

Caso aislado

Gliomatosis cerebral: estudio de dos casos

M.C. López Varela y J. Escalona Zapata

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Gregorio Marañón, Madrid.

SUMMARY

Cerebral gliomatosis is a brain neoplasm defined by a diffuse growth of glial cells in a variable grade of differentiation. It develops affecting large areas of the cerebrum, cerebellum and, eventually, the spinal cord with good preservation of the architecture. Two cases are shown concerning two young male patients in whom the definitive diagnosis was made only at the autopsy. The clinicopathological data, conventional pathology and immunohistochemistry are shown. Rev Esp Patol 1999; 32(2): 165-173.

Key words: Gliomatosis cerebri - Diffuse gliomatosis - Glial cell markers - Stereotactic biopsy

RESUMEN

La gliomatosis cerebral es un proceso neoplásico caracterizado por un crecimiento difuso de células gliales, en variable estadio de diferenciación, que afecta a grandes áreas del cerebro y la médula espinal pero que mantiene relativamente preservada la arquitectura subyacente. Se presentan dos casos de gliomatosis cerebral en dos varones jóvenes, en quienes el diagnóstico correcto se realizó postmortem. Se valoran y discuten los datos clinicopatológicos, así como el estudio inmunohistoquímico de dichas células proliferadas, mediante la utilización de un panel de anticuerpos dirigidos frente a la proteína S-100, la enolasa neuronoespecífica, la vimentina y GFAP. Rev Esp Patol 1999; 32(2): 165-173.

Palabras clave: Gliomatosis cerebral - Gliomatosis difusa - Marcadores de células gliales - Biopsia esterotáxica

INTRODUCCIÓN

El término gliomatosis cerebral fue introducido por Nevin en 1938 para describir una proliferación difusa de células gliales con preservación de la arquitectura cerebral normal (1-4).

Posteriormente, en 1943, Scheinker y Evans la definieron como un agrandamiento difuso del cerebro, con inte-

gridad de la configuración general y proliferación de células gliales en un sistema nervioso sólo parcialmente dañado.

Clínicamente, la gliomatosis cerebral es una entidad poco frecuente, con síntomas clínicos vagos y desproporcionada a su extensión, y de la que se han descrito menos de 100 casos (1, 5, 6). Generalmente hay hipertensión intracraneal, trastornos mentales y del comportamiento, convulsiones y déficit neurológico focal (7).

El estudio neurorradiológico con técnicas clásicas puede dar lugar a diagnósticos erróneos, dado que como el crecimiento celular nunca forma masas bien definidas las imágenes son inespecíficas. Incluso el agrandamiento difuso del cerebro puede pasar desapercibido (2, 7-9). La angiografía tampoco suele ser concluyente porque la hipervascularización generalmente está restringida a las áreas más malignas e hipercelulares (7). La biopsia cerebral abierta o esterotáxica con una adecuada valoración inmunohistoquímica parece ser el único método útil para establecer el diagnóstico *premortem* (2), pero el problema de diagnóstico diferencial con gliomas multicéntricos difusamente infiltrantes no está completamente resuelto. Consecuentemente, el diagnóstico definitivo sólo puede ser realizado en la autopsia (3).

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se basa en el estudio de material quirúrgico y piezas de autopsia de dos casos de gliomatosis cerebral difusa procedentes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Gregorio Marañón de Madrid. El material fue fijado en formaldehído al 10% e incluido en parafina para la realización de estudios convencionales con hematoxilina-eosina y mediante la técnica de Woelcke para la mielina en los cortes cerebrales. A su vez se realizó un estudio inmunohistoquímico mediante el método peroxidasa-antiperoxidasa, para la demostración de vimentina, GFAP, proteína S-100 y enolasa neurooespecífica.

CASO 1

Varón de 39 años de edad con una historia de nueve meses de evolución, que comienza con vómitos incoercibles, no asociados a cefaleas o a cambios posturales, acompañados de una pérdida de peso de 20 kg. Gradualmente fue desarrollando una ataxia cerebelosa grave, y de forma gradual se instaura una paresia crural derecha.

A la exploración se observa una ataxia cerebelosa con lateralización a la derecha y grave dismetría y adiadocinesia derechas, y paresia crural con signo de Babinski derecho. Existe afectación de pares craneales, con miopía facial derecha y mínima paresia facial periférica, con oclusión incompleta del ojo derecho y nistagmo.

La TAC cerebral pone de manifiesto pequeñas áreas hipodensas en la protuberancia y mesencéfalo, sin claro efecto de masa.

No se realizó RMN.

El paciente fue puesto en tratamiento con ACTH sintético y azatioprina, no objetivándose cambios en su estado neurológico. Meses más tarde aparece un cuadro de dificultad respiratoria y fiebre, con imagen en la radiografía de tórax de una neumonía paracardiaca derecha. Quince días después presenta un cuadro de crisis convulsiva generalizada tipo gran mal, falleciendo al día siguiente.

La autopsia general reveló una bronconeumonía aguda basal bilateral y signos de denervación incipiente en músculo estriado. El cerebro pesaba 1220 g. Externamente era simétrico, con circunvoluciones ensanchadas, surcos estrechados y sin herniaciones. Cortes verticofrontales muestran un parénquima de aspecto edematoso, sin clara delimitación de la corteza y sustancia blanca subcortical a nivel de los lóbulos frontales y, en menor grado, en el uncus, el lóbulo de la ínsula, la corteza temporal suprayacente y el lóbulo parietal. El lóbulo occipital es macroscópicamente normal. El cuerpo caloso y septo se hallan marcadamente ensanchados, con cavidades de paredes finas y talla variable, en toda su extensión. Así mismo, en una de sus caras el septo muestra una zona nodular de coloración blanquecina y consistencia elástica de 1 cm de diámetro. La sustancia blanca periventricular, el tálamo, la cabeza y el cuerpo del caudado se muestran menos consistentes. El putamen y el *globus pallidus* se hallan preservados. Cortes a nivel del tronco cerebral muestran un aumento de volumen, más acusado en la protuberancia y el bulbo, con una coloración blanquecina deslustrada similar a la hallada en los hemisferios.

Histológicamente se encuentra un cuadro difuso, consistente en una proliferación de elementos gliales, en puntos fusocelulares, en otros claramente protoplásmicos y de aspecto astrocitario, y en otros como una proliferación celular más densa y pleomorfa similar a gliomas más desdiferenciados. Estas células infiltran masivamente los fascículos, respetando groseramente las estructuras anatómicas y de modo casi sistemático los surcos neuronales, pero con áreas de pérdida de mielina en las zonas de crecimiento celular más activo. A nivel del septo y el cuerpo caloso se ven vasos de talla variable y luz dilatada, en torno a los cuales los

elementos descritos se disponen radialmente con una densidad variable. Esta proliferación celular es acusada en la sustancia blanca subcortical de modo extenso, respetando únicamente el lóbulo occipital, y en la corteza sobre todo del lóbulo frontal, y con menor intensidad en el lóbulo parietal. El caudado, tálamo, hipotálamo, sustancia blanca periventricular y *claustrum* también se ven afectados, estando respetados el putamen y el *globus pallidus*. En el tronco cerebral se observa un cuadro

similar en el mesencéfalo, protuberancia y bulbo, no observándose afectación de la medula cervical. El cerebelo muestra lesiones similares.

Técnicas de inmunohistoquímica en varios cortes del cerebro mostraron que la mayor parte de las células, incluyendo las fusiformes, expresan GFAP. La vimentina fue negativa, observándose sólo de forma aislada y ocasional algunas células débilmente positivas (Figs. 1 A-D).

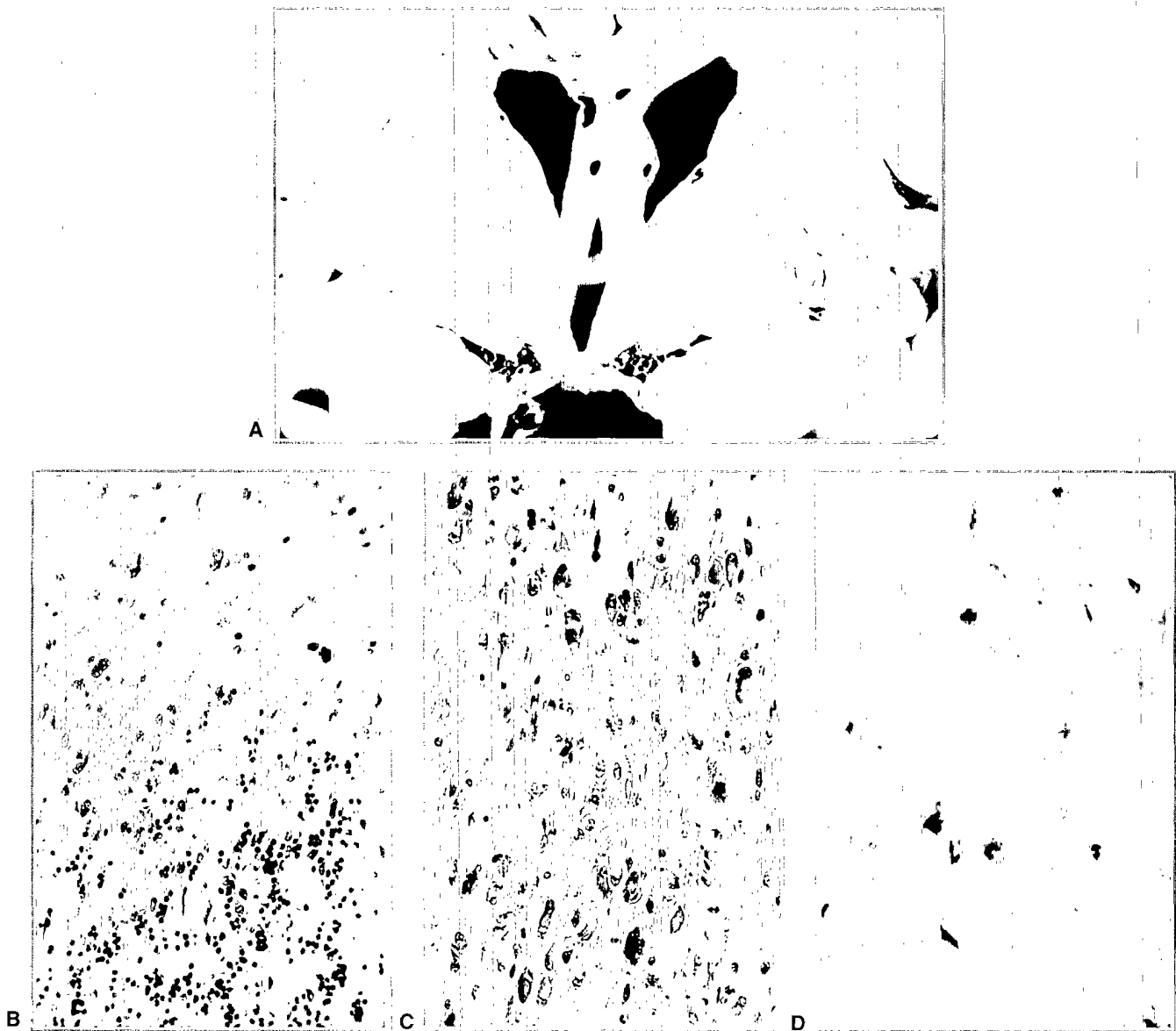


Figura 1. A) Corte verticofrontal que muestra un aumento de volumen global, especialmente marcado en el fórnix. B) Proliferación glial difusa con elementos de talla media y citoplasma escaso y eosinófilo. Obsérvense algunos granos cerebelosos invadidos por las células tumorales (original, HE $\times 100$). C) En otros campos el proceso es más polimorfo, con células de mayor tamaño y citoplasma abundante, frecuentemente lateralizado (original, HE $\times 200$). D) Las células proliferantes más diferenciadas expresan GFAP (original, GFAP $\times 200$).

CASO 2

Se trata de un enfermo de 21 años bebedor de un litro de cerveza diario que desde hace dos meses ve turbio, no pudiendo distinguir los números de lejos ni leer de cerca. A ello se suman episodios de pérdida de visión brusca y repentina que le duran unos segundos y que se repiten cinco veces al día. Desde hace un mes presenta episodios de visión borrosa y manchas negras en la mitad externa en ambos campos visuales, de unos segundos de duración y que se repiten tres o cuatro veces al día.

En los últimos días padece cefalea frontal nocturna que suele ceder en una hora, acompañándose, en ocasiones, de vómitos.

Últimamente ha notado cierta torpeza al caminar (tropieza con los objetos), pero no tiene sensación de pérdida de fuerza ni trastornos subjetivos. Durante los últimos 15 días una intensa sed le obliga a beber agua a menudo. Orina más cantidad de día que de noche. Ha perdido 2 kg de peso.

El resto de la anamnesis por aparatos es normal.

A la exploración neurológica presenta edema de pupila y ausencia de déficit neurológicos focales.

Una TAC cerebral, con y sin contraste, demostró una lesión con efecto de masa que ocupaba la sustancia blanca del hemisferio cerebral izquierdo, y una lesión en el lóbulo parietal derecho, sin efecto de masa, por lo que se le colocó un sistema de drenaje ventricular externo. Tres meses más tarde se le practicó una biopsia esterotáxica del lóbulo parietal derecho, en que se observó un tumor de origen neuronal indiferenciado. Un mes después se le realizó otra biopsia de la sustancia blanca del hemisferio izquierdo, la cual fue diagnosticada como área de infiltración tumoral. Durante este tiempo el paciente sufre un deterioro progresivo, y fallece tres días después de la última biopsia.

No se realizó RMN.

La autopsia general mostró una hemorragia digestiva secundaria a erosiones del tercio distal del esófago y focos de bronconeumonía posterobasal bilateral. El estudio de la cavidad craneal pone de manifiesto un orificio de trepanación circular de unos 4 cm de diámetro en la línea paramedial izquierda de la región frontal, así como dos orificios de biopsia esterotáxica en la región parietal derecha. El cerebro es de talla media y muestra externamente una marcada congestión leptomeníngea, surcos

estrechados y circunvoluciones aplanadas de forma global. Existe una zona sobreelevada subyacente a los orificios de la biopsia. La línea media interhemisférica se encuentra desplazada hacia la derecha debido al aumento de volumen del hemisferio izquierdo, sin apreciarse herniaciones. Cortes verticofrontales practicados en ambos hemisferios cerebrales permiten observar un desplazamiento del sistema ventricular hacia la derecha. Se observa un desplazamiento de la sustancia blanca del hemisferio izquierdo. En el lóbulo parietal derecho se aprecia una masa de 2,5 cm de diámetro mayor, con límites difusos y coloración blanquecina.

Los diferentes cortes histológicos del cerebro muestran una importante proliferación de células gliales neoplásicas que infiltra difusamente todo el neuroeje incluyendo ambos hemisferios cerebrales, tronco y cerebelo. Se trata de células de pequeño tamaño, fusiformes y pleomorfas que infiltran la sustancia blanca; las neuronas y sus axones se encuentran indemnes, poniendo de manifiesto mediante la tinción de Waelcke que la mielina está preservada. No se observan mitosis ni áreas de necrosis, y el diagnóstico corresponde a una gliomatosis cerebral difusa (Figs. 2 A-D). El estudio inmunohistoquímico demostró expresión de vimentina.

La masa localizada en el lóbulo parietal derecho está constituida por una proliferación de alta densidad celular, compuesta por elementos de talla media o baja, isomorfos, de citoplasma indistintivo y núcleos redondos u ovalados e hiper cromáticos. Así, la imagen corresponde a un tumor neuroectodérmico primitivo con expresión dominante de enolasa neuronoespecífica (Figs. 3 A-D).

DISCUSIÓN

La gliomatosis cerebral es una rara entidad considerada generalmente como una neoplasia glial con crecimiento difuso dentro del sistema nervioso central, que se define por los siguientes criterios diagnósticos (1, 6, 10-12):

– Criterios macroscópicos:

- a) Agrandamiento difuso de las regiones afectadas con preservación de la configuración general.
- b) Amplia extensión del proceso.
- c) Ausencia de demarcación entre las áreas normales y las áreas afectadas.

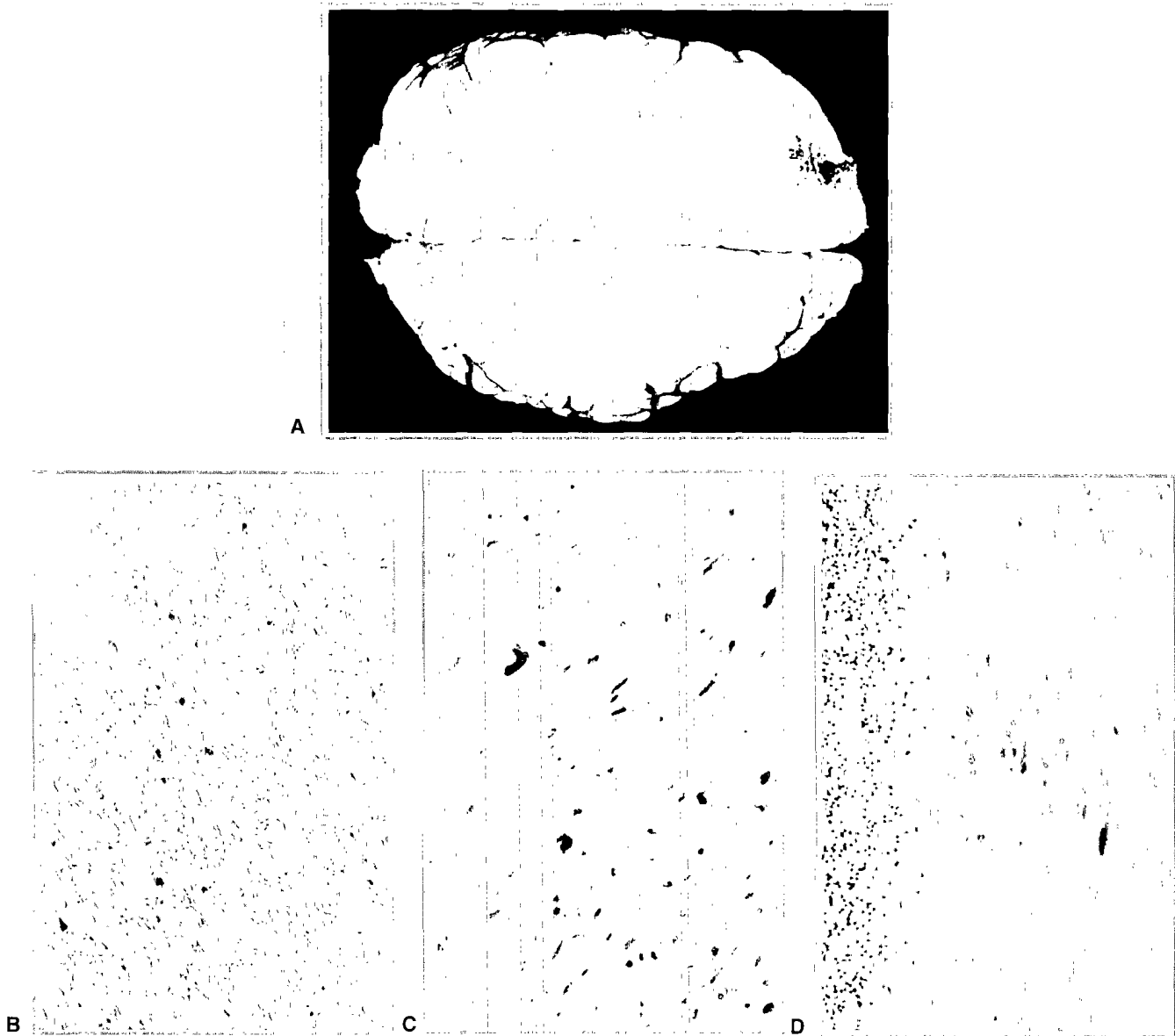


Figura 2. A) Corte horizontal de ambos hemisferios que muestra el engrosamiento difuso de todo el encéfalo. B) Proliferación de escasa densidad celular con elementos de núcleo discretamente hipercrómico en el seno de un neurópilo bien conservado (original, HE $\times 100$). C) En algunos campos la densidad celular es algo mayor con células alargadas entre las que hay algunas con núcleo lobulado (original, HE $\times 200$). D) El proceso afecta, con las mismas características, al cerebelo. Obsérvese la mezcla de células pequeñas y algunos elementos de núcleo lobulado en la población tumoral, así como parte de la capa de los granos cerebelosos (original, HE $\times 100$).

– Criterios microscópicos:

- a) Proliferación de células gliales tumorales, las cuales infiltran difusamente amplias zonas del tejido nervioso normal a lo largo del tejido intersticial.
- b) Escasa afectación del tejido nervioso con destrucción leve de la mielina, cilindroejes y células nerviosas.

- c) Afectación de ambos hemisferios, tronco y cerebelo como mínimo.

El diagnóstico clínico del proceso es difícil, sobre todo en estadio inicial, ya que los síntomas son muy variables, generalmente inespecíficos, no focales y desproporcionadamente leves considerando la amplia extensión del parénquima afectado. Los síntomas más frecuentes consis-

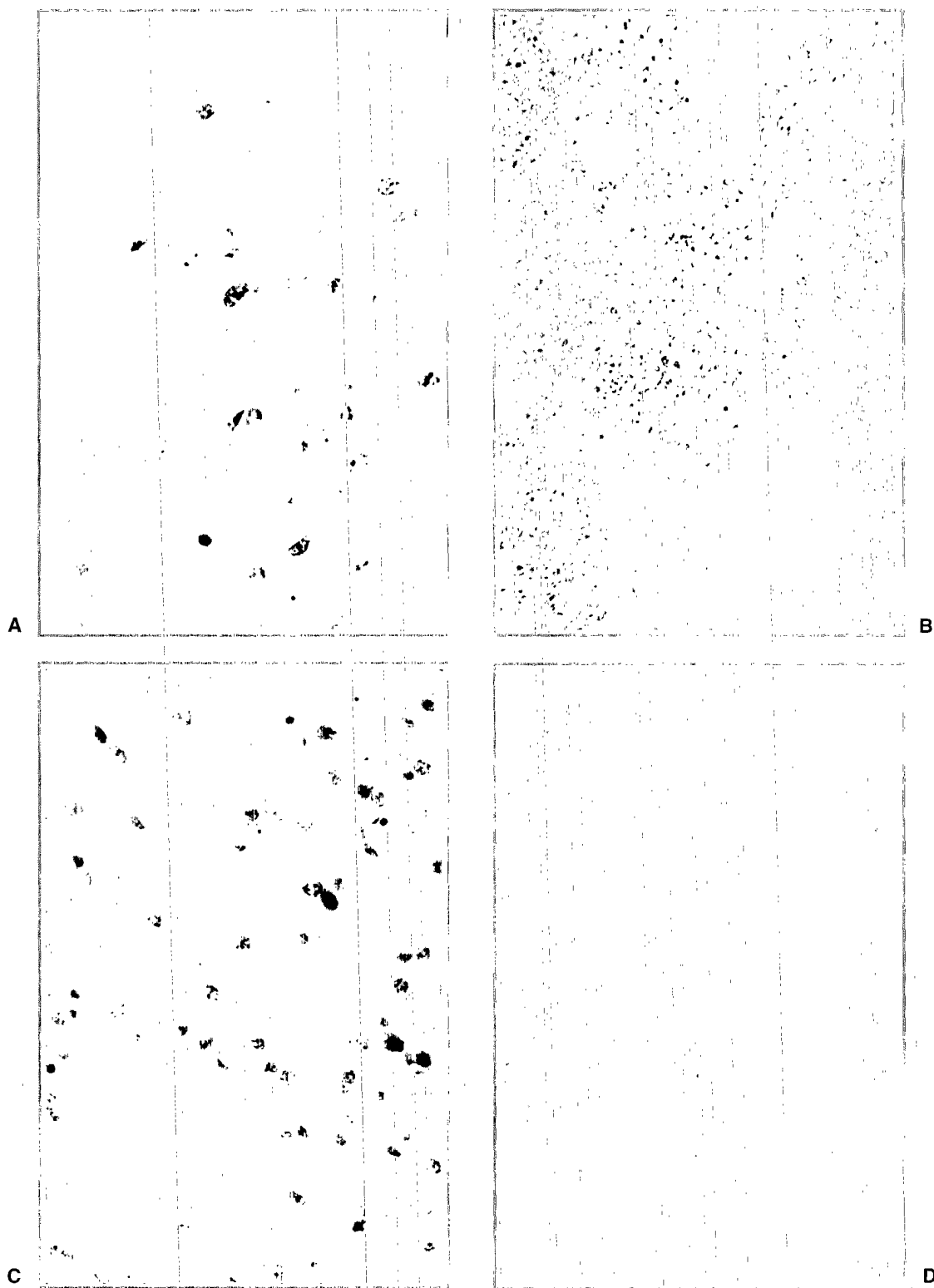


Figura 3. A) Infiltración de la sustancia blanca por células variables capaces de expresar vimentina. Obsérvese la gran célula multinucleada del centro (original, vimentina $\times 400$). B) La neoplasia añadida en el caso 2 presenta células de pequeño tamaño, núcleo redondo e hiperocrómico y citoplasma invisible. Se asocian de manera amorfa con algunas áreas necróticas (original, $\times 40$). C) Área tumoral procedente de la biopsia estereotáxica. Las células son relativamente isomorfas, infiltrando difusamente el neuropilo (original, HE $\times 400$). D) Las zonas más rítmicas del tumor, situadas alrededor de las áreas necróticas, presentan expresión difusa de enolasa neuronoespecífica (original, NSE $\times 40$).

ten en trastornos mentales y de la personalidad, hemiparesia, ataxia, cefaleas, signos de afectación de pares craneales, convulsiones, pérdida visual, déficit motores variables, náuseas, vómitos e hipertensión intracraneal (1, 8, 9, 11, 13, 14). El curso de la enfermedad es progresivo, y la duración desde los primeros síntomas hasta la muerte es variable, pudiendo oscilar desde semanas a años (8, 9, 11).

No existen diferencias claras en relación con el sexo y todos los grupos de edad pueden estar afectados, con dos picos de mayor incidencia: el primero en la segunda década de la vida y el segundo en la quinta década (8, 9, 11). Existe un único caso descrito en un recién nacido (12).

El líquido cefalorraquídeo se mantiene siempre dentro de los límites normales, con sólo una ocasional elevación de la proteinorraquia. Un solo caso ha mostrado células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo (7).

El electroencefalograma y los estudios neurorradiológicos tampoco son definitivos. Los hallazgos de la Tomografía Computarizada y la Resonancia Magnética son inespecíficos (14, 15) ya que la naturaleza infiltrativa difusa mínimamente destructiva y generalmente no expansiva del proceso hacen particularmente difícil la interpretación de las imágenes (9, 16). Por ello, el diagnóstico definitivo sólo puede realizarse por medio de la anatomía patológica, bien con varias biopsias esterotáxicas o por el examen *postmortem*.

El pronóstico es muy desfavorable ya que todos son casos condensados al éxitus en un plazo más o menos largo y sin tratamiento. La radioterapia (telecobaltoterapia) parece ser beneficiosa, mientras que los glucocorticoides se utilizan únicamente como tratamiento paliativo y la quimioterapia carece de efecto (2, 8, 17).

Desde el punto de vista anatomopatológico, el cuadro es un tanto monótono, con un agrandamiento difuso de todo el cerebro o de grandes porciones del mismo, con afectación de uno o ambos hemisferios, el tronco cerebral, en ocasiones el cerebelo y raramente la médula espinal (5, 13). En las regiones afectadas las circunvoluciones están ensanchadas y aplanadas. En los cortes los cambios son leves a moderados, pudiendo estar afectada tanto la sustancia gris como la blanca. La primera muestra aumento de la consistencia y un aspecto granular, en tanto que en la segunda hay áreas de engrosamiento y decoloración por destrucción de la mielina (9).

Histológicamente se encuentra una infiltración extensa de las sustancias gris y blanca por células gliales neoplásicas, que en la primera se entremezclan con las

neuronas, células gliales normales y vasos, rodeándoles. La densidad celular del proceso es variable, siendo habitual que la arquitectura anatómica subyacente se mantenga bien preservada excepto en las áreas donde el crecimiento celular es extremadamente denso, en cuyo caso hay desmielinización. No hay tendencia a formar una masa tumoral focal.

Las células neoplásicas son generalmente de tipo astrocitario en todos sus estadios posibles de diferenciación (9). En la sustancia blanca predominan las células bipolares alargadas y elementos transicionales multipolares con gran variabilidad en tamaño y forma. Se han descrito áreas de glioma mixto, con presencia de oligodendroglía (2, 4, 5, 9), y también un caso con imágenes histológicas sugestivas de microgliomatosis (18). Pero, en nuestra opinión, este último caso no puede incluirse conceptualmente en este grupo. Ocasionalmente pueden encontrarse áreas de marcado polimorfismo celular y tasa mitótica alta, pero pocas veces existen áreas de necrosis o proliferación endotelial (17). Con las coloraciones para la mielina, las vainas aparecen bien conservadas, excepto en las zonas de mayor infiltración astrocitaria, en que se objetivan pequeños focos de desmielinización (17).

Estudios ultraestructurales de Cervós Navarro y cols. han demostrado la presencia de cuatro tipos de células tumorales: astrocitos anaplásicos pobres en organelas y con variable cantidad de microfilamentos gliales; oligodendrocitos atípicos con escaso citoplasma provisto de microtúbulos; formas intermedias con abundante citoplasma rico en organelas, microtúbulos y microfilamentos, y células pequeñas con núcleo redondo y un escaso anillo de citoplasma (4).

Las técnicas inmunohistoquímicas revelan cierta variabilidad en la inmunorreactividad de las células neoplásicas frente a la GFAP. Para algunos autores la positividad es escasa, siendo los grandes astrocitos los que generalmente se tiñen (1, 3, 12, 16). Para otros, sin embargo, la mayoría de las células son positivas (4, 7, 11, 14). Las diferencias en el contenido en los filamentos gliales pueden explicar estas diferencias. Según Artigas y cols. (11) los astrocitos gemistocíticos casi siempre son positivos, mientras que las células fusiformes y los pequeños elementos indiferenciados con núcleo picnótico son negativos. Los casos constituidos por oligodendroglía suelen ser GFAP negativos (11, 16). Las células neoplásicas también muestran una fuerte inmu-

norreactividad frente a la proteína S-100 (2, 7) y una tinción débil o uniformemente negativa para la vimentina (1, 3).

El diagnóstico diferencial se plantea con los gliomas multicéntricos y los gliomas mixtos. Los primeros crecen como nódulos independientes y sin que se pueda demostrar continuidad microscópica entre ellos, en tanto que los gliomas mixtos, habitualmente supratentoriales, se limitan a un solo hemisferio, no afectando al tronco cerebral en ningún caso (6, 10, 11). Los gliomas difusos infiltran ampliamente los hemisferios cerebrales y pueden extenderse ocasionalmente a las áreas más altas del tronco cerebral, pero habitualmente tienen un centro tumoral bien definido y, característicamente, no afectan al cerebelo (10, 16).

Existen varias teorías sobre la oncogénesis de este proceso. Nevin y Scheinker y Evans postularon un defecto congénito del desarrollo o malformación blastomatoso difusa, con transformación secundaria en sentido neoplásico. Spagnoli y cols., Delisle y cols. y Cortina y cols. defienden la idea de un astrocitoma con extraordinaria capacidad de difusión (9, 15, 17), en tanto que Ross y cols. (1991) defienden la existencia de mutaciones para explicar el origen de la lesión (2). Balko y cols. (1992), Spagnoli y cols. y Artigas y cols. consideran como base del cuadro un proceso de desdiferenciación de células preexistentes en una amplia área del cerebro, la cual llegaría a ser neoplásica (5, 9, 11). La mayoría de los autores coinciden en que se trata de una forma particular de neoplasia glial cuyo mecanismo de difusión todavía no está aclarado (2).

Esta problemática se agrava por el hecho de que a lo largo de la literatura no está claro cuál es la célula causante del proceso e incluso si nos hallamos ante una enfermedad unitaria. Así, parte de los trabajos propugnan un origen astrocítico, otros defienden una población glial indiferenciada y otros un origen oligodendróglico.

Nuestro caso 1 es un ejemplo clásico de gliomatosis difusa, sobre la base de una proliferación pura astrocitaria. En ella pueden encontrarse diversos estadios evolutivos de estas células, desde elementos multipolares muy adultos y gemistocitos de citoplasma panzudo y núcleo lateral, hasta elementos bipolares y células pequeñas y de núcleo hipercrómico con escaso citoplasma. La GFAP es tanto más positiva cuanto más adulta es la célula, tal como es habitual en la serie astrocitaria. El caso cumple, pues, los criterios de proliferación difusa astrocítica, en variable

grado de madurez/malignidad, con aceptable preservación de la arquitectura del tejido cerebral.

Contrariamente, el caso 2 se aparta del patrón general en dos sentidos: de un lado, la proliferación celular es marcadamente indiferenciada, con unos marcadores muy débiles, con escasa positividad a la GFAP; de otro, existe un nódulo tumoral bien definido con las características de un tumor de máxima desdiferenciación/indiferenciación. La característica afectación hemisférica bilateral de la gliomatosis tuvo por consecuencia un aumento de volumen engañoso del hemisferio contrario; lo que enmascaró el nódulo tumoral principal. Las imágenes son las propias de un tumor neuroectodérmico (PNET), pero en nuestra opinión la edad del paciente permite descartar un PNET clásico. En consecuencia, parece más probable que el nódulo sea producto de una desdiferenciación masiva focal del proceso general. El desarrollo de un nódulo bien definido, así mismo descrito rara vez en la literatura (19), plantea graves problemas de diagnóstico diferencial, tal y como sucedió en nuestro caso, en el que sólo la demostración de la afectación bilateral masiva de ambos hemisferios permitió el diagnóstico correcto.

Así pues, basándonos en nuestros casos, creemos que la gliomatosis difusa debe considerarse un proceso proliferativo glial, tanto astrocítico como, más rara vez, oligodendróglico o mixto, que ocasionalmente puede desarrollar en su interior focos de desdiferenciación con el comportamiento genérico de un tumor cerebral habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gottesman M, Laufer H, Patel M. *Gliomatosis cerebri: A case report*. Clin Neuropathol 1991; 10: 303-305.
2. Ross IB, Robitaille Y, Villemure J, Tampieri D. *Diagnosis and management of gliomatosis cerebri: Recent trend*. Surg Neurol 1991; 36: 431-440.
3. Schober R, Mai JK, Volk B, Wechsler W. *Gliomatosis cerebri: Biopsical approach and neuropathological verification*. Acta Neurochir (Wien) 1991; 113: 131-137.
4. Cervós-Navarro J, Artigas J, Aruffo C, Iglesias J. *The fine structure of gliomatosis cerebri*. Virchows Arch 1987; 411: 93-98.
5. Balko MG, Blisard KS, Samaha FJ. *Oligodendroglial gliomatosis cerebri*. Human Pathol 1992; 23: 706-707.
6. Cambier J, Lechevalier B, Chapon F, De la Sayete V, Viader F, Devarrièreux L. *Gliomatose cérébrale diffuse*. Rev Neurol (Paris) 1992; 148: 129-132.

7. Schmidbauer M, Müller C, Podreka I, Mamoli B, Sluga E, Deecke L. *Diffuse cerebrospinal gliomatosis presenting as motor neuron disease for two years.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52(2): 275-278.
8. Yanaka K, Kamezaki T, Kobayashi E, Matsueda K, Yoshii Y, Nose T. *MR imaging of diffuse glioma.* Am J Neuroradiol 1992; 13(1): 349-351.
9. Spagnoli MV, Grossman RI, Packer RJ, Hackney DB, Goldberg HI, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. *Magnetic resonance imaging determination of gliomatosis cerebri.* Neuroradiology 1987; 29(1): 15-18.
10. Troost D, Kuiper H, Valk J, Fleury P. *Gliomatosis cerebri, report of a clinically diagnosed and histologically confirmed case.* Clin Neurol Neurosurg 1987; 89: 43-47.
11. Artigas J, Cervós Navarro J, Iglesias JR, Ebhardt G. *Review article gliomatosis cerebri: Clinical and histological findings.* Clin Neuropathol 1985; 4(4): 135-148.
12. Barth PG, Stam FC, Hack W, Delemarre-Van de Waal HA. *Gliomatosis cerebri in a newborn.* Neuropediatrics 1988; 19: 197-200.
13. Geremia GK, Wollman R, Foust R. *Computed tomography of gliomatosis cerebri.* J Comput Assist Tomogr 1988; 12(4): 698-701.
14. Hara A, Sakai N, Yamada H, Tanaka T, Mori H. *Assessment of proliferative potential in gliomatosis cerebri.* J Neurol 1991; 238: 80-82.
15. Delisle MB, Andrieu P, Geraud G, Bouissou H. *La gliomatose cérébrale.* Annal Pathol 1989; 9(3): 214-218.
16. Wilson WB, Kosmorsky GS, de Masters BK, Saul RF, Stears JC, Towfighi J, Estes ML. *Diffusely infiltrating brainstem gliomas.* Neurology 1990; 40(8): 1237-1241.
17. Cortina CG, De la Herran MJ, Ereño ZC, Uribarri MJ, Fernández de Monge OF, Salazar HJ, Areitio CE. *Gliomatosis cerebral difusa. Estudio anatomoclínico. Aportación de un caso.* Rev Clin Esp 1984; 173(5, 6): 371-379.
18. Ng HK. *Diffuse gliomatosis of the central nervous system with histological features of microgliomatosis.* Clin Neuropathol 1988; 7(5): 266-270.
19. Romero FJ, Ortega A, Titus F, Iborra B, Navarro C, Rovira M. *Gliomatosis cerebri with formation of glioblastomas multiforme. Study and follow-up by magnetic resonance and computed tomography.* I. Computed Tomography 1988; 12: 253-260.

