

GLIOBLASTOMA EN PACIENTE PEDIÁTRICO: REPORTE DE CASO

Bryain Maradiaga-Mendoza¹, Sara Zelaya-Hernández¹, Douglas Varela²

1. Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (ASOCEM-UNAH); Tegucigalpa M.D.C., Honduras.
2. Facultad de Ciencias Médicas en la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (FCM-UNAH); Tegucigalpa, M.D.C., Honduras

CIMEL 2018; 23(1): 60-63

RESUMEN

El Glioblastoma Multiforme es una neoplasia primaria del Sistema Nervioso Central que invade la sustancia blanca en forma difusa así como a las comisuras cerebrales hasta llegar al líquido cefalorraquídeo, siendo esta su manera de diseminarse. Esta patología corresponde al 3% de los tumores primarios del cerebro en pacientes pediátricos. Presentamos el caso de un paciente escolar masculino de 10 años de edad que inicia el padecimiento actual posterior a un trauma craneal leve con contusión en región occipital, lo que produce cefalea pulsátil, holocraneana, de moderada intensidad, vespertina, acompañada de fotofobia y fonofobia. Se le realiza una Tomografía Axial Computarizada e imagen por Resonancia Magnética Cerebral, los que reportan una lesión en tálamo derecho, la cual condiciona hidrocefalia supratentorial. El reporte histopatológico e inmunohistoquímica es compatible con un Glioblastoma IDH nativo (según la Clasificación de la OMS del 2016). Conclusión: El Glioblastoma tiene un pronóstico muy desfavorable al no ser detectado a tiempo, evoluciona a gran rapidez llevando a un deterioro físico y mental del paciente; por ende, el inicio temprano del tratamiento es clave.

Palabras clave: Glioblastoma, Astrocitoma Grado IV, Hidrocefalia.

GLIOBLASTOMA IN A PEDIATRIC PATIENT: CASE REPORT

ABSTRACT

The Glioblastoma Multiforme is an abnormal growth from the Central Nervous System that is characterized for invading the white substance, affecting the cerebral commissures until it reaches the cerebrospinal fluid, which is its way to disseminate; it represents only 3% of all brain tumors. We present the case of a schoolboy, 10 years old, with a story of a fall from 1m of height, provoking a mild traumatic brain injury in the occipital region, he immediately started presenting headache in the same region as the injury, which sometimes became generalized, medium intensity, incapacitating, accompanied by photophobia and phonophobia. A Computerized Axial Tomography Scan and a Magnetic Resonance Imaging of the brain reported a tumor in the right thalamus with obstructive hydrocephalus secondary to the tumor. Then a biopsy identified a Glioblastoma Multiform Grade IV, according to WHO. Conclusion: Glioblastoma has a very unfavorable prognosis, not being detected in time it evolves at great speed leading to a physical and mental deterioration of the patient, therefore the early onset of treatment is key.

Keywords: Glioblastoma, Grade IV Astrocytoma, hydrocephalus

Citar como: Maradiaga-Mendoza B, Zelaya-Hernández S, Varela D. Glioblastoma en paciente pediátrico: Reporte de Caso. CIMEL 2018; 23(1): 60-63. DOI: <https://doi.org/10.23961/cimel.v23i1.1015>

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) constituyen la segunda causa de neoplasias malignas en la edad pediátrica(1). El Glioblastoma Multiforme (GBM) es una neoplasia primaria del SNC, es el más agresivo de los tumores gliales y se caracteriza por un crecimiento rápido. El patrón de diseminación inicia en la sustancia blanca en forma difusa, afecta a las comisuras cerebrales hasta llegar al líquido cefalorraquídeo, siendo esta su manera de diseminarse. En su mayoría se observan en la región supratentorial, principalmente en el lóbulo frontal, lóbulo temporal, tallo cerebral y en algunos casos cerebelo y medula espinal (2,3,4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los gliomas en tumores de bajo (grado I y II) y alto grado (grado III y IV)(2,5); el primer grupo es el más frecuente en la infancia, en quienes se caracteriza por no presentar sintomatología dolorosa(1). Dentro de los gliomas de alto grado, que solo

corresponden a un 7-10% de los tumores infantiles, el más frecuente es el astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) (1). El Glioblastoma (grado IV de la OMS) puede ser primario, más observado en la edad avanzada, o secundario que representan menos del 10%. Estos últimos surgen a partir de astrocitomas de bajo grado que afectan principalmente a la población joven(5, 6).

El GBM está asociado a factores de riesgo como ser del sexo masculino (6,7,8) o tener una edad avanzada (predominio de edad entre los 65 y 75 años)(6,7) y factores protectores como pertenecer a la raza hispana(3).

La sintomatología del GBM depende de la localización del tumor y las estructuras anatómicas afectadas(1,7). Las alteraciones moleculares en los GBM pediátricos son diferentes comparados con los que presentan los adultos. La denominación multiforme se da por su patrón de afectación que va de focos bien diferenciados alternándose con focos pobre-

mente diferenciados (9).

PRESENTACIÓN DE CASO

Escolar masculino de 10 años de edad. Antecedentes perinatales: Madre ama de casa, padre obrero, producto de gesta 1, nacimiento por parto, madre sin complicaciones durante el embarazo o el parto. Padecimiento actual inicia posterior a un trauma craneal leve secundario a una caída de un metro de altura que le provocó una contusión en región occipital, presentando cefalea pulsátil, holocraneana, de intensidad moderada incapacitante, vespertina, acompañada de fotofobia, fonofobia, sin más agregados.

Paciente acude a consulta privada 8 días después del incidente, donde es evaluado y referido al servicio de Neurología de adultos; madre desconoce el diagnóstico dado por el médico tratante, pero es medicado con diclofenaco y topiramate, los cuales atenúan la cefalea; al mismo tiempo se le realiza una Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral en fase simple con hallazgos de hidrocefalia obstructiva aguda y una lesión del tálamo derecho (Figura 1) por lo que es referido al hospital público.

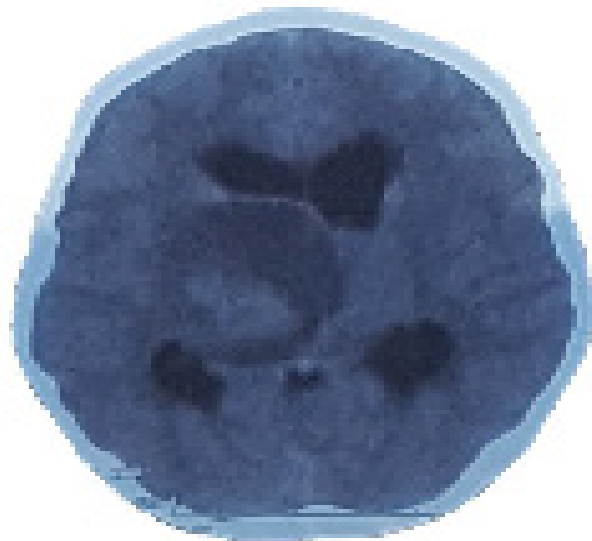


Figura 1. Tomografía Axial Computarizada Cerebral en fase simple en la que se observa imagen circular con bordes bien definidos, con patrón de densidad mixta. En la periferia hipodensa, con área central hiperdensa, de localización talámica derecha con involucro de ganglios de la base, brazo anterior y posterior de la capsula interna ipsilateral, la cual produce compresión y desplazamiento del asta frontal del ventrículo lateral, así como del foramen interventricular (Monro) ipsilateral condicionando dilatación ventricular supratentorial.

Ingresa el día siguiente con diagnóstico de Trauma Encéfalo Craneano (TEC) Cerrado: Contusión Cerebral. Al ingreso, el paciente presentaba un buen estado general.

Exploración neurológica: Glasgow 15/15, nervios craneales II: Fondo de ojo: Papiledema bilateral (borramiento de las papilas ópticas), VII: Asimetría facial, desviación de comisura labial hacia la derecha, motor: Hemiparesia izquierda 4/5, reflejos de estiramiento muscular (REM): Hiperreflexia izquierda, Babinski, Chaddock, Oppenheimer, Gordon izquierdos.

Se le realiza una Imagen por Resonancia Magnética (IRM) Cerebral simple y con gadolinio reportando una lesión intraaxial expansiva con importante edema peritumoral en región talámica derecha en relación con probable glioma talámico e hidrocefalia moderada, no comunicante, supratentorial secundaria. (Figura 2)

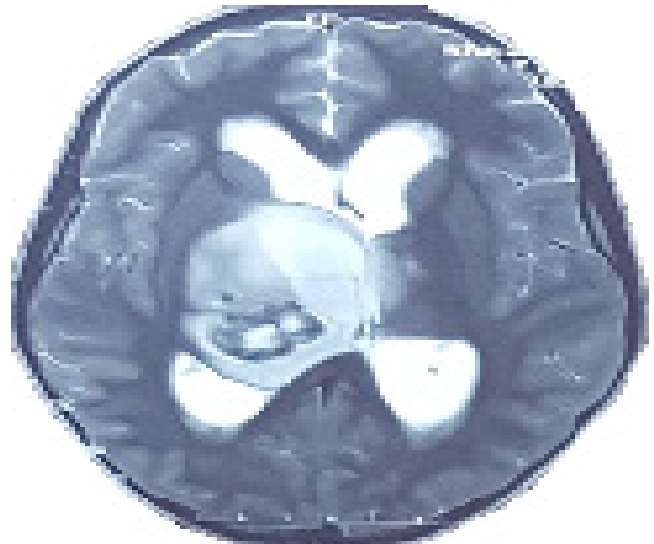


Figura 2. Imagen por Resonancia Magnética Cerebral simple, corte axial, secuencia de señal T2 que muestra una imagen intraaxial de comportamiento mixto hiperintensa con zonas hipointensas, de localización talámica derecha con involucro de ganglios de la base, brazo anterior y posterior de la capsula interna ipsilateral, la cual produce compresión y desplazamiento del asta frontal del ventrículo lateral, así como del foramen interventricular (Monro) ipsilateral condicionando dilatación ventricular supratentorial.

Evolución neurológica estacionaria sin mejoría de la cefalea al manejo con manitol y dexametasona, por lo que se decide colocación de sistema de derivación ventrículo peritoneal y posteriormente se realiza toma de biopsia reportando un GBM. El tumor demuestra un pleomorfismo con una alta actividad mitótica y proliferación vascular sin presentar necrosis. La inmunohistoquímica es difusamente inmunorreactivo para OLIG2 y posee una inmunorreactividad para p53 y mutación para TP53. Hay una inmunorreactividad ATRX presente en las células del estroma pero ausente en células tumorales. Se encuentra una amplificación de MET

y PDGFRA identificado por iFISH. Es inmunoreactivo para H3.3p. K27M y demuestra una pérdida de la trimetilación DH3-K27. No se aprecia inmunoreactividad para BRAF p V600E e IDH1 p.R132H. La frecuencia de Ki67/Miv-1 en inmunomarcaje es alta en células tumorales.

La terapéutica posterior fue tratamiento paliativo con radioterapia y quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y etoposido, recibiendo el alta. A los 10 días reingresa presentando fiebre no cuantificada, subjetivamente alta (atenuada con acetaminofén) y acompañada de dolor en cuello y epigastro. Se descarta causa infecciosa, estableciendo finalmente que la fiebre es secundaria al tumor y tras cesar la fiebre se le da el alta médica.

Diez días después, tras haber recibido 16 radioterapias, presenta evolución neurológica tórpida con deterioro de su estado general, presentando convulsiones tónico clónicas. 15 días después el paciente presentó Glasgow 4/15, pupilas no reactivas, rigidez de hemicuerpo izquierdo. Paciente en mal estado general, inconsciente, no tolera la vía oral, debido a esto es programado para realizarle una gastrostomía y ser alimentado por vía. Se le da el alta para continuar cuidados paliativos en su casa ya que tiene un pronóstico muy reservado; se desconoce la situación actual del paciente.

DISCUSIÓN

El GBM es la neoplasia cerebral primaria más frecuente en la edad adulta (3,5,10), siendo el 3% pacientes pediátricos (8), como el presente caso. Su clínica es inespecífica, ya que, la amplia gama de sintomatología depende de la localización del tumor (1,7). Su sospecha diagnóstica se basa en estudios imagenológicos (TAC o IRM cerebral) y se confirma mediante el estudio histopatológico. En el paciente se realizaron las tres pruebas, se identificó una lesión sugerente de la patología mediante los estudios imaginológicos comentados, y luego se confirmó posteriormente con la biopsia.

Los glioblastomas pueden comprometer cualquier estructura neuroanatómica, su localización por edad es variable. En la edad adulta se da con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales en contraste con la edad pediátrica, en quienes es más frecuente la afectación de la fosa posterior (11). En este caso, la ubicación de la lesión fue en el tálamo derecho, encontrándose además una hidrocefalia secundaria a la lesión. En cuanto a su clínica, los tumores supratentoriales suelen causar con más frecuencia deficiencias focales, como debilidad motora, cambios sensitivos, trastornos del lenguaje, convulsiones y alteraciones en los reflejos (1). La clínica del paciente fue debilidad motora, convulsiones y alteraciones

en los reflejos.

El pronóstico de esta patología es desfavorable porque su crecimiento infiltrativo es extremadamente rápido y causa un deterioro progresivo neurológico (9). La descompensación del paciente fue rápida debido al crecimiento acelerado de la masa tumoral, concordando con lo encontrado en la literatura (5). El paciente al descompensarse presentó convulsiones tónico clónicas, Glasgow 4/15, pupilas no reactivas y rigidez de hemicuerpo izquierdo.

El tumor, "histológicamente, está compuesto de células de gran variabilidad morfológica, algunas bizarras, pleomórficas y multinucleadas; con actividad mitótica elevada, proliferación microvascular severa y característica hiperplasia endotelial, microtrombos intravasculares y necrosis extremas de carácter isquémico o de forma pseudoempalizada" (11), en el paciente se presentó un pleomorfismo con una alta actividad mitótica y proliferación vascular sin presentar necrosis. "Según un estudio previo se reportan mutaciones en el gen H3F3A (son K27M, G34R o G34V) que codifica para listona H3.3 en el 30% de los GBM pediátricos; la mutación en el complejo ATRX-DAXX que media el depósito de ATRX-DAXX en las regiones teloméricas. El 40% de los GBM pediátricos expresarán todas o algunas de las mutaciones H3F3A, ATRX o DAXX" (9) de las mutaciones presentadas anteriormente, el paciente presentó mutación en ATRX, H3.3P y K27M.

Por los conocimientos adquiridos debido a las alteraciones genéticas se agregó otra clasificación según los marcadores biomoleculares en los diferentes subtipos del glioblastoma: mesenquimal, proneural y neural (9). "En la actualidad, siendo la era molecular, se encontraron mutaciones K27 M en la histona H3 del gen H3F3A, o con menor frecuencia en el gen HIST1H3B. Estos tumores crecen en forma difusa, en la línea media, tálamo, tallo cerebral, médula espinal" (12). Se nombraron como glioma difuso de la línea media con mutación K27 M H3 e incluyen al astrocitoma difuso del puente. "En cuanto al glioblastoma, se dividió en dos grupos: el que involucra al gen IDH silvestre (90% de los casos) y el que involucra al IDH mutado (el 10% restante)" (12). El paciente presentó todas las características del subtipo proneural, exceptuando la positividad de IDH1, ingresando en la clasificación de Glioblastoma IDH nativo (13).

Diversos estudios sugieren que se puede considerar como factor de riesgo para la formación de tumores astrogliales la ocupación de los padres. Las ocupaciones orientadas hacia la industria química, el trabajo agrícola o con vehículo de motor son indicativas para el desarrollo de esta patología (11), lo

cual difiere con el caso, debido a que el padre del paciente es obrero y la madre es ama de casa.

En nuestro medio hay escasa o nula información bibliográfica que esté relacionada con el tema, talvez por su poca frecuencia. Es de vital importancia conocer esta patología para tenerla presente al hacer un diagnóstico de radioimagen cuando se presente un cuadro clínico similar.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuttech JF, Zieber-Rush S, Ater JL: Tumores Cerebrales en la infancia. En: Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Nelson Tratado de Pediatría. Vol 2. 19a ed. España: El Sevier; 2013. p.1816-20
2. Instituto Nacional del Cáncer. Astrocitomas infantiles: Tratamiento(PDQ)-Version para trabajadores de la salud. Estados Unidos de América: cancer.gov; Actualizado 23 de mayo de 2016. fecha de consulta 16 jul 2016. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cerebro/pro/tratamiento-astrocitomas-infantiles-pdq>
3. Sciacero P, Girelli G, Cante D, Franco P, Casanova Borca V, Grosso P, et al. Cerebellar glioblastoma multiforme in an adult woman; Il Pensiero Scientifico Editore. 2014; 100: 74-78.
4. DeAngelis LM, Wen PY: Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci, et al, eds. Harrison Principios de Medicina Interna. Vol 2. 18a ed. Mexico: McGraw-Hill; 2012. p.3382-6
5. Zhang P, Wang X, Ji N., Xie J., Han J., Ren X., et al. Clinical, radiological, and pathological features of 33 adult unilateral thalamic gliomas. World J. Surg. Oncol. 2016; 14:1-11.
6. Rodríguez R, Lombardo K, Roldán G, Silvera J, Lagomarsino R. Glioblastoma multiforme cerebral hemisférico: análisis de sobrevida de 65 casos tratados en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas, desde 1980 a 2000; Rev Méd Urug 2012; 28(4): 250-261.
7. Gómez-Sánchez A., Cortes-González P, de la Garza-Castro O, Garza-Rodríguez V, Muraira-González J, Guzmán-López S. et al. Glioblastoma talámico bilateral. Arch Neurocién. 2005; 10(2): 118-119.
8. Yacob M.S., Johnston D.L. Glioblastoma multiform: A pediatric case series. J. Case Reports Images Oncol. 2016; 2:18-22.
9. González Trujillo F, Castro Noriega C., Castro Ramírez O, Olaya N., Penagos González P, Zubieta Vega C., et al. Glioblastoma multiforme: actualidad en marcadores biomoleculares como factores de pronóstico a propósito de una serie de casos con sobrevida mayor a 2 años en el Instituto Nacional de Cancerología. INC- Colombia. Acta Neurol Colomb. 2014; 30(4):282-289.
10. Bourlon Cuellar RA., Guinto Balazar G., Abdo toro M., Guenther Manzano G., Vera Urquiza R., Kramis Hollands M. Glioblastoma Multiforme Multifocal: Reporte de Caso. Rev Mex Neurociru. 2009; 10(4): 301-303.
11. Castañeda C.A., Casavilca S., Orrego E., García-Corrochano P, Deza P, Heinike H. et al. Glioblastoma: Análisis molecular y sus implicancias clínicas. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2015; 32(2):316-25.
12. Chico-Ponce de León F, PérezPeña-Diazconti M. Glioblastoma del puente. Gliomas pediátricos en la clasificación actual de los tumores del sistema nervioso central por la Organización Mundial de la Salud. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2017; 74(2): 147-153.
13. Sinning M. Clasificación de los Tumores Cerebrales. Rev. Médica Clínica Los Condes. 2017; 28(3): 339-342.

Correspondencia:

Sara Isabel Zelaya Hernández - Col. Payaqué, Calle Maya,
Correo: sarazelaya.192@gmail.com

Recibido: 14/04/2017

Aprobado: 15/04/2017