



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

GLIOMA DE TALLO Y SU PERFIL GENÓMICO

**REPORTE DE UN CASO CONGÉNITO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Gabriela García Galván

TUTORES

DRA. ANA ALEJANDRA ORTÍZ HERNÁNDEZ

DR. ALFONSO MAHRX BRACHO



MMIX

GLIOMA DE TALLO Y SU PERFIL GENÓMICO

Reporte de un caso congénito en el Instituto Nacional de Pediatría y
revisión de la literatura


DR GUILLERMO SÓLOMON SANTIBÁÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA


DR JOSÉ REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DRA MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO


DRA. ANA ALEJANDRA ORTÍZ HERNANDEZ
MÉDICO ADSCRITO A URGENCIAS
TUTORDE TESIS


DR. ALFONSO MAHRX BRACHO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGÍA
TUTOR DE TESIS



Agradezco a Dios y a todas las personas que fueron mis cómplices para cumplir mi sueño de ser pediatra...

Al mejor pediatra y papá del mundo, gracias por que con tu ejemplo me lo enseñaste todo...

A la mas grande de mis cómplices en la vida...mi mamá gracias por tu amor tan grande e incondicional...

A todos los amigos que encontré en el camino, ahora mis hermanos Leo, Juan, Victor, Elda...

A Memo mi hermano, un ejemplo de que los sueños se hacen realidad...

A todas las personas que en algún punto del camino se detuvieron para corregirme y enseñarme...los recuerdo a cada uno con todo mi agradecimiento...

A mis profesores y amigos Dra. Ana Ortiz, Dra. Rosalía Garza, Dra. Mireya Vazquez, Dra. Mireya Muñoz, Dr. Mario Acosta gracias por su entrega constante. mi mas profunda admiración y respeto para ustedes...

Al Dr. Alfonso Mahrx y la Dra Ana Ortiz por darme la oportunidad de trabajar con ellos para realizar este proyecto, gracias por su apoyo y sencillez...

Dra. Rosaura Rosas, por creer en mí en todo momento...

A mis maestros los niños!!!!

GRACIAS

ÍNDICE



Introducción.....	4
Justificación.....	5
Marco Teórico.....	5
Reporte de caso.....	13
Discusión.....	16
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	19

INTRODUCCIÓN

Los Gliomas de tallo constituyen aproximadamente 20% de todos los tumores del SNC de la infancia, específicamente en menores de 15 años; constituyendo el grupo más grande de tumores sólidos en este grupo. La edad media de presentación en niños es entre 6 y 7 años afectando por igual tanto a niños como a niñas.⁵ En la edad adulta son poco comunes, pero se han reportado casos hasta en la 7ª década de la vida, con un curso menos agresivo. Por su localización los gliomas de tallo son una entidad específica; para fines prácticos son focales en un 20% y difusos en un 80%;¹ El Glioma intrínseco difuso se refiere a un tumor que se ha diseminado de manera generalizada en todo el tronco encefálico, en cambio un Glioma focal o de bajo grado, es un tumor que está localizado en un área del tronco encefálico.

Del 15% al 20% de estos tumores focales son astrocitomas de bajo grado los cuales comparten características clínicas. El patrón de crecimiento de estos tumores es de curso indolente, crecimiento lento. En cambio el otro 80% son difusos intrínsecos y se encuentran en el puente, estos son: Astrocitoma anaplasico de alto grado (WHO grado 3), Glioblastoma multiforme (WHO grado 4), Astrocitoma difuso bien diferenciado (WHO grado 2).⁵

En autopsias realizadas la mayoría de estos son gliomas de alto grado y se diseminan entre el neuroeje. En contraste, los tumores focales, dorsales, exofíticos, y los tumores cervico medulares son astrocitomas pilocíticos WHO grado 1, o menos común ganglioglioma WHO grado 1 ó astrocitoma difuso. Por localización focal se ofrece un mejor pronóstico ya que es posible un abordaje quirúrgico.

JUSTIFICACIÓN

Debido al consenso de no biopsiar estos tumores para diagnóstico de gliomas en tallo, los registros de cáncer los cuales se basan en reportes histopatológicos no registran la incidencia cercana a la real. Se sabe por estadística que cada año se diagnostican de 20 a 30 casos en Reino Unido y de 100 a 150 casos en Estados Unidos. En el Instituto Nacional de Pediatría en México, la incidencia de gliomas de tallo estimada es de 15 a 25 casos diagnosticados en un año, sin embargo, este caso es el primero reportado a esta edad en México, iniciando sintomatología desde su nacimiento, tratándose de un caso congénito. Encontramos en la literatura mundial 13 casos congénitos desde 1969 a la fecha.^{12,34}

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES:

Un Glioma, es un tumor que crece de células gliales, El término glioma de tallo por algunos llamado tumor de tallo ya que este comprende varias patologías: Ganglioglioma, Astrocitoma Pilocítico, Astrocitoma Fibrilar, Astrocitoma Anaplasico, Glioblastoma multiforme, según la clasificación WHO para tumores de sistema nervioso central.

Se han detectado en las dos últimas décadas, un aumento en la incidencia de un 10%, lo cual solamente refleja un aumento en la detección por Resonancia Magnética y no un aumento real en número de casos. Desde el advenimiento de la Resonancia Magnética se ha colocado a esta entidad como heterogénea, de distintos subtipos que varían ampliamente con respecto a pronóstico, y este

dependerá de: focalidad, patrón de crecimiento, reforzamiento en imagen y localización.

La edad media de presentación en niños es entre 6 y 7 años afectando por igual tanto a niños como a niñas. En la edad adulta son poco comunes, pero se han reportado casos hasta en la 7ª década de la vida, con un curso menos agresivo, existiendo un aumento en la frecuencia entre pacientes con Neurofibromatosis tipo I quienes en cuyos casos su comportamiento a sido menos agresivo.

Los gliomas, emergen en cualquier sitio del SNC, tienen varias características histológicas y pueden metastatizar independientemente de su histología benigna. Una característica esencial de los gliomas malignos es su elevada capacidad para invadir las estructuras cerebrales cercanas a su sitio de origen, tales como los vasos, las fibras mielinizadas, la región subglial o la región subependimaria; estos son sitios de relevo de las metástasis a distancia. Este patrón de diseminación difusa explica la ineficacia de la cirugía curativa en este tipo de tumores. Desde el punto de vista experimental, las células del glioma no tienen la capacidad de atravesar la membrana basal vascular. Más aún una vez que pasa este obstáculo, no se adaptan a crecer fuera del sistema nervioso central lo que explica lo raro de las metástasis sistémicas.

Los gliomas localizados en tallo son una entidad específica, para fines prácticos son focales en un 20% y difusos en un 80%. Del 15% al 20% de estos tumores focales son astrocitomas de bajo grado los cuales comparten características clínicas: el patrón de crecimiento de estos tumores es de curso indolente, crecimiento lento. En cambio el otro 80% son difusos intrínsecos y se encuentran en el puente, y estos son Astrocitoma Anaplasico de alto grado

(WHO grado 3), Glioblastoma multiforme (WHO grado 4), Astrocitoma difuso bien diferenciado (WHO grado 2). En autopsias realizadas la mayoría de estos son Gliomas de alto grado y se diseminan entre el neuroeje. En contraste los tumores focales, dorsales, exofíticos, y los tumores cervico medulares son astrocitomas pilocíticos WHO grado 1, o menos común ganglioglioma WHO grado 1 ó Astrocitoma difuso, por localización focal se ofrece un mejor pronóstico ya que es posible un abordaje quirúrgico³⁰. Debido al consenso de no biopsiar estos tumores para diagnóstico de gliomas en tallo, los registros de cáncer los cuales se basan en reportes histopatológicos no detectan una incidencia cercana a la real. Un diagnóstico diferencial en una edad atípica o con una presentación inicial poco habitual incluye el tumor teratoide rabdoide, así como tumores embrionarios o tumor Neuroectodérmico primitivo. El Hemangioblastoma es menos común y ocurre en adolescentes y adultos particularmente en asociación con Von Hippel Lindau.

A pesar del esfuerzo por mejorar el tratamiento de estos tumores, la supervivencia ha permanecido estática en las dos últimas décadas y ahora se sabe que los gliomas de tallo difusos son la primera causa de muerte por tumores del SNC en niños. Se han realizado avances sustanciales en cuanto a la definición de esta entidad, la cual se basa en una combinación de signos y síntomas sumados con hallazgos en RNM con lo que se puede explicar que una biopsia de tejido no es necesaria para el diagnóstico de un glioma de tallo, y los niños afectados han sido oportunamente intervenidos a días del diagnóstico realizado por imagen, la cual es el estándar de referencia.

Neuroimagen:

La Resonancia magnética fue la primera modalidad radiológica que aportó un análisis anatómico detallado de los tumores de tallo, particularmente de su patrón de crecimiento.³² RNM de alta calidad de tumores de tallo difusos es esencial en el manejo para localizar y diferenciar la lesión entre un tumor focal o difuso. Un tumor focal es bien marginado y refuerza al medio de contraste, ocupa menos del 50% del diámetro axial del cerebro medio o médula. Un tumor difuso es pobremente marginado, raramente refuerza al medio de contraste y por lo general ocupa más del 50% del diámetro axial del puente y comúnmente abraza la arteria basilar.³

Se menciona que la mayoría de los niños se empiezan a tratar a días del diagnóstico por RNM, siendo la biopsia poco útil para su diagnóstico así como para normar conducta terapéutica.¹ Desde hace casi tres décadas ha sido la Resonancia Magnética el estándar de oro para el diagnóstico de tumor de tallo, según la clasificación descrita por Epstein en 1979,³³ Esta es importante no solo para su diagnóstico sino su clasificación ².

Según la clasificación de Epstein, los gliomas se dividen: ³³

1. Glioma de tallo difuso
2. Glioma de tallo focal
3. Glioma de tallo quístico
4. Glioma de tallo exofítico
5. Glioma de tallo bulbo medular

Dentro de los criterios reunidos los cuales son clínicos y radiológicos para glioma de tallo difuso se encuentran: historia de más de 6 meses, con al menos tres síntomas neurológicos y más de 66% de infiltración en el puente.¹

Avances en Cinética Molecular

Los Gliomas de tallo son neoplasias del sistema nervioso central derivadas de células gliales que comprenden Astrocitomas, Glioblastoma Multiforme Oligodendrogliomas y Ependimomas, ya ha sido estudiada la asociación de estos Gliomas con síndromes hereditarios bien conocidos como neurofibromatosis 1 y 2, Esclerosis Tuberosa, Li-Fraumeni. Aunque existe poca información acerca de la cinética celular del glioma de tallo ya que la resección quirúrgica raramente se realiza; y la toma de biopsia no ha evidenciado cambios en el pronóstico ni en el manejo ya que por su localización son biológicamente malignos independientemente de su histología.³

La edad de presentación de los gliomas de tallo es de 6 a 7 años, en menores de un año son excepcionales, solo hay evidencia de 13 casos congénitos hasta el momento reportados desde 1969 por Gherarty.²Varios estudios realizados hasta el momento sugieren que la genética del tumor es compleja y que dentro de esta se incluye una amplificación y sobre expresión del receptor del factor de crecimiento epidermal EGFR y de la expresión y mutación del oncogen p53. En la actualidad, se tiene conocimiento de la localización de este gen sobre el cromosoma 17p13.1; es el mas importante en casos de cáncer, ya que se ha observado que esta mutado en la mitad de los tumores humanos. Este gen codifica para una proteína de 53kDa, que a su vez participa en el control del ciclo celular, la estabilidad del genoma y la inducción de la apoptosis, por lo que es conocido por algunos como guardián del genoma.⁴ En efecto en respuesta a una agresión genotóxica, el gen p53 tiene la capacidad de inducir después de bloquear el ciclo en la fase G1, enzimas de reparación acorde a lo importante de las alteraciones sufridas o bien, la muerte por apoptosis en

lesiones no reparables. La inactivación del gen p53 da por resultado la pérdida de este punto de la regulación en la fase G1, de donde derivan las aberraciones cromosómicas en el momento de la mitosis y, de manera notable, las omisiones de cromosomas completos. Por otro lado, p53 inhibe de manera indirecta la angiogenesis, al aumentar la expresión de trombospondina I, que es un inhibidor natural de la angiogenesis. La mayor parte de los genes causantes de síndromes tumorales hereditarios son supresores de tumor, la mutación germinal de p53 en el inicio del síndrome de Li-Fraumeni, predispone en tumores no neurológicos, al desarrollo de gliomas. Este gen p53 se halla mutado en mas del 50% de los Astrocitomas de grado II, en raros Glioblastomas de novo y en los Oligodendrogliomas puros. Por otro lado, en los Gliomas de alto grado es común la pérdida de 9p de los genes contiguos P16/CDKN2A, P14/ARF y p15/CDKN2B, de manera interesante, esta eliminación es mutuamente excluyente con otras dos alteraciones: la ampliación del oncogen CDK4 en 12q13.14 y la inactivación funcional de p53. Se ignora a partir de cual célula se lleva acabo la transformación tumoral: célula glial madura, precursor maduro o incluso alguna célula totipotencial, cuya existencia en el cerebro adulto fue demostrada hace poco tiempo. La falta de un marcador específico del linaje explica la razón por la que la clasificación de los gliomas es tan controversial entre Las alteraciones genéticas específicas relacionadas con la sobre expresión de oncogenes o la inactivación de genes supresores determinan la oncogénesis.

La acumulación de dichas alteraciones que suceden en un orden definido condiciona el progreso tumoral y a la vez permite establecer una clasificación molecular de los tumores. Lo anterior hace posible distinguir los perfiles

genéticos de pronósticos diferentes. Los oncogenes codifican para los receptores de los factores de crecimiento, las moléculas implicadas en la cascada de fosforilación como ras o src y las proteínas encargadas de iniciar el ciclo celular. Su expresión puede estar ligada a diferentes tipos de alteraciones genéticas: amplificación genética, mutación activadora, o translocación cromosómica.³⁴

En estudios de genética molecular realizados se han identificado varios oncogenes relacionados, en 1987 Klinzler y cols. describieron el gen Gli en el cual se describió desde entonces que amplifica hasta 50 veces más en un glioma difuso. El gen es expresado a muy altos niveles en el tumor original y deriva de una línea celular derivada del cromosoma 12q13 a 12q14.3.^{13,14} Se demostró que este gen es miembro de un grupo selecto de genes que están alterados en tumores primarios en humanos, así mismo se describe su relación con liposarcomas mixoides y en tumores de glándulas salivales. Posteriormente en Marzo de 1988 se describe este mismo gen como un miembro de la familia Kruppel de las proteínas zinc fingers.

Desde 1966 que se reportó por King y Eisinger describió un caso de Glioma multiforme de lóbulos frontales en padre e hija, luego en 1969 Armstrong y Hanson describieron a dos hermanos que murieron en edad adulta secundario a glioma en diferente tiempo; en 1979, se reportaron en una Isla sueca, 7 casos de glioma, en donde los afectados eran primos, por lo que se sugirió herencia de tipo autosómico recesivo;¹¹ posteriormente se realiza un estudio en 1984 de la misma población y en 30 casos de tumor cerebral, coincidían ser hijos de padres consanguíneos; luego en 1987 Tijssen se refirió a un registro internacional de tumores, y en 1987 se extendió la revisión a casos reportados

de gliomas familiares con o sin otras malformaciones. Se reportó a una familia en la cual algunos miembros fueron afectados con algún trastorno oncológico como padre e hijo con glioma, y de la misma familia padre e hija pólipos colónicos; en otros miembros de la misma familia se observaron anomalías esqueléticas como talla baja y exostosis cartilaginosa. En base a estos estudios en miembros de mismas familias afectadas por un glioma se han sugerido una etiología recesiva y modelos mendelianos multifactoriales.

Posteriormente en 1989 se reporta caso de Glioblastoma multiforme en un feto²¹. En cuanto al mapeo cromosómico desde 1986 Henn y cols. encontraron que el hallazgo más persistente era un aumento en el número de copias del cromosoma 7 y en todas las líneas celulares el oncogen mRNA ERBB específico se incrementaron números de los cromosomas 7 presentes. En 1984 Downward y cols. Presentaron evidencia que el oncogen ERBB puede derivar del oncogen que codifica para EGFR.²² Posteriormente en 1989 Beginer y cols. Encontraron la presencia de cromosomas (double minute) en 50% de Gliomas malignos, más comúnmente en gen EGFR del cromosoma 7. En 1992 se determinó que el gen EGFR se amplificó en 40% de 5 gliomas malignos estudiados. El mismo confirmó que los cambios cromosómicos más frecuentes en los gliomas malignos eran ganancia del cromosoma 7 y pérdida en el cromosoma 10, observando como hallazgo común la pérdida de una copia de este cromosoma en glioma de alto grado. Bigner y Vogelstein en 1990 demostraron que en 80% de Glioblastomas multiformes diagnosticados, había pérdida de al menos la segunda copia en la región 10q23-q26. El-Azouzi y cols. En 1989 describieron una pérdida de heterocigocidad para marcadores en el brazo corto del cromosoma 17 en astrocitomas de bajo y alto grado,

sugiriendo que esta región pueda contener un gen supresor del tumor asociado con la tumorigenesis. Chattopadhyay y cols. identificaron el locus en 17p13.3, independiente del locus del oncogen p53. Y en el 2000 Jin y cols. mostraron evidencia de un gen supresor tumoral del Glioma distinto a p53 en 17p.¹⁷ Pollack y cols. encontraron una sobre expresión del oncogen p53 en glioma maligno que durante la infancia esta asociado a mal pronóstico independientemente del que les de su clínica y hallazgos histopatológicos.⁷

REPORTE DE CASO

Presentamos a paciente de sexo femenino referida por primera vez al Instituto Nacional de Pediatría al servicio de consulta externa por facultativo a los 3 meses de vida, debido a regurgitación y falla de medro, presentando cianosis y vómito asociado a la alimentación. Originaria de México DF, producto de la gesta 2, madre de 26 años durante la gestación, embarazo normoevolutivo hasta la semana 34 con presencia de preclampsia leve, control prenatal irregular. Obtenida por parto fortuito a las 39 semanas de gestación, con valoración Apgar de 7 al minuto y 8 a los 5 minutos; Silverman de 1-2 por presencia de débil esfuerzo respiratorio manteniéndose hospitalizada por asfixia perinatal. Requirió intubación durante 5 días agregándose distensión abdominal, se maneja con ayuno, soluciones, antimicrobianos y se descarta enterocolitis. A los 4 días de hospitalización se inicia NPT cursando con hiperbilirrubinemia ameritando fototerapia. Se egresa a los 10 días de vida. Durante la primera semana de vida presenta vomito postprandial, acudiendo con pediatra por datos de deshidratación, se diagnostica enfermedad por reflujo

gastroesofagico iniciando tratamiento con ranitidina y cisaprida sin mejora por lo que se inicia abordaje diagnóstico para acidosis tubular renal, con bicarbonato serico de 14mEq, iniciando tratamiento sustitutivo.

El día 19 de septiembre del 2006 presenta evento de tos cianozante no emetizante y cianosis peribucal con alteración en el estado de alerta caracterizado por somnolencia, acude a la urgencias encontrándose a la exploración física hipoactiva, poco reactiva a estímulos con apertura ocular al dolor; Glasgow modificado para lactantes de 13. Se realiza punción lumbar encontrándose LCR normal con presión de apertura de 7mmhg y cierre de 4mmhg, amonio, biometría hemática y radiografía de tórax normales gasometría con acidosis metabólica compensada. Requiere intubación endotraqueal por persistir deterioro neurológico. Presenta hipotermia persistente y taquicardia sinusal de 180x min. Alternando con periodos de frecuencia cardiaca normal. Paciente bajo ventilación mecánica, sin automatismo respiratorio, persiste somnolienta. A la exploración física neurológica reflejo cocleo palpebral ausente, reflejo corneal presente, reflejo oculocefálico presente, maniobra de Foix negativa. Se realiza TAC por alternar estado neurológico reportándose imagen hiperdensa en tallo, con ensanchamiento de bulbo, dilatación de sistema ventricular sin desplazamiento de la línea media, línea interhemisférica profunda. Se solicita RNM con gadolinio en donde se observa cambio de densidad a nivel de tallo, con imagen compatible con glioma en tallo difuso. Se valora la posibilidad de biopsia por estereotaxia para determinar extirpe, por localización no es posible su realización. No es candidato a radioterapia por ser menor de un año, Se inicia quimioterapia en mismo internamiento con Carboplatino, Etoposido y

Vincristina. Se logra su extubación egresando a la semana con mal pronóstico. Tres días posteriores reingresa a sala de choque refiriendo dificultad respiratoria progresiva periodos de apnea bradicardia, presentando paro cardiorrespiratorio. Se diagnostica muerte clínica. Los familiares no aceptan autopsia.

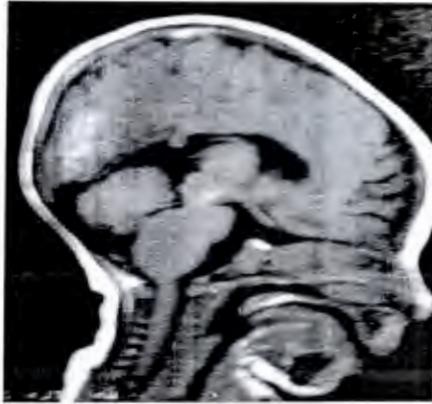


Fig.1 Se aprecia zona de aumento de volumen en tallo cerebral en porción correspondiente al bulbo, con dimensiones de 28.8 x 22.4 x 30.8m, isointensa a la corteza cerebral, con reforzamiento difuso a la administración de material de contraste, la espectroscopia revela pérdida del pico de N. Acetil de Aspartato y presencia de pico elevado de colina.

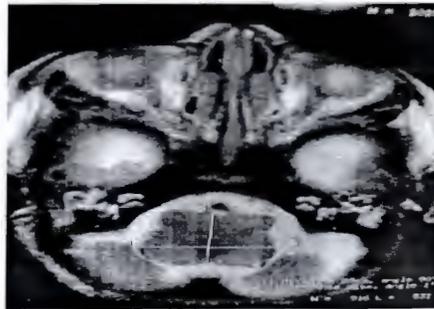


Fig.2 Corte axial de IRM con Gadolinio, se observa tumor difuso en tallo cerebral con desplazamiento de la arteria basilar.

DISCUSIÓN

Se necesitan modelos experimentales efectivos y estrategias que mejoren la supervivencia de los pacientes con Glioma de tallo difuso. Existen poderosas razones por las que no se ha tenido éxito, en primer lugar, el Glioma de tallo difuso es similar biológicamente así como en su comportamiento al Astrocitoma difuso de alto grado en el adulto, en quienes los avances terapéuticos han sido mínimos. La supervivencia media para un adulto con Glioblastoma es aproximadamente de 41 semanas, y esto es ensombrecido por la práctica actual de no obtener tejido para su diagnóstico, ya que no se puede asumir que las características bioquímicas son completamente idénticas a los Gliomas de alto grado.^{5,6,12} Los estudios que han demostrado expresión del receptor del oncogen *erbB1* y la presencia de mutaciones en el gen *p53* son limitados; de cualquier forma, existe la posibilidad de conocer la naturaleza genética y molecular de estos Gliomas por medio de métodos moleculares. Y en segundo lugar, la localización de estos tumores y el tejido vital en el que se encuentran envueltos han limitado la posibilidad de resección o terapia directa al tumor. Actualmente existen ensayos clínicos en adultos en cuanto a agentes quimioterapéuticos y otros agentes biológicos, sin embargo, el nivel de evidencia es limitado a adultos y mínimo en niños. En la actualidad se está haciendo énfasis en el estudio de inhibidores de la señal del receptor de factor de crecimiento, agentes antiangiogénesis como Talidomida, inhibidores de la fosforiltransferasa, inhibidores de chaperonas (17-AAG).⁵ El Childrens Oncology Group realizó un estudio con un agente alquilante oral Temozolamida aunado a radioterapia, en un intento de coincidir en cuanto a los resultados obtenidos en adultos con Glioma manejados con Temozolamida.²⁰ En este

momento se están realizando estudios en fase II en el Pediatric Brain Tumor Consortium con Erlotinib y el inhibidor de farestyltransferasa R115777.⁵

CONCLUSIONES

- Los tumores cerebrales constituyen un 21% de todos los tumores de la infancia, siendo la segunda neoplasia más frecuente después del grupo de Leucemias. Se estima que en el mundo se diagnostican 3200 tumores del SNC al año en menores de 20 años, un 80% son Gliomas y solo 800 de estos son de carácter benigno, del resto por frecuencia se trata de Glioma de tallo difuso para el momento del diagnóstico. Solo un pequeño porcentaje son focales lo que los hace menos agresivos y de crecimiento más lento.

- Existe poca información acerca de la cinética celular del glioma de tallo ya que la resección quirúrgica raramente se realiza; la toma de biopsia no ha evidenciado cambios en el pronóstico ni en el manejo ya que son biológicamente malignos por su localización independientemente de su histología, en su mayoría astrocitomas anaplasicos; siendo la Resonancia Magnética desde hace 20 años la principal herramienta para su diagnóstico y seguimiento, la cual permite diferenciar entre un glioma focal de un difuso y de ahí se individualiza su tratamiento.

- Existe evidencia de su implicación genética, sin embargo esto es solo en un pequeño porcentaje de tumores, lo cual se encuentra aun en fase II

de investigación y por su poca frecuencia se sabe muy poco sobre casos congénitos ya que solo hay 13 casos reportados en el mundo desde 1969 hasta el momento. Se envía muestra DNA de la paciente para confirmar la presencia de codificaciones del genoma descritas en la literatura, Aunque sabemos que a pesar de este hallazgo, el pronóstico sigue siendo pobre ya que además de la localización y carácter difuso, este caso es ensombrecido por la edad de presentación ya que no era candidata a quimioterapia.

- Es posible diagnosticar este tipo de tumores in útero, lo cual se pudo haber realizado en esta paciente de haber llevado un control prenatal adecuado, así como ofrecer a los padres consejo genético. La naturaleza de este tumor que es de carácter congénito, es posible que se herede a otros miembros de la familia, ya que la paciente cuenta con antecedentes de cáncer en rama materna refiriendo dos tíos finados a edad temprana por cáncer pulmonar, teniendo en cuenta que los casos de tumores familiares son ampliamente estudiados en la actualidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Hargrave E, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brain stem glioma in children: Critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006; 7: 241-248.
2. Nicole J, Ulrich MD, PhD, Scott L, Pomeroy MD, PhD. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 897-913.
3. Yoshimura J, Onda K, Tanaka R, Takahashi H. Clinicopathological study of diffuse type Brain Stem Glioma: Analysis of 40 autopsy cases. *Neurol Med Chir* 2003; 43: 375-382.
4. Stark A, MD, Fritsch M, MD, Claviez A, MD, Dorner L, MD, Mehdorn M, MD, PhD. Management of Tectal Glioma in Childhood: *Pediatr Neurol* 2005; 33(1): 33-38.
5. Donaldson S, Laningham F, Gram-Fisher P. Advances toward understanding brain stem gliomas. *J Clin Oncol*; 24: 1266-1272.
6. Raffel C, MD, Maher C, MD. Neurosurgical treatment of brain tumors in children. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 327-357.
7. Pollac IF. Paediatric brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 73-90.
8. Kelihues P, Kavance WP editors. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. World Health classification. *Childs Nerv Syst* 2001;17: 503-11.

9. Pomeroy SL, Tamayo P, Gasenbeck M, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumor outcome based on gene expression. *Nature* 2002; 415: 432-436.

10. De Tribolet N, Deruaz J-P, Zander E. Familial gliomas. *Neurochirurgia* 1979;22: 225-228. PubMed ID: 229433

11. Aldape KD, Ballman K, Furth A. Et al: Immunohistochemical detection of EGFRvIII in high malignancy grade astrocytomas and evaluation of prognostic significance. *J. Neuropath. Exp. Neurol* 2004; 63: 700-7007.

12. Armstrong RM, Hanson CW. Familial Gliomas. *Neurology* 1969; 19: 1061-1063.

13. Bigner SH, Mark J, Burger PC, et al. Specific chromosomal abnormalities in malignant human gliomas. *Cancer Res.* 1988; 88: 405-411.

14. Bigner SH, Vogelstein B. Cytogenetics and molecular genetics of malignant gliomas and medulloblastoma. *Brain Path.* 1990; 1: 12-18.

15. Bigner SH, Vogelstein B, Bigner DD. Chromosomal abnormalities and gene amplification in malignant gliomas . *ISI Atlas Sci. Biochem* 1988: 333-336.

16. Bogler O, Huang H-J, S, Kleihues P, Cavenee WK. The p53 gene and its role in human brain tumors. *GLIA* 1995; 15: 308-327.
17. Chattopadhyay P, Rathore A, Mathur M, et al. Loss of heterozygosity of a locus on 17p13.3, independent of p53, is associated with higher grades of astrocytic tumors. *Oncogene* 1997; 15: 871-874.
18. Duhaime AC, Bunin G, Sutton L, Rorke LB, Packer RJ. Simultaneous presentation of Glioblastoma multiforme in siblings two and five years old: case report. *Neurosurgery* 1989; 24: 434-439.
19. El. Azouzi M, Chung RY, Farmer GE, Martuza RL, Black PM, et al. Loss of distinct regions of the short arm of Chromosome 17 associated with tumorigenesis of human astrocytomas. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1989; 86: 7186-7190.
20. Frederick L, Wang XY, Eley G, James CD. Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human glioblastomas. *Cancer res.* 2000; 60: 1383-1387.
21. Geraghty AV, Knott PD, Hanna HM. Prenatal diagnosis of fetal Glioblastoma multiforme. *Genomics* 1989; 4: 210-214.
22. Haley J, Whittle N, Bennett P, Kinchinton D, Ulrich L, Armstrong RM, Hanson CW. Familial gliomas. *Neurology* 1969; 19: 1061-1063.

23. Cohen K J, Broniscer A, Glod J. *Curr Treat Options Oncol*. 2001 Dec; 2(6): 529-36.
24. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delay radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 1725-31.
25. Packer RJ, Lange B, Ater J, et al. Carboplatin and Vincristine for recurrent and newly diagnosed low grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993; 11: 850-56.
26. Freeman CR, Krischer JP, Sandford RA, et al. Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy in brain stem tumors in children: a Pediatric Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 197-206.
27. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 959-64.
28. Jenkin RD, Boesel C, Ertel I, et al. Brain stem tumors in childhood: a prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvat CCNU. *Neurosurg* 1987; 66: 227-33.

29. Blaney SM, Phillips PC, Packer RJ, et al. Phase II evaluation of tepotecan for paediatric central nervous system tumors. *Cancer* 1996; 78: 527-31.

30. Vandertop WP, Hoffman HJ, Drake JM, et al. Focal midbrain tumors in children. *Neurosurgery* 1992; 31: 186-94.

31. Molloy PT, Bilaniuk LT, Vaughana SN, et al. Brain tumors in patients with neurofibromatosis type 1: a distinct clinical entity. *Neurology* 1995; 45: 1897-902.

32. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant adjuvant temozolamide for glioblastomas. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.

33. Zimmerman R. Neuroimaging of primary brainstem gliomas, diagnosis and course. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25: 45-53.

34. Luse SA, Teitelbaum S. Congenital Glioma of Brain Stem. Report of case. *Arch Neurol* 1969; 18: 196-203.

INC
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN