

**GLIOMA DIFUSO DE LÍNEA MEDIA EN
PACIENTE JOVEN:
UNA ENTIDAD CON TRATAMIENTO EN
LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.**

**¿QUÉ PODEMOS APORTAR LOS
NEURORRADIÓLOGOS?**

Marta Llinás Arce, Kim Rozenfeld,
Marta Zamora Valls, Alba Couchoud Falcó,
Carmen Fernández Hernández, Pilar Pastor Bono,
Piedad Almendros Blanco, Juana Forner Giner

Hospital General Universitario de Valencia
Comunidad Valenciana, España

OBJETIVO DOCENTE

1. Repasar las características de este tipo de tumor y definir los parámetros para el diagnóstico mediante imagen.
2. Enumerar las actualizaciones más recientes con relación a este tipo de tumores.
3. Exponer algunos casos de gliomas de línea media en adultos jóvenes.

REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN

El *glioma difuso de línea media H3K27-mutado* es un tumor primario del sistema nervioso central y un subtipo poco común de tumor glial ¹.

Fue incluido por primera vez en la clasificación de la OMS de tumores del SNC en **2016** (previamente conocido como glioma del tallo o glioma pontino intrínseco difuso)^{4,5}, donde se introdujeron parámetros moleculares y se mantienen en la última clasificación de **2021**.

Se ha demostrado que la presencia de la mutación del codón 27 en la histona H3 asocia un pronóstico adverso, independientemente del grado histológico de la lesión. Por ello, a estos tumores se les asignó un grado IV según la OMS independientemente de su histología (de hecho, varios de estos tumores presentan características histológicas y de imagen de gliomas de bajo grado) ^{4,7,8,9}.

Son tumores agresivos y con mal pronóstico (la supervivencia a los 2 años es menor del 10%). Además, suelen propagarse de forma extensa, con afectación de los hemisferios cerebrales, la médula espinal, y las meninges ⁴.

CARACTERÍSTICAS

1. LA EDAD DEL PACIENTE:

En el caso del glioma difuso de línea media, es mucho más frecuente en la población pediátrica (representa uno de los cuatro tipos de tumor intraaxial e infratentorial más frecuentes en pediatría)¹, aunque se han descrito casos en adultos menores de 40 años⁷. Y muestra la misma frecuencia en hombres y mujeres ¹.

2. ANTECEDENTES PERSONALES O FAMILIARES:

La aparición de este tipo de tumor puede estar favorecida por algunas alteraciones genéticas, como el síndrome de Li-Fraumeni y la neurofibromatosis de tipo I, así como ciertas mutaciones, especialmente H3K27, comentada anteriormente.

3. LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN:

La mayoría son de localización pontina aunque pueden encontrarse a lo largo de toda la línea media del SNC (tronco encéfalo, médula espinal, tálamo) y, de hecho, en el caso de adultos jóvenes, es más frecuente encontrarlos en tálamo o médula espinal^{4,7}. La localización hemisférica es muy rara, es más frecuente en presencia de la mutación H3G34⁷.

CLÍNICA

Ante la presencia de una tumoración pontina, encontraremos el puente elongado, la arteria basilar desplazada anteriormente contra el clivus y el suelo del cuarto ventrículo aplanado ⁴.

En ocasiones, el tumor puede ser exofítico lateralmente hacia las cisternas basales o centralmente hacia el cuarto ventrículo ⁴.

Esta localización es lo que va a determinar los síntomas: diplopía, disfagia, debilidad muscular, ataxia o hidrocefalia obstructiva con signos de hipertensión intracraneal ¹. Y también podríamos ver signos cerebelosos, incluyendo ataxia, disartria, nistagmo y apnea del sueño ⁴.

DIAGNÓSTICO

La **RM con contraste intravenoso** es la prueba de elección para la evaluación de los tumores del SNC ⁸. Y su ***protocolo básico*** incluye: secuencias axiales 3D T1 pre y post contraste (más frecuentemente gadolinio), 3D FLAIR, T2 axial y DWI. Ya que la máxima captación de contraste ocurre entre los 4 y 8 minutos, se recomienda adquirir las secuencias T2 tras la inyección, antes del 3D T1 ^{7,8}.

Generalmente, los gliomas de línea media muestran hipointensidad en secuencias T1 e hiperintensidad en T2, con variable realce de contraste i.v. (desde ausencia de realce, realce parcial o heterogéneo, difuso, nodular o en anillo) ³.

Ante estas características de señal tan inespecíficas, se recomiendan completar la RM con técnicas avanzadas como la **difusión (DWI)**, la **perfusión (PWI)**, la **espectroscopia (MRS)** y el **tensor de difusión (DTI)** ⁸. Estas técnicas nos añaden información anatómica, así como datos sobre la hemodinámica, la celularidad, el metabolismo tumoral, el subtipo y el grado de agresividad ^{7,8}.

- ***DIFUSIÓN (DWI)***

Los gliomas de línea media generalmente restringen en difusión, pero el valor del coeficiente aparente de difusión (ADC) por sí solo, no es decisivo para diferenciarlo de otros ³.

Por lo general en los gliomas de alto grado, los los valores de ADC serán inversamente proporcionales al grado tumoral (por mayor celularidad y menor espacio intersticial). Así pues, las zonas tumorales con valores de ADC más bajos representan los focos de mayor grado; lo que es importante en los tumores heterogéneos para la planificación de la biopsia estereotáxica.

Por todo ello, el comportamiento de la lesión en DWI será un factor predictivo de supervivencia y un marcador pronóstico ⁷.

- **ESPECTROSCOPIA (MRS)**

Permite analizar el tejido en función de diversos metabolitos ¹⁰:

Los **lípidos** (reflejan necrosis), el **lactato** (indica metabolismo anaerobio de lesiones hipercelulares), la **alanina** (en meningiomas), el **N-Acetil Aspartato (NAA)** (si se pierde el pico alto, es un signo de pérdida neuronal o axonal), la **glutamina** y el **glutamato (Glx)** (especialmente la glutamina, más relacionada con procesos patológicos), la **creatina** (tiene menor variabilidad, por lo que se utiliza a modo de referencia interna y disminuye en los tumores primarios), la **colina (Cho)** (refleja el recambio celular, por lo que aumenta con el grado tumoral), el **mioinositol (ml)** (es un marcador de astrocitos) y la **glicina (Gly)** (se superpone al ml).

En resumen, en la espectroscopia por RM de un glioma de alto grado encontraremos: disminución de NAA, y aumento de lípidos, lactato, colina y mioinositol.

Además, la valoración de ciertos metabolitos nos aportan información adicional, muy útil para el diagnóstico diferencial. Por ejemplo:

- El cociente Cho/NAA mayor de 1 es sugestivo de patología tumoral. Y cuando es mayor de 2,2 es sugestivo de glioma de alto grado.
- El pico de lípidos será más alto a mayor grado tumoral.
- El pico de mioinositol será mayor en gliomas de bajo grado y en gliomatosis ⁶.

El análisis de los metabolitos también ha demostrado utilidad en la valoración post-tratamiento:

- Recurrencia: aumento de la ratio Cho/Cr, Cho/NAA y Lact/Cr.
- Radio necrosis: aumento de la ratio Lip/Cr y disminución de la colina (Cho) y creatina (Cr) ⁸.

- **PERFUSIÓN**

Permite valorar la angiogénesis y la microvasculatura para cuantificar aproximadamente el volumen y flujo cerebral⁸. Puede realizarse mediante varias técnicas: **DSCI** (Dynamic Susceptibility Contrast Imaging), **DRCI** (Dynamic Relaxivity Imaging) y **ASL** (Arterial Spin Labeling)⁸.

Los biomarcadores que obtendremos serán el **volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV)** y el **flujo sanguíneo cerebral relativo (rCBF)**⁶. El más utilizado es la relación del rCBV de la lesión (predice el tiempo a la progresión y precede en 12 meses a la captación de contraste⁷) respecto a la sustancia blanca sana homo o contralateral. A mayor grado tumoral, mayor ratio, y se ha establecido el punto de corte en **1,75** para diferenciar los gliomas de alto grado^{6,8}. En los tumores gliales de línea media los valores de rCBV suelen estar aumentados³.

Por tanto, el estudio de perfusión también tiene utilidad en la valoración post tratamiento⁸.

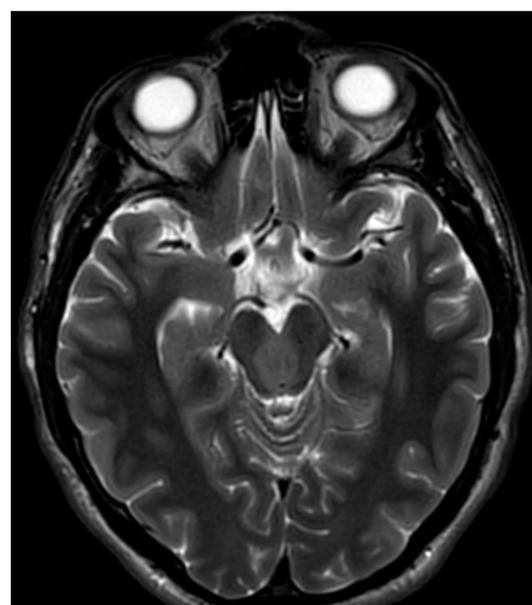
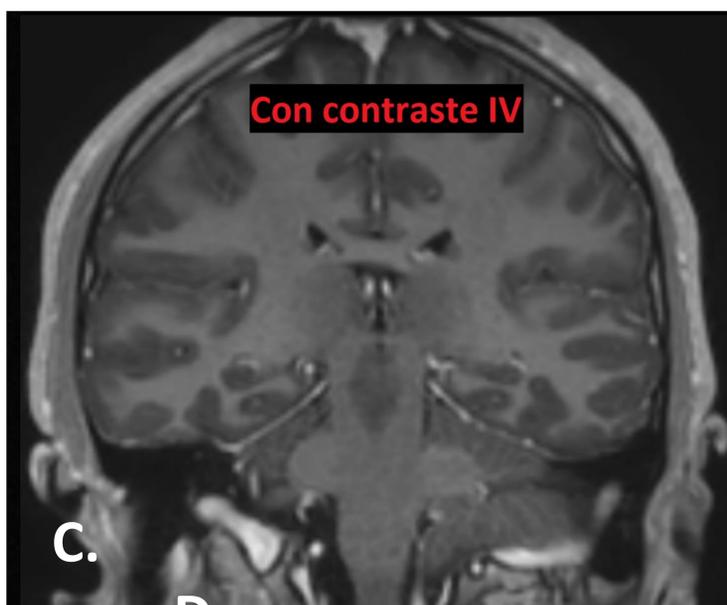
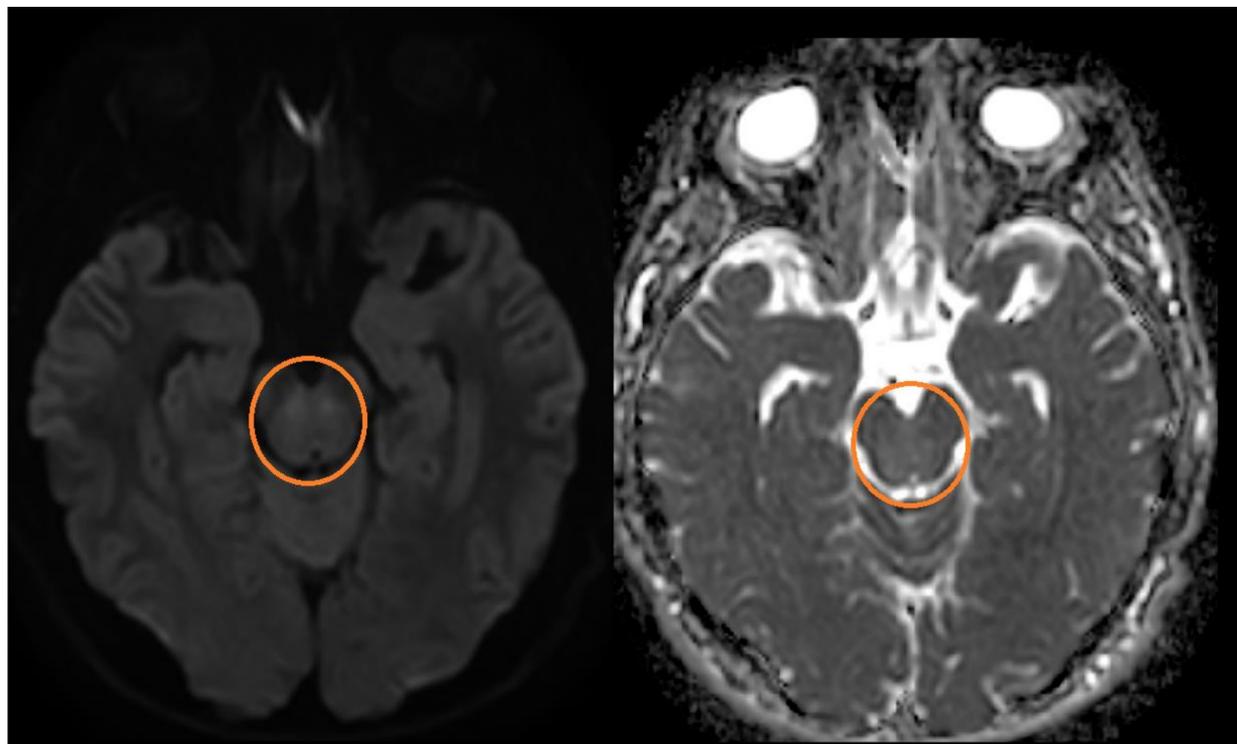
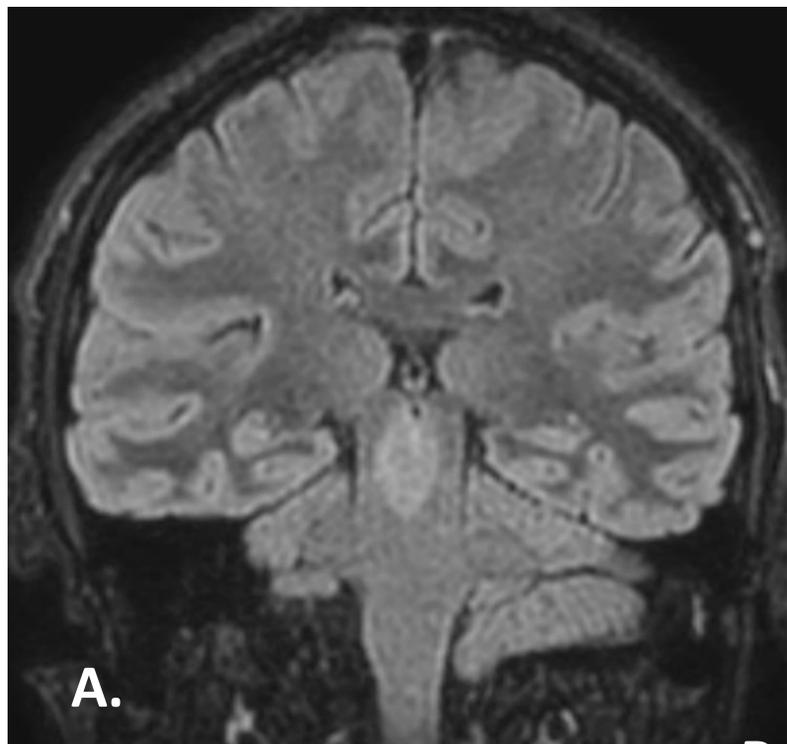


Figura 1: Paciente varón de 27 años con antecedente de Neurofibromatosis tipo I. Se le realiza RM al iniciar con visión doble horizontal tras esfuerzos físicos, donde se visualiza una lesión en la región central del mesencéfalo.

A) Lesión mesencefálica hiperintensa en FLAIR). **B)** Sin restricción de la señal en difusión. **C)** Sin realce tras administración de contraste intravenoso. **D)** Asocia discreto abombamiento de los márgenes mesencefálicos.

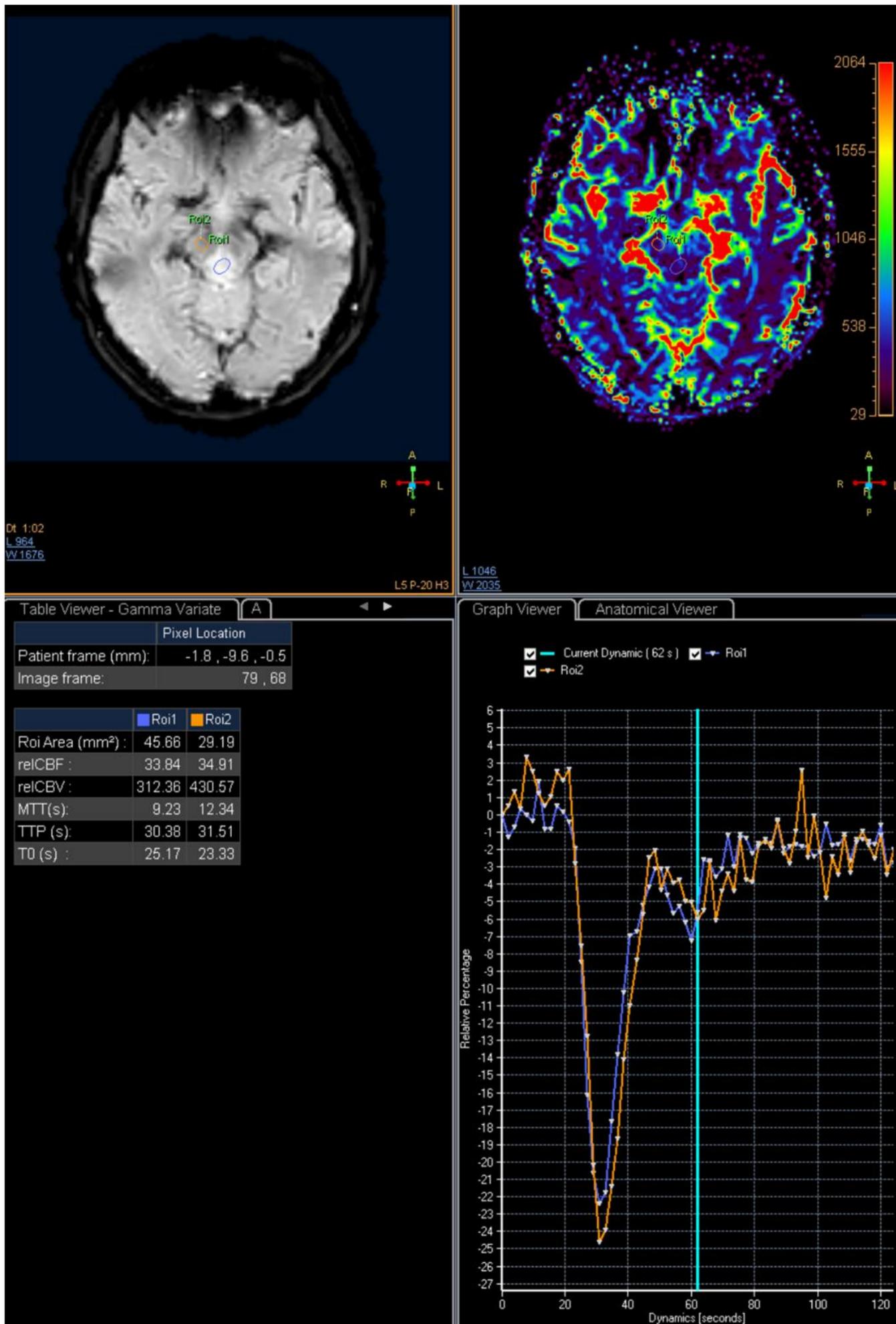


Figura 2: En el estudio de perfusión del mismo paciente, no se observa aumento significativo del rCBV en la lesión comparando con una zona sana adyacente. A pesar de tener características de un glioma de bajo grado, al presentar la mutación descrita, se diagnosticó como línea media (alto grado) y se trató con protonterapia.

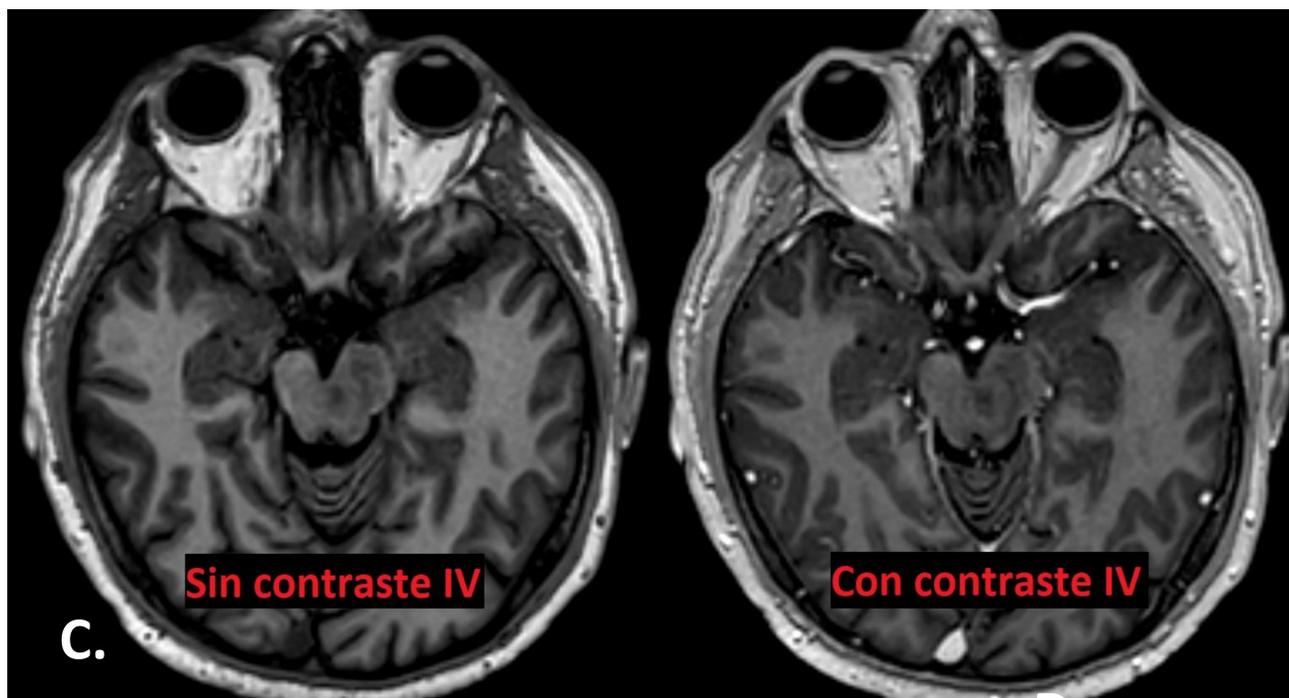
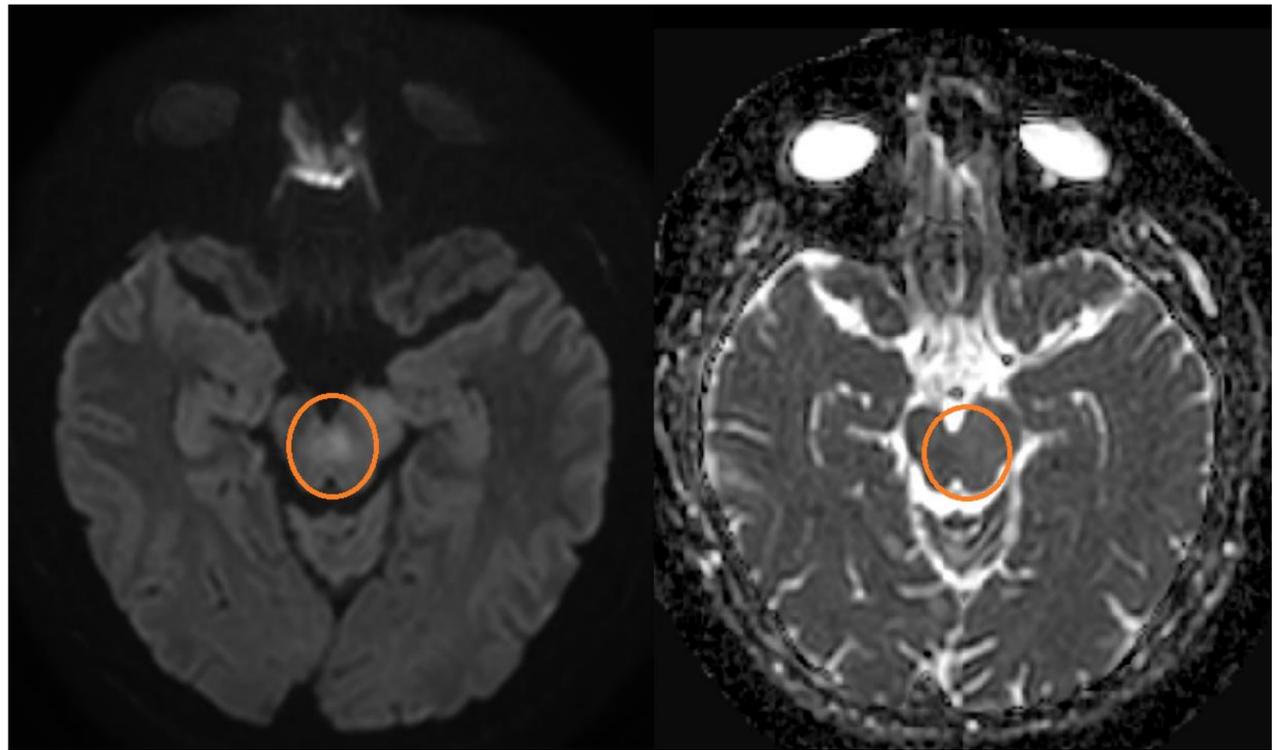
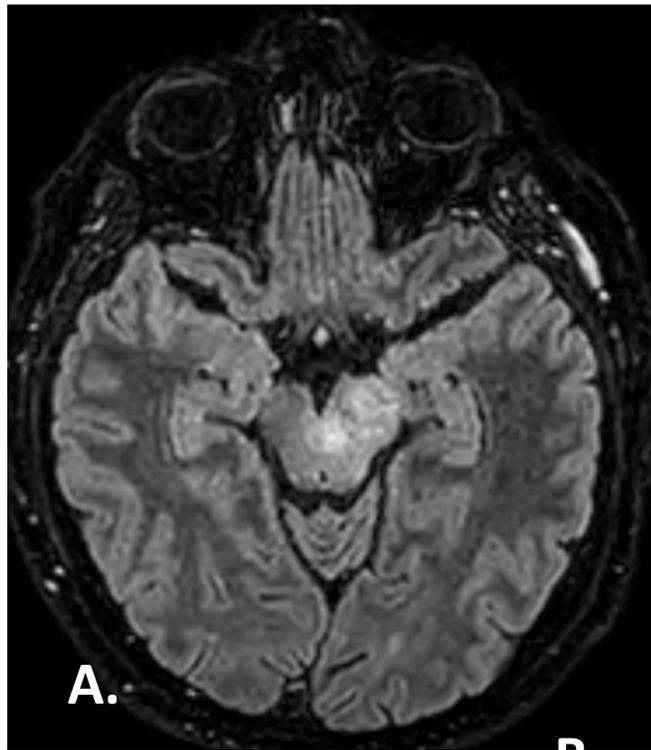


Figura 3: Paciente varón de 42 años que presenta cefalea y alteración de fuerza y sensibilidad. Imágenes de RM cerebral: **A)** Lesión mesencefálica izquierda hiperintensa en secuencia FLAIR. **B)** Sin caída de la señal en ADC. **C)** Con ausencia de captación de contraste i.v. **D)** La lesión abomba la porcion izquierda mesencefálica.

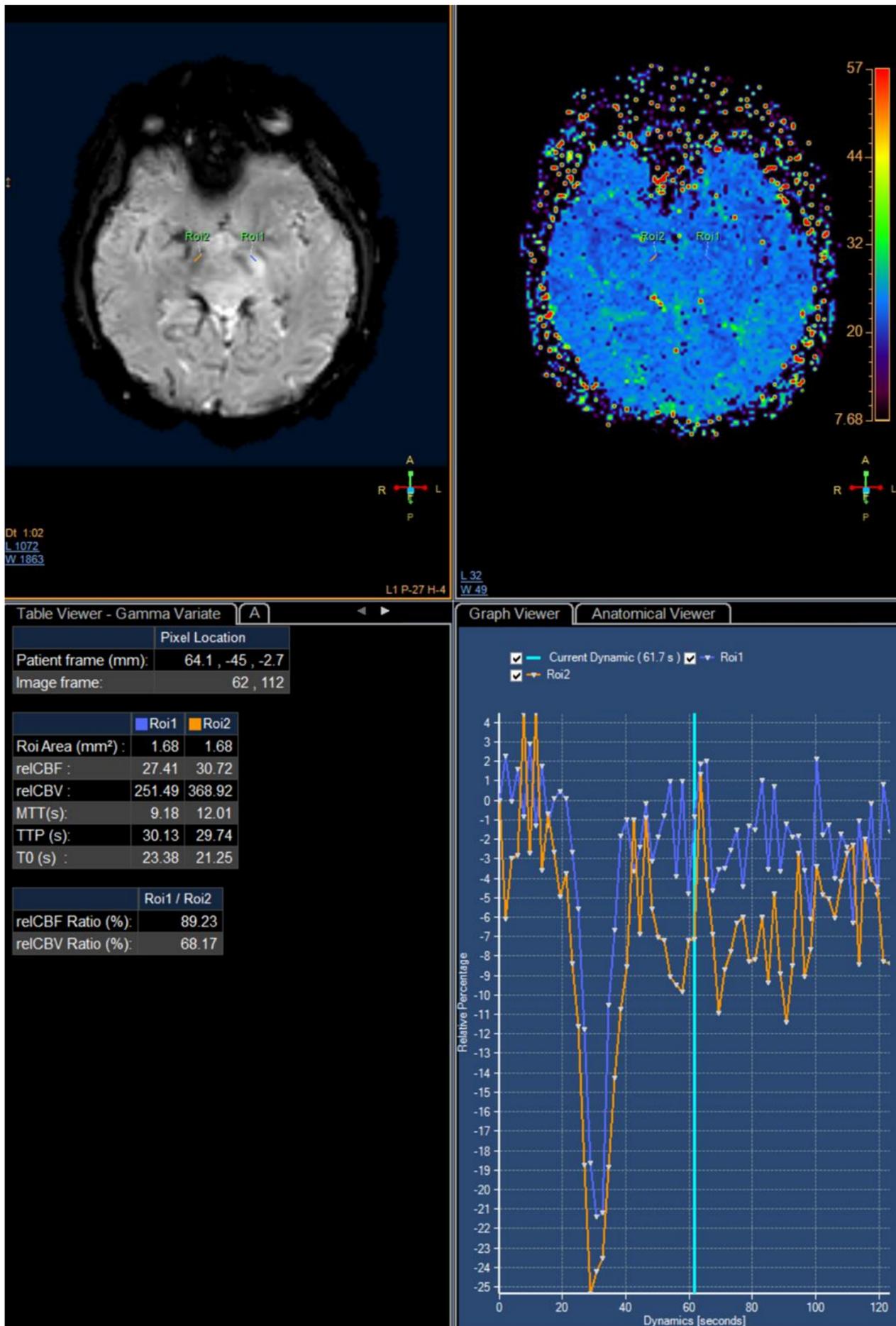


Figura 4: En el estudio de perfusión del mismo paciente, no se observa aumento significativo del rCBV con respecto a una zona sana adyacente. Se realizó una biopsia con resultados histológicos de glioma de bajo grado pero con H3K27-mutado, por lo que se diagnosticó como glioma de línea media de alto grado, según la clasificación de la OMS de 2021. Recibió tratamiento con radioterapia y posteriormente se completó con quimioterapia, con buena respuesta.

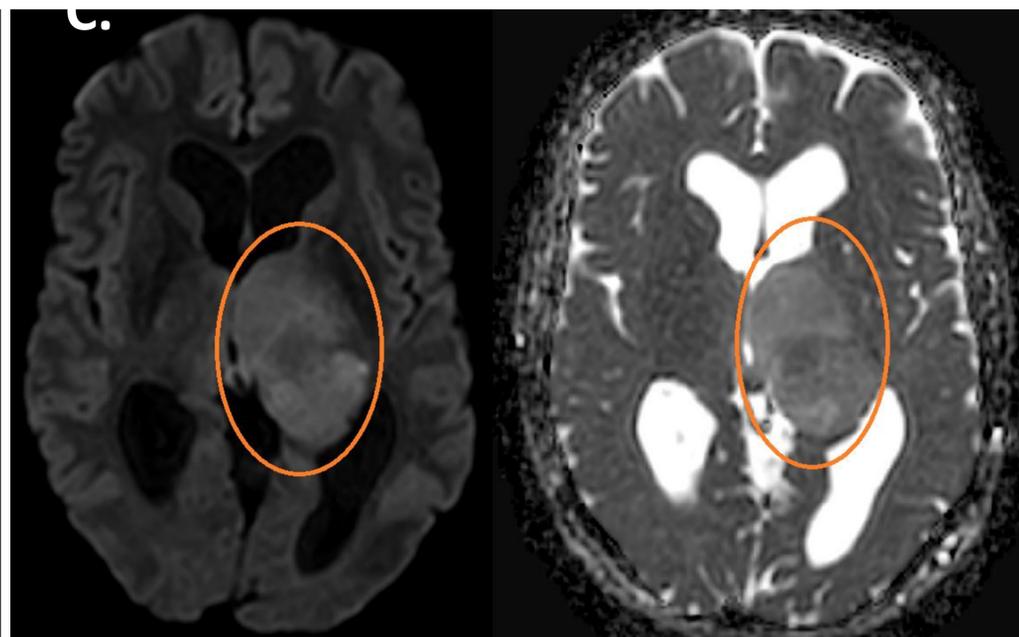
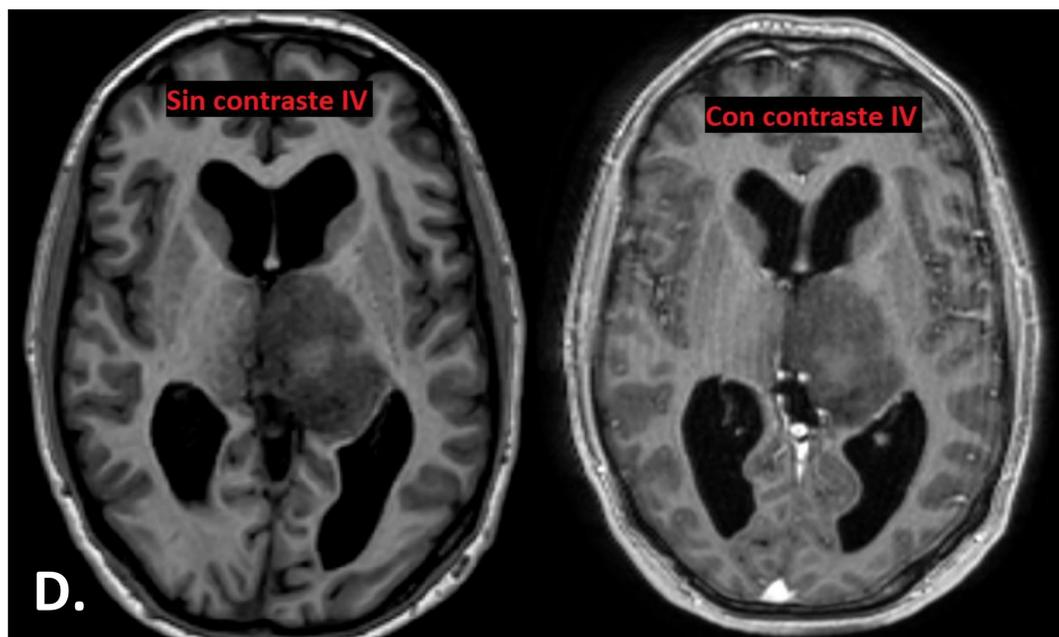
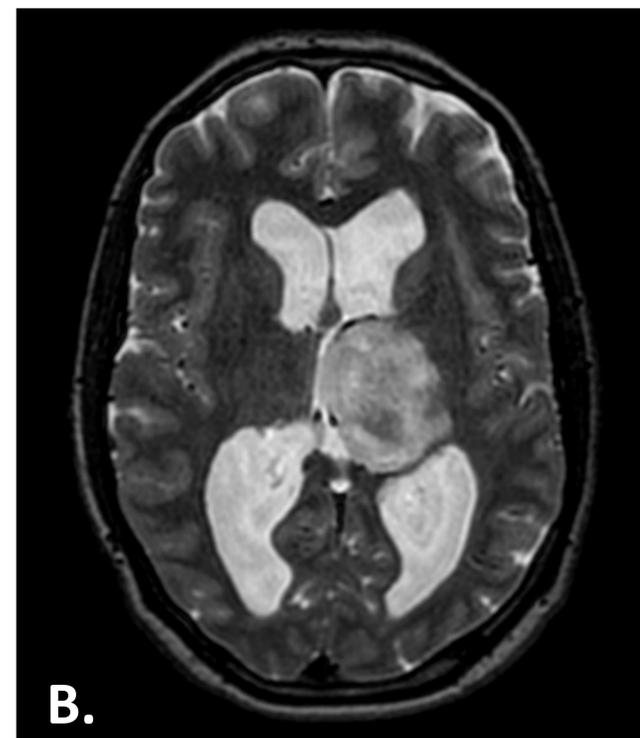
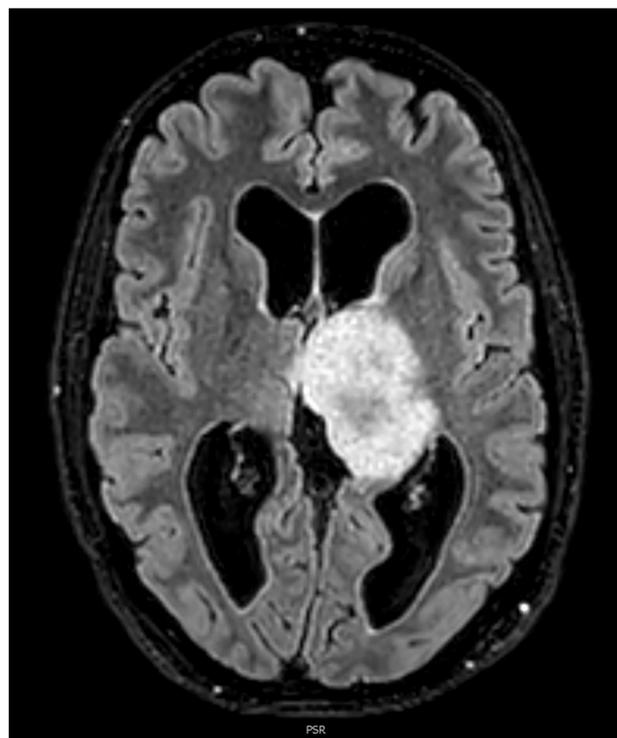


Figura 5: Paciente varón de 39 años que acude a urgencias por diplopía y cefalea.

Imágenes de TC y RM: **A)** Corte axial de TC en vacío, donde vemos una lesión en tálamo izquierdo que condiciona hidrocefalia obstructiva. **B)** La lesión es hiperintensa en secuencia FLAIR **C)** y T2. **D)** Sin realce significativo de contraste i.v. **E)** Ni caída de la señal en ADC.

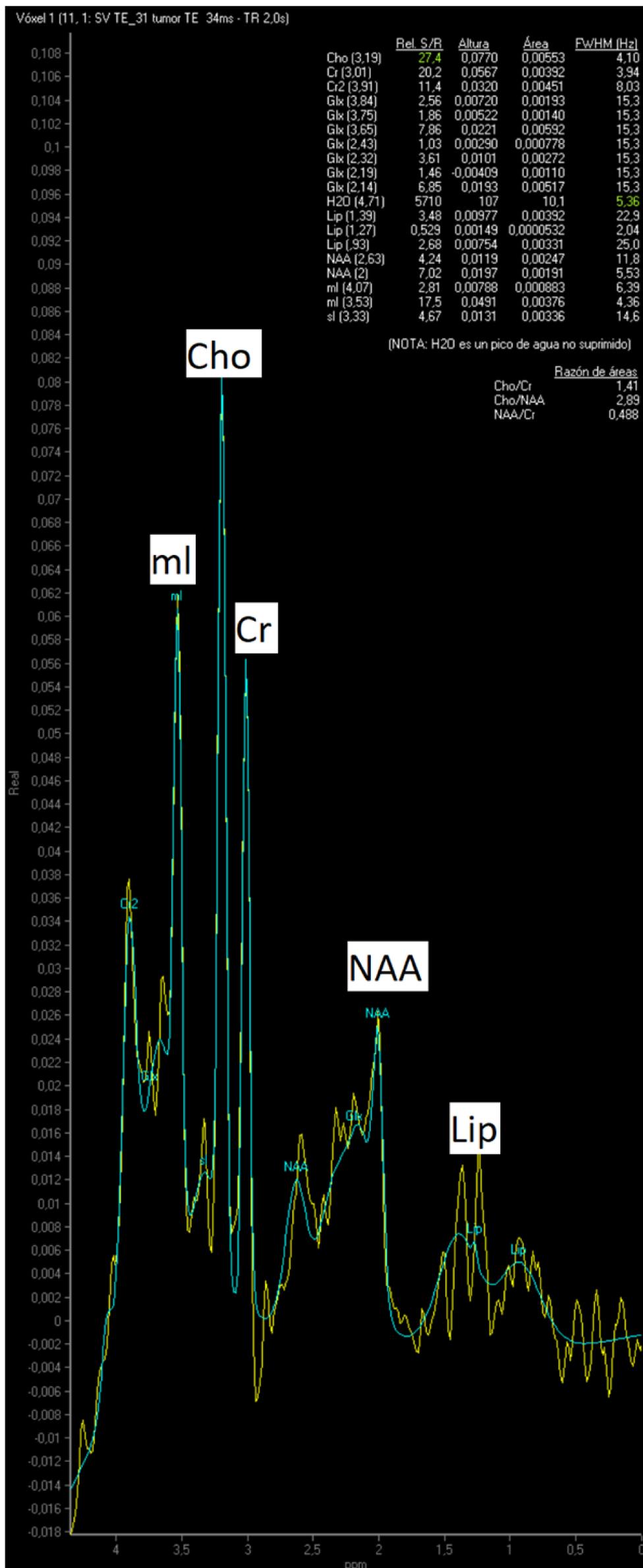


Figura 6: En la espectroscopia del mismo paciente observamos un pico de colina (Cho), lo cual que es compatible con glioma (síntesis de membranas). Se aprecia un aumento de mioinositol (descrito en gliomas) y una disminución de NAA (destrucción neuronal). El cociente Cho/NAA es de 1,41, lo que se interpreta como patología tumoral de bajo grado.

El paciente presentaba H3K27-mutado y se diagnosticó como glioma de línea media (alto grado).

Recibió tratamiento con radioterapia y quimioterapia, y finalmente se consiguió una buena respuesta.

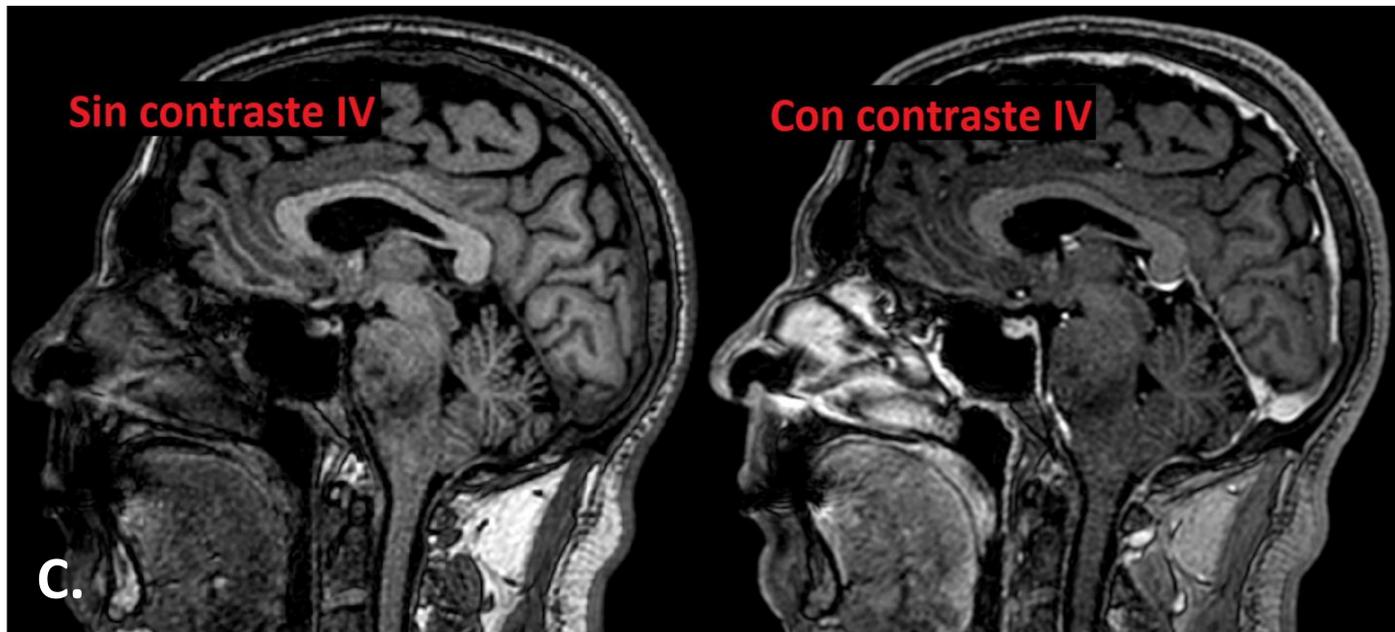
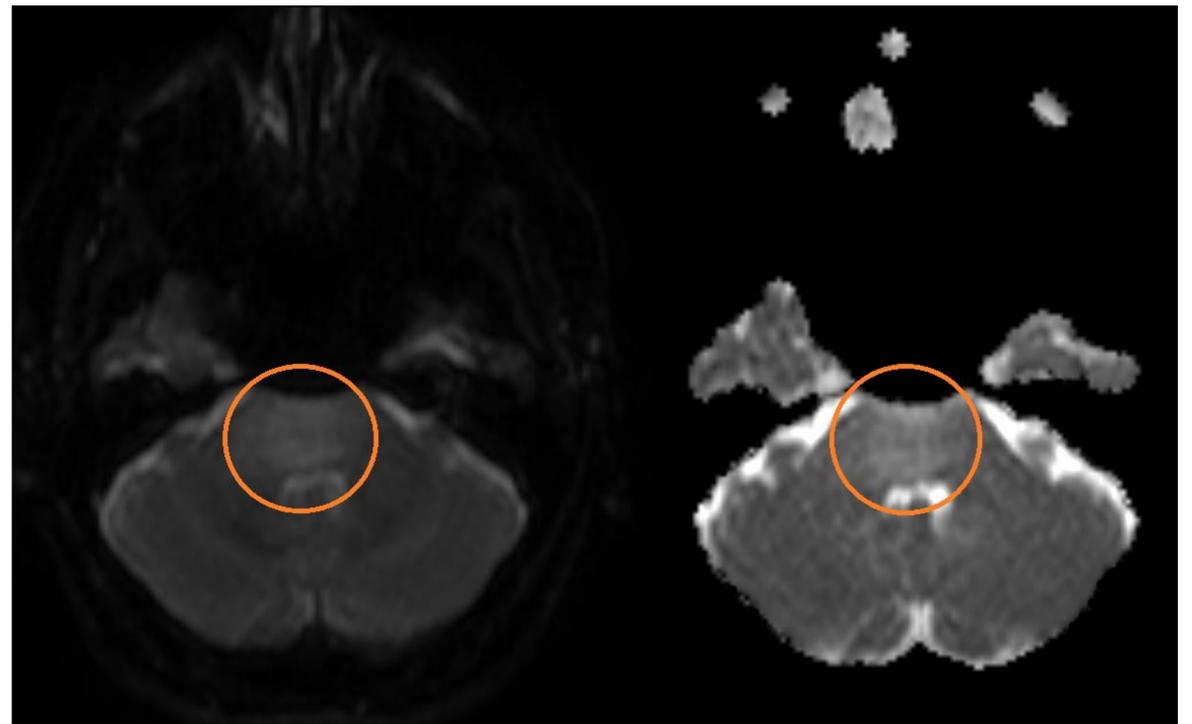
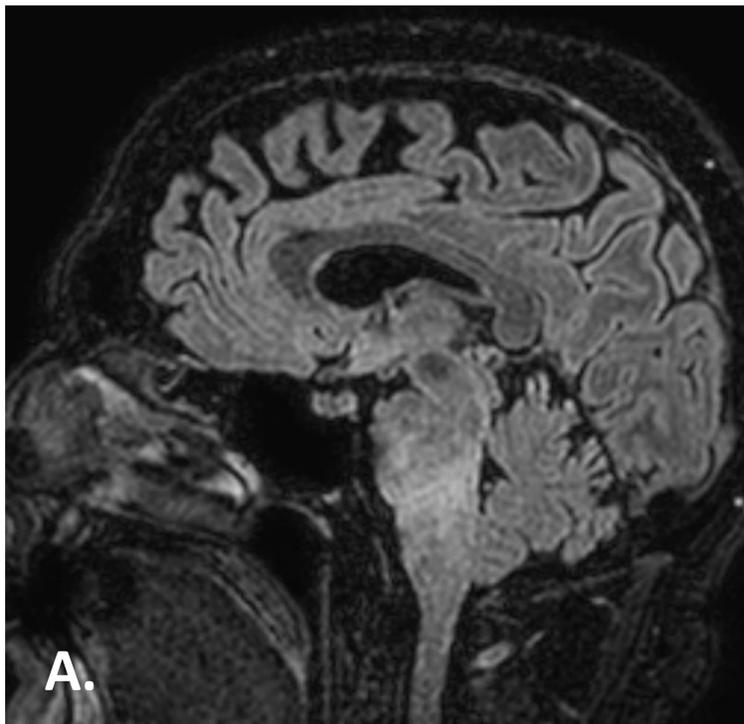


Figura 7: Paciente de 52 años con RM cerebral: **A)** Lesión en puente y bulbo, de señal heterogénea y predominio hiperintensa en secuencia FLAIR). **B)** No restringe la señal en DWI. **C)** Ni realza tras la administración de contraste i.v. **D)** Asocia abombamiento de los márgenes de las estructuras afectadas.

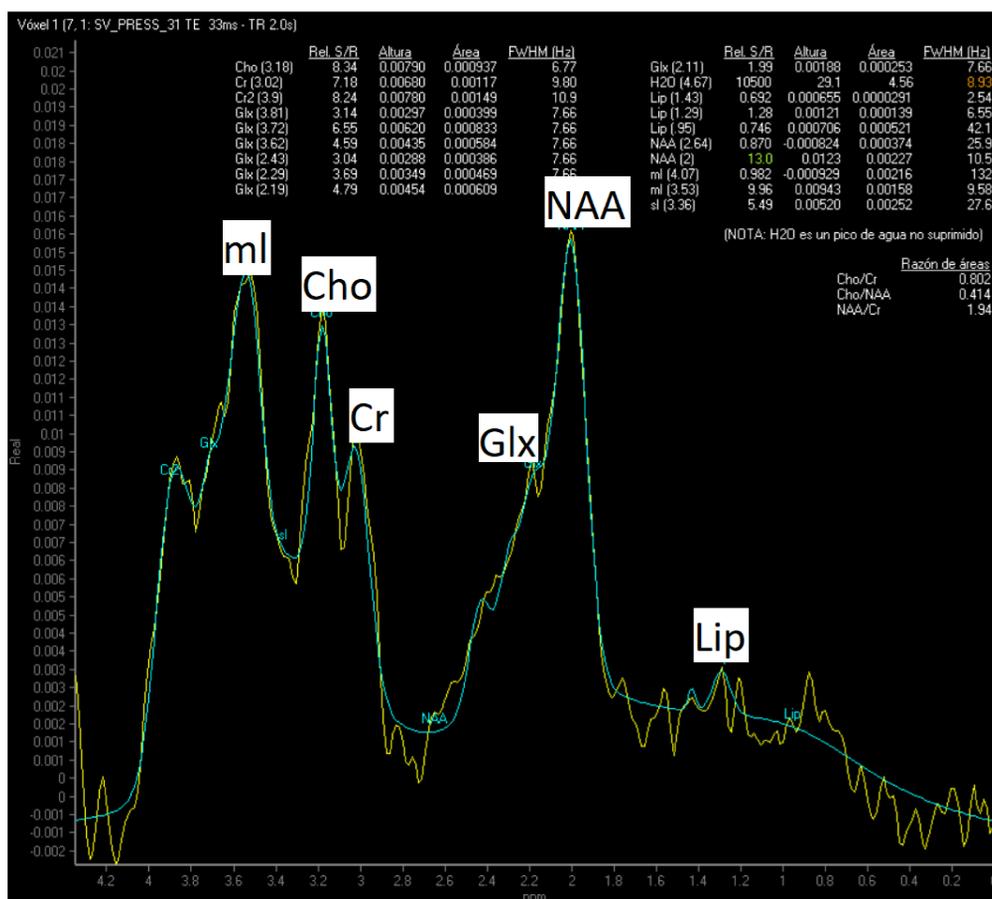
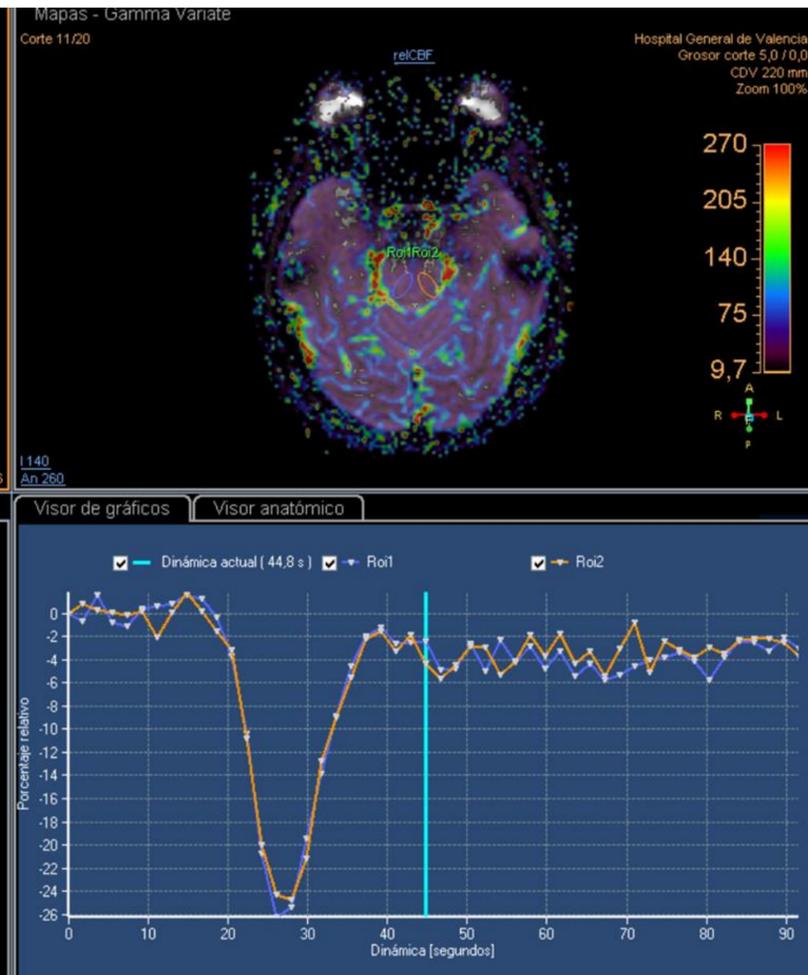
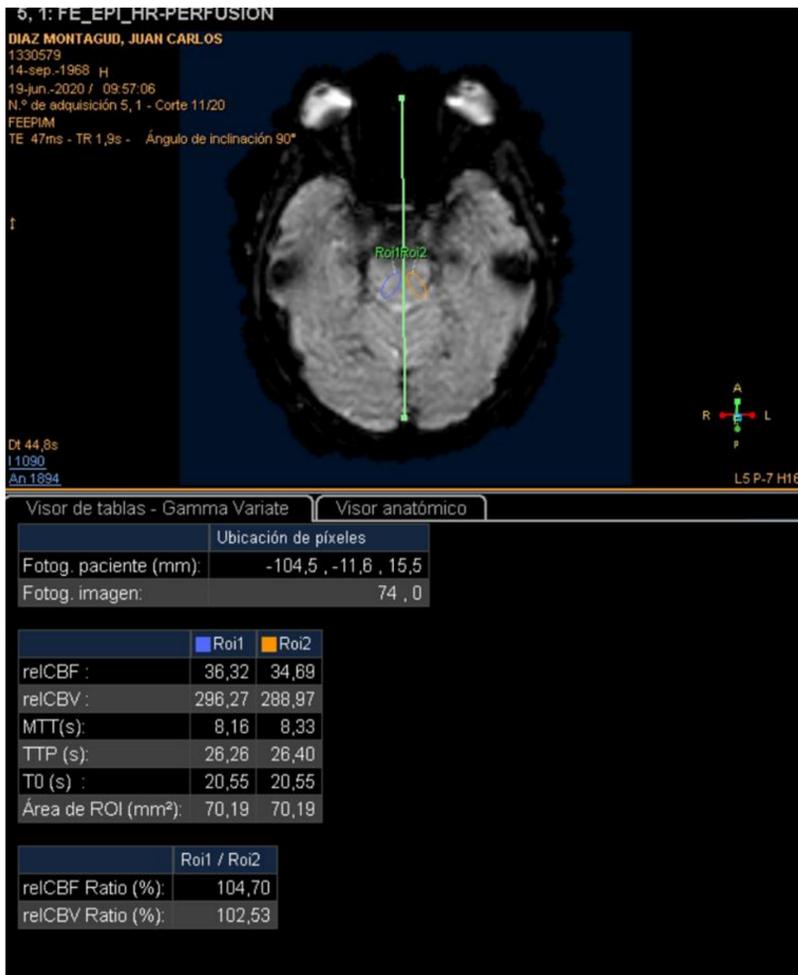


Figura 8: A) En el estudio de perfusión del paciente anterior no se aprecia aumento significativo del rCBV con respecto al parénquima sano adyacente.

B) En el estudio de espectroscopia vemos el pico de NAA conservado y un aumento de los picos de colina (Cho) y mioinositol (ml); lo que indicaría patología glial de bajo grado. El cociente Cho/NAA es de 0,41 (no refleja malignidad).

El paciente inició tratamiento con radioterapia que posteriormente requirió quimioterapia para conseguir una buena respuesta.

Debido a la localización anatómica de las lesiones del tronco, y por tanto al difícil acceso y a la alta tasa de complicaciones tras la biopsia, actualmente se suele iniciar el tratamiento sin la confirmación histológica. Por ello, es necesario la utilización de las técnicas diagnósticas por imagen necesarias para la optimización de una aproximación diagnóstica y un certero control post-tratamiento. No obstante, en los últimos años algunos centros ya realizan la biopsia estereotáxica debido a la identificación de las mutaciones que hemos comentado previamente, lo que podría ser un procedimiento de rutina cuando se establezcan terapias específicas ante dichas ⁴.

Los métodos diagnósticos emergentes están en actual estudio ².

Técnicas como la biopsia líquida son mejoradas constantemente para evaluar el plasma y el LCR, en busca de ADN tumoral. La detección de H3K27-mutado en las secuencias de ADN obtenidas en LCR podría acelerar el diagnóstico y tratamiento de estos tumores, y en un futuro, ser diagnosticados con punción lumbar ².

En el control post tratamiento se recomienda utilizar secuencias funcionales de RM para un seguimiento óptimo, aunque actualmente no se dispone de consenso en los hallazgos esperables en esta etapa.

TRATAMIENTO

El tratamiento del glioma difuso de línea media H3K27-mutado incluye cirugía, radioterapia o quimioterapia combinada; aunque los resultados son pobres y el pronóstico malo ⁷.

Las estructuras anatómicas implicadas en estos tumores no permiten una posible resección y son necesarias más líneas de tratamiento adicionales, especialmente la radioterapia ¹.

Los métodos terapéuticos emergentes están en continuo desarrollo. En el presente, las terapias dirigidas a marcadores biológicos específicos están siendo investigadas.

Fármacos como los antagonistas de los receptores selectivos dopaminérgicos D2 (ONC201) están demostrando una temprana actividad clínica en estos tumores, con resultados esperanzadores ².

CONCLUSIONES

Los gliomas de línea media en adulto joven son de difícil diagnóstico, ya que, debido a su localización, la biopsia diagnóstica no se suele realizar. Por ello, el estudio por RM cerebral es de vital importancia para su diagnóstico y precoz inicio del tratamiento.

La combinación de secuencias convencionales y avanzadas de RM permite diferenciar gliomas de alto y bajo grado, definir el patrón molecular y seleccionar las áreas de mayor grado tumoral en gliomas difusos. Por todo ello, se recomienda realizar secuencias funcionales en el seguimiento óptimo post-tratamiento.

El pronóstico actualmente es pobre, pero se están desarrollando terapias dirigidas a mutaciones cromosómicas específicas con ánimo esperanzador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glioma difuso de línea media [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2020 [citado 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/espanol/tumores/gliomas-difuso-linea-media>
1. Xue Chen, Yi Li, Hui Bu, YueLi Zou, JunYing He, Hu Lui. Adult spinal cord diffuse midline glioma, H3 K27-altered mimics symptoms of central nervous system infection: a case report. *Front Neurol.* 2023;14:1097157. Doi: 10.3389/fneur.2023.1097157
1. Sugii N, Ninomiya Y, Akimoto Y, Tsurubuchi T, Ishikawa E. HE K27-altered diffuse midline glioma in adult arising atypical regions: two case reports and literature review. *Radiology Case Reports.* 2024;19:200-206.
1. Gaillard F, Kumar K, Hartung M, et al. Diffuse midline glioma, H3 K27-alterado. Artículo de referencia, Radiopaedia.org (Accessed on 14 Mar 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-46029>
1. Gaillard F, Kumar K, Deng F, et al. Diffuse brain stem glioma (histórico). Artículo de referencia, Radiopaedia.org (Accessed on 14 mar 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-6491>
1. Guijo Hernandez TM, Sanchez Carpintero De La Vega M, Heursen EM, Reina Cubero R, Garcia Gomez S, Garcia Muñoz A. Aproximación diagnóstica de las masas intraaxiales, un reto para el “neuroradiólogo eventual”. SERAM [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1339>
1. Hilario Barrio PA, Salvador Álvarez DE, Martín Medina DP, Cárdenas Del Carre DA, Romero Coronado DJ, Alonso Sánchez DJ, Calvo Ana PA, Ramos González PA. Diagnóstico pre-quirúrgico de los gliomas difusos: recomendaciones técnicas y utilidad de la RM multiparamétrica. *seram* [Internet]. 26 de mayo de 2022 [citado 13 de marzo de 2024];1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/9342>
1. García-Lezama M, Carrillo-Ruiz JD, Moreno-Jiménez S, Roldán-Valadez E. WHO CNS5 2021 incluye mutaciones específicas en gliomas que pueden ser identificadas con biomarcadores cuantitativos de resonancia magnética. *Gac Med Mex.* 2023;159(2):164-171. Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.22000313>
1. Kleinschmidt-DeMasters, B. K., & Mulcahy Levy, J. M. (2018). H3 K27M-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis. *Clinical neuropathology*, 37 (2018)(2), 53–63. <https://doi.org/10.5414/NP301085>
1. Gaillard F, Agazzi G, Chieng R, et al. Espectroscopia de RM. Artículo de referencia, Radiopaedia.org (consultado el 14 de marzo de 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-1630>