

Meduloblastoma congénito. Informe de un caso

(Congenital medulloblastoma. A case report)

María Minerva Cu Camargo,* Jorge Alamillo Landín**

RESUMEN

El meduloblastoma es una malformación de origen neuroectodérmico que suele ser muy maligno; es el tumor cerebral más común en la infancia, ordinariamente reconocido entre los tres y nueve años de la vida. Su presentación temprana, de origen congénito, es extremadamente rara y se caracteriza generalmente por hidrocefalia e hipertensión endocraneana. La edad de presentación es un factor adverso y se acompaña de factores de mal pronóstico como antecedentes maternos y su localización en el tallo cerebral que impide su cabal resección. A menor edad de presentación, se ha asociado con mayores problemas genéticos y su pronóstico sigue siendo malo para los niños, dadas las limitaciones en su tratamiento con radioterapia en cerebros aún inmaduros. Se informa el caso de una recién nacida con diagnóstico de meduloblastoma congénito que fue confirmado por patología.

Palabras clave: Meduloblastoma, tumor cerebral congénito, tumor de fosa posterior.

SUMMARY

Medulloblastoma is a neuroectodermal origin, is intensely evil and is the most common brain tumor in children between the ages of three to nine years, but the congenital presentation is extremely rare, characterized by hydrocephalus and intracranial hypertension in most of the time. In addition to the age of onset as adverse factor, was added prognostic factors such as maternal history and location of brain stem level which prevented complete resection. Major problems have been associated with lower genetic age of presentation and prognosis remains poor even for these little children, as there are limitations in the treatment due to adverse effects from radiation therapy in immature brains. It is reported of a newborn diagnosed with congenital medulloblastoma confirmed by pathology.

Key words: Medulloblastoma, congenital brain tumour, posterior fossa tumor.

Los tumores cerebrales ocupan el segundo lugar de mortalidad de causa oncológica en los niños, entre los distintos tipos de cáncer y su frecuencia varía significativamente con la edad. Se presenta el caso de una recién nacida con meduloblastoma congénito (uno de los más comunes entre los clasificados como neoplasias sólidas); su edad de presentación en la mayoría de los casos es en preescolares y escolares y es muy raro al nacimiento.

CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido de sexo femenino, producto de la gesta cinco de una mujer de 43 años que había tenido dos abortos previos y dos embarazos a término de niños nacidos vivos sanos, con embarazo normal. El niño nació por cesárea, estimando una edad gestacional de 38 semanas por Capurro y se le calificó con un Apgar de 8/9 y sin diagnóstico de hidrocefalia, con un perímetro cefálico de 39.5 cm; sus fontanelas anterior y posterior amplias y plenas, con diastasis de la sutura sagital, tono muscular cervical disminuido, cardiopulmonar sin compromiso y sin otras anomalías. Su movilización era espontánea en las cuatro extremidades, tenía discreta hiperreflexia miotática, Babinski espontáneo bilateral y reflejos primarios globales disminuidos. Se pidió tomografía computada (*Figura 1A*) que mostró hidrocefalia supratentorial sin edema transependimario, dilatación de tercer ventrículo

* Residente de Pediatría. Médico Cirujano.

** Jefe de División del Departamento de Pediatría. Especialidad en Cirugía Pediátrica.

Hospital Nuevo Sanatorio Durango. México, Distrito Federal.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rmp>



Figura 1A. Imagen de tomografía computada de cráneo. Fase simple, corte axial a nivel del tercer ventrículo practicada en el primer día de vida extrauterina, muestra imagen de lesión redondeada hiperdensa en fosa posterior, dilatación de astas temporales y del tercer ventrículo, con disminución del espacio aracnoideo.

Figura 1B. Imagen de resonancia magnética craneal. Corte sagital en la línea media, muestra imagen de lesión vermiana hiperintensa sólida que se extiende al tectum mesencefálico.

Figura 1C. Imagen de resonancia magnética craneal en secuencia T1. Corte coronal a nivel de tercer ventrículo, muestra imagen hiperintensa en el vermis cerebeloso que desplaza hacia atrás al cuarto ventrículo y ventriculomegalia supratentorial sin edema transependimario.

Figura 1D. Imagen de resonancia magnética craneal en corte axial a nivel del mesencéfalo, se aprecia lesión en la línea media redondeada ligeramente hiperintensa que se extiende de la fosa posterior hacia regiones occipitales y deforma al tectum y parte del tegmentum mesencefálico.

y en la fosa posterior una imagen hiperdensa ovalada de 46 x 42 mm que obliteraba el cuarto ventrículo en su parte superior; se reportó una lesión tumoral infratentorial probablemente intraaxial glial o extraaxial de origen mesenquimatoso. La resonancia magnética reportó imagen hiperdensa en relación con el parénquima cerebral en la región pancerebelosa que infiltraba el tallo cerebral en el puente, mesencéfalo y lámina cuadrigeminal, que protruía por la hendidura tentorial encefálica y borra las folias cerebelosas, por su efecto compresivo sobre acueducto de Silvio, además de ocasionar la dilatación ventricular supratentorial con hidrocefalia obstructiva (*Figuras 1B, C y D*).

Al quinto día de vida tuvo un incremento cefálico de un centímetro, las fontanelas convexas y los reflejos «primitivos» disminuidos, por lo que se decidió hacer una craniectomía suboccipital con extensión hasta ambas mastoides pretendiendo visualizar el agujero magno y el borde de ambos senos transversos. Tras la apertura

dural se observó tumor de color rosado, y en la parte profunda, de color gris perla con vascularización extrema. Se permeabilizó el acueducto de Silvio y se quedaron fragmentos del tumor adheridos al mesencéfalo, con la resección aproximada del tumor en ochenta por ciento. Se colocó ventriculostomía y su derivación exterior.

El reporte histopatológico mostró que la neoplasia era maligna con proliferación de células redondas y fusiformes, núcleos hipercromáticos y una moderada cantidad de mitosis en un estroma compacto y denso. Las células se disponían en haces cortos y largos, con entrecruzamiento a sesenta grados y con citoplasma escaso. Los núcleos tenían bordes romos predominantemente en las células fusiformes, por lo que se hizo el diagnóstico de tumor de la fosa posterior de tipo neuroectodérmico primitivo o meduloblastoma. El líquido cefalorraquídeo fue acelular.

Al mes de vida «disfuncionó» la derivación e incrementó 4 cm su perímetro cefálico. Se solicitó hacer

estudio de potenciales evocados visuales, encontrando disfunción de la vía visual izquierda con relación al daño cortical occipital derecho, así como disfunción severa de la vía auditiva bilateral, sin integración de los componentes periféricos y centrales de manera simétrica.

El electroencefalograma mostró trazos lentos y generalizados, asimétricos y asincrónicos: indicativos de disfunción cortico-subcortical generalizada con predominio del hemisferio derecho, sin actividad epileptiforme. El tamiz metabólico era normal.

En el control postquirúrgico, la tomografía mostró disminución de la lesión tumoral, con una mala delimitación de sus dimensiones, con imágenes hiperdensas por sangrado en las astas posteriores del ventrículo lateral, tercer ventrículo y neumoencéfalo, a nivel de astas anteriores del ventrículo lateral. Se identificó aumento en todo el sistema ventricular.

Durante la vida de la niña mostró la presencia de hipotonía generalizada, hipoactividad e hiporreactividad, no mostraba autonomía ventilatoria posterior a la resección del tumor, con inestabilidad hemodinámica, llegando a su muerte a los 39 días de su nacimiento.

DISCUSIÓN

El meduloblastoma es de origen neuroectodérmico,¹ se clasifica como tumor indiferenciado o embrionario, ya que expresa poco o ninguno de los marcadores neuronales y gliales, conservando las características de las células primitivas. Es considerado como muy maligno y es el tumor cerebral más común en los niños,² con una frecuencia de 30% del total de los tumores encefálicos de la fosa posterior³ y generalmente se le identifica entre los tres y los nueve años.⁴ Sin embargo, el meduloblastoma congénito (como en este caso) suele ser raro y su diagnóstico temprano depende de que los niños manifiesten signos y síntomas al nacimiento, encontrándose sólo en cerca de 1% de los casos de los tumores en la infancia.^{5,6}

La forma congénita de este tumor parece tener cierta predisposición por el sexo femenino a diferencia de la edad más común de presentación donde predomina el sexo masculino.⁷ En cuanto a su forma de inicio, el incremento del perímetro cefálico o la notoria hidrocefalia es la característica más común, debido al crecimiento rápido del perímetro cefálico que obstruye el flujo del líquido cefalorraquídeo, además de los signos de hipertensión endocraneana.^{6,8,9}

En este caso, la resonancia magnética y la tomografía permitieron descartar el diagnóstico diferencial con respecto al astrocitoma y el tumor teratoide/rabdoide pensando en que la incidencia más común a esa edad,

dejando en tercer lugar al meduloblastoma por el sitio de presentación.

De acuerdo al sistema de estadificación del meduloblastoma¹⁰ que correlaciona con los aspectos radiológicos de la metástasis, en esta niña se clasificó como **T4**, por abarcar el mesencéfalo y **M0** al no haber metástasis, a pesar de que aproximadamente 30 a 35% de los pacientes tiene evidencia de la misma con gran capacidad de recurrencia.¹¹ A su vez, este caso corresponde al grupo de alto riesgo, debido a su edad, a la localización del tumor y la resección subtotal que se hizo.^{12,13}

En la generalidad de los casos, el tumor se extiende al cerebelo y a las leptomeninges y se sitúa en la línea media, a diferencia de los adultos en quienes la mayor frecuencia de localización es la lateral y está bien delimitado: es de color gris y friable. En el estudio histopatológico suele ser un tumor extremadamente celular, las células tumorales individuales son pequeñas y tienen escaso citoplasma con sus núcleos hiper cromáticos, redondos o alargados con mitosis abundante (*Figura 2A*). Puede expresar un fenotipo glial y uno neuronal que se caracteriza por gránulos neurosecretorios o rosetas de Homer Wright (*Figura 2B*).¹⁴

En cuanto a los bordes de la principal masa tumoral, las células del meduloblastoma tienden a formar cadenas celulares lineales, las que se extienden a través del neuropilo y a diseminarse por la corteza del cerebelo formando agregaciones debajo de la piamadre, atravesándola y dando lugar a siembras neoplásicas en el espacio subaracnoideo. Al extenderse puede provocar una respuesta desmoplásica intensa (*Figura 2C*), caracterizada por un grado extremo de displasia nodular⁵ y con estimulación de la proliferación de tejido conectivo¹⁵ y en zonas de respuesta estromal, con el depósito de colágeno y nódulos de neuropilo y reticulina, compuestos de las células neurocíticas diferenciadas con núcleo uniforme.

Hay al nacimiento una serie de características sobreagregadas, las que han sido examinadas como posibles factores de riesgo en los niños con tumores del sistema nervioso central. Se ha planteado como hipótesis que las anomalías al nacimiento y la historia de abortos en la madre aumentan el riesgo de tener niños con tumores cerebrales.¹⁶ Otro aspecto importante es, que entre más joven sea el paciente, mayores probabilidades tiene de poseer un componente genético,⁴ aunado a los reportes de incidencia familiar.⁸

Las enfermedades genéticas han sido relacionadas particularmente con el cromosoma 17 isodiviso y también con el isocromosoma 17q, procedente de la duplicación del brazo largo del cromosoma 17, siguiendo en frecuencia la pérdida del 17p y la ganancia del 17q.⁴

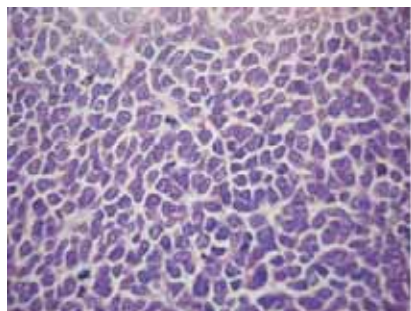


Figura 2A. El meduloblastoma se constituye por células basófilas pequeñas con citoplasma escaso, con núcleos fusiformes en forma de «zanahoria». Se aprecian las imágenes en «roseta», con moderada a abundante mitosis (los núcleos se ven más pignóticos) con cromatina grumosa.

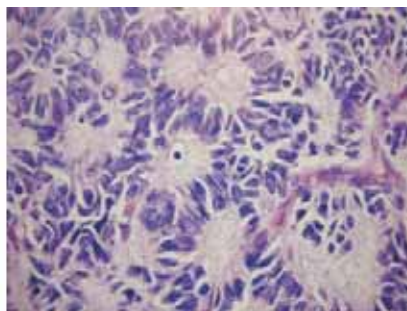


Figura 2B. Rosetas de Homer Wright. Hay diferenciación glial neuroblástica.

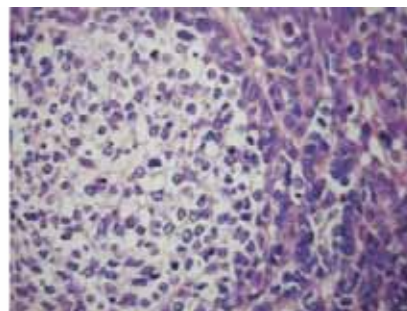


Figura 2C. Se aprecia el tipo desmoplásico por las bandas de fibrosis hialinas. Células con citoplasma más claro. El centro germinal tiene aspecto ganglionar.

La biología de estos tumores es heterogénea, observando otras alteraciones como la amplificación del oncogén MYCC, la expresión del receptor de la tirosina cinasa ERBB2 y los marcadores de proliferación celular como el antígeno Ki-67 como predictores de mal pronóstico y el incremento de la expresión del receptor de neurotrofina 3 (TRKC) como factor de buen pronóstico.^{13,17,18}

La radioterapia ha sido la mejor arma para atacar el meduloblastoma, con una tasa de curación significativa en niños mayores de 5 años, ya que éstos tienen una sensibilidad considerable. No obstante, se limita su aplicación en niños pequeños, por efectos adversos que ocasionan en los cerebros más inmaduros, ya que producen alteraciones cognitivas severas,^{2,4,19,20} como el déficit motor, la disfunción sensorial y alteraciones visuales y auditivas.¹³ En cuanto a las secuelas endocrinológicas, ocasionan insuficiencia de la hormona del crecimiento y disfunción tiroidea.²¹

El meduloblastoma de tipo desmoplásico en niños mayores de 2 años se ha asociado como factor de buen pronóstico,^{1,22} pero en niños menores no está aún claro, pues ha sido considerado como un factor adverso,² y otros estudios lo señalan como el subtipo más agresivo en la infancia.⁴

A pesar de que el pronóstico en los niños mayores es ahora mejor debido a la cirugía, a la radioterapia y la quimioterapia,¹⁹ el pronóstico en los niños menores sigue siendo malo a pesar de que el tratamiento y la supervivencia no se ha modificado notoriamente con los años, peor aún, es el pronóstico si los niños tienen metástasis² o no se logra la resección completa del tumor, siendo los niños con metástasis postoperados, con residuo significativo del tumor los que tienen más alto riesgo.⁴

El pronóstico también tiene relación con el volumen del tumor extirpado, ya que la supervivencia en los niños es mayor cuando la extirpación es completa y recibe radioterapia y quimioterapia, siendo este pronóstico hasta de 70% a los 5 años.¹⁸

A este respecto en un estudio de sobrevida¹⁹ se observó que a quienes se les hizo la resección como primer tratamiento, tuvieron una sobrevida del 73.4% en aquellos mayores de 3 años, siendo de 36.3% cuando los niños fueron menores de 3 años.

Es así, como a menor edad al momento del diagnóstico crece el riesgo de muerte,² lo que ocurrió en el caso descrito, en el que se optó por iniciar el tratamiento con la resección del tumor, la que fue incompleta debido a su localización a nivel de tallo cerebral. En este caso, pensando en lo mejor y menos doloroso no se dio radioterapia, se atendieron sus necesidades urgentes al controlar el sangrado postquirúrgico y mejorar el estado hemodinámico, lo que no permitió iniciar la quimioterapia durante los días que vivió.

En cuanto a los factores de riesgo en niños de mayor edad no coinciden con la presentación congénita de este caso, por lo que es conveniente estudiar de manera separada, marcando las diferencias en cuanto al tipo de tumoración y sus características, por lo que queda aún mucho camino por recorrer en el manejo y tratamiento estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jaime Ruiz Chávez (asesoría científica), al Dr. Héctor José Manuel Moreno Lara (asesoría científica), y a la Dra. Verónica Simancas Valencia (asesoría científica).

Referencias

- Menon G, Nair S, Muthurethinam T, Krishnakumar K, Bhattacharya RN. Medulloblastoma in children: Prognostic factors and predictors of outcome. *J Pediatr Neurosci* 2006; 1: 16-20.
- Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352: 978-86.
- García R, Guillén A, Costa JM. Medulloblastoma, una presentación infrecuente en la recurrencia local. *Neurocirugía* 2011; 22: 453-6.
- Manor E, Bodner L. Medulloblastoma-genetic alterations. *Molecular Targets of CNS Tumors* 2011; 29: 623-38.
- Komatsu F, Tsugu H, Nonaka M, Tsutsumi M, Yanai F, Yukitake K et al. Congenital medulloblastoma with atypical MRI appearance. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44: 165-8.
- Kim JH, Duncan C, Manuelidis E. Congenital cerebellar medulloblastoma. *Surg Neurol* 1985; 23: 75-81.
- Muñoz JM, De la Cruz J, Sánchez G, Guerrero A, Muñoz JA, Alejo J. Experiencia en el manejo de meduloblastoma en el Servicio de Neurocirugía Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional «La Raza». *Arch Neurociencia* 2005; 10(3): 150-5.
- Poon CC, Lim SM, Hwang WS. Congenital Medulloblastoma. *Singapore Med J* 1975; 16(3): 230-3.
- Arakaki N, Diez B, Jaimovich R, Romero C. Imagen del mes. *Arch Neurol Neuroc Neuropsiquiatr* 2009; 17(1): 53-5.
- Sarkar C, Deb P, Sharma MC. Medulloblastomas: new directions in risk stratification. *Neurol India* 2006; 54(1): 16-23.
- Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, Micheli J, Aubelle MS, Fourcade A et al. Metastatic medulloblastoma in childhood: Chang's classification revisited. *Int J Surg Oncol* 2012: 1-6.
- Wael H, Sawy EL. Outcome of children with high-risk medulloblastoma treated with pre-irradiation chemotherapy. *J Egyptian Nat Cancer Inst* 2001; 13(3): 223-8.
- Packer RJ, MacDonald T, Vezina G. Central nervous system tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24: 87-108.
- De Girolami U, Douglas CA, Frosch MP. El sistema nervioso central. En: Robbins y Cotran, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología estructural y funcional. Séptima edición. Elsevier, España McGraw-Hill Interamericana; 2006: 1411-12.
- Hodelín R, Figueredo J, Figueredo R. Meduloblastoma desmoplásico en la infancia. Presentación de tres casos. *Rev Cubana de Oncología* 1995; 11: 1-3.
- Partap S, MacLean J, Behren J, Reynolds P, Fisher P. Birth anomalies and obstetric history as risks for childhood tumors of the central nervous system. *Pediatrics* 2011; 128(3): e652-e7.
- Parsons W, Li M, Zhang X, Jones S, Leary R, Lin J et al. The genetic landscape of childhood cancer medulloblastoma. *Scienc* 2011; 331: 435-9.
- Shim K, Joo SY, Kim SH, Choi JU, Kim DS. Prediction of prognosis in children with medulloblastoma by using immunohistochemical analysis and tissue microarray. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1: 196-205.
- Kombogiorgas D, Sgouros S, Walsh A, Hockley A, Stevens M, Grundy R, et al. Outcome of children with posterior fossa medulloblastoma: a single institution experience over the decade 1994-2003. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 399-405.
- Zuzak TJ, Rist L, Eggenschwiler J, Grotzer MA, Viviani A. Paediatric medulloblastoma cells are susceptible to viscum album (Mistletoe) preparations. *Anticancer Res* 2006; 26: 3485-92.
- Pasqualini T, Alonso G, Diez B, Makiya M, Dibar E. Medulloblastoma: Aspectos endocrinológicos en la evolución alejada en pacientes pediátricos. *RAEM* 2003; 40(Supl): 180.
- Rutkowski S, Ulrich N, Hoff K, Gnekron A, Bode U, Graf N et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro-oncology* 2009: 201-10.

Correspondencia:

Dr. Jorge Alamillo Landín
 Cunero Patológico. Cuidados Intensivos
 Neonatales. Hospital Nuevo Sanatorio Durango
 Durango 296, Col. Roma, Del. Cuauhtémoc,
 México, D.F.
 Tel. 5148 4646 ext. 2021
 E-mail: dominicol@prodigy.net.mx
 minecu@yahoo.com