

GLIOMAS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

¿Podemos predecir el diagnóstico patológico
mediante resonancia magnética?

Laura María Fernández Calzado, Lucía Nuria Izquierdo Palomares,
Josefina Vicente Rueda, Raquel Muñoz Sánchez, Ángela Garrido Gallardo,
Oxibel del Valle Palacios Girón.

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Objetivos

- Examinar las características de los gliomas del tronco del encéfalo en cada secuencia de RM.
- Analizar si la RM permite predecir el diagnóstico patológico de los gliomas del tronco del encéfalo en la edad pediátrica analizando aquellas características que orientan a tumor de bajo y de alto grado histológico.
- Determinar qué secuencias de RM aportan más información en la caracterización y diferenciación de los tumores de alto y bajo grado.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo de concordancia diagnóstica de tumores del tronco del encéfalo entre RM y Anatomía patológica.

Los sujetos del estudio son niños diagnosticados de gliomas del tronco del encéfalo en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba desde el año 2007 hasta la actualidad.

Las variables recogidas se han obtenido de las historias clínicas, los informes anatomopatológicos y la cuádruple lectura de los estudios de RM por tres radiólogas pediátricas y una residente de radiodiagnóstico de 4º año.

Gliomas del tronco del encéfalo en la edad pediátrica

Los tumores del tronco del encéfalo representan el 10-15% de los tumores pediátricos del sistema nervioso central. En el tronco del encéfalo, los gliomas de bajo grado son los tumores cerebrales más frecuentes en niños y representan aproximadamente el 30% de todos los tumores troncoencefálicos, siendo los gliomas circunscritos mucho más comunes que los gliomas difusos de bajo grado, con menor propensión a la transformación maligna que en la edad adulta.

Entre los gliomas de alto grado, el **glioma difuso de la línea media H3K27 mutado**, anterior **glioma pontino intrínseco difuso (DIPG)**, es el tumor del tronco encefálico más frecuente en la infancia.

En la **5ª edición** de la clasificación de los tumores cerebrales publicados por la **OMS** en el **año 2021**, los gliomas difusos se han dividido por primera vez en adultos y en niños, como reflejo de las evidentes diferencias clínicas y moleculares. Así, la última clasificación de los gliomas difusos en niños es la siguiente:

Clasificación de los gliomas difusos en niños (OMS 2021)

Gliomas difusos de alto grado

- Glioma difuso de la línea media H3K27M mutado (incluye el anterior DIPG).
- Glioma hemisférico difuso H3G34 mutado.
- Glioma de alto grado de tipo pediátrico difuso H3 natural e IDH-tipo natural.
- Glioma hemisférico de tipo infantil.

Gliomas difusos de bajo grado

- Astrocitoma difuso alterado por MYB o MYBL1.
- Tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado (PLNTY).
- Glioma difuso de bajo grado vía MAPK alterado.
- Glioma angiocéntrico.

Gliomas difusos del tronco del encéfalo en niños

Suelen presentarse en la primera década de la vida, pero también pueden aparecer en la edad adulta.

Los síntomas suelen tener una duración breve (de semanas normalmente) con la triada típica de afectación asimétrica y bilateral de pares craneales (sobre todo del VI y VII seguido por pares bajos), vías largas (hiperreflexia, debilidad e hipoestesia) y signos cerebelosos (ataxia y disartria). Puede aparecer cefalea cuando coexiste hidrocefalia supratentorial obstructiva.

Presentan un lento crecimiento con tendencia a migrar a lo largo de los tractos de la sustancia blanca.

Estos tumores tienen **mal pronóstico**, con una mediana de supervivencia de menos de 1 año y una tasa de supervivencia general a 2 años inferior al 10%.

El glioma difuso de la línea media H3K27 mutado es un tumor infiltrante cuyo nombre incluye diferentes mecanismos para la pérdida de la trimetilación de H3K27, además de las mutaciones de H3K27. Afecta a genes que codifican las variantes de histona H3.3 y H3.1, con reemplazo de la lisina 27 por metionina (K27M).

La mutación H3.3 aparece también en otros gliomas malignos de la línea media, mientras que la H3.1 es exclusiva del glioma difuso de la línea media H3K27 y puede asociarse a la mutación ACVR1. Otra mutación frecuente es la que afecta al gen TP53.

Estos tumores **suelen estar ubicados en el tronco del encéfalo o la protuberancia**, pero pueden localizarse en el tálamo (donde pueden ser bitalámicos) u ocurrir en cualquier otro lugar a lo largo de la línea media cerebral o la médula espinal. La aparición en otros sitios, como el hipotálamo, la región pineal o el cerebelo, rara vez se ha descrito.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la **valoración por RM cerebral**. Sin embargo, no es infrecuente que la primera prueba de imagen sea una tomografía computarizada de cráneo sin contraste realizada de forma urgente, donde puede verse desde una gran masa infratentorial que esté ocasionando hidrocefalia supratentorial hasta pasar completamente desapercibido.

En la evaluación inicial se realizará **RM craneal con contraste y secuencias volumétricas** para navegación T1 y 3D FLAIR, y estudios avanzados de **espectroscopia y perfusión en RM de alto campo**, siempre que sea posible.

En tumores cercanos a áreas elocuentes, se realizará tractografía y estudios funcionales con RM para planificación quirúrgica.

Las **características de imagen por RM** del glioma difuso de la línea media H3K27M mutado corresponden a las del anterior glioma pontino intrínseco difuso (DIPG).

Se manifiesta como una infiltración difusa con **epicentro en la protuberancia**, afectando a más del 50% de la misma, provocando su expansión tumoral y pudiendo englobar a la arteria basilar.

Es típica la **hiperintensidad de señal en secuencias potenciadas en T2**, aunque en **secuencias T2-FLAIR es variable**. En secuencias **T1 suelen ser hipointensos**.

Habitualmente no captan contraste, aunque en algunos casos se observan áreas necróticas con captación en anillo.

La difusión también es variable. Algunos estudios han propuesto que los valores de ADC se pueden utilizar para predecir de forma no invasiva el estado mutacional H3K27M en los gliomas difusos de la línea media.

Los valores mínimos de ADC y ADC peritumoral parecen ser significativamente más bajos en los gliomas H3K27M mutados en comparación con los gliomas H3K27M wild type. Sin embargo, existe variabilidad del valor de ADC.

La **RM espinal** está indicada para descartar **metástasis**.

La biopsia se realiza cuando las características radiológicas no son las típicas descritas anteriormente y por tanto existen dudas respecto a la posibilidad diagnóstica de otros tumores localizados en el tronco del encéfalo.

El procedimiento recomendado es la **biopsia esterotáctica**. Ésta es una práctica relativamente segura pero no exenta de riesgos, con un alto rendimiento diagnóstico en cuanto a la obtención de tejido tumoral.

Debe realizarse en un centro de alto nivel donde el procesamiento de la muestra se pueda preservar en condiciones óptimas y cuando la situación del paciente lo permita. La biopsia también está indicada dentro del marco de un ensayo clínico.

Manejo, tratamiento y control evolutivo

El manejo de estos tumores es controvertido debido a su aspecto difuso, a las consecuencias de una cirugía más agresiva y al dudoso efecto de la radioterapia en la supervivencia global del paciente. El tratamiento de cada paciente debe ser individual y de forma **multidisciplinar**.

El tratamiento consiste en la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. La neurocirugía intentará la resección quirúrgica más amplia posible teniendo en cuenta la seguridad del paciente.

La biopsia o resección subtotal/parcial podría considerarse sólo en casos sintomáticos no candidatos a resección quirúrgica más extensa por edad o comorbilidad.

Tanto en la biopsia como en la cirugía se utilizan las técnicas de localización intraoperatoria disponibles (ecografía, navegación).

El **ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)** es un medicamento en polvo para suspensión oral de color blanquecino, el cual mediante fluorescencia tiñe y permite visualizar los tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno (grado III y IV de la OMS), en manos de cirujanos que tengan un exhaustivo conocimiento de la anatomía funcional. Su uso está considerado en pacientes con áreas de captación de contraste en RM para guiar la toma de muestras para diagnóstico anatomopatológico. Una de las formas comercializadas y usadas en nuestro hospital es el Gliolan®.

Tras la cirugía o la biopsia intraoperatoria, está indicado realizar una **RM de control en las 72 horas post-intervención**, para valorar el grado de resección y posibles consecuencias que puedan requerir tratamiento.

Los controles radiológicos se deben realizar en RM de alto campo.

Se realizará una **RM cerebral de control a los 3 meses de la finalización del tratamiento completo**, incluido la adyuvancia con radioterapia y/o quimioterapia en caso de administrarse.

Los **controles posteriores de RM** se llevarán a cabo a criterio del facultativo responsable cada 3-6 meses durante los primeros 5 años, según la situación clínica del paciente o la presencia de progresión clínica o radiológica.

En determinados casos se contempla la posibilidad de realizar un control con RM en 2-3 meses, mientras se considera el tratamiento quirúrgico, para observar el comportamiento del tumor.

Las pruebas de Medicina Nuclear (PET-TC con 18F-DOPA o SPECT-TC con 201Talio cloruro, en caso de lesión próxima a los núcleos estriados) pueden utilizarse para la identificación de áreas de transformación maligna versus cambios post-tratamiento.

La radioterapia es el único tratamiento que ha demostrado detener de manera transitoria el curso de la enfermedad, con mejoría de los síntomas del paciente, en aproximadamente un 80% de pacientes, retrasando su progresión durante unos meses. Consiste en la radioterapia focal dirigida al tumor con 50-60 Gy fraccionados a lo largo de 6 semanas o alternativamente una pauta hipofraccionada de 33-40 Gy en tres semanas.

Se han intentado diferentes esquemas de quimioterapia y agentes biológicos, pero ninguno ha demostrado efectividad al diagnóstico ni en situaciones de progresión tumoral.

En la progresión, el único tratamiento paliativo eficaz es la re-irradiación focal en los pacientes con respuesta a la primera radioterapia, y que ésta se haya mantenido al menos 6 meses.

Por el mal pronóstico de la enfermedad y la ausencia de tratamiento curativo se recomienda que a estos pacientes se les ofrezca la posibilidad de participar en **ensayos clínicos** siempre que sea posible. En España el grupo de trabajo de tumores del SNC de la SEHOP está relacionado con grupos internacionales como la SIOP Europa o el consorcio ITCC, además de colaborar con otras instituciones en Europa y Estados Unidos, para que los hallazgos de los nuevos ensayos clínicos realizados en otras partes del mundo sean conocidos y puedan llegar a nuestro país.

Presentación de casos

A continuación presentamos 10 casos de tumores del tronco del encéfalo diagnosticados en nuestro hospital desde el año 2007 hasta la actualidad.

Se describen las manifestaciones clínicas, los hallazgos en pruebas de imagen, el diagnóstico de presunción o el diagnóstico confirmado por estudio anatomopatológico y el manejo terapéutico.

Caso 1

Niña de 8 años y 8 meses que presenta inestabilidad y mareo con dificultad para la movilidad del cuello. Asocia diplopía, marcha inestable, habla poco fluida y dificultad para la deglución.

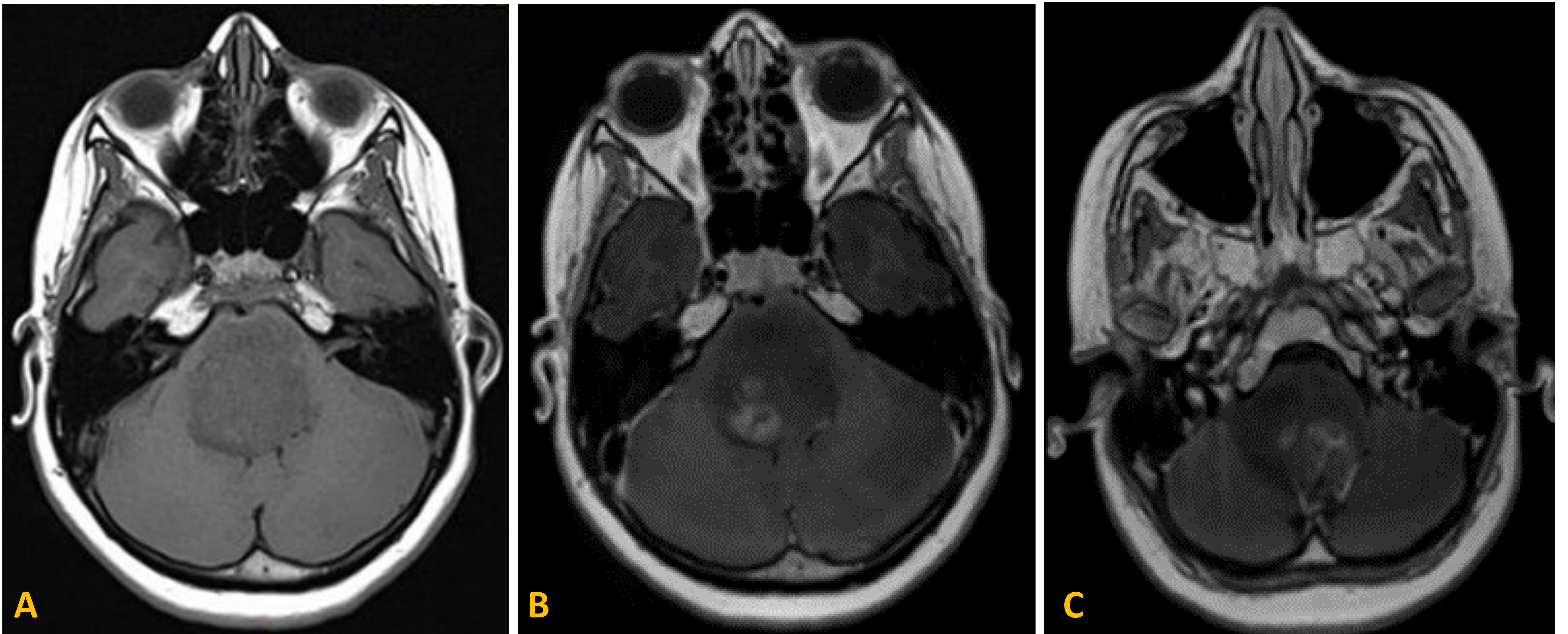


Figura 1. Secuencias en plano axial T1: sin contraste (A) y con contraste (B y C). Masa sólida en el tronco del encéfalo que afecta a la protuberancia y el bulbo raquídeo. Es hipointensa en secuencias T1 y tras la administración de contraste muestra un realce heterogéneo.

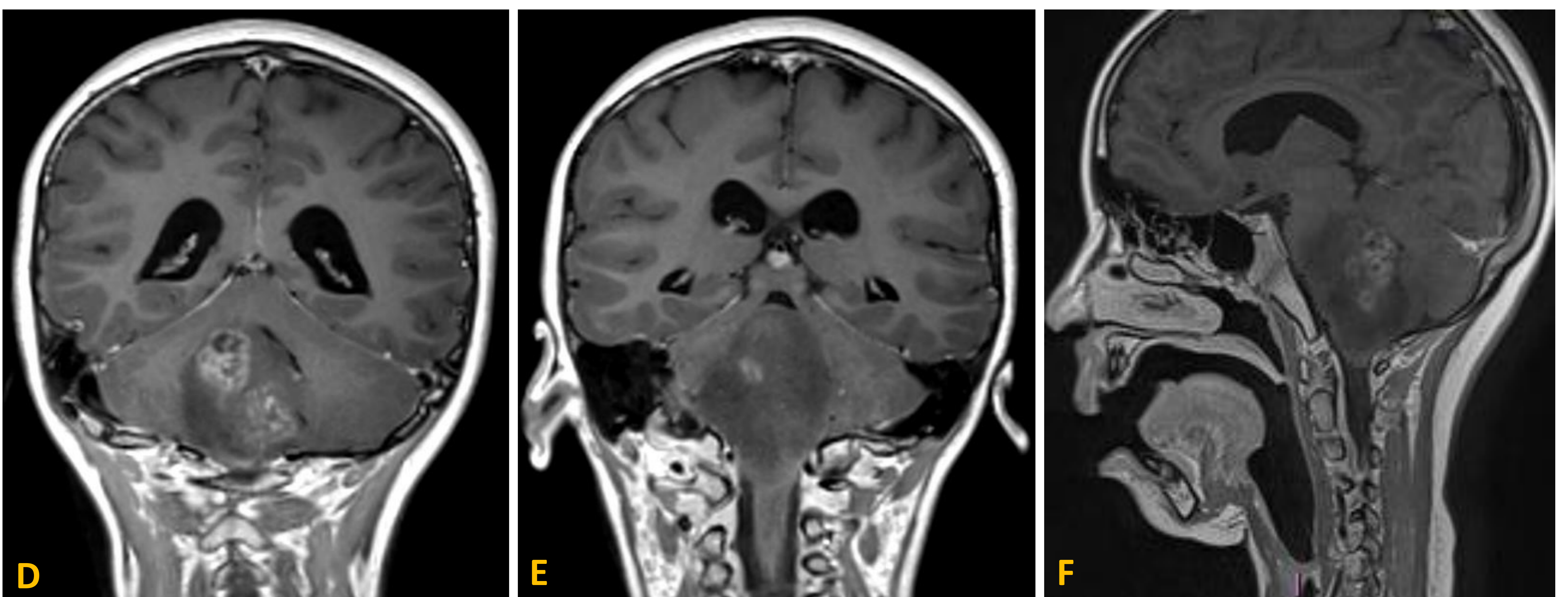


Figura 2. Secuencias T1 con contraste en planos coronal (D y E) y en plano sagital (F). La lesión está obliterando el acueducto de Silvio y el IV ventrículo, provocando hidrocefalia supratentorial. Presenta mínimo contacto con la arteria basilar y con ambas arterias vertebrales.

Caso 1

Niña de 8 años y 8 meses que presenta inestabilidad y mareo con dificultad para la movilidad del cuello. Asocia diplopía, marcha inestable, habla poco fluida y dificultad para la deglución.

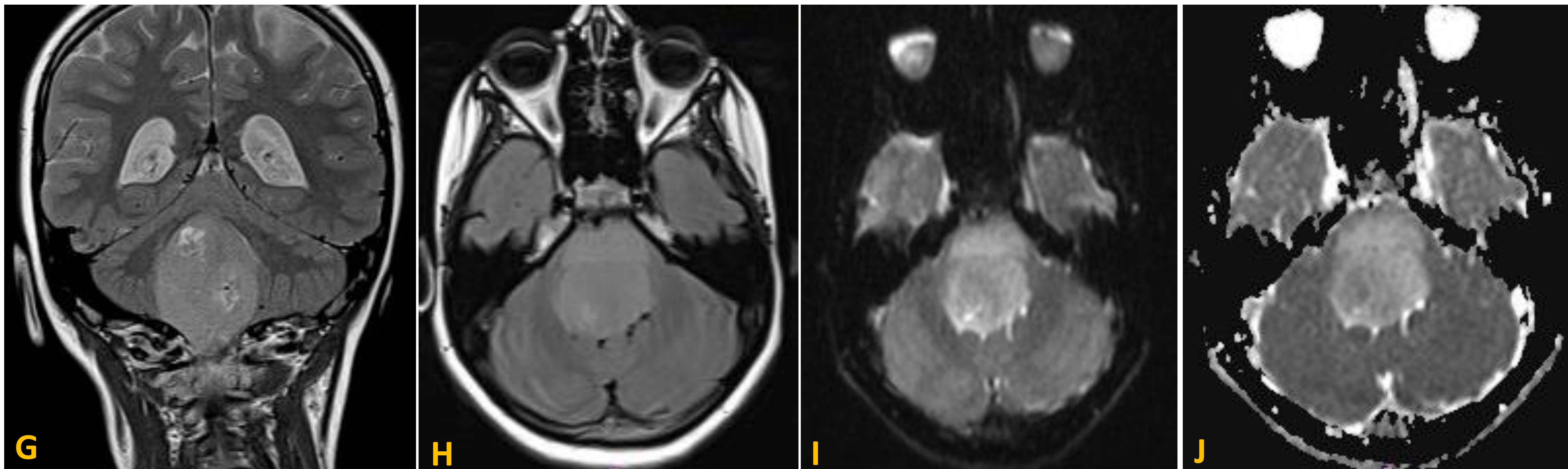


Figura 3. Secuencia DP en plano coronal (G), secuencia FLAIR en plano axial (H) y secuencias de difusión (I: valor de b alto, J: mapa ADC). La lesión es hiperintensa en secuencias potenciadas en T2 y contiene áreas heterogéneas en la región más posterior del tumor. En el estudio de difusión, dichas áreas más heterogéneas muestran moderada restricción en las secuencias de difusión.

El estudio de perfusión mostró un aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo en la masa con respecto al parénquima cerebral sano.

El tratamiento inicial fue dexametasona y colocación de válvula de drenaje ventricular.

El diagnóstico de la biopsia intraoperatoria fue de glioma de tronco de alto grado con atipias y necrosis vascular.

El estudio inmunohistoquímico fue el siguiente: IDH-1 (mutación R123H) negativa; BRAF (mutación V600E) negativas; H3.3 (mutación K27M) con intensa positividad nuclear difusa; p53 con positividad nuclear en <10 % de las células tumorales; Ki-67 (MIG-1, índice de proliferación celular) con positividad nuclear en > del 30-40 % de las células tumorales.

El diagnóstico definitivo fue de **glioma difuso de la línea media H3K27M positivo**.

No recibió tratamiento con radioterapia ni quimioterapia y falleció con 8 años y 10 meses (2 meses tras el diagnóstico).

Caso 2

Niña de 6 años y 4 meses que presenta fiebre y vómitos autolimitados junto con marcha atáxica, lateralización del cuello hacia la derecha sin limitación de la movilidad y cefalea.

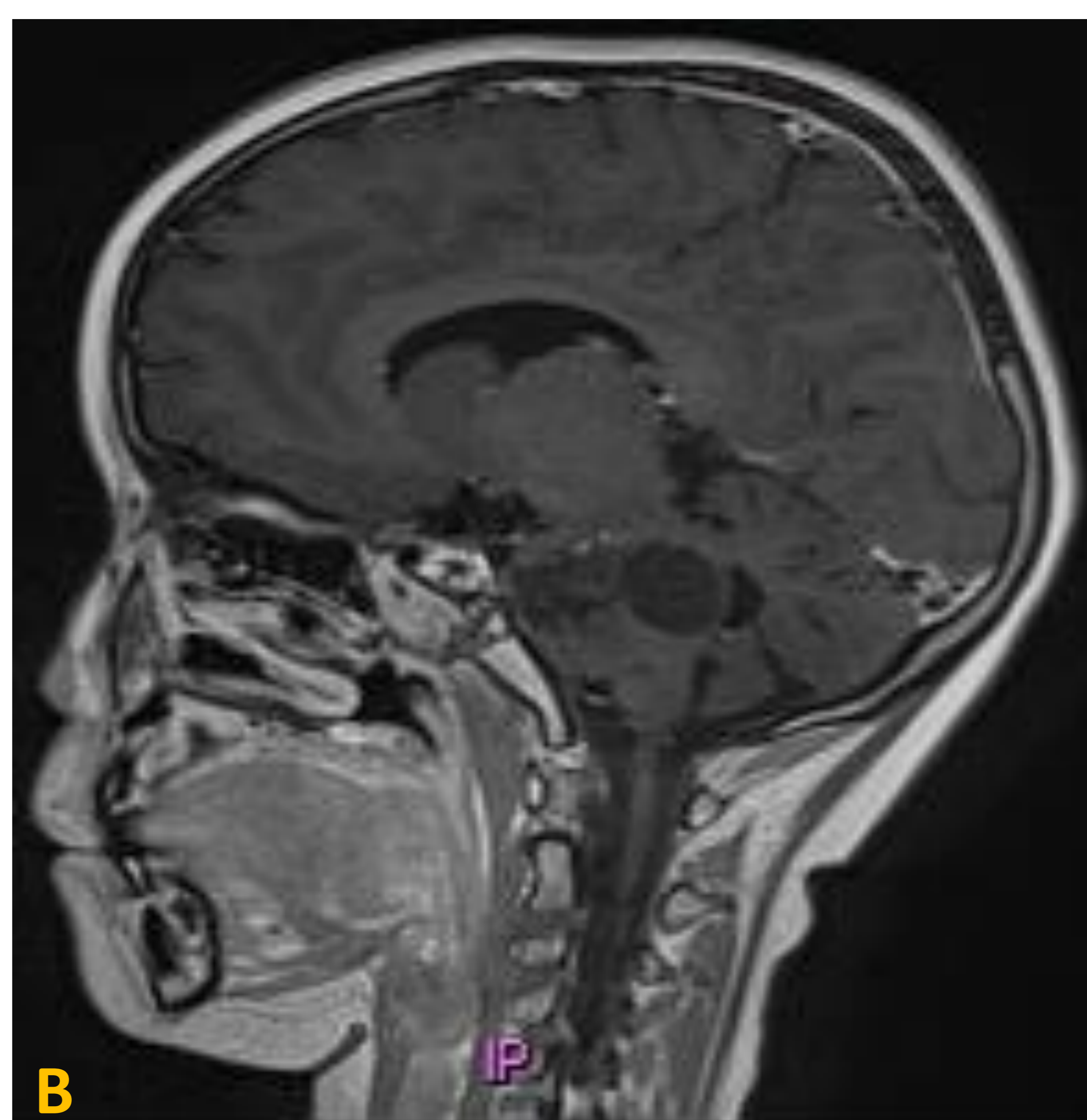


Figura 1. Planos sagitales de secuencias T1 sin contraste (A) y con contraste (B). Proceso expansivo situado en la hemiprotuberancia izquierda que rodea la arteria basilar en un 40% aproximadamente, se extiende anteriormente hacia el mesencéfalo, posteriormente hacia el pedúnculo cerebeloso izquierdo y comprime el IV ventrículo sin ocasionar hidrocefalia supratentorial. Es hipointenso en las secuencias potenciadas en T1 y no muestra realce tras la administración de contraste.

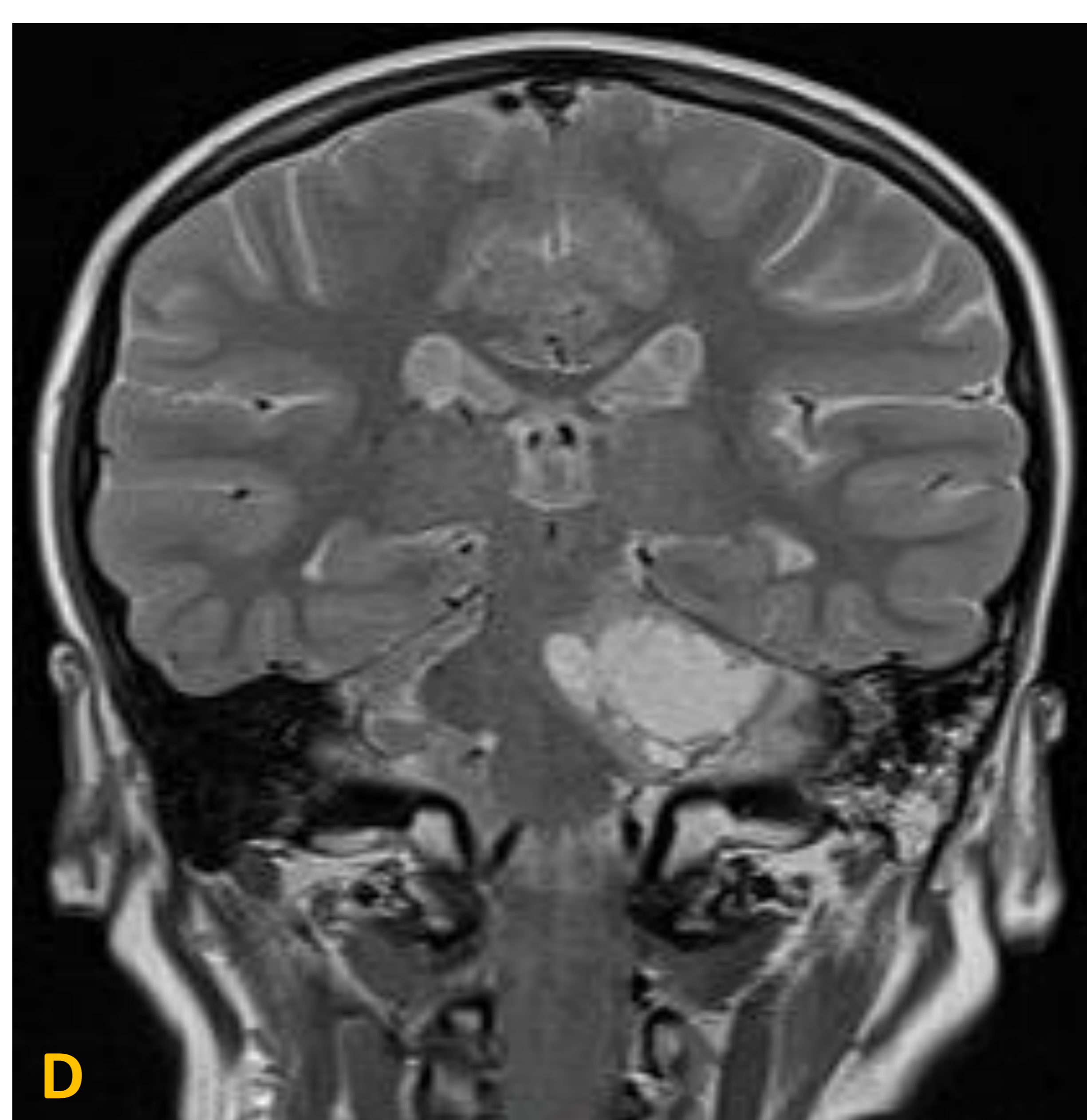
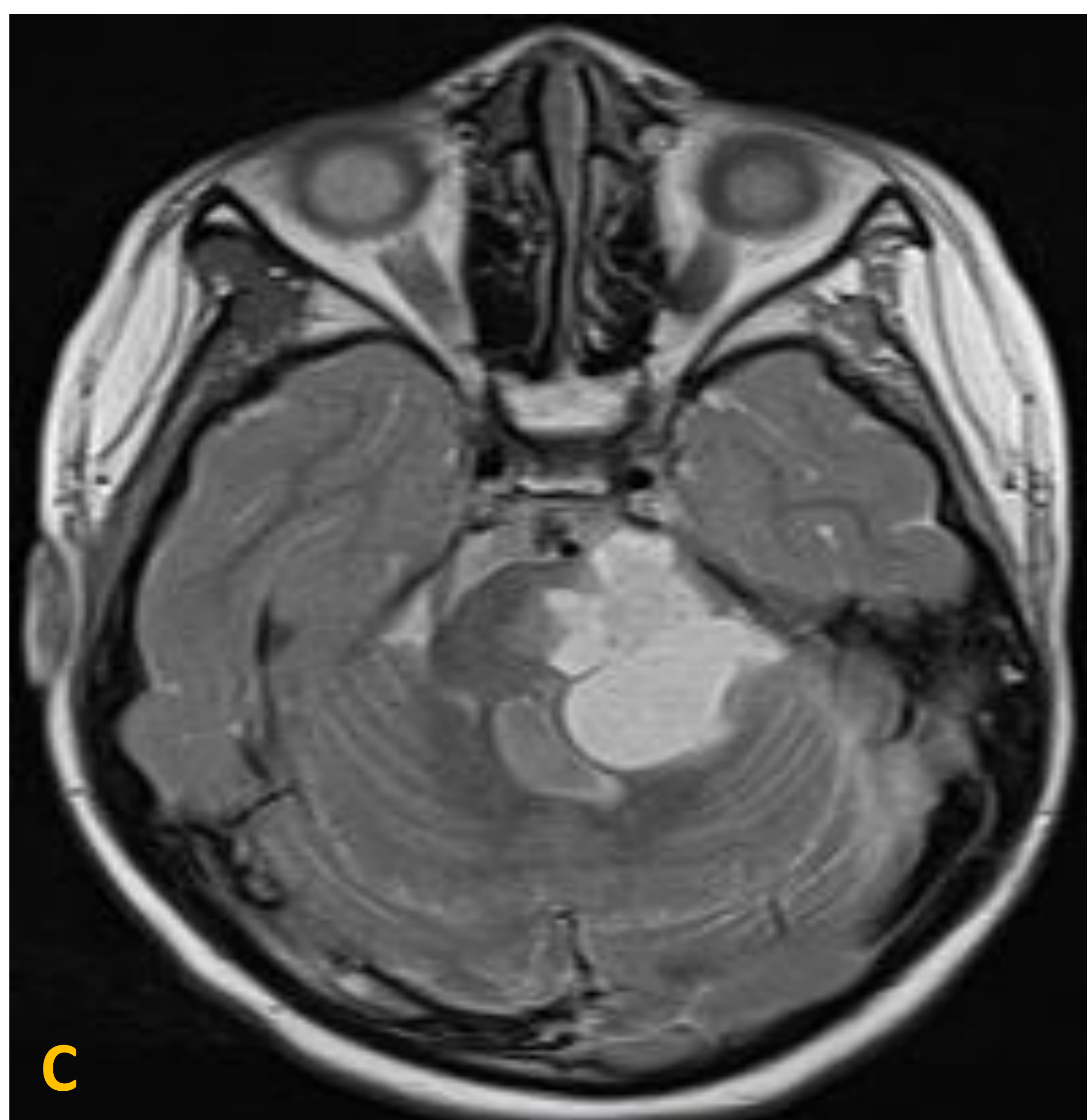


Figura 2. Secuencias DP en planos axial (C) y coronal (D). Dicho tumor es hiperintenso en secuencias potenciadas en DP y contiene áreas internas sugestivas de necrosis.

Caso 2

Niña de 6 años y 4 meses que presenta fiebre y vómitos autolimitados junto con marcha atáxica, lateralización del cuello hacia la derecha sin limitación de la movilidad y cefalea.

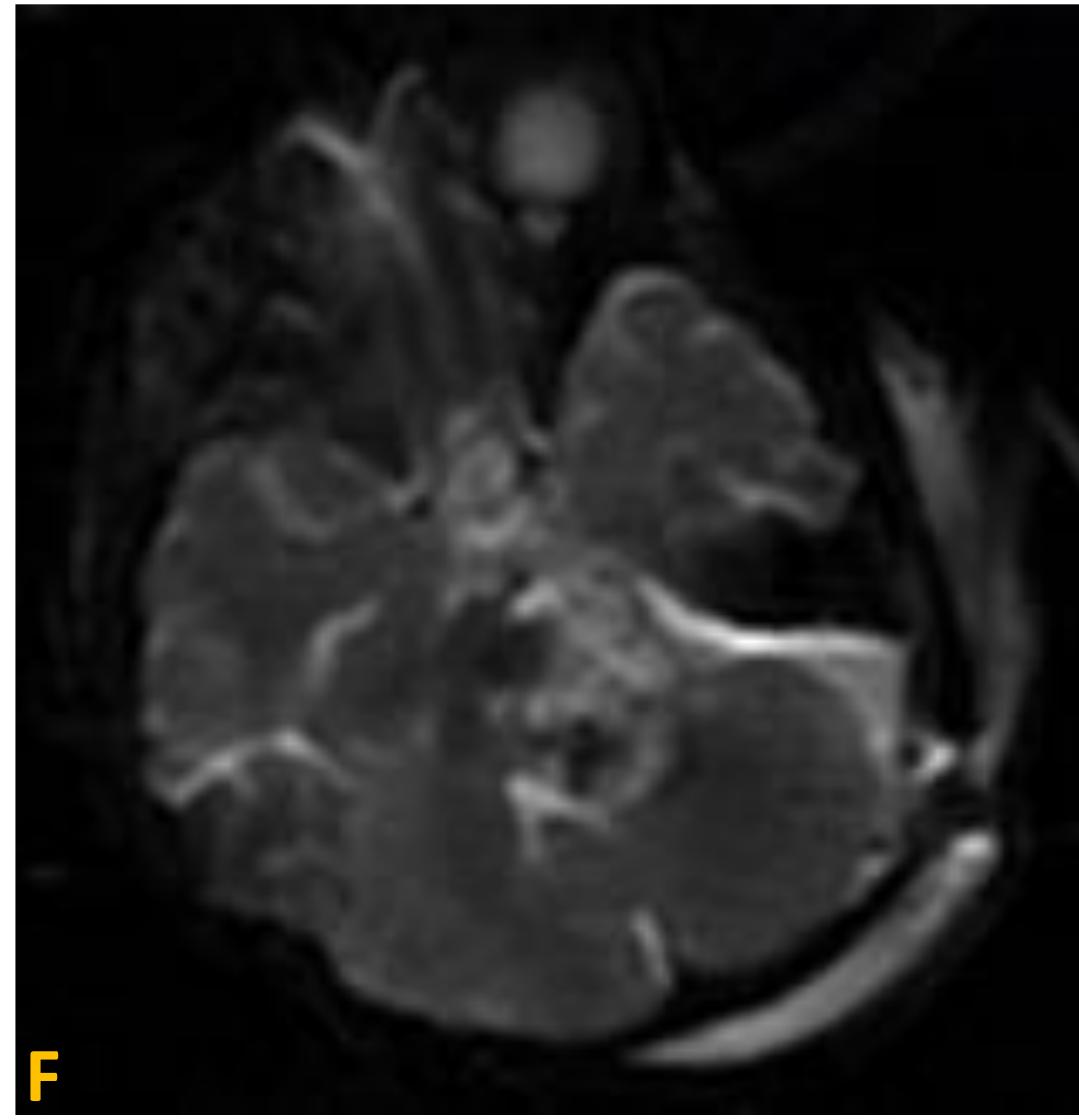
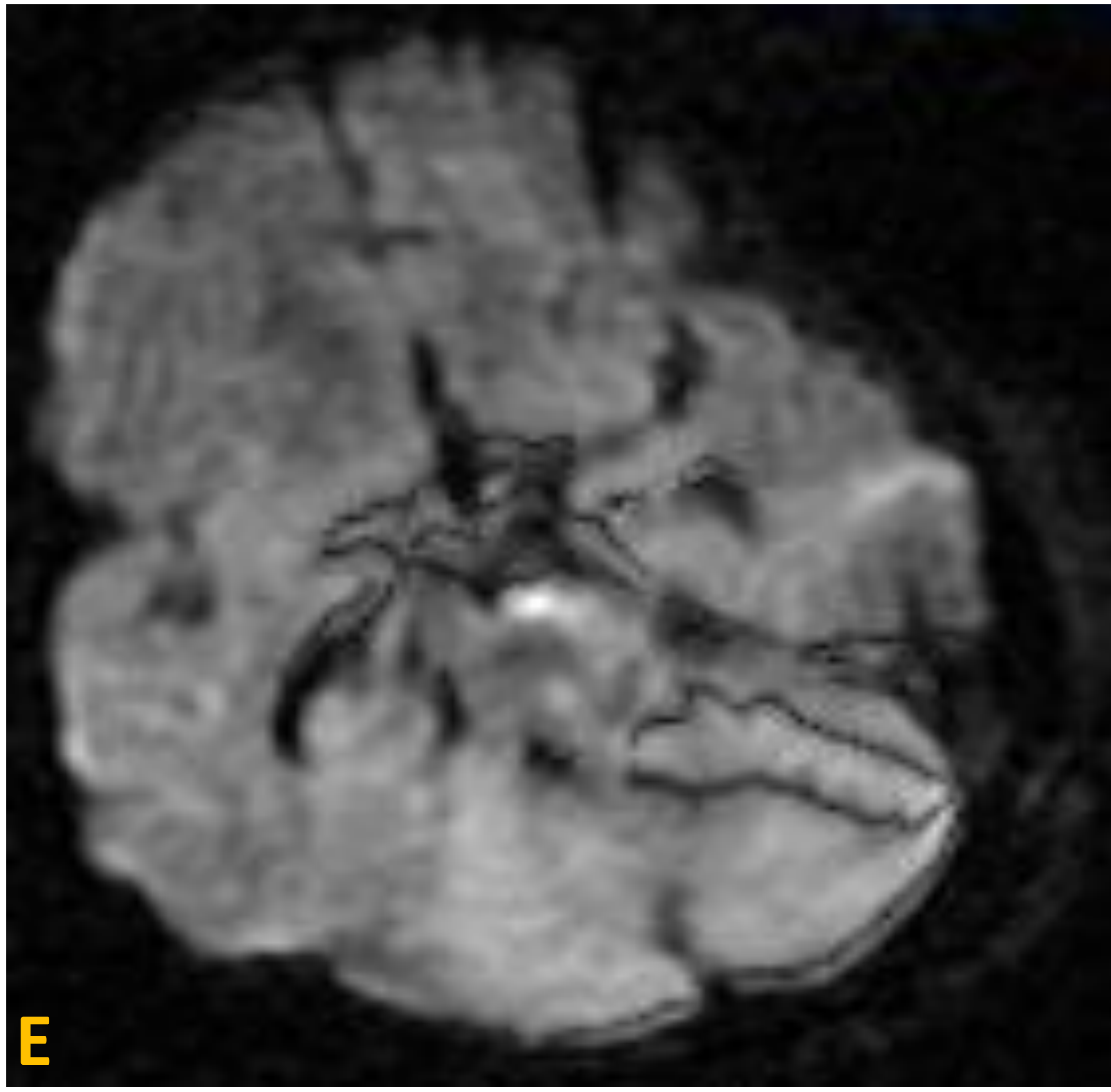


Figura 3. Planos axiales de difusión (E: valor alto de b , F: mapa ADC). En las secuencias de difusión la masa mostraba restricción a la difusión.

En el estudio de perfusión, la masa mostraba disminución del volumen sanguíneo cerebral relativo. El estudio de espectroscopia puso de manifiesto aumento del ratio colina/creatina y un pico de lactato.

Se intervino quirúrgicamente realizando una amplia extirpación tumoral.

El diagnóstico anatomopatológico fue de un astrocitoma del ángulo ponto-cerebeloso y tronco cerebral de alto grado, con elevada actividad mitótica e índice de proliferación celular que alcanza el 80 % de las células tumorales (Grado IV de la OMS 2007). La neoplasia expresa p53 en la mayoría de las células tumorales, así como CD 99, la expresión de IN11 se encuentra mantenida y no hay positividad de IDH-1. VEGF se expresa débil y focalmente en las células tumorales. EGFR-1 es negativo en todas las células tumorales.

Tras la confirmación histológica de **DIPG**, recibió tratamiento con Bevacizumab, Temozolomida metronómica y radioterapia.

Presentó progresión y falleció a los 7 años y 8 meses de edad (al año y 4 meses del diagnóstico).

Caso 3

Niña de 7 años y 6 meses que debuta con cefalea frontal de 10 días de evolución, vómitos matutinos y cansancio. Antecedente quirúrgico de estrabismo, ahora recurrente.

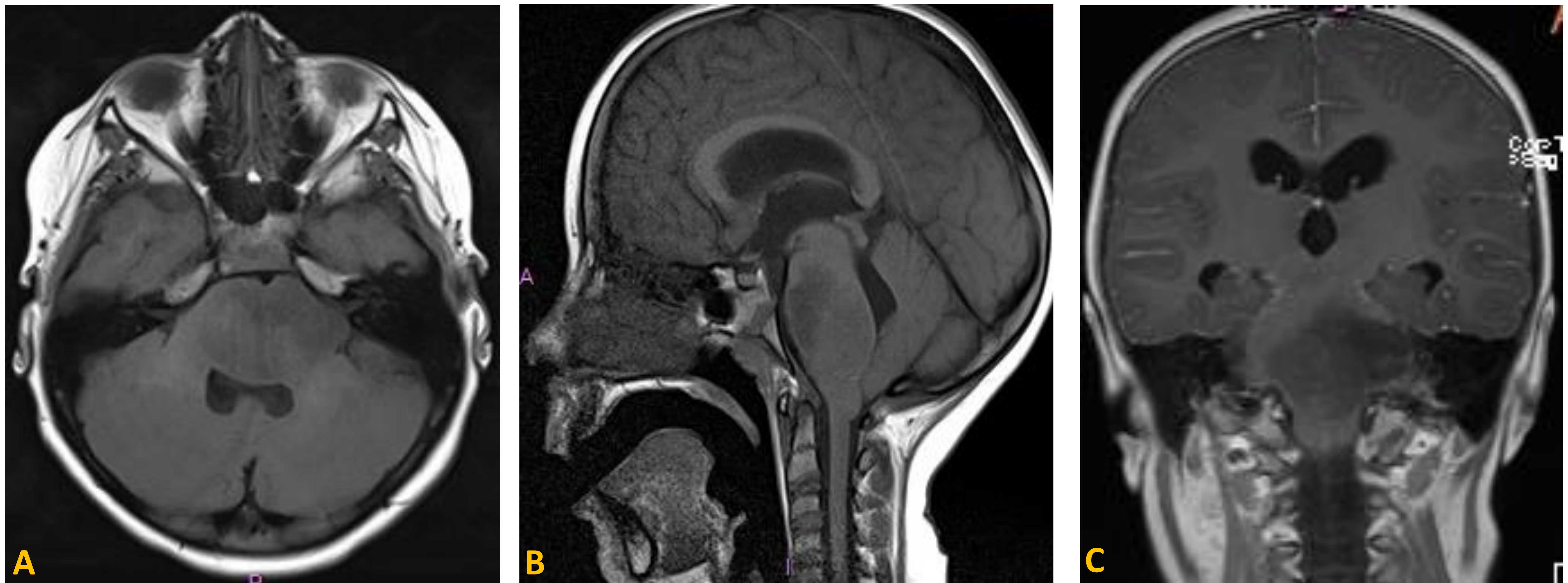


Figura 1. Secuencias T1 sin contraste en los planos axial (A), sagital (B) y coronal (C). Masa expansiva protuberancial que se extiende lateralmente hacia el ángulo pontocerebeloso izquierdo y hacia ambos pedúnculos cerebelosos (más hacia el izquierdo), y caudalmente comprime el bulbo raquídeo. Se muestra hipointensa en secuencias potenciadas en T1.



Figura 2. Secuencia FLAIR en plano axial (D) y secuencias DP en plano axial (E) y coronal (F). La lesión contacta en > de un 50% con la arteria basilar y comprime el IV ventrículo provocando hidrocefalia supratentorial. En secuencias potenciadas en T2-FLAIR y DP es hiperintensa con algunas áreas internas heterogéneas e hipointensas.

Caso 3

Niña de 7 años y 6 meses que debuta con cefalea frontal de 10 días de evolución, vómitos matutinos y cansancio. Antecedente quirúrgico de estrabismo, ahora recurrente.

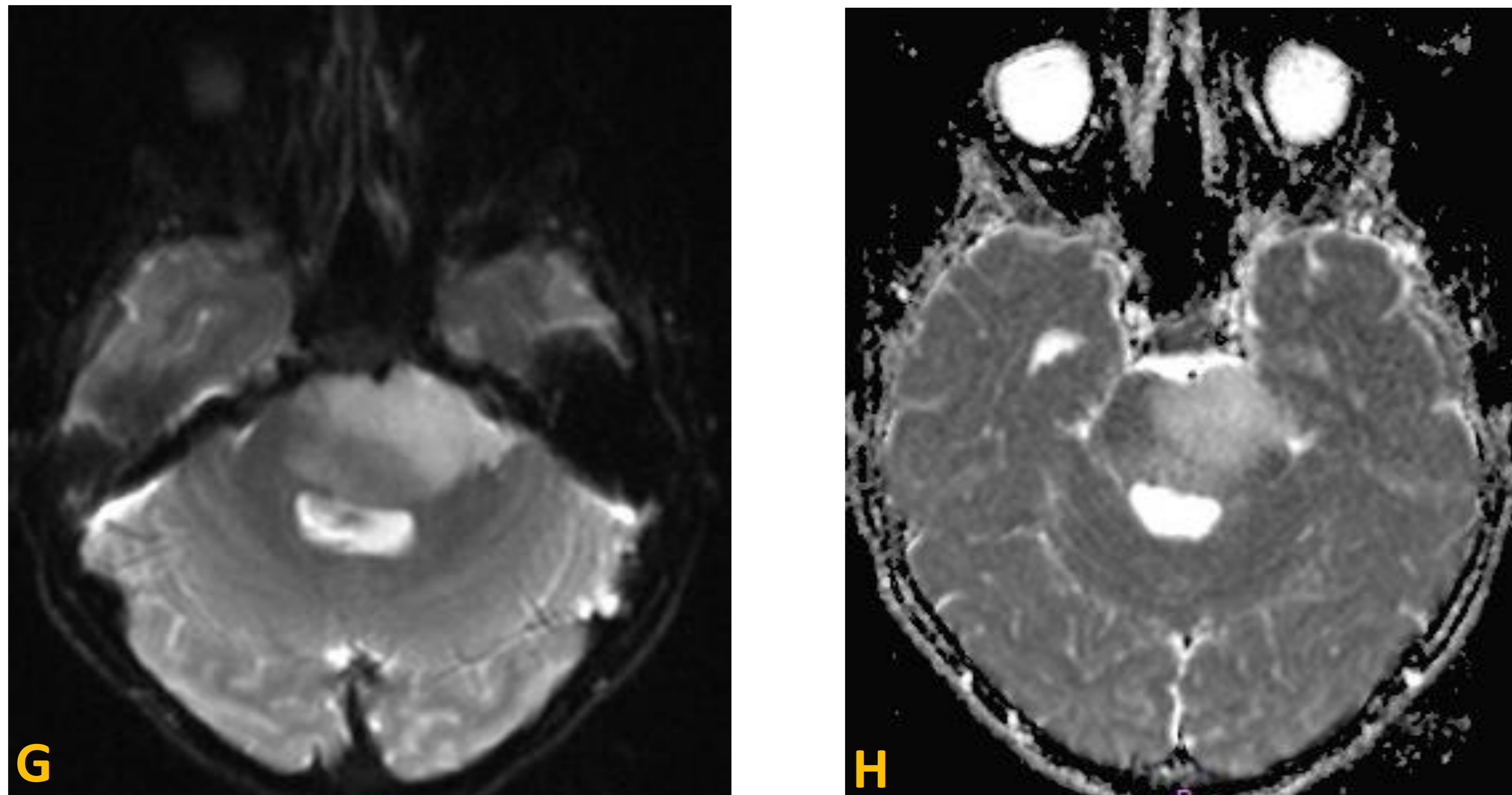


Figura 3. Secuencias de difusión: valor de b alto (G) y mapa ADC (H). En las secuencias de difusión no muestra restricción.

Tras la administración de contraste no mostraba realce. En el estudio de espectroscopia mostró aumento de la relación colina/creatina y un pico de lactato.

Estos hallazgos fueron compatibles con DPIG no susceptible de intervención quirúrgica. Fue tratada como tal, con radioterapia, quimioterapia (Temozolamida y Bevacizumab) e hipertermia.

El tumor progresó y finalmente la niña falleció al año y un mes del diagnóstico (a los 8 años y 8 meses).



Figura 4. Secuencias sagital T1 sin contraste (I), axial DP (J) y coronal DP (K). Estudio de control donde se observa aumento de la masa con mayor componente infiltrativo por progresión tumoral.

Caso 4

Niña de 7 años y 2 meses que presenta fiebre, conjuntivitis izquierda, astenia intensa y tendencia al sueño. Sospecha clínica de encefalitis.

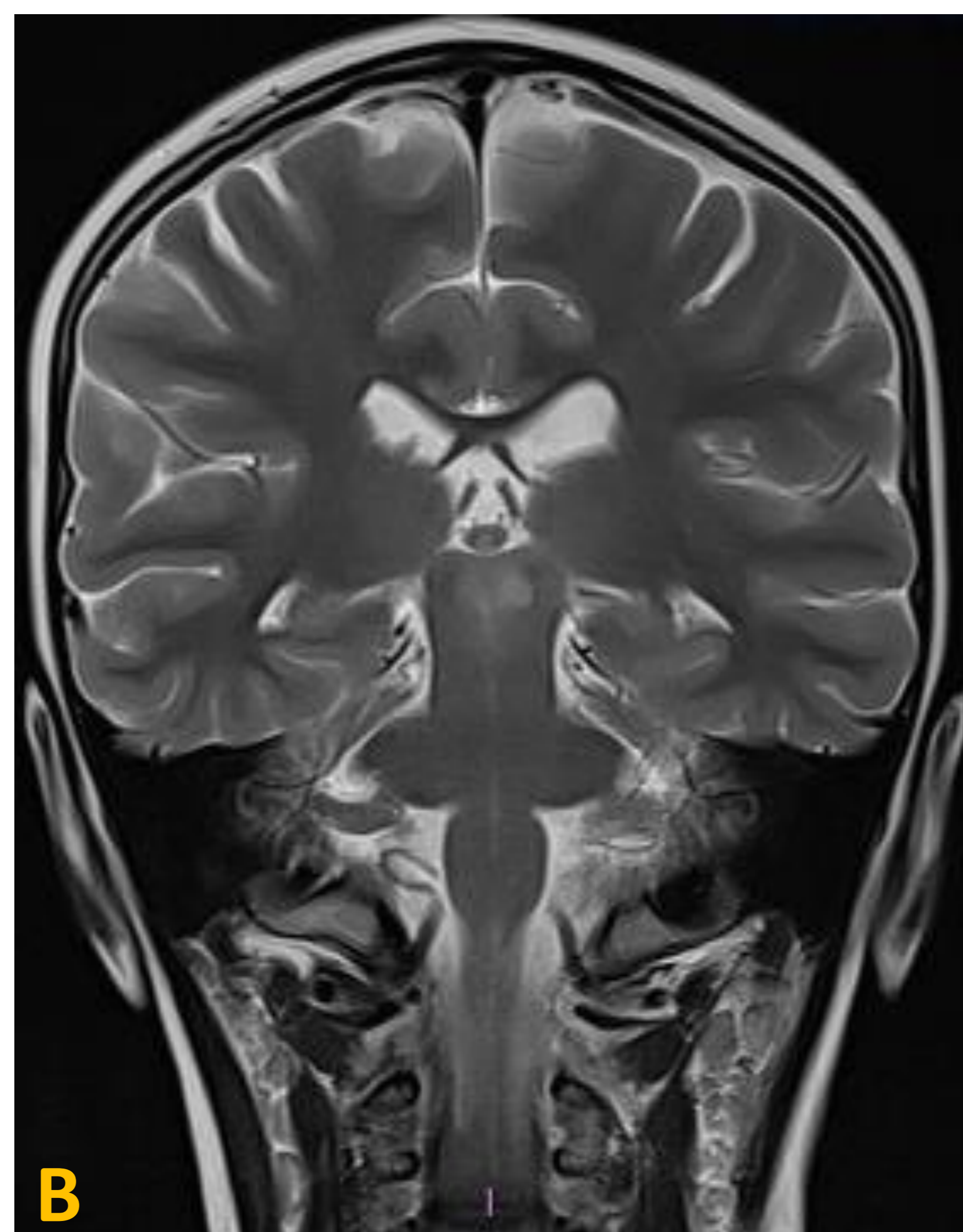
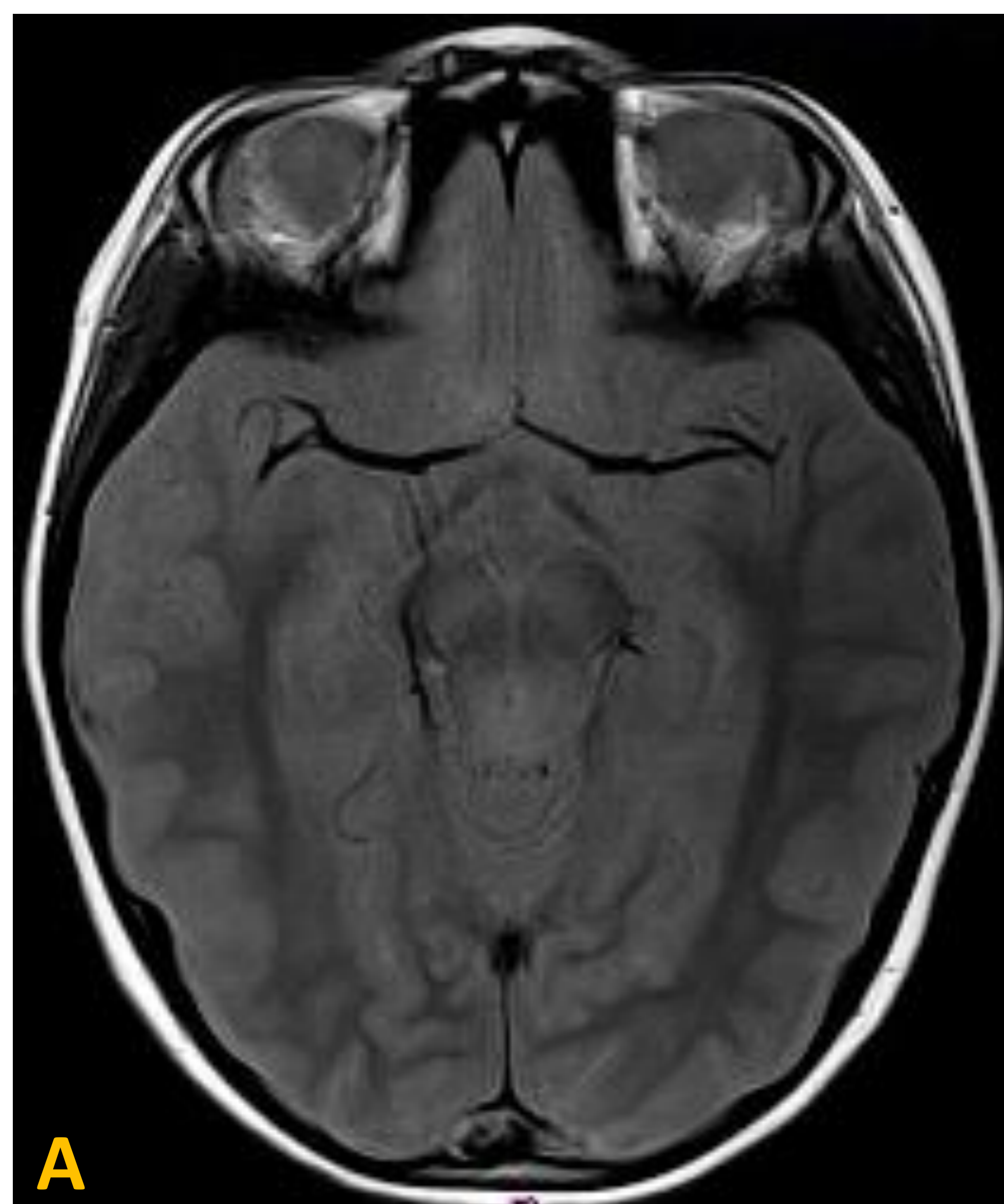
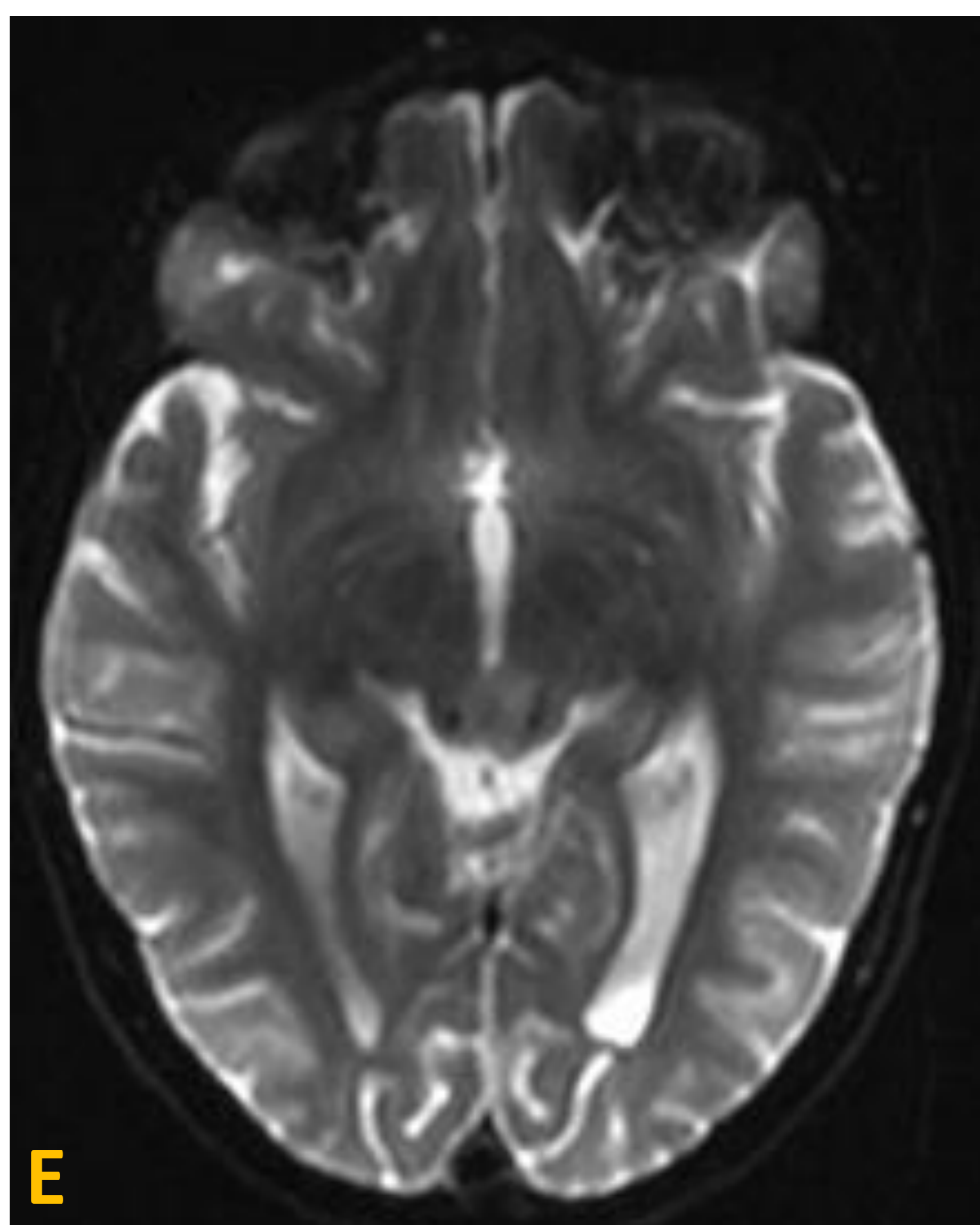
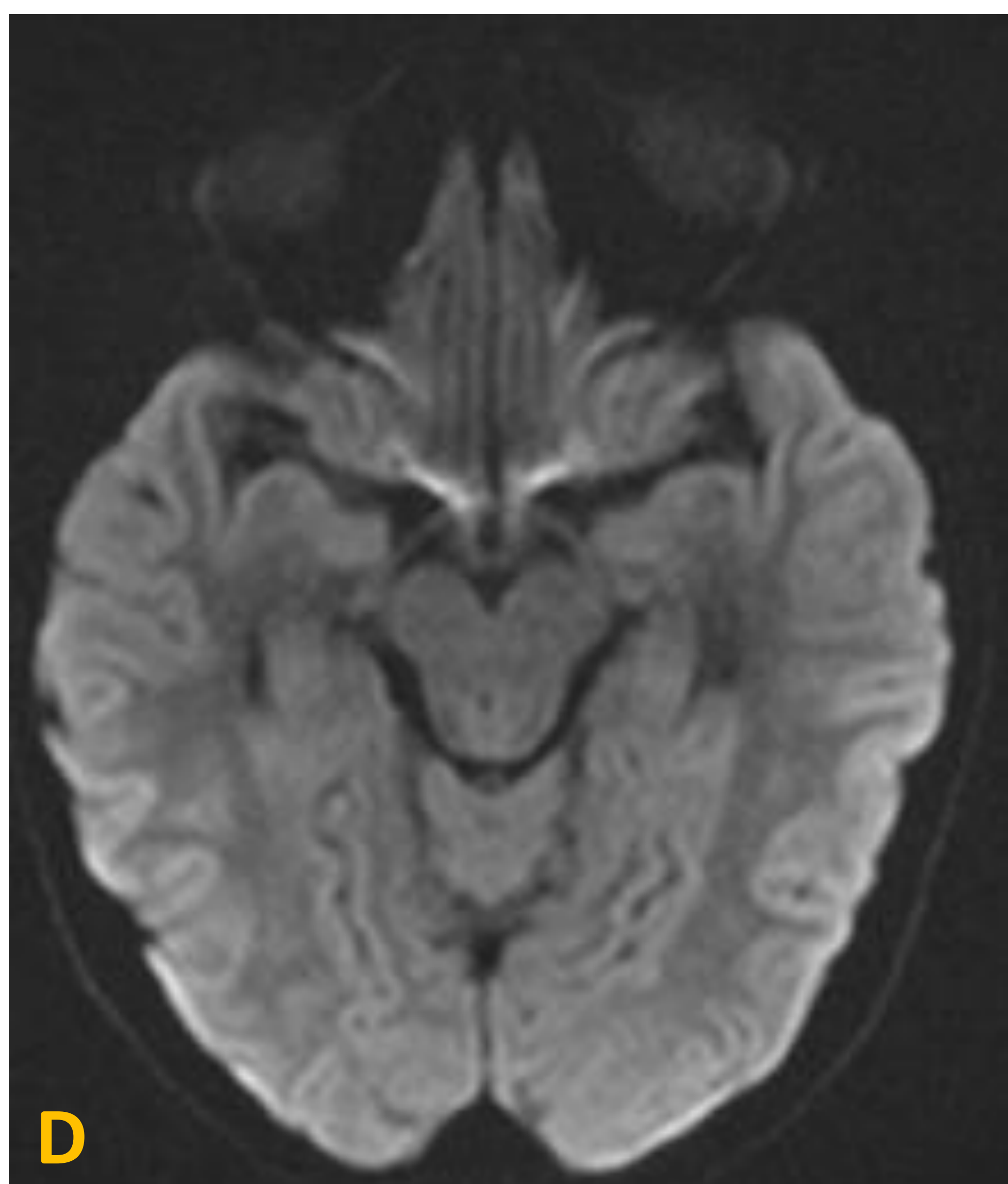


Figura 1. Secuencias DP en plano axial (A) y en plano coronal (B). Secuencia FLAIR en plano sagital (C). Lesión mesencefálica y periacueductal, bien delimitada que no produce efecto masa ni provoca hidrocefalia. Es hiperintensa en secuencias potenciadas en T2-DP y FLAIR.



← **Figura 2.** Secuencias de difusión: valor de b alto (D) y mapa ADC (E). La masa no muestra restricción en las secuencias de difusión.

Tras la administración de contraste no muestra realce y en el estudio de perfusión tampoco presentaba aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo.
En el estudio de espectroscopia mostraba pico de lactato e índice de colina/creatina de 2.65.

Se diagnóstico como un **posible glioma del tronco del encéfalo de bajo grado.**

No se realizó biopsia y tampoco recibió tratamiento.

La niña actualmente está viva y el tumor no ha mostrado cambios significativos.

Caso 5

Niña de 3 años con clínica de pérdida de peso por anorexia intensa y trastorno del comportamiento con conducta agresiva.

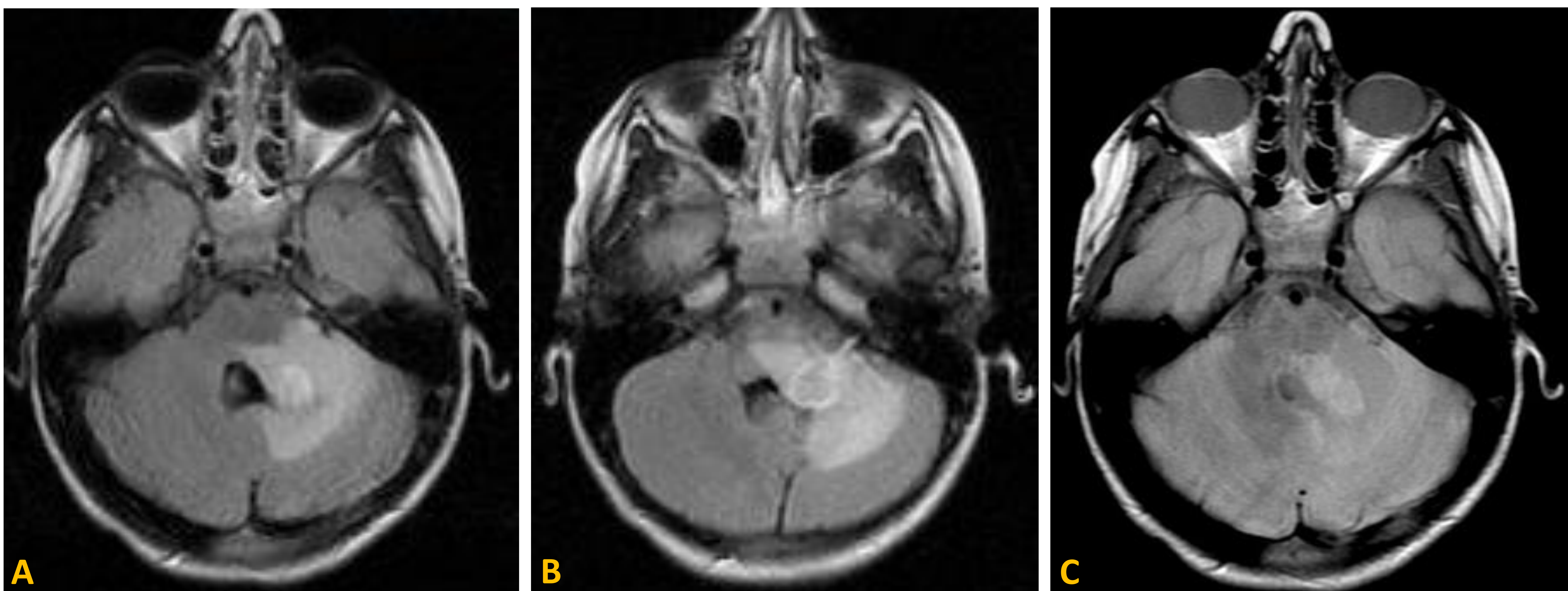


Figura 1. Secuencias en plano axial FLAIR (A y B) y DP (C). Lesión exofítica que implica la parte más posterior e izquierda del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo, y que se extiende por el pedúnculo cerebeloso izquierdo hacia el hemisferio cerebeloso ipsilateral. No provoca hidrocefalia supratentorial. Muestra hiperintensidad de señal en secuencias potenciadas en T2-FLAIR y DP.

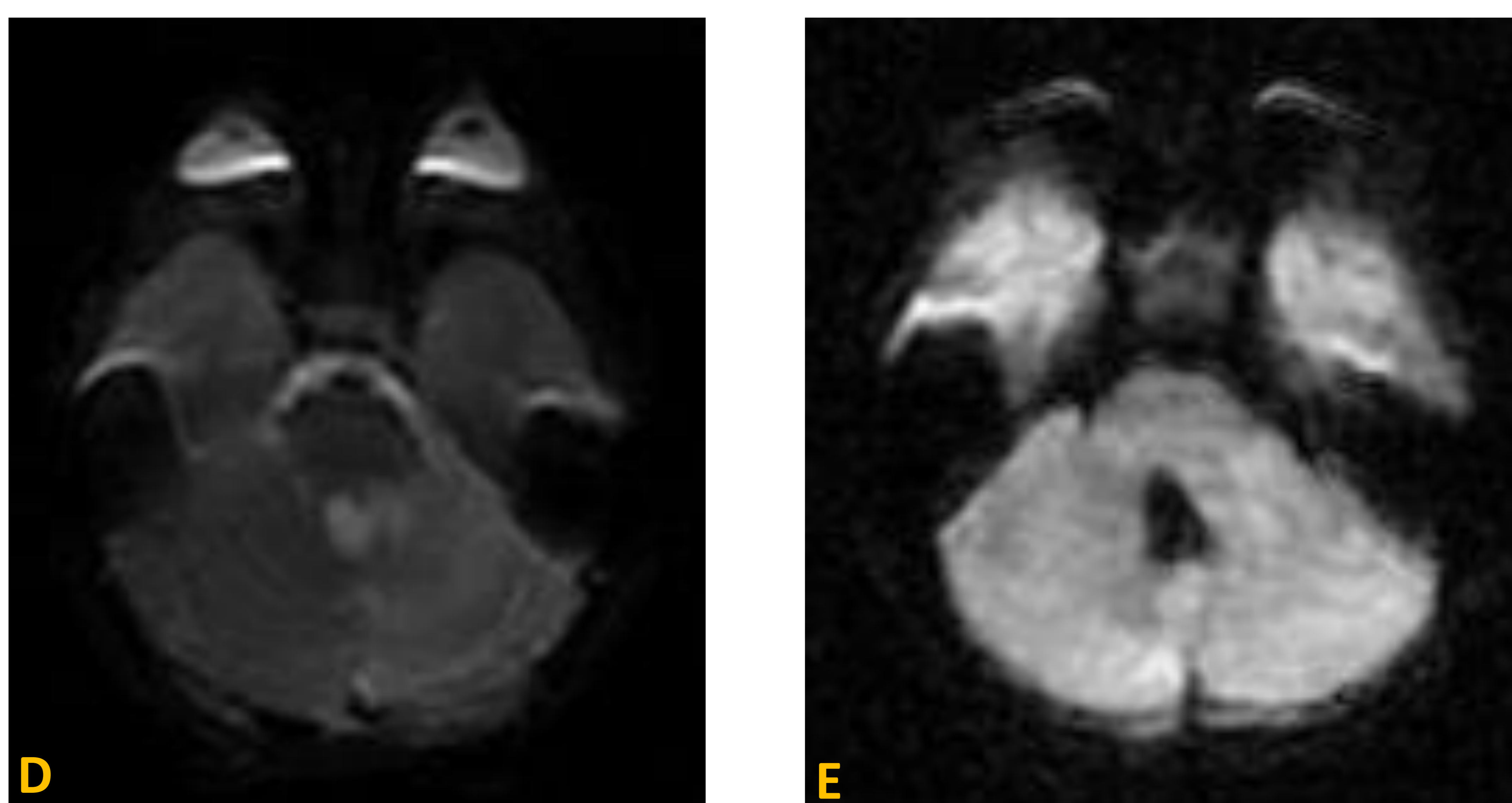


Figura 2. Secuencias de difusión: valor de b alto (D) y mapa ADC (E). En las secuencias de difusión la lesión no muestra restricción.

Caso 5

Niña de 3 años con clínica de pérdida de peso por anorexia intensa y trastorno del comportamiento con conducta agresiva.

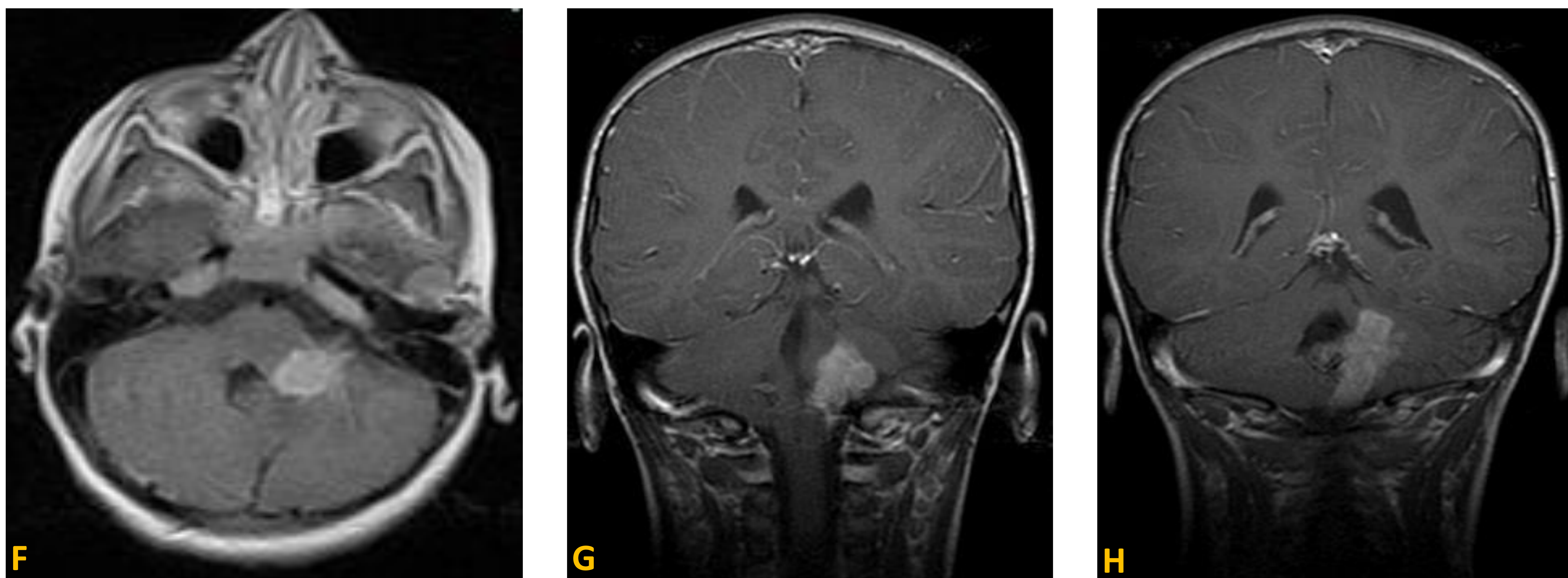


Figura 3. Secuencias T1 con contraste en planos axial (F) y coronal (G y H). La lesión es hipointensa en secuencias potenciadas en T1 y muestra un realce intenso y heterogéneo tras la administración del contraste.

Se realizó biopsia con resultado histológico de **ganglioglioma** del tronco del encéfalo y se llevó a cabo una resección parcial de la lesión a los 8 años de edad. Recibió tratamiento según protocolo LGG 2004.

La lesión no ha progresado pero el resto tumoral actualmente provoca clínica de pares bajos (disfagia, sialorrea) entre un sinfín de manifestaciones multisistémicas y actualmente se encuentra en seguimiento y tratamiento por cuidados paliativos.

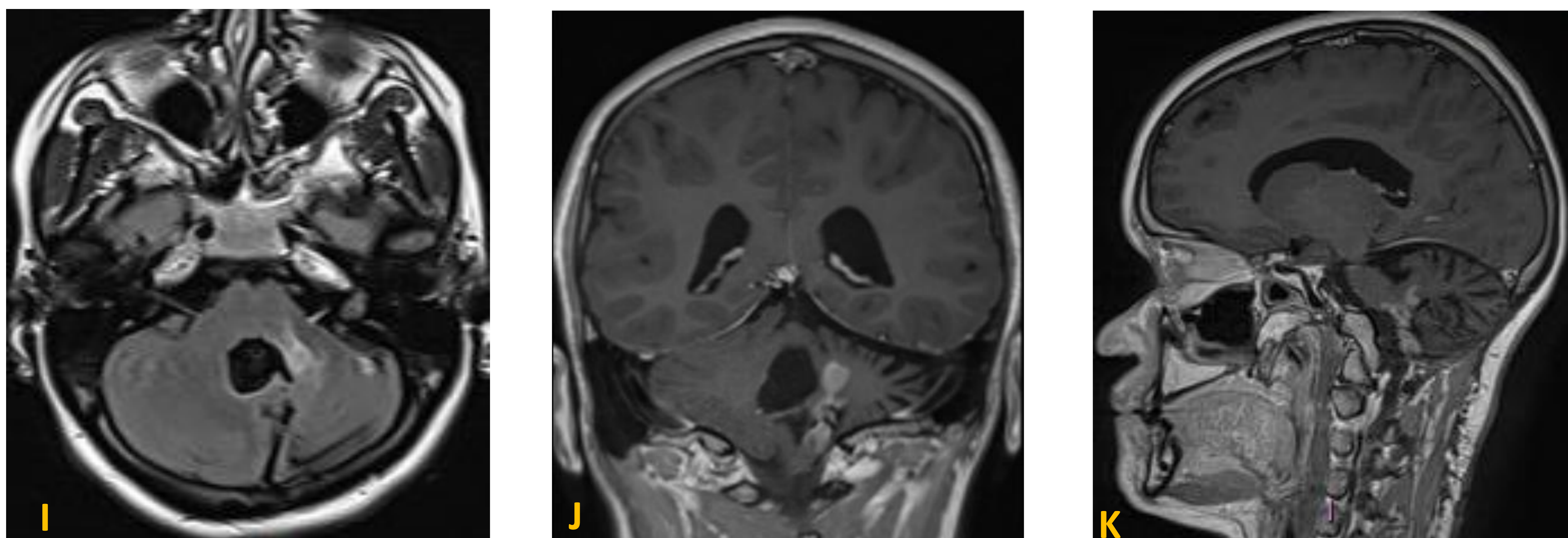


Figura 4. Secuencias FLAIR en plano axial (I) y secuencias T1 con contraste en planos coronal (J) y sagital (K). Estudio de control donde se observa resto tumoral en la región posterior e izquierda del tronco del encéfalo y el pedúnculo cerebeloso izquierdo.

Caso 6

Niño de 8 años con clínica de 15 días de evolución con mareos con giro de objetos que empeora con los movimientos corporales y asocia desequilibrio e inestabilidad de la marcha.

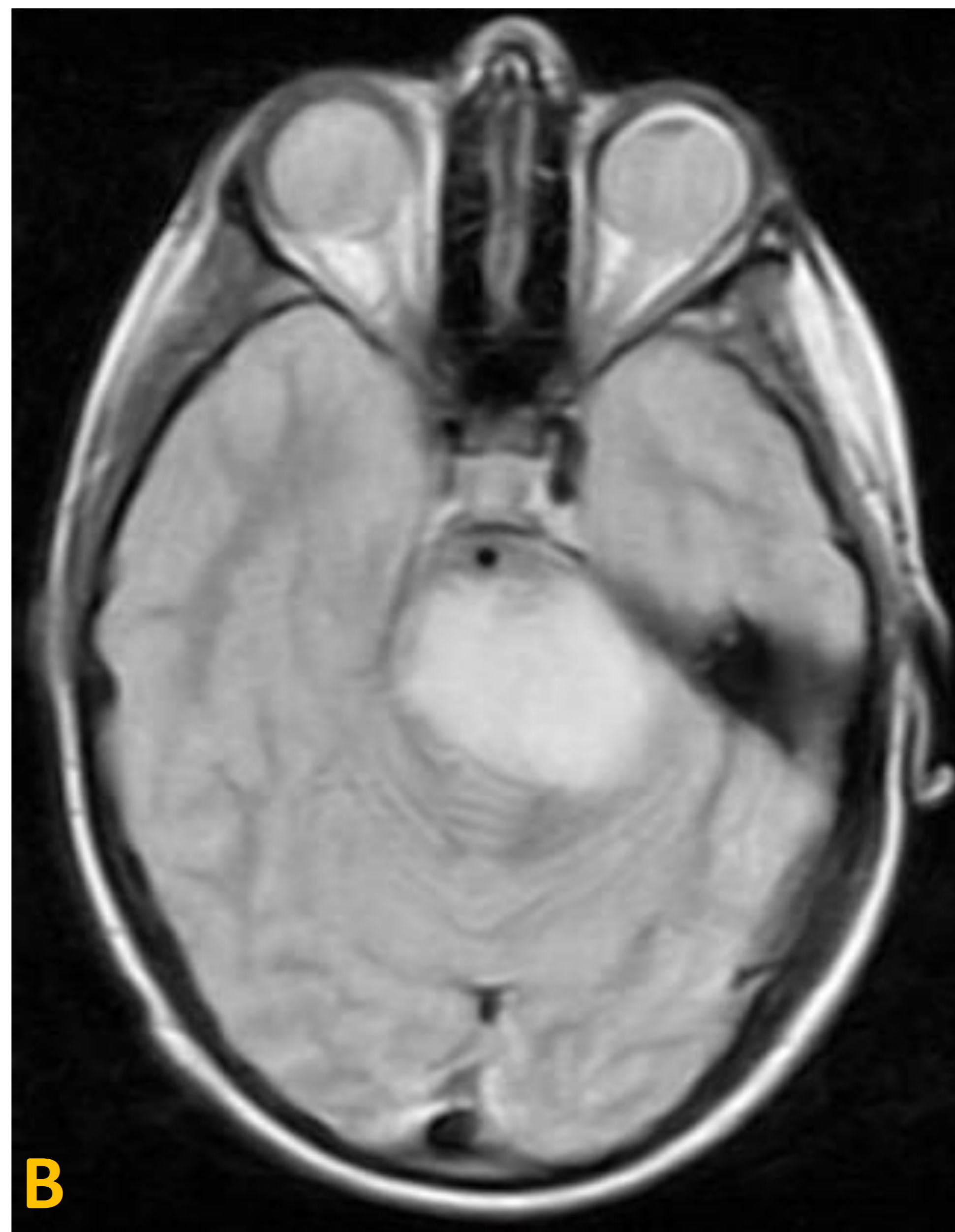
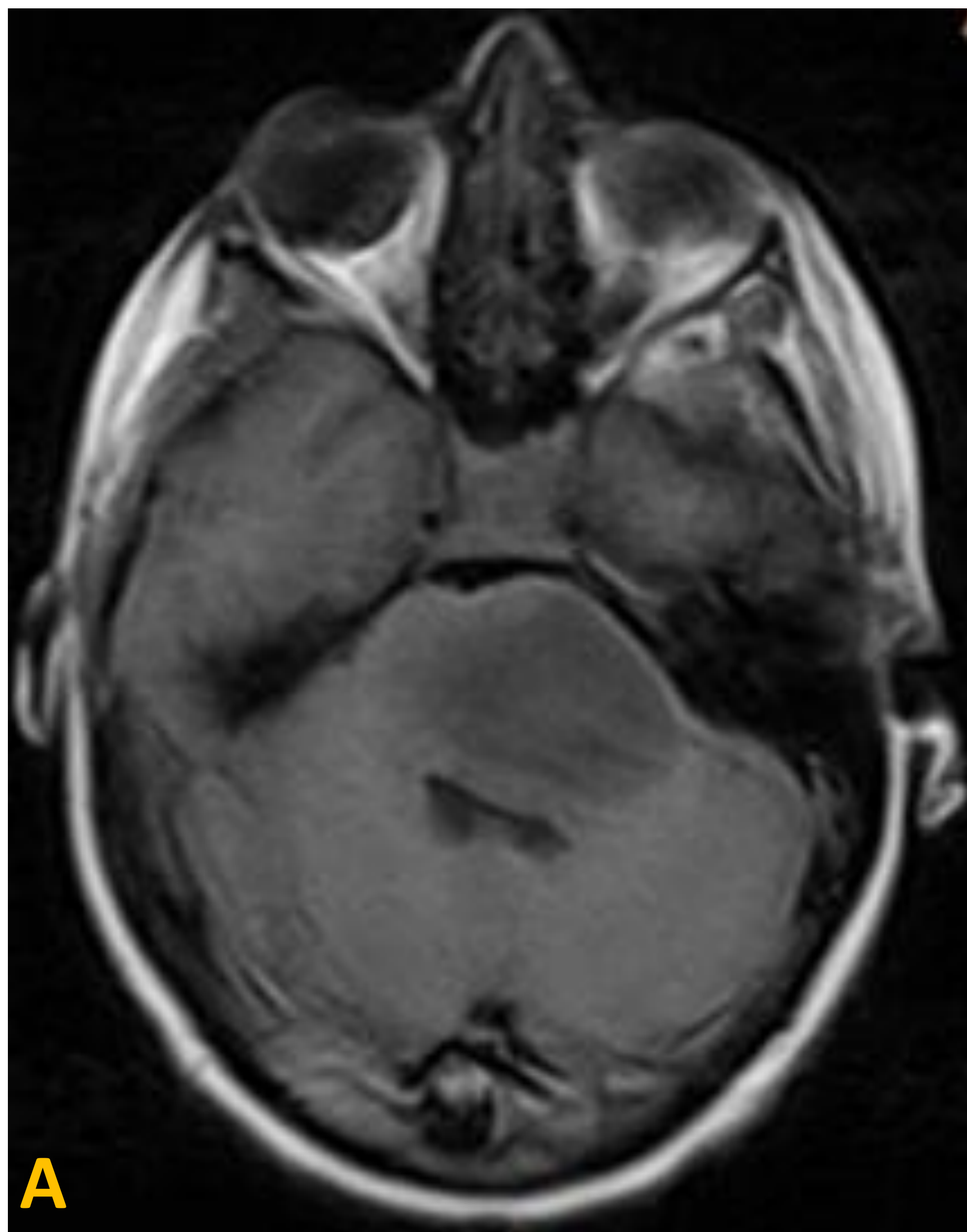


Figura 1. Secuencias en plano axial T1 sin contraste (A), DP (B) y FLAIR (C). Proceso expansivo en las estructuras del tronco del encéfalo, hipointenso en secuencias potenciadas en T1 e hiperintenso en secuencias potenciadas en T2 - DP y FLAIR.

Tras la administración de contraste, el tumor no mostraba realce .

Se diagnosticó como **probable glioma difuso del tronco del encéfalo.**

Recibió tratamiento con radioterapia y quimioterapia (Temozolamida y Nimotuzumab).

Caso 6

Niño de 8 años con clínica de 15 días de evolución con mareos con giro de objetos que empeora con los movimientos corporales y asocia desequilibrio e inestabilidad de la marcha.

A pesar del tratamiento, el tumor progresó y el niño falleció al año.

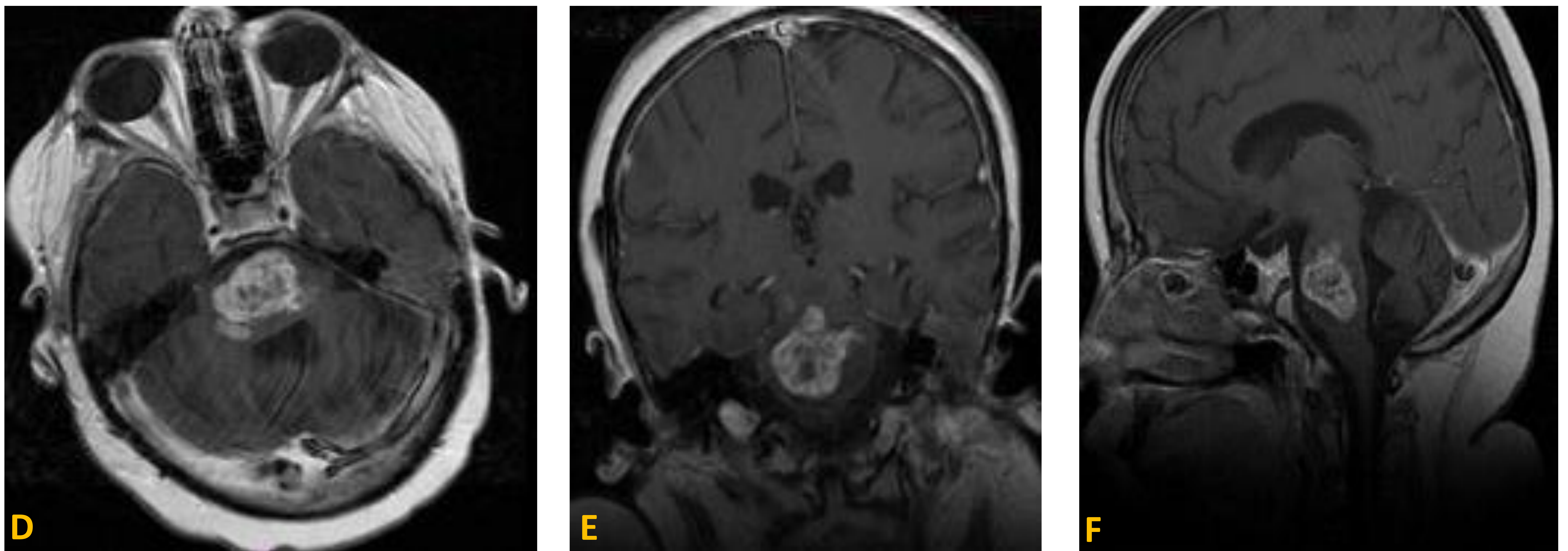


Figura 2. Secuencias T1 con contraste en los planos axial (D), coronal (E) y sagital (F). Estudio de control tras el tratamiento recibido donde se identifica realce intenso y heterogéneo de la lesión en relación con progresión tumoral. Cabe reseñar que en la RM inicial el tumor no mostraba realce tras la administración del contraste.

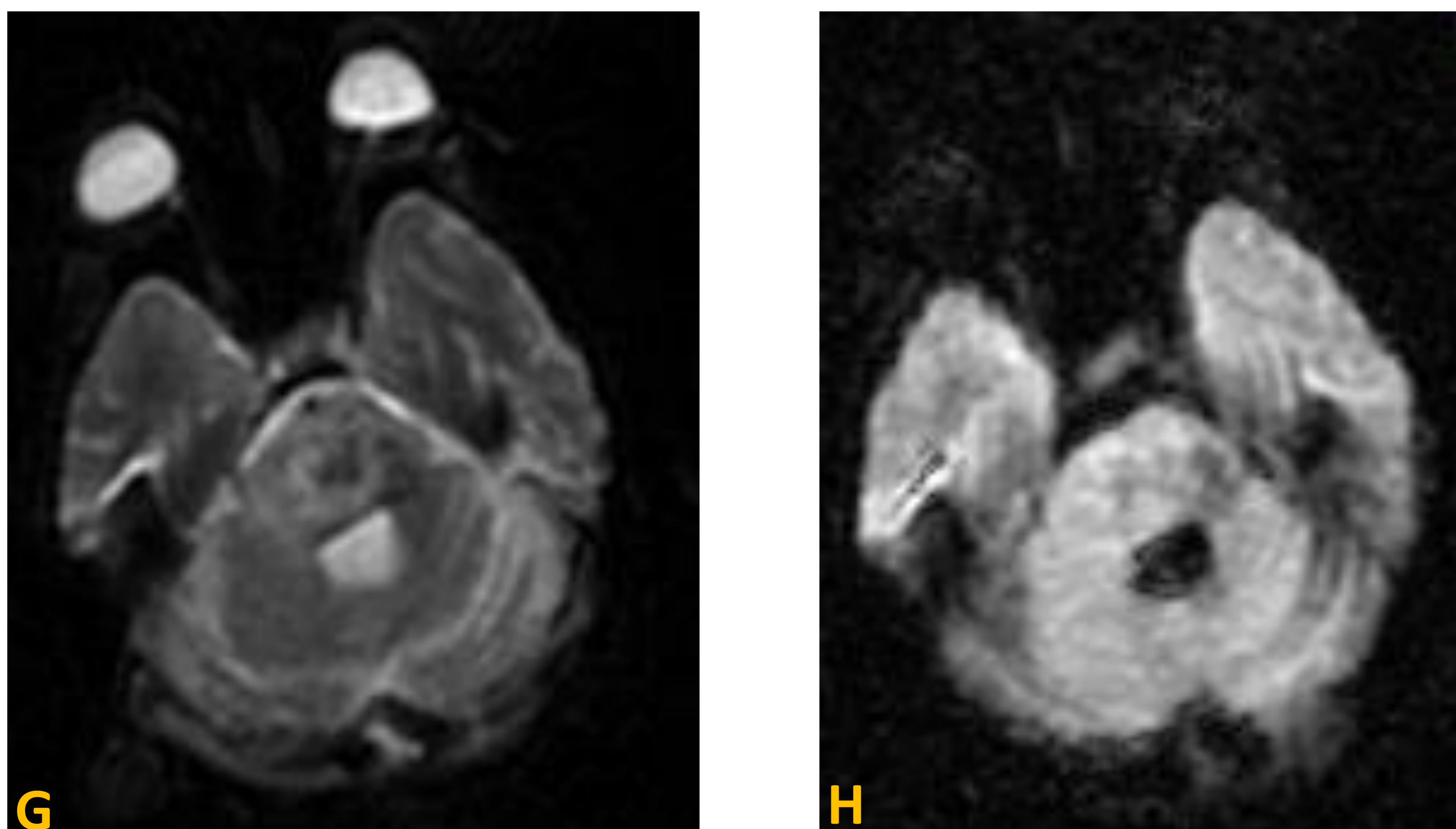


Figura 3. Secuencias de difusión: valor de b alto (G) y mapa ADC (H). Secuencia de difusión en la RM de control post-tratamiento donde no se visualiza restricción en la difusión de la progresión tumoral.

Caso 7

Niña de 3 años con clínica de vómitos intermitentes, cefalea holocraneal, inestabilidad de la marcha, dolor en miembros inferiores y estrabismo brusco convergente desde hace 1 mes.

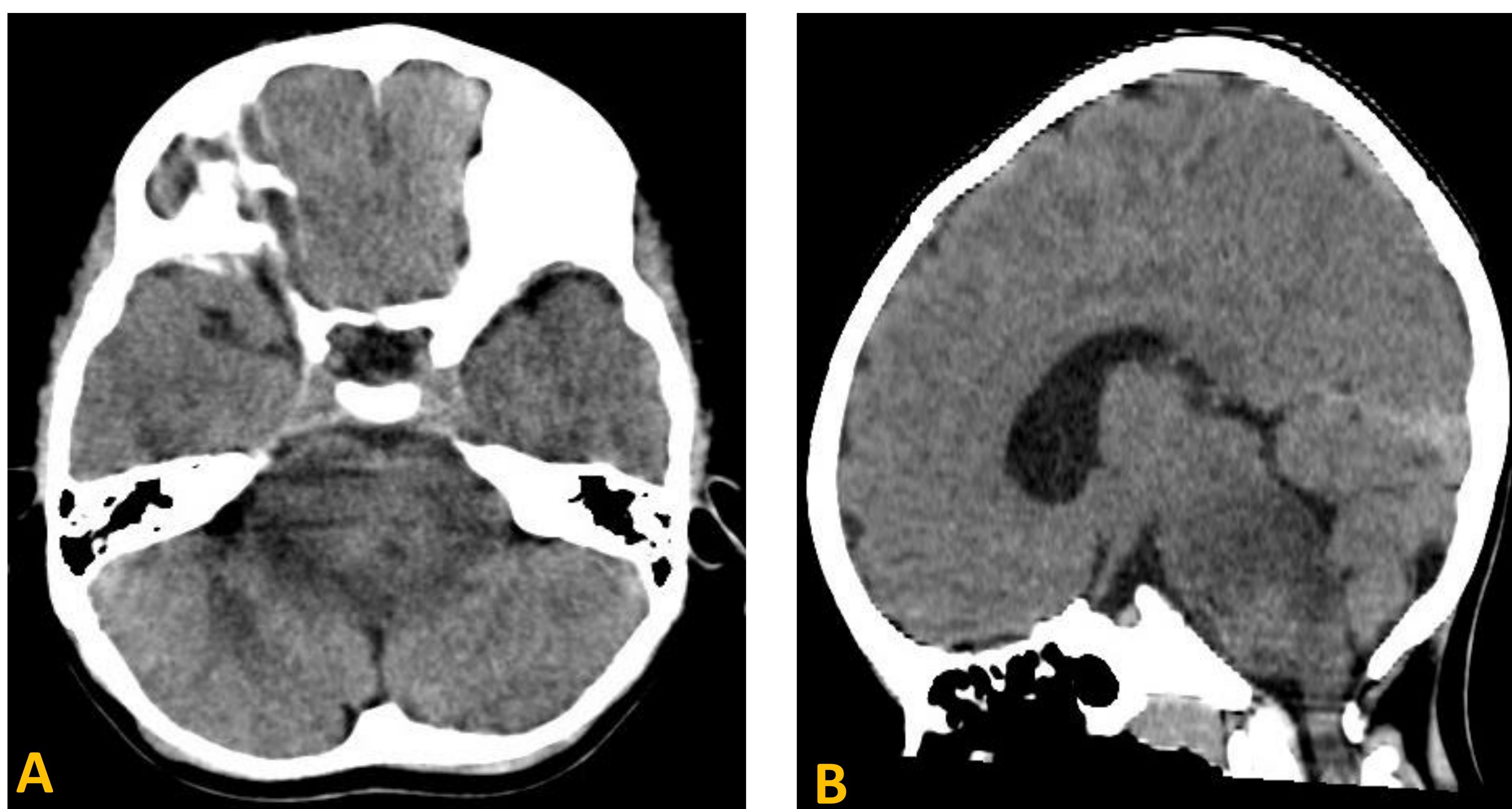


Figura 1. Se realizó TC de cráneo sin contraste de forma urgente (A: plano axial y B: plano sagital). Masa expansiva centrada en la protuberancia que comprime el IV ventrículo ocasionando hidrocefalia supratentorial. Dados los hallazgos se completó estudio con RM craneal.

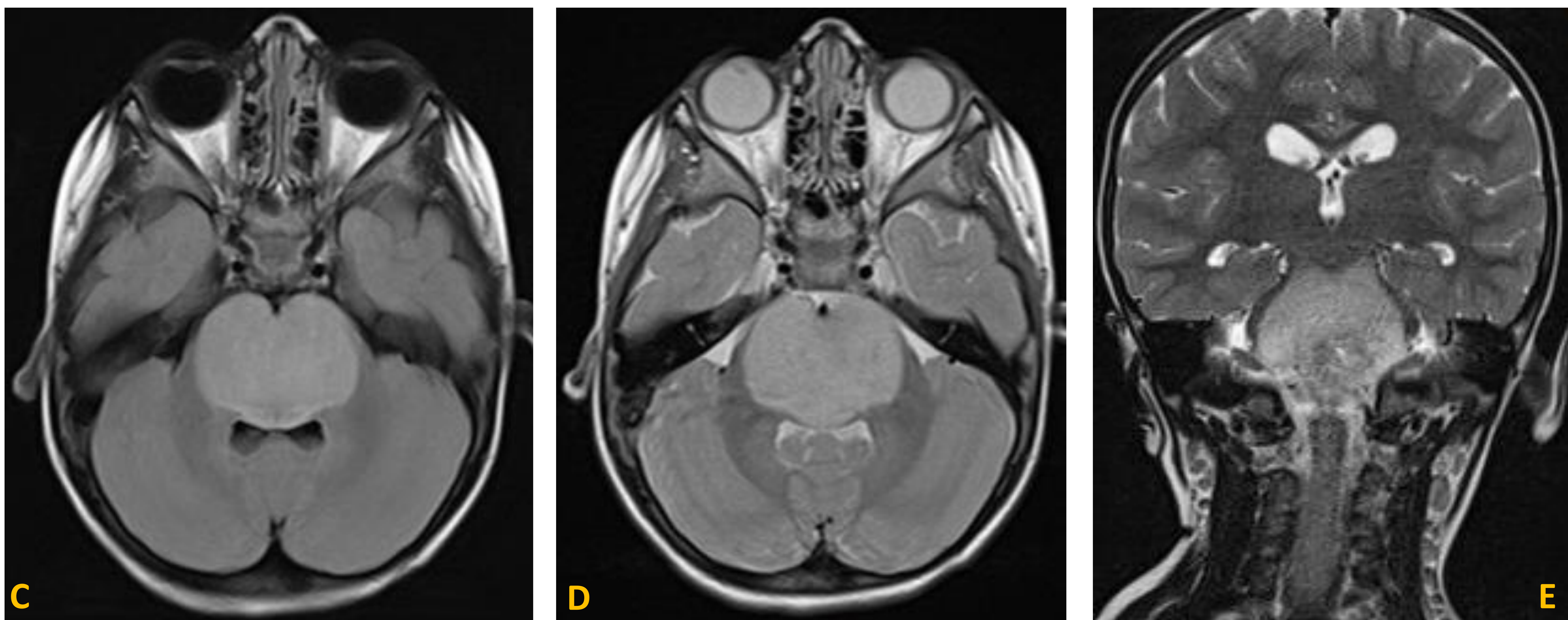


Figura 2. Secuencia FLAIR en plano axial (C). Secuencias DP en planos axial (D) y coronal (E). La lesión se extiende cranealmente hacia el mesencéfalo y caudalmente hasta la unión bulbo-protuberancial, englobando a la arteria basilar y a la arteria vertebral izquierda. Muestra hiperintensidad de señal en secuencias potenciadas en T2-FLAIR y DP.

Caso 7

Niña de 3 años con clínica de vómitos intermitentes, cefalea holocraneal, inestabilidad de la marcha, dolor en miembros inferiores y estrabismo brusco convergente desde hace 1 mes.

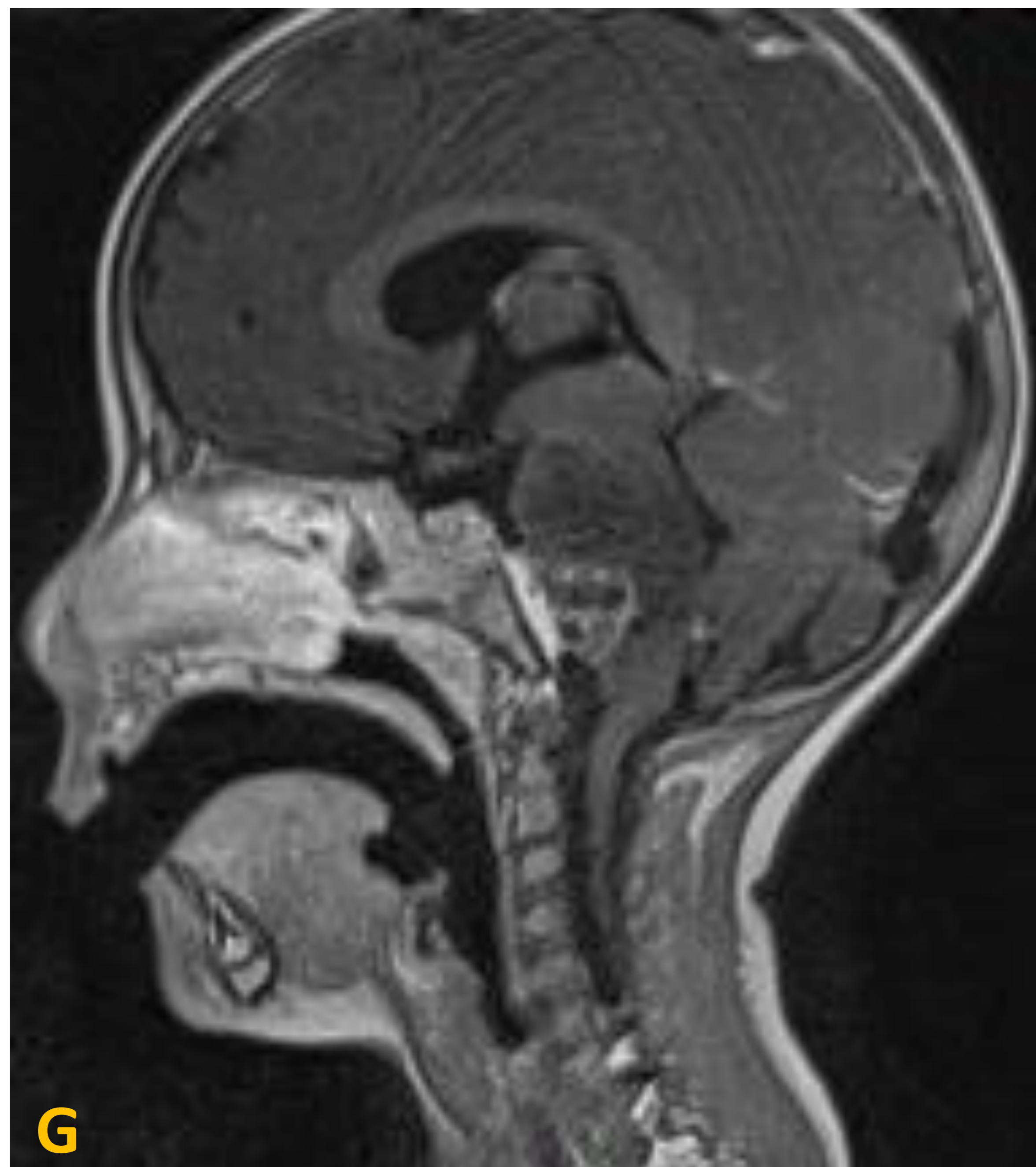
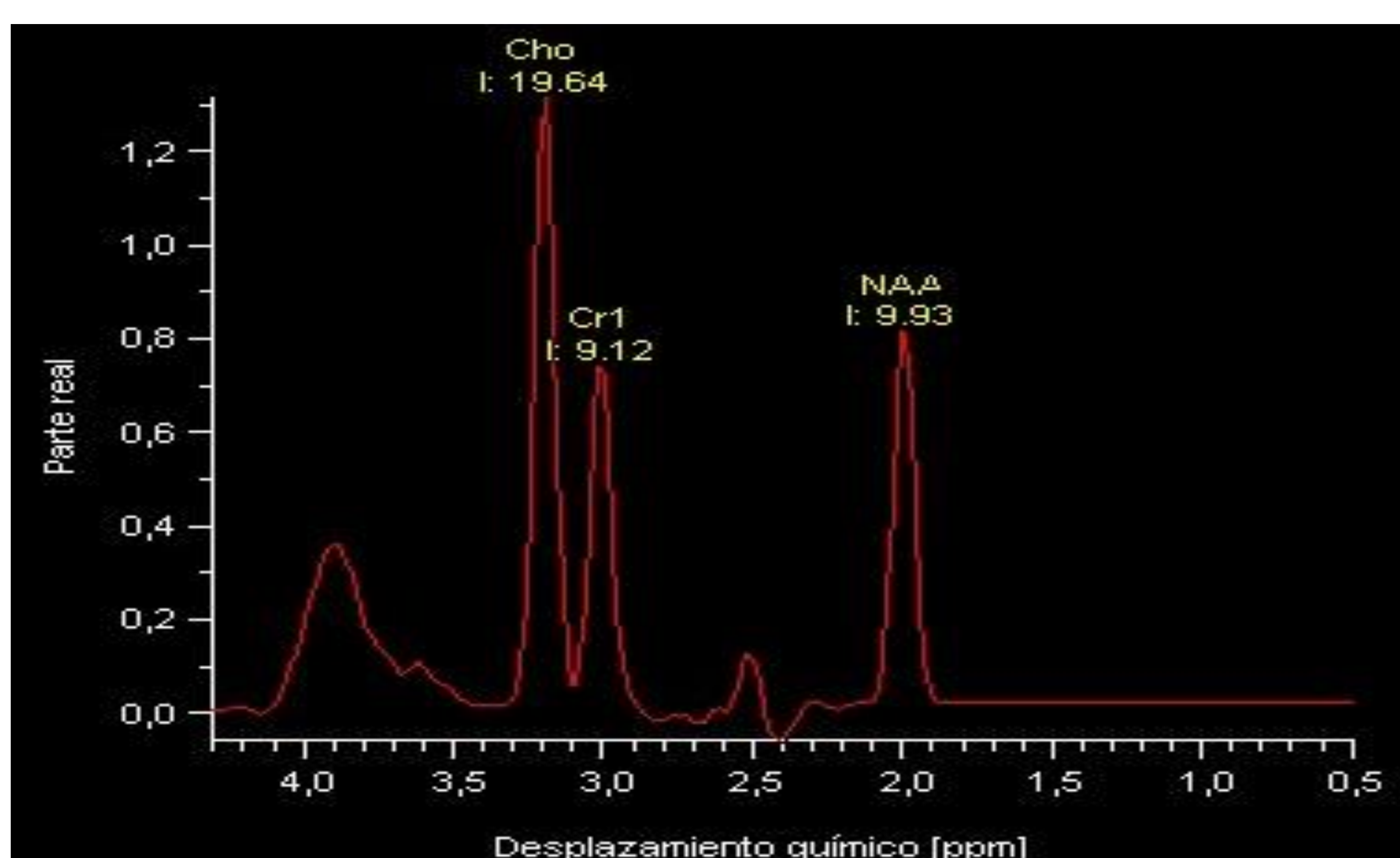


Figura 3. Secuencias T1 en plano sagital sin contraste (F) y con contraste (G). La lesión era hipointensa en secuencias potenciadas en T1. Tras la administración de contraste, mostraba una zona de intenso realce periférico y necrosis central localizada en la porción más caudal y anterior.

El estudio de perfusión mostró bajo volumen cerebral sanguíneo relativo de la mayoría de la masa con aumento del volumen cerebral sanguíneo relativo en la zona de realce tras el contraste.

Se diagnosticó como un **posible glioma del tronco del encéfalo con zonas de degeneración de aspecto anaplásico.**

El niño recibió radioterapia pero falleció al año y medio tras el diagnóstico.



← **Figura 4.** El estudio de espectroscopia mostró un pico alto de colina y disminución del NAA en la zona de realce.

Caso 8

Niño de 12 años con neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada a los 2 años de edad, con trastorno de la coordinación con torpeza motora y aparente debilidad en la parte izquierda del cuerpo.

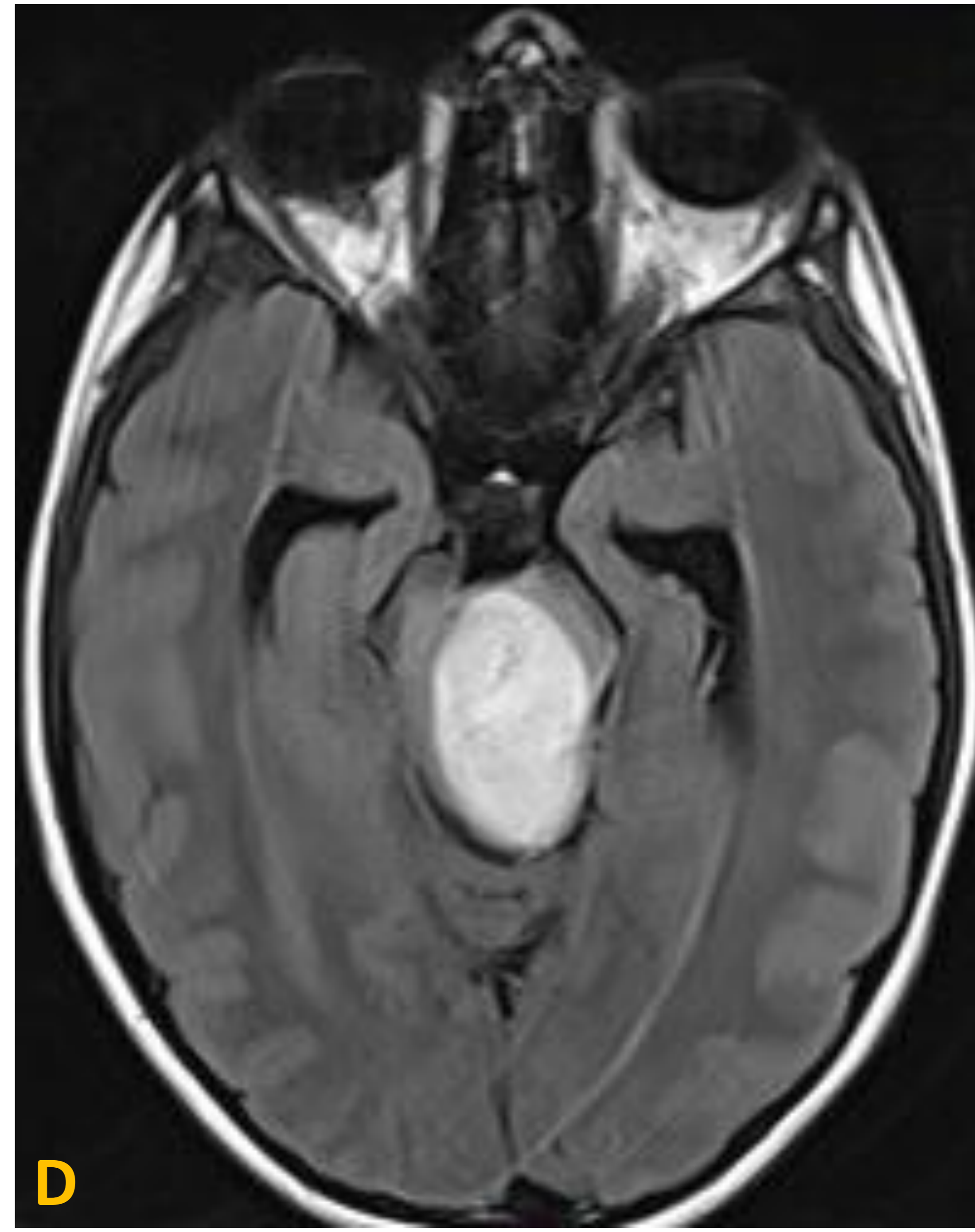
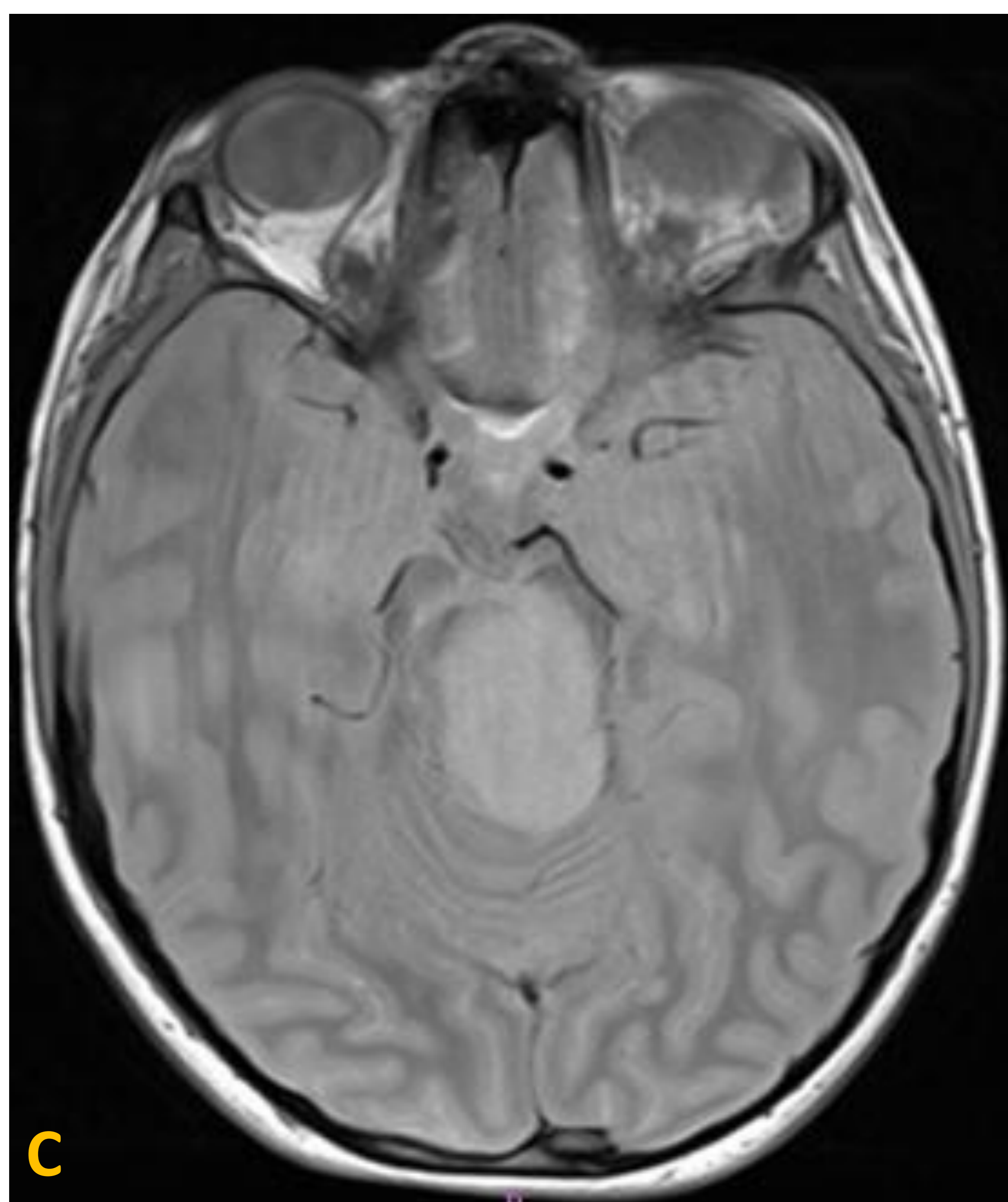


Figura 1. Secuencia T1 sin contraste en plano sagital (A). Secuencias en plano axial T2 (B) y DP (C). Secuencia FLAIR en plano axial (D). Masa troncoencefálica con epicentro en el mesencéfalo y extensión caudal y dorsal, con efecto masa sobre el IV ventrículo y obliteración del acueducto de Silvio que está provocando marcada hidrocefalia supratentorial. Presenta baja intensidad de señal en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensidad de señal en secuencias potenciadas en T2, DP y FLAIR.

Caso 8

Niño de 12 años con neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada a los 2 años de edad, con trastorno de la coordinación con torpeza motora y aparente debilidad en la parte izquierda del cuerpo.

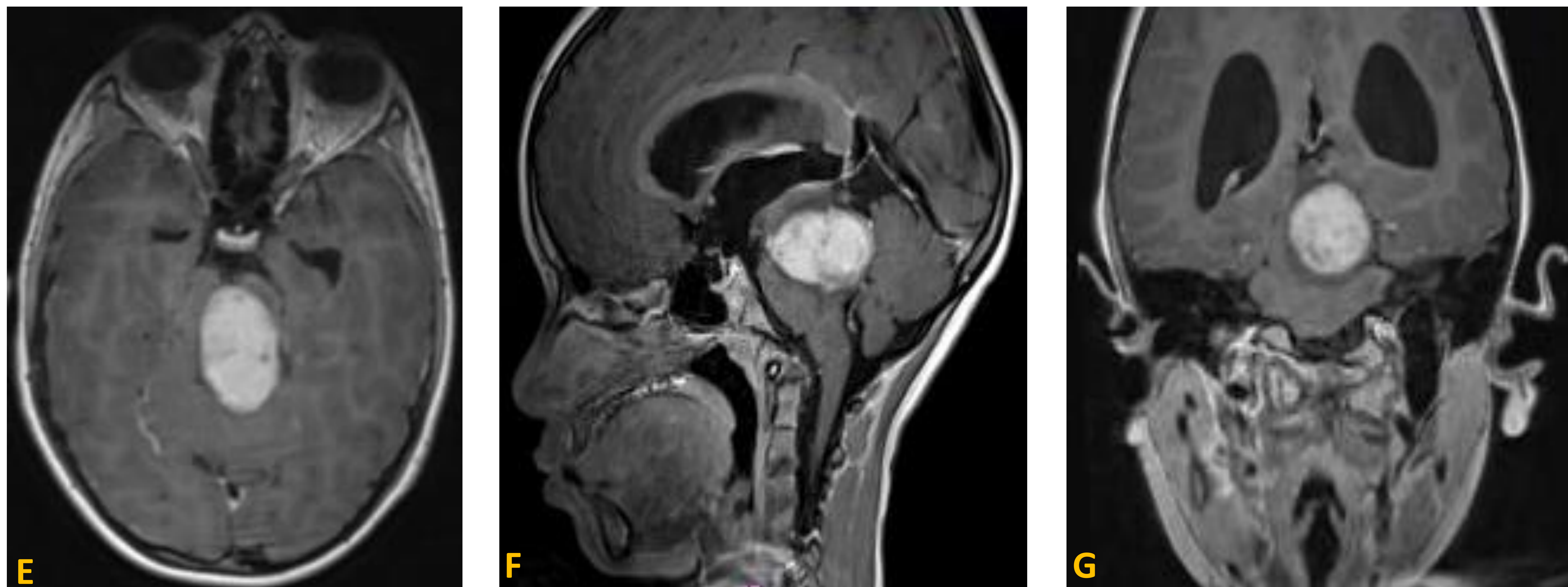


Figura 2. Secuencias potenciadas en T1 con contraste en los planos axial (E), sagital (F) y coronal (G). Tras la administración del contraste, la masa muestra un realce intenso y homogéneo.

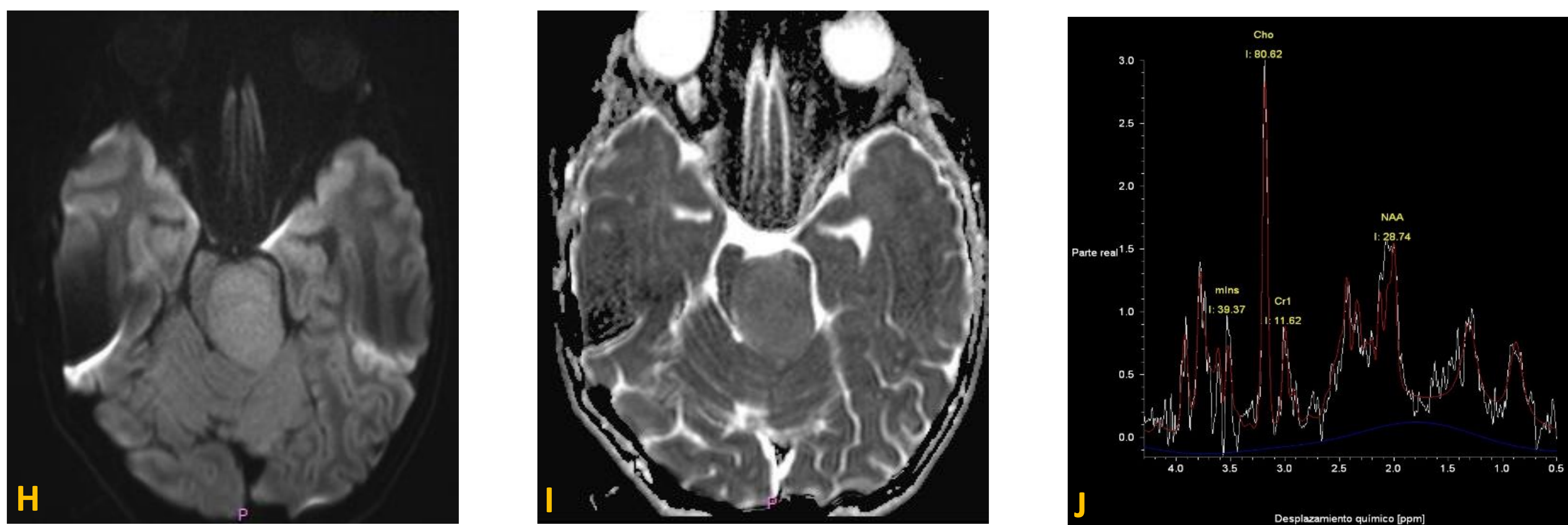


Figura 3. Secuencias de difusión: valor de b alto (H) y mapa ADC (I). Espectroscopia (J). En el estudio de difusión el tumor no mostraba restricción. En el estudio de espectroscopia se observó aumento del ratio colina/creatina y disminución del N-acetil-aspartato.

Se realizó resección quirúrgica parcial de la masa con diagnóstico de **Astrocitoma grado II - Ganglioma grado I (WHO 2016).**

Recibió tratamiento con quimioterapia según protocolo LGG 2004.

Caso 8

Niño de 12 años con neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada a los 2 años de edad, con trastorno de la coordinación con torpeza motora y aparente debilidad en la parte izquierda del cuerpo.

Actualmente el niño está en tratamiento compasivo con Selumetinib debido a la progresión clínica y radiológica del tumor.

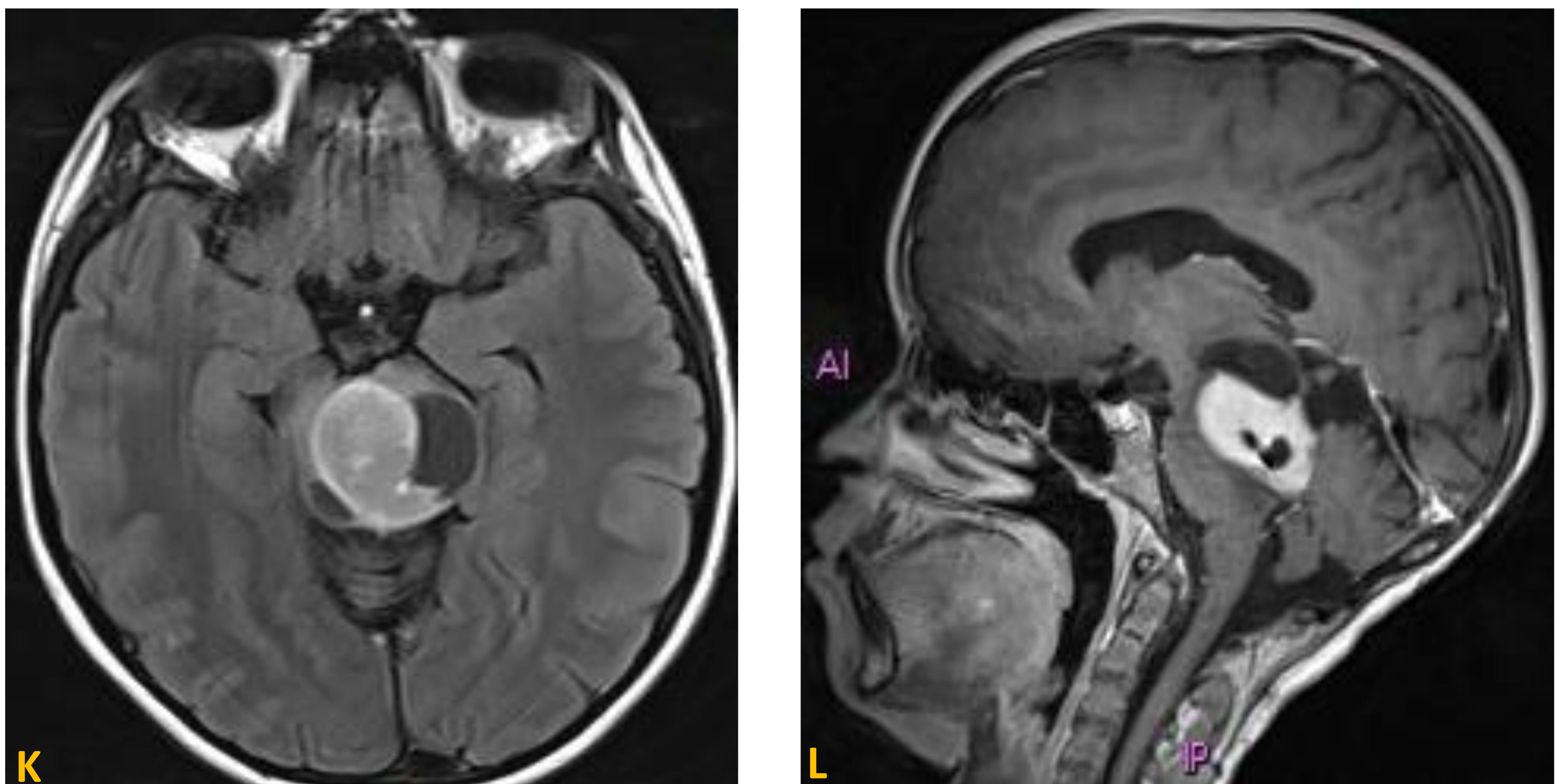


Figura 4. Secuencias T1 con contraste en los planos axial (K) y sagital (L). Aumento de tamaño de la masa conocida, con intenso realce tras la administración de contraste y cambios necróticos y quísticos en relación con progresión tumoral.

Los niños con **neurofibromatosis tipo 1** tienen mayor propensión a presentar **gliomas de grado bajo**, en especial en la vía óptica.

En muy pocas ocasiones, los pacientes con NF1 presentan gliomas de grado alto.

A veces, estos tumores son el resultado de la transformación de un tumor de grado inferior.

Caso 9

Niña de 3 años con clínica de 9 días de cojera y posterior ataxia de 24 horas de evolución.

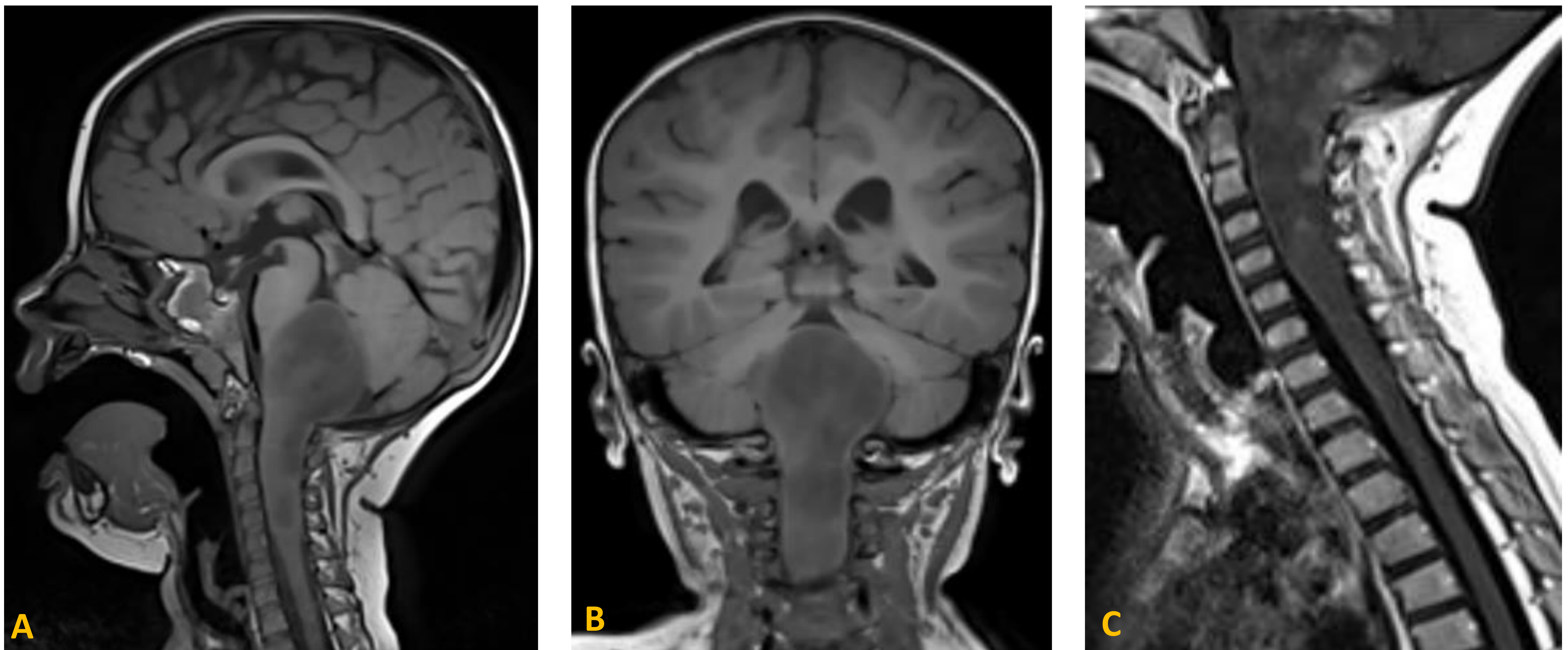


Figura 1. Secuencias T1 sin contraste en planos sagital (A) y coronal (B). Sagital T1 sin contraste de columna cérvico-dorsal (C). Gran proceso expansivo localizado en la unión bulbo-medular, con extensión caudal por la médula cervical, que provoca obliteración y desplazamiento craneal del IV ventrículo, provocando hidrocefalia supratentorial. Muestra hipointensidad de señal en las secuencias potenciadas en T1.



Figura 2. Secuencias T2 en plano sagital (D) y coronal (E). Secuencia FLAIR en plano sagital (F). En las secuencias potenciadas en T2 la lesión se muestra hiperintensa. No muestra áreas quísticas ni cambios necróticos. La lesión mostraba contacto con ambas arterias vertebrales sin englobar a la arteria basilar.

Caso 9

Niña de 3 años con clínica de 9 días de cojera y posterior ataxia de 24 horas de evolución.

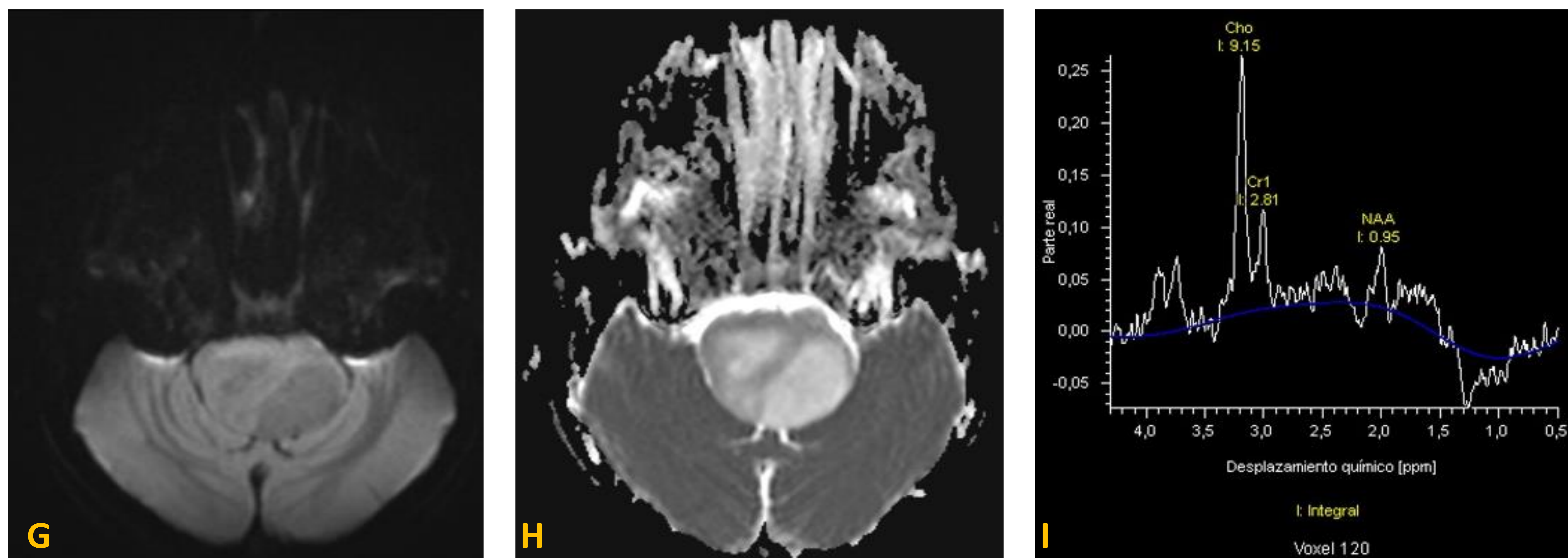


Figura 3. Secuencias de difusión: valor de b alto (G) y mapa ADC (H). Estudio de espectroscopia (I). En el estudio de difusión, la lesión no mostraba restricción. El estudio de espectroscopia mostró aumento del índice colina/creatina y disminución del N-acetil-aspartato.

Tras la administración de contraste, inicialmente realzaba de forma heterogénea el componente exofítico y muy escasamente el resto del tumor, aunque esta captación aumentaba de forma significativa en fases más tardías.

Estos hallazgos sugirieron glioma exofítico del tronco del encéfalo (unión bulbo-protuberancial) con extensión a la médula espinal cervical.

Se realizó resección quirúrgica subtotal de la neoplasia con resultado histológico de glioma del tronco del encéfalo de bajo grado con reordenamiento positivo para el gen BRAF y negatividad de delección CDKN2A/B, compatible con **astrocitoma pilocítico grado 1** (CNS WHO 2021).

Actualmente la niña se encuentra incluida en el ensayo clínico FireFly2 recibiendo Tovorafenib 10 ml/semana, inicialmente durante 2 años (prorrogable hasta 5 años).

Caso 10

Niña de 4 años que presenta cefalea occipital, nistagmo horizontal bilateral, inestabilidad de la marcha con base de sustentación amplia y tortícolis compensadora.

Presentaba vértigo y vómitos al despertar desde hace un mes e imposibilidad para dormir en decúbito supino.

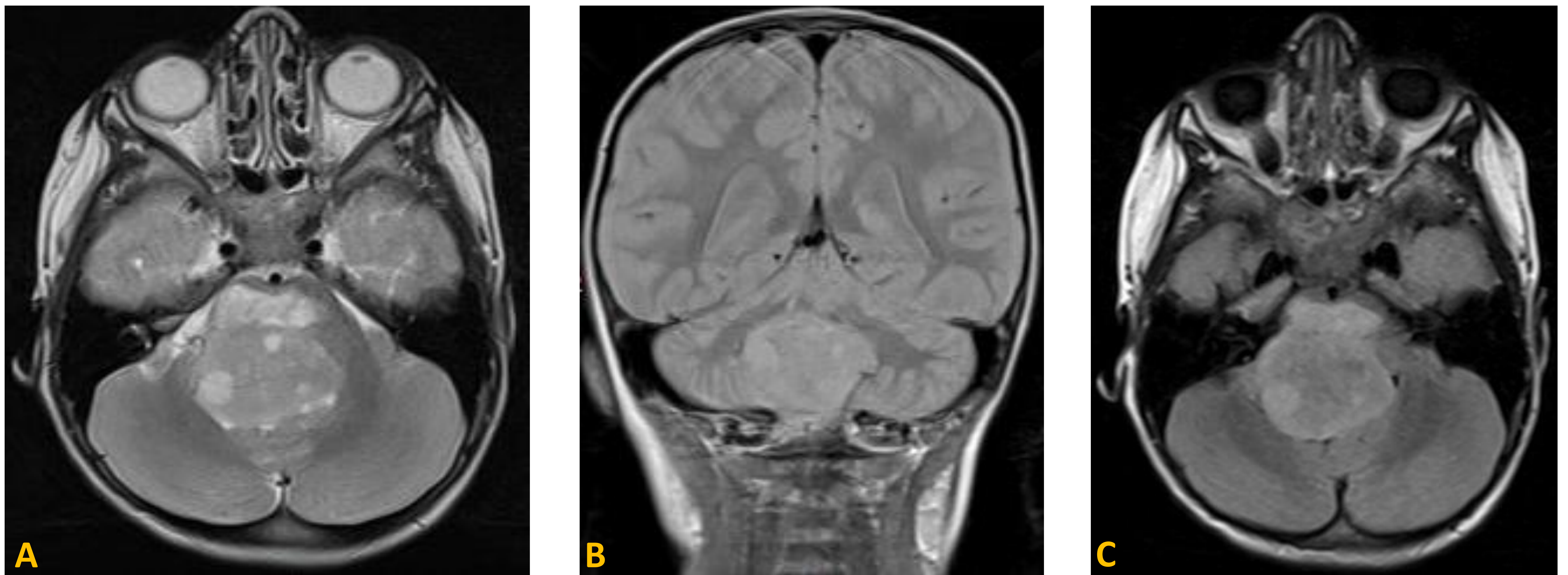


Figura 1. Secuencias DP en planos axial (A) y coronal (B). Secuencia FLAIR en plano axial (C). Masa bulbo-protuberancial con componente exofítico dorsal, extensión craneal al pedúnculo cerebeloso derecho y caudal a la unión bulbo-medular. Está provocando hidrocefalia supratentorial. Es las secuencias potenciadas en T2 DP y FLAIR se muestra moderadamente hiperintensa con respecto a la sustancia gris y presenta áreas internas de mayor intensidad de señal por componente quístico.

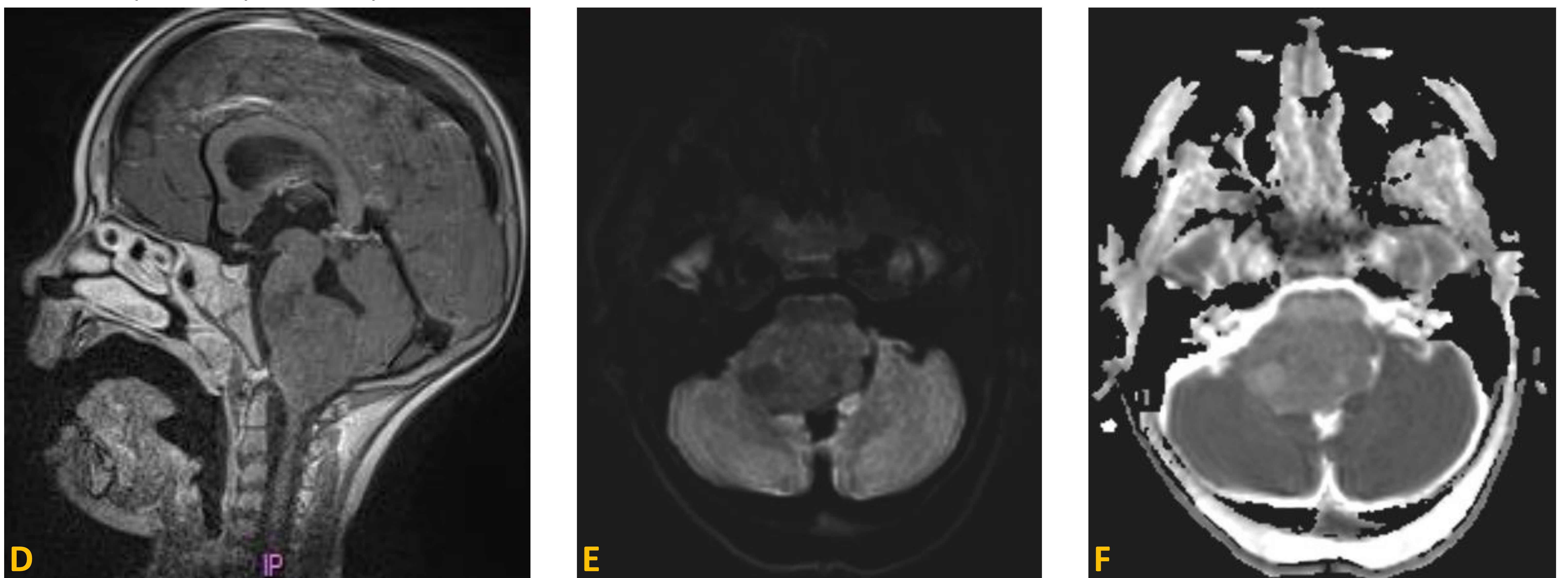


Figura 2. Secuencia T1 con contraste en plano sagital (D). Estudio de difusión: valor de b alto (E) y mapa ADC (F). En las secuencias potenciadas en T1 la lesión es isointensa con respecto al parénquima cerebral, con algunas zonas algo hipointensas. Tras la administración del contraste no muestra realce. En el estudio de difusión tampoco muestra restricción a la difusión.

Caso 10

Niña de 4 años que presenta cefalea occipital, nistagmus horizontal bilateral, inestabilidad de la marcha con base de sustentación amplia y tortícolis compensadora.

Presentaba vértigo y vómitos al despertar desde hace un mes e imposibilidad para dormir en decúbito supino.

El estudio de espectroscopia tumoral mostró aumento del índice colina/creatina y disminución del N-acetil-aspartato.

Dado el comportamiento de la masa, los hallazgos radiológicos sugerían corresponder con un astrocitoma de bajo grado.

Se realizó biopsia esterotáxica con resección parcial de la lesión y el resultado anatomopatológico fue de **glioma difuso de la línea media H3K27M mutado**.

La niña ha sido incluida en el ensayo clínico ONC201 y está recibiendo radioterapia.

En la última RM de control (centro externo) se describe que el tumor ha disminuido de tamaño (pasando de 5 a 3 cm actualmente).

Resultados

Sexo y edad	Diagnóstico	Difusión	Realce tras el contraste	VSCr	Tratamiento	Evolución
♀ 8 años	GDLM H3K27M positivo	Restringida	Sí	↑	CT y DVP	Fallecido
♀ 6 años	DIPG	Restringida	No	↓	QT y RT	Fallecido
♀ 7 años	Posible DIPG	Facilitada	No	--	QT, RT e hipertermia	Fallecido
♀ 7 años	Posible glioma de bajo grado	Facilitada	No	=	Ninguno	Vive
♀ 3 años	Ganglioglioma	Facilitada	Sí	--	Protocolo LGG 2004	Cuidados paliativos
♂ 8 años	Posible glioma difuso TE	Facilitada	No	--	RT y QT	Fallecido
♀ 3 años	Posible glioma difuso TE anaplásico	Restringida	Sí	↑	RT	Fallecido
♂ 12 años NF-1	Astrocitoma grado II- Ganglioma grado I (WHO 2016)	Facilitada	Sí	=	Protocolo LGG 2004	Progresión. Selumetinib
♀ 3 años	Astrocitoma pilocítico grado 1 (WHO 2021)	Facilitada	Sí	--	QT	Ensayo clínico FireFly2
♀ 4 años	GDLM H3K27M positivo	Facilitada	No	--	RT	Ensayo clínico ONC201

Tabla resumen. Abreviaturas: VSCr: volumen sanguíneo cerebral relativo; GDLM: glioma difuso de la línea media; DIPG: glioma pontino intrínseco difuso; TE: tronco del encéfalo; CT: corticoterapia; DVP: derivación ventriculoperitoneal; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; NF-1: neurofibromatosis tipo 1.

La lectura de los casos por las 3 radiólogas y la residente mostraron alta concordancia diagnóstica, habiendo sólo pequeñas discrepancias en la interpretación de las secuencias de difusión y en el estudio de perfusión.

En los estudios de RM, los gliomas del tronco del encéfalo, tanto los de bajo grado como los de alto grado se muestran **hipointensos en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensos en secuencias T2** (también DP y FLAIR).

En las secuencias de difusión muestran una **restricción variable**. De los 3 gliomas difusos de la línea media H3K27M positivos confirmados histológicamente, 2 de ellos restringían en las secuencias de difusión. Si tenemos en cuenta tanto los confirmados histológicamente como los no confirmados (con diagnóstico radiológico probable), de los 6 gliomas de alto grado sólo 3 mostraban restricción en la difusión. Al contrario que los gliomas de bajo grado que ninguno mostró restricción en las secuencias de difusión.

El realce tras la administración de contraste fue muy variable, tanto en los gliomas de alto grado como en los de bajo grado. De los gliomas de alto grado, sólo 2 de ellos mostraron realce siendo 1 de ellos un GDLM H3K27M positivo y el glioma anaplásico por diagnóstico radiológico. Entre los gliomas de bajo grado, 3 de los 4 casos mostraron realce tras la administración de contraste.

El estudio de perfusión cerebral también fue variable entre los 5 casos que tenían realizado este estudio y en los que era valorable. En 2 de los gliomas de alto grado (1 de ellos no confirmado histológicamente pero con probable diagnóstico radiológico de glioma con degeneración anaplásica) se observó aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo, sin embargo el caso de DIPG confirmado histológicamente no mostró aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo. Por otra parte, los dos gliomas de bajo grado con estudio de perfusión realizado y valorable, sí mostraron disminución del volumen sanguíneo cerebral relativo en comparación con otra área cerebral sana.

En los 7 casos en los que se realizó estudio de espectroscopia, se observó **aumento de la colina y del ratio colina-creatina**. En 3 de estos casos además se apreciaba **aumento del lactato**, siendo 2 de estos casos DIPG (1 de ellos como diagnóstico radiológico probable). En los otros 4 casos, existía disminución del N-acetil-aspartato, siendo 3 de ellos tumores de bajo grado y el otro un glioma difuso de la línea media H3K27M positivo.

Se realizó RM con contraste intravenoso de la columna vertebral completa en 4 casos (en 3 gliomas de alto grado y 1 de bajo grado) sin evidencia de afectación medular.

De los 10 casos, hubo **9 niñas y 1 niño** de edades comprendidas entre los **3 y los 12 años** (la edad media fue de 6 años).

Se obtuvo confirmación histológica de 6 de los tumores mediante biopsia o resección parcial. Entre los casos con diagnóstico anatomopatológico se encontraron: 3 gliomas difusos de la línea media H3K27M positivo (1 de ellos diagnosticado como DIPG en su momento, año 2014), 1 ganglioglioma troncoencefálico y 2 astrocitomas (1 de ellos grado II – Ganglioma grado I WHO 2016, y el otro un astrocitoma pilocítico grado I CNS WHO 2021).

Los casos que no se confirmaron histológicamente pero se asumió por pruebas de imagen su diagnóstico fueron: 1 DIPG, 1 glioma del tronco del encéfalo de bajo grado y 2 gliomas difusos del tronco del encéfalo (1 de ellos de aspecto anaplásico).

Fallecieron 5 de los 10 casos al poco tiempo del diagnóstico, siendo la **media de supervivencia de 14 meses** desde el momento del debut de la clínica. Los casos fallecidos correspondieron todos a gliomas difusos: 2 de ellos de los confirmados como gliomas difusos de la línea media H3K27M positivos (1 como DIPG en su momento), otro como probable DIPG sin confirmación histológica y otros 2 como gliomas difusos del tronco del encéfalo también sin confirmación histológica (uno de ellos de aspecto anaplásico).

Aunque no todos recibieron tratamiento, el arsenal terapéutico incluyó corticoides, válvula de derivación ventricular en aquellos casos que asociaban hidrocefalia, cirugía con resección parcial, quimioterapia y radioterapia. El tratamiento con quimioterapia incluyó el protocolo LGG 2004 en 2 casos, que consiste en la combinación de Vincristina/Carboplatino o Vinblastina (6 meses de inducción más 12 meses de consolidación). Estos 2 pacientes siguen con vida actualmente.

El resto de casos tratados con quimioterapia recibieron Bevacizumab, Temozolomida metronómica, Nimotuzumab, Selumetinib y Tovorafenib. En uno de los casos de DIPG se asoció hipertermia al tratamiento de quimioterapia.

2 pacientes han sido incluidos en ensayos clínicos.

Conclusiones

- La RM permite definir la localización tumoral, analizar las características por imagen, hacer una aproximación diagnóstica y valorar la evolución o respuesta tumoral.
- La secuencia de difusión, el estudio de perfusión, el comportamiento tras la administración de contraste y el estudio de espectroscopia proporcionan la información más relevante en el análisis de los tumores de tronco del encéfalo de alto y bajo grado.
- La ausencia de restricción en la difusión y el volumen sanguíneo cerebral relativo disminuido son las características de imagen que más orientan hacia el diagnóstico radiológico de un tumor de bajo grado frente a un tumor de alto grado.
- Los gliomas de alto grado pueden mostrar distinto comportamiento en las diferentes secuencias de RM aún siendo de la misma estirpe celular.
- El glioma difuso de la línea media H3K27M alterado puede tener una “semiología benigna” con ausencia de captación de realce y restricción facilitada en las secuencias de difusión.
- Los gliomas del tronco del encéfalo de bajo grado muestran un comportamiento menos variable en las distintas secuencias de RM.

Bibliografía

WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed.: WHO Classification of Tumours: Central Nervous System Tumours. Vol. 6. 5th ed. IARC Press; 2021.

McNamara C, Mankad K, Thust S, Dixon L, Limback-Stanic C, D'Arco F, et al. 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. *Neuroradiology* [Internet]. 2022;64(10):1919–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-022-03008-6>

Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know—a minireview. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2022;164(9):2453–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-022-05301-y>

Smith HL, Wadhvani N, Horbinski C. Major features of the 2021 WHO classification of CNS tumors. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2022;19(6):1691–704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-022-01249-0>

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016;131(6):803–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>

Rashed WM, Maher E, Adel M, Saber O, Zaghoul MS. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2019 [citado el 6 de marzo de 2024];38(4):759–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802357>

D'Angelo F, Ceccarelli M, Tala, Garofano L, Zhang J, Frattini V, et al. The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1. *Nat Med* [Internet]. 2019 [citado el 6 de marzo de 2024];25(1):176–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531922>