



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

***“TUMORES EMBRIONARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. CARACTERIZACIÓN
MORFOLÓGICA E INMUNOFENOTÍPICA”***

2000-2011

TESIS PARA OBTENER DIPLOMA EN ESPECIALIDAD EN

ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA:

DRA. ANA CECILIA BELTRAN CAMBEROS

DIRECTOR DE TESIS: DRA. TERESA CRISTINA CUESTA MEJÍAS

ASESOR DE TESIS: DRA. MARIA EVELIN CORTEZ GUTIERREZ

2012



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.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe de la División de enseñanza
Hospital Juárez de México

Dra. María Evelin Cortes Gutiérrez
Profesor Titular del Curso de Anatomía Patológica
Hospital Juárez de México

No. DE REGISTRO DE TESIS: HJM 2087/12-R

Director de Tesis

DRA. TERESA CRISTINA CUESTA MEJÍAS

Asesor de Tesis

DRA. MARIA EVELIN CORTES GUTIERREZ

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: Por todo el apoyo a lo largo de los años de mi formación académica, por el amor, el cuidado, la alegría y tantas otras cosas que me han brindado, pero sobre todo el don de la vida, no existen palabras para expresar toda mi gratitud: GRACIAS MIL.

A Gil: Por ser mi pareja, amigo, consejero, protector y los muchos otros papeles que has desempeñado a largo de todos estos años. Gracias por el apoyo y el amor, así como los coscorrónes, eres una de las mayores alegrías en mi vida y también eres parte de mis logros y éxito. Te amo, gracias por todo.

A la Dra. Teresa Cuesta: Por el compromiso y dedicación que demostró en mi formación académica, así como la confianza que me depositó y por supuesto por sembrar la semilla del conocimiento, la curiosidad y el deseo de ser mejor cada día, tanto como persona como profesionalista.

A mis Profesores: Dra. Evelin Cortés, Dr. Rafael Peñavera, Dra. Nelly Cruz, Dr. Joel Benítez, Dra. Eva López, Dra. Gloria Villatoro y Dr. Axel Ramírez (q.e.p.d); por todo el conocimiento que me transmitieron, por su asesoría, Compresión, amistad, paciencia y tantas otras cosas. Siempre los tendré en mi corazón, GRACIAS.

A mis compañeros Residentes: Por estos años de convivencia alegría y amistad, todos y cada uno de ustedes ocupan un lugar muy especial en mi vida y les deseo mucho éxito y felicidad, Nunca los olvidare.

Y finalmente (pero no por ello menos importante) a Dios, por ser el motor que impulsa cada día de mi existencia...

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
ANTECEDENTES.....	6
DELIMITACION DEL PROBLEMA.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	13
TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	15
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	27
RECOMENDACIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXO 1.....	34
ANEXO 2.....	35
ANEXO 3.....	36

“TUMORES EMBRIONARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. CARACTERIZACION MORFOLOGICA E INMUNOFENOTIPICA”

ANTECEDENTES.

Los tumores cerebrales malignos comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias, que varían tanto en grado de diferenciación, como en su caracterización clínica y pronóstico. Los factores ambientales e individuales asociados a su presentación son de igual forma diversos. En los últimos años se han realizado estudios epidemiológicos con el fin de conocer la incidencia, prevalencia y mortalidad asociada a este tipo de neoplasias.

En México el registro de neoplasias malignas incluye a todos los tumores del sistema nervioso central y ojo en un solo grupo sin considerar subtipos, por lo que conocer la incidencia real de cada uno de estos es, por decir lo menos, imposible¹.

De acuerdo al registro histopatológico nacional de México en el año 2006 se registraron 106,238 tumores malignos, de los cuales 1,391 (1.31%) corresponden a tumores malignos del encéfalo, sin especificar subtipo. Así mismo la mortalidad por este tipo de tumores es mayor en hombres que comprenden el 53.3% de los fallecimientos asociados a estas neoplasias, la mayoría de las cuales se presentó en pacientes mayores de 65 años¹.

Los tumores embrionarios del sistema nervioso central son el grupo de neoplasias malignas del encéfalo más frecuentes en niños, son raros después de la adolescencia y en muy excepcionales ocasiones se presentan en adultos. Se ha postulado que se originan de los precursores neuroepiteliales primitivos y en general presentan un curso clínico agresivo (grado IV en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud), se caracterizan por una elevada celularidad, aspecto histológico poco diferenciado y actividad mitótica elevada, que recuerdan al sistema nervioso central embrionario en desarrollo^{1, 2, 3, 4}.

El término tumores neuroectodérmicos primitivos fue establecido por Hart y Earle para describir a un grupo de neoplasias de aspecto poco diferenciado, que no pudieron ser clasificados en categorías diagnósticas más específicas, más tarde Rorke incluye el espectro total con las características morfológicas de “células pequeñas redondas y azules” sin importar su localización en el sistema nervioso central ³.

En las últimas dos décadas los avances en la clasificación histológica, caracterización molecular, así como una mejor comprensión de su biología e historia natural llevó al actual sistema de clasificación de los distintos tipos clinicopatológicos en estas neoplasias; los tumores embrionarios actualmente reconocidos por la Organización Mundial de la Salud son los siguientes ^{3,4} (anexo 1):

- **Meduloblastoma y variantes.**
- **Tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central.**
- **Tumor teratoide rabdoide atípico.**

El meduloblastoma es la neoplasia dentro de este grupo más frecuente, se presenta en niños menores de 15 años, con un pico de incidencia alrededor de los 7 años, aunque pueden presentarse en adultos entre 21 a 45 años, hasta el 65% de los pacientes son varones y su sitio de localización más frecuente es el vermix del cerebelo. Entre los factores asociados a su presentación y a su pronóstico la infección con diferentes poliomavirus, el nacimiento pre término, la deficiencia de folato, las mutaciones de líneas germinales y alteraciones en MYCC, MYCN, PTEN, NBN y PTCH que se asocian a amplificaciones, deleciones y traslocaciones en locus genéticos específicos son los más estudiados y que presentan mayor aceptación. Los subtipos de meduloblastoma reconocidos por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2007) son los siguientes ^{4,5,6,7}:

- Meduloblastoma Clásico.
- Meduloblastoma desmoplásico/ nodular.
- Meduloblastoma con extensa nodularidad.
- Meduloblastoma de células grandes/ anaplásico.

El riesgo de evolución desfavorable en pacientes portadores de meduloblastoma ha sido considerado “promedio” o “alto riesgo”. Se establece que los pacientes pertenecen al grupo de “riesgo promedio” en base a los siguientes parámetros; 1) Edad de presentación mayor a 3 años, pero menor de 22, 2) Tumor residual ausente o mínimo en imágenes postoperatorias, 3) Sin evidencia de metástasis en el neuro-eje. Todo paciente que no presente estas condiciones será incluido dentro del grupo denominado de “alto riesgo”. Algunos estudios genéticos establecen que los pacientes que además presenten amplificación del gen c-myc tendrían peor pronóstico y deberían incluirse en el grupo de alto riesgo. En contra parte si el paciente es menor de 3 años pero presenta la variante con extensa nodularidad el pronóstico es bueno. Diversos estudios correlacionan una mayor supervivencia, pronóstico favorable y mejor respuesta al tratamiento conservador en pacientes que presentan la variante con extensa nodularidad, mientras que en los pacientes con la variante anaplásica o de células grandes el panorama es ominoso ^{8,9}.

Pese a que son tumores por definición poco diferenciados pueden presentar áreas neuroblásticas o zonas que exhiben diferenciación miogénica o melanótica, menos frecuentemente pueden presentarse áreas gliales que recuerdan histológicamente a neoplasias astrocíticas de alto grado (glioblastoma). Las características anteriormente mencionadas pueden presentarse en cualquiera de los subtipos, es evidente que los meduloblastomas con diferenciación neural avanzada presentan positividad focal a marcadores neurales como sinaptofisina, cromogranina A y proteína de neurofilamentos y en diversos estudios se ha descrito que el tratamiento con radioterapia puede inducir la

maduración neuronal en tumores que no la presentaban originalmente o ésta era muy incipiente ^{10,11}.

El grupo de los llamados tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central comprende un grupo heterogéneo de neoplasias que se presentan principalmente en niños y adolescentes. Pueden originarse en los hemisferios cerebrales, el tallo cerebral o de manera excepcional en medula espinal y se componen de células pequeñas, poco diferenciadas que pueden presentar áreas de diferenciación divergente a líneas ependimaria, astrocítica o neuronal ^{2, 3, 4, 12}. Los tumores neuroectodérmicos primitivos reconocidos por la actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud son los siguientes:

- **Tumor Neuroectodérmico primitivo del sistema nervioso central sin otra especificación.**
- **Neuroblastoma del sistema nervioso central.**
- **Ganglioneuroblastoma.**
- **Meduloepitelioma.**
- **Ependimoblastoma.**

El neuroblastoma es una neoplasia primitiva del sistema nervioso central que exhibe capacidad de diferenciación hacia elementos neuronales, debido a su rareza es difícil establecer su incidencia real, se presenta en niños de los 4 meses hasta los 20 años con una media de 5.5 años, al igual que los meduloblastomas es más frecuente en varones. Al igual que otros tumores de este grupo está conformado por células pequeñas, redondas y azules, en los tumores mejor diferenciados se pueden evidenciar poblaciones de neuronas o incluso células ganglionares (ganglioneuroblastoma), con tinciones de inmunohistoquímica como

sinaptofisina, proteína de neurofilamentos, proteína S-100 , enolasa neurona específica y CD57
3, 4, 12, 13 .

El Meduloepitelioma es un tumor raro caracterizado por la presencia de arreglos papilares, tubulares o trabeculares que semejan el tubo neural embrionario, se presentan en niños de entre 6 meses y 5 años, la mitad ocurren en los primeros dos años de vida, la media de presentación es de 45 meses. La mayoría se originan en los hemisferios cerebrales aunque se han reportado casos intraoculares y de manera excepcional tumores periféricos en pelvis. Generalmente son tumores muy grandes al momento del diagnóstico, tienen diseminación subaracnoidea temprana, presentan metástasis a lo largo del neuroeje y con frecuencia tienden a recurrir por lo que su pronóstico es malo aunque algunos estudios argumentan que la presentación ocular presenta un curso menos agresivo. ^{14, 15, 16,17} .

Debido a sus características intrínsecas la capacidad de diferenciación del meduloepitelioma es amplia desde elementos neuronales, gliales y hasta mesenquimatosos; esto se hace evidente mediante tinciones de inmunohistoquímica las áreas neuroepiteliales son positivas para nestina, vimentina, proteína de neurofilamentos, citoqueratinas y antígeno de membrana epitelial, en las áreas no neuroepiteliales la tinción depende de el grado y el patrón de diferenciación ^{15, 16} .

El endimoblastoma, otra neoplasia comprendida en este grupo es igualmente un tumor poco frecuente caracterizado por rosetas con múltiples capas. Se presenta usualmente en neonatos y niños pequeños menores de 2 años, tiene curso clínico muy agresivo y tiende a diseminarse a través de las leptomeninges, se localiza supratentorialmente y en áreas relacionadas a los ventrículos, se han documentado casos en la región sacro -cocccígea y un caso originado en las leptomeninges, su pronóstico es malo en general. Inmunohistoquímicamente se ha demostrado positividad para Proteína S-100, Vimentina, Citoqueratina, Proteína ácido glial-fibrilar e isozima II de la anhidrasa carbónica ^{4, 18, 19} .

La última neoplasia comprendida en la clasificación de la OMS para los tumores embrionarios del sistema nervioso central es el llamado tumor teratoide rabdoide atípico, es una entidad altamente maligna que se presenta en niños pequeños menores de 2 años, se caracteriza por la presencia de células primitivas con diferenciación divergente entre líneas epitelial, mesenquimatosa, neuronal y glial que contiene células rabdoideas. Se han citado tres localizaciones para este tumor: los primeros casos fueron descritos en riñón, posteriormente en tejidos blandos de niños y adolescentes y finalmente en 1985 en sistema nervioso central. Los intracraneales se localizan principalmente en los hemisferios cerebrales, el 20% de los pacientes presentan diseminación a través del líquido cefalorraquídeo. Aunque es una entidad infrecuente en adultos, se han descrito casos, en uno de ellos el tumor se originó en una neoplasia glial de menor grado histológico. Sin importar su localización y edad de presentación el pronóstico es funesto ^{4, 20, 21}.

Inmunohistoquímicamente este tumor es tan variado como su diversidad histológica; las células rabdoideas son consistentemente positivas para antígeno de membrana epitelial y vimentina, la positividad para proteína ácida glial-fibrilar, proteína de neurofilamentos, sinaptofisina y queratinas también es frecuente. La distinción inmunohistoquímica más notable en esta neoplasia es la negatividad para la expresión de la proteína INI1 (cuyo locus se encuentra en el cromosoma 22 q11.2), por lo que se considera un marcador sensible y específico para esta entidad, ya que hasta un 75% de estos tumores presentan mutación o delección detectable en este locus. Otros tumores primitivos del sistema nervioso central presentan expresión nuclear constante de esta proteína, sin embargo estudios recientes documentan casos de tumores neuroectodérmicos primitivos cerebrales que han presentado negatividad para INI1 sin contar con el fenotipo rabdoide, lo que dificulta aun más el diagnóstico y tipificación de estas neoplasias sin contar con estudios moleculares ^{22, 23}.

DELIMITACION DEL PROBLEMA.

Los tumores embrionarios del sistema nervioso central son las neoplasias cerebrales malignas más comunes en la infancia. El incremento progresivo de la neuropatología quirúrgica pediátrica en el Hospital Juárez de México demanda una caracterización morfológica e inmunohistoquímica de las neoplasias incluidas en este grupo (meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central y tumor teratoide rabdoide atípico), con reconocidas implicaciones pronósticas diferentes.

Lo anterior avala la necesidad de establecer el perfil histopatológico e inmunofenotípico de los tumores embrionarios en nuestro medio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles subtipos histopatológicos de tumores embrionarios del sistema nervioso central prevalecen en nuestro medio?

OBJETIVO GENERAL

Describir las características morfológicas e inmunomarcación propias de los tumores embrionarios del sistema nervioso central en el Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Conocer la frecuencia relativa de los diferentes subtipos de tumores embrionarios en la casuística estudiada.
- 2.- Determinar el subtipo histológico de meduloblastoma más frecuente en nuestro medio
- 3.- Describir la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico definitivo y diferencial de los tumores embrionarios del sistema nervioso central en el Hospital Juárez de México.
- 4.- Correlacionar el subtipo histológico de los tumores embrionarios del sistema nervioso central con la actividad proliferativa medida con Ki67 en los casos del presente estudio.

MATERIAL Y METODOS.

El material se obtuvo de los especímenes neuro - quirúrgicos del archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México en los que se estableció el diagnóstico de tumor embrionario del sistema nervioso central comprendidos durante los años 2000 a 2012.

Criterios de Inclusión: Neoplasias del sistema nervioso central diagnosticadas como tumor embrionario.

Criterio de exclusión: Todas las neoplasias del sistema nervioso central con diagnostico distinto de tumores embrionarios del sistema nervioso central.

Criterios de salida: Neoplasias del sistema nervioso central con diagnostico de tumores embrionarios del sistema nervioso central que no sea revalidado por su aspecto histológico y/o inmunohistoquímica.

Variables:

1. **Subtipo histológico** (variable cualitativa nominal) siguiendo la clasificación histológica de los tumores del sistema nervioso central (OMS 2007).^{Anexo1}
2. **Edad** (variable cuantitativa continua) expresada en años
3. **Estado de Inmunomarcación con Ki67:** Para determinar la actividad proliferativa con Ki 67 se evaluó el porcentaje de células neoplásicas positivas en las áreas de mayor actividad.
4. **Para la precisión de estirpe se emplearon distintos anticuerpos** cuyos resultados fueron evaluados:
 - **Positivo:** Marcación café homogénea en células neoplásicas distinta del fondo.
 - **Negativo:** Ausencia de marcación café en células neoplásicas.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Las muestras de tejido tumoral se fijaron en formol neutro al 10% para procesamiento histológico automático (deshidratación, aclaración, inclusión en parafina) y cortes de espesor entre 5 y 6 micras.

Se realizó tinción con hematoxilina y eosina para observación al microscopio de luz convencional (OLYMPUS CX-21) e inmunomarcación automatizada con sistema de AVIDINA-BIOTINA-ESTREPTAVIDINA y se emplearon los siguientes anticuerpos:

ANTICUERPO	DILUCION DE TRABAJO	PROCEDENCIA
Neurofilamentos	1:100	DAKO
Sinaptofisina	1:20	DAKO
Cromogranina	1:200	DAKO
Proteína Acido Glial Fibrilar	1:500	DAKO
CD99	1:100	DAKO
Vimentina	1:100	DAKO
EMA	1:100	DAKO
Actina	1:100	DAKO
Citoqueratina AE 1/3	1:50	DAKO
MyoD1	1:75	DAKO
Miogenina	1:50	DAKO
Desmina	1:100	DAKO
CD56	1:50	DAKO
Ki67	1:50	DAKO

En el estudio histopatológico se precisó:

-SUBTIPO HISTOLOGICO

Meduloblastoma

1. Meduloblastoma.
2. Meduloblastoma desmoplásico nodular.
3. Meduloblastoma con extensa nodularidad.
4. Meduloblastoma de células grandes/ anaplásico.

Tumor Neuroectodérmico Primitivo

1. Tumor Neuroectodérmico primitivo del sistema nervioso central.
2. Neuroblastoma del Sistema Nervioso Central.
3. Ganglioneuroblastoma del Sistema Nervioso Central.
4. Meduloepitelioma.
5. Ependimoblastoma.

Tumor Rabdoide Teratoide Atípico.

-VALORACION CUALI-CUANTITATIVA DE LA ACTIVIDAD PROLIFERATIVA:

1. Bajo: 0-20% de células neoplásicas positivas para Ki67.
2. Intermedio: 21-50% de células neoplásicas positivas para Ki67.
3. Alto: >51% de células neoplásicas positivas para Ki67.

Los casos se distribuyeron según su actividad proliferativa, considerando el tipo histológico para establecer subtipo predominante en cada categoría (baja/ intermedia/ alta).

Se precisó el uso de cada anticuerpo en función del número de casos inmunomarcados y se registraron los resultados como positivos o negativos conforme a lo previsto (ver pagina 12).

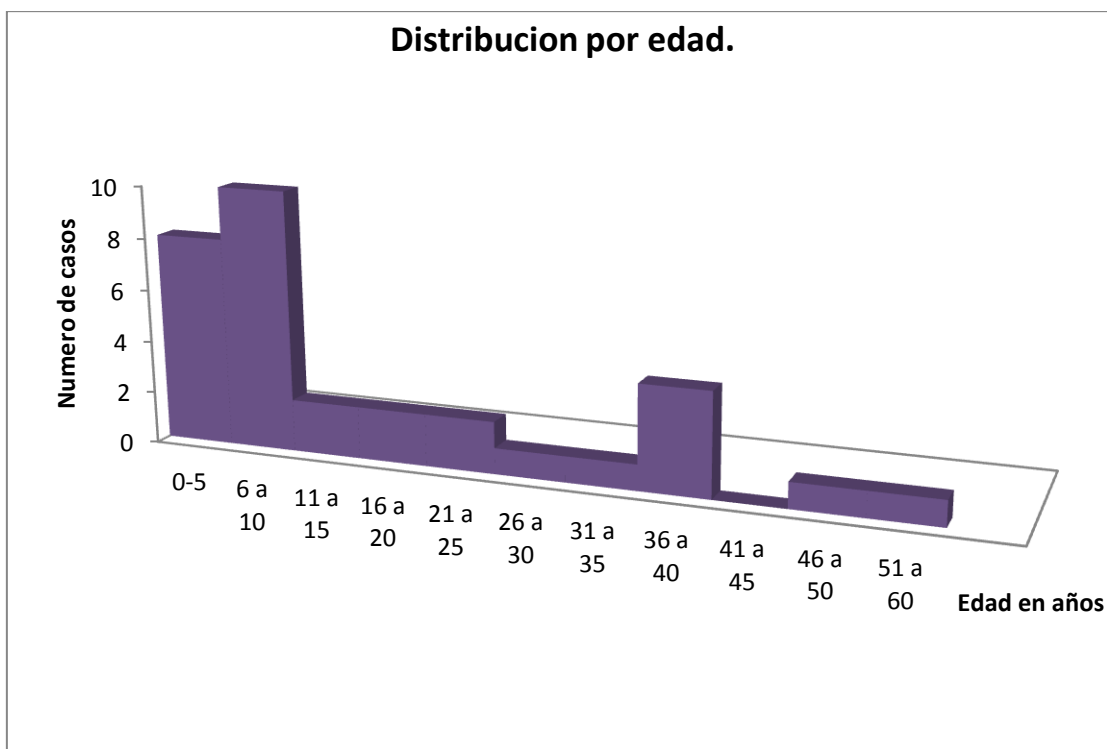
RESULTADOS.

Del total de 785 biopsias neuroquirúrgicas en el Hospital Juárez de México en el período comprendido entre Enero del 2000 y Julio del 2012, se recopilaron un total de 33 tumores embrionarios del SNC.^{Anexo 2}

Veinte casos correspondieron a pacientes con edad inferior a los dieciséis años, lo que representó el 67% de los casos estudiados. Al hacer la distribución por grupos de edad se evidenciaron claramente dos picos de incidencia, el más alto correspondiente a edades entre los 5 y 10 años, con un total de 10 casos, siendo éstas las edades de presentación más frecuentes en nuestra casuística. Un segundo pico se registró entre niños menores de 5 años con 8 casos, y sólo menos de la tercera parte fueron pacientes adultos, que a excepción de dos casos (casos no.5 y 23) fueron todos menores a los 40 años de edad (gráfica 1).

GRAFICA 1

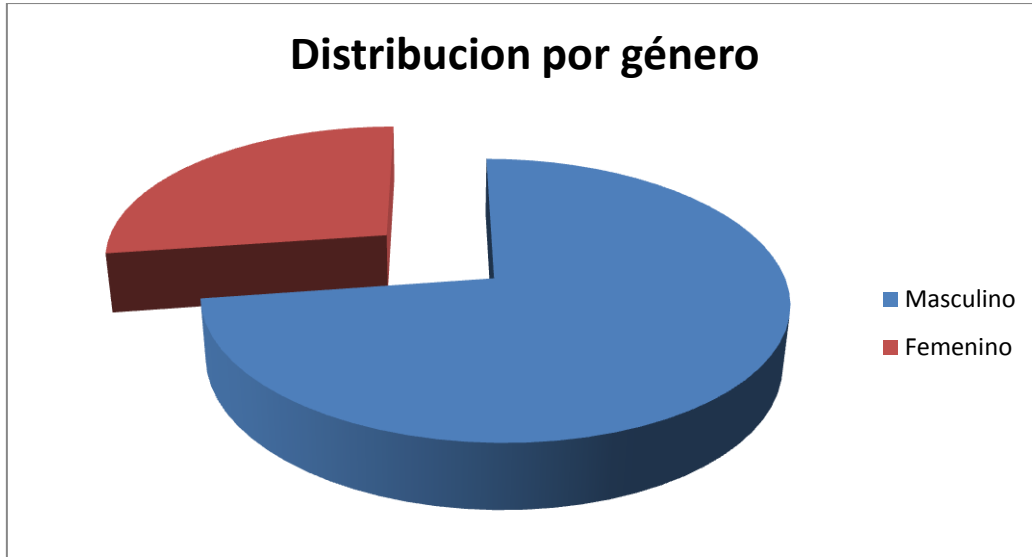
Tumores embrionarios del SNC. Distribución por edad. Hospital Juárez de México (2000-2012)



El 27 % de los casos fueron pacientes del sexo femenino con proporción hombre/ mujer 3:1 (gráfica 2.)

GRAFICA 2.

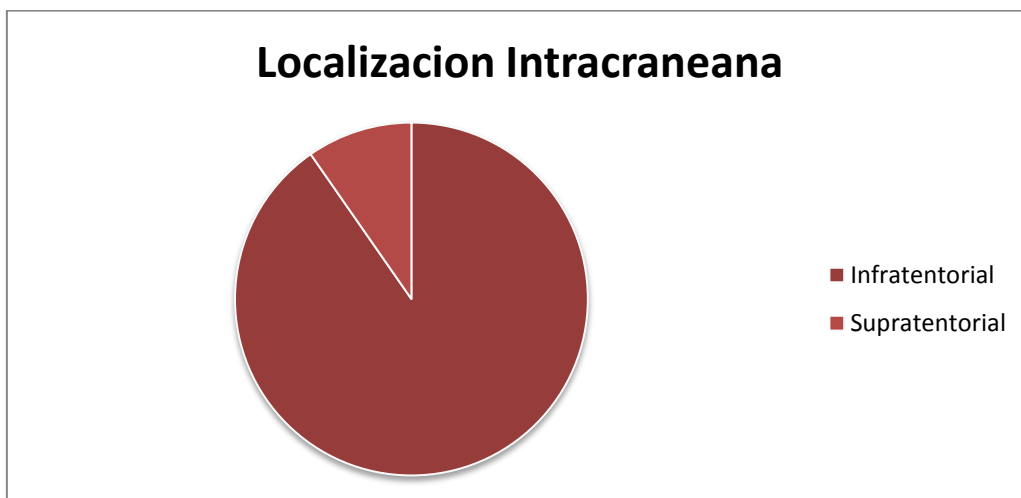
Tumores embrionarios del SNC. Distribución por género. Hospital Juárez de México (2000-2012)



La localización intracraneal específica no pudo ser precisada en dos casos (casos remitidos), de los restantes: 28 fueron tumores infratentoriales, y tres mostraron localización supratentorial. Los tumores supratentoriales fueron dos tumores rabdoides teratoides atípicos (TR/TA) y el caso no.5 correspondiente a paciente adulto con tumor neuroectodérmico primitivo de localización frontoparietal derecha (gráfica 3).

GRAFICA 3.

Tumores Embrionarios del SNC. Localización intracraneal. Hospital Juárez de México (2000-2012)



En los estudios imagenológicos la mayor parte de las neoplasias de ésta casuística, en correspondencia con su localización intracraneal y subtipo histopatológico predominante (meduloblastomas), se mostraron como tumores en fosa posterior, sólidos o heterogéneos, circunscritos, que ocupaban IV ventrículo o de localización hemisférica cerebelosa, con captación abundante de contraste (fig.1)

Según la Clasificación Histopatológica de los Tumores Embrionarios del SNC de La Organización Mundial de la Salud (2007), 14 casos fueron meduloblastomas clásicos, 11 meduloblastomas del tipo desmoplásico / nodular, 4 meduloblastomas de células grandes / anaplásicos, 3 TR/TA y un caso resultó TNEP con diferenciación neuroblástica predominante. Ningún tumor en ésta serie reunió criterios para ser clasificado como ependimoblastoma o meduloepitelioma. Tampoco se evidenció maduración neuronal avanzada que permitiera considerar algún caso en la categoría de meduloblastoma con extensa nodularidad ni ganglioneuroblastoma.

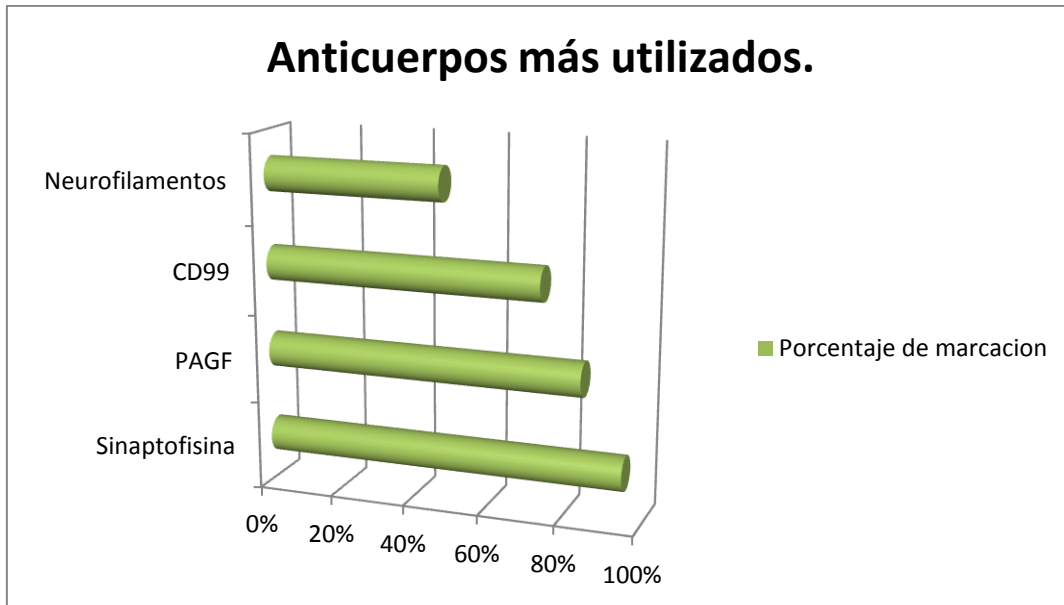
En su aspecto histopatológico los meduloblastomas clásicos resultaron neoplasias hipercelulares, compuestas por células pequeñas a medianas, siendo llamativos el moldeamiento nuclear, la cariorrexis y elevada actividad mitótica (fig.2). La evidencia más consistente con diferenciación neuronal en cortes teñidos con H/E fue la presencia ocasional de rosetas de Homer-Wright (“neuroblásticas”) (fig.3). Zonas ópticamente claras hipocelulares, circunscritas, adyacentes a zonas oscuras hipercelulares fue el elemento morfológico más contribuyente para el reconocimiento del subtipo desmoplásico/ nodular. El pleomorfismo celular y prominencia nucleolar, aunque focalmente presentes en cualquiera de las variantes de tumores embrionarios en nuestra casuística, fueron sin embargo, características distintivas de los meduloblastomas de células grandes/ anaplásicos recopilados (fig.4). El arreglo lineal y ordenado de las células se presentó ocasionalmente, asociado a incremento de fibras reticulares (fig.5). Los tumores rabdoideos teratoides atípicos se distinguieron por la ocurrencia

más o menos focal de células con abundante citoplasma eosinofílico y núcleos de cromatina amplia con nucléolos prominentes (fig.6).

Los extendidos citológicos obtenidos por aplastamiento celular o impronta fueron muy útiles durante la consulta transoperatoria, mostrando láminas hipercelulares de células discohesivas con muy escaso citoplasma e hiperchromasia nuclear acentuada, así como abundante fragmentación nuclear (fig.7).

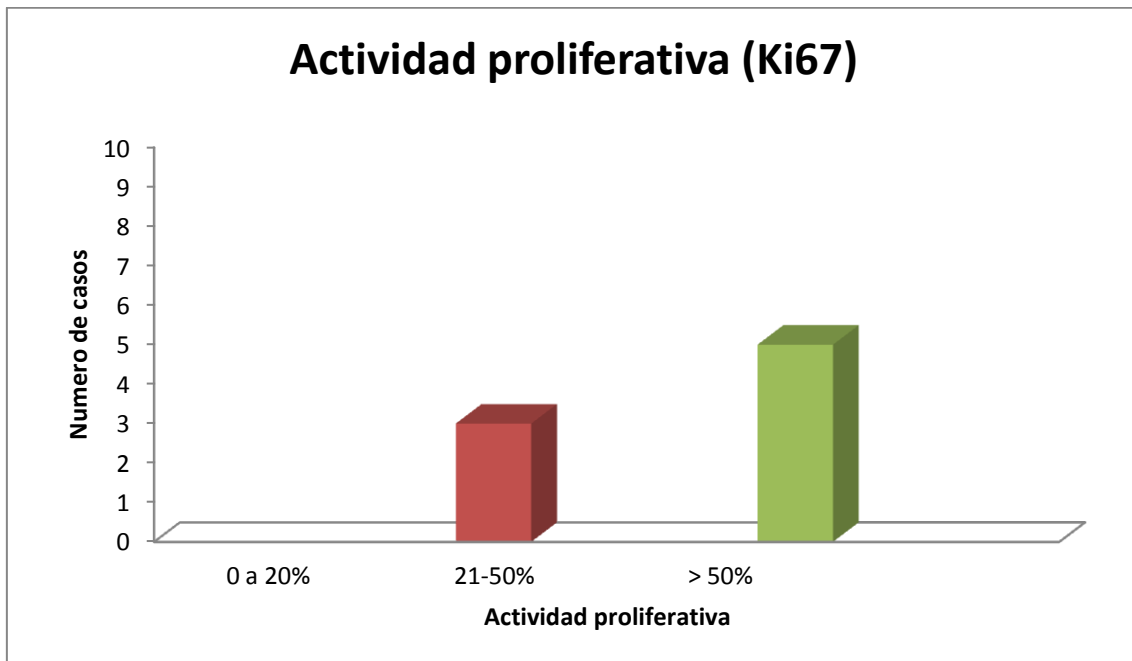
En diecinueve de treinta y tres casos se realizó inmunomarcación complementaria (58% del total). Se emplearon irregularmente un total de 13 anticuerpos para precisar fenotipo, y Ki-67 para evaluar la actividad proliferativa. La sinaptofisina fue el marcador más utilizado (gráfica 4) se empleó en el 100% de los casos inmunomarcados y resultó también el más consistentemente positivo en el 95% de los tumores (18 casos), aunque con distribución e intensidades variables entre focal a difusa y débil o fuerte (fig.8). En orden descendente merecen mención el uso de la proteína ácida gliofibrilar (PAGF) en el 84.2%, el CD99 con 73.6% y los neurofilamentos en 47.3% de los tumores inmunotipificados. La positividad para la PAGF permitió identificar diferenciación glial en once de los dieciséis casos (68.7%) en que fue empleada. La positividad para CD99 se registró en un solo caso (caso no.8) correspondiente a tumor rabdoide/teratoide atípico. Los neurofilamentos resultaron positivos con marcación débil, focal en menos de la mitad de los casos (44.3%). La marcación con Ki-67 para valorar proliferación se realizó sólo en ocho de los diecinueve casos y todos mostraron actividad proliferativa en valores intermedios (3 casos) y altos (5 casos)(fig.9), distribuidos de modo indistinto entre los diferentes subtipos de tumores embrionarios marcados, que incluyeron: 3 meduloblastomas clásicos(un caso con actividad intermedia y dos casos con alta proliferación, la variante de meduloblastoma desmoplásico/nodular con 2 casos en cada rango (intermedio/alto) y el único TR/TA inmunomarcado con Ki-67 que mostró alto índice de proliferación celular (gráfica 4).

GRAFICA 4. Tumores Embrionarios del SNC. Anticuerpos más utilizados. Hospital Juárez de México (2000-2012)



GRAFICA 5.

Tumores embrionarios del SNC. Actividad proliferativa (Ki67). Hospital Juárez de México (2000-2012)



Aunque no se dispuso del aspecto macroscópico de casi ninguno de nuestros especímenes, por tratarse de una serie de biopsias neuroquirúrgicas, nos pareció de interés ilustrar éste trabajo

con la macrofotografía del tumor correspondiente al caso no.3, un tumor rabdoide/teratoide atípico con excepcional diferenciación mesenquimatosa predominante (Fig.10).

Discusión.

Los tumores embrionarios (primitivos) del SNC han sido motivo de controversias entre expertos y escenario de confusiones múltiples para patólogos, incluso entre los dedicados a la neuropatología quirúrgica³. Lo anterior fue una motivación básica para la realización de éste trabajo. La revisión de algunos términos, muchos de ellos con connotaciones históricas, resulta imprescindible para el mejor entendimiento de esta materia. La denominación meduloblastoma, por sólo citar un ejemplo, la introdujeron Bailey y Cushing para referirse a “un tumor muy celular, de tipo peculiar que se originaba en el cerebelo de los niños”²⁴. Luego reconocieron que tumores muy semejantes podían tener localizaciones distintas del cerebelo y los nombraron considerando las posibles células de origen: ependimoblastoma, meduloepitelioma, neuroblastoma. Sin embargo las búsquedas de los posibles precursores de estas neoplasias continúa hasta nuestros días, sin que se hayan podido caracterizar o confirmar su existencia²⁵. No obstante, aunque resulte paradójico, se siguen empleando hoy, en la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los tumores embrionarios²⁶ por razones prácticas, ya que son entidades tradicionalmente reconocidas por dichos nombres los cuales han quedado validados por su uso.

Los tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) constituyen una familia diversa de neoplasias que pueden originarse tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Los TNEP periféricos se distinguen molecularmente por la presencia de la translocación t(11,22) que se traduce en la marcación membranosa para CD99 y se les designa como tumores de Ewing extra-óseos / TNEP periféricos²⁷. Estos dos subgrupos (centrales y periféricos) no deben confundirse entre sí. La localización intracraneal no basta para distinguirlos: algunos tumores primarios meníngeos pueden corresponder molecularmente a

la variante periférica, al tiempo que tumores periféricos pueden invadir estructuras intracraneales. Vale recalcar aquí, que sólo fueron objeto de éste estudio los TNEP centrales (del Sistema Nervioso Central).

Más del 90% de los tumores neuroectodérmicos primitivos del SNC corresponden a meduloblastomas³. Nuestros resultados (88%) son muy próximos a las frecuencias relativas informadas. Nuestra serie no difiere en cuanto al predominio masculino y la edad pediátrica de presentación preferente, a lo referido en múltiples estudios^{3, 24, 26}. La inusual presentación de tumores embrionarios del SNC en adultos se reitera en varios informes de casos y pequeñas series^{28, 29}. De igual modo la localización infratentorial predominante en los casos de éste estudio es congruente con el predominio de meduloblastomas entre los tumores embrionarios estudiados, partiendo de la definición propia de los meduloblastomas como TNEP localizados en el cerebelo.

Los estudios de imagen no permiten la diferenciación entre los diferentes subtipos de TNEP, ni de estos con otras neoplasias primarias del sistema nervioso central por lo que el estudio histopatológico continua siendo imprescindible para su diagnóstico y clasificación^{2, 3}. En conjunto son descritos en imágenes de resonancia magnética nuclear (IRMN) como tumores hipointensos en fase T1, hiperintensos en fase T2, con necrosis y calcificación variables²⁶.

En lo referente a la histología de los tumores embrionarios del sistema nervioso central cabe destacar que no les son comunes zonas extensas de necrosis ni hiperplasia endotelial significativa³, elementos estos que ayudan a distinguirlos de otras neoplasias primarias de alto grado como el glioblastoma multiforme, particularmente en dos circunstancias: cuando tumores embrionarios ocurren en adultos o cuando glioblastomas multiformes muestran áreas semejantes a TNEP^{28, 29}. La presencia de rosetas del tipo neuroblástico es muy útil para el reconocimiento de TNEP, pero no es requisito para su diagnóstico pues sólo se reconocen en menos de la mitad de los casos³⁰. El ordenamiento lineal de las células que eventualmente se

hace aparente entre los meduloblastomas, es un detalle de utilidad para distinguirlos de linfomas infiltrantes en parénquima encefálico, pues estos últimos suelen ser más discohesivos y totalmente desordenados³. En extendidos citológicos es importante alertar sobre la posible confusión entre células de tumores embrionarios y las células nativas de la capa granulosa cerebelosa, confusión posible porque ambas poseen núcleos pequeños hipercromáticos, sin embargo sólo las células neoplásicas muestran elevada actividad mitótica, cariorrexis y un tamaño mayor a 7 micras³¹.

La caracterización inmunohistoquímica no es indispensable para establecer el diagnóstico de tumores embrionarios del SNC, sin embargo resulta imprescindible para evidenciar su reconocida diferenciación divergente^{32, 33}. Su aplicación en el estudio de los TNEP en ésta casuística mostró un definitivo ascenso a partir de la consolidación de las técnicas de inmunohistoquímica en nuestro laboratorio, esto explica de algún modo su irregular aplicación rutinaria. No es extraño que la expresión de sinaptofisina sea la más constante entre nuestros casos, habiéndose reconocido la diferenciación neuronal como la más frecuente en este grupo de tumores¹⁰. Conocedores de que el aspecto rabdoide puede ser compartido por neoplasias con linaje muy diferente desde carcinomas, melanomas, tumores de plexos coroides, entre otros, el diagnóstico de los TR/TA no es posible en ausencia de una amplia batería de inmunomarcación que permita descartar las neoplasias que comparten con estos una apariencia rabdoide y probar el polifenotipo que distingue a los tumores rabdoides/teratoides atípicos²⁰. Un marcador de aparición relativamente reciente, con el que aún no contamos, promete simplificar la caracterización inmunohistoquímica de ésta variante tumoral, se trata del INI-1, positivo en la gran mayoría de neoplasias embrionarias del SNC distintas de los TR/TA²². A diferencia de otros tumores primarios en el sistema nervioso central, la inmunomarcación con Ki-67 no es de utilidad para estratificar los tumores embrionarios en grupos con significados pronósticos diferentes. A ese respecto contribuyen, cada vez con mayor fuerza, los estudios moleculares de los tumores embrionarios del SNC³⁴, y aunque su

disponibilidad en nuestro medio resulta hoy día un horizonte distante, no por ello dejamos de considerarlos entre nuestras herramientas futuras a mediano plazo.

Conclusiones.

- 1- Los meduloblastomas son los tumores embrionarios más frecuentes en nuestro medio.
- 2- El subtipo clásico de meduloblastoma es la variante predominante en la serie estudiada.
- 3- El uso de la inmunohistoquímica durante el abordaje diagnóstico de las neoplasias embrionarias en el Hospital Juárez de México ha sido una práctica ascendente.
- 4- Una correlación definitiva entre subtipos histológicos de tumores embrionarios y la actividad proliferativa medida con Ki-67 precisa un número mayor al de los casos inmunomarcados en ésta casuística, pero nuestros resultados iniciales sugieren una relación no significativa.

Recomendaciones.

Sistematizar en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México la clasificación de los meduloblastomas por subtipos histológicos, valorando sus distintos significados pronósticos.

Regularizar la inmunotipificación de las neoplasias embrionarias en nuestro medio, con al menos cinco anticuerpos básicos: sinaptofisina, proteína ácida gliofibrilar, antígeno de membrana epitelial, desmina y CD99, expandiendo la batería con citoqueratinas y actina, en cualquier neoplasia embrionaria del SNC con morfología rabdoide aunque ésta sea focal.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Perfil epidemiológico de los Tumores malignos en México 2010.**
- 2.- Rosai J. Surgical Pathology, 10ª edición, Elsevier, 2011; p: 2377-2384**
- 3. - Perry, Arie. Brat, Daniel J. Practical Surgical Pathology, 1a edición, Elsevier, 2010; p: 165-184.**
- 4. - Giangiaspero F, Eberhart CG, Haapsalo H, et al. Medulloblastoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: IRAC; 2007: 131-147**
- 5.-Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, Popowska E. Heterozygous germline mutations in the NBN gene predispose to medulloblastoma in pediatric patients. Acta Neuropatologica 2010; 119: 325-334.**
- 6. – Eberhart G, Kratz J, Wang Y. Histopathological and molecular prognostic markers in Medulloblastoma C-MYC, N-MYC, TRK-C and anaplasia. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 2004; 63: 441-449.**
- 7. – Lamont JM, McManamy Ch, Pearson A. Combined histopathological and molecular cytogenetic estatification of Medulloblastoma patients. Clinical Cancer Research 2004; 10: 5482-5493.**
- 8. – Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP. Medulloblastoma with Extensive Nodularity a variable with favorable prognosis. Journal of Neurosurgery 1999; 91: 971-977.**

9. – Brown H.G, Kepner J.L, Perlman E.J. Large cell/ anaplastic Medulloblastomas: A Pediatric Oncology Group study. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2000; 59: 857-865.
- 10.- Polydondes A.D, Perry A, Edgar M.A. Large cell Medulloblastoma with Myogenic and Melanotic differentiation: A case Report with Molecular analysis. *Journal of Neurooncology* 2008; 88: 193-197.
- 11.- Cai D.X, Mafra M, Schmidt R.E. Medulloblastomas with extensive post therapy neural maturation. *Journal of Neurosurgery* 2000; 93:330-334.
- 12.- Sibila L, Martelli A, Farina L. Ganglioneuroblastoma of the spinal cord. *American Journal of Neuroradiology* 1995; 16: 875-877.
- 13.- Dehner L.P, Abenzoza P, Sibley R.K. Primary cerebral neuroectodermal tumours, neuroblastoma, differentiated neuroblastoma, composite neuroectodermal tumour. *Ultrastructural Pathology* 1998; 12:479-494.
- 14.- Pang L.M, Roebuck D, Ng H.k. Sellar and suprasellar Medulloepithelioma. *Pediatric Radiology* 2001; 31: 594-596.
- 15.- Donner R.L, Teshima I . Periphereal Medulloepithelioma . the American Journal of Surgical Pathology 2003; 27: 1008-1012.
- 16.- Molloy T.P, Yachnis A.T, Rorke L.B. Central Nervous System Medullepithemioma a series of 8 cases including 2 arising in the pons. *Journal of Neurosurgery* 1996; 84: 430-436.
- 17.- Norris L.S, Snodgras S, Miller D.C. Recurrent Nervous System Medulloepithelioma response and outcome following marrow –ablative

chemotherapy with stem-cell rescue. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2005; 27: 264-266.

18.- Wada C, Kurata A, Hirose R. Primary Leptomeningeal Ependyoblastoma. *Journal of Neurosurgery* 1986; 64: 968-973.

19.- Judkins A.R, Ellison, D. Ependyoblastoma: Dear, Dammned, Distracting diagnosis, Farewell!. *Brain Patholgy* 2010; 20: 133- 139.

20.- Rorke L.B, Packer R.J, Biegel J.A. Central Nervous System Teratoid/ Rhabdoid Tumours of infancy and Childhood: Definition of an entity. *Journal of Neurosurgery* 1996; 85: 56- 65.

21.- Chacko G, Chacko A.G, Dunham C.P. Atypical Teratoid/Rhabdoid tumour arising in the setting of a Pleomorphic Xantastrocitoma. *Journal of Neurooncology* 2007 ; 84: 217- 222.

22.- Haberler Ch, Laggner U, Slavic I. Immunohistochemical analysis of INI1 protein in malignant Pediatric CNS Tumours; Lack of INI1 in atypical teratoid/ Rhabdoid tumours and in a fraction of primitive neuroectodermal tumours without Rhabdoid phenotype. *American Journal of Surgical Pathology* 2006; 30: 1462- 1468.

23.- Judkins, A.R. Immunohistochemistry of INI1 expression: A new tool for old challenges in CNS and Soft tissue pathology. *Advances in Anatomic Pathology* 2007; 14: 335- 339.

24.- Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma cerebella: A common type of midcerebellar glioma of childhood. *Archives of Pathologic Psychiatry* 1925; 14:192- 224.

- 25.- Eberhart CG. In search of the Medulloblastoma neural stem cells and Embryonal brain tumours. *Neurosurgical Clinics of North America* 2007; 8: 59-69.
- 26.- Giangiaspero F, Eberhart CG, Haapsalo H, et al. Medulloblastoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: IRAC; 2007: 132-140.
- 27.- Vural C, Uluoglu O, Akyüek N. y cols. The evaluation of CD99 immunoreactivity and EWS/FLI-1 traslocation by fluorecence in situ hybridization in central PNETs and Ewing's sarcoma family of tumours. *Pathologic Oncology Research* 2011; 17: 619-625.
- 28.- Asmoniene V, Skiruite D, Gudinaviciene I, Tamasauskas S, et al. A primary primitive neuroectodermal tumor of the central nervous system in a 51- year-old woman: a Case report and literature review. *Medicina* 2011; 47: 440-445.
- 29.- Gessi M, Setty P, Bisceglia M, et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system in adults: Molecular and histopathologic analysis of 12 cases. *American Journal of Surgical Pathology* 2011; 35: 573-582.
- 30.- Neelima R, Easwer HV, Kapilamoorthy TR, et al. Embryonal Tumor with multilayered rosettes: Two case reports with a review of the literature. *Neurology India* 2012; 60: 96-99.
- 31.- Jeffrey T.J. *Diagnostic Neuropathology smears*. Lippincott, Williams &Wilkins. 2007: 130-144.
- 32.- Tsai CY, Wong TT, Lee YH, et al. Intact INI1 gene region with paradoxical loss of protein expression in AT/RT: Implications for a possible novel mechanism associated with absence if INI1 protein immunorectivity. *American Journal of Surgical Pathology* 2012; 36: 128-133.

33.- Miller S, Ward JH, Rogers HA, et al. Loss of INI1 protein expression defines a subgroup of aggressive Central Nervous system primitive neuroectodermal tumours. *Brain Pathology*. 2012; jun 1. doi 10.1111/ j. 1750-3639.2012.00610.

34.- Pfister SM, Korshunov A, Kool M, Hasselblatt M, Eberhart C, Taylor MD. Molecular diagnostics of CNS embrional tumors. *Acta neuropathologica* 2010;120: 553-66.

ANEXO 1

TUMORES EMBRIONARIOS. CLASIFICACION DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2007.

Meduloblastoma

- **Meduloblastoma clasico.**
- **Meduloblastoma desmoplásico nodular**
- **Meduloblastoma con extensa nodularidad**
- **Meduloblastoma anaplásico/ células grandes**

Tumor Neuroectodérmico Primitivo

- **Neuroblastoma del sistema nervioso central**
- **Ganglioneuroblastoma**
- **Meduloepitelioma**
- **Ependimoblastoma**

Tumor teratoide rabdoide atípico.

ANEXO 2

TUMORES EMBRIONARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

CASO	EDAD (años)	GENERO	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	LOCALIZACION
1	36	F	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
2	36	F	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
3	8	M	Tumor teratoide rabdoide atípico	Supratentorial
4	40	F	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
5	60	M	Tumor neuroectodérmico primitivo	Supratentorial
6	40	F	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
7	30	M	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
8	9 MESES	M	Tumor teratoide rabdoide atípico	Infratentorial
9	10	M	Meduloblastoma anaplásico/ células grandes	Infratentorial
10	10	M	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
11	10	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
12	25	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
13	7	M	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
14	11 MESES	M	Tumor teratoide rabdoide atípico	Supratentorial
15	9	M	Meduloblastoma anaplásico/ células grandes	Infratentorial
16	14	F	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
17	31	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
18	9	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
19	5	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
20	2	M	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
21	8	F	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
22	10	M	Meduloblastoma anaplásico/ células grandes	Infratentorial
23	46	M	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
24	4	M	Meduloblastoma clásico	No precisada
25	4	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
26	10	F	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
27	4	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
28	17	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial
29	14	M	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
30	9	F	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	Infratentorial
31	12 DIAS	F	Meduloblastoma anaplásico/ células grandes	Infratentorial
32	24	M	Meduloblastoma desmoplásico/ nodular	No precisada
33	17	M	Meduloblastoma clásico	Infratentorial

ANEXO 3 FOTOGRAFIAS

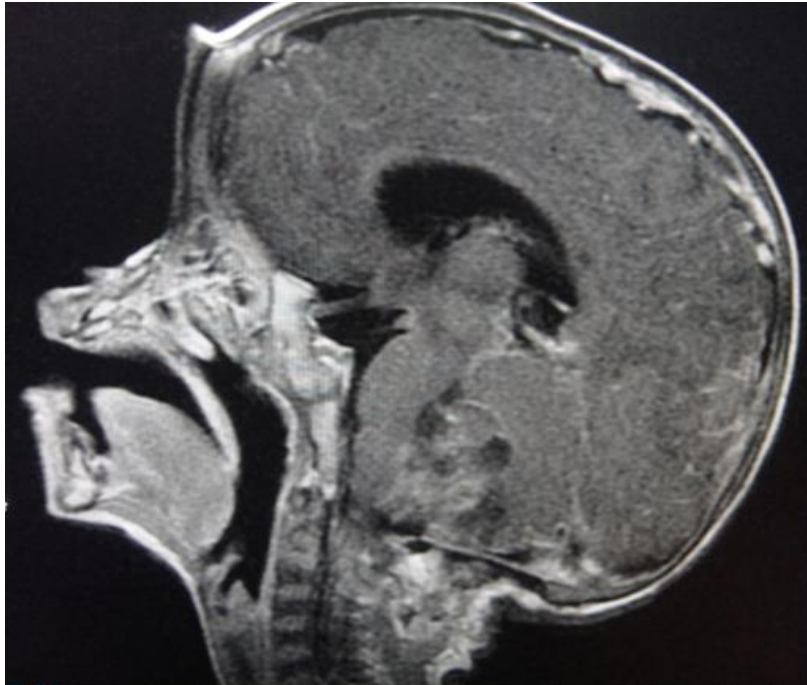


Fig.1 (Caso 8) IRMN. Corte sagital tumor en hemisferio cerebeloso circunscrito, heterogéneo.

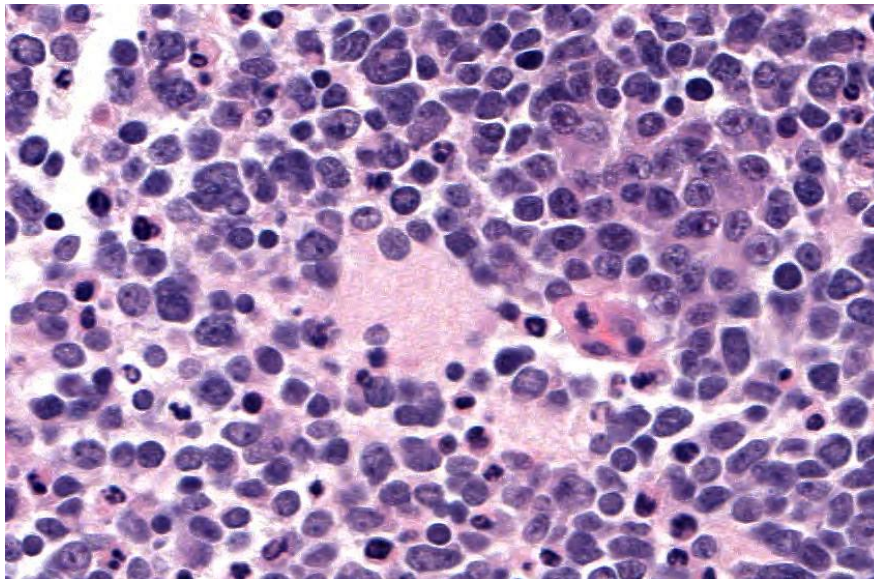


Fig.2 Medulloblastoma. Moldeamiento nuclear, cariorexis y figuras mitosicas abundantes

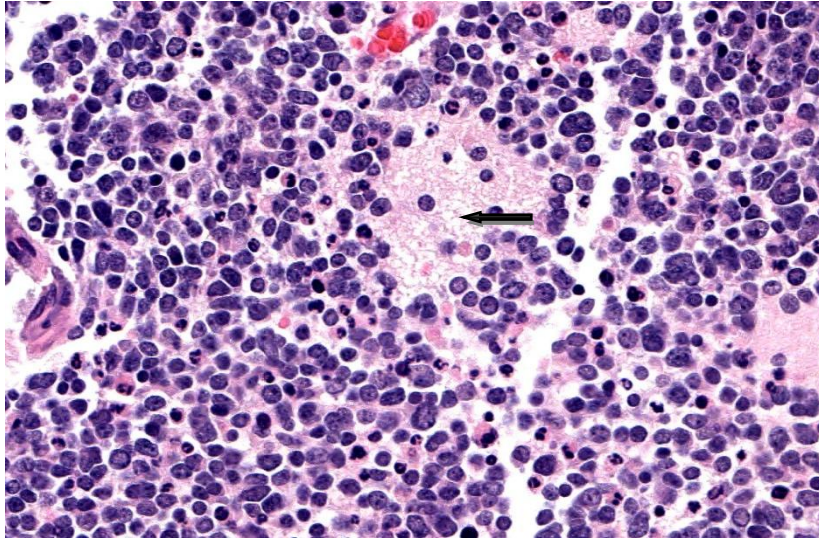


Fig. 3. Roseta neuroblástica, malla fibrilar central (flecha), bordeada por células pequeñas

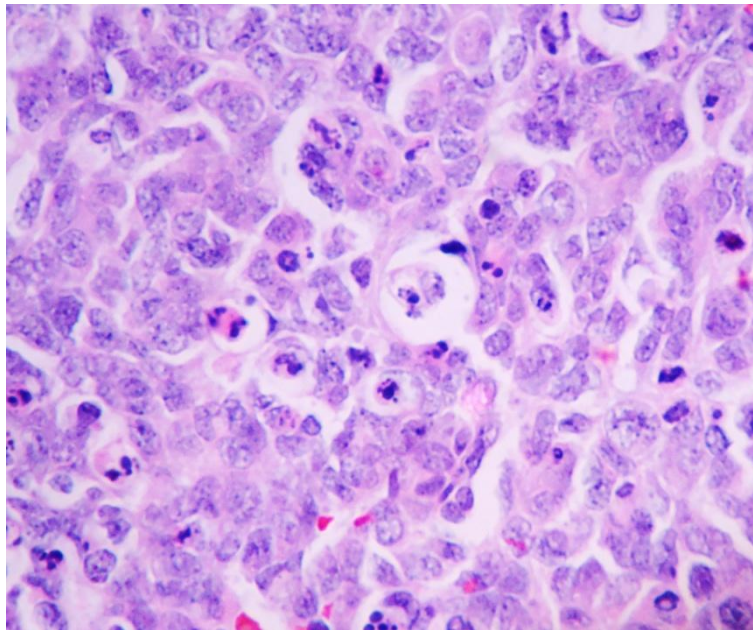


Fig.4 (Caso 15). Medulloblastoma de células grandes/ anaplásico. Nucleos vesiculosos con nucléolos prominentes.

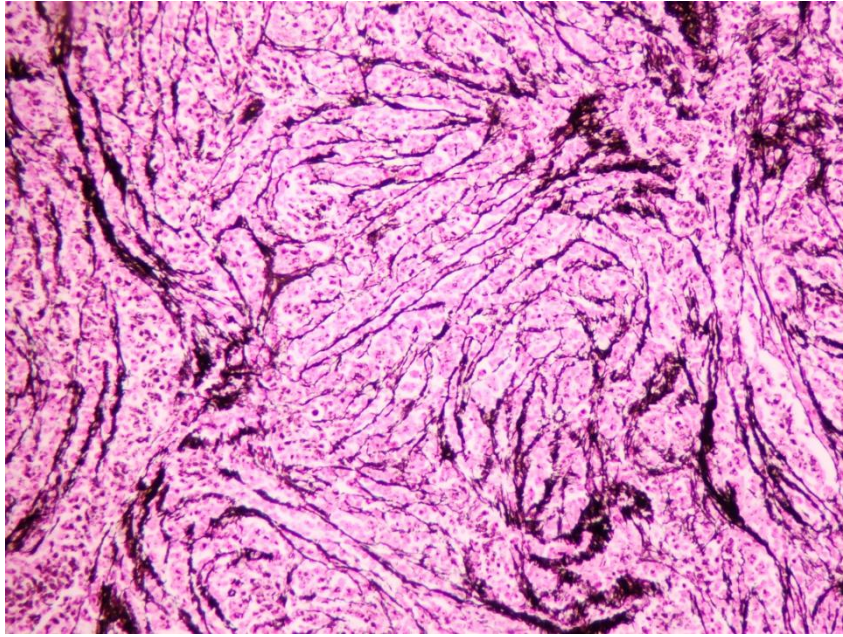


Fig.5 (Caso 33). Medulloblastoma clásico con ordenamiento celular lineal en trama reticular abundante (Tinción para fibras reticulares).

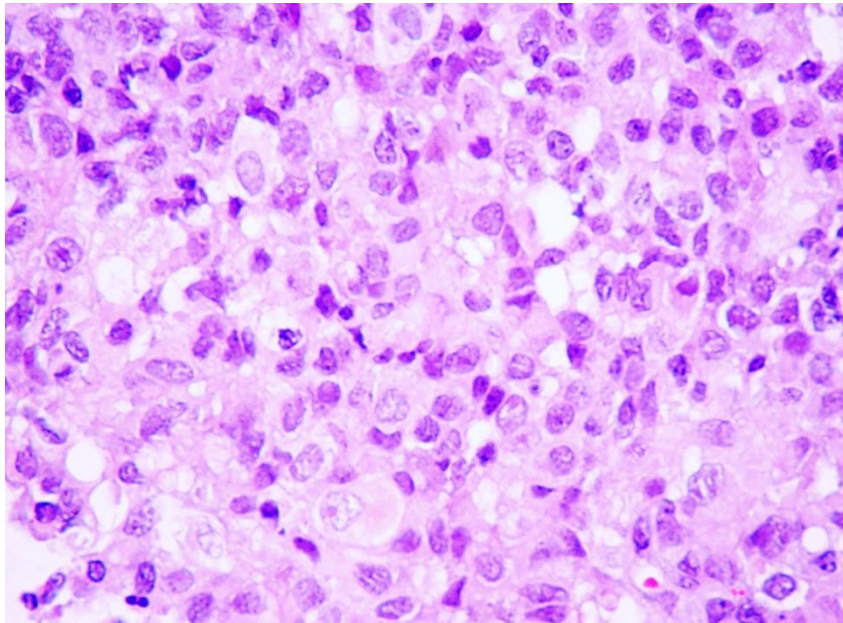


Fig. 6 (Caso 3). Tumor rabdoide/ teratoide atípico. Nucleos excéntricos, abundante citoplasma eosinofílico.

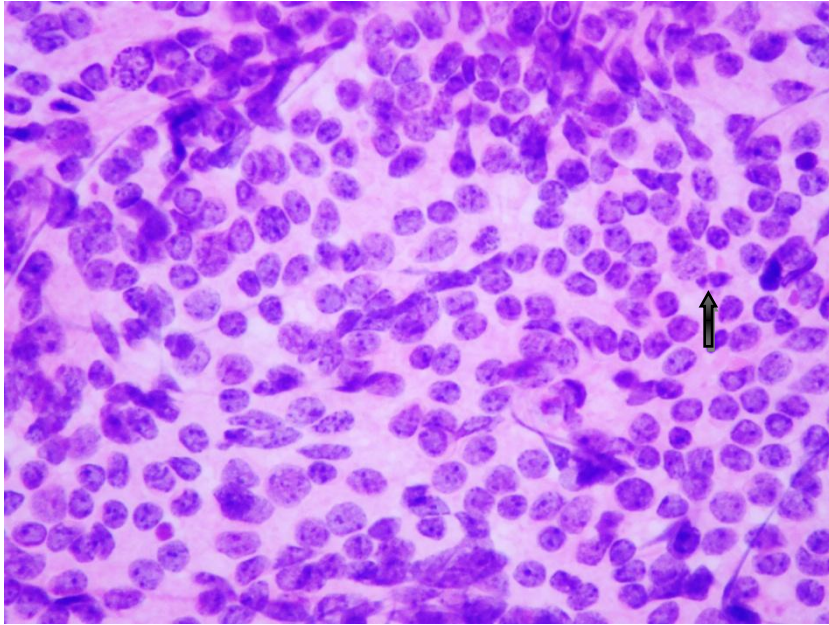


Fig. 7. Medulloblastoma. Extendido celular. Discohesión celular, hiperchromasia nuclear, cariorrexis (flecha).

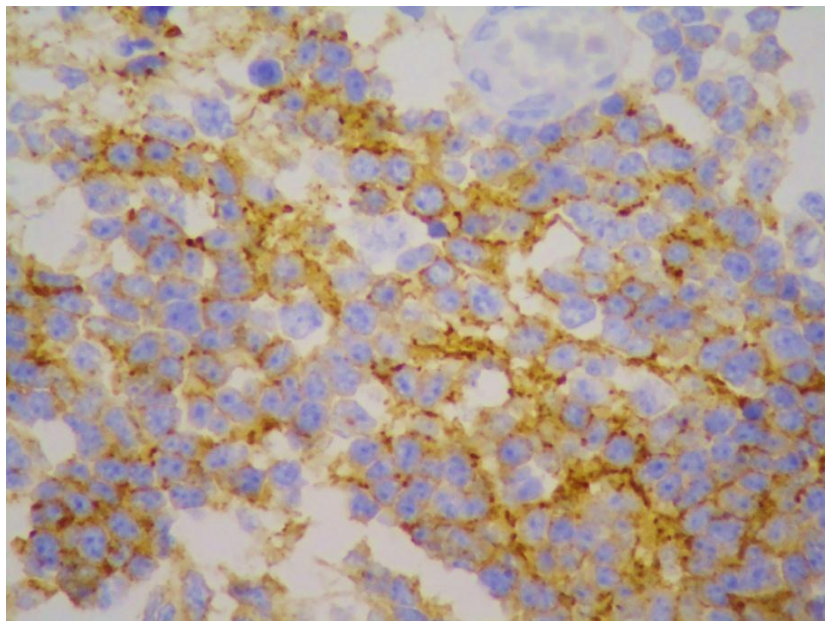


Fig. 8. Medulloblastoma. Inmunomarcación positiva difusa para sinaptofisina.

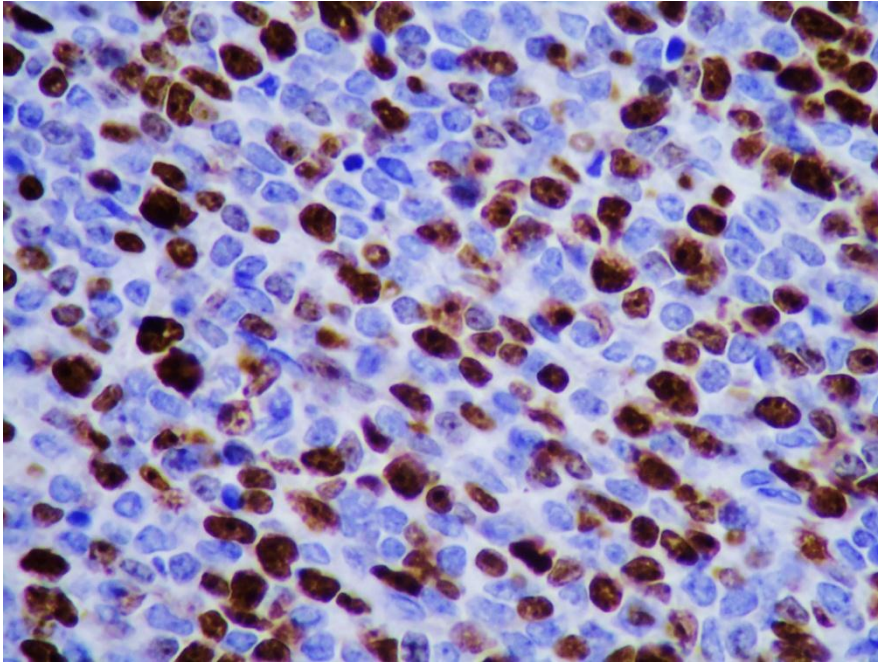


Fig. 9. Medulloblastoma. Inmunomarcación positiva alta para Ki 67.

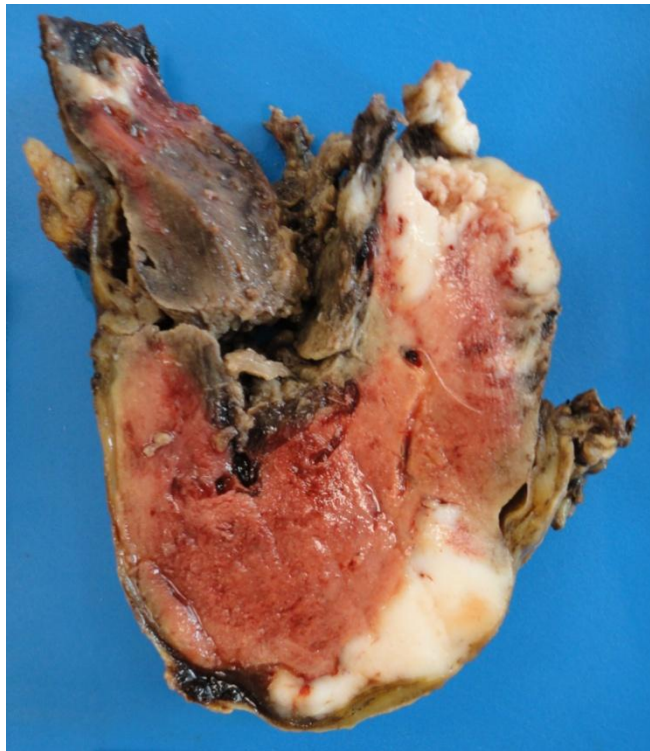


Fig. 10. (Caso 3) Aspecto macroscópico. Tumor rabdoide/ teratoide atípico con extensa diferenciación mesenquimatosa.