

**Medicent Electrón 2024;29:e3770**

**ISSN 1029-3043**

Informe de Caso

## **Glioblastoma multiforme secundario en paciente pediátrico**

### Secondary glioblastoma multiforme in a pediatric patient

Carlos Javier Artiles Rivero<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7715-6770>

Ángel Serafín Camacho Gómez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7430-9129>

Amalia Inés Luna Capote<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8389-8623>

Betsy Bell Bosch-Rodríguez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1362-2330>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Universitario «José Luis Miranda». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

\* Autor para correspondencia: Correo electrónico: [kjartiles@gmail.com](mailto:kjartiles@gmail.com)

## **RESUMEN**

El glioblastoma multiforme es una neoplasia primaria agresiva del sistema nervioso central, con pronósticos fatales para cualquier edad. Son tumores poco frecuentes en edades pediátricas y su pico de incidencia está entre los 40 y 70 años. El pronóstico de esta entidad es desfavorable y la esperanza de vida no rebasa los seis meses, luego del diagnóstico. Paciente escolar femenina de 9 años de edad, con antecedentes de neurofibromatosis tipo 2, con diagnóstico inicial de xantastrocitoma pleomórfico que progresó a glioblastoma multiforme secundario. La paciente se intervino quirúrgicamente y recibió tratamiento oncológico correspondiente. El caso que se presenta constituye un logro para la

Neurocirugía Pediátrica en el país, pues, luego de 19 meses de intervención quirúrgica y de recibir tratamiento oncológico, la paciente muestra una mejoría clínica e imageneológica.

**DeCS:** glioblastoma; neurofibromatosis; eurocirugía.

## **ABSTRACT**

Glioblastoma multiforme is an aggressive primary neoplasm of the central nervous system with fatal prognosis at any age. They are rare tumours in pediatric ages and their peak incidence is between 40 and 70 years. The prognosis of this entity is unfavourable and life expectancy does not exceed six months after its diagnosis. We present a 9-year-old female school patient with a history of neurofibromatosis type 2, with an initial diagnosis of pleomorphic xanthoastrocytoma that progressed to secondary glioblastoma multiforme. The patient underwent surgery and received the corresponding oncological treatment. This case constitutes an achievement for Pediatric Neurosurgery in the country, since the patient shows clinical and imaging improvement after 19 months of surgical intervention and receiving oncological treatment.

**MeSH:** glioblastoma; neurofibromatoses; neurosurgery.

Recibido: 2/10/2023

Aprobado: 15/12/2023

Los glioblastomas multiformes (GBM) representan entre el 12 % y el 15 % de las neoplasias intracraneales y más del 60% de los tumores astrocíticos. Son tumores agresivos, clasificados según la OMS, como gliomas grado IV; el pico de incidencia por edad varía entre los 40 y 70 años. Son ligeramente más frecuentes en varones, con una ratio varón/mujer de 1,5.<sup>(1,2)</sup>

Existen dos subtipos de glioblastomas: de novo (nuevo o primario) y secundario. Los tumores de novo se desarrollan rápidamente y tienden a mostrar su presencia

en forma abrupta, son los más comunes y una forma de glioblastoma muy agresiva; representan la mayoría de los glioblastomas en personas de 50 años en adelante. Por otra parte, menos del 10 % emerge de un tumor de bajo grado de malignidad, estos son los llamados glioblastomas secundarios; se encuentran con más frecuencia en pacientes de 45 años y menos, generalmente comienzan como astrocitomas de grado bajo o medio, programados genéticamente para transformarse finalmente, en glioblastomas malignos de crecimiento rápido.<sup>(3,4)</sup>

La incidencia anual internacional muestra un promedio de 4,2 y 12,8 casos por cada 100 000 habitantes. En Cuba, en los últimos años, ha tenido una incidencia que oscila entre 300 y 600 casos anuales, para una tasa ajustada entre 3,1 y 5,8 por cada 100 000 habitantes. Según datos del anuario estadístico cubano, la tasa de defunciones por tumores malignos de encéfalo en 2019, fue de 5,6 por cada 100 000 habitantes, con un predominio de los casos en el sexo masculino, registrándose 281 casos con una tasa de 5. Dentro de las principales causas de mortalidad en las edades comprendidas entre los 5 y 14 años, se encuentra este tipo de tumores reportándose 61 defunciones, para una tasa de 5,1 por cada 100 000 habitantes, en el 2019.<sup>(5)</sup>

En la región central de nuestro país, esta entidad ha mostrado muy baja frecuencia de aparición en edad infantil, generalmente asociado a un mal pronóstico; es por ello que los autores de este estudio se proponen como objetivos:

- Presentar el segundo caso diagnosticado y atendido por el servicio de Neurocirugía del Hospital Pediátrico «José Luis Miranda», en los últimos 20 años.
- Comparar la evolución de la paciente con reportes de la literatura.

### **Presentación del paciente**

Motivo de Consulta: dolor de cabeza. Historia de la enfermedad actual: paciente femenina de 9 años de edad con antecedentes de neurofibromatosis tipo 2, para lo cual lleva tratamiento y seguimiento por servicio de neurología. Aproximadamente, el día 15 de julio del 2019 comienza con cuadros de cefalea frontal constante, en ocasiones punzantes, de larga duración, aliviada con la administración de

analgésicos (paracetamol), sin trastornos visuales; se acompañó en dos ocasiones de cuadros eméticos, abiliosos, escasos, precedidos de náuseas. Por tal motivo, contactan a su médico de cabecera y es traída a cuerpo de guardia de Neurología donde se decide indicar, tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple urgente y luego contrastada, y resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo. Estos estudios arrojan la presencia de lesión ocupante de espacio a nivel frontal derecha, con gran área de edema vasogénico asociado con desplazamiento de las estructuras de la línea media de derecha a izquierda. Se consulta con Neurocirugía y se decide ingreso el día 01 de agosto 2019 para mejor estudio y tratamiento. Se realizan estudios hematológicos y se constatan trastornos de la coagulación con valores elevados en TPT K y tiempo de protrombina, con necesidad de transfundir plasma y plaquetas días antes de la cirugía. Es intervenida quirúrgicamente el día 12 de agosto 2019, se realiza un abordaje frontal derecho, interhemisférico, se punciona lesión y se evacúan 15ml del contenido líquido de la misma, luego se aborda realizando una excéresis parcial de la lesión (aproximadamente, 60 %).

Evoluciona un postoperatorio sin complicaciones, totalmente asintomático, hasta el día 25 de agosto 2019 que comienza con cefalea y náuseas; el día 26 de agosto 2019 es traída a cuerpo de guardia de Neurocirugía y se le realiza TAC de cráneo simple urgente, la cual informa gran edema asociado a la lesión, con colapso del cuerno frontal del ventrículo lateral derecho; por ello, se decide ingreso para realizar medidas anti edema cerebral e interconsultar con oncología, posibles conductas terapéuticas.

Datos positivos al examen físico: hemiparesia derecha.

Exámenes complementarios:

Laboratorio:

TP C-13 TPT-K C-33

Hematocrito:0.40

P-20 P-45

Creatinina: 43 mmol/L

Glicemia:5.1mmol/l

T. Coagulación:1.5min

Plaquetas: 250 x 10<sup>9</sup> /l

Urato: 187 mmol/L

U. Sangramiento:8min

TGP:3U/L

Colesterol: 2.3 mmol/L

TGO: 12U/L

Biopsias: contenido líquido de la lesión, 12 de agosto de 2019. Estudio constituido por células inflamatorias agudas dispersas de tipo polimorfonucleares sugiriendo características inflamatorias.

Lesión sólida, 12 de agosto de 2019: tumor con pleomorfismo celular, con elementos fusocelulares que se entremezclan con astrocitos gigantes mono y multinucleados, con inclusiones intranucleares y núcleos de talla variable, presencia de cuerpos granulares eosinófilos.

Concluyendo como: Xantoastrocitoma pleomórfico grado II OMS. Enviando al Centro de Referencia Nacional Anatomía Patológica.

Biopsia de la lesión, 26/08/2019: glioblastoma multiforme secundario con marcado pleomorfismo, y con áreas de necrosis y hemorragia.

Inmunohistoquímica:

Vimentina-Positivo

Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP)

Isocitrato

Deshidrogenasa(IDH)-

Positivo

R132H\* (mutación)-Positivo

Creatin Kinasa-Negativo

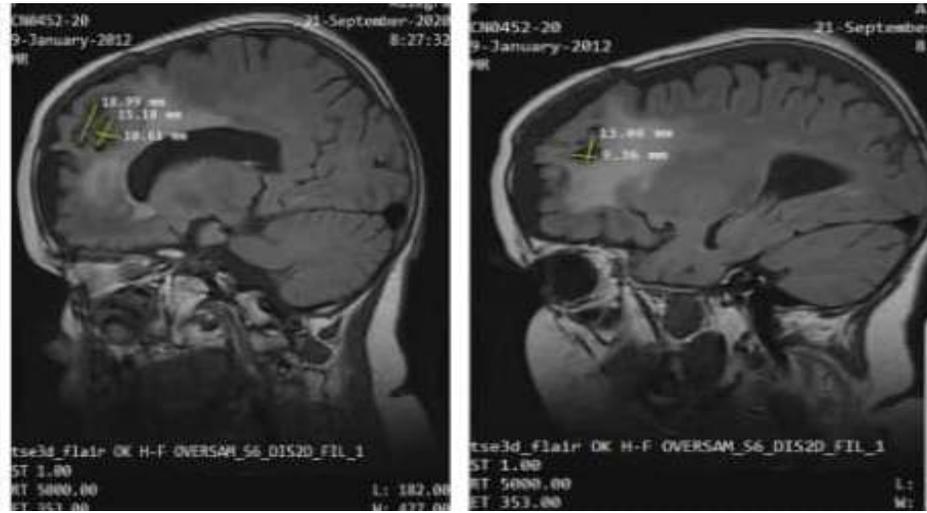
\*R132H: Mutación que afecta al codón 132, ocurriendo un cambio de aminoácido de arginina por histidina en la proteína IDH1-R132H

Imágenes. Resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo inicial: presencia de lesión ocupante de espacio a nivel frontal derecha con gran área de edema vasogénico asociado con desplazamiento de las estructuras de la línea media de derecha a izquierda. (Figuras 1 y 2)



**Figuras 1 y 2.** Lesión ocupante de espacio a nivel frontal derecha.

RMN de cráneo actual, 21/09/2020. Signos de escafocefalia. Prominencia del espacio subaracnoideo y subdural en región frontoparietal derecha. A nivel de la región frontal derecha existe un área de intensidad variable, a predominio hiperintensa en T2 y FLAIR por gliosis, adyacente a un área de encefalomalacia postquirúrgica con un trayecto bien definido desde la cortical hasta la línea media. La técnica Mapa ADC (coeficiente de difusión aparente) no muestra restricción de la difusión. La espectroscopia de la región afecta muestra una evidente distorsión de la línea base y del patrón espectroscópico, con evaluación de los picos de creatina y lactato, en relación a la colina y el N acetil aspartato, que están disminuidos, lo que traduce una escasa viabilidad neuronal en el área estudiada. No evidencia imageonológica de recidiva tumoral. (Figura 3)



**Figura 3.** Signos de escafocefalia.

Resumen sintomático:

-Síndrome de hipertensión endocraneana (de causa tumoral).

Diagnósticos diferenciales considerados: se descartaron los siguientes diagnósticos:

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a tumor del ángulo pontocerebeloso: se desarrollan con lentitud, iniciándose con trastornos en la esfera del nervio auditivo (zumbidos, sordera, vértigo, ataxia), a los que se van uniendo signos de lesión del trigémino (abolición del reflejo corneal), del facial (parálisis facial periférica), del cerebelo (síndrome cerebeloso). Se recoge el antecedente de neurofibromatosis 2 en estos pacientes. Se descartó esta afección, pues la paciente no refirió ni mostró durante el examen físico neurológico, clínica sugestiva de esta entidad.

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a tumor hipofisario. Son poco frecuentes en edades pediátricas, representando aproximadamente un 3% de los tumores supratentoriales. Más del 75% de estos, diagnosticados en edades infanto-juveniles, son hormonalmente activos o denominados “funcionantes”, por

lo que se acompañan de manifestaciones endocrinas en dependencia del tipo de tumor que se trate. En la paciente que se presenta, no se recogen antecedentes familiares ni personales de alteraciones endocrinas, tampoco se constataron hallazgos sugestivos al realizar el examen físico.

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a meningoencefalitis: se presenta acompañando a un síndrome meníngeo caracterizado por cefaleas, vómitos, fiebre, rigidez de la nuca. No se recogió en la paciente antecedentes de procesos infecciosos (bacterianos ni virales) ni de fiebre, no se detectaron signos meníngeos en el examen físico.

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a absceso encefálico: generalmente, se precede de traumas o se recoge el antecedente de foco infeccioso contiguo (otitis supurada, sinusitis). Se descartó esta causa en la paciente, por ausencia de los factores desencadenantes.

-Síndrome de hipertensión endocraneana secundaria a hemorragia endocraneanas. Puede ser ocasionada por trauma craneal horas o días antes de la aparición de los síntomas generales de hipertensión endocraneana y focales en relación con la arteria afectada. Las malformaciones arterio-venosas pueden ser un factor predisponente para esta afección. Estos antecedentes no se recogieron en la paciente estudiada.

Diagnóstico nosológico: glioblastoma multiforme secundario.

Tratamiento:

Quirúrgico:

-Se realizó excéresis parcial de la lesión y toma de biopsia. Se logró extraer un 60% de la masa tumoral, y se garantizó la repoblación neuronal eliminando las áreas de necrosis.

-Le fueron administrados esteroides a altas dosis (dexametasona 4mg-1ml a razón de 8 décimas EV c/8horas a dosis de 0,5 mg/kg/día).

-Se utilizaron medidas antiedemas (manitol 20% a dosis de 0,25g/kg/dosis administrándose así 25 ml EV c/4 horas).



El tratamiento médico (oncológico) consistió en la aplicación de la radioterapia en 33 sesiones a 25G y con un acelerador lineal en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR)

Se administró quimioterapia con temozolamida en tabletas de 150mg/5 tabletas (1 tableta diaria), cinco días cada 28 días durante 6 ciclos.

### Comentarios

Los tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC) constituyen la segunda causa de neoplasias malignas en la edad pediátrica. El glioblastoma multiforme es el más agresivo de los tumores gliales y se caracteriza por un crecimiento rápido.<sup>(6)</sup>

Castañeda y colaboradores<sup>(7)</sup> refieren, que este tipo de tumores se localiza con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales, en la edad adulta, en contraste con la edad pediátrica, siendo más frecuente la afectación de la fosa posterior, lo que no coincide con el caso que se presenta, pues la ubicación de la lesión fue a nivel frontal derecho.

Los mismos autores puntualizan que este tipo de tumor, histológicamente, está compuesto por células de gran variabilidad morfológica, algunas bizarras, pleomórficas y multinucleadas, con actividad mitótica elevada, proliferación microvascular severa y característica hiperplasia endotelial, microtrombos intravasculares y necrosis extremas de carácter isquémico o de forma pseudoempalizada, aspectos que coinciden en este caso.

Los glioblastomas pueden comprometer cualquier estructura neuroanatómica, su localización por edad es variable, de ello dependerá el cuadro clínico del paciente. Kuttech y colaboradores<sup>(8)</sup> describen deficiencias focales, como debilidad motora, cambios sensitivos, trastornos del lenguaje, convulsiones y alteraciones en los reflejos, como principales manifestaciones clínicas en los tumores supratentoriales. El cuadro clínico de la paciente se caracterizó por cefalea, vómitos y debilidad motora (hemiparesia derecha).



La sospecha diagnóstica de los GBM se basa, además de la sintomatología, en estudios imagenológicos (TAC o RMN de cráneo) y se confirma mediante el estudio histopatológico. En la paciente se realizaron estos estudios, se identificó una lesión sugerente de la patología mediante TAC de cráneo simple y RMN, confirmado posteriormente con la biopsia.

En pediatría, en especial, se ha avanzado en el estudio genético y molecular de la tumorigénesis. Sierra Benítez y colaboradores,<sup>(9)</sup> en sus investigaciones, reportan mutaciones en el gen H3F3A (K27M, G34R o G34V) que codifica para listona H3.3 en el 30 % de los GBM pediátricos; la mutación en el complejo ATRX-DAXX que media el depósito de ATRX-DAXX en las regiones teloméricas. El 40 % de los GBM pediátricos expresarán todas o algunas de las mutaciones H3F3A, ATRX o DAXX.

En esta nueva era, se han explorado en forma intensiva, los marcadores moleculares para superar la limitación en el diagnóstico histopatológico de los gliomas. Esta clasificación, según el perfil de expresión de los genes, también ha revelado clases moleculares no detectadas mediante los métodos tradicionales de observación de muestras de tumor al microscopio. Se ha observado, que la metilación del gen promotor de O6-metilguanina metiltransferasa (MGMT) predice una mayor duración de la supervivencia, y la respuesta de una persona a determinados agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del glioblastoma.

Johnson y cols.<sup>(10)</sup> describen una serie de síndromes genéticos que se asocian con ciertos tumores cerebrales, incluyendo la neurofibromatosis tipo 2, coincidiendo con el caso que se presenta, en el cual se recoge como antecedente, el padecimiento de neurofibromatosis tipo 2.

Tejada Solís y colaboradores<sup>(11)</sup> sugieren, en su Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas, que la cirugía posee en estos casos, un papel tanto diagnóstico como terapéutico. Recomiendan una resección lo más completa posible, de la lesión tumoral respetando la función neurológica del paciente, ya que influye positivamente en el pronóstico de la enfermedad. La definición de



resección completa varía en la literatura, aunque se considera que es aquella en la que se consigue extirpar la masa tumoral captante de contraste en las secuencias T1 gadolinio; se considera superior a la resección parcial o biopsia, pues se asocia a una mayor supervivencia global y libre de progresión. No existe un consenso sobre el residuo tumoral o porcentaje de resección umbral a partir del cual se obtiene un beneficio en supervivencia, pero en general se muestra una correlación positiva entre ambos.

En este caso, con la cirugía se logró extraer un 60 % de la masa tumoral, y se garantizó la repoblación neuronal eliminando las áreas de necrosis. Es importante destacar, que luego de la cirugía, se administró a esta paciente esteroides a altas dosis, en este caso, dexametasona (4mg-1ml) a razón de 8 décimas EV c/8horas a dosis de 0,5mg/kg/día y las medidas antiedemas con manitol 20 % a dosis de 0,25g/kg/dosis administrándose así, 25 ml EV c/4 horas.

La radioterapia (RT) es una pieza clave en el manejo de los tumores del SNC, y constituye un pilar en el algoritmo terapéutico de glioma de alto grado desde 1980, cuando se estableció que la irradiación postoperatoria aumentaba la supervivencia de los pacientes.

El esquema estándar actual de irradiación para el tratamiento del GBM son de 60Gy, administrados a razón de 2Gy por fracción, una fracción al día, cinco días a la semana, para un total de 30 fracciones en adultos. En pacientes de edades pediátricas el tratamiento de GBM es de 25 a 35 Gy. Este esquema se administra de manera simultánea a la toma oral diaria de temozolamida (TZM). Este último se considera quimioterapia de primera línea para esta entidad, pues se ha demostrado que proporciona un incremento significativo de la supervivencia de estos pacientes. Lo establecido es: 75mg/m<sup>2</sup> al día, por siete días durante el tratamiento de la RT, y aproximadamente un mes después de finalizar la RT con TZM, se administran 150-200mg/m<sup>2</sup> al día de TZM, cinco días consecutivos cada 28 días con un total de seis ciclos.<sup>(9)</sup>



En este caso, la radioterapia se aplicó en 33 sesiones a 25Gy con un acelerador lineal en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Luego, se administró quimioterapia con temozolamida tab 150mg / 5 tab (1 tab diaria) cinco días cada 28 días durante seis ciclos.

Según la literatura consultada, el pronóstico de esta entidad es desfavorable a cualquier edad, sobre todo en edad pediátrica, en la cual la esperanza de vida no rebasa los seis meses luego del diagnóstico, pues su crecimiento infiltrativo es extremadamente rápido y causa un deterioro progresivo neurológico.

Esta paciente fue diagnosticada con GBM secundario en agosto de 2019. Luego de 19 meses de la intervención quirúrgica y de recibir tratamiento oncológico, la paciente muestra una mejoría clínica e imageneológica. El caso que se presenta, constituye un logro para la Neurocirugía Pediátrica en el país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. J Clin Oncol [internet]. 2015 [citado 2020 dic. 25];33(27):[aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567701/#\\_sec22title](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567701/#_sec22title)
2. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). Cancer [internet]. 2008 [citado 25 dic. 2020];112(2):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18074355/>
3. Huttner A. Overview of primary brain tumors: pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. Hematol Oncol Clin North Am. [internet]. 2012 [citado 25 dic. 2020];26(4):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22794280/>



4. Muñoz-Hidalgo L, San-Miguel T, Megías J, Monleón D, Navarro L, Roldán P, et al. Somatic copy number alterations are associated with EGFR amplification and shortened survival in patients with primary glioblastoma. *Neoplasia* [internet]. 2020 [citado 25 dic. 2020];22(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558619302428><https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558619302428>
5. Dirección Nacional de Estadísticas del MINSAP. Anuario estadístico. Ciudad de la Habana: MINSAP; 2019.
6. Alfonso Leal Cerro. Tumores hipofisarios funcionantes en la edad pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [internet]. 2014 [citado 25 dic. 2020];5(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E9/P1-E9-S304-A222.pdf>
7. Castañeda CA, Casavilca S, Orrego E, García Corrochano P, Deza P, Heinike H, et al. Glioblastoma: Análisis molecular y sus implicancias clínicas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [internet]. 2015 [citado 16 mzo. 2021];32(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v32n2/a17v32n2.pdf>
8. Kuttech JF, Zieber-Rush S, Ater JL: Tumores Cerebrales en la infancia. En: Kliegman/ Behrman/ Jenson/ Stanton. *Nelson Tratado de Pediatría*. Vol 2. 19a ed. España: El Sevier; 2013. p.1816-20.
9. Sierra Benítez EM, León Pérez MQ, Morales Fuentes MA. Avances neuroquirúrgicos y biología molecular en el tratamiento del glioblastoma multiforme. *Rev Med Electrón* [internet]. 2019 [citado 23 nov. 2020];41(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v41n5/1684-1824-rme-41-05-1230.pdf>
10. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, CHE. Langer, MC. Turner, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [internet]. 2014 [citado 23 nov. 2020];23(12):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <https://watermark.silverchair.com/2716.pdf>



11. Tejada Solís S, Plans Ahicartb G, Iglesias Lozanoc I, de Quintana Schmidtd C, Fernández Coellob A, Hostalot Panisello C, et al. Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENEC. Neurocirugía [internet]. 2020 [citado 24 nov. 2020];31(6):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://senec.es/wp-content/uploads/2020/11/Consenso-Guia-Glioblastoma-GT-NONC-SENEC.pdf>

### Conflicto de intereses

Los autores no tener conflicto de intereses.

