

Glioblastoma multiforme en la infancia: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Díaz Castillejos Alí,* Zottis Grapiglia Cassio,* da Acunha Marcelo LV,**
Verissimo Denildo C,** Rehder Roberta,** Biurum Borba Luis Alencar***

* Skull Base Surgery Fellow, Hospital Universitario Evangélico de Curitiba-PR, Brasil. ** Médico Residente del Servicio de Cirugía Neurológica, Hospital Universitario Evangélico de Curitiba, PR-Brasil. *** Jefe del Departamento de Cirugía Neurológica HUEC, Profesor del programa Skull Base Surgery-Fellow, Hospital Universitario Evangélico de Curitiba-PR, Brasil. Neurocirujano del Instituto del Cerebro y Corazón-Hospital Pilar.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocida la presencia de glioblastoma multiforme en la población adulta, principalmente en la 4a. y 7a. década de la vida, en contraste con la población pediátrica donde son muy poco frecuentes, es debido a esto último que no existe un consenso en cuanto a las características clínicas, terapéuticas y sobrevida en el paciente pediátrico. El glioblastoma multiforme en el paciente pediátrico presenta un discreto predominio del género masculino sobre el femenino con una relación que varía de 1.7:1 a 3:2. La localización en el adulto fuera de los hemisferios cerebrales es excepcional, en cambio en

los niños tiende a adoptar un patrón más difuso, el sitio más frecuente es en orden de frecuencia lóbulo frontal (27%), tallo cerebral (25%), se han descrito también a nivel de cerebelo y médula espinal.¹

La principal vía genética que se ha relacionado con el desarrollo de esta patología radica en la proteína p53, la cual se ha encontrado hasta en 75% de los exámenes de inmunohistoquímica, se relaciona también su presencia con una sobrevida de 6-7 meses.² La resección total de la lesión debe ser contemplada como parte del tratamiento, sobre todo en lesiones hemisféricas localizadas en áreas no elocuentes, la correlación entre la extensión de resección tumoral y el periodo libre de enfermedad hace que

RESUMEN

Es bien conocida la presencia de glioblastoma multiforme en la población adulta, principalmente en la 4a. y 7a. década de la vida, en contraste con la población pediátrica donde son muy poco frecuentes, es debido a esto último que no existe un consenso en cuanto a las características clínicas, terapéuticas y sobrevida en el paciente pediátrico. El glioblastoma multiforme en el paciente pediátrico presenta un discreto predominio del género masculino sobre el femenino con una relación que varía de 1.7:1 a 3:2. La localización en el adulto fuera de los hemisferios cerebrales es excepcional, en cambio en los niños tiende a adoptar un patrón más difuso, el sitio más frecuente es en orden de frecuencia lóbulo frontal (27%), tallo cerebral (25%), se han descrito también a nivel de cerebelo y médula espinal.

La principal vía genética que se ha relacionado con el desarrollo de esta patología radica en la proteína p53, la cual se ha encontrado hasta en 75% de los exámenes de inmunohistoquímica, se relaciona también su presencia con una sobrevida de 6-7 meses. La resección total de la lesión debe ser contemplada como parte del tratamiento, sobre todo en lesiones hemisféricas localizadas en áreas no elocuentes, la correlación entre la extensión de resección tumoral y

High-grade gliomas in pediatric patients: case report and literature review

ABSTRACT

High-grade gliomas have been known among adult population, especially during the fourth and seventh decade of life, differently from the pediatric population. In contrast to adults, high-grade gliomas are significantly less common than low-grade lesions, consisting of a consensus matter over the clinical manifestations, therapy, and follow up. In the pediatric population, high-grade lesions characterized a discrete prevalence in males (1.7:1 e 3:2). Tumor localization out of the cerebral hemispheres in the adult population is exception, in contrast to children pattern which consists of a diffuse pattern. The most common sites to present with expressive lesion consists of frontal lobe (27%) and brainstem (25%). A number of cytogenetic and molecular factors have been associated with outcome, especially p53 protein, presented in 75% immunohistochemical evaluations, related to 6-7 months of survival. Tumor complete resection should be associated as part of the treatment, especially in hemispheric lesions located in regions considered not eloquent. The correlation of the extension of the resection and the period free from

el periodo libre de enfermedad hace que se deba considerar una reintervención quirúrgica ante la presencia de una lesión recidivante importante. El tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia y quimioterapia otorga un intervalo de supervivencia de 11 a 33 meses. Presentamos el caso de un paciente masculino de cinco años de edad con el diagnóstico de glioblastoma multiforme frontotemporoparietal izquierdo.

Palabras clave: Glioblastoma multiforme pediátrico, vía genética, proteína p53.

the disease consist of important factors to be considered in case of aggressive reintervention. Surgical treatment associated to radiotherapy and chemotherapy provides 11-33 months of survival. The present case report describes male patient, 5 years old, diagnosed with high-grade glioma located in frontotemporoparietal left lobe, submitted to surgical and chemotherapy and radiotherapy.

Key words: High-grade glioma; genetics, p53 protein.

se deba considerar una reintervención quirúrgica ante la presencia de una lesión recidivante importante.³ El tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia y quimioterapia otorga un intervalo de supervivencia de 11 a 33 meses.

Presentamos el caso de un paciente masculino de cinco años de edad con el diagnóstico de glioblastoma multiforme temporoparietal izquierdo.

REPORTE DE CASO

Se trata de paciente del sexo masculino, blanco, de cinco años de edad, con cefalea, disartria de dos meses de evolución, siete días previo a su internamiento se agrega náuseas y vómito, la exploración neurológica demostró papiledema bilateral, paresia facial central izquierda. La resonancia magnética de cráneo demostró una lesión intraaxial de localización frontoparietotemporal izquierda (Figura 1). Se realizó una craneotomía frontoparietotemporoesfenoidal (pterional) izquierda para reseca la lesión (Figura 2)

sin eventualidades transoperatorias. Se egresó cinco días después con paresia facial central izquierda, hemiplejía derecha y mejoría parcial de la disartria, Karnofsky de 60 puntos. El reporte histopatológico fue de glioblastoma multiforme (Figura 3). Diez días posteriores al egreso inició radioterapia, la exploración neurológica a las dos semanas sólo mostró hemiparesia derecha 4/5; cuatro meses después presenta nuevamente cefalea y se agrega hemiplejía derecha de 15 días de evolución. La tomografía demostró hematoma subdural hemisférico izquierdo crónico con componente subagudo (Figura 4), por lo que se sometió a drenaje del hematoma. Actualmente ha completado el ciclo de radioterapia, la exploración neurológica sólo con hemiparesia derecha leve (4/5).

DISCUSIÓN

Los tumores del sistema nervioso central constituyen la segunda causa más frecuente de neoplasia



Figura 1. Imagen de resonancia magnética preoperatoria: se observa lesión extensa frontoparietotemporal izquierda; **A.** Corte axial en secuencia T1. **B.** Corte coronal en secuencia T2. **C.** Corte sagital en secuencia T1.



Figura 2. Tomografía computada posquirúrgica en la que se observa que la lesión fue removida en su totalidad: **A.** Fase simple sin evidencia de lesión. **B y C.** Fase contrastada sin evidencia de reforzamientos anormales.

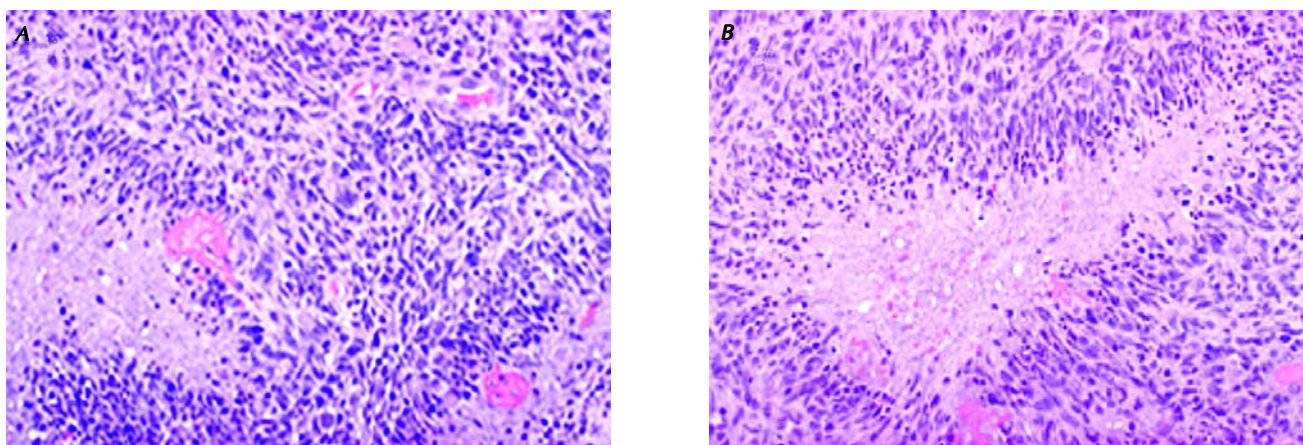


Figura 3. Fotomicrografía del tumor H.E. **A y B:** presencia de hiper celularidad con células fusiformes con extensas pseudopalisadas, características de un tumor glial de alto grado.



Figura 4. Tomografía de cráneo en fase simple. **A-C.** Se observa hematoma subdural crónico con componente subagudo hemisférico izquierdo.

que afectan al paciente pediátrico y la tercera causa de muerte en niños menores de 16 años. De las neoplasias cerebrales, sólo 0.5 a 2% se presenta en la población pediátrica y de éstos 14.6% son del tipo glioblastoma multiforme. El glioblastoma multiforme en el paciente pediátrico presenta un discreto predominio del género masculino sobre el femenino con una relación que varía de 1.7:1 a 3:2, como es nuestro caso el paciente es del sexo masculino. La localización en el adulto fuera de los hemisferios cerebrales es excepcional, en cambio en los niños tiende a adoptar un patrón más difuso, como quedó demostrado en el presente caso; el sitio más frecuente es a nivel del lóbulo frontal (27%) seguido del tallo cerebral en 25%; y también se han descrito a nivel de cerebelo y médula espinal; en el caso que nos ocupa la localización fue frontoparietotemporal. Jellinger y Sunter-Plassmann⁴ proponen una clasificación de los tumores cerebrales en la población pediátrica: Definitivamente congénito (asociado a síntomas al momento del nacimiento o en las primeras dos semanas de vida), probablemente congénito (los síntomas se presentan en el primer año de vida), y posiblemente congénito (cuando los síntomas aparecen después del primer año de vida); nuestro caso se clasificaría como posiblemente congénito.

El glioblastoma multiforme infantil es una neoplasia agresiva con pronóstico pobre para la vida; sin embargo, para lesiones de localización resecable, la combinación de una resección completa más quimioterapia puede extender el periodo de sobrevida (en nuestro caso se realizó una resección macroscópicamente completa más radioterapia), las pruebas de biología molecular indican que la ausencia de sobreexpresión de la proteína p53 y la ausencia de sobreexpresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico se relaciona con un pronóstico más favorable.⁴ En nuestro caso la proteína p53 se reportó como positiva, pero no se realizó la detección del receptor de factor de crecimiento epidérmico.

Sobre la biología molecular de los glioblastomas en la población infantil los datos actuales indican una activación preferencial de la vía del gen supresor tumoral p53.⁵⁻⁷ Ganigi PM, *et al.*⁸ estudiaron 54 casos de glioblastomas en pacientes de 0-15 años y sus respectivas expresiones inmunohistoquímicas para la proteína p53, en relación con la sobrevida y topografía de las lesiones tumorales: la inmuno-reactividad fue de 53.7%, de predominio en los tumores de localización talámica (75%), seguido de los de localización en los hemisferios cerebrales (62.2%), mientras que los de localización en el tallo cerebral tuvieron una

positividad en el 30% de los casos, asociando la expresión de esta proteína con pronóstico malo. En otro estudio, Suri V. *et al.*⁹ estudiaron 30 pacientes con glioblastoma en edad pediátrica y encontraron que la frecuencia de la proteína p53 fue del 63%, lo cual es mucho mayor que en el adulto. En el presente caso la localización fue frontoparietotemporal con un reporte de positividad para p53. Un mejor conocimiento por parte de un equipo multidisciplinario, puede contribuir a elegir una adecuada terapéutica, ayudando con esto a un mejor pronóstico, incluyendo medidas alternativas como la terapia genética, índices pronósticos como la proteína codificada por la mutación del gen supresor tumoral p53¹⁰. Recientemente, Song KS, *et al.*¹¹ reportan el seguimiento a largo plazo de 12 pacientes con glioblastoma en niños y documentan que la tasa de supervivencia global fue de 67% al primer año, 52% a los dos años y 40% a los cinco años. Hallazgos similares fueron reportados en una serie mexicana de glioblastoma multiforme en niños.¹²

CONCLUSIÓN

La resección total de la lesión debe ser contemplada como parte del tratamiento, sobre todo en lesiones hemisféricas localizadas en áreas no elocuentes, la correlación entre la extensión de resección tumoral y el periodo libre de enfermedad hace que se deba considerar una reintervención quirúrgica ante la presencia de una lesión recidivante importante. El tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia y quimioterapia otorga un intervalo de sobrevida de 11 a 33 meses.

Es muy importante estudiar y relacionar las características morfológicas, así como los índices pronósticos del tipo de la proteína codificada por la mutación del gen supresor tumoral p53 del glioblastoma multiforme y el factor de crecimiento epidérmico, como parte del abordaje de estudio del glioblastoma multiforme en niños.

AGRADECIMIENTOS

Jesús Díaz Hernández, Alí Díaz Hernández, José Manuel Díaz Hernández; por permitirme utilizar su tiempo y espacio.

REFERENCIAS

1. Kramer S, Meadows AT, Jarrett P, et al: Incidence of childhood cancer: experience of a decade in a population-based registry. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 49-55.

2. Buetow PC, Smirniotopoulos JG, Done S: Congenital brain tumors: a review of 45 cases. *AJR* 1990; 155: 587-93.
3. Jellinger K, Sunder-Plassmann M. Congenital intracranial tumors. *Neuropaediatric* 1973; 4: 46-63.
4. Watanabe K, Tachibana O, Sato K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 1996; 6: 217-24.
5. Litofsky NS, Hinton D, Raff el C. The lack of a role for p53 in astrocytoma in pediatric patients. *J Neurosurg* 1994; 34: 967-73.
6. Pollack IF, Hamilton RL, Finkelstein SD, et al. The relationship between TP53 mutations and overexpression of p53 and prognosis in malignant gliomas of childhood. *Cancer Res* 1997; 57: 304-9.
7. Pollack IF, Finkelstein SD, Burnham J, et al. Age and TP53 mutation frequency in childhood malignant gliomas. *Cancer Res* 2001; 61: 7404-7.
8. Ganigi PM, Santosh V, Anandh B, Chandramouli BA, Sastry VRK. Expression of p53, EGFR, pRb and bcl-2 proteins in pediatric glioblastoma multiforme: a study of 54 patients. *Pediatr Neurosurg* 2005; 41: 292-9.
9. Suri V, Das P, Jain A, Sharma MC, Borkar SA, Suri A, et al. Pediatric glioblastomas: a histopathological and molecular genetic study. *Neuro Oncol* 2009; 11: 274-80.
10. Kin AE, Memet O. Congenital glioblastoma multiforme; case report and review of the literatura. *J Neurosurg (6 Suppl Pediatrics)* 2006: 105: 473-9.
11. Song KS, Phi JH, Cho BK, Wang KC, Lee JY, Kim DG, et al. Long-term outcomes in children with glioblastoma. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6: 145-9.
12. Sánchez-Herrera F, Castro-Sierra E, Gordillo-Domínguez LF, Vaca-Ruiz MA, Santana-Montero B, Perezpeña-Díazconti M. Glioblastoma multiforme in children: experience at Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 551-7.



Correspondencia: Dr. Alí Díaz Castillejos
 Rua Capitão Souza Franco num 350-
 Apartamento 32, Bigorriho, Curitiba/PR, Brasil.
 CEP 80730420.
 Tel.: 00-55-(41)-3209-6001
 Correo electrónico: alidiazcastillejos@yahoo.com.mx