TUMORES CEREBRALES INFANTILES: DIAGNÓSTICO Y SEMILOGÍA NEUROLÓGICA

Carmen Garaizar

FRECUENCIA

La incidencia anual en la población europea y norteamericana es de 3 /100.000 habitantes menores de 15 años, con una relación hombre /mujer a esta edad, de 1,2. La tendencia alcista de las últimas décadas, se ha estabilizado finalmente, en los menores de 15 años (National Cancer Institute. EE.UU., 1999), al contrario de lo que ocurre en el otro extremo de la curva de edad, hallazgo éste confirmado en nuestro país por el Centro Nacional de Epidemiología (1999), y atribuído a los mejores métodos diagnósticos.

FACTORES DE RIESGO MEDIO-AMBIENTAL

En lo que respecta a la infancia,se ha descartado la influencia de los campos electro-magnéticos (aunque está por estudiar el producido por la antena de los teléfonos móviles), y de los traumatismos craneoencefálicos, incluído el traumatismo obstétrico. No se ha demostrado el efecto pernicioso de los compuestos nitrogenados en la dieta de la gestante. Hay evidencia sugestiva pero no concluyente sobre la influencia de la edad del padre durante la concepción, el uso domiciliario de pesticidas y el fumar pasivamente durante el embarazo. Hay evidencia franca sobre la exposición profesional paterna en la industrias de las pinturas, y sobre el efecto protector de la ingesta de vitaminas durante la gestación, pero son las radiaciones ionizantes el único factor cuya relación causal está completamente demostrada. La causa de la mayor parte de los tumores cerebrales es desconocida.

FACTORES GENÉTICOS

Existen varias estrategias: 1) El estudio de la predisposición tumoral de enfermedades genéticas conocidas; 2) el intento de identificar anomalías genéticas en el tejido tumoral, específicas de cada tipo de tumor; 3) los análisis de agregación familiar tumoral; 4) la búsqueda de síndromes malformativos y anomalías genéticas entre los familiares. Pero, por lo que sabemos, la proporción de tumores cerebrales atribuíbles a factores hereditarios no supera el 4%. Los síndromes hereditarios con mayor predisposición tumoral en el SNC son: Neurofibromatosis I y II, Esclerosis Tuberosa, Enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de poliposis familiar y síndrome carcinomatoso de células basales nevoides. La anomalía genética consiste, en algunos casos, en la pérdida de material genético en un gen supresor de tumores (NF-II), y en otros, se sospecha que la mutación impide la inactivación de un oncogen (NF-I).

CLASIFICACIÓN

Se realiza en base a la localización, extensión e histología, parámetros todos que

difieren en la infancia respecto a la edad adulta. En el futuro, la clasificación englobará también los factores genéticos intrínsecos del tumor (estrategia 2, arriba mencionada): inmuno-histoquímico, genético molecular, citogenético y mediciones de la actividad mitótica.

1. *Histología:* Se basa en la Clasificación de la World Health Organization, pero la controversia continua: Los llamados ahora tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) se denominaban meduloblastomas si se localizaban en la fosa posterior, pineoblastomas si en la región pineal, neuroblastomas cerebrales si en los hemisferios, a pesar de su idéntica histología. Cuando es posible, se intenta utilizar ambos sistemas de clasificación, para no perder la información clínica acumulada durante décadas. La última versión (1996) corresponde a la *International Classification of Childhood Cancer*. Por otra parte, los astrocitomas se clasifican como "de bajo grado" (grados I y II de Kernohan) y "grado alto" (grados III y IV). El término gliobastoma multiforme se mantiene para el más maligno de los astrocitomas.

2. *Localización:* Aproximadamente el 50% son infratentoriales (astrocitoma cerebeloso, meduloblastoma, ependimoma y glioma de tronco); el 20% son selares o supraselares (craneofaringioma, gliomas quiasmático, talámico e hipotalámico, y germinomas); y el 30% restante de localización hemisférica (astrocitomas, oligodendroglioma, PNET, ependimoma, meningioma, tumores de plexos coroides, tumores de la región pineal y tumores de estirpe neuronal o mixta).

3. *Extensión:* Tienen mas propensión a diseminarse por el espacio subaracnoideo los meduloblastomas, ependimomas y germinomas. Si la neuroimagen cerebral sugiere uno de estos tipos, es importante realizar una RNM medular, con gadolinio, antes de la cirugía, así como analizar el LCR: citología, glucosa y proteínas. Los marcadores tumorales en LCR son especialmente útiles en el caso de germinomas. El meduloblastoma puede ocasionalmente producir metástasis óseas, por lo que deberá valorarse la gammagrafía y biopsia de médula ósea. No se ha demostrado mayor riesgo de diseminación con las derivaciones ventrículo-peritoneales.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. *Síndrome de hipertensión intracraneal*. Refleja habitualmente la hidrocefalia obstructiva por un tumor de fosa posterior. Con mucha menos frecuencia la hidrocefalia es secundaria a compresión hemisférica o a hiperproducción de LCR por un tumor de plexos coroides. La obvia progresividad clínica de este cuadro es el único elemento fiable para diferenciarlo de las tan comunes cefaleas benignas de la infancia. Por ello, un exámen neurológico cuidadoso es de primordial importancia. El déficit visual por atrofia óptica secundaria a papiledema crónico es un hallazgo poco frecuente, y cuando detectamos tal déficit es mas fácil que corresponda a un tumor de vías ópticas con o sin hipertensión intracraneal. A esta última, es fácil que se asocien signos de falsa localización: diplopia por paresia de los pares oculomotores, o el déficit de la elevación ocular por compresión del tectum. La ataxia propia del cráneo hipertensivo es mas bien una apraxia de la marcha secundaria a la hidrocefalia, y por lo tanto también falso signo de focalidad. En los lactantes, un dato

importante para el diagnóstico de hidrocefalia es la macrocefalia progresiva. Sin embargo, debe hacerse una ecografía cerebral antes de alarmar a la familia, especialmente cuando el resto de la exploración es anodina, ya que la macrocefalia idiopática benigna es un proceso sumamente frecuente que también produce la temible escalada de percentiles del perímetro cefálico, durante el primer año de vida. La tortícolis persistente puede indicar un desplazamiento de la amigdala cerebelosa o un tumor cérvico-bulbar.

2. *Signos de focalización:* Una hemiparesia sugiere un origen hemisférico o de tronco cerebral; la paraparesia apunta a un origen espinal y mas raramente a un proceso expansivo de la cisura interhemisférica. La afectación de pares craneales bajos es propia de la invasión de tronco, especialmente si se asocia a afectación de vías largas en ausencia de hipertensión intracraneal. El nistagmo sin déficit visual indica afectación de tronco o cerebelo. La ataxia de tronco, afectación del vermix. El síndrome diéncefálico es característico de infiltración a ese nivel y suele acompañarse de alteraciones visuales secundarias a afectación quiasmática.

3. *Crisis convulsivas:* Son el primer síntoma del 6-10% de los tumores cerebrales infantiles, y aparecen a lo largo de la evolución en un 10-15% adicional. Su aparición depende de la localización tumoral (50% de los tumores hemisféricos producen convulsiones), de la estirpe celular (gangliogliomas y astrocitomas especialmente), del grado de malignidad (en menores de 10 años, 28% de los gliomas de bajo grado debutan con epilepsia, y 12% de los de alto grado), y de la edad (el debut epiléptico de los tumores es menos probable en la infancia que en la edad adulta). Los pacientes tumorales que debutan con convulsiones tienen una exploración neurológica inicialmente normal en el 75% de los casos, y refieren alteraciones del comportamiento el 50%.

Por otra parte, el 1-5% la población epiléptica presenta una etiología tumoral, aumentando el porcentaje con la mayor utilización de estudios neurorradiológicos. El origen tumoral es mas frecuente en las crisis parciales y en sujetos de menor edad: 17% de los menores de 4 años con epilepsia parcial. La larga evolución de la epilepsia disminuye el riesgo pero no lo suprime: OR=9,4 para las epilepsias con menos de un año de evolución, y 4,7 para aquellas con mas de 10 años. Las convulsiones febriles no suponen riesgo alguno. Las crisis epilépticas pueden aparecer a cualquier edad, desde los primeros días de vida. Es importante la práctica de una RNM en todo niño con epilepsia parcial que no corresponda a los bien conocidos síndromes idiopáticos, y cuya etiología no haya sido firmemente establecida. En tales casos, la normalidad EEG o buena respuesta inicial al tratamiento, no son garantía de ausencia tumoral.

En los niños sometidos a cirugía por epilepsia intratable, el porcentaje de tumores es del 12%, aumentando considerablemente la frecuencia si la serie quirúrgica se circunscribe al lóbulo temporal. Los pacientes con epilepsia intratable en los que la cirugía de la epilepsia demostró un origen tumoral, tenían una exploración normal previa en el 80-97%. Las crisis son del tipo parcial complejo en la mitad de los casos, y en casi la tercera parte pueden asociarse diferentes tipos de crisis.

Varios estudios han descartado la posibilidad oncogénica de los fármacos antiepilépticos. Toda epilepsia de difícil control debe ser estudiada con RNM. Un TAC previo normal o con hipodensidades aparentemente residuales no supone garantía alguna en estos casos.

4. *Alteraciones endocrinas*. La obesidad, talla corta y pubertad retrasada sugieren la presencia de un craniofaringioma o glioma hipotalámico. La pubertad precoz es frecuente en los tumores hipotalámicos y en los de la región pineal. La diabetes insípida se observa en los germinomas supraselares. La disfunción pituitaria, en todas sus variantes, indica claramente su localización.

5. *Coma de instauración súbita*. Es muy infrecuente y suele deberse a una hemorragia intratumoral. Puede también observarse en los raros casos de metástasis cerebrales de tumores como el rabdosarcoma embrionario, el tumor de Wilms y el sarcoma osteogénico. La obstrucción súbita de uno de los agujeros de Monroe es excepcional.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La técnica de elección es la RNM. El TAC ha quedado reducido a una medida de apoyo ante la sospecha de calcificaciones y en las situaciones en las que se requiere un estudio rápido y sin anestesia (hidrocefalia descompensada, hemorragia intratumoral, etc.). La angio-RNM ha desplazado a la técnica convencional para situaciones escasas y precisas. Se intenta conseguir una mayor aproximación al diagnóstico histológico a través de la imagen, con la RNM con espectroscopia y las nuevas secuencias. Se intenta delimitar con mayor seguridad el campo quirúrgico gracias a la RNM funcional (áreas motoras y del lenguaje), y durante el acto quirúrgico gracias a la ecografía y a los registros y estimulación electrofisiológica. Los estudios con PET ayudan a diferenciar la recidiva tumoral de la radionecrosis, y contribuyen al diagnóstico de los pequeños tumores que originan epilepsia intratable.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

1. *El Comité de Tumores*. Para unos resultados óptimos se requieren los esfuerzos coordinados de neurólogos, neurocirujanos, oncólogos y radioterapeutas, además de neurorradiólogos, neuropatólogos, rehabilitadores y, cuando sea conveniente, endocrinólogos y psicólogos del área pediátrica. La Unidad de Oncología Pediátrica suele ser la coordinadora principal del tratamiento de estos niños.

2. *Objetivos quirúrgicos*. Se trata de obtener un diagnóstico histológico, de reducir la masa tumoral y liberar la circulación de LCR. Solo en los casos de epilepsia intratable, el último de estos objetivos es sustituido por el del control crítico. Los tumores profundos de difícil acceso requieren la práctica de una biopsia estereoataxica, salvo excepciones, como los gliomas de tronco no exofíticos, por ejemplo. El pronóstico de la mayoría de los tumores depende en gran parte de lo completo o incompleto de la extirpación. Se recomienda el control neurorradiológico durante las primeras 72 horas de la intervención, antes de que los procesos de cicatrización se hagan notar.

3. *El caso de los gliomas ópticos de la Neurofibromatosis tipo I*. Se detectan en menos del 20% de estos pacientes,

habitualmente en el curso de los controles periódicos en pacientes asintomáticos o con déficits visuales estáticos. Dado que se trata de astrocitomas de bajo grado, si no hay signos de evolutividad, no se obtiene confirmación histológica ni se ofrece tratamiento.

4. *El caso de la cirugía de la epilepsia cuando su origen demuestra ser tumoral.*

4.1. *El glioma indolente: ¿cuándo intervenir?* Ni la intervención precoz ni la radioterapia han demostrado su eficacia en estos casos, a diferencia de los tumores no epileptógenos. La epilepsia, sin embargo, no remitirá sin la cirugía. La controversia se mantiene.

4.2. *Resección del foco tumoral o del foco epiléptico:* La atrofia del hipocampo (gliosis y pérdida neuronal) se asocia con frecuencia a la epilepsia del lóbulo temporal, independientemente de que ésta esté producida o no por un tumor del mismo lóbulo. Las implicaciones patogénicas son todavía objeto de estudio, y hay quien discrepa sobre la conveniencia de extirpar ambas zonas.

4.3. *Las formas de transición de cortex displásico a focos neoplásicos corticales:* Se encuentran en al menos el 4% de las lobectomías por epilepsia intratable. Se asocian a tumores benignos o de lenta evolución: disembrioplástico neuroepitelial (DNT), oligodendrogliomas y, mas raramente, a astrocitomas de bajo grado. El significado de esta asociación todavía se desconoce.

SECUELAS NEUROLÓGICAS DEL TRATAMIENTO

Con la ayuda de la quimioterapia se intenta demorar, evitar o modificar la radioterapia craneal en los menores de tres años. Los efectos secundarios mas frecuentes son la radionecrosis cerebral, la arteritis post-irradiación, la leucoencefalopatía progresiva difusa, la microangiopatía mineralizante cerebral y los granulomas calcificados. En los niños con leucemia linfoblástica aguda que recibieron radioterapia con o sin metrotexate intratecal, se ha observado además una dilatación ventricular y de los espacios subaracnoideos, residual. El desarrollo cognitivo se ve afectado sobretodo en los mas pequeños. La aparición de segundos tumores a los 10 años (rango: 1-12 años) de la radioterapia es un hecho constatado, sobre el área irradiada pero de diferente tipo histológico. Su verdadera incidencia está aún por definir.

BIBLIOGRAFIA

1. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. Neurol Clin 1996;14(2):273-290

2. Sutton LN. Central Nervous System Tumors and Vascular Malformations. En O=Neil et al. (Eds.), Pediatric Surgery, 5th edition. Mosby-Year Book Pubs. St. Louis. 1998

3. Quade G. Childhood Brain Tumor. URL: http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/soa.html

4. Smith DF, Hutton JL, Sandermann D, Foy PM, Shaw MDM, Williams IR, Chadwick DW. The prognosis of primary intracerebral tumors presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:915-920

5. Berger MS, Ghatan S, Geyer JR, Keles GE, Ojemann GA. Seizure outcome in children with hemispheric tumors and associated intractable epilepsy: The role of tumor removal combined with seizure foci resection. Pediatr Neurosurg 1991-92;17:185-191

6. Prayson RA, Esyes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. Epilepsia 1993;34(4):609-615

7. Duffner PK, Cohen ME. The long-term effects of Central Nervous System therapy on children with brain tumors. Neurol Clin 1991;9(2):479-497.