



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA



**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“Neoplasias Primarias de Sistema Nervioso Central en
Pacientes Pediátricos: Caracterización Morfológica e
Inmunofenotípica”**

2004-2014

**TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DRA. DIANA LAURA DÍAZ PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. TERESA CRISTINA CUESTA MEJÍAS

ASESOR DE TESIS: DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

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

Dr. José Rafael Peñavera Hernández
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Anatomía Patológica
Hospital Juárez de México

Número de registro de tesis: HJM2441/14-R

Dra. Teresa Cristina Cuesta Mejías
DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Rafael Peñavera Hernández
ASESOR DE TESIS

A Miguel Alejandro y Gael Alejandro

CONTENIDO

Antecedentes	6
Delimitación del problema	25
Planteamiento del problema	26
Justificación	26
Hipótesis	26
Objetivos	27
Material y métodos	28
Criterios de selección	29
Variables	30
Resultados	33
Discusión	37
Conclusiones	41
Recomendación	42
Referencias	43
Anexo 1	46
Anexo 2	51

“Neoplasias Primarias de Sistema Nervioso Central en Pacientes Pediátricos: Caracterización Morfológica e Inmunofenotípica”

ANTECEDENTES

Los tumores del sistema nervioso central incluyen todos aquellos tumores que asientan tanto en el encéfalo como la médula espinal. Rara vez hacen metástasis a distancia, y entre ellas las más frecuentes lo hacen a través del líquido cefalorraquídeo. El sistema nervioso central no posee vasos linfáticos, por lo que no producen diseminación por vía linfática ganglionar. Representan el segundo tumor más frecuente en la población pediátrica, después de las leucemias.^{1, 2, 3 y 4.}

Dentro de las neoplasias sólidas los tumores cerebrales son los más frecuentes. A nivel mundial se reporta una frecuencia del 12% y una incidencia de 25 a 40 casos por millón de niños en Estados Unidos de América.^{3 y 4}

El CBTRUS 2014 (Central Brain Tumor Registry of the United States) reporta en niños de 0 a 19 años para el periodo 2007-2011 una incidencia de 5.42 casos por 100,000, por año, con un total de 22, 535 tumores en este grupo de edad. La relación hombre: mujer es de 1.06:1.^{3 y 4}

En los principales hospitales de la Ciudad de México (Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Centro Médico Nacional La Raza IMSS, Hospital General de México, Hospital Infantil de México, Instituto Nacional de Pediatría, Centro Médico Nacional —20 de Noviembre— ISSSTE) se reporta una frecuencia general del 10.9% al 12% y una incidencia general de 3.3 a 3.5 casos por cada 100,000 niños.^{4, y 6.}

Desde el punto de vista clínico existen conceptos generales importantes que se deben considerar para atender a un niño con un tumor cerebral:

1. Realizar un diagnóstico apropiado, para determinar con precisión la etapa de la enfermedad y así dar la terapéutica indicada.
2. Los niños con tumores primarios cerebrales representan un reto terapéutico importante. Por tanto, para obtener resultados terapéuticos óptimos se requiere de los esfuerzos coordinados de especialistas pediátricos en campos como neurocirugía, neurología, rehabilitación, neuropatología, radiooncología, oncología médica, neurorradiología, endocrinología y psicología, y que tengan conocimientos especiales sobre el cuidado de pacientes con estas enfermedades.
3. Más del 50% de los niños a los que se les diagnostica un tumor cerebral sobrevivirán cinco años a partir del diagnóstico. En algunos subgrupos de pacientes, es posible obtener una tasa aún más elevada de supervivencia y curación. El tratamiento de cada niño deberá realizarse con intención curativa. Antes de iniciar la terapéutica se deberán considerar las secuelas posibles a largo plazo de la enfermedad y su tratamiento.⁷

En cuanto a fisiopatología, hay que considerar las siguientes posibilidades:

a) Desplazamiento de estructuras dentro de la caja craneana y conos de herniación. Éstos son: 1. el agujero occipital. 2. la incisura del tentorio y el dorso de la silla turca. 3. la hoz del cerebro; y 4. los artificiales, por fractura o cirugía.

b) Edema cerebral tumoral de tipo vasogénico, producido por una permeabilidad anormal de los vasos. El edema predomina en la sustancia blanca.

c) Destrucción tisular: las dos situaciones anteriores condicionan daño tisular que puede ser de diferentes magnitudes.

La clínica se aborda desde una doble óptica: manifestaciones de hipertensión intracraneana y datos de localización.

a) Manifestaciones de hipertensión intracraneana:

1. La cefalea es de 55 a 77% de los casos. Para otros, el dolor está presente en 100% de los casos.

2. La irritabilidad es más frecuente a menor edad.

3. El vómito en proyectil con frecuencia de 39 a 60% en supratentoriales, y de 73 a 78% en infratentoriales.

4. El edema de papila está en 37% de los casos supratentoriales, y de 68 a 90% de los infratentoriales.

5. La diplopía se debe a signos de la hipertensión intracraneana o de localización, por afección de los pares craneales oculomotores: III, IV, VI, y se presenta en 8 a 65% de los casos.

6. El aumento del perímetro cefálico es de valor diagnóstico en los niños por debajo de dos o tres años de edad, y de 6 y 16% en los tumores infratentoriales.

7. Las alteraciones de la conciencia generalmente acompañan a cuadros de hipertensión intracraneana. La frecuencia es de 14 y 21%.

b) Datos de localización:

A. Pares craneales (PC):

PC I. Puede haber anosmia, así como, en ocasiones, alucinaciones olfatorias, cacosmia y crisis uncinadas, en tumores temporales o del surco olfatorio.

PC II. El edema de papila o la atrofia óptica se ven en 68 a 90% de los tumores intracraneales. La disminución de la agudeza visual es de 8% en tumores intracraneales de fosa posterior, y de 42% en los de la región selar y paraselar. Las alteraciones del campo visual dan una referencia anatomotopográfica precisa.

PC III, IV y VI. Parálisis oculomotoras. Las lesiones de la fosa posterior afectan más al VI. El III se comprime en los tumores intraparenquimatosos. En la compresión de la placa cuadrigémina y en lesiones de fosa posterior hay un síndrome de Parinaud.

PC V. La neuralgia del trigémino en un niño sugiere la existencia de una neoplasia que esté comprimiendo el nervio.

PC VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII. Lesiones múltiples de nervios craneanos bajos. Estos datos, con lesión de fascículos largos, ataxia y nistagmo es patognomónica de tumor infiltrante del tallo cerebral.

B) Epilepsia: En adultos y niños, la epilepsia aparece en 34.1 a 90% de tumores intracraneales. No se ha dado la importancia debida a esta manifestación. Los fenómenos de localización característicos de las crisis parciales indican el sitio de la neoplasia.

C) Signos deficitarios focales:

1. Motores y de liberación piramidal: son más frecuentes en los tumores hemisféricos, entre 23 y 80%. En fosa posterior, entre 16 y 52%.

2. Sensitivos: hipoestesias, parestesias, disestesias; las manifestaciones más complejas son poco buscadas y referidas, tales como las agnosias táctiles, la astereognosia y la somatoprosopagnosia, entre otras.

3. Afasias y apraxias: la afasia motriz se presenta en 8% de los tumores hemisféricos. Junto con la sensorial, es indicadora de lesión en el hemisferio dominante. Las apraxias se ven en la lesión cortical de las áreas parietales de asociación sensitiva.

4. Trastornos hipotalámicos e hipofisarios. Los tumores de la región selar y paraselar dan manifestaciones endocrinas en 66 a 90% de los casos; la diabetes insípida va de 8 a 24%. Existe estatura baja en 23 a 45% de los casos. Los trastornos del apetito van de 11 a 18%, así como la pubertad retrasada o precoz de 2 a 14%, y el hipotiroidismo en 14%. También hay trastornos conductuales.

D) Datos de lesión infra y supratentorial:

1. Infratentorial. En casos de tumor de la región pineal, existirá un síndrome cerebeloso en 15 a 72% de los casos, con ataxia de 18 a 22%. En casos de tumor de fosa posterior este síndrome es de 95%. También se han detectado trastornos en la memoria motriz.

2. Supratentoriales. Lo ya referido anteriormente. Los exámenes de imagen son dos principalmente: la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética (RM). El resto es complementario. La arteriografía cerebral, las ventriculocisternografías, la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la gammagrafía son aún útiles para algún tipo de tumor, en su evolución o su complicación.

Los cuatro métodos para tratar los tumores intracraneales son: quirúrgico, radioquirúrgico, quimioterápico y radioterápico. La cirugía puede ser a cielo abierto, con endoscopia o esterotaxia; puede utilizarse más de una modalidad, una después de la otra, o auxiliarse, como sucede con la cirugía a cielo abierto y la endoscopia. Cuando el diagnóstico por endoscopia y esterotaxia lo indica, se opera a cielo abierto y, en casos de duda sobre la existencia de una recidiva o residuo tumoral, después de una biopsia a cielo abierto, se podrá utilizar la esterotaxia y la radiocirugía. La endoscopia soluciona a un tiempo la hidrocefalia que en ocasiones acompaña a los tumores intracraneales, y la toma de biopsia. En ocasiones, ha sustituido a ciertas técnicas, como el abordaje de los tumores hipofisarios por vía transesfenoidal. Recientemente, la radiocirugía se utiliza en pequeños tumores, así como residuos o recidivas, situados en lugares de difícil acceso o cercanos a estructuras funcionales, a vasos o nervios. Actualmente se

ponen en práctica otros métodos de tratamiento, como el inmunológico y el genético. Los meduloblastomas tratados con cirugía radical, más quimioterapia y radioterapia, tienen una supervivencia de 35 a 75% a cinco años, y a menor edad peor es el pronóstico.^{5 y 7}

En cuanto a los factores genéticos predisponentes para desarrollar un tumor cerebral, el 4% de los tumores cerebrales se asocian a síndromes hereditarios o enfermedades genéticas multifactoriales. Los síndromes hereditarios con mayor predisposición tumoral en el sistema nervioso central son: Neurofibromatosis I y II, Esclerosis Tuberosa, Enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de poliposis familiar y síndrome carcinomatoso de células basales nevoides.

La tasa de incidencia estandarizada para padecer un tumor cerebral entre familiares es del 2,55% y el sexo también es un factor de riesgo para padecer determinados tumores cerebrales.

La irradiación craneal, incluso a dosis bajas, aumenta la incidencia de tumores primarios del sistema nervioso central^{6, 7, 8, 9, 10 y 11}.

SÍNDROMES FAMILIARES ASOCIADOS A NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL^{9, 11 y 12}

SÍNDROME	LOCUS	GEN	TIPO DE NEOPLASIA
Neurofibromatosis tipo I	17q11	NF1	Neurofibroma, tumor maligno de vaina nerviosa periférica, glioma de nervio óptico y meningioma
Neurofibromatosis tipo II	22q12	NF2	Schwannoma, meningioma y ependimoma
Esclerosis tuberosa	9q34/16p13	TSC1/TSC2	Astrocitoma subependimario de células gigantes
Von Hippel-Lindau	3p25	VHL	Hemangioblastoma
Síndrome de Li-Fraumeni	17p13	TP53	Glioma
Síndrome de Gorlin	9q22	PTCH	Meduloblastoma
Síndrome de Turcot	5q21	APC	Astrocitoma, glioblastoma y meduloblastoma
Síndrome de Cowden	10q23	PTEN	Gangliocitoma displásico del cerebelo
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	11q13	MEN1	Adenoma pituitario
Síndrome de predisposición de tumor rabdoide	22q11	SMARCB1	Tumor rabdoide/teratoide atípico

TUMORES ASTROCÍTICOS

-El astrocitoma pilocítico es el tumor astrocitario más frecuente en la infancia y el 70% de los casos ocurre en pacientes menores de 20 años. Su distribución topográfica, las características radiológicas, los patrones tisulares, los rasgos histológicos, el patrón de crecimiento y los factores pronósticos conforman una entidad clinicopatológica bien definida que corresponde a tumores grado I (OMS 2007)¹⁴. Los marcadores citológicos e histológicos de malignidad en otros tumores, sobre todo astrocitarios, incluso la infiltración tumoral del espacio subaracnoideo, carecen de valor pronóstico en éste.

Su localización cerebelosa es la más frecuente, y en la población infantil los astrocitomas de cerebelo son casi exclusivamente pilocíticos (97%). En esta localización, la cirugía frecuentemente comporta una extirpación completa, mientras que en su característica localización cerebral en el tálamo, en las paredes del tercer ventrículo o en su localización parcialmente intraventricular, la resección completa es difícil y el pronóstico está muy condicionado el tratamiento quirúrgico. Su localización en el nervio óptico es típicamente pediátrico; un pequeño porcentaje de los mismos se asocia a neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), en cuyo caso suelen ser bilaterales. En esta localización, frecuentemente se someten a radiación por falta de biopsia o de un diagnóstico específico.^{9, 10, 11,y 13}

- El Xantastrocitoma pleomórfico constituye el 1% de tumores astrocitarios y afecta, sobre todo, a niños y adultos jóvenes. Dos tercios de los enfermos son menores de 18 años. Localizado generalmente intraparenquimatoso, se distingue por su carácter circunscrito y su localización superficial relacionada con las meninges. La historia clínica se asocia típicamente a convulsiones resistentes al

tratamiento. Los rasgos histológicos complejos de este tumor son especialmente característicos e incluyen un patrón fascicular, trama reticulínica rica, células astrocitarias pleomórficas y astrocitos lipidizados o xánticos como datos positivos más importantes y constantes. Adquieren especial relevancia en el diagnóstico correcto de este tumor los datos negativos, como la inexistencia de mitosis, necrosis o hiperplasia endotelial. Su carácter abigarrado y su celularidad pleomórfica, que podría calificarse de atípica, dan pie a que frecuentemente se diagnostique como tumor mesenquimal maligno o glioblastoma multiforme. Frente a esta morfología de tumor pleomórfico, su pronóstico es favorable y corresponde a un grado II (OMS 2007)¹⁴.

-El astrocitoma subependimario de células gigantes Es una neoplasia localizada en la pared de los ventrículos laterales, circunscrita, a menudo calcificada y benigna grado I (OMS 2007)¹⁴, que se asocia al complejo de esclerosis tuberosa. Su incidencia es del 6 al 16% en estos pacientes y puede iniciarse clínicamente en niños o jóvenes. Histológicamente está formado por células de aspecto ganglionar que muestran ambigüedad inmunofenotípica. El aumento de la actividad mitótica o la atipia celular, en alguno de estos casos, carecen de significado pronóstico. Se ha discutido frecuentemente si se trata de un hamartoma o de un verdadero tumor^{9, 10, 11, 12 y 15}.

TUMORES NEURONALES Y NEUROGLIALES

Son tumores poco frecuentes que tienen en común la presencia de diferenciación neuronal más o menos extensa, entremezclada o no con un componente de diferenciación glial. Casi todos los tipos que forman el grupo implican un buen pronóstico y corresponden a grados I o II (OMS 2007)¹⁴. De ellos, solamente el ganglioglioma/astrocitoma desmoplásico infantil es casi exclusivamente infantil (menores de 2 años), mientras que el gangliocitoma, el ganglioglioma, el tumor disembrionárico neuroepitelial y el neurocitoma central pueden verse a cualquier edad, incluso en niños. Estos tumores causan frecuentemente convulsiones parciales complejas, tienen predilección por el lóbulo temporal, en el 5% de los casos se asocian a anomalías congénitas y se relacionan con la cirugía de la epilepsia resistente al tratamiento. Muchas veces hay serias dificultades diagnósticas para separar los tumores de células ganglionares de aquellas neoplasias gliales que están infiltrando la sustancia gris y, por tanto, muestran neuronas atrapadas, así como para separarlos de otros tumores neuroepiteliales con células grandes cuyo nucléolo evidente les confiere aspecto ganglionar. Además, algunos rasgos histológicos característicos de los tumores astrocitarios, como los cuerpos granulares eosinofílicos, presentes en el astrocitoma pilocítico y el xantoastrocitoma pleomórfico, pueden estar presentes también en los tumores de células ganglionares^{10, 11 y 12}.

TUMORES EPENDIMARIOS

Son tumores neuroepiteliales derivados de células que expresan diferenciación endimaria. Constituyen entre el 6 y el 12% de los tumores intracraneales infantiles y el 30% de aquellos que se dan en menores de 3 años. Pueden localizarse en cualquier región a lo largo del sistema ventricular y del canal espinal, pero el 70% de los intracraneales lo hace en la fosa posterior y, de éstos, la mitad se origina en el piso del cuarto ventrículo. En los niños más pequeños predomina claramente la localización infratentorial. Patrones histológicos diferentes dan lugar a subtipos o variantes de endimoma que pueden ser diagnóstico diferencial con tumores de otros grupos. Histológicamente corresponden a un grado II (OMS 2007)¹⁴. Sin embargo, uno de los aspectos más controvertidos de estos tumores es el intento de establecer unos criterios histológicos de graduación. No es raro encontrar variaciones intralesionales significativas en el grado de diferenciación tumoral que se expresan en forma de nódulos que muestran pleomorfismo citológico, actividad proliferativa, necrosis y todos aquellos parámetros que condicionan malignidad obligada en los tumores astrocitarios. Un marcador histológico de anaplasia que parece emerger como un criterio pronóstico independiente es un índice de proliferación celular superior al 4%, mientras que la evaluación de la apoptosis de las células tumorales no ha aportado información pronóstica. Además, no existe una relación clara entre las características histológicas y el comportamiento clínico de la neoplasia. Junto a la histopatología, la identificación de otros parámetros con valor pronóstico es un asunto discutido y pendiente de resolver. La supervivencia es significativamente menor en los niños menores de 3 años. La localización infratentorial comporta

también un peor pronóstico, así como la evidencia de extensión de la enfermedad a través del líquido cefalorraquídeo y la amplitud de la resección quirúrgica. Todos ellos son indicadores que influyen en el curso clínico. La incidencia referida del ependimoma anaplásico grado III (OMS 2007)¹⁴ es muy variable, debido a la poca claridad en los criterios histológicos de malignidad.

TUMORES DE PLEXOS COROIDEOS

Constituyen neoplasias intraventriculares derivadas del epitelio de los plexos coroideos o sus células progenitoras específicas. Éstos, de origen neuroepitelial, están formados por un epitelio muy especializado con funciones de secreción y absorción. Los tumores poseen muchas similitudes con los papilomas y los carcinomas sistémicos. Representan el 2-4% de los tumores cerebrales en niños, pero constituyen el 10-20% de los que se manifiestan en el primer año de vida. Incluso pueden verse en la vida fetal, porque son uno de los tumores cerebrales congénitos más frecuentes. Los ventrículos laterales se afectan en el 50% de los casos, el cuarto ventrículo en el 40%, y sólo en el 5% se localizan en el tercer ventrículo. Constituyen un espectro tumoral que se extiende desde lesiones bien diferenciadas hasta otras muy agresivas. El papiloma es un tumor benigno, de crecimiento lento, que corresponde a un grado I (OMS 2007)¹⁴. La pérdida de la arquitectura papilar, la poliestratificación, el pleomorfismo, las mitosis, un elevado índice de proliferación celular, la necrosis y la infiltración tumoral del tejido cerebral vecino son criterios que indican malignidad y que el tumor corresponde a un carcinoma de plexos, grado III (OMS 2007)¹⁴. Este último, además de diseminación meníngea, puede dar lugar a metástasis sistémicas. El 20-40% de

los tumores de plexos son carcinomas y el 80% de los mismos se dan en niños¹⁰,

11, 12 y 13

TUMORES EMBRIONARIOS

Se agrupan en este apartado aquellos tumores malignos, de considerable heterogeneidad intra e intertumoral, constituidos por la proliferación de células redondas indiferenciadas, con abundantes mitosis y fenómenos de apoptosis. Constituyen, por su incidencia, una fracción muy importante de los tumores pediátricos, pero su origen y clasificación son temas muy discutidos. Particularmente, el término "tumor neuroectodérmico primitivo" (TNEP) ha suscitado largas controversias. Durante años se usó para incluir un subgrupo de tumores embrionarios ampliamente distribuido a través del sistema nervioso central y caracterizado histológicamente por células muy indiferenciadas. La introducción de la inmunohistoquímica y de los estudios genéticos moleculares ha realizado las diferencias entre algunas de las entidades TNEP mejor conocidas. La consecuencia ha sido que algunos tumores incluidos como TNEP se han relocalizado en diferentes grupos tumorales de la última clasificación OMS 2007, de modo que el uso de este ha quedado restringido a un tumor del cerebro o supraselar formado por células neuroepiteliales poco o indiferenciadas y que muestran capacidad de adoptar rasgos divergentes de diferenciación. La mayoría de las lesiones muestran características de la línea neuronal.

Otros tumores de este grupo constituyen entidades histológicamente identificables, Todos ellos tienden a la diseminación a través del espacio subaracnoideo y corresponden a tumores grado IV (OMS 2007)¹⁴. Estos son: meduloepitelioma,

ependimoblastoma, TNEP supratentorial, tumor rabdoide/teratoide atípico (TR/TA) y meduloblastoma.

El meduloblastoma es el tumor embrionario del cerebelo y, a su vez, el tumor embrionario intracraneal más frecuente. Es el segundo tumor en incidencia durante la infancia: constituye el 20% de todos los tumores del SNC infantiles y el 70% de los mismos ocurren en pacientes menores de 16 años. Su incidencia máxima es a los 7 años, pero también se han publicado casos de afectación prenatal y neonatal. El 75% de de estos tumores se localiza en el vérmix cerebeloso. A pesar de su heterogeneidad intratumoral, la variedad de subtipos histológicos y la irregularidad y variedad de los resultados inmunohistoquímicos para diferentes proteínas. Una elevada densidad celular, abundantes mitosis y apoptosis, así como gran tendencia a la infiltración subaracnoidea, son rasgos comunes a todas las variantes de meduloblastoma. La identificación de estos subtipos tiene, a veces, implicaciones pronósticas o puede suponer grupos patogénicamente separados. Estas variantes reconocidas son: meduloblastoma clásico, meduloblastoma desmoplásico, meduloblastoma con nodularidad y diferenciación neuronal avanzada, meduloblastoma de células grandes, medulomioblastoma y meduloblastoma melanótico.

El tumor rabdoide/teratoide atípico TR/TA se trata de una neoplasia que afecta a niños muy pequeños, fundamentalmente menores de 3 años, y que se localiza en la fosa posterior en el 52% de los casos y afecta con frecuencia al ángulo pontocerebeloso. Un tercio de los casos muestra ya diseminación en el momento del diagnóstico. Algunas de sus características biológicas e histológicas son

similares a las de los tumores rabdoideos malignos de riñón. Clínicamente, son muy agresivos y la supervivencia media, a pesar del tratamiento, es de dos años en menos del 20% de los casos. Aunque las células rabdoideas son un rasgo histológico característico, con frecuencia presentan componentes de distintas líneas de diferenciación, por lo que dan lugar a serios problemas de diagnóstico diferencial^{16 y 17}. Genéticamente, se caracteriza por monosomía del cromosoma 22 o delección parcial del 22q11.2. En esta región se localiza el gen hSNF5/INI-1, cuya inactivación está implicada en la patogénesis de este tumor. Recientemente, se ha descrito el hallazgo la inactivación de este mismo gen en tumores de plexos coroideos, lo que apunta hacia una estrecha relación patogénica entre ambos tumores.^{10, 11, 12, 13, 18 y 19}

TUMORES MENÍNGEOS

Son muy infrecuentes en la infancia. Constituyen el 2,5% de los tumores pediátricos del SNC. Suelen presentar una frecuencia más elevada en localizaciones no usuales y tamaños mayores que en los adultos. Los meningiomas son un marcador de la neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) y se sabe que son inducidos por bajas o altas dosis de radiación tras un período prolongado libre de ellos. Sin embargo, en el caso de la población infantil hay una mayor probabilidad de existencia de estos factores predisponentes. El espectro de cuadros histológicos que da lugar a las distintas variantes de meningiomas (grados I o II¹⁴) coincide con los que se ven en adultos, pero la mayoría de las series reconocen una mayor tendencia en los niños a los tumores que

histológicamente son de alto grado (grado III¹⁴) y que biológicamente se comportan con gran agresividad^{9, 10 y 11}.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Estos tumores son raros en el SNC, y constituyen el 0,5% de los intracraneales.

Germinoma: Se presenta en las dos primeras décadas de la vida, sobre todo a los 10-12 años, y tiene una incidencia dos veces superior en los niños. Sus rasgos histológicos son característicos y no difieren de los que muestran los localizados en el testículo o el ovario. El componente citológico linfocitario característico, predominantemente T, que forma parte de estos tumores es de densidad variable de unos casos a otros y puede plantear en algunas situaciones el diagnóstico diferencial con la enfermedad inflamatoria granulomatosa, de especial relevancia ante el hecho de la escasez del tejido para biopsia. El estudio citológico del líquido cefalorraquídeo y el uso de marcadores inmunohistoquímicos de células germinales en él han facilitado el diagnóstico y el abordaje terapéutico de los germinomas. El diagnóstico diferencial más común y relevante es el que se puede plantear con los tumores del parénquima pineal, como el pineocitoma, o los de diferenciación intermedia.

Teratomas intracraneales: son tumores raros que ocurren, predominantemente, en las dos primeras décadas de la vida; sin embargo, son uno de los tumores cerebrales congénitos más comunes. De acuerdo con el grado de diferenciación de los tres componentes principales, se clasifican en maduros, inmaduros o con transformación maligna. El teratoma inmaduro constituye la mayoría de los que se originan en el SNC. El componente inmaduro puede consistir en tejido embrionario

mesenquimal o embrionario neuroectodérmico con patrón de rosetas o estructuras canaliculares. En este último caso se puede plantear un serio problema de diagnóstico diferencial con los tumores embrionarios, como el ependimoblastoma o el neuroblastoma. En el estudio de estos tumores adquiere especial relevancia que la muestra del material sea suficiente y representativa^{9, 10, 11 y 12}.

TUMORES DE LA REGIÓN SELAR

Varios tumores pueden originarse en esta región de la base del cráneo y, desde allí, afectar seriamente el sistema nervioso central, principalmente por expansión. El más frecuente en niños es el craneofaringioma, un tumor epitelial benigno y parcialmente quístico, presumiblemente derivado de la bolsa de Rathke. Constituye el 2-5% de todos los tumores intracraneales y el 10% de los intracraneales no neuroepiteliales de la infancia. El subtipo histológico más frecuente es el craneofaringioma adamantinoso, que, a su vez, afecta principalmente a niños y tiene una histopatología muy característica que lo hace similar a algunos tumores odontogénicos. Corresponde a un grado I (OMS 2007)¹⁴, pero la evolución natural es impredecible, debido a las dificultades para conseguir una resección completa y tendencia a recurrir^{9, 10, 11 y 12}.

La inmunohistoquímica ha demostrado ser una herramienta contribuyente al diagnóstico de las neoplasias del sistema nervioso central. La piedra angular en el diagnóstico de neoplasias de sistema nervioso central es el corte habitual teñido con hematoxilina y eosina; sin embargo, actualmente existen técnicas de inmunohistoquímica que nos permiten sustentar el diagnóstico y en casos aislados y bien descritos establecer un comportamiento clínico y factores pronósticos.

Los ejemplos más contribuyentes se enumeran a continuación:

- Germinoma: OCT4
- Hemangioblastoma: D2-40
- Meningioma: Claudina-1
- Proteína asociada a microtúbulos: Meduloblastoma
- Tumor rabdoide/teratoide atípico: INI1

En neoplasias astrocíticas es útil la determinación de Ki-67/MIB1, especialmente en la gradación I y II.

Similar a este, recientemente se ha descrito el marcador PHH3 el cual es un marcador específico de mitosis.

Así mismo está descrito el NeuN1 como un marcador específico de neuronas neoplásicas.

La inmunomarcación con IDH-1 e IDH-2 ha permitido distinguir entre gliosis reactiva y neoplasia, así como entre astrocitoma pilocítico y astrocitomas difusos¹⁵.

16, 17, 18 y 19 .

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Los tumores del sistema nervioso central son las neoplasias sólidas más comunes de la infancia y las segundas en frecuencia general después de las neoplasias hematopoyéticas.

El incremento progresivo de la neuropatología quirúrgica pediátrica en el Hospital Juárez de México demanda una caracterización morfológica e inmunohistoquímica de las neoplasias incluidas en este grupo, con las reconocidas implicaciones pronósticas diferentes.

Lo anterior avala la necesidad de establecer el perfil histopatológico e inmunofenotipo de las neoplasias de sistema nervioso central en pacientes pediátricos en nuestro medio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué características morfológicas e inmunofenotípicas comparten las Neoplasias Primarias de Sistema Nervioso Central de pacientes pediátricos en el Hospital Juárez de México?

JUSTIFICACIÓN

El incremento de la neuropatología quirúrgica pediátrica en el Hospital Juárez de México demanda un conocimiento profundo de las principales características histopatológicas e inmunofenotípicas de las Neoplasias Primarias de Sistema Nervioso Central en la población infantil atendida en nuestra institución, elevando así la eficiencia diagnóstica y proporcionando información oportuna con significación pronóstica.

HIPÓTESIS

Los gliomas y los tumores embrionarios son las neoplasias pediátricas primarias de sistema nervioso central más frecuentes en nuestro medio. Muestran diferencias significativas entre sí, en cuanto a su actividad proliferativa y subtipo histológico.

OBJETIVOS

Objetivo General

Profundizar en el conocimiento de las neoplasias primarias de sistema nervioso central en población pediátrica.

Objetivos Específicos

1. Conocer la frecuencia relativa de las neoplasias primarias de sistema nervioso central de pacientes pediátricos en nuestro medio.
2. Valorar la utilidad de marcadores inmunohistoquímicos de estirpe celular en la clasificación histopatológica de las neoplasias primarias de sistema nervioso central en pacientes pediátricos de nuestra casuística.
3. Establecer la correlación entre el subtipo histológico y la actividad proliferativa tumoral.
4. Proponer estrategias para el diagnóstico histopatológico de neoplasias primarias de sistema nervioso central en población pediátrica del Hospital Juárez de México.

Diseño de la investigación y tipo de estudio

Temporalidad: Prospectivo

Método: Observacional

Tipo de estudio: Transversal y analítico

MATERIAL Y MÉTODOS

El material para el presente estudio se obtuvo de los especímenes neuroquirúrgicos recibidos en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México referidas de sistema nervioso central de pacientes de 0 a 18 años, en el periodo comprendido de Enero de 2004 a Diciembre de 2014.

Se realizó estudio histopatológico para establecer subtipo histológico.

Inmunotipificación con marcadores de estirpe celular y actividad proliferativa

Técnica y procedimientos:

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

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

ANTICUERPO	DILUCIÓN DE TRABAJO	PROCEDENCIA
Ki-67	1:50	DAKO
CD34	1:100	DAKO
Neurofilamentos	1:100	DAKO
Sinapofisina	1:20	DAKO
Cromogranina	1:200	DAKO
Proteína Ácido Glial Fibrilar	1:500	DAKO
CD99	1:100	DAKO
Vimentina	1:100	DAKO
EMA	1:100	DAKO
Actina	1:100	DAKO
CKAE1/3	1:50	DAKO
Myo D1	1:75	DAKO
Miogenina	1:50	DAKO

Desmina	1:100	DAKO
CD56	1:50	DAKO
P53	1:50	DAKO

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Neoplasias primarias referidas de sistema nervioso central en todos aquellos pacientes de 0 días a 18 años de edad.

Criterios de no inclusión

Neoplasias no primarias de sistema nervioso central en pacientes pediátricos.

Neoplasias primarias de sistema nervioso central en pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

Material insuficiente para diagnóstico histopatológico e inmunomarcación.

VARIABLES

Variables independientes:

1. Subtipo histológico (variable cualitativa nominal) siguiendo la clasificación histológica de los Tumores de Sistema Nervioso Central (OMS 2007)¹⁴.
2. Edad (variable cuantitativa continua) expresada en días, meses y años.

Variables dependientes:

1. Parámetros histológicos: atipia, mitosis, necrosis e hiperplasia endotelial.
2. Estado de inmunomarcación con Ki-67 para determinar la actividad proliferativa se evaluará el porcentaje de células neoplásicas positivas en las áreas de mayor actividad.
3. Estado de inmunomarcación con marcadores de estirpe celular.

Consideraciones éticas

No existió riesgo para el paciente por tratarse de un estudio analítico en material revisado de manera usual, sin requerimiento de consentimiento informado.

En el estudio histopatológico se precisó **SUBTIPO HISTOLÓGICO**, según:

CLASIFICACIÓN DE NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2007¹⁴

TUMORES DE TEJIDO NEUROEPITELIAL

Tumores astrocíticos

Tumores oligodendrogiales

Tumores oligoastrocíticos

Tumores ependimarios

Tumores de plexos coroides

Otros tumores neuroepiteliales

Tumores mixtos neuronales y neuronogliales

Tumores de la región pineal

Tumores embrionarios

TUMORES DE NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES

TUMORES MENÍNGEOS

Tumores de células meningoteliales

Tumores mesenquimatosos

Lesiones melanóticas primarias

Otras neoplasias relacionadas a las meninges

LINFOMAS Y NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

TUMORES DE LA REGIÓN SELAR

TUMORES METASTÁSICOS

VALORACIÓN CUALI-CUANTITATIVA DE LA ACTIVIDAD

PROLIFERATIVA:

1. BAJO: 0-20% de células neoplásicas positivas para Ki-67.
2. INTERMEDIO: 21-50% de células neoplásicas positivas para Ki-67.
3. ALTO: >51% de células neoplásicas positivas para Ki-67

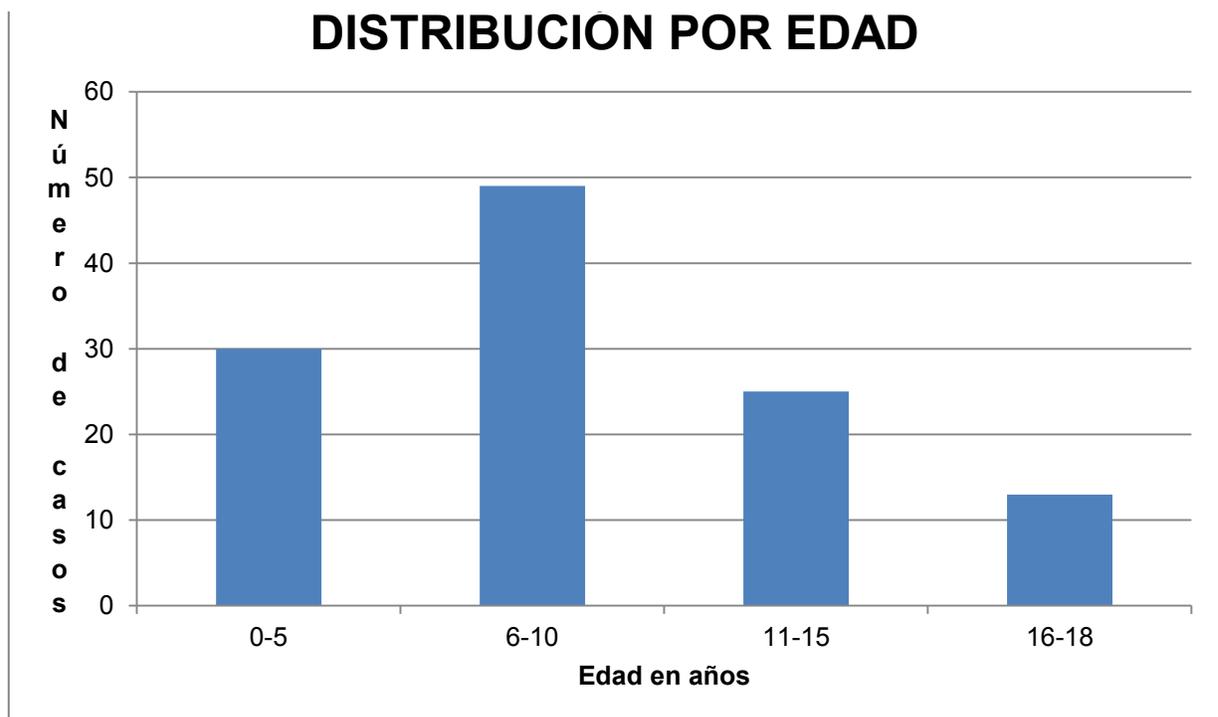
Se precisó el uso de cada anticuerpo en función del número de casos inmunomarcados y se registraron los casos como positivos o negativos conforme a lo previsto.

RESULTADOS

Del total de 1,446 biopsias neuroquirúrgicas en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido entre enero del 2004 y diciembre del 2014, 196 de ellas corresponden a pacientes entre 0 y 18 años de edad.

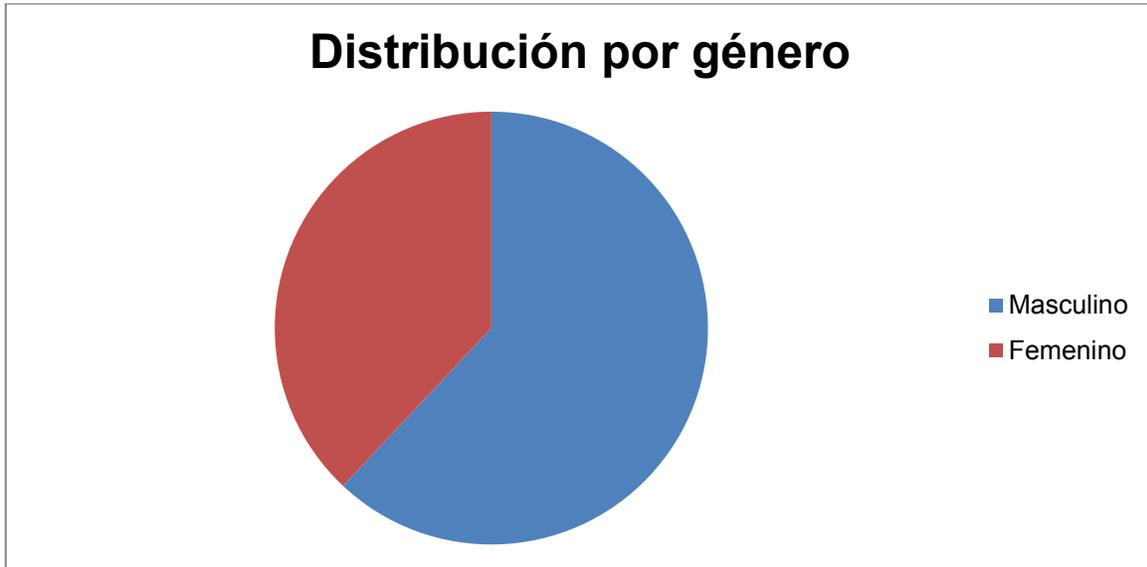
De estas, 119 corresponden a neoplasias de sistema nervioso central según la clasificación de la OMS 2007¹⁴. El rango de edad encontrado en estos pacientes fue de 9 meses a 18 años. Al hacer la distribución por grupos de edad, se evidenciaron claramente dos picos de incidencia, el más alto correspondiente a edades entre 6 a 10 años, con un total de 49 casos lo que constituye el 41.88%, siendo estas las edades de presentación más frecuentes de nuestra casuística. Un segundo pico se registró entre 0 a 5 años con treinta casos, y de manera conjunta la tercera parte consiste en los pacientes de 11 a 18 años. De dos casos no se obtuvo registro de la edad.

GRÁFICA 1. Tumores de SNC. Distribución por edad. Hospital Juárez de México (2004-2014)



El 62% de los casos fueron pacientes del sexo masculino, con una proporción hombre/mujer 2:1.

GRÁFICA 2. Tumores de SNC. Distribución por género. Hospital Juárez de México (2004-2014)



Predominó en los casos estudiados la localización supratentorial con 66 casos, lo que constituye el 55.4%. La localización no fue precisada en dos de los casos estudiados.

GRÁFICA 3 Tumores de SNC. Distribución por localización. Hospital Juárez de México (2004-2014)



TABLA 1. DISTRIBUCIÓN POR TIPO HISTOLÓGICO

TIPO HISTOLÓGICO	NÚMERO DE CASOS	PORCIENTO
Tumores de tejido neuroepitelial	82	68.9%
Tumores de nervios craneales y espinales	2	1.6%
Tumores de meninges	10	8.4%
Linfomas y neoplasias hematopoyéticas	3	2.5%
Tumores de células germinales	3	2.5%
Tumores de la región selar	12	10.0%
Tumores metastásicos	7	5.8%
TOTAL	119	100%

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN POR SUBTIPO HISTOLÓGICO

TUMORES DE TEJIDO NEUROEPITELIAL	
Tumores astrocíticos	
Astrocitoma pilocítico	28
Xantastrocitoma pleomórfico	3
Astrocitoma anaplásico	1
Glioblastoma	4
Tumores endimarios	
Ependimoma	11
Tumor subependimario de células gigantes	3
Ependimoma anaplásico	1
Otros tumores neuroepiteliales	
Astroblastoma anaplásico	1
Tumores glioneuronales	
Ganglioglioma	4
Tumor neuroepitelial disembrionoplásico	1
Tumores de la región pineal	
Pinealoblastoma	2
Tumores embrionarios	
Meduloblastoma	17
Tumor rabdoide/teratoide atípico	6

TUMORES DE NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES	
Schwannoma	2

TUMORES MENÍNGEOS	
Tumores de células meningoteliales	
Meningioma	6
Tumores mesenquimatosos	4

LINFOMAS Y NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS	
Histiocitosis de células de Langerhans	3

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES	
Germinoma	2
Teratoma maduro	1

TUMORES DE LA REGIÓN SELAR	
Craneofaringioma adamantinomatoso	12

Del total de 119 casos estudiados, se empleó inmunomarcación complementaria en 65 casos (54% del total). Se utilizaron de modo irregular un total de 15 anticuerpos para precisar estirpe, mientras que la actividad proliferativa se evaluó con inmunomarcación para Ki-67. La sobreexpresión de p53 se registró en tumores astrocíticos de alto grado (astrocitoma anaplásico y glioblastomas). La proteína ácida gliofibrilar fue el marcador más utilizado, empleado en un total de 40 casos (33.6%), seguido de marcadores neuronales: sinaptofisina, cromogranina y neurofilamentos, los cuales se emplearon en 22 casos (18.4%)

DISCUSIÓN

Los tumores astrocíticos representan cerca del 40% de todas las neoplasias de sistema nervioso central en la edad pediátrica. Se ha informado que hasta un 15% corresponden a tumores astrocíticos de alto grado; y 10 a 20% se ubican en hemisferios cerebrales o en tallo cerebral^{3, 6, 7, 20 y 21}. Nuestros resultados coinciden con lo informado en la literatura en lo referente al predominio de tumores astrocíticos de bajo grado, que en nuestra casuística corresponden al 86% del total de tumores astrocíticos estudiados. Sin embargo el leve predominio de tumores supratentoriales en esta serie resulta discordante con la localización predominantemente infratentorial reportada para tumores primarios de sistema nervioso central en la edad pediátrica de manera sistemática en la literatura^{9, 11, 12, 13 y 22}.

Las neoplasias astrocíticas estudiadas en nuestra serie mostraron aspecto morfológico de predominio bifásico, con áreas microquísticas alternantes con zonas piloides compactas, un aspecto morfológico distintivo de los astrocitomas pilocíticos^{11, 12 y 13} (Fig.1). En las zonas microquísticas como ha sido clásicamente descrito en la literatura^{9 y 13} se observaron de manera regular cuerpos globulares y granulares eosinofílicos, mientras la abundancia de fibras de Rosenthal fue un elemento distintivo de las zonas piloides y de la pared quística de estos tumores (Fig. 2).

Aunque muy poco frecuentes, la ocurrencia de glioblastomas en edad pediátrica²³ y²⁴ obliga a sistematizar el diagnóstico diferencial con neoplasias pleomórficas, no

anaplásicas más frecuentes en este grupo etario, como pueden ser el xantoastrocitoma pleomórfico^{21 y 25} (Fig. 3) e incluso los astrocitomas pilocíticos con acentuada atipia degenerativa. Lo anterior resultó un escenario eventual en la casuística que presentamos.

Los endimomas por lo general son tumores bien delimitados que muestran áreas de calcificación, hemorragia y quistes. Las rosetas endimarias verdaderas aunque constituyen una característica específica son inusualmente observadas en cortes tisulares^{9, 11 y 13}. Es más común la presencia de pseudorrosetas perivasculares, con zonas fibrilares anucleadas adyacente a la pared de los vasos. Lo antes expuesto coincide con lo observado en los endimomas de esta serie (Fig. 4 y 5). Un asunto no resuelto ha sido la baja reproducibilidad de la gradación histológica de tumores endimarios, dada la carencia de criterios específicos para la distinción entre endimomas grado II y endimomas anaplásicos^{12, 13 14 y 26}. La frecuente ocurrencia de necrosis extensa en endimomas de fosa posterior en niños constituye un elemento morfológico que propicia la sobregradación de estas neoplasias, toda vez que la necrosis tumoral se reconoce como una característica histológica adversa en neoplasias astrocíticas con criterios de gradación mejor estandarizados^{12, 13 y 21}, lo que no resulta válido para las neoplasias endimarias. En estas últimas el criterio de mayor significación pronóstica informado y al que nos adherimos, es la actividad mitótica (≥ 10 mitosis en 10 campos de alto poder)¹³.

Con relación a los tumores embrionarios, los meduloblastomas registrados en este estudio resultaron el subtipo histológico más frecuente, en concordancia con lo referido en la literatura ^{9 y 12}. Se distinguieron por ser neoplasias hipercelulares compuestas por células pequeñas a medianas, de escaso citoplasma, con frecuente moldeamiento nuclear y elevada actividad mitótica (Fig. 6). En cambio los tumores rabdoideos/teratoides atípicos (TR/TA) mostraron presencia de células con abundante citoplasma eosinofílico, núcleo excéntrico vesiculoso y con nucléolos prominentes, así como arreglo papilaroide ocasional (Fig. 7). Un requerimiento actual para el diagnóstico preciso de TR/TA es la inactivación del gen que codifica la proteína INI-1 ^{12, 15, 18, 19, 27, 28 y 29}.

Como se reitera en la literatura revisada el subtipo más frecuente de craneofaringioma en la infancia es el adamantinomatoso, lo que coincide con nuestros resultados.

La caracterización inmunohistoquímica en general, no es indispensable para el diagnóstico de tumores primarios de sistema nervioso central en la edad pediátrica ^{9, 11 y 12} (Fig. 8 y 9), pero en casos específicos como los TR/TA su reconocimiento se basa en la demostración del polifenotipo característico, siendo imprescindible evidenciar la coexpresión de marcadores gliales, mesenquimales y neuronales ^{12 y 13}. El uso del INI-1 como marcador negativo diagnóstico de TR/TA, actualmente requerido, no fue posible en los casos de este estudio, ya que el anticuerpo no está disponible en el laboratorio de inmunohistoquímica del Hospital Juárez de México. El empleo de la inmunohistoquímica para el diagnóstico de los casos que

estudiamos se apega a lo informado en la literatura revisada^{9, 11, 12, 13 y 14}. La determinación de estirpe se basó en criterios histológicos claramente reconocidos, pero el aval de los resultados de inmunohistoquímica fue contribuyente a la calificación diagnóstica. Resultó de particular ayuda en el establecimiento del grado histológico para tumores con características limítrofes la evaluación de actividad proliferativa con Ki-67 (Fig. 10).

Los resultados de esta investigación validan la hipótesis que inicialmente planteamos.

CONCLUSIONES

1. Los tumores neuroepiteliales constituyen el tipo histológico más frecuente de neoplasias de sistema nervioso central en pacientes pediátricos del Hospital Juárez de México.
2. Los astrocitomas pilocíticos son el subtipo histológico de neoplasias primarias de sistema nervioso central más frecuentes en la serie estudiada.
3. La inmunohistoquímica evidenció su utilidad, tanto para determinar el fenotipo tumoral, como para establecer grado histológico.
4. La actividad proliferativa alta, se correlaciona directamente con la anaplasia tumoral, independientemente del tipo histológico en nuestra casuística.

RECOMENDACIÓN

- Considerando el número relativamente alto de tumores rabdooides/teratoides atípicos en nuestra serie consideramos oportuno que se incorpore al arsenal diagnóstico del laboratorio de inmunohistoquímica del Hospital Juárez de México, el marcador INI1.

REFERENCIAS

1. Ramos-Reyna, et al. Diagnóstico clínico e histopatológico de tumores del sistema nervioso central. *Neurol Neurocir Psiquiat.* 2009; 38 (1), p. 20-24
2. Strother DR, Pollack IF, Fisher PG, et al: Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PA, Poplack DG, ed. *Principles and practice of pediatric oncology*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Guías de Práctica Clínica. Resumen de evidencias y recomendaciones. Diagnóstico, tratamiento inicial y prevención de los tumores cerebrales infantiles en el segundo nivel de atención. Catálogo maestro GPC136-08.
4. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, 2010
5. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States 2007-2008)
6. Chico-Ponce de León F.,Castro-Sierra E.,Perezpeña-Diazconti M.,Gordillo Domínguez L., Santana-Montero B.,Rocha Rivero L. and et al.Tumores intracraneanos del niño. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006 63(6): 367-381.
7. Escobar PE, Espinosa HE. *Tratado de pediatría. Volumen 2. El niño enfermo.* 2008. Pp. 1086-1087.
8. Rosai, et al. *Surgical pathology. 10ª edición. Volumen 2, Elsevier. Capítulo 28.* Pp. 2339-2341.
9. Ellison D, Love S. *neuropathology: a reference text of CNS pathology, 3ª. Edición. Elsevier. Section 10.*
10. Paillas JE, Toga M, Hassoun J, Salamon G, Grisoli F. *Les tumeurs cérébrales.* Paris: Masson; 2012. p. 211.

11. Perry, Arie, Brat D. Practical surgical pathology. 1a. edición. Elsevier, 2010.
Pp. 427-434
12. Gilbert-Barness: Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child, 2nd ed.
Vol. 2. Cap. 36, Parte 5.
13. Burger PC, Scheithauer BW, et al. Diagnostic Pathology. Neuropathology.
Amirsys. 1a Edición. 2012. Part 1. Pp.212
14. Louis DN, Ohgaki H; et al. WHO Classification of tumors of the Central
Nervous System. 2007. World Health Organization Geneva.
15. Chacko G, Chacko AG. Atypical Teratoid/Rhabdoid tumour arising in the
setting of a Pleomorphic Xantoastrocitoma. Journal of Neurooncology 2007;
84: 217-222.
16. Edgar MA, Rosenblum MK. The Differential Diagnosis of Central
Nervous System Tumors, Arch Pathol Lab Med—Vol 132, March 2008
17. Takei H, New Immunohistochemical Markers in the Evaluation of Central
Nervous System Tumors. A Review of 7 Selected Adult and Pediatric Brain
Tumors. Arch Pathol Lab Med—Vol 131, February 2007
18. Judjins, AR. Immunohistochemistry of INI-1 expression: A new tool for old
challenges in CNS and soft tissue pathology. Advances in Anatomic
pathology 2007; 14: 335-339.
19. Tsai CY, Wong TT, Lee YH, et al. Intact INI-1 gene region with paradoxical
loss of protein expression in AT/RT: implications for a possible novel
mechanism associated with adscense if INI-1 protein immunoreactivity.
American Journal of Surgical Pathology, 2012; 36: 128-133.

20. Rivera LH, et al. Protocolos técnicos. Cáncer en Niños. Consejo Nacional para la Prevención del Cáncer en la Infancia y la adolescencia. México. Primera edición. 2010. Editores de textos mexicanos.
21. Rilliet B, Vernet O. Gliomas in children: a review. Childs Nerv Syst. 2000; 16:735-741.
22. Pencolet P, Maixner W, Sainte-Rose C. Benign cerebellar astrocytomas in children. J Neurosurg. 2002; 90: 265-273
23. Mahvash M, Hugo HH. Glioblastoma multiforme in children: report of 13 cases and review of the literature. Pediatr Neurol. 2011 Sep;45(3):178-80
24. Ansari M, Nasrolahi H, et al. Pediatric glioblastoma multiforme: A single-institution experience. Indian J Med Paediatr Oncol. 2012 Jul-Sep; 33(3): 155–160
25. Rao AA, Laack NN. Pleomorphic xanthoastrocytoma in children and adolescents. Pediatr Blood Cancer. 2010 Aug;55(2):290-4.
26. Ellison VW, Mehmet et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. Journal of Negative Results in Biomedicine 2011, 10:7
27. Biegel JA, Fogelgren B. Mutations of the INI1 rhabdoid tumor suppressor gene in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. Clin Cancer Res. 2000 Jul;6(7):2759-63.
28. Biegel JA. Molecular genetics of atypical teratoid/rhabdoid tumor. Neurosurg Focus. 2006 Jan 15;20(1)
29. Janson, Nedzi, et al. Predisposition to atypical teratoid/rhabdoid tumor due to an inherited INI1 mutation. Pediatr Blood Cancer. 2006 Sep;47(3):279-84

ANEXO 1 TOTAL DE CASOS ESTUDIADOS

CASO	EDAD	SEXO	LOCALIZACION	DIAGNOSTICO
1	11	M	SUPRATENTORIAL	GANGLIOGLIOMA
2	3	F	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCITICO
3	10	F	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
4	16	M	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO
6	1	M	SUPRATENTORIAL	HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS
7	12	F	SUPRATENTORIAL	MENINGIOMA FIBROSO ATÍPICO
8	13	F	SUPRATENTORIAL	NEOPLASIA DE CÉLULAS GERMINALES (GERMINOMA)
9	11	M	SUPRATENTORIAL	XANTOASTROCITOMA PLEOMORFICO CON DATOS DE ANAPLASIA
10	8	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
11	7	F	INFRATENTORIAL	EPENDIMOMA (OMS GRADO II)
12	4	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
13	10	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCITICO
14	10	M	SUPRATENTORIAL	INFILTRACIÓN POR SARCOMA DE EWING
15	6	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES
16	10	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCITICO
17	4	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
18	3	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCITICO
19	10	F	SUPRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
20	11	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCITICO
21	10	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
22	4	F	SUPRATENTORIAL	HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS
23	16	M	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA
24	8	F	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA CLÁSICO
25	18	F	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA
26	16	M	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA
27	3	F	SUPRATENTORIAL	INFILTRACIÓN INTRAPARENQUIMATOSA POR RETINOBLASTOMA

CASO	EDAD	SEXO	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO
28	7	F	SUPRATENTORIAL	TUMOR SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES OMS GRADO I
29	9	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES
30	14	F	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
31	1	M	SUPRATENTORIAL	PINEALOBlastoma
32	9	M	ESPINAL	METÁSTASIS DE OSTEOSARCOMA FIBROBLÁSTICO
33	11M	M	SUPRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOMIXOIDE OMS GRADO I
34	12	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO OMS GRADO I
35	8	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA BIEN DIFERENCIADO OMS GRADO I COMPATIBLE CON ASTROCITOMA PILOCITICO
36	9	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
37	10	M	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO
38	14	F	SUPRATENTORIAL	HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS
39	10	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO OMS GRADO I
40	3	M	SUPRATENTORIAL	INFILTRACIÓN POR NEOPLASIA MALIGNA CONSISTENTE CON TUMOR NEUROECTODÉRMICO
41	14	F	ESPINAL	SCHWANNOMA
42	8	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
43	6	M	SUPRATENTORIAL	EPENDIMOMA
44	2	F	SUPRATENTORIAL	PINEALOBlastoma
45	5	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
46	8	M	SUPRATENTORIAL	EPENDIMOMA CELULAR
47	2	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA DESMOPLÁSICO/NODULAR
48	4	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
49	15	F	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
50	17	F	SUPRATENTORIAL	MENINGIOMA FIBROBLÁSTICO
51	2	M	INFRATENTORIAL	EPENDIMOMA CLÁSICO

CASO	EDAD	SEXO	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO
52	4	M	INFRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO
53	14	F	SUPRATENTORIAL	GANGLIOGLIOMA
54	7	M	SUPRATENTORIAL	TUMOR SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES OMS GRADO I
55	10	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA NODULAR/DESMOPLÁSICO
56	3	F	INFRATENTORIAL	EPENDIMOMA PAPILAR CELULAR (OMS GRADO II)
57	8	F	SUPRATENTORIAL	EPENDIMOMA CELULAR OMS GRADO II
58	7	F	INFRATENTORIAL	EPENDIMOMA CELULAR OMS GRADO II
59	6	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
60	7	F	SUPRATENTORIAL	EPENDIMOMA CELULAR OMS GRADO II
61	18	M	INFRATENTORIAL	HEMANGIOBLASTOMA OMS GRADO I
62	7	F	SUPRATENTORIAL	EPENDIMOMA CELULAR OMS GRADO II
63	13	M	SUPRATENTORIAL	MENINGIOMA TRANSICIONAL
64	7	F	SUPRATENTORIAL	GANGLIOGLIOMA
65	13	M	SUPRATENTORIAL	MENINGIOMA TRANSICIONAL
66	18	M	SUPRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
67	1	M	NO ESPECIFICADO	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
68	1	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
69	13	M	SUPRATENTORIAL	MENINGIOMA TRANSICIONAL
70	8	F	SUPRATENTORIAL	NEOPLASIA DE CÉLULAS GERMINALES (GERMINOMA)
71	5	F	SUPRATENTORIAL	SARCOMA DE EWING METASTÁSICO
72	7	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA NODULAR/DESMOPLÁSICO
73	8	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
74	9	F	SUPRATENTORIAL	ASTROBLASTOMA ANAPLÁSICO OMS GRADO III
75	9	M	SUPRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO LOBAR

CASO	EDAD	SEXO	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO
76	10	M	ESPINAL	SARCOMA DE EWING/TNEP
77	10	M	ESPINAL	SARCOMA DE EWING
78	15	F	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO
79	8	M	SUPRATENTORIAL	TUMOR RABDOIDE/TERATOIDE
80	17	F	SUPRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
81	4	M	SUPRATENTORIAL	TUMOR RABDOIDE/TERATOIDE
82	10	M	SUPRATENTORIAL	EPENDIMOMA CON ÁREAS CELULARES Y CLÁSICO OMS GRADO II
83	10	F	SUPRATENTORIAL	ASTROCITOMA ANAPLÁSICO CON EXTENSA HIALINIZACIÓN VASCULAR
84	10	M	INFRATENTORIAL	EPENDIMOMA CELULAR CON DATOS DE ANAPLASIA
85	12días	M	SUPRATENTORIAL	TUMOR RABDOIDE/TERATOIDE
86	9meses	M	INFRATENTORIAL	TUMOR RABDOIDE/TERATOIDE
87	15	F	SUPRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO OMS GRADO I
88	14	F	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO OMS GRADO I
89	16	M	SUPRATENTORIAL	GLIOBLASTOMA MULTIFORME SUBTIPO DE CÉLULAS GIGANTES
90	10	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA
91	7	F	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO OMS GRADO I
92	3	M	SUPRATENTORIAL	CRÁNEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO
93	10	M	INFRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA ANAPLÁSICO
94	18	M	SUPRATENTORIAL	EPENDIMOMA ANAPLASICO
95	13	M	SUPRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO OMS GRADO I
96	2	F	SUPRATENTORIAL	MENINGIOMA TRANSICIONAL
97	7	F	INFRATENTORIAL	CARCINOMA METASTÁSICO
98	14	F	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA
99	4	F	SUPRATENTORIAL	ANGIOMA CAVERNOSO

CASO	EDAD	SEXO	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO
100	15	M	SUPRATENTORIAL	SARCOMA FUSOCELULAR Y PLEOMÓRFICO, ANAPLASICO
101	8	M	SUPRATENTORIAL	XANTOASTROCITOMA PLEOMORFICO OMS GRADO 2
102	15	M	SUPRATENTORIAL	TERATOMA MADURO
103	8	M	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO
104	1	M	SUPRATENTORIAL	MEDULOBLASTOMA DESMOPLÁSICO
105	5	M	SUPRATENTORIAL	INFILTRACIÓN POR LLA
106	11	F	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA DE BAJO GRADO
107	9	M	SUPRATENTORIAL	XANTOASTROCITOMA PLEOMORFICO OMS GRADO 2
108	6	F	SUPRATENTORIAL	CRANEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO
109	16	M	SUPRATENTORIAL	TUMOR GLIONEOURONAL COMPATIBLE CON TUMOR NEUROEPITELIAL DISEMBRIOPLÁSICO
110	7	F	SUPRATENTORIAL	GANGLIOGLIOMA
111	10	M	NO ESPECIFICADO	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
112	3	F	SUPRATENTORIAL	SCHWANNOMA
113	11	M	SUPRATENTORIAL	METÁSTASIS HEMORRÁGICA DE CORIOCARCINOMA
114	13	M	SUPRATENTORIAL	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
115	11	M	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
116	1	F	INFRATENTORIAL	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
117	13	F	SUPRATENTORIAL	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
118	13	M	SUPRATENTORIAL	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
119	1	M	INFRATENTORIAL	TUMOR RABDOIDE/TERATOIDE ATÍPICO

ANEXO 2.MICROFOTOGRAFÍAS

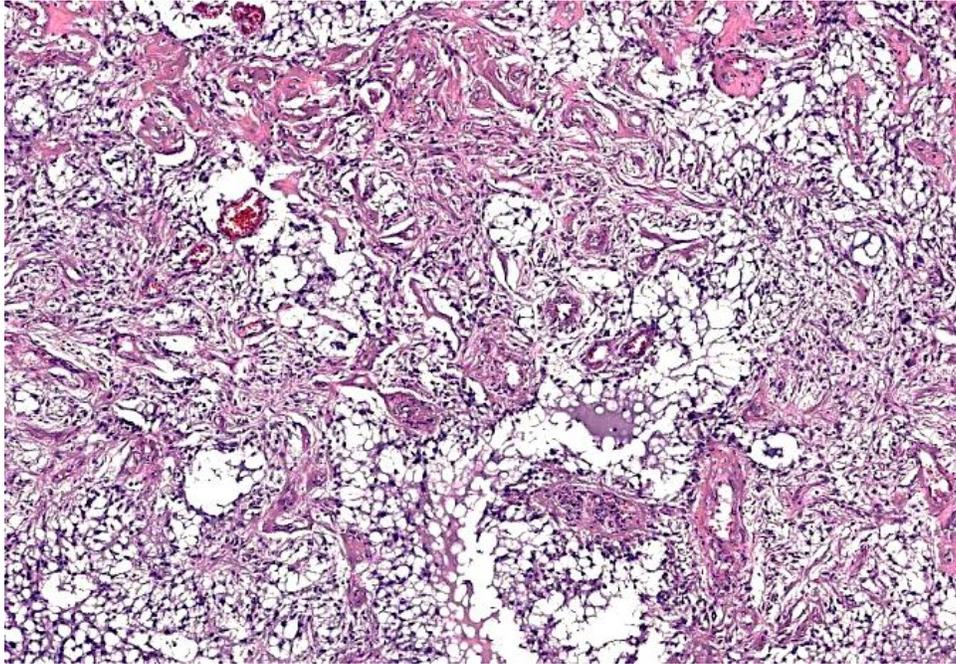


Fig.1 Astrocitoma pilocítico. Aspecto bifásico. Caso 20

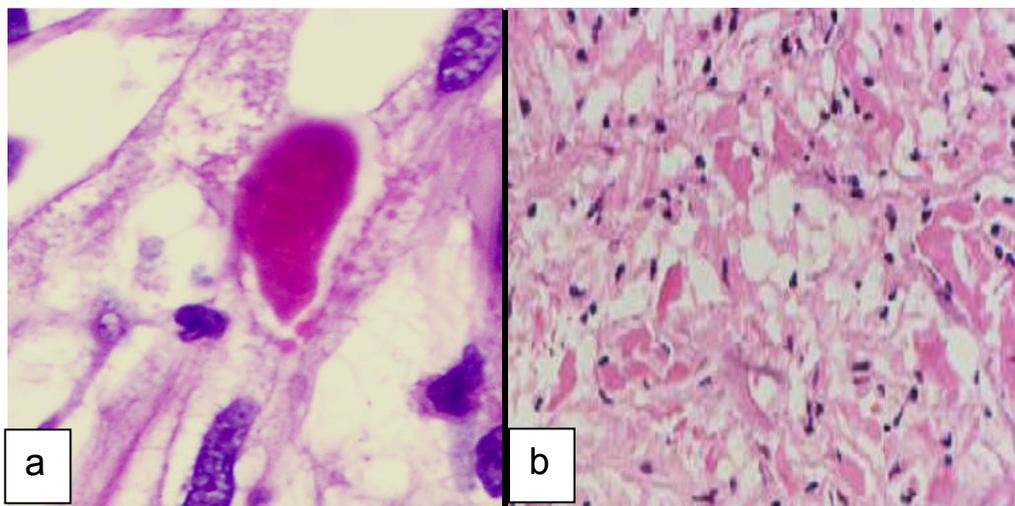


Fig. 2. Astrocitoma pilocítico,. Caso 21. a) Cuerpo globular eosinofílico. b) Fibras de Rosenthal

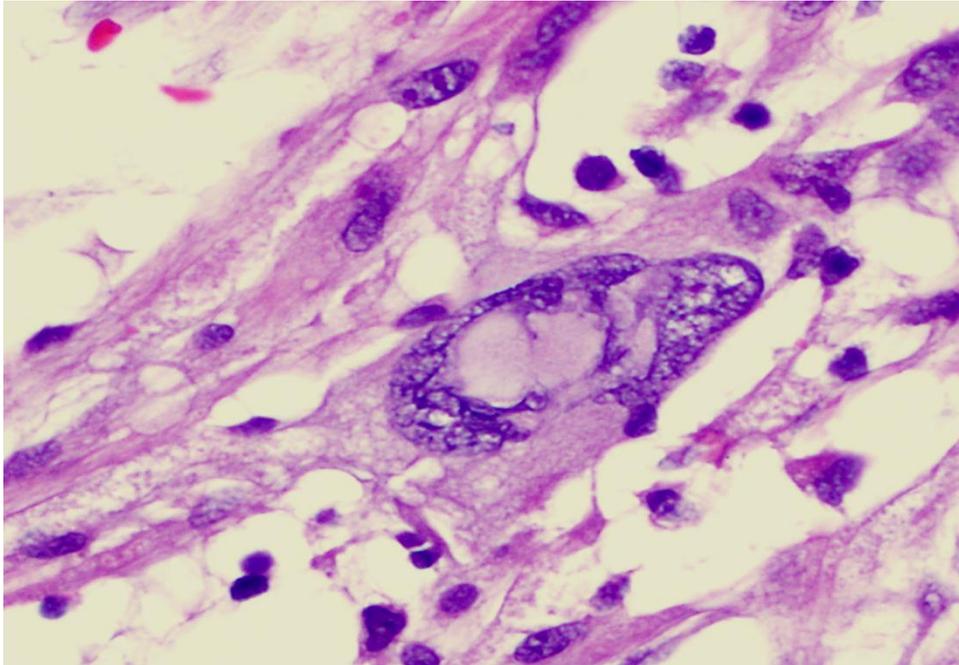


Fig. 3 Xantoastrocitoma pleomórfico. Caso 107. Atipia acentuada

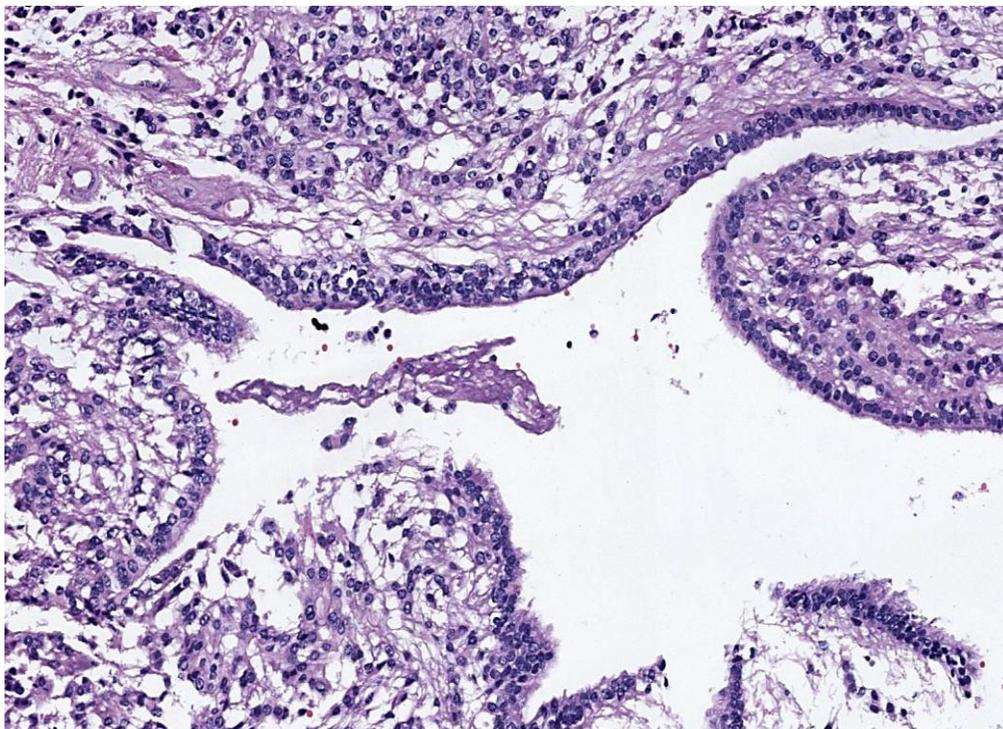


Fig. 4. Ependimoma. Canales ependimarios verdaderos. Caso 11

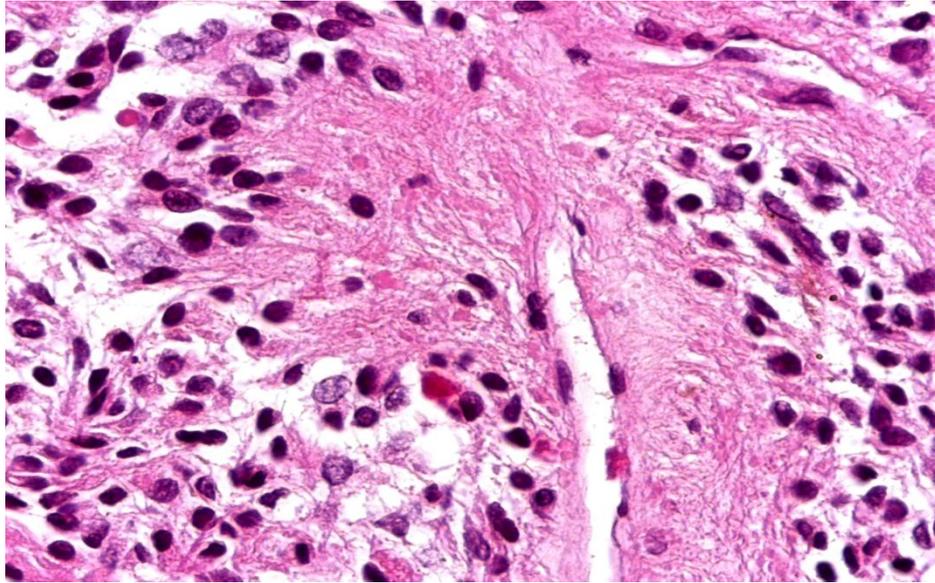


Fig. 5. Ependimoma. Pseudorosetas perivasculares. Caso 43

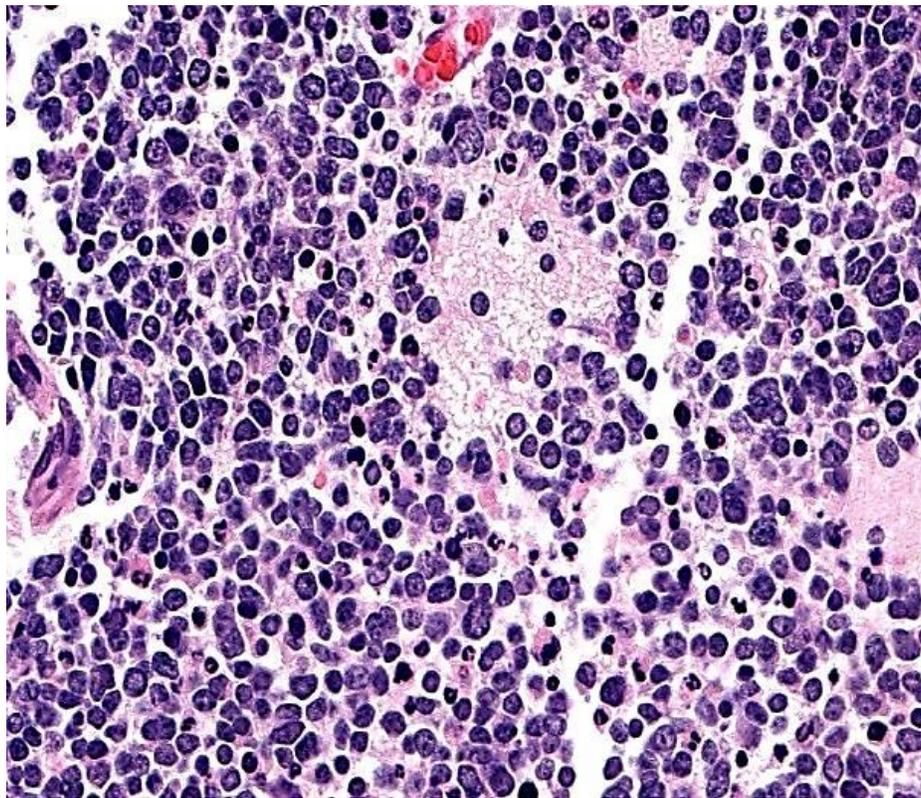


Fig. 6. Medulloblastoma. Hipercelularidad acentuada. Caso 36

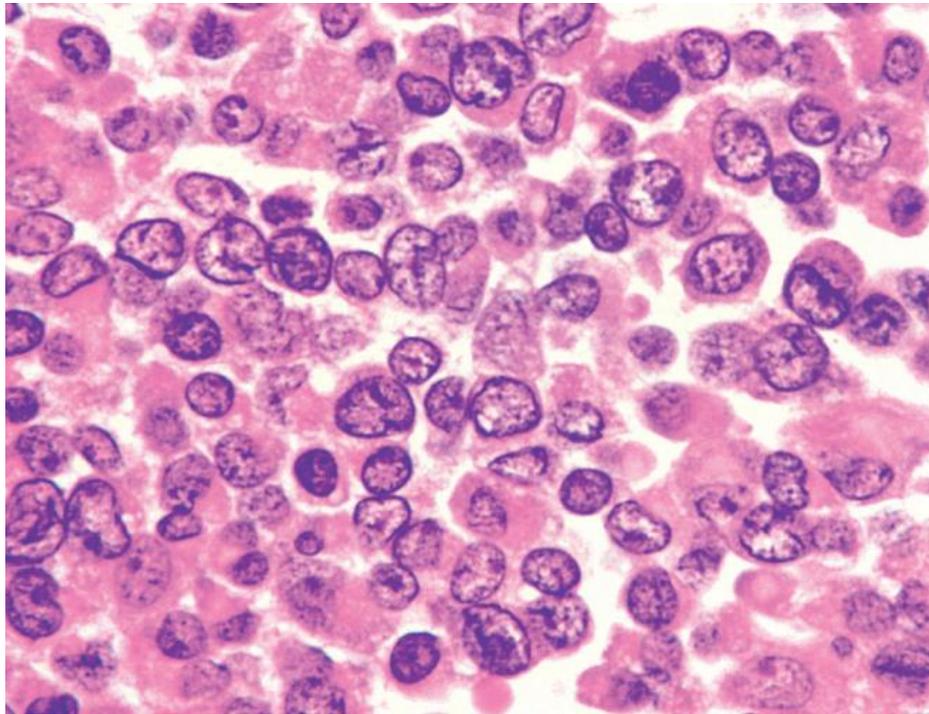


Fig. 7. Tumor rabdoide/teratoide atípico. Caso 119

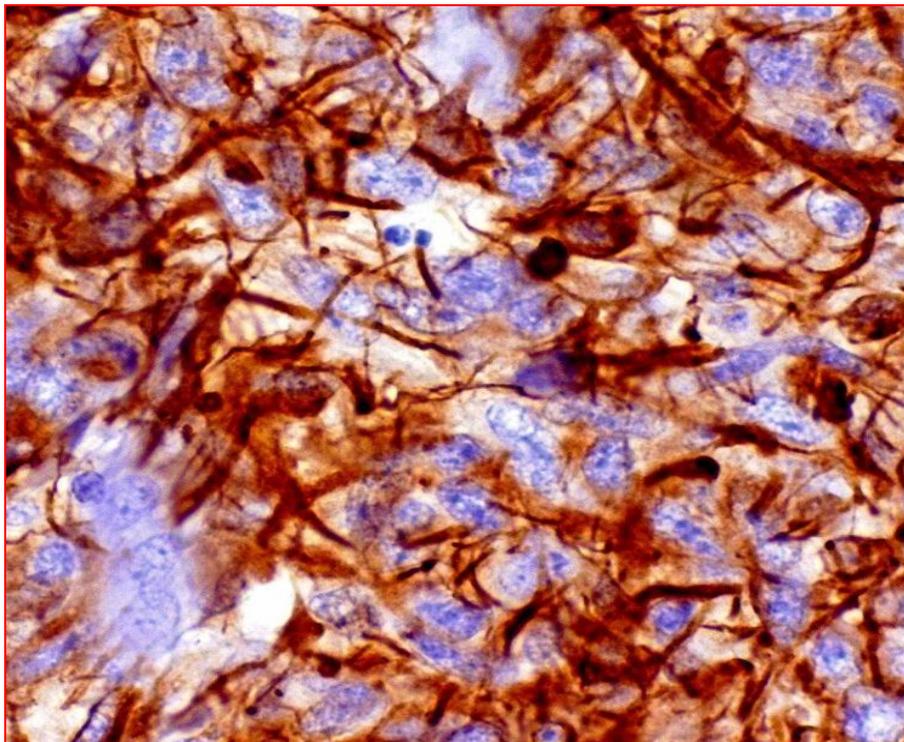


Fig. 8. Inmunomarcación positiva para Proteína Ácida Glial Fibrilar distintiva de gliomas.

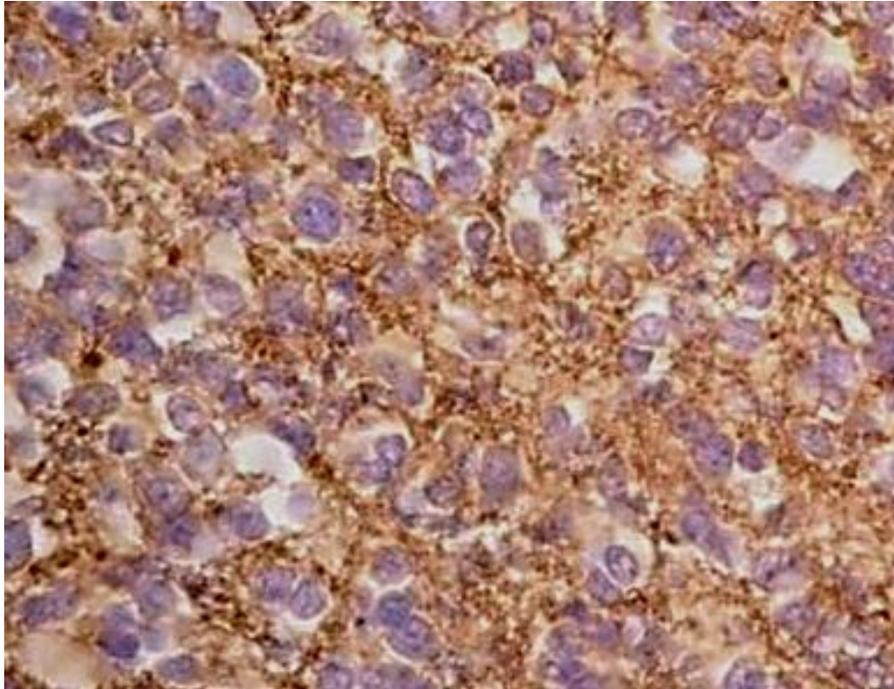


Fig. 9. Inmunomarcación positiva para sinaptofisina. Meduloblastoma. Caso 36.

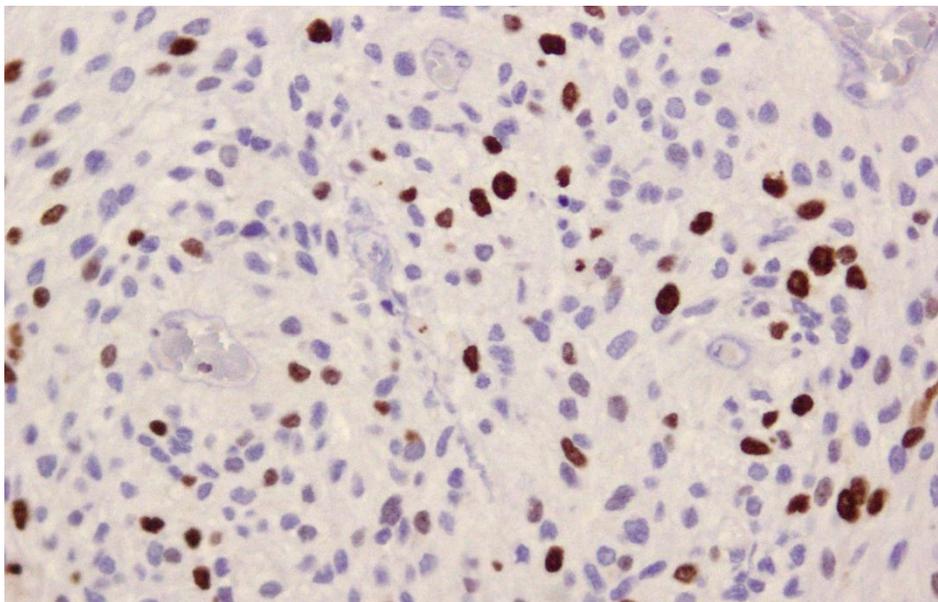


Fig. 10. Inmunomarcación positiva nuclear para Ki-67. Ependimoma anaplásico. Caso 94.