



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"

"NEOPLASIAS NEUROGLIALES EN PATOLOGÍA
QUIRÚRGICA Y POSMORTEM DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
DEL AÑO 2000 AL 2016"

Trabajo de tesis que presenta:
DR. LUIS ENRIQUE MANOLA AGUILAR

Para obtener el Diploma de la Especialidad en:
NEUROPATOLOGÍA

Asesor de Tesis:
DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MÉXICO, 31 JULIO DE 2017



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.

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
NEUROPATOLOGÍA**

TÍTULO:

**“NEOPLASIAS NEUROGLIALES EN PATOLOGÍA QUIRÚRGICA Y
POSMORTEM DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO
LICEAGA” DEL AÑO 2000 AL 2016”**

PRESENTA:

DR. LUIS ENRIQUE MANOLA AGUILAR

ASESOR DE TESIS:

DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS

**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**AUTORIZACIÓN DEL JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, “DR. EDUARDO LICEAGA”**

DR. MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO

JEFE DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS

DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS

Í N D I C E

TÍTULO	... 1
1. ANTECEDENTES	... 5
2. MARCO TEÓRICO	... 5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	...18
4. JUSTIFICACIÓN	...18
5. OBJETIVO	...19
7. MATERIALES Y MÉTODOS	...19
8. RESULTADOS	...21
9. DISCUSIÓN	...30
10. CONCLUSIONES	...31
10. BIBLIOGRAFÍA	...32

ANTECEDENTES

Las neoplasias neurogliales son lesiones de morfología heterogénea formadas por elementos celulares con diferenciación neuronal y glial que comparten características biológicas similares. Según la Organización Mundial de la Salud en su revisión de la edición del año 2007 las neoplasias neurogliales y neuronal son las siguientes:

Tumor neuroepitelial disemбриoplásico (TNED)

El TNED se define como una neoplasia glioneuronal “benigna” compuesta por elementos glioneuronales específicos mezclados con células similares a oligodendrocitos inmersos en matriz mucoide. La célula de origen es desconocida. Son lesiones de muy rara aparición representando hasta el 1.2% de los tumores neuroepiteliales en pacientes menores de 20 años y 0.2% en mayores de esa edad. Clínicamente son neoplasias características de pacientes de la segunda década de la vida con historia de epilepsia focal de difícil control con generalización secundaria y sin déficits neurológicos.

En estudios de imagen se describen como engrosamientos de la corteza del lóbulo temporal con afección mínima de la sustancia blanca, sin edema adyacente ni efectos de masa; en resonancia magnética (RM) se presentan como lesiones únicas o múltiples sólido-quísticas hipo o isointensas en T1 e hiperintensas en T2; en tomografía computarizada (TC) y RM cerca del 30% de las lesiones presentan realce anular con contraste e incremento en el tamaño de la lesión, cambios que pueden deberse a isquemia y hemorragia intratumoral. En algunos casos pueden existir zonas de calcificación en las zonas profundas del tumor.

Macroscópicamente varían de tamaño, se observan como engrosamientos corticales nodulares con material de aspecto mixoide (componente glioneuronal). No es común la afección de las leptomeninges.

El aspecto microscópico es característico: tienen crecimiento multinodular con el “elemento glioneuronal específico”, el cual consiste en columnas perpendiculares a la corteza cerebral compuestas por grupos de axones rodeados por células similares a oligodendrocitos, mezclados con neuronas no displásicas y astrocitos estelares inmersos en matriz mucoide. El elemento glioneuronal específico puede ser morfológicamente heterogéneo en el mismo tumor. No se observan células ganglionares displásicas.

Histológicamente se distinguen dos variantes:

La forma simple consiste morfológicamente en un solo elemento glioneuronal que puede tener un patrón irregular (“en parches”) que alterna con áreas del tumor y corteza sin lesión.

La forma compleja consiste en una mezcla del elemento glioneuronal específico y nódulos gliales que le brindan al tumor su característica arquitectura multinodular. La apariencia heterogénea se debe a la presencia de estos nódulos gliales cuyos componentes histológicos pueden tener diferenciación astrocítica u oligodendrogliar en patrón difuso o

nodular, con características propias de lesiones gliales como proliferación vascular, necrosis isquémica, mitosis y atipia.

Las formas difusas y no específicas del TNED se han descrito en 20-50% de los casos en lesiones con comportamiento biológico propio del TNED (presentación clínica, topografía, características imagenológicas). Estas se caracterizan por ausencia del “elemento glioneuronal específico” por lo que pueden ser morfológicamente irreconocibles de gangliogliomas o tumores gliales, el diagnóstico definitivo se establece mediante estudios de inmunohistoquímica y biología molecular.

Una característica importante de mencionar es que un gran número de casos diagnosticados como TNED se acompañan de áreas de displasia cortical focal. La cual se reconoce sólo como áreas displásicas sin infiltración tumoral y debe frasearse como “displasia cortical focal tipo IIIB, ILAE”.

El patrón de marcación inmunohistoquímica se caracteriza por la positividad a PS-100 y OLIG-2, marcación débil a MAP2 y negatividad a GFAP en las células similares a oligodendrocitos del componente glioneuronal específico. En contraste, los astrocitos estelares son positivos a GFAP. Las neuronas no displásicas son positivas a NeuN, variable para CD34. Los TNED son negativos para IDH-1, K27M H3.3, V600e. El índice de proliferación (Ki-67) usualmente varía del 0 al 8%.

El diagnóstico es complicado por múltiples razones: el tamaño de la muestra (escaso) en biopsia estereotáxica. En lobectomías por epilepsia, el muestreo completo del tejido es importante. La arquitectura típica del tumor en columnas puede perderse por cuestiones de orientación del tejido y procesamiento y fijación inadecuadas. Sin embargo, es importante tener siempre en cuenta el diagnóstico de TNED en lesiones de pacientes jóvenes con historia de epilepsia de difícil control sin déficits neurológicos progresivos, con afectación de la corteza supratentorial sin efecto de masa ni edema peritumoral.

Los principales diagnósticos diferenciales del TNED se realiza contra un astrocitoma infiltrante de bajo grado, donde el último presenta mutaciones para IDH-1, IDH-2 o MAP2. La diferencia con un ganglioglioma se realiza con la presencia de infiltrado inflamatorio perivascular, áreas de calcificación o red de fibras reticulares y positividad intensa para CD34.

El pronóstico de los TNED es alentador. El factor más importante es la resección quirúrgica completa. La recurrencia no es común y la transformación maligna es rara y se puede presentar en casos de quimio o radioterapia como tratamiento adyuvante.

Gangliocitoma

Los gangliocitomas son neoplasias neuroepiteliales bien diferenciadas de lento crecimiento compuesto por grupos irregulares de neuronas displásicas de naturaleza neoplásica.

Son lesiones de rara aparición que afectan principalmente a niños y personas jóvenes y pueden aparecer en cualquier sitio del SNC, sin embargo, son más comunes en localización supratentorial. Tienen un pronóstico general favorable.

Histológicamente, los gangliocitomas son tumores compuestos por grupos irregulares de neuronas multipolares con características displásicas: grandes y pequeñas, binucleadas y con grados variables de diferenciación. El estroma está compuesto por elementos gliales no neoplásicos en porciones distintas, puede estar presentar una red delgada de fibras reticulares sobre todo en localizaciones perivasculares.

Las células neuronales neoplásicas son positivas para sinaptofisina, neurofilamentos, cromogranina-A y MAP2. NeuN puede ser negativo o débilmente positivo.

Ganglioglioma

Los gangliogliomas son neoplasias neurogliales bien diferenciadas de lento crecimiento compuestas por neuronas displásicas mezcladas con elementos gliales ambos de naturaleza neoplásica. Característicamente se presentan como lesiones tumorales en el lóbulo temporal de niños y adultos jóvenes con historia clínica de epilepsia focal de inicio temprano.

Los gangliogliomas junto con los gangliocitomas representan hasta 0.4% de los tumores del SNC y hasta 1.3% de los tumores cerebrales. Aunque no existen estudios epidemiológicos suficientes sobre los gangliogliomas, estos son más comunes entre los 8 y 25 años, aunque hay reportes de casos en pacientes de hasta 70 años. La relación hombre:mujer es de 1.1-1.9:1.

Como se mencionó previamente, los gangliogliomas son lesiones así exclusivas del lóbulo temporal (>70% de los casos), sin embargo, se pueden presentar en cualquier sitio del SNC. Clínicamente, se relacionan con epilepsia focal de duración variable (6-25 años) en casos de tumores temporales y focalizaciones en lesiones medulares y del tronco encefálico.

En estudios de imagen, se describen como lesiones quísticas intracorticales con un área sólida nodular que demuestra realce con contraste, existen calcificaciones hasta en el 30% de las lesiones.

Macroscópicamente, se pueden observar como lesiones quísticas o sólidas bien circunscritas con escaso efecto de masa sin áreas de hemorragia ni necrosis.

Histológicamente, los gangliogliomas están compuestos por una mezcla de neuronas y elementos gliales neoplásicos: las neuronas son heterogéneas en tamaño y forma con distribución desorganizadas en grupos o en forma discohesiva, hay citomegalia con marginación a la periferia de la sustancia de Nissl y elementos binucleados (<50% de los casos). La glia muestra elementos propios de un astrocitoma difuso con astrocitos atípicos con núcleos irregulares, oligodendrocitos atípicos similares a un oligodendroglioma o

astrocitos piloides con fibras de Rosenthal y cuerpos granulares eosinófilos. La matriz puede ser mixoide o fibrilar con edema de la sustancia blanca. Pueden encontrarse figuras de mitosis ocasionales y algunos focos de necrosis.

Otros elementos que no son necesarios para el diagnóstico, pero sí característicos de la entidad son áreas de calcificación distrófica, infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular (manguillos perivasculares) y malla capilar delgada. En algunas ocasiones, algunos tumores pueden presentar células con citoplasma claro y áreas adyacentes no infiltradas por células neoplásicas de displasia cortical focal.

Los estudios de inmunohistoquímica ayudan a confirmar la naturaleza bimodal de la lesión con positividad para MAP2, neurofilamentos, cromogranina-A y sinaptofisina para las neuronas displásicas. Siendo la cromogranina-A negativa o débilmente positiva en neuronas no displásicas. CD34 es otro marcador útil en gangliogliomas, siendo positivo entre el 70 al 80% en neuronas neoplásicas. Los componentes gliales pueden ser remarcados con GFAP y son negativos para MAP2. El Ki-67 es en rango de 1.1-2.7%.

Genéticamente, los gangliogliomas presentan hasta en un tercio de los casos alteraciones cromosómicas, siendo la ganancia del cromosoma 7 la más común. La mutación de BRAF V600E es otra alteración comúnmente encontrada, aunque no específica de la entidad, ya que comparte con otros tumores astrocíticos y glioneuronales (xantastrocitoma pleomórfico, TNED y astrocitomas pilocíticos). La utilidad de BRAF V600E es la asociación con un período más corto de supervivencia sin recurrencia en pacientes pediátricos.

En general, los gangliogliomas son lesiones de comportamiento benigno con una tasa de supervivencia libre de recurrencia de 7.5 años del 97% que se ve influida por la localización del tumor (lóbulo temporal) y la resección quirúrgica completa.

Ganglioglioma anaplásico

Los gangliogliomas anaplásicos son lesiones tumorales de características similares a las descritas previamente, pero con un elevado índice de proliferación celular por lo que la OMS los clasifica como lesiones de grado mayor histológico de malignidad (grado III).

Las características clínicas y radiológicas de los gangliogliomas anaplásicos son similares a su contraparte benigna, sin embargo, pueden presentar mayor realce con contraste, edema perilesional e inclusive áreas de hemorragia.

Microscópicamente se caracterizan por cambios propios de un astrocitoma de alto grado: hiper celularidad, pleomorfismo marcado, abundantes figuras de mitosis, proliferación endotelial capilar y necrosis. En lesiones donde no se observa necrosis o proliferación endotelial, no existe un rango establecido para el índice de proliferación/número de mitosis para indicar la “anaplasia” del tumor.

Clínicamente los gangliogliomas anaplásicos se caracterizan por una disminución en la tasa de supervivencia de 5 años con incremento en la recurrencia.

Ganglioglioma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos)

Tumor compuesto por células ganglionares displásicas que se ajustan a la arquitectura existente y se localizan predominantemente en la capa granular (interna) y engrosan las folias cerebelosas. Forma parte una de las manifestaciones clásica del síndrome de Cowden.

La etiología de la lesión ha estado en controversia a través de los años, teniendo como posible explicación la naturaleza hamartomatosa o neoplásica. Debido a la escasa frecuencia de esta lesión, no existen estudios amplios que brinden información epidemiológica exacta. Las lesiones han sido diagnosticadas en pacientes desde los 3 años a la quinta década de la vida, presentándose en 1 de cada millón de personas.

Como su nombre lo dice, la lesión es exclusiva de los hemisferios cerebelosos y clínicamente, se presentan como síndrome cerebeloso y/o de hipertensión endocraneal por efecto de masa además de déficits de pares craneales, macrocefalia y crisis convulsivas. Además de estas características atribuidas al tumor cerebeloso, se debe descartar la presencia de síndrome de Cowden.

En estudios de imagen, la enfermedad de Lhermitte-Duclos se observa como alteración de la arquitectura del hemisferio cerebeloso afectado con engrosamientos de las folias y cambios quísticos en algunos casos. En estudios de RM puede haber zonas hipointensas (T1) que alterna con zonas hiperintensas (T2) sin realce.

Macroscópicamente, el hemisferio cerebeloso afectado se observa como una zona de hipertrofia y/o engrosamiento que se extiende hasta las capas profundas de las folias. Ocasionalmente puede ser bilateral.

La enfermedad de Lhermitte-Duclos se caracteriza por engrosamiento difuso de las capas molecular y granular interna del cerebelo ocasionadas por la presencia de células ganglionares de diversos tamaños sin distorsión de la arquitectura cerebelosa, es decir, no hay obliteración ni fusión de las folias, solo distorsión y aumento de volumen. Se pueden observar también: una capa de axones anormalmente mielinizados en arreglos paralelos en la capa molecular y células morfológicamente similares a las neuronas de la capa granular en la superficie subpial o dispersas en la capa molecular, lo que se describe como corteza cerebelosa invertida. Las células de Purkinje están disminuidas o ausentes. Estos cambios se acompañan de calcificaciones, venas ectásicas y vacuolas en la capa molecular y sustancia blanca.

En estudios de inmunohistoquímica, las neuronas displásicas son positivas para sinaptofisina. Los anticuerpos específicos de las células de Purkinje (LEU4, PCP2, PCP4 y cabildina) son positivos en un reducido número de células ganglionares.

Aunque es controversial establecer el origen hamartomatoso o neoplásico de la lesión, características como escasa proliferación celular y la ausencia de progresión de la lesión son comunes de lesiones hamartomatosas. Sin embargo, la recurrencia del tumor y la aparición en pacientes previamente sanos comprobados con estudios de imagen señalan hacia la naturaleza neoplásica del tumor. Se sugiere que la célula de origen es la célula granular cerebelosa y una combinación de migración aberrante e hipertrofia de las células granulares son las responsables de la formación del tumor.

Aproximadamente el 85% de los casos de Síndrome de Cowden presentan una mutación germinal en PTEN y un alto riesgo de presentar el ganglioglioma displásico del cerebelo. El pronóstico está más enfocado en diagnosticar tempranamente el síndrome de Cowden, así como tratar el resto de las neoplasias acompañantes.

Astrocitoma/ganglioglioma infantil desmoplásico (DIA/DIG)

Tumor glioneuronal compuesto por un estroma prominente desmoplásico con una población neuroepitelial formada por dos grupos principales: astrocitos neoplásicos (astrocitoma infantil desmoplásico, DIA) o astrocitos mezclados con un componente neuronal maduro (ganglioglioma infantil desmoplásico, DIG), ambos mezclados con agregados de células poco diferenciadas.

Esta lesión se describió inicialmente como “astrocitoma cerebral desmoplásico de la infancia” y fue incluida en la edición de 1993 del libro de la OMS. Se reconoce como un astrocitoma cerebral superficial adyacente a la duramadre con una reacción desmoplásica intensa.

Como todos los tumores neurogliales, el DIA/DIG son neoplasias raras que no cuentan con estudios epidemiológicos extensos. Ocurren en la infancia temprana con una edad de aparición entre los 1-24 meses de edad con un pico de incidencia a los 6 meses y una relación hombre:mujer de 1.5:1. Su localización es típica de la región supratentorial afectando sólo un lóbulo (frontal, parietal, temporal y occipital en orden de frecuencia).

Clínicamente se presenta como aumento del perímetro cefálico, abombamiento y tensión de las fontanelas, letargia y signo del sol naciente que pueden ser acompañados por convulsiones y signos motores focales.

En estudios de imagen como TC, se observan como lesiones quísticas grandes hipodensas con áreas sólidas isodensas superficiales que se extienden a las leptomeninges y muestran realce con contraste. La porción quística se localiza usualmente en la profundidad del cerebro mientras la porción quística es periférica. En RM, la porción quística es hipointensa en T1 con el componente sólido periférico isointenso con realce al contraste. No muestra edema periférico.

Macroscópicamente, las lesiones son grandes, quísticas, uni o multiloculadas con líquido claro o xantocrómico. La porción sólida superficial es extra-axial y está unida a la duramadre y tiene un aspecto fibroso sin áreas de necrosis o hemorragia.

Histológicamente, el DIA/DIG se presenta como un tumor glioneuronal superficial de crecimiento lento compuesto por una reacción desmoplásica leptomeníngea extensa. Esta última consiste en una mezcla de fibroblastos fusiformes con depósito de colágena de modo variable alternando con células gliales o neuroepiteliales con pleomorfismo leve y citoplasma abundante eosinófilo dispuestas en patrón esteriforme. En DIA, la población glial se compone sólo de astrocitos neoplásicos mientras que en DIG, hay una mezcla de astrocitos y un componente neuronal con diferenciación variable. Además de estas características, se encuentra una población de células neuronales poco diferenciadas que pueden ser abundante en algunas áreas del tumor. Se observa un límite bien definido entre la superficie cortical normal y el área desmoplásica del tumor, áreas de calcificación y manguillos perivasculares. Las células neoplásicas se pueden encontrar en el espacio de Virchow-Robin, no hay figuras de mitosis, necrosis ni proliferación endotelial vascular.

En inmunohistoquímica, el componente leptomeníngeo desmoplásico es positivo para vimentina, GFAP y actina de músculo liso. Las células neuroepiteliales y los astrocitos son positivos para GFAP. En las células ganglionares hay positividad para marcadores neuronales como sinaptofisina, neurofilamentos, β -tubulina clase III (β -TB CIII). El componente poco diferenciado puede ser positivo para GFAP, MAP2 y vimentina. El índice de proliferación celular varía entre <0.5 al 5% con un promedio de 2%. Se han reportado casos de DIA/DIG anaplásicos con un Ki-67 mayor al 45%.

No se ha establecido la célula que origina al DIA/DIG, sin embargo, la positividad ambivalente para marcadores neuronales, gliales y estromales de las células poco diferenciadas presentes en el tumor, sugieren el origen en una célula pluripotencial como los astrocitos subpiales.

Uno de los factores de mejor pronóstico es la resección quirúrgica total aunque hay reportes de regresión total de la lesión después de la resección parcial.

Tumor glioneuronal papilar

El glioneuronal papilar (TGNP) es una lesión bifásica con diferenciación astrocítica y neuronal con formación de estructuras pseudopapilares revestidas por astrocitos planos o cúbicos que se disponen alrededor de vasos hialinizados, colecciones interpapilares de neurocitos y células ganglionares ocasionales.

Los TGNP son lesiones de rara aparición que comprenden menos del 0.02% de los tumores intracraneanos. La edad media de aparición es 23 años con un rango de 4 a 75 años sin predilección por sexo. Típicamente se localizan en los hemisferios cerebrales, sobre todo en el lóbulo temporal, en la proximidad a los ventrículos y ocasionalmente, crecen dentro de los mismos. En estudios de imagen, se presentan como lesiones bien delimitadas sólidas

o quísticas con realce con contraste y efecto de masa circundante. Se han clasificado en cuatro grupos: lesiones quísticas con nódulo mural, lesiones quísticas, lesiones sólido-quísticas y lesiones sólidas. La porción sólida es iso o hipointensa en T1 e hiperintensa en T2.

Clínicamente las manifestaciones más comunes son cefalalgia y convulsiones, en ocasiones, se presentan como alteraciones visuales o déficits focales.

Macroscópicamente, se presentan como lesiones sólido-quísticas supratentoriales en la sustancia blanca de un lóbulo cerebral cercano al ventrículo. Son de color gris claro y consistencia friable con zonas de calcificación.

En el estudio microscópico, los TGNP se caracterizan por una arquitectura pseudopapilar con una capa simple o pseudoestratificada de células gliales cúbicas o planas con núcleos redondos y escaso citoplasma que se disponen alrededor de vasos con paredes hialinizadas mezcladas con grupos de neurocitos similares a oligodendrocitos y células ganglionares medianas y neurópilo. El fondo puede ser fibrilar o microquístico con vasos hialinizados prominentes y escasas células tumorales. En los espacios interpapilares, además de células neuronales, se encuentran gemistocitos pequeños. En la periferia de la lesión, se observa parénquima cerebral gliótico con fibras de Rosenthal, cuerpos granulares eosinófilos, depósito de hemosiderina y microcalcificaciones. No es común encontrar atipia, mitosis, proliferación vascular o necrosis.

Con estudios de inmunohistoquímica, el citoplasma o los procesos citoplásmicos de las células de revestimiento de las estructuras pseudopapilares, son positivos para GFAP, PS-100 y nestina. En algunos casos, las células similares a oligodendrocitos son positivas para OLIG-2 y negativas para GFAP. Las células neuronales y el neurópilo marcan para sinaptofisina, enolasa neurona-específica (ENE) y β -TB CIII. El Ki-67 no excede el 1-2% con casos excepcionales reportados en 10-50%.

Se sugiere que la célula de origen puede ser una célula multipotencial con diferenciación divergente. Genéticamente, en un alto porcentaje de los casos, se ha encontrado la existencia de la traslocación t(9;17) (q31;q24) que resulta en un oncogén de fusión SLC44A1-PRKCA que le otorga a la lesión un pronóstico favorable.

En la mayor parte de los casos, con una resección quirúrgica completa aún sin terapia adyuvante, el pronóstico es bueno con períodos libres de recurrencia.

Tumor glioneuronal formador de rosetas (TGNFR)

El TGNFR es una neoplasia compuesta de dos componentes histológicos distintos: neurocitos uniformes que forman rosetas y pseudorosetas perivasculares y astrocitos no neoplásicos que recuerdan a un astrocitoma pilocítico.

De manera similar a las lesiones antes descritas, no existen estudios epidemiológicos que aporten información al respecto, sin embargo, los casos presentados han sido en adultos jóvenes. Se localizan en la línea media ocupando el cuarto ventrículo y/o acueducto y pueden extenderse al tronco encefálico, vermis cerebeloso, glándula pineal y tálamo ocasionando hidrocefalia secundaria. Se han descritos lesiones extraventriculares con diseminación en el sistema ventricular.

Clínicamente, los pacientes se presentan con cefalalgia y ataxia y dolor cervical ocasional. En estudios de imagen, el TGNFR se encuentran como lesiones circunscritas sólidas hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 con realce focal con contraste.

Macroscópicamente se encuentran lesiones que afectan el cuarto ventrículo y cerebelo en estudios posmortem. Microscópicamente, se observan como lesiones bien delimitadas, bifásicas, compuestas por una población neurocítica y glial. La primera consiste en una población monótona de neurocitos formando rosetas y pseudorosetas que pueden tener forma columnar en los cortes longitudinales. Los neurocitos son células con escaso citoplasma, núcleos esféricos, cromatina granular fina y nucléolo inconspicuo y procesos citoplásmicos delgados. El fondo puede ser parcialmente microquístico o con matriz mucinosa. El componente glial es abundante y recuerda al astrocitoma pilocítico con astrocitos piloides o estelares con núcleos alargados y cromatina densa. Se pueden observar fibras de Rosenthal, cuerpos granulares eosinófilos, depósito de hemosiderina y microcalcificaciones. No se encuentran figuras de mitosis ni áreas de necrosis. Los vasos tienen paredes hialinizadas y dilatadas con trombos y formaciones glomerulares.

Las reacciones de inmunohistoquímica para sinaptofisina son positivas en el centro de las rosetas neurocíticas y en el neurópilo de las pseudorosetas. El citoplasma y los procesos citoplásmicos son positivos para MAP2 y ENE y ocasionalmente para NeuN. El componente glial es positivo para GFAP y PS-100 y negativo en las rosetas y pseudorosetas. El Ki-67 es menor al 3%.

El origen de la lesión se establece en el parénquima periventricular debajo del revestimiento endimario o en la capa granular del cerebelo. Genéticamente, se han descrito mutaciones para PIK3CA y FGFR1 y aunque guarda similitudes morfológicas con el astrocitoma pilocítico no se encuentran fusiones de KIAA1549-BRAF y BRAF V600E.

El pronóstico es favorable aunque la mayor parte de los pacientes tienen secuelas neurológicas secundarias a la resección.

Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso (TGNLD)

Neoplasia glioneuronal caracterizada por células parecidas a oligodendrocitos con evidencia de diferenciación neuronal con crecimiento y afección leptomeníngea. Es una entidad de reciente admisión a la clasificación de la OMS, por lo que los estudios epidemiológicos no son suficientes para determinar datos concluyentes de edad y asignación de grado histológico de malignidad.

En las publicaciones encontradas, se menciona que la edad media de diagnóstico son los 5 años con un rango de edad desde los 5 meses a los 46 años. Hay mayor afección de hombres que mujeres y afecta predominantemente las leptomeninges craneales en la fosa posterior y el tronco encefálico, y en la médula espinal. Se pueden observar también lesiones circunscritas, sólidas o quísticas intraparenquimatosas.

Clínicamente, los síntomas predominantes son aquellos derivados del aumento de la presión intracraneal y de manera secundaria, signos meníngeos o de nervios craneales, signos medulares por compresión o rara vez, convulsiones.

En estudios de imagen, se observa afección difusa leptomeníngea con engrosamiento y realce en RM en médula espinal que se extiende a fosa posterior y base del cráneo. Lesiones nodulares o quísticas hiperintensas en T2 a lo largo de la superficie de la médula espinal o cerebro son frecuentes.

Macroscópicamente, el TGNLD muestra relación con los estudios de imagen con afección de las leptomeninges en espacios intracraneales y espinales. La extensión parenquimatosa es secundaria a la diseminación a través del espacio de Virchow-Robin.

Microscópicamente, los estudios de líquido cerebroespinal no muestran células neoplásicas, sólo aumento en nivel de proteínas. El diagnóstico puede establecerse por biopsia de leptomeninges con células similares a oligodendrocitos, monótonas, de tamaño mediano con núcleos redondos y nucléolos inconspicuos. Pueden tener halos claros perinucleares similares a los oligodendrogliomas y crecimiento difuso o en nidos pequeños con cambios mixoides o desmoplásicos prominentes. La actividad mitótica es baja aunque hay casos de lesiones con anaplasia, la cual se define por conteos de mitosis mayores a 4 mitosis por 10 campos de alto poder (seco fuerte). No se observan áreas de necrosis.

Inmunohistoquímicamente, las células similares a oligodendrocitos expresan OLIG-2, MAP2 y PS-100. La positividad para GFAP se observa en menos del 50% de las células neoplásicas. Son negativos para NeuN, neurofilamentos, EMA e IDH-1. El índice de proliferación celular es bajo (1.5%).

La célula de origen es desconocida. Genéticamente pueden encontrarse fusión de KIAA1549-BRAF combinado con delección de 1p/19q sin mutaciones para BRAF V600E.

El pronóstico del TGNLD no es alentador a pesar de una baja actividad mitótica expresada en el índice de proliferación menor al 2%, ya que la afección leptomeníngea temprana hace imposible la resección completa.

Neurocitoma central

El Neurocitoma central (NC) es una neoplasia intraventricular compuesta por células redondas uniformes con fenotipo neuronal y bajo índice de proliferación.

Históricamente, el NC se ha diagnosticado como ependimoma del foramen de Monro u oligodendrogliomas intraventriculares. Sin embargo, el diagnóstico de NC debe estar restringido a lesiones exclusivamente intraventriculares. Tumores morfológicamente similares al NC en el parénquima cerebral deben referirse como neurocitomas extraventriculares (descritos posteriormente).

El NC se presenta en pacientes jóvenes con promedio de edad de 28.5 años, con un rango de 8 a 82 años. Se afectan hombres y mujeres por igual.

Como se mencionó previamente, el NC es de localización típicamente supratentorial en ventrículos laterales y/o tercer ventrículo. El sitio más común es la porción anterior de los ventrículos laterales seguido de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo. Debido a esto, clínicamente se presentan como incremento de la presión intracraneal de corta duración al momento del diagnóstico.

En estudios de imagen, se observan como lesiones isodensas o débilmente hiperdensas en TC con áreas de calcificaciones y cambios quísticos. En RM, se observan como lesiones isointensas en T1 y lesiones en “burbujas de jabón” en T2 con realce con contraste y áreas de hemorragia.

Macroscópicamente, el NC es sólido de color gris claro con áreas friables. A pesar de la localización intraventricular es rara la diseminación por líquido cerebroespinal.

En los cortes histológicos, se observa como células redondas medianas uniformes dispuestas en patrones heterogéneos: en mantos sólidos con áreas similares a neurópilo, otras parecidas a oligodendrogliomas y formando rosetas y pseudorosetas. Las células son monótonas con núcleos redondos a ovals con cromatina granular y nucléolo prominente. El fondo está formado por capilares arborizantes, áreas de calcificaciones y en algunos casos, rosetas de Homer-Wright y células ganglionares.

Se describen casos de lesiones anaplásicas llamados como “neurocitomas centrales atípicos” que presentan proliferación vascular, necrosis y figuras de mitosis con índice de proliferación mayor al 2-3%. Inmunohistoquímicamente, la sinaptofisina es el marcador más útil en el diagnóstico con positividad celular y en el neurópilo en zonas fibrilares y perivasculares. La mayoría de los casos son reactivos para NeuN, MAP2 y β -TB CIII, ocasionalmente reactivos para OLIG-2. El Ki-67 es menor al 2%.

El origen del NC puede establecerse en un precursor neuroglial con potencial de diferenciación glial localizado en el área subependimaria de los ventrículos laterales. Genéticamente, los NC tiene múltiples alteraciones genéticas incluyendo ganancia de MYCN sin delección de 1p/19q.

El curso clínico del NC es benigno con la resección quirúrgica total como el mejor factor pronóstico.

Neurocitoma extraventricular (NEV)

El NEV es un tumor compuesto de células pequeñas uniformes que muestran diferenciación neuronal sin relación con el NC (intraventricular). Usualmente, es una lesión extraventricular bien circunscrita y de crecimiento lento que comparte características morfológicas con el NC.

El NEV puede presentarse en pacientes de cualquier edad con un rango amplio: 1-79 años con una media de aparición en la cuarta década. La relación hombre:mujer es 1:1. El sitio más comúnmente por los NEV afectados son los hemisferios cerebrales (lóbulo frontal) y la médula espinal. Puede encontrarse en el tálamo, hipotálamico, cerebelo y puente.

Clínicamente, los signos y síntomas se relacionan con el área afectada y varía desde convulsiones, cefalalgia y focalizaciones. En estudios de imagen, los NEV se presentan como lesiones solitarias bien delimitadas con realce heterogéneo, algunas sólidas con componente quístico en el 58% de los casos, edema perilesional moderado y calcificaciones.

Macroscópicamente son lesiones bien circunscritas, quísticas con nódulo mural con algunas áreas infiltrativas. En los cortes histológicos, pueden ser heterogéneos con áreas similares a NC, oligodendrogliomas o con diferenciación neuronal. Pueden observarse vasos hialinizados y áreas de calcificación.

El inmunofenotipo del NEV es esencial para el diagnóstico, con positividad para sinatopfisina en los elementos similares a oligodendrocitos y neuronas grandes. Grupos de granos neurosecretorios son positivos para cromogranina-A en células ganglionares. El componente glial cuando está presente es positivo para GFAP y negativo para IDH-1.

Aunque genéticamente el NEV puede tener delección de 1p/19q y no presentar mutación de IDH1/2 ni MGMT. Como se ha mencionado previamente, la resección quirúrgica total es el mejor factor pronóstico.

Liponeurocitoma cerebeloso (LNCC)

El LNC es una neoplasia cerebelosa con diferenciación neuronal/neurocítica y cambios focales similares a lipomas. Son lesiones de muy rara aparición que afectan a pacientes entre 24 a 77 años con una media de 50 años sin predilección por el sexo.

Al igual que la enfermedad de Lhermitte-Duclos, el LNCC es una lesión de exclusiva presentación en cerebelo y afecta más comúnmente a los hemisferios cerebelosos, vermis y extensión al ángulo pontocerebeloso.

Clínicamente, se presenta como incremento de la presión intracraneal y signos cerebelosos. En estudios de imagen, el LNCC varía en lesiones iso o hipodensas en TC con áreas focales de hipoatenuación que corresponden a densidad de la grasa del tumor. En RM, el tumor es iso a hipointenso con áreas hiperintensas en T1 que corresponden a

áreas con alto contenido lipídico. Se puede observar realce con contraste de manera heterogénea. En T2, el tumor es levemente hiperintenso con el parénquima adyacente con edema perilesional mínimo.

Microscópicamente los LNCC son neoplasias compuestas de células neurocíticas uniformes dispuestas en sábanas y lóbulos, las células tienen núcleos redondos a ovals regulares, citoplasma claro y membranas celulares poco definidas. Una característica específica de la lesión es la acumulación focal de lípidos en las células que recuerdan adipocitos que constituyen lípidos en células neuroepiteliales.

Inmunohistoquímicamente, hay expresión de marcadores neuronales como ENE, sinaptofisina y MAP2. Hay expresión de GFAP en algunas células tumorales, lo que indica cierta diferenciación astrocítica. El índice de proliferación celular es normalmente entre 1-3% pero puede tener hasta el 10%.

Paraganglioma

Neoplasias neuroendocrinas muy poco comunes formadas por células especializadas de la cresta neural asociadas con ganglios autonómicos colaterales. El rango de edad de pacientes afectados abarca desde los 9 a los 75 años con una media de 46 años. Son ligeramente más frecuentes en hombres que en mujeres en una relación 1.4-1-7:1.

Son lesiones que frecuentemente afectan a regiones espinales intradurales en la cauda equina y filum terminale. Algunos otros se pueden presentar en la región torácica y cervical e intracraneal como extensiones de lesiones yugotimpánicas.

Clínicamente la presentación es heterogénea y depende de la localización de la lesión. Frecuentemente con síntomas de dolor lumbar, paraparesia y afección de nervios periféricos. En los estudios de imagen comparten características con lesiones nodulares como schwannomas y ependimomas siendo hipo, iso e hiperintensos en T1 y T2.

Macroscópicamente son lesiones bien delimitadas, encapsuladas, blandas, de color café gris con áreas de calcificación y degeneración quística. Tienen lento crecimiento y rara recurrencia después de la escisión completa. Son invasivos localmente.

Microscópicamente, son lesiones bien diferenciadas que recuerdan paraganglios normales: compuestos por células principales (tipo I) dispuestas en nidos o lóbulos (Zellballen) rodeados por una capa simple de células sustentaculares (tipo II). Entre los lóbulos se encuentra una red capilar delgada con fibras reticulares. Las células son poligonales con citoplasma granular y núcleos centrales redondos a ovals con cromatina granular fina y nucléolo inconspicuo. En estudios de inmunohistoquímica son positivas para marcadores neuroendocrinos: cromogranina A y sinaptofisina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores neurogliales son lesiones de escasa frecuencia que se presentan en amplios rangos de edad y tienen diferentes conductas biológicas que van desde la curación con la resección quirúrgica -cuando esta es completa-, hasta la necesidad de terapias adyuvantes (quimio y radioterapia) y altos grados de recurrencia. En nuestro país no existen cifras adecuadas sobre la frecuencia ni características epidemiológicas de este tipo lesiones que representan un porcentaje de las lesiones tratadas en los servicios de neurocirugía del país.

JUSTIFICACIÓN

En México no hay una base de datos ni un sistema de información adecuado que brinde conocimientos sobre las características de los casos de neoplasias neurogliales. Los casos conocidos son a través de artículos publicados en revistas internacionales y nos brindan un panorama general acerca de dichos padecimientos, pero siempre con el punto de vista geográfico local y que por obvias razones, difieren de las características de la población mexicana.

El Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es un centro de referencia a nivel nacional, con una gran concentración de pacientes de todo el país con diferentes enfermedades y estadios de las mismas, lo que brinda una muestra representativa adecuada que permite el análisis de patologías diversas y casos aparentemente poco frecuentes como lo son las neoplasias neuronales y neurogliales.

Por medio de este estudio basado en protocolos de autopsia y reportes de patología quirúrgica, se pretende conocer las características poblacionales, epidemiológicas, asociaciones frecuentes relacionadas con los casos de neoplasias neurogliales, para brindar información que constituya un marco de referencia para conocer las características de estos padecimientos en el país y abra una línea de investigación que ayude a su diagnóstico y tratamiento oportuno y, por lo tanto, disminuya su morbi-mortalidad.

OBJETIVOS

1. Conocer la frecuencia de las neoplasias neurogliales en estudios de patología quirúrgica y posmortem el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el período comprendido entre los años 2000 al 2016.
2. Registrar la epidemiología, información clínica y localización relacionadas a las neoplasias neurogliales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, serie de casos y retrospectivo.

Procedimiento

Se revisaron todos los protocolos de autopsias del Servicio de Patología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre el año 2000 y 2016 y los reportes de biopsias de neuropatología en el mismo período de tiempo.

Los **criterios de inclusión** fueron:

Para los **CASOS DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA:**

- Casos con información acerca del sexo y edad del paciente, localización de la lesión e información clínica relevante para el diagnóstico.
- Diagnóstico de tumor neuronal y glioneuronal

Para los **CASOS DE PATOLOGÍA POSMORTEM:**

- Casos con protocolo de autopsia completo
- Diagnósticos finales de tumores neuronales y glioneuronales como diagnóstico principal o hallazgo de autopsia.
- Los casos debían contar con laminillas teñidas al menos con hematoxilina y eosina.

Se excluyeron todos los casos que no contaran con el protocolo de autopsia completo, y que no contara con bloques de parafina o laminillas para su revisión.

De cada uno de los casos, se revisó el protocolo de autopsia y el reporte de patología quirúrgica, se observaron al microscopio de luz las laminillas para corroborar los diagnósticos mencionados en el protocolo.

Los variables obtenidas del **reporte de patología quirúrgica** fueron:

- Número de biopsia
- Sexo
- Edad
- Diagnóstico clínico de envío
- Tumor neuronal y glioneuronal diagnosticado
- Estudios de inmunohistoquímica realizados

Los variables obtenidas del **protocolo de autopsia** fueron:

- Número de autopsia
- Sexo
- Edad
- Tumor neuronal y glioneuronal encontrado durante el estudio
- Descripción macro y microscópica de las lesiones y sus características

RESULTADOS

Se encontraron **36 casos de tumores neuronales y glioneuronales** distribuidos de la siguiente manera:

En los casos de **patología quirúrgica** se encontraron 33 casos.

- Ganglioglioma: 17 casos
- Ganglioglioma anaplásico: 5 casos
- Neurocitoma central: 5 casos
- Tumor neuroepitelial disembrionárico: 3 casos
- Gangliocitoma: 2 casos
- Astrocitoma infantil desmoplásico: 1 caso.

En los casos de **patología posmortem** se consultaron 10,637 protocolos de autopsia (del año 2000 al 2016), sólo se encontraron 3 casos.

- Ganglioglioma: 1 caso
- Tumor neuroepitelial disembrionárico: 2 casos

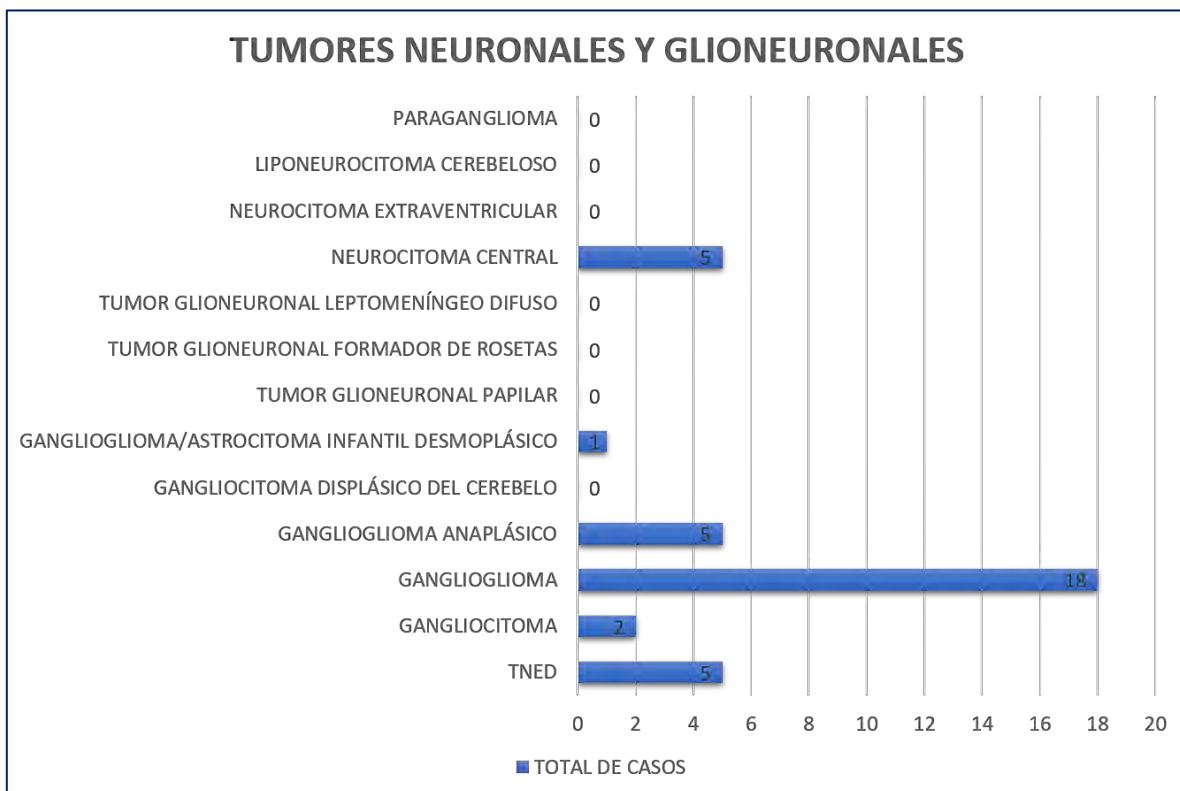


Tabla 1.0 Tumores neuronales y glioneuronales en estudios de patología quirúrgica y posmortem, años 2000-2016

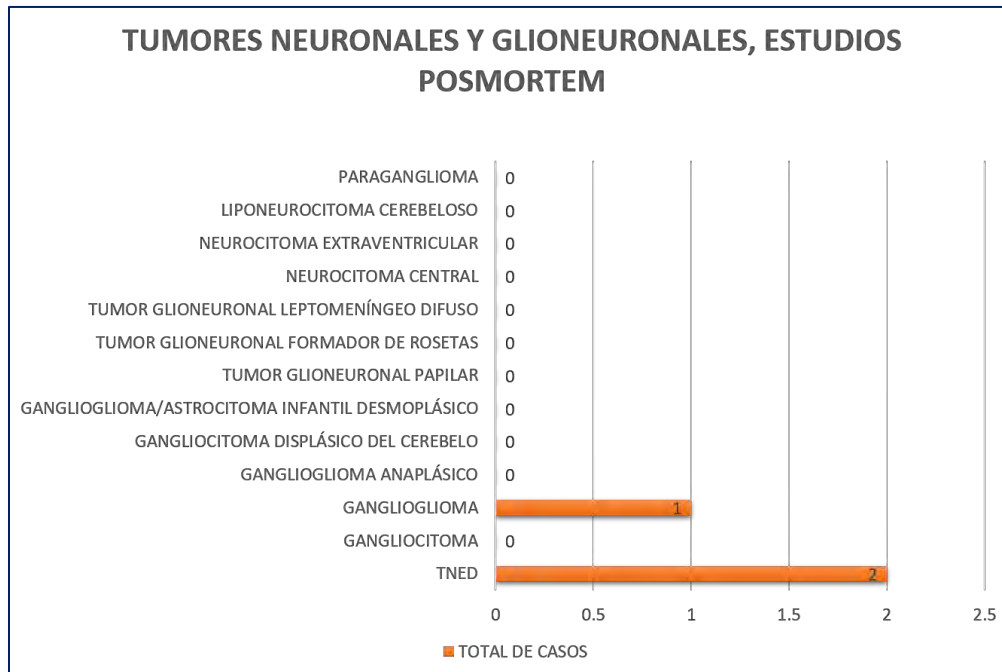


Tabla 2.0 Tumores neuronales y glioneurales en estudios posmortem, años 2000-2016

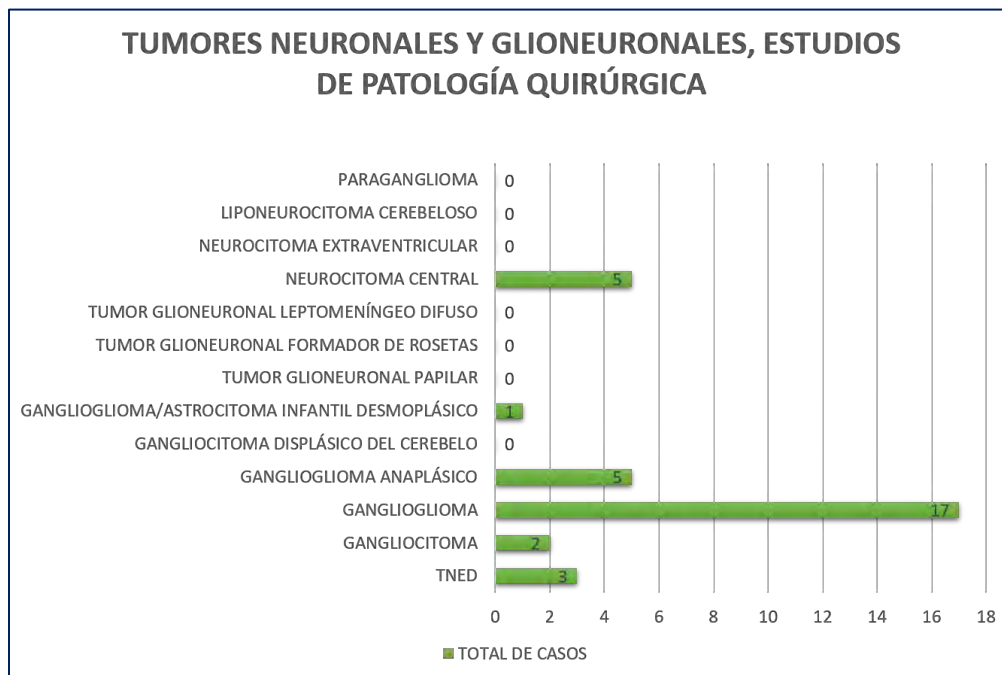


Tabla 3.0 Tumores neuronales y glioneurales en estudios de patología quirúrgica, años 2000-2016



Tabla 4.0 Número de casos por año

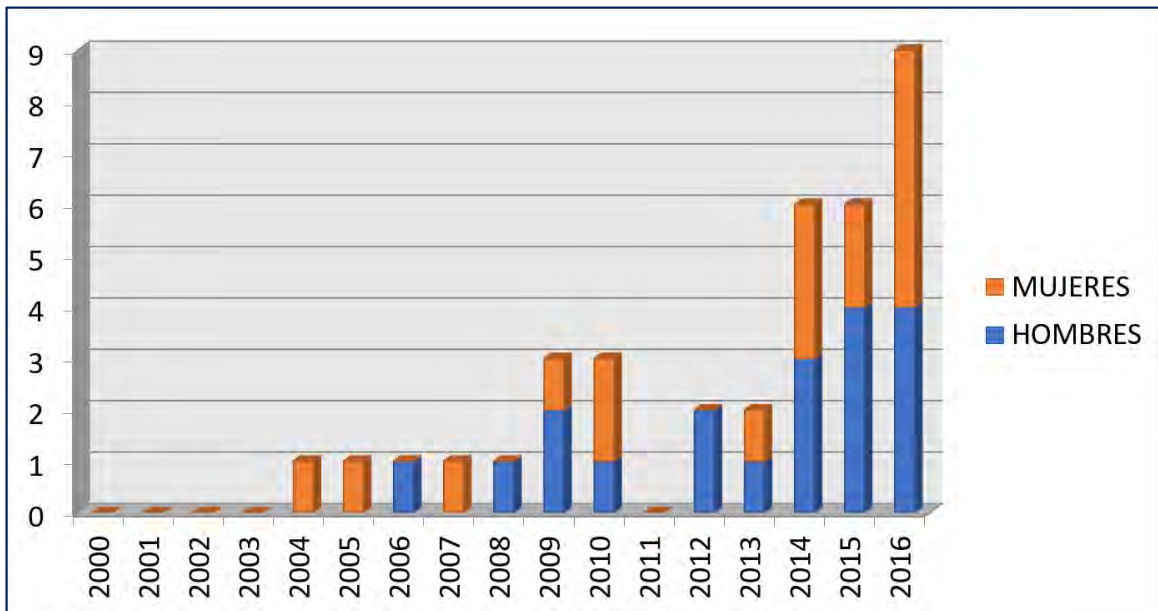


Tabla 5.0 Número de casos por sexo y año

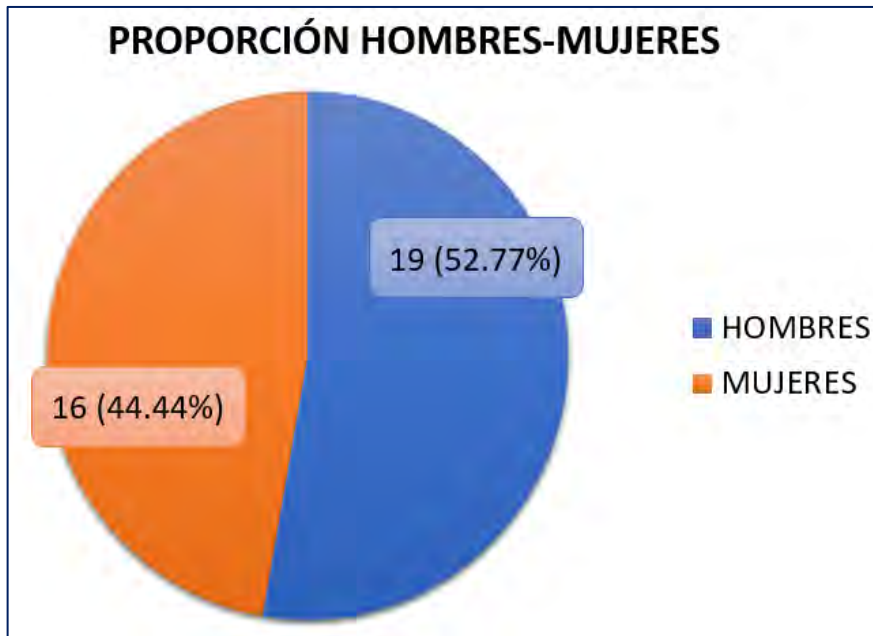


Tabla 6.0 Proporción de hombres y mujeres en el número total de casos.

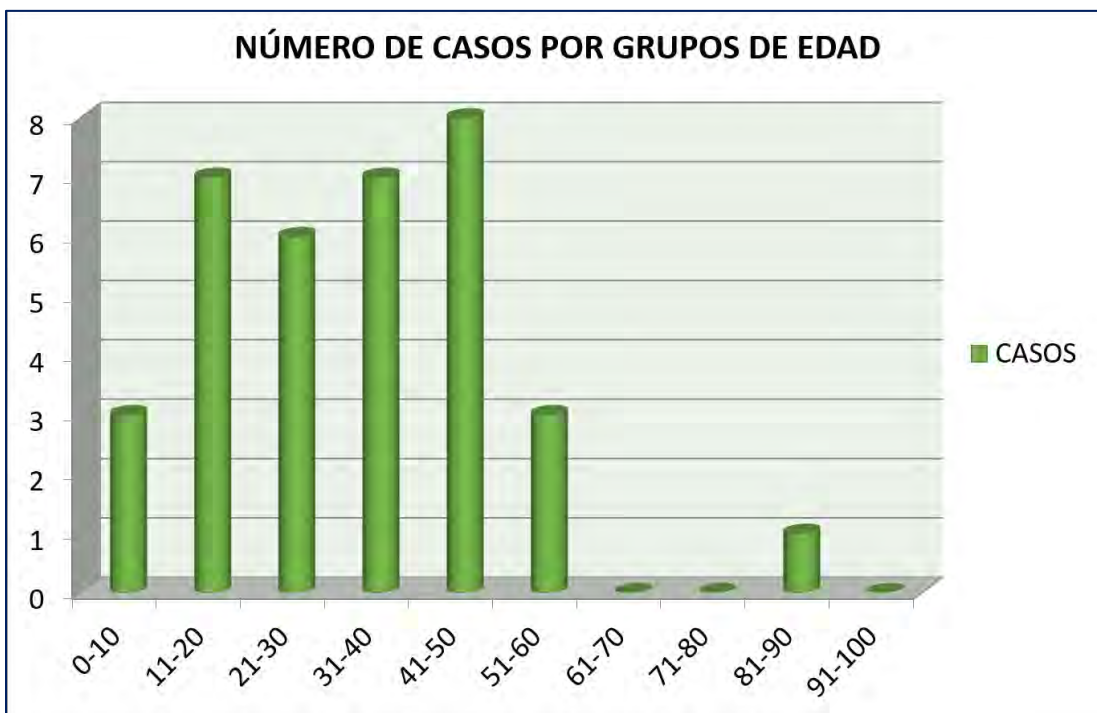


Tabla 7.0 Número de casos por grupos de edad



Tabla 7.0 Número de casos por grupos de edad en MUJERES

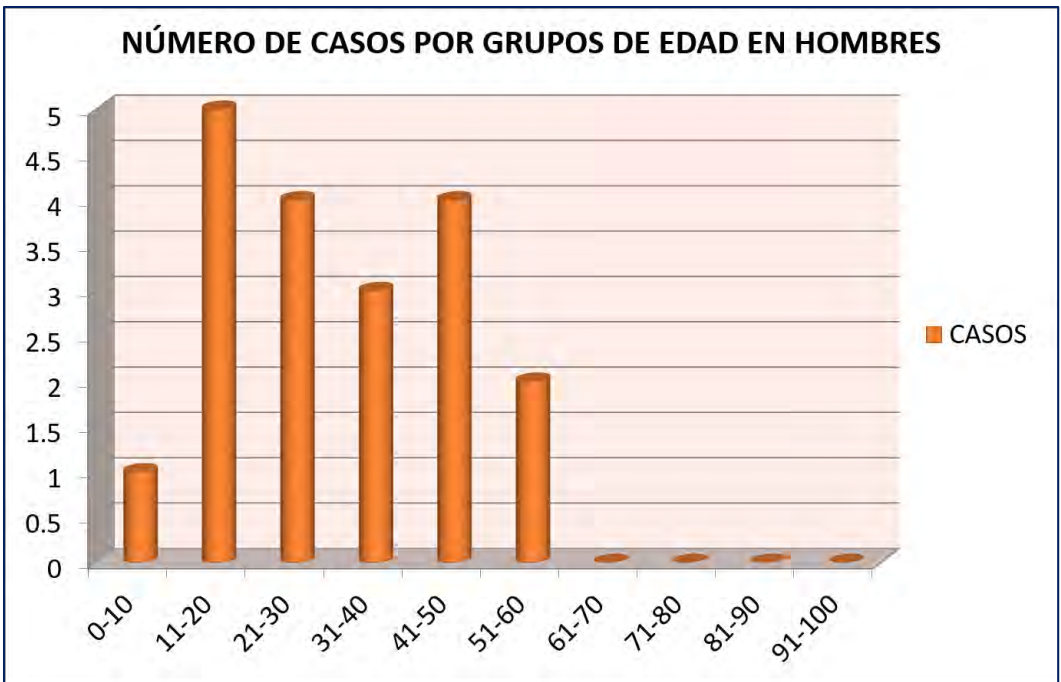


Tabla 7.0 Número de casos por grupos de edad en HOMBRES

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS POR CADA CASO

ESTUDIOS DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA

GANGLIOCITOMA

Número de casos: 2

CASO	BIOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	INFORMACIÓN CLÍNICA
1	B06-14882	Masculino	13	Lóbulo frontal derecho	Síndrome de hipertensión endocraneana
2	B10-5571	Femenino	39	Cerebelo	Enviado como gangliocitoma

GANGLIOGLIOMA

Número de casos: 17

CASO	BIOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO
1	B04-12867	Femenino	NP	Lóbulo frontal derecho	Tumor gigante frontal derecho
2	B09-4031	Masculino	13	Lóbulo frontal izquierdo	Astrocitoma
3	B09-14557	Femenino	14	Lóbulo temporal de lateralidad no especificada	Tumor de lóbulo temporal
4	B10-6059	Femenino	30	Cerebro	Papiloma de plexos coroides
5	B14-10251	Masculino	10	Corteza frontal derecha	Epilepsia frontal derecha
6	B14-16720	Femenino	9	Lóbulo frontal izquierdo	Tejido cerebral

7	B14-21540	Masculino	32	Lóbulo frontotemporal izquierdo	Astrocitoma
8	B15-6912	Femenino	31	No especificada	Astrocitoma
9	B15-9215	Masculino	46	No especificada	Hemangioma cavernoso
10	B15-9635	Masculino	25	Lóbulo occipital	Astrocitoma
11	B15-14309	Masculino	33	No especificada	Glioma
12	B16-10492	Femenino	57	No especificada	Astrocitoma difuso
13	B16-11554	Masculino	38	Lóbulo frontal izquierdo	Astrocitoma
14	B16-16207	masculino	18	No especificada	Epilepsia
15	B16-17554	Masculino	49	Lóbulo frontal izquierdo	Sin información
16	B16-21041	Femenino	37	No especificada	Astrocitoma de alto grado
17	B16-21042	Masculino	53	No especificada	Astrocitoma difuso

GANGLIOGLIOMA ANAPLÁSICO

Número de casos: 5

CASO	BIOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO
1	B10-2144	Masculino	53	Lóbulo frontal de lateralidad no especificada	Astrocitoma de alto grado
2	B12-11015	Masculino	21	Lóbulo temporal izquierdo	Epilepsia del lóbulo temporal

3	B12-18717	Masculino	45	Lóbulo frontal izquierdo	Astrocitoma de alto grado
4	B13-5332	Masculino	49	Cerebro	Astrocitoma
5	B16-17556	Femenino	43	No especificada	Astrocitoma

TUMOR NEUROEPITELIAL DISEMBRIOPLÁSICO

Número de casos: 3

CASO	BIOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO
1	B10-959	Masculino	12	No especificada	Tumor disembríoplásico
2	B16-5400	Femenino	43	Lóbulo temporal izquierdo	Metástasis
3	B16-15750	Femenino	19	Lóbulo frontal derecho	Epilepsia refractaria

NEUROCITOMA CENTRAL

Número de casos: 5

CASO	BIOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	DIAGNÓSTICO CLÍNICO
1	B13-14781	Femenino	43	Atrio ventricular izquierdo	Hidrocefalia compensada
2	B14-509	Femenino	28	Ventrículo izquierdo	Neurocitoma
3	B14-11359	Masculino	24	No especificada	Tumor subependimario
4	B15-2568	Femenino	48	No especificada	Neurocitoma
5	B15-22376	Masculino	18	No especificada	Neurocitoma vs glioblastoma

ASTROCITOMA DESMOPLÁSICO INFANTIL

Número de casos: 1

CASO	BIOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	INFORMACIÓN CLÍNICA
1	B14-18859	Masculino	8	Región suprasillar	Craneofaringioma

ESTUDIOS POSMORTEM

GANGLIOGLIOMA

Número de casos: 1

CASO	AUTOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	INFORMACIÓN CLÍNICA
1	A05-552	Femenino	32	Lóbulos frontales e hipotálamos	Síndrome hipotalámico y diabetes insípida

TUMOR NEUROEPITELIAL DISEMBRIOPLÁSICO

Número de casos: 2

CASO	AUTOPSIA	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	INFORMACIÓN CLÍNICA
1	A07-047	Femenino	85	Hipocampo izquierdo	Hallazgo de autopsia
2	A08-522	Masculino	23	Diencéfalo derecho	Hallazgo de autopsia

DISCUSIÓN

Se revisaron todos los reportes de patología quirúrgica del año 2000 al 2016 y se consultaron 10,637 protocolos de autopsia en el mismo período de tiempo, donde se encontraron 36 casos de tumores neuronales y glioneuronales, siendo los más frecuentes diagnosticados en biopsias estereotáxicas o resecciones parciales. El tumor más frecuentemente diagnosticado en biopsias quirúrgicas fue el ganglioglioma con 17 casos seguido de la variante anaplásica con 5 casos y el neurocitoma central con 5 casos. En estudios de autopsia sólo se encontró un ganglioglioma y dos tumores neuroepiteliales disembrionarios, ambos como hallazgos de autopsia.

De todos los casos, 16 fueron en mujeres, 19 en hombres y en un caso no se tuvo disponible la información. El tumor neuroglial más frecuente en ambos sexos fue el ganglioglioma.

Nuestros resultados son algo diferentes a los de estudios previos ya que de acuerdo a la incidencia de neoplasias sincro casi un 10% de los sobrevivientes llegan a tener segundas neoplasias, estudios en población de LNH hay pocos y en ellos la incidencia va de 3.45 a 7.23 %, en China a el estudio más reciente mostró tener una incidencia un poco parecida a la nuestra , aunque cabe señalar que estos estudios con excepción de un toman a todos los LNH y no hace una subdivisión dependiendo de las diferencias histológicas, en nuestro estudio se escogieron solo dos tipos LDCGB y LF, que son los linfomas más frecuentes a nivel mundial así como en nuestro medio.

Cabe señalar que hay múltiples estudios en donde se habla de segundas neoplasias en supervivientes de Linfoma de Hodgkin ya que sus pacientes tienden a ser jóvenes y con muy buena respuesta a tratamiento, en estos trabajos se hace mención a que se deben tomar medidas importantes para reducir los efectos secundarios a largo plazo y se han realizado propuestas de recibir menor cantidad de quimioterapia así como limitar la exposición a radioterapia. Con las nuevas estrategias de tratamiento estamos entrando en una era en donde la expectativa de vida de los pacientes con LNH ha aumentado de 50 a 60% previo al tratamiento con monoclonales a cerca de un 80% de respuestas con supervivencias aumentadas por lo que existen autores que mencionan que no solo deberíamos pensar en llevar al paciente a respuesta y evitar la recaída sino pensar en el futuro del paciente y las posibles complicaciones que tendrá con nuestra terapia, y sin duda una de los efectos menos deseados es que presente una segunda neoplasia.

Nuestro estudio es el único de su tipo en población mexicana a esta fecha aunque nuestra muestra de pacientes es menor a la de los estudios de la literatura y el seguimiento no es tan largo como el de ellos nos da un panorama de que incidencia presentamos de LNH y SN. Este estudio muestra una cosa que ningún otra estudio había mostrado ya que presenta 6 casos de cáncer papilar de tiroides como NS principal en LNH siendo el 30% de las neoplasias. La mayoría de los estudios anteriores mencionan que las neoplasias hematológicas son las principales NS y seguido de cáncer de pulmón y próstata(1,2,3)

Otro estudio de nuestra institución se ha enfocado en la relación entre problemas de tiroides y el LNH ya que hay poco escrito sobre esto y es un fenómeno que ocurre con frecuente en los pacientes que nosotros vemos, sería importante ver si estos pacientes tienen algún factor de riesgo que los predisponga a tener alteraciones tiroideas y linfoma.

En nuestro estudio encontramos un paciente con síndrome de Li.Fraumeni que presento tres neoplasias, y solo 5 de nuestros casos tuvieron antecedentes hereditarios para cáncer.

CONCLUSIONES

Las neoplasias sincrónicas son poco frecuentes y hasta la fecha no existen datos estadísticos que permitan obtener datos reales para su estudio y abordaje. El adenocarcinoma de prostata en hombres y el carcinoma papilar en mujeres fueron las neoplasias más frecuentes asociadas con algun otro carcinoma. Se necesitan más estudios para establecer relaciones y mejor entendimiento de la fisiopatogenia de estos tumores para su mejor abordaje y su tratamiento por alguna via oncogénica en común.

BIBLIOGRAFÍA

1. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006
2. Howe HL (ed). *A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States. Workshop Proceedings From December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey*. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, May 2003
3. Yuanlin Xu , Huaqing Wang, et al Risk of second malignant neoplasms after cyclophosphamide-based chemotherapy with or without radiotherapy for non Hodgkin lymphoma, *Leukemia & Lymphoma*, July 2013; 54(7): 1396 1404
4. M. Dores, Timothy R. Coté, Lois B. Travis *New Malignancies Following Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, and Myeloma* National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.
5. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott, Williams, Wilkins 8th Edition, 2008
6. Travis LB. Therapy-associated solid tumors *Acta Oncol* 2002;41(4):323.
7. Mudie NY , Swerdlow AJ , Higgins CD , et al . Risk of second malignancy after non-Hodgkin ' s lymphoma: a British Cohort Study . *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1568 – 1574
8. Morton LM , Curtis RE , Linet MS , et al . Second malignancy risks after non- Hodgkin ' s lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype . *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4935 – 4944
9. Tward JD , Wendland MM , Shrieve DC , et al . The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma . *Cancer* 2006; 107: 108– 115.
10. Clara J. Kim , D. Michal Freedman Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers *Leukemia & Lymphoma*, 2012; 1-7
11. Nicolas X. von der Weid, *Adult life after surviving lymphoma in childhood*, *Support Care Cancer* (2008) 16:339–345
12. Granados Garcia Martin, Herrera Gomez Angel, *Manual de oncología*, Ed. McGraw Hill, Cuarta Edición, México, 2010 pp1255-59
13. Swerdlow S, Et Al. *WHO Clasification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*, WHO press IARC, Lyon 2008
14. Jemal A. *Cancer statistics, 2008*. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96
15. Aurora V, Winter JN *Current controversies in follicular lymphoma*; *Blood reviews* (2006) 20; 179-200