

Glioblastoma multiforme en un paciente en segunda remisión completa de enfermedad de Hodgkin

M. Escosa-Bagé, P. Martínez-Flórez, J.L. Steegmann, R.G. de Sola

GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN UN PACIENTE EN SEGUNDA REMISION COMPLETA DE ENFERMEDAD DE HODGKIN

Summary. Introducción. El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin contribuye a la aparición de segundas neoplasias malignas como el glioblastoma multiforme. Entre las hipótesis etiológicas conocidas destaca la alteración del sistema inmune secundario a la quimioterapia. Se buscan nuevas hipótesis que relacionen esta asociación tan poco frecuente. Con el mejor conocimiento de las causas que provocan la aparición de estos tumores se podrán diseñar nuevas estrategias de tratamiento. Caso clínico. Varón de 26 años que estando en segunda remisión completa de enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular comenzó con cefalea y fiebre vespertina. La resonancia magnética mostró una lesión de 6 × 5 × 4 cm, quística, con una zona sólida vascular, frontal derecha, de márgenes irregulares y rodeada de edema vasogénico. En los análisis realizados destacan unos niveles disminuidos de inmunoglobulinas G (522 mg/dl) y M (38 mg/dl). La lesión se extirpó quirúrgicamente siendo confirmado histológicamente el diagnóstico de glioblastoma multiforme. Conclusiones. Aunque la inmunosupresión puede contribuir a la aparición de neoplasias secundarias, no es la única hipótesis en el caso del glioblastoma multiforme que aparece en un paciente con enfermedad de Hodgkin. Se han encontrado casos similares de forma aislada e incluso familiares en la bibliografía, que podrían estar influidos por factores genéticos o ambientales desconocidos hasta el momento. [REV NEUROL 2000; 31:] [<http://www.revneurolog.com/31Num/jNumPág.pdf>]

Key words. Genetics. Glioblastoma multiforme. Glioma. Hodgkin's disease. Immunosuppression. Treatment.

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GM) es un tumor cerebral maligno que representa aproximadamente un tercio de todos los tumores cerebrales diagnosticados [1]. Aunque raramente metastatiza fuera del sistema nervioso, es capaz de modular la respuesta inmune sistémica disminuyendo la respuesta inmune celular, hecho que dificulta las terapias inmunes antitumorales diseñadas hasta el momento [1].

El tratamiento quimioterápico de la enfermedad de Hodgkin puede producir alteraciones en el sistema inmune y contribuir a la aparición de segundas neoplasias [2]. La presencia en nuestro caso de un GM en un paciente con enfermedad de Hodgkin corrobora esta hipótesis.

Puesto que se trata de una asociación poco frecuente, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de casos similares, realizando un análisis comparativo y buscando hipótesis etiológicas.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente que, estando en segunda remisión completa de su enfermedad de Hodgkin, fue diagnosticado y tratado de un GM cerebral histológicamente comprobado.

Se trata de un varón de 26 años, diagnosticado de enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular (estadio IV) en 1996. Tratado con quimioterapia MOPP-ABVD, el paciente permaneció en remisión completa tras los dos primeros ciclos hasta 1998, año en que presentó la primera recidiva con una masa mediastínica. En ese momento, se inició tratamiento con esquemas que incluían ARA-C en dosis altas y radioterapia local, y desde entonces el paciente vuelve a permanecer en remisión completa.

Recibido: 07.07.00. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 28.08.00.

Servicio de Neurocirugía. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Rafael García de Sola. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62. Planta 7.ª. E-28006 Madrid. E-mail: rgsola@retemail.es

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

En marzo del 2000, comienza con episodios de cefalea hemicraneal derecha pulsátil, varias veces al día, que ceden parcialmente con paracetamol y que, en ocasiones, le despiertan por las noches. Igualmente, desde hace tres semanas, presenta fiebre vespertina de hasta 38 °C centígrados que remite con paracetamol. En la exploración, destaca edema de papila bilateral en el fondo de ojo. En la resonancia magnética cerebral practicada (Figura) se aprecia una lesión de 6 × 5 × 4 cm, frontal derecha, con una zona anterior sólida y vascular, rodeada de edema vasogénico y otra zona posterior de carácter quístico y necrótico con paredes irregulares y anfractuadas. Del resto de las exploraciones complementarias destacan unos niveles de inmunoglobulina G (IgG) de 522 mg/dl (límites normales entre 800 mg/dl y 1.600 mg/dl) y de inmunoglobulina M (IgM) de 38 mg/dl (límites normales entre 80 mg/dl y 250 mg/dl). Días más tarde, se extirpó quirúrgicamente la lesión, siendo el diagnóstico histológico de GM. Tras un postoperatorio sin complicaciones, el paciente recibió tratamiento radioterápico complementario.

DISCUSIÓN

La aparición de un GM en un paciente con enfermedad de Hodgkin se ha descrito muy pocas veces en la literatura médica.

El grupo de trabajo de Koza [2] siguió los casos de 53 pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin durante 17 años, de los cuales uno desarrolló astrocitoma de grado alto tras siete años de haber recibido varios ciclos de quimioterapia de forma discontinua. También se ha descrito el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin en pacientes tratados con quimioterápicos por un glioma cerebral [3]. Igualmente, existen factores de riesgo sin aclarar que pueden influir en su aparición, como el extraño caso descrito por el grupo de Griffin [4], en que ambos miembros de un matrimonio desarrollaron GM y su hija murió de enfermedad de Hodgkin; o la aparición simultánea de enfermedad de Hodgkin cerebral y GM en la misma persona [5], o la presencia de GM en cuatro hermanos de la misma familia, uno de ellos con enfermedad de Hodgkiniana intestinal [6].

La aparición de un GM en un paciente previamente afecto de enfermedad de Hodgkin ilustra el problema de los segundos tumores en pacientes neoplásicos. Las segundas neoplasias complican



Figura. Resonancia magnética nuclear, secuencia potenciada en T₁ con contraste, que muestra un glioblastoma multiforme en la región frontal derecha con una región vascular anterior. a) Corte sagital, b) Corte coronal, c) Corte axial.

la evolución de la enfermedad de Hodgkin, que es una de las neoplasias con mejores resultados terapéuticos. El tratamiento con regímenes tipo MOPP o ABVD induce remisiones completas y larga supervivencia en más del 50% de los casos. Desgraciadamente, el riesgo actual de desarrollar tumores sólidos a los 15 años se calcula en un 11% [7]. En su génesis pueden contribuir la depresión inmune que padecen *per se* estos pacientes, el tipo de quimioterapia y si han recibido o no radioterapia; así, los pacientes que han recibido ambos tipos de tratamiento son los que presentan un riesgo mayor.

La patogenia del GM en nuestro paciente puede ser múltiple. Por una parte, había recibido varios ciclos de quimioterapia y radioterapia, y, además, presentaba cierto grado de inmunosupresión.

El cuadro de déficit inmunitario se podría haber agravado por la conocida capacidad de los gliomas para inducir inmunosupresión a través de la secreción de factores solubles que alteran a los monocitos y a los linfocitos T. Ello disminuye la respuesta del

sistema inmune antitumoral y también dificulta las diferentes terapias para destruir el tumor [1]. El uso de inmunosupresores (como los corticosteroides) en el GM o en otras neoplasias puede alterar aún más el sistema inmune de estos pacientes. Sería interesante comprobar en estudios posteriores si el tratamiento corrector de los déficit inmunitarios que presentan este tipo de enfermos puede favorecer su diagnóstico.

CONCLUSIONES

El GM es un tumor maligno que puede aparecer en el seno de la enfermedad de Hodgkin y del cual se han descrito cuatro casos hasta el momento. En estos pacientes existe alteración del sistema inmunológico causado por estas neoplasias y por el tratamiento con quimioterápicos. El hallazgo de casos esporádicos y familiares indica que puede haber factores genéticos o ambientales que predispongan a esta asociación o induzcan algún defecto inmune común de base desconocido hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Dix AR, Brooks WH, Roszman TL, Morford LA. Immune defects observed in patients with primary malignant brain tumors. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 216-32.
- Koza I, Bohunický L, Svancárová L, Mardiak J, Gyárfás J, Cerný V. Treatment of advanced Hodgkin's disease with modified MOPP regimens. A long term observation. *Neoplasma* 1989; 36: 709-18.
- Crafts DC, Townsend J, Wilson CB, Levin VA. Development of Hodgkin's disease in a patient receiving procarbazine, CCNU, and vincristine therapy for a gemisto astrocytoma. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 177-8.
- Griffin TW, Smith TW, Levy BS, Recht LD. Synchronous occurrence of glioblastoma multiforme in a husband and wife. *J Neurooncol* 1986; 4: 75-8.
- Ederli A, Lo Ruso F, Vesentini G. Glioblastoma of the brainstem associated with Hodgkin's lymphoma. *Ital J Neurol Sci* 1983; 4: 349-53.
- Dirven CM, Tuerlings J, Molenaar WM, Go KG, Louis DN. Glioblastoma multiforme in four siblings: a cytogenetic and molecular genetic study. *J Neurooncol* 1995; 24: 251-8.
- Bonadonna G, Santoro A, Wiernik PH. Diagnosis and treatment of Hodgkin's disease. In Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA, eds. *Neoplastic disease of the blood*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 863-92.

GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN UN PACIENTE EN SEGUNDA REMISIÓN COMPLETA DE ENFERMEDAD DE HODGKIN

Resumen. Introducción. El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin contribuye a la aparición de segundas neoplasias malignas como el glioblastoma multiforme. Entre las hipótesis etiológicas conocidas destaca la alteración del sistema inmune secundario a la quimioterapia. Se buscan nuevas hipótesis que relacionen esta asociación tan poco frecuente. Con el mejor conocimiento de las causas que provocan la aparición de estos tumores se podrán diseñar nuevas estrategias de tratamiento. Caso clínico. Varón de 26 años que estando en segunda remisión completa de enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular comenzó con cefalea y fiebre vespertina. La reso-

GLIOBLASTOMA MULTIFORME EN UN PACIENTE EN SEGUNDA REMISIÓN COMPLETA DE ENFERMEDAD DE HODGKIN

Resumo. Introdução. [REV NEUROL 2000; 31:] [<http://www.revneurolog.com/31Num/jNumPag.pdf>] **Palavras chave.**

nancia magnética mostró una lesión de 6 × 5 × 4 cm, quística, con una zona sólida vascular, frontal derecha, de márgenes irregulares y rodeada de edema vasogénico. En los análisis realizados destacan unos niveles disminuidos de inmunoglobulinas G (522 mg/dl) y M (38 mg/dl). La lesión se extirpó quirúrgicamente siendo confirmado histológicamente el diagnóstico de glioblastoma multiforme. Conclusiones. Aunque la inmunosupresión puede contribuir a la aparición de neoplasias secundarias, no es la única hipótesis en el caso del glioblastoma multiforme que aparece en un paciente con enfermedad de Hodgkin. Se han encontrado casos similares de forma aislada e incluso familiares en la bibliografía, que podrían estar influidos por factores genéticos o ambientales desconocidos hasta el momento. [REV NEUROL 2000; 31:] [<http://www.revneurolog.com/31Num/jNumPág.pdf>]

Palabras clave. Genética. Glioblastoma multiforme. Glioma. Enfermedad de Hodgkin. Inmunosupresión. Tratamiento.

Dr. García de Sola,

¿Podría indicarnos a qué servicios corresponden cada uno de los autores? Muchas gracias.

www.neurorgs.com