



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON TUMORES GERMINALES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN"

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. LAURA GONZÁLEZ ALVAREZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA

TUTORES

DRA. MARIANA ORTIZ AZPILCUETA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

COTUTORA

DRA. MARÍA DE LOURDES GUTIERREZ RIVERA
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Ciudad de México, febrero 2020



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.

PRESIDENTE

DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

SECRETARIO

DRA. JULIA ROCÍO HERRERA MÁRQUEZ
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

VOCAL

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA PEDIATRICA
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Viernes, 22 de noviembre de 2019

Dra. MARIANA ORTIZ AZPILCUETA

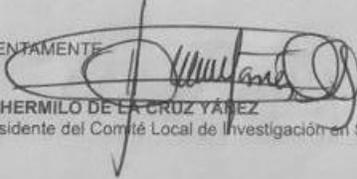
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON TUMORES GERMINALES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional
R-2019-3603-085

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi eterno agradecimiento a mi familia que me han apoyado de manera incondicional para lograr mis sueños, mis padres que son un ejemplo de vida, me han dado las herramientas para seguir luchando por mis metas, jamás tendré como compensar todo lo que han hecho por mí. A Dios por darme la vocación y ponerme en este camino tan gratificante. A mi prometido que cada día tuvo la completa dedicación y paciencia para este proyecto, me demostró que juntos logramos mejores cosas y que su apoyo no tiene comparación al igual que su cariño hacia mí. A mi compañera y amiga de la residencia que supo decirme las palabras y no dejar que me quedara atrás, por ser la amiga que todos quisieran contar en la residencia, ella fue esa luz en mi camino. A mis tutores que tuvieron la dedicación y el amor por la enseñanza y permitirme formar parte de este equipo, por impulsarme a superarme y sobretodo buscar ser mejor para la atención de nuestros niños que son el motor de esta hermosa especialidad.

Laura González Alvarez

LISTA DE ABREVIATURAS

TCG: Tumor de células germinales

SNC: Sistema Nervioso Central

LCR: Líquido cefalorraquídeo

AFP: Alfetoproteína

B-HCG: Gonadotropina coriónica humana fracción beta

PLAP: Fosfatasa alcalina placentaria (PLAP)

TC: Tomografía Computarizada

RM: Resonancia magnética

ÍNDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
HIPÓTESIS	19
OBJETIVO PRINCIPAL	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFIA	39
ANEXOS	41

RESUMEN

Introducción: Los tumores primarios del cerebro incluyen los tumores de células germinales, que representan el 6% de todos los tumores del SNC, los tumores germinales intracraneales se localizan en un 62% en la región de la glándula pineal o en la región supraselar en el 31% y la histología más común es el germinoma. Debido a la localización de estos tumores, su crecimiento puede manifestarse como: Cráneo hipertensivo secundario, trastornos oculomotores, trastornos endócrinos, trastornos cerebelosos y síndrome piramidal. En cuanto al diagnóstico usualmente este tipo de tumores se sospechan en la tomografía o resonancia magnética de cráneo y se confirma mediante el uso de marcadores tumorales tales como la AFP y B-HCG en suero o en LCR. La toma de biopsia abierta, endoscopía y biopsia por estereotáxia son otros de los procedimientos para obtener un diagnóstico histopatológico sin embargo esto ya no es necesario al tener marcadores tumorales positivos. **Objetivos:** Conocer las características clínicas y demográficas de los pacientes con tumores germinales de sistema nervioso central. Así como describir el proceso para llevar a cabo el diagnóstico confirmatorio de dichos tumores. **Metodología:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, se realizó la selección de casos de pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales en sistema nervioso central en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2019. La información revisada de los expedientes seleccionados se recabo en una hoja de recolección de datos donde se incluyeron las diferentes manifestaciones clínicas de los 30 pacientes, además de recabar la información de toma de marcadores tumorales, realización de biopsia y el resultado de la estirpe histológica. **Resultados:** De los 30 pacientes hubo un predominio del sexo masculino, con una relación hombre-mujer de 4:1. La edad de inicio del cuadro clínico tuvo una variación desde los seis hasta los 17 años de edad. Se observó que el síntoma más frecuente fue la cefalea en un 76.6%, seguido del vómito, náusea y mareo en el 53%. Se identificaron 24 pacientes con uno más síndromes (síndrome de Parinaud, diabetes insípida y síndrome de cráneo hipertensivo). La localización del tumor en un 60% fue a nivel de la glándula pineal. El reporte de biopsia fue de tumor germinal en un 76%. Los resultados de marcadores tumorales resultó positivos en el 80% de los pacientes. **Conclusiones:** El síntoma más común en los pacientes con tumor germinal fue la cefalea, consideramos de suma importancia realizar una adecuada semiología de este y el resto de los síntomas presentados, ya que se puede manifestar en una amplia variedad de padecimientos pediátricos por lo que se requiere conocer las características exactas de la misma para sospechar el diagnóstico.

Palabras clave: Tumor de Células Germinales, Sistema nervioso Central, Pediatría.

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil representa la segunda causa de mortalidad después de los accidentes. Los tumores del sistema nervioso central (SNC) ocupan el segundo lugar por su frecuencia dentro de todas las neoplasias infantiles, solo por debajo de las leucemias ⁽¹⁾.

Los tumores primarios del cerebro incluyen los tumores de células germinales (TCG), estos son neoplasias que se desarrollan a partir de células germinales humanas, cuyo destino principal es la producción de espermatozoides y óvulos. Las células germinales se producen en el saco vitelino y migran del intestino a la pared abdominal posterior para el desarrollo gonadal ⁽²⁾.

Los tumores germinales primarios del sistema nervioso representan el 6% de todos los tumores germinales y el 4% de los tumores primarios de sistema nervioso central, se ha visto que llegan a ser más comunes en Japón y otros países asiáticos que en Norteamérica y Europa. Tienen con un pico de incidencia de los 10 a 19 años de edad y con predominio en el sexo masculino, sin embargo, la relación hombre: mujer es cercana a la unidad; y en cuanto a la localización es más frecuente en la región pineal ⁽²⁾.

Los tumores germinales intracraneales se localizan en un 62% en la región de la glándula pineal y 31% en la región supraselar. Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes presentan un crecimiento sincrónico en ambas localizaciones y la histología más común es el germinoma. ⁽³⁾.

Los tumores de células germinales incluyen un espectro de neoplasias embrionarias y teratoma derivados de células totipotenciales germinales en donde la histología a este nivel más frecuente es el germinoma en 60% de los casos, teratomas y tumores germinales mixtos 33% y el restante 10% tumores de senos endodérmicos y carcinomas embrionarios ⁽⁴⁾.

Los tumores de la región pineal se reportan con una incidencia entre el 0.4 y 1% de los tumores intracraneales en los países occidentales y del 2.2 al 8% en países del noreste de Asia. Del 10 al 15% forman neoplasias genuinas propias del parénquima pineal. Los tumores de esta región afectan con más frecuencia a la población pediátrica representando un 3 al 8% de los tumores intracraneales. El tumor más común es el de células germinomatosas correspondiéndole de un 25 a un 53.5% de todos los tumores de la región pineal ⁽⁵⁾.

Los tumores de las células germinales del sistema nervioso central son morfológicamente homólogos a los tumores extracraneales y tumores germinales a nivel de gónadas. Cada uno de los subtipos histológicos de TCG imita elementos de una o más de las 3 capas germinales del embrión trilaminar: endodermo, mesodermo y ectodermo. La naturaleza de su origen continua incierta.

Los germinomas se asemejan a las células germinales primordiales de las gónadas. El teratoma asimila al feto mismo, los tumores del saco vitelino semeja al saco vitelino como tal, el coriocarcinoma similar al trofoblasto o placenta y el carcinoma embrionario está compuesto por tejido embrionario inmaduro ⁽⁶⁾.

Los tumores germinales al tener mayor predilección en la localización de la región pineal, hace que las manifestaciones clínicas puedan representar un reto diagnóstico por las diferentes funciones que podemos encontrar a nivel de dicha región ⁽⁷⁾.

Esta glándula funciona como un transductor neuroendocrino que sincroniza la liberación hormonal con las fases de luz oscuridad. La región pineal está formada por la glándula pineal y un conjunto de estructuras de origen endodermico (pared del acueducto de Silvio), neural (tálamos y mesencéfalo), glial (tálamos, cuerpo calloso, mesencéfalo), meníngeo (velo interpositum, ápex del tentorio) y vascular (vena de Galeno, venas cerebrales internas, arterias cerebrales posteriores y coroideas posteriores) ⁽⁷⁾.

En cuanto a la función de la glándula pineal en los humanos, ésta se encarga de la secreción de hormonas para lograr el ritmo circadiano; se encuentra innervada por nervios simpáticos provenientes de los ganglios cervicales que actúan en relación con el sistema neuroendócrino, incrementando la secreción de melanina. La glándula pineal inhibe el desarrollo gonadal, regula la menstruación, funciones adrenérgicas y funciones tiroideas. Dentro de la región pineal existe una diversidad tumores que pueden formarse debido a la variedad de tejidos y características que se encuentran en ella; más aún, muchos de los tumores tienen un componente celular mixto ⁽⁸⁾.

Los tumores de células germinales originan a los germinomas y tumores no germinomatosos. Los tumores benignos en esta región incluyen el de células no germinomatosas como son los teratomas maduros y tumores dermoides; los tumores

malignos incluyen al coreocarcinoma, carcinoma embrionario, tumor del saco de Vitelino y el tumor de células no germinomatosas mixto ⁽⁸⁾.

Los tumores de la glándula pineal se acompañan generalmente de hipertensión intracraneal hasta en un 80% debido a hidrocefalia obstructiva del acueducto de Silvio, ocasionando sus síntomas y signos característicos: fatiga, cambios de la personalidad, disminución del rendimiento escolar, cefalea holocraneana que puede ser intermitente, de predominio matutino que disminuye a lo largo del día, la cual puede despertar al paciente por su intensidad y disminuye con el vómito y se exacerba con las maniobras de valsalva, náuseas, vómito el cual se presenta de contenido gástrico y puede ser o no en proyectil, letargia, papiledema, diplopía ⁽⁹⁾.

Trastornos oculomotores en un 50% por la alteración de los núcleos oculomotores mesencefálicos, destacando la parálisis de la mirada vertical por compresión del colículo superior donde se encuentra el núcleo supranuclear, produciendo el signo de Parinaud caracterizado por la incapacidad para la supravversión; otros signos menos frecuentes son la pupila de Argyll Robertson caracterizada por pupilas pequeñas e irregulares sin respuesta fotomotora pero sí a la acomodación, nistagmus de convergencia contracción en mirada fija ascendente y paresia del VI par (15 a un 30%). Trastornos endocrinos, como pubertad precoz en 20% de los casos, la cual se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios dos desviaciones estándar antes de las edades de referencia para una población determinada, antes de los 8 años en la niña y antes los 9 años en el niño ⁽⁹⁾.

El diagnóstico de los tumores de células germinales en el sistema nervioso central se retrasa aproximadamente un 54% en los pacientes con sintomatología no específica, aproximadamente los síntomas están presentes 6 meses antes del diagnóstico realizado por algún método de imagen. Usualmente este tipo de tumores se encuentran en la tomografía o resonancia magnética de cráneo. Ciertos tumores pueden resultar positivos los marcadores tumorales en el LCR como ayuda para el diagnóstico ⁽¹⁰⁾.

En el año 2013, 117 especialistas multidisciplinarios de 25 países diferentes se reunieron, para a cabo un consenso por medio del proceso Delphi para las declaraciones respecto a la investigación y manejo de los tumores de células germinales intracraneales, que requirió al menos el 70% de los votos para soportar la declaración con respecto a los marcadores tumorales considerados la alfafetoproteína y fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana deben ser medidos tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo como parte del proceso diagnóstico ya que si son positivos los marcadores tumorales, la biopsia no es necesaria realizarla para el diagnóstico. ⁽¹¹⁾

En el diagnóstico, con el apoyo por marcadores tumorales ya sea a nivel sérico o en líquido cefalorraquídeo (LCR) es importante. La alfafetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana fracción beta (B-HCG) en el 10% de los casos y la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) se elevan en pacientes con ciertos tumores de células germinales, tomando en cuenta ésta última como marcador inmunohistoquímico ⁽¹⁰⁾.

Se ha estipulado la importancia de la medición en el suero de por lo menos alfa-feto-proteína y fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana para establecer al diagnóstico. Los tumores de saco vitelino pueden secretar AFP, los coriocarcinomas secretan HGC humana, mientras que los germinomas se ha visto asociado al incremento moderado de la HGC. En cuanto a la inmunohistoquímica debe ser determinada, los germinomas tienen alta expresión en c-kit/CD117, OCT3/4 y PLAP ⁽¹²⁾.

Los tumores germinales del sistema nervioso central tienen la tendencia de diseminarse a través del neuroeje haciendo metástasis extensas por lo que al momento de evaluar al paciente es de suma importancia que se incluya una resonancia magnética con gadolinio de cerebro y médula espinal ⁽¹²⁾.

Cuando se encuentran positivos los marcadores tumorales es indicativo de enfermedad maligna, con niveles de AFP mayores que 10 ng/ml se considera de alto riesgo y se debe considerar los valores normales para el laboratorio donde se realiza, y en cuanto a la B-HGC es de más de 0.1 IU/l tanto en suero como LCR. Inclusive con marcadores tumorales negativos o en decremento hay que sospechar enfermedad metastásica y se deberá estudiar y tratar. Al no contar con marcadores positivos una biopsia es requerida para el diagnóstico definitivo. Así que si algún marcador tumoral es detectado en sangre o LCR no es necesaria la realización de la biopsia ⁽¹³⁾.

Una de las formas de llegar al diagnóstico es mediante estudios de imagen.

Mediante estudios de imagen se pueden observar calcificaciones dentro de la glándula que pueden ser focales o diseminados, estos se pueden observar hiperdensos en la tomografía computarizada (TC) e hiperintensos en la Resonancia magnética (RM) en T1, con mejor avidez en T2 observándose la glándula más homogénea. No existe una diferencia exacta entre los tumores germinales, excepto en los teratomas en donde la presencia de grasa hace la diferencia y en los coreocarcinomas se puede observar hemorragia intratumoral (14).

La toma de biopsia abierta, endoscopia y biopsia por estereotaxia son otros de los procedimientos para obtener un diagnóstico histopatológico. Para la realización de la biopsia abierta, el abordaje más común es el supracerebeloso infratentorial ya que permite incluso la resección parcial o total del tumor. La vía endoscópica permite una mejor visualización por el grado de aumento y se considera un procedimiento noble que puede proporcionar la resolución de la hidrocefalia mediante resección de quistes y la realización de ventriculostomía del tercer ventrículo y la toma de biopsia (13).

Vías de diseminación

Existe una diseminación cráneoespinal a través del LCR llamada diseminación leptomenígea, dicha diseminación puede no ser sintomática o marcar un claro estado de hipertensión endocraneal, reportado incluso en un periodo de 2 años tras control imagenológico sin lesiones evidentes, como lo reporta Nguyen (15).

Para los tumores benignos asintomáticos se les puede dar seguimiento imagenológico seriado sin necesidad de intervención alguna, no así en el caso de los tumores malignos, en donde de todos los tumores de células germinales en la región Pineal, el germinoma es el tipo más común ocupando un 65% y el 40% de todos los tumores localizados en esta región y la terapia quirúrgica forma solo una parte del tratamiento ya que estos tumores tienen un patrón bifásico no encapsulado que les permite diseminarse a tejidos adyacentes y que al diagnóstico inicial estos se encuentran con una enfermedad extendida, es pues que debe de agregarse al tratamiento quimioterapia coadyuvante y radioterapia , ya que el germinoma es un tumor altamente radiosensible con un 85% de supervivencia a los 10 años ⁽¹⁶⁾.

La sociedad internacional de la oncología pediátrica en los tumores germinales intracraneales marca de manera establecida las acciones que se deben llevar a cabo para dichos tumores al inicio de su sospecha diagnóstica, teniendo en cuenta 3 escenarios marcados:

- 1.- Paciente con incremento de la presión intracraneal severa o que se encuentre en estado comatoso; en este primer escenario se tiene que realizar de manera urgente algún estudio de imagen ya sea Tomografía de cráneo o resonancia magnética de cráneo. De manera inmediata viene la intervención por parte del servicio de neurocirugía lo que incluye: Toma de citología de líquido cefalorraquídeo, marcadores tumorales de líquido cefalorraquídeo, realizar ventriculostomía y biopsia. Posteriormente marcadores tumorales séricos y posteriormente realizar resonancia magnética de cráneo y médula espinal.

2. Paciente con incremento en la presión intracraneal pero clínicamente se mantiene estable se requiere de primera instancia la realización de resonancia magnética de cráneo y médula espinal junto con la toma de marcadores tumorales en suero. Posteriormente viene la intervención por parte del servicio de neurocirugía con la toma de citología y marcadores de líquido cefalorraquídeo, realización de ventriculostomía y biopsia, ésta última intervención no es requerida en caso de que los marcadores sean positivos.

3. Paciente sin datos de elevación de la presión intracraneal y sin síntomas neurológicos agudos, se requiere la realización en primera instancia de resonancia magnética de cráneo y médula espinal y marcadores tumorales séricos. Lo que se tendría que realizar a continuación es la punción lumbar para citología y marcadores tumorales en líquido cefalorraquídeo. Una vez realizado lo previo mencionado, continúa la intervención por parte de neurocirugía para la toma de biopsia tomando en cuenta de que no se deberá realizar en caso de contar con marcadores tumorales positivos ⁽¹⁶⁾.

En el quinto consenso internacional de tumores germinales del sistema nervioso central se continúa reportando la importancia de la toma de los marcadores tumorales una vez que se tiene la sospecha diagnóstica de este tipo de tumoración, recalcando la necesidad de tomarse en líquido cefalorraquídeo y suero ya que una vez obtenidos los resultados y una vez que se determinen si son positivos se puede concluir el diagnóstico, en cambio de tener los resultados negativos; no es concluyente el diagnóstico por lo que se procede a la toma de biopsia del tumor ⁽¹⁷⁾.

El abordaje quirúrgico suele ser abierto y tradicionalmente el tratamiento quirúrgico en cuanto a la resección de los tumores pineales puede realizarse mediante un abordaje supratentorial o infratentorial. En general el abordaje supratentorial ofrece una mayor exposición sin embargo suele utilizarse en tumores profundos y de gran extensión y el punto crítico sucede en la disección cercana a las venas profundas cerebrales. En el abordaje infratentorial la exposición tumoral es adecuada y el sistema venoso se encuentra dorsal al tumor, lo que permite una disección más nítida ⁽¹⁸⁾.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, desde hace más de 10 años es un Hospital de referencia Nacional para el diagnóstico y tratamiento de los tumores de sistema nervioso central dentro de los cuales se ha visto una alta incidencia de estos tumores con respecto a lo reportado en la literatura mundial. Así mismo, no hay estudios recientes en donde se determinen las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tumores germinales del sistema nervioso central, por lo que consideramos que es de suma importancia el conocimiento de dichas características para el establecimiento temprano en el diagnóstico con la utilización de los marcadores tumorales séricos y de líquido cefalorraquídeo y lograr con esto un mejor pronóstico y una buena supervivencia en estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características que tienen los pacientes pediátricos con tumores germinales de sistema nervioso central al momento del diagnóstico en un hospital de tercer nivel de atención?

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con tumores germinales de sistema nervioso central al momento del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Observacional, retrospectivo y descriptivo

Universo de trabajo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor de células germinales en sistema nervioso central, en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2019 en el servicio de Oncología en el Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

1. Pacientes de 1 día a 17 años.
2. Hombres y mujeres
3. Con diagnóstico de tumor germinal en sistema nervioso central.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que recibieron tratamiento en otra unidad hospitalaria, antes de su envío.
2. Pacientes con expediente clínico incompleto

Cálculo de la muestra

No se calculó. Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados con tumor de células germinales en sistema nervioso central en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2019.

Proceso de selección de la muestra

Fue de tipo no probabilístico, de casos consecutivos.

Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Instrumento de medición	Unidades
Sexo	Condición orgánica, masculino o femenino	Presencia de órganos reproductores masculinos o femeninos	Cualitativa nominal dicotómica	Expediente	Femenino, masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad	Tiempo de vida una vez que el paciente se diagnostica de hernia diafragmática	cuantitativa discreta	Expediente	Días
Escolar	De los 6 años a los 10 años	De los 6 años a los 10 años	Cualitativa	Expediente	Años
Adolescencia	Periodo de crecimiento y desarrollo humano que se produce después de la niñez y antes de las edad adulta, entre los 10 y 19 años.	Periodo de crecimiento y desarrollo humano que se produce después de la niñez y antes de las edad adulta, entre los 10 y 19 años.	Cualitativa	Expediente	Años
Tiempo de evolución	Determinar el carácter de una enfermedad mediante el examen de sus signos.	Medida cronológica para determinar el carácter de una enfermedad mediante de sus signos.	Cuantitativa continua	Expediente	Meses

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Instrumento de medición	Unidades
Localización del tumor	Ubicación en la que un tumor tiene un determinado espacio	Ubicación del tumor de células germinales en el sistema nervioso central	Cualitativa nominal	Expediente	Región supraselar o/y pineal
Cefalea	Dolor de cabeza	Dolor de cabeza	Cualitativa ordinal	Expediente	Intensidad 1. Leve 2. Moderada 3. Severa
Náusea	Sensación de malestar en el estómago que se experimenta cuando se tienen ganas de vomitar	Sensación de malestar en el estómago que se experimenta cuando se tienen ganas de vomitar	Cualitativa	Expediente	Presencia de náusea 1. Si 2. No
Vómito	Arrojar violentamente por la boca el contenido en el estómago	Arrojar violentamente por la boca el contenido en el estómago	Cualitativa	Expediente	Presencia de vómito 1. Si 3. No
Hipertensión arterial	Tensión arterial por arriba de la percentil 95 para la edad	Tensión arterial por arriba de la percentil 95 para la edad	Cuantitativa	Expediente	2. mmHg

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Instrumento de medición	Unidades
Bradycardia	Frecuencia cardiaca por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad	Frecuencia cardiaca por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad	Cuantitativa discontinua	Expediente	Latidos por minuto
Signos de Parinaud	Parálisis de la mirada vertical hacia arriba: preservándose generalmente la mirada hacia abajo	Parálisis de la mirada vertical hacia arriba: preservándose generalmente la mirada hacia abajo	Cualitativa	Expediente	Presente: 1. Si No
Pupila de Argyll Robertson	Aparece una paresia acomodatoria, y las pupilas se vuelven medio-dilatadas y muestran disociación luz-cercanía	Aparece una paresia acomodatoria, y las pupilas se vuelven medio-dilatadas y muestran disociación luz-cercanía	Cualitativa	Expediente	Presente: 1. Si 2. No
Nistagmo de convergencia	Producido por el intento de mirar hacia arriba. En la mirada hacia arriba rápida, los ojos vuelven a su posición y los globos se retraen	Producido por el intento de mirar hacia arriba. En la mirada hacia arriba rápida, los ojos vuelven a su posición y los globos se retraen	Cualitativa	Expediente	Presente 1. Si 2. No
Parálisis del VI par craneal	Afecta la capacidad de mover el ojo hacia el exterior	Afecta la capacidad de mover el ojo hacia el exterior	Cualitativa	Expediente	Presente 1. Si 2. No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Instrumento de medición	Unidades
Hipernatremia	Sodio sérico >145 mEq/L	Sodio sérico >145 mEq/L	Cuantitativo	Expediente	Presente 1. Si 2. No
Poliuria	Uresis mayor de 3 ml/kg/hora	Uresis mayor de 3 ml/kg/hora	Cuantitativo	Expediente	Presente 1. Si 2. No
Hiperosmolaridad	Osmolaridad sérica > 300 mOs	Osmolaridad sérica > 300 mOs	Cuantitativo	Expediente	Presente 1. Si 2. No
Hipostenuria	Densidad urinaria menor de 1005 mg/ml	Densidad urinaria menor de 1005 mg/ml	Cuantitativa	Expediente	Presente 1. Si 2. No
Polidipsia	Necesidad de beber con frecuencia y abundantemente.	Ingerir líquidos mayor a 2500 ml al día	Cualitativo	Expediente	Presente 1.- Si 2.- No 2.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Instrumento de medición	Unidades
Pubertad precoz	Aparición de caracteres sexuales secundarios (vello púbico y axilar) antes de los 9 años en hombres y antes de los 8 años en mujeres	Aparición de caracteres sexuales secundarios (vello púbico y axilar) antes de los 9 años en hombres y antes de los 8 años en mujeres	Cualitativa dicotómica	Expediente	Presente 1.- Si 2.- No
Marcadores tumorales	Los marcadores tumorales son moléculas (generalmente glucoproteínas), que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer, bien como reacción del huésped ante el tumor o bien como producto del propio tumor.	Presencia de fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana o alfa fetoproteína en niveles superiores a la normalidad en suero o líquido cefalorraquídeo.	Fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana: > 5 UI/L Alfa fetoproteína: > 10 ng/ml	Expediente	Positivo Mayor a 5 UI/L en Fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana O Mayor a 10 ng/ml en alfa fetoproteína

Descripción del estudio

- 1) Posterior a la aceptación por parte del Comité local de Ética e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría CMN SIGLO XXI se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con tumores germinales del sistema nervioso central que reúnan los criterios de inclusión, de la siguiente manera:
- 2) Se revisó en el archivo clínico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y se seleccionaron los casos de acuerdo a los criterios de inclusión antes mencionados.
- 3) A partir de los registros del expediente clínico, se tomaron los datos y se vaciaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) en donde se incluyeron todas las variables a estudiar.
- 4) La información obtenida se capturó en una base de datos para su posterior análisis estadístico.

Análisis estadístico

Fue de tipo descriptivo. Los datos cualitativos se presentan como frecuencia y porcentajes; mientras que las cuantitativas como mediana y valores mínimo y máximo, dado que no tuvieron distribución normal.

Consideraciones éticas

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud de la Ley General de Salud vigente, título segundo de los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos capítulo I, y de acuerdo con el artículo 17, se trata de un estudio retrospectivo, documental, no se realizó ninguna intervención en los pacientes se consideró una investigación sin riesgo por lo cual no se requirió carta de consentimiento informado.

La información obtenida de este estudio se mantuvo confidencial. Antes del estudio, el protocolo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Número de registro: R-2019-3603-085.

RESULTADOS

En el periodo de estudio, hubo 35 pacientes con tumores germinales en sistema nervioso central de reciente diagnóstico, de los cuales se excluyeron cinco: dos con expedientes incompletos y 3 con diagnóstico final de pinealoblastoma. En la Tabla 1 se describen las características generales de los 30 pacientes que cumplieron con los criterios de selección; observamos predominio del sexo masculino, con una relación hombre-mujer de 4:1.

El inicio de los síntomas se presentó a partir de los seis y hasta los 17 años; la mayoría de los pacientes (57%) fueron adolescentes. El 73.3% de los pacientes tenía un estado nutricional adecuado al momento del diagnóstico.

Tabla 1. Características generales de los 30 pacientes con tumor germinal del SNC.

N(%)	
Sexo	
Masculino	24 (80)
Femenino	6 (20)
Edad de inicio del cuadro clínico	
Escolares	13 (43)
Adolescentes	17 (57)
Estado nutricional	
Normal	22 (73.3)
Desnutrición	1 (3.3)
Sobrepeso	4 (13.3)
Obesidad	3 (10)
Estatura	
Normal	27 (90)
Baja	3 (10)

En la Tabla 2 se enlistan los datos clínicos. Se observa que el síntoma más frecuente fue la cefalea en un 76.6%, seguido del vómito, náusea y mareo en el 53%. Hubo 14 pacientes (46%) con alteraciones neurológicas, donde se incluyen: alteración del estado de alerta, disminución de la fuerza, crisis convulsivas, ataxia, disminución de la agudeza visual y parestesias. Además, astenia, poliuria y polidipsia estuvieron presentes en una tercera parte de los pacientes. Finalmente, se documentó pubertad precoz en dos pacientes: una niña de 6 años con Tanner mamario y púbico 2, y un varón de 8 años con Tanner testicular y púbico 2.

En 27 pacientes integramos los siguientes síndromes:

- 11 (40.7%) presentaron Síndrome de cráneo hipertensivo caracterizado por bradicardia, hipertensión y alteraciones en la respiración.
- seis (22.2%) Diabetes Insípida integrada por poliuria, polidipsia, hiponatremia y densidad urinaria disminuida
- un paciente (3.7%) con síndrome de Parinaud el cual es una parálisis de la supraversion de la mirada y disfunción pupilar,
- dos (7.4%) pubertad precoz, cuatro (14.8%) presentaron Sx. De cráneo hipertensivo más diabetes insípida
- tres (11.1%) cráneo hipertensivo más síndrome de Parinaud. (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de los 30 pacientes con tumor germinal del SNC.

n(%)	
Cefalea	23 (76.6)
Vómito, náusea, mareo	16 (53.3)
Alteraciones neurológicas*	14 (46)
Síntomas generales**	12 (40)
Disminución de la agudeza visual	11 (36.6)
Alteraciones oculomotoras***	10 (33.3)
Poliuria y polidipsia	10 (33.3)
Disminución del rendimiento escolar	7 (23.3)
Manifestaciones sindromáticas n=27	
n(%)	
Síndrome de cráneo hipertensivo	11 (40.7)
Diabetes insípida	6 (22.2)
Síndrome de Parinaud	1 (3.7)
Pubertad precoz	2 (7.4)
Cráneo hipertensivo + diabetes insípida	4 (14.8)
Cráneo hipertensivo + Sx. Parinaud	3 (11.1)

*Alteraciones del estado de alerta, disminución de la fuerza, crisis convulsivas, parestesias, ataxia.

**Pérdida de peso, astenia, adinamia.

***Diplopia, desviación de la mirada, estrabismo, parálisis del IV par craneal, pupila de Argyll Robertson.

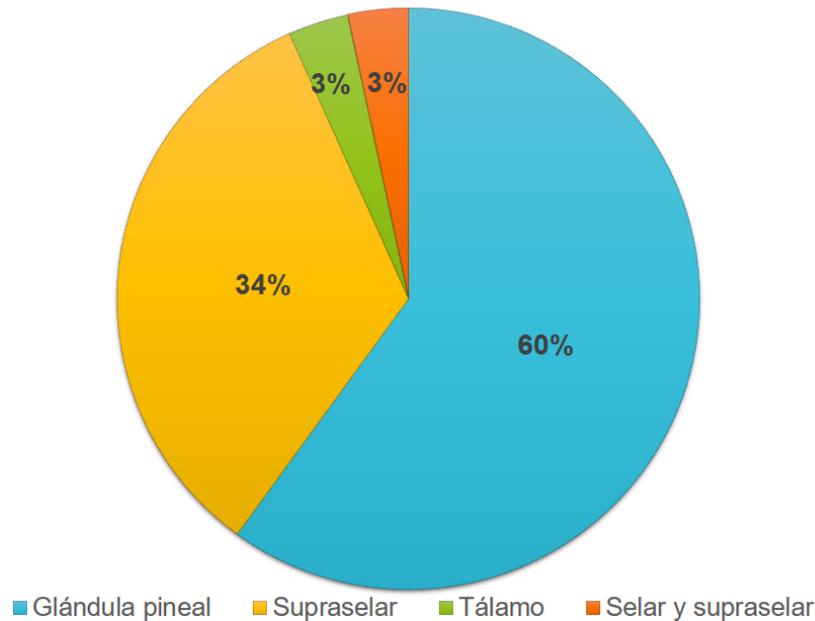
En cuanto al tiempo de evolución del cuadro clínico hasta establecer el diagnóstico definitivo, el rango fue de uno a 72 meses, siendo la mediana de cuatro meses.

Proceso diagnóstico

A todos los pacientes se les realizó estudio de imagen, ya sea tomografía axial computarizada o resonancia magnética de cráneo. Con estos estudios, la localización del tumor en un 60% fue a nivel de la glándula pineal, seguido de la región supraselar en 34%. La localización menos frecuente ocurrió en dos

pacientes: en un paciente fue en el tálamo y, en el otro paciente, el tumor se localizó de manera simultánea en la región selar y supraselar (Fig. 1).

Figura 1. Localización del tumor germinal en sistema nervioso central de los pacientes



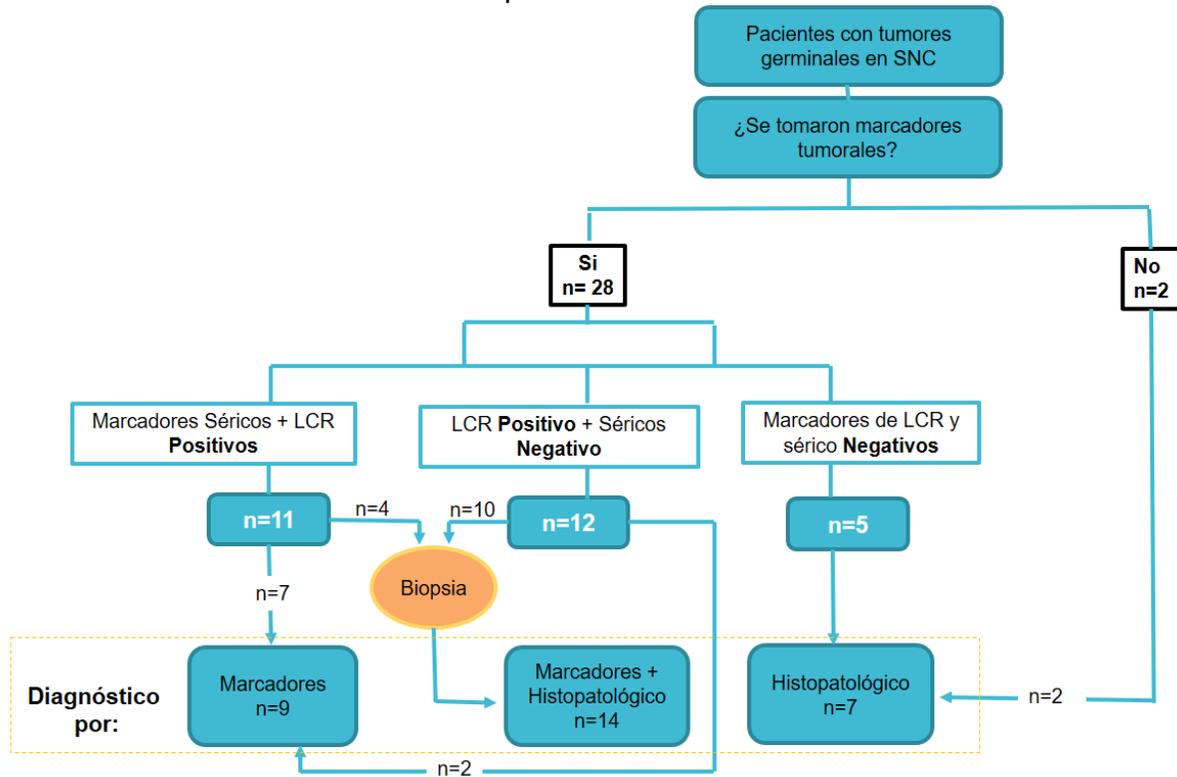
Como parte del proceso diagnóstico, a 28 de los 30 pacientes se tomaron muestra para determinar las concentraciones de marcadores tumorales séricos y en 19 pacientes se realizaron en LCR. Fig2.

También en la Fig. 2 se describe el proceso para establecer el diagnóstico definitivo, considerando tanto los marcadores tumorales como el reporte histopatológico. De esta forma, de acuerdo con los niveles de marcadores tumorales hubo tres escenarios: 1) marcadores positivos, tanto séricos como de LCR (n=11); 2) marcadores en LCR positivo con séricos negativos (n=12); y 3) marcadores negativos tanto séricos como en LCR (n=5). Se observa que en el 82% de los pacientes se realizó diagnóstico con marcadores tumorales positivos, sin embargo, en el 60% de estos pacientes se realizó un procedimiento quirúrgico.

En los dos pacientes en los que no se realizaron marcadores tumorales el diagnóstico fue histopatológico. Se llevó a cabo un total de 21 procedimientos

quirúrgicos, de los cuales se reportaron seis resecciones tumorales, dos de ellas totales y cuatro parciales. El resto fueron únicamente biopsias.

Figura 2. Secuencia para llegar al diagnóstico de tumor germinal en SNC en 30 pacientes.



Por último, el reporte histopatológico en 16 pacientes fue de germinoma y en cinco de tumor germinal mixto.

DISCUSIÓN

En este estudio se destacaron las características clínicas de los tumores germinales del SNC, aunque la incidencia de éstos no es alta el diagnóstico se retrasa debido a la baja sospecha, siendo el diagnóstico temprano de un gran impacto en la sobrevida y pronóstico, por lo cual consideramos que es importante reconocer la sintomatología a pesar de lo variado de ésta; en la revisión de expedientes resalta que no se reportan las características específicas de cada síntoma lo cual hace aún más difícil sospechar una neoplasia de este tipo.

De acuerdo con los hallazgos, encontramos que la proporción de presentación es predominante en el sexo masculino, tal como se reporta en la literatura; sin embargo, con una diferencia mayor con lo reportado en publicaciones de otros países, ya que en la presente investigación el predominio del sexo masculino fue de 4:1, mientras que en estudios previos está relación es de 2:1. ^(1,19)

En cuanto a la edad de la presentación, en la literatura mundial se reporta que varía de 8 a 16 años de edad, ^(1,20,21) en este estudio encontramos que más de la mitad de los pacientes analizados tenían una edad entre 12 y 16 años al momento del diagnóstico lo que traduce una edad de presentación más tardía en esta población.

En cuanto a la sintomatología, se describe que los síntomas más comúnmente asociados al cuadro clínico fueron cefalea y vómito, llegando a ser parte del síndrome de cráneo hipertensivo en la mayoría hasta llegar a la necesidad de colocar una válvula de derivación ventrículo-peritoneal. Navas et. al, reportaron en España a 23 pacientes cuyos síntomas más frecuentes fueron cefalea (79%), náusea y vómito (56%), además de evidenciarse la existencia de hidrocefalia obstructiva en todos los pacientes requiriendo colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal en 22 de ellos ⁽⁸⁾. En el presente estudio encontramos coincidencia; sin embargo, se evidenció diagnóstico de síndrome de cráneo hipertensivo en 18 de ellos (60%), de los cuales 17 requirieron colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal y a uno se le realizó tercer ventriculostomía endoscópica, lo que denota una menor incidencia de hidrocefalia

en nuestros pacientes con respecto al reporte citado. Sin embargo, éstos pacientes presentaban síntomas de larga evolución y fueron abordados por múltiples médicos sin integración de sospecha diagnóstica a pesar de que 4 de ellos se acompañaban además de diabetes insípida, lo que denota un retraso en el envío de este grupo de pacientes en nuestro país.

El síndrome de Parinaud, caracterizado por parálisis de la mirada hacia arriba, pupilas pequeñas e irregulares sin respuesta fotomotora pero sí a la acomodación, nistagmus de convergencia y contracción en mirada fija ascendente, se presenta hasta en 50% de los casos de los tumores germinales en la región pineal y se describe como el clásico hallazgo neurológico; de igual forma, se menciona la alteración del estado de alerta y debilidad motora junto con alteraciones de la marcha ⁽³⁾. En el caso de nuestros pacientes, las alteraciones neurológicas ocuparon el segundo lugar en frecuencia, de las cuales el síndrome de Parinaud sólo se describió en cuatro casos (13%) lo que difiere con lo reportado en la literatura; sin embargo, como se ha mencionado, la descripción clínica reportada en los expedientes es incompleta por lo que éste hallazgo pudiera deberse a sub diagnóstico al momento de la evaluación en el primer contacto; lo cierto es que fueron pacientes con retraso en el diagnóstico en al menos 4 meses a partir del inicio de la sintomatología.

En relación a las manifestaciones endocrinológicas, éstas son más frecuentes en aquellos pacientes con tumores de localización supraselar e incluyen: diabetes insípida, panhipopituitarismo y pubertad precoz, que pueden estar presentes desde un año previo al diagnóstico ⁽³⁾. En el análisis de esta población, existe coincidencia con lo reportado previamente en otros estudios, siendo la localización supraselar tumoral la más relacionada con este tipo de manifestaciones; sin embargo, no encontramos al momento del diagnóstico ningún paciente con panhipopituitarismo lo que difiere con lo reportado en la literatura.

En cuanto a la duración del cuadro clínico previo al diagnóstico, estos pacientes tuvieron una mediana de cuatro meses. Este dato es semejante con reportes previos, en donde se describe que el cuadro clínico tiene una duración de

alrededor de seis meses, debido a que la sintomatología es inespecífica. Vale la pena mencionar, que en la serie de casos que describimos hubo un paciente que requirió seis años para llegar al diagnóstico definitivo de la enfermedad, quien inicia su padecimiento con poliuria y polidipsia secundaria a diabetes insípida, sin documentar lesión del SNC en estudio de imagen inicial, evolucionando durante 5 años con dificultad para control de la enfermedad por lo que es enviado a tercer nivel de atención y como parte de abordaje diagnóstico se realizó resonancia magnética de encéfalo donde se evidenció una tumoración a nivel supraselar (20 días antes del diagnóstico definitivo) que se complementa con determinación de marcadores tumorales que se reportan negativos, por lo que se realiza toma de biopsia con reporte histológico definitivo de germinoma. Tal como nos describe la literatura, a éste nivel la sintomatología puede ser más inespecífica y con mayor cronicidad del cuadro clínico ⁽³⁾.

Cabe destacar la importancia de la sospecha diagnóstica temprana no solamente en los pacientes con alteraciones neurológicas o endocrinológicas, sino también en aquellos con síntomas inespecíficos de focalización neurológica, como la cefalea, que pueden ser comunes a otras patologías; aunque los tumores del SNC tienen una baja frecuencia, es de suma importancia realizar la semiología de cada síntoma para poder encausar un abordaje diagnóstico.

Los tumores en la región pineal tienen una amplia variabilidad histológica y pueden surgir del parénquima pineal, el tejido glial que rodea a la glándula y las células germinales totipotenciales; éstas últimas con mayor predominio en dicha región ⁽¹⁾, por lo que cabe destacar que al inicio de la selección de pacientes se analizaron 3 casos con tumoración en la glándula pineal como probables sujetos de inclusión al estudio pero se excluyeron por diagnóstico histopatológico de pinealoblastoma, lo que denota que es de suma importancia la realización de biopsia para el diagnóstico definitivo a pesar de la alta sospecha de tumor germinal, e incluso la determinación de marcadores tumorales tanto séricos como en líquido cefalorraquídeo, que darán fortaleza y guiarán la ruta diagnóstica.

En la actualidad, las guías internacionales señalan que la determinación de los niveles de marcadores tumorales es parte fundamental del protocolo diagnóstico en pacientes en quienes se detecta una tumoración en la glándula pineal ⁽⁹⁾. Lo anterior, dado que la mayoría de estos tumores corresponden a neoplasias germinales, los cuales, característicamente secretan la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana y alfa-fetoproteína. En estas guías se señala que cuando se obtienen resultados mayores a lo esperado, ya sea en LCR y/o en suero (50 Ui/L y 10 ng/ml respectivamente) ^(16,22), se puede establecer el diagnóstico definitivo de tumor germinal, por lo que no está indicado realizar biopsia. Por lo tanto, se debe considerar la realización de biopsia de la lesión en aquellos pacientes con marcadores tumorales negativos que cuenten con un estudio de imagen compatible con este grupo de tumores ⁽¹⁷⁾. Se determinaron marcadores tumorales séricos y/o en líquido cefalorraquídeo en 28 de los pacientes analizados en este estudio resultando positivos en 23, decidiéndose realización de biopsia en 14 de ellos (60.8%), integrando así 21 procedimientos quirúrgicos al diagnóstico (biopsia o resección) en el total de los pacientes (5 con marcadores negativos y 2 por indicación directa por urgencia), por lo que se deben optimizar las indicaciones para dichos procedimientos en nuestra población.

En cuanto a la localización, la región pineal fue la más frecuente y se presentó en el 60% de los pacientes, lo que es semejante a lo reportado en estudios internacionales como un artículo de revisión de 2018 en China donde la localización en región pineal fue de 75%, seguida de la región supraselar. ⁽²²⁾ A este respecto, evidenciamos que la presentación supraselar fue más frecuente en pacientes del sexo femenino, lo que coincide con lo reportado por Paredes et. al. en Perú en 2018, donde se presentó este mismo hallazgo. ⁽²¹⁾.

En diversos estudios a nivel internacional, la estirpe histológica más frecuente es el germinoma puro, que se reporta en un rango de 50 a 77 % ^(18, 20 y 22) y que coincide con el 76% encontrado en esta investigación.

Fortalezas

Es una investigación que además de abarcar las características clínicas de los pacientes con tumores germinales, incluye la valoración del proceso diagnóstico; el uso de marcadores tumorales en suero y LCR como herramienta para el diagnóstico definitivo sin la necesidad de realizar biopsia, ya que no se había realizado ningún estudio en los últimos años con este enfoque en nuestro país y el consenso internacional se actualizó el año 2015,

Limitaciones

Es un estudio retrospectivo, lo que impide obtener datos faltantes en el expediente clínico y realizar valoraciones en tiempo real. El tamaño de muestra pudiera ser mayor, lo que haría más posible comparar los resultados con otros estudios a nivel internacional.

Perspectivas

Analizar, reportar y publicar los resultados obtenidos en este estudio puede denotar la amplia variabilidad clínica que presentan estos pacientes al momento del diagnóstico, por lo que su difusión puede ser la pauta para el diagnóstico temprano de este grupo de tumores, y por supuesto, la instalación precoz de un tratamiento adecuado.

De manera secundaria, los resultados obtenidos sirven de base para instaurar protocolos de abordaje diagnóstico de acuerdo a las guías recientes incluyendo la realización de marcadores tumorales, lo que podría disminuir el número de procedimientos invasivos quirúrgicos en la mayoría de los pacientes y con ello su posibilidad de morbilidades asociadas.

CONCLUSIONES

- El síntoma más común en los pacientes con tumor germinal fue la cefalea, consideramos de suma importancia realizar una adecuada semiología de éste y el resto de los síntomas presentados, ya que se puede manifestar en una amplia variedad de padecimientos pediátricos por lo que se requiere conocer las características exactas de la misma para sospechar el diagnóstico.
- Los marcadores tumorales ayudan al proceso diagnóstico en alrededor del 80% de los pacientes, por lo que se debe de incorporar como parte del protocolo de abordaje de pacientes pediátricos con sospecha de tumor germinal de sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFIA

1. López E, Garza M, Ortiz M et al. Tumores de región pineal en niños: ¿es la resección total necesaria? Experiencia en un centro de referencia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015; 53 Supl 3;S240-5.
2. National Cancer Institute (US) [Internet] 2019. Childhood Central Nervous Germ Cell Tumors Treatment (PDQ): Health Professional Version. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/pubmed/26389498>
3. Pizzo A, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2016.
4. Hayat M.A, Tumors of the Central Nervous System. Springer 2013.
5. Yazici N, Varan A. Pineal Region Tumors: Clinical Aspects. Springer 2013
6. Scheinemann K, Bouffet E. Pediatric Neuro-oncology. 1ra edición. Ed. Springer Nueva York 2015.
7. González C, Moreno S, Hernández M et al. Tumores de la región pineal tratados con radiocirugía y radioterapia estereotáctica fraccionada. Arch Neurocién (Mex) Vol 13, No. 3: 187-194; 2008. Artículo de Revisión.
8. Navas M, Goig F, Villarejo F et al. Tumores de la región pineal en la edad pediátrica. Presentación de 23 casos y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2011; 52 (11): 641-652.
9. Echeverría M, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review. The Oncologist 2008; 13: 690-699.
10. Fetcko K, Dey M. Primary Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review and Update. Med Res Arch 2018; 6 (3)
11. Murray M, Bartels U, Nishikawa R, Fangusaro J, Matsutani M, Nicholson J. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. Review. Lancet Oncol 2015; 16: e470–77
12. Dufour C, Guerrini-Rousseau L, Grill J. Review: Central nervous system germ cell tumors: up date. Current Opinion. 2014; 26 (6): 622-626.

13. Sandeep Sood & Mark Hoeprich & Steven D. Ham, Pure endoscopic removal of pineal region tumors, *Childs Nerv Syst* (2011) 27:1489–1492.
14. Harreld J, A. Gajjar et al. (eds.). *Imaging Children with CNS Tumors, Brain Tumors in Children*, Springer Nature 2018, Cap 4, pag 65-90.
15. Nguyen L, Crawford J, Pineoblastoma in a child with 22q11.2 deletion syndrome, *BMJ Case Rep* 2018. doi:10.1136/bcr-2018-226434
16. International Society of Pediatric Oncology. Prospective Trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and Young adults with Intracranial Germ Cell Tumours. SIOP CNS GCT II, versión 3, 09.11.09.
17. Abstracts: Fifth International Central Nervous System Germ Cell Tumor Conference. *Pediatric Neurology* 71 (2017) 90-117.
18. Dizdarevic K, M.A. Hayat (ed.), *Pineal Region Tumors: Optimal Neurosurgical Treatment: Tumors of the Central Nervous System*, Volume 10, Cap 7 pag 55-66
19. Jack M Su, MD, MS. Intracranial germ cell tumors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 11, 2020).
20. Carpio M, Alvarez D, Marques C, Pérez A, Lassaletta A, Madero L. Tumores germinales intracraneales: revisión de 21 años. *Anped* (2017) 86: 20-27.
21. Paredes G, Guzman E, Alvarez C. Tumores germinales del Sistema nervioso central: Características clínicas epidemiológicas y sobrevida en niños, hospital nacional Edgardo Rebagliattini Martins. *Rev. Fac. Med. Hum.* (2018); 18(4): 25-29.
22. Kong Z, Wang Y, Dai C, et al. Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review of the Literature. *J of Child Neurol.* 2018: 1-11.

ANEXOS

ANEXO1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROTOCOLO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON TUMORES GEMINALES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre: _____

NSS: _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)

Edad: _____ Sexo: _____

Peso: _____ Percentil: _____ Talla: _____ Percentil: _____

Características de la talla: Normal Baja Alta

Lugar de residencia: _____

Fecha de ingreso 1ra vez: _____

SIGNOS Y SÍNTOMAS AL INGRESO

	Si	No	No referido	Tiempo de evolución
Cefalea				
Vómito				
Vómito en proyectil				
Mareo				
Náusea				
Alteración del estado de conciencia				
Crisis convulsivas				
Disminución de la fuerza				
Parestesias				
Disminución de la agudeza visual				
Diplopia				
Desviación de la				

mirada				
Estrabismo				
Pupila de Argyll Robertson				
Parálisis IV par craneal				
Ataxia				
Poliuria				
Polidipsia (> 3 L al día)				
Pubertad precoz				
Talla baja (<p3)				
Pérdida de peso				
Disminución del rendimiento escolar				
Astenia				

Posterior a su ingreso y valoración se concluye con alguna de las siguientes entidades clínicas:

Cráneo hipertensivo: Si _____ No _____

Diabetes insípida: Si _____ No _____

Sx. Parinaud: Si _____ No _____

Duración de cuadro clínico previo al diagnóstico definitivo: _____

LABORATORIOS Y GABINETE AL INGRESO

Tomografía axial computarizada: Si _____ NO _____ Fecha: _____

Localización del tumor: _____

Características: _____

Resonancia magnética: Si _____ NO _____ Fecha: _____

Localización del tumor: _____

Características: _____

Cuenta con sodio sérico al ingreso: Si _____ No _____

Valor: _____ Meq/L

Cuenta con toma de marcadores tumorales séricos: Si _____ No _____

Fecha: ___/___/___(dd/mm/aaaa)

HGC-β: _____ AFP: _____

Cuenta con toma de marcadores tumorales en LCR: Si _____ No _____

Fecha: ___/___/___(dd/mm/aaaa)

HGC-β: _____ AFP: _____

Cuenta con biopsia: Si _____ No _____

Fecha: ___/___/___(dd/mm/aaaa) PQ: _____

Reporte: _____

Fecha de diagnóstico de tumor germinal del sistema nervioso central:

___/___/___(dd/mm/aaaa)