontró, de forma análoga a nuestro caso, delección solitaria de 1p (19q intacto). Este caso que se asoció con una respuesta dramática a la terapia con temozolamida.¹⁵

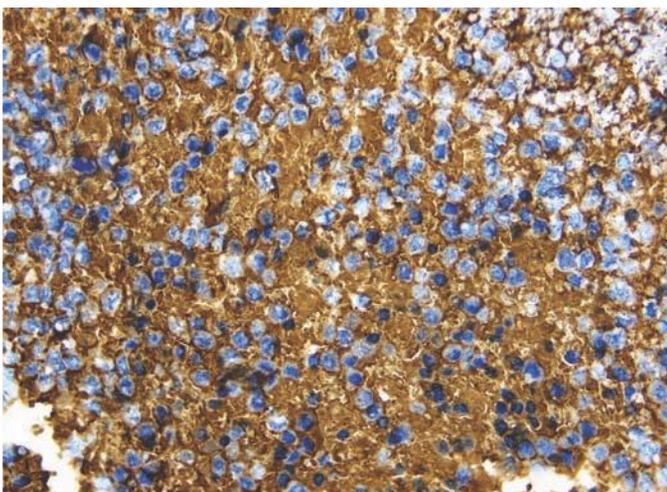


Figura 5. El tumor es predominantemente PGAF negativo, con alguna expresión en oligodendrocitos gliofibrilares (400x).

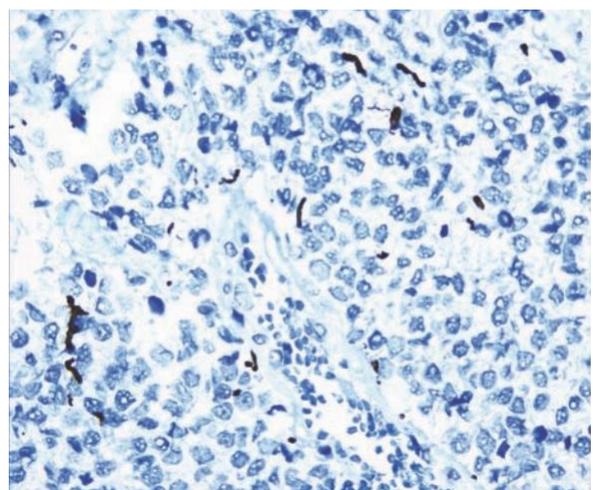


Figura 6. La inmunotinción para neurofilamento realiza la presencia de axones atrapados (400x).

Hay varias posibles pautas terapéuticas para el tratamiento y el consenso sugiere que la cirugía es la herramienta más importante si el tumor es accesible. La extirpación quirúrgica, la radioterapia (RT) y la quimioterapia, son las principales modalidades de tratamiento en oligodendrogliomas de la columna vertebral; pero, desafortunadamente, la naturaleza infiltrante de este tumor hace de la resección un reto.

Poco se sabe sobre el papel del estado de la delección 1p19q en oligodendrogliomas espinales ya que son muy pocos casos estudiados. Sin embargo, existe actualmente un ejemplo de codelección 1p/19q y un reporte de caso con solo delección 1p.^{13,15}

Una revisión de la literatura entre 1931 y 1978 describió el detalle clínico patológico de 36 casos de oligodendroglioma intramedular (OI).¹⁶ Entre 1979 y 2010 se publicó 16 casos adicionales. De los 52 casos reportados de OI, solo nueve fueron oligodendrogliomas anaplásicos (OA).¹⁷⁻²⁰ Woods reportó el primer caso de OA del cono medular y la cauda equina en 1944.²⁰ El paciente solo recibió RT y murió cinco meses después. Love presentó el segundo caso de oligodendroglioma grado II del *filum terminale* en 1951, este paciente fue tratado con radioterapia (RT).²¹

En oligodendrogliomas de grado II, varios autores informan captación heterogénea de contraste pero este patrón es bastante inespecífico y el diagnóstico de oligodendroglioma anaplásico rara vez se considera en los estudios de imagen, ya que otras entidades son mucho más frecuentes en esta localización.²²

Un caso de OA, que fue publicado por Nam en 1998 de un niño de tres años de edad con hipertensión intracraneal, que seis meses más tarde desarrolla síntomas de compromiso medular. La RM muestra un tumor intramedular de T4 a L1 con captación heterogénea de contraste y siringomielia. El niño desarrolló mielopatía e incontinencia urinaria pos-RT y sobrevivió 48 meses.¹⁸ En nuestro caso, la paciente presentaba déficits similares y la resonancia magnética reveló un tumor localizado dorsalmente con realce de contraste y asociado a siringomielia.

También se observó siringomielia en varios casos reportados previamente de OI; así, Ushida publicó un caso de OI grado II de C7 a T12 con siringomielia cervical y siringobulbia. Se sometió a una cirugía para obtener una biopsia y el tratamiento de la siringomielia. En una segunda operación se realizó resección total y

a continuación, se trató con RT (5 000 cGy) con una subsiguiente supervivencia de tres años.¹⁹

La duración de los síntomas de los nueve casos publicados previamente de OA intramedular fue de 1 a 48 meses. En nuestro caso, fue de 24 meses. De estos nueve casos con OA, tres eran cervicales, cuatro torácicos y dos lumbares. Nuestro caso es de localización torácica. Solo dos casos recibieron quimioterapia después de la RT. El caso presentado por Ramírez en 2007 fue tratado con el protocolo de PVC (procarbazona, vincristina y lomustina), y desarrolló metástasis cerebrales a los 19 meses.²¹ El caso reportado de OI con delección de 1p en un paciente de 18 años de edad con una masa intramedular de T8 a T10, que realizó contraste en la MRI, mostró siringomielia a nivel cervical por debajo de la lesión. La paciente fue sometida a resección total y recibió 4 000 cGy de RT. El tumor recurrió ocho meses después y la paciente fue sometida a una segunda operación, en la que se logró la resección subtotal del tumor. Luego recibió quimioterapia con temozolamida (seis cursos) sin evidencia de tumor un año después.¹⁵ En nuestro caso, el paciente recibió 3 750 cGy pero debido a otras complicaciones médicas aún no ha comenzado la quimioterapia.

El caso de un hombre de 30 años con un OI grado II de la OMS con codelección 1p y 19q que desarrolló oligodendrogliomatosis cerebral y sobrevivió 19 meses con RT y quimioterapia con temozolamida.¹³

La dosis de RT aplicada a los pacientes fue entre 4 000 y 5 040 cGy. La controversia en la aplicación de RT después de la cirugía es el riesgo de mielopatía. En 1980, Fortuna reportó el caso de una mujer de 26 años con un OI grado II situado entre T10 y T12. Se realizó la resección total del tumor y a pesar de no haber recibido RT adyuvante, la paciente sobrevivió a ocho años.¹⁶

En 2000, Gilmer reportó el caso de un niño de tres años con OI grado II que desarrolló diseminación leptomeningea craneoespinal. Se le trató con RT y quimioterapia con carboplatino y tuvo una supervivencia global de diez años, pero con hidrocefalia y metástasis cerebrales múltiples, que comprometieron la superficie del tronco cerebral, cerebelo, corteza cerebral, la materia blanca y el cuerpo caloso.¹⁷

Dada la naturaleza infiltrante del OI, la resección quirúrgica total es difícil, como se evidencia por el hecho de que se logró en solo el 15 % de los casos (8/52).²³ Oligodendrogliomatosis cerebral se desarrolló

en dostercios de los 52 casos de OI durante el curso de la enfermedad. El tratamiento de oligodendrogliomatosis en OI es controvertido, aunque probablemente la quimioterapia y la RT están justificados. Grant presentó 12 casos publicados entre 1951 y 2007 con OI y gliomatosis meníngea. Solo un caso recibió quimioterapia y RT craneoespinal, con resolución de los síntomas de 24 meses.²⁴

En conclusión, se reporta un paciente con un oligodendroglioma anaplásico de la médula espinal con delección 1p que fue sometido a resección quirúrgica y recibió 3750 cGy de RT para el tumor residual. La frecuencia y las implicancias pronósticas de las delecciones 1p19q en OI aún se desconocen debido al número limitado de casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Giannini C, Scheithauer B, Weaver A, Burger P, Kros J, Mork S, et al. Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60:248-262.
- Miller CR, Dunham Ch, Scheithauer B, Perry A. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2006;24:5419-5426.
- Cairncross G, Jenkins R. Gliomas with 1p19q codeletion: a.k.a. oligodendroglioma. *Cancer J.* 2008;14:352-357.
- Dehghani F, Schachenmayr W, Laun A, Korf H. Prognostic implication of histopathological, immunohistochemical and clinical features of oligodendrogliomas: a study of 89 cases. *Acta Neuropathol.* 1998;95:493-504.
- McDonald JM, Ju See S, Tremont I, Colman H, Gilbert M, Groves W, et al. The prognostic impact of histology and 1p19q status in anaplastic oligodendroglial tumors. *Cancer.* 2005;107:1468-1477.
- Ohgaki H, Kleihues P. Population based studies on incidence, survival rates, and genetics alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64:479-489.
- Scheie D, Cvancarova M, Mork S, Skullerud K, Andersen PA, Benestad I, et al. Can morphology predict 1p19q loss in oligodendroglial tumors? *Histopathol.* 2008;53: 578-587.
- Smith J, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, et al. Alterations of chromosomes arms 1p and 19q as a predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol.* 2008;636-645.
- Van Den Bent M, Looijenga L, Langenberg K, Dinjens W, Graveland W, Uytendwilligen L, et al. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer.* 2003;1276-1284.
- Jaekle K, Ballman K, Rao D, Jenkins R, Buckner J. Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. *J Clin Oncol.* 2006;246-1252.
- Van Den Bent M, Carpentier A, Brandes A, Sanson M, Taphoorn M, Bersen H, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006;24: 2715-2722.
- Yokoo H, Nobusawa S, Takebayashi H, Ikenaka K, Isoda K, Kamiya M, et al. Anti-Human Olig2 antibody as a useful immunohistochemical marker of normal oligodendrocytes and gliomas. *Am J Pathol.* 2004;164:1717-1725.
- Guppy K, Akins T, Moes G, Prados M. Spinal cord oligodendroglioma with 1p and 19q deletions presenting with cerebral oligodendrogliomatosis. *Case Report. J Neurosurg Spine.* 2009;10:557-563.
- Gurkanlar D, Kocak H, Aciduman A, Yucel E, Ekinci O. Primary spinal cord oligodendroglioma. *Case illustration. Neurocirugía.* 2006;17: 542-543.
- Wang F, Qiao G, Lou X. Spinal cord anaplastic oligodendroglioma with 1p deletion: report of a relapsing case treated with temozolomide. *J Neurooncol.* 2011;104(1):387-94.
- Fortuna A, Celli P, Palma L. Oligodendroglioma of the spinal cord. *Acta Neurochir.* 1980;52: 305-329.
- Gillmer-Hill H, Ellis W, Imbesi S, Boggan J. Spinal oligodendroglioma with gliomatosis in a child: Case report. *J Neurosurg Spine.* 2000;92:109-113.
- Nam D, Cho B, Kim Y, Chi J, Wang K. Intramedullary anaplastic oligodendroglioma in a child. *Child's Nerv Syst.* 1998;14:127-130.
- Ushida T, Sonobe H, Mizobuchi H, Toda M, Tani T, Yamamoto H. Oligodendroglioma of the widespread type in the spinal cord. *Child's Nerv Syst.* 1998;751-755.
- Woods W, Pimenta A. Intramedullary lesions of the spinal cord. Study of sixty eight consecutive cases. *Arch Neurol Psychiat.* 1944;383-399.
- Love LG, Wagener HP, Woltman HW. Tumors of the spinal cord associated with choking of the optic disk. *Am Arch Neurol Psychiat.* 1951;171-177.
- Ramírez C, Delrivo O, Mineoa JF, Paradota G, Allaoui M. Intracranial dissemination of primary spinal cord anaplastic oligodendroglioma. *Eur J Neurol.* 2007;14: 578-580.
- Fountas KN, Karampelar I, Nikolakakos LG, Robinson JS. Primary spinal cord oligodendroglioma: case report and review of the literature. *Child's Nerv Syst.* 2005;21:171-175.
- Grant R, Naylor B, Junt KL. Clinical outcome in aggressively treated meningeal gliomatosis. *Neurology.* 1992;42: 252-254.

Correspondencia a: Dr. Sandro Casavilca
Zambrano sandrocasavilca@hotmail.com

Fecha de recepción: 3 de octubre de 2013.
Fecha de aprobación: 10 de octubre de 2013.