



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Características clinicopatológicas de los tumores primarios de sistema nervioso central en la población pediátrica de la Fundación Hospital Infantil de la Misericordia entre enero de 2006 y diciembre de 2011

Gerson Harris Mercado

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Patología
Bogotá, Colombia
2014

Características clinicopatológicas de los tumores primarios de sistema nervioso central en la población pediátrica de la Fundación Hospital Infantil de la Misericordia entre enero de 2006 y diciembre de 2011

Gerson Harris Mercado

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Patólogo Anatómico y Clínico

Directora:

Doctora Lina Eugenia Jaramillo Barberi

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Patología
Bogotá, Colombia
2014

(Dedicatoria)

:

A mi esposa, familia y amigos.

Resumen

Los tumores primarios del sistema nervioso central son el tumor sólido más frecuente en edad pediátrica (19%). **Metodología:** estudio descriptivo retrospectivo de pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor primario de sistema nervioso central entre 2006 y 2011 en la Fundación Hospital Infantil de la Misericordia. **Resultados:** 160 pacientes, 90 niños (56%) y 70 niñas (44%). 34 pacientes fallecidos, 19 hombres (55,9%) y 15 mujeres (44,1%). La cefalea, las náuseas y el vómito fueron las principales manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico. Localización: fosa posterior 37%, fosa media 36%, fosa anterior 23% y difuso 4%. El tipo histológico más frecuente fue el astrocitoma pilocítico, seguido por el meduloblastoma, con variaciones para cada grupo de edad. **Conclusiones:** porcentaje mucho mayor a lo esperado de tumores sarcomatosos de alto grado (6,2%) y craneofaringiomas (12%). Mortalidad de aumentada en menores de 5 años posiblemente por limitación terapéutica en menores de 3 años de edad.

Palabras clave: sistema nervioso central, sarcoma, astrocitoma pilocítico, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, germinal.

Abstract

Primary tumors of the central nervous system are the most common solid tumor in pediatric age (19%). **Methodology:** A retrospective descriptive study of pediatric patients diagnosed with primary central nervous system tumors between 2006 and 2011 at the Children's Mercy Hospital Foundation. **Results:** 160 patients, 90 boys (56%) and 70 girls (44%). 34 deceased patients, 19 boys (55.9%) and 15 girls (44.1%). Headache, nausea and vomiting were the main clinical manifestations at diagnosis. Location: posterior fossa 37%, middle fossa 36 %, anterior fossa 23% and diffuse 4%. The most common histological type was pilocytic astrocytoma, followed by medulloblastoma, with variations for each age group. **Conclusions:** higher percentage than expected of craniopharyngiomas (12%) high-grade sarcomatous tumors (6.2%) and. Increased mortality in children under 5 years possibly due to therapeutic limitation in children under 3 years old.

Keywords: Central nervous system, sarcoma, pilocytic astrocytoma, medulloblastoma, craniopharyngioma, ependymoma, germinal.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Introducción	1
1. Marco teórico	3
1.1 Epidemiología	3
1.2 Manifestaciones clínicas	4
1.3 Clasificación	6
1.4 Patología	8
1.4.1 Tumores embrionarios	8
1.4.2 Tumores de células germinales.....	10
1.4.3 Tumores astrocíticos	11
1.4.4 Tumores oligodendrogiales	13
1.4.5 Tumores oligoastrocíticos	14
1.4.6 Tumores ependimales.....	15
1.4.7 Tumores del plejo coroides	17
1.4.8 Tumores neuronales y mixtos neurogliales	17
1.4.9 Tumores de la región pineal	19
1.4.10 Tumores de las meninges	20
1.5 Inmunohistoquímica.....	21
1.6 Etiología	22
1.7 Imágenes diagnósticas	24
2. Metodología	27
3. Resultados	29
4. Conclusiones	37
Bibliografía	41

Introducción

A nivel mundial los tumores primarios del sistema nervioso central son el tumor sólido más frecuente en edad pediátrica correspondiendo al 19% de todas las neoplasias en la infancia. La distribución y características de este tipo de tumor varían notablemente en cada uno de los períodos de la infancia y adolescencia. De igual forma se deben diferenciar de los tumores en la población adulta ya que su comportamiento, forma de presentación, distribución, manejo y pronóstico son totalmente distintos.

En Colombia se cuentan con datos epidemiológicos groseros de los tumores de sistema nervioso central en la población general otorgados por los registros poblacionales de cáncer de Cali (2001-2006) y el instituto nacional de cancerología (INC, 2002-2006). Estos datos no permiten establecer las características y comportamiento de estos tumores en el grupo de pacientes pediátricos.

Hasta la fecha en Colombia no existe un estudio que describa las características de los tumores primarios de sistema nervioso central en nuestra población pediátrica. La fundación Hospital Infantil de la Misericordia es reconocida por la comunidad médica como un centro de referencia nacional para el diagnóstico y manejo integral de las enfermedades en la población pediátrica de nuestro país. Dentro del grupo de profesionales se destaca el equipo de oncohematología, como líderes de la comunidad científica de los profesionales de la salud.

El objetivo general del presente estudio es describir las características clínicas y patológicas de los tumores encefálicos en la población pediátrica del Hospital Infantil de la Misericordia durante el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2011.

Los objetivos específicos son:

- Conocer la incidencia y mortalidad por edad y sexo de los tumores primarios de SNC en la población pediátrica.
- Determinar cuáles son los síntomas y signos más frecuentes de presentación de los tumores del SNC en la población pediátrica
- Definir tipos histológicos más frecuentes y necesidad de estudio inmunohistoquímico complementario de los tumores de SNC en la población pediátrica
- Describir la localización anatómica tumoral según el tipo histológico y la edad del paciente
- Conocer la concordancia entre diagnóstico radiológico y diagnóstico histopatológico de los tumores de SNC en la población pediátrica
- Conocer las secuelas más frecuentes asociadas a tumores de SNC en la población pediátrica
- Definir qué porcentaje de pacientes necesitó tratamiento complementario con radioterapia y/o quimioterapia.

1. Marco teórico

1.1 Epidemiología

Después de las leucemias, los tumores cerebrales son la neoplasia maligna más común en niños y son el tumor sólido más común en ellos. Cerca de 7% de todos los tumores cerebrales primarios reportados ocurren en personas por debajo de los 20 años de edad [2].

En general son ligeramente más frecuentes en niños, a excepción de los tumores de la hipófisis que son casi tres veces más frecuentes en niñas y su incidencia es discretamente mayor en la raza blanca (4,89 por 100,000 personas/año) que en negros (3,57 por 100,000 personas/año) [2].

La incidencia general de tumores del SNC en pacientes hasta los 19 años es de 4,71 por 100,000 personas/año. Estudios realizados en niños de cero a catorce años reporta que los gliomas son el tumor de mayor frecuencia; a esta categoría corresponde el 55% de todos los tumores del SNC, siendo el astrocitomapilocítico el tipo más frecuente. En el grupo de los adolescentes, entre 15 a 19 años el 40% de los tumores cerebrales son gliomas, y hay un porcentaje alto de tumores de la hipófisis [2].

La incidencia para todos los tumores del SNC es más alta entre los 0 y 4 años de edad (5,13 por 100,000 personas/año) y más baja entre los 10 y 14 años de edad (4,22 por 100,000 personas/año). Al mismo tiempo los tipos histológicos cambian su distribución entre los grupos etarios; es así como el astrocitomapilocítico, los gliomas malignos de otro tipo y los meduloblastomas son más frecuentes en niños pequeños y su incidencia disminuye con la edad, mientras que los tumores de células germinales son más frecuentes en niños grandes con un pico de incidencia en el grupo de 10 a 14 años de edad [2].

En Colombia los registros poblacionales de cáncer de Cali arrojan una incidencia general de tumores primarios de SNC en hombres de 7.5 casos por 100.000 habitantes/año y en mujeres de 7.9 casos por 100.000 habitantes/año [3]. Por otra parte la incidencia registrada por el instituto nacional de cancerología (INC) es de tan solo 5.0 casos por

100.000 habitantes/año para hombres, y 4.2 casos por 100.000 habitantes/año para mujeres, con una mortalidad estimada de 2.8 muertes por 100.000 habitantes/año en hombres, y 2.2 muertes por 100.000 habitantes/año en mujeres [4].

1.2 Manifestaciones clínicas

Una baja proporción de los tumores se desarrollan durante la vida fetal y pueden ser clínicamente silentes por semanas o meses luego del nacimiento o manifestarse por aumento del perímetro cefálico debido al crecimiento de la lesión tumoral o a la hidrocefalia secundaria. Algunos pueden presentar hemorragia in útero o causar hidrops fetal [5]. En el neonato puede observarse falla de medro o manifestarse con letargia, retraso del desarrollo, agrandamiento cefálico, vómito, convulsiones, paresias o disfunción de los nervios craneales [5]. Los síntomas en niños y adolescentes generalmente se encuentran relacionados a la localización y/o diseminación del tumor [6]; los síntomas más frecuentemente asociados a las diversas localizaciones pueden verse en la tabla 1-1:

Tabla 1-1: Signos y síntomas ocasionados por los tumores en relación a su localización o repercusión sobre el tejido cerebral [6].

Causa o Mecanismo	Signos y Síntomas Asociados
Elevación de la presión intracraneana	Vómito (a pesar de tener el estómago vacío), cefalea, cambios de personalidad, parálisis del VI par craneal, papiledema y compromiso visual, macrocefalia
Localización cerebelar	Marcha inestable, trastornos del habla, ataxia, nistagmos, temblor intencional, disdiadocoquinesia
Infiltración tumoral del tronco encefálico	Oftalmoplejía horizontal, parálisis de nervios craneales, parálisis espástica.
Extensión cerebello-pontina	Parálisis facial, pérdida de audición, tortícolis
Tumor hemisférico cerebral	Convulsiones, paresias, parálisis, alteraciones del sensorio
Localización suprasela-hipotalámica	Pérdida de visión, opacidad del campo visual, nistagmos
Región hipotálamo-	Estatura baja, diabetes insípida, desordenes del desarrollo puberal,

hipofisiaria	desórdenes alimenticios
Infiltración diencefálica	Síndrome discencefálico: caquexia en infantes que algunas veces parecen eufóricos
Tumor de la pineal	Síndrome de Parinaud con oftalmoplejía vertical
Tumores primarios o metastásicos espinales	Dolor en espalda, escoliosis, síntomas transversos, signos piramidales, parálisis flácida

En un reciente meta-análisis, Wilne y colaboradores [7] encontraron que los signos y síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron:

Para los tumores intracraneales para todas las edades: cefalea (33%), náusea y vómito (32%), alteraciones de la marcha y coordinación (27%) y papiledema (13%) [7]

Para los tumores intracraneales en niños menores de 4 años: Macrocefalia (41%), náusea y vómito (30%), irritabilidad (24%), y letargia (21%) [7].

Para tumores de fosa posterior: Náusea y vómito (75%), cefalea (67%), alteraciones de la marcha y/o coordinación (60%), y papiledema (34%) [7].

Para tumores supratentoriales: Signos y síntomas inespecíficos de hipertensión endocraneana (47%), convulsiones (38%), y papiledema (21%) [7].

Para tumores del tronco encefálico: Alteraciones de la marcha y coordinación (78%), parálisis de nervios craneales (52%), signos piramidales (33%), cefalea (23%), y estrabismo (19%) [7].

Para tumores de mesencéfalo: Cefalea (49%), movimientos anormales de los ojos (21%), estrabismo (21%), y náuseas y vómito (19%) [7].

Para tumores de la médula espinal: Dolor en la espalda (67%), anormalidades de la marcha y coordinación (42%), deformidad vertebral (39%), debilidad focal (21%), y disfunción de esfínteres (20%) [7].

Para pacientes con tumor intracraneal asociado a Neurofibromatosis: Disminución de la agudeza visual (41%), exoftalmos (16%), y atrofia óptica (15%) [7].

Otros hallazgos evidenciados fueron pérdida de peso, falla de crecimiento y pubertad precoz. Más de la mitad de los niños no tuvieron síntomas relacionados con el aumento de la presión endocraneana, por otro lado se describieron algunos síntomas más específicos, relacionados con la localización del tumor [7].

1.3 Clasificación

La cuarta edición de la clasificación de la WHO de los tumores del sistema nervioso central fue realizada en el German Cancer Research Center en noviembre de 2006 por un grupo de 25 patólogos y 50 colaboradores, y publicada en 2007 [1]. En esta se agrupan los tumores del sistema nervioso en 7 grandes categorías: 1) tumores del tejido neuroepitelial, 2) tumores de los nervios craneales y paraespinales, 3) tumores de las meninges, 4) linfomas y neoplasias hematopoyéticas, 5) tumores de células germinales, 6) tumores de la región selar y 7) tumores metastásicos. Igualmente se actualizó el sistema de graduación de los tumores creado en ediciones previas.

Las lesiones grado I son tumores con bajo potencial proliferativo en las que se asume que pueden ser curadas con la resección quirúrgica como único tratamiento. Los tumores grado II tienen baja actividad proliferativa pero son infiltrativos o mal delimitados. Las lesiones grado III por lo general tienen los cambios histológicos característicos de los tumores malignos y requieren para su manejo además de la cirugía, terapia complementaria con radiación y/o quimioterapia. Los pacientes con tumores grado II generalmente sobreviven más de 5 años, y aquellos con grado III entre 2 a 3 años [1]. Los tumores grado IV son citológicamente malignos, mitóticamente activos y característicamente presentan necrosis. Estas lesiones generalmente son de rápida evolución y su pronóstico depende en gran medida de la efectividad de los tratamientos disponibles [1]. La mayoría de los pacientes con glioblastoma fallecen dentro del año posterior del diagnóstico, mientras que para el resto de tumores grado IV el pronóstico post-tratamiento es un poco mejor pero generalmente fatal[1]. En las figuras 1-1 y 1-2 se muestra la incidencia de tumores del sistema nervioso central por edad y tipo histológico y la distribución de tipos histológicos por edades respectivamente:

Figura 1-1: incidencia de tumores del SNC específica por edad y tipo histológico [2].

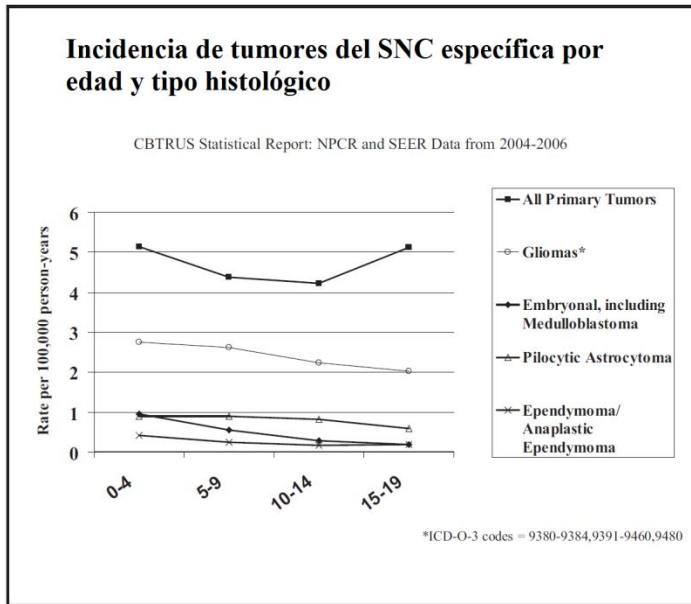
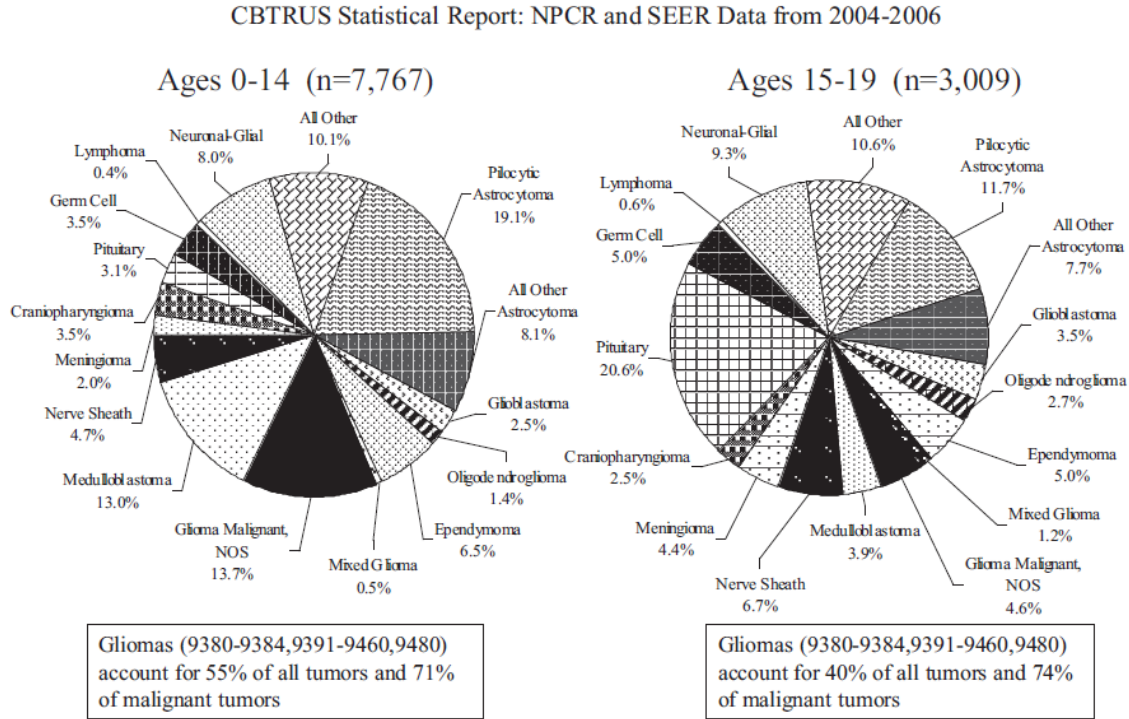


Figura 1-2: Distribución de tipos histológicos por edades [2].



1.4 Patología

1.4.1 Tumores embrionarios

El meduloblastoma es un tumor embrionario invasivo maligno del cerebelo con diferenciación predominantemente neuronal y una tendencia inherente a metastatizar a través del líquido cefalorraquídeo. La mayoría se originan en la región del vermis cerebeloso y son masas rosadas o gris que pueden llenar el cuarto ventrículo. Cuando ocurren en los hemisferios cerebelosos tienden a ser firmes y más circunscritos que la variante clásica. Histológicamente están compuestos de células densamente agrupadas con núcleos redondos, ovales o en forma de zanahoria hiper cromáticos con escaso citoplasma. Se pueden observar rosetas de Homer Wright en 40% de los casos. El tipo de diferenciación más frecuente es el neuronal. La diferenciación glial es inusual [1].

Las variantes histológicas del meduloblastoma incluyen: meduloblastoma desmoplásico, caracterizada por “islas pálidas” nodulares libres de reticulina rodeadas por células altamente proliferativas densamente empacadas sobre una red de fibras de reticulina. Meduloblastoma con modularidad extensa, con arquitectura lobular expandida por agrandamiento de las zonas libres de reticulina, las cuales contienen una población de células redondas pequeñas similares a las del neurocitoma central. Meduloblastoma anaplásico, con marcado pleomorfismo y moldeamiento nuclear, y actividad mitótica aumentada, a menudo con formas atípicas. Meduloblastoma de células grandes, con células grandes, discohesivas, redondas, de núcleo vesicular, nucléolo prominente y cantidades variables de citoplasma eosinofílico. Adicionalmente pueden presentarse meduloblastomas con diferenciación miogénica, con mezcla de rabiomioblastos fusocelulares con células ovales grandes de citoplasma eosinofílico. Igualmente puede haber meduloblastomas con diferenciación melanocítica [1].

Los tumores neuroectodermicos primitivos del sistema nerviosos central comprenden un grupo heterogéneo de tumores que ocurren principalmente en niños y adolescentes. Pueden originarse en los hemisferios cerebrales o la médula espinal y están compuestos de células neuroepiteliales indiferenciadas o pobremente diferenciadas las cuales pueden mostrar diferenciación divergente entre neuronas, astrocitos y células endimales [1].

El PNET supratentorial típicamente es muy pobremente diferenciado con células de núcleos redondos regulares y alta relación núcleo citoplasma [10]. Sin embargo, tiene

capacidad de diferenciación neuronal, astrocítica, muscular o melanocítica. Los tumores con solo diferenciación neuronal se denominan neuroblastoma cerebral o, si existen células ganglionares, ganglioneuroblastoma. Las rosetas de Homer Wright pueden encontrarse así como áreas de calcificación dentro de las regiones degeneradas. Macroscópicamente son de tamaño variable pudiendo presentar áreas quísticas o hemorrágicas. Son de color rosado a púrpura y de consistencia blanda, a menos que posea extensas áreas desmoplásicas [1].

El meduloepitelioma se caracteriza histológicamente por composiciones papilares, tubulares o trabeculares del neuroepitelio neoplásico, de forma similar al tubo neural embrionario. El hallazgo distintivo es la presencia de pseudoestratificado con membrana limitante externa, la cual se tiñe con PAS e inmunohistoquímica para colágeno IV. Las figuras mitóticas son abundantes y tienden a localizarse cerca de la superficie luminal. Puede presentar áreas de diferenciación neural, glial o mesenquimal. Macroscópicamente son rosados grisáceos y bien delimitados con áreas de hemorragia y necrosis [1].

Los endimoblastomas se caracterizan por la presencia de rosetas de múltiples capas celulares, en donde las células más externas se encuentran en relación con las células neuroectodérmicas indiferenciadas [10]. Una clave diagnóstica es su celularidad densa. Las células de las rosetas poseen núcleos polarizados a la región externa con cromatina dispersa. Poseen una elevada actividad mitótica. Macroscópicamente tienden a ser bien circunscritos pero puede presentar invasión microscópica y extensión a leptomeninges [1].

El tumor rabdoide/teratoide atípico es un tumor altamente maligno caracterizado por la presencia de células rabdoideas, a menudo con células neuroectodérmicas primitivas [10]. Las células rabdoideas poseen núcleos excéntricos con cromatina vesicular y nucléolo eosinofílico prominente, citoplasma abundante con inclusiones globulares eosinofílicas y bordes bien definidos. Pueden ser heterogéneos con componentes variables de neuroectodermo primitivo, diferenciación epitelial y/o mesenquimal. Son frecuentes la necrosis geográficas y las figuras mitóticas. Macroscópicamente generalmente son similares al meduloblastoma y otros PNET del SNC, blandos, rosados bien delimitados con focos necróticos y puede contener áreas hemorrágicas [1].

1.4.2 Tumores de células germinales

Son morfológica e inmunofenotípicamente homólogos a los tumores de células germinales gonadales y extraneuroaxiales. Se localizan preferencialmente en la línea media; 80% se originan de estructuras alrededor del tercer ventrículo, siendo la región de la glándula pineal el sitio de origen más frecuente seguido por el compartimento supraselar. Macroscópicamente los germinomas son generalmente sólidos, las áreas necróticas y hemorrágicas sugieren componentes malignos. Los coriocarcinomas son especialmente propensos a presentar necrosis hemorrágica extensa. Los tumores del saco vitelino generalmente son de consistencia gelatinosa debido a las áreas mixoides. Los teratomas presentan elementos quísticos, sólidos, condroides y en ocasiones dientes y pelos bien formados [1].

Histológicamente el germinoma puro se compone de células grandes de aspecto indiferenciado que se asemejan a elementos primordiales germinales dispuestas en sábanas monomórficas o lóbulos. Poseen núcleos redondos, vesiculares, centrales con nucléolo prominente y citoplasma abundante claro debido a acumulación de glucógeno. Generalmente se asocian a un infiltrado linfocitario el cual puede ser tan intenso que dificulta la identificación de las células neoplásicas [1].

Los teratomas poseen diferenciación hacia líneas ectodérmicas, mesodérmicas y endodérmicas. Se dividen en teratomas maduros, inmaduros y con transformación maligna. Los teratomas maduros se componen exclusivamente de elementos tisulares totalmente diferenciados. Los teratomas inmaduros contienen componentes incompletamente diferenciados que se asemejan a los tejidos fetales; son frecuentes las áreas hipercelulares y mitóticamente activas que asemejan mesenquima embrional y neuroectodermo primitivo. Los teratomas con transformación maligna son aquellos que poseen un tipo específico de cáncer somático; los elementos tumorales asociados más frecuentes son el rhabdomyosarcoma y los sarcomas indiferenciados, menos comunes son los carcinomas de células escamosas o adenocarcinomas de tipo entérico [1].

El tumor del saco vitelino se compone de células primitivas de apariencia epitelial sobre una matriz laxa mixoide de celularidad variable que semejan al mesoblasto extraembrionario. Los elementos epiteliales generalmente se conforman en un patrón reticular o canales sinusoidales anastomosados de células cuboidales. Un hallazgo diagnóstico inconstante es la presencia de glóbulos hialinos PAS positivos y resistentes a

diastasa que se localizan dentro del citoplasma de las células epiteliales o sobre el estroma adyacente [1].

El carcinoma embrionario se compone de células grandes cohesivas en nidos o sábanas formando pseudopapilas o formando espacios glandulares irregulares. Ocasionalmente reproducen estructuras embrionarias tempranas. Las células poseen un nucléolo marcadamente aumentado, citoplasma abundante claro violáceo y una elevada tasa mitótica [1].

El coriocarcinoma se caracteriza por diferenciación hacia líneas trofoblásticas. Requiere la identificación de elementos trofoblasticos y sincitotrofoblasticos para el diagnóstico [1].

1.4.3 Tumores astrocíticos

Los astrocitomas tienden a ser más fibrilares que los demás gliomas, excepto por los ependimomas tanicíticos y los subependimomas. Los astrocitomas contienen GFAP, aunque la cantidad es variable. Los astrocitomas son un grupo heterogéneo de neoplasias con numerosos subtipos. Las diferencias estructurales más importantes son los que indican un pronóstico diferente. Estos incluyen el astrocitoma pilocítico, que con frecuencia se puede curar mediante la extirpación quirúrgica en una región clínicamente resecable, y el astrocitoma gemistocítico, que tiene un pronóstico más pobre que la que sugieren los criterios histológicos estándar [1].

Pilocítico significa "pelo celular", que es una de las principales características de este tipo de astrocitoma [1]. Hace paralelos de los procesos citoplasmáticos alargados, fibrilares parecidos a alfombras de pelo. Estos procesos contienen grandes cantidades de fibras gliales que se tiñen bien con inmunoperoxidasa para GFAP. Las fibras de Rosenthal son estructuras hialina muy eosinofílicas. Son redondas, ovales, o en forma de cuentas, con bordes un poco irregulares, que se asemejan cristal agrietado como consecuencia de su formación dentro de los procesos gliales y están formadas por α -B-cristalina ubiquitinada. Estas no tienen ningún valor en la diferenciación de los astrocitomas de gliosis, ya que se encuentran en ambos, sin embargo, indican cronicidad. Los astrocitomas pilocíticos son a menudo microquístico, pero pueden ser macroquístico. La presencia de calcificaciones orienta a favor de un astrocitoma.[8, 9]

La mayoría, pero no todos, los astrocitomas pilocíticos ocurren en niños o adultos jóvenes. Estos tumores son más abundantes en la fosa posterior, donde representan la mayoría de los astrocitomas de la infancia. También se encuentran alrededor del tercer

ventrículo, el tálamo, el hipotálamo y la neurohipófisis, lugares en los que puede ser difícil de controlar debido a su posición cerca de estructuras cerebrales clínicamente sensibles. Astrocitomas pilocíticos en los hemisferios cerebrales son menos comunes [8, 9].

El astrocitoma pilocítico tiene un pronóstico mejor que su contraparte difuso, especialmente cuando ocurre en un lugar resecable, tales como el cerebelo. La supervivencia a 10 años de los pacientes con localización supratentorial es del 100% luego de la resección total del tumor y el 74% después de la resección subtotal. [8, 9]

El término **astrocitoma difuso** ha sido generalmente aceptado para distinguir los astrocitomas de grado 2 de los más limitados astrocitomas de grado 1, como el astrocitoma pilocítico[1]. En el margen extensivo, las células neoplásicas se entremezclan con el parénquima del SNC. Estos astrocitomas pueden ser particularmente difíciles de distinguir de gliosis en muestras pequeñas. Algunos astrocitomas de bajo grado no producen tumores que se pueden distinguir de parénquima cerebral. Invasión difusa del parénquima del SNC también puede ser evidente por la formación de estructuras secundarias de Scherer (colecciones de la glía neoplásicas debajo de la pia o alrededor de las neuronas) [9].

Las mitosis se consideran características de los **astrocitomas anaplásicos** [1]. Características cuantitativas que son compartidos por los gliomas de alto grado son una mayor densidad celular, el aumento de pleomorfismo nuclear, y el aumento de hiperchromatismo nuclear. La falta de focos de necrosis por coagulación y de proliferación microvascular en un glioma astrocítico distingue a los astrocitomas anaplásicos de los glioblastomas, pero las células individuales con núcleos picnóticos pueden ser intercaladas en los astrocitomas anaplásicos [9]. Se debe tener cuidado para discernir cualquier componente de oligodendroglioma en una neoplasia glial; focos de necrosis son aceptables para el diagnóstico de un oligoastrocitoma anaplásico. El promedio de supervivencia de los pacientes con astrocitoma anaplásico es un poco más de 2 años.

Los **glioblastomas** son considerados astrocitomas con el grado más alto en la clasificación de la WHO, comúnmente afectan a adultos mayores con una media de edad de 53 años y un pico de incidencia entre 45 y 70 años [1]. Es considerado un glioma que

puede ser uniformemente indiferenciado, o que también puede contener a menudo focos de astrocitoma [1]. Componente de oligodendroglioma se ve con menos frecuencia, y ependimomas son raros. Por lo general, un glioma de bajo grado pueden progresar a lo largo del tiempo glioblastoma, por lo que se denomina glioblastoma secundario. Los glioblastoma también pueden formarse “de novo”, por lo que se consideran glioblastomas primarios. Los glioblastomas primario y secundario presentan diferencias en cuanto a las alteraciones genéticas asociadas.

Aunque la mayoría de los glioblastomas son supratentoriales, también se producen en el tronco cerebral, son poco comunes en el cerebelo y raros en la médula espinal [8]. Un astrocitoma maligno con la evidencia de necrosis o proliferación microvascular se considera un glioblastoma. Otras características de los glioblastomas incluyen hipercelularidad, pleomorfismo nuclear, células multinucleadas, mitosis, y husos mitóticos anormales. La proliferación microvascular, que previamente se denominaba proliferación endotelial, es un criterio para el glioblastoma en los astrocitomas difusos que también tienen anaplasia citológica [9]. La proliferación endotelial es una característica cualitativa que es relativamente fácil de reconocer en cualquiera de sus dos formas. Una forma es simplemente un aumento en el número de núcleos dentro de la pared vascular, mientras que la otra forma es la formación de luces múltiples dentro de la estructura vascular de tal manera que se asemeja a un glomérulo renal.

1.4.4 Tumores oligodendrogliales

Los tumores oligodendrogliales comprenden el oligodendroglioma (grado II) y el oligodendroglioma anaplásico (grado III) [1]. En la actualidad se ha hecho mucho más énfasis en encontrar componentes oligodendrogliales dentro de los tumores primarios del SNC debido a la buena respuesta que tienen estos a la quimioterapia adyuvante [1].

Los **oligodendrogliomas** son tumores bien diferenciados difusamente infiltrantes que se encuentran típicamente localizados en los hemisferios cerebrales y se componen predominantemente de células que morfológicamente se asemejan a los oligodendrocitos [1]. Los oligodendrogliomas típicamente afectan a adultos de mediana edad (media de 42 años) y muy raramente a niños. Se localizan predominantemente en los lóbulos frontales,

seguido por los lóbulos temporal y parietal [12]. Se presentan clínicamente en forma de convulsiones en más de la mitad de los casos.

Macroscópicamente se presentan como masas rosado-grisáceas, indistinguibles de otros tumores gliales, que al corte evidencian ser de consistencia firme debido a la calcificación [8]. Esta última es identificada en 70-90% de los casos en la TC no contrastada. Histológicamente se caracterizan por la presencia de células uniformemente espaciadas con núcleos centrales redondos u ovalados, y citoplasma claro relativamente escaso [1]. Presentan además halos perinucleares que le dan la apariencia de “huevos fritos”, los cuales son simplemente artefactos debido a la fijación del tejido. Pueden contener escasas células con varios grados de diferenciación astrocítica los cuales se consideran astrocitos reactivos [1].

Los **oligodendrogliomas anaplásicos** se definen como oligodendrogliomas con hallazgos histológicos focales o difusos de malignidad y pronóstico menos favorable. La malignidad se evidencia por aumento de la celularidad y número de mitosis, y la presencia de pleomorfismo nuclear. La presentación clínica es similar a su contraparte de bajo grado, pero con una evolución más rápida y una edad media de presentación ligeramente por encima (edad media de 49 años).

Las células tumorales presentan características variables y puede ir desde células pequeñas pobremente diferenciadas hasta células más grandes que contienen abundante citoplasma y núcleos pleomórficos [1]. Son características la presencia de células tumorales pequeñas con citoplasma eosinófilo y un núcleo excéntrico, denominadas 'minigemistocitos' u oligodendrocitos gliofibrilares los cuales son fuertemente positivos a la GFAP [1].

1.4.5 Tumores oligoastrocíticos

Se definen como tumores que muestran una mezcla conspicua de dos tipos de células tumorales que simulan las células tumorales del oligodendroglioma y el astrocitoma difuso. Actualmente se utiliza un punto de corte arbitrario de 25% de componente

oligodendrogial para diagnosticar tumores mixtos oligoastrocíticos [1]. Se dividen en dos grupos: el oligoastrocitoma y el oligoastrocitoma anaplásico. Este último presenta celularidad aumentada, atipias nucleares, pleomorfismo, y alta tasa de actividad mitótica.

1.4.6 Tumores ependimales

Los tumores ependimomales son tumores gliales que casi exclusivamente se producen junto a un ventrículo en los hemisferios cerebrales, en el tronco cerebral, y en la médula espinal [10]. Corresponden a 5-10% de todos los gliomas, y comprenden entre el 6-12% de todos los tumores intracraneales en niños. Existe un pico de incidencia en la primera década de la vida y un segundo pico entre las edades de 30 y 40 años [10].

Son la tercera causa más común de tumores pediátricos malignos de SNC, con cerca de 50% de los casos dados en niños menores de 5 años de edad. En niños y adultos los ependimomas pueden surgir de tres diferentes localizaciones: médula espinal, encéfalo supratentorial y fosa posterior. Cerca de 90% de los ependimomas pediátricos surgen intracraneales con aproximadamente 70% de los casos ocurriendo en la fosa posterior.

Macroscópicamente usualmente son sólidos, demarcados y tienen infiltración limitada de estructuras cerebrales adyacentes. El tejido tumoral es suave, grisáceo, y puede mostrar áreas de formación quística, hemorragia y necrosis [1].

Histológicamente las células tumorales son uniformes, con núcleos ovalados o ligeramente elongados y poseen cromatina uniformemente dispersa con nucléolos inconspicuos. Se caracterizan por presentar pseudorosetas perivasculares, consistentes en células tumorales radialmente organizadas alrededor de un vaso sanguíneo central con una zona anucleada rodeando el vaso sanguíneo [10].

La mayoría tienen un margen relativamente discreto con el cerebro, en comparación con gliomas fibrilar, lo que manifiesta un margen infiltrativo. Por lo tanto, la eliminación total es posible para algunos, pero no todos, los ependimomas. Las conformaciones de los ependimomas celulares varían entre fibrilares y epiteliales, lo que plantea problemas

especiales de diferenciación no sólo de otros gliomas, sino también de los carcinomas y los meningiomas [1]

Las rosetas perivasculares se asemejan a otras estructuras gliovasculares en los astrocitomas y glioblastomas, pero las estructuras gliovasculares son más restringidas y con zonas fibrilares menos uniformes. Las rosetas perivasculares son más comunes que las verdaderas rosetas endimarias en endimomas [10].

Las rosetas y las características nucleares de los **ependimomas** bien diferenciados distinguen estas neoplasias de los astrocitomas. Los núcleos de los endimomas son generalmente redondas u ovaladas, con áreas oscuras y claras cuando se tiñen con hematoxilina. En el parénquima lejos de las rosetas, los núcleos tienden a ser más uniformes que los de los astrocitomas y menos que las observadas en los meduloblastomas y los tumores neuroectodérmicos primitivos [1]. Ependimomas epitelioides en ocasiones tienen un margen muy distinto con el parénquima del SNC que imita los márgenes de las neoplasias nonglial. Un anti-GFAP mancha para los filamentos gliales es extremadamente útil en la diferenciación de estos endimomas de los carcinomas, adenomas pituitarios, craneofaringiomas y meningiomas [8].

Los **ependimomas anaplásicos** son poco comunes. Aunque estos tumores a menudo se encuentran en el cerebro o el cerebelo de los niños y los adultos jóvenes, que no se limitan a estas edades o lugares [13]. Criterios clave para el diagnóstico de anaplasia incluyen el aumento de la celularidad, el pleomorfismo nuclear, y la actividad mitótica enérgica. Proliferación vascular y necrosis, incluyendo pseudopalisading necrosis, pueden observarse, sin embargo, la necrosis en un endimoma de otro modo de bajo grado no confiere el diagnóstico de anaplasia o glioblastoma [8]. Estos tumores pueden ser discretos, o pueden tener un margen infiltrativo. Las características arquitectónicas, incluyendo rosetas perivasculares, se reducen en número, pero pueden ayudar a distinguir este tumor de un astrocitoma de alto grado. Las características histopatológicas de malignidad no predicen con exactitud peor supervivencia.

El **ependimoblastoma** es un raro tumor embrionario se caracteriza por hiper celularidad visible y rosetas ependimarias [1]. La mayoría de los casos ocurren en bebés y niños. El tumor es altamente móvil con mitosis y necrosis. Carece de células multinucleación gigantes, y posee poca o ninguna proliferación endotelial. El ependimoblastoma, el cual es biológicamente maligno, se infiltra en las leptomeninges, y con el tiempo se extiende a lo largo de las vías del LCR como un meduloblastoma.

1.4.7 Tumores del plexo coroides

Son los tumores cerebrales más comunes durante el primer año de vida. El papiloma del plexo coroides es un crecimiento papilar en forma de coliflor compuesto de un delicado estroma fibrovascular cubierto por una única capa de células epiteliales columnares o cuboidales. Pueden crecer hacia el tercer ventrículo y causar hidrocefalia [11]. Cuando presentan un índice mitótico de 2 o más mitosis por 10CAP generalmente con celularidad aumentada, pleomorfismo nuclear y áreas de necrosis se denomina papiloma del plexo coroides atípico.

El carcinoma del plexo coroides, que evidencia signos francos de malignidad, puede presentarse en forma de sábanas sólidas de células pleomórficas con pérdida de la estructura papilar. Posee un índice mitótico elevado y comúnmente invasión cerebral. [11]

1.4.8 Tumores neuronales y mixtos neurogliales

El astrocitoma/ganglioglioma desmoplásico infantil es un tumor quístico que compromete la corteza cerebral superficial y las leptomeninges, a menudo unidos a la duramadre, con un pronóstico general bueno. Histológicamente se componen de un estroma desmoplásico prominente con una población neuroepitelial, principalmente limitada a astrocitos neoplásicos o astrocitos junto a un componente neural variable, adicional a agregados de células pobremente diferenciadas [11].

El tumor neuroepitelial disembrionoplastico se caracteriza por su localización predominantemente cortical y convulsiones parciales resistentes a medicamentos.

Típicamente exhiben una arquitectura columnar y multinodular y a menudo se asocia a displasia cortical [1].

Los neurocitomas son neoplasias compuestas de células redondas con diferenciación neuronal típicamente localizados en los ventrículos laterales en la región del foramen de Monro (neurocitoma central) o el parénquima cerebral (neurocitoma extraventricular); afectando principalmente a adultos y con un pronóstico favorable [1].

El liponeurocitoma cerebelar es una neoplasia cerebelar de adultos con diferenciación neuronal consistente, astrocítica variable y lipomatosa focal. Las células tumorales tienen núcleos redondos u ovals y a menudo muestran un citoplasma claro. Poseen bajo potencial proliferativo con pronóstico clínico favorable pero recurrencias frecuentes [1].

Los gangliogliomas y gangliocitomas contienen neuronas neoplásicas maduras (células ganglionares) con células gliales (ganglioglioma) o sin estas (gangliocitomas). Se pueden encontrar a través del neuroeje, incluyendo las glándulas pineal y pituitaria. La mayoría se presentan en el lóbulo temporal, donde se asocian con epilepsia del lóbulo temporal. Los gangliogliomas contienen células ganglionares displásicas acompañadas por astrocitos tumorales. El patrón vascular delicado generalmente se asocia a infiltrado linfocitario. Cuerpos granulares eosinófilos pueden estar presentes. Las variantes malignas muestran cambios anaplásicos en el componente astrocítico del tumor, con actividad mitótica incrementada, proliferación vascular endotelial y necrosis [1].

El tumor papilar glioneural es una neoplasia de bajo grado que morfológicamente muestra estructuras pseudopapilares compuestas de vasos sanguíneos hialinizados limitados por astrocitos pequeños uniformes y proliferación de células neuríticas [1].

El tumor glioneural formador de rosetas del cuarto ventrículo es una neoplasia de lento crecimiento que afecta preferentemente a adultos jóvenes y posee dos componentes histológicos, uno con formación de neurocitos uniformes y/o pseudorosetas perivasculares, el otro de naturaleza astrocítica similar al astrocitoma pilocítico [1].

Por último, el paraganglioma espinal es una neoplasia neuroectodérmica única, usualmente encapsulada y benigna, proveniente de células de la cresta neural especializada con ganglios autonómicos colaterales; consistente de células principales uniformes exhibiendo diferenciación neuronal formando nidos compactos, rodeados por células de sostén y una red capilar delicada. Afecta principalmente la cauda equina y la región del filum terminal [1].

1.4.9 Tumores de la región pineal

El pineocitoma es una neoplasia bien diferenciada, moderadamente celular compuesta por células maduras relativamente pequeñas, uniformes que simulan pineocitos. Su crecimiento es principalmente en sábanas o lóbulos mal definidos y a menudo también rosetas pineocitomasas características compuestas de procesos celulares tumorales delicados. La mayoría de los núcleos son redondos u ovals con nucléolo inconspicuo y cromatina dispersa finamente. El estroma consiste de una delicada red de canales vasculares lineados por células endoteliales y soportados por escasas fibras de reticulina. Macroscópicamente son lesiones bien circunscritas con una superficie de corte parda grisácea, homogénea, granular. Se pueden evidenciar cambios degenerativos como formación quística y focos de hemorragia [1].

Los tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia son macroscópicamente similares a los pineocitomas. Afectan a todas las edades y están formados por sábanas o lóbulos grandes de células uniformes con atipia nuclear leve a moderada y actividad mitótica leve a moderada [1].

Los pineoblastomas son pobremente demarcados, blandos y friables. Comúnmente invaden las estructuras vecinas incluyendo las leptomeninges como en la diseminación craneoespinal. Histológicamente está compuesto por sábanas altamente celulares sin patrón definido de células pequeñas densamente agrupadas con núcleo hipercromático, redondo, algo irregular y escaso citoplasma. Carecen de rosetas pineocitomasas pero pueden presentar rosetas de Homer Wright y Flexner Wintersteiner [1].

1.4.10 Tumores de las meninges

Comprenden los tumores de células meningoteliales (meningioma) y los tumores de tejidos blandos.

Los meningiomas son neoplasias de células meningoteliales que típicamente se unen a la superficie interna de la dura madre. La mayoría son masas cauchosas o firmes bien delimitadas, redondas, algunas veces lobuladas. Histológicamente exhiben un amplio rango de presentaciones. Las variantes meningotelial, fibrosa y transicional son las más frecuentes [1].

En el meningioma meningotelial las células tumorales forman lóbulos en ocasiones limitados por septos colagenosos. Las células son uniformes con núcleos ovales y cromatina fina que en ocasiones evidencia aclaramiento central o inclusiones citoplasmáticas intranucleares. Dentro de los lóbulos las células tumorales parecen formar sincitios. El meningioma fibroso consiste de células fusiformes formando haces estoriformes paralelos ricos en matriz de colágeno. Focalmente se pueden identificar características nucleares propias del meningioma meningotelial. Por último, el meningioma transicional (mixto) posee áreas entremezcladas de meningioma meningotelial y meningioma fibroso generalmente asociado a cuerpos de samoma y espirales [1].

El meningioma atípico se caracteriza por una actividad mitótica aumentada (más de 4 mitosis x 10CAP) o tres o más de los siguientes hallazgos histológicos: incremento de la celularidad, células pequeñas con relación núcleo citoplasma incrementada, nucléolo prominente, ausencia de patrón ininterrumpido o crecimiento en sábanas, o necrosis “geográfica” [1].

Por otra parte, existen también variantes menos frecuentes de los meningiomas, como son los meningiomas psamomatoso (predominio del componente psamomatoso sobre el componente celular), angiomatoso, microquístico, secretor (diferenciación epitelial focal con secreción eosinófila PAS positiva), rico en linfocitos y plasmocitos, metaplásico (incluye componentes óseos, cartilagosos, lipomatosos, mixoides o xantomatosos),

cordoide (similar al cordoma), de célula clara, papilar (patrón pseudopapilar perivascular predominante), rabdoide (predominio de células rabdoideas) y anaplásico (atipia celular que simula carcinoma, melanoma o sarcoma de alto grado; o índice mitótico igual o mayor a 20x10CAP) [1].

1.5 Inmunohistoquímica

Las ayudas más importantes que aporta la inmunohistoquímica para evaluar el grado de malignidad de los tumores del SNC son: 1) identificación de proliferación vascular; 2) marcadores de proliferación celular; y 3) identificación del tipo celular [12].

Los marcadores útiles para la identificación de proliferaciones vasculares son: CD31, CD34, Ulex europaeus (Ulex), vimentina y actina de músculo liso [12]. Adicionalmente se pueden utilizar marcadores como MIB 1 (molecular immunology Borstel 1), PCNA o CDKN2/p16 para evaluar el potencial de crecimiento del tumor [12].

A continuación se resumen las características inmunohistoquímicas generales que ayudan en la identificación del tipo histológico de los tumores del SNC (tabla 1-2)[13].

Tabla 1-2: Inmunohistoquímica en tumores de sistema nervioso central [13]

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Gliomas	<p>En general son GFAP + y reticulina – excepto por el xantastrocitoma pleomorfo, el cual es reticulina +.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astrocitoma: GFAP +, p53+ en 30% de los casos, delección 1p/19q – • Oligodendroglioma: GFAP variable, p53 – , delección 1p/19q + la mayoría de los casos
Meningioma	<p>EMA+ (pero CK–), Receptor de progesterona + (>50%), S100 variable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meningioma fibroso: S100+ (80%) • Meningioma Secretor: CK+ (>50%), las inclusiones citoplasmáticas son CEA+ y PAS+
Neoplasia neuronal-glioneural-neurocítica	<p>Generalmente las células neuronales son SYN+, Neurofilamento/Sm32+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gangliocitoma: SYN/Sm32/NeuN+ • Ganglioglioma: neuronas (SYN/Sm32+/NeuN+) y células gliales (GFAP+) • Central neurocitoma: SYN+, usualmente NeuN+, pueden ser GFAP+

Tumores neuroectodérmicos primitivos	Todos son SYN+ <ul style="list-style-type: none"> • Meduloblastoma: pueden mostrar diferenciación divergente – neuronal (SYN+) y/o glial (GFAP+) • PNET: SYN+ & GFAP+ (sin embargo CD99 es negativo en los tumores cerebrales)
Tumor rabdoide/teratoide atípico	INI1 (hSNF5/BAF47) – pérdida de expresión (debido a la delección 22q11); EMA+, GFAP+, CK+, vimentina+, SMA+, SYN variable y CHR variable
Tumor neuroepitelial disembrionario	S100+, NeuN focalmente +, SYN–
Neoplasias pituitarias	SYN+, CHR+, hormonas (ACTH, GH, PRL, etc)
Neoplasias pineales	SYN+
Tumores del plexo coroides	CK+, EMA–, S100+ (puede ser focal en carcinomas), GFAP en parches en minoría, usualmente transtiretina +

1.6 Etiología

La radiación ionizante es el único factor de riesgo no genético establecido para los tumores primarios de SNC [14, 15]. Esta se relaciona con los tres principales tipos de tumores del SNC, pero la asociación es más fuerte para meningiomas y shwanomas que para gliomas [14, 15].

Estudios en animales apoyan la neurocarcinogenesis debida a exposición a agentes químicos endógenos y exógenos (ej., componenetes N-nitroso, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, varios químicos usados industrialmente, e hidrocarburos aromáticos policíclicos), sin embargo estudios epidemiológicos de gliomas en humanos han arrojado datos inconsistentes o nulos de estos agentes como factores de riesgo [14].

Un reciente análisis de 3 grandes series de casos de glioma evidenció un incremento en el número de gliomas entre los familiares de primer grado de pacientes previamente diagnosticados [16]. Se calcula que el riesgo se incrementa hasta 2 veces con respecto a la población general. Sin embargo la demostración de agregación familiar no prueba una

etiología genética, debido a que las familias comparten ambientes comunes, pero es a menudo el primer indicador de que la susceptibilidad genética podría jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad [16].

Actualmente, se conocen diferentes virus animales que pueden actuar como agentes transformadores de células normales, ya que son capaces de causar transformación maligna de células normales gracias a su capacidad de integrar la información genética que contienen en el ADN de la célula huésped, ya sea en regiones específicas o al azar, provocando la síntesis de una o varias proteínas responsables de la transformación maligna de la célula infectada, proteínas producidas por los oncogenes del genoma vírico. Se conoce bien que la inoculación intracerebral de virus de la familia de los retrovirus permite inducir neoplasias cerebrales en una amplia variedad de animales de experimentación. La carcinogénesis vírica nos permite inducir tumores experimentales con un corto período de latencia y una localización más específica que la que ofrece la carcinogénesis por radiación, localización que depende entre otros factores de la vía de administración, de la edad del animal y de la cantidad de virus inoculado, pero tiene los inconvenientes y los riesgos que conlleva la manipulación de virus vivos [16, 17].

Las alteraciones moleculares de los principales tumores del SNC en la infancia se resumen en la tabla 1-3[17].

Tabla 1-3: Inmunohistoquímica en tumores de sistema nervioso central [17].

	Vías moleculares	Genes
Meduloblastoma	Shh	PTCH1, SUFU, SMO
	Wnt	APC, CTNBB1, AXIN1
	Notch	NOTCH2
	MYC family	MYC, MYCN,b MYCL1
	TP53 signaling	TP53c
	Developmental	OTX2
	PDGF/MAPK	PDGFRA,b PDGFRB
	Cell cycle	CDK6
Ependimoma	Notch	NOTCH1, VAV1, NOTCH4

	RB/TP53 Hippo EGFR signaling MYC family Estrone sulfatase signaling/cysteine metabolism Homozygous	CDKN2Ad YAP1 EGFR MYCNb SULT4A1
sPNET	TP53 PI3K/AKT PDGF/MAPK Cell cycle PI3K/SRC	TP53c PTEN PDGFRAb MYB KIT
Astrocitoma pilocítico	MAPK MAPK MAPK MAPK	BRAF NF1 KRAS SRGAP3-RAF1

Menos del 10% de los niños con un tumor cerebral tienen un síndrome hereditario que les coloca en una situación de riesgo aumentado para el desarrollo de este tipo de tumores. Los síndromes que aumentan el riesgo de desarrollar un tumor cerebral son: S. de Cowden, S. de Li-Fraumeni, neurofibromatosis I y II, S. del nevus basocelular, esclerosis tuberosa, S. de Turcot y S. de von Hippel-Lindau.

1.7 Imágenes diagnósticas

La aplicación clínica de la TAC ha supuesto uno de los mayores avances en la valoración de los tumores del SNC. Proporciona datos sobre el tumor en cuanto a su localización, tamaño, forma y densidad, comportamiento tras la administración de contraste, presencia o no de calcificaciones, zonas de necrosis y quistes, efectos sobre estructuras vecinas tales como edema perilesional, hidrocefalia, invasión, compromiso de estructuras óseas,

desplazamientos y herniaciones cerebrales, hemorragia tumoral, etc. Igualmente, es de gran utilidad en el postoperatorio para determinar el porcentaje de resección, para detectar complicaciones tales como neumocefalia, hemorragia postoperatoria, hidrocefalia o infección al igual que para el seguimiento en búsqueda de recaídas, metástasis o segundas lesiones [19, 20, 21, 22].

La resonancia magnética es de mayor sensibilidad para distinguir las características de los tejidos y su principal ventaja es no producir irradiación. En la mayoría de los casos esta técnica define claramente la ubicación, el tamaño y la invasión del tumor. Las imágenes permiten igualmente sugerir la naturaleza del tumor, clasificándolos en lesiones de alto y bajo grado e incluso en ocasiones con aproximaciones diagnósticas más detalladas como en casos del tumor neuroepitelialdisembrioplásico, astrocitomapilocítico y xantoastrocitomapleomórfico, al igual que el meduloblastoma y el tumor neuroectodérmico primitivo [19].

La clasificación de los tumores por imágenes ha tenido un gran impacto en la elección del tratamiento y el pronóstico [20], ya que en lesiones no abordables quirúrgicamente o de gran riesgo para biopsia se recurre a las características observadas en la resonancia magnética para presumir el diagnóstico más probable y manejarlo como tal; esto es especialmente útil en el caso de gliomas infiltrativos del tronco cerebral, gliomas de la vía óptica (especialmente en pacientes con neurofibromatosis- tipo 1), y ciertos tumores tectales.

La resonancia puede además detectar recurrencias antes de los síntomas, esto implica que con la implementación de nuevas técnicas quirúrgicas, los cambios en los esquemas terapéuticos y la detección de las recaídas tumorales en estado presintomático se podrían esperar mejores resultados. [21, 22].

Para la clasificación de los tumores se han desarrollado las técnicas de imagen funcional que pueden reflejar la bioquímica del tejido (espectroscopia por RM), densidad capilar (técnicas de susceptibilidad de perfusión), permeabilidad capilar (imagen de relajación), y la densidad celular / tejido de micro-arquitectura (imágenes de difusión) [23].

La resonancia magnética espectroscópica por ejemplo proporciona información sobre la presencia y la cantidad de moléculas de hidrógeno unido a diferentes compuestos

moleculares cerebrales. Los compuestos más relevantes identificados en el tejido cerebral son el N-acetil-aspartato, un marcador neuronal, la colina un marcador de compuestos asociados a membrana, creatina y fosfocreatina que son metabolitos de energía y el lactato, un subproducto del metabolismo cerebral. En la Espectroscopia de resonancia magnética de los tumores cerebrales se espera un pico de elevación de colina y disminución del N-acetil-aspartato. Al mismo tiempo parece tener potencial para diferenciar los grados del tumor; en un estudio de 21 pacientes adultos con gliomas grado II y III, los niveles de colina y de N-acetil-aspartato tuvieron correlación con el grado de la densidad celular y la proliferación [24]. En los niños, la resonancia magnética espectroscópica es capaz de diferenciar el nivel de radiación que causa necrosis en el tumor, monitorizar la respuesta de la neoplasia y aproximar la supervivencia [25, 26]. Se ha convertido entonces en una realidad y podría ser una herramienta de primera mano en el futuro cercano. En forma similar, las técnicas de susceptibilidad de perfusión se basan en la permeabilidad vascular y por medio del gadoleno como método de contraste, obtienen un reflejo directo de la densidad capilar; midiendo el volumen de sangre dentro del tejido cerebral, se puede presumir así la neovascularización o angiogénesis asociada con el crecimiento del tumor [27].

2. Metodología

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Edad <18 años
2. Fecha al momento del diagnóstico entre enero de 2006 y diciembre de 2011
3. Estudio histopatológico en el laboratorio de patología de la Fundación Hospital infantil de la misericordia y/o evaluación del paciente por el departamento de oncohematología pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia
4. Diagnóstico de neoplasia primaria del SNC
5. Localización del tumor en SNC

Se excluyeron los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión así como aquellos que no tuvieran historia clínica física o electrónica dentro de la institución.

Se analizaron las bases de datos de quirúrgicos de patología. Se filtraron los pacientes con estudio histológico ordenado por neurología o neurocirugía y aquellos con patología referida como de sistema nervioso central, meninges, cerebro, cerebelo, mesencéfalo, tallo cerebral, hipófisis, quiasma, región selar o supraselar.

Se revisaron las bases de datos del servicio de oncohematología pediátrica. Se filtraron los pacientes con diagnóstico histológico y/o radiológico de tumor primario de sistema nervioso central.

Se revisaron las historias clínicas físicas y/o electrónicas de los pacientes filtrados de esta manera.

Los parámetros a evaluar fueron los siguientes:

1. Edad al momento del diagnóstico

2. Fecha de diagnóstico
3. Sexo
4. Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico
5. Diagnóstico radiológico
6. Localización anatómica
7. Diagnóstico patológico
8. Necesidad de estudio complementario con inmunohistoquímica
9. Marcadores de inmunohistoquímica utilizados
10. Complicaciones quirúrgicas
11. Tratamiento con quimioterapia
12. Tratamiento con radioterapia
13. Evidencia de secuelas
14. Tipo de secuela
15. Evidencia de tumor residual
16. Registro de muerte
17. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento

Se revisaron las láminas histológicas con diagnósticos inespecíficos o ambiguos para evaluar si podían ser definidos en algún grupo en la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS).

El análisis de los datos se realizó con el programa Excel (Microsoft).

3.Resultados

Se encontraron dentro de las bases de datos 160 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio; 90 pacientes fueron niños (56%) y 70 niñas (44%) con una relación de 1,28:1. La distribución por edades se muestra en la figura 3-1. La distribución de los pacientes por mes y año se presentan en las figuras 3-2 y 3-3 respectivamente. Las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico se muestran en la figura 3-4 en orden de frecuencia.

Figura 3-1: Distribución de la población por edades

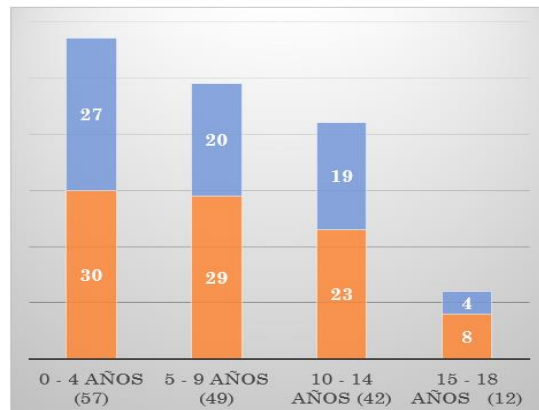


Figura 3-2: Distribución de la población por mes



Figura 3-3: Distribución de la población por año

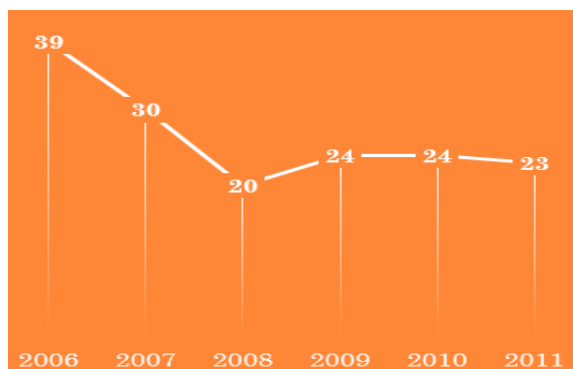
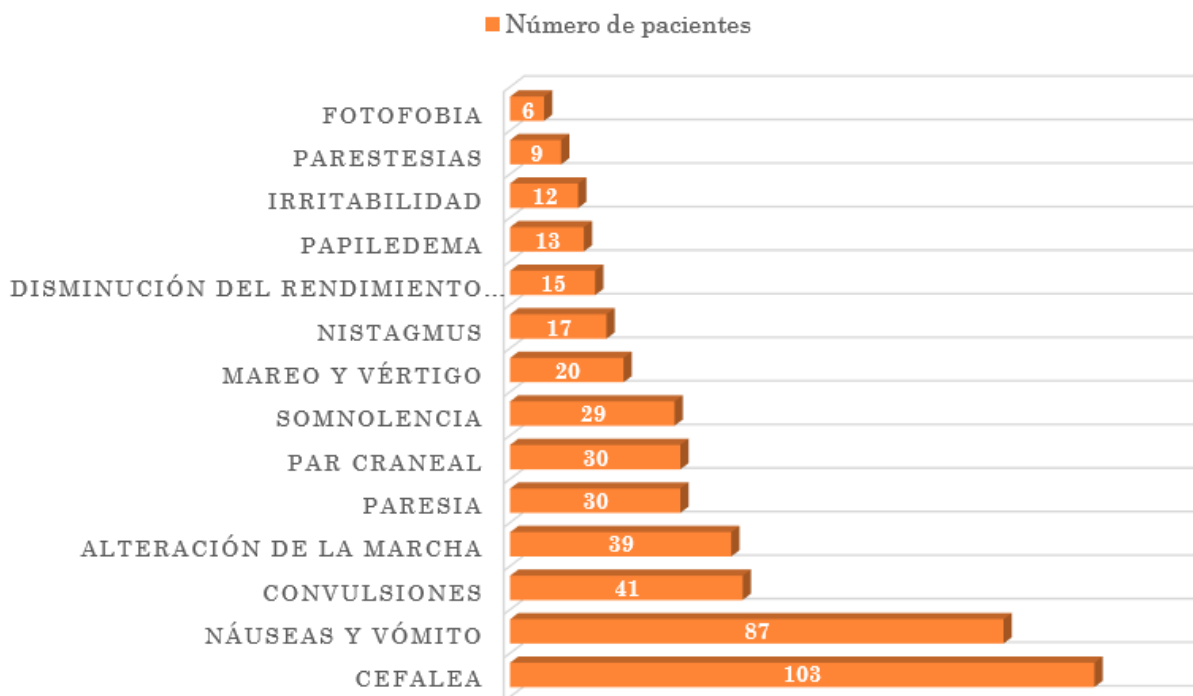


Figura 3-4: Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico



Dentro de los diagnósticos histológicos 46 tumores fueron gliales: 34 Tumores astrocíticos (25 astrocitomas pilocíticos, 1 astrocitomas difusos, 3 astrocitomas anaplásicos, 4 glioblastomas y 1 xantastrocitoma pleomórfico). 2 tumores

oligodendrogiales ambos oligodendrogliomas grado II. 1 Gliomas mixtos (oligoastrocitoma). 9 tumores pertenecen a los tumores de origen ependimario de los cuales 4 fueron ependimomas grado II y 5 ependimomas anaplásicos. 11 Tumores se clasificaron dentro de los neuronales y mixtos neurogliales (1 gangliocitoma y 7 gangliogliomas). Un caso de astrocitoma/ ganglioglioma desmoplásico infantil, un caso de tumor neuroepitelial disembrionario y un caso de neurocitoma central.

Dentro de los tumores no gliales 36 fueron embrionarios (19 meduloblastomas, 9 tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (TNPS) y 8 tumores rabdoide teratoide); 3 tumores del plexo coroideo todos ellos papilomas del plexo coroideo; 3 tumores del parénquima pineal (pineoblastomas); 17 Tumores de la región selar, 16 de ellos craneofaringiomas y un adenoma hipofisiario; 16 tumores germinales (7 germinomas 2 teratomas y 7 tumores mixtos de células germinales); 10 sarcomas; 1 hemangioblastoma capilar y 1 retinoblastoma trilateral.

10 tumores solo presentaban diagnóstico radiológico sin confirmación histológica (6 gliomas del tallo, 2 germinomas, 1 tumor selar (craneofaringioma?), 1 tumor en región gangliobasal (glioma?))

Los análisis de grupos histológicos por edad, grado histológico, grado histológico por edad, localización anatómica, localización anatómica por edad y tipo histológico por localización anatómica se muestran en las figuras 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9 y 3-10 respectivamente.

Figura 3-5: Grupos histológicos por edades

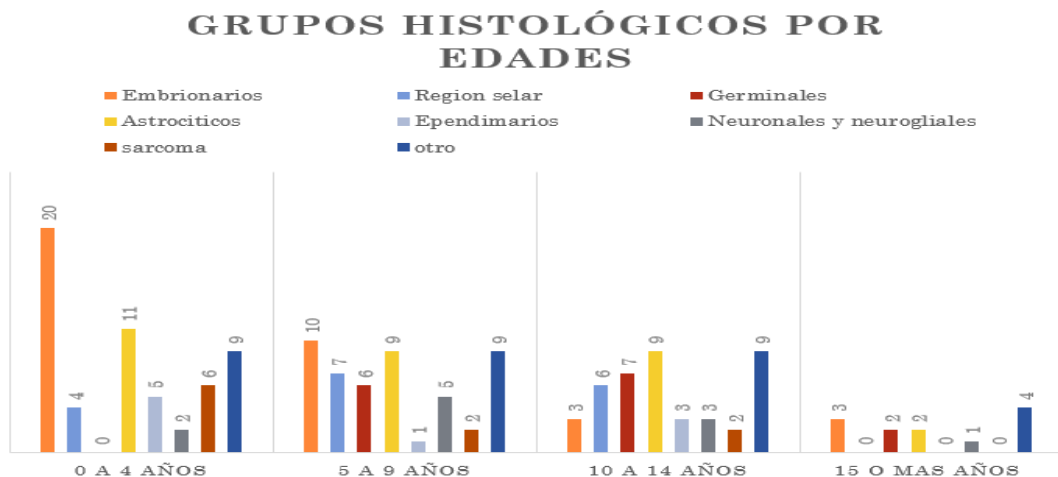


Figura 3-6: Grado histológico (organización mundial de la salud)

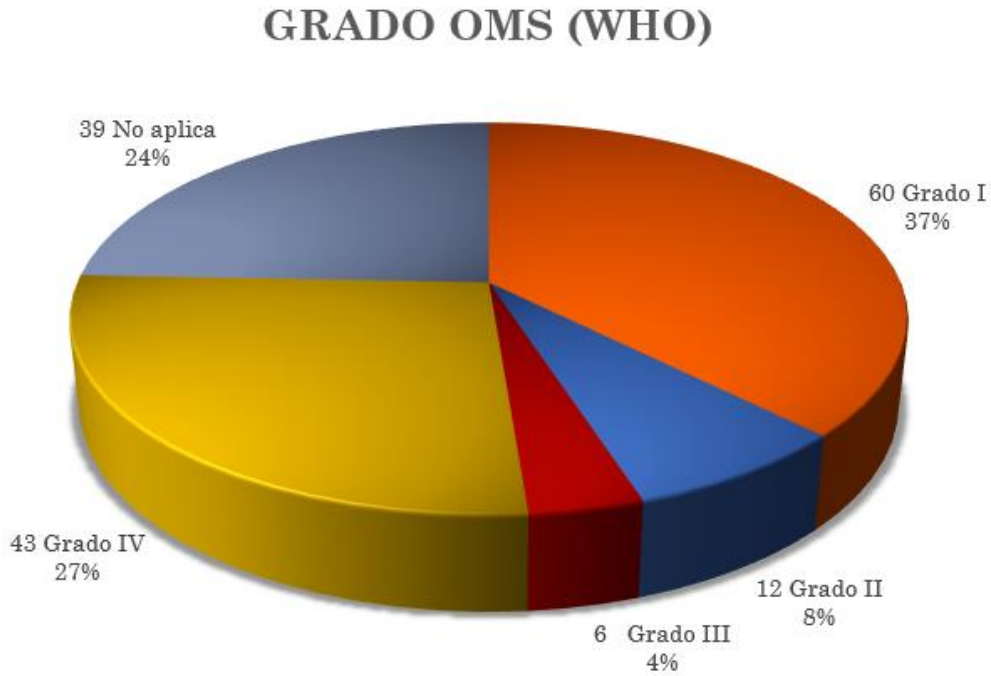


Figura 3-7: Grados histológicos por edad

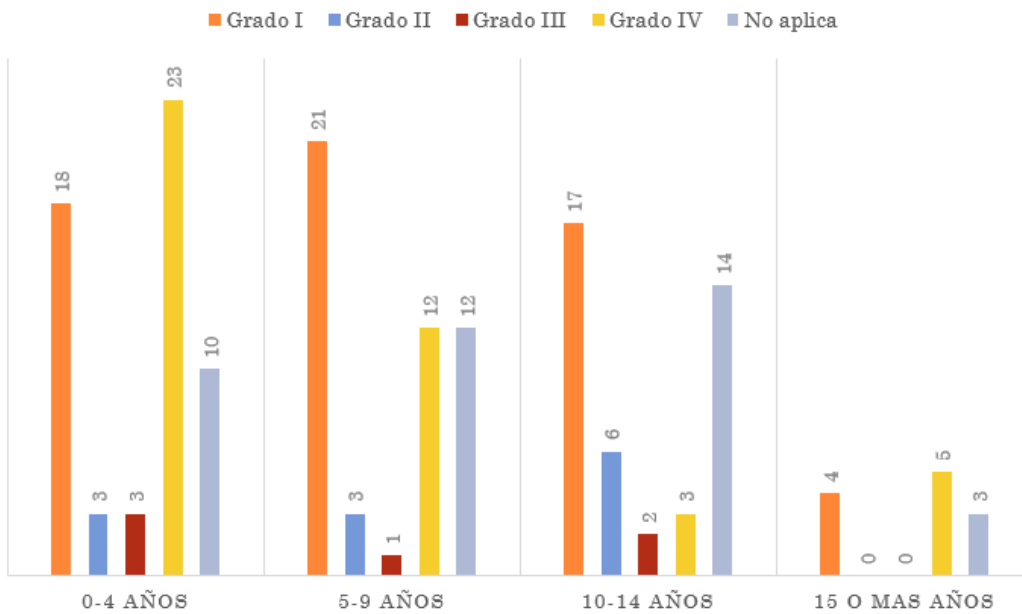


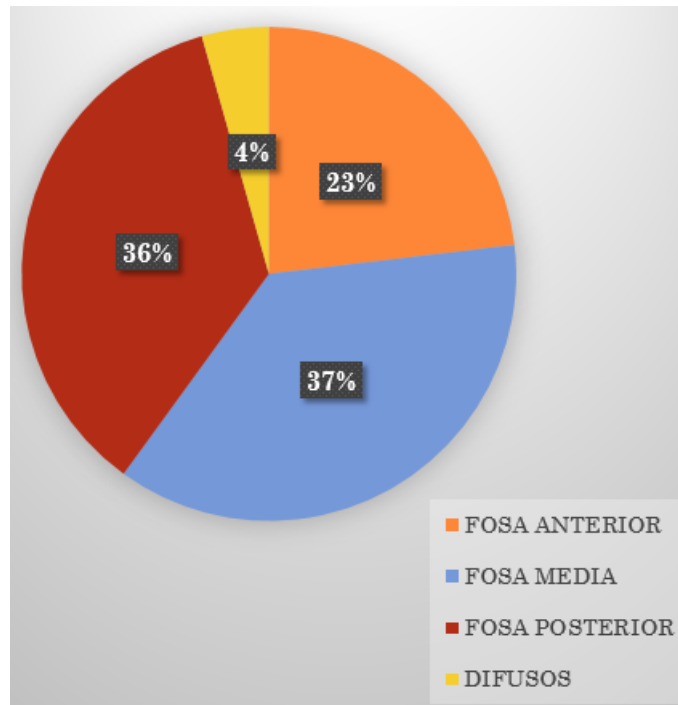
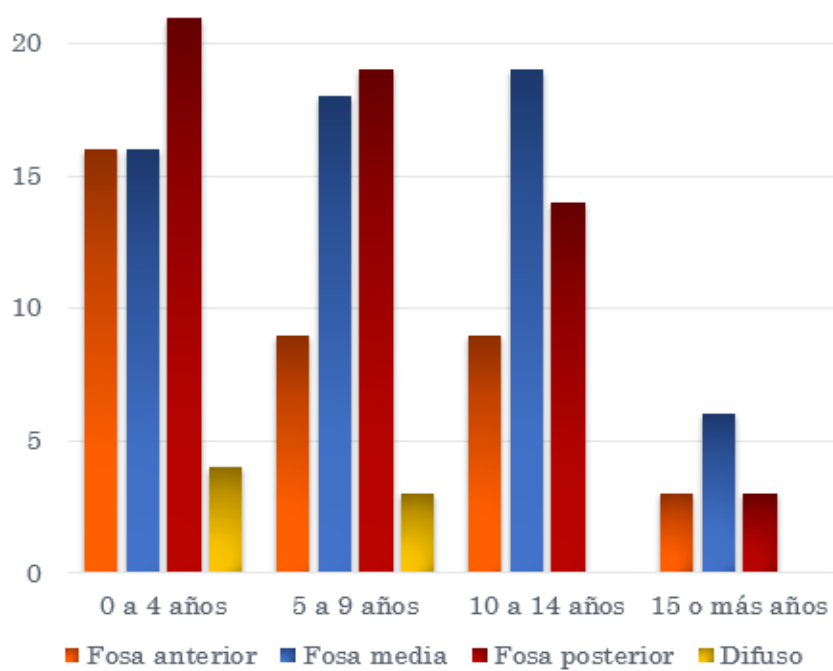
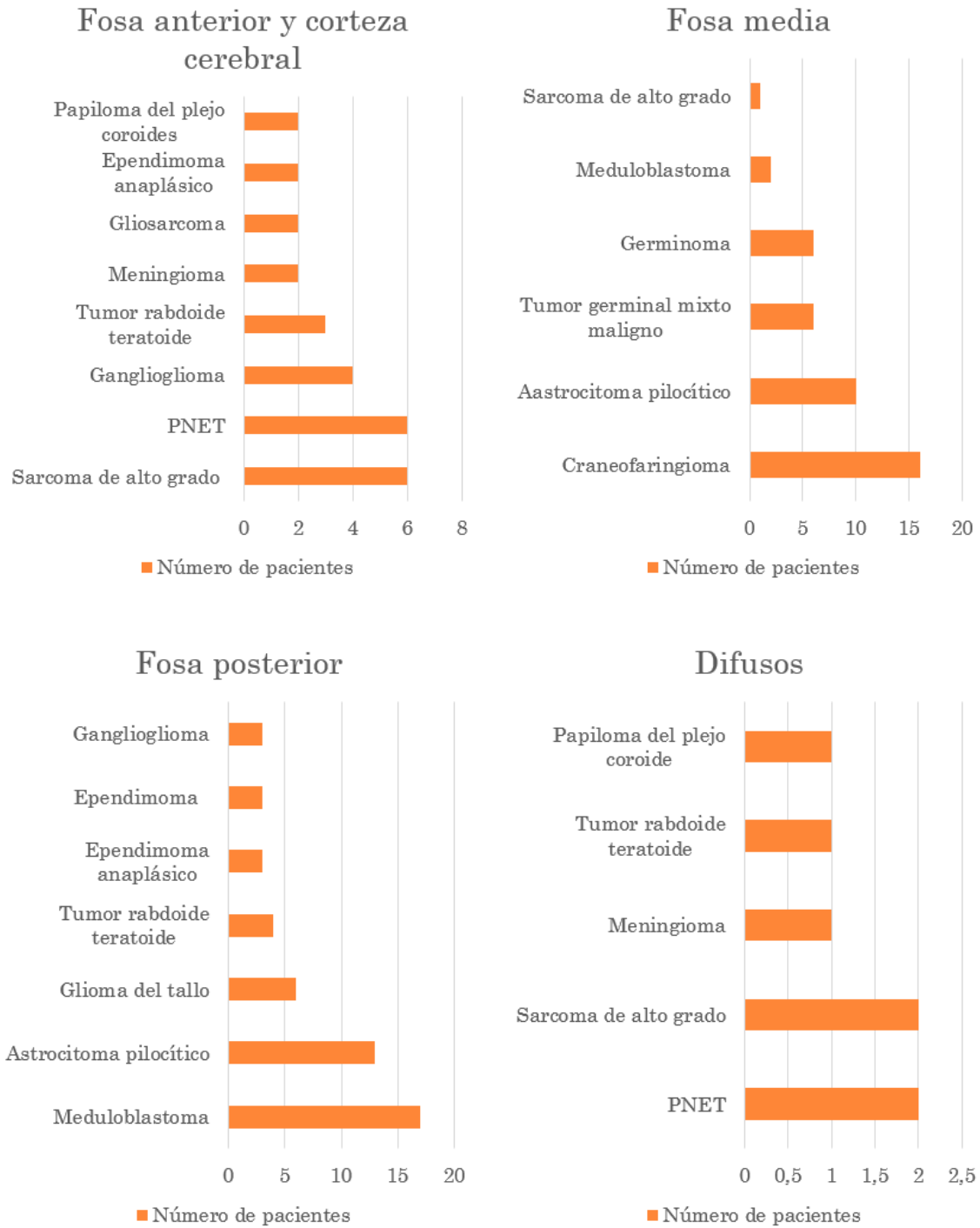
Figura 3-8: Localización anatómica**Figura 3-9:** Localización anatómica por edad

Figura 3-10: Tipo histológico por localización anatómica



En 50 casos no se pudo realizar la correlación radiológica por ausencia de reporte radiológico o de muestra patológica (ej., gliomas del tallo). Se obtuvo un 47,7% Concordancia con el diagnóstico histológico (53 casos).

34 pacientes habían fallecidos al momento del estudio: 19 hombres (55,9%) y 15 mujeres (44,1%). 29,4% fallecieron en el primer mes posterior al diagnóstico, 32,4% fallecieron entre un mes y 12 meses posterior al diagnóstico y 38,2% fallecieron posterior al año de haberse hecho el diagnóstico. La distribución por edades se lista a continuación:

- 0-4 años: 18 (52,9%)
- 5-9 años: 11 (32,4%)
- 10-14 años: 2 (5,9%)
- 15-18 años: 3 (8,8%)

Los tipos histológicos más frecuentemente asociados a mortalidad fueron: Tumor rabdoide teratoide (5 casos), meduloblastoma (5 casos), Sarcomas de alto grado (4 casos), PNET (2 casos) y ependimoma anaplásico (2 casos).

Dentro de las complicaciones secundarias a intervención quirúrgica 9 fueron hemorragia intraquirúrgica (causa directa de muerte en 3 casos), 9 neuroinfección postquirúrgica (causa directa de muerte en 1 caso) y 2 presentaron bradicardia/asistolia con posterior fallecimiento.

1 fallecimiento no estuvo relacionado con secuelas neurológicas, complicaciones o progresión de enfermedad. Este último fue una paciente con diagnóstico histológico de quiste gliopendimario, sin secuelas ni complicaciones postquirúrgicas quien fallece por neumonía lobar 2 años posterior al diagnóstico de.

De los 160 pacientes 52 (32,5%) recibieron quimioterapia y 64 (40%) radioterapia. El resto de pacientes no tenía evidencia en la historia clínica de haber recibido algún tipo de tratamiento adyuvante complementario a la cirugía. 72 de los pacientes sin reporte de

fatalidad persistían con tumor residual, y 55 no evidenciaron tumor residual por estudios radiológicos de seguimiento. 26 pacientes de este último grupo tampoco reportaban secuelas neurológicas en la última evaluación por la institución.

Se evidenciaron secuelas en 109 pacientes (67,7%) durante su último contacto con la institución. Las secuelas más frecuentes se listan a continuación:

- Disminución de fuerza muscular (39 pacientes)
- Epilepsia (34 pacientes)
- Ataxia (33 pacientes)
- Endocrinológicas (20 pacientes)
- Hipotiroidismo (19 pacientes)
- Diabetes insípida (14 pacientes)
- Panhipopituitarismo (13 pacientes)
- Disminución de agudeza visual (16 pacientes)
- Disartria (9 pacientes)
- Alteración de la deglución (8 pacientes)
- Nistagmus (8 pacientes)
- Estado vegetativo (3 pacientes)

De los 160 pacientes 37 se encontraban en el grupo de menores de 3 años (17 hombres/ 20 mujeres) de los cuales 15 (44,1%) habían fallecido al momento del estudio. 7 fallecieron antes del mes posterior al diagnóstico. 8 individuos iniciaron radioterapia al cumplir los 3 años de edad, y de estos ellos solo 2 fallecieron (5,4%). 9 de los 37 individuos no evidenciaron secuelas neurológicas en la historia clínica. Los diagnósticos histológicos más frecuentes fueron tumor rabdoide teratoide (6 pacientes), meduloblastoma (5 pacientes) y astrocitoma pilocítico (5 pacientes), seguidos por sarcoma (4 pacientes), tumor ependimario (4 pacientes), tumores neurogliales (2 pacientes) y PNET (2 pacientes).

4. Conclusiones

En nuestra serie de casos se encontró una frecuencia ligeramente mayor en hombres que en mujeres para todas las edades, la cual fue mucho más evidente en el grupo de mayores de 15 años de edad (relación 2:1), esto último probablemente al tamaño de la muestra. Se evidenció una disminución en el número de casos diagnosticados desde el 2006 al 2008 a casi la mitad probablemente debido a problemas de índole administrativa institucional.

La cefalea, las náuseas y el vómito se encontraron como manifestación inicial en frecuencia mayor a la reportada en la literatura (64% y 54% vs 33% y 32% respectivamente). Adicionalmente no se reportan casos de macrocefalia al momento del diagnóstico (41% en menores de 4 años en la literatura).

La principal localización tumoral fue en fosa posterior en los pacientes menores de 5 años de edad y fosa media en mayores de 5 años de edad. Los tumores embrionarios fueron la principal causa de mortalidad. El meduloblastoma fue el principal tipo histológico diagnosticado en el grupo etario de 5 a 9 años contrario a lo reportado en la literatura (astrocitoma pilocítico). Igualmente, los tumores embrionarios fueron más frecuentes en el grupo de mayores de 15 años de edad contrario a lo reportado en la literatura (tumores pituitarios y astrocitomas pilocítico).

A la mayoría de los tumores convencionales no se les realizó estudio complementario con inmunohistoquímica (IHQ). Los marcadores más utilizados fueron GFAP, Ki67, S100 y EMA. El Ki67 fue utilizado en todos los sarcomas, tumores rabdoide teratoide y tumores de alto grado en general para confirmar su clasificación según la organización mundial de la salud (OMS). Sin embargo, en los casos que ameritaron complementar con

coloraciones de inmunohistoquímica el panel realizado varía mucho de acuerdo a cada caso en particular por lo que no es posible realizar un análisis de los datos obtenidos.

Las secuelas más frecuentes fueron aquellas normalmente relacionadas a la localización tumoral (principalmente fosa posterior y en menor medida fosa media). No es posible definir el origen específico de las secuelas (tumoral, quirúrgico o por quimioterapia y/o radioterapia) con los datos revisados en la historia clínica.

Se encontró un porcentaje mucho mayor a lo esperado de tumores sarcomatosos de alto grado (6,2%). En el Children's hospital of philadelphia 1979-2005, la serie más grande de casos de tumores de sistema nervioso central en la infancia (Serie de 1593 tumores) solo se reportaron 6 casos de sarcomas (<1%). De la misma manera se encontró mayor porcentaje de craneofaringiomas (12% vs 5% reportado en la literatura).

La mortalidad se encontró aumentada en menores de 5 años posiblemente por limitación terapéutica y esto se evidencia al analizar al grupo de menores de 3 años por separado. Estos pacientes poseen una limitación terapéutica debido a que no es posible complementar con radioterapia el esquema de tratamiento. Estos pacientes mejoran notablemente su sobrevida al iniciar radioterapia al cumplir los 3 años de edad.

Las causas de discordancia con el diagnóstico radiológico probablemente son debidas a tumores inusuales (ej., sarcomas) o localización no típica (ej., astrocitoma pilocítico en fosa media)

Los demás resultados del presente estudio se encuentran en concordancia a lo reportado en la literatura mundial. Sin embargo es necesario realizar una evaluación de los datos que puedan obtenerse en otras instituciones de salud de nuestro país y compararlos con los del presente estudio para poder establecer datos epidemiológicos concretos de utilidad clínica.

Bibliografía

- [1]. LOUIS DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) (2007) WHO Classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon
- [2]. CBTRUS (2010). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2006. Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. website: www.cbtrus.org.
- [3]. REGISTRO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CALI. Departamento de Patología, Universidad del Valle. Cali - Colombia. <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>
- [4]. GRUPO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER, INC (instituto nacional de cancerología), Colombia, 2010. <http://www.cancer.gov.co>
- [5]. GILBERT-BARNESS: Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child, 2nd ed. 2007
- [6]. MICHAEL C. Frühwald, Stefan Rutkowski, Tumors of the Central Nervous System in Children and Adolescents, Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2011; 108(22): 390–7
- [7]. SOPHIE WILNE, Jacqueline Collier, Colin Kennedy, Karin Koller, Richard Grundy, David Walker, Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis, Lancet Oncol 2007; 8:685-95
- [8]. SILVERBERG SG, et al. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology, fourth edition (2006), ed. Elsevier.

- [9]. STERNBERG ET AL. Diagnostic Surgical Pathology, fourth Edition (2004). Ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- [10]. STOCKER, J. THOMAS; Dehner, Louis P., Pediatric Pathology, 2nd Edition, 2002 Lippincott Williams & Wilkins
- [11]. DAWNA ARMSTRONG, William Halliday, Cynthia Hawkins, Sachio Takashima, Pediatric Neuropathology A Text–Atlas, Springer 2007
- [12]. DAVID DABBS, Diagnostic Immunohistochemistry, 2010 Elsevier.
- [13]. NATASHA REKHTMAN, Justin A. Bishop, Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists, Springer 2011.
- [14]. OHGAKI H AND KLEIHUES P (2005) Epidemiology and etiology of gliomas. Acta Neuropathol (Berl) 109: 93–108
- [15]. RELLING MV ET AL. (1999) High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. Lancet 354: 34–39
- [16]. SCHEURER ME, Etzel CJ, Liu M, et al. Familial Aggregation of Glioma: A Pooled Analysis. Am J Epidemiol 2010;172:1099–1107
- [17]. ADRIAN M. Dubuc, Paul A. Northcott, Stephen Mack, Hendrik Witt, Stefan Pfister, Michael D. Taylor, The Genetics of Pediatric Brain Tumors, Curr Neurol Neurosci Rep (2010) 10:215-223
- [18]. DANDY WE. Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. Ann Surg. 1918;68:5-11
- [19]. KOELLER KK, Henry JM. Superficial gliomas: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2001;21:1533-1556.

- [20]. FISCHBEIN NJ, Prados MD, Wara W, et al. Radiologic classification of brain stem tumors: correlation of magnetic resonance imaging appearance with clinical outcome. *Pediatr Neurosurg.* 1996;24:9-23.
- [21]. SHAW DW, Geyer JR, Berger MS, et al. Asymptomatic recurrence detection with surveillance scanning in children with medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:1811-1813.
- [22]. SAUNDERS DE, Hayward RD, Phipps KP, et al. Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? *J Neurosurg.* 2003;99: 280-286.
- [23]. BOGOMOLNY DL, Petrovich NM, Hou BL, et al. Functional MRI in the brain tumor patient. *Top Magn Reson Imaging.* 2004;15: 325-335.
- [24]. MCKNIGHT TR, Lamborn KR, Love TD, et al. Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. *J Neurosurg.* 2007;106: 660-666.
- [25]. TZIKA A, Zurakowski D, Poussaint TY, et al. Proton magnetic spectroscopic imaging of the child's brain: the response of tumors to treatment. *Neuroradiology.* 2001;43:169-177.
- [26]. TZIKA AA, Astrakas LG, Zarifi MK, et al. Spectroscopic and perfusion magnetic resonance imaging predictors of progression in pediatric brain tumors. *Cancer.* 2004;100:1246-1256
- [27]. CHA S, Knopp EA, Johnson G. et al: Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology.* 2002;223:11-29.