



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD**

**GLIOMA DE TALLO CONGÉNITO:
REPORTE DEL CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**TRABAJO DE TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A :
DRA MAYRA DELGADO AYALA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO MAHRX BRACHO**



MÉXICO, D.F.

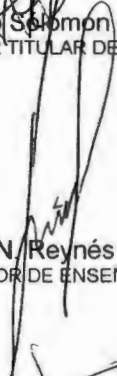


2007

GLIOMA DE TALLO CONGÉNITO: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA



Dr. Guillermo Solomon Santibáñez
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



Dr. José N. Reynés Manzur
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dra. Mirélla Vázquez Rivera
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



Dr. Alfonso Mahx Bracho
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA

INDICE



Páginas

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Reporte de Caso.....	7
Discusión.....	8
Imágenes.....	9
Conclusiones.....	13
Referencias.....	14

DEDICATORIA

A Dios y a mis padres, por darme la vida, por acompañarme durante este camino, y porque sin ellos no lo hubiera logrado.

GRACIAS

RESUMEN

Los gliomas de tallo engloban aproximadamente un 10 a 20% de los tumores intracraneales pediátricos, generalmente se presentan en la infancia especialmente entre los 6 y 8 años.^{4,6,7,8}

Existe poca información acerca de la cinética celular del glioma de tallo ya que la resección quirúrgica raramente se realiza sin embargo se ha relacionado a una mutación en el gen p53²⁵ la toma de biopsia no ha evidenciado cambios en el pronóstico ni en el manejo ya que son biológicamente malignos independientemente de su histología.^{1,2}

Con el advenimiento de RMN en los años 80's ahora se reconoce que estas neoplasias a pesar de tener la misma localización tienen un comportamiento e historia natural variable. La RMN permite diferenciarlos entre focales y difusos. Los hallazgos de la resonancia magnética realizada más la presentación de la clínica son altamente específicos, y los hallazgos histológicos no son útiles para normar conducta.

Esta presentación se enfoca principalmente al glioma de tallo difuso, ya que son de peor pronóstico así como la presentación atípica como es la etapa de lactante considerándose congénito. Solo se han descrito en la literatura mundial 5 casos de gliomas de tallo en menores de 1 año desde 1970. Otros 2 casos de glioma de tallo en el periodo neonatal con regresión espontánea.²⁹

El pronóstico es pobre puesto que la radioterapia se contraindica por la edad del paciente ya que ocasionaría daños neurológicos profundos e irreversibles.

Palabras clave: glioma de tallo, biopsia estereotáctica, resonancia magnética

INTRODUCCIÓN

Los gliomas de tallo engloban aproximadamente un 10 a 20% de los tumores intracraneales pediátricos, pueden ocurrir a cualquier edad aunque generalmente se presentan en la infancia especialmente entre los 6 y 8 años.^{3,4,6,7,8} No hay predilección de género. Hasta hace 15 años, todos los gliomas de tallo eran considerados como inoperables y los pacientes eran tratados con esteroide y radiación.^{1,3,19,20} El pronóstico era uniformemente pobre. Con una sobrevida que raramente excedía 1-2 años.^{4,5,7} Pool fue uno de los primeros neurocirujanos en proponer el tratamiento quirúrgico para ciertos gliomas de tallo, reportando una sobrevida de 10 a 25 años. A principios de los 80's, muchos neurocirujanos empezaron a reportar tratamientos quirúrgicos favorables para ciertos tipos de gliomas de tallo.^{6,7,28} El advenimiento de la Resonancia magnética ha facilitado el diagnóstico de los gliomas de tallo, haciendo evidente que son un grupo heterogeneo de neoplasias divisibles en diferentes subgrupos, algunos de ellos resecables quirúrgicamente con menor morbilidad.^{1,8,26,28}

Los gliomas de tallo en niños son divididos en base a la clínica y a las imágenes de Resonancia magnética en cervicomedulares, exofíticos, quísticos, locales o tumores difusos.^{4,6,7,9,36} Los tumores cervicomedulares son usualmente gliomas de bajo grado que ocupan los dos tercios inferiores de la médula y la parte más alta de la médula.¹⁰ Los síntomas, usualmente causados por el epicentro del tumor, son dolor de cuello, vómitos, paresias de los nervios craneales (respiración anormal, disfonía, disfagia). La resonancia magnética muestra una masa cervicomedular sólida, frecuentemente con extensión exofítica al cuarto ventrículo.¹⁰ El tratamiento consiste en resección radical con la mayor extensión posible.^{1,11,28} Los tumores exofíticos surgen en la superficie dorsal del tallo cerebral y crecen posteriormente hacia el cuarto ventrículo. Los niños presentan usualmente cefalea, vómitos, ataxia y algunas veces disfunción de los nervios

craneales. La RM demuestra una lesión bien delimitada, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 con gadolinio, es frecuente encontrar hidrocefalo,^{2,13,26} en caso de gliomas de alto grado esta indicada la radioterapia.¹⁴ La sobrevida prolongada por varios años ha sido reportada. Los tumores quísticos son los más raros de los gliomas de tallo, usualmente son benignos, el curso clínico es variable, algunas veces a través de varios años, el tratamiento es quirúrgico. Un quiste recurrente puede ser manejado con radiación intracavitaria. Se ha reportado gran sobrevida. Los tumores focales son lesiones bien circunscritas del tallo cerebral con dimensiones limitadas y bordes limpios en imagen. Los signos neurológicos generalmente indican afectación de solo una parte del tallo. La TAC o RM muestra una masa globular bien definida comprimiendo (y no infiltrando) el tejido cerebral. Los tumores focales, a su vez, pueden ser divididos por la posición anatómica en: medulares, tumores focales del puente y tumores mesencefálicos.^{1,5,12,13} Los tumores difusos, los más frecuentes de los gliomas de tallo en la infancia, son siempre malignos. El pronóstico es muy malo.^{14,26} Los pacientes presentan usualmente historia de paresias de nervios craneales, hemiparesias y ataxia.^{3,5,13,15,16} Asimismo, la corta duración de los síntomas (2-6 meses) guarda una estrecha relación con esta entidad, siendo infrecuente que tumores benignos sin hidrocefalia asociada sean investigados antes de los 6 meses de evolución.^{4,17,18} Los tumores difusos muestran una apariencia característica en la RM, con balonamiento de la protuberancia (clásicamente citado como "hipertrofia"), de carácter hipo o isointenso con bordes mal definidos e infiltración de niveles adyacentes del tronco. La captación de galodinio es altamente variable, aunque por lo general es nula. Existe, asimismo, una cierta tendencia a hacerse exofítico centralmente, pudiendo englobar la arteria basilar.^{19, 20, 21}

Hoy en día, salvo excepciones (tumores exofíticos), se recomienda obviar la biopsia si la clínica y la neuroimagen son claramente sugerentes de tumor difuso infiltrante.^{9,11,22} La resección microquirúrgica no ha demostrado beneficio, por lo que actualmente el tratamiento aceptado es la radioterapia convencional a dosis de 50-55 Gy.^{13, 16, 23, 24, 35}

CASO CLÍNICO

Reportamos a una paciente del sexo femenino de 3 meses de edad, producto de la gesta 2 de madre de 26 años, con control prenatal regular, obtenida por parto eutócico a las 39 SDG, apgar 5-7, peso 3,400grs, talla 51cms. Se refiere hospitalización durante 14 días por asfixia perinatal, ictericia multifactorial que requirió tratamiento con fototerapia y sospecha de enterocolitis necrotizante. A los 8 días de su egreso acude con médico particular por la presencia de vómitos y movimientos clónicos de cuello, además de referir alteración en la mecánica de deglución, con lo cual se diagnostica enfermedad por reflujo gastroesofágico y se inicia tratamiento con ranitidina y cisaprida. Al persistir con la sintomatología le realizan una determinación de bicarbonato sérico reportando niveles bajos, diagnosticándose acidosis tubular renal e iniciando tratamiento con bicarbonato. Ingresa al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría por presentar somnolencia, distermias, apnea y movimientos clónicos de los miembros torácicos. A la exploración física con estupor, respiración superficial, normocefala, perímetro cefálico de 39cm, fontanela anterior palpable de 2x1.5cm, deprimida, pupilas de 2mm con respuesta a la luz, fondo de ojo normal, reflejo coceo-palpebral indiferente y clónus agotable. Se realiza biometría hemática con hemoglobina de 11.4, hto 33%, leucocitos 9,500, segmentados 45%, linfocitos 52%, plaquetas 359,000. Gasometría venosa con ph 7.45, PO₂ 33, PCO₂ 23, HCO₃ 15, EB -8, lactato 23. Electrolitos séricos, Na 134meq/L, K 4meq/L, Cl 105meq/L, Ca 9.4meq/L. Líquido cefalorraquídeo con aspecto de agua de roca, sin película, 22 microproteínas, glucosa 55mg/dl, células 2mm³. Se realiza tomografía de cráneo simple en donde se observa una imagen hiperdensa en tallo cerebral a nivel de bulbo, puente, vérmix cerebeloso y hemisferios cerebelosos; con dilatación del sistema ventricular sin desplazamiento de la línea media, por lo cual se sugiere la realización de RM cerebral con Gadolineo. Durante su estancia presenta deterioro del estado neurológico y periodos de apnea por lo que requiere de soporte

ventilatorio lográndose la extubación a los 2 días. La resonancia magnética se encuentra con hallazgos positivos para glioma de tallo congénito por lo que se inicia manejo integral con los servicios de genética, oncología y neurocirugía. La paciente es egresada neurológica y ventilatoriamente estable a los nueve días de estancia intrahospitalaria.

Reingresa a los tres días de su egreso con historia de irritabilidad y datos de dificultad respiratoria. Durante el trayecto de su domicilio al Instituto refiere apnea. Se recibe en sala de choque con palidez generalizada, sin esfuerzo respiratorio, no se palpan pulsos periféricos ni centrales, sin ritmo cardiaco, con hipotermia, reflejos pupilares ausentes, trazo electrocardiográfico con línea isoelectrica por lo que se diagnostica muerte clínica. No se autoriza la autopsia.

DISCUSIÓN

Los gliomas de tallo congénitos son extremadamente raros puesto que la edad de presentación habitual es 6-15 años.

Existe poca información acerca de la cinética celular del glioma de tallo ya que la resección quirúrgica raramente se realiza sin embargo se ha relacionado a una mutación en el gen p53;²⁵ la toma de biopsia no ha evidenciado cambios en el pronóstico ni en el manejo ya que son biológicamente malignos independientemente de su histología, en su mayoría astrocitomas anaplasicos.^{1,2,28}

La Resonancia Magnética desde hace 20 años ha sido la principal herramienta para su diagnóstico y seguimiento, esta permite diferenciar entre un glioma focal de un difuso. Dentro de los criterios reunidos los cuales son clínicos y radiológicos para glioma de tallo difuso se encuentran historia de más de 6 meses, con al menos tres síntomas neurológicos y más de 66% de infiltración en el puente.^{26, 27}



Figural.Corte axial de IRM con Gadolinio. Se observa un tumor difuso de tallo cerebral

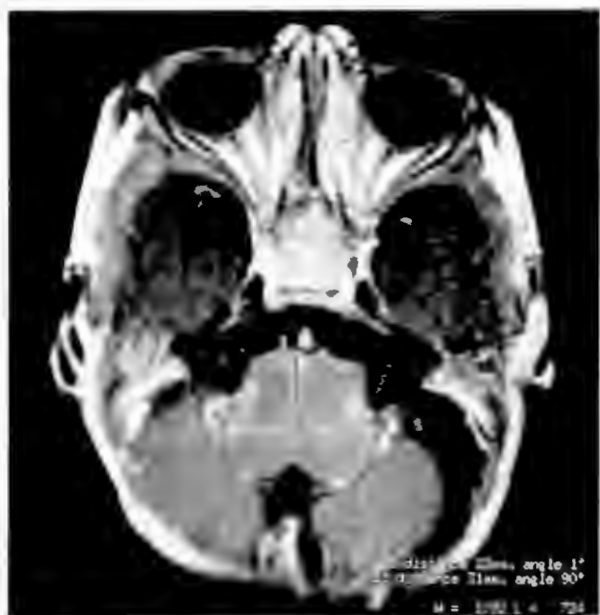


Figura 2. Corte axial de IRM que muestra dimensiones del tumor en el puente y desplazamiento de la arteria basilar



Figura 3."Abalonamiento del puente y mesencéfalo" en un tumor de tallo difuso.



Figura 4. IRM corte sagital muestra el aumento de volumen del puente clásico de un tumor difuso del tallo.

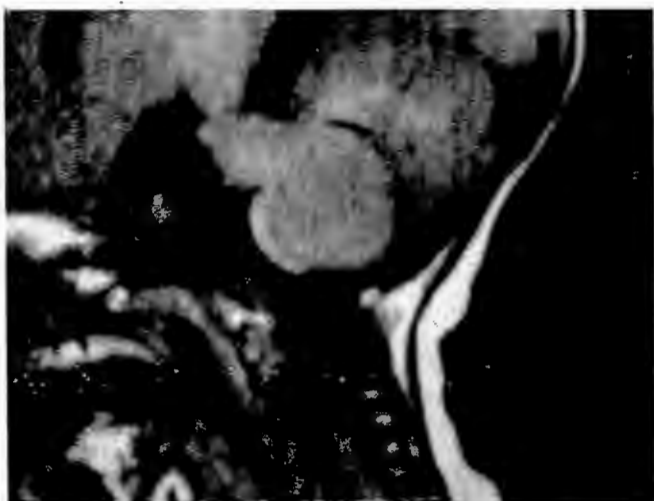


Figura 5. Detalle del aumento de volumen del puente con zonas isointensas e hiperintensas

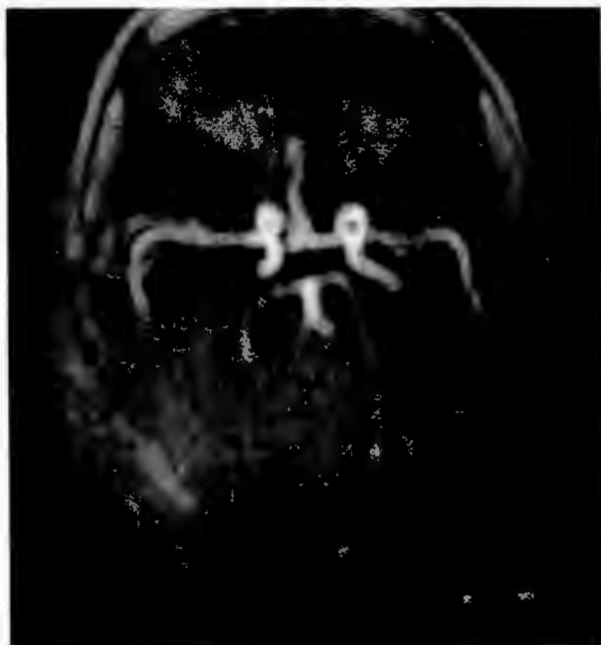


Figura 6. Angioresonancia Magnética muestra desplazamiento de arterias cerebrales posteriores

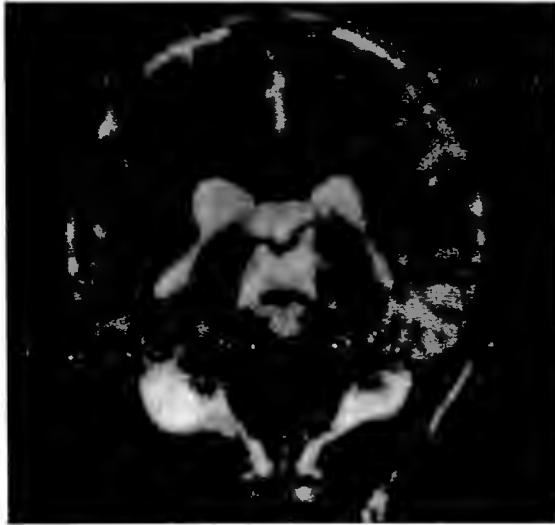


Figura 7. IRM T2. Ligeramente dilatación ventricular con dilatación de tallo.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de glioma de tallo era anteriormente considerado como una sola entidad, con el advenimiento de RMN en los años 80's ahora se reconoce que estas neoplasias a pesar de tener la misma localización tienen un comportamiento e historia natural variable. La RMN permite diferenciarlos entre focales y difusos según la clasificación de Epstein.^{9,27} La cirugía ya no es importante para el diagnóstico o tratamiento del glioma en tallo difuso en puente.²⁸ Los hallazgos de la resonancia magnética realizada más la presentación de la clínica son altamente específicos, y los hallazgos histológicos no son útiles para normar conducta.

Solo se han descrito en la literatura mundial 5 casos de gliomas de tallo en menores de 1 año desde 1970. Otros 2 casos de glioma de tallo en el periodo neonatal con regresión espontánea.²⁹ En el Instituto Nacional de Pediatría solo se han reportado 3 casos de paciente menores de 1 año desde 1978.

El pronóstico es pobre puesto que la radioterapia se contraindica por la edad del paciente ya que ocasionaría daños neurológicos profundos e irreversibles.^{30, 34,31}

Esta presentación se enfoca principalmente al glioma de tallo difuso, ya que son de peor pronóstico así como la presentación atípica como es la etapa de lactante considerándose congénito. Consideramos que los vómitos que presento desde la primera semana de vida fueron expresión clínica del glioma de tallo.

La radioterapia convencional es el tratamiento estándar^{30, 32, 33, 34} el papel de la quimioterapia radiosensibilizadora y otros agentes biológicos no esta clara.^{2, 13, 14, 16, 35, 36} El pronóstico de un paciente con un glioma en tallo difuso es pobre con una sobrevivida media de un año y en menos del 20% de los niños la sobrevivida es de 2 años.

- ¹ Cartmill M, Punt J. Diffuse brain stem glioma. A review of stereotactic biopsies. *Child's Nerv Syst* 1999; 15: 235-137
- ² Wolff J, Westphal S, Mölenkamp G, Gnekow A, Warmuth-Metz M, Ratting D, Kuehl J. Treatment of paediatric pontine glioma with oral trophosphamide and etoposido. *British journal of Cancer* 2002; 87:945-949
- ³ Rutka J, Kuo J. Pediatric surgical neuro-oncology: current best care practices and strategies. *Journa of neuro-Oncology* 2004; 69: 139-150
- ⁴ Rubin G, Michowitz S, Horev G, Herscovici Z, Cohen I, Shuper A, Rappaport Z. Pediatric Brain stem gliomas: an update. *Child's Nerv Syst.* 1998; 14: 167-173
- ⁵ Selvapadian S, Rajshekhar V, Chandy J. Brainstem gliomas: comparative study of clinico-radiological Presentation, pathology and outcome in children and adults. *Acta neurochir* 1999; 141: 721-727
- ⁶ Jallo G, Biser-Rohrbaugh A, Freed D. Brainstem gliomas. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20: 143-153
- ⁷ Sousa P, Hinojosa J, Muñoz M, Esparza J, Muñoz A. Gliomas de tronco encefálico. *Neurocirugía* 2004;15: 56-66
- ⁸ Packer R, Nicholson S, Gilbert V, Johnson D. Brainstem Gliomas. *Neurosurgery clinics of North America.* 1992; 3 (4): 863-879.
- ⁹ Carrie C, Negrier S, Gomez F, Thiesse P, Mottolese C, Frappaz D, Bouffet E. Diffuse medulla oblongata and pontine gliomas in childhood. *Bull Cancer* 2004; 91 (6): E167-E183
- ¹⁰ Squires L, Constantin S, Miller D, Epstein F. Diffuse infiltrating Astrocytoma of the cervicomedullary region: clinicopathologic entity. *Pediatr neurosurg* 1997; 27: 153-159
- ¹¹ Fishbein N, Prados M, Wara W, Russo C, Edwards M, Barkovich J. Radiologic Classification of brain stem tumors: Correlation of magnetic Resonance Imaging Appearance with clinical outcome. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 9-23
- ¹² Bilaniuk L, Zimmerman R, Littman P, Gallo E, Rorke L, Derek M, Schut L. Computed Tomography of brain stem gliomas in children. *Radiology* 1980; 134: 89-95

-
- ¹³ Finlay J, Zacharoulis S. The treatment of high grade gliomas and diffuse intrinsic pontine tumors of childhood and adolescence: a historical - and futuristic – perspective. *Journal of Neuro-Oncology* 2005; 75:253-266
- ¹⁴ Broniscer A, Lacono L, Chintagumpala M, Fouladi M, Wallace D, Bowers D, Stewart C, Krasin M, Gajjar A. Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children. *Cancer* 2005; 103: 133-9
- ¹⁵ Shuper A, Kornreich L, Lovan D, Michowitz S, Schwartz S, Cohen J. Diffuse brain stem gliomas, are we improving outcome? 1998; 14: 578-581
- ¹⁶ Packer R, Krailo M, Mehta M, Warrwn K, Allen J, Jakacki R, Villablanca J, Chiba A, Reaman G. Phase 1 study of concurrent RMP-7 and carboplatin with radiotherapy for children with newly diagnosed brainstem gliomas. *Cancer* 2005; 104: 1281-7
- ¹⁷ Behnke, J, Chisten, H, Bruck W, Markakis J. Intraaxial tumors in the pons and/or medulla oblongata. Symptoms, neuroradiological findings, and histopathology in 30 children. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 122-134
- ¹⁸ Jean-Sebastien G. Brain Stem gliomas. *Current opinion in neurology* 2001; 14:711-715
- ¹⁹ Epstein F, Constantini S. Practical decisions in the treatment of pediatric brain stem tumors. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24: 24-34
- ²⁰ Epstein F, McCleary L. Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg* 1986; 64: 11-15
- ²¹ Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children : critical review of clinical trials. *Oncology* 2006; 7:241-248
- ²² Albright A, Packer R, Zimmerman R, Rorke B, Hammond G. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the children’s Cancer group. *Neurosurg* 1993; 33: 1026-1030
- ²³ Pierre-Khan A, Hirsch J, Vinchon M, Renier D. Surgical management of brain-stem tumors in children: results and statistical analysis of 75 cases. *J Neurosurg* 1993; 78: 859-863
- ²⁴ Schulz-Ertner D, Debus J, Lohr F, Frank C, Hoss A, Wannemacher M. Fractionated stereotactic conformal radiation therapy of brain stem gliomas: outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol.* 2000; 57: 215-223

-
- ²⁵ Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial High-Grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *The oncologist* 2004; 9: 197-206
- ²⁶ Kane A, Robles H, Smirniotopoulos G, Heironimus J, Fish M. Radiologic-Pathologic correlation. Diffuse pontine astrocytoma. *A JNR* 1993; 14: 941-945
- ²⁷ Zimmerman R. Neuroimaging of primary brainstem gliomas: diagnosis and course. *Pediatr neurosurg* 1996; 25: 45-53
- ²⁸ Pincus D, Richter E, Yachnis A, Bennett J, Bhatti T, Smith A. Brainstem stereotactic biopsy sampling in children. *J Neurosurg* 2006; 104: 108-114
- ²⁹ Darrell W, Kosnik E. Spontaneous regression of a diffuse brainstem lesion in the neonate. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2005; 102:65-71
- ³⁰ Packer R, Boyett J, Zimmerman R, Albright L, Kaplan A, Selch M, Cherlow J, Finlay J, Wara W. Outcome of children with brain stem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 1994; 74 (6): 1827-1834
- ³¹ Freeman C, Bourgouin P, Stanford A, Cohen M, Friedman H, Kun L. Long term survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 1996; 77: 555-562
- ³² Bernier-Chastagner V, Grill J, Doz F, Bracard S, Gentet J, Marie-Cardine A, Luporsi E, Margueritte G, Lejars O, Laithier V, Mechinaud F, Millot F, Kalifa C, Chastagner P. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas. *Cancer* 2005; 104: 2792-2797
- ³³ Freeman C, Kepner J, Kun L, Sanford R, Kadota R, Mandell L, Friedman H. A detrimental effect of a combined chemotherapy-radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas?. *J Radiation oncology* 2000; 47 (3): 561-564
- ³⁴ Laprie A, Pirzkall A, Haas-Kogan D, Cha S, Banerjee A, Le T, Lu Y, Nelson S, McKnight T. Longitudinal multivoxel mr spectroscopy study of pediatric diffuse brainstem gliomas treated with radiotherapy. *J. Radiation oncology* 2005; 62 (1): 20-31
- ³⁵ Jennings M, Freeman M, Murray M. Strategies in the treatment of diffuse pontine gliomas: the therapeutic role of hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy. *Journal of Neuro-Oncology* 1996; 28: 207-222.
- ³⁶ Packer R, Prados M, Phillips P, Nicholson S, Boyett J, Goldwein J, Borke L, Needle M, Sutton L, Zimmerman R, Fitz C, Vezina G, Etcubanas E, Wallenberg J,

Reaman G, Wara W. treatment of children with newly diagnosed brain stem gliomas with intravenous recombinant B-Interferon and hyperfractionated radiation therapy. Cancer 1996; 77: 2150-2156

INF
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN