

11237

152



Universidad Nacional Autónoma de México

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y DE SERVICIOS
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN EL PACIENTE PEDIATRICO**

205586

REVISION MONOGRAFICA

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA RIVERA ACUÑA



ISSSTE

México, D. F.

Octubre 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

***TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN
EL PACIENTE PEDIÁTRICO.***

REVISIÓN MONOGRÁFICA

Para obtener el título de especialista en Pediatría Médica

Presenta:

DRA. CLAUDIA RIVERA ACUÑA.

ASESOR:

DRA. ELSA SOLÓRZANO GOMEZ.
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE NEUROLOGÍA
PEDIATRICA, CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE.

CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.

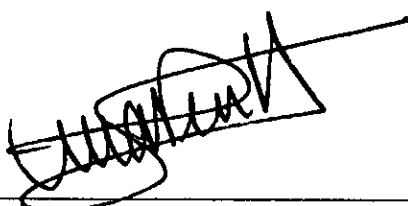
MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2000.

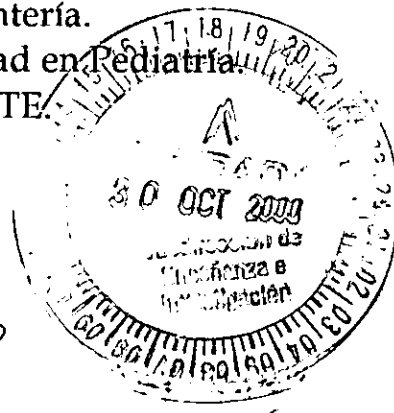
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.



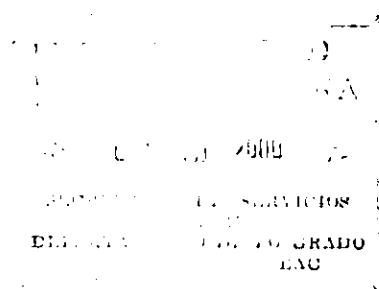
Dr. Luis Padilla Sánchez.
Subdirector de Enseñanza e Investigación
C.M.N. 20 de Noviembre, ISSSTE.



Dr. Miguel Angel Pezzotti y Rentería.
Profesor titular del curso de la especialidad en Pediatría.
C.M.N 20 de noviembre, ISSSTE.



Dra. Elsa Solórzano Gómez.
Asesor y Profesor adjunta del curso de Neurología pediátrica.
C.M.N. 20 de Noviembre.



INDICE GENERAL.

• Introducción	1
• Diferencia entre el cáncer del niño y del adulto	2
• Epidemiología	4
• Etiología	5
• Antecedentes históricos	6
• Clasificación	7
• Aspectos psicosociales e impacto familiar	9
• Formas de presentación de tumores	10
• Signos y síntomas generales	12
• Diagnóstico	13
○ Serología	14
○ Neuroimágen	15
• Consideraciones generales de tratamiento	16
○ Radioterapia	17
○ Quimioterapia	17
• Astrocitomas	19
• Astrocitoma de bajo grado	22
• Astrocitoma pilocítico	25
• Meduloblastoma	29
• Ependimomas	33
• Complicaciones	37
• Pronóstico	40
• Ilustraciones	41
• Referencias	44

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer constituye hoy día un problema de salud pública no solo en México, sino en todo el mundo.

En nuestro país ocupó en 1995, el segundo lugar como causa de mortalidad, siendo responsable del 11.2% del total de muertes ocurridas en ese año (48222 muertes). (3)

Los tumores malignos exigen cada día más estructuras hospitalarias complejas, tecnologías de diagnóstico avanzadas y tratamientos cuyos costos son bastante onerosos.

Los datos sobre la frecuencia de casos nuevos diagnosticados y la mortalidad por cáncer son esenciales, por que representan los instrumentos fundamentales para la planeación de decisiones futuras que pueden dar como resultado una mejor asistencia médica. (6)

Los cánceres de la infancia están representados por alrededor de una docena de enfermedades malignas, cada una de las cuales tiene su propia epidemiología, patología e índice de mortalidad. (6)

Las neoplasias malignas son la causa de muerte más frecuente en un periodo comprendido entre los 0 y 16 años.

Según registros de la Secretaría de Salud en México (3), en el trienio comprendido de 1994 a 1997, entre los 1270 casos de cáncer del sistema nervioso reportados en ese periodo, 379 casos fueron pacientes entre 0 y 16 años, con la siguiente distribución:

EDAD	CASOS	PORCENTAJE.
0 - 4 años	78	6.1 %.
5 - 10 años	84	6.6 %.
10 - 14 años	67	5.3 %.
15 - 18 años	150	11.8 %.
TOTAL	379	29.8 %.

DIFERENCIA ENTRE CANCER DE LA INFANCIA Y DEL ADULTO.

Existen diferencias significativas entre las neoplasias del niño con respecto al adulto (cuadro 2), que no sólo explica la diferencia en el comportamiento clínico sino también la respuesta a la terapia. (6)

Además, se hace más evidente la necesidad de desarrollar abordajes terapéuticos específicos y únicos para cada tipo de cáncer infantil, y por lo tanto, la generalización de la terapia no es una alternativa.

CUADRO 2.
DIFERENCIAS PRINCIPALES ENTRE CANCER DE NIÑOS Y ADULTOS.

PARAMETRO	CANCER INFANTIL	CANCER ADULTOS
Sitios Principales	Involucra tejidos.	Involucra órganos.
Histológico	Sarcomas primarios.	Carcinomas 90%.
Estadio diagnostico	Diseminados + 50%.	Local o regional.
Pruebas diagnósticas	No efectivas.	Efectivas.
Detección temprana	Accidental.	Mejora c/ educación
Respuesta	Sensible a Quimioterapia.	Menos sensible a quimioterapia.
Resultado	>70% sobrevida a 5 años.	< 50% sobrevida a 5 años.
Prevención	Improbable disminuir riesgo.	80% son previsibles.

Los tipos de neoplasias de la infancia, tienden a diferir más entre sí que en los adultos, en cuanto a topografía se refiere.

Lo habitual es que en los adultos, el cáncer afecte más a órganos sólidos como pulmón, colon, mama y aparato genitourinario. (6)

Sin embargo, en los niños predominan las leucemias y los tumores del sistema nervioso central.

En general los casos de neoplasias infantiles son esporádicos y solo se asocian raras veces a un aumento de la susceptibilidad del huésped debida a factores predisponentes ambientales o familiares.

No obstante, es importante señalar e identificar en los pacientes pediátricos los factores de riesgo, tales como:

- alteraciones monogénicas
- defectos cromosómicos mayores
- síndromes neurocutáneos
- Inmunodeficiencias y/o cuadros familiares hereditarios asociados a tumores malignos;

Ya que mediante una cuidadosa detección sistemática es posible la identificación y consejo genético para detectar signos precoces de cáncer y mejorar así las probabilidades de que el tratamiento sea satisfactorio. (7)

Los tumores cerebrales en los niños también difieren de los de los adultos en que son predominantemente infratentoriales (de fosa posterior), afectando al cerebelo, cerebro medio y tronco del encéfalo, en cambio en el adulto, la mayoría de las neoplasias son supratentoriales.

Otra diferencia es que estas neoplasias en pacientes pediátricos suelen ser astrocitomas de bajo grado, o por el contrario, ser de origen embrionario (meduloblastomas, ependimomas o tumores de células germinales), mientras que la mayor parte de los tumores del sistema nervioso central en adultos son astrocitomas malignos o carcinomas metastásicos. (7)

EPIDEMIOLOGIA.

En los Estados Unidos de Norteamérica, se detectan aproximadamente un millón de casos nuevos de cáncer al año, y de estos, aproximadamente el 10% son en niños (entre 6000 y 7000 anuales).

La prevalencia en países industrializados, comenzando por raza, y por todos los tipos de neoplasias es de alrededor de 12/100 000 en los niños blancos, mientras que en los niños de raza negra es de 9/100 000. (1)

La frecuencia en la República Mexicana se desconoce, pero en los reportes del INP (Instituto Nacional de Pediatría), aparentemente sigue el patrón publicado por autores extranjeros.

Se estima en la literatura que hay una discreta preponderancia del sexo masculino sobre el femenino, ya que de 300 tumores intracraneales, 54 % correspondieron al sexo masculino, lo que da una proporción de 1.2 : 1, lo que concuerda con lo reportado por el INP. (3)

Las neoplasias del sistema nervioso central se presentan a cualquier edad; sin embargo, son más frecuentes entre los 5 y 10 años, aunque en un estudio realizado en el INP (Instituto Nacional de Pediatría), en 1990, de toda su población pediátrica con diagnóstico de cáncer, el grupo de mayor afectación fue el de los 2 a los 5 años, con un porcentaje de afectación del 36 % en sistema nervioso central. (7)

ETIOLOGÍA.

Los factores etiológicos en las neoplasias malignas del sistema nervioso central son escasos, y se han mencionado entre otros:

- ❖ Traumatismos craneales
- ❖ Radiaciones ionizantes
- ❖ Exposición continua a campos electromagnéticos
- ❖ Factores genéticos
- ❖ Ocupación de los padres
- ❖ Otros.

Se ha visto que entre otros factores de riesgo para la aparición de neoplasias del sistema nervioso central, está la exposición prolongada a insecticidas y animales de granja, así como algunas especies de pájaros. (1,2)

Otros estudios refieren que son importantes las características del nacimiento del paciente, tales como número de hijo, peso al nacimiento, tiempo de trabajo de parto, pero estos factores aún no están bien documentados como posibles factores predisponentes para la aparición de cáncer. (9)

Otro estudio que llama la atención es el de la Dra. Robertson reportado en 1998, realizado en la Universidad de Michigan, con 1500 pacientes en el que se menciona que hay mayor riesgo de formación de neoplasia del sistema nervioso central en aquellos pacientes que fueron expuestos durante su vida embrionaria al virus de la polio, mediante vacunación materna o por contaminación, especialmente en pacientes con meduloblastoma. Sin embargo hasta el momento constituye un solo reporte, y por ende, no pueden establecerse conclusiones sólidas a este respecto. (8)

ANTECEDENTES HISTORICOS

Casi todos los tumores del sistema nervioso central derivan de elementos intrínsecos o parenquimatosos.

Suele atribuirse a Bailey y Cushing la aplicación del término *glioma* para el grupo de tumores provenientes de elementos parenquimatosos de estirpe glial del sistema nervioso (1926). (4)

Desde aquella época se han empleado grupos de características histológicas para evaluar el potencial benigno o maligno de un determinado tumor. Estas observaciones dan pie al postulado de que las propiedades morfológicas permiten predecir el curso clínico.

Así, los astrocitomas de lenta evolución se han asociado con quistes del desarrollo y fibras de Rosenthal, mientras que los caracterizados por necrosis, pseudoempalizadas y con células anaplásicas han presentado un curso de peor pronóstico. (2)

A pesar de las semejanzas patológicas, las diferentes evoluciones biológicas no siempre pueden expresarse sobre la base de tratamiento, la biología conocida del tumor, la edad o la localización.

Esta imprecisión llevó a buscar nuevas clasificaciones de los tumores, evitando basarse únicamente en las características patológicas para el pronóstico.

Con el advenimiento en la última década de nuevas técnicas histopatológicas se han generado dudas y nuevos conocimientos sobre las características histológicas de las neoplasias del sistema nervioso central. (4) Tales técnicas comprenden entre otras:

- ❖ Inmunohistoquímica
- ❖ Tecnología monoclonal contra anticuerpos específicos
- ❖ Tinción de proteína ácido fibrilar glial
- ❖ Identificación de sinaptofisina.

Existen también técnicas que complementan a la histopatología tradicional en la evaluación de la proliferación celular.

Entre ellas encontramos a la citometría de flujo, histograma de ADN, antígenos de proliferación celular, investigación del marcador pirimidina bromodeoxiuridina halogenada, etc. (1)

CLASIFICACION.

La graduación usada por la mayoría de los neuropatólogos para clasificar los tumores cerebrales es la propuesta por la OMS (Organización Mundial de la Salud) (1985), de acuerdo con la localización, el tipo histológico y el grado de malignidad. (Cuadro 1). Hasta que las técnicas más recientes tengan una aceptación general. (4)

CUADRO 1.(4)
CLASIFICACION DE TUMORES ENCEFALICOS INFANTILES (OMS 1985).

1. TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL.
 - A. TUMORES GLIALES.
 - I. Tumores astrocíticos.
 - II. Tumores oligodendrogliales.
 - III. Tumores ependimarios.
 - IV. Tumores del plexo corioideo.
 - V. Gliomas mixtos.
 - VI. Tumores glioblastomatosos
 - VII. Tumores o gliomatosis cerebral.
 - B. TUMORES NEURONALES.
 - I. Gangliocitoma.
 - II. Gangliocitoma anaplásico.
 - III. Ganglioglioma.
 - IV. Ganglioma anaplásico.
 - C. TUMORES NEUROEPITELIALES PRIMITIVOS.
 - I. Tumor neuroectodérmico primitivo no especificado de otra forma.
 - II. Tumor neuroectodérmico primitivo con:
 - Astrocitos.
 - Oligodendrocitos.
 - Células ependimarias.
 - Células neuronales.
 - Elementos celulares mixtos.
 - Otras.
 - III. MEDULOEPITELIOMA.
 - D. TUMORES DE CELULAS PINEALES.
2. TUMORES DE MENINGES Y TEJIDOS RELACIONADOS.
 - A. Meningiomas.
 - B. Tumores sarcomatosos primarios meníngeos.
 - C. Tumores melanocíticos.
3. TUMORES DE CELULAS DE VAINAS NERVIOSAS.
 - A. Neurilemoma.
 - B. Neurilemoma anaplásico.
 - C. Neurofibroma
 - D. Neurofibroma anaplásico.
4. LINFOMA MALIGNO PRIMARIO.
5. TUMORES PROCEDENTES DE VASOS SANGUÍNEOS.
 - A. Hemangioblastoma.
 - B. Hemangiopericitoma.
 - C. Angioendoteliosis-angiosarcoma anaplásico.
6. TUMORES DE CELULAS GERMINALES.
 - A. Germinoma.
 - B. Carcinoma embrionario.
 - C. Coriocarcinoma.
 - D. Tumor de seno ectodérmico
 - E. Tumores teratomatosos:
 - Inmaduros
 - Maduros
 - Teratocarcinoma.
 - F. Mixtos.

Esta clasificación como otras, es algo arbitraria y presuntiva, ya que se basa en la presencia de una célula madre a partir de la cual derivarán los tipos celulares más diferenciados.

Se han plantado objeciones a este concepto, debido a la ausencia de una célula madre y a la tendencia a clasificar todos los tumores indiferenciados en la misma categoría. (4)

La clasificación ideal de los tumores cerebrales debería reorganizar las características anatomopatológicas, biología tumoral, respuesta al tratamiento, localización anatómica y edad del paciente.

Con esa información el patólogo podría proporcionar una evaluación más realista del pronóstico que se asocia a un determinado diagnóstico.

ASPECTOS PSICOSOCIALES E IMPACTO FAMILIAR.

En la mayoría de los países latinoamericanos los programas de salud se prorrogan, frecuentemente son inadecuados, y el cáncer pediátrico constituye una baja prioridad.

Sin embargo, es de suma importancia que las autoridades de salud, Pediatras y médicos en general, comprendan que hay toda una vida por delante para cada niño curado de cáncer en contraste a la edad promedio de 65 años en que se diagnostica a la mayoría de las personas con cáncer.

Obviamente el Oncólogo Pediatra, Neurólogo Pediatra o Neurocirujano que trabaja en un país subdesarrollado tiene la responsabilidad de orquestar el mejor uso de la infraestructura disponible para el paciente con cáncer pediátrico, y de propagar e intensificar su conocimiento y comprensión a Pediatras, médicos generales, médicos en entrenamiento, estudiantes de medicina, organizaciones de salud gubernamentales y privadas y personal paramédico.

Las neoplasias del sistema nervioso en niños, como cualquier padecimiento crónico son capaces de afectar al individuo mismo (dependiendo de la edad), al ambiente familiar, no solo por la pérdida de la salud de uno de los hijos, sino por el gran temor de los padres de que se trate de un tumor cerebral. (6)

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO.

El término de tumor intracraneal incluye todas las neoplasias localizadas en el cráneo, las meninges, los vasos sanguíneos, la hipófisis, los nervios craneales y el tejido cerebral, así como los tumores metastásicos, los quistes parasitarios, los granulomas y los linfomas. (7)

Por la gran variedad de estirpes celulares, producen síntomas neurológicos, que son de mayor o menor notoriedad clínica según su tamaño, localización y características invasivas.

Los pacientes con tumores del sistema nervioso pueden presentar síntomas a cualquier edad.

La localización y el tipo de tumor varían con la edad:

Mientras que en los adultos, el 70% de los tumores intracraneales son supratentoriales y corresponden a gliomas, meningiomas, neurofibromas, adenomas hipofisarios y tumores metastásicos, en los niños, el 70% son infratentoriales; siendo los meduloblastomas, astrocitomas, ependimomas, pinealomas, craneofaringeomas y teratomas los más frecuentes. (9)

A continuación se presenta un porcentaje de presentación de los tumores, según sus tipos, en el paciente pediátrico (Cuadro 3). (8)

Cuadro 3. (8)

FRECUENCIA DE TUMORES INTRACRANEALES EN LA ETAPA PEDIATRICA.

<u>TIPO DE TUMOR</u>	<u>PORCENTAJE</u>
Astrocitoma	40
Supratentoriales (astrocitomas diencefálicos y gliomas, astrocitomas de hemisferios cerebrales)	(23)
Infratentoriales (cerebelosos, de tallo cerebral)	(17)
Gliomas de tallo cerebral (malignos ó gliomas de puente infiltrantes)	8
Gliomas malignos (astrocitoma anaplásico, glioblastoma)	6
Meduloblastoma	20
Ependimoma	8
Craneofaringeoma	6
Tumores carcinoembrionarios supratentoriales	4
Tumores de células germinales de región pineal e intracraneal	3
Otros (Oligodendrogliomas, ganglioglioma, tumor de plexos coroides, meningioma).	5

SIGNOS Y SÍNTOMAS.

Los signos y síntomas de los tumores intracraneales dependen de factores tales como la edad del paciente así como su localización y de la existencia o no de hipertensión intracraneana, más aún, algunos signos focales pueden no ser demostrativos de la localización del tumor. O bien pueden existir signos y síntomas inespecíficos como cefalea, vómito y/o cambios de carácter, así como signos falsos localizadores como es el caso de paresia del VI par y/o ataxia. (7)

Los signos y síntomas de los tumores del sistema nervioso central suelen dividirse en 2 grupos:

- Signos generales (secundarios a un cuadro de hipertensión intracraneana);
- Signos focales (directamente relacionados a la topografía del tumor).

A continuación se presenta un cuadro con las manifestaciones clínicas de mayor importancia (Cuadro 4) . (7)

Cuadro 4.

CUADRO CLINICO DE TUMORES INTRACRANEALES.

<u>MANIFESTACIONES GENERALES.</u>	<u>MANIFESTACIONES FOCALES.</u>
Cefaleas	Crisis convulsivas o no convulsivas.
Vómitos	Piramidalismo.
Aumento de perímetro cefálico	Alteración motora y/o sensorial
Diplopía / estrabismo	Trastornos visuales.
Papiledema	Nistagmo
Cambios conductuales y de personalidad	Lateralización cefálica
	Ataxia
	Alteración endocrino hipotalámica.

DIAGNOSTICO.

Uno de los problemas más comunes observados es el “retraso en el diagnóstico”, encontramos muchas causas de este retraso, pero las principales son las siguientes:

- Socioeconómicas.
- Ignorancia de los padres.
- Ignorancia del médico.

Obviamente cada una de estas causas necesita un abordaje especial, que requieren un compromiso significativo de recursos que usualmente son limitados.

Realizar un diagnóstico certero de una neoplasia de sistema nervioso central, implica muchas veces, realizar una serie de procedimientos que solamente encontramos en unidades de tercer nivel (en la mayoría de los casos) en un sistema de salud pública, y que implicaría un gasto excesivo para la familia del paciente, si estos se llevan a cabo de forma privada.

La clínica es de suma importancia en este tipo de patología, ya que nos orienta a una entidad nosológica determinada, tanto por los antecedentes heredofamiliares, patológicos y el padecimiento actual por sí mismo; como por los hallazgos encontrados en la exploración física general y neurológica.

Pero este tipo de sistema diagnóstico, es insuficiente y es importante el recurrir a métodos de laboratorio y gabinete para llegar a un diagnóstico de certeza, que es de importancia vital en este tipo de pacientes, tanto para su manejo y pronóstico a largo plazo.

SEROLOGIA.

En la actualidad no hay un método serológico de certeza diagnóstica para los tumores cerebrales pediátricos. Se han empleado diversas técnicas bioquímicas, como los marcadores tumorales, que nos dan un diagnóstico de aproximación, entre ellos encontramos al demosterol, putresina, espermidina, sinaptofisina, pirimidina bromodeoxiuridina halogenada, y otras.

Todos estos marcadores finalmente sirven como factor pronóstico para la progresión o recidiva tumoral. (9,11)

Actualmente se encuentra en investigación el estudio del ADN por citometría de flujo, para la determinación del rango de proliferación celular en los tumores cerebrales.

Se menciona en un estudio realizado por García y cols., en 281 pacientes con tumores de sistema nervioso central, que en el 52% se encontró aneuploidía como hallazgo principal, y este porcentaje se incrementó con el grado de malignidad tumoral, llegando a encontrarse hasta en el 69% de ellos.

Cabe resaltar que esta aneuploidía fue encontrada en la fase S del ciclo celular.

El estudio del volumen del ADN en tumores del sistema nervioso central y periférico parece dar valiosa información de un diagnóstico y /o punto de vista del pronóstico. (13)

En los astrocitomas, Coons y cols., hallaron que el análisis de ADN combinado con los grados histológicos estuvo asociado con un mejor pronóstico. Hocino y cols., publicaron en 1978, uno de los primeros estudios sobre citometría de flujo basados en resultados de 50 tumores cerebrales (astrocitomas de bajo grado), los cuales revelaron una población diploide con poca síntesis de ADN.

En contraste con los gliomas malignos, las células mostraron una mayor síntesis de ADN y aneuploidía. (13, 14)

Reforzando estos hallazgos, Salmon y cols., en 1993, en un estudio con 707 tumores de sistema nervioso central concluyó que entre mayor síntesis de ADN y aneuploidía se relacionaba un peor pronóstico para el paciente.

NEUROIMAGEN.

Las circunstancias de diagnóstico de tumores cerebrales del niño son a menudo los datos de cráneo hipertensivo aislados o asociado a otros signos neurológicos de localización.

El desarrollo en los últimos años de procedimientos de imágenes radiológicas, como la tomografía computada (TC) , la resonancia magnética nuclear (RMN), densitometría (DM) y gammagrafía cerebral (GMC), constituyen un progreso mayor de abordaje diagnóstico y apoya el manejo quirúrgico de los tumores cerebrales en los niños. La neuroimagen posibilita al clínico para:

- Realizar un diagnóstico probable de manera no invasiva.
- Orientación sobre el tipo de tumor según el sitio y aspecto de las lesiones.
- Conocimiento de las relaciones anatómicas de la lesión, mejor precisadas por la RMN y a menudo indispensables en el período preoperatorio.
- Seguimiento de la eficacia del tratamiento médico y quirúrgico, así como de las recidivas tumorales. (9)

HISTOLOGIA

Como ya se mencionó anteriormente, los progresos en el diagnóstico histológico son debidos a la utilización de la inmunohistoquímica y dentro de ellas al estudio de rutina de los marcadores gliales y neuronales, que ayudan a una mejor clasificación de los tumores.

En la neuropatología pediátrica hay dificultades de diagnóstico por los siguientes problemas:

- Exigüidad de las muestras, ya sea por haberse tomado por biopsia estereotáxica, o por fragmentos obtenidos de poca dimensión, principalmente las tomadas con "cavitron".
- A pesar de las técnicas disponibles, ciertos tumores resultan imposibles de clasificar según las categorías definidas por la OMS.

A estas dificultades se suman la variabilidad de los diagnósticos de uno a otro patólogo, en la interpretación de la benignidad o malignidad de las lesiones . (9)

Por otra parte criterios pronósticos morfológicos como mitosis, necrosis, y proliferación endocapilar; deberían ser completados de manera útil con marcadores antigénicos por inmunohistoquímica, y estudio de contenido de ADN; pero desafortunadamente en la actualidad ninguno de ellos es utilizado en la onconeurología pediátrica de manera rutinaria.

CONSIDERACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO.

CIRUGÍA.

Ha habido progresos específicos en el campo de la neurocirugía como:

- Las modalidades quirúrgicas de exéresis tumoral, se han beneficiado desde hace varios años con la técnica de disección por "cavitron".
- El desarrollo de técnicas actuales de RMN ha permitido a los neurocirujanos reconocer, las relaciones exactas del tumor con los tejidos sanos vecinos.
- Las estrategias médico-quirúrgicas permiten proponer y beneficiar a los pacientes con un tratamiento farmacológico preoperatorio, que, dependiendo de la histología tumoral, puede facilitar el acto quirúrgico.

- Las mejoras en la actitud preoperatoria de los médicos tratantes y en la anestesia-reanimación, han permitido disminuir la morbilidad trans y postquirúrgica. (11)

RADIOTERAPIA.

Se han realizados progresos para evitar la irradiación de tejido cerebral sano, cuyos efectos tardíos, en particular los neurocognitivos, son de gran importancia en los pacientes menores de 3 años.

Los progresos son debidos a la utilización de técnicas "conformacionales" que permiten tratar un campo espacial tumoral más específico por la utilización de varias puertas de entrada de los fascículos de irradiación.

Estos progresos incluyen la disminución de las dosis administradas, además de:

- Evitar o retardar irradiación en los niños más pequeños.
- Limitar el campo de irradiación al volumen tumoral, sin irradiación complementaria craneoespinal.
- Disminuir la dosis de radioterapia profiláctica craneoespinal en el tratamiento de los meduloblastomas no metastásicos en los niños mayores.

Por otro lado, la radiocirugía es una indicación rara en la neurooncología pediátrica, esta técnica permite administrar una dosis elevada sobre el volumen de tumor a tratar y en un número reducido de fracciones. (11)

QUIMIOTERAPIA

La institución de este tratamiento en los tumores cerebrales del niño permite:

- Demostrar la eficacia de este manejo en los tumores cerebrales de bajo grado, lo que permite retardar o evitar la irradiación del SNC en los niños pequeños.
- Mejorar el pronóstico vital de los tumores intracraneales malignos.

- Beneficiar a los pacientes con la asociación de quimioterapia-radioterapia a dosis convencionales del Sistema Nervioso Central. (9,11)

La esperanza en la utilización de nuevos medicamentos citotóxicos con nuevos mecanismos moleculares como los inhibidores de la topoisomerasa 1, se encuentran actualmente en fase de desarrollo para el tratamiento de neoplasias en niños, y podrían resultar activos en ciertos tipos de tumores cerebrales.

Otras expectativas se basan en las nuevas técnicas vectorizadas sobre el sitio tumoral, como lo propuesto por Roger Packer y cols. en 1996, en un estudio multicéntrico realizado por *Childrens Cancer Group* en 132 pacientes, utilizaron la integración de DNA viral a las células tumorales con virus portadores del gen de la timidin kinasa, para después dar tratamiento a base de una droga antiviral (ganciclovir) aunada a la quimioterapia específica, sin que hasta el momento se halla demostrado una utilidad clínica relevante. (20)

Finalmente es conveniente recalcar que hablar de todos y cada uno de los tumores del sistema nervioso central en niños, implicaría realizar un tratado, ya que debido a la gran variedad de estos, es imposible no enfrascarse en otro tipo de consideraciones que no son tema a tratar en esta monografía.

Por tal motivo, y tomando en cuenta la frecuencia de presentación, hablaremos de los 3 tumores del sistema nervioso central que se observan con mayor frecuencia en la etapa pediátrica:

- Astrocitomas
- Meduloblastoma
- Ependimoma.

GENERALIDADES DE TUMORES GLIALES.

ASTROCITOMAS.

Las células gliales representan el componente celular más abundante del neurópilo. Son de 5 a 10 veces más numerosas que el total de neuronas y constituyen la mitad del SNC. Las células gliales tienen un enorme potencial de crecimiento anormal y constituyen la fuente principal de neoplasias del sistema nervioso central.

Hay 3 clases de células gliales en los niños, de las cuales se pueden derivar tumores de sistema nervioso. Estas son:

- Astrocitos
- Oligodendrocitos
- Células endimarias.

Aproximadamente la mitad de los tumores primarios del cerebro son neoplasias de la glia, y más de tres cuartas partes de ellos son astrocitomas.

Los astrocitomas tienen una determinada frecuencia dependiendo de los subtipos, de manera general, tanto en niños como en adultos, tal como se presenta a continuación:

Glioblastoma multiforme	45-50%	Ependimoma	8%
Astrocitoma anaplásico	20-25%	Papiloma plexo corioide	3%
Astrocitoma pilocítico	5 - 10%	Astrocitoma benigno	10%
Oligodendroglioma	5 -10%	Otros	< 2%

Los astrocitomas son un grupo histológicamente heterogéneo de tumores primarios del cerebro, que pueden ser estudiados según su grado o clasificación histológica.

La escala tradicional de graduación de los astrocitomas (Kernohan 1976) usa una escala de 4 puntos de menor a mayor malignidad, de 1 (benigno) a 4 (glioblastoma multiforme). (1, 4, 5)

Esta clasificación ha sido modificada por el *National Brain Tumor Estudy Group* y la Organización Mundial de la Salud (**OMS**), en un sistema de tres grados para los astrocitomas de infiltración difusa.

<u>CLASIFICACION DE LA OMS</u>	<u>GRADO DE KERNOHAN</u>
Bajo grado o "benigno" (grado II)	1 y 2
Anaplásico (grado III)	3
Glioblastoma multiforme (grado IV)	4.

HISTOLOGIA

Los astrocitomas son tumores primarios compuestos por astrocitos transformados de forma neoplásica.

Es apropiado describirlos según el tipo específico de astrocito proliferante, además del grado histológico (Cuadro 5.). (4)

Los tipos celulares tienen un gran significado pronóstico, ya que algunos tumores rara vez se vuelven malignos, mientras que otros son letales, incluso si inicialmente tenían un grado histológico bajo o numéricamente "benigno".

Cuadro 5.
TIPOS DE ASTROCITOMA SEGÚN GRADO HISTOLOGICO

SUBTIPOS DE ASTROCITOMAS
Astrocitoma fibrilar (difuso)
Astrocitoma (benigno)
Astrocitoma anaplásico.
Astrocitoma protoplásmico.
Astrocitoma gemistocítico.
Glioblastoma multiforme.
Gliomatosis cerebral.
Gliosarcoma.
Astrocitomas circunscritos
Astrocitoma pilocítico.
Xantoastrocitoma pleomorfo.
Astrocitoma subependimario de células gigantes.

EDAD Y LOCALIZACIÓN.

Algunos astrocitomas, como los pilocíticos, se encuentran sobre todo en niños y adolescentes, mientras que el glioblastoma multiforme, es típico del paciente adulto.

Los astrocitomas en la infancia tienen predilección para localizarse en un sitio anatómico, como lo muestra la figura 1, por ejemplo, el astrocitoma pilocítico, tiene preferencia por el tercero y cuarto ventrículo. (10)

Además de su localización específica, los astrocitomas pueden ser difusos o focales.

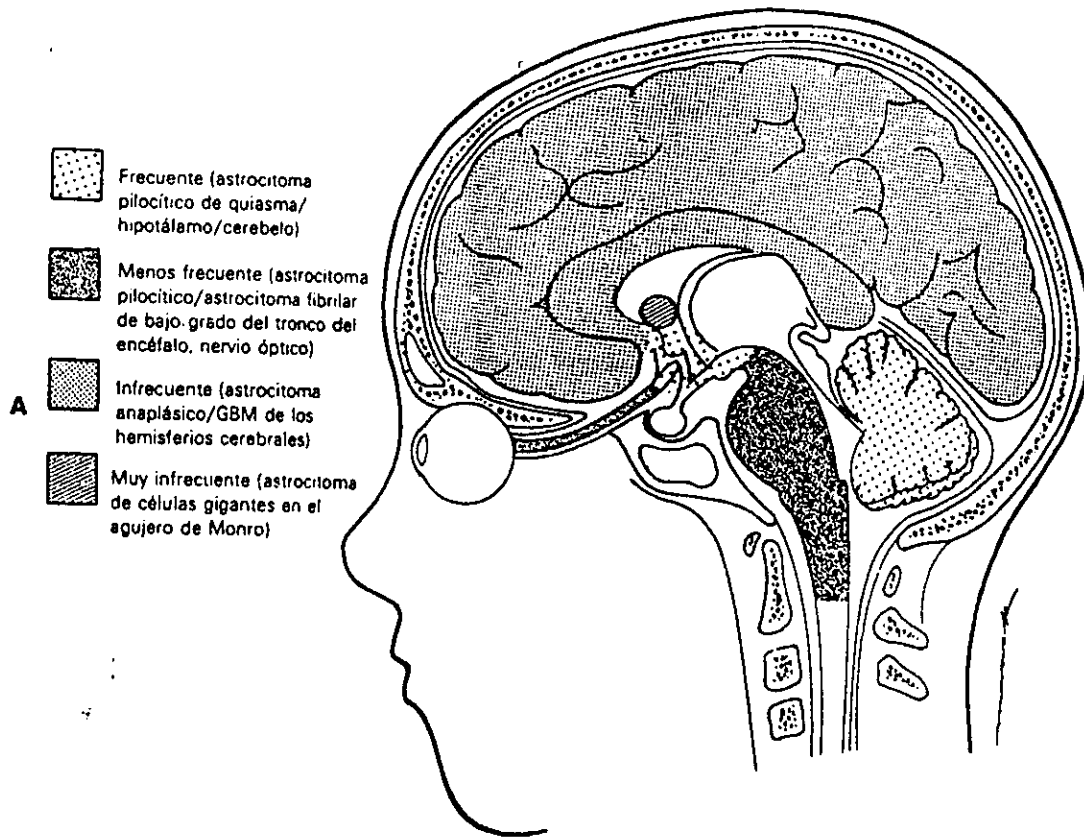


Figura 1.(5)

Localización de los astrocitomas de la infancia.

ASTROCITOMA DE BAJO GRADO.

Este es el astrocitoma más benigno de los astrocitomas fibrilares. A menudo, se los denomina sencillamente "astrocitoma", y se clasifica como grado 1 y 2 de Kernohan y II en el sistema de la OMS.

Los astrocitomas son tumores no encapsulados que pueden parecer circunscritos macroscópicamente, pero por lo general infiltran de forma difusa.

Macroscópicamente los astrocitomas de bajo grado son masas sólidas y ligeramente grisáceas, cuya consistencia varía desde blanda hasta gelatinosa. Puede haber degeneración quística, pero no hay necrosis.

Microscópicamente, se caracteriza por una proliferación de astrocitos fibrilares bien diferenciados que no presentan más que un leve pleomorfismo nuclear. Hay pocas mitosis y la densidad celular es baja o moderadamente elevada. No hay proliferación vascular y las hemorragias son infrecuentes.

Muestra intensa inmunorreactividad a anticuerpos frente a proteína ácida fibrilar glial (GFAP). (4,5)

Aunque la incidencia de este tipo de astrocitoma aún no está bien definida, ya que el muestreo y la graduación varían ampliamente, probablemente representa del 10 a 15% de todos los gliomas.

Los astrocitomas fibrilares se encuentran en cualquier lugar de los hemisferios, en proporción con la cantidad de sustancia blanca presente y afectan a menudo a la corteza adyacente.

HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los astrocitomas no son tumores uniformes, ni histológica ni biológicamente. La línea que separa al astrocitoma de bajo grado del anaplásico, es indefinida. Aunque muchos pacientes sobreviven amplios períodos de tiempo, el 30% de las lesiones tratadas quirúrgicamente evolucionan a astrocitoma anaplásico. La degeneración a una neoplasia de mayor grado es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con este tipo de tumor; también se observa una enfermedad de bajo grado progresiva, pero es relativamente infrecuente.

La supervivencia media suele estar entre 7 y 10 años.

Dentro de las manifestaciones clínicas iniciales están la presencia de crisis convulsivas (1, 4, 7)

DIAGNOSTICO POR IMAGEN.

ANGIOGRAFÍA:

El patrón habitual de los astrocitomas focales es un efecto de masa avascular sin neovascularidad ni cortocircuitos arteriovenosos. Las lesiones difusamente infiltrativas puede tener anomalías angiográficas mínimas. (5)

TOMOGRAFÍA COMPUTADA:

Son tumores iso o hipodensos en comparación del encéfalo adyacente. Se ven calcificaciones en el 15-20% de los casos . Existen reportes hemorragias en gliomas de cualquier grado, sin embargo estos no son hemorrágicos por si mismos. Es típico que el edema periférico sea mínimo o nulo.

Con el medio de contraste puede haber reforzamiento no homogéneo que va de leve a moderado en el 40% de los casos.

Por su crecimiento lento, puede observarse erosión por presión del cráneo adyacente.

Pueden mostrarse también cambios quísticos. Los astrocitomas de bajo grado difusamente infiltrativos son lesiones hipodensas mal delimitadas que muestra típicamente escaso o nulo realce, y que es indistinguible de enfermedad no neoplásica de la sustancia blanca.

RESONANCIA MAGNETICA;

Estos astrocitomas son iso o hipointensos con respecto al encéfalo adyacente en las imágenes en T1 y se muestran homogéneamente hiperintensos en T2.

Edema, hemorragia y realce con gadolinio son relativamente infrecuentes. (5)

ASTROCITOMA PILOCÍTICO.

También llamado espongiblastoma polar, es un subtipo de astrocitoma circunscrito, morfológica y biológicamente distinto. Se presenta en niños y adolescentes y corresponde a un 5-10% de todos los gliomas, un tercio de los gliomas pediátricos y es el segundo tumor cerebral más frecuente en pediatría. (10)

Estos astrocitomas tienen un aspecto macroscópico que varía con su localización.

Los cerebelosos (llamados también astrocitoma juvenil o cerebelosos quísticos) son masas bien circunscritas que muestran típicamente un gran quiste con un pequeño nódulo mural parduzco.

Los astrocitomas pilocíticos opticoquiasmohipotalámicos son tumores lobulados, macroscópicamente bien delimitados pero microscópicamente infiltrantes, del suelo o paredes del tercer ventrículo. Los de tronco del encéfalo suelen ser uniformes, infiltrantes, no focales, se expanden de manera difusa por la protuberancia y bulbo.

Estos tumores tienen dos patrones histológicos:

1. Regiones densamente compactas de células alargadas con prolongaciones pilosas y
2. focos espongiiformes organizados de forma menos compacta, con astrocitos estrellados y alteraciones microquísticas.

Estos tumores tienen a menudo prominentes fibras de Rosenthal, pequeños cuerpos eosinófilos amorfos en forma de perlas o cuerpos hialinos en sacacorchos, rodeado por filamentos gliales. No se observa necrosis tumoral. (4)

HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los astrocitomas pilocíticos son neoplasias de crecimiento lento. La historia natural y los síntomas de presentación varían con la localización del tumor.

La tasa de supervivencia postoperatoria general es del 86-100% a los 5 años, del 83% a los 10 años y del 70% a los 20 años.

Los que se localizan en protuberancia son infiltrativos y se les considera malignos sea cual sea su estirpe histológica, el curso de la enfermedad es inexorable y casi todos los pacientes mueren antes de los 2 años postdiagnóstico.

Los síntomas son:

- Parálisis de los nervios craneales protuberanciales
- Piramidalismo
- Ataxia.
- No hay datos de hipertensión intracraneal.

Otros gliomas del tronco del encéfalo surgen en el suelo del 4°. Ventrículo y tiene un patrón de crecimiento exofítico dorsal.

La manifestación clínica más importante son los datos de hipertensión intracraneal e hidrocefalia, son infrecuentes las alteraciones de nervios craneales.

Hasta un tercio de los astrocitomas pilocíticos pueden ser clínicamente agresivos, sin embargo una transformación francamente maligna es infrecuente y una diseminación leptomeningea lo es mucho más . (1, 2, 7, 9)

LOCALIZACIÓN.

Se localizan principalmente alrededor del tercero y cuarto ventrículo.

Un 50% se localizan en el quiasma óptico y el hipotálamo y un 30% se localiza en vermis o hemisferios cerebelosos.

Menos del 1% se localiza en tronco encefálico y ganglios basales. (4,5)

A nivel de hemisferios su localización más frecuente es a nivel frontal, con invasión intraventricular y subependimaria, en segundo lugar.

DIAGNOSTICO POR IMAGEN.

ANGIOGRAFÍA:

No muestran más que un efecto de masa avascular con distensión y enmascaramiento de vasos aparentemente normales.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA:

Los astrocitomas pilocíticos son masas hipo o isodensas, redondas u ovales, bien delimitadas, con márgenes suaves. Se observan calcificaciones en el 10%.

El realce por contraste es intenso, con variaciones, algunas lesiones son homogéneas y sólidas; otras presentan nódulo mural realzado con un quiste.

El líquido del quiste realza con capas dependientes que crean nivel líquido/contraste, en particular en imágenes retardadas.

Puede presentarse hidrocefalia precoz y ser intensa en tumores localizados en vermis o 4°. Ventrículo.

RESONANCIA MAGNETICA:

Presentan hipo o isointensidad en imágenes en T1 e hiperintensidad en T2. Los nódulos murales y tumores sólidos realzan de forma intensa, pero heterogénea.

Los astrocitomas pilocíticos opticoquiasmohipotalámicos típicos suelen ser sólidos. Son hipo a isointensos respecto al encéfalo normal, pudiendo ser de gran tamaño. (5)

TRATAMIENTO.

El tratamiento de este tipo de tumores tiene una gran diversidad dependiendo de la institución y experiencia de los médicos tratantes.

La mayoría de ellos, están basados en protocolos previamente establecidos, apoyados por los resultados obtenidos.

En esta monografía hablaremos del protocolo seguido por el servicio de Oncología Pediátrica del C.M.N. 20 de Noviembre.

ASTROCITOMAS GRADO I Y II.

RESECCIÓN QUIRÚRGICA COMPLETA:

- Solo control clínico con evaluación neurológica mensual por un año.
- TC de cráneo simple contrastada y/o I.R.M cada 3 meses.

RESECCION QUIRÚRGICA INCOMPLETA:

- Radioterapia (50.4 Gy/28F), 2 semanas después de concluir la, realizar TC y/o IRM de cráneo.
- En caso de control local del tumor, permanecerá en vigilancia con controles tomográficos y/o IRM cada 3-6 meses por 2 años, y cada 6-12 meses hasta completar 3 años.

PROGRESIÓN TUMORAL:

- Quimioterapia con Vincristina (2 Mg/m²SC) máximo 2 mg.
- ACT-D 15 mcgr/kg/dosis durante 5 días, cada 4 semanas por 3 ciclos.
- Valoración por neuroimagen: en caso de control tumoral continuar quimioterapia por 3 ciclos más.
- Si hay progresión tumoral realizar nueva valoración neuroquirúrgica.

MEDULOBLASTOMA

El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico primitivo infratentorial.

El llamado meduloblasto es una célula que no ha sido nunca descubierta.

Se supone que estos tumores proceden de células embrionarias bipotenciales situadas en el techo del 4º. Ventrículo. Estas células emigran normalmente para formar la capa granular externa del cerebelo. (4)

HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Representan entre el 15-25% de los tumores cerebrales primarios en niños, y un tercio de todas las neoplasias pediátricas de la fosa posterior. Representan el 1%, o menos, de las neoplasias del SNC en el adulto.

Estos tumores predominan en la infancia, se presentan antes de los 15 años, el 50% aparece en la primera década de la vida. Hay un leve predominio masculino de 1.5: 1.

Los síntomas más sobresalientes son secundarios al efecto de masa en la fosa posterior y por ende los niños manifiestan:

- Cefalea
- Náusea
- Vómito
- Alteraciones visuales y motoras.

Con tratamiento quirúrgico y radiaciones la supervivencia a 5 años supera el 50%.

Los que tiene extirpación total del tumor tienen supervivencia a 5 – 10 años del 75 y 25% respectivamente.

Tienden a metastatizar rápidamente y de forma amplia, a través de LCR. En el 20-50% de los casos hay diseminación tumoral en el momento del diagnóstico.

Las metástasis son difusas y nodulares, las diseminadas por LCR recubren el cerebro como escarcha, llamada *zuckerguss* (azúcar glass). Las metástasis en el parénquima cerebral se producen por extensión de las células tumorales a lo largo de los espacios periventriculares de Virchow-Robin. (2,5,12,16,21)

LOCALIZACIÓN.

Los meduloblastomas aparecen en el 75% de los casos en vermis. Son tumores de la línea media que protuyen hacia delante al cuarto ventrículo y hacia atrás a la cisterna magna.

Con menor frecuencia se pueden encontrar en hemisferios cerebelosos.

Macroscópicamente el meduloblastoma clásico es una masa vermiana esférica relativamente bien circunscrita, no encapsulada, que protuye por delante del 4°. Ventrículo. Es frecuente su extensión posterior a la cisterna magna, rara vez puede crecer hacia los ángulos pontocerebelosos. Son tumores de color gris pálido, moderadamente homogéneo y friable. Las calcificaciones, quistes y hemorragias son infrecuentes.

Microscópicamente estos tumores son densamente celulares compuestos por células inmaduras de escaso núcleo hipercromático y citoplasma relativamente escaso. Algunas células se disponen de forma radial alrededor de un centro eosinófilo, formando pseudorrosetas. (4)

DIAGNOSTICO POR IMAGEN:

ANGIOGRAFÍA:

La mayoría de los meduloblastomas son hipo o avasculares en los angiogramas cerebrales. Hay signos de masa en el compartimento posterior, la arteria cerebelosa posteroinferior está desplazada hacia abajo y la vena cerebelosa precentral desplazada hacia delante.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA:

El meduloblastoma típico es una masa vermiana de la línea media en forma de pera o corazón, que desplaza al 4º ventrículo hacia delante. Puede reconocerse en algunos casos una fina media luna de LCR. Son masas homogéneas hiperdensas , y con frecuencia se encuentra hidrocefalia obstructiva.

Hay calcificaciones en el 15% de los casos. Las hemorragias son infrecuentes.

Con la administración de contraste hay realce relativamente homogéneo y moderadamente intenso.

El aspecto típico descrito solo se ve en el 30% de los pacientes. Los cambios atípicos son frecuentes pudiendo haber alteraciones quísticas (65%), atenuación isodensa (3%), y falta de realce por contraste (3%).

RESONANCIA MAGNETICA:

El meduloblastoma típico ocupa el cuarto ventrículo, a menudo se extiende por debajo de la cisterna magna a través del agujero de Magendie. Es frecuente la hidrocefalia obstructiva.

La mayoría son heterogéneamente hipointensos con relación a la sustancia gris en T1. En T2 se encuentran quistes en el 75% de los casos y va desde hipo a hiperintensos.

Tras la administración de gadolinio solo se muestra un realce parcial. (5)

TRATAMIENTO.

- Resección quirúrgica del tumor.
- Iniciar radioterapia 2 semanas posteriores a cirugía (35gy/20F). **
- Realizar BH, PFH y PFR, 2 semanas posteriores a conclusión de radioterapia.
- Iniciar quimioterapia con:
 - Carboplatino 560 mg/m²SC durante 1 día.
 - VP-16 : 150 mg/m²SC/dosis durante 2 días.

QUIMIOTERAPIA INTRATECAL:

- LCR positivo , iniciar con methotrexate 12 mg/m²sc, hidrocortisona 30mg/m²sc, Arabinocido C 40mg/m²sc; dos veces por semana hasta negativizarlo, con 2 aplicaciones más posterior a la negativización. Continuar aplicando cada 8 semanas por 1 año. ***
- LCR negativo, control cada 12 semanas sin tratamiento por 12 meses.
- Al finalizar tratamiento realizar estudios de extensión de enfermedad.
- TC simple y contrastada al finalizar tratamiento y cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses por 2 años más.
- Citológico de LCR cada 8 semanas (Principalmente en tumores con diseminación por esta vía).
- Mielotac o Mielografía en caso de haberse presentado implantes medulares.

**** En niños menores de 3 años deberá posponerse tratamiento con radioterapia y se iniciará siempre con quimioterapia.**

***** Durante la administración de radioterapia no deberá administrarse quimioterapia intratecal.**

EPENDIMOMAS.

El epéndimo es una capa de epitelio cúbico o cilíndrico ciliado que cubre la pared ventricular y el conducto central de la médula espinal. Están embriológicamente relacionadas con otras células gliales (oligodendroglia y astrocitos).

Las células endimarias neoplásicas a menudo reflejan esta herencia glial y epitelial.

Los endimomas representan del 2-8% de todos los tumores encefálicos intracraneales primarios. Forman el 15% de las neoplasias de fosa posterior en niños y es el tercer tumor cerebral pediátrico más frecuente. (2)

Hay diferentes variantes histológicas del endimoma (cuadro 6), el tipo más frecuente es el llamado *ependimoma celular* y sus características son predominantemente gliales. Los *ependimomas papilares* son infrecuentes.

(Cuadro 6.)

VARIANTES HISTOLÓGICAS DEL EPENDIMOMA.

TUMORES EPENDIMARIOS
Ependimoma (celular, papilar)
Ependimoma anaplásico (maligno)
Ependimoma mixopapilar (cono medular/filum terminale)
Subependimoma.

Los endimomas mixopapilares no se encuentran más que en el cono medular o filum terminale de la médula espinal.

El llamado subendimoma representa una forma transicional entre endimoma y astrocitoma.

Una forma rara y muy inmadura de endimoma, llamado endimoblastoma, puede representar un tumor que surge de células precursoras neuroepiteliales primitivas y muestra una diferenciación endimaria.

Macroscópicamente son neoplasias lobuladas de lento crecimiento, parcialmente quísticas. Las calcificaciones son frecuentes, pero la hemorragia macroscópica rara vez se presenta.

Cuando se presentan en el 4º ventrículo, surgen del suelo o del techo y protruyen a través de los agujeros de desagüe a las cisternas de LCR adyacentes.

El término de endimoma plástico describe esta tendencia a rezumar o extenderse hacia atrás y abajo a la cisterna magna, en dirección anteroexterna a las cisternas del ángulo pontocerebeloso y hacia abajo a través del agujero occipital hasta la médula cervical superior, por detrás de la unión cervicobulbar.

Microscópicamente la celularidad y arquitectura es variable. Los celulares están compuestos de células fusiformes dispuestas alrededor de pequeños vasos sanguíneos. Estas estructuras llamadas pseudorosetas endimarias son importante signos microscópico.

Presentan una conversión anaplásica importante, que va desde la neoplasia típicamente bien diferenciada con infrecuentes mitosis, escaso pleomorfismo celular y mínima o ninguna necrosis, hasta lesiones con alta densidad celular, actividad mitótica importante, pleomorfismo celular, proliferación vascular y extensa necrosis. (4,15,18)

HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los endimomas son de 4-6 veces más frecuentes en niños que en adultos. Presentan un pico de frecuencia de 1-5 años.

Los síntomas iniciales más frecuentes son:

- Pérdida del equilibrio
- Náuseas
- Vómito
- Cefalea

Para posteriormente presentarse ataxia y nistagmo.

El índice de supervivencia general a los 5 años para los endimomas infratentoriales es del 45%. La recidiva o la progresión del tumor en el sitio de inicio es con mucho la causa más frecuente de muerte en estos pacientes.

Una diseminación por la médula espinal es infrecuente. (15,17)

LOCALIZACIÓN:

Aproximadamente el 60% de los endimomas intracraneales se localizan en la fosa posterior y el 40% por encima del tentorio.

El 90% de los endimomas infratentoriales se presentan en el 4°. Ventrículo; los restantes aparecen en el bulbo y cisternas del ángulo pontocerebeloso.

Entre 2/3 y 3/4 partes de los endimomas supratentoriales son extraventriculares.

DIAGNOSTICO POR IMAGEN.

ANGIOGRAFÍA:

Los hallazgos varían desde un efecto de masa hipovascular hasta lesiones extremadamente hipervasculares, con intensa tinción vascular, estasis de contraste, vasos tumorales irregulares y cortocircuitos arteriovenosos.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA:

Los hallazgos de la TC en los ependimomas es variable, la mayoría son isodensos y aproximadamente el 50% presenta calcificaciones.

Se ve realce no homogéneo leve o moderado en el 70% de los casos y la hemorragia es infrecuente.

RESONANCIA MAGNETICA:

La diferenciación de los ependimomas con respecto a otros gliomas está en relación con su localización y morfología y no en diferencias de intensidad de señal o de patrón de realce.

El aspecto clásico de un ependimoma es una masa de tejido blando algo lobulada, parece formar un molde del 4°. Ventrículo y sobresale a través de los agujeros de drenaje de líquido cefalorraquídeo en las cisternas subaracnoideas adyacentes.

Los componentes sólidos son hipo o isointensos en T1 e hiperintensos en T2 y Flair.

La heterogeneidad intratumoral puede representar necrosis, calcificación (que no se visualizan en la IRM), vascularización intratumoral o productos de degradación de la sangre, hay un realce heterogéneo con la administración de gadolinio. (5)

TRATAMIENTO.

El esquema de manejo para este tipo de tumor es el mismo que el empleado para el meduloblastoma, según protocolo del servicio de Oncopediatría del CMN 20 de Noviembre.

COMPLICACIONES.

Las complicaciones más frecuentes en estos pacientes son las derivadas del tratamiento, tanto el quirúrgico, como médico.

RADIOTERAPIA.

Los mecanismos de daño inducido por la radiación aún no están completamente dilucidados. Las hipótesis incluyen daño directo a las neuronas contra daño al endotelio vascular con efectos secundarios sobre las estructuras del sistema nervioso. Otra hipótesis es que el daño de la radiación producido a la célula glial libera antígenos que están disponibles para evocar una respuesta autoinmune sobre el sistema nervioso resultando en necrosis celular y daño vascular.

El diagnóstico clínico de neurotoxicidad inducida por radiación, puede ser difícil, especialmente en pacientes que presentan signos neurológicos antes del tratamiento. Esto es de ayuda para determinar si los signos clínicos se correlacionan con el sitio de radiación y con el total de dosis recibida y la dosis por fracción. La edad del paciente y el tiempo de radiación es importante ya que entre más jóvenes sean los pacientes mayor es la toxicidad. (23)

El diagnóstico definitivo es solo hecho por biopsia.

Las complicaciones por radioterapia en el sistema nervioso central se dividen en agudas (días), subagudas (4semanas-4 meses) y tardías (>4meses-años).

I. Agudas:

- Alopecia transitoria
- Fatiga
- Debilidad
- Ocasionalmente encefalopatía aguda (cefalea, náusea, vómito)
- Aumento de la presión intracraneal y efecto de masa secundario diferente al tumor.

El tratamiento preventivo es con dexametasona 8 mg/día, durante las dosis de radiación, y se debe iniciar 2 días antes del inicio de la radioterapia.

II. Subagudas.

- Estas se presentan dependiendo de la dosis y volumen del tejido irradiado, y la presencia o ausencia de enfermedad cerebral subyacente.
- Deterioro neurológico: cefalea, letargia y empeoramiento o reaparición de los síntomas neurológicos originales. Se demuestra presencia de edema cerebral perilesional el cual se resuelve espontáneamente.
- Síndrome de somnolencia postradiación: caracterizado por somnolencia, acompañado de cefalea, náusea, vómito, anorexia y raramente papiledema. Estos síntomas inician 4 a 12 semanas postradiación. Los pacientes mejoran espontáneamente sin déficit.
- Encefalopatía focal: Los síntomas se desarrollan 8-11 semanas postradiación y dependen del área cerebral radiada. Pueden observarse áreas sugestivas de desmielinización en la RMN, los pacientes pueden recuperarse totalmente aproximadamente a los 2 meses. Este síndrome puede también progresar a estupor, coma y muerte.

III. Tardías.

- Necrosis postradiación: Producida posteriormente a dosis totales de 5000 Gy. Inicia a los 3 meses y puede completarse 1 a 2 años postradiación. Clínicamente encontramos signos de incremento de la presión intracraneal con cefalea y lateralización referidos a la localización de la lesión.
- Alteraciones endocrinas postradiación: La radiación induce alteraciones endocrinas de manera frecuente y puede producir cambios en el estado mental y otras anormalidades neurológicas. El síntoma clínico más común es la falla de crecimiento en los niños. (22,23,24,26)

CONSECUENCIAS DE LA RADIOTERAPIA EN LOS NIÑOS.

- a) Alteraciones cognitivas: Inicia 1-2 años postradiación. Los cambios son irreversibles y no hay tratamiento efectivo. Algunos Pacientes desarrollan demencia acompañada por ataxia e incontinencia urinaria, lo que es sugestivo de una hidrocefalia normotensa.
- b) Neoplasias inducidas por radiación: los tumores inducidos por radiación ocurren en bajas o altas dosis. Los factores de riesgo incluyen preexistencia de factores genéticos. Muchos de estos tumores se desarrollan 10-20 años postradiación.
- c) Vasculopatía inducida por radiación: Se desarrolla aterosclerosis a lo largo de los vasos intracraneales aparentemente 4 meses a 20 años postradiación. (25,26)

QUIMIOTERAPIA.

Los agentes quimioterapéuticos pueden tener efectos sobre el funcionamiento del sistema nervioso, los cuales son clínicamente indistinguibles de las metástasis.

Las modalidades de tratamiento pueden tener una actividad sinérgica que puede confundir el diagnóstico. Por ejemplo, la

combinación de vincristina y esteroides puede causar más debilidad. La neurotoxicidad causada por medicación debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de síntomas neurológicos inexplicables en pacientes con cáncer.

- Encefalopatía aguda: clínicamente indistinguible de la causada por alteraciones metabólicas.
- Encefalopatía crónica: se caracteriza por demencia con o sin epilepsia, lo que es más frecuente en adultos. Se desarrolla moderada o severa pérdida de la memoria y desorientación, particularmente con respecto al tiempo. Otros pacientes que reciben quimioterapia solamente desarrollan algunas alteraciones cognitivas con alteración en la memoria. También se reportan alteraciones en la marcha y coordinación, que progresan lentamente.
- Alteraciones focales: Estos incluyen síndrome de cerebelitis aguda, mielopatía aguda o subaguda, pérdida visual, cefalea y meningitis aséptica. La cerebelitis es causada por muchos agentes y puede ser irreversible. Mielopatía transversa puede ser causada por methotrexate, citarabina y raramente por thiotepa. La pérdida visual es causada por tamoxifeno, neuropatía óptica es secundaria a nitrato de galio, y ceguera cortical secundaria a altas dosis de fluodarabina y cisplatino.
(23,24)

PRONOSTICO.

El pronóstico en estos pacientes depende en gran parte del momento del diagnóstico y del tipo histológico del tumor, así como de su localización y prontitud en el tratamiento.

El porcentaje de supervivencia y la historia natural, fueron tratados al tratar sobre cada uno de los tumores más frecuentes en la infancia.

ILUSTRACIONES

ILUSTRACIONES.

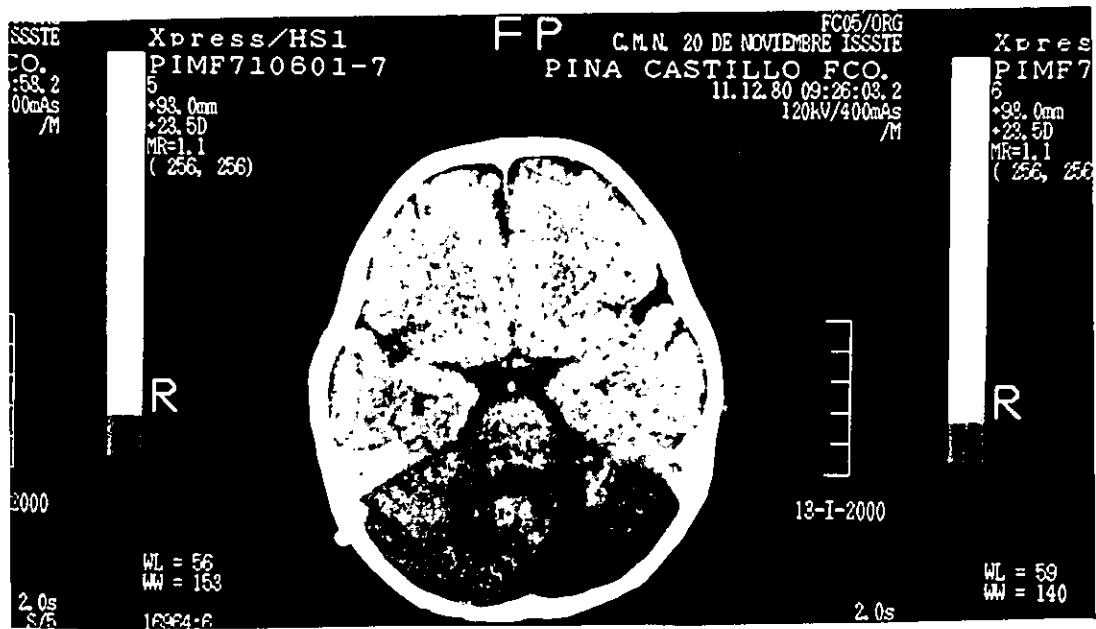


Escolar masculino de 4 años de edad con diagnóstico de meduloblastoma, en donde observamos parálisis facial central en resolución. Actualmente con resección quirúrgica del 80%, radioterapia en 10 sesiones y quimioterapia en 5° ciclo.

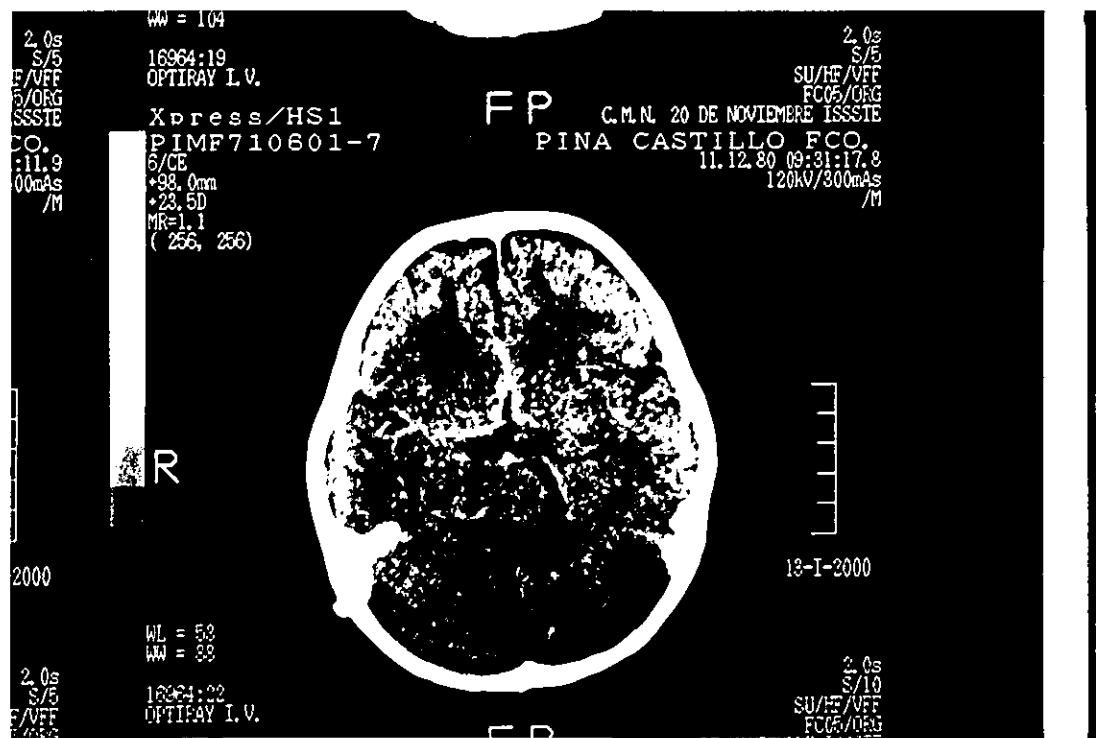


Mismo paciente con
mentales actualm

tor, sus funciones



TC cráneo en fase simple que muestra masa ocupativa en su mayor proporción homogénea e hiperdensa, desplaza el 4º ventrículo hacia delante. Sin hidrocefalia.



Misma tomografía anterior en fase de contraste IV en donde observamos realce de la masa tumoral, redondeada y con leve dilatación de la cisterna magna.



Placa simple de cráneo en proyección A-P, en paciente de 5 años con astrocitoma, donde se muestra válvula de derivación ventrículo peritoneal para manejo de hidrocefalia obstructiva. En la proyección lateral observamos impresión ósea secundaria a erosión provocada por presión del tumor.

REFERENCIAS.

1. T. Devita, Vincent; Hellman, Samuel; CANCER principles y practice of oncology. Editorial Lippincott-Raven; 6th edition, 1998; P-P 2013-2023, 2054-2087.
2. R. Ford Frank; Diseases of the nervous system in infance childhood and adolescence. Editorial Charles C Thomas; 12 ° edition, 1990; P-P 956-961, 1005-1006.
3. Secretaría de Salud. Morbimortalidad 1985-1995. ED. Segura. P-P 126-150.
4. P. Burger, Kleihues; Scheithauer, B; Histological Typing of tumors of the Central Nervous System; Editorial Springer, 2^a edition, 1991. P-P 493-500.
5. G. Osborn, Anne; Neurorradiología diagnóstica; Editorial Mosby/Doyma, 2^a edición, 1996; P-P 532-535, 555-558, 568-569, 615-618.
6. Ortega, Jorge, et al. Cáncer en la niñez, una reseña para pediatras generales y médicos familiares que practican en países en desarrollo. Oncología 8 (3): 273-277, 1998.
7. Campos Javier, Del Bruto Oscar. Formas clínicas de presentación en tumores cerebrales. Oncología 8 (1):41-46, 1998.
8. L. Robertson Patricia. Pediatrics brain tumors. Primary Care; Clinics in office practice. 25(2): 323-240, 1998.
9. E. Kun Larry. Brain tumors: Challenges and directions. Pediatric Clinics of North America. 44(4) 907-918, 1997.
10. Lannering B, Marky I, et al. Brain tumors in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. Cancer 3(66): 604-609, 1990.
11. Doz Francois. Tumores cerebrales del niño: progresos y esperanzas. Oncología 8(3): 294-298, 1998.
12. Shafqat Saad, Tessa Hedley E, et al. Age-dependent rate of anaplásico transformation in low-grade astrocytoma. Neurology 52(4): 867-871, 1999.

13. García Rosa, Bueno Ana, Castañón Susana et al. Study of the DNA content by flow cytometry and proliferation in 281 brain tumors. *Oncology* 54: 112-117, 1997.
14. Mathew Prasad, Look Thomas, Lou Xiaolong, et al. DNA Index of Glial Tumors in Children. *Cancer* 78(4): 881-885, 1996.
15. R. Rezai Ali, H. Woo Henry, et al. Disseminated ependimomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 85: 618-624, 1996.
16. C. Halperin Edward, S. Friedman Henry, et al. Is there a correlation between duration of presenting symptoms and stage of medulloblastoma at the time of diagnosis?. *Cancer* 78(4):874-885.
17. Cancer Net. Childhood brain stem glioma. National Cancer Institute 02/2000.
18. W. Goldwein Joel, A. Glauser Tracy, J. Packer Roger, et al. Recurrent intracranial ependimomas in children: survival, Patterns of failure, and prognostic factors. *Cancer* 66(3): 557-563, 1995.
19. Brandes Alba, V. Fiorentino Mario. Treatment of High-Grade Gliomas in the Elderly. *Oncology* 55(1): 1-6, 1998.
20. J. Packer Roger, Prados Michael, Phillips Peter, et al. Treatment of Children with Newly Diagnosed Brain Stem Gliomas with intravenous Recombinant B-Interferon and Hyperfractionated Radiation Therapy. A Children Cancer Group Phase I/II Study. *Cancer* 77(10): 2151-2156, 1996.
21. Giralt Jordi, Sánchez de Toledo Joseph, Moraga Fernando, et al. Improving Survival Of Medulloblastoma: Result in Two Groups of Patients. *Oncology* 53(1): 38-42, 1996.
22. Lissoni Paolo, Meregalli Sofia, et al. Increased Survival Time in Brain Glioblastomas by a Radioneuroendocrine Strategy with Radiotherapy plus Melatonin Compared to Radiotherapy Alone. *Oncology* 53(1): 43-46, 1996.
23. Rosenfeld Myrna. Neurologic Complications of the Radiation Therapy and Chemotherapy. *Oncología* 8(1): 55-62, 1998.
24. K. Duffner Patricia, E. Cohen Michael, et al. Late Effects of Treatment on the Intelligence of Children with Posterior Fossa Tumors. *Cancer* 51(2): 233-237, 1993.

25. I. Bakardjiev Anna, D. Barnes Patrick, C. Goumnerova, Liliana, et al. Magnetic Resonance Imaging Changes after Stereotactic Radiation Therapy for Childhood Low Grade Astrocytoma. *Cancer* 78(4): 864-873, 1996.
26. F. Danoff Barbara, Cowchock Susan, et al. Assessment of the Long-Term Effects of primary Radiation Therapy for Brain tumors in Children's. *Cancer* 49(8): 1580-1586, 1997.
27. F. Pollack Ian, W. Campbell Jeffrey, et al. Proliferation Index as a Predictor of Prognosis in Malignant Gliomas of childhood.