

sistema ventricular que contiene plexo coroideo normal. Aproximadamente la mitad se hallan en el cuarto ventrículo; en los adultos, con frecuencia ocupan el ángulo pontocerebeloso. Los tumores del ventrículo lateral son más frecuentes en los niños, y pueden causar hidrocefalia por combinación de la obstrucción del flujo de salida y la producción excesiva de LCR. Los síntomas suelen iniciarse en la primera década de la vida, y pueden producirse al nacer (es decir, pueden ser congénitos). En la mayoría de los casos, los papilomas son tumores de curación quirúrgica.

Los papilomas del plexo coroideo tienen un aspecto rosa o rojo, en coliflor o polipoide muy vascularizado, con frecuencia con calcificaciones calcáreas (Fig. 56B.8). Los grandes tumores del tercer o cuarto ventrículo pueden ocluir o incluso distender el ventrículo, produciendo hidrocefalia. Histológicamente, los papilomas del plexo coroideo parecen plexo coroideo normal en cuanto a una estructura papilar bien formada, con núcleos fibrovasculares verdaderos y, en la mayoría de los casos, con recubrimiento epitelial monocapa. Sin embargo, el recubrimiento de los papilomas carece del aspecto adoquinado del plexo coroideo normal, y en su lugar tiende a formar una capa uniforme de células altas de cuboidales a columnares, sin espacios intermedios. Son habituales las calcificaciones y las vacuolas intracitoplásmicas claras. El índice mitótico es bajo.

Inmunohistoquímicamente, son constantemente positivos a la citoqueratina, y a veces muestran un patrón de tinción paranuclear



**FIGURA 56B.8** Papiloma del plexo coroideo. Lesión polipoide o parecida a una coliflor, con una superficie nodular y parcialmente calcificada, tomada del cuarto ventrículo.

parecido a una pelota. También es característica la inmunorreactividad a transtirretina/prealbúmina. Un subgrupo expresa GFAP focalmente, y se cree que es un reflejo de diferenciación endodérmica.

### ***Carcinoma del plexo coroideo (OMS grado III)***

El diagnóstico del carcinoma del plexo coroideo en los adultos es sumamente infrecuente, y primero requiere la exclusión de un adenocarcinoma metastásico, con mayor frecuencia pulmonar. El carcinoma del plexo coroideo tiende a aparecer en el ventrículo lateral de los lactantes, e invade luego el parénquima cerebral adyacente y se disemina hacia el espacio subaracnoideo. Se producen metástasis sistémicas ocasionalmente. La evolución clínica suele ser bastante agresiva, y las tasas de mortalidad son altas.

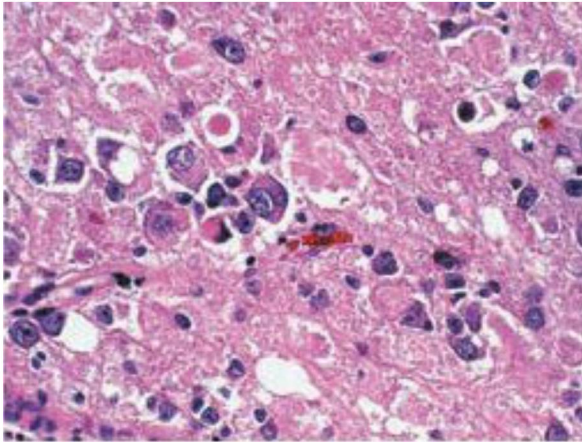
Histopatológicamente, el carcinoma del plexo coroideo parece un adenocarcinoma papilar de alto grado, pero no segrega mucina, una importante diferencia respecto a la mayoría de los adenocarcinomas metastásicos. Algunos casos presentan un aspecto de células pequeñas que recuerda a las células de TNEP o rabdoides similares a TT/RA. Sigue sin conocerse la genética de estas neoplasias malignas de alto grado, aunque recientemente se ha sugerido la posible afectación del gen *INI-1/hSNF5* en 22q 11.2; si se observara en otros estudios, podría ser indicativo de similitudes genéticas con TT/RA.

## **Tumores neuronales/glioneuronales**

### ***Gangliogliomas/gangliocitoma (OMS grados I o II)***

La mayoría de los gangliogliomas se producen antes de los 21 años y constituyen el 4-8% de los tumores cerebrales pediátricos. Crecen lentamente, y tienden a mostrar un comportamiento biológico benigno. El lóbulo temporal es el lugar más habitual de aparición, y las crisis epilépticas son una manifestación clínica habitual. A veces, se afectan otros lóbulos de los hemisferios cerebrales, el cerebelo y la médula espinal. Los tumores con frecuencia son quísticos, bien circunscritos y se extienden hacia la superficie cerebral. Las porciones sólidas son firmes, grises y arenosas por los depósitos calcificados que se observan en la TC.

Algunas porciones del tumor parecen un astrocitoma de bajo grado, de naturaleza pilocítica o fibrilar. A diferencia de las neuronas nativas atrapadas en un glioma infiltrante, algunas de las células ganglionares del tumor tienen un aspecto dismórfico, como evidencian la falta de polaridad, agrupación, vacuolización citoplásmica, aumento del pleomorfismo nuclear o multinucleación (Fig. 56B.9). Las neuronas binucleadas o multinucleadas son especialmente útiles con fines diagnósticos, si existen. Por lo demás, las características diferenciadoras más útiles de los gliomas difusos son una circunscripción relativa y CGE. Otros hallazgos habituales son un revestimiento linfocítico perivascular, espacios microquísticos y fibrosis con depósito de colágeno. En muchos casos, se encuentran fibras Rosenthal, especialmente en los bordes de la lesión. Los que no tienen un componente astrocítico evidente, a veces se conocen como *gangliocitomas*, aunque todavía no está claro si esta distinción tiene relevancia clínica. El término *tumor de células ganglionares* es menos comprometido, e incluye las dos entidades. Existen casos infrecuentes que muestran signos de anaplasia (grado III), con mayor frecuencia en el componente glial, aunque aún no se han establecido firmemente los criterios de gradación ni su valor predictivo. En el componente astrocítico abunda la actividad GFAP, mientras que en el componente de células ganglionares se expresa la mayoría de marcadores de neuronas ma-



**FIGURA 56B.9** Ganglioglioma. Células ganglionares dispuestas al azar y agrupadas, dismórficas, incluida la forma binucleada que se observa centralmente (tinción con hematoxilina-eosina; x400).

duras, como sinaptofisina, cromogranina, neurofilamento y Neu-N. Sigue sin conocerse la genética tumoral.

### **Tumor neuroepitelial disembrionárico (OMS grado I)**

El tumor neuroepitelial disembrionárico (TND) es un tumor benigno cuasi hamartomatoso, con un excelente pronóstico. Los TND se producen durante la infancia y al inicio de la vida adulta, con una media de edad de inicio de 9 años. Habitualmente, tienen una localización supratentorial e intracortical, y con frecuencia se asocian con una larga historia de crisis epilépticas intratables. Los TND se localizan principalmente en el lóbulo temporal, aunque se han descrito tumores histológicamente similares en lugares más infrecuentes, como ganglios basales, tálamo, ventrículo lateral, septo pelúcido y tronco encefálico. Están bien delimitados, con un crecimiento multinodular intracortical que puede asociarse con displasia cortical adyacente.

Histológicamente, tienen diversos aspectos, aunque las características más habituales son nódulos corticales ricos en mucina estampados (p. ej., con franjas o arcadas) y «neuronas flotantes» que constan de células ganglionares que parecen flotar en un espacio parecido a una laguna, relleno de mucina. La citología tumoral es variable, aunque la mayoría parecen células del oligodendroglioma. De hecho, en una biopsia pequeña puede ser prácticamente imposible distinguir las dos entidades, pero la presencia de invasión cortical difusa en muestras más grandes va en contra del diagnóstico de un TND. Se sabe poco sobre la base genética de este tumor, aunque estudios recientes indican que no muestra las deleciones 1p y 19q características de los oligodendrogliomas (Fuller y Perry, 2005).

### **Neurocitoma central (OMS grado II)**

Los neurocitomas centrales son tumores de crecimiento lento, localizados en el tercer ventrículo, ventrículo lateral o cerca del agujero de Monro, con afectación frecuente del septo pelúcido (Schild et al, 1997). Habitualmente, se inician en la segunda o tercera décadas de

la vida. Suelen estar bien delimitados, y a veces son masas lobuladas que llenan el espacio ventricular sin infiltración significativa del cerebro circundante.

La principal característica histológica es una proliferación de células tumorales uniformemente redondas, parecidas a un oligodendroglioma. Sin embargo, a diferencia de los oligodendrogliomas, con frecuencia muestran «rosetas neurocíticas», rosetas exageradas o irregulares parecidas a las de Homer Wright, con neuropilo central rico en axones. Estas rosetas no se distinguen de las rosetas pinocíticas halladas en los pineocitomas, otro tumor de neuronas pequeñas, maduras, con características citológicas similares a las de los neurocitomas centrales. Ultraestructuralmente, el citoplasma contiene microtúbulos, sinapsis y gránulos neurosecretorios que ocultan su naturaleza neuronal. Además, los neurocitomas centrales generalmente son inmunorreactivos a los marcadores neuronales sinaptofisina y Neu-N. Los neurocitomas centrales con índices proliferativos elevados (p. ej., > 2%) e hiperplasia vascular tienden a tener una mayor tasa de recidiva y, a veces, se conocen como *neurocitomas atípicos*, aunque no se han establecido claramente los criterios de gradación. Se han descrito ejemplos infrecuentes de neurocitomas extracerebrales y liponeurocitomas (con metaplasia grasa) en los hemisferios cerebrales, el cerebelo y la médula espinal, pero todavía no se ha determinado si son de la misma familia de tumores. Sin embargo, la OMS ha identificado el liponeurocitoma cerebeloso como una entidad distinta. Se desconocen las alteraciones genéticas de los neurocitomas, aunque, como se podía esperar, los neurocitomas centrales no contienen las deleciones 1p y 9q observadas en los oligodendrogliomas (Fuller y Perry, 2005), aunque se han encontrado raros neurocitomas extracerebrales con pérdida de 1p y 19q (Mrak et al, 2004).

### **Tumores embrionarios/tumores neuroectodérmicos primitivos**

La definición precisa de los TNEP ha requerido un largo debate, aunque básicamente se refiere a un «tumor de células pequeñas azules» extracerebeloso que, por lo demás, parece un meduloblastoma, y en la mayoría de los casos muestra una diferenciación principalmente neuronal, aunque inmadura. También pueden observarse elementos gliales, mesenchimatosos y melanocíticos. A veces conocido como *TNEP cerebeloso*, el meduloblastoma es, por tanto, el prototipo y miembro más habitual de la familia de los TNEP. La existencia de TNEP del sistema nervioso periférico añade más confusión a la nomenclatura; representa un tipo de célula tumoral pequeña azul diferente, con características fenotípicas y genotípicas homólogas a las del sarcoma de Ewing (t[11;22](q24;q12) con *EWS-FLI1* o variante de productos de fusión). Diferentes a los meduloblastomas, las variantes del SNC son relativamente infrecuentes, y pueden incluir TNEP supratentorial (TNEP), pineoblastoma, neuroblastoma central, ependimoblastoma y meduloeptelioma. A pesar de la superposición morfológica e inmunohistoquímica de estas entidades y la comodidad de utilizar un término que agrupa todos los TNEP, probablemente es demasiado simplista. Por ejemplo, ahora se sabe que los TNEP tienen un pronóstico significativamente peor que los meduloblastomas, y parecen ser genéticamente distintos (Reddy et al, 2000). Por tanto, sería preferible utilizar el encabezamiento general *neoplasias embrionarias del SNC* para hablar de este grupo de tumores, y dicho término permite incluir un miembro importante y recientemente identificado, el TT/RA. En un contexto más amplio, se incluirían también TNEP de órganos sensitivos especializados, como el retinoblastoma y el neuroblastoma olfatorio.

### Meduloblastoma (OMS grado IV)

El nombre *meduloblastoma* es confuso, porque es dudoso que durante la histogénesis existan células identificables como meduloblastos. En su lugar, los meduloblastomas probablemente derivan de la capa granular externa (p. ej., variante desmoplásica) o células de la matriz subependimaria del cuarto ventrículo (p. ej., variante clásica) o ambas. Se ha hecho un gran avance en el tratamiento multimodalidad de los meduloblastomas, con tasas de supervivencia a los 5 años de hasta el 70-80%.

El meduloblastoma es la forma más frecuente de TNEP. Más del 50% de los meduloblastomas se producen en niños menores de 10 años. Se observa un segundo pico de frecuencia más pequeño entre los 18 y 25 años. El meduloblastoma, por definición, se origina en el cerebelo. Generalmente, es bien definido, blando, friable y con focos necróticos. Los meduloblastomas tienden a invadir el ventrículo y a diseminarse junto con las vías del LCR. La agresividad potencial de los meduloblastomas se constata por casos infrecuentes de metástasis en hueso, ganglios linfáticos y otros lugares extracraniales.

Los meduloblastomas clásicos están formados por células pequeñas inmaduras, con núcleos hiper cromáticos redondos o en forma de zanahoria, con citoplasma mínimo y numerosas mitosis y cuerpos apoptóticos. Clásicamente, muestran grados limitados de maduración neuronal con formación de neurópilo, inmunorreactividad a sinaptosina y ocasionales rosetas de Homer Wright (neuroblásticas) (Fig. 56B.10). A veces, se aplican los términos *neuroblastomas cerebelosos* o *ganglioneuroblastomas* a tumores con formación extensa de rosetas o maduración neuronal, respectivamente. Algunas variantes identificadas recientemente con significación clínica incluyen la variante de células grandes/anaplásicas (de mal pronóstico) y la variante ampliamente nodular (de pronóstico favorable) (Eberhart et al, 2002). Existen datos de que la variante nodular o desmoplásica se encuentra con mayor frecuencia en los adultos, en los hemisferios cerebelosos laterales y en pacientes con síndrome de carcinoma basocelular nevoide de Gorlin (NBCCS). Existe un descenso de la proliferación y un mayor grado de ma-

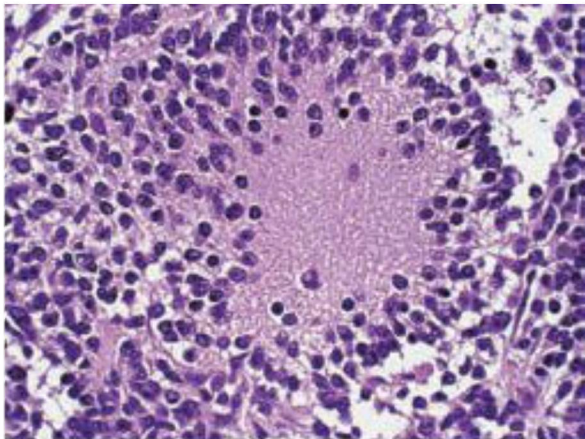


FIGURA 56B.10 Meduloblastoma. Tumor compuesto de células pequeñas mal diferenciadas con formación de rosetas de Homer Wright (tinción con hematoxilina-eosina; X400).

duración neuronal en el centro de estos nódulos o islas pálidas. La diferenciación glial también es bastante habitual, y no está claro si estos casos con predominio glial tienen peor pronóstico. Se encuentran formas más infrecuentes de diferenciación con mayor frecuencia en lactantes, e incluyen formas mesenquimales (p. ej., medulomioblastoma) y formas neuroectodérmicas productoras de melanina (p. ej., meduloblastoma melanótico).

Las formas familiares de meduloblastoma han dado claves importantes respecto a las formas hereditarias y esporádicas del tumor (Ellison, 2002). Incluyen la vía de señalización *hedgehog/patched* en estudios de la vía *NBCCS* y *APC/Wnt* asociada a una forma del síndrome de Turcot (poliposis de colon y tumores cerebrales). Por desgracia, el meduloblastoma parece ser una enfermedad bastante heterogénea genéticamente, sin ninguna alteración concreta en la mayoría de los casos. Citogenéticamente, se ha descrito un isocromosoma 17q característico en un tercio a la mitad de los casos, pero las mutaciones en el gen *TP53* son infrecuentes. Las amplificaciones *MYCC* y *MYCN* se han asociado con meduloblastomas especialmente agresivos, y se encuentran más habitualmente en la variante de células grandes/anaplásicas. Por otro lado, la expresión del receptor de neurotrofina TrkC se asocia con un pronóstico significativamente mejor. Hay que destacar que el cribado genómico con *microarrays* para el perfil de expresión que caracterizan simultáneamente miles de genes, puede ser un método útil para predecir el comportamiento biológico (Pomeroy et al, 2002). Por tanto, las pruebas diagnósticas rutinarias del meduloblastoma pronto podrán incluir diversas técnicas histopatológicas y genéticas para dividir e individualizar el tratamiento.

### Tumor teratoide/rabdoide atípico (OMS grado IV)

El tumor teratoide/rabdoide atípico (TT/RA) es una forma identificada recientemente de neoplasia embrionaria del SNC que, con frecuencia, se ha diagnosticado erróneamente como meduloblastoma o TNEP, debido al predominio de células pequeñas azules en muchos casos (Packer et al, 2002). El nombre de estos tumores deriva del hecho de que pueden parecer tumores epiteliales («teratoides») o tumores rabdoideos malignos (TRM) observados en riñón, partes blandas y otros órganos del cuerpo. Principalmente limitado a lactantes, el TT/RA es uno de los tumores humanos más agresivos. El tiempo promedio de supervivencia se sitúa en el rango de 6-8 meses, y habitualmente los afectados no responden a los tratamientos convencionales asociados con el meduloblastoma. Debido a estas espectaculares diferencias biológicas, es crucial diferenciar el TT/RA del meduloblastoma, y es probable que parte del mal pronóstico descrito en pacientes con meduloblastoma menores de 3 años de edad se deba a la inclusión previa de TT/RA diagnosticados erróneamente.

Aunque son habituales las células pequeñas azules, que pueden predominar en algunos casos, la característica definitoria es la célula rabdoide, una célula grande con núcleo excéntrico de forma oval a renal, con cromatina vesicular (abierto o clara), además de una inclusión paranuclear redonda eosinofílica, mostrada con frecuencia por inmunotinción con vimentina. En algunos casos, también se observan focos parecidos a carcinomas y sarcomas. Ultraestructuralmente, las inclusiones paranucleares constan de haces en espiral de filamentos intermedios. Los TT/RA son un clásico ejemplo de *tumor polifenotípico*, definido por la coexpresión de antígenos normalmente asociados a líneas histogénicas diferentes (p. ej., epitelial, mesenquimal, neuronal, glial). La lista de inmunotinciones potencialmente positivas es larga, pero a diferencia de los TNEP, la gran mayoría



de TT/RA expresan EMA, antígeno del músculo liso y vimentina. A pesar del nombre *teratoide*, estos tumores no están relacionados con tumores de células germinales y, generalmente, no expresan marcadores de células germinales.

Genéticamente, se sabe que los TT/RA incluyen una monosomía 22 o deleciones 22q junto con mutaciones en el gen supresor tumoral *IN11/hSNF5*, que lleva a la pérdida de expresión del producto génico IN 11. Estas alteraciones proporcionan marcadores moleculares específicos para el diagnóstico de TT/RA (Judkins et al, 2004). También se producen mutaciones de líneas germinales en formas familiares o diseminadas de esta enfermedad.

## TUMORES MENÍNGEOS/EXTRAAXIALES

Los tumores más comunes medulares y cerebrales extraaxiales son los meningiomas, aunque también pueden producirse hemangiopericitomas, sarcomas, linfomas, tumores metastásicos, schwannomas y masas inflamatorias adyacentes al cerebro y a la médula espinal.

### Meningioma (OMS grado I)

Los meningiomas constituyen el 20-25% de todos los tumores intracraniales. Son más prevalentes después de los 50 años. La relación hombre/mujer es de 2 a 1, casi 10 a 1 en la médula espinal y 1 a 1 en formas pediátricas o malignas. Aunque la mayoría (aproximadamente, el 80%) son benignos, un subgrupo son agresivos con histología de alto grado, recidivas y morbilidad importante. Incluso algunos de los meningiomas histológicamente benignos se asocian con desfiguración, déficits neurológicos y desafíos terapéuticos mayores, especialmente cuando se localizan en zonas de la base del cráneo que impiden su resección completa. Debido a su crecimiento habitualmente lento, las recidivas muchos años después de la resección primaria no son infrecuentes, y se necesitan tiempos de seguimiento prolongados para determinar si se ha alcanzado la curación quirúrgica. Generalmente, el grado de resección quirúrgica y el grado histológico son las variables pronósticas más importantes. Por ejemplo, las tasas de recidiva a los 5 años son aproximadamente del 5% en los meningiomas con resección total macroscópica, frente al 30% en los meningiomas benignos con resección total. Por contraste, esta cifra aumenta hasta el 40% en los meningiomas atípicos, incluso después de una resección total macroscópica.

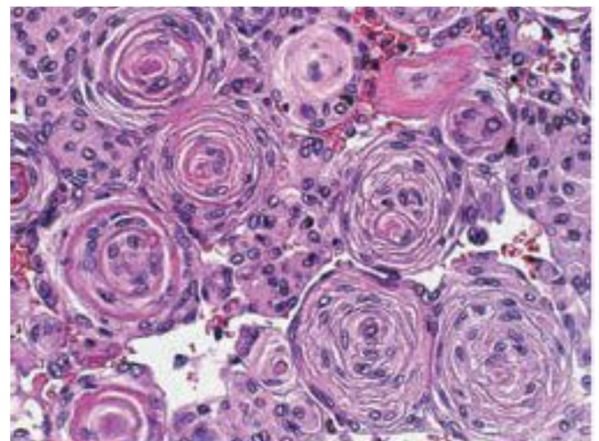
En orden descendente de frecuencia, los meningiomas se localizan en la convexidad cerebral, región parasagital, ala del esfenoide, región paraselar y conducto medular. En los niños son más frecuentes en la fosa posterior y en el ventrículo lateral. Los meningiomas múltiples sugieren la posibilidad de NF2, aunque también se encuentran formas no asociadas a NF2. Hay que destacar que varios de estos casos muestran mutaciones idénticas en cada uno de los meningiomas que aparecen en un único paciente, lo cual es indicativo de que la diseminación de la duramadre puede justificar la multifocalidad en algunos pacientes, a pesar de un aspecto histológicamente benigno.

Los meningiomas benignos están bien delimitados, y comprimen más que invadir el cerebro o la médula espinal adyacente. Sin embargo, puede producirse una invasión de hueso y partes blandas, y clásicamente se asocia con hiperostosis. Cabe destacar que este tipo de invasión no es signo de malignidad, y que los tumores con resección total macroscópica comparten el mismo pronóstico excelente que los que no invaden. Se conoce como *meningioma en placa* un patrón de

diseminación difusa, tipo alfombra, junto a la superficie de la duramadre. Generalmente, los meningiomas son de consistencia dura y a menudo arenosa por la presencia de calcificaciones parecidas a arena, conocidas como *cuerpos de psamoma*.

Los meningiomas son histológicamente heterogéneos; la clasificación más reciente de la OMS incluye 13 tipos morfológicos (Louis et al, 2007). Cuatro variantes infrecuentes se consideran más agresivas por definición: célula clara (grado II), cordoide (grado II), papilar (grado III) y rabdoide (grado III). Los otros nueve subtipos se consideran benignos, salvo que cumplan criterios adicionales de meningioma atípico (grado II) o anaplásico (grado III). La mayoría de meningiomas tienen dos patrones histológicos básicos, meningotelial o fibroblástico, con una variante transicional con características de ambos. Los tumores meningoteliales están formados por células epitelioideas aracnoideas, dispuestas en lóbulos, con frecuencia en espirales y cuerpos de psamoma (Fig. 56B. 11), que representan calcificaciones laminadas de espirales meningoteliales degeneradas. Los meningiomas fibroblásticos se distinguen por su aspecto fusiforme, arquitectura fascicular o estoriforme, y abundante depósito de colágeno. El marcador inmunohistoquímico más útil es el EMA, que puede detectarse por lo menos focalmente en la gran mayoría de los meningiomas.

Más de la mitad se asocia a pérdidas del cromosoma 22 o de porciones del mismo. El gen supresor tumoral principalmente involucrado en la mayoría de los casos es el *NF2*, un hallazgo que se relaciona bien con el hecho de que los meningiomas son el segundo tumor más frecuente en pacientes con NF2. Recientemente, también se ha descrito la participación de un segundo gen con un alto grado de homología, *DALI* o *proteína 4.1B* en 18p1.3 (Gutmann et al, 2000). En los meningiomas de todos los grados es habitual encontrar pérdidas de *NF2* y *proteína 4.1B*, indicativas de acontecimientos tempranos. En más del 50% de casos se encuentran receptores de la progesterona (RP). No está claro su significado, salvo el hecho de que los meningiomas pueden aumentar espectacularmente en el embarazo y regresar después del parto.



**FIGURA 56B. 11** Meningioma. Nidos meningoteliales característicos y mechones con hialinización focal, el primer paso en la formación de calcificaciones laminadas concéntricamente o cuerpos de psamoma (tinción con hematoxilina-eosina; X400).

## Meningioma atípico (OMS grado II)

Se creó la categoría de grado intermedio del meningioma atípico para definir un tipo de meningioma con un riesgo considerablemente aumentado de recidiva, incluso una vez lograda la resección total macroscópica. Estos tumores también se asocian con un aumento ligero, aunque significativamente estadístico, de la mortalidad cuando se comparan con controles de la misma edad y sexo. Con los criterios actuales, los meningiomas atípicos representan el 15-20% de todos los meningiomas.

En la mayoría de series patológicas, el índice mitótico o proliferativo es el predictor más potente del pronóstico. Según una gran serie de la Mayo Clinic, el hallazgo de por lo menos cuatro mitosis por 10 CGA, incluso a nivel focal, cualifica para el diagnóstico de un meningioma atípico (Perry et al, 1999). Con menos mitosis es suficiente la presencia de por lo menos tres de cinco parámetros adicionales (arquitectura laminada, hiper celularidad, macronúcleos, formación de células pequeñas, necrosis). También se ha debatido el tema de la invasión cerebral y, aunque considerada anteriormente la máxima manifestación de malignidad, estudios recientes sugieren que en ausencia de anaplasia evidente estos tumores tienen recidivas y tasas de mortalidad similares a las del meningioma atípico. De forma similar a los recuentos mitóticos, los índices de marcado MIB-1 (Ki-67) pueden ser útiles para predecir el riesgo de recidiva, especialmente en los casos atípicos intermedios. El grado del meningioma también es inversamente proporcional a la expresión de RP, de forma que en general un número menor de meningiomas atípicos son inmunorreactivos a RP respecto a sus homólogos benignos.

La progresión maligna de los meningiomas se asocia con un número creciente de alteraciones citogenéticas, aunque los genes aún no se han identificado. En los meningiomas atípicos es frecuente encontrar deleciones de 1p, 6q, 10 y 14q (Weber et al, 1997).

## Meningioma anaplásico (OMS grado III)

Con la omisión de la invasión cerebral como criterio de meningioma anaplásico, estos tumores han pasado a ser bastante infrecuentes, representando no más del 1-2% de todos los casos. Muchos de estos tumores empiezan como meningiomas benignos o atípicos, y progresan a lo largo del tiempo, aunque también se encuentra una presentación de novo. Como grupo, son muy agresivos, crecen rápidamente, son muy infiltrantes y la tasa de supervivencia mediana de los pacientes es inferior a 2 años (Perry et al, 1999). No obstante, la extensión de la resección sigue siendo importante, y la supervivencia a largo plazo en un subgrupo aún es posible. Histológicamente, los meningiomas anaplásicos se definen por la presencia de actividad mitótica excesiva (> 20 por 10 CGA) y/o anaplasia evidente con un aspecto tipo carcinoma o sarcoma. Son tumores de alta celularidad, con laminado extenso, necrosis y atipia celular. Con frecuencia, se observan elementos de grado inferior, más fácilmente identificables como meningioma. En los que carecen de esta característica, con frecuencia se necesita la inmunohistoquímica o el microscopio electrónico para excluir el hemangiopericitoma, otros sarcomas duros, el carcinoma metastásico o el melanoma.

Los meningiomas anaplásicos comparten las características genéticas de los meningiomas de grado inferior, pero además incluyen ganancias/amplificaciones del cromosoma 17q y pérdidas de 9p/16 en la mayoría de los casos. El índice de marcado de MIB-1 (Ki-67) suele estar notablemente elevado y no se distingue la expresión de receptor de progesterona.

## Hemangiopericitoma (OMS grados II o III)

El hemangiopericitoma, considerado anteriormente una variante del meningioma, ahora es generalmente aceptado como un sarcoma de la duramadre altamente vascularizado, análogo a los hallados en las partes blandas y de histogénesis indeterminada. Se produce a todas las edades, con un máximo entre la cuarta y sexta décadas. A diferencia de los meningiomas, no existe predominio de un sexo sobre el otro, son EMA negativos y no se asocian con NF2 ni con otras alteraciones genéticas de los meningiomas. El hemangiopericitoma también es un tumor más agresivo, con tasas de recidiva del 60-80% y tasas de metástasis sistémicas de hasta el 25%.

Histológicamente, el tumor es altamente celular, rico en reticulina, con numerosos vasos delgados con ramificaciones características («astas de ciervo»). Las células tumorales son entre ovales y fusiformes, y muestran índices de proliferación variables. Los tumores que tienen más de 5 mitosis/10 CGA o hemorragia/necrosis son de alto grado (grado III), aunque incluso los ejemplos de bajo grado (grado II) se consideran malignos.

## TUMORES DE LA VAINA NERVIOSA

Los schwannomas y los neurofibromas son los tumores más frecuentes de la vaina nerviosa periférica, aunque pueden encontrarse «centralmente» cuando aparecen en raíces nerviosas paraespinales o pares craneales. La presencia de múltiples neurofibromas o schwannomas debe sugerir una NF1 y NF2, respectivamente, en especial en individuos jóvenes. Incluso el schwannoma más celular y mitóticamente activo prácticamente nunca maligniza, aunque los neurofibromas plexiformes e intraneurales tienen un riesgo pequeño aunque significativo de esta complicación. Por tanto, los TMVNP pueden desarrollarse de novo o a partir de un tumor preexistente, con mayor frecuencia un neurofibroma plexiforme, en un paciente con NF1. El riesgo de desarrollar TMVNP también aumenta en el tejido irradiado previamente (p. ej., irradiación mediastínica por linfoma de Hodgkin) en pacientes con y sin NF1. Generalmente, los TMVNP se encuentran en partes blandas, aunque pueden verse más centralmente por la localización paraespinal. Estos sarcomas suelen ser de alto grado y tienen un pronóstico funesto.

## Schwannoma (neurilemoma) (OMS grado I)

La máxima frecuencia de schwannomas se produce en la cuarta y quinta décadas de la vida. La mayoría se localizan en la porción vestibular del octavo par craneal. Otros pares craneales, especialmente el trigémino, son lugares mucho menos frecuentes. Los schwannomas vestibulares bilaterales (neuroma del acústico) son diagnósticos de NF2. Los schwannomas vestibulares erosionan el meato auditivo interno y ocupan el ángulo pontocerebeloso; al aumentar de tamaño, comprimen y deforman la protuberancia. Los schwannomas espinales representan aproximadamente el 30% de los tumores intramedulares. La mayoría derivan de las raíces dorsales, con preferencia de los nervios sensoriales, como sus homólogos craneales. Los schwannomas espinales pueden extenderse hacia la duramadre o, en algunos casos, hacia el agujero intervertebral, como una masa en forma de mancuerna parcialmente dentro y parcialmente fuera del conducto espinal.

A diferencia de los neurofibromas, los schwannomas son proliferaciones puras de células de Schwann, dispuestas clásicamente en

dos patrones de arquitectura. Las zonas densas, celulares, conocidas como áreas de Antoni A, contienen células fusiformes dispuestas en empalizadas nucleares, denominadas *cuerpos de Verocay*. Las áreas de Antoni B tienen un aspecto mixoide y microquístico, con células delgadas, onduladas y focos de collagenización, que recuerdan a los neurofibromas. Los cambios degenerativos son habituales e incluyen hemorragia, descomposición quística, hialinización vascular y calcificación. A diferencia de los neurofibromas, los schwannomas tienen clásicamente una cápsula diferenciada, y empujan más que invaden el nervio original a un lado. Los estudios inmunohistoquímicos ponen de manifiesto una inmunorreactividad fuerte y difusa a S100, positividad difusa al colágeno IV, que refleja una rica red de membrana basal asociada con las células de Schwann y una ausencia relativa de axones atrapados con neurofilamentos positivos.

La gran mayoría de los schwannomas familiares y esporádicos se asocian con la pérdida de expresión del producto proteico NF2, merlina o schwannoma (Stemmer-Rachamimov et al, 1997). Son frecuentes las delecciones del gen *NF2* y la LOH, aunque también pueden intervenir otros mecanismos.

### Neurofibroma (OMS grado I)

Los neurofibromas se localizan en el SNC con menor frecuencia que los schwannomas. La afectación múltiple de las raíces nerviosas medulares es prácticamente patognomónica de la NF1. Más clásicamente se originan a partir de terminaciones nerviosas de la dermis y de grandes troncos nerviosos, como el plexo braquial. A diferencia del patrón de crecimiento globular excéntrico de los schwannomas, los neurofibromas crecen dentro de la sustancia de un nervio, formando una masa intraneural fusiforme. La afectación de múltiples fascículos nerviosos produce un patrón de crecimiento plexiforme («saco de gusanos») y es prácticamente diagnóstica de NF1. A la inspección macroscópica los neurofibromas suelen ser grises y gelatinosos.

Histológicamente, haces de células delgadas, onduladas, con núcleos ondulados delgados están suspendidos caprichosamente en una estroma mixoide o rica en mucina. El grado de collagenización es variable, en función de la edad de la lesión. Las siluetas hialinas resultantes parecen «zanahorias ralladas». A diferencia de los schwannomas, los neurofibromas son una mezcla de tipos celulares que incluye no sólo células de Schwann sino también fibroblastos, células tipo perineuro, mastocitos y elementos atrapados del nervio original. La mayoría son hipocelulares y, por tanto, la presencia de focos de celularidad marcada, aumento del tamaño celular y actividad mitótica hacen sospechar una transformación maligna a un TMVNP. Las inmunotinciones muestran una expresión irregular de S100 y colágeno IV, debido a que sólo una porción de las células intratumorales son células de Schwann. Casi siempre se encuentran axones atrapados con neurofilamentos positivos, excepto en los neurofibromas dermales. El índice MIB-1 (Ki-67) es generalmente bajo, y la proteína p53 es negativa, salvo en los focos de transformación a TMVNR.

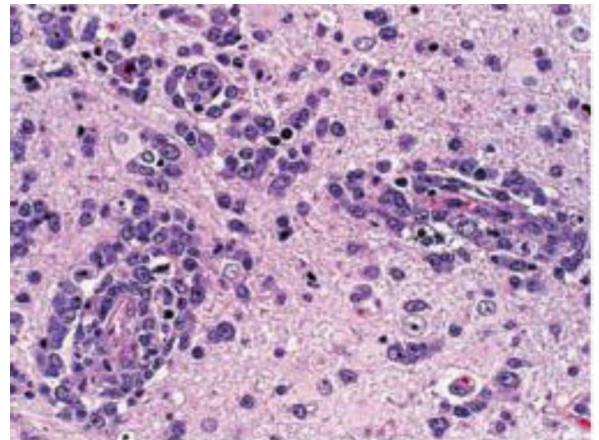
Los estudios sugieren que la célula de Schwann es el componente neoplásico de los neurofibromas, y que los tipos celulares restantes probablemente son elementos reactivos o atrapados (Perry et al, 2001). En un subgrupo de neurofibromas familiares y esporádicos se han detectado delecciones del gen *NF1* y pérdidas de su producto proteico, la neurofibromina.

## TUMORES DIVERSOS

### Linfoma del sistema nervioso central

La afectación del SNC por un linfoma puede ser primaria o secundaria. La afectación secundaria del SNC se produce en el 5-29% de los linfomas sistémicos no hodgkinianos, pero es excepcional en el linfoma de Hodgkin. Los linfomas sistémicos tienden a infiltrar las leptomeninges, con conservación del parénquima. Suelen encontrarse en la médula epidural, y la compresión medular es una complicación habitual. Por contraste, el linfoma primario del SNC (LPSNC), un tipo de linfoma no hodgkiniano extraganglionar, suele ser profundo en el parénquima cerebral (p. ej., periventricular) y preservar las meninges, lo que puede explicar que el examen citológico del LCR contenga células tumorales en una minoría de pacientes. La incidencia de linfoma aumenta en los pacientes inmunodeprimidos, como en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida o trasplantados. Estos casos se asocian clásicamente al virus de Epstein-Barr (VEB) y los estudios de PCR del LCR aprovechan este hallazgo común. El linfoma primario del SNC también está aumentado en la población adulta de mayor edad inmunocompetente, por razones no bien conocidas. Estos casos generalmente no se asocian al VEB. La supervivencia sin tratamiento es clásicamente inferior a un año, aunque ahora se han descrito supervivencias prolongadas con regímenes de quimioterapia con metotrexato. El linfoma primario del SNC es excepcional en cuanto a que aproximadamente la mitad de los casos son masas tumorales multifocales que desaparecen o remiten después del tratamiento con corticoides, y con frecuencia recidivan en un lugar totalmente diferente de la lesión inicial.

De los LPSNC no asociados al VIH, el 90% son del tipo difuso de células B grandes, y el 10% restante son linfomas de bajo grado, mal caracterizados, linfomas de Burkitt o linfomas de células T. Estos tumores muestran un patrón angiocéntrico característico, en el que las células malignas rodean e invaden los vasos sanguíneos en capas concéntricas (Fig. 56B.12). Las células T reactivas tam-



**FIGURA 56B. 1 2** Linfoma del sistema nervioso central. Neoplasia infiltrante con angiocentricidad característica (que se agrega alrededor y dentro de las paredes vasculares) formada por elementos linfoides inmaduros con índice núcleo/citoplasma (N/C) alto, núcleos vesiculares y nucléolos prominentes (tinción con hematoxilina-eosina; X400).



bien suelen ser numerosas. Los casos de pacientes inmunodeprimidos son característicamente necrotizantes e inmunorreactivos al VEB, mientras que los de los pacientes inmunocompetentes no lo son. Las biopsias de los pacientes tratados preoperatoriamente con corticoides son una fuente común de frustración y un problema diagnóstico para los patólogos, porque las células tumorales con frecuencia mueren, dejando atrás un componente reactivo parecido a un trastorno inflamatorio o desmielinizante. En estos casos, el diagnóstico exacto puede retrasarse hasta el momento de la recidiva. Además, debido a veces a la baja celularidad en comparación con las biopsias de los ganglios linfáticos y al infiltrado normalmente mixto, en el que las células T pueden superar a las células tumorales, la CMF es con frecuencia menos sensible para establecer el diagnóstico que la histología rutinaria, y puede perderse una cantidad considerable de tejido limitado. El perfil de expresión génica de muestras de linfomas primarios del SNC ha demostrado que estos tumores se diferencian del linfoma ganglionar por la alta expresión de reguladores de la vía de señalización de respuesta a proteínas desplegadas -los oncogenes *c-Myc* y *Pim-1*- y por reguladores de la apoptosis (Rubenstein et al, 2006).

## Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales del sistema nervioso son más frecuentes en los niños en edad escolar, y son análogos a los tumores de células germinales de gónada, retroperitoneo y mediastino. La región pineal es el lugar más habitual de aparición, seguido de la región supraselar/hipotalámica. Los tumores de células germinales como grupo crecen rápidamente, con propensión a invadir el espacio subaracnoideo. La citología y los niveles de marcadores del LCR pueden ser diagnósticos. El aumento de fosfatasa alcalina placentaria (FAP) es muy indicativo de germinoma, la  $\alpha$ -fetoproteína del tumor de saco vitelino y la gonadotropina coriónica humana p (P-HCG) de coriocarcinoma o un elemento sincitiotrofoblástico. Por razones no comprendidas, los tumores de células germinales pineales se limitan prácticamente a los niños y, en algunos casos, las características clinicoradiológicas pueden ser tan características que no se considera necesario realizar una biopsia antes del tratamiento. El germinoma puro es el más frecuente, y tiene una curación prácticamente del 100% gracias a su elevada radiosensibilidad. El teratoma maduro es con menor frecuencia un tumor puro, tiene un crecimiento lento, quístico, y no responde bien a la radioterapia ni a la quimioterapia. Sin embargo, estos tumores con frecuencia están bien delimitados y pueden ser quirúrgicamente curables. La mayoría de casos restantes consisten en tumores mixtos de células germinales con varios elementos malignos, como carcinoma embrionario, tumor de saco vitelino, coriocarcinoma y teratoma inmaduro. Estos casos tienen un pronóstico significativamente peor, aunque las tasas de supervivencia han mejorado por múltiples agentes quimioterápicos. De los casos ocasionales que se tratan satisfactoriamente, el único elemento viable que continúa «en recidiva» es el teratoma maduro.

Histológicamente, los germinomas son idénticos al seminoma testicular y al disgerminoma ovárico, con dos poblaciones celulares distintas (Fig. 56B.13). El elemento neoplásico es parecido a las células germinales primordiales, con abundante citoplasma claro, rico en glucógeno, e inmunorreactividad a PLAP y *c-kit*. La inmunorreactividad para el factor de transcripción Oct4 es un marcador diagnóstico útil para las células neoplásicas (Hattab et al, 2005). La estroma con frecuencia es rica en linfocitos reactivos.

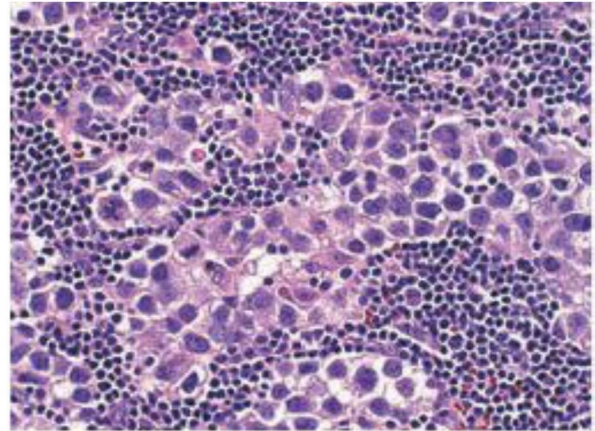


FIGURA 56B.13 Germinoma pineal. La población celular dual consta de numerosos linfocitos pequeños reactivos y células tumorales grandes y claras, que parecen células germinales primordiales (tinción con hematoxilina-eosina; X400).

principalmente células T. Los granulomas tipo sarcoide también son bastante frecuentes, y pueden confundir el diagnóstico en las biopsias en las que los tumores celulares están eclipsados por la respuesta reactiva. El carcinoma embrionario parece un carcinoma mal diferenciado. El tumor del seno endodérmico (tumor de saco vitelino) forma estructuras epiteliales papilares laxas, conocidas como *cuerpos de Schiller-Duvall*. El coriocarcinoma se caracteriza por una combinación de citotrofoblastos mononucleares y sincitiotrofoblastos multinucleares. Está altamente vascularizado y tiende a sangrar masivamente. Los teratomas se diferencian en elementos de las tres capas germinales. Estos tumores contienen componentes maduros, como dientes, pelo, músculo, cartilago y pared bronquial. Estos componentes se disponen de forma irregular, no funcional, pero son benignos. El teratoma inmaduro contiene los mismos elementos pero su aspecto es más fetal que maduro. Son especialmente habituales los focos de cerebro inmaduro, con estructuras parecidas al tubo neural.

## Hemangioblastoma (OMS grado I)

Los hemangioblastomas son tumores benignos, altamente vascularizados, de histogénesis indeterminada. Aproximadamente el 10% de los pacientes con un hemangioblastoma tienen enfermedad de Von Hippel-Lindau, mientras que el resto son de origen esporádico. La edad en el momento del diagnóstico oscila entre la adolescencia y la sexta década de la vida, con una incidencia máxima a los 40 años. Los hemangioblastomas son más frecuentes en los hombres. El tumor se presenta habitualmente como un quiste con nódulo mural realzado en el cerebelo, y es la neoplasia cerebelosa primaria más frecuente en adultos. Los hemangioblastomas a veces se localizan en la retina, el tronco encefálico, la médula espinal o las raíces nerviosas paraespinales, lugares habitualmente afectados en asociación con la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

Los hemangioblastomas son quísticos y bien delimitados, hecho que facilita con frecuencia su resección quirúrgica total. El contenido del quiste suele ser claro y amarillo; un color oxidado indica sangrado

previo. Las porciones sólidas del tumor son de color rojo oscuro por un intrincado aporte vascular, que predispone al sangrado espontáneo. El examen histológico muestra capilares abundantes por toda la masa tumoral, aunque se cree que las células tumorales reales son células estromales espumosas cargadas de lípidos. Estas células muestran una fuerte tinción positiva a la proteína S100 y a la enolasa específica de neurona (NSE). Ocasionalmente, también se encuentra una expresión irregular de GFAP. En el líquido quístico del 20% de los tumores se identifica una sustancia similar a la eritropoyetina. Puede asociarse con hiperplasia pura de células rojas en el paciente, y hematopoyesis extramedular en el tumor.

El gen *VHL* de 3p25-26 es un regulador del crecimiento que se comporta como un gen supresor tumoral clásico, y los pacientes con *VHL* hospedan una mutación en las líneas germinales («primer impacto»), lo que predispone a diversos tumores y lesiones malformativas, aunque gran parte de la morbimortalidad se debe a carcinomas de células renales, hemangioblastomas del SNC y, en un grupo de pacientes, feocromocitomas.

## Craneofaringioma (OMS grado I)

Los craneofaringiomas constituyen el 2-5% de los tumores del SNC. La mayoría son sintomáticos en las primeras dos décadas de la vida, aunque pueden producirse a cualquier edad. Se piensa que los craneofaringiomas surgen de restos celulares de la bolsa de Rathke, una evaginación del estomatodeo primitivo. Los restos de la bolsa de Rathke pueden identificarse como nidos de epitelio escamoso en la superficie anterior del infundíbulo y la *pars tuberalis* en lactantes y adultos. Los craneofaringiomas pueden ser intraselares o, con mayor frecuencia, supraselares, con afectación frecuente del hipotálamo y del nervio o quiasma ópticos. La masa en expansión produce hidrocefalia por invasión del tercer ventrículo.

Los bordes adelantados del craneofaringioma pueden parecer aparentemente angulosos, aunque es habitual encontrar extensiones microscópicas similares a dedos en el tejido circundante. Las áreas sólidas y quísticas se hallan entremezcladas. Los quistes pueden ser grandes y, clásicamente, están rellenos de un líquido oscuro, viscoso, rico en colesterol, parecido al aceite de motor. Aproximadamente en el 75% de casos se encuentran depósitos irregulares de calcio, con tamaños que varían entre granos de arena y grava fina. El aspecto microscópico se ha comparado con el del adamantinoma de la tibia y el ameloblastoma del maxilar. Por tanto, el craneofaringioma clásico se conoce a veces como *craneofaringioma adamantinomatoso*. El tumor muestra un epitelio de aspecto benigno con laxitud central en telaraña («*stellate reticulin*») y empalizada periférica. Pueden observarse focos escamoides, y el patrón de queratinización con nidos fantasmales de queratinocitos se conoce como *queratina húmeda*. La queratina húmeda difiere de la queratina seca escamada de los quistes epidermoides y dermoides, y es exclusiva del craneofaringioma. Por tanto, esto es diagnóstico en una biopsia, incluso en ausencia de epitelio viable. Una variante más infrecuente es el craneofaringioma papilar, que con frecuencia aparece en el tercer ventrículo de adultos jóvenes. Se caracteriza por una capa real escamosa no queratinizante sobre núcleos fibrovasculares. También pueden observarse células calcificadas. Aún no se ha determinado si esta variante tiene un mejor pronóstico.

## Quistes epidermoides y dermoides

Los quistes epidermoides y dermoides son supuestos quistes de implantación o secuestro derivados de un ectodermo equivocado. Puen-

den ser congénitos o adquiridos. El tipo congénito está producido por la inclusión de tejido ectodérmico durante el cierre embrionario del surco neural o durante la coalescencia de las líneas de fusión epitelial en el cráneo. Los quistes de secuestro acompañan al disrafismo, como la espina bifida, y pueden comunicarse con la superficie cutánea a través del tracto sinusal.

Los quistes epidermoides se producen en adultos jóvenes y, habitualmente, se encuentran en el ángulo pontocerebeloso o en el cráneo. Los dermoides son más frecuentes en los niños, y tienden a producirse cerca de la línea media en el vermis cerebeloso, la región paraselar o parapontina y el conducto medular, especialmente en la región lumbosacra. Los tumores intactos están rodeados por una cápsula fibrosa de superficie blanca brillante, como una madreperla, por lo que se denominan *tumores aperlados*. El revestimiento y el contenido del epidermoide están formados por epitelio escamoso queratinizante que puede estar atenuado o focalmente estratificado. Los delgados mechones de queratina intraluminal escamosa se conocen como *queratina seca*, por contraste con el tipo observado en los craneofaringiomas. La pared de colágeno adyacente con frecuencia está parcialmente calcificada, y produce un patrón lineal o moteado en la TC. La capa interna de un dermoide también tiene epitelio escamoso, pero la presencia de folículos pilosos y otros anejos cutáneos diferencia los quistes dermoides de los epidermoides. El contenido del quiste, una vez introducido en las meninges por rotura espontánea o durante la cirugía, puede producir una meningitis química.

## Quistes neuroentéricos, coloides y de la hendidura de Rathke

En diversos lugares del SNC pueden producirse quistes revestidos de células epiteliales columnares, productoras de mucina, parecidos a los del revestimiento respiratorio o entérico. Estos quistes se conocen como quistes de la hendidura de Rathke en la silla turca, quiste coloide en el tercer ventrículo, y quiste neuroentérico (o enterógeno, broncogénico, neuroepitelial) cuando se producen en la región espinal anterior o, de forma infrecuente, en lugares intracraneales. Se cree que estos quistes son más congénitos que neoplásicos, aunque no se ha establecido su origen preciso. Aunque la supuesta embriología puede diferir en estos lugares, el aspecto histológico es, por lo demás, similar.

## Lipomas

La mayoría de lipomas se localizan en la línea media y, a veces, se asocian con otras anomalías congénitas, como agenesia del cuerpo calloso. Las localizaciones características incluyen cara dorsal del mesencéfalo, vermis cerebeloso y médula espinal. La localización más frecuente es la superficie del cuerpo calloso. Los lipomas de la médula espinal habitualmente son sintomáticos por compresión medular, aunque los lipomas cerebrales suelen ser asintomáticos y son hallazgos casuales en los estudios de neuroimagen y en el examen post mortem.

Los lipomas son amarillos y parecidos a la grasa normal. Los tumores cerebrales, especialmente los adyacentes al cuerpo calloso, parecen infiltrar el parénquima, aunque son benignos en el aspecto histológico y el comportamiento biológico. Los lipomas del conducto espinal están casi invariablemente en una posición epidural o subdural, y se hallan bien delimitados respecto a la médula espinal adyacente.



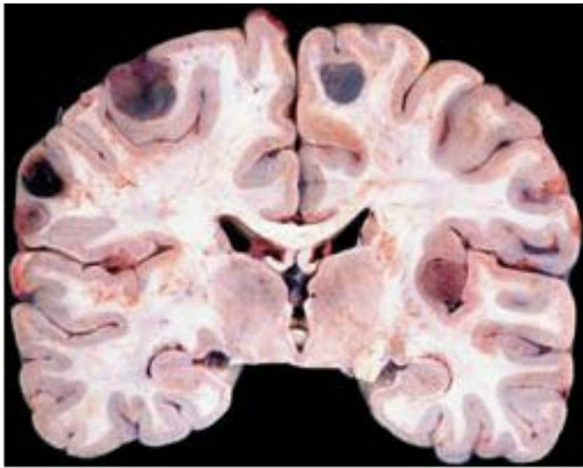


FIGURA 56B. 14 Carcinoma metastásico de células pequeñas. Focos de tumor bien delimitados, localizados principalmente en las uniones corticomedulares.

## TUMORES METASTÁSICOS

Los tumores metastásicos son actualmente más frecuentes que los tumores cerebrales primarios. La mayoría se producen en adultos de mediana edad y mayores, y habitualmente se detectan múltiples metástasis en el SNC. Las metástasis con frecuencia se localizan en la unión corticomedular. Una zona de edema rodea con frecuencia incluso pequeñas lesiones metastásicas.

La metástasis típica es redonda y claramente delimitada, con necrosis o hemorragia central (Fig. 56B.14). El sangrado espontáneo es característico de las metástasis de coriocarcinoma, melanoma o carcinoma renal. Sin embargo, muchos casos de hemorragia se deben al carcinoma pulmonar metastásico. De hecho, el carcinoma pulmonar es, con diferencia, el tumor primario más común que metastatiza en el cerebro. La mayoría de los otros tumores metastatizan en el pulmón antes de alcanzar el cerebro. El aspecto histológico es variable y repite la morfología del tumor primario. La mayoría de las lesiones metastásicas son carcinomas o melanomas, más que sarcomas o linfomas.

## Bibliografía

Abrey, L. E., Louis, D. N., Paleólogos, N., et al. 2007 Survey of practice patterns for anaplastic oligodendroglioma, *Neuro-Oncol*, [e-pub ahead of print]  
 Caimcross, J. G., Ueki, K., Zlatescu, M. C., et al. 1998, Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendroglioma, *J Natl Cancer Inst*, vol. 90, pp. 1473-1479  
 Caimcross, G., Berkey, B., Shaw, E., for the Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. 2006, Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 2707-2714  
 Eberhart, C. G., Kepner, J. L., Goldthwaite, P. T., et al., for the Pediatric Oncology Group Study. 2002, Histopathologic grading of medulloblastomas, *Cancer*, vol. 94, pp. 552-560

Ellison, D. 2002, Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics, *Neuropathol Appl Neurobiol*, vol. 28, pp. 257-282  
 Eoli, M., Bissola, L., & Bruzzone, M. G. 2006, Reclassification of oligoastrocytomas by loss of heterozygosity studies, *Int J Cancer*, vol. 119, pp. 84-90  
 Fuller, C. E., & Perry, A. 2005, Molecular diagnostics in CNS tumors, *Anat Pathol*, vol. 12, pp. 180-194  
 Giannini, C., Scheithauer, B. W., Burger, P. C., et al. 1999a, Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 58, pp. 46-53  
 Giannini, C., Scheithauer, B. W., Burger, P. C., et al. 1999b, Pleomorphic xanthoastrocytoma. What do we really know about it? *Cancer*, vol. 85, pp. 2033-2045  
 Gutmann, D. H., Donahoe, J., Perry, A., et al. 2000, Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningioma, *Hum Mol Genet*, vol. 9, pp. 1495-1500  
 Haas-Kogan, D. A., Prados, M. D., Tihan, T., et al. 2005, Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib, *J Natl Cancer Inst*, vol. 97, pp. 880-887  
 Hattab, E. M., Tu, P. H., Wilson, J. D., & Cheng, L. 2005, OCT4 immunohistochemistry is superior to placental alkaline phosphatase (PLAP) in the diagnosis of central nervous system germinoma, *Am J Surg Pathol*, vol. 29, pp. 368-371  
 Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., et al. 2005, *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 997-1003  
 Judkins, A. R., Mauger, J., Ht, A., et al. 2004, Immunohistochemical analysis of *hSNF5/INI1* in pediatric CNS neoplasms, *Am J Surg Pathol*, vol. 28, pp. 644-650  
 Louis, D. N., Holland, E. C., & Caimcross, J. G. 2001, Glioma classification: a molecular reappraisal, *Am J Pathol*, vol. 159, pp. 779-786  
 Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., & Central P., & Cavenee, W. K. (editors.), 2007, *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*, edited by D. N. Louis, H. Ohgaki, & D. D. Wiestler, IARC Press, Lyon, France  
 Louis, D. N. 2006, Molecular pathology of malignant glioma, *Ann Rev Pathol Mech Dis*, vol. 1, pp. 97-117  
 Maintz, D., Fiedler, K., Koopmann, J., et al. 1997, Molecular genetic evidence for subtypes of oligoastrocytomas, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 56, pp. 1098-1104  
 Mellinshoff, I. K., Wang, M. Y., Vivanco, I., et al. 2005, Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors, *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 2012-2024  
 Mrak, R. E., Yasargil, M. G., Mohapatra, G., et al. 2004, Atypical extraventricular neurocytoma with oligodendroglioma-like spread and an unusual pattern of chromosome 1p and 19q loss, *Human Pathol*, vol. 35, pp. 1156-1159  
 Nutt, C., Nutt, C. L., Mani, D. R., et al. 2003, Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification, *Cancer Res*, vol. 63, pp. 1602-1607  
 Packer, R. J., Biegel, J. A., Blaney, S., et al. 2002, Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: report on workshop, *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 24, pp. 337-342  
 Perry, A., Roth, K. A., Banerjee, R., et al. 2001, NF1 deletions in S-100 protein-positive and negative cells of sporadic and neurofibromatosis 1 (NF1)-associated plexiform neurofibromas and MPNSTs, *Am J Pathol*, vol. 159, pp. 57-61  
 Perry, A., Scheithauer, B. W., Stafford, S. L., et al. 1999, "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, *Cancer*, vol. 85, pp. 2046-2056  
 Pomeroy, S. L., Tamayo, P., Gaasenbeek, M., et al. 2002, Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression, *Nature*, vol. 415, pp. 436-442  
 Reddy, A. T., Janss, A. J., Philips, P. C., et al. 2000, Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy, *Cancer*, vol. 88, pp. 2189-2193  
 Riemensneider, M. J., Betensky, R. A., Pasedag, S. M., & Louis, D. N. 2006, AKT activation in human glioblastomas enhances proliferation via TSC2 and S6 kinase signaling, *Cancer Res*, vol. 66, pp. 5618-5623  
 Rubenstein, J. L., Fridlyand, J., Shen, A., et al. 2006, Gene expression and anisotropy in primary CNS lymphoma, *Blood*, vol. 107, pp. 3716-3723

- Schild, S. E., Scheithauer, B. W., Haddock, M. G., et al. 1997, Central neurocytomas, *Cancer*, vol. 79, pp. 790-795
- Singh, P. K., Gutmann, D. H., Fuller, C. E., et al. 2002, Differential involvement of protein 4.1 family members, DAL-1 and NF2 in intracranial and intraspinal ependymomas, *Mod Pathol*, vol. 15, pp. 526-531
- Smith, J. S., Tachibana, I., Passe, S. M. 2001, *PTEN* mutation, *EGFR* amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme, *J Natl Cancer Inst*, vol. 93, pp. 1246-1256
- Stemmer-Rachamimov, A. O., Xu, L., Gonzalez-Agosti, C., et al. 1997, Universal absence of merlin, but not other ERM family members, in schwannomas, *Am J Pathol*, vol. 152, pp. 1649-1654
- Taylor, M. D., Poppleton, H., Fuller, C., et al. 2005, Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma, *Cancer Cell*, vol. 8, pp. 323-335
- Van den Bent, M. J., Carpentier, A. F., Brandes, A. A., et al. 2006, Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial, *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 2715-2722
- Vescovi, A. L., Galli, R., & Reynolds, B. A. 2006, Brain tumour stem cells, *Natl Rev Cancer*, vol. 6, pp. 425-436
- Weber, R. G., Bostrom, J., Wolter, M., et al. 1997, Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 94, pp. 14719-14724

www.medilibros.com

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
Y COMPLICACIONES*Pierre Giglio y Mark Gilbert*

Cefalea 1343  
 Crisis epilépticas 1344  
 Disfunción cognitiva 1344  
 Náuseas y vómitos 1345  
 Síntomas relacionados con la disfunción endocrina 1345  
 Síntomas visuales 1345  
 Síntomas motores, síntomas sensitivos y problemas de equilibrio 1345

Valoración de los pacientes con tumores cerebrales 1345  
 Valoración clínica 1345  
 Investigaciones en los pacientes con tumores cerebrales 1346  
 Abordaje de las complicaciones secundarias a los tumores cerebrales 1346  
 Crisis epilépticas 1346  
 Deterioro cognitivo 1347  
 Edema cerebral 1347  
 Trombosis venosa profunda 1347

Los tumores cerebrales pueden ser primarios, con origen en el propio cerebro, o metastásicos, cuando se diseminan al parénquima cerebral desde otro órgano. Los signos y los síntomas neurológicos que se producen en estas regiones dependen de su localización en el cerebro y de su velocidad de crecimiento. Por tanto, un rápido cambio en el tamaño como una hemorragia en un tumor puede producir síntomas agudos o cambios en la función neurológica, mientras que el aumento progresivo en el tamaño de un tumor produce cambios en la función cognitiva, la personalidad y la función sensitiva o motora. Los síntomas y los signos de presentación pueden reflejar una afectación focal y ser «localizadores», como debilidad en un lado del cuerpo o convulsiones focales. Habitualmente, estos síntomas son consecuencia de un aumento de la presión intracraneal (PIC). La cefalea, las náuseas y los vómitos son los síntomas más frecuentes en esta última categoría. Los síntomas iniciales pasan desapercibidos fácilmente, en particular si son leves o lentamente progresivos. Este capítulo expone las características clínicas habituales de los tumores cerebrales, y hace hincapié en la importancia de una valoración clínica exhaustiva y del uso coste-efectivo de las pruebas diagnósticas cuando las evidencias sugieren un tumor cerebral. La exposición final trata del diagnóstico y abordaje de las complicaciones frecuentes secundarias a los tumores cerebrales.

al dolor (Purdy y Kirby, 2004). Este trabajo mostró que los senos venosos, la duramadre en la base del cerebro, las arterias durales, y las arterias cerebrales en la base del cerebro eran sensibles al dolor. La afectación o la tracción directa de estas estructuras es un presunto mecanismo de la cefalea en los pacientes con tumores cerebrales. Los tumores de la fosa posterior generalmente producen dolor en el cuello, pero también es posible el dolor orbitario. La irritación de la tienda, inervada por la primera división del nervio trigémino, se describe como dolor orbitario (Boiardi et al, 2004). La mayoría de los tumores supratentoriales producen cefaleas que son de localización frontal.

La cefalea es un síntoma inicial habitual en los tumores cerebrales, pero se produce con menor frecuencia como síntoma aislado. En 1994, Vazquez-Barquero et al describieron la cefalea como síntoma aislado de presentación en los tumores intracraneales en el 8% de 183 pacientes adultos. La experiencia con 1.253 pacientes con tumores cerebrales encontrada en el National Neurological Institute Carlo Besta en Milán, Italia, en 2 años sugiere que los tumores cerebrales metastásicos se presentan con cefalea como síntoma inicial en el 22% de casos (Boiardi et al, 2004). En los pacientes con tumores cerebrales primarios, excluyendo los meduloblastomas, la cefalea era un síntoma aislado sólo en el 12% de casos (Boiardi et al, 2004). Cuando se describe como un síntoma inicial con otros síntomas de los tumores cerebrales, la cefalea se observa hasta en el 50% de los pacientes en el momento de la presentación. La cefalea también es un síntoma frecuente en la meningitis neoplásica. En un estudio retrospectivo de pacientes con meningitis neoplásica por adenocarcinoma del tracto digestivo, la cefalea fue el síntoma inicial en el 52% de los pacientes (Giglio et al, 2005).

La cefalea asociada con tumor cerebral a menudo consiste en un dolor sordo o una sensación como de presión. Menos frecuentes son las descripciones de cefaleas pulsátiles de tipo vascular. Es frecuente

## CEFALEA

| La cefalea se asocia a menudo con un aumento de la presión intracraneal en los pacientes con tumores cerebrales. Sin embargo, existen otros mecanismos de cefalea en los pacientes con tumores cerebrales, y se pueden encontrar revisiones sobre este tema en el trabajo de Ray © y Wolf, que hicieron un mapeo de las estructuras craneales sensibles



un tratamiento inicial de la cefalea tensional o de la migraña antes de que otros datos clínicos lleven a los estudios de imagen y al diagnóstico del tumor cerebral. La localización del tumor y su tipo influyen en las características de la cefalea. Quizás el más evidente es el caso de los tumores liopofisarios. Levy et al (2005) describieron migraña, cefalea de tipo neuralgia unilateral de corta duración con ataques de inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT), cefalea en racimos, liemirania continua, y cefalea primaria de tipo punzante en 84 pacientes consecutivos con tumores liopofisarios. La localización específica del tumor, la afectación del seno cavernoso, la función hormonal (prolactinomas frente a tumores secretores de hormona del crecimiento) y la predisposición genética a la migraña se consideraron también como posibles factores en esta cohorte de pacientes con tumores hipofisarios con cefalea de tipo vascular (Levy et al, 2005).

El desarrollo en el tiempo del dolor craneal es importante cuando se considera la posibilidad de un tumor cerebral subyacente. Un aumento progresivo de la gravedad de una cefalea crónica o un aumento en la frecuencia de cefaleas intermitentes son sugestivos de una lesión con efecto de masa, incluso en pacientes con historia previa de larga evolución de migrañas o cefaleas tensionales previas. Una cefalea por un tumor cerebral también puede ser aguda por una hemorragia en el tumor o la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). No obstante, las cefaleas por tumores cerebrales pueden ser muy bruscas y graves en ausencia de dichas complicaciones. La cefalea, más intensa por la mañana y que, progresivamente, mejora a lo largo del día, se produce en los pacientes con tumores cerebrales. La disminución del retorno venoso desde el cerebro y el aumento del edema vasogénico en la posición de decúbito es una posible explicación de este fenómeno. Este síntoma no siempre se halla presente, y no es útil para distinguir las cefaleas por un tumor cerebral de otras formas de cefalalgia. Quizás un síntoma más ominoso es la cefalea que despierta a la persona del sueño.

Los síntomas asociados aumentan la posibilidad de que la cefalea se deba a una lesión con efecto de masa, como un tumor. Las náuseas y los vómitos se hallan entre los síntomas que se describen con mayor frecuencia. Las crisis epilépticas y los síntomas focales (debilidad o acorchamiento) en asociación con una cefalea progresiva requieren la realización de estudios de neuroimagen.

Los ensayos terapéuticos con un simple analgésico o con triptanes pueden proporcionar una mejoría sintomática temporal de las cefaleas asociadas con un tumor cerebral. Esto retrasa el diagnóstico y, por tanto, es un posible problema importante en la valoración del paciente.

## CRISIS EPILÉPTICAS

Los tumores cerebrales representan alrededor del 4% de los casos de epilepsia (Herman, 2002). Las convulsiones son un síntoma de presentación habitual en los tumores cerebrales. La incidencia de crisis epilépticas es mayor en los tumores cerebrales primarios de bajo grado que en los tumores metastásicos o en los tumores primarios de alto grado. Un estudio de 132 pacientes adultos con glioblastomas de nuevo diagnóstico describió las crisis epilépticas como el síntoma de presentación inicial en el 31% de los pacientes (Riva et al, 2006). En una serie de pacientes con gliomas supratentoriales de bajo grado, las crisis epilépticas se produjeron en asociación con el 75,5% de los astrocitomas, el 60,8% de los gliomas mixtos, y el 62,5% de los oligodendrogliomas (Tandon et al, 2001).

Las crisis epilépticas son a veces focales, reflejando la localización del tumor, pero muchas pueden ser secundariamente generalizadas al

inicio. Los pacientes con tumores del lóbulo temporal con frecuencia describen auras: son habituales las sensaciones epigástricas y los fenómenos psicológicos, como el *déjà vu* y la despersonalización (Zaatreh et al, 2003). Las crisis parciales complejas y las convulsiones tónico-clónicas secundariamente generalizadas son frecuentes. Una cohorte de 37 pacientes con tumores del lóbulo frontal y crisis intratables describen las siguientes auras: una sensación epigástrica creciente, miedo y ligero mareo, una sensación de sofoco en la garganta, una sensación mal definida de «sentimiento divertido», dolor en el cuello, sensación de pesadez en el brazo, no sentirse bien, aura sensorial sobre la columna, y cefalea frontal (Zaatreh et al, 2002). En el mismo estudio, las crisis parciales simples fueron el tipo de crisis más frecuente, seguidas de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y de las crisis parciales complejas. Las alucinaciones visuales, la amaurosis ictal, la sensación de movimientos de los ojos, el parpadeo precoz forzado o el movimiento de los párpados y los déficits del campo visual pueden anunciar el inicio de crisis en los tumores del lóbulo occipital, y en estos casos se puede producir desviación de la cabeza o del ojo. Después de estos signos o síntomas precoces, la semiología de las crisis de los tumores del lóbulo occipital a menudo se ajusta a los patrones de los lóbulos frontal y temporal. Las auras también son frecuentes en los pacientes con tumores del lóbulo parietal. Suelen ser sensaciones somatosensoriales generalizadas; convulsiones tónicas con o sin actividad clónica, y crisis parciales complejas con pérdida de contacto y automatismos.

## DISFUNCIÓN COGNITIVA

La capacidad cognitiva y los parámetros de calidad de vida son medidas claves en los ensayos neurooncológicos. Los efectos de las distintas modalidades de tratamiento, como la radioterapia, son una consideración definitiva para explicar la disfunción cognitiva observada en los supervivientes a largo plazo de los tumores cerebrales. No obstante, incluso antes de iniciar algún tipo de tratamiento, los pacientes con tumores cerebrales pueden mostrar problemas cognitivos relacionados con la localización del tumor, su grado de malignidad, o ambos. Tucha et al (2000) estudiaron a 139 pacientes con tumores de los lóbulos frontal y temporal, con pruebas psicométricas antes del tratamiento. Se estudiaron varios aspectos de la memoria, atención, lenguaje y funciones ejecutivas, y más del 90% de los pacientes mostraron afectación de por lo menos un dominio cognitivo (Tucha et al, 2000). Aunque este estudio tiene unas limitaciones importantes de diseño, incluyendo la falta de un grupo control, es el estudio más grande que valora los déficits neurocognitivos pretratamiento en pacientes con tumores cerebrales.

La disfunción cognitiva inicial puede ser sutil y, a menudo, pasa desapercibida por el paciente, la familia, los amigos y los compañeros. La dificultad leve para encontrar una palabra o las dificultades de memoria a menudo se atribuyen al estrés, el cansancio o la depresión. Los tumores del lóbulo frontal pueden producir cambios de la personalidad, así como una disminución de la espontaneidad. Una disminución en la función ejecutiva es muy frecuente con los tumores del lóbulo frontal, y con los cambios graduales, éstos pueden ser muy difíciles de reconocer para los compañeros de trabajo y los miembros de la familia. Las lesiones en el hemisferio dominante pueden producir déficits progresivos en el lenguaje, que el paciente o la familia pueden percibir fácilmente, generalmente llevando a valoraciones o estudios precoces. Los tumores del lóbulo temporal afectan a la memoria y al aprendizaje; no obstante, con los tumores de lenta progresión, inicialmente estos déficits pueden ser atribuibles al «envejeci-

miento» normal, lo que hace que se retrase una valoración completa. De forma similar, la localización exacta del tumor es la que determina el déficit neurológico focal de presentación. La alexia puede acompañar a la presentación de un tumor del lóbulo occipital, y la heminegligencia, agnosia, alexia, agrafía y apraxia se pueden producir con tumores del lóbulo parietal.

El grado del tumor (grado de malignidad) afecta a la velocidad de progresión y a la gravedad de la disfunción cognitiva. Los tumores de alto grado, como el glioblastoma, afectan a la capacidad cognitiva por su localización específica, efecto de masa, así como por la extensión de la infiltración en el parénquima cerebral que lo rodea. El crecimiento más lento de los gliomas de bajo grado permite la «reorganización» de la función con «migración» de la función neurológica a zonas no afectadas por el tumor.

## NÁUSEAS Y VÓMITOS

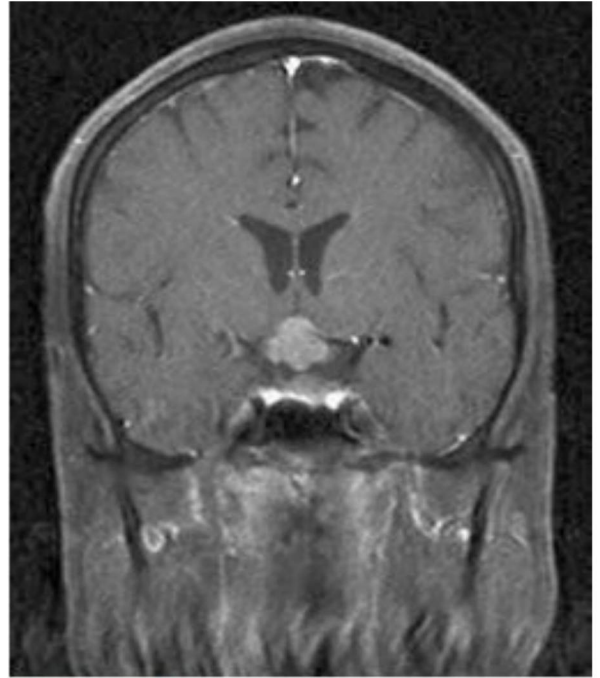
Las náuseas y la emesis a menudo acompañan a la cefalea que se debe a un aumento de la presión intracraneal. Además, los tumores de la fosa posterior pueden tener una afectación directa sobre el centro de la emesis cerca del cuarto ventrículo (zona postrema). En dichos casos, los vómitos pueden ser repetitivos e intratables. Un síndrome similar se puede producir en los pacientes con meningitis neoplásica cuando las células tumorales infiltran el suelo del cuarto ventrículo o invaden directamente el área postrema.

## SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA DISFUNCIÓN ENDOCRINA

Los pacientes con tumores hipofisarios pueden presentar síntomas de exceso de hormonas. Un ejemplo de ello es el aumento de tamaño de las zonas acras del cuerpo en la acromegalia, producido por un exceso de la hormona del crecimiento. La galactorrea y la amenorrea a menudo están presentes en los pacientes con prolactinomas, debido a un exceso de prolactina. Por el contrario, el crecimiento de los tumores a lo largo del eje hipotálamo-hipofisario puede interferir con la producción normal de hormonas. Esto puede provocar diabetes insípida debido a la deficiencia de hormona antidiurética o síntomas constitucionales por hipotiroidismo e hipoadrenalismo, o insuficiencia suprarrenal como consecuencia del panhipopituitarismo si se produce una destrucción extensa de la hipófisis. La Figura 56C.1 es una resonancia magnética (RM) de un paciente que presentaba poliuria y polidipsia, hipotiroidismo y disminución de la libido; las neuroimágenes demostraron una masa supraselar que fue diagnosticada de linfoma tras la biopsia.

## SÍNTOMAS VISUALES

Los pacientes con aumento de la presión intracraneal pueden quejarse de trastornos visuales, incluyendo episodios de visión borrosa transitoria con una recuperación completa. La presión intracraneal aumentada de forma persistente o grave puede producir edema de papila, con pérdida permanente de la visión. La diplopia, producida por disfunción del tercer, cuarto o sexto par craneales, es consecuencia de un aumento de la presión intracraneal. Los tumores hipofisarios pueden producir disfunción de las vías del nervio óptico por crecimiento directo y por compresión del quiasma óptico. Los tumores cerebrales primarios y las metástasis cerebrales localizadas a lo largo de las vías corticales visua-



**FIGURA 56C. 1** Los pacientes con tumores que afectan al eje hipotálamo-hipofisario pueden desarrollar diabetes insípida e hipopituitarismo. La masa mostrada en la secuencia potenciada en T1 de la RM se vio que era un linfoma en la biopsia.

les pueden producir déficits visuales contralaterales. En los tumores de la corteza occipital, los síntomas visuales positivos contralaterales, como las luces tipo flash, pueden representar actividad comicial.

## SÍNTOMAS MOTORES, SÍNTOMAS SENSITIVOS Y PROBLEMAS DE EQUILIBRIO

El crecimiento del tumor a lo largo de las vías sensitivas o motoras puede presentarse con una pérdida gradual de fuerza, dificultad para la marcha o parestesias. Los tumores de la fosa posterior pueden producir disfunción vestibular o cerebelosa que cause una afectación del equilibrio y dismetría. El mareo, el vértigo y los problemas auditivos acompañan con frecuencia a los tumores del ángulo pontocerebeloso, como los schwannomas vestibulares.

## VALORACIÓN DE LOS PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES

### Valoración clínica

Aunque las imágenes craneales pueden identificar una masa cerebral, la sola dependencia de esta identificación puede imposibilitar el diag-

nóstico precoz de la diseminación tumoral. Por tanto, la revisión cuidadosa de la historia clínica y una valoración neurológica dirigida es un componente importante de la valoración médica de estos pacientes. A menudo, la historia pone de manifiesto nuevos síntomas que llevan a hacer valoraciones con técnicas de imagen de otras zonas del sistema nervioso o de otras partes del cuerpo. De forma similar, la exploración neurológica puede mostrar alteraciones que indican zonas de afectación u otras patologías añadidas, como ictus o infección. Además de ayudar como guía en las pruebas diagnósticas, una exploración clínica exhaustiva es parte de la valoración de base que ayuda a establecer la eficacia del futuro tratamiento. Una exploración de la situación cognitiva debe ser parte de todos los pacientes con tumores cerebrales. En algunos casos, pueden ser necesarias pruebas neurocognitivas más formales. Son ejemplos de ello los pacientes que presentan afectaciones cognitivas a pesar de una exploración normal en el minimal a pie de cama, y en la valoración preoperatoria de los pacientes que requieren una cirugía para los tumores en zonas cerebrales elocuentes.

## Investigaciones en los pacientes con tumores cerebrales

### Técnicas de imagen

La tomografía axial computerizada (TC) craneal es la primera investigación en los pacientes con cefaleas o crisis epilépticas. La TC es útil en la identificación de las complicaciones agudas, como hemorragia intratumoral, efecto de masa o hemiación, e hidrocefalia. El edema vasogénico alrededor de una masa tumoral aparece como proyecciones hipodensas digitiformes. Los tumores de bajo grado, especialmente los oligodendrogliomas de bajo grado, pueden mostrar calcificaciones, que son hiperdensas en comparación con el tumor y el cerebro que los rodea. Los tumores cerebrales malignos, incluyendo las metástasis, muestran un aumento de la captación en la TC con contraste. La TC craneal está fácilmente disponible, es fácil de realizar y su coste es relativamente bajo. Las desventajas de la TC incluyen una resolución inferior en comparación con la RM, artefactos óseos, especialmente en la fosa posterior, nefrotoxicidad y, en ocasiones, reacciones alérgicas por la administración intravenosa de contrastes yodados.

Los estudios de resonancia magnética con contraste proporcionan una mejor resolución y son superiores a la TC para delimitar las dimensiones del tumor, el edema peritumoral, el efecto de masa, el desplazamiento de la línea media y la hemiación precoz. Además, la RM a menudo es capaz de demostrar una captación anormal de las meninges en paciente con metástasis leptomeningeas. Aunque el diagnóstico final del grado del tumor y de su tipo se apoya en la valoración anatomopatológica, las características de la imagen a menudo se correlacionan mucho con el grado del tumor, y pueden servir de guía para tomar una muestra de éste si se realiza una biopsia. La RM con realce de contraste a menudo puede distinguir entre los tumores cerebrales malignos y benignos. Por ejemplo, los meningiomas tienen una base en la duramadre con una captación intensa y homogénea, y pueden tener una cola dural. Los glioblastomas son parenquimatosos y, a menudo, tienen una captación heterogénea e irregular, lo que refleja la necrosis dentro de la masa tumoral.

Los estudios de imagen, como una espectroscopia de resonancia magnética (ERM), y la perfusión de resonancia magnética pueden ser útiles para determinar si nuevas áreas de captación representan tumor o efecto del tratamiento. Una descripción detallada de estas modalidades de neuroimágenes supera el objetivo de este capítulo, pero el lector interesado puede dirigirse a una reciente revisión de este tema (Newton et al, 2006).

### Electroencefalografía

Las características clínicas de las crisis epilépticas asociadas con los tumores cerebrales dependen de la localización del tumor. La base del diagnóstico clínico de las crisis epilépticas es la historia del paciente o la referida por los testigos.

El electroencefalograma (EEG) es útil en los pacientes que presentan actividad comicial y luego tienen un estado poscrítico prolongado. La valoración del EEG ayuda a excluir un *status* epiléptico no convulsivo.

### Técnicas de imagen del resto del cuerpo

Las metástasis cerebrales son, en ocasiones, la presentación inicial del cáncer sistémico. Cuando una neuroimagen sugiere una enfermedad metastásica (lesiones múltiples, bien circunscritas, homogéneas o con captación de contraste en anillo), hay que buscar el cáncer primario con TC torácicas, abdominales y pélvicas. La tomografía por emisión de positrones (PET) también es útil en este contexto (Chin et al, 2002).

### Punción lumbar

Las metástasis al espacio subaracnoideo pueden ser sospechadas clínicamente (cefalea, confusión, neuropatías craneales o radioculopatías espinales), en las técnicas de imagen o en ambas. La punción lumbar para el examen del LCR es esencial en estos casos, a no ser que las imágenes cerebrales muestren evidencia de aumento de la presión intracraneal, efecto de masa o desplazamiento de la línea media, en cuyo caso esta técnica está contraindicada.

## ABORDAJE DE LAS COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LOS TUMORES CEREBRALES

Las convulsiones, el deterioro cognitivo, el edema cerebral y la trombosis venosa profunda (TVP) son complicaciones frecuentes en los pacientes con tumores cerebrales. Esta sección se centra en el abordaje médico de estas complicaciones.

### Crisis epilépticas

#### Fármacos antiepilépticos

Muchas consideraciones desempeñan un papel en la selección del fármaco anticonvulsivo específico en el paciente con un tumor cerebral que se presenta con una crisis epiléptica. Las más importantes son el perfil de efectos adversos del fármaco y el potencial de interacciones farmacológicas con otros medicamentos, especialmente con los agentes quimioterápicos. Los anticonvulsivos de nueva generación son generalmente menos sedantes y tienen menos efectos secundarios cognitivos que los fármacos más antiguos. La sedación es más marcada con los barbitúricos, como el fenobarbital, cuyo uso es infrecuente en los pacientes epilépticos adultos, excepto en situaciones como el estatus epiléptico. Ejemplos de medicaciones de nueva generación incluyen levetiracetam y pregabalina; aunque se produce sedación, especialmente a dosis altas, estos fármacos se toleran bien.



Algunos fármacos antiepilépticos inducen el sistema enzimático del citocromo hepático P450. Las medicaciones de esta clase son los fármacos antiepilépticos con inducción enzimática (FAEIE). Esto, a su vez, da lugar a un metabolismo aumentado y a una disminución de la biodisponibilidad de determinados agentes quimioterápicos. Desde un punto de vista práctico, las interacciones más importantes se producen con las nitrosoureas y con el irinotecán (Prados et al, 2004). Los fármacos con nuevas dianas moleculares, como el tipifamib, un inhibidor de la farnesiltransferasa, que sufre un importante metabolismo hepático, pueden tener un perfil farmacocinético que se vea influido por la administración concomitante de FAEIE (Cloughesy et al, 2006). Son ejemplos de FAEIE el fenobarbital, la oxcarbazepina, la carbamazepina y la fenitoína. Los no-FAEIE incluyen gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, topiramato, zonisamida y valproato. Evidencias recientes sugieren que los nuevos fármacos, como el levetiracetam, pueden ser efectivos en el tratamiento de las crisis secundarias a los tumores (Maschio et al, 2006; Newton et al, 2006).

El uso profiláctico de anticomieles en los pacientes con tumores cerebrales no está establecido. Esta práctica es frecuente, especialmente en el contexto perioperatorio. No obstante, no existen evidencias concluyentes de que el uso profiláctico de anticomieles evite las crisis. Un metaanálisis de cuatro ensayos aleatorios no encontró evidencias de que la profilaxis con anticomieles fuera beneficiosa en ausencia de crisis establecidas secundarias al tumor (Glantz et al, 2000). Del mismo modo, no existen datos que apoyen el tratamiento anticomieles profiláctico para las metástasis cerebrales.

Al igual que en las personas con epilepsia, el apoyo psicosocial y el consejo son importantes en los pacientes con tumores cerebrales y crisis. Es importante aconsejar a los pacientes sobre los problemas que las crisis epilépticas suponen en el trabajo, la conducción y las actividades de ocio, y proporcionar consejos sobre las leyes específicas de su estado o país en lo que respecta a las restricciones para conducir.

## Deterioro cognitivo

La disfunción cognitiva pretratamiento en los pacientes con tumores cerebrales puede responder al tratamiento dirigido contra el tumor. La cirugía puede mejorar la elevación de la presión intracraneal o el efecto de masa, dando lugar a una mejoría cognitiva. Del mismo modo, otras modalidades de tratamiento que reducen el tumor o el edema asociado con el tumor pueden mejorar la capacidad cognitiva. Sin embargo, el tratamiento del tumor puede producir lesión del parénquima cerebral y producir deterioro cognitivo. Esto se ha asociado con mayor frecuencia con el tratamiento mediante radioterapia. Aunque no se dispone de medidas específicas para mejorar la función cognitiva, los pacientes pueden beneficiarse del uso de estimulantes como el metilfenidato, así como del entrenamiento cognitivo (Meyers et al, 1998). Los pacientes también pueden beneficiarse de medicaciones concomitantes para reducir los efectos adversos, como la sedación, mientras se tratan aspectos como la depresión, la ansiedad y el insomnio que pueden exacerbar la disfunción cognitiva.

## Edema cerebral

El edema cerebral vasogénico se produce con los tumores cerebrales primarios y metastásicos. El edema extenso produce cefalea, alteración del estado mental y deterioro neurológico. El edema vasogénico es consecuencia del paso de líquido desde el compartimento intravascular al espacio intersticial, e indica la rotura de la barrera hemato-

encefálica. Cuando los tumores cerebrales producen hidrocefalia obstructiva, el aumento en la presión intraventricular da lugar a una diseminación transependimaria de líquido en el espacio periventricular intersticial. Esto es el edema *intersticial*.

La progresión del edema vasogénico puede producir un aumento agudo de la presión intracraneal. Esta situación a menudo requiere hospitalización, y en los casos graves, el abordaje en una unidad de cuidados intensivos. El manitol, un diurético osmótico, a menudo es útil en esta situación. Al producir una diuresis osmótica, el fármaco causa una depleción intravascular de volumen, lo que da lugar al retomo de líquido al compartimento intravascular. Los efectos adversos de hipovolemia, situación hiperosmolar y desequilibrio electrolítico limitan su dosificación prolongada. El beneficio es de corta duración, con un máximo de 24 a 48 horas, pero puede salvar la vida del paciente mientras se establece un tratamiento definitivo.

Los corticoides son la piedra angular del tratamiento en los pacientes sintomáticos por edema cerebral vasogénico. Al contrario de lo que ocurre con los diuréticos osmóticos, el efecto de los corticoides se suele poder mantener. En los pacientes con edema cerebral grave y un aumento de la presión intracraneal, se utilizan dosis muy altas de dexametasona (36 a 48 mg diarios). Se comienza a reducir lentamente la dosis una vez que se observa una mejoría clínica.

## Trombosis venosa profunda

La trombosis venosa profunda, generalmente de las venas profundas de las piernas y de la pelvis, es una complicación frecuente en los pacientes con tumores cerebrales. Aunque la incidencia exacta no se conoce, la mayoría de las series describen fenómenos tromboembólicos en el 30 al 40% de los pacientes con tumores cerebrales primarios. Además, en 1992, Sawaya et al observaron este problema en el 72% de los meningiomas y en el 20% de los pacientes con metástasis cerebrales en el período postoperatorio. Las razones de esta elevada incidencia son probablemente multifactoriales, e incluyen la liberación de factores procoagulantes y de inhibidores fibrinolíticos desde el tumor y una disminución de la movilidad en pacientes hemiparéticos por tumores cerebrales. Varios factores de riesgo para la trombosis venosa incluyen un tamaño tumoral grande, el grupo sanguíneo ABO, la inmovilidad, la edad y la anestesia prolongada durante la cirugía.

Las medidas profilácticas reducen el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica. Las medias de compresión elástica y la compresión neumática se utilizan a menudo. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como la enoxaparina, también pueden ser efectivas, pero no se recomienda su uso profiláctico de rutina hasta que no se disponga de datos de seguridad (Agnelli et al, 1998).

El diagnóstico precoz de TVP depende de un alto índice de sospecha inicial. Los signos y síntomas de una presentación característica incluyen hinchazón unilateral del pie, la pantorrilla o el muslo. A menudo, el dolor no es un síntoma significativo de la TVP en pacientes con tumores cerebrales, posiblemente debido a la capacidad de los esteroides concomitantes de enmascarar el componente inflamatorio de la trombosis. Aunque con menor frecuencia, la trombosis puede producirse en la extremidad superior, a menudo asociada con catéteres venosos centrales permanentes. En esta situación, la inflamación del brazo o del antebrazo es el signo más marcado, y al igual que con la trombosis del miembro inferior, el dolor no suele ser notable. La distensión venosa superficial, el aumento de temperatura y el eritema también pueden existir. Los pacientes con trombosis del sistema venoso profundo tienen un alto riesgo de sufrir embolismos