

Presentación clínica de tumores intracraneales supratentoriales (ST) e infratentoriales (IT) en pacientes pediátricos

Luz María Sánchez-Sánchez*, Javier Vázquez-Moreno, José Antonio Heredia-Delgado y Ricardo Sevilla-Castillo
Departamento de Pediatría, UMAE No. 25, Monterrey, N.L., México

Resumen

Antecedentes: Los tumores cerebrales son la segunda neoplasia más común en la infancia, además de los tumores sólidos más comunes en la edad pediátrica y la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad asociada a cáncer en esta edad. **Objetivo:** Determinar la presentación clínica de las tumoraciones intracraneales ST e IT en pacientes pediátricos. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo en el que se revisaron los expedientes de 51 pacientes pediátricos diagnosticados con tumor intracraneal de localización ST o IT. **Resultados:** La localización del tumor fue IT en 32 pacientes (62.7%) y ST en 19 (37.3%). El síndrome cerebeloso se presentó en 21 pacientes (65.6%) con tumoración IT y en 6 (31.5%) con tumoración ST ($p = 0.04$). El nistagmo predominó de manera significativa en el grupo de pacientes con tumoraciones IT ($p = 0.029$). Las alteraciones endocrinas se presentaron en cuatro pacientes (21%) con tumoración ST, pero en ninguno con tumoración IT ($p = 0.03$). **Conclusiones:** El síndrome cerebeloso se observa con mayor frecuencia en los pacientes con tumoración IT. El nistagmo es una de las alteraciones visuales más frecuentes en pacientes con tumoración IT. Las alteraciones endocrinas son significativamente más frecuentes en pacientes con tumoración ST. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de tumoración intracraneal es significativamente más prolongado en los niños con tumoración ST, ya que los síntomas son de inicio de más insidioso y se confunden con otras enfermedades benignas.

PALABRAS CLAVE: Tumor intracraneal. Supratentorial. Infratentorial.

Abstract

Background: Brain tumors are the second most common malignancy in childhood and they are also the most common solid tumors in children and the most frequent cause of morbidity and mortality associated with cancer in this age. **Objective:** To determine the clinical presentation of supratentorial and infratentorial intracranial tumors in pediatric patients. **Material and Methods:** An observational, retrospective, cross-sectional comparative study in which records the clinical manifestations of 51 pediatric patients diagnosed with intracranial tumor, according with its location, supra- or infratentorial. **Results:** 51 patients were analyzed. Tumor location was infratentorial in 32 patients (62.7%) and supratentorial in 19 (37.3%). Cerebellar syndrome occurred in 21 patients (65.6%) with infratentorial tumor compared with six (31.5%) with supratentorial tumor ($p = 0.04$; OR: 3.2; 95% CI: 1.1-12.8). Nystagmus was significantly more common in patients with infratentorial tumors ($p = 0.029$). Endocrine manifestations were present in four patients (21%) with supratentorial tumor and none of the infratentorial group ($p = 0.03$). **Conclusions:** Cerebellar syndrome was statistically significantly more common in patients with infratentorial when compared with patients with supratentorial. Nystagmus is one of the most common visual impairments in patients with infratentorial tumor. Endocrine disorders are significantly more frequent in patients with supratentorial tumor. The interval between onset

Correspondencia:

*Luz María Sánchez-Sánchez
Departamento de Pediatría
UMAE No. 25
Salamanca, 5907
Col. Cumbres Santa Clara, C.P. 64346, Monterrey, N.L., México
E-mail: luzsanchez68@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22/11/2014
Fecha de aceptación: 09/02/2015

of symptoms and diagnosis of intracranial tumor is significantly longer in children with supratentorial tumor because the symptoms are more insidious in onset and are mistaken for other benign conditions. (Gac Med Mex. 2016;152:158-62)

Corresponding author: Luz María Sánchez Sánchez, luzsanchez68@hotmail.com

KEY WORDS: Tumor. Intracranial. Supratentorial. Infratentorial.

Introducción

Los tumores intracraneales son la segunda neoplasia más común en la infancia, y su ocurrencia y causas potenciales han sido objeto de controversia. Abarcan entre el 16.6 y el 21% de todas las neoplasias malignas en los niños. Además, son los tumores sólidos más comunes en la edad pediátrica y la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad asociada a cáncer en este grupo de pacientes^{1,3}.

La localización de los tumores intracraneales difiere mucho en porcentaje según la población estudiada: los IT abarcan del 21 al 67%; los ST, del 30 al 64%, y los que invaden ambos espacios, del 2 al 15%, según los estudios realizados^{4,5}.

En niños, la mayoría de los tumores intracraneales son de origen desconocido. Algunos factores de riesgo son los siguientes: ser primogénito, tener una madre adolescente o añosa, peso grande para la edad gestacional, partos distócicos, abortos previos, en general, sin que la mayoría de estos factores sean estadísticamente significativos⁶⁻⁷.

En un estudio realizado con 451 pacientes con tumores primarios de origen intracraneal, las características de presentación fueron las siguientes: hipertensión intracraneal (HIC), manifestada como vómitos, cefalea, macrocefalia y alteración del estado de conciencia, que se presentó hasta en el 49.3% de los tumores ST y en el 83% de los IT. Las alteraciones visuales, manifestadas como disminución de la agudeza visual (DAV), ptosis, oftalmoplejía, exoftalmos y síndrome de Parinaud, se han reportado hasta en el 30.9% de los tumores ST y el 24.9% de los IT. La ataxia se reporta con mayor frecuencia en los IT que en los ST (33 vs. 2.4%). Las convulsiones suelen ser más frecuentes en los tumores ST que en los IT (26.6 vs. 10.4%). La afectación de los pares craneales se da en los de origen IT. Otras manifestaciones, como las alteraciones endocrinas, se han encontrado en un porcentaje similar en ambas localizaciones: 5.3 (ST) versus 3.6% (IT)⁸.

El tratamiento de los tumores intracraneales depende del tamaño y tipo de tumor y de la salud general del niño. El objetivo del tratamiento es la resolución total del tumor, el cese de los síntomas y la mejora de la función. La intervención quirúrgica es necesaria en la mayoría de los tumores y algunos pueden ser

completamente removidos. La quimioterapia y la radioterapia pueden usarse para ciertos tumores^{9,10}.

En este estudio se realiza una tesis sobre los tumores intracraneales y sus manifestaciones clínicas con la finalidad de obtener información útil y aplicable para establecer el diagnóstico clínico de los pacientes afectados por síntomas concordantes con afección neurológica, que condicione sospecha de afección intracraneal asociada a tumores ST o IT, en cualquiera de sus presentaciones iniciales, para ayudar a acelerar el diagnóstico y tratamiento oportunos.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo en la UMAE N.º 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey (Nuevo León, México). Se estudiaron pacientes pediátricos de 0-15 años de edad con diagnóstico de tumoración intracraneal ST o IT, diagnosticados en la UMAE 25 de Monterrey, en el periodo comprendido entre enero de 2012 y octubre de 2014.

Se incluyeron pacientes pediátricos de 0-15 años, con diagnóstico tumoración intracraneal supra o infratentorial, diagnosticados en la UMAE 25 de Monterrey en el periodo comprendido entre enero de 2013 y junio 2014, se excluyeron pacientes tumoraciones intracraneales cuya localización no sea bien definida como supra o infratentorial. Se eliminaron aquellos pacientes cuyo expediente se haya extraviado o no contenga la historia clínica o nota inicial de ingreso.

Resultados

Se incluyeron 51 pacientes pediátricos, diagnosticados con tumoración endocraneal, con una edad media de 7.8 ± 3.7 años; hubo 23 (45%) pacientes del sexo femenino y 28 (55%) del masculino. La localización del tumor fue IT en 32 pacientes (62.7%) y ST en 19 (37.3%).

Las variedades histológicas con reporte patológico confirmado fueron, para los tumores IT, las siguientes: glioma de tallo 11 (34.3%), astrocitoma (7 [21.8%]), meduloblastoma (6 [18.7%]), ependimoma (4 [12.5%]) y otros 4 (12.5%). Las variedades histológicas en los pacientes con tumoración IT fueron: astrocitoma (5 [26%]),

Tabla 1. Características clínicas de 51 pacientes pediátricos con tumores intracraneales, clasificados de acuerdo a su localización, IT o ST*

	Total (n = 51)	IT (n = 32)	ST (n = 19)	p
Edad (años)	7.8 ± 3.7	7.3 ± 3.2	8.7 ± 4.3	0.152
Sexo				
Femenino	23 (45%)	13 (40.6%)	10 (52.6%)	0.400
Masculino	28 (54.9%)	19 (59.4%)	09 (47.4%)	
Cefalea	30 (58.5%)	22 (68.7%)	8 (42.1%)	0.060
Holocraneana	23 (76%)	16 (72.7%)	7 (87.5%)	
Localizada	7 (23.4%)	6 (27.3%)	1 (12.5%)	
Síndrome cerebeloso	27 (52.9%)	21 (65.6%)	6 (31.5%)	0.049
Ataxia	12 (44.4%)	9 (42.8%)	3 (50%)	
DYD	3 (11.2%)	2 (9.5%)	1 (16.6%)	
Todas	12 (44.4%)	10 (47.7%)	2 (33.4%)	
Crisis convulsivas	7 (13.7%)	3 (9.3%)	4 (21%)	0.245
Parciales	5 (71.4%)	1 (33.3%)	4 (100%)	
Generalizadas	2 (28.6%)	2 (66.7%)	0	
Visuales	17 (33.3%)	11 (34.3%)	6 (31.5%)	0.839
Nistagmo	6 (35.3%)	6 (54.5%)	0	0.029
Estrabismo	2 (11.7%)	2 (18.2%)	0	
Diplopía	5 (29.4%)	2 (18.2%)	3 (50%)	
Amaurosis	1 (5.9%)	1 (9.1%)	0	
DAV	3 (17.6%)	0	3 (50%)	
PPC	16 (31.3%)	12 (37.5%)	4 (21%)	0.225
Endocrinas	4 (7.8%)	0	4 (21%)	0.030
HIC	36 (70.5%)	25 (78.1%)	11 (57.8%)	0.194
Vómito	28 (77.7%)	21 (84%)	7 (63.6%)	
Somnolencia	6 (16.6%)	3 (12%)	3 (27.2%)	
Papiledema	2 (5.5%)	1 (4%)	1 (9.2%)	
Hidrocefalia	31 (60.7%)	22 (68.7%)	9 (47.4%)	0.134
TSD	2.5 ± 9.9	2.7 ± 2.7	22.7 ± 7.6	0.000
DEF 1	9 (17.6%)	7 (21.8%)	2 (10.5%)	0.300

*Los valores se presentan como media ± desviación estándar o frecuencia absoluta (porcentaje).

DYD: dismetría y disdiadococinecia; PPC: parálisis par craneal; TSD: tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico; DEF 1: defunción durante el primer año a partir del diagnóstico.

germinoma (3 [15.7%]), glioma de tálamo (2 [10.5%]), craneofaringeoma (1 [5.2%]), papiloma de plexos coroideos (1 [5.2%]), tumor rabdoide teratoide (1 [5.2%]) y otros (6 [31.5%]).

Los pacientes fueron divididos para su estudio de acuerdo a la localización del tumor. La edad de los pacientes con tumoración IT fue de 7.3 ± 3.2 años y la de los pacientes con tumoración ST, de 8.7 ± 4.3 (p = 0.152). De éstos, fueron del sexo masculino 19 (59.4%) pacientes con tumoración IT y 9 (47.4%) con tumoración ST (p = 0.409).

El tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de tumoración intracraneal fue de 2.7 ± 2.7 meses en el caso de los pacientes con tumoración IT y de 22.7 ± 7.6 meses en el de los pacientes con tumoración ST (p = 0.00).

La cefalea se presentó en 22 pacientes (68.7%) con tumoración IT y en 8 (42.1%) con tumoración ST (p = 0.06). El tipo de cefalea más frecuente fue la holocraneana en ambos grupos, con un porcentaje del 75 y el 87% respectivamente. El síndrome cerebeloso se manifestó por ataxia, dismetría, disdiadococinecia o todos estos síntomas, y se

presentó en 21 pacientes (65.6%) con tumoración IT y 6 (31.5%) con tumoración ST ($p = 0.04$; razón de momios: 3.2; intervalo de confianza del 95%: 1.1-12.8). Las crisis convulsivas se presentaron en 3 pacientes (9.3%) con tumoración IT y 4 (21%) con tumoración ST ($p = 0.245$). Las crisis convulsivas parciales fueron más frecuentes en los pacientes con tumoración ST, pero sin ninguna diferencia estadísticamente significativa. Las alteraciones visuales estuvieron presentes en 11 pacientes (34.3%) con tumoración IT y 6 (31.5%) con tumoración ST ($p = 0.839$). Sin embargo, el nistagmo predominó de manera significativa en el grupo de pacientes con tumoraciones IT ($p = 0.029$). La parálisis de los pares craneales se presentó en 12 pacientes (37.5%) con tumoración IT y 4 (21%) con tumoración ST ($p = 0.225$). En los pacientes con tumoración IT predominó la parálisis del VI y VII pares craneales (66%), aunque sin presentar una diferencia estadísticamente significativa al comparar con las tumoraciones ST. Las alteraciones endocrinas, caracterizadas por hipotiroidismo, hipocortisolismo, déficit de hormona antidiurética y hormona de crecimiento, se presentaron en 4 pacientes (21%) con tumoración ST, pero en ninguno con tumoración IT ($p = 0.03$). La hipertensión endocraneal se manifestó principalmente por vómito, somnolencia y papiledema en 25 pacientes (78.1%) con tumoración IT y 11 (57.8%) con tumoración ST ($p = 0.194$). La hidrocefalia se detectó en 22 (68.7%) pacientes con tumoración IT y 9 (47.4%) con tumoración ST ($p = 0.134$). Sólo uno de los 51 pacientes presentó una restricción del crecimiento importante, secundaria a un déficit de hormona de crecimiento, en el grupo de los tumores ST. Otras manifestaciones menos comunes fueron: monoparesia, que evolucionó a hemiparesia en 8 (25%) pacientes con tumoración IT y 4 (21%) con tumoración ST, y cervicalgia, en 4 pacientes (12.5%) con tumoración IT y 1 (5.2%) con tumoración ST.

Se documentó hidrocefalia en 22 (68.7%) pacientes con tumoración IT y 9 (47.4%) con tumoración ST.

El número de pacientes que fallecieron durante el primer año a partir del diagnóstico fue de 7 (21.8%) en el grupo de tumoración IT versus 2 (10.5%) en el de tumoración ST ($p = 0.300$) (Tabla 1).

Discusión

Los tumores intracraneales son la segunda neoplasia más común en la infancia; abarcan del 16.6 al 21% de todas las neoplasias malignas en los niños. Además, son los tumores sólidos más comunes en la edad pediátrica y la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad asociada a cáncer en este grupo de pacientes^{11,12}.

La localización de los tumores intracraneales difiere mucho en porcentaje según la población estudiada: los IT abarcan del 21 al 67%; los ST, del 30 al 64%, y los que invaden ambos espacios, del 2 al 15%, según varios estudios realizados^{13,14}. En este estudio, el 62.7% de los pacientes estudiados presentaron tumores IT y el 37.3%, tumores ST, de forma muy similar a lo reportado en estudios previos.

Lacour, et al. realizaron un estudio en Francia con 8,473 niños, obtenidos del registro nacional de niños con cáncer, con datos de 2000-2004, en el que se evaluaron niños con trastornos hematológicos malignos y tumores sólidos, y encontraron coincidencia con que el segundo tipo de tumor más frecuente es del sistema nervioso central, sin importar la edad del niño. La variedad histológica más frecuente en este estudio fueron los astrocitomas (37.6%), seguido de los meduloblastomas (15%) y los gliomas de diversas estirpes histológicas (13.6%)¹⁵. En esta serie de casos se encontraron astrocitomas en el 23.5% de los pacientes, meduloblastomas en el 11.7%, y gliomas de diversas estirpes en el 25.4%, lo cual concuerda con lo reportado por los autores previamente referidos, a excepción de que hubo un porcentaje menor de astrocitomas.

En cuanto al género, no se ha considerado un factor que se asocie a la presencia de tumoración intracraneal en alguna localización en específico, ni un factor de riesgo para el desarrollo del tumor^{6,7}. En este estudio no hubo una franca predominancia de ningún género, lo cual coincide con lo reportado por otros autores.

En un estudio realizado con 451 pacientes con tumores primarios de origen intracraneal, las características de presentación fueron las siguientes: HIC, manifestada como vómitos, cefalea, macrocefalia y alteración del estado de conciencia, que se presentó hasta en el 49.3% de los tumores ST y en el 83% de los IT⁵. En nuestro estudio se encontraron porcentajes similares a los reportados previamente, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas localizaciones.

Las alteraciones visuales, manifestadas como DAV, ptosis, oftalmoplejía, exoftalmos y síndrome de Parinaud, se han reportado hasta en el 30.9% de los tumores ST y el 24.9% de los IT^{3,16-18}. En este estudio se encontró que las alteraciones visuales se presentaron en una tercera parte de los pacientes con tumoraciones intracraneales, IT o ST, tal y como se ha descrito en otros estudios.

La ataxia se reporta con mayor frecuencia en los IT que en los ST (33 vs 2.4%). En esta serie de casos la ataxia se presentó en el 28.1% de los niños con tumoración IT, en concordancia con lo reportado por El-Gaidi⁸, pero también se presentó en el 15.7% de los pacientes con tumoración ST, cifra muy superior a la reportada por El-Gaidi.

Las convulsiones suelen ser más frecuentes en los tumores ST que en los IT (26.6 vs. 10.4%). En nuestro estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, los porcentajes encontrados en esta serie de casos son similares a los reportados por otros autores.

La afección de los pares craneales suele ser más frecuente en aquellos pacientes con tumoración de localización IT. El estudio que realizamos coincide con estos hallazgos, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Otras manifestaciones, como las alteraciones endocrinas, se han encontrado en un porcentaje similar en ambas localizaciones: 5.3 (ST) versus 3.6% (IT)^{19,20}. En cambio, en esta serie de casos sólo encontramos alteraciones endocrinas en pacientes con tumoración de localización ST, pero en ninguno con tumoración IT, con una diferencia estadísticamente significativa.

Ansell, et al., en un estudio comparativo realizado entre pacientes con tumores intracraneales y pacientes con síntomas pero sin diagnóstico de tumoración intracraneal, encontraron un retraso en el diagnóstico de hasta 60 meses, debido a la presentación atípica, heterogénea e insidiosa de algunas tumoraciones¹⁹. En esta serie de casos encontramos que los pacientes con tumoración ST tenían una evolución más prolongada, y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo fue mayor que en los de localización IT, aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

A nivel mundial, el índice de mortalidad debido a tumores malignos primarios de cerebro es de 2.8 por cada 100 mil para los hombres y de 2.0 por cada 100 mil para las mujeres. La supervivencia relativa a los cinco años es muy variada, según las etnias y razas: en promedio, en caucásicos es del 33.5%, cifra que incrementa discretamente hasta el 37% en el caso de los afroamericanos. En niños se considera que el índice de supervivencia relativa a los cinco años es menor, especialmente en el caso de las variedades histológicas de glioblastoma multiforme y ependimoma²⁰⁻²². En este estudio la mortalidad fue del 17.6% durante el primer año transcurrido a partir del diagnóstico, en ambas localizaciones, sin diferencias estadística significativas.

Conclusiones

El síndrome cerebeloso se observa con mayor frecuencia en los pacientes con tumoración IT, con una diferencia estadísticamente significativa al comparar con pacientes con tumoración ST.

El nistagmo es una de las alteraciones visuales más frecuentes en los pacientes con tumoración IT.

Las alteraciones endocrinas son significativamente más frecuentes en los pacientes con tumoración ST.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de tumoración intracraneal es significativamente más prolongado en los niños con tumoración ST, ya que los síntomas son de inicio más insidioso y se confunden con otras enfermedades benignas.

Bibliografía

1. Mehrazin M, Yavari P. Morphological pattern and frequency of intracranial tumors in children. *Childs Nerv Syst.* 2007 Feb;23(2):157-62.
2. Mehrvar A, Faranoush M, Hedayati Asl AA, et al. Childhood central nervous system tumors at MAHAK's Pediatric Cancer Treatment and Research Center (MPCTRC), Tehran, Iran. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(3):491-6.
3. Walker D, Perilongo G, Punt J, Taylor R, Hodder A. *Brain and Spinal Tumors of Childhood 2004.* CRC Press : 531.
4. Serowka K, Chiu Y, Gonzalez I, et al. Central nervous system (CNS) tumors in the first six months of life: the Children's Hospital Los Angeles experience, 1979-2005. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010;27(2):90-102.
5. Chukwuka K, Alexander S, Al-Nashmi N, Abbas A. Epidemiology of primary brain tumors in childhood and adolescence in Kuwait. *Springerplus.* 2013 Dec;2(1):58.
6. Gold E, Gordis L, Tonascia J, Szklo M. Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol.* 1979;109(3):309-19.
7. Giuffrè R, Liccardo G, Pastore FS, Spallone A, Vagnozzi R. Potential risk factors for brain tumors in children. An analysis of 200 cases. *Childs Nerv Syst.* 1990;6(1):8-12.
8. El-Gaidi MA. Descriptive epidemiology of pediatric intracranial neoplasms in Egypt. *Pediatr Neurosurg.* 2011;47(6):385-95.
9. National Cancer Institute: PDQ Childhood Brain and Spinal Cord Tumors Treatment Overview. Bethesda, Md: National Cancer Institute. Date last modified 05/29/2013.
10. Isa ON, Reyes CM, Russo NM. Radiation therapy in the treatment of brain-stem tumors in children. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85(1):40-5.
11. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer in Five Continents Volume VIII 2002;*IARC:93.
12. Hinsdale, IL. Statistical Report: Primary brain tumors in the United States, 1998-2002 2005. Central Brain Tumor Registry of the United States; CBTRUS.
13. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
14. Broder J, Warshauer DM. Increasing utilization of computed tomography in the adult emergency department 2000-2005. *Emerg Radiol.* 2006; 13(1):25-30.
15. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH, et al. Intraaxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy—initial experience. *Radiology.* 2007; 243(2):539.
16. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(3):173-81.
17. Al-Hussaini M, Swaidan M, Al-Jumaily U, Musharbash A. Central nervous system tumors in the first year of life: a clinical and pathologic experience from a single cancer center. *Childs Nerv Syst.* 2013 Oct;29(10):1883-91.
18. Keogh BP, Henson JW. Clinical Manifestations and Diagnostic Imaging of Brain Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Aug;26(4):733-55.
19. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child.* 2010;95(7):534-9.
20. Kuttesch JF Jr, Rush SA, Ater JL. Brain tumors in childhood. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al., eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19.a ed. Filadelfia, Pa: Elsevier Saunders; 2011. Cap. 491.
21. Ansell P, Johnston T, Simpson J, Crouch S, Roman E, Picton S. Brain tumor signs and symptoms: analysis of primary health care records from the UKCCS. *Pediatrics.* 2010;125(1):112-9.
22. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Schwartz AG. Relative survival rates and patterns of diagnosis analyzed by time period for individuals with primary malignant brain tumor, 1973-1997. *J Neurosurg.* 2003;99(3):458-66.
23. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Schwartz AG. Racial differences in survival after diagnosis with primary malignant brain tumor. *Cancer.* 2003; 98(3):603-09.