

Regresión biológica espontánea de gliomas de las vías ópticas: un prototipo de tumores de San Peregrino*

Dr. Rafael Muci-Mendoza*

Individuo de Número

RESUMEN

San Peregrino Lanziosi es considerado el patrón de los pacientes con cáncer y por extensión, de aquellos con HIV/SIDA. Un episodio revelador tuvo lugar hacia 1325, cuando contaba cerca de sesenta años. Una gangrena dolorosa en su pierna derecha se tornó tan seria que su médico le propuso la amputación. En la noche previa a la cirugía, con gran dificultad Peregrino se arrastró hasta un Cristo crucificado localizado en una pared del cuarto y allí, suplicó a Jesús que le curara. Mientras se encontraba medio dormido vio al Señor tocar su pierna mortificada la cual fue curada instantáneamente y en forma espontánea. Desde la ocurrencia del milagro, aquellos tumores que regresan biológicamente hasta desaparecer, son llamados tumores de San Peregrino.

Los gliomas de las vías visuales son tumores multifacéticos. Considerados como gliomas pilocíticos benignos juveniles, en algunos casos pueden mostrar progresión invadiendo estructuras de cercanía y causando pérdida visual. En otros permanecen estables por muchos años, y en una cantidad no determinada, aún exhiben regresión biológica espontánea con mejoría de los síntomas. El fenómeno de la regresión espontánea de tumores benignos y malignos está bien documentada en la literatura y comúnmente se atribuye a la inducción de apoptosis o la activación del sistema inmune. Es de crucial importancia el que este fenómeno sea tomado en consideración siempre que se evalúen los resultados de algún tratamiento (resección quirúrgica, radiación o quimioterapia). Apoyado en una secuencia de neuroimágenes, el autor comunica tres de tales casos, ninguno de ellos era portador de una neurofibromatosis tipo 1 (NF-1).

Palabras clave: Glioma. San Peregrino Lanziosi. Tumores del nervio óptico. Tumores de San Peregrino. Regresión biológica tumoral espontánea. Apoptosis. Neurofibromatosis tipo 1.

SUMMARY

Saint Pellegrino Lanziosi is considered the patron of patients with cancer, and by extension of those with HIV infection/AIDS. A revealing episode took place around 1325, when he was almost sixty years old. A painful gangrene in his right leg became so serious that the friary physician had to amputate the sore limb. The night before the operation Pellegrino crawled with great difficulty to the large Crucifix located inside his room and there he besought Jesus to heal him. While he was half-asleep, he saw Jesus touching his sore leg and he was instantly and spontaneously healed. Since the occurrence of this miracle, tumors that biologically recede until they disappear are known as Saint Pellegrino tumors.

Visual pathway gliomas are multifaceted tumors. Although they are considered as benign juvenile pilocytic gliomas, in some cases they may progress, invading neighboring structures and causing loss of vision. In other cases, they remain stable for years, and may even shrink, showing spontaneous biological regression with improvement of related symptoms. The phenomenon of spontaneous regression of benign and malignant tumors is well documented in the literature and is commonly attributed to the induction of apoptosis or the activation of the immune system.

It is crucially important that this phenomenon be taken into consideration whenever the results of therapy (surgical resection, radiation, and chemotherapy) are being evaluated. Supported by a sequence of neuroimages, the author communicates three of these cases. None of them were carriers of neurofibromatosis type 1 (NF-1).

*Dedicado al Maestro, Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, doctor Augusto León Cechini. Trabajo presentado en la Academia Nacional de Medicina en la sesión del 14 de diciembre de 2006.

Key words: Glioma. Saint Pellegrino Lanziosi. Optic nerve tumors. Saint Pellegrino's tumors. Spontaneous biological tumor regression. Apoptosis. Neurofibromatosis type 1.

INTRODUCCIÓN

En 1995 León publicó en esta Gaceta un artículo intitulado “Remisión espontánea del cáncer: Tumores de San Peregrino” (1). Basaba sus comentarios en un libro publicado en 1966 por Everson y Cole (2), relativo a regresiones espontáneas de condiciones malignas a las cuales definían como “la desaparición total o parcial de un tumor maligno, en ausencia de cualquier tratamiento o en presencia de alguna terapéutica considerada inadecuada en cuanto a ejercer alguna influencia significativa en los procesos neoplásicos malignos”; los autores, aunque sugerían hablar más bien de “regresión biológica” mantuvieron la expresión tradicional de regresión espontánea y propusieron designar como tumores de San Peregrino a aquéllos cuya regresión fuera de origen espontáneo. Los gliomas del nervio óptico son tumores generalmente asociados a neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), pero igualmente existen casos esporádicos no asociados. A despecho de que su aspecto histológico es casi siempre el de un astrocitoma de bajo grado de malignidad, en su tasa de crecimiento estos tumores exhiben un amplio espectro, que va desde muy lento a muy rápido. La regresión espontánea ha sido descrita en niños no tratados, así como también después de biopsia o de remoción quirúrgica parcial (3). Se piensa que estos últimos casos también pueden representar instancias de regresión espontánea (4). El autor describe el fenómeno de regresión biológica espontánea en tres pacientes con gliomas de las vías ópticas anteriores (Figura 1).

Informe de casos

Paciente 1. En octubre de 1986 una niña de 3 meses fue llevada a la consulta por presentar vómitos y signos de hidrocefalia obstructiva. Una tomografía computarizada cerebral mostró la presencia de un tumor globuloso de grandes dimensiones ubicado en la línea media y región quiasmática, bien circunscrito. Después de varios intentos fallidos para intentar una derivación ventrículo peritoneal y su remoción quirúrgica, el tiempo fue pasando permitiendo que se estabilizara el crecimiento

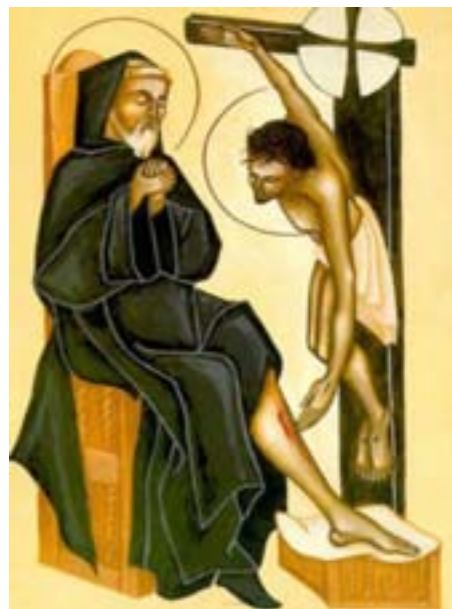


Figura 1. San Peregrino Lanziosi (1265 – 1345).

cefálico. Así que nunca fue intervenida ni se indicó quimioterapia o radioterapia. A la edad de tres años su madre notó que al caminar colisionaba con objetos a su paso y que a menudo se frotaba los ojos con los puños (fenómeno óculo-digital de Franceschetti indicativo de muy baja visión). A la edad de 4 años fue evaluada por disfunción visual; no obstante, para ese momento su madre manifestó que tal vez había experimentado alguna mejoría visual. El examen mostró una macrocefalia, agudeza visual en ambos ojos obtenida con una tira optoquinética en rango menor de 20/400 y nistagmus aferente. Ambos discos ópticos se notaron pálidos, tan blancos como la tiza y atróficos. No se encontró ninguna evidencia de neurofibromatosis, aunque su madre presentaba un nevus flammeus en el área de distribución de la segunda raíz trigeminal (Figura 2). Una revisión de las tomografías obtenidas a los siete meses, año y medio, cuatro y seis años evidenció una reducción progresiva del tamaño del tumor hasta su completa desaparición (Figura 3). Una vista sagital de resonancia magnética cerebral (RMC) evidencia la notable reducción (Figura 4). La paciente ha sido seguida por espacio de 10 años y en febrero de 2006 su madre nos comunicó que estaba cursando 4º grado; la agudeza visual para lejos se encontraba en 20/400, su visión central cercana era de J1 en el ojo derecho (equivalente de 20/25) y J2 en el izquierdo (equivalente de 20/30).

REGRESIÓN BIOLÓGICA ESPONTÁNEA DE GLIOMAS



Figura 2. Paciente 1. Nótese el aumento de la circunferencia cefálica; madre con nevus flammeus en distribución de la segunda rama trigeminal.

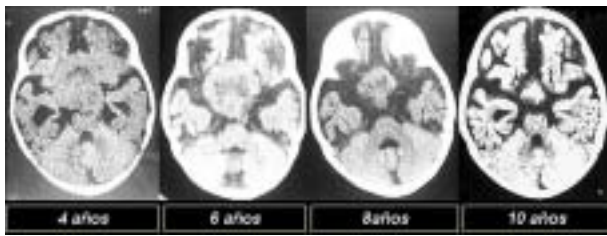


Figura 3. Paciente 1. Secuencia tomográfica en proyección axial de la regresión espontánea del glioma.

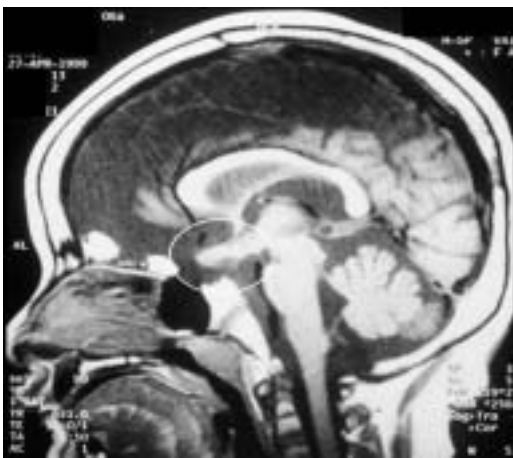


Figura 4. Paciente 1. RMC proyección sagital sin contraste paramagnético para apreciar la reducción de volumen quiasmático.

Paciente 2. Ocurrió a consulta cuando contaba con 10 años. Nació con un abultamiento abdominal por lo que fue sometida a una intervención a los 15 días de nacida para extirparle un quiste seroso del ovario de 15x14 cm. En abril de 1986 en forma fortuita su padre le ocluyó el ojo izquierdo y la niña le expresó que no veía por el ojo izquierdo. Un examen oftalmológico mostró una agudeza visual por el ojo derecho de cuenta-dedos en el campo nasal superior asociada a discromatopsia total al Ishihara, atrofia óptica, severo defecto pupilar aferente relativo, escotoma central absoluto y en el campo visual una isla de visión nasal, exotropía de 10 DP con motilidad ocular normal y ausencia de proptosis ocular pero con limitación a la retropulsión (Figura 5). La función del ojo izquierdo mostraba una agudeza visual lejana de 20/15, u cercana de J1+, sin discromatopsia y en el campo visual un defecto relativo temporal superior (Figura 5). Una tomografía computarizada evidenció un ensanchamiento tumoral fusiforme de los dos tercios posteriores del nervio óptico derecho con extensión al foramen óptico, aspecto característico de un glioma. No se encontraron estigmas de neurofibromatosis tipo 1. En septiembre de 1989 la visión era de 20/400 y se notaba cierta expansión del campo visual. En marzo de 1994 la visión fue de 20/200 y pudo identificar 5 de 14 láminas de Ishihara. En noviembre de 1996 el campo visual se había expandido con otros parámetros sin cambio. En octubre de 2001 contando 26 años se había notado una discreta pero definitiva reducción espontánea del volumen tumoral.



Figura 5. Paciente 2. Secuencia fotográfica mostrando exotropía, defecto pupilar aferente relativo y atrofia óptica derecha.

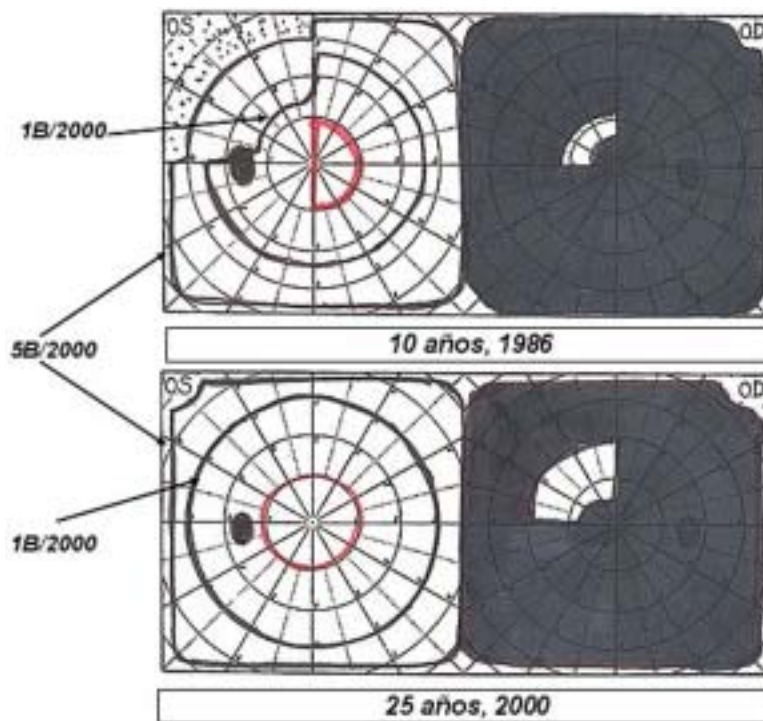


Figura 6. Paciente 2. Comparación de campos visuales en pantalla tangente de Bjerrum a los 10 y 25 años. Se aprecia la desaparición de la depresión temporal superior izquierda y la ampliación de la isla de visión nasal derecha.

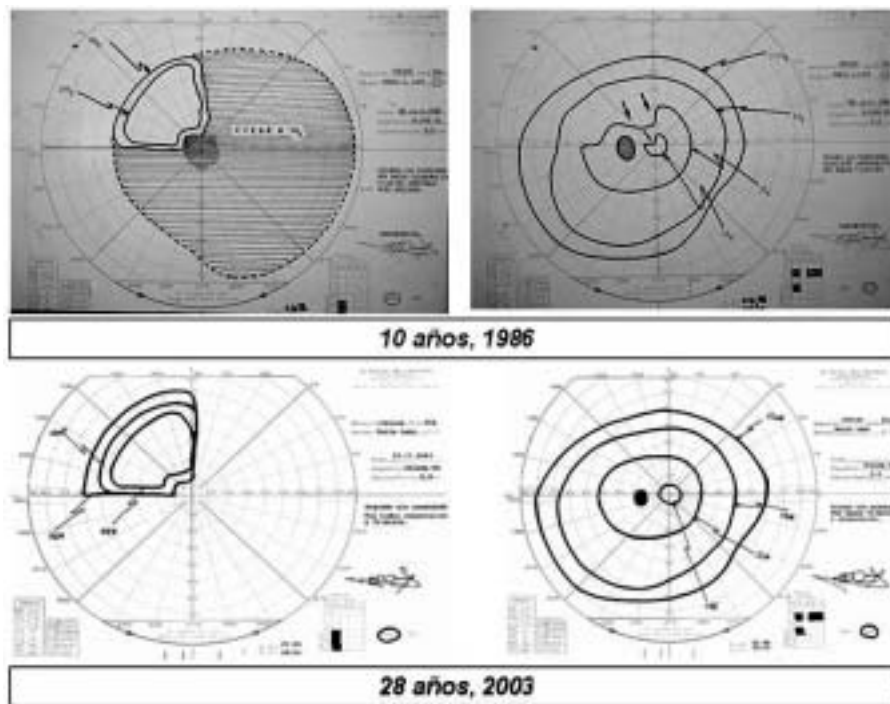


Figura 7. Paciente 2. Comparación de campos visuales en perímetro de Goldmann a los 10 y 25 años. Como en la figura anterior, se aprecia la desaparición de la depresión temporal superior izquierda y la isla de visión nasal derecha.

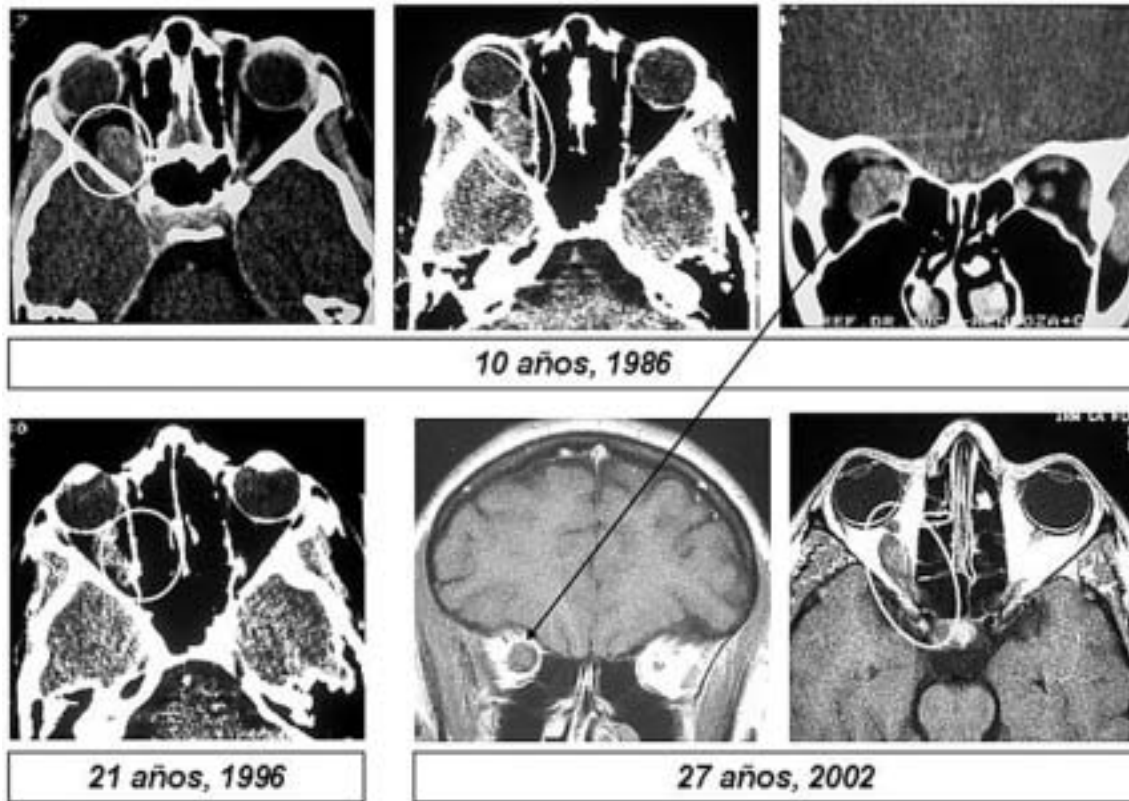


Figura 8. Paciente 2. Panel superior. A la edad de 10 años tomografía computarizada en proyecciones axial y coronal apreciándose el glioma en la órbita derecha. Panel inferior izquierdo. Tomografía computarizada a los 21 años con reducción del tumor. Panel inferior derecho RMC en proyección coronal y axial y para comparación flecha sobre ambas proyecciones coronales.

Paciente 3. El 25 mayo de 1990 una niña de 4 años fue llevada a la consulta porque en mayo de 1989 mientras la abuela le daba el tetero se percató de que tenía una proptosis ocular izquierda (Figura 9).



Figura 9. Paciente 3. Proptosis ocular izquierda.

En octubre del mismo año un estudio de potenciales visuales evocados (PVE) mostró en el ojo izquierdo una latencia prolongada de la onda P100 (156 ms). Una tomografía computarizada cerebral fue compatible con un glioma del nervio óptico izquierdo con extensión al nervio óptico derecho y quiasma. En abril de 1990 mediante una orbitectomía transcraneal por la técnica de Naffziger se realizó una resección subtotal del tumor el cual fue compatible con un glioma pilocítico juvenil. Posteriormente recibió tratamiento radiante. Los PVE repetidos en abril de 1990 mostraron acortamiento de la latencia de la onda P100 (101 ms). Nuestro examen mostró ausencia de estigmas de NF-1 y en el ojo izquierdo, una exotropía izquierda de 40 DP, proptosis de 1 mm, pupilas isocóricas de 6,0 mm de diámetro con respuesta fotomotora lenta en el ojo izquierdo, defecto pupilar aferente relativo

de 1+/4 y atrofia óptica con conservación de estriaciones de la capa de fibras ópticas en el polo superior. En septiembre de 1992 cuando tenía 6 años apreciamos hipoplasia de la hemicara, enoftalmía y catarata subcapsular posterior izquierdas cambios todos inducidos por radiación ionizante. A los 7 años cursaba segundo grado con rendimiento normal. La agudeza visual era de 20/15, J1+ en el ojo derecho y podía contar dedos en 3 cuadrantes en el izquierdo, una resonancia magnética mostraba disminución del volumen tumoral. En abril de 1999 a la edad de 12 años conservaba similar nivel de visión. En abril de 2002 se graduó de bachiller con 19 puntos y le dieron una placa de reconocimiento por su rendimiento académico: agudeza visual derecha 20/15 e izquierda percepción de luz con adicional presencia de una densa catarata. Durante la evolución de 11 años se notó la progresiva reducción de glioma (Figura 10).

DISCUSIÓN

San Peregrino Laziosi (Figura 1) ha sido el patrón de los enfermos de cáncer y por extensión, más recientemente de los pacientes con VIH/SIDA. Nació en Fiorli, Italia hacia el año de 1265. De joven formó parte de un partido que se oponía al Papa Martín IV. Conoció a San Felipe Benicio, prior de la Orden de los Siervos de María (servitas), quien había sido enviado a tratar de unir a la comunidad dividida y someterla a la autoridad de la sede apostólica. Mientras trataba de predicar, San Felipe fue amenazado e insultado por un grupo de facinerosos, e incluso golpeado en la mejilla por Peregrino, quien era un activista del partido gibelino, entusiasta de la causa adversa al Papa. Este incidente indujo un cambio en Peregrino quien quedara profundamente impresionado cuando San Felipe, en lugar de retribuirle el golpe, le ofreciera la otra

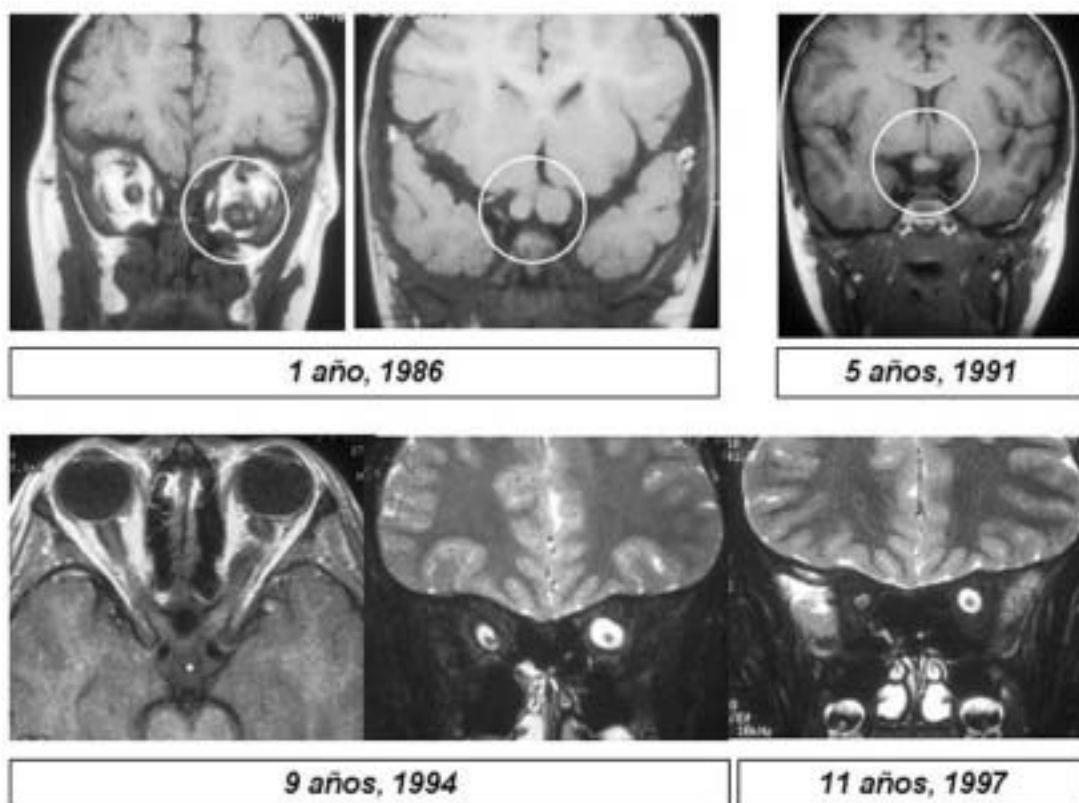


Figura 10. Paciente 3. Secuencia de resonancias magnéticas cerebrales en proyecciones coronales —sólo una axial—. La reducción es mejor visible en las dos últimas proyecciones coronales.

mejilla para que le golpeará. Inspirado en la gracia divina cambió radicalmente y comenzó a consagrar el tiempo y la energía que había usado para agitar y dividir, en ayudar a los pobres, enfermos y necesitados, hasta terminar convirtiéndose al catolicismo. Estudió y fue ordenado sacerdote. Hizo muchas buenas obras y eventualmente ingresó en la Orden Servita entregándose con pasión a la conquista de la perfección. Cuando volvió a su pueblo natal, fundó una nueva casa y llegó a ser bien conocido y respetado por su santidad y sus prédicas. Vivió en la pobreza hasta su muerte acaecida a la edad de 80 años en 1345, consagrando su devoción a María y a los enfermos y desamparados.

Una de las ásperas penitencias que eligió para purificarse, fue el estar de pie en tanto no fuere necesario estar sentado. Se dice que Peregrino no llegó a sentarse en más de treinta años. Con el tiempo desarrolló venas varicosas y después cáncer en un pie. Las llagas llegaron a ser muy dolorosas pero él soportó la mortificación con estoicismo. La ciencia de los doctores era ineficaz para aliviarle. Un cirujano local, Paolo Salaghi, le expresó que lo único que podía hacer era amputarle la pierna. La noche antes de la cirugía, Peregrino pasó mucho tiempo en oración ante Jesús Crucificado, pidiéndole a Dios que lo curara si esa era su voluntad. Se sumió en un profundo sueño y tuvo una visión en la que Jesús descendió de la cruz y le tocó la pierna cancerosa. Cuando despertó, las llagas de su pie y pierna estaban curadas no dejando huella alguna, así que no fue necesario amputarle ni el pie ni la pierna. Peregrino vivió veinte años más. Tenía fama de ser un predicador elocuente y un confesor solidario. Al igual que San Pablo, se convirtió y su vida en verdad que cambió. En nombre de la Iglesia Universal fue canonizado por el Papa dominico San Benedicto XIII el 27 de diciembre de 1726. Su cuerpo se venera en la Iglesia anexa al Convento Servita de Forlì. Y siendo que fue duramente probado por la enfermedad y milagrosamente sanado por Cristo crucificado, su culto se extendió por todo el mundo, en todos los continentes. San Peregrino ha sido invocado desde antiguo como patrono de los enfermos de cáncer, de los que padecen algún mal de las piernas y de otras dolencias crónicas como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (5,6).

Los gliomas de las vías ópticas comprenden entre el 3 % y 6 % de todos los tumores primarios del sistema nervioso central en niños (7); considerando todos los tumores orbitarios constituyen entre el

1,5 % – 3,5 % de ellos; igualmente, acaparan el 65 % de los tumores intrínsecos del nervio óptico y, cuando confinados al nervio óptico exclusivamente, los gliomas ópticos constituyen cerca del 25 %, siendo que los restantes infiltran el quiasma o los tractos ópticos y adicionalmente uno o ambos nervios ópticos. En la primera década de la vida 70 % de los niños desarrollan síntomas o signos visuales, y un total de 90 % son detectados en la segunda década. Algunos estudios no sugieren particular predilección sexual, en tanto que otros muestran un discreto predominio del sexo femenino (8). Nuestros tres pacientes correspondieron al sexo femenino. En una revisión de 2 186 casos publicados se mostró que un 29 % ocurre en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) (9). Listernik y col., realizaron resonancias magnéticas cerebrales (RMC) en 176 niños con NF-1 hallando 15 % de gliomas del nervio óptico asintomáticos (10); otros piensan que la incidencia es mayor del 50 % (11). Por su parte, Creange y col., en 158 pacientes encontraron un 13 % con NF-1 (12). La forma esporádica, no asociada a NF-1 tiende a presentarse a una edad más temprana, más a menudo compromete o se extiende al quiasma asociándose a hidrocefalia y se comporta con más agresividad (13). Ninguno de los pacientes reportados en este informe eran portadores de NF1. Contrariamente a lo que se ha sostenido por su comportamiento benigno, los gliomas no son hamartomas; antes bien, son verdaderas neoplasias con potencial para producir morbilidad visual significativa y pequeña pero significativa mortalidad. La mayoría, no importando su localización o extensión en el nervio son de la variedad pilocítica juvenil y tienen una apariencia microscópica benigna (14). En líneas generales, cuando el glioma está inicialmente confinado al nervio óptico, se asocia a una tasa de mortalidad de 5 %; sin embargo, cuando hay compromiso hipotalámico la cifra puede ascender al 50 % (15).

La tomografía computarizada (TCC) y la resonancia magnética cerebrales (RMC), particularmente esta última, se emplean en la identificación y seguimiento evolutivo del tumor. En forma típica se muestra como una distensión fusiforme de la porción orbitaria del nervio óptico con o sin concomitante aumento de diámetro del foramen óptico. En otros casos el nervio se distiende en forma difusa simulando entonces un meningioma de la vaina del nervio óptico (16,17). La RMC define mejor el aspecto y la extensión del tumor que la TCC e

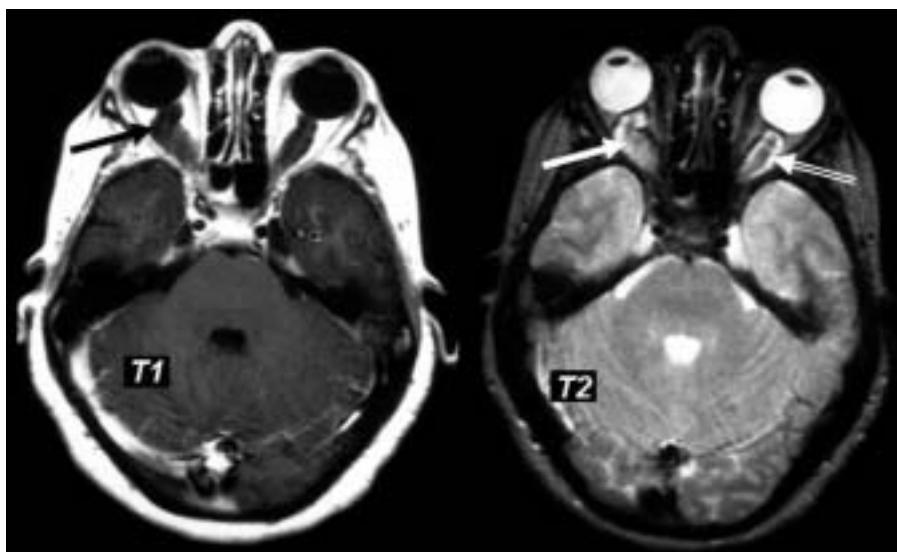


Figura 11. Resonancia magnética en glioma del nervio óptico. En T2, “doble señal” o “pseudo-señal de líquido cefalorraquídeo” expresada en hiperintensidad brillante alrededor del nervio, que se corresponde desde el punto de vista histopatológico a una gliomatosis aracnoidea perineural, así, que el estudio predice la histología tumoral *in vivo* (doble flecha en órbita izquierda). El crecimiento longitudinal del nervio determina su aspecto tortuoso y con circunvoluciones en su trayecto (flechas sólidas en órbitas derechas).

inclusive, puede predecir *in vivo* la histopatología del mismo (18). En un paciente con NF-1 y glioma orbital, el tiempo de relajación T2 en proyección axial mostró la coexistencia de un área fusiforme periférica de alta intensidad de señal o componente tumoral y otra zona central de baja intensidad o nervio óptico propiamente dicho. El examen histopatológico reveló una proliferación glial subaracnoidea circunferencial rodeando el nervio. Esta “gliomatosis aracnoidea perineural” es por tanto, el hecho histopatológico característico del tumor, particularmente cuando está asociado a la neurofibromatosis: la parte tumoral estaría constituida por un material proteináceo que se siembra y se disemina a través del espacio subaracnoideo perióptico; sería el responsable de la elongación del nervio óptico que al resultar muy largo para el reducido volumen orbital, se torna exageradamente tortuoso inmediatamente por detrás del globo (19-21). Es característico que el tejido gliomatoso paraóptico tenga un tiempo de relajación prolongado T1 y T2 debido a su elevado contenido acuoso. Ello produce la elevada intensidad de señal que lo hace aparecer brillante en imágenes T2 y oscuro en T1. Debido a que el tejido gliomatoso es predominantemente perineural (confinado al espacio

subaracnoideo que rodea al nervio óptico), la resonancia magnética imparte a los contenidos de la vaina dural expandida, una típica imagen de “doble señal”, con un componente externo que es indistinguible del líquido cefalorraquídeo (“pseudo-señal de líquido cefalorraquídeo”) y otra interna, claramente demarcada y de intensidad opuesta, que corresponde al nervio óptico propiamente dicho. La potenciación con el contraste paramagnético es mínima si se compara con aquella propia de los meningiomas, lo que permite diferenciarlos. (Figura 11). Al momento del diagnóstico, tiéndase pues a los dos importantes signos imaginológicos que ayudan a definir el glioma de otras lesiones: el engrosamiento tubular del nervio con la doble intensidad y el aspecto rizado o exageradamente tortuoso del nervio óptico en su trayecto orbital (21).

La historia natural de los gliomas del nervio óptico determina que el tratamiento sea controversial. Aquellos confinados al nervio óptico tienen un pronóstico más favorable que los que se extienden o localizan al quiasma óptico o hipotálamo (22). El pronóstico de estas lesiones benignas es generalmente buena, manteniendo su tamaño y forma a lo largo de años, con preservación de visión útil, y

escasas o ninguna complicación neurológica. No obstante, algunos experimentan rápido aumento de volumen y extensión a lo largo de los nervios hacia el quiasma, los tractos ópticos y aun, al tercer ventrículo. Una escasa minoría se expande rápidamente por hemorragia intratumoral. (23,24). A la inversa, algunos exhiben una regresión espontánea. En una revisión sobre el curso clínico y seguimiento a largo plazo de 36 gliomas ópticos, Hoyt y Baghdassarian insistieron en que estos tumores tenían tendencia a autolimitarse, y a mostrar un distintivo patrón de crecimiento y morbilidad parecido a los hamartomas congénitos no neoplásicos. En vista del favorable pronóstico encontrado en sus pacientes no tratados y que incluyó una larga vida y retención de visión útil, no recomendaban intervención transcraneal o tratamiento radiante (25,26). En un estudio de 106 pacientes con gliomas unilaterales inicialmente confinados a la órbita se observó progresión local en 20 %; luego de la escisión quirúrgica incompleta en 29 % y luego de la extirpación completa en 2,3 % (27).

A menos que en el tiempo exista clara evidencia de progresión hacia el quiasma óptico, nervio óptico contralateral o hipotálamo, los gliomas del nervio óptico deben pues someterse a observación cercana sin emplear radiaciones o quimioterapia (8). La radiación probablemente sea efectiva en mejorar la visión y la sobrevida en aquellos tumores que experimenten progresión clínica (28). Debido al riesgo de la radiación sobre un cerebro en desarrollo (retardo en el crecimiento, vasculitis, enfermedad de Moyamoya, leucoencefalopatía y radionecrosis de lóbulos temporales, endocrinopatías, cambios de comportamiento e inducción de segundos tumores), la quimioterapia podría considerarse como el tratamiento de primera línea en niños menores de 6 años, en tanto que la radiación podría ser una opción en niños mayores. El tratamiento quirúrgico debe reservarse en aquellos enfermos que en la primera visita ya se encuentran ciegos, en aquellos otros en que el tumor parece extenderse al quiasma, o en los que muestren severa proptosis ocular. Recordando que la mayoría de los gliomas de las vías ópticas son astrocitomas juveniles pilocíticos benignos de favorable pronóstico y excelente sobrevida, no existen ensayos clínicos que indiquen que la remoción de un glioma unilateral se asocie a un mejor pronóstico visual y neurológico que la abstención terapéutica (8). En adición, la presencia de neurofibromatosis

tipo 1 parece conferir un efecto protector al paciente con este tipo de tumor. En suma, la decisión de tratamiento debe basarse en la progresión clínica o radiológica del tumor. Una vez que se haga la decisión debe siempre recordarse que la índole del tratamiento es controversial. No existe un protocolo de tratamiento estándar internacional por lo que debe sopesarse en cada caso en particular las bondades de la observación, intervención neuroquirúrgica, tratamiento radiante o quimioterapia (29).

En 1973, Lindenberg y col., observaron incidentalmente en una autopsia un engrosamiento quiasmático que les sugirió que los gliomas podían involucionar (30). En 1982 Borit y Richardson mediante comprobación histológica informaron la desaparición espontánea de un glioma quiasmático durante una autopsia practicada 13 años después de la intervención y además, de un segundo caso de un glioma orbital reseado parcialmente y que posteriormente regresó totalmente (31). En 1992 Liu y Lessell reportaron tres pacientes con presumbibles gliomas quiasmáticos, dos de ellos con NF-1, que experimentaron mejoría espontánea de sus parámetros visuales (32). Liesti y col., en 1996 y Lazareff y col., en 1999 reportaron 5 casos adicionales de regresión espontánea (33,34). En 2000 Schmandt y col., y Colosimo y col., refieren sendos casos de astrocitomas pilocíticos diagnosticados mediante biopsia que mostraron una regresión espontánea (3,35). No obstante, se da el excepcional hecho de que también gliomas de mayor grado de malignidad pueden desaparecer en forma espontánea (36).

Con menor frecuencia, casos llamados esporádicos, también han sido objeto del fenómeno, y así, sólo 4 de los 13 casos informados por Parsa y col., recaían en enfermos con NF-1; 10 experimentaron mejoría visual en relación con la reducción del tamaño del tumor o disminución de la intensidad de señal, pero no relacionada con la intensidad de la regresión; igualmente, algunos casos de esta serie experimentaron regresión espontánea luego de resecciones quirúrgicas parciales, muy probablemente no relacionadas con el tratamiento pues el rol de la radiación y quimioterapia en estas circunstancias fueron difíciles de definir (4).

El fenómeno de regresión biológica de tumores benignos y malignos está bien documentado en la literatura. Una interrelación de complejos mecanismos está comprometida en el crecimiento y

la regresión tumoral. La transformación neoplásica de un tejido se relaciona con la expresión de oncogenes, la producción de factores de crecimiento y la inactivación de genes supresores. Por su parte, la regresión tumoral es capaz de mediar a través de respuesta inmune, apoptosis, antiangiogénesis, diferenciación terminal y crisis genómica consecuencia del agotamiento del telómero o porción final del cromosoma que actúa como un reloj o temporizador de la célula, marcando el número de divisiones celulares hasta que sobreviene la muerte celular. Mecanismos inmunológicos (vía actividad antitumoral mediada por células citotóxicas antineoplásicas [asesinas naturales o KC], producción de citoquinas inmunorreguladoras por linfocitos y monocitos, o posible reacción cruzada entre las células tumorales y antígenos bacterianos), pueden disparar apoptosis o muerte celular programada que no necesariamente es requerida para la regresión de todos los tumores, así como tampoco en forma aislada puede ser un mecanismo suficiente. La angiogénesis es crítica para el desarrollo de ciertos tumores y la medicación antiangiogénica mediante anticuerpos monoclonales humanizados ya se emplean en ciertos tipos de neoplasias. La diferenciación terminal es un fenómeno donde el tumor se queratiniza hasta morir pues la célula diferenciada no es capaz de dividirse y por tanto muere (37,38). En el caso del tumor que nos ocupa, siendo que son neoplasias inherentemente pronas a su regresión debido a la naturaleza aleatoria de su desarrollo, se ha postulado que son factores inductores de su desaparición, la disminución del lecho vascular tumoral mediada por factores endocrinos, la reabsorción de la sustancia mucoide secretada por el glioma y la necrosis celular tumoral inducida por actividad del sistema inmunológico o apoptosis (4,39,40).

REFERENCIAS

1. León C A. Editorial. Remisión espontánea del cáncer: tumores de San Peregrino. *Gac Méd Caracas*. 1995;103:301-304.
2. Everson C, Cole H. Spontaneous regression of cancer. A study and abstract of personal communications concerning spontaneous regression of malignant diseases. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 1966.
3. Colosimo C, Cerase A, Maira G. Regression after biopsy of a pilocytic optic chiasmatic astrocytoma in a young adult without neurofibromatosis. *Neuroradiology*. 2000;42:352-356.
4. Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, Weinstein JM, Strother CM, Muci-Mendoza R, et al. Spontaneous regression of optic gliomas. Thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:516-529.
5. Disponible de URL: <http://www.terra.es/personal/angerod/peregrino.htm>
6. Disponible de URL: http://www.basilicasanpellegrinola ziosi.it/santo_en.php
7. Wissof JH. Management of optic pathway tumors of the childhood. *Neurosurg Clin N Am*. 1992;3:791-802.
8. Volpe NJ. Compressive and infiltrative optic neuropathies. En: Miller NR, Newman NJ editores. *Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. 6ª edición. Filadelfia, EE.UU: 2005.p.397-403.
9. Dutton JJ, Anderson RL. Gliomas of the anterior visual pathways. *Surv Ophthalmol*. 1994;38:427-452.
10. Listenik R, Charrow J, Greenwald M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *J Pediat*. 1994;125:63-66.
11. Shuper A, Horev G, Kornreich L, Michowiz S, Weitz R, Zaizov R, et al. Visual Pathway glioma: An erratic tumor with therapeutic dilemmas. *Arch Dis Child*. 1997;76:259-263.
12. Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain*. 1999;122:473-481.
13. Tow SL, Chandela S, Miller NR. Long-term outcome in gliomas of the anterior visual pathway. *Pediatr Neurol*. 2003;28:262-270.
14. Cummings TJ, Provenzale JB, Hunting SB. Gliomas of the optic nerve: Histological, immunohistochemical (MIB-1 y P53), and MRI analysis. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2000;99:563-570.
15. Dutton JJ, Anderson RL. Gliomas of the anterior visual pathways. *Surv Ophthalmol*. 1994;38:427-452.
16. Wright JE, McDonald WI, Call NB. Management of optic nerve gliomas. *Br J Ophthalmol*. 1980;64:545-552.
17. Kornreich L, Blazer S, Schwarz M. Optic pathway gliomas: Correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:1963-1969.
18. Brodsky MC. The "pseudo-CSF" signal of orbital optic glioma on magnetic resonance imaging: A signature of neurofibromatosis. *Surv Ophthalmol*. 1993;36:213-218.
19. Seiff SR, Brodsky MC, MacDonald G, Berg B, Howes

REGRESIÓN BIOLÓGICA ESPONTÁNEA DE GLIOMAS

- EL, Hoyt WF. Orbital optic glioma in neurofibromatosis. Magnetic resonance diagnosis of perineural arachnoidal gliomatosis. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:1689-1692.
20. Stern J, Jakobiec FA, Houspian EM. The architecture of optic nerve gliomas with and without neurofibromatosis. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:505-511.
 21. Imes RK, Hoyt WF. Magnetic resonance imaging signs of optic nerve gliomas in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol.* 1991;111:729-734.
 22. Balcer LJ, Liu GT, Heller G. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:442-445.
 23. Tow SL, Chandela S, Miller NR. Long-term outcome in gliomas of the anterior visual pathway. *Pediatr Neurol.* 2003;28:262-270.
 24. Garriré GS, Scout IU, Feuer W. Long term visual outcome in patients with anterior visual pathway gliomas. *J Neuroophthalmol.* 2001;21:1-7.
 25. Hoyt WF, Baghdassarian SB. Optic glioma of childhood: Natural history an rationale for conservative treatment. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:793-798.
 26. Glaser JS, Hoyt WF, Corbett J. Visual morbidity with chiasmal glioma. Long-term studies of visual fields in untreated and irradiated cases. *Arch Ophthalmol.* 1971;85:3-12.
 27. Gliomas NASGfO. Tumor spread in unilateral optic glioma. *Neurofibromatosis.* 1989;1:1-12.
 28. Jenkin D, Angyalfi S, Becker L. Optic glioma in children: Surveillance, resection, or irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25:215-225.
 29. Silvester CL, Drohan LA, Sergott RC. Optic nerve gliomas, chiasmal gliomas and neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:7-11.
 30. Lindenberg R, Walsh FB, Sacks JG. *The Chiasm. Neuropathology of vision: An atlas.* Filadelfia, PA: Lea & Febiger. 1973.
 31. Borit A, Richardson EP Jr. The biological behavior of pilocytic astrocytomas of the optic pathways. *Brain.* 1982;105:161-187.
 32. Liu GT, Lessell S. Spontaneous visual improvement in chiasmal gliomas. *Ophthalmology.* 1992;114:193-201.
 33. Liesti EL, Pyhtinen J, Poyhonen M. Spontaneous decrease of a pilocytic astrocytoma in neurofibromatosis type 1. *Am J Neuroradiol.* 1996;17:1691-1694.
 34. Lazareff JA, Suwinski R, De Rosa R, Olmstead CE. Tumor volume and growth kinetics in hypothalamic-chiasmatic pediatric low grade gliomas. *Pediatr Neurosurg.* 1999;30:312-319.
 35. Schmandt SM, Packer RJ, Vezina LG, Jane J. Spontaneous regression of low grade astrocytomas in childhood. *Pediatr Neurosurg.* 2000;32:132-136.
 36. Kernan JC, Horgan MA, Platt JH, D'Agostino A. Spontaneous involution of a diencephalic astrocytoma. *Pediatr Neurosurg.* 1998;29:149-153.
 37. Elston DM. Mechanism of regression. *Clin Med Res.* 2004;2:85-88.
 38. Kim NW. Clinical implications of telomerasa in cancer. *Ur J Cancer.* 1997;33:781-786.
 39. Yakovlev A, Boucher K, DiSario J. *Math Biosc.* 1999;155:45-60.
 40. Sureda M, Subira ML, Martin S, Prieto J, Sangro B. Spontaneous tumor regression. Report of 2 cases. *Med Clin (Barc).* 1990;95:306-308.