



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS
Y CURSOS DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD
EN MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**- GANGLIOGLIOMAS Y GANGLIOCITOMAS:
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS
E IMAGENOLÓGICAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO, DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE
ENERO DE 2004 Y JUNIO DE 2015 -**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROPATOLOGÍA**

**PRESENTA:
PAOLA ANDREA ESCALANTE ABRIL**

**TUTOR:
DR. ERICK GÓMEZ APO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROPATOLOGÍA
UNIDAD DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

MÉXICO, D.F. JULIO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

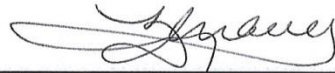


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA



DR. ERICK GOMÉZ APO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

RESUMEN.....	05
I. INTRODUCCIÓN.....	06
II. MARCO TEÓRICO	
2.1 Epidemiología.....	07
2.2 Características clínicas.....	08
2.3 Características macroscópicas.....	08
2.4 Histopatología.....	09
2.5 Neuroimágenes.....	14
2.6 Genética.....	15
2.7 Pronóstico.....	16
III. ANTECEDENTES.....	17
IV. JUSTIFICACIÓN.....	20
V. OBJETIVOS	
5.1 Objetivo general.....	21
5.2 Objetivos específicos.....	21
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	
6.1 Tipo de estudio.....	22
6.2 Muestra.....	22
6.3 Variables.....	23
6.4 Procedimiento.....	25

VII. RESULTADOS	26
VIII. DISCUSIÓN	33
IX. CONCLUSIONES	36
X. BIBLIOGRAFÍA	38
ANEXOS	41

RESUMEN

Los gangliogliomas y gangliocitomas son tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), generalmente grado I de la OMS, constituidos por una población neoplásica neuronal y adicionalmente glial en el caso de los gangliogliomas. Representan aproximadamente el 0.4% de todos los tumores intracraneanos y afectan fundamentalmente a individuos jóvenes, con epilepsia de largo tiempo de evolución.

Procedimiento: Se obtuvo el material histopatológico correspondiente a bloques de parafina, laminillas teñidas con técnica de hematoxilina/eosina e inmunohistoquímica, así como los estudios de imagen, de 13 gangliogliomas y 2 gangliocitomas diagnosticados en el Hospital General de México (HGM), durante el periodo comprendido entre enero de 2004 y junio de 2015, con base en criterios de selección previamente establecidos. Posteriormente se llenaron las hojas de captura contemplando las diferentes variables y se procedió a efectuar un análisis estadístico y descriptivo, con el fin de caracterizar la población a estudio.

Resultados: El intervalo de edad estuvo entre 9 y 53 años, media de 28.9 años y relación hombre:mujer de 1.5:1. La localización más frecuente fue el lóbulo frontal (60%), seguida del lóbulo temporal (20%). Los gangliogliomas estuvieron constituidos por componentes tanto neuronal como glial neoplásicos y los gangliocitomas únicamente por componente neuronal neoplásico. El componente glial fue principalmente de grado bajo (69.2%), predominando el astrocitoma difuso (38.4%), seguido del pilocítico (23.08%). Cuatro casos correspondieron a ganglioglioma anaplásico. El componente neuronal neoplásico fue positivo en todos los casos para sinaptofisina, neurofilamentos y enolasa neuronal específica, y el componente glial fue positivo para PAGF. En seis casos se encontró asociación con displasia cortical focal, cuatro con dislaminación cortical y dos con presencia concomitante de neuronas dismórficas y balonoides, estos últimos evidenciaron positividad para CD34. En los estudios de imagen todas las lesiones fueron sólidas, sólo un caso presentó un componente quístico menor; en resonancia magnética (RM) se comportaron hipointensas en la secuencia T1 y predominantemente hiperintensas en la secuencia T2, y en tomografía computada (TC) todas fueron hipodensas.

Conclusiones: Los tumores neuronales y glioneuronales son neoplasias generalmente de grado bajo, con sobrevida promedio de 84% a 10 años y tasas bajas de recurrencia. Es importante tener siempre presente su existencia, lo que implica buscar intencionadamente un posible componente neuronal en los tumores gliales, dadas sus implicaciones en términos de pronóstico y tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

Los gangliogliomas y gangliocitomas, pertenecen al grupo de los tumores neuronales y glioneuronales mixtos de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007. En general son neoplasias de grado bajo (grado I), excepto cuando el componente glial es anaplásico (grado III) ¹.

Al igual que en otros tumores del SNC, su estudio involucra un amplio conocimiento de diferentes aspectos, como la clínica, epidemiología, localización, neuroimagen y por supuesto histopatología, todo ello con un gran impacto sobre la adecuada clasificación y diagnóstico de estas neoplasias, y por ende en el pronóstico y tratamiento del paciente.

El presente estudio muestra un resumen de las principales características epidemiológicas, histopatológicas e imagenológicas, de los gangliogliomas y gangliocitomas diagnosticados en Departamento de Patología del HGM “Dr. Eduardo Liceaga”, en un periodo de 11.6 años. Presenta valiosos aportes para futuros estudios referentes a este tipo neoplasias.

II. MARCO TEÓRICO

Los gangliogliomas y gangliocitomas, son tumores neuroepiteliales en su mayoría bien diferenciados, de crecimiento lento, con un componente neoplásico tanto glial como neuronal en el caso del ganglioglioma y únicamente neuronal en el caso del gangliocitoma. Se observan frecuentemente en pacientes con epilepsia de largo tiempo de evolución.

2.1. Epidemiología.

2.1.1. Incidencia y distribución por edad y sexo:

Los gangliogliomas y gangliocitomas son neoplasias infrecuentes, representan en conjunto aproximadamente el 0.4% de los tumores del SNC y el 1.3% de los tumores cerebrales primarios, según las series de casos reportadas ^{9,19}. Constituyen la neoplasia más común en pacientes jóvenes con historia de epilepsia refractaria.

La edad de presentación oscila con intervalo desde los 2 meses hasta los 70 años, media entre 8.5 y 25 años. Aunque pueden ocurrir en cualquier edad, el 80% de los gangliogliomas se presentan dentro de las primeras tres décadas de la vida. Hay ligera predilección por el sexo masculino, con una relación hombre:mujer de aproximadamente 1.1-1.9:1 ^{1,2}.

El gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos), afecta principalmente adultos jóvenes, entre la tercera y la cuarta década de la vida, aunque se ha descrito un caso congénito así como presentación en individuos mayores de 70 años. No existe predilección por algún sexo en especial, con incidencia similar en hombres y mujeres ^{2,24}.

2.1.2. Localización:

La mayoría de estos tumores se localizan en los hemisferios cerebrales, con mayor predilección por los lóbulos temporales (60-70%), seguidos en orden descendente por los lóbulos frontales, parietales y occipitales. No obstante, pueden presentarse en cualquier parte del SNC, incluida la región silla, región pineal, intraventricular, nervios craneanos

(nervios ópticos), cerebelo, tallo y médula espinal. Generalmente se presentan como lesiones únicas, aunque muy rara vez pueden ser multifocales. Según la literatura los gangliogliomas infratentoriales representan menos del 10% de los casos; constituyen el 1.1% de los tumores de la médula espinal, comprometiendo principalmente la porción cervical ^{2,18,21,23}.

El gangliocitoma displásico del cerebelo como su nombre lo indica, es una lesión que se localiza en el cerebelo, afectando generalmente un sólo hemisferio, rara vez puede ser multifocal ¹.

2.2. Características clínicas.

Al igual que en otras neoplasias que afectan el SNC, los síntomas dependen del tamaño y la localización del tumor. Aquellos tumores localizados en los hemisferios cerebrales, se asocian frecuentemente con historia de convulsiones, principalmente crisis parciales complejas ⁴. Se estima que los gangliogliomas se informan en 15-25% de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica para control de convulsiones, siendo el tumor más frecuentemente asociado con epilepsia crónica refractaria del lóbulo temporal. La duración promedio de los síntomas previos a la intervención quirúrgica sobrepasa los 5 años ². En el caso de los tumores localizados en la médula espinal, los síntomas previos a la cirugía se presentan en un intervalo de tiempo mucho más corto, consisten principalmente en dolor segmentario y paraparesia ²².

El gangliocitoma displásico del cerebelo debuta frecuentemente con síntomas clínicos de hipertensión intracraneana, debido a que causa un efecto de masa con compresión y eventual obliteración del cuarto ventrículo, lo que genera obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo. Pueden presentarse también síntomas de disfunción cerebelosa, como ataxia y dismetría, así como compresión de nervios craneanos ^{1,5,24}.

2.3. Características macroscópicas.

Los gangliogliomas son lesiones sólidas o quísticas, usualmente de color café claro o gris, con poco efecto de masa. Pueden presentarse como un gran quiste con nódulo mural, o tener áreas de calcificación. La hemorragia y necrosis son infrecuentes, esta última relacionada con presencia de componente glial de grado alto.

El gangliocitoma displásico del cerebelo, es una lesión que genera distorsión de la arquitectura del hemisferio cerebeloso, dada expansión o ensanchamiento de las folias,

con efecto de masa y compresión del parénquima adyacente. La superficie puede ser pálida o color amarillo claro (como reflejo de mielinización aberrante), con pequeñas cavitaciones en la sustancia blanca ^{2,24}.

2. 4. Histopatología.

2.4.1. Gangliocitoma:

Los gangliocitomas son lesiones que pueden considerarse hamartomatosas, están compuestos por neuronas anómalas que se disponen sobre una matriz fibrilar. Las neuronas son grandes, multipolares, a menudo con características displásicas. El estroma está conformado por células gliales no neoplásicas y una trama de fibras reticulínicas, por lo general de distribución perivascular. La población neuronal neoplásica presenta una arquitectura desorganizada, con tendencia a la agrupación y pérdida de la polaridad; es así, como las dendritas apicales se encuentran pobremente definidas, orientándose en diferentes direcciones y no hacia la superficie pial como ocurriría normalmente ³.

El gangliocitoma displásico del cerebelo, se caracteriza por reemplazo de la capa granular interna del cerebelo, por neuronas displásicas de tamaños variables, que se disponen al azar. Hay mielinización anómala de la capa molecular, identificándose axones gruesos irregularmente mielinizados provenientes de las neuronas displásicas de la capa granular interna, extendiéndose a través de la capa molecular, perpendiculares a la superficie pial. Las células de Purkinje pueden estar disminuidas en número o ausentes. La arquitectura que resulta de estas folias cerebelosas dismórficas, es lo que se conoce como corteza cerebelosa invertida. Otros hallazgos que pueden observarse son vacuolas en la capa molecular y sustancia blanca, calcificaciones y trama capilar prominente o ectásica ^{1,2,5,24}.

2.4.2. Ganglioglioma:

Los gangliogliomas son tumores mixtos, compuestos por elementos gliales y neuronales neoplásicos que pueden exhibir acentuada heterogeneidad. El componente neuronal al igual que en el gangliocitoma, corresponde a neuronas que presentan algunas de las siguientes características: pérdida de la organización citoarquitectural, localización anómala (subcortical), agrupación, citomegalia, citoplasma vacuolado, prolongaciones citoplasmáticas múltiples, distribución perimembranosa de la sustancia de Nissl, bi- o

multinucleación. Las neuronas grandes suelen estar entremezcladas con otras de tamaño intermedio y menor tamaño, con ausencia de neuroblastos.

El componente glial es variable, puede corresponder a astrocitoma pilocítico, difuso, xantastrocitoma pleomórfico u oligodendroglioma. Pueden presentar una malla de fibras reticulínicas que no está en relación con los vasos sanguíneos, además de ocasionales mitosis, sin necrosis.

Se pueden observar otros hallazgos como cuerpos granulares eosinófilos, calcificación (calcosferitas), infiltrado linfocitario perivascular o intratumoral, hialinización vascular y malla capilar prominente (neovascularización y/o vasos glomeruloides). Los márgenes de crecimiento hacia el parénquima generalmente son bien definidos. Algunos gangliogliomas pueden presentar desmoplasia focal o diseminación al espacio subaracnoideo, generando desmoplasia en grados variables.

El espectro de los gangliogliomas varía desde el fenotipo predominantemente neuronal, hasta el predominantemente glial. Algunos tumores pueden presentar morfología de células claras, y de forma excepcional ser melanóticos ^{1,2,3}.

2.4.3. Ganglioglioma anaplásico:

La transformación maligna del componente glial ocurre en menos del 5% de los gangliogliomas, caracterizada por la presencia de abundantes mitosis, necrosis y proliferación endotelial capilar (proliferación microvascular), además de pleomorfismo. Su diagnóstico debe ser cauteloso, una vez sea descartada la presencia de un glioma de grado alto infiltrante ^{1,5}.

2.4.4. Diagnósticos histopatológicos diferenciales:

Los gangliogliomas son a menudo sobrediagnosticados, debido a la tendencia a interpretar como neoplásicas a neuronas corticales normales “atrapadas” en un glioma infiltrante, principalmente oligodendroglioma o astrocitoma difuso; dichas neuronas a diferencia de las neoplásicas, son uniformes, completamente diferenciadas y conservan su polaridad, con dendritas apicales dirigidas hacia la superficie pial. La satelitosis perineuronal es característica de las células gliales neoplásicas, en los gliomas infiltrantes.

La displasia cortical y los tubers, pueden semejar en algunos aspectos a los gangliocitomas. Otros diagnósticos diferenciales a tener en consideración son el xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma pilocítico, meningioangiomas con neuronas corticales “atrapadas”, hamartoma hipotalámico, tumor neuroepitelial disembrionario y tumores neurocíticos con componente de células ganglionares entre otros ^{3,5}.

2.4.5. Displasia cortical focal:

La displasia cortical focal (DCF) es parte de las malformaciones del desarrollo cortical, secundarias a lesión durante los periodos de proliferación u organización cortical (migración neuronal). Su patogénesis aún no ha sido completamente dilucidada, pero se plantea que puede ser multifactorial, implicando tanto factores intrínsecos como extrínsecos, entre los que se encuentran mutaciones genéticas y noxas perinatales, como infecciones, isquemia o exposición a tóxicos.

Los pacientes con DCF, pueden presentar crisis epilépticas, déficit neurológico focal o retraso del desarrollo psicomotor. Se ha descrito que el tejido displásico tiene epileptogenicidad intrínseca ²⁰, un gran porcentaje de los pacientes con DCF (principalmente niños) sufren de epilepsia refractaria, estimándose que en el 25% de los pacientes con crisis epilépticas parciales se identifica DCF como causa subyacente.

Las displasias corticales focales fueron descritas por primera vez en 1971 por Taylor y colaboradores, desde entonces se han introducido diferentes clasificaciones. Uno de los sistemas más usados es el propuesto por Palmieri y colaboradores en 2004, que divide las DCFs en tipo I y II. La DCF tipo IA corresponde a anomalías arquitectónicas aisladas (dislaminación), la tipo IB corresponde a trastornos citoarquitectónicos, que incluyen la presencia de neuronas inmaduras o piramidales hipertróficas fuera de la capa V. La DCF tipo IIA, se caracteriza por anomalías arquitectónicas con presencia de neuronas dismórficas y la tipo IIB, por presencia tanto de neuronas dismórficas como células balonoides ⁸.

La DCF asociada a tumores, es una nueva variante que corresponde al tipo IIIB de la clasificación propuesta por la Liga Internacional contra la Epilepsia (International League Against Epilepsy - ILAE) en 2011 (Tabla 1), que se caracteriza por dislaminación cortical, hipoplasia y pérdida de la estructura de las seis capas corticales, y puede ocurrir adyacente a los tumores gliales y glioneuronales, especialmente el ganglioglioma y tumor neuroepitelial disembrionario ⁷.

Tabla 1. Sistema de clasificación de displasia cortical focal propuesto por la Liga Internacional contra la Epilepsia (International League Against Epilepsy - ILAE)				
DCF tipo I (aislada)	Displasia cortical focal con laminación cortical radial anormal (DCF tipo Ia)	Displasia cortical focal con laminación cortical tangencial anormal (DCF tipo Ib)	Displasia cortical focal con laminación cortical radial y tangencial anormal (DCF tipo Ic)	
DCF tipo II (aislada)	Displasia cortical focal con neuronas dismórficas (DCF tipo IIa)		Displasia cortical focal con neuronas dismórficas y células balonoides (DCF tipo IIb)	
DCF tipo III asociada con lesión principal	Anomalías en la laminación cortical en el lóbulo temporal asociadas con esclerosis hipocámpica (DCF tipo IIIa)	Anomalías en la laminación cortical adyacentes a tumor glial o glioneuronal (DCF tipo IIIb)	Anomalías en la laminación cortical adyacentes a malformación vascular (DCF tipo IIIc)	Anomalías en la laminación cortical adyacentes a cualquier otra lesión adquirida en etapas tempranas de la vida. Ej.: trauma, isquemia, encefalitis (DCF tipo IIId)
DCF tipo III (Sin otra especificación, NOS): Si la lesión principal sospechada clínicamente/radiológicamente, no puede ser confirmada histopatológicamente.				

2.4.6. Inmunohistoquímica:

El componente neuronal de los gangliogliomas y gangliocitomas, puede ser marcado con anticuerpos para una variedad de proteínas asociadas al citoesqueleto neuronal, neuropéptidos, aminas biogénicas y enzimas relacionadas, proteínas ligadoras de calcio y componentes de las vesículas neurosecretoras/sinápticas. Es común la inmunorreactividad citoplasmática para neurofilamentos, sinaptofisina y en menor grado cromogranina A. Los neurofilamentos pueden delinear también, prolongaciones neuríticas anómalas. En el caso de la sinaptofisina, además de la positividad citoplasmática difusa,

es posible observar inmunomarcación lineal o granular fina en la superficie del pericarion, fenómeno que refleja la formación de sinapsis. Una gran variedad de otros antígenos neuronales han sido demostrados en este componente en los gangliogliomas, incluyendo enolasa neurona específica, β -tubulina clase III, MAP2, PGP-9.5, calcineurina y calbindina D-28k; así como proteínas neuronales nucleares, entre las que se encuentran Hu y NeuN, α -sinucleína, dopamina, β -hidroxilasa, tirosina hidroxilasa, VIP, neuropéptido Y, beta-endorfina, sustancia P y somatostatina.

No se ha encontrado un marcador específico para diferenciar las neuronas neoplásicas de las no neoplásicas. El antígeno oncofetal CD34 (epítotope de célula madre), se expresa únicamente en las células endoteliales del cerebro adulto, pero también es transitoriamente expresado por precursores tempranos del desarrollo en el SNC (neurulación temprana). Se ha encontrado inmunorreactividad para CD34 en buena parte de los gangliogliomas (70-80%), principalmente en aquellos localizados en el lóbulo temporal, sugiriendo que algunos procesos malformativos del SNC podrían preceder el desarrollo de gangliogliomas y otras neoplasias asociadas a epilepsia. Las células con expresión positiva de CD34 en los gangliogliomas, también expresan positividad para marcadores neuronales como el NeuN o MAP2, pero no para PAGF. Así mismo, el CD34 no sólo es positivo en las células neuronales neoplásicas del tumor, sino también en las presentes en las lesiones satélites peritumorales y en astrocitos protoplásmicos de la corteza adyacente al tumor ^{1,2,5,12}.

La PAGF es positiva tanto en los astrocitos neoplásicos del componente glial de los gangliogliomas, como en los astrocitos no neoplásicos (malla fibrilar) de los gangliocitomas.

El MIB-1/Ki67 es valorado únicamente en el componente glial, su intervalo se encuentra entre 1.1 y 2.7% ^{1,2}.

2.4.7. Microscopía electrónica.

Las neuronas neoplásicas presentan de forma característica gránulos neurosecretorios electrodensos (100-230 nm), también pueden observarse prolongaciones axónicas largas con microtúbulos en su interior, así como abundantes filamentos intermedios y lámina basal en presencia de componente astrocítico. Las uniones sinápticas y vesículas neurosecretoras, pueden ser escasas o ausentes, siendo descrita la presencia de cuerpos proteicos esféricos en algunos gangliogliomas ^{1,2,3}.

2.5. Neuroimágenes.

2.5.1. Ganglioglioma.

Características generales:

Los gangliogliomas son lesiones de localización superficial, en contacto con la corteza cerebral, que en general pueden presentar dos patrones imagenológicos: el primero, una neoplasia predominantemente quística, bien delimitada, con nódulo mural; y el segundo, un tumor sólido, relativamente bien circunscrito, a menudo con expansión y ensanchamiento de los giros. De forma infrecuente, pueden presentarse como neoplasias difusas, mal delimitadas. En individuos jóvenes los gangliogliomas tienden a ser más grandes y quísticos. Las calcificaciones suelen ser frecuentes ^{6,22}.

Resonancia Magnética:

En secuencia T1, se presentan como neoplasias hipointensas o isointensas respecto a la sustancia gris, raramente son hiperintensas. La intensidad de señal del calcio puede ser variable. En T1 contrastado, se observa realce variable, usualmente moderado pero heterogéneo, puede ser mínimo, homogéneo y en anillo; el patrón típico es el de una neoplasia quística con nódulo mural que realza, pero también puede verse un realce sólido homogéneo. De forma infrecuente, puede evidenciarse realce meníngeo.

En secuencia T2/FLAIR, se presentan como neoplasias hiperintensas, que pueden ser heterogéneas.

Generalmente no se identifica edema circundante y en algunos casos puede observarse displasia cortical focal asociada.

En la espectroscopía puede evidenciarse un pico elevado de Colina (Cho) ^{6,22}.

Tomografía Computada:

En estudio no contrastado, los gangliogliomas muestran densidad variable: 40% son hipodensos, 30% presentan densidad mixta (quiste hipodenso y nódulo isodenso) y 15%

son iso o hiperdensos. Pueden encontrarse calcificaciones en un 35-50%. Las lesiones superficiales llegan a expandir la corteza y remodelar el hueso.

Tras la administración del medio de contraste, aproximadamente el 50% presentan realce, que puede variar desde moderado y uniforme hasta heterogéneo; puede ser en anillo, sólido o nodular ^{6,22}.

2.5.2. Gangliocitoma.

Los gangliocitomas presentan densidad mixta en la TC no contrastada, a menudo con componente sólido y quístico. Pueden encontrarse calcificaciones hasta en un tercio de los casos, con ausencia de necrosis o hemorragia.

En RM, secuencia T1, son isointensos con respecto a la corteza, tras la administración del medio de contraste el realce varía desde ausente hasta intenso y homogéneo en la porción sólida del tumor. El gangliocitoma displásico del cerebelo, se presenta como una lesión que expande las folias cerebelosas, generalmente unilateral, hipointensa en la secuencia T1 e hiperintensa en la secuencia T2, con un característico aspecto estriado o “atigrado” ⁶.

2.5.3. Diagnósticos imagenológicos diferenciales.

El principal diagnóstico diferencial desde el punto de vista imagenológico, es el astrocitoma difuso, debido a que presenta también ausencia de realce. El astrocitoma pilocítico supratentorial es infrecuente, y puede presentarse como una neoplasia quística con nódulo mural, al igual que el xantastrocitoma pleomórfico. También forman parte de los diferenciales el tumor neuroepitelial disembrionárico y el oligodendroglioma, este último en especial cuando se trata de lesiones con calcificación significativa ⁶.

2.6. Genética:

Las anomalías genéticas asociadas a los gangliogliomas, no han sido completamente descritas. Las alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas difieren ampliamente en cada uno de los casos, siendo las ganancias en los cromosomas 5, 7, 8 y 12, y las pérdidas en los cromosomas 9, 10, 13 y 22, las más frecuentemente encontradas ²⁵. Se identificó delección de *CDKN2A*, en 2 de 3 gangliogliomas anaplásicos, la mutación del

TP53 fue informada en un ganglioglioma grado I recurrente. Análisis mutacionales de los genes de esclerosis tuberosa 1 y 2 (*TSC1* y *TSC2*), revelaron alteraciones en la secuenciación del gen *TSC2*, incluyendo polimorfismos en el intrón 4 y el exón 41, que son significativamente sobreexpresados en pacientes con gangliogliomas. Una mutación somática en el intrón 32, fue identificada en el componente glial pero no en el neuronal del ganglioglioma. Se ha evidenciado además, activación de la vía de la MAPK, identificándose la mutación puntual V600E del gen *BRAF* en más del 50% de los casos ^{1,5,25,26}.

Se ha descrito la ocurrencia de ganglioglioma del nervio óptico en pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Fue reportado un ganglioglioma de la médula espinal en un niño con neurofibromatosis tipo 2. También fue descrito un ganglioglioma en un paciente con síndrome de Peutz-Jeghers ¹.

El gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos), tiene una asociación estrecha con el Síndrome de Cowden, un trastorno autosómico dominante ligado a mutaciones en el gen supresor tumoral *PTEN/MMAC1/TEP1*, localizado en el cromosoma 10q23; con la subsecuente alteración en la migración, crecimiento y supervivencia de las células precursoras neuronales, de ahí que algunos autores consideren a esta entidad como un hamartoma y no como una verdadera neoplasia ^{2,24}.

2.7. Pronóstico.

Los gangliogliomas son tumores benignos, con sobrevida promedio de 84% a 10 años. El buen pronóstico se ha asociado con la localización temporal, resección quirúrgica completa y epilepsia de largo tiempo de evolución. Las tasas de recurrencia son bajas (17-33%), siendo infrecuente la diseminación a través del SNC. El cambio anaplásico del componente glial, que implica cambios histológicos similares a los de los gliomas de grado alto; tales como actividad mitótica elevada, proliferación microvascular y necrosis, así como MIB1/Ki67 y TP53 elevados, pueden indicar comportamiento agresivo y mal pronóstico ^{1,2}.

III. ANTECEDENTES

El término ganglioglioma fue acuñado por primera vez en 1926 por Perkins, para referirse a un tumor intracraneano compuesto tanto por astrocitos neoplásicos como por células ganglionares atípicas. Los gangliogliomas fueron descritos posteriormente por Cushing en su monografía publicada en 1927, y por Courville en 1930 quien publicó la primera serie de 20 casos ^{15,16}.

En 1994, Zentner y colaboradores, publicaron un estudio retrospectivo con los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos de 51 gangliogliomas. Encontraron que el síntoma de presentación más común son las crisis epilépticas (92%), la localización más frecuente fue el lóbulo temporal (84%), seguido del frontal (10%) y el occipital (2%), encontrando dos casos de localización infratentorial (4%). En RM el 57% de los tumores presentaron componente quístico, con señal hiperintensa en T2 e hipointensa en T1, y realce tras la administración del medio de contraste en el 44% de los casos. En TC las lesiones fueron predominantemente hipodensas, con calcificaciones en el 41% de las mismas. El estudio histopatológico reveló gangliomas de grado bajo en 96% de los casos y gangliogliomas anaplásicos en el 4% restante. En 44 pacientes se realizó extirpación completa del tumor, mientras que en 7 sólo fue posible resección parcial ¹⁵.

En una serie publicada en 2002 por Blümcke y colaboradores, la cual recopiló 326 gangliogliomas en su mayor parte provenientes del Programa de Cirugía de Epilepsia de la Universidad de Bonn (Alemania), junto con casos adicionales referidos por otros departamentos de neuropatología de Alemania, Austria y Suiza, se llevó a cabo una revisión sistemática de las características epidemiológicas e histopatológicas de los gangliogliomas en el periodo comprendido entre 1991 y 2001. Se encontró que la mayoría de estos tumores se localizaban en el lóbulo temporal y presentaban un componente histológico bifásico, compuesto por una combinación de neuronas displásicas y células gliales neoplásicas, acompañadas de otros elementos histopatológicos que podían ser variables. Se evidenció además, que estos tumores son microscópicamente menos circunscritos de lo que previamente se asumía. Se efectuaron estudios de inmunohistoquímica, en los que se encontró positividad para CD34 en casi el 80% de los gangliogliomas, se evaluó además la expresión de MAP2 y NeuN, demostrándose su utilidad en la distinción de neuronas displásicas ⁹.

En 2010 Gelabert-González y colaboradores, comunicaron una serie de 20 casos de gangliogliomas intracraneanos (12 en pacientes adultos y 8 en niños), recopilados entre 1995 y 2008. Realizaron un estudio retrospectivo, analizando el sexo, edad, sintomatología y tiempo de evolución, exploración neurológica, localización del tumor, aspecto en la TC y RM, tratamiento quirúrgico y evolución. Encontraron una media de edad de 26.4 años, con un rango de 1 a 75 años y una relación hombre:mujer de 1.5:1. Excepto en un caso, todos los pacientes debutaron con crisis epilépticas, con una duración media antes del diagnóstico de 7.4 años. Diecisiete tumores estaban localizados en el lóbulo temporal (9 derechos y 8 izquierdos). Se realizó extirpación macroscópicamente completa en 17 pacientes y subtotal en los 3 restantes. Se presentaron 4 recidivas, las cuales fueron manejadas con reintervención, añadiéndose radioterapia en uno de los casos. El tiempo medio de seguimiento fue de 8.5 años, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 85% y una supervivencia global del 95% ¹⁰.

El estudio más reciente fue publicado por Young Song y colaboradores en 2014, quienes informaron una serie de 16 gangliogliomas intracraneanos (11 en hombres y 5 en mujeres), diagnosticados en el Centro Médico Asan entre 1998 y 2012. En su estudio encontraron afección de individuos jóvenes (87.5%), del sexo masculino, que se presentaban principalmente con convulsiones (64%). De ocho pacientes en quienes se realizó resección completa del tumor, siete no presentaron recurrencia; mientras que sólo tres de aquellos en los que se realizó resección parcial, no tuvieron recidiva. En pacientes en quienes no fue posible realizar resección completa debido a la localización del tumor o potencial déficit neurológico post-quirúrgico, fue considerada la radiocirugía gamma-knife¹¹.

Respecto al marcador de inmunohistoquímica CD34, Blumcke y colaboradores en 1999, describieron su uso en lesiones neoplásicas y malformaciones asociadas con epilepsias focales crónicas. En su estudio reportaron positividad no endotelial de CD34 en un 48.6% de las biopsias de pacientes epilépticos con lesiones focales, 74% de las biopsias de pacientes con gangliogliomas y 52% de las biopsias de pacientes con hamartomas glioneuronales. Los patrones de marcación fueron descritos como “solitario”, “en grupos” y “difuso” ¹².

Deb y colaboradores en 2006, realizaron un estudio con muestras obtenidas de 47 pacientes con epilepsia intratable secundaria a lesiones glioneuronales, entre las que se encontraban gangliogliomas, displasia cortical focal y tumor neuroepitelial disembrionario, evaluando a través de inmunohistoquímica la expresión de CD34. Encontraron positividad de dicho marcador en casos de gangliogliomas y displasia cortical focal, especialmente en casos donde se combinaban las dos lesiones, con negatividad en el tejido normal y otras neoplasias, tales como el tumor neuroepitelial disembrionario y los astrocitomas difusos o pilocíticos con neuronas “atrapadas”¹⁴.

En 2012 Marucci y colaboradores, publicaron un análisis retrospectivo de 29 tumores de grado bajo asociados a epilepsia del lóbulo temporal, para evaluar la expresión de CD34 y bcl-2 y establecer la relación de dichas neoplasias con las diferentes clases de displasia cortical focal (DCF). CD34 fue positivo en 75% de los gangliogliomas, 60% de los xantastrocitomas pleomórficos, 22.2% de las DCFs tipo IIIb y 85.7% de las DCFs tipo II. Bcl-2 fue positivo en 75% de los gangliogliomas, 66.6% de los gangliocitomas y 57.1% de las DCFs tipo II, siendo negativo en las DCFs tipo IIIb. Se encontró además mayor asociación de los gangliogliomas con la DCF tipo II, la cual implica presencia de neuronas dismórficas y/o balonoides, que con la DCF tipo IIIb, que implica únicamente laminación cortical anómala. El resto de tumores de grado bajo asociados a epilepsia, presentaron con mayor frecuencia DCF tipo IIIb. Finalmente, los autores sugieren la existencia de una vía común en la patogénesis de los tumores glioneuronales y la DCF tipo II¹³.

IV. JUSTIFICACIÓN

Los tumores primarios del SNC, contribuyen de forma significativa a la morbimortalidad en todos los grupos etarios. Pese a que constituyen menos del 2% de todas las neoplasias malignas, son el segundo tumor más frecuente en la población pediátrica. Se cree que su incidencia ha aumentado en los últimos años, lo que podría estar influenciado en parte, por la introducción de estudios de imagen de alta resolución que facilitan su detección.

De todos los tumores intracraneanos, aquellos de origen neuroepitelial ocupan aproximadamente el 60% de la casuística. Los gangliogliomas y gangliocitomas forman parte de este grupo de neoplasias, y aunque su incidencia es baja comparativamente con la de otros tumores como los astrocíticos, el impacto de su adecuado diagnóstico es alto en términos de pronóstico y tratamiento.

Al ser neoplasias infrecuentes, no existen en la actualidad estudios en población mexicana que caractericen los gangliogliomas y gangliocitomas desde el punto de vista epidemiológico, imagenológico e histopatológico. El adecuado abordaje diagnóstico de éstos y en general de todas las neoplasias del SNC, se fundamenta en una apropiada correlación de dichos aspectos. Siendo los gangliogliomas y gangliocitomas neoplasias generalmente de bajo grado, con un relativo buen pronóstico, su adecuado diagnóstico y clasificación se hacen imperiosos.

V. OBJETIVOS

5.1. Objetivos generales:

- Conocer la distribución por edad y sexo, topografía y asociación con epilepsia, de los gangliogliomas y gangliocitomas diagnosticados en el HGM durante el periodo de estudio.
- Determinar las principales características histopatológicas de los gangliogliomas y gangliocitomas diagnosticados en el HGM durante el periodo de estudio.
- Describir las principales características imagenológicas, de los gangliogliomas diagnosticados en el HGM durante el periodo de estudio.

5.2. Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de presentación por rangos de edad en la población sujeta a estudio.
- Establecer la localización más frecuente de estos tumores en la población sujeta a estudio.
- Caracterizar inmunofenotípicamente los gangliogliomas y gangliocitomas.
- Determinar la expresión de CD34 en la población neuronal neoplásica.
- Conocer el comportamiento en RM y TC de los gangliogliomas y gangliocitomas diagnosticados en el HGM durante el periodo de estudio.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de estudio:

El presente estudio es de tipo retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal.

6.2. Muestra:

El muestreo fue no probabilístico. La muestra estuvo conformada por 13 pacientes con diagnóstico de ganglioglioma y 2 con diagnóstico de gangliocitoma, emitido por el servicio de Neuropatología, sometidos a procedimiento neuroquirúrgico en el HGM en el periodo comprendido entre enero de 2004 y junio de 2015, que cumplieron con los criterios de inclusión para dicho estudio.

6.2.1. Criterios de selección de la muestra:

Criterios de inclusión:

- Casos con diagnóstico histopatológico de ganglioglioma y gangliocitoma.

Criterios de exclusión:

- Ausencia de laminillas y/o bloques de tejido incluido en parafina en el archivo de patología.
- Ausencia de estudio imagenológico pre-quirúrgico (TC o RM) en el PACS (Picture Archiving and Communication System).

Criterios de eliminación:

- Casos en los que los hallazgos histopatológicos no son concluyentes para diagnóstico.

6.3. Variables:

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Período transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico histológico.	Según información obtenida del informe de patología.	Cuantitativa continua. <u>Unidad:</u> Años.
Sexo	Condición orgánica que permite distinguir entre hombre y mujer en los seres humanos.	Según información obtenida del informe de patología.	Cualitativa nominal. <u>Atributo:</u> Masculino. Femenino.
Localización	Topografía del tumor en el SNC.	Según información obtenida del informe de patología, cotejada con el estudio de imagen.	Cualitativa nominal. <u>Atributo:</u> Lóbulos frontales, parietales, temporales y occipitales. Más de un lóbulo. Región silla. Región pineal. Intraventricular. Nervios craneanos. Puente. Cerebelo. Médula espinal.
Características histopatológicas	Son las principales entidades microscópicas (morfológicas e inmunofenotípicas), que presentan los gangliogliomas y gangliocitomas vistos en un microscopio de luz.	Componente neuronal neoplásico.	Cualitativa nominal politómica.
		Componente glial neoplásico	Cualitativa nominal politómica.
		Calcificación.	Cualitativa nominal. <u>Atributo:</u> Presente. Ausente.
		Infiltrado linfocitario perivascular.	Cualitativa nominal. <u>Atributo:</u> Presente. Ausente
		Cuerpos granulares eosinófilos.	Cualitativa nominal. <u>Atributo:</u> Presentes. Ausentes.
		Vasos hialinizados.	Cualitativa nominal. <u>Atributo:</u> Presentes. Ausentes.

		Malla capilar prominente (vasos glomeruloides).	Cualitativa nominal. <i>Atributo:</i> Presentes. Ausentes.
Características imagenológicas	Cualidades que presentan los gangliogliomas en los estudios de imagen.	Tamaño.	Cuantitativa continua. <i>Unidad:</i> Centímetros.
		Quística.	Cualitativa nominal. <i>Atributo:</i> Sí. No.
		Sólida.	Cualitativa nominal. <i>Atributo:</i> Sí. No.
		Márgenes.	Cualitativa nominal. <i>Atributo:</i> Bien delimitados. Difusos.
		Calcificación.	Cualitativa nominal. <i>Atributo:</i> Sí. No.
		Edema perilesional	Cualitativa nominal. <i>Atributo:</i> Sí. No.
		Intensidad de señal en RM: T1/T1 contrastado T2/FLAIR.	Cualitativa nominal. <i>Atributo:</i> Hiperintensa. Hipointensa. Isointensa. Heterogénea.
		Densidad en TC: Fase simple Contrastada.	Cualitativa nominal. <i>Atributo:</i> Hiperdensa. Hipodensa. Isodensa. Heterogénea.

6.4. Procedimiento:

El material histopatológico de los casos seleccionados, constituido por laminillas teñidas con la técnica convencional de hematoxilina y eosina (HE), fue evaluado utilizando un microscopio óptico con los siguientes requerimientos: ocular 5x y objetivos 4x, 10x y 40x. Se efectuaron también estudios de inmunohistoquímica, usando un sistema de detección y amplificación basado en los complejos avidina-biotina-peroxidasa. La batería de anticuerpos utilizada incluyó: sinaptofisina (SIN), neurofilamentos (NEFIL), enolasa neurona específica (ENE), proteína ácida gliofibrilar (PAGF) y CD34, con las siguientes especificaciones:

ANTICUERPO	CASA	CLONA	DILUCIÓN
SIN	DAKO	SY38	1:50
NEFIL	DAKO	2F11	1:400
ENE	DAKO	BBS/NC/VI-H14	1:3200
PAGF	DAKO	POLICLONAL	1:400
CD34	DAKO	QBEnd10	1:200

Se procedió también a la revisión del sistema PACS, del cual se recopilaban los estudios radiológicos previos al procedimiento quirúrgico.

Las características histopatológicas e imagenológicas, fueron registradas en las respectivas hojas de captura de datos, contando con la revisión de dos patólogos para el caso de las primeras y apoyo del servicio de radiología para el caso de las segundas.

Se utilizó estadística descriptiva, que incluyó medidas de tendencia central y dispersión, para caracterizar a la población y para las variables de interés según la escala. Se efectuaron también, tablas y gráficas de apoyo.

VII. RESULTADOS

Se revisaron los reportes diagnósticos de los archivos de patología del HGM, durante el periodo comprendido entre enero de 2004 y junio de 2015, obteniéndose un total de 13 gangliogliomas y 2 gangliocitomas para estudio.

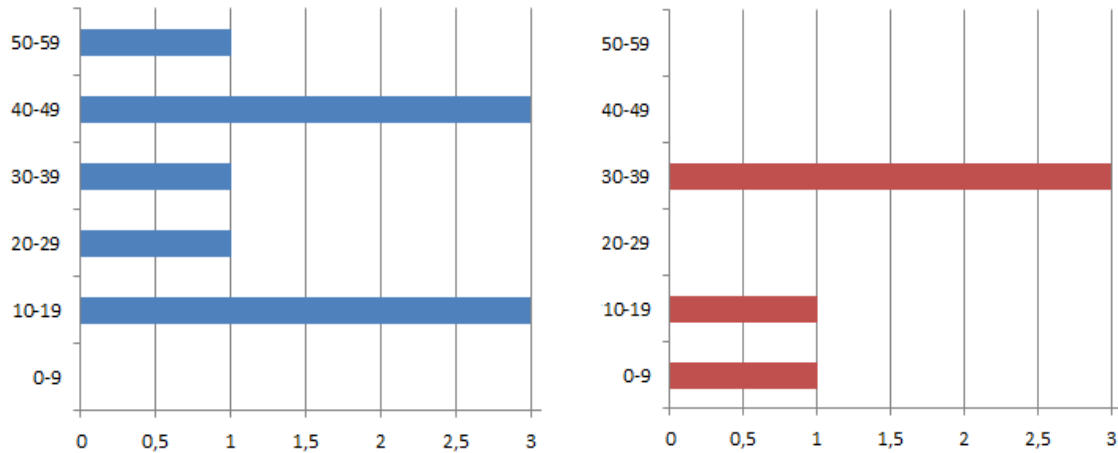
La siguiente tabla, presenta los **datos epidemiológicos** relevantes obtenidos de cada uno de los casos:

CASO	EDAD	SEXO	LOCALIZACIÓN	EPILEPSIA
1	SD	F	Lóbulo frontal derecho	SD
2	13	M	Lóbulo frontal izquierdo	SD
3	14	F	Lóbulo temporal izquierdo	SD
4	53	M	Lóbulo frontal (LNE)	SD
5	30	F	Lóbulos parietal y temporal izquierdos	SD
6	21	M	Lóbulo temporal izquierdo	SI
7	45	M	Lóbulo frontal izquierdo	SD
8	49	M	Lóbulo frontal derecho	SD
9	10	M	Lóbulo frontal derecho	SI
10	9	F	Lóbulo frontal izquierdo	SD
11	32	M	Lóbulos frontal y temporal izquierdos	SD
12	31	F	Lóbulo frontal izquierdo	SI
13	46	M	Lóbulo temporal derecho	SI
14	13	M	Lóbulo frontal derecho	SD
15	39	F	Hemisferio cerebeloso izquierdo	SD

SD: Sin datos. LNE: Lateralidad no especificada.

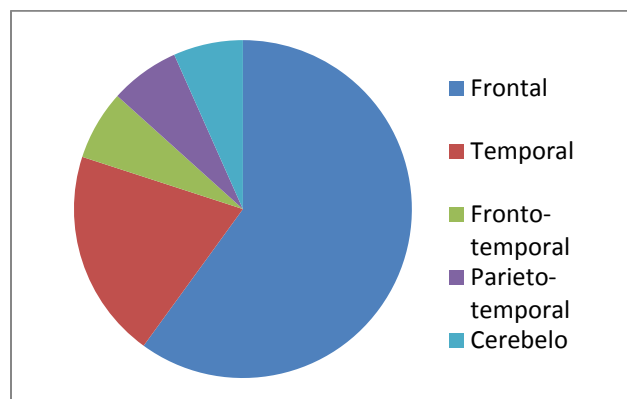
En relación a la edad, se observa un intervalo que va desde los 9 hasta los 53 años, con una media de 28.93 años, una mediana de 30.5 años y una desviación estándar de 15.68.

Con respecto al sexo, se evidencia que 6 de los 15 individuos afectados son de sexo femenino (n=6, 40%) y 9 de sexo masculino (n=9, 60%), con una relación hombre: mujer de 1.5:1.



Gráfica 1. Frecuencia por rangos de edad para el sexo masculino (izquierda) y femenino (derecha).

En cuanto a la localización, la mayoría de los casos son supratentoriales (n=14, 93.33%), únicamente uno presenta localización infratentorial (n=1, 6.67%). Se identifica afectación del lóbulo frontal en 9 casos (n=9, 60%), del lóbulo temporal en 3 casos (n=3, 20%), fronto-temporal en 1 caso (n=1, 6.67%), parieto-temporal en 1 caso (n=1, 6.67%) y finalmente del cerebelo en 1 caso (n=1, 6.67%). En cuanto a la lateralidad, la afectación es predominantemente izquierda (n=9, 60%), respecto a la derecha (n=5, 33.33%), en uno de los casos no fue posible obtener información de la misma.

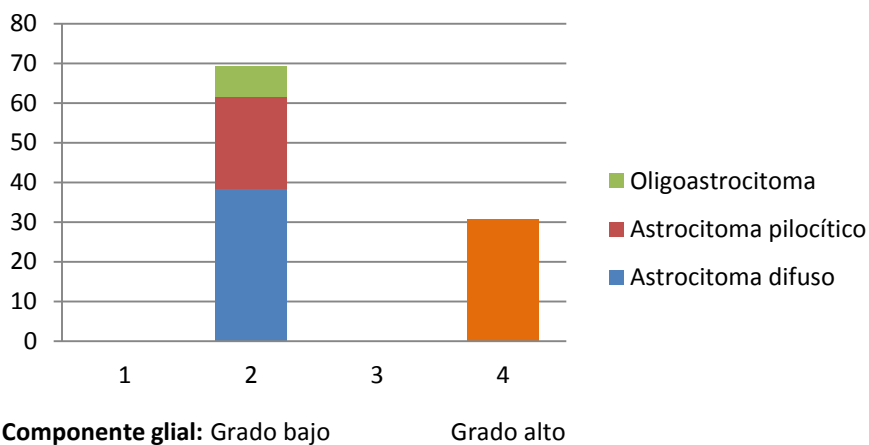


Gráfica 2. Localización según frecuencia.

Cabe mencionar, que en 4 de los casos (26.67%) hay datos clínicos de epilepsia asociada.

Respecto a las **características histopatológicas**, en todos los casos se identifica componente neuronal neoplásico, el cual está dado por neuronas con pérdida de la organización citoarquitectural, tendencia a la agrupación y pérdida de la polaridad, de diferentes tamaños; en su mayor parte con citomegalia y prolongaciones citoplasmáticas múltiples, en menor grado de pequeño y mediano tamaño, algunas con basofilia y marginación periférica de la sustancia de Nissl, bi o multinucleación (Ver anexos).

Para el caso de los gangliogliomas, se identifica además componente glial neoplásico, el cual en 9 de los casos es de grado bajo (n=9, 69.23%) y en 4 de grado alto, siendo catalogados como gangliogliomas anaplásicos (n=4, 30.77%). En relación al componente glial de grado bajo, los componentes encontrados son los siguientes: astrocitoma difuso (n=5, 38.46%), astrocitoma pilocítico (n=3, 23.08%) y oligoastrocitoma (n=1, 7.69%). En cuatro de los casos de astrocitoma difuso, la variante es fibrilar y en uno protoplásmica; esta última con presencia de microquistes y marcada degeneración mixoide, con depósito de material mucinoso. En los casos en los que el componente glial es catalogado de grado alto, las características encontradas son presencia de mitosis, necrosis y proliferación endotelial capilar. Dos de los casos tienen un conteo mitótico mayor de 3 en 10 campos a seco fuerte, uno de los cuales presenta componente astrocítico anaplásico y componente de oligodendroglioma. Dos casos presentan necrosis y proliferación endotelial capilar. En uno de los casos, se encuentra marcado pleomorfismo celular, con un índice de proliferación celular ki-67 positivo en el 5% de las células neoplásicas.



Gráfica 3. Caracterización del componente glial de los gangliogliomas.

Respecto a los gangliogliomas, se encuentran además otras características adicionales: calcificación (n=9, 69.23%), infiltrado linfocitario perivascular (n=7, 53.85%), vasos hialinizados (n=6, 46.15%), cuerpos granulares eosinófilos (n=4, 30.77%) y proliferación vascular capilar, con vasos glomeruloides (n=5, 38.46%). En tres de los casos se encuentra además, diseminación al espacio subaracnoideo (n=3, 23.08%).

En seis de los gangliogliomas hay displasia cortical focal asociada (n=6, 46.15%); en todos ellos se evidencia dislaminaación cortical, identificándose adicionalmente en dos de los casos neuronas dismórficas y balonoides.

En cuanto a los **estudios de inmunohistoquímica**, los resultados obtenidos respecto al panel propuesto, son los siguientes:

	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15
SIN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NEFIL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ENE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PAGF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+*
CD34	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-

SIN: Sinaptofisina. NEFIL: Neurofilamentos. ENE: Enolasa neurona específica. PAGF: Proteína ácida gliofibrilar. * Positiva en fondo fibrilar.

La sinaptofisina tuvo un patrón de marcación citoplasmático difuso en el 75% de los casos y perimembranoso en el 25% de los casos (Ver anexos).

En lo que concierne a los **estudios radiológicos**, en 7 de los 15 casos analizados, hubo disponibilidad en el PACS de los estudios pre-quirúrgicos. A continuación se presentan sus principales características en RM y TC.

Resonancia Magnética.

	Localización	Tamaño (cm)	Quística	Sólida	Márgenes	Calcificación	Edema
9	Frontal derecha (CS)	3.0 x 2.2 x 1.0	No	Sí	BD	Sí	No
10	Frontal izquierda	5.5 x 4.2 x 3.9	No	Sí (*)	D	No	Sí
11	Fronto-temporal izquierda	7.1 x 7.6 x 7.5	Sí - / + (**)	Sí + / - (**)	BD	No	Sí
13	Temporal derecha	3.0 x 1.8 x 3.0	No	Sí	D	No	No

(CS): Córtico-subcortical. BD: Bien delimitados. D: Difusos. (*): Expansión y ensanchamiento de los giros. (**): Masa en su mayor parte sólida, con pequeñas áreas quísticas.

	T1	T1 contrastado	T2 / FLAIR	Reporte radiológico
9	Hipointensa (MD)	Sin realce	Heterogénea / Heterogénea (a)	Túber calcificado < MAV < Oligodendroglioma
10	Hipointensa	Sin realce	Hiperintensa / Hipointensa	Displasia cortical < Hamartoma < AD
11	Hipointensa	Ligero realce	Hiperintensa / Hiperintensa	Astrocitoma anaplásico
13	Hipointensa	NE	Hiperintensa / Hipointensa	Angioma cavernoso

(MD): Señales hipointensas mal definidas. NE: No se efectuó. (a): Predominantemente hipointensa. MAV: Malformación vascular. AD: Astrocitoma difuso.

Tomografía Computada.

	Localización	Tamaño (cm)	Quística	Sólida	Márgenes	Calcificación	Edema
7	Frontal izquierda	8.1 x 4.1 x 3.1	No	Sí	D	No	Sí
8	Frontal derecha	5.2 x 3.0 x 2.8	No	Sí	D	Sí (extensa)	Sí
12	Frontal izquierda	NA	No	Sí	D	No	Sí

NA: No aplica (marco de estereotaxia). (D): Difusos.

	Fase simple	Contrastada	Reporte radiológico
7	Hipodensa	Sin realce	Astrocitoma
8	Hipodensa	NE	Oligodendroglioma
13	Hipodensa	Sin realce	SD

NE: No se efectuó. SD: Sin datos.

Respecto a la caracterización general, el tamaño de las lesiones oscila entre 3 y 8.1 cm de eje mayor, cabe mencionar que en los casos en los que la lesión no se encuentra bien delimitada o se acompaña de acentuado edema, las dimensiones descritas son aproximadas; así mismo, en uno de los casos no es posible definir el tamaño de la lesión, ya que el estudio se llevó a cabo con marco de estereotaxia. En cinco de los siete casos analizados (n=5, 71.43%), las lesiones se presentan como masas sólidas difusas, con

márgenes mal definidos, en tanto que los dos casos restantes se presentan como masas sólidas bien circunscritas (n=2, 28.57%). En uno de los casos hay un componente quístico menor, siendo predominante el componente sólido. En ninguno de los casos se observa masa quística con nódulo mural. En cinco imágenes, las lesiones están acompañadas de edema (n=5, 71.43%) y en dos de calcificaciones (n=2, 28.57%). Los datos respecto a la localización ya fueron previamente comentados.

En relación con las imágenes de RM, todas las lesiones se comportan hipointensas en T1 (n=4, 100%), tres son hiperintensas en T2 (n=3, 75%), en tanto que una tiene intensidad de señal heterogénea tanto en T2 como en FLAIR, de predominio hipointenso (n=1, 25%). Dos de las lesiones se comportan hipointensas en FLAIR (n=2, 50%), siendo la restante hiperintensa (n=1, 25%). En T1 con contraste, hay ligero realce en uno de los casos, dos de los casos no presentan realce y en uno no fue realizado estudio contrastado.

En cuanto a las imágenes de TC, todas las lesiones se observan hipodensas en fase simple (n=3, 100%), en dos de los casos se realizó estudio contrastado, sin evidenciar realce.

En dos de los casos las imágenes fueron reportadas como astrocitoma, y en uno estuvo dentro del diagnóstico diferencial; para el caso en el que la lesión se encontraba bien circunscrita por estudio de RM, el reporte fue de astrocitoma anaplásico, y en el que la lesión estaba mal delimitada, el reporte fue de astrocitoma difuso. La lesión que presentó calcificación extensa en el estudio de TC, fue informada como oligodendroglioma. En los casos restantes se tuvieron en consideración los siguientes diagnósticos: túbler calcificado, malformación vascular, displasia cortical, hamartoma y angioma cavernoso.

El gangliocitoma displásico del cerebelo, se consideró como una entidad aparte (Ver anexos).

VIII. DISCUSIÓN

Los gangliogliomas y gangliocitomas son tumores infrecuentes dentro de las neoplasias primarias del SNC, en el presente estudio los casos recopilados en un periodo de 11.6 años fueron 15. En su mayor parte son neoplasias de grado bajo (grado I de la OMS), con una menor incidencia de gangliogliomas anaplásicos (grado III de la OMS) en la población de estudio.

Las edades de presentación se encuentran en rangos acordes con los informados en la literatura, identificándose picos en la segunda y quinta década de la vida para el caso de los hombres, y en la cuarta década de la vida para el caso de las mujeres. Se observa además, una mayor incidencia después de la tercera década de la vida, lo cual podría explicarse dada la menor afluencia de población pediátrica en el HGM. Hay mayor afectación del sexo masculino, la relación que se informa se encuentra en un intervalo promedio al de la literatura.

La localización supratentorial es la más frecuente, al igual que lo referido en estudios previos, tan sólo uno de los casos es de localización infratentorial, con afectación del cerebelo. En contraposición a lo descrito en series de casos previas, el lóbulo frontal es el más afectado, con una menor predilección por el lóbulo temporal, siendo este el segundo en frecuencia. Todas las lesiones son únicas, no obstante en dos de los casos hubo crecimiento de la lesión en dos lóbulos (fronto-temporal y parieto-temporal). Los casos con historia clínica de epilepsia son pocos, dato que podría estar sesgado por una posible omisión de dicha información en las hojas de referencia.

En cuanto a las características histopatológicas, tanto los gangliogliomas como los gangliocitomas presentan una población neuronal neoplásica característica. El componente glial de bajo grado predominante, para el caso de los gangliogliomas, es el astrocitoma difuso fibrilar, seguido del astrocitoma pilocítico y el oligoastrocitoma, lo cual es congruente con lo reportado en la literatura. Las características acompañantes más frecuentes son calcificación e infiltrado linfocitario perivascular. Otras características como cuerpos granulares eosinófilos, hialinización vascular y malla capilar prominente (neovascularización y/o vasos glomeruloides), están presentes pero en menor grado. En

tres de los casos hay diseminación al espacio subaracnoideo, el cual es un hallazgo que también ha sido descrito. Así mismo, se observa que no es infrecuente la asociación con displasia cortical focal, que para el caso del presente estudio fue del 46.15%, siendo llamativo el hallazgo de neuronas dismórficas y balonoides en dos de los casos, además de la dislaminación cortical inherente a la DCF tipo IIIb de la ILAE. Lo anterior plantea una posible patogénesis común, entre los gangliogliomas y la DCF tipo II.

El perfil inmunofenotípico clásico, es el esperado para este tipo de neoplasias, encontrándose positividad del 100% de los marcadores neuronales (SIN, NEFIL, ENE), al igual que del marcador glial (PAGF), cabe mencionar que este último es positivo en el componente glial neoplásico para el caso de los gangliogliomas y en la malla o fondo fibrilar en el caso de los gangliocitomas. En lo que concierne al CD34, hay positividad en el 16.67% de los casos, que es un porcentaje inferior al esperado respecto a la literatura previa; cabe mencionar que en los dos casos en los que es positivo, hay datos clínicos de epilepsia del lóbulo temporal, hallazgo que ha sido referido por algunos autores, y que en este estudio coincide también con la presencia de neuronas dismórficas, además de la dislaminación que caracteriza a la DCF tipo IIIb o asociada a tumores según la clasificación de la ILAE.

Respecto a los estudios de imagen, cabe resaltar que ninguna de las lesiones se presenta como masa quística con nódulo mural, únicamente en uno de los casos se observa un componente quístico menor. Todas las lesiones fueron sólidas, lo cual se correlaciona con algunos de los estudios en los que se contempla este tipo de presentación como frecuente ²²; no obstante, en su mayoría presentan bordes mal definidos, lo cual es inusual. Así mismo, llama la atención la presencia de edema circundante en un gran porcentaje de las lesiones, hallazgo que también es infrecuente.

Al igual que lo reporta la literatura, en los estudios de RM todas las lesiones se comportan hipointensas en T1, siendo predominantemente hiperintensas en T2. En TC todas son hipodensas, siendo este el comportamiento más frecuentemente reportado en la literatura.

Ninguno de los estudios de imagen fue informado como ganglioglioma, lo cual puede explicarse en parte porque la mayoría de las lesiones presentan márgenes mal definidos, hallazgo radiológico que es inusual en este tipo de tumores, así como la ausencia de realce con el medio de contraste. Las lesiones reportadas como túber y oligodendrogliomas, están en relación con la presencia de calcificación.

Es importante mencionar que la ausencia de estudios de imagen pre-quirúrgicos en el PACS, para 8 de los casos analizados, constituye una limitante y sesga los resultados.

IX. CONCLUSIONES

Los gangliogliomas y gangliocitomas son neoplasias infrecuentes, en su mayoría grado I de la OMS, excepto cuando el componente glial es de grado alto. Se presentan principalmente en individuos jóvenes, con ligera predilección por el sexo masculino y se localizan principalmente en los lóbulos temporal y frontal, frecuentemente asociados a epilepsia crónica.

Desde el punto de vista histopatológico, se caracterizan por presentar una población neuronal neoplásica constituida por neuronas de diferentes tamaños, algunas bi o multinucleadas, con pérdida de la organización citoarquitectural, tendencia a la agrupación y pérdida de la polaridad. Los gangliogliomas tienen además un componente glial neoplásico, que con frecuencia es de tipo astrocítico. Pueden presentar otras características acompañantes como infiltrado linfocitario perivascular, calcificaciones, cuerpos granulares eosinófilos, hialinización vascular y malla capilar prominente. En cuanto al perfil inmunofenotípico, son positivos para marcadores clásicos de estirpe neuronal y glial para el caso de los gangliogliomas. En relación al CD34, aún no está bien establecida su utilidad en la distinción de población neuronal neoplásica versus no neoplásica, en el presente estudio se encontró una inmunorreactividad baja para este marcador, identificando positividad en los casos asociados a displasia cortical focal con presencia de neuronas dismórficas y balonoides (tipo II de la clasificación de la ILAE), lo cual sugeriría una posible inclusión de este tipo de displasia en la definición de DCF tipo IIIb de la clasificación reciente de la ILAE, la cual únicamente contempla anomalías en la laminación cortical adyacentes a tumor glial o glioneuronal.

Respecto a las características imagenológicas, cabe mencionar que no es infrecuente que estas neoplasias se presenten con un componente predominantemente sólido como en el caso del presente estudio, dada la tendencia a considerarlas principalmente como lesiones quísticas con nódulo mural. Su comportamiento en RM es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, en TC se presentan como lesiones hipodensas.

Los tumores neuronales y glioneuronales son neoplasias por lo general de grado bajo, con un alto porcentaje de supervivencia a 10 años y bajas tasas de recurrencia. Es importante tener siempre presente la existencia de estas neoplasias, lo que implica buscar

intencionadamente un posible componente neuronal en los tumores astrocíticos y oligodendrogliales (sin caer tampoco en sobrediagnóstico), todo ello teniendo en cuenta sus implicaciones en términos de pronóstico y tratamiento.

El presente estudio abre las puertas para la realización de otros a futuro, que involucren más centros de diagnóstico y permitan realizar una caracterización global de la población no sólo mexicana sino también latinoamericana.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. IARC, Lyon. 2007; 103-6, 226-8.
2. Love S, Louis DN, Ellison DW. *Greenfield's Neuropathology*. CRC Press. 2008; 2:1910-17, 1929-32.
3. Burger PC, Scheithauer BW. *Tumors of the Central Nervous System*. AFIP. American Registry of Pathology. 2007; 7: 209-18.
4. Ellison D, Love S, et al. *Neuropathology. A reference text of CNS pathology*. Elsevier. 2013; 3: 743-46.
5. Burger PC, Scheithauer BW, et al. *Diagnostic Pathology Neuropathology*. AMIRSYS. 2012; I (1): 148-67.
6. Osborn AG. *Osborn's Brain. Imaging, Pathology and Anatomy*. AMIRSYS. 2013; 1: 521-30.
7. Blumcke I, et al. *The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission*. *Epilepsia*. 2011; 52: 158-74.
8. Palmini A, et al. *Terminology and classification of the cortical dysplasias*. *Neurology*. 2004; 62 (suppl 3) S2-S8.
9. Blümcke I, Wiestler O. *Gangliogliomas: An Intriguing Tumor Entity Associated With Focal Epilepsies*. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2002; 61: 7, 575-84.
10. Gelabert-González M, et al. *Gangliogliomas intracraneales. Revisión de una serie de 20 pacientes*. *Neurología*. 2011; 26 (7): 405-15.

11. Young Song J, Hoon Kim J, et al. *Treatment and Outcomes for Gangliogliomas: A Single-Center Review of 16 Patients*. Brain Tumor Res Treat. 2014; 2 (2): 49-55.
12. Blumcke I, Giencke K, et al. *The CD34 epitope is expressed in neoplastic and malformative lesions associated with chronic, focal epilepsies*. Acta Neuropathol (Berl). 1999; 97: 481-90.
13. Marucci G, Martinoni M, Giulioni M. *Relationship between focal cortical dysplasia and epilepsy-associated low-grade tumors: an immunohistochemical study*. APMIS. 2012; 121: 22-29.
14. Deb P, Sharma M, et al. *Expression of CD34 as a novel marker for glioneuronal lesions associated with chronic intractable epilepsy*. Neuropathology and Applied Neurobiology. 2005; 32: 461-68.
15. Zentner J, Wolf KH, Ostertun B, et al. *Gangliogliomas: clinical, radiological, and histopathological findings in 51 patients*. J Neurol Neurosurg Psych. 1994; 57: 1497-1502.
16. Souheil FH, Steven AM, Arnold HM. *Ganglioglioma: 13 years of experience*. Neurosurgery. 1992; 31: 171-78.
17. Castillo M, Davis PC, et al. *Intracranial Ganglioglioma: MR, CT, and Clinical Findings in 18 Patients*. AJNR. 1990; 11:109-14.
18. Gupta K, Orisme W, et al. *Posterior fossa and spinal gangliogliomas form two distinct clinicopathologic and molecular subgroups*. Acta Neuropathologica Communications. 2014; 2:18.
19. Lucas JT, Huang AJ, et al. *Anaplastic ganglioglioma: a report of three cases and review of the literatura*. J Neurooncol. 2015; DOI 10.1007/s11060-015-1781-6.
20. Palmi A, Gambardella A, Andermann F, et al. *Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results*. Ann Neurol. 1995; 37: 476-87.

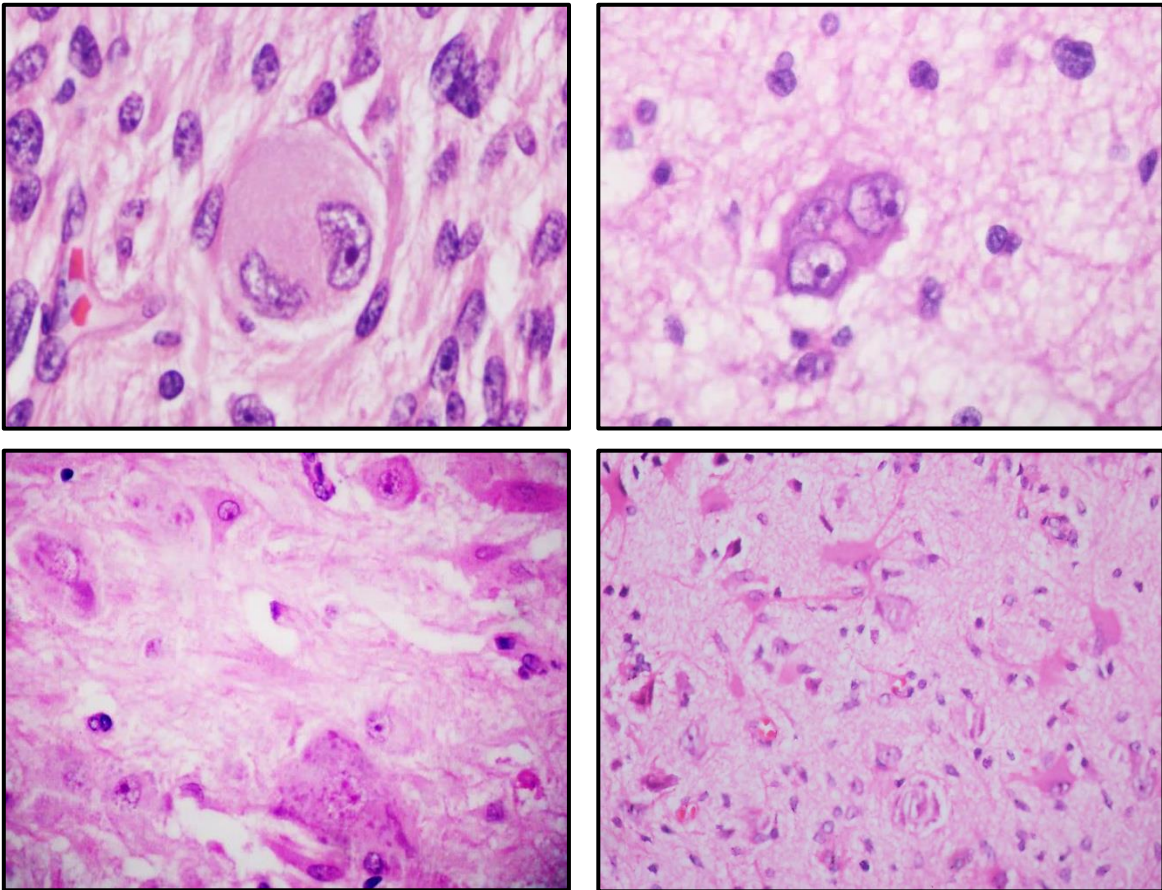
21. Deling L, Nan J, et al. *Intraventricular ganglioglioma prognosis and hydrocephalus: the largest case series and systematic literature review*. Acta Neurochir. 2013; 155:1253-60.
22. Constantini S, Houten J, Miller DC, et al. *Intramedullary spinal cord tumors in children under the age of 3 years*. J Neurosurg. 1996; 85: 1036-43.
23. Selvanathan SK, Hammouche S, et al. *Outcome and prognostic features in anaplastic ganglioglioma: analysis of cases from the SEER database*. J Neurooncol. 2011; 105: 539-545.
24. Lara-Torres HR, Sandoval-Balanzario MA, et al. *Enfermedad de Lhermitte-Duclos. Informe de un caso y revisión de la literatura*. Bol Med Hosp Infant Mex. 2006; 63: 402-7.
25. Li-Xin Xu, Heidrun Holland, et al. *Three gangliogliomas: Results of GTG-banding, SKY, genome-wide high resolution SNP-array, gene expression and review of the literature*. Neuropathology. 2014; doi:10.1111/neup.12176.
26. Lindsay AJ, Rush SZ, Fenton LZ. *Pediatric posterior fossa ganglioglioma: unique MRI features and correlation with BRAF V600E mutation status*. J Neurooncol. 2014; 118: 395-404.

ANEXOS.

A continuación se presentan las fotomicrografías y estudios de imagen de los casos más representativos.

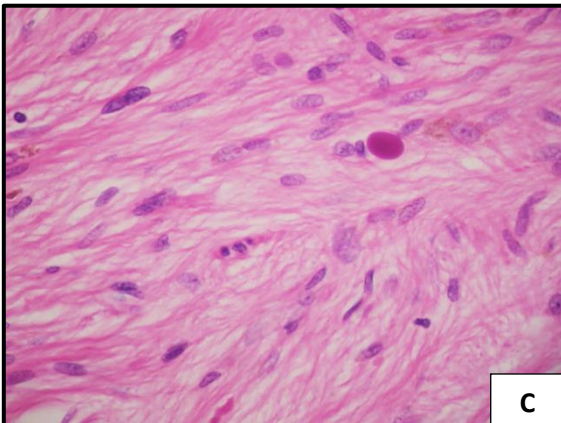
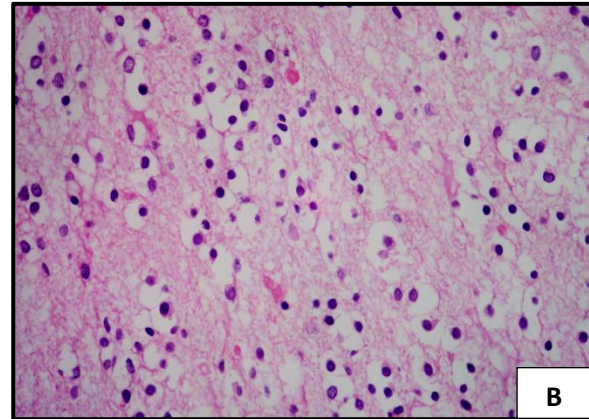
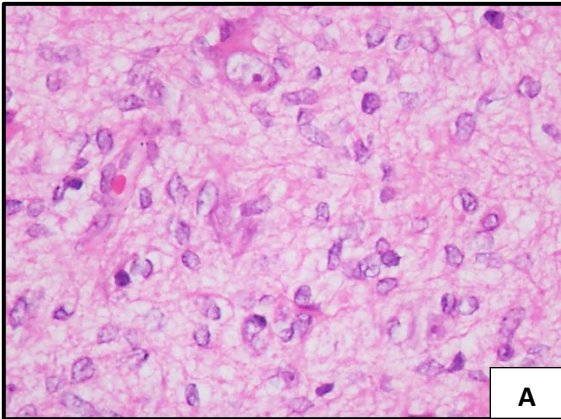
Fotomicrografías.

1. Componente neuronal neoplásico.

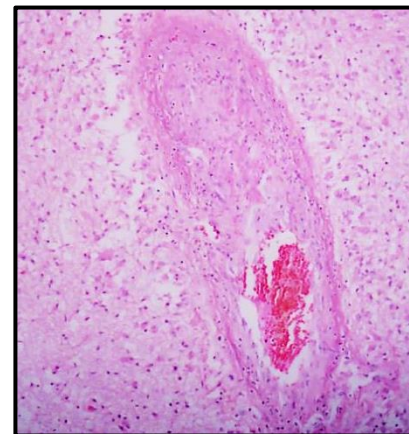
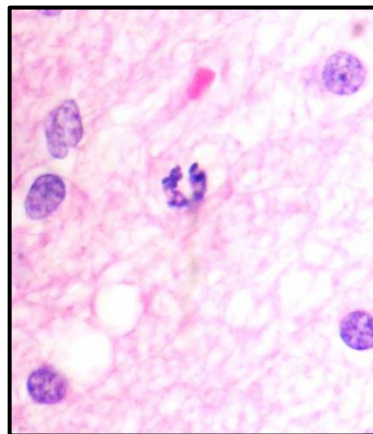
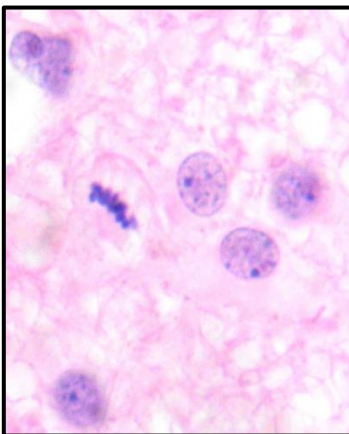


Casos 6, 12, 9 y 1. Neuronas de diferentes tamaños, en su mayoría hipertróficas, con pérdida de la polaridad y tendencia a la agrupación; algunas multinucleadas, otras con marginación periférica de la sustancia de Nissl y prolongaciones citoplasmáticas múltiples.

2. Componente glial neoplásico.

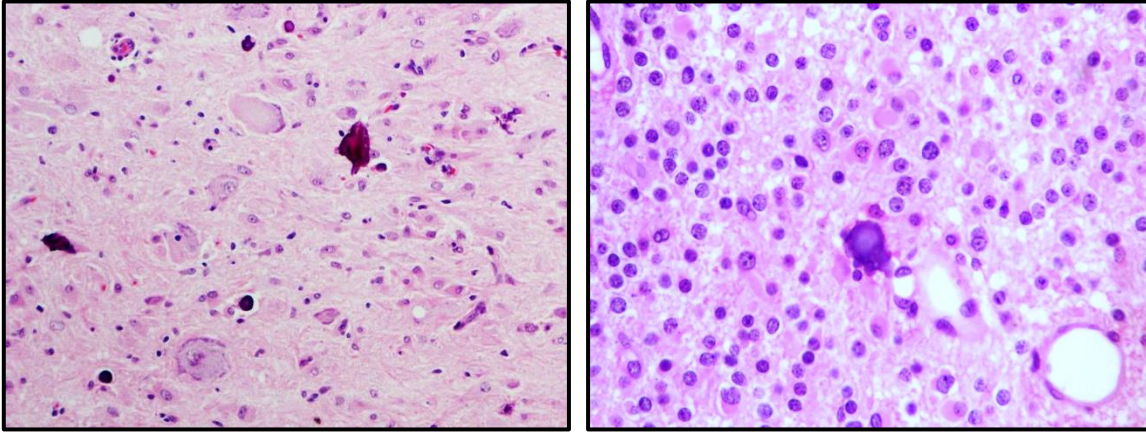


Casos 1, 2 y 13. Grado bajo. A. Astrocitoma difuso. B. Oligodendroglioma. C. Astrocitoma pilocítico.

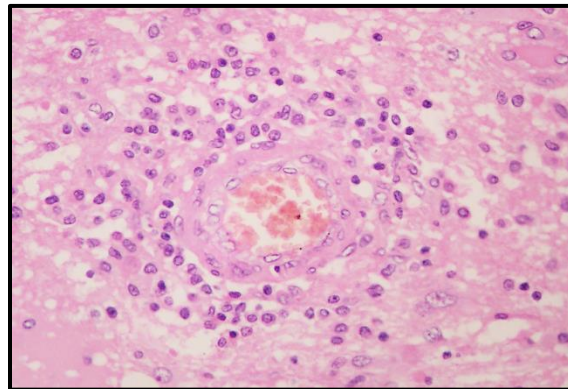


Casos 8 y 4. Grado alto. Actividad mitósica y proliferación endotelial capilar (derecha).

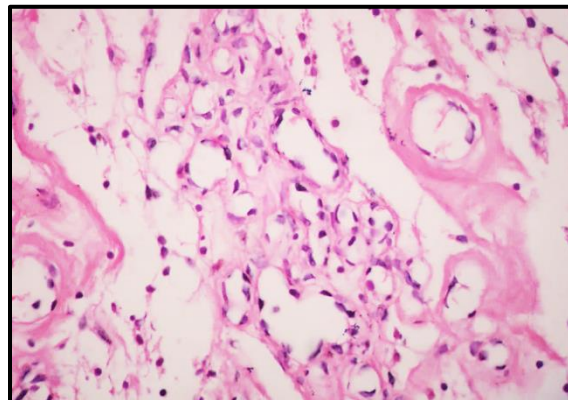
3. Otras características.



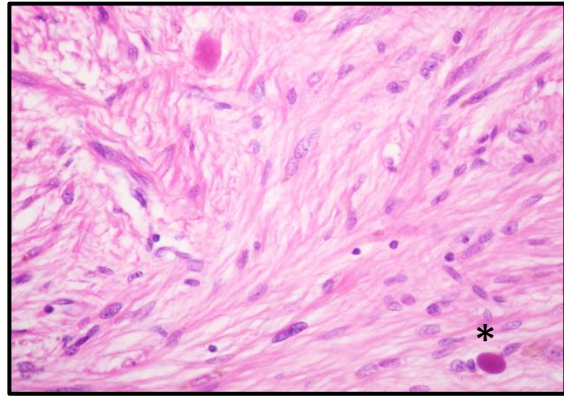
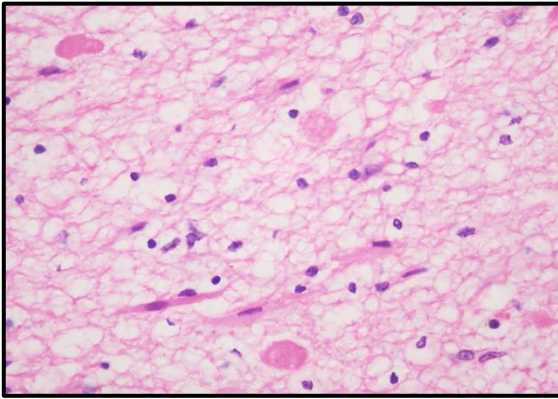
Casos 9 y 8. Calcificaciones.



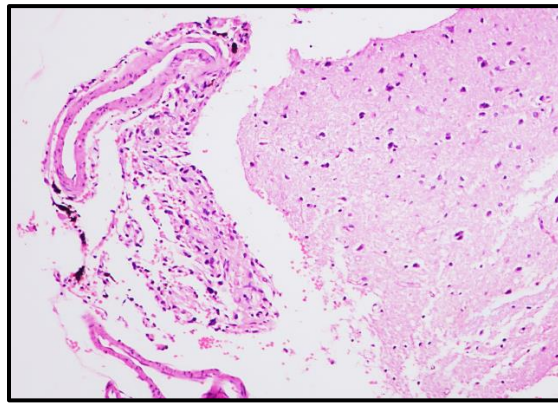
Caso 2. Infiltrado linfocitario perivascular.



Caso 3. Malla capilar prominente (vasos glomeruloides). Hialinización vascular.

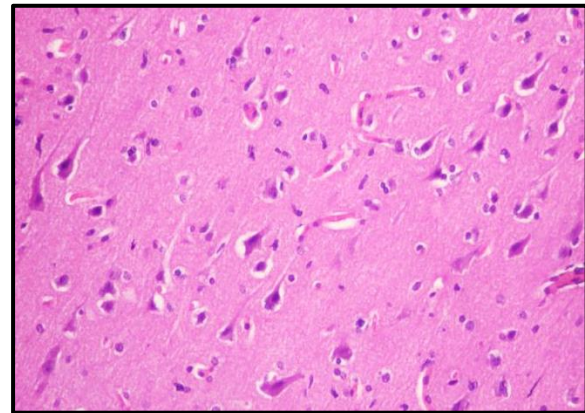
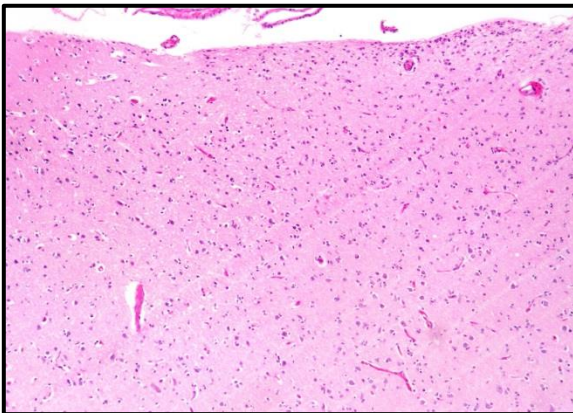


Casos 5 y 13. Cuerpos granulares eosinófilos. Cuerpo hialino (derecha*).

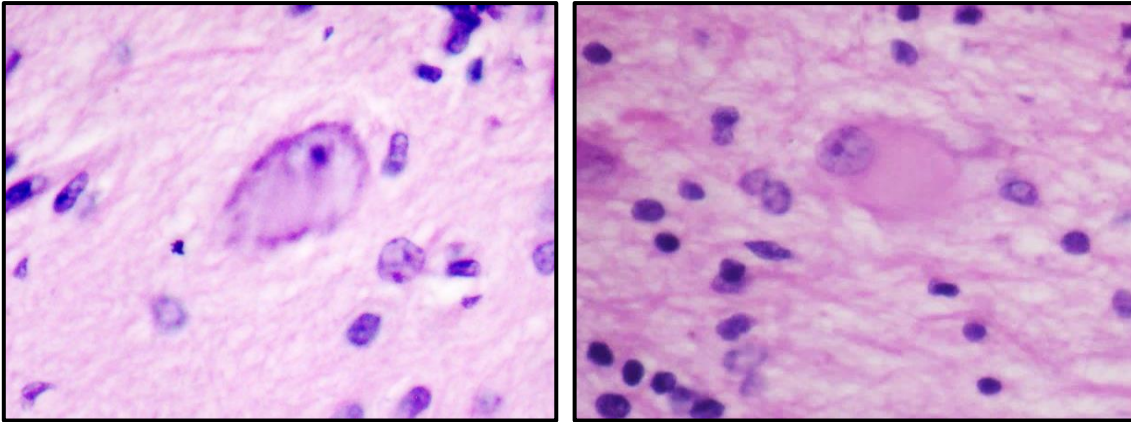


Caso 11. Diseminación leptomeníngea.

4. Displasia cortical focal.

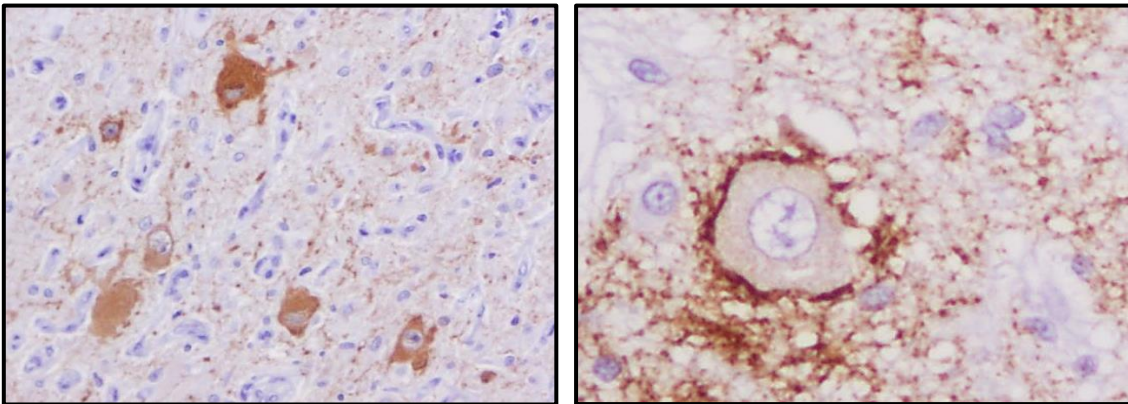


Casos 8 y 9. Dislaminación cortical.

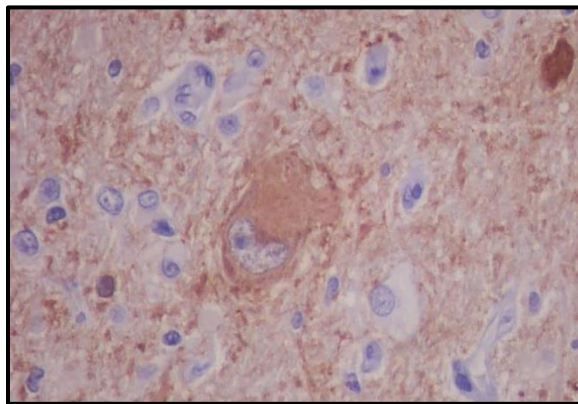


Casos 6 y 13. Neuronas dismórficas y balonoides.

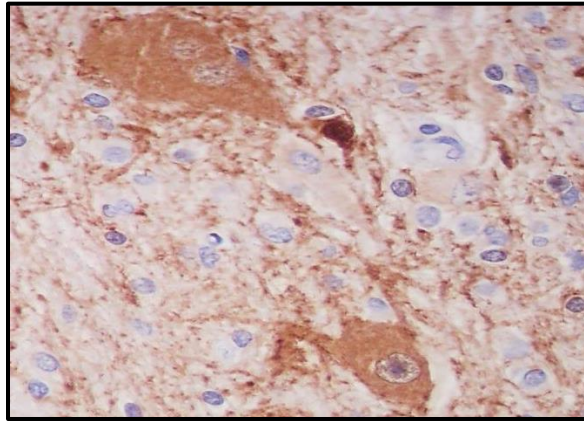
5. Inmunohistoquímica.



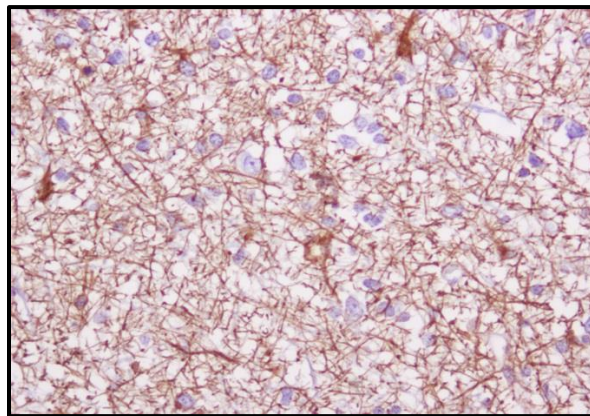
Sinaptofisina (SIN). Positividad citoplasmática difusa y perimembranosa.



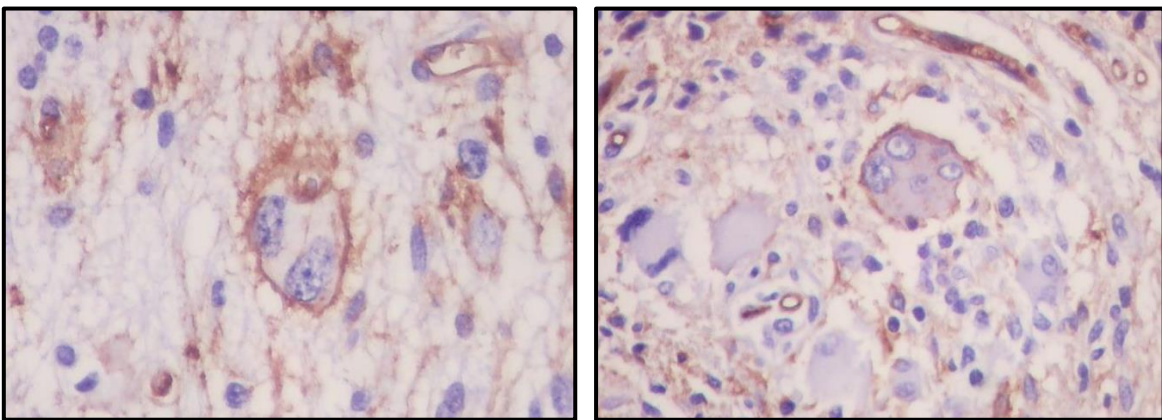
Neurofilamentos (NEFIL).



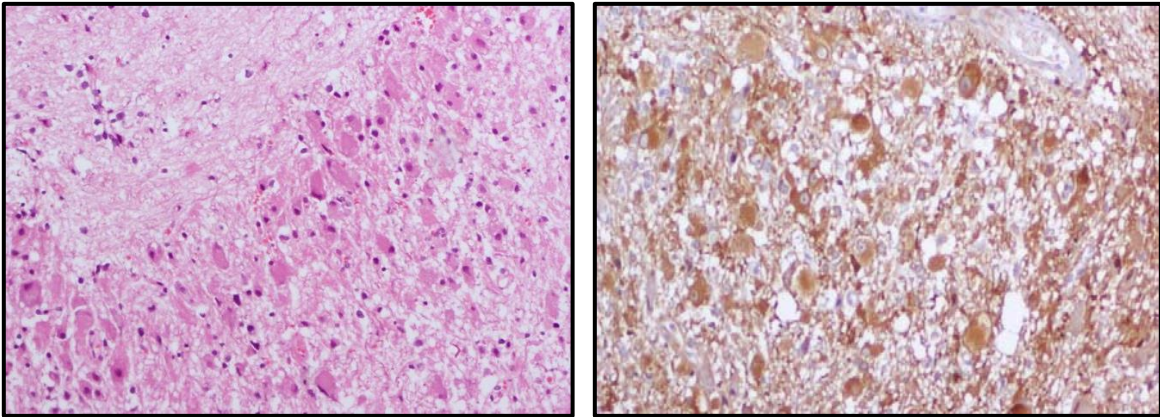
Enolasa neurona específica (ENE).



Proteína ácida gliofibrilar (PAGF).



Casos 13 y 6. CD34. Positivo en el componente neuronal neoplásico (control interno presente).

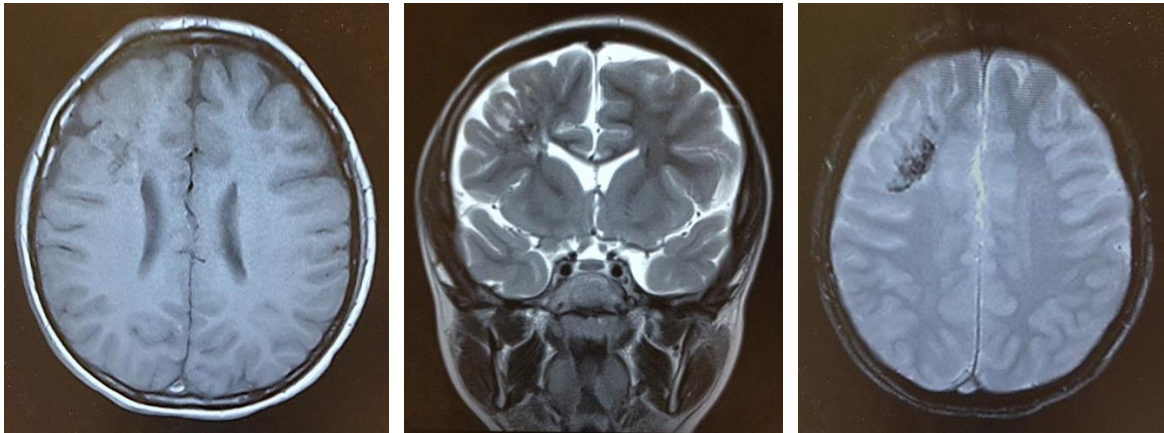


Caso 15. Gangliocitoma displásico del cerebelo (Enfermedad de Lhermitte-Duclos).

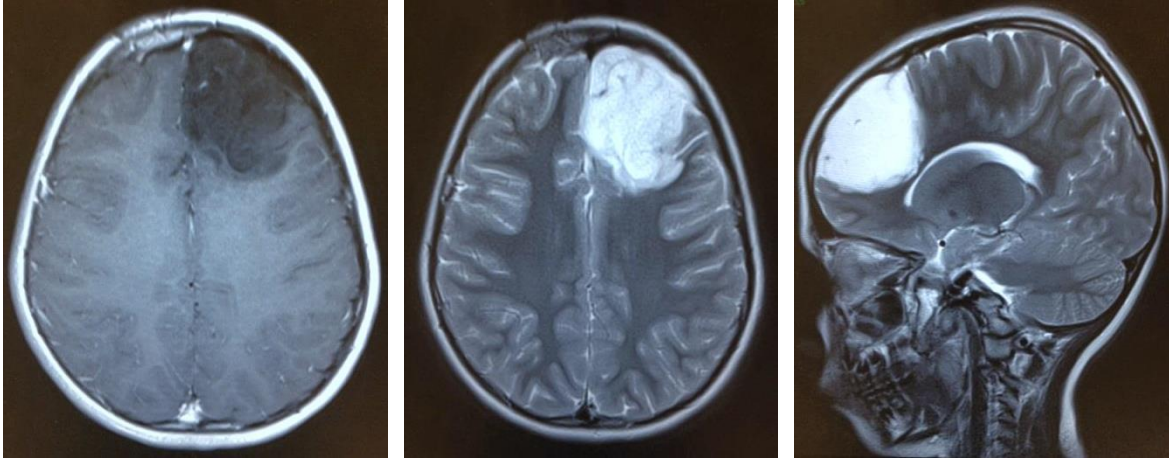
HE (derecha). Sinaptofisina (izquierda).

Estudios de Imagen.

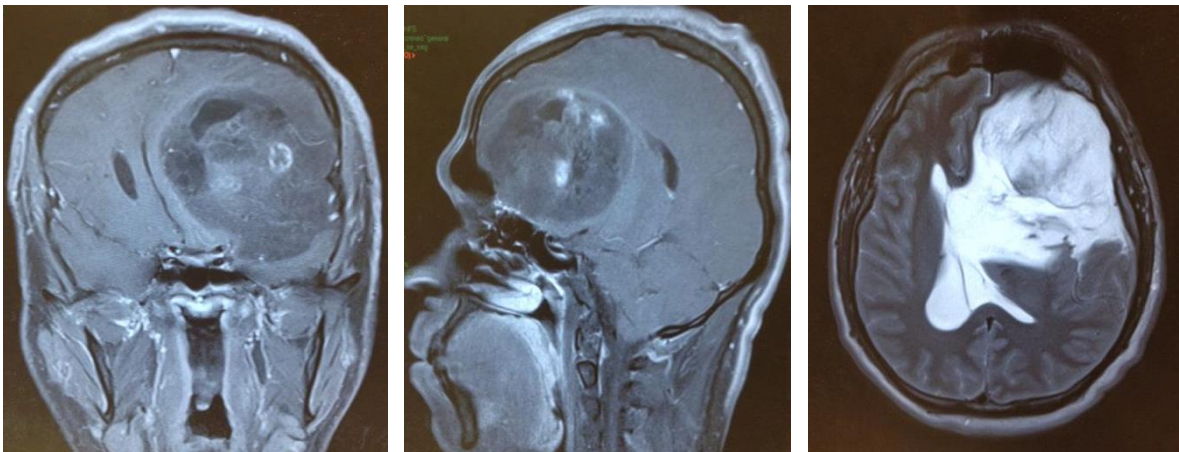
1. Resonancia Magnética.



Caso 9. T1 corte axial (izquierda); T2 corte coronal y T2 estrella corte axial (derecha). Se observa lesión sólida localizada en la región córtico-subcortical de la segunda circunvolución frontal derecha, hipointensa en la secuencia T1 y con intensidad de señal heterogénea de predominio hipointenso en la secuencia T2. Se evidencia además calcificación dada imagen hipointensa en T2 estrella.

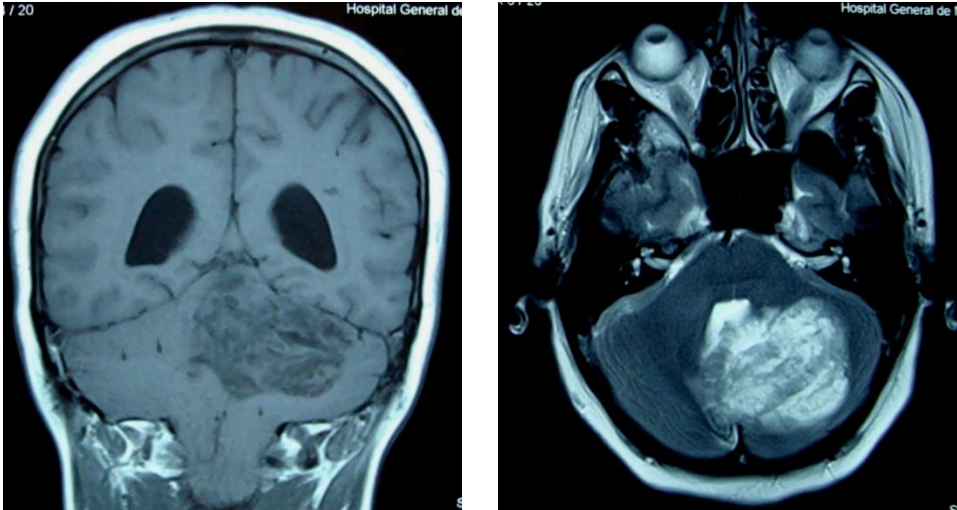


Caso 10. T1 contrastado, corte axial (izquierda); T2 cortes axial y sagital (derecha). Se observa expansión y ensanchamiento de las circunvoluciones superior y media del lóbulo frontal izquierdo. La lesión es hipointensa, con ausencia de realce tras la administración del medio de contraste en T1, e hiperintensa en la secuencia T2. Se identifica también, edema perilesional.



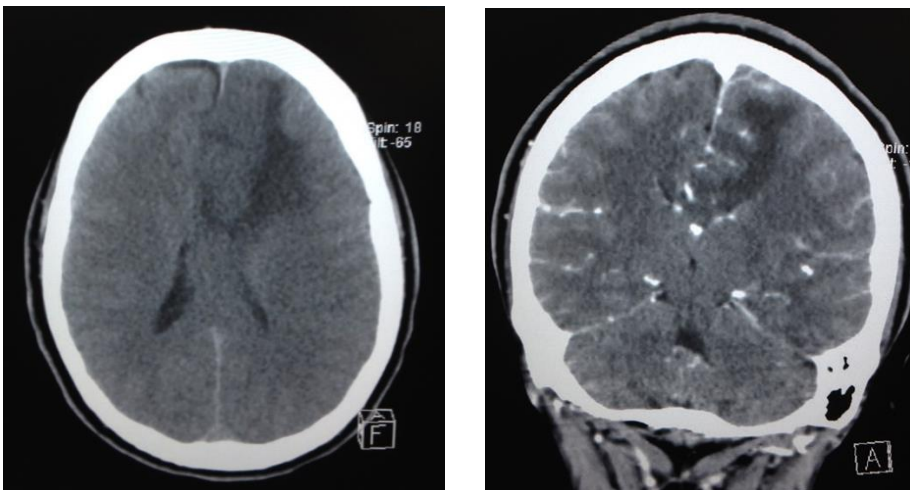
Caso 11. T1 contrastado, cortes coronal y sagital (izquierda); T2 corte axial (derecha). Se observa lesión sólida bien circunscrita, localizada en los lóbulos frontal y temporal izquierdos, hipointensa con ligero realce tras la administración del medio de contraste en la secuencia T1, e hiperintensa en la secuencia T2. Se evidencia además, presencia de pequeñas zonas quísticas y edema vasogénico.

Gangliocitoma displásico del cerebelo.

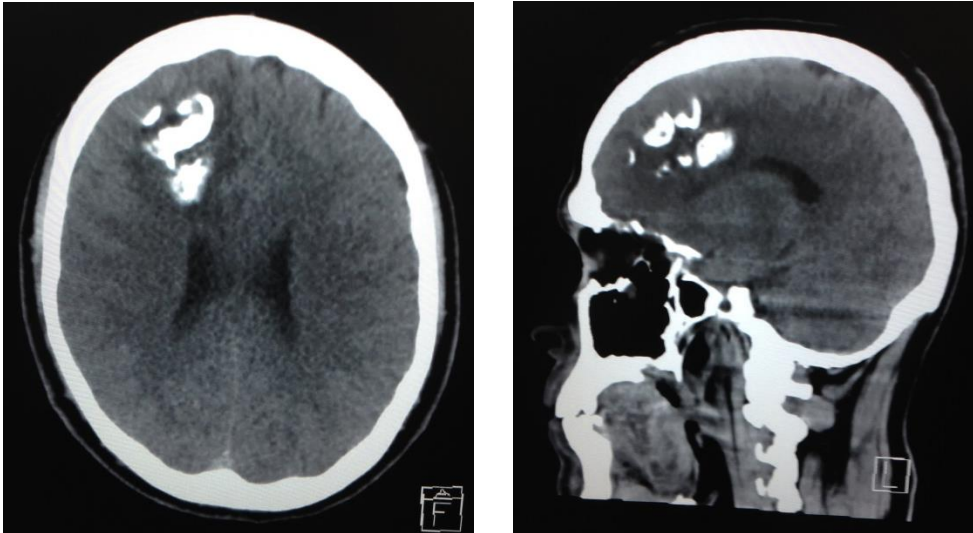


Caso 15. T1 corte coronal (izquierda), T2 corte axial (derecha). Se observa lesión que expande las folias cerebelosas, la cual ocupa gran parte del hemisferio cerebeloso izquierdo y desplaza el vermis hacia el lado contralateral, mide 5.8 x 5.3 x 6.7 cm, es hipointensa en la secuencia T1 e hiperintensa en T2, con el característico aspecto estriado o “atigrado”.

2. Tomografía Computada.



Caso 7. Cortes axial en fase simple (izquierda) y coronal contrastado (derecha). Se observa lesión sólida hipodensa, mal delimitada, localizada en el lóbulo frontal izquierdo, con importante edema vasogénico, la cual no realza tras la administración del medio de contraste.



Caso 8. Cortes axial (izquierda) y sagital (derecha). Se evidencia lesión sólida hipodensa, mal delimitada, localizada en el lóbulo frontal derecho, con calcificación extensa (áreas hiperdensas) y moderado edema circundante.