

Glioma pontino intrínseco difuso: paralelo entre el niño y el adulto

Diffuse intrinsic pontine glioma: parallel between the child and the adult

► Magda A. Calderón¹

¹ Fellow Hematología Pediátrica, Universidad Militar, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, D.C., Colombia).

Resumen

Los gliomas del tallo son el 10-20% de los tumores cerebrales pediátricos, el glioma pontino intrínseco difuso es el glioma del tallo más común en la infancia, se trata de un grupo heterogéneo de tumores biológicamente distinto de los demás gliomas de alto grado pediátricos y del adulto.

Los pacientes con un glioma pontino intrínseco difuso presentan un rápido déficit de pares craneales, paresia o ataxia, la apariencia de estas lesiones en resonancia magnética nuclear es característica, constituyen un desafío terapéutico en la neurooncología. La quimioterapia no ha demostrado ser un tratamiento que detenga o retrase el crecimiento del tumor. La radioterapia es el único tratamiento válido, pero su eficiencia es solo transitoria.

Este artículo describe dos casos clínicos que involucran a un paciente pediátrico y a un paciente adulto, diagnosticados con un glioma pontino intrínseco difuso, el propósito es hacer un paralelo entre los casos.

Palabras clave: glioma, neoplasias encefálicas, tronco encefálico, niño, adulto.

Abstract

Brainstem tumors account for 10-20% of pediatric brain tumors, diffuse intrinsic pontine glioma is the most common brainstem tumor of childhood. Diffuse intrinsic pontine glioma is a heterogeneous group of tumors that are biologically distinct from other pediatric and adult high grade gliomas.

Patients with diffuse intrinsic pontine gliomas have a rapid cranial nerve deficit, paresis or ataxia, the appearance of these lesions on nuclear magnetic resonance is characteristic. Diffuse intrinsic pontine glioma is a therapeutic challenge in neurooncology.

Chemotherapy has not proven to be a treatment that stops or slows tumor growth. Radiation therapy is the only valid treatment, but its efficiency is only transient.

This article describes two clinical cases involving a pediatric and adult patient, diagnosed with diffuse intrinsic pontine glioma, the purpose is to do a parallel between the cases.

Keywords: Glioma, brain neoplasms, brain stem, child, adult.

Introducción

La mayoría (80%) de los tumores del tallo cerebral son gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG, por su sigla en inglés)¹. Los tumores del tallo son más frecuentes en la población pediátrica, donde representan el 10-20% de todos los tumores cerebrales, y solo el 1-2% de todos los tumores cerebrales en adultos^{2,3}.

La mayoría de los tumores del tallo involucran el puente (60-63%), médula oblonga (25%) y mesencéfalo (12-15%)².

La edad promedio al diagnóstico es 6-7 años, con una mediana de supervivencia de 9-11 meses, se prevé que el 90% de los pacientes muere por la enfermedad dentro de los dos años después del diagnóstico, con una supervivencia inferior al 1% a cinco años; por otro lado, los gliomas del tallo del adulto constituyen el 1-2% de los gliomas intracraneales, con un ligero predominio en el sexo masculino, la mediana de edad al diagnóstico es la tercera década de la vida, sin embargo, los gliomas del tallo se pueden presentar a cualquier edad⁴.

Recibido: 31 julio de 2019; **aceptado:** 20 diciembre de 2019

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Magda A. Calderón. Correo electrónico: calderongasca@gmail.com

La resonancia nuclear magnética (RNM) es la herramienta principal para el diagnóstico del DIPG⁵.

Se trata de una entidad con un pronóstico sombrío, el DIPG es uniformemente fatal, a la fecha, no hay una opción curativa, la radioterapia es el único tratamiento, sin embargo, solo ofrece un beneficio transitorio al retrasar el crecimiento del tumor^{6,7}.

Descripción

Caso 1

Paciente de sexo femenino de 2 años, con cuadro de dos semanas de ataxia, hemiparesia derecha y disfagia. Se realizó una resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral, evidenciándose localización intraaxial con epicentro en la protuberancia y en el pedúnculo cerebeloso medio en el lado izquierdo, una masa sólida de contornos bien delimitados y regulares, con escasa captación del medio de contraste, con aumento de su intensidad de señal a secuencias potenciadas en T2, hipointensa en T1, sin restricción al movimiento del agua, las secuencias de difusión y que engloba la arteria basilar (figura 1).

De acuerdo con la presentación clínica y las características de la lesión por RNM, se consideró que correspondía a un glioma difuso de la línea media. Con la intención de tomar una biopsia de la lesión, se realizó



Figura 1. RNM cerebral, secuencia T2.

una craneotomía suboccipital lateral; durante esta se encontró un gran seno sigmoideo izquierdo que ocupaba todo el diámetro de la craniectomía suboccipital lateral y sangrado profuso de seno sigmoideo que no permitió el abordaje de la fosa posterior, lo que impidió la toma de la biopsia.

Se planteó iniciar manejo con radioterapia con intención paliativa, sin embargo, la niña presentó un rápido deterioro neurológico y falleció sin haber recibido el tratamiento planeado.

Caso 2

Paciente de sexo femenino de 19 años, con clínica de tres meses de cefalea holocraneana asociada a hemiparesia derecha, de predominio en miembro superior, hipoacusia bilateral y diplopía. Se realizó una RNM cerebral identificando una lesión difusa a nivel del puente cerebral, con aumento de su intensidad de señal en secuencias T2, e hipointensa en T1.

La biopsia de la lesión mostró una neoplasia glial constituida por astrocitos atípicos con presencia de satelitosis peineuronal, células tumorales positivas para GFAP (proteína ácida fibrilar glial, por su sigla en inglés) y p53 positivo, siendo compatible con un glioma difuso de la línea media.

Con las características radiológicas y el reporte de la biopsia de la lesión, se hizo el diagnóstico de un glioma pontino intrínseco difuso.

Se indicó manejo con intención paliativa con radioterapia focal externa técnica IMRT, hasta dosis total de 54 Gy, con adecuada tolerancia y enfermedad estable durante nueve meses, luego de los cuales se presentó progresión de la enfermedad, no siendo posible realizar reirradiación por el compromiso neurológico, y la paciente falleció.

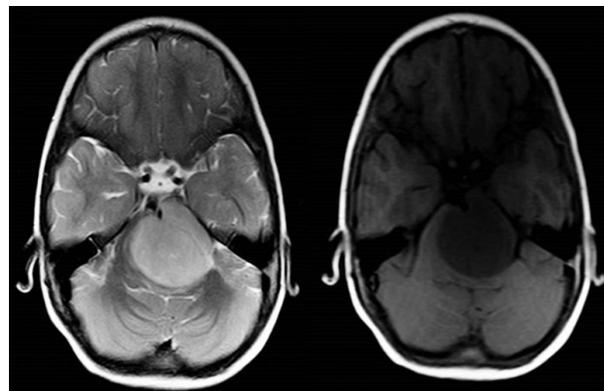


Figura 2. RNM cerebral secuencias T2 y T1.

Discusión

El DIPG tanto en niños como en adultos es una entidad con un pronóstico muy pobre, es biológicamente distinto en el niño y el adulto. Se han identificado mutaciones en H3F3A y HIST1H3B en el 78% de los DIPG pediátricos, la mutación en estos genes da lugar a la sustitución de aminoácidos en la histona H3, y sugiere que la disregulación epigenética contribuye de manera importante en la patogénesis del DIPG en pediatría. Las mutaciones somáticas de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) son muy comunes en los gliomas de bajo grado no pontinos del adulto, y se pensaba que era poco frecuente en los DIPG, sin embargo, en el estudio *The cancer genome atlas* (TCGA), el análisis de los DIPG en adultos demostró la presencia de mutaciones IDH en el 80,1% de los pacientes⁸⁻¹⁰. Lo anterior podría dar lugar a las diferencias en el curso de la enfermedad, siendo el de los adultos más insidioso, con una clínica en algunos casos de más de tres meses de evolución, teniendo en el caso de los niños un curso más corto y rápidamente progresivo, como en el ejemplo de las dos pacientes reportadas, sin embargo, en el primer caso, no fue posible tomar la biopsia por complicaciones en el procedimiento; y en el segundo caso, aunque la biopsia reportó un DIPG, no se pudo realizar la mutación IDH ni H3-K27M.

A la fecha no existe una opción de manejo curativo, la quimioterapia ha fallado en demostrar beneficio sobre la radioterapia focal, la cual ofrece una mediana de supervivencia de 10 meses^{8,9}. Desafortunadamente, la paciente pediátrica no pudo recibir el manejo propuesto con radioterapia debido al rápido deterioro neurológico que presentó. Siguiendo el curso de la

enfermedad, la paciente adulta tuvo una supervivencia de nueve meses después de la radioterapia, posterior a esta presentó progresión de la enfermedad y no fue candidata a reirradiación.

En los últimos 30 años la mayoría de los centros que tratan el DIPG no efectuaban biopsia de la lesión, ya que podría ser potencialmente peligroso para el paciente, y no es indispensable para el diagnóstico, el cual puede hacerse por imágenes de RNM cerebral, encontrando características típicas como la ocupación de más del 50% del puente, la mayoría son hipointensos en la secuencia T1 y heterogéneamente hiperintensos en T2; después de la administración del gadolinio usualmente no hay un realce significativo. Es común que envuelva a la arteria basilar⁵.

No obstante, dados los avances en neurocirugía, la toma de biopsia de la lesión por estereotaxia es cada vez una técnica más difundida, llevando así a la ampliación del conocimiento y estudio de esta patología. Aunque la diseminación del DIPG en el tracto quirúrgico es rara, debe mencionarse este riesgo al paciente y a su familia¹¹.

Conclusión

El DIPG es una entidad con un curso rápidamente progresivo y con un pronóstico uniformemente fatal; hasta el momento no se cuenta con una opción de manejo curativo, siendo imposible la resección quirúrgica dada su localización, la radioterapia es el único tratamiento con intención paliativa en estos pacientes, con resultados transitorios. El estudio de la biología molecular de este tumor puede permitir el desarrollo de dianas terapéuticas.

Referencias

1. Upadhyaya S, Koschmann C, Muraszko K, Venneti S, Garton H, Hamstra D, et al. Brainstem low-grade gliomas in children - Excellent outcomes with multimodality therapy. *J Child Neurol*. 2017;32(2):194-203.
2. Eisele S, Reardon D. Adult brainstem gliomas. *Cancer*. 2016;122(8):2799-809.
3. Klimo P, Nesvick C, Broniscer A, Orr B, Choudhri A. Malignant brainstem tumors in children, excluding diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(1):57-65.
4. Reyes G, Mokhtari K, Martin N, Delattre C, Laigle F. Adult brainstem gliomas. *The Oncologist*. 2012;17(3):388-97.
5. Hoffman L, Van Zanten V, Colditz N, Baugh J, Chaney B, Hoffmann M, et al. Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1963-72.
6. Laigle F, Doz F, Delattre J. Brainstem gliomas in children and adults. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(6):662-7.
7. Hu J, Western S, Kesari S. Brainstem glioma in adults. *Front Oncol*. 2016;6(180):1-7.

8. Yoshida K, Sulaiman N, Miyawaki D, Ejima Y, Nishimura H, Ishihara T, et al. Radiotherapy for brainstem gliomas in children and adults: a single-institution experience and literature review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(2):e153-60.
10. Gwak H, Park H. Developing chemotherapy for diffuse pontine intrinsic gliomas (DIPG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120(3):111-9.
11. Vanan M, Eisensta D. DiPG in children – what can we learn from the past? *Front Oncol*. 2015;5:(237):1-17.
12. Lobon M, Santa-María V, Puerta P, Candela S, Ramos M, Gómez M, et al. Tumor dissemination through surgical tracts in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;22(6):678-83.