

# SEMINARIO DEL CLUB ESPAÑOL DE NEUROLOGIA

## HANDOUT

### CASO 1

Dr.F.Alameda Quitllet

Hospital del Mar. Barcelona.

#### Resumen de Historia Clinica:

Paciente varón de 42 años que en 1998 presenta una paraplejía progresiva y pérdida de control de esfínteres. La radiología muestra una masa heterogénea de 7 cm. En la región lumbar, acompañada de erosión ósea y afectación de tejidos blandos.

El paciente es intervenido con el diagnóstico clínico de cordoma.

El examen macroscópico muestra una masa heterogénea grisácea con focos de hemorragia y de límites imprecisos..

El estudio óptico mostraba la presencia de células poligonales, de núcleo vesicular, redondo u oval, con nucleolo inconspicuo, y citoplasma claro, PAS positivo, diastasa sensitivo. La atipia era leve, y no se observaban mitosis. En el intersticio destacaba la presencia de fibras de colágeno gruesas. No se observaba necrosis tumoral..

El estudio inmunohistoquímico mostró reactividad para Vimentina y antígeno epitelial de membrana y ausencia de reactividad para proteína S-100, cromogranina, queratinas CAM 5.2 y AE1-AE3 y proteína glial.

El estudio ultraestructural mostró la presencia de células poligonales con desmosomas bien desarrollados, presencia de glucógeno citoplasmático y complejos RER-mitocondrias. En el intersticio se observaba la presencia de fibras amiantoides.

#### Diagnostico:

MENINGIOMA DE CELULAS CLARAS

#### Seguimiento:

El paciente fue sometido a radioterapia y a los dos años apareció una nueva masa que fue puncionada. En el material que se obtuvo por PAAF se observó cohesividad de las células que se presentaban en sábanas o grupos con núcleos redondos u ovoides, cromatina fina y nucleolo pequeño. Los citoplasmas no eran claros. Se halló además formación de "worlds".

El paciente fue reintervenido. La imagen histológica fue superponible a la primera. El paciente sufrió dos nuevas recidivas, en 2003 y en 2004 con imágenes histológicas superponibles.

#### Comentarios

El meningioma de células claras es raro y se halla incluido dentro de los meningiomas en la clasificación de la OMS, en el grupo de meningiomas de grado II o atípicos, dada su tendencia a la recidiva. Comparados con otros meningiomas, estos ocurren en personas más jóvenes de ambos sexos, y usualmente están localizados en la fosa posterior, ángulo pontocerebeloso y el canal espinal. La mitad de ellos están localizados en la zona lumbar. Se han descrito casos en el 4º ventrículo, y en la edad pediátrica.

Los meningiomas de células claras están caracterizados por sábanas de células poligonales con citoplasma claro como su expresión de la concentración de glucógeno. La atipia es leve. En el intersticio se observan fibras de colágeno, en cantidad variable.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico estos tumores expresan reactividad semejante a los meningiomas convencionales

Desde el punto de vista ultraestructural esta caracterizado por la presencia de procesos celulares entrelazados, con complejos de unión bien desarrollados. Se observan además complejos RER-mitocondrias. La presencia de fibras amiantoides es también característica.

El diagnóstico citológico puede ser muy difícil. No se han descrito características peculiares de estos meningiomas que los distinguan de otros meningiomas, a excepción de los citoplasmas claros.

El DD. Debe hacerse con Meningioma convencional, schwannoma, sarcoma neurogénico de bajo grado, paraganglioma, ependimoma, cordoma y condrosarcoma.. Este diagnóstico diferencial puede ser apoyado mediante inmunohistoquímica.

Uno de los aspectos más peculiares es su tendencia a la recurrencia y agresividad local, pudiendo diseminarse dentro del SNC. No existen indicadores predictivos de recurrencia ni evolución. Se ha descrito relación de la recurrencia con el tipo de cirugía (Total o parcial,) con el índice proliferativo medido con inmunoposición de Mib-1, observando un mayor índice proliferativo junto con aparición de sucesivas recurrencias. Sin embargo no muestra como factor predictor de recidivas. Estos datos son válidos también para los meningiomas en la edad pediátrica.

Parece asimismo que las recurrencias se asocian a una disminución de la expresión de receptores de progesterona que presentan estos tumores. Tampoco la disminución de la expresión de estos receptores puede predecir una recurrencia.

La deleción de 1p. se asocia con progresión histológica en meningiomas. La detección de esta alteración, puede ser un predictor para recurrencia en estos tumores.

## Referencias

Kuzeyli K, Cakir E, Usul H, Karaarslan G, Kadir Reis A, Temiz C, Baykal S. Clear cell meningioma: case report and literature review. *J Clin Neurosci.* 2003 Mar;10(2):264-6.

Carlotti CG Jr, Neder L, Colli BO, dos Santos MB, Garcia AS, Elias J Jr, Chimelli LC. Clear cell meningioma of the fourth ventricle. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jan;27(1):131-5.

Carra S, Drigo P, Gardiman M, Perilongo G, Rigobello L. Clear-cell meningioma in a 22-month-old male: a case report and literature review. *Pediatr Neurosurg.* 2001 May;34(5):264-7

Jallo GI, Kothbauer KF, Silvera VM, Epstein FJ. Intraspinal clear cell meningioma: diagnosis and management: report of two cases. *Neurosurgery.* 2001 Jan;48(1):218-21; discussion 221-2.

Imlay SP, Snider TE, Raab SS. Clear-cell meningioma: diagnosis by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol.* 1998 Feb;18(2):131-6.

Kalala JP, Benoit D, De Ridder L. Can recurrence of meningiomas be predicted? *Anticancer Res.* 2004 Jul-Aug;24(4):2319-24

Ide M, Yamamoto M, Hagiwara S, Tanaka N, Kawamura H. Rapid regrowth of intracranial clear cell meningioma after craniotomy and gamma knife radiosurgery-- case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2004 Jun;44(6):321-5

Roser F, Samii M, Ostertag H, Bellinzona M. The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004 Jan;146(1):37-44;

Sandberg DI, Edgar MA, Resch L, Rutka JT, Becker LE, Souweidane MM. MIB-1 staining index of pediatric meningiomas. *Neurosurgery*. 2001 Mar;48(3):590-5; discussion 595-7.

Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M. Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: comparison of two counting methods. *Am J Surg Pathol*. 2001 Apr;25(4):472-8.

Lanzafame S, Torrisi A, Barbagallo G, Emmanuele C, Alberio N, Albanese V. Correlation between histological grade, MIB-1, p53, and recurrence in 69 completely resected primary intracranial meningiomas with a 6 year mean follow-up. *Pathol Res Pract*. 2000;196(7):483-8.

Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *Clin Pathol*. 2004 Oct;57(10):1033-7.

Wolfsberger S, Doostkam S, Boecher-Schwarz HG, Roessler K, van Trotsenburg M, Hainfellner JA, Knosp E. Progesterone-receptor index in meningiomas: correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2004 Oct;27(4):238-45. Epub 2004 May 27.

Lopez-Gines C, Cerda-Nicolas M, Gil-Benso R, Barcia-Salorio JL, Llombart-Bosch A. Loss of 1p in recurrent meningiomas. a comparative study in successive recurrences by cytogenetics and fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001 Mar;125(2):119-24

## CASO 2

Dr.A.Ariza

Hospital Universitario "Germans Trias i Pujol". Badalona.

**Historia clínica:** Varón de 12 años que ingresó por cefalea holocraneal intensa de 6 días de evolución, vómitos y diplopia. La TAC craneal identificó una lesión córtico-subcortical en la región parieto-occipital izquierda. Se practicó craneotomía y exéresis de la lesión.

**Diagnóstico:** MENINGIOANGIOMATOSIS

**Discusión:** En acto intraoperatorio se recibió un fragmento irregular de tejido blando y pardusco, de 2 cm de diámetro, y con posterioridad varios fragmentos de tejido de las mismas características que, en conjunto, medían 9 cc.

El examen histológico puso de manifiesto una proliferación de vasos pequeños y tortuosos, de paredes gruesas y fibrosadas, con obliteración casi completa de la mayoría de sus luces. En áreas se observó que estos vasos penetraban desde las meninges y se ramificaban por la corteza cerebral, encontrándose la sustancia blanca subcortical libre de lesión. El parénquima cortical entre los vasos proliferantes presentaba intensa gliosis reactiva que, acompañada de fibras de Rosenthal, era apreciable también en la vecindad de la lesión. Se identificaron numerosas microcalcificaciones, sobre todo en la superficie del córtex, así como proliferación focal de células meningoteliales en el espacio subaracnoideo.

A la vista de estos hallazgos histológicos se emitió el diagnóstico intraoperatorio de "proliferación vascular tipo meningioangiomas", que luego se confirmó en los cortes parafinados.

La meningioangiomas es una lesión muy poco frecuente, que puede darse de forma esporádica o asociada a la neurofibromatosis de tipo II. Se caracteriza por una proliferación de células meningoteliales que rodean a los vasos meníngeos y corticales y dan lugar a formaciones en placa, únicas o múltiples, que pueden reemplazar completamente segmentos de corteza cerebral. A veces la lesión se asocia a calcificaciones leptomeníngeas, que a su vez pueden desarrollar focos de metaplasia ósea.

La meningioangiomas está relacionada, tanto por su histología como por su histogénesis, con el meningioma clásico. Sin embargo, a diferencia del meningioma, la meningioangiomas no tiene su base en la duramadre, sino que es intracortical y da lugar a una placa firme que ensancha el córtex cerebral.

La meningioangiomas esporádica se presenta generalmente con convulsiones en niños o adultos jóvenes, habitualmente como una lesión única cuya excisión resulta en la desaparición de las convulsiones. Por otra parte, los enfermos con neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) tienen una predisposición a desarrollar meningioangiomas asintomática, con lesiones que pueden ser múltiples y se descubren de manera incidental (autopsia o estudio radiológico).

Al examen macroscópico, la superficie externa del cerebro se halla recubierta por una placa blanquecina de consistencia firme que opacifica la aracnoides. La superficie de corte pone de manifiesto un reemplazamiento total o parcial de la corteza cerebral por un tejido blanco y firme, que se detiene de forma brusca en el límite entre las substancias gris y blanca. Los límites de la lesión con la corteza cerebral normal también son abruptos.

Tal como indica su designación, la meningioangiomas tiene un componente meningotelial y otro vascular. En la mayoría de los casos el componente meningotelial es el más prominente y a bajo aumento se observan nódulos perivasculares múltiples en el córtex cerebral. Entre estos nódulos puede apreciarse gliosis reactiva y, a veces, neuronas con fenómenos de degeneración neurofibrilar. Los casos con predominio vascular pueden presentar intensa colagenización de las paredes vasculares. La

mayoría de los casos carecen de positividad para EMA. Un número reducido de casos, con mitosis y rasgos nucleares anaplásicos, han tenido recidivas múltiples y podrían representar la variante anaplásica de la meningioangiomasia.

En cuanto al diagnóstico diferencial, los casos de predominio meningoelial deben distinguirse del meningioma invasivo. En este contexto, la presencia de una lesión en placa, intracortical, en un paciente joven va a favor de una meningioangiomasia. Por otra parte, los casos de predominio vascular deben diferenciarse de las malformaciones vasculares. En estos casos, la presencia de una lesión en placa, intracortical, sin los vasos malformativos característicos y sin hemorragia favorece una meningioangiomasia.

En conclusión, ante una lesión cortical en placa en un paciente joven, con una apariencia que recuerda en parte a un meningioma y en parte a una malformación vascular, conviene tener presente la meningioangiomasia, entidad cuyo diagnóstico es dificultado por su extrema rareza pero enormemente facilitado por un cuadro histológico sumamente característico.

### **Bibliografía:**

- Halper J, Scheithauer BW, Okazaki H, Laws ER Jr. Meningio-angiomasia: a report of six cases with special reference to the occurrence of neurofibrillary tangles. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986;45:426-446.
- Stemmer-Rachaminov AO, Horgan M, Taratuto AL, et al. Meningioangiomasia is associated with neurofibromatosis 2 but not with somatic alterations of the NF2 gene. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:485-489.
- Harada K, Inagawa T, Nagasako R. A case of meningioangiomasia without von Recklinghausen's disease. Report of a case and review of 13 cases. *Childs Nerv Syst* 1994;10:126-130.

### CASO 3

Dr. Miguel Angel Idoate Gastearena.

Dpto. de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

#### Historia clínica:

Varón de 33 años, fumador y consumidor de cocaína, que presentó cervicalgia, cefalea holocraneal, vómitos ocasionales, parálisis del cuarto par craneal y diplopia. Fue estudiado en otro centro hospitalario, en donde le practicaron una RM cerebral, en la que se apreció una lesión nodular en tálamo derecho con microcalcificaciones, que cruzaba la comisura blanca posterior y afectaba al tálamo contralateral, con captación leptomenígea en la zona del vermix cerebeloso. Un mes después, el enfermo desarrolló un trastorno complejo consistente en alteraciones del comportamiento, desorientación, agresividad, crisis epilépticas y mala adaptación al medio. En una nueva RM se observó, además de lo indicado, hidrocefalia y afectación leptomenígea difusa. En el LCR se evidenció hiperproteínorraquia y pleocitosis reactiva. Se realizaron tres biopsias cerebrales que no fueron concluyentes. El paciente ingresó en la CUN para segunda opinión. Se decidió instaurar tratamiento tuberculostático a pesar de que el cultivo frente a *mycobacterium tuberculosis* fue negativo. El empeoramiento rápido del paciente impidió llevar a cabo una nueva biopsia. El paciente falleció un mes después del último ingreso y ocho meses después del inicio del cuadro clínico. Se realizó autopsia completa.

**Diagnóstico diferencial anatomopatológico:** Melanomatosis menígea, sarcomatosis menígea, carcinomatosis menígea, linfoma menígeo, gliomatosis cerebral y gliomatosis leptomenígea.

**Diagnóstico:** *Gliomatosis leptomenígea grado III (OMS) con afectación cerebroespinal extensa secundaria a un astrocitoma grado II talámico malignizado.*

#### Discusión

Concepto: La gliomatosis leptomenígea designa a un tipo de gliomas que se localizan de manera principal en las meninges. En rigor, se aplica a tumores que no muestran crecimiento parenquimatoso o este es menor. Quedan por tanto excluidos los amplios tumores del sistema nervioso que se extienden a la piamadre. El glioma puede ser maligno o benigno, puede surgir en el encéfalo o la médula espinal y puede haberse originado en las meninges o ser secundario a la invasión menígea de un tumor del SNC. Esta variante clínico-patológica así definida afecta a niños y adultos y no aparece reconocida como una entidad anatomopatológica independiente en el libro de la OMS. Se trata de una entidad rara, poco conocida, de la que se describen cada vez más casos, cuya detección se ha visto facilitada por el empleo de la RM.

Sintomatología: El cuadro clínico es variable. Puede manifestarse como de meningismo, hipertensión intracraneal, paroplejía, polirradiculoneuritis, alteración cognitiva compleja y crisis epilépticas. Puede simular una meningitis crónica, especialmente la tuberculosa. Puede manifestarse como afectación de uno o múltiples pares craneales u originar clínica de infarto cerebral. En el estudio analítico del LCR se puede observar hiperproteínorraquia o/y hipoglucorraquia. El estudio de RM puede ser de gran ayuda para detectar la lesión menígea, evidenciar un componente tumoral parenquimatoso acompañante y para dirigir la biopsia hacia la zona lesional más florida.

Características anatomopatológicas. La gliomatosis leptomenígea puede surgir directamente de las leptomeninges, por ejemplo de nódulos gliales heterotópicos, o como extensión de un glioma parenquimatoso de pequeño tamaño. La tumoración puede presentarse como una neoplasia maligna o como un glioma de bajo grado, que

puede ser del tipo astrocitario fibrilar y pilocítico u oligodendroglial, con una posterior malignización originando un glioma anaplásico o glioblastoma. Esta es la circunstancia del caso que se discute. Otros gliomas de bajo grado que se han descrito con extensión meníngea son el xantastrocitoma pleomórfico y el tumor mixto glioneural.

Macroscópicamente, el tumor engruesa las leptomeninges, pudiendo comprimir diversas estructuras como raíces nerviosas, médula espinal y vasos sanguíneos. La afectación de vasos sanguíneos puede condicionar el desarrollo de estenosis vascular, que puede apreciarse mediante angiografía, e infartos parenquimatosos. Ocasionalmente, puede originar un aspecto microquístico. La afectación meníngea puede ser muy extensa llegando a interesar en casos extremos la leptomeninge cerebral y de la médula espinal, en forma de una envuelta continua, como el caso que nos ocupa. Microscópicamente, se trata de gliomas convencionales con una apetencia especial hacia la invasión meníngea, todavía sin explicar desde el punto de vista molecular. El tumor no metastatiza, aunque existen casos de diseminación abdominal a través de una derivación ventrículo-peritoneal.

Diagnóstico. El retraso en el diagnóstico de la gliomatosis es considerable dada la complejidad del cuadro clínico, que no orienta precisamente hacia un proceso neoplásico. El estudio de LCR tiene un especial interés ya que, aunque es de difícil interpretación, puede permitir el diagnóstico de la lesión. Para el diagnóstico anatomopatológico del tumor es necesario una muestra adecuada, tener presente esta entidad y utilizar convenientemente las técnicas inmunocitoquímicas, en especial la proteína fibrilar acídica glial (GFAP).

Pronóstico y tratamiento: El pronóstico dependerá del grado histológico de la tumoración y de las complicaciones originadas por la enfermedad, aunque en general es malo. El tratamiento se basa en la radioterapia y quimioterapia, aunque la respuesta es pobre.

**En conclusión,** la gliomatosis leptomeníngea es una rara forma de presentación de un glioma que se manifiesta por una sintomatología compleja acompañada de engrosamiento meníngeo difuso simulador de meningitis crónica. Se debe ser muy cuidadoso en la interpretación de la biopsia y del LCR para que se pueda establecer un correcto diagnóstico.

## **Bibliografía**

Armao DM, Stone J, Castillo M et al. Diffuse leptomeningeal oligodendrogliomatosis: Radiological/pathological correlation. Am J Neuroradiol 2000;21:1122-26.

Burger PC, Eberhart CG, Rosenblum MK et al. Pediatric intramedullary spinal tumors with diffuse leptomeningeal spread: A report of four cases. (Abstract) J Neuropathol Exp Neurol 2000;59:445.

Delattre JY Walker RW, Rosenblum MK. Leptomeningeal gliomatosis with spinal cord or cauda equina compression: a complication of supratentorial gliomas in adults. Acta Neurol Scand 1989;79:133-9.

Huang T, Zimmerman RA, Perilongo G et al. An unusual cystic appearance of disseminated low-grade glioma. Neuroradiology 2001;43:868-74.

Perilongo G, Gardiman M, Bisaglia L et al. Spinal low-grade neoplasms with extensive leptomeningeal dissemination. A poorly understood phenomenon. Childs Nerv Syst 2003;19:197-203.

Poisson M, Stragliotto G, Davila G et al. Gliomatous meningitis of hemispheric tumors. Study of 22 cases in adults. Rev Neurol (Paris). 1995;151:177-89.

Singh M, Corboy JR, Stears JC et al. Diffuse leptomeningeal gliomatosis associated with multifocal CNS infarcts. *Surg Neurol.* 1998;50:356-62.

Thomas JE, Falls E, Velasco ME, Zaher A. Diagnostic value of immunocytochemistry in leptomeningeal tumor dissemination. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:759-61.

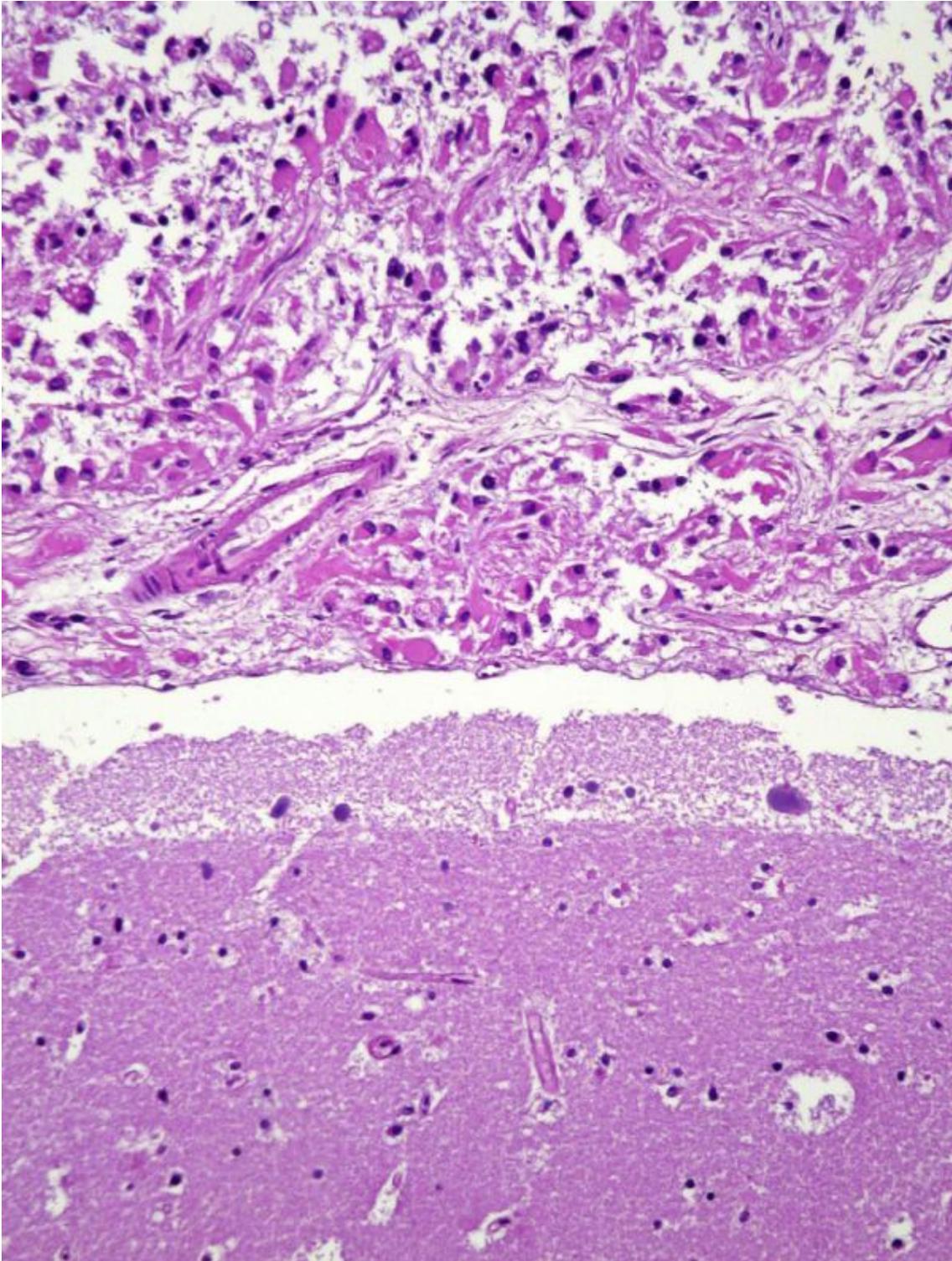
Whelan HT, Sung JH, Mastri AR. Diffuse leptomeningeal gliomatosis: report of three cases. *Clin Neuropathol.* 1987;6:4:164-8.

## CASO 4

Carrasco A. <sup>1</sup>; Lafuente J. V. <sup>2</sup>;

<sup>1</sup>Servicio de Neurocirugía del Hospital de Cruces (Baracaldo – Vizcaya).

<sup>2</sup>Departamento de Neurociencias de la UPV-EHU.



### Introducción

Los tumores primarios de estirpe neuronal suponen un escaso porcentaje de los tumores cerebrales. Su naturaleza histológica se encuentra a veces entre una

verdadera neoplasia y un hamartoma. Los gangliocitomas frecuentemente se localizan a nivel frontal y temporal y raramente presentan un componente quístico. Su localización en la región selar y en la fosa posterior constituyen un hallazgo infrecuente. El tratamiento de estas lesiones es quirúrgico con una resección lo más amplia posible, relegando la radioterapia para aquellos casos recidivantes tras la cirugía. El pronóstico es favorable en general y su exéresis total debe ser el objetivo en la medida de lo posible.

### **Caso Clínico:**

Se trata de una mujer adulta que aqueja cefalea intensa de un mes de evolución con cierta inestabilidad en la deambulación. La exploración clínica resultó compatible con la normalidad. Las pruebas de imagen (TAC y RM) pusieron de manifiesto una imagen sólido – quística en el IV ventrículo con áreas calcificadas. La resección quirúrgica fue macroscópicamente subtotal. El estudio anatomopatológico de sospecha fue de gangliocitoma. Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica para sinaptofisina, neurofilamentos, cromogranina, GFAP y Ki-67 que descartaron el origen glial y confirmaron la sospecha inicial sentando el diagnóstico de gangliocitoma. La evolución postoperatoria fue favorable presentando únicamente un trastorno de la mirada conjugada con inestabilidad que ha recuperado progresivamente. Actualmente sigue controles clínico-radiológicos con persistencia de pequeña imagen de resto tumoral en la última resonancia.

### **Diagnostico:**

GANGLIOCITOMA DE FOSA POSTERIOR

### **Comentario:**

Los tumores de estripe neuronal del sistema nervioso central, dado su pronóstico favorable, deben ser extirpados en su totalidad en la medida de lo posible. Algunas de estas lesiones son difíciles de diferenciar de los hamartomas. El gangliocitoma raramente se localiza en la fosa posterior e infrecuentemente tiene componente quístico; de ahí la relevancia de un diagnóstico histopatológico afinado que guía la intervención terapéutica acorde con la naturaleza del proceso. La radioterapia sólo debe aplicarse en caso de lesiones recidivantes e inabordables.

## **CASO 5**

**Dra. Teresa Ribalta**

**Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona**

### **Resumen Hª Clínica**

La paciente era una mujer de 58 años sin antecedentes de interés que fue diagnosticada de un tumor cerebral en el lóbulo frontal izquierdo tras presentar un cuadro de cefalea y trastornos del lenguaje de 15 días de evolución. En la RM se observó una lesión tumoral difusa que mostraba pequeños focos de captación de contraste. Se realizó una lobectomía frontal izquierda. La sección histológica corresponde a un área representativa de la lesión.

### **Estudio neuropatológico**

La paciente había sido operada en otro centro y se remitió el caso para consulta diagnóstica. Se trata de un tumor infiltrante de aspecto heterogéneo que se extiende a la corteza cerebral y que a pequeño aumento muestra dos áreas diferentes: una intensamente basófila y otras más eosinófilas que ocupan aproximadamente el 70% del volumen tumoral. La primera corresponde a una proliferación densa y monomorfa de células pequeñas, de aspecto glial anaplásico, con figuras de mitosis y una rica vascularización capilar, sin signos proliferativos ni focos de necrosis. En algunos puntos, se observan halos perinucleares y microcalcificaciones tipo psammoma que podrían sugerir una diferenciación oligodendroglial pero los núcleos celulares son muy angulados e irregulares. Por otro lado, las zonas tumorales eosinófilas están ocupadas por células redondeadas de gran tamaño, núcleo irregular, a veces excéntrico, cuya característica más llamativa es el marcado carácter granular de su citoplasma. Los gránulos son eosinófilos, de tamaño regular, no refringentes y PAS-diestasa positivos. En algunas células, están dispersos por todo el citoplasma mientras que en otras se acumulan en la periferia y forman imágenes targetoides. En estas áreas no se identifican mitosis ni particularidades en los vasos. En la frontera entre ambas regiones tumorales y entremezclados con las respectivas poblaciones celulares, se observan astrocitos neoplásicos convencionales. La tinción de PFAG, que marca intensamente los astrocitos más diferenciados, es totalmente negativa en las áreas de células pequeñas y débilmente positiva en las células granulares. Éstas últimas son positivas además para  $\alpha$ -1-antitripsina,  $\alpha$ -1-antiquimotripsina, CD68 y ubiquitina. El índice proliferativo valorado mediante el MIB-1 es del 50% en las áreas de células pequeñas anaplásicas y más bajo, de hasta un 13% en las de células granulares. La tinción de p53 es negativa mientras que se observa intensa sobreexpresión del EGFR en todo el tumor. En el análisis citogenético mediante FISH se demuestra amplificación de EGFR y cromosomas 1p y 19q intactos en ambas áreas tumorales. Ultraestructuralmente, las células granulares contienen abundantes lisosomas, cuerpos densos y vacuolas autofágicas. Sólo en algunas se observan filamentos intermedios.

### **Diagnóstico anatomopatológico**

Astrocitoma de células granulares con áreas de astrocitoma de células pequeñas, grado III (anaplásico) de la clasificación de la OMS 2000.

### **Discusión**

El presente tumor resulta de la combinación de dos variantes morfológicas singulares y biológicamente distintivas de astrocitoma, una muy infrecuente, el astrocitoma de células granulares (ACG) y otra más común, el astrocitoma de células pequeñas. El ACG es una forma rara de astrocitoma infiltrante que comparte características citológicas con otros tumores de células granulares bien conocidos del sistema nervioso central y de otras regiones del organismo, pero a diferencia de ellos, su conducta es muy agresiva. Debido a su morfología, el ACG puede ser erróneamente diagnosticado como un tumor benigno o un proceso reactivo. En un análisis reciente

de una serie de 22 casos de ACG (Brat 2002), la más larga publicada hasta la fecha, 6 casos eran ACGs puros y los restantes mostraban transición a un astrocitoma infiltrante de tipo convencional. En dos tercios de los tumores había infiltrados linfocitarios prominentes, hecho que contribuía aún más a potenciar el falso aspecto reactivo del tumor. En dicha serie, todos los tumores estaban localizados en los hemisferios cerebrales y predominaban en varones, con un rango de edad entre 29 y 75 años. Solo en 6 casos se había realizado una resección macroscópicamente completa del tumor y 14 pacientes habían recibido radioterapia postoperatoria. La mayoría de tumores cumplían criterios de malignidad según la clasificación de la OMS 2000 (11 grado IV, 7 grado III), pero 4 casos fueron clasificados como grado II. Sin embargo, la evolución de todos ellos fue de progresión tumoral y exitus, excepto uno, en un plazo de menos de 1 año. Por tanto, en esta serie, los pacientes evolucionaron de una forma muy desfavorable e independiente del grado histológico. A juzgar por los resultados publicados hasta el presente, esta conducta agresiva del ACG no guarda relación con un perfil genético molecular específico y diferente del que es propio de los astrocitomas de alto grado. Sin embargo, nuestro caso presenta al menos algunas alteraciones genotípicas diferenciales con respecto a otros ACGs estudiados previamente (Castellano-Sanchez 2003), como son la sobreexpresión y amplificación de EGFR y preservación del 1p y 19q. Este perfil quizás podría tener relación con el aspecto de astrocitoma de células pequeñas presente en una parte del tumor. Esta es otra variante agresiva de astrocitoma que presenta una morfología semejante a un glioma de bajo grado o a un oligodendroglioma anaplásico pero se comporta como un glioblastoma (Perry 2004).

El cambio granular del ACG se interpreta como un fenómeno degenerativo de los astrocitos neoplásicos, que acumulan lisosomas en el citoplasma de forma similar a otros tumores de células granulares del organismo. A pesar de la similitud morfológica, los tumores de células granulares parecen ser biológicamente heterogéneos (Rickert 1997). La positividad para CD68 no es específica de macrófagos ya que el CD68 es un marcador lisosomal y cualquier célula con abundancia en este tipo de organela puede ser positiva (Hulette 1992). El diagnóstico diferencial en biopsias peroperatorias y en muestras pequeñas debería incluir todos los tumores intracraneales que pueden presentar células granulares (Giangaspero 1999), algunos mejor conocidos como el de la neurohipófisis o de los nervios craneales, y otros mucho más raros como el oligodendroglioma, el ependimoma y el meningioma de células granulares. Más importante, por su frecuencia e implicaciones terapéuticas y pronósticas, es el diagnóstico diferencial con el infarto y las enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple o la leucoencefalopatía multifocal progresiva (Zagzag 1993). El astrocitoma pilocítico, el xantoastrocitoma pleomórfico y el ganglioglioma contienen frecuentemente cuerpos granulares eosinófilos, considerados marcadores morfológicos de glioma no infiltrante de bajo grado, y que no deben confundirse con los granulos del ACG, que son más uniformes, no refringentes, no se acompañan de fibras de Rosenthal y están presentes en una mayor cantidad de células tumorales. En resumen, los principales rasgos morfológicos a favor de ACG son: un tamaño celular mayor que el de los macrófagos, la atipia nuclear (al menos en algunas células) y la presencia de astrocitos neoplásicos convencionales en el tumor. La positividad para la PFAG en las células granulares, aunque sea débil y focal, tiene un gran valor diagnóstico. La microscopía electrónica puede confirmar la naturaleza glial del tumor. De manera paralela al astrocitoma gemistocítico y sin que por el momento se conozcan los motivos de la mayor agresividad de estos subtipos, la presencia de células granulares en un tumor astrocitario debería considerarse como un indicador de mal pronóstico.

En conclusión, el ACG cerebral es una variante rara agresiva de astrocitoma que simula un glioma de menor grado o un tumor de células granulares benigno, y puede

confundirse con procesos reactivos especialmente en biopsias peroperatorias y en biopsias pequeñas.

### **Referencias**

- Brat DJ et al. Infiltrative astrocytomas with granular cell features (granular cell astrocytomas). A study of histopathologic features, grading, and outcome. Am J Surgical Pathol 2002; 26:750-57.
- Castellano-Sanchez AA et al. Granular cell astrocytomas show a high frequency of allelic loss but are not a genetically defined subset. Brain Pathol 2003;13:185-94.
- Giangaspero F et al. Oncocytic and granular cell neoplasms of the central nervous system and pituitary gland. Semin Diagn Pathol 1999; 16:91-7
- Hulette CM et al. Macrophage markers in diagnostic neuropathology. Am J Surg Pathol 1992;16:493-99.
- Rickert C et al. Morphological and immunohistochemical characterization of granular cells in non-hypophyseal tumors of the central nervous system. Histopathology 1997;30:464-71.
- Zagzag D et al. Demyelinating disease versus tumor in surgical neuropathology: clues to the correct pathological diagnosis. Am J Surg Pathol 1993;17:537-45.
- Perry A et al. Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendroglioma. Cancer. 2004;15:2318-26.

*Agradecimientos: A Bárbara Meléndez y Yolanda Ruano por el estudio de FISH de este caso.*

## CASO 6

**Dra Teresa Tuñón/ Dra M Cristina Caballero/ Dra Teresa Cabada**  
**Servicios de Radiología y Anatomía Patológica**  
**Hospital de Navarra**

Paciente de 17 años de edad, remitida a Urgencias de Neurocirugía procedente de un Servicio comarcal de Neurología donde fue diagnosticada de proceso expansivo parietooccipital parasagital derecho. La paciente refiere cuadro de cefalea de unos dos meses de evolución, con náuseas y vómitos ocasionales y parestesias en hemicuerpo izquierdo (brazo y pierna). No crisis, no otra focalidad.

La paciente ingresa en Servicio de Neurocirugía y se inicia terapia esteroidea.



**Figura izda. RNM** En región parieto-occipital derecha y de localización parasagital se observa una lesión intraxial de 3,5 x 4,5 x 6 cm que presenta una intensidad de señal heterogénea, con componente quístico periférico y un realce así mismo heterogéneo. La lesión asocia un edema vasogénico escaso para el tamaño relativo de la tumoración y ejerce un moderado efecto de masa sobre el asta occipital del ventrículo lateral derecho. Dicha tumoración contacta ampliamente con la hoz cerebral que presenta un mínimo realce en su porción anterior. Los sistemas ventriculares no se encuentran dilatados.

En fosa posterior no se observan lesiones ocupacionales, llamando únicamente la atención un discreto descenso de las amígdalas cerebelosas, probablemente secundario al efecto de masa de la lesión supratentorial. realiza extirpación quirúrgica.

En el acto quirúrgico el tumor estaba muy adherido a la duramadre y era esencialmente extraparenquimatoso, e infiltraba focalmente la corteza.

**Microscopía:** En la imagen microscópica podemos ver un tumor maligno de célula pequeña, con un patrón de crecimiento difuso o perivascular, escasa necrosis numerosos vasos y pseudorrosetas Las células son pequeñas, algunas de ellas muestran un fenotipo rabdoide, tienen refuerzo de membrana nuclear, cromatina densa. y ocasionalmente se observa un pequeño nucleolo.

Imunohistoquímica: las células expresan Enolasa, Sinaptofisina, CD99, focalmente queratinas CAM 5.2 y AE1-AE3, y son negativas para EMA, Desmina y Miogenina.

**Estudio ultraestructural:** las células son inmaduras y muestran diferenciación variable, abundante retículo endoplasmático rugoso y liso, abundantes filamentos intermedios, algunas luces intracitoplasmáticas, y signos incipientes de diferenciación glioneuronal. No se observan cilios ni blefaroplastos.

Se realiza aplicación de técnica de **RT-PCR para detección del transcrito quimérico EWS-ERG** apreciándose una neta banda que demuestra la presencia de la

translocación t(11;22). (Dr Michel Idoate Clínica Universitaria Pamplona ). Figura. dcha

**Evolución:** Un año después de la extirpación quirúrgica no hay evidencia radiológica de tumor

### **DISCUSION:**

El diagnóstico diferencial se plantea desde el punto de vista morfológico entre un tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) y otros tumores de células pequeña infantiles, como el tumor de Ewing, el tumor rabdoide teratoide atípico (AT / RT),

Basándonos en la histología e inmunohistoquímica, se trata, en nuestra opinión de un tumor **neuroectodérmico primitivo PNET**. Por la localización y forma de infiltrar es difícil precisar si se originó en parénquima cerebral o en meninges.

Se considera que los tumores PNET centrales no están relacionados con la familia de los tumores PNET periféricos/sarcoma de Ewing, que presentan como un rasgo genético característico la t(11;22). Existen escasos estudios que investiguen esta alteración genética en el PNET central, pero por los resultados obtenidos se extrae la conclusión de que dicha alteración genética no se asocia al PNET de sistema nervioso central. Se ha descrito en un meduloblastoma. (Jay 1995). Sin embargo, Ishii y cols aportan un único caso de PNET central, que probablemente se había originado en la duramadre, en el que se detectó el transcrito quimérico EWS-FLI1. Si bien es cierto que todavía es pronto para sacar una conclusión, la demostración clara de la t(11;22) en dos casos de PNET centrales que comparten el hecho de haber surgido de las meninges, plantea la posibilidad, de una variante de PNET en el interior del cráneo con una histogénesis u oncogénesis distinta. Para aclarar este punto sería necesario llevar a cabo un estudio sistemático de la t(11;22) sobre estos raros PNET centrales de probable origen meníngeo.

### **BIBLIOGRAFIA**

1-Jay V, Pienkowska M, Becker L, Zielenska M.

Primitive neuroectodermal tumors of the cerebrum and cerebellum: absence of t(11;22) translocation by RT-PCR analysis. *Mod Pathol.* 1995 Jun;8 (5):488-91.

2 -[Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA](#)

Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg.* 1996;85:56–65.

3- [Burger PC, Yu IT, Tihan T, Friedman HS, Strother DR, Kepner JL, Duffner PK, Kun LE, Perlman EJ](#)

Atypical teratoid rhabdoid tumor of the CNS: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a pediatric oncology group study. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1083-1092.

4- Kleihues P, Cavenee WK

(2000) WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. 3rd Edition, IARC Press: Lyon.

5- [Sevenet N, Sheridan E, Amram D, Schneider P, Handgretinger R, Delattre O](#)

Constitutional mutations of the hSNF5/INI1 gene predispose to a variety of cancers. *Am J Hum Genet.* 1999; 65:1342-1348.

6- [Taylor MD, Gokgoz N, Andrulis IL, Mainprize TG, Drake JM, Rutka JT](#)  
Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutation of the hSNF5 gene.  
*Am J Hum Genet* 2000. 66:1403-1406.

7-Ishii N, Hiraga H, Sawamura Y, Shinohe Y, Nagashima K.  
Alternative EWS-FLI1 fusion gene and MIC2 expression in peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. *Neuropathology* 2001,21:40- 44 .

8 -[Judkins AR, Mauger J, Ht A, Rorke LB, Biegel JA.](#)  
Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 in pediatric CNS neoplasms.  
*Am J Surg Pathol.* 2004 May;28(5):644-650.

9-[Raisanen J, Biegel JA, Hatanpaa KJ, Judkins A, White CL, Perry A](#)  
Chromosome 22q deletions in atypical teratoid/rhabdoid tumors in adults.  
*Brain Pathol.* 2005 Jan;15(1):23-28.