

Tumores cerebrales infantiles: diagnostico y semiología neurológica

M^a Jesús Martínez González, Ainhoa García Ribes,
Carmen Garaizar Axpe

Sección de Neurología Pediátrica
Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo (Vizcaya)

FRECUENCIA

El cáncer infantil representa la segunda causa de mortalidad después de los accidentes. Los tumores del sistema nervioso central (SNC) ocupan el segundo lugar por su frecuencia dentro de todas las neoplasias infantiles, solo por debajo de las leucemias y son los tumores sólidos más frecuentes en menores de 15 años. 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. Durante el periodo 1980-2001 se han registrado en nuestro país en el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) un total de 2.273 casos de tumores cerebrales excluyendo a los mayores de 14 años. Presentan una distribución por sexos con predominio masculino y los valores de incidencia y supervivencia a cinco años son superponibles a los descritos en otras series.

FACTORES PREDISPONENTES

En la etiología de los tumores infantiles, al contrario que en el adulto, existe una menor interacción entre factores genéticos y ambientales.

En cuanto a los *factores genéticos* predisponentes para desarrollar un tumor cerebral, el 4% de los tumores cerebrales se asocian a síndromes hereditarios o enfermedades genéticas multifactoriales. 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 tasa de incidencia estandarizada para padecer un tumor cerebral entre familiares es del 2,55% y el sexo también es un factor de riesgo para padecer determinados tumores cerebrales.

Entre los *factores de riesgo adquiridos* en lo que respecta a la infancia, no existe evidencia de aumento de riesgo de padecer tumores cerebrales para los factores ambientales estudiados como son los campos electromagnéticos, uso de teléfonos móviles, exposición a líneas de alta tensión, traumatismos craneoencefálicos incluido el traumatismo obstétrico, compuestos de nitrosoureas y nitrosaminas en tetinas y biberones. 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 las industrias de 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 irradiación craneal, incluso a dosis bajas, aumenta la incidencia de tumores primarios del SNC. El periodo de latencia puede oscilar desde 10 a más de 20 años después

de la exposición a la radioterapia por lo que la mayoría de los tumores inducidos por la radiación se ponen de manifiesto en la edad adulta.

A pesar de todo esto, la causa de la mayor parte de los tumores cerebrales sigue siendo desconocida.

CLASIFICACIÓN

Se realiza en base a la localización, extensión e histología del tumor, 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: inmuno-histoquímico, genético molecular, citogenética y mediciones de la actividad mitótica.

1) Histología:

Se basa en la Clasificación de la World Health Organization en la que se consideran cuatro grupos que, para los niños, quedaría resumida en astrocitomas, meduloblastomas/tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), endimomas, craneofaringiomas, tumores de células germinales y de plexos coroideos en orden decreciente de frecuencia

2) Localización:

En los niños predominan los tumores de localización infratentorial frente a las localizaciones supratentoriales que son mayoritarias en adultos. Sólo durante el primer año de vida las localizaciones supratentoriales son más frecuentes. Aproximadamente el 50% de los tumores son infratentoriales (astrocitoma cerebeloso, meduloblastoma, endimoma 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, endimoma, meningioma, tumores de plexos coroideos, tumores de la región pineal y tumores de extirpe neuronal o mixta).

3) Extensión:

Tienen más propensión a diseminarse por el espacio subaracnoideo los meduloblastomas, endimomas 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

La clínica va a depender de la edad del niño, la localización del tumor y del grado de extensión del mismo. Los tumores cerebrales producen su sintomatología por el efecto masa del tumor, el aumento secundario de la presión intracraneal y el edema peritumoral y por infiltración o destrucción del tejido cerebral sano.

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 coroideos. 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 examen 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 más fácil que corresponda a un tumor de vías ópticas con o sin hipertensión intracraneal; por lo tanto no debemos excluir la posibilidad de que una cefalea se deba a hipertensión intracraneal cuando no encontremos datos en el fondo de ojo. A la hipertensión intracraneal es fácil que se asocien signos de falsa localización como la *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 más bien una *apraxia de la marcha* secundaria a la hidrocefalia, y por lo tanto también falso signo de focalidad. En los niños mayores suele aparecer la tríada clásica de *cefalea, vómitos y somnolencia* de forma aguda o de forma insidiosa con cefaleas intermitentes, disminución del rendimiento escolar y cambios de personalidad. La cefalea suele tener predominio matutino y en ocasiones se relaciona con la localización del tumor aunque hay que tener en cuenta que los tumores del SNC son una causa poco frecuente de cefalea si los comparamos con la cefalea de origen tensional o migrañosa. En los lactantes, debido a la posibilidad que ofrece la distensión de las suturas y fontanelas, pueden no aparecer los síntomas clásicos de cefalea y vómitos (*irritabilidad por dolor*) y lo más frecuente es encontrar una *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 *torticolis persistente* puede indicar un desplazamiento de la amígdala 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 más raramente a un proceso expansivo de la cisura interhemisférica aunque no debemos olvidar la paraparesia secundaria a neuroblastomas de localización paravertebral con compresión espinal. Las *posturas anómalas* de los lactantes pueden deberse a paresias de las extremidades, más difíciles de detectar en su inicio que las alteraciones de la marcha del niño. 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 y la ataxia de tronco, afectación del vermix. El *síndrome diencefálico* es característico de los tumores localizados en la línea media por infiltración a ese nivel, cursando con hiperactividad, buen humor, adelgazamiento-caquexia e irritabilidad y suele acompañarse de alteraciones visuales secundarias a afectación quiasmática. En los tumores medulares, los síntomas clínicos son bastante inespecíficos y reflejan la situación del tumor a nivel local (*dolor localizado* que suele empeorar por la noche, alteraciones sensoriales y debilidad muscular/atrofia) y el *compromiso de las vías motoras y sensitivas por debajo del nivel medular afectado* (hipotonía y espasticidad o hipotonía y flacidez, afectación sensorial y vesical). Puede aparecer una postura de *hiperlordosis antiálgica* y desarrollan progresivamente deformidades espinales en forma de *ci-foescoliosis*.

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 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% de la población epiléptica presenta una etiología tumoral, aumentando el porcentaje con la mayor utilización de estudios neuroradiológicos. El origen tumoral es más 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 un 4,7 para aquellas con más 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 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 la epilepsia de difícil control debe ser estudiada con RNM. Una TAC previa normal o con hipodensidades aparentemente residuales no supone garantía alguna en estos casos.

4) *Alteraciones endocrinas:*

Los tumores de localización pineal presentan el síndrome de Parinaud y alteraciones de la pubertad. La obesidad, talla corta y pubertad retrasada sugieren la presencia de un craneofaringioma o glioma hipotalámico. La pubertad precoz es frecuente en tumores hipotalámicos y en los de la región pineal y 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 rhabdomioma embrionario, el tumor de Wilms y el sarcoma osteogénico. La obstrucción súbita de uno de los agujeros de Monro es excepcional.

6) *Trastornos del comportamiento:*

En términos generales claros trastornos del comportamiento son poco frecuentes pero síntomas psicológicos sutiles son muy habi-

tuales. La observación más frecuente referida por los padres es que su hijo ha cambiado sin saber definir cómo. Los profesores suelen referir un empeoramiento en su rendimiento escolar y en la capacidad de concentración. En los adolescentes pueden aparecer síntomas depresivos a consecuencia de cambios de comportamiento que no se reconocen a tiempo.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

La técnica de elección es la resonancia magnética (RM). La tomografía axial computerizada (TAC) ha quedado reducida a una medida de apoyo ante la sospecha de calcificaciones y en las situaciones en las que se requiera un estudio rápido y sin anestesia (hidrocefalia descompensada, hemorragia intratumoral, etc.). En una radiografía de cráneo se puede observar la presencia de calcificaciones, deshiscencia de suturas y alteraciones de la silla turca presentes en los craneofaringiomas. La ecografía cerebral permite el despistaje de masas quísticas y sólidas en neonatos y lactantes. Se intenta conseguir una mayor aproximación al diagnóstico histológico a través de la imagen con la RM con espectroscopia y delimitar con mayor seguridad el campo quirúrgico gracias a la RM funcional (áreas motoras y del lenguaje) así como durante el acto quirúrgico gracias a la ecografía, a los registros y estimulación electrofisiológica. Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) ayudan a diferenciar la recidiva tumoral de la radionecrosis, y contribuyen al diagnóstico de los pequeños tumores que originan epilepsia intratable. La angio-RM, la PET y la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT), contribuirán igualmente a un mejor estudio del tumor.

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. Sólo 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 estereotáxica, 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 y su edad media de aparición está entre los 4 y los 5 años, habitualmente en el curso de los controles periódicos en pacientes asintomáticos o con déficit visuales estáticos. La recomendación actual para el diagnóstico

de estos tumores en la Neurofibromatosis tipo I asintomática es la realización de controles oftalmológicos anuales hasta los 8 años de edad y posteriormente bianuales. No se recomienda utilizar la resonancia magnética a no ser que haya sintomatología o dato en la exploración que lo justifique. Cuando el glioma es sintomático los controles se hacen más frecuentes pero 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: disembrionoplásico neuroepitelial (DNT), oligodendrogliomas y, más raramente, a astrocitomas de bajo grado. El significado de esta asociación todavía se desconoce.

SECUELAS NEUROLOGICAS DEL TRATAMIENTO

Se consideran secuelas a todos los déficit físicos o psicosociales persistentes, que vienen determinados por el tratamiento recibido, la edad y la localización del tumor. Con la ayuda de la quimioterapia se intenta demorar, evitar o modificar la radioterapia craneal en los menores de tres años. La neuroimagen detecta la *leucoencefalopatía precoz* y las calcificaciones que aparecen tardíamente en la sustancia gris cortical y en los ganglios basales, siendo éstos los principales cambios cerebrales asociados al tratamiento de los tumores cerebrales en la infancia. En los niños con leucemia linfoblástica aguda que recibieron radioterapia, con o sin metotrexate intratecal, se ha observado además una dilatación ventricular y de los espacios subaracnoideos, residual. El desarrollo cognitivo se ve afectado sobre todo en los más pequeños, quedando ampliamente constatado que una edad precoz cuando reciben la radioterapia incrementa el riesgo de secuelas neurocognitivas. Otras alteraciones observadas son: *déficit hormonales* (sobre todo de la hormona de crecimiento y de la hormona estimulante del tiroides), *alteraciones visuales y auditivas*, distintos grados de *déficit motores* y la *aparición de segundos tumores*. En un amplio estudio retrospectivo de más de 5 años de seguimiento desde el diagnóstico del tumor, se compara la incidencia de deficiencias en los supervivientes comparados con sus hermanos como controles; los supervivientes de tumor tienen un riesgo 17 veces mayor que los controles de sufrir deficiencias auditivas, 14 veces mayor de alteraciones visuales, alteraciones de la coordinación en el 49%, alteraciones motoras en el 26%, y el 25% presentaron convulsiones a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin* 1996;14: 273-290.
2. Navajas A, Giralt J, Arraez MA, Valls E, Herrero A, Ortega MJ, et al. Tumores del sistema nervioso central en la infancia. En: Arraez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M (eds.). *Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neurooncológico*. Barcelona: Nova Sidonia, 2003. p. 455-494.
3. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2007; 8: 685-695.
4. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in Neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007; 61: 189-198.
5. 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.
6. 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.
7. Prayson RA, Esyes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia* 1993; 34: 609-615.
8. Khan RB, Onar A. Seizure recurrence and risk factors after antiepilepsy drug withdrawal in children with brain tumors. *Epilepsia* 2006; 47: 375-379.
9. Vézina L. Neuroradiology of childhood brain tumors: new challenges. *J Neurol Oncol* 2005; 75: 243-252.
10. Suffner PK, Cohen ME. The long-term effects of Central Nervous System therapy on children with brain tumors. *Neurol Clin* 1991; 9: 479-497.
11. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM, et al. Study design and cohort characteristics of the childhood cancer survivor study: a multiinstitutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 2229-2239.
12. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3255-3239.