

112017  
2/24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE", I.S.S.S.T.E.

TUMORES NEUROECTODERMICOS PRIMITIVOS MALIGNOS DE LA  
INFANCIA (TNEPM). EXPERIENCIA DE 5 AÑOS (1983-1985)  
EN EL CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE.

TESIS DE POST-GRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA  
PRESENTA

DR. JUAN DE LA CRUZ RAMIREZ JAIMES

México, D.F., Marzo de 1988.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION:

El tumor neuroectodérmico primitivo maligno (TNEPM); fué considerado una entidad separada por Hart y Earle en 1973, como una neoplasia muy indiferenciada de los hemisferios cerebrales en los niños (7).

Hasta 1983 había 56 casos reportados (3,8) y al revisar cuidadosamente la literatura, se lograron recolectar en diferentes informes 43 casos más (9-17) que hacen un total de 99 casos hasta 1987.

El promedio de edad en las distintas series fluctuó entre 3 y 9 años (2,3,9,13,15-17).

En 1971 Rubistein al analizar el concepto de tumor primitivo neuroepitelial mencionó al meduloepitelioma, neuroblastoma y espongioblastoma originados de células embrionarias en desarrollo, en los hemisferios cerebrales y dos años después, Hart y Earle (7) --- dieron a conocer una neoplasia distinta a las descritas por Rubistein constituidas también por células indiferenciadas, pero con otras peculiaridades diferentes, tales como celularidad muy aumentada, células pequeñas con escaso citoplasma, figuras mitóticas anormales, necrosis e hiperplasia endotelial vascular (2-4,8).

Kosnik en 1978 (2) y Duffner en 1981 (3) describieron componentes mesenquimatosos dentro de estos tumores (2,3,7).

Otra característica es que macroscópicamente tienen buena delimitación (2,3,4,7).

La celularidad que predomina en los TNEPM ha sido confirmada -- con estudios ultraestructurales y corresponde a elementos de naturaleza primitiva como lo indica el hallazgo de diferenciación neuronal, astrocítica o ependimaria (1,7,8).

Los datos neurológicos han sido variados y dependerán de la topografía y dimensiones de la neoplasia (3).

Dos casos de metástasis extracraneales han sido informados por Kosnik en 1978 (2) y Duffner en 1981 (3) en estudios postmortem, y estos mismos autores han sugerido amplia resección quirúrgica del tumor con tratamiento postquirúrgico semejante al meduloblastoma.

Las siguientes entidades: Ependimoblastomas, meduloepiteliomas y gliomas mixtos deberán denominarse como tales y solamente se -- incluirán dentro de los TNEPM cuando contengan células pequeñas indiferenciadas neuroectodérmicas. Este sería el criterio histológico útil y válido para evitar confundirlos; para algunos autores, deberán encontrarse del 80 al 90% de células pequeñas indiferenciadas alternando con los ependimoblastomas, meduloepiteliomas y/o gliomas mixtos (2,3,7).

También debemos de cuidar de no incluir teratomas o tumores teratoides aunque contengan componentes neuroepiteliales (2).

Kosnik menciona que junto con el componente mesenquimatoso de los TNEPM, pueden encontrarse células germinales primitivas (2).

Hay que hacer notar que en los especímenes quirúrgicos, es -- muy difícil hacer el diagnóstico de TNEPM. Por tal motivo de-- bemos considerar a los TNEPM un grupo nuevo de neoplasias, de -- nada fácil definición y que pueden o no diagnosticarse apropia-- damente, no diagnosticarse o sobrediagnosticarse.

MATERIALES Y METODOS:

El material utilizado en este trabajo está constituido en su totalidad por biopsias del Departamento de Patología y apoyado en la revisión de expedientes clínicos del Departamento de Bioestadística del Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E.

Se estudiaron 55 191 especímenes quirúrgicos en un período de 5 años, comprendido del 1 de Enero de 1983 al 29 de Febrero de 1988, de los cuales 802 fueron lesiones primarias del Sistema Nervioso central y 11 llenaron los criterios exigidos para ser incluidos en nuestro estudio.

No se incluyeron los tumores diagnosticados como meduloblastomas en esta serie.

Las biopsias obtenidas de las lesiones se fijaron directamente en solución de formaldehído al 10% por espacio de 24 horas. Los fragmentos fueron incluidos en parafina, procesados con la técnica histológica habitual y teñidos con hematoxilina y eosina.

Del material incluido en parafina se obtuvieron cortes de 5 casos para estudio inmunocitológico con Proteína Glial Fibrilar Ácida (PGFA), Enolasa Neuronal Específica (ENE), Citoqueratina y Proteína S-100.

Para valorar el aspecto clínico de los casos estudiados se tabularon los siguientes datos: Edad, sexo, síntomas neurológicos iniciales y finales.

El tiempo de evolución desde los síntomas iniciales hasta el diagnóstico, y ya establecido el diagnóstico hasta la muerte o última cita de control del paciente.

Se revisaron los estudios radiológicos: Placa simple de cráneo, Tomografía Axial Computarizada de cráneo (TAC) y Angiografía solo en 5 casos. Desde el punto de vista radiológico, se evaluó la localización del tumor, delimitación, vascularidad e imágenes sugestivas de necrosis y/o degeneración quística, así como la presencia de lesiones asociadas como la hidrocefalia.

La terapéutica empleada se obtuvo de los expedientes clínicos y la supervivencia fue evaluada desde el diagnóstico hasta la muerte o última cita del paciente.

Las características microscópicas se determinaron con tinciones de hematoxilina y eosina.

El uso de la inmunocitología fue en colaboración con el Departamento de Patología del "Hospital for Sick Children" de Toronto, Canadá, en el Laboratorio de Neuropatología del Dr. L. E. Becker, donde se estudiaron 5 casos aplicando PGFA, ENE, Citoqueratina y Proteína S-100.

Los hallazgos inmunohistoquímicos se resumen en la tabla 4.

RESULTADOS:

De las 55 191 biopsias en el lapso de 5 años, 802 correspondieron a lesiones primarias del Sistema Nervioso Central (SNC), que constituyen el 1.4%, 11 fueron TNEPM que hacen el 1.36% de las biopsias de lesiones intracraneanas.

De los 11 casos estudiados 5 fueron en el sexo femenino (45.4%) y 6 en el masculino (54.5%).

Los casos de menor y mayor edad (caso no.1 y caso no.5) correspondieron a mujeres de 3 y 28 años.

El promedio de edad fué de 8 años; de 9.2 años para las mujeres y 7.1 años para los hombres.

Los signos y síntomas fueron en orden de frecuencia: 1) Cefalea 2) Vómito 3) Papiledema 4) Ataxia 5) Crisis convulsivas 6) Signos de lateralización.

En 10 casos los signos y síntomas fueron cefalea y vómito, y las crisis convulsivas solo se presentaron en los casos no. 5 y no. 11

Las manifestaciones finales de la enfermedad fueron de orden motor, presentando 5 de ellos (45.5%) imposibilidad para caminar, 3 tuvieron cambios motores mínimos (27.2%) y los 3 restantes evolucionaron a estado de coma, decerebración y crisis convulsivas.

Los casos no.4 y no. 10 presentaron metástasis raquídeas intradurales dorsolumbares.

El tiempo de evolución desde el primer síntoma hasta el fallecimiento o última cita de control, varió desde 23 días hasta 29 meses, siendo en promedio 15.1 meses (455 días).

El tiempo de evolución desde el primer síntoma al diagnóstico, varió de 20 días ( caso no. 9) hasta 4 años (caso no.5), - siendo en promedio de 10.8 meses (326 días).

De los 11 pacientes, 4 fallecieron (36.3%), 2 están vivos -- (18.1%) y en tratamiento y en 5 (45.4%) se ignora su estado -- actual. (tabla 1 y fig. 1)

Los 11 casos tenían estudio tomográfico y 5 de ellos estudio angiográfico.

En 6 de los casos (54.4%) la lesión fué supratentorial y en 5 (45.4%) infratentorial. (Fig. 2)

De los supratentoriales 4 fueron mujeres y 2 hombres; de los infratentoriales 4 fueron hombres y 1 mujer. (fig. 3)

De los supratentoriales 3 estuvieron localizados en el hemisferio izquierdo, 2 en el derecho y 1 fué bifrontal.

De los infratentoriales 4 se localizaron en el cerebelo y 1 en la región pineal.

Tomográficamente todos mostraron imágenes bien limitadas y el estudio angiográfico de los casos no. 2, no. 5, no. 7 y no. 10, mostró imágenes avasculares, excepto en el caso no. 8 que fué vascularizada. Los casos no. 3, no. 5 y no. 6 mostraron imágenes de apariencia quística.

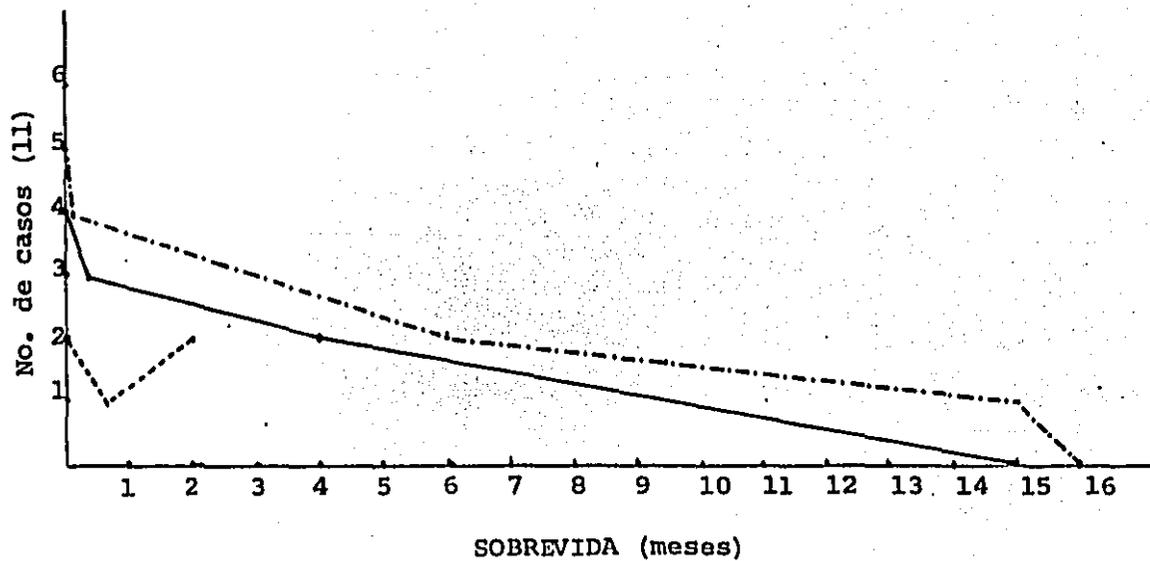
La hidrocefalia fué un dato relevante encontrándose en 10 casos, excepto en el caso no 5. Se demostró higroma postquirúrgico en los casos no. 1 y no. 3.

Entre las complicaciones que se encontraron, hubieron: Recidiva tumoral en los casos no. 2, no. 3, no. 7 y no. 8 (36.3%); metástasis raquídeas intradurales en L-2 en el caso no. 4 (9.9%) y recidiva con metástasis en T-7 y T-10 en el caso no. 10 (9.9%).

Otras complicaciones fueron choque séptico en el caso no. 6 y traumatismo craneoencefálico en el caso no.1.

En todos los casos se hizo resección parcial del tumor y en el caso no. 10, se efectuó extirpación total de la neoplasia; solo en el caso no. 1 se hizo toma de biopsia.

El manejo terapéutico post-quirúrgico fué radioterapia en 8 casos, con dosis de 1 a 7 y de 2000 a 3500 rads.



Pacientes vivos (2) ---  
 Pacientes muertos (4) ———  
 Pacientes se ignora su estado actual (5) -·-·-

Fig. 1: TNEPM, 11 casos,  
 Estado actual.

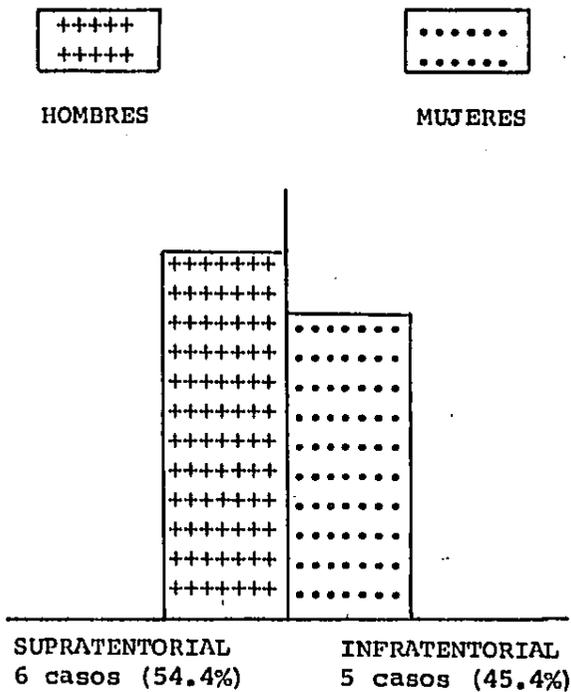


Fig. No.2 Topografía de 11 casos de TNEPM.

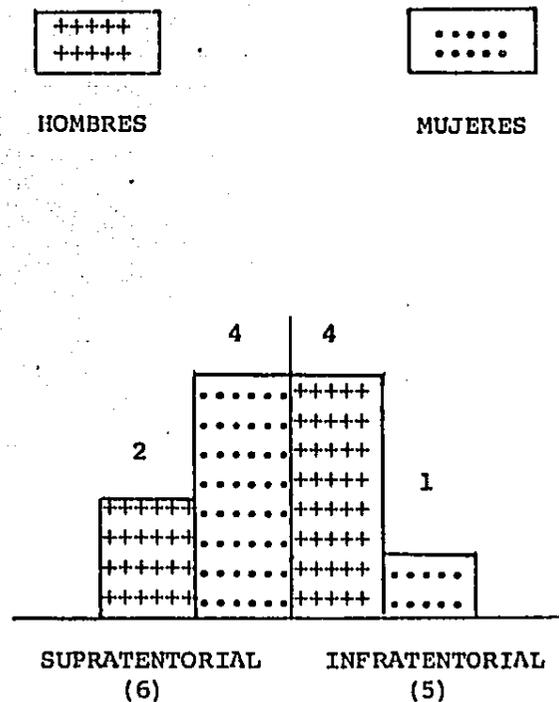
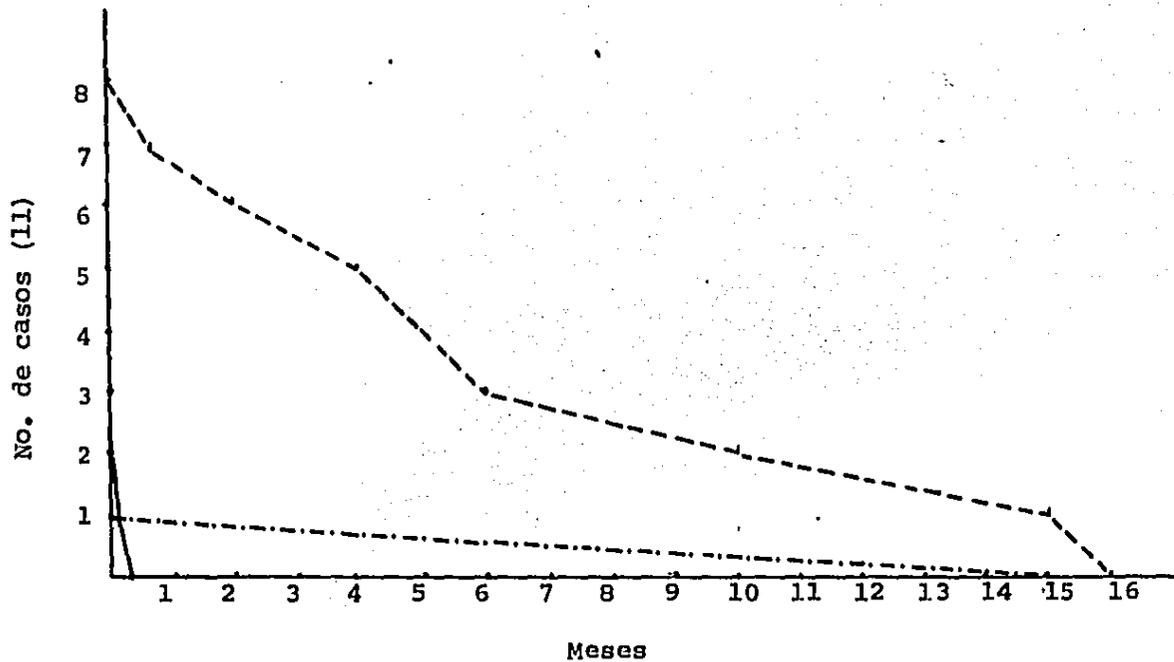


Fig. No.3 Distribución por sexo de 11 casos de TNEPM.



SOBREVIDA (MORTALIDAD)

Resección (2) \_\_\_\_\_  
 Biopsia y radioterapia (1) - - - - -  
 Resección y radioterapia (8) - - -

Fig. No. 4: TNEPM, 11 casos. Sobrevida y mortalidad con el uso de diferentes esquemas terapéuticos.

CASO	EDAD (años)	SEXO	SIGNOS Y SINTOMAS INICIALES	EVOLUCION CLINICA	EVOLUCION DE LOS SINTOMAS	
					INICIO DIAGNOSTICO A	HASTA ULTIMA CITA
1	3	F	Se ignora	TCE, vómitos, crisis convulsivas, hipertermia 40°C	Se ignora	15 meses
2	3.5	F	Cefalea, vómitos, Ataxia, papiledema, paresia MP.	Decerebración, Babinski bilateral, ROT aumentados.	4 meses	8 meses
3	5	F	Cefalea, vómitos, Papiledema, Pto-- sis derecha.	NO camina, cuadrípléjico.	45 días	17 meses
4	7	F	Cefalea, vómitos, Ataxia, Hemiparesia derecha.	NO camina; metástasis intradurales en L-2	13 meses	29 meses
5	28	F	Cefalea, vómitos, Papiledema, crisis convulsivas.	Paresia mínima de miembros pélvicos.	4 años	4 años 2 meses
6	1.3	M	Vómitos, ataxia, desviación de la boca a la izq.	Choque séptico, -- estado de coma.	5 meses	5 meses
7	2.5	M	Cefalea, vómitos, ptosis derecha y hemiparesia der.	NO camina; desviación mirada a la derecha.	77 días	9 meses
8	4	M	Cefalea, ataxia, papiledema, parálisis IV par.	NO camina.	20 días	6 meses
9	5	M	Cefalea, vómitos, ataxia.	Bradilalia, dismetría bilateral.	20 días	23 días
10	12	M	Cefalea, vómitos, Papiledema, diplopía ojo derecho.	NO camina; metástasis intradurales en T-7 y T-10	8 meses	23 meses
11	20	M	Cefalea, vómitos, crisis convul.	Buena	2 meses	2 meses

TABLA 1: TNEPM 11 casos, edad, sexo, sintomatología y evolución.

CASO	TAC	ANGIO-- GRAFIA.	LOCALIZACION	DELIMI- TACION.	IMAGEN	NECROSIS	DEGENERACION QUISTICA	HIDROCEFALIA
1	SI	--	Frontoparie- tal derecha.	Buena	Sólida	--	--	+++
2	SI	SI	Fosa poste-- rior.	Buena	Sólida avasc.	--	--	+++
3	SI	--	Parieto-tem- poral der.	Buena	Sólida	--	SI	+++
4	SI	--	Parieto-tem- poral izq.	Buena	Sólida	--	--	+++
5	SI	SI	Fronto-parie- tal izq.	Buena	Sólida avasc.	--	SI	---
6	SI	--	Cerebelo	Buena	Sólida	--	SI	+++
7	SI	SI	Fronto-occi- pital izq.	Buena	Sólida avasc.	--	--	+++
8	SI	SI	Vermis del cerebelo	Buena	Sólida avasc.	--	--	+++
9	SI	--	Cerebelo	Buena	Sólida	--	--	+++
10	SI	SI	Bifrontal	Buena	Sólida avasc.	--	--	+++
11	SI	--	Región pineal	Buena	Sólida	--	--	+++

TABLA 2: TNEPM 11 casos, aspectos radiológicos.

CASO	MANEJO		SOBREVIDA	ESTADO ACTUAL	COMPLICACIONES
	RESECCION QUIRURGICA	RADIOTERAPIA (en rads)			
1	Biopsia	3 ciclos (se ignora dosis)	15 meses	Muerto	Traumatismo de cráneo
2	+ 70 %	1 ciclo 3500	4 meses	Muerto	Recidiva
3	+ 50 %	7 ciclos 2500	15 meses	Muerto	Recidiva
4	+ 60 %	2 ciclos 3500	16 meses	Se ignora	Metástasis en L-2
5	+ 70 %	2 ciclos 3500	2 meses	Viva en tratamiento	Ninguna
6	+ 50 %	--	11 días	Muerto	Sepsis
7	+ 60 %	3 ciclos 2000	6 meses	Se ignora	Recidiva
8	+ 60 %	2 ciclos 2500	6 meses	Se ignora	Recidiva
9	+ 85 %	--	3 días	Se ignora	Se ignora
10	100 %	6 ciclos 3500	15 meses	Se ignora	Recidiva y metástasis en T-7 y T-10
11	+ 90 %	1 ciclo 3500	20 días	Vivo y en - tratamiento	Ninguna

TABLA 3: TNEPM 11 casos, Tratamiento y evolución.

CASO	PATRON PREDOMINANTE H/E	PGFA	ENE	S-100	CITOQUERATINA
1	Areas de meduloblastoma y de TNEPM muy indiferenciadas.				
2	Areas de meduloblastoma, papilares y de TNEPM indiferenciada	+	+++	+	-
3	TNEPM muy indiferenciado.				
4	Areas gliales malignas, neuroblásticas, y de TNEPM.	-	+++	-	-
5	TNEPM muy indiferenciado.				
6	Areas gliales malignas, mesenquimatosas y de TNEPM indf.	+	+++	+	-
7	Areas gliales malignas, mesenquimatosas y fusiformes.	+	+++	+	-
8	TNEPM muy indiferenciado.	-	+++	-	-
9	Elementos indiferenciados gliales y mesenquimatosos.				
10	Elementos gliales -- mixtos malignos.				
11	Areas de germinoma, pinealoblastoma y de TNEPM muy indif.				

TABLA 4. TNEPM 11 casos, Inmunoreactividad a PGFA, ENE, S-100 y Citoqueratina.

ASPECTO MICROSCOPICO:

Los 11 tumores estudiados fueron fragmentos que variaron de 2 a 15 mm. de longitud, los cuales fueron diagnosticados como -- tumores gliales, neuronales o germinales en el estudio transop\_ ratorio por congelación. Ninguno de ellos se diagnosticó como TNEPM. En los cortes definitivos con la tinción de rutina de - hematoxilina y eosina fué muy notoria su imagen histológica po- co habitual, lo cual fué motivo de análisis cuidadoso por su -- dificultad diagnóstica. También se tñieron con tinción de PAS y tricrómica de Masson.

Predominó la neoplasia con pleomorfismo celular, con patrón - sólido, focos de necrosis y un número considerable de células indiferenciadas pequeñas con escaso citoplasma. Los casos no.2 no.4, no.8 y no.11 tuvieron áreas papilares. Se demostró un -- patrón indistinguible de meduloblastoma mezclado con células -- pleomórficas y anaplásicas en los casos no.1, no.2, no.8 y no.11 en la gran mayoría de los casos alternaban bandas de tejido --- fibroso, necrosis y microcalcificaciones. En los casos no.4, - no.6, no.7, no.9 y no.10, se identificaron focos de tumores --- gliales malignos, astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma y/ o mezcla de ellos. La inmunohistoquímica de los casos no.2, -- no.4, no.6, no.7 y no.8 demostró positividad para ENE, focos - de positividad para PGFA y S-100 en 3 casos y todos fueron ne-- gativos para citoqueratina.

COMENTARIO:

Desde que los tumores neuroectodérmicos primitivos malignos (TNEPM) fueron descritos como un grupo con características --- clinico-patológicas propias hasta la fecha (7), el término --- TNEPM incluía un grupo de neoplasias malignas del Sistema Nervioso Central (SNC), morfológicamente similares que se podían originar periférica o intracranealmente y con un curso clínico rápidamente progresivo desde el diagnóstico hasta la muerte -- (3,4).

El término TNEPM se usa para describir neoplasias malignas del neuroepitelio cerebral que histológicamente aparecen muy - primitivas, compuestas de células pobremente diferenciadas que adoptan varias morfologías, de células germinales , de células pleomórficas indiferenciadas, o de células de la matriz germi<sub>n</sub>al subependimaria con transformación neoplásica que pueden -- orientarse hacia una línea glial o neuronal (4,7).

La alta frecuencia de los TNEPM en la infancia y casi selectivamente en el SNC, sugiere que la alteración primaria reside en las células fetales ectodérmicas neuroepiteliales (4) ya que tanto las neuronas como la neuroglia se originan y proliferan a partir de las células embrionarias neuroepiteliales. La lámina subependimaria del cerebro, la capa granular externa y la subventricular del cerebelo, pueden ser otros sitios de géne-- sis de estos tumores.

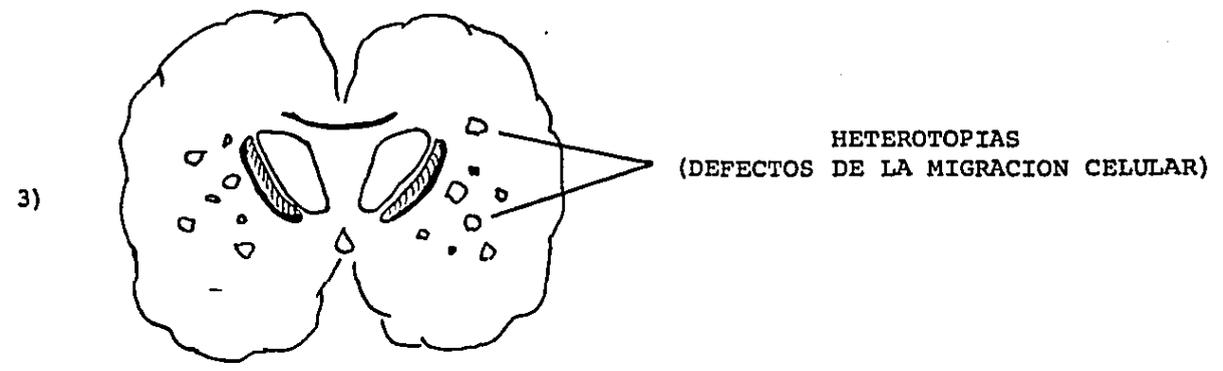
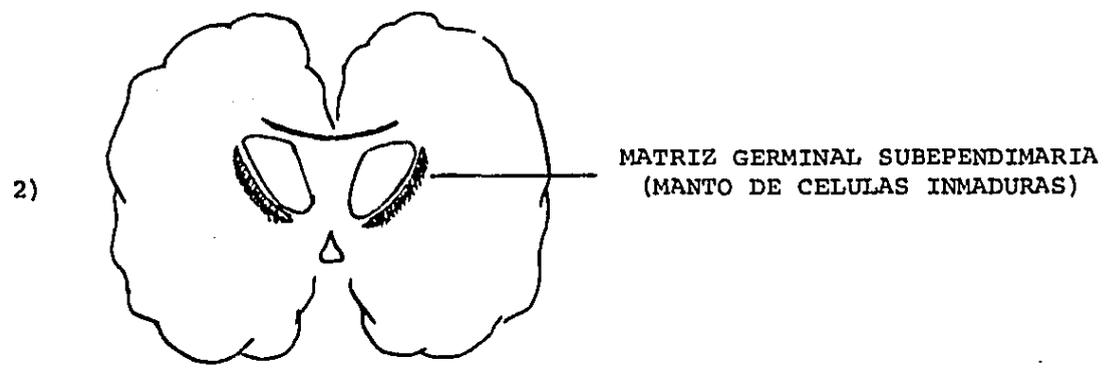
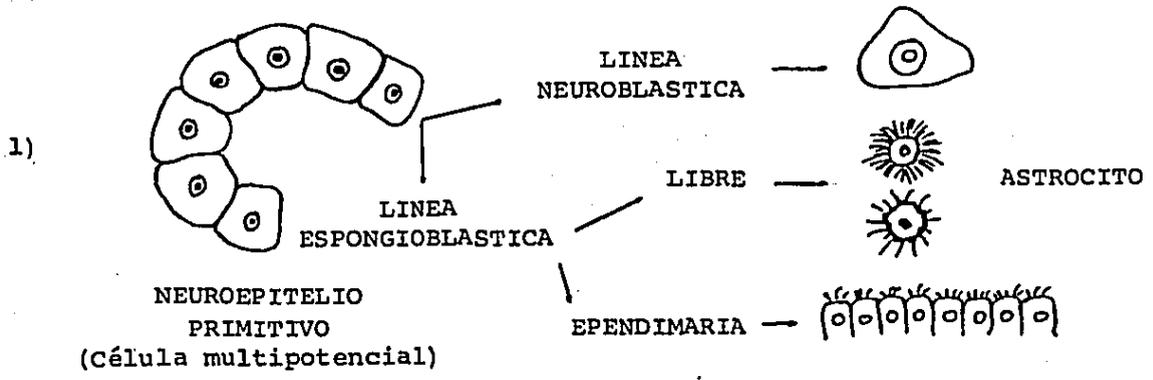
Otro sitio de neurocitogénesis postnatal ocurre en el primer -- año de vida, durante la fase de la glía mielinizadora la cual co-- rresponde básicamente al oligodendrocito metabólicamente activo.

Sin embargo se han descrito en ciertas observaciones hechas en cerebros de primates, la persistencia de elementos gliales y neu-- ronales en etapas tempranas del desarrollo como generadoras de -- neoplasias, es decir focos de heterotopias que por fallas en la migración celular, son factores que se han invocado que pueden -- sufrir transformación neoplásica para producir TNEPM (18).

En los últimos años ha habido una fuerte tendencia a creer que los TNEPM se derivan de las células neuroectodérmicas primitivas que han tenido alteraciones genéticas y/o mutaciones con afecta-- ción del DNA (4). Lo anterior se ha apoyado en los experimen-- tos que han demostrado que las células neuroepiteliales pueden -- sufrir los efectos de transformación maligna durante la fase de migración en la última etapa del embarazo y seguidos por un se--- gundo período de vulnerabilidad en el neonato. Esto ayuda a ex-- plicar parcialmente la mayor incidencia de los TNEPM en la infan-- cia (4,18).

Contrariamente en adultos se ha relacionado la aparición de es-- tas neoplasias con alteraciones nutricionales y en las producidas

por agentes carcinogénicos químicos o virales, siendo esto aún muy discutido (4). Otros de los sitios de origen de los TNEPM en los adultos, pudiera ser las zonas de gliosis (4).



4) GLIOSIS (EN LOS CASOS DE TNEP EN ADULTOS)

FIG. 6: DIFERENTES TEORIAS PARA LA CITOGENESIS DE LOS TNEPM.

CLASIFICACION:

En los niños se han encontrado neoplasias primitivas del SNC, altamente celulares y difíciles de clasificar, las cuales se originan mas frecuentemente en el cerebelo y que tradicionalmente se les ha llamado Meduloblastomas (2), y con el afán de tener -- más información en relación al origen del tumor, se ha llegado a re-etiquetar al meduloblastoma como TNEPM (24).

Los TNEPM pueden ser clasificados en tumores indiferenciados, incluyendo al meduloblastoma "clásico" y en diferenciados, incluyendo aquellos que tienen una diferenciación específica (4).

Hinton y Becker (4) han propuesto un esquema simple con terminología sencilla para entender este grupo de tumores. Fig. 5

En 1985 se clasificaron los TNEPM dentro de los tumores neuroepiteliales que incluían a los tumores gliales, neuronales y pineales (5). Esta clasificación dividió a los TNEPM en: 1) TNEPM sin otra especificación. 2) TNEPM con áreas de diferenciación glial y/o neuronal con más de otro tipo de diferenciación -- como melanótica (12), rabdomioblástica (10) y formas mixtas (5) 3) Meduloepiteliomas sin otra especificación y en combinación con elementos gliales y/o neuronales, y se ha llegado a informar un TNEPM con diferenciación a plexos coroides (13).

Se prefiere la designación de TNEPM porque se reduce a un aspecto de tumores con apariencia histológica que varia desde completamente indiferenciada, hasta áreas que muestran diferenciación glial y/o neuronal, focal o difusamente (7).

Fig. 5 TUMORES NEUROECTODERMICOS. CLASIFICACION.

<u>SITIO:</u>		<u>DIFERENCIADO:</u>	<u>TERMINOLOGIA COMUN:</u>
Cerebro	TNEPM	Tubo neural _____	Meduloepitelioma
cerebelo		Neuronal _____	Neuroblastoma
Tallo cerebral		Astrocítica _____	Espongioblastoma polar
Médula espinal		Ependimaria _____	Ependimoblastoma
Glándula pineal		Pineal _____	Pinealoblastoma
Ojo		Retinal _____	Retinoblastoma
Nervio olfatorio		Olfatoria _____	Neuroblastoma
Nervio periférico		Melánótica _____	Meduloblastoma melanótico
Glándula adrenal		Muscular _____	Miomeduloblastoma
			Oligodendroglia
		Célula de Schwan	
		Otros	
		<u>NO-DIFERENCIADO</u> _____	TNEPM
			Meduloblastoma

SIGNOS Y SINTOMAS:

La edad de presentación de los TNEPM varia ampliamente, aunque en principio se describieron solamente en niños (7), hay reportes actuales de casos de adultos (7,8,12,14). La edad en que los TNEPM se presentan varia según la serie consultada, en la de Hart y Earle (7) de 23 pacientes, fué de 8.1 años; en la de Kosnik (2) de 18 pacientes, fué de 3.1 años; en la de Duffner (3) de 3 pacientes, fué de 10.8 años y en nuestra serie fué de 8 años.

En la distribución por sexo en nuestro estudio fueron 5 mujeres y 6 hombres, que comparado con la serie de Hart y Earle (7), ésta fué de 15 hombres y 8 mujeres, en la de Duffner (3) 2 mujeres y 1 hombre y en la de Kosnik (2) 10 mujeres y 8 hombres, no mostrando gran variación con nuestros resultados.

Los signos y síntomas varían dependiendo de la localización y tamaño de la neoplasia, los datos iniciales son secundarios a cráneo hipertensivo por crecimiento tumoral.

En la mayoría de los pacientes los síntomas iniciales son cefalea (2,3,7,17) y vómito (2,7) y el signo que mas consistentemente se ha encontrado durante la exploración física es papiledema, seguida de ataxia (2,3,8); las crisis convulsivas se han descrito principalmente en adultos (7,8) pero también se han reportado en niños (2).

Algunos pacientes han presentado hemiparesia (2,3,7), paraparesia (2) y parálisis del V y VI par craneal.

El tiempo de evolución de los síntomas desde el inicio hasta el diagnóstico varia según las series publicadas, en la de Kosnik -- (2) fué de 3 semanas, en la de Hart y Earle (7) de 4.8 meses, en la de Duffner (3) de 5 meses y en otros casos aislados fué de 3 y 22 meses respectivamente (17,8) en comparación con nuestra serie que fué de 10.8 meses.

La evolución posterior desde el diagnóstico hasta la muerte varia según la fuente consultada, Duffner (3) encontró un promedio de 24.0 meses, con complicaciones tales como crisis convulsivas, ptosis y confusión mental. Kosnik (2) y Hart y Earle (7) encontraron en promedio 6 meses; existen otros reportes donde el promedio fué de 5 meses (8) y como complicación, paraplejía por metástasis en T-12 y otro caso de 3 meses, el cual también tuvo metástasis en médula espinal (7).

En nuestra serie el promedio fué de 7 meses y la sintomatología variada, incluyendo crisis convulsivas, cuadriplejía y bradilalia. En dos pacientes no se refirió síntoma alguno.

#### CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS:

En la mayoría de los reportes se ha demostrado que los TNEPM son de localización predominantemente supratentorial (2,3,7,8,--12,15) e infratentorial (2,11,14), con algunos casos cervicales y toracolumbares reportados (2), lo cual está de acuerdo con --- nuestra serie en la que fueron supratentoriales 6 y 5 infraten-- toriales.

Los métodos radiográficos que han sido útiles en el estudio de los TNEPM son la placa simple de cráneo, ventriculografía, angio grafía, TAC y recientemente Resonancia Nuclear Magnética y Tomografía por emisión de positrones, éstos dos últimos no existen - en nuestro hospital.

Los hallazgos que se han encontrado en la placa simple son e-- rosión ósea (3), la angiografía ha mostrado imagenes inespecífi-- cas que varían desde avasculares hasta marcadamente vasculares (8,19) lo cual va de acuerdo con los hallazgos en nuestra serie.

La TAC simple de cráneo muestra lesiones grandes, de bordes irregulares (3,19) de iso a hiperdensos (19), que muestran una alta captación del material de contraste y con distribución he-- terógena y densa del mismo (8,19). Los TNEPM también presen-- tan calcificaciones hasta en un 71% (3,19) y degeneración quística en un 65% (2,19). En nuestra serie fueron bien limitados y solo 3 tuvieron imagen quística. Otro hallazgo fué hidroce-- falia.

#### MANEJO TERAPEUTICO:

De acuerdo a la localización, será el grado de dificultad de abordaje de los TNEPM y así una neoplasia sera extirpada ampliamente o solo biopsiada.

En la literatura especializada no existen reportes sobre el manejo quirúrgico específico que se debe seguir con estos tumores y en los casos en los que se hizo resección parcial de la neoplasia (2,3) recidivaron en un período mas corto que en aquellos en que se efectuó resección radical (8,14) pero la diferencia no es significativa.

Como los TNEPM son macroscópicamente y por TAC bien delimitados algunos autores recomiendan la resección radical como tratamiento inicial (15). En nuestra serie se efectuó resección parcial del tumor en 9 casos, en 1 biopsia y en otro resección radical, siendo la sobrevida semejante en ambos casos.

Los resultados parciales que se han obtenido con la resección quirúrgica en los TNEPM ha obligado a buscar vías alternas de tratamiento. El uso de la radioterapia posterior a la resección parcial o total de los TNEPM ha tenido amplia aceptación.

Los ciclos de radioterapia difieren según la serie consultada, pero la dosis de exposición recomendadas varía de 4000 a 6000 rads (2,3,8,15).

El esquema que se usa actualmente para el tratamiento de los TNEPM es similar al que se emplea para los meduloblastomas (3) con buenos resultados y sobrevida que varía del 25 al 50% a los 5 años (15).

Los TNEPM tienden a metastatizar por vía subaracnoidea (implantes) a través del líquido céfalo-raquídeo (LCR), por tal motivo se recomienda radioterapia a todo el neuroeje (8,21) sin embargo debido al gran daño neurológico que causa, esta deberá ser empleada exclusivamente en aquellos pacientes que se consideren de alto riesgo ya sea por topografía o por estudio citológico del LCR.

Otra modalidad terapéutica que se ha recomendado para el tratamiento de los TNEPM es la quimioterapia. Los fármacos que se han empleado para la fase de inducción y de sostén han sido la mostaza nitrogenada, metotrexate, vincristina y BCNU, y para la fase de recurrencia, la Procarbazida ha dado buen resultado (8).

La sobrevida que se ha alcanzado con estos esquemas es de 0 % a los 2 años como promedio (2,3), esto ha obligado a buscar otros fármacos que ofrezcan ventajas terapéuticas mejores con el mínimo de efectos colaterales como el PCNU, que un análogo de las nitrosoureas, que sin embargo en ensayos controlados ésta no ha demostrado mayor eficacia que los esquemas tradicionalmente empleados (22).

La quimioterapia es una buena alternativa para el tratamiento de los TNEPM, pero no está exenta de efectos colaterales entre los que se han reportado depresión de la médula roja, toxicidad pulmonar, neuropatía periférica, miopatía, mucositis, leucoencefalopatía y crisis convulsivas (3) lo cual ha limitado su uso a algunos casos.

La dosis óptima no ha sido aún determinada, y ésta deberá ser administrada intratecalmente para mejores resultados (8).

El crecimiento rápido del tumor, el número de mitosis y la -- radiosensibilidad del tumor, son las características que influyen en la respuesta a la quimioterapia (8).

Se recomienda que el tratamiento óptimo de los TNEPM deberá incluir resección quirúrgica radical, radioterapia y quimioterapia.

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO:

Para el diagnóstico de los TNEPM se emplean técnicas sencillas de tinción como Hematoxilina y eosina, hematoxilina ácida fosfotungstica, Bielschowsky y técnicas complicadas como las de inmunohistoquímica y ultraestructura (4).

Microscópicamente, cuando se emplean los criterios de celularidad, pleomorfismo, aumento en el número de mitosis, necrosis e hiperplasia endotelial vascular, los TNEPM se clasifican como -- altamente malignos.

La mayoría de los TNEPM muestran áreas pobremente diferenciadas constituidas por células pequeñas indiferenciadas, ovals, de escaso citoplasma, núcleo mediano, irregular e hipercromático y ocasionalmente, nucleolo prominente; algunas veces es posible encontrar células gigantes pleomórficas (2,7).

En zonas mas diferenciadas se pueden identificar focos de diferenciación glial, caracterizados por formación de procesos --- gliales, con aumento del tamaño y alargamiento de las células y un aspecto que recuerda al espongioblástico, nidos de células -- semejantes al oligodendroglioma y rosetas de Flexner-Wintersteiner(2,5,7). En los focos de diferenciación neuronal se identifican células grandes con citoplasma abundante, núcleo vesicular y nucleolo prominente, así como la formación de rosetas de Homer-- Wrigth (2,5,7).

El componente mesenquimatoso de los TNEPM, se caracteriza por células de aspecto rabdomioblástico (2,5,7). Sin embargo, la -- condición para llamarle TNEPM a una neoplasia, es preciso que el componente de células indiferenciadas sea del 90 al 95%, según -- el reporte original por Hart y Earle en 1973 (7).

La ultraestructura orienta hacia la diferenciación celular de los TNEPM, encontrando estructuras compatibles con una diferen-- ciación glial y/o neuronal.

Los endimomas muestran arreglos semejantes a rosetas, microvellosidades, cilis y cuerpos basales; los oligodendrogliomas y astrocitomas muestran también sus marcadores ultraestructurales característicos (1,5). El componente mesenquimatoso se define, por la presencia de miofilamentos (1,5).

El uso de marcadores tumorales inmunocitoquímicos como los anticuerpos y su aplicación en el diagnóstico de los TNEPM, ha -- sido de gran utilidad en la Neuro-oncología humana (25,26).

El uso de la inmunohistoquímica en los últimos años ha dado un firme impulso a las neurociencias. En la Neuro-oncología, la -- aplicación de técnicas inmunohistoquímicas apropiadas en compara-- ción con los métodos tradicionales de tinción, ha constituido el mayor avance en el diagnóstico de los TNEPM. El uso de PGFA, -- ENE, S-100, Citoqueratina, Proteína neurofibrilar y Vimentina -- en la clasificación de los TNEPM ha sido muy valiosa para tratar de determinar su histogénesis (23-26).

El componente astrocítico de los TNEPM es PGFA +, el oligodendroglial PGFA - y el ependimario puede ser PGFA + ó -; las áreas de diferenciación neuronal son PNF + y las mesenquimatosas muestran positividad para la Mioglobina y la PGFA y PNF puede ser positiva o negativa. El uso de la Citoqueratina, Vimentina y S-100, han mostrado también valor diagnóstico (5,23-26).

La mayoría de los TNEPM tiene características distintivas interesantes, pueden mostrar varios grados de diferenciación glial y/o neuronal, ésto dependerá del método utilizado inicialmente.

La ultraestructura puede ayudar a identificar la diferenciación hacia una línea celular determinada, sin embargo esto es complicado. Los métodos de inmunoperoxidasa, son los mas potenciales y excitantes métodos de diagnóstico de los TNEPM con un futuro promisorio (4).

#### COMPLICACIONES:

El comportamiento biológico de los TNEPM es muy agresivo y el tratamiento modifica muy poco la evolución clínica.

La complicación mas frecuente de los TNEPM es la recurrencia aún despues de resección radical o subtotal de la neoplasia, -- seguidos de un enérgico esquema de quimio y/o radioterapia (3,8)

Otra característica de los TNEPM es su amplia capacidad para diseminarse a través de las vías de circulación del LCR, con -- las consiguientes siembras metastásicas subaracnoideas (3,8); estos hallazgos también fueron encontrados en dos casos de nuestra serie.

Se han informado dos casos en la literatura en la cual hubieron metástasis fuera del SNC, en órganos tan variados y distantes como tráquea, bronquios, pulmones, linfáticos parahiliares, pericardio, diafragma, hígado y médula ósea (2,8).

Las complicaciones secundarias al tratamiento de los TNEPM -- fueron desde ventriculitis por la administración intratecal de quimioterápicos hasta hidrocefalia post-quirúrgica (3,8).

La sintomatología que se encuentra en los casos complicados -- depende de las recidivas o metástasis del tumor y puede ser tan variada como ataque al estado general, crisis convulsivas y --- hasta hemiplejía o cuadriplejía, siendo esto extensivo a los hallazgos en nuestra serie.

#### SOBREVIDA Y PRONOSTICO:

La sobrevida de los pacientes con TNEPM es baja. El porcentaje varia según la serie consultada. La reportada por Hart y --- Earle en 1973 fué de 10 meses, la de Parker y col. en 1975 fué de 7 meses, la de Kosnik y col. en 1978 fué de 7.8 meses, la de Markesbery y Challa en 1979 fué de 18 meses, la de Duffner y -- col. en 1981 fué de 24 meses (3) y un reporte reciente informa de un caso con sobrevida de 11 años (15).

En nuestra serie la sobrevida hallada fué de 7.2 meses.

Dentro del manejo se incluyó resección quirúrgica, radio y/o quimioterapia.

El pronóstico de los pacientes con TNEPM depende del manejo que se les de, aunque el grado de diferenciación histológica -- es un factor determinante (15).

CONCLUSIONES:

Las conclusiones de nuestro estudio son semejantes a las observadas en la literatura.

Los TNEPM son neoplasias muy raras, predominantemente de la infancia, ya que de 99 casos recolectados en la literatura solamente 5 se presentaron en mayores de 20 años.

No encontramos predominio por algún sexo ni en relación con la topografía ya que 6 casos fueron supratentoriales y 5 infratentoriales.

Todos los casos así diagnosticados como TNEPM, son de conducta biológica muy agresiva y el 90% de los pacientes fallecieron antes de los 2 años después de haber sido diagnosticados, con una sobrevivencia de 7.2 meses.

Nuestros pacientes tuvieron como datos clínicos sobresaliente, cráneo hipertensivo, ataxia y crisis convulsivas. Las imágenes radiológicas de la gran mayoría de los tumores fueron lesiones grandes de más de 3 cm., bien limitadas, alternando áreas sólidas con áreas quísticas.

Todos nuestros casos fueron sometidos a cirugía donde los neurocirujanos informaron la buena delimitación de la neoplasia, pero a pesar de lo anterior no se llevó a cabo resección completa o amplia del tumor.

Los TNEPM ocupan el 12.5 % de los tumores cerebrales en niños en nuestro Hospital, lo que indica la alta frecuencia si la comparamos con la serie de Hart y Earle, tomando en cuenta que en los --- Hospitales de nuestro país, no hay ninguna serie publicada.

Ninguno de los TNEPM se hizo el diagnóstico como tal durante el estudio transoperatorio, lo que indica que son neoplasias difíciles de diagnosticar y además que se requiere de un muestreo amplio del material. En algunos casos se corre el riesgo de estar diagnosticando un minúsculo fragmento, biopsiado, de un gran tumor.

Actualmente se ha llegado al extremo de diagnosticar meduloblastomas como TNEPM procurando precisar un poco más su origen, aún -- así nosotros no incluimos en este estudio a los meduloblastomas, propiamente dichos.

Los TNEPM de localización infratentorial resultaron mas frecuentes en mujeres y los supratentoriales en los hombres.

Microscópicamente hubo una gran variación de imágenes, encontrando neoplasias con predominio de células pequeñas, semejantes a -- meduloblastomas que alternaban con otras células que tenían arreglo o disposición papilar, formando nidos o grupos sólidos de células y otros con celularidad aumentada, con gran pleomorfismo y - necrosis y muy constantemente la presencia de elementos gliales -- malignos.

La proliferación endotelial vascular y la necrosis, al igual que las figuras mitóticas fueron muy constantes.

La inmunoespecificidad pudiera hasta este momento considerarse no muy consistente, ya que no existe actualmente un marcador a antisuero específico que de una certeza diagnóstica en los TNEPM. A pesar de todo, los 5 casos que estudiamos fueron intensamente positivos en las células mas indiferenciadas y pequeñas con la ENE, y solamente hubieron focos de positividad para PGFA y S-100. Todos los casos fueron negativos para antitiqueratina humana.

Lo interesante de los TNEPM es el análisis y estudio de su citogénesis. Se han manejado varias teorías que resultan lógicas para entender su existencia y que varían desde mutaciones del DNA in utero o en el neonato, alteraciones por agentes virales o químicos, factores nutricionales, heterotopias y zonas de gliosis previas. Sin embargo hasta la fecha, el origen de los TNEPM en contra de todo lo que se diga, sigue siendo un gran misterio, aunque la célula totipotencial neuroectodérmica primitiva sea la mas invocada.

Seguramente estemos en un momento caótico en cuanto a su correcta designación y definición, posiblemente también se esté abusando en sobrediagnosticarlos y por el contrario, lo que nosotros creemos es que no son adecuadamente diagnosticados.

Tal vez tendrán que pasar algunos años mas para que se obtenga mas información y se de mayor luz con el uso de técnicas y métodos refinados y elaborados como lo pudieran ser cultivo de células, -- investigación de nuevos antisueros que tengan mayor especificidad y/o modelos experimentales que aporten mas información.

Por lo pronto este es un intento original sin ninguna pretensión de aportar nada nuevo en relación a los TNEPM, solo enfatizar en su existencia y difundir sus características, ya que no hay ninguna serie , en ningún Hospital en nuestro país que hable de los -- TNEPM.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Boesel CP, Suhan JP, Bradel EJ. Ultraestructure of primitive neuroectodermal neoplasms of the central nervous system. Cancer 1978; 42:194-201
- 2.- Kosnik EJ, Boesel CP, Bay J, Sayers MP. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system in children. J Neurosurg 1978; 48:741-746
- 3.- Duffner PK, Cohen ME, Heffner RR, Freeman AI. Primitive neuroectodermal tumors of childhood. J Neurosurg 1981; 55:376-381
- 4.- Becker LE, Hinton D. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. Hum Pathol 1983; 14:538-550
- 5.- Rorke LB, Gilles FH, Davis RL, Becker LE. Revision of the -- world health organization classification of brain tumor for childhood brain tumors. Cancer 1985; 56:1869-1886
- 6.- Laurent JP, Chang CH, Cohen ME. A classification system for primitive neuroectodermal tumors (Medulloblastoma) of the -- posterior fossa. Cancer 1985; 56:1807-1809
- 7.- Hart MN, Earle KM. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. Cancer 1973; 32:890-897
- 8.- Bellis EH, Salcman M, Bastian FO. Primitive neuroectodermal tumor in a 57-year-old man. Surg Neurol 1983; 20:30-5
- 9.- Troosr D, Hageman LM, Van der Werf AJ. Maturation of a primitive neuroectodermal brain tumors? A case study with some remarks on the classification and nomenclature of "primitive" CNS tumors. Clin Neurol Neurosurg 1986; 88(2):141-4
- 10.- Abenoza P, Wick MR. Primitive cerebral neuroectodermal tumor with rhabdomyoblastic differentiation. Ultraestruct Pathol 1986; 10(4):347-54
- 11.- Howat AJ, Gonzalez MF, Waters KD, Campbell PE. Primitive neuroectodermal tumour of the central nervous system associated with malignant rhabdoid tumour of the kidney: report of a case. Histopathology 1986 Jun; 10 (6):643-50
- 12.- Shuangshoti S. Melanotic primitive neuroectodermal (neuroepithelial) tumor of medulla. J Surg Oncol 1986 May; 32(1):37-42
- 13.- Janzer RC, Kleihues P. Primitive Neuroectodermal tumor with choroid plexus differentiation. Clin Neuropathol 1985 May-Jun; 4(3):93-8

- 14.- Kepes JJ, Belton K, Roessmann U, Ketcherside WJ. Primitive neuroectodermal tumors of the cauda equina in adults with no detectable primary intracranial neoplasm--three case studies. Clin Neuropathol 1985 Jan-Feb;4(1):1-11
- 15.- Gaffney CC, Sloane JP, Bradney NJ, Bloom HJ. Primitive neuroectodermal tumours of the cerebrum. Pathology and treatment. J Neurooncol 1985; 3(1):23-33
- 16.- Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F, deMello D, Vogler C, Gooch WM, Gale G, Pena R. Renal and extrarenal rhabdoid tumors in children: a clinicopathologic study of 14 patients. Semin Diagn Pathol 1986 May; 3(2):151-63
- 17.- Crouse DT, Pfaff JK, Carpentieri U. Primitive neuroectodermal tumor presenting as meningitis. Clinical Pediatrics 1985;24(10):586-590
- 18.- Rubinstein LJ. Embryonal central neuroepithelial tumors and their differentiating potential. J Neurosurg 1985; 62:795-805
- 19.- Altman N, Fitz CR, Chuang S, Harwood-Nash D, Cotter C, Armstrong D. Radiologic characteristics of primitive neuroectodermal tumours in children. AJNR 1985 Jan-Feb; 6(1):15-8
- 20.- Tomita T, McLone DG, Naidich TP. Mural tumors with cysts in the cerebral hemispheres of children. Neurosurgery 1986 Dec; 19(6):998-1005
- 21.- Packer RJ, Siegel KR, Sutton LN, Litmann P, Bruce DA, Schut L. Leptomeningeal dissemination of primary central nervous system tumors of childhood. Ann Neurol 1985 Aug; 18(2):217-21
- 22.- Allen JC, Hancock C, Walker T, TAN C. PCNU and recurrent childhood brain tumors. J Neurooncol 1987;5(3):241-4
- 23.- Perentes E, Rubinstein LJ. Recent Applications of immunoperoxidase histochemistry in human neuro-oncology. Arch Pathol Lab Med 1987; 111:796-812
- 24.- Herpers MJ, Budka H. Primitive neuroectodermal tumours including the medulloblastoma: glial differentiation signalesd by immunoreactivity for GFAP is restricted to the pure desmoplastic medulloblastoma ("arachnoidal sarcoma of the cerebellum"). Clin Neuropathol 1985 Jan-Feb; 4(1):12-8
- 25.- Budka H. Pathology of midline brain tumors. Immunocytochemical tumor markers and classificatory aspects. Acta Neurochir [Suppl] (Wien) 1985; 35:23-30
- 26.- Yung WK, Luna M, Borit A. Vimentin and glial fibrillary acidic protein in human brain tumors J Neurooncol 1985; 3(1):35-8

INDICE

TITULO

1. Introducción.
4. Materiales y métodos.
6. Resultados.
9. Fig. 1 Estado actual de 11 casos de TNEPM.
10. Fig. 2 y Fig. 3 Topografía de 11 casos de TNEPM.
11. Fig. 4 Sobrevida y mortalidad de 11 casos de TNEPM.
12. Tabla 1 Edad, sexo, síntomas de 11 casos de TNEPM.
13. Tabla 2 Aspectos radiológicos de 11 casos de TNEPM.
14. Tabla 3 Tratamiento y evolución de 11 casos de TNEPM.
15. Tabla 4 Inmunohistoquímica de 11 casos de TNEPM.
16. Aspecto microscópico.
17. Comentario.
20. Fig. 16 Citogénesis de los TNEPM.
21. Clasificación.
23. Fig. 5 Clasificación de los TNEPM.
24. Signos y síntomas.
26. Características radiológicas.
27. Manejo terapéutico.
30. Diagnóstico Histológico.
33. Complicaciones.
34. Sobrevida y pronóstico.
35. Conclusiones.
39. Bibliografía.
41. Índice