

Tumores cerebrales infantiles, semiología neurológica y diagnóstico

Eduardo López Laso⁽¹⁾, María Elena Mateos González⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neurología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) y CIBERER, España

⁽²⁾ Unidad de Oncología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), España

López Laso E, Mateos González ME. Tumores cerebrales infantiles, semiología neurológica y diagnóstico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:151-158.



1. INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son las neoplasias más frecuentes en la infancia tras las leucemias y, globalmente, constituyen la primera causa de muerte por cáncer en la infancia.

Su incidencia se sitúa entre 1 y 3 por 100 000 menores de 19 años (5,4 por 100 000 cuando se incluyen los tumores benignos). Los tumores supratentoriales son más frecuentes en niños menores de 3 años y en mayores de 10, mientras que los infratentoriales son más frecuentes entre los 4 y 10 años (45-60% de los tumores cerebrales de los niños se localizan en la fosa posterior). Los niños más pequeños tienen con más frecuencia tumores de origen embrionario, mientras que los de origen glial predominan en los más mayores.

La patogénesis de la mayoría de los tumores cerebrales infantiles es desconocida. Se deben a síndromes genéticos hasta un 8% de los cánceres en la infancia y adolescencia. La

exposición a radiaciones ionizantes es el único factor de riesgo ambiental asociado de manera consistente al desarrollo de tumores cerebrales en la infancia.

La clasificación de los tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007, basada en aspectos puramente histológicos, ha sido reemplazada por la clasificación de 2016, que incorpora además parámetros moleculares y genéticos. Estos avances han sido posibles gracias a estudios de genómica de alta resolución, epigenética y transcriptómica. Estos avances han posibilitado el desarrollo de terapias dirigidas a dianas moleculares específicas, especialmente relevante en los gliomas, y la asignación más precisa de grupos de riesgo en el caso de los meduloblastomas y ependimomas.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología va a depender de la edad, de la localización del tumor, de si existe o no edema cerebral peritumoral acompañante y

de la posible existencia de una obstrucción a la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) que conduzca a una hidrocefalia e hipertensión intracraneal (HTIC).

Los síntomas y signos más frecuentes son los derivados del aumento de la presión intracraneal (PIC), déficits neurológicos focales y epilepsia. Generalmente, la aparición de la sintomatología se acompaña de signos neurológicos anormales en la exploración clínica, aunque en los casos en que un tumor se presenta con crisis epilépticas (CE) es menos frecuente que la exploración sea anormal. Es importante estar atentos a la progresividad de la sintomatología; la mayoría de los casos se diagnostican en los primeros 3-6 meses desde el inicio de los síntomas, aunque puede demorarse especialmente en los casos que se presentan con CE o trastornos endocrinológicos. El tiempo hasta el diagnóstico se reduce en tumores de mayor agresividad y a menor edad del paciente.

2.1. Síntomas y signos

- Cefalea: constituye el síntoma más frecuente (50% de los niños la presentan antes del diagnóstico). Puede ser leve e intermitente, y responder a analgésicos. La cefalea persistente, que despierta o presente al despertar, es signo característico de HTIC. Es común que se acompañe de vómitos, repetidos, con mayor frecuencia por la mañana.
- Problemas de aprendizaje y del comportamiento (irritabilidad, letargia) son las formas de presentación en alrededor de un 10% de los casos cada una.
- CE: son la forma de presentación en el 10-15% de los niños. Suelen ser CE focales motoras y focales con alteración de conciencia. Son la manifestación más frecuente en algunos tipos de tumores, como astrocitomas de bajo grado y oligodendrogliomas de los hemisferios cerebrales.
- Signos anormales en la exploración: los más frecuentes son alteraciones de los pares craneales (incluyendo parálisis del VI par, uni- o bilateral, como signo no localizador debido a HTIC), papiledema y signos cerebelosos (cada uno de ellos en alrededor del 50% de los casos), seguidos de signos de vías largas.
- Otras alteraciones características en la edad pediátrica son: macrocefalia, generalmente en lactantes, debida a HTIC; problemas de crecimiento (tanto de escasa ganancia de talla como de peso) y otros trastornos endocrinológicos, el más frecuente, la diabetes insípida.
- Otras formas habituales de presentación son las alteraciones visuales, además de diplopía por afectación del VI par, disminución de la agudeza visual asociada o no a déficits campimétricos (descritas estas dos últimas hasta en la mitad de los pacientes) y laterocolis o tortícolis asociado o no a rigidez de nuca en tumores de fosa posterior.
- Otros signos no localizadores:
 - Debidos a HTIC, aparte de la parálisis del VI par, afectación de los nervios craneales III (generalmente con midriasis unilateral exclusivamente), IV, V y VII, como consecuencia de la compresión de las fibras nerviosas contra estructuras óseas por la HTIC. Son más frecuentes en los tumores de fosa posterior.

- Ataxia, puede también aparecer en lesiones frontales.
- En <2 años, aparte de macrocefalia, retraso en la adquisición de hitos del desarrollo o pérdida de estos y alteraciones del comportamiento como irritabilidad. Otras formas de presentación: hemorragia intracraneal, náuseas, vómitos y fallo de medro, cuya forma más extrema es el síndrome diencefálico de emaciación.

2.2. Síntomas y signos en función de la localización del tumor (sin incluir los derivados de HTIC)

- Tumores supratentoriales: CE, signos neurológicos focales (el más frecuente, hemiplejía), alteraciones visuales, cognitivas y del comportamiento.
- Tumores cerebelosos: ataxia, movimientos oculares anormales, vértigo, estrabismo, rigidez de nuca, laterocolis o tortícolis, pérdida de peso, debilidad motora focal, síntomas auditivos.
- Tumores de troncoencéfalo: ataxia, parálisis de pares craneales, signos piramidales, debilidad motora focal, parálisis facial, estrabismo, movimientos oculares anormales, problemas de aprendizaje y de comportamiento, vómitos intratables, fallo de medro.
- Tumores diencefálicos y centrales (ependimarios): movimientos oculares anormales y estrabismo, disminución de agudeza visual, diabetes insípida, ataxia, atrofia óptica, problemas de aprendizaje (problemas visuales, de memoria, alteraciones de funciones eje-

cutivas y de coordinación motora fina), trastornos del comportamiento, alteración del nivel de conciencia, déficits campimétricos, CE, déficits motores focales, retraso del desarrollo psicomotor, talla baja, pérdida de peso, vértigo, síntomas auditivos.

- Tumores de la médula espinal: dolor de espalda (>50% de los casos), escoliosis y otras deformidades espinales (30% de los casos), trastorno de la marcha o de la coordinación (40%), debilidad motora focal, paraplejía, cuadriplejía, debilidad de miembros superiores, trastorno esfinteriano (20%), laterocolis o tortícolis, alteraciones sensitivas, disfagia, cambios en la voz (estos últimos en lesiones de la unión cervicobulbar, en ocasiones asociado a anomalías del patrón respiratorio, vómitos y cuadriplejía).

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Ante la sospecha de un tumor cerebral, la prueba de elección es el estudio de resonancia magnética (RMN) craneal pre- y poscontraste, incluyendo secuencias FLAIR y de difusión, junto al estudio de RMN espinal. La diseminación leptomeningea es frecuente en niños por lo que debe realizarse un despistaje del neuroeje completo al diagnóstico.
- El rendimiento de la RMN se sitúa muy por encima de la tomografía axial computarizada (TAC), excepto para la visualización de calcificaciones intracraneales. La TAC sigue siendo la prueba de imagen más utilizada en situaciones de urgencia debido a que tiene la ventaja de no necesitar una anestesia

general en pacientes no colaboradores, pero tiene a su vez los inconvenientes derivados de la exposición a radiación ionizante. Si no es posible disponer de RMN, la TAC debe hacerse pre- y postinyección de contraste iodado, salvo en situaciones de alergia al contraste, puesto que el estudio podría resultar falsamente negativo si no se administra el mismo.

- Para el diagnóstico diferencial de las lesiones puede ser de mucha utilidad conocer si existe restricción a la difusión. Su presencia abogaría por un tumor con elevada densidad celular como el meduloblastoma u otro tumor de origen embrionario.
- El estudio mediante RM espectroscópica permite conocer algunas características bioquímicas de la lesión.
- Los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET), combinados con RMN o TAC valoran funcionalmente el metabolismo de los tumores malignos.
- El estudio del LCR no es generalmente esencial, salvo para aquellos tumores que pueden presentar diseminación leptomeningea, en cuyo caso la citología es esencial para el estadiaje y ante la posibilidad de una enfermedad hematológica. El estudio de marcadores bioquímicos en LCR se utiliza en la valoración de los tumores de células germinales (gonadotropina coriónica humana y alfafetoproteína). La realización de una punción lumbar ante la sospecha clínica de una masa intracraneal debe realizarse siempre tras un estudio de neuroimagen y teniendo en cuenta las posibles contraindicaciones de esta técnica.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS DE LOS PRINCIPALES TUMORES CEREBRALES EN LA EDAD PEDIÁTRICA

4.1. Meduloblastoma

El meduloblastoma (MB) es el tumor maligno más frecuente de la infancia. Es el segundo de los tumores de fosa posterior tras el astrocitoma cerebeloso. Su pico de incidencia es bifásico: 3-4 años y 8-9 años, y predomina en el género masculino.

Suelen originarse en la región del vermis cerebeloso, en el techo del IV ventrículo y crecen hacia la luz del IV ventrículo y el dorso del vermis, produciendo hidrocefalia.

Las metástasis por diseminación a través del LCR son frecuentes. La presentación característica es con síntomas y signos de HTIC y ataxia de pocas semanas de evolución. Puede no haberse desarrollado papiledema en el momento de la presentación. La diseminación metastásica puede ocasionar dolor radicular y/o paraplejía. Puede dar lugar a múltiples neuropatías craneales.

En los estudios de RMN, el MB se caracteriza por ser un tumor sólido, de línea media, redondeado, hipointenso en T2 y con gran avidez homogénea por el gadolinio. Puede tener pequeñas áreas quísticas, hemorragias o calcificaciones.

La nueva clasificación de la OMS de 2016, basada en características moleculares e histológicas, reconoce 4 grupos moleculares: *wingless* o WNT, *sonic hedgehog* (SHH), grupo 3 y grupo 4. Estos grupos a su vez se dividen hasta constituir 12 subgrupos con un comportamiento biológico distinto. El subtipo de MB WNT se asocia con el síndrome de Turcot. La supervi-

vencia de este tipo de MB es superior al 95% a los 5 años. Los MB de los grupos 3 y 4 presentan metástasis con frecuencia. El MB SHH se asocia al síndrome de Gorlin.

4.2. Gliomas

Constituyen alrededor del 40% de los tumores del SNC de la infancia.

- **Gliomas de alto grado:** el 20% de los gliomas infantiles son de alto grado. Representan de un 7 al 11% de los tumores cerebrales primarios en la edad pediátrica. Su incidencia es mayor en síndromes con predisposición al desarrollo de tumores como Li Fraumeni. Incluyen el astrocitoma anaplásico (AA) grado III de la OMS y el glioblastoma multiforme (GBM) grado IV de la OMS. La forma más frecuente de presentación es con cefalea, hallazgos neurológicos focales y cambios de la personalidad. En un tercio de los casos se presentan con CE. La captación de contraste es común en GBM, pero puede estar ausente en los AA.
- **Gliomas de troncoencéfalo:** la presentación de los tumores de troncoencéfalo suele incluir una combinación de ataxia, neuropatías craneales y signos de vías largas. Los síntomas de HTIC generalmente son tardíos y puede no haber papiledema. Los vómitos son frecuentes. La irritabilidad y las alteraciones emocionales son comunes. Los tumores de lámina cuadrigémina o periacueductales producen hidrocefalia o síndrome de Parinaud.

El glioma difuso de la línea media se localiza de manera habitual en el puente. Son tumores grado IV de la OMS. En RMN son tumores

grandes, de márgenes imprecisos, que expanden el puente y que característicamente se realzan poco o nada con gadolinio. Tienen muy mal pronóstico. Los tumores situados en el bulbo y mesencéfalo son, con frecuencia, lesiones de bajo grado con componente exofítico. Su pronóstico es mejor.

- **Gliomas de bajo grado:** los gliomas de bajo grado son los tumores del SNC más comunes en los niños (40% de todos los tumores del SNC en menores de 18 años). Incluyen: el astrocitoma pilocítico (AP), que constituye el tipo más frecuente, el astrocitoma pilomixóide, el astrocitoma de células gigantes subependimario (ACGSE), el xantoastrocitoma pilocítico y el astrocitoma difuso. Todos ellos son grado I de la OMS, salvo el último que es grado II. La mayoría aparecen de forma esporádica, aunque el AP se asocia a la neurofibromatosis tipo I (NF1) y el ACGSE a la esclerosis tuberosa. La clínica depende de la localización. La mayoría se encuentran en el cerebelo. El síndrome diencefálico hipermetabólico de Russell es característico de los tumores de localización hipotalámica, cursa con emaciación y fallo de medro a pesar de una ingesta calórica adecuada. Este síndrome también se puede originar por tumores de fosa posterior y craneofaringiomas. El AP muestra un crecimiento lento y suele localizarse en los hemisferios cerebelosos. Son tumores bien definidos con componente quístico. Rara vez son infiltrantes. Los quistes pueden ser levemente hiperintensos con respecto al LCR en secuencias T1 y FLAIR. Se realzan intensamente con el gadolinio. El 10% pueden presentar diseminación leptomeningea.
- **Gliomas de la vía óptica:** representan el 4-8% de los tumores del SNC pediátricos. Aparecen

especialmente en niños pequeños y son de lento crecimiento. La mayoría de los gliomas de la vía óptica son esporádicos, pero hasta un tercio se observan en pacientes que tienen una NF1. Este tumor afecta al 20% de pacientes pediátricos con NF1. A pesar de ello no se recomienda el cribado sistemático en esta población si no hay síntomas, ya que exhiben un comportamiento menos agresivo a pesar de presentarse a edades más precoces. Tanto en el contexto de NF1 como en pacientes sin esta enfermedad se han descrito regresiones espontáneas. Son AP, pueden afectar al nervio óptico (de forma uni- o bilateral, son prequiasmáticos el 26-36%), al quiasma, así como al tracto y radiaciones ópticas (64-74% en estas localizaciones) con o sin extensión al III ventrículo. La presentación depende de la localización. Las lesiones anteriores al quiasma se presentan con proptosis y pérdida progresiva de visión monocular en unos meses. En la exploración podemos encontrar papiledema o atrofia óptica. En niños con lesiones del quiasma o más posteriores se presentan con disminución de agudeza visual asimétrica o unilateral. En menores de 2 años se acompaña de nistagmo pendular adquirido, en ocasiones monocular. Los defectos de campos visuales habitualmente son asimétricos e irregulares. El tumor puede extenderse al hipotálamo y dar lugar a hidrocefalia con o sin disfunción hipotálamo-hipofisaria. En estos casos, con frecuencia de presentación temprana, puede haber macrocefalia y movimientos oculares desconjugados, y el tumor puede haber crecido mucho.

En los estudios de RMN la densidad del tejido tumoral puede ser similar a la del tejido cerebral y tras la inyección de contraste suele producirse un realce homogéneo.

4.3. Ependimomas

Los ependimomas son el tercer tumor por frecuencia y suponen el 15% de los tumores de fosa posterior. El 60% de los casos se presentan en menores de 5 años. En la mayoría de los niños se localizan en fosa posterior, sin embargo, en la adolescencia tienden a presentarse en los hemisferios cerebrales, no siendo rara la asociación a sangrado tumoral en estos casos. Son tumores sólidos que se sitúan en línea media, ocupando el IV ventrículo, obstruyéndolo, y tienen tendencia a extenderse por los recesos laterales hacia la cisterna cerebelopontina y el canal espinal cervical. Pueden metastatizar por el LCR. Las manifestaciones más frecuentes son síntomas/signos de HTIC y déficits focales. Las parálisis de nervios craneales, la rigidez de nuca y el torticollis también son frecuentes.

4.4. Craneofaringioma

Constituye el 5-10% de los tumores cerebrales infantiles y el 50% de los tumores de línea media. Se pueden presentar a cualquier edad. Es un tumor epitelial benigno de lento crecimiento, originado en los remanentes celulares de la bolsa embrionaria de Rathke en el área supraselar adyacente al quiasma óptico. Por la localización suele presentarse con trastornos visuales uni- o bilaterales como hemianopsia bitemporal, nistagmo, papiledema y atrofia óptica, y con problemas endocrinológicos. Los pacientes habitualmente son diagnosticados meses después de su presentación por las anomalías endocrinológicas como déficit de crecimiento, disfunción sexual, amenorrea, hipotiroidismo o diabetes insípida. Con frecuencia producen HTIC por hidrocefalia. No es infrecuente encontrar, además,

somnolencia, apatía y cambios de humor. Las lesiones suelen ser grandes en el momento del diagnóstico con calcificaciones en la región supraselar o infra- y supraselar y la presencia de uno o varios quistes, que pueden comprimir el III ventrículo.

4.5. Tumores de los plexos coroideos

Los tumores de los plexos coroideos se presentan con hidrocefalia y un aspecto característico de coliflor intraventricular en la neuroimagen. En RMN son hiperintensos en T2 y se realzan de manera homogénea. Suponen el 3-4% de los tumores intracraneales pediátricos, siendo más frecuentes en menores de 1 año. En lactantes, la hidrocefalia generalmente se desarrolla rápidamente. El 50% se localizan en los ventrículos laterales, el 40% en el cuarto ventrículo y el 5% en el tercer ventrículo. En el 5% restante de los casos, afectan a varios ventrículos. Histológicamente se dividen en: papilomas benignos bien diferenciados (grado I de la OMS), atípicos (grado II), o carcinomas agresivos (grado III). Los carcinomas de plexos coroideos son el 40% de los tumores de plexos coroideos y aparecen con más frecuencia en pacientes con síndrome de Li Fraumeni.

4.6. Tumores de células germinales

Constituyen el 3% de los tumores cerebrales infantiles. Los tumores de células germinales son los tumores más frecuentes de la región pineal. Suelen localizarse en la región pineal y/o supraselar. Se dividen en germinomas (50-60% de los tumores de células germinales intracraneales), y tumores de células germinales no germinomas (carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma, teratoma maduro e inmaduro, y mixto). Los

teratomas son más frecuentes en el período neonatal, mientras que los tumores malignos son más frecuentes en los adolescentes. Los tumores localizados en la glándula pineal suelen producir hidrocefalia obstructiva o anomalías neurooftalmológicas por daño tectal. El síndrome de Parinaud parcial o completo puede estar presente en hasta el 50% de los localizados en la glándula pineal. Son frecuentes la poliuria, la polidipsia y la pubertad precoz. En ocasiones producen ataxia y déficits focales. El diagnóstico puede demorarse si se presentan con una clínica más solapada como empeoramiento del rendimiento académico, cambios de comportamiento y endocrinopatías.

La imagen típica de los germinomas es la de una masa redondeada en la región pineal de densidad ligeramente superior a la del cerebro. Los no germinomas son masas más heterogéneas con frecuente componente quístico. La presencia sincrónica de tumor en regiones pineal y supraselar sugiere germinoma. La determinación de marcadores tumorales, con elevación de la alfafetoproteína y/o betaHCG en el LCR y/o sangre, pueden ser diagnósticos y evitan la necesidad de biopsiar. En otros casos, el examen histológico suele ser necesario para confirmar el diagnóstico.

4.7. Oligodendrogliomas

Representan el 20% de los tumores supratentoriales. Son tumores de crecimiento lento. Tienen una importante tendencia a calcificar. La mayoría se localizan en el lóbulo frontal y se presentan con CE. En RMN son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. Menos del 25% se realzan con gadolinio. El pronóstico generalmente es bueno, incluso en pacientes con resección parcial, pues permanecen estables

por largos períodos. Hay oligodendrogliomas malignos, de mal pronóstico.

4.8. Tumores embrionarios supratentoriales

Comprenden el 3% de los tumores del SNC en la infancia. Son los denominados en la clasificación previa de la OMS tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET). Se consideran tumores de grado IV, pobremente diferenciados. Progresan rápidamente y tienen mal pronóstico.

4.9. Tumor rabdoide/teratoide atípico (TRTA)

Constituyen el 1-2% de los tumores pediátricos del SNC y el 10-20% en menores de 3 años. Afectan a lactantes y niños pequeños. Tienen muy mal pronóstico. Se localizan en la línea media, supratentorial o cerca del ángulo cerebelopontino. La sintomatología suele ser de HTIC de corta evolución. En RMN se realzan con gadolinio de manera heterogénea debido a la presencia de quistes y focos de hemorragia. Suelen presentar diseminación leptomeningea. Debido a que son comunes las mutaciones en la línea germinal, se recomienda estudio y consejo genético a estas familias.

BIBLIOGRAFÍA

- D'Arco F, Khan F, Mankad K, Ganau M, Caro-Dominguez P, Bisdas S. Differential diagnosis of posterior fossa tumours in children: new insights. *Pediatr Radiol*. 2018;48:1955-63.
- Jaimes C, Poussaint TY. Primary Neoplasms of the Pediatric Brain. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:1163-75.
- Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Fernández-Delgado R, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2018. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2019 (edición preliminar).
- Toescu SM, James G, Phipps K, Jeelani O, Thompson D, Hayward R, Aquilina K. Intracranial Neoplasms in the First Year of Life: Results of a Third Cohort of Patients from a Single Institution. *Neurosurgery*. 2019;84:636-46.
- Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2018 Aug;36:533-56.