

Tumor neuroectodérmico primitivo espinal

René Jesús Rodríguez-Kú,* William Trejo-Castillo,** Leticia Rodríguez-Moguel***

Recepción última versión: 20/04/98

aceptación: 06/05/98

Resumen

El término Tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) corresponde a un grupo de neoplasias malignas que se presume se originan en la cresta neural; están formados de células pequeñas, redondas, y pueden localizarse tanto en el sistema nervioso central (SNC) como fuera de él; En los niños son más frecuentes en el SNC, con localización en fosa posterior; incluyen al meduloblastoma y el neuroblastoma, entre otros. Los tumores periféricos incluyen al tumor neuroectodérmico primitivo de hueso (TNEP-H, tumor de Tefft), el tumor de Askin e inclusive, el sarcoma de Ewing.

Describimos un caso de TNEP-óseo presentado en un adulto joven, con localización extremadamente rara; realizamos los estudios histopatológico e inmunohistoquímico del caso y revisamos algunos aspectos de interés, al considerar este tipo de tumores.

Palabras clave: Tumor neuroectodérmico primitivo. Cresta neural. Raquídeo. Hueso

Summary

The term primitive neuroectodermal tumor (PNET) names a group of malignant neoplasms of presumed neural crest origin; they are composed of round small cells, and may be centrally located or outside. The former are currently seen in childhood, mostly in reference to the posterior fossa, and include medulloblastoma and neuroblastoma. Outside of the central nervous system includes peripheral neuroectodermal tumor of the bone (PNET-B, Tefft's tumor), Askin's tumor, and even Ewing's sarcoma.

We describe a case in a young adult, with extremely unusual spinal localization, in which histopathological and immunohistochemical analysis were done; also, a review of some features is presented clinical-histopathological issues concernig related.

Key words: Primitive neuroectodermal tumor, neural crest, spinal, bone

Introducción

Los tumores originados en la cresta neural se agrupan bajo el término "Tumor Neuroectodérmico Primitivo" (TNEP); comparten algunas características anatomopatológicas similares; los de localización central son más frecuentes en niños, en fosa posterior y muestran un comportamiento altamente

maligno. A pesar de que el término orienta a pensar en una entidad biológica específica, el nombre en sí responde solamente a una necesidad morfológica de clasificación, ya que incluye neoplasias que pueden ser diferenciadas entre sí y que requieren diferente tratamiento, a pesar de lo cual recidivan en un alto porcentaje de casos.^{1,2}

* Departamento de Neurología.

** Departamento de Radiodiagnóstico e Imagen.

*** Departamento de Anatomía Patológica.

Adscritos al Centro Médico Nacional "El Fénix", Mérida, Yucatán, México. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. René Jesús Rodríguez Kú. Calle 62 # 307 entre Avs. Colón y Cupules. 97070 Mérida, Yucatán.

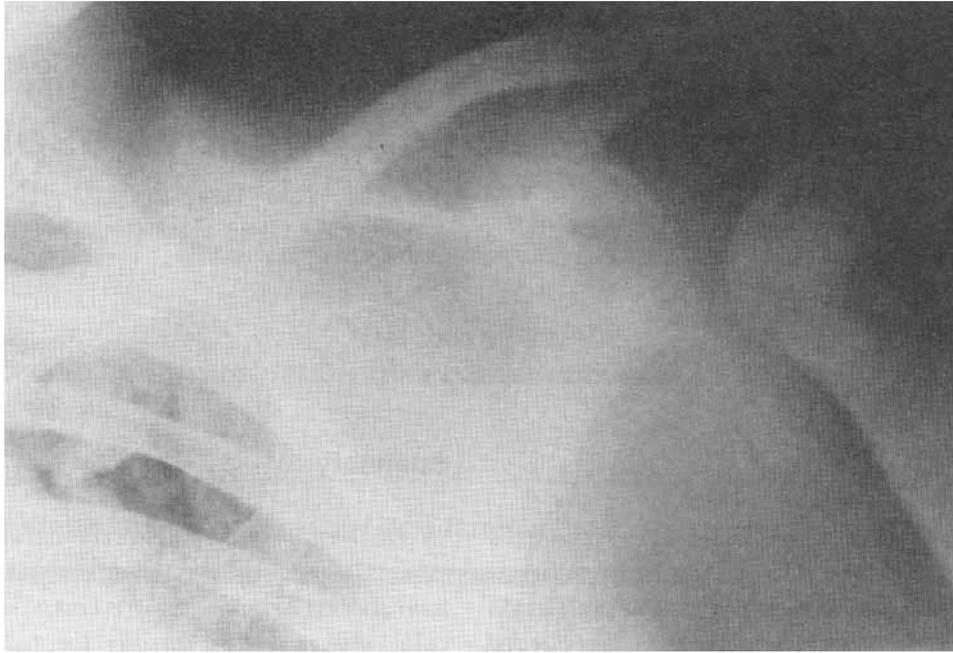


Figura 1. Se observan lesiones osteoblásticas en la región metaepifisaria proximal del húmero y en el rodete de la cavidad glenoidea.

Se presenta el caso en una mujer joven, edad poco frecuente de aparición de este tipo de tumores, que se encontró en una localización también poco común, raquídea.

El objetivo del presente trabajo, independientemente de llamar la atención acerca de la rareza del caso, consiste en revisar el estado actual del conocimiento de este tipo de neoplasias, hace algunas consideraciones anatomopatológicas esenciales y de interés práctico clínico y, contribuir así, a su diagnóstico y tratamiento adecuados.

Presentación del caso

Mujer de 20 años de edad, con dolor cervical constante, de tres semanas de evolución, seguido en la siguiente semana, de parestesias de tipo hormigueo en ambas manos, cuadriparesia progresiva con dificultad gradual para la marcha, compromiso esfinteriano y más adelante, parestesias generalizadas e incapacidad para deambular a partir de la tercera semana del inicio de su padecimiento. Fue tratada inicialmente con esteroides parenterales con poca respuesta.

Al ingreso se le encontró alerta, con insuficiencia respiratoria. Las funciones mentales eran nor-

males; los nervios craneales sin alteraciones; cuadriplejía con arreflexia generalizada, excepto el reflejo patelar derecho que se calificó como de + (normal: ++), con anestesia y analgesia hasta nivel C3-C4.

Los signos vitales eran normales y el examen general solo reveló hipoventilación basal bilateral en campos pulmonares y área de dermatosis torácica izquierda, amplia, con vesículas pequeñas y arracimadas, de color rojizo oscuro, con una distribución en hemicinturón, que fueron identificadas como vesículas herpéticas.

Se realizaron biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos que fueron normales. La telerradiografía de tórax mostró lesiones blásticas en la cabeza humeral izquierda, los campos pulmonares fueron normales (Figura 1); el electrocardiograma fue normal. La resonancia magnética en T1 en de columna cervical, mostró múltiples lesiones hipointensas con localización en cuerpos vertebrales, especialmente de C2 hasta C6 (Figura 2); en densidad de protones y T2 no se modifican; con la aplicación de medio de contraste (gadolinium) hay reforzamiento tenue de las meninges y del espacio subaracnoideo adyacente a las lesiones, las cuales no mostraron reforzamiento con el contraste (Figura 3).

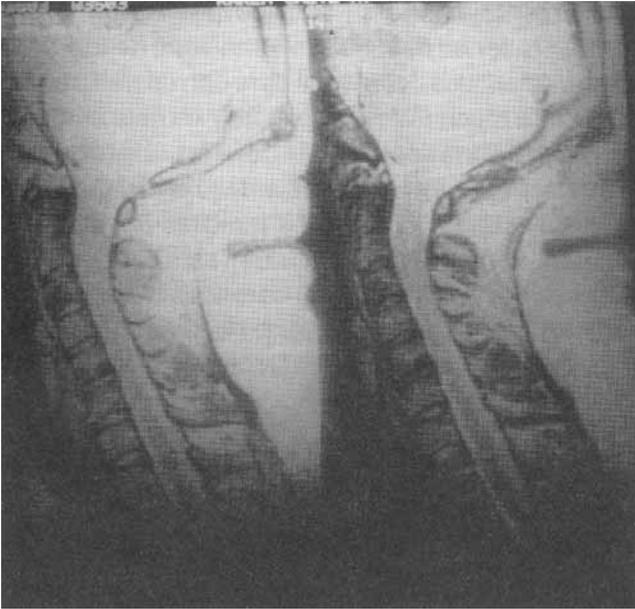


Figura 2. En densidad de protones y T2, se observan múltiples lesiones hipointensas de las vértebras cervicales; estas lesiones se extienden hacia el conducto raquídeo, comprometiendo el espacio subaracnoideo y la médula espinal.

Los estudios de ultrasonido abdominal, pélvico y tiroideo, gammagrama tiroideo, proteínas de Bence-Jones e inmunolectroforesis de proteínas séricas fueron normales. La punción lumbar mostró líquido cefalorraquídeo obtenido a goteo lento, de color citrino y que mostró coagulabilidad inmediata (síndrome de Froin). El examen citoquímico mostró 520 células (eritrocitos), glucosa de 32 mg/dl, proteínas de 500 mg/dl y cloruros de 85 meq/l. El estudio citológico fue positivo para células malignas. Con estos datos se decidió someter a la paciente a laminectomía cervical, exploratoria y descompresiva, la cual se realizó de C3 hasta C5; se encontró un tumor intradural, que involucraba a la médula espinal, de color rojo oscuro, blando y friable; se tomaron biopsias del mismo y de láminas vertebrales.

La paciente evolucionó con progresión en los signos de insuficiencia respiratoria, hasta requerir intubación y manejo con ventilación asistida. Recibió nuevamente esteroides parenterales, aciclovir y analgésicos. Mantuvo la tolerancia a los alimentos por vía oral, sin desarrollar cefalea, alteraciones de función mental ni signos de afección en nervios craneanos o datos meníngeos.

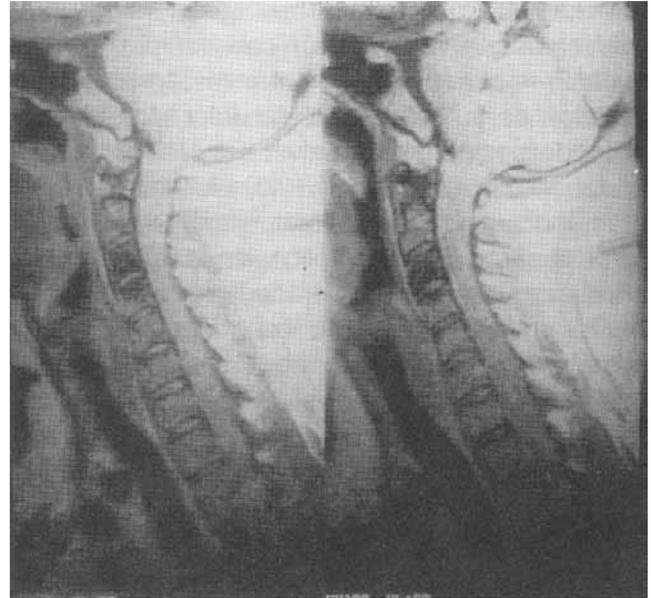


Figura 3. Con la aplicación del medio de contraste (gadolinium) las meninges y el espacio subaracnoideo anterior a la médula muestran reforzamiento tenue.

Hallazgos patológicos: Los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina mostraron tejido neoplásico denso constituido por células pequeñas, redondas, con escaso citoplasma (Figuras 4 y 5). Se identificaron pequeños grupos de células neoplásicas orientadas hacia una estructura fibrilar central con apariencia semejante a la de una roseta. Habían células fusiformes cortas y llamó la atención la presencia de zonas fibrilares y microquísticas en las que se identificaron algunas células con citoplasma eosinófilo con núcleo excéntrico. La cromatina en general fue fina y de distribución homogénea. La tinción de PAS demostró gránulos positivos. Las tinciones de inmunohistoquímica contra enolasa neuronal específica (NSE, Figura 6), vimentina (VIM) y proteína glial fibrilar (GFAP) fueron intensamente positivas y la de S 100 fue débil y focalmente positiva; el antígeno leucocitario común (CD45), la cromogranina, el antígeno epitelial de membrana y la citoqueratina 20 fueron negativas.

Con los resultados obtenidos se estableció el diagnóstico de tumor neuroectodémico primitivo con diferenciación neuroectodérmica y rabdoide focal y, ante la evolución, se decidió tratamiento

con radioterapia. Recibió tres sesiones (de 500 rads. cada una) en la región cervical, con las que se notó mejoría neurológica manifestada por recuperación de la percepción de dolor superficial y profundo por debajo del nivel cervical, así como tendencia a la aparición de Babinski bilateral, aunque hubo aumento del dolor cervical. La radioterapia se suspendió por complicaciones infecciosas y dificultades para el traslado de la paciente. Finalmente, presentó neumonía basal derecha, derrame paraneumónico, sepsis con datos de falla orgánica múltiple y falleció a los 23 días de estancia hospitalaria.

Discusión

Los tumores neuroectodérmicos primitivos se caracterizan histológicamente por una membrana limitante interna semejante estructuralmente a la cresta neural; están constituidos por células pequeñas, redondas, que tienden a formar rosetas (rosetas de Homer-Wright)³ y muestran semejanzas en la expresión inmunohistoquímica de antígenos comunes.⁴

El término tumor neuroectodérmico primitivo se empleó previamente, sin embargo, se reconoce

ampliamente desde su empleo por Hart y Earle (1973),⁵ quienes describieron una serie de tumores con características comunes pero con diferenciación potencial a muchas líneas celulares; en este entorno, se asume una célula progenitora neuroectodérmica. Posteriormente, se amplió el término hasta incluir a la mayoría de los tumores del sistema nervioso densamente celulares (*small round blue cells tumors*), se incluyeron entonces meduloblastoma, el neuroblastoma y el pineoblastoma entre otros, como parte del grupo. De acuerdo a su grado de diferenciación, pueden ser clasificados en bien diferenciados e indiferenciados, incluyendo éstos al pineoblastoma, meduloepitelioma, astroblastoma, ependimoblastoma y estesioblastoma.⁶

Con base en su localización y características inmunohistoquímicas, ultraestructurales y citogenéticas, es posible diferenciar dos grandes grupos de tumores neuroectodérmicos primitivos con una expresión anatomopatológica diferente; implican distintas interrelaciones dentro de la misma "familia" tumoral y revelan un comportamiento biológico diferente, con las consecuentes implicaciones de tratamiento y distintas maneras de enfrentarlos clínicamente.^{7,8}

El primer grupo se constituiría por los TNEP del sistema nervioso central, que característicamente

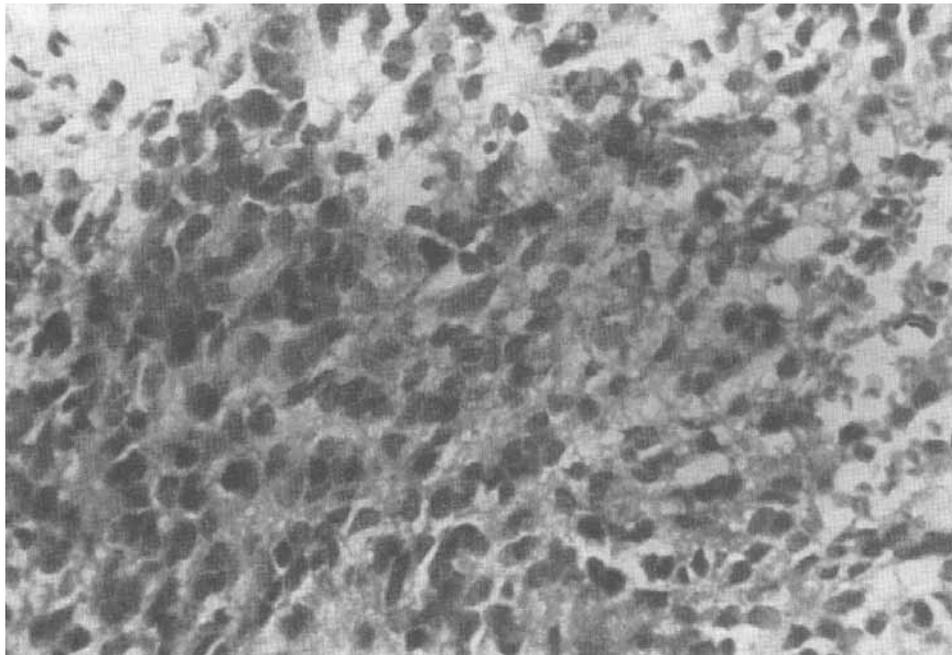


Figura 4. Detalle microscópico en el que se observan las células neoplásicas redondas, la mayoría con escaso citoplasma (H y E, 40x).

ocurren en la infancia, especialmente en la fosa posterior y constituyen la neoplasia cerebral más frecuente en niños.⁹ El meduloblastoma es su ejemplo más característico desde el punto de vista de comportamiento biológico,¹⁰ aunque destacan por su interés el neuroblastoma, el meduloepitelioma y el raro, estesi-neuroblastoma. Algunos autores distinguen entre TNEP infratentoriales y TNEP supratentoriales, llamando a éstos neuroblastomas cerebrales y refiriéndose a ellos como equivalentes supratentoriales del meduloblastoma.¹¹

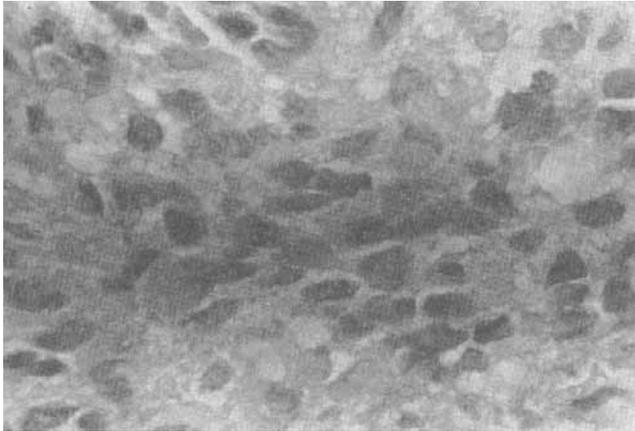


Figura 5. Detalle microscópico en el que se observan células neoplásicas redondas, ovoides y con diferenciación rabdoide. Estas últimas pueden verse arriba a la derecha y abajo a la izquierda (H y E, 400x).

El segundo grupo lo constituyen los originados fuera del SNC (nervios periféricos, médula suprarrenal, huesos), incluye a: TNEP-H, neuroepitelioma, tumor de Askin (de la región toracopulmonar, típicamente extrapulmonar), meduloepitelioma e incluso, al sarcoma de Ewing como el más maligno e indiferenciado; sin embargo, es posible distinguirlos entre sí.¹²

Su tratamiento incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia, por separado o en combinación, a pesar de lo cual muestran alta recidiva.

El diagnóstico diferencial de las neoplasias de células pequeñas y redondas constituye un problema serio para el patólogo. La importancia de un diagnóstico de certeza ha aumentado con el reconocimiento de que las diversas entidades que están incluidas en este grupo morfológico "sindromático" tienen características clínicas, evolución, pronóstico y tratamiento diferentes. Este ejercicio incluye la distinción entre diversas

neoplasias mesenquimatosas, neuroectodérmicas y linfoides que pueden ocurrir en niños, adolescentes y adultos. En virtud de que las características morfológicas de estos tumores se superponen, su evaluación con microscopía de luz representa sólo la etapa inicial de su análisis patológico, que debe ser complementado con técnicas auxiliares de histoquímica, inmunohistoquímica, microscopía electrónica; en algunos casos, son necesarias la citogenética y la genética molecular.^{13,14}

El sarcoma de Ewing (SE) es el tumor de células pequeñas y redondas más común de hueso, aunque recientemente se han descrito otras variedades como el sarcoma de Ewing atípico, el sarcoma de Ewing de células grandes y el tumor neuroectodérmico primitivo o neuroepitelioma de hueso (TNEP-H). Este último ha sido definido como un tumor semejante al SE con rosetas de Homer-Wright o aún, con rosetas más inmaduras sin centro fibrilar.¹⁵ En algunos casos puede observarse un fondo fibrilar, semejante al descrito en nuestro caso, asociado a una población neoplásica menos densa, es secundario a finas proyecciones citoplásmicas y colágena tipo IV. Ocasionalmente pueden encontrarse células con apariencia histiocitoide o rabdoide como ocurrió en la neoplasia descrita, lo que hace más heterogénea la composición de este tumor y, por lo tanto, su distinción de otras neoplasias.

El perfil inmunohistoquímico característico del TNEP-H es de tipo neuroectodérmico e incluye la

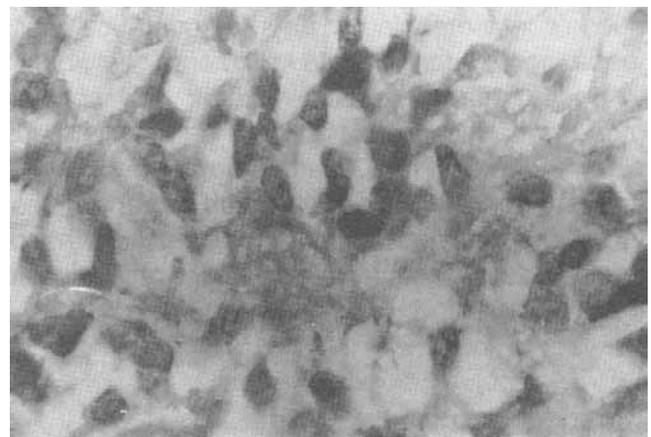


Figura 6. Detalle microscópico del tumor, en el que se aprecian las células neoplásicas con muy escaso estroma. La mayor intensidad de tinción de los núcleos se debe a su positividad con enolasa neuronal específica (Inmunohistoquímica-NSE, 400x).

positividad de los siguientes anticuerpos: vimentina, enolasa neuronal específica, Leu-7, neurofilamentos y la proteína PGP 9.5. La presencia de las proteínas glial fibrilar (GFAP) y S100 depende del grado de diferenciación neuroectodérmica. Algunos autores han descrito la presencia de citoqueratinas de bajo peso y desmoplaquina en el TNEP-H.¹⁶

Los resultados obtenidos en el presente caso corresponden a los de un tumor neuroectodérmico primitivo con diferenciación neuroectodérmica y permitieron eliminar claramente otras posibilidades de diagnóstico clínico y morfológico.

Como conclusiones de todo esto, no debe asumirse que el término se refiere a una entidad biológica específica y bien definida, con implicaciones terapéuticas y pronósticas similares en diferentes pacientes, sino que el término TNEP responde simplemente a una necesidad morfológica de clasificación artificial, que agrupa neoplasias que muestran características compartidas, derivan de células neuroepiteliales primitivas indiferenciadas y se manifiestan con anaplasia, pero que pueden y deben ser diferenciadas entre sí, con las mencionadas bases citogenéticas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales.

En el presente caso a más de las manifestaciones clínica e imagenológica, se encontraron positivas la tinción histoquímica de PAS y las inmunohistoquímicas de vimentina, enolasa neuronal específica, proteína glial fibrilar y S 100, lo que traduce un tumor neuroectodérmico primitivo de hueso con diferenciación neuroectodérmica acentuada, por la intensidad de la proteína glial fibrilar.

De las series de casos revisadas,^{8,10,17,18} concluimos que la localización espinal de los TNEP es extremadamente rara, asumiendo en nuestro caso que la región cervical espinal (cuerpos vertebrales) fué el sitio de origen del tumor y constituye hasta donde tenemos noticia, el primer caso reportado en nuestro país.

Agradecimientos

Doctor Roberto Castillo Serrano, Neurocirujano adscrito al C.M.N. "El Fénix", en Mérida, Yucatán. Y a los doctores Angélica Rivas e Ignacio Félix, Neuropatólogos adscritos al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, México, D. F. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Referencias

1. **Burger PC, Fuller GN.** Pathology-trends and pitfalls in histologic diagnosis, immunopathology and applications of oncogene research. *Neurol Clin* 1991;9:249-271.
2. **Akeyson EW, McCutcheon IE, Pershouse MA et al.** Primitive neuroectodermal tumor of the median nerve. Case report with cytogenetic analysis. *J Neurosurg* 1996;85:163-169.
3. **Schiff D, Wen PY.** Tumores cerebrales raros. *Neurol Clin* 1995;4:975-998.
4. **Tishler DM, Weinberg KI, Sender LS et al.** Multidrug resistance gene expression in pediatric primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1992;76:507-512.
5. **Hart MN, Earle KM.** Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1973;32:890-897.
6. **Felix EI.** Atlas de Neuropatología. México, 1ª edición, Ed. Auroch 1996;1:28.
7. **Hicks MJ, Smith JD, Carter AB et al.** Recurrent intrapulmonary malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region with metastasis to the oral cavity: review of literature and case report. *Ultrastruct Pathol* 1995;19: 297-303.
8. **Molloy PT, Yachnis AT, Rorke LB y col.** Central nervous system medulloepithelioma: a series of eight cases including two arising in the pons. *J Neurosurg* 1996;84:430-436.
9. **Janss AJ et al.** Glial differentiation predicts poor clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *Ann Neurol* 1996;39:481-489.
10. **Peterson K, Walker RW.** Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology* 1995;45:440-442.
11. **Albright AL.** Prognostic factors in children with supratentorial (nonpineal) primitive neuroectodermal tumors. A neurosurgical perspective from the Children's Cancer Group. *Pediatr Neurosurg* 1995;22:1-7.
12. **Rubinstein LJ.** Embryonal central neuroepithelial tumors and their differentiating potential (Review article). *J Neurosurg* 1985;62:795-805.
13. **Meis-Kindblom JM, Stenman G, Kindblom LG.** Differential diagnosis of small round cell tumors. *Semin Diag Pathol* 1996;13:213-241.
14. **López-Terrada D.** Molecular genetics of small round cell tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:242-249.
15. **Jaffe R, Santamaria M, Yunis EJ et al.** The neuroectodermal tumor of bone. *Am J Surg Pathol* 1984;8:885-898.
16. **Llambert-Bosch A, Contesso G, Peydro-Olaya A.** Histology, immunohistochemistry and electron microscopy of small round cell tumors of bone. *Semin Diag Pathol* 1996;13:153-170.
17. **Covelli EM, Stefano ML, Panico L, Elmo M et al.** Primary neuroectodermal tumor with unusual spinal cord localization. A case report. *Radiol Med Torino* 1995;89:362-364.
18. **Jürgens H, Bier V, Harms D, et al.** Malignant peripheral neuroectodermal tumors. A retrospective analysis of 42 patients. *Cancer* 1988;61:349-357.