

REPORTE DE CASO

Glioma del tallo cerebral metastásico en pediatría: revisión y reporte de un caso

ALEXANDRA CASTAÑO GONZÁLEZ¹, CLAUDIA TATIANA ANGARITA RIBERO¹,
PAULA CAROLINA GUZMÁN CRUZ²

Resumen

En este artículo se presenta el caso de un bebé de 33 meses de edad con pobre ganancia ponderoestatural, alteraciones en la marcha y deglución, en quien se documentaron masas en el bulbo raquídeo y la médula espinal, trombosis del seno venoso transversal izquierdo y metástasis medulares lumbosacras y en T10. Se diagnosticó glioma de tallo cerebral metastásico irresecable y se inició quimioterapia y radioterapia, con una sobrevida mayor a tres años, hasta el momento.

Palabras clave: glioma, tallo cerebral, bulbo raquídeo, diagnóstico.

**Title: Metastatic Brainstem Glioma in Children:
A Case Report and Review**

Abstract

This article presents a 33 months old patient, with failure to thrive, alterations in gait and swallow. Brain and spine magnetic resonance showed masses at medulla and pons, venous thrombosis in the left transverse sinus and metastatic masses to spinal cord. Unresectable metastatic brainstem glioma was diagnosed. Oncology started treatment with chemotherapy and radiotherapy having a survival time of more than 3 years.

Key words: Glioma, brainstem, medulla oblongata, diagnosis.

¹ Médica residente de II año de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

² Médica oncóloga pediatra. PhD. Profesora asistente, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Introducción

Los tumores de sistema nervioso central constituyen del 20% al 25% de los tumores malignos en niños [1,2]. Su incidencia es de 21,3 a 24,5/1.000.000 de habitantes menores de quince años de edad por año. Los tumores de rápido crecimiento producen síntomas de forma temprana; mientras los tumores de lento crecimiento pueden tener un tamaño considerable antes de generar síntomas. Las manifestaciones clínicas principales son: cefalea, vómito, alteración del estado de conciencia y signos de focalización neurológica (parálisis de pares craneales, alteraciones de la marcha y el equilibrio, convulsiones, defectos visuales y disfunción de los tractos corticoespinales) [1].

La evaluación diagnóstica imagenológica se realiza principalmente con resonancia magnética cerebral con gadolinio. La biopsia de la lesión, cuando es posible, permite obtener un diagnóstico histopatológico, que es importante para determinar el tratamiento [1].

Los gliomas son el tipo más frecuente de tumores de sistema nervioso central en niños y constituyen el 40% del total [3,4]. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifican, según los hallazgos histológicos en gliomas de bajo grado (GBG: grados I y II) y gliomas de alto grado (grados III y IV). De los anteriores, los GBG son lesiones con origen

astrocítico, oligodendrogial o neuroglial, menos agresivas y con mejor respuesta al tratamiento si se comparan con los gliomas de alto grado [3,4]. Sin embargo, el comportamiento de los GBG puede ser variable: se encuentran desde lesiones que regresan espontáneamente hasta lesiones rápidamente progresivas [1]. De manera ocasional, los GBG producen una afectación metastásica o se transforman en gliomas de alto grado [5].

Existen reportes ocasionales de GBG que presentan metástasis leptomeningeas. Los GBG más comunes son los astrocitomas de fosa posterior (20-25% de los tumores de sistema nervioso central) y los astrocitomas hemisféricos (10-15%). Pueden localizarse también en estructuras de la línea media (cuerpo calloso, hipotálamo o ventrículos) y adyacentes a los tractos ópticos [6].

Los GBG están constituidos principalmente por los astrocitomas pilocíticos (grado I), cuya mediana de edad de presentación está en los cuatro años y constituyen la mayoría de tumores de fosa posterior y del tracto óptico, y los astrocitomas fibrilares (grado II), cuya mediana de edad de presentación son los diez años y se localizan más frecuentemente en hemisferios cerebrales y en región pontina [7].

Los gliomas pontinos son los tumores más frecuentes de tallo cerebral. De

los pacientes con gliomas de tallo cerebral, el 80 % presentan una enfermedad rápidamente progresiva, con afectación de nervios craneales, cerebelo y con hallazgos radiológicos de lesiones difusas expansivas [8].

El tratamiento de elección para los GBG es la resección quirúrgica completa, cuya posibilidad depende de la localización, pues ello determina las funciones neurológicas que pueden afectarse con la cirugía radical [3,4].

El tratamiento óptimo en tumores no resecables no está estandarizado. La radioterapia y la quimioterapia se han reservado para la estabilización de GBG recurrentes o progresivos o para el tratamiento de tumores inoperables [7].

Los protocolos de quimioterapia que han demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión en pacientes con GBG tienen efectos secundarios importantes, e incluyen carboplatino y vincristina, y la combinación de procarbina, lomustina, vincristina y 6 tioguanina [6]. Recientemente se han reportado protocolos con vinblastina e imatinib [5].

La temozolomida es un agente alquilante del ADN, de segunda generación, que tiene actividad *in vitro* contra muchos tumores resistentes a otros quimioterapéuticos. Tiene bio-

disponibilidad oral del 100 %, cruza la barrera hematoencefálica y baja mielotoxicidad. [6]. Las guías del National Institute for Health and Clinical Excellence recomiendan la temozolomida para pacientes con gliomas recurrentes que no mostraron respuesta adecuada a la quimioterapia de primera línea, por ineficacia o efectos secundarios [9].

La Colaboración Cochrane, en una revisión sistemática de la literatura, indica que la temozolomida ha mostrado incrementar la supervivencia y disminuir el tiempo de progresión de la enfermedad en pacientes adultos con glioblastoma multiforme, con baja incidencia de efectos adversos [10]. La evidencia en niños es menos concluyente, pero varios estudios no controlados han mostrado efectos favorables.

Descripción del caso

El caso corresponde a un niño de dos años y nueve meses de edad que ingresó al Hospital Universitario de San Ignacio (HUSI) el 25 de julio del 2008, por un cuadro de veinte meses de pobre ganancia ponderal, episodios eméticos diarios y dolor en miembros inferiores con limitación para la marcha en los últimos dos meses. Habían documentado previamente en otra institución reflujo gastroesofágico y episodios de broncoaspiración.

A su ingreso, el paciente presentaba signos de desnutrición, retardo del desarrollo psicomotor, disartria, hiporreflexia en miembros inferiores, con fuerza 3/5 en el miembro inferior derecho y 4/5 en el miembro inferior izquierdo.

Se le realizó una resonancia magnética (RMN) cerebral y de columna contrastadas y se encontró una masa en el bulbo raquídeo y en la médula espinal hasta el nivel C2, de $44 \times 24,5$ mm, con extensión al aspecto inferior de la protuberancia y compresión del cuarto ventrículo, que realza con gadolinio, sugestiva de glioma de bajo grado de diferenciación, trombosis en el seno venoso transversal izquierdo y metástasis medulares a nivel de T10 y la región lumbosacra.

Se realizó una evaluación multidisciplinaria. El manejo quirúrgico no fue posible por la localización y el tamaño tumoral. Teniendo en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, inicialmente no se le hizo radioterapia. Se inició anticoagulación durante tres meses con enoxaparina, que logró la resolución de trombosis. Se inició un protocolo de quimioterapia con ciclos de vincristina y carboplatino cada tres semanas por nueve ciclos, del 1 de agosto al 23 de octubre del 2008, cuando se inició la fase de mantenimiento.

Después de cumplir tres años de edad se inició radioterapia craneoespinal con dosis de 3060 cGY en fracciones de 180 cGY al día y posterior refuerzo en fosa posterior hasta completar 5400 cGY.

Posteriormente, recibió temozolomida de 200 mg/m²/día durante cinco días cada cuatro semanas hasta enero del 2011, cuando se completaron doce ciclos, sin presentar complicaciones secundarias a su administración.

Desde el diagnóstico recibe soporte nutricional, psicológico, manejo del dolor y terapia física.

Se le realizó RMN cerebral contrastada el 28 de junio del 2011, con lesión descrita en bulbo raquídeo en resonancias anteriores; adicionalmente, presentaba una alteración exofítica paramediana izquierda y foco de alteración indeterminada en los centros semiovoides del hemisferio cerebral izquierdo, con resolución de lesiones metastásicas en el canal medular.

Hasta marzo del 2012, el paciente continuaba en controles con Hemato-Oncología pediátrica. No presentaba alteración del estado de conciencia. Persistían alteraciones en la marcha, y había mejoría en su estado nutricional y en habilidades psicomotoras (figura 1).

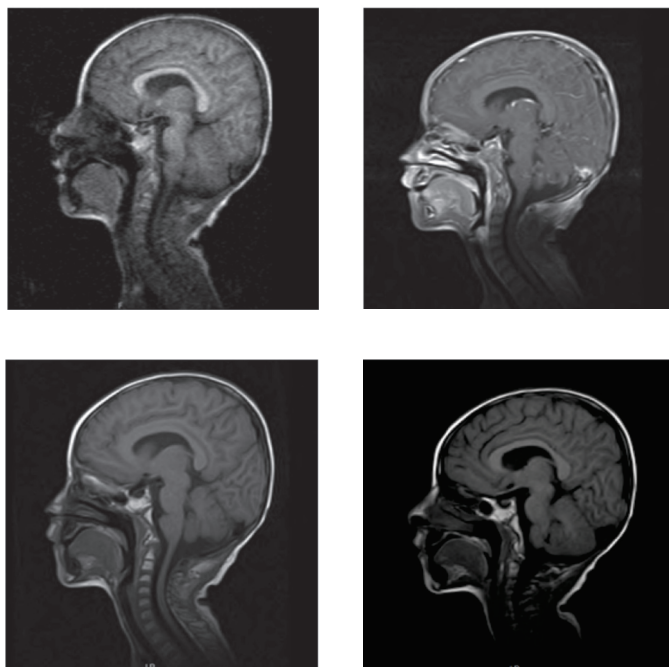


Figura 1. Imágenes de RMN cerebral realizada a los cuatro años de edad

Discusión

Los gliomas son el tipo más frecuente de tumores de sistema nervioso central en niños [3,4]. Solo el 4,6% de los gliomas en niños son intramedulares. Se ha encontrado un pico de incidencia de los gliomas intramedulares en el primer año de vida, con una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de diez meses [4].

Los gliomas pontinos representan el 80% de los tumores de tallo cerebral. Generalmente, presentan una infiltración difusa que expande simétricamente la anatomía del área afectada. Son el

subgrupo de gliomas de sistema nervioso con peor pronóstico [11].

Considerando la poca concordancia entre la histología y el pronóstico en los pacientes con gliomas de tallo cerebral, a diferencia de los pacientes con gliomas cerebrales y de cerebelo, y teniendo en cuenta el riesgo del procedimiento, los pacientes con hallazgos clásicos normalmente no son llevados a biopsia; el diagnóstico y la clasificación se realizan por el cuadro clínico y los hallazgos en la RMN cerebral contrastada. El tratamiento con radioterapia es principalmente paliativo, y se alcanza una sobrevida media de ocho a diez meses [8].

Respecto al pronóstico de los pacientes con gliomas pontinos, se reporta sobrevida global a un año del 40%, a dos años del 9,2% y a tres años de solo el 2%. La mediana de sobrevida global fue 0,92 años. Ningún paciente tuvo una sobrevida mayor a cuatro años [11].

Las alternativas terapéuticas para este tipo de tumores incluyen resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. En el caso presentado, las características del tumor y la edad del paciente no permitieron ningún procedimiento quirúrgico, por lo que se realizó manejo con quimioterapia sistémica y, después de los tres años de edad, con radioterapia.

En relación con los protocolos de quimioterapia encontrados en la literatura, en 1993 se introdujo la asociación de vincristina y carboplatino para el manejo de los GBG. Packer y colaboradores reportaron una respuesta radiológica favorable en un 56% de los pacientes. Más adelante, Perilongo y colaboradores encontraron con este esquema una respuesta completa en el 4% de los pacientes; una respuesta parcial, en el 32%; una respuesta menor, en el 14%, y una enfermedad estable, en el 33%. La combinación de vincristina y carboplatino es la más ampliamente utilizada para la quimioterapia de pacientes con GBG [12].

Otros agentes, como cisplatino y etopósido, también se han estudiado [5,13]. Medicamentos como la temozolomida se han utilizado en niños con gliomas de bajo grado con dosis, respuestas y efectos secundarios variables [6,8,14].

Los autores concluimos que es importante aumentar el índice de sospecha diagnóstica de tumores de sistema nervioso central en niños con síntomas inespecíficos persistentes o progresivos.

En pacientes con lesiones inoperables, la radioterapia y la quimioterapia con agentes como vincristina, carboplatino y temozolomida pueden ser una alternativa terapéutica eficiente, a pesar del pobre pronóstico a largo plazo.

Es necesario continuar realizando investigación básica y clínica para mejorar el entendimiento del comportamiento biológico de este tipo de tumores y para encontrar intervenciones que ofrezcan a los pacientes una mejor calidad de vida y una sobrevida más prolongada.

Referencias

1. Lansowsky P. Central nervous system malignancies. En: Manual of pediatric hematology and oncology. 4th ed. New York: Elsevier; 2005. p. 513-29.

2. Saran F. Recent advances in paediatric neuro-oncology. *Curr Opin Neurol*. 2002 Dic;15(6):671-7.
3. Hargrave D. Paediatric high and low grade glioma: the impact of tumour biology on current and future therapy. *Br J Neurosurg*. 2009 Ago;23(4):351-63.
4. Qaddoumi I, Sultan I, Broniscer A. Pediatric low-grade gliomas and the need for new options for therapy: Why and how? *Cancer Biol Ther*. 2009 Ene;8(1):4-10.
5. Massimino M, Spreafico F, Cefalo G et al. High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 15;20(20):4209-16.
6. Kuo DJ, Weiner HL, Wisoff J, Miller DC et al. Temozolomide is active in childhood, progressive, unresectable, low-grade gliomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 May;25(5):372-8.
7. Rutka JT, Kuo JS. Pediatric surgical neuro-oncology: current best care practices and strategies. *J Neurooncol*. 2004 Ago-Sep;69(1-3):139-50.
8. Lashford LS, Thiesse P, Jouvett A et al. A United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 15;20(24):4684-91.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma (brain cancer) [internet]. London; 2001. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-use-of-temozolomide-for-the-treatment-of-recurrent-malignant-glioma-brain-cancer-ta23>.
10. Hart MG, Grant R, Garside R y cols. Temozolomide for high grade glioma (review). s. l.: The Cochrane Collaboration; 2010.
11. Wagner S, Warmuth-Metz M, Emser. A treatment options in childhood pontine gliomas. *J Neurooncol*. 2006 Sep;79(3):281-7.
12. Perilongo G. Considerations on the role of chemotherapy and modern radiotherapy in the treatment of childhood. *J Neurooncol*. 2005 Dic;75(3):301-7.
13. Massimino M, Spreafico F, Riva D et al. A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. *J. Neurooncol*. 2010 Oct;100(1):65-71
14. Akyüz C, Demir HA, Varan A et al. Temozolomide in relapsed pediatric brain tumors: 14 cases from a single center. *Childs Nerv Syst*. 2011;28(1):111-5.

Correspondencia

Alexandra Castaño González
Carrera 7 N.º 40-62, oficina 715
tatica1212@gmail.com