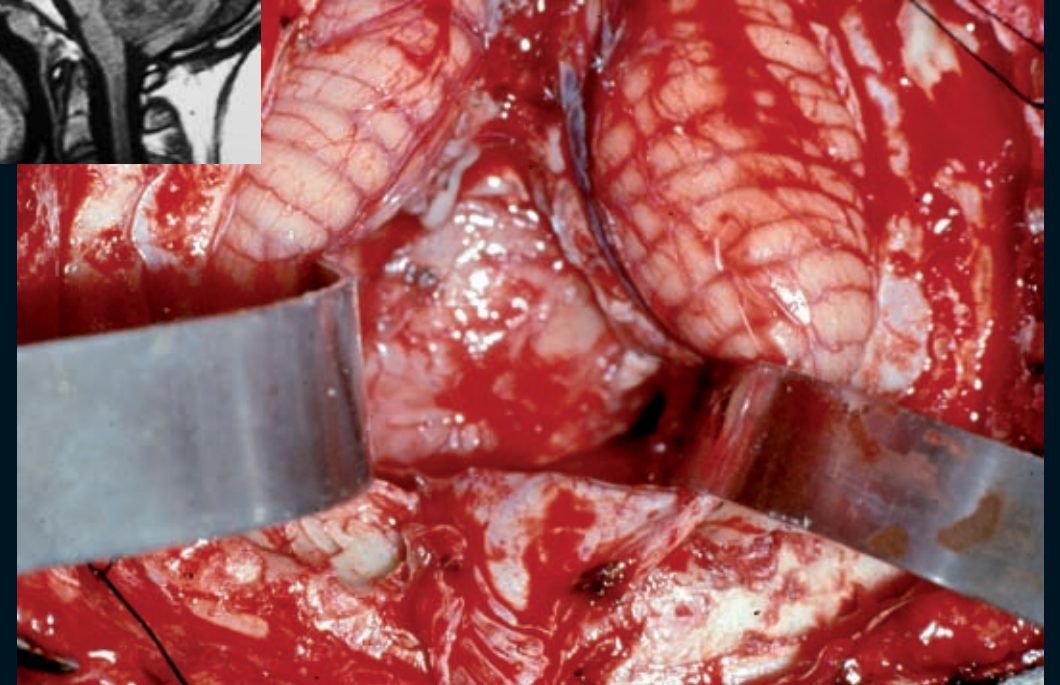
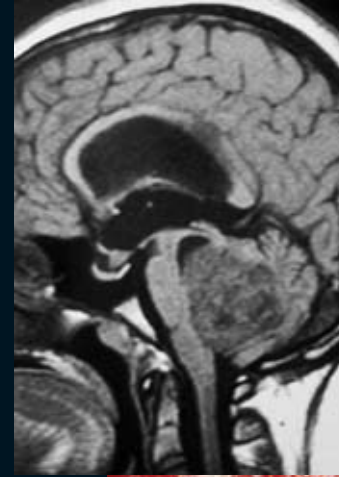
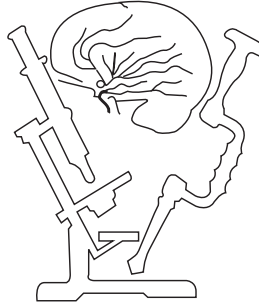


Tumores de la Fosa Posterior

*Grupo de Neurooncología de la
Sociedad Española de Neurocirugía*



Tumores de la fosa posterior



Sociedad Española de Neurocirugía

***Grupo de Neurooncología de la
Sociedad Española de Neurocirugía***



PUBLICACIONES PERMANYER
www.permanyer.com



© 2008 P. Permanyer

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona
Tel.: 93 207 59 20 Fax: 93 457 66 42
www.permanyer.com

ISBN:
Dep. Legal: B-XX.XXX/2008
Ref.: 1407AM081



Impreso en papel totalmente libre de cloro
Impresión: Comgrafic



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Reservados todos los derechos.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Soporte válido

Comunicado al Departament de Salut (Gran Vía) de la Generalitat de Catalunya: n.º xxxxL/x.xxx/2008 - 27/07/2008

Autores



Juan José Acebes Martín
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario de Bellvitge
Barcelona



Carlos Blanco García
Servicio de Oncología
Radioterápica
Hospital Donostia
San Sebastián



Juan Álvarez-Linera Prado
Departamento de
Neurorradiología
Hospital Rúber Internacional
Madrid



Alicia Bollar Zabala
Servicio de Neurocirugía
Hospital Donostia
San Sebastián



Alberto Aparicio Caballero
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario de Bellvitge
Barcelona



Marta Claramonte de la Viuda
Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínico Universitario
Zaragoza



Andrea Arcos Algaba
Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
La Coruña



Santiago Coca Menchero
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Central de la Defensa
Gómez Ulla
Madrid



Miguel Ángel Arráez Sánchez
Servicio de Neurocirugía
Hospital Regional Universitario
Carlos Haya
Málaga



Fernando Comuñas González
Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínico Universitario
Zaragoza



Mariano Arrázola Schlamilch
Servicio de Neurocirugía
Hospital Donostia
San Sebastián



José María de Campos Gutiérrez
Servicio de Neurocirugía
Fundación Jiménez Díaz
Madrid

Tumores de la fosa posterior



Clara del Río Pérez
Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínico Universitario
Zaragoza



María Luisa Gandía González
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario La Paz
Madrid



Ricardo Díez Valle
Servicio de Neurocirugía
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona



Alfredo García Allut
Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
La Coruña



Miguel Domínguez Páez
Servicio de Neurocirugía
Hospital Regional Universitario
Carlos Haya
Málaga



Miguel Gelabert González
Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
La Coruña



José Escribano Vera
Departamento de
Neurorradiología
Hospital Rúber Internacional
Madrid



Elisa Gil-Carcedo Sañudo
Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Universitario Río Hortega
Valladolid



Esther Fernández Pardávilla
Unidad Donostia. Osatek SA
Hospital Donostia
San Sebastián



Luis María Gil-Carcedo García
Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Universitario Río Hortega
Valladolid



Victoria Eugenia Fernández Sánchez
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital Regional Universitario
Carlos Haya
Málaga



José Luis Gil Salú
Servicio de Neurocirugía
Hospital Puerta del Mar
Cádiz



Carmen Franco-Hernández
Unidad de Investigación
Hospital Universitario La Paz
Madrid



Antonio Gómez Sierra
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario La Paz
Madrid



Alberto Isla Guerrero
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario La Paz
Madrid



Nuria Esther Martínez Moreno
Unidad de Radiocirugía
Hospital Rúber Internacional
Madrid



María Elena Kusak Lambea
Unidad de Radiocirugía
Hospital Rúber Internacional
Madrid



Leonor Meana Carballo
Servicio de Neurocirugía
Hospital Puerta del Mar
Cádiz



José Ángel Larrea Peña
Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital Donostia
San Sebastián



Bárbara Meléndez Asensio
Unidad de Patología Molecular
Complejo Hospitalario de Toledo
Toledo



Nuria López Ariztegui
Servicio de Neurología
Complejo Hospitalario de Toledo
Toledo



Manuela Mollejo Villanueva
Servicio de Anatomía Patológica
Complejo Hospitalario de Toledo
Toledo



Roberto Martínez Álvarez
Unidad de Radiocirugía
Hospital Rúber Internacional
Madrid



Carolina Peña-Granero
Unidad de Investigación
Hospital Universitario La Paz
Madrid



Víctor Martínez-Glez
Unidad de Investigación
Hospital Universitario La Paz
Madrid



Antonio Pérez Higuera
Servicio de Neurorradiología
Fundación Jiménez Díaz
Madrid



Armando Martínez Martínez
Departamento de Anatomía
Patológica
Hospital Clínico Universitario San
Carlos
Madrid



Álvaro Pérez Zamarrón
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Tumores de la fosa posterior



Gerard Plans Ahicart
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario de Bellvitge
Barcelona



Ángel Rodríguez de Lope Llorca
Servicio de Neurocirugía
Complejo Hospitalario de Toledo
Toledo



María Antonia Poca Pastor
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Vall
d'Hebron
Barcelona



Ana Rodríguez Tesouro
Servicio de Anestesia y
Reanimación
Hospital Universitario Vall
d'Hebron
Barcelona



Mauricio Puch Ramírez
Servicio de Neurocirugía
Hospital Regional Universitario
Carlos Haya
Málaga



Mónica Romero Rosich
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Vall
d'Hebron
Barcelona



Juan Antonio Rey Herranz
Unidad de Investigación
Hospital Universitario La Paz
Madrid



Irune Ruiz Díaz
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Donostia
San Sebastián



Rosa María Reyes Santías
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
La Coruña



Juan Sahuquillo Barris
Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Vall
d'Hebron
Barcelona



Sandra Rodríguez Barceló
Servicio de Neurocirugía
Hospital Regional Universitario
Carlos Haya
Málaga



José Luis Sarasa Corral
Servicio de Anatomía Patológica
Fundación Jiménez Díaz
Madrid



Gregorio Rodríguez Boto
Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínico Universitario San
Carlos
Madrid



Pedro Alberto Saura Lorente
Servicio de Neurorradiología
Fundación Jiménez Díaz
Madrid



Ramón Serramito García

Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
La Coruña



Luis Ángel Vallejo Valdezate

Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Universitario Río Hortega
Valladolid



Sonia Tejada Solís

Servicio de Neurocirugía
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona



Jesús Vaquero Crespo

Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Puerta de
Hierro
Madrid



Alberto Torres Díaz

Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario de Bellvitge
Barcelona



**Jorge Alberto Villanúa
Bernués**

Unidad Donostia. Osatek SA
Hospital Donostia
San Sebastián



Miguel Torres-Martín

Unidad de Investigación
Hospital Universitario La Paz
Madrid



Idoia Zazpe Cenoz

Servicio de Neurocirugía
Hospital de Navarra
Pamplona



Enrique Úrculo Bareño

Servicio de Neurocirugía
Hospital Donostia
San Sebastián

Abreviaturas

| | | | |
|--------------|--|--------------|---|
| AC | abordaje combinado | FCP | fosa craneal posterior |
| ACE | arterias carótidas externas | FDG | fluorodesoxiglucosa |
| ACI | arterias carótidas internas | FJD | Fundación Jiménez Díaz |
| AICA | arteria cerebelosa anteroinferior | FY | foramen yugular |
| APC | ángulo pontocerebeloso | GBM | glioblastoma multiforme |
| ASTRO | <i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> | Gd | gadolinio |
| AV | arteria vertebral | GK | Gamma Knife® |
| CAE | conducto auditivo externo | HIF | factores inducidos por hipoxia |
| CAI | conducto auditivo interno | HIF-1 | factor de hipoxia tisular tipo 1 |
| CASI | <i>continuous arterial spin labeling</i> | IMRT | RT de intensidad modulada |
| CDA | coeficiente difusión aparente | KPS | <i>Karnofsky performance status</i> |
| CGH | hibridación genómica comparativa | Lac | lactato |
| CGI | <i>clinical growth index</i> | LCR | líquido cefalorraquídeo |
| Cho | colina | LINAC | aceleradores lineales |
| CPC | carcinoma de plexos coroideos | Lip | lípidos |
| Cr | creatinina | LOH | pérdida de heterocigosidad |
| CTV | volumen tumoral clínico | MVAO | malformaciones vasculares angiográficamente ocultas |
| D | dermoides | NAA | N-acetil-aspartato |
| DNT | tumores disembrionarios neuroepiteliales | NFI | neurofibromatosis tipo I |
| DTI | difusión y tensor de difusión | NFII | neurofibromatosis tipo II |
| DVE | drenaje ventricular externo | OMS | Organización Mundial de la Salud |
| E | epidermoides | PAFG | proteína ácida fibrilar glial |
| EAV | embolia aérea venosa | PDGF | factor de crecimiento derivado de plaquetas |
| EGFR | receptor de factor de crecimiento epidérmico | PEAT | potenciales evocados acústicos de tronco |
| EMA | antígeno de membrana epitelial | PEM | potenciales evocados motores |
| EMA | antígeno epitelial de membrana | PES | potenciales evocados somestésicos |
| EMG | electromiograma | PESS | potenciales evocados somatosensitivos |
| ENE | enolasa neuronal específica | PET | tomografía por emisión de positrones |
| ERM | espectroscopia por RM | PGFA | proteína gliofibrilar ácida |

Tumores de la fosa posterior

| | | | |
|-------------|---|----------------|---|
| PIC | presión intracraneal | SNC | sistema nervioso central |
| PICA | arteria cerebelosa posteroinferior | SNED | sistema neuroendocrino difuso |
| PPC | papiloma de plexos coroideos | SPECT | tomografía por emisión de fotón único |
| PTEN | <i>phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten</i> | SV | schwannomas vestibulares |
| PTV | volumen tumoral planificado | T2DSC | <i>T2 dynamic susceptibility contrast</i> |
| QT | quimioterapia | TC | tomografía computarizada |
| rCBV | <i>relative cerebral blood volume</i> | TE | tronco de encéfalo |
| RM | resonancia magnética nuclear | TGF | factor de crecimiento transformante |
| RPA | análisis de partición recursiva | TL | translaberíntico |
| RS | retrosigmoideo | TMZ | temozolomida |
| RT | radioterapia | TPA | antígeno polipéptido tumoral |
| RTF | radioterapia externa fraccionada holocraneal | VCE | ventriculostomía endoscópica |
| RTOG | <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> | VEGF | factor de crecimiento vasculoendotelial |
| Scl | <i>stem cell leukemia</i> | VEGFR-2 | receptor tipo 2 del factor de crecimiento vasculoendotelial |
| SCS | seno cavernoso suboccipital | VHL | Von Hippel-Lindau |

Índice

| | |
|--|------------|
| In memoriam | XII |
| 1 | |
| Neuropatología de los tumores de la fosa posterior | 1 |
| <i>S. Coca Menchero, A. Martínez Martínez y J.L. Sarasa Corral</i> | |
| 2 | |
| Diagnóstico por imagen en los tumores de la fosa posterior | 13 |
| <i>J.A. Villanúa Bernués, E. Fernández Pardávil y J.A. Larrea Peña</i> | |
| 3 | |
| La tractografía en el estudio de los tumores de la fosa posterior | 21 |
| <i>J. Escribano Vera y J. Álvarez-Linera Prado</i> | |
| 4 | |
| Técnicas de tratamiento endovascular en los tumores de la fosa posterior | 29 |
| <i>P.A. Saura Lorente y A. Pérez Higuera</i> | |
| 5 | |
| Principios anatómicos y fundamentos técnicos en el abordaje de los tumores de la fosa posterior | 37 |
| <i>J. Sahuquillo Barris, M.A. Poca Pastor, M. Romero Rosich y A. Rodríguez Tesouro</i> | |
| 6 | |
| Monitorización neurofisiológica en la cirugía de la fosa posterior | 51 |
| <i>V.E. Fernández Sánchez</i> | |
| 7 | |
| Complicaciones en la cirugía de la fosa posterior | 59 |
| <i>S. Tejada Solís y R. Díez Valle</i> | |
| 8 | |
| Astrocitomas del cerebelo | 65 |
| <i>A. Rodríguez de Lope Llorca, N. López Ariztegui, M. Mollejo y B. Meléndez Asensio</i> | |
| 9 | |
| Meduloblastomas infantiles | 75 |
| <i>M. Gelabert González, R. Serramito García y R.M. Reyes Santías</i> | |
| 10 | |
| Meduloblastomas del adulto | 83 |
| <i>M.L. Gandía González, A. Isla Guerrero, A. Pérez Zamarrón y A. Gómez Sierra</i> | |
| 11 | |
| Gliomas del tronco cerebral | 95 |
| <i>L. Meana Carballo y J.L. Gil Salú</i> | |

Tumores de la fosa posterior

12

Hemangioblastomas de la fosa posterior 105
J.M. de Campos Gutiérrez

13

Tumores de estirpe neuronal en la fosa posterior 117
I. Zazpe Cenoz

14

Ependimomas de la fosa posterior 131
M. Arrázola Schlamilch, A. Bollar Zabala, I. Ruiz Díaz, C. Blanco García y E. Urculo Bareño

15

Tumores de los plexos coroideos en la fosa posterior 139
M. Gelabert González, A. García Allut y A. Arcos Algaba

16

Las metástasis en la fosa posterior 147
R. Díez Valle

17

Dermoides, epidermoides y teratomas en la fosa posterior 159
F. Comuñas González, M. Claramonte de la Viuda y C. del Río Pérez

18

Cavernomas en la fosa posterior 169
G. Rodríguez Boto y J. Vaquero Crespo

19

Schwannomas de la fosa posterior 179
G. Plans Ahicart, J.J. Acebes Martín, A. Torres Díaz y A. Aparicio Caballero

20

Genética y epigenética de los schwannomas 191
V. Martínez-Glez, C. Franco-Hernández, M. Torres-Martín, C. Peña-Granero y J.A. Rey Herranz

21

Meningiomas de la fosa posterior 197
M.A. Arráz Sánchez, S. Rodríguez Barceló, M. Puch Ramírez y M. Domínguez Páez

22

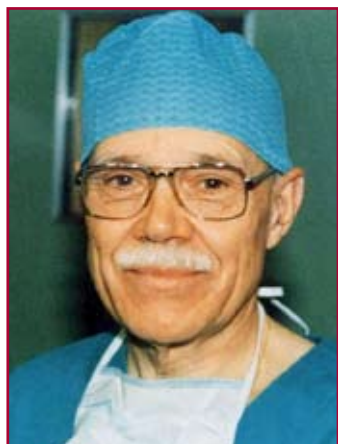
Parangliomas de la fosa posterior 209
L.A. Vallejo Valdezate, J.M. de Campos Gutiérrez, L.M. Gil-Carcedo García y E. Gil-Carcedo Sañudo

23

Tumores de fosa posterior en las enfermedades neoplásicas familiares 221
J.M. de Campos y M.E. Kusak

24

La radiocirugía en el tratamiento de los tumores de la fosa posterior 233
M.E. Kusak Lambea, N.E. Martínez Moreno y R. Martínez Álvarez



In memoriam

Redactando las últimas líneas de esta monografía, nos llega la noticia del fallecimiento del Prof. Reyes Oliveros, y no por esperada causó menos impresión en el mundo neuroquirúrgico español, y en este grupo de trabajo en neurooncología en particular, al que pertenecía desde sus primeros pasos.

El Prof. Reyes, catalán de nacimiento, pero gallego de adopción, inició sus primeros pasos en el mundo de la neurocirugía de la mano de uno de los más eminentes neurólogos y neurocirujanos de su época, E. Tolosa Colomer, completando su formación en Holanda donde trabajó 2 años en el servicio de H. Verbiest, familiarizándose con las incipientes técnicas de la cirugía raquimedular. Años más tarde se desplaza a París, donde, de la mano de Guiot, aprende la técnica de la hipofisectomía transesfenoidal. Posteriormente, elabora una espléndida monografía sobre el tema, en cuyo prólogo Guiot retrata espléndidamente al autor, diciendo: «Aunque es un neurocirujano abrumado por el trabajo profesional, decide buscar tiempo al tiempo, sin regatear esfuerzos ni sacrificios económicos y emprende una serie de viajes de estudios, a fin de ejercitarse en la técnica de la cirugía transesfenoidal, de procurarse instrumentos y tratar de mejorar la técnica».

Desde el año 1955 trabajó en Santiago de Compostela, tanto en su Hospital Clínico como en la Facultad de Medicina, alcanzando en ambos estamentos los cargos de más alta responsabilidad. Durante estos años mantuvo una trayectoria profesional impecable y, con gran esfuerzo personal, organizó un servicio de neurocirugía en el que se han formado multitud de neurocirujanos y que goza de un alto prestigio en el noroeste peninsular.

El Prof. Reyes fue presidente de la Sociedad Española de Neurocirugía, y con su perseverancia y esfuerzo personal contribuyó de manera decisiva a la creación de la Sociedad Gallega, siendo su primer presidente. A los 65 años fue retirado de su cátedra de Neurocirugía, continuando como jefe de servicio clínico hasta cumplir los 70. Tras su jubilación forzosa, su ánimo y ansias de trabajo no decayeron, y, liberado de sus responsabilidades asistenciales, siguió participando con más ímpetu que nunca en numerosas actividades neuroquirúrgicas, tanto locales como nacionales.

Desde el inicio de su andadura, el Prof. Reyes se sumó al Grupo de Neurooncología, y era una constante verle en Miraflores, siempre en la primera fila; y con ese halo de sabiduría y humildad que

Tumores de la fosa posterior

siempre dan los años, le gustaba comentar las diversas aportaciones presentadas. En su interés permanente sobre los tumores cerebrales coordinó un magnífico libro sobre los gliomas en el que hemos colaborado numerosos miembros del Grupo de Neurooncología, y que por fortuna ha podido ver la luz hace unos meses, antes de que la salud del Prof. Reyes empezara a resentirse. El próximo año le echaremos en falta en Miraflores, y el mejor homenaje que podemos rendirle no sólo es dedicarle esta nueva monografía, sino seguir trabajando para que sus valores permanezcan siempre con nosotros, transmitiendo su memoria a aquellos colegas que, como él, sean honestos, optimistas y luchadores.

Grupo de Neurooncología de la SENECA

Neuropatología de los tumores de la fosa posterior

S. Coca Menchero¹, A. Martínez Martínez² y J.L. Sarasa Corral³

¹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de San Carlos, Madrid

³Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

INTRODUCCIÓN

El enfoque del estudio de tumores del SNC basado en la localización anatómica tiene la ventaja de su utilidad clínica y neuroquirúrgica que prevalece frente al criterio histopatológico. Teniendo en cuenta estas premisas, hemos clasificado los tumores de fosa posterior basados en un criterio anatomoclínico en cuatro grupos, y dentro de cada uno de ellos los hemos sistematizado según criterios histopatológicos o histogenéticos.

La fosa posterior del cráneo constituye un compartimiento anatómico y quirúrgico bien definido, limitado por el tentorio, la escama occipital y el *clivus* y cara posterior de los peñascos en sus vertientes superior, posterolateral y anteroinferior, respectivamente. En este espacio, relativamente pequeño, se encuentran estructuras nerviosas tan importantes como el mesencéfalo, la protuberancia, el bulbo y el cerebelo, junto con las raíces de los pares craneales. Las envueltas meníngeas, vasos sanguíneos y estructuras óseas completan la posible fuente de neoplasias primarias, a las que hay que añadir los tumores metastásicos.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR

Básicamente, las estructuras anatómicas que se localizan en la fosa posterior se pueden agrupar en: cerebelo, estructuras parenquimatosas del tronco, estructuras extraparenquimatosas, que incluyen fundamentalmente nervios intracraneales y cubiertas meníngeas, y, por último, el sistema cavitario, que incluye epéndimo y cuarto ventrículo. Así, los tumores los distribuimos en cuatro grupos:

- Tumores de cerebelo.
- Tumores del tronco cerebral.
- Tumores extraparenquimatosos y del ángulo pontocerebeloso.
- Tumores del cuarto ventrículo y epéndimo.

Las estructuras histológicas presentes en cada uno de los grupos son susceptibles de originar tumores, sin embargo los tipos tumorales se localizan con frecuencias muy diferentes en cada una de ellas, por lo que distribuiremos los tipos tumorales en subgrupos basados en dicha frecuencia de presentación, de manera que consideramos como tumores frecuentes en cada localización a aquellos característicos de dicha zona; consideramos como poco fre-

Tumores de la fosa posterior

Tabla 1.

- Tumores del cerebelo
 - Frecuentes
 - Astrocitoma pilocítico
 - Meduloblastoma
 - Hemangioblastoma
 - Poco frecuentes
 - Glioblastoma
 - Astrocitoma anaplásico
 - Astrocitoma difuso
 - Oligodendroglioma
 - Raros
 - Tumor rabdoide
 - Tumores neuronales
 - Liponeurocitoma
 - Gangliocitoma displásico
 - Ganglioglioma
 - Tumor glioneuronal formador de rosetas
 - Gliomatosis cerebri
 - Xantastrocitoma pleomórfico
 - Schwannoma
- Tumores del tronco cerebral
 - Frecuentes
 - Glioma pilocítico del tronco
 - Cavernoma (malformación cavernosa)
 - Poco frecuentes
 - Astrocitomas
 - Difuso
 - Anaplásico
 - Glioblastoma
 - Raros
 - Germinoma
 - Ganglioglioma
 - Hemangioblastoma
- Tumores extraparenquimatosos y del ángulo pontocerebeloso
 - Frecuentes
 - Meningiomas
 - Neurinoma del VIII par
 - Quiste epidermoide (colesteatoma)
 - Poco frecuentes
 - Lipoma
 - Teratoma (Q. dermoide)
 - Neurinoma no acústico
 - Melanoma
 - Melanocitoma
 - Tumor fibroso solitario
 - Hemangiopericitoma
 - Quistes
 - Neuroentérico
 - Neuroepitelial
 - Quiste aracnoideo
 - Mesenquimal
- Tumores del cuarto ventrículo y epéndimo
 - Frecuentes
 - Ependimoma del cuarto ventrículo.
 - Papiloma de plexos (40% en 4.º ventrículo)
 - Poco frecuentes
 - Neurocitoma ventricular
 - Subependimoma
 - Ependimoma
 - Mixopapilar
 - Células claras
 - Células en anillo de sello
 - Anaplásico
 - Células gigantes
 - Quiste endimario
 - Quiste coloide

cuentas a aquellos tipos tumorales que se publican en pequeñas series en la literatura, y como raros a aquellos que sólo aparecen como casos aislados (Tabla 1).

Siguiendo este esquema de la tabla 1, a continuación describiremos aquellas entidades de mayor relevancia en esta zona, bien por su frecuencia, o bien por su repercusión clínica (Figs. 1 y 2).

TUMORES DEL CEREBELO

Dentro de los tumores primitivos de cerebelo, los más frecuentes son los astrocitomas

pilocíticos, tipo tumoral que constituye el 5-6% de los gliomas y de los que el 60% se localizan aquí⁹. El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico embrionario característico y exclusivo de esta localización. Los hemangioblastomas pueden originarse en cerebelo en el curso de la enfermedad de VHL, y es la localización más característica de los casos esporádicos (sin relación con dicha enfermedad).

En cerebelo pueden originarse el resto de los tipos de gliomas de los grados II-IV, y, de la misma forma, oligodendrogliomas, sin que ello constituya una rareza.

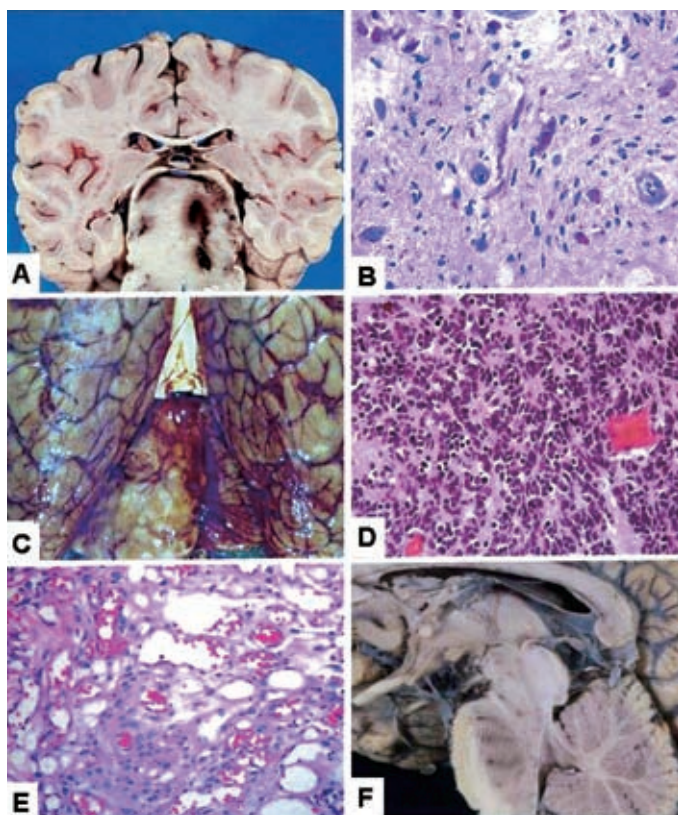


Figura 1. **A:** aspecto necrópsico de un astrocitoma pilocítico del tronco cerebral. **B:** fibras de Rosenthal y cuerpos granulares en un astrocitoma pilocítico del cerebelo (H.E.). **C:** aspecto macroscópico de un meduloblastoma cerebeloso. **D:** imagen histológica de un meduloblastoma. Se aprecian las células tumorales, indiferenciadas y con tendencia a formar estructuras rosetoides (H.E.). **E:** imagen histológica de un hemangioblastoma (H.E.). **F:** aspecto macroscópico de un astrocitoma mesencefálico.

Tumores astrocitarios: astrocitoma pilocítico

El cerebelo es la localización predilecta del astrocitoma pilocítico, seguido de los nervios ópticos y la región infundibular. Suele aparecer en las dos primeras décadas de la vida, disminuyendo drástica y progresivamente su incidencia hasta los 50 años, siendo muy raro después.

Son tumores macroscópicamente bien delimitados, de consistencia blanda y color grisáceo, con frecuente formación de quistes intra o paratumorales (astrocitoma quístico de cerebelo). En ocasiones se observa infiltración y engrosamiento leptomeningeo.

Microscópicamente son tumores de celularidad baja o moderada y suelen mostrar un aspecto bifásico. Por un lado, existe un patrón fusocelular compacto de células bipolares con prolongaciones largas y poco ramificadas, fili-

formes, a menudo con fibras de Rosenthal. Además, existen islotes tumorales con un patrón laxo y microquístico de células multipolares, con agregados de cuerpos granulares eosinófilos. Ni las fibras de Rosenthal ni los cuerpos granulares son específicos de esta neoplasia, por lo que deben ser considerados en su contexto. Pueden coexistir cambios considerados regresivos, achacados al lento crecimiento del tumor: presencia de vasos ectásicos de paredes hialinizadas, hemorragias recientes (a veces primera manifestación del tumor) y antiguas con hemosiderófagos, raros depósitos cálcicos, focos necróticos tipo infarto sin empalizadas periféricas, infiltrados linfocitarios y desarrollo de quistes.

Dentro de este patrón clásico existen algunas variantes morfológicas, siendo las más frecuentes la presencia de áreas tipo oligodendrogliar, la presencia de empalizadas en las áreas fusocelulares (antiguos espongioblastomas) y áreas ricas

Tumores de la fosa posterior

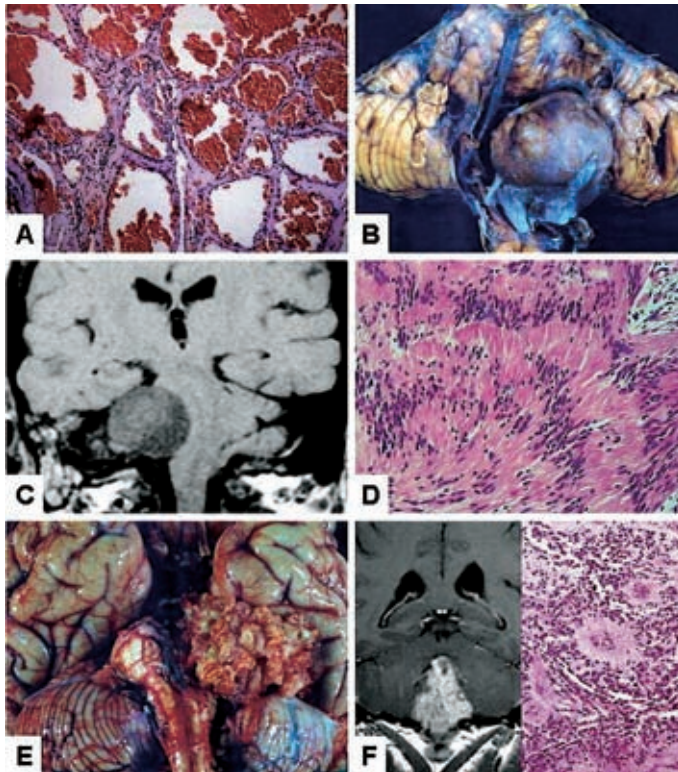


Figura 2. **A:** Histología de un cavernoma del tronco cerebral. Se aprecian las luces vasculares, sin interposición de tejido nervioso entre ellas (H.E.). **B:** aspecto macroscópico de un meningioma de ángulo pontocerebeloso. **C:** RM (fase T1) de un neurinoma del ángulo pontocerebeloso. **D:** característica disposición en empalizada de las células de un neurinoma del VIII par (H.E.). **E:** colesteratoma de ángulo pontocerebeloso. **F:** aspecto en RM (fase T1, tras administración de contraste) e imagen histológica (H.E.) de un ependimoma del IV ventrículo.

en mucinas, que pueden conducir a diagnósticos erróneos en muestras pequeñas.

Aunque macroscópicamente bien delimitados, microscópicamente no es raro que infiltren el espacio subaracnoideo y los espacios perivasculares, y es frecuente encontrar neuronas atrapadas en el seno del tumor, datos que no implican diseminación meníngea. Algunas formas tienen carácter especialmente infiltrante (variante difusa de astrocitoma pilocítico), que no hay que confundir con astrocitomas difusos verdaderos.

El astrocitoma pilocítico tiene un crecimiento local lento (grado I de la OMS), aunque en raras ocasiones puede haber implantes leptomeníngeos a distancia, con índice proliferativo bajo y crecimiento también lento. La presencia, raras veces, de atipia nuclear, mitosis, proliferación vascular de tipo glomeruloide (sin proliferación endotelial), focos necróticos tipo infarto, sin empalizadas periféricas e infiltración meníngea no implican malignidad. Sólo en raras ocasiones sufren malignización, acompañada a menudo de

frecuentes mitosis, proliferación endotelial y necrosis rodeadas por empalizadas; tales casos son considerados astrocitomas pilocíticos anaplásicos, y a menudo tienen historia de radioterapia previa.

El astrocitoma pilocítico (sobre todo del nervio óptico) es la neoplasia del SNC con mayor incidencia en la neurofibromatosis tipo 1.

El astrocitoma pilomixóide, antes denominado astrocitoma pilocítico infantil, se considera actualmente una entidad anatomoclínica separada. Por un lado, es de aparición mucho más precoz y se localiza preferentemente en la región hipotalámica. Desde el punto de vista morfológico, constituyen masas gelatinosas de límites imprecisos, constituidas por células bipolares de disposición preferentemente perivascular, pseudorosetoide, en una matriz rica en mucopolisacáridos, y carece de fibras de Rosenthal y cuerpos granulares. Su comportamiento es más agresivo que el del astrocitoma pilocítico clásico (grado II de la OMS).

En el cerebelo se han descrito también otros tumores astrocitarios, sobre todo astrocitomas difusos, en su mayoría grados III (astrocitomas anaplásicos) y IV (glioblastoma), que representan hasta el 15% de los tumores derivados de los astrocitos en este órgano.

Meduloblastoma

Prototipo de tumor cerebeloso, el meduloblastoma es un tumor embrionario, con diferenciación neuronal predominante neuronal, de gran agresividad local y gran capacidad de diseminación licuoral (grado IV de la OMS). Tiene un pico de incidencia a los 7 años, apareciendo el 70% antes de los 16 años. Siguen en frecuencia a los astrocitomas cerebelosos, y constituyen el 25% de los tumores intracraneales de los niños.

La mayoría crecen como masas de consistencia blanda y color gris-rosado que suelen ocupar el cuarto ventrículo. Los de situación hemisférica tienden a ser más firmes y a estar bien circunscritos (meduloblastoma desmoplásico). Microscópicamente son tumores constituidos por células pequeñas, estrechamente empaquetadas, de núcleos hipercromáticos, pequeños, redondos u ovales y escaso citoplasma. No suelen mostrar un patrón arquitectural definido, y sólo en menos del 40% de los casos muestran rosetas neuroblásticas. El fenotipo inmunocitoquímico más frecuente indica diferenciación en sentido neuronal (reactividad a sinaptofisina y otros marcadores neuronales), e incluso en el 5% de los casos se pueden encontrar células con franca diferenciación ganglionar. Es rara la diferenciación en sentido astrocitario (positividad a PGFA). Cuando invaden las leptomeninges suelen causar marcada desmoplasia. Las mitosis suelen ser numerosas y el índice proliferativo es muy alto, en general.

La variedad más frecuente de meduloblastoma es el meduloblastoma desmoplásico, que se manifiesta en edades más avanzadas y crece en los hemisferios cerebelosos. Microscópicamente se caracteriza por la presencia de bandas indiferenciadas parvocelulares, muy proliferantes y con abundante trama reticulínica, que delimitan nódulos con menor densidad celular (pálidas), que representan áreas de maduración neuronal, con relación nucleocitoplásmica menor, matriz fibrilar patente y escasa actividad mitótica. En

algunos casos la nodularidad es particularmente notoria, con presencia de grandes áreas ricas en neuropilo, hablándose entonces de meduloblastoma con nodularidad extensa (neuroblastoma cerebeloso), que tras radioterapia pueden mostrar tendencia a la maduración ganglionar.

En el otro extremo, cuando las células tumorales muestran de forma generalizada marcado pleomorfismo (no de carácter focal) y actividad mitótica elevada se habla de meduloblastoma anaplásico. Incluso, existe una variedad de células grandes. Existe solapamiento entre el meduloblastoma clásico y estos dos subtipos tumorales.

Finalmente, hay formas de meduloblastoma con diferenciación rhabdomioblástica, tanto en los aspectos fenotípico como inmunocitoquímico (medulomioblastoma), y con diferenciación melanótica (meduloblastoma melanocítico) células melanóticas se pueden ver en las diferentes variedades de meduloblastomas.

Hemangioblastoma

Estos tumores tienen un origen incierto, y en la clasificación actual de la OMS se incluyen entre los tumores meníngicos. Son tumores benignos que presentan como características el ser propios del adulto (edad media de la vida), estar preferentemente localizados en la fosa posterior y el asociarse frecuentemente a la enfermedad de VHL. Representan aproximadamente el 2% de todos los tumores intracraneales, y son más frecuentes en el varón (en algunas series, con una proporción 2/1).

Las formas de aparición esporádica suelen localizarse en cerebelo, mientras que las formas asociadas a VHL con frecuencia son múltiples y pueden afectar al tronco cerebral (generalmente en el bulbo); el pronóstico, en estos casos, es malo, no por la histología del tumor, sino por su localización, que conlleva la imposibilidad de extirpación quirúrgica sin secuelas apreciables. En los casos más frecuentes, de localización cerebelosa, la cirugía debe lograr la curación del paciente, pero debe tenerse en cuenta el riesgo de que aparezcan en el futuro nuevos hemangioblastomas (15% de los casos), lo que suele ser regla en la enfermedad de VHL.

Desde el punto de vista macroscópico, son tumores muy vascularizados, pueden ser quísti-

Tumores de la fosa posterior

cos, con un nódulo mural (lo más frecuente), o bien ser totalmente sólidos. Microscópicamente se caracterizan por presentar una gran cantidad de vasos dispuestos entre cordones de células tumorales, con citoplasmas de aspecto espumoso. Es frecuente encontrar, en el estroma de estos tumores, gran cantidad de mastocitos.

Tumor rabdoide

Neoplasia poco frecuente y muy agresiva, con gran tendencia a la diseminación por el LCR (grado IV de la OMS) y con una media de supervivencia inferior a 1 año. Aparece predominantemente en los primeros 3 años de la vida, y en fosa posterior puede localizarse en cerebelo, tronco y ángulo pontocerebeloso. Histológicamente muestra como rasgo típico la presencia de células de aspecto «rabdoide», de bordes citoplásmicos bien definidos y núcleo excéntrico, vesicular, con nucléolo prominente; en el citoplasma, amplio, muestran una gruesa inclusión globular eosinófila constituida por una maraña densa y arremolinada de filamentos intermedios. Con frecuencia se observa, además, una proporción variable de células con fenotipo diferente; lo más frecuente es la presencia de células pequeñas de aspecto neuroectodérmico embrionario. Menos frecuente es la diferenciación mesenquimal (fusocelular) en un fondo mixoide, y más aún la presencia de fenotipo epitelial (estructuras adenopapilares o cordonaes). Inmunoquímicamente, las células rabdoideas expresan fundamentalmente EMA, vimentina y actina de músculo liso. Los índices mitótico y proliferativo son muy altos. Por su frecuente expresión de marcadores de diferenciación divergente (tumor teratoide-rabdoide) se considera que el tumor deriva de células fetales multipotenciales.

Tumores neuronales

El gangliocitoma displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos) es una lesión en la que una región más o menos circunscrita de la corteza cerebelosa, a veces con carácter multifocal, presenta un patrón grosero de las laminillas cerebelosas, que están engrosadas y que histológicamente muestran una sustitución de las células granulares por células ganglionares displásicas de tamaño variable, en general grandes, con citoplasma abundante y núcleos vesiculosos, que

da un aspecto invertido a la estructura del córtex cerebeloso (de ahí los términos purkinjeoma e hipertrofia de células granulares con los que se ha denominado también a esta lesión). La lesión forma parte de la enfermedad de Cowden, proceso autosómico dominante, causado por mutaciones germinales del PTEN, y que cursa, además, con queratosis cutáneas, papilomatosis y fibromas de la mucosa oral, triquilemomas faciales, hamartomas de partes blandas, neoplasias tiroideas y carcinoma de mama.

Aunque se han descrito en cerebelo gangliogliomas y gangliocitomas, éstos son tumores fundamentalmente del cerebro, sobre todo en lóbulo temporal. Asimismo se han publicado casos aislados de tumor neuroepitelial disem-brioplásico.

El liponeurocitoma cerebeloso es un tumor raro del adulto con diferenciación neuronal, astrocitaria y lipomatosa, en proporción variable, de evolución benigna, pero que puede recidivar (grado II de la OMS). Histológicamente muestra un componente neurocítico de células pequeñas y células lipidizadas, todas ellas inmunorreactivas a NSE y sinaptofisina. Asimismo se observan algunos grupos de células inmunorreactivas a PGFA. El índice proliferativo es bajo.

El tumor glioneuronal formador de rosetas es un tumor raro de adultos jóvenes de la línea media, que afecta primariamente al cerebelo y a la pared del cuarto ventrículo, ocupándolo invariablemente, así como al acueducto, pudiendo extenderse a tronco, vermis, región pineal y tálamo. Es un tumor de estructura bifásica, neurocítica y glial; la primera consta de células isomorfas pequeñas, con ocasionales células ganglionares y con formación de rosetas neurocíticas y/o seudorrosetas, inmunorreactivas a sinaptofisina y enolasa. El componente glial es similar, como el astrocitoma pilocítico, a veces con cuerpos granulares y fibras de Rosenthal. Es un tumor benigno, con un índice proliferativo inferior al 3% (grado I de la OMS).

También puede estar afectado en gliomatosis *cerebri*. De forma aislada se ha publicado algún caso de xantastrocitoma pleomórfico.

TUMORES DEL TRONCO CEREBRAL

Constituyen entre el 10-20% de tumores pediátricos del SNC pero son raros en adultos. De

ellos los más frecuentes, con diferencia, son los astrocitomas pilocíticos, de los que el 9% se localiza en esta zona⁴, y los cavernomas, quizás hoy día mejor conceptualizados como malformación cavernosa, atribuyéndoseles un origen malformativo más que neoplásico.

Astrocitoma pilocítico

El astrocitoma pilocítico del tronco cerebral suele tener localización dorsal y crecimiento exofítico (glioma exofítico dorsal del tronco). Su morfología ha sido descrita en el apartado previo.

Cavernoma

El cavernoma o hemangioma cavernoso es un tumor conceptualizado como de origen malformativo. En el SNC su localización suele ser supratentorial y la zona más frecuente el lóbulo temporal, siendo la localización más característica en la región infratentorial, el tronco¹². Macroscópicamente es un tumor bien delimitado, no encapsulado, de coloración rojiza, a veces de bordes pigmentados. Histológicamente constituido por canales vasculares dilatados, rellenos de hematíes, recubiertos de un endotelio aplanado que asiente sobre un conectivo irregular grueso a veces hialinizado, sin fibras musculares lisas ni fibras elásticas. En el centro de la lesión existe muy escaso o nulo componente neural entre los vasos, sin embargo en periferia pueden verse fascículos de tejido nervioso interpuesto.

Astrocitoma difuso

Los astrocitomas difusos de tronco, aunque poco frecuentes, siguen en frecuencia a los de localización supratentorial, suelen ser grado III (anaplásicos) y IV (glioblastomas), y suelen afectar a grupos de edad inferior (< 20 años) a sus homólogos de los hemisferios cerebrales.

Macroscópicamente causan engrosamiento difuso, casi simétrico, del tronco cerebral, sobre todo del puente, que al corte pierde parcial o totalmente su textura característica. Microscópicamente se encuentra la misma gradación de diferenciación celular y tisular que en los astrocitomas hemisféricos cerebrales, aunque predominan los grados III y IV (glioblastoma), con atipia nuclear, mitosis frecuentes, focos de ne-

crosis rodeados por empalizadas celulares y proliferación vascular.

TUMORES DEL ÁNGULO PONTocerebeloso

Las lesiones del ángulo pontocerebeloso presentan entre el 6-10% de todos los tumores intracraneales, y de ellos los más frecuentes son los meningiomas y neurinomas del VIII par, que constituyen entre el 85-90% de los tumores de esta zona, siendo el tercer tumor en frecuencia el quiste epidermoide². El resto de tumores, en conjunto, constituyen aproximadamente el 10% de los tumores de esta región.

Neurinoma del VIII par craneal

Es un tumor benigno, típico del ángulo pontocerebeloso. Aunque generalmente se designan como neurinomas del acústico, en realidad suelen nacer de la rama vestibular del VIII par craneal.

Representa aproximadamente el 8% de todos los tumores intracraneales, es más frecuente en la mujer y su máxima incidencia se da entre los 40-60 años de edad.

Clínicamente, el neurinoma del VIII par suele debutar con una pérdida progresiva de audición en el lado afecto. Posteriormente, si el tumor alcanza suficiente tamaño, se comprimen las estructuras de la fosa posterior, dando lugar al correspondiente cuadro cerebeloso o de afectación troncal.

Macroscópicamente, estos tumores son firmes, circunscritos y encapsulados, siempre recubiertos por una capa aracnoidea. Pueden tener zonas quísticas.

Microscópicamente, encontramos un tejido compacto, formado por células alargadas, de Schwann (tipo A de Antoni), o bien un tejido más laxo, casi siempre en áreas determinadas, mezclados con el anterior, que tiende a la degeneración mucinosa y a la formación de microquistes (tipo B de Antoni).

Meningiomas

Son los segundos tumores en frecuencia de esta zona, representan entre el 7-12% de dichos tumores y aproximadamente el 9% de los me-

Tumores de la fosa posterior

ningiomas intracraneales¹⁴. Son tumores con base de implantación en la duramadre e histológicamente similares a los de otras localizaciones.

Colesteatomas

Se denominan también quistes epidérmoides. Se originan en restos de epitelio malpighiano retenidos en la zona tras el cierre del tubo neural. Se trata de una formación quística recubierta de epitelio pavimentoso queratinizado similar al epidérmico, cuya descamación continua se acumula en la cavidad y es la responsable de su crecimiento, que es lento y progresivo.

Aparte de los tumores cuyo origen se halla en las estructuras neurales que componen esta región anatómica, existen otros originados bien en tronco (gliomas, tumores de plexos, ependimomas, hemangioblastomas, etc.) o en las estructuras óseas, vasculares o conectivas limítrofes que se extienden a esta región afectándola de forma secundaria. Entre estos últimos se han descrito tumores propios de estos tejidos, aunque no exclusivos de estas zonas, como paragangliomas, condromas o condrosarcomas, algún tumor germinal, adenomas de hipófisis, en especial, el cordoma, originado de restos de la notocorda, de los que un tercio de ellos se localizan en la zona esfenoccipital y el *clivus*, y que puede extenderse al ángulo pontocerebeloso. Se manifiesta como una masa polilobulada, grande, invasiva, histológicamente constituidos por células de núcleos irregulares y citoplasmas vacuolados (células fisalíferas) dispuestas en lóbulos separados por una matriz laxa³.

TUMORES DEL CUARTO VENTRÍCULO Y EPÉNDIMO

Los ependimomas en el cuarto ventrículo constituyen aproximadamente el 30% de las localizaciones intracraneales de los ependimomas; en una serie relativamente amplia de 95 ependimomas intracraneales, 31 se localizaron en cuarto ventrículo^{6,10}. Asimismo, el cuarto ventrículo es una localización frecuente de los tumores de plexos, con una frecuencia del 40% de los papilomas del SNC⁹. De los tumores poco frecuentes podemos destacar el subependimoma, del que aproximadamente la mitad de los casos se originan en el cuarto ventrículo¹¹.

Ependimoma

El cuarto ventrículo es la localización más frecuente de los ependimomas, sobre todo en niños. En su mayoría nacen en el suelo del mismo, con una base de implantación amplia, y suelen estar bien delimitados del tejido nervioso de la base. Suelen crecer exofíticamente, ocupando la cavidad ventricular, desde donde pueden salir al ángulo pontocerebeloso, cisterna magna y agujero occipital.

Histológicamente, los ependimomas suelen tener densidad celular moderada, escasa atipia y un sustrato densamente fibrilar, con dos rasgos estructurales característicos: lasseudorrosetas perivasculares (sistemas gliovasculares) y las rosetas y canales ependimarios, marcadores que definen histológicamente estos tumores. Las rosetas y canales ependimarios reflejan la diferenciación epitelial del epéndimo y constituyen su dato más característico, aunque suele ser el menos frecuente; la superficie luminal de las mismas expresa EMA. A veces son tan pequeñas que alcanzan el límite de resolución del microscopio y sólo la tinción puntiforme con inmunocitoquímica para EMA permite su detección en seno de pequeñas agrupaciones de células tumorales. Los sistemas gliovasculares (seudorrosetas perivasculares) son mucho más frecuentes, formando halos nucleados de aspecto fibrilar radiante desde las adventicias de los vasos sanguíneos, inmunoreactivas a PGFA.

A veces se encuentran en la trama de los ependimomas áreas de hábito oligodendrogliar, con células de núcleo redondo, citoplasma claro en halo perinuclear y membrana plasmática neta, e incluso con trama vascular delicada de tipo reticular. En raras ocasiones este cuadro puede ser el dominante, recibiendo entonces el nombre de ependimoma de células claras. Parecen tener preferencia por el compartimiento supratentorial y se dan sobre todo en niños. En general son de grado III, pues muestran atipias, mitosis y proliferación microvascular y tienen comportamiento agresivo.

El ependimoma papilar es una variedad muy rara, constituida por células de aspecto epitelial que revisten ejes vasculares con abundantes prolongaciones fibrilares procedentes de las células del revestimiento de las papilas y que son inmunoreactivas a PGFA. Su diferenciación de los papilomas de los plexos con diferenciación glial es difícil.

El ependimoma tancítico está constituido por células bipolares, alargadas (del griego *tan-yos*, que significa estirar, alargar, como los tancitos paraventriculares), dispuestas en fascículos variables en anchura y densidad celular. Es similar al astrocitoma pilocítico con baja-moderada celularidad y muy fibrilar. Carecen de rosetas, y los sistemas gliovasculares son rudimentarios y pueden pasar desapercibidos. Ello ha hecho que fueran considerados de estirpe astrocitaria, pero el estudio electromicroscópico muestra rasgos claramente ependimarios. Puede haber cierto pleomorfismo nuclear, no significativo, y no suelen verse mitosis. Tienen marcada predilección por la médula espinal.

El ependimoma es un tumor grado II (OMS), mientras que el ependimoma anaplásico es grado III. Éste es un tumor de crecimiento rápido y curso desfavorable, que ocurre sobre todo en niños. Pueden surgir *de novo* o por transformación anaplásica de un ependimoma de grado II preexistente. Su incidencia varía mucho según las estadísticas debido a la dificultad que existe para establecer criterios histológicos de malignidad fiables. Los cambios anaplásicos son mucho más frecuentes en los ependimomas intracraneales, sobre todo en los de fosa posterior, que en los medulares. Macroscópicamente pueden ser focalmente invasores, e histológicamente tienen mayor densidad celular, signos claros de anaplasia y numerosas mitosis. Con frecuencia existe proliferación microvascular y focos de necrosis rodeados por pseudoempalizadas celulares.

Subependimoma

Se localizan sobre todo en el suelo del cuarto ventrículo, de crecimiento intraventricular muy lento. Aparecen en ambos sexos y en todos los grupos etarios. Muchos de ellos se encuentran de forma casual en autopsias rutinarias.

Suelen formar nódulos intraventriculares de 1-2 cm, con una base amplia de implantación firmemente unida a la pared del ventrículo. A veces alcanzan gran tamaño, causando compresión del tronco. Los tumores de larga evolución pueden mostrar depósito de calcio, en concreciones particularmente densas en los localizados en la fosa posterior. Desde el punto de vista histológico los subependimomas muestran escasa celularidad, en forma de pequeños nidos de células embebidos en una matriz densa y delicada de

prolongaciones gliales. Aunque estén unidos a la pared ventricular su límite es neto. En las lesiones de gran tamaño y larga evolución puede haber pleomorfismo nuclear de tipo regresivo.

Tumores de los plexos coroideos

Algo menos de la mitad de estas neoplasias ocurren en el cuarto ventrículo en adultos jóvenes (22 años de edad media), frente a los supratentoriales, que en su mayoría se dan en niños. Se trata de tumores de crecimiento intraventricular, con aspecto de coliflor, adheridos a la pared del ventrículo, pero bien delimitados del tejido nervioso. Histológicamente tienen estructura estrictamente papilar, con ejes conectivovasculares delicados, revestidos por epitelio cuboideo monoseriado bien diferenciado. A veces, las células epiteliales muestran transformación oncocitaria, mucosecreción o pigmentación melánica; asimismo, en el estroma pueden aparecer cambios xantomatosos o angiomatosos, así como metaplasia cartilaginosa, ósea o adiposa. Inmunocitoquímicamente expresan citoqueratina, vimentina y sinaptofisina, y en un alto porcentaje de casos S-100 y transtirretina. En general se trata de tumores con buena evolución (grado I de la OMS), pero puede haber tumores de comportamiento maligno (carcinoma de los plexos) y formas intermedias (papiloma atípico de los plexos coroideos). El papiloma atípico constituye el 15% de los tumores de los plexos y se define por mostrar dos o más mitosis/10 CGA y dos de los siguientes rasgos: aumento de la celularidad, pleomorfismo nuclear, pérdida del patrón papilar (crecimiento sólido) y focos de necrosis. El carcinoma de los plexos coroideos muestra signos claros de malignidad, que incluyen al menos cuatro de los siguientes datos: más de 5/10 mitosis/campo a gran aumento, aumento de la densidad celular, pleomorfismo nuclear, pérdida del patrón papilar (bandas poco estructuradas de células tumorales) y áreas de necrosis, siendo frecuente la infiltración del parénquima nervioso. El índice proliferativo (Ki-67) es del 0,6-6% en el papiloma, y del 7,3-60% en el carcinoma.

TUMORES SECUNDARIOS EN LA FOSA POSTERIOR

Metástasis

Las metástasis en fosa posterior se fan preferentemente en el cerebelo (18% de las metástasis

Tabla 2.

| Tipo histológico | N.º de casos | % |
|---------------------------|--------------|------|
| Meduloblastomas | 76 | 21,7 |
| Neurinomas | 73 | 20,8 |
| Astrocitomas | 45 | 12,8 |
| Metástasis | 38 | 10,8 |
| Hemangioblastoma | 35 | 10 |
| Meningioma | 24 | 6,8 |
| Ependimoma | 24 | 6,8 |
| Angiomas/MAV | 14 | 4 |
| Quistes | 5 | 1,4 |
| Tuberculomas | 5 | 1,4 |
| Astrocitoma de alto grado | 4 | 1,1 |
| Colesteatoma | 2 | 0,5 |
| Gangliocitoma displásico | 2 | 0,5 |
| Linfoma | 1 | 0,2 |
| Papiloma de plexos | 1 | 0,2 |
| Tumor fibrocalcificado | 1 | 0,2 |

intracraneales), siendo mucho menos frecuentes en el tronco cerebral (3% de las metástasis intracraneales). Preferentemente proceden de carcinomas de mama, pulmón y riñón. Las procedentes de carcinoma de células claras de riñón tienen particular importancia por el diagnóstico diferencial que plantean con el hemangioblastoma cerebeloso, teniendo en cuenta además que se han descrito metástasis de hipernefoma en el seno de hemangioblastomas. En general se trata de lesiones macroscópicamente bien delimitadas, aunque muestran infiltración microscópica, en nidos, del parénquima nervioso adyacente.

Linfomas

Los linfomas primarios suelen tener sobre todo localización supratentorial, pero en un 13% de los casos afectan a la fosa posterior y en un alto porcentaje de casos son multifocales. Suelen formar masas blandas de tamaño variable y un fenotipo característico, y su clasificación es idéntica a la de los linfomas sistémicos. Fundamentalmente se trata de linfomas B poco diferenciados que muestran como dato bastante característico la proliferación redundante de fibras de reticulina en la adventicia de los vasos incluidos en la neoplasia. El tratamiento con corticoides provoca necrosis y regresión tumoral

que hacen difícil el diagnóstico en muestras de pequeño tamaño.

APÉNDICE: EXPERIENCIA DE LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

En este capítulo incluimos la experiencia de la FJD en el estudio neuropatológico de los tumores de la fosa posterior. Nuestra aportación la hemos considerado bajo un doble planteamiento. En primer término como una revisión de los casos intervenidos en la FJD. Para ello hemos recogido los datos del material biopsico de los casos a los que se realizó estudio morfológico. Revisamos nuestro archivo, considerando el periodo comprendido desde 1958-2008, para valorar un periodo amplio, de 50 años. Durante ese periodo, en el archivo, recogimos 350 casos que corresponden a diferentes procesos patológicos que se resumen en la tabla 2.

A la hora de analizar esta tabla, hemos de considerar que, en nuestro centro, en los últimos años ha tenido poca proyección la enfermedad pediátrica.

El segundo aspecto que pretendemos considerar es la presencia, en la fosa posterior, de entidades o aspectos peculiares dentro de algunos procesos patológicos. En los apartados pre-

cedentes sobre las entidades más frecuentes que se localizan en la fosa posterior, han quedado suficientemente aclarados los aspectos patológicos de los principales tumores. Por lo tanto, no insistiremos en ellos. En vez de ello tocaremos algunos aspectos peculiares de la enfermedad tumoral de la fosa posterior que nos han planteado problemas en la práctica.

En general, los meduloblastomas no ofrecen grandes dificultades en su diagnóstico. En el momento de hacer un diagnóstico intraoperatorio es cuando pueden surgir mayores dificultades. Ello puede derivar por problemas de la muestra, o problemática de diagnóstico diferencial principalmente con astrocitoma maligno, linfoma o metástasis. En pacientes adultos pueden presentarse lateralizados y/o con aparente relación dural, lo que explica que puedan inducir un diagnóstico de meningioma o, en otras ocasiones, de tumor del ángulo pontocerebeloso tipo neurinoma¹. Uno de los casos de la serie de la FJD resultó peculiar por presentar células con características morfológicas e inmunohistoquímicas de células musculares estriadas. El caso, por lo tanto, fue diagnosticado de medulomioblastoma. Éstas son neoplasias poco frecuentes, con morfología básica de meduloblastoma, que expresan focos de diferenciación celular hacia músculo estriado¹³. Conviene conocer la entidad para hacer un diagnóstico correcto y evitar confundirlo con los raros rhabdomyosarcomas cerebelosos¹⁵.

Los endimomas son neoplasias frecuentes en la fosa posterior, predominando los relacionados con el cuarto ventrículo y/o ángulo pontocerebeloso. Hemos tenido ocasión de estudiar un caso de tumor quístico intraventricular con nódulo mural, en una mujer de 55 años. El estudio morfológico reveló que la pared quística consistía en gliosis con frecuentes fibras de Rosenthal, mientras que el nódulo mural estaba constituido por endimoma. Este caso nos hace considerar dos aspectos respecto al endimoma. En primer término, cuando este tumor aparece intraparenquimatoso, con frecuencia expresa morfología quística. Hemos de considerar este aspecto al plantear el diagnóstico diferencial de las lesiones cerebelosas quísticas con nódulo mural y, además de hemangioblastoma y astrocitoma, habremos de pensar en el endimoma.

El segundo aspecto que queremos mencionar es el referente a la presencia de cambio quístico

en los endimomas. Esta situación no constituye una rareza. En una serie de endimomas, el 71% de los supratentoriales y el 74% de los infratentoriales mostraron cambios quísticos⁵.

En nuestra serie los tumores más frecuentes del ángulo pontocerebeloso son los neurinomas, siendo los meningiomas tres veces menos frecuentes (20% respecto al 6%). En dos ocasiones, pacientes NF2 intervenidos de sendos tumores en ángulo pontocerebeloso con diagnóstico clínico de neurinoma revelaron tumores combinados consistentes en colisión de neurinoma con meningioma. Esta combinación, aunque muy rara, está descrita en pacientes NF2, y precisamente en la localización del ángulo pontocerebeloso⁸.

En referencia a los meningiomas de la fosa posterior, queremos resaltar una de sus variantes. Se trataba de una mujer de 63 años, intervenida de un meningioma de células claras del ángulo pontocerebeloso derecho, y tratada posteriormente con radiocirugía γ . Nueve años después presentó un recurrencio que requirió nueva cirugía. El cuadro morfológico de la recidiva era similar al tumor inicial, aunque modificado por el tratamiento, en el sentido de presentar amplias áreas fibrogliales achacables al efecto de la radiocirugía. El meningioma de células claras sabemos que es una variante de los meningiomas con mayor agresividad, que suele expresarse por mayor tendencia a las recidivas, hasta en el 61% de los casos. Su localización en el ángulo pontocerebeloso no es infrecuente, alcanzan el 21% o más de los casos^{7,16}.

Con esta aportación hemos pretendido dos objetivos: comunicar la frecuencia de las diferentes entidades neoplásicas en la serie de 350 tumores de la fosa posterior de la FJD y comentar aspectos morfológicos poco frecuentes, que pueden aparecer en los tumores de esta localización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker RL, Becker AD, Sobel DF. Adult medulloblastoma: review of 13 cases with emphasis on MRI. *Neuroradiology*. 1995;37:104-8.
2. Bonneville F, Sarrazin JL, Marsot-Dupuch K, et al. Unusual lesions of the cerebellopontine angle: a segmental approach. *Radiographics*. 2001;21:419-38.
3. Burger PC, Scheitauer BW. Tumors of the central nervous system. AFIP Atlas of tumor pathology. Series 4. Washington DC: 2007.
4. Burkhard K, Di Patre PL, Schüller D, et al. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg*. 2003;98:1170-4.

Tumores de la fosa posterior

- Choi JY, Chang KH, Yu IK, et al. Intracranial and spinal ependymomas: review of MR images in 61 patients. *Korean J Radiol.* 2002;3:219-28.
- Guyotat J, Signorelli F, Desme S, et al. Intracranial ependymomas in adult patients: analyses of prognostic factors. *J Neurooncol.* 2002;60:255-68.
- Jain D, Sharma MC, Sarkar C, et al. Clear cell meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of nine cases. *J Neurooncol.* 2007;81:315-21.
- Kim DG, Paek SH, Chi JG, Chun YK, Han DH. Mixed tumour of schwannoma and meningioma components in a patient with NF-2. *Acta Neurochir (Wien).* 1997;139:1061-4.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.* Lyon: IARC Press; 2007.
- Prayson RA. Clinicopathologic study of 61 patients with ependymoma, including MIB-1 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol.* 1999;3:11-8.
- Prayson RA, Suh JH. Subependymomas: clinicopathologic study of 14 tumors, including comparative MIB-1 immunohistochemical analysis with other ependymal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123: 306-9.
- Requena I, Arias M, López-Ibor L, et al. Cavernomas of the central nervous system. Clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:590-4.
- Sachdeva MU, Vankalakunti M, Rangan A, Radotra BD, Chhabra R, Vasishtha RK. The role of immunohistochemistry in medulloblastoma: a case series highlighting divergent differentiation. *Diagn Pathol.* 2008;25:3-18.
- Sarrazin J, Hélie O, Cordoliani Y. Cerebellopontine angle tumors in adults. *J Radiol.* 2000;81:675-9.
- Taratuto AL, Molina HA, Díez B, Zúccaro G, Monges J. Primary rhabdomyosarcoma of brain and cerebellum. Report of four cases in infants: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol.* 1985;66:98-104.
- Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van Houten C, Miller G, Meyer FB. Clear cell meningioma: a clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:493-505.

Diagnóstico por imagen en los tumores de la fosa posterior

J.A. Villanúa Bernués¹, E. Fernández Pardávila¹ y J.A. Larrea Peña²

¹Unidad Donostia. Osatek SA, San Sebastián

²Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Donostia, San Sebastián

INTRODUCCIÓN

Los tumores craneales se encuentran en el 2% de las necropsias y son los responsables del 1% de los ingresos hospitalarios. Los tumores cerebrales primarios suponen entre el 50-66% del total y las metástasis representan el resto en adultos. En niños, la mayoría de los tumores cerebrales son primarios, siendo los metastásicos mucho menos frecuentes. Tanto los tumores cerebrales primarios como los metastásicos pueden ser estudiados atendiendo a su localización anatómica, siendo esta aproximación una de las bases de la neuroimagen moderna.

Los tumores supratentoriales suponen la mayor parte de las neoplasias cerebrales primarias en adultos, y de ellos el 50% son gliomas. El 70% de los gliomas son astrocitomas, más del 50% de los que corresponden a astrocitomas anaplásicos y glioblastomas multiformes. El segundo tumor cerebral primario en frecuencia (15-20% del total) es el meningioma (en el 75% de los casos son supratentoriales). El 8% de las tumoraciones cerebrales primarias en adultos ocurren en la región selar, siendo el adenoma de hipófisis la tumoración más frecuente a este nivel. Los oligodendrogliomas

suponen el 5% de todos los tumores cerebrales primarios; la mayoría se dan en adultos y en localización supratentorial. Por último, los linfomas suponen del 1-2% de los tumores cerebrales primarios, y la mayor parte se localizan en el área supratentorial.

Por otra parte, el 52% de las tumoraciones cerebrales en niños son supratentoriales. Algo menos del 50% de ellas son astrocitomas de hemisferios cerebrales, la mayor parte de bajo grado. Un 12% son craneofaringiomas, otro 12% gliomas optoquiasmáticos e hipotalámicos (también la mayoría de bajo grado). El resto corresponde a tumores de la región pineal (germinomas entre ellos), teratomas (en línea media y especialmente frecuentes en menores de 2 años), tumores neuroectodérmicos primitivos-PNET, papilomas de plexos coroideos y poco frecuentemente gangliogliomas y oligodendrogliomas.

PRINCIPALES TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR

Las tres neoplasias primarias infratentoriales más comunes en adultos son extraaxiales, a

Tumores de la fosa posterior

saber: schwannoma, meningioma y quiste epidermoide. Así, en adultos son menos frecuentes las neoplasias primarias intraaxiales, de entre las que destacan por su mayor incidencia el heman-gioblastoma y el glioma de tronco. De hecho, la neoplasia cerebral intraaxial infratentorial más frecuente en adultos, con gran diferencia, es la metástasis de tumores primarios extracraneales (entre el 15-20% de la totalidad de las metástasis intracraneales se dan en la fosa posterior).

Finalmente, el 48% de las neoplasias cerebrales en niños son infratentoriales. Un 33% de ellas son astrocitomas cerebelosos; el más frecuente de ellos, el astrocitoma pilocítico. Un 25% son astrocitomas de tronco, la mayor parte infiltrantes de bajo grado. Otro 25% suponen los meduloblastomas-PNET. Por último, un 12% son representados por los ependimomas⁷.

En las páginas de este capítulo revisaremos las tumoraciones cerebrales primarias infratentoriales más frecuentes, tanto en adultos como en niños.

Astrocitomas pilocíticos

El astrocitoma pilocítico es la neoplasia glial más frecuente del SNC en edad pediátrica y el más común de los tumores pediátricos cerebelosos (85% de ellos). Constituye el 10% de todas las neoplasias intracraneales en la infancia, del 0,6-5% de todos los tumores intracraneales y del 1,7-7% de todos los gliomas.

El 75% de los pacientes lo presentan antes de los 20 años, ocurriendo sólo en un 25% de los casos en mayores de 18 años. No ha sido descrita una distribución preferente por sexo. La mayoría de los casos se desarrollan en o cerca de la línea media: cerebelo (16-71% vermis, 29-53% hemisferios cerebelosos, un 23% en ambos, y 34% afectando además al tronco con crecimiento exofítico en su superficie), quiasma o nervios ópticos, región hipotálamo-talámica. Las localizaciones menos frecuentes son: hemisferios cerebrales, sistema ventricular, cisterna del velo interpósito y médula espinal. En adultos, cuando se da en ellos, la localización más frecuente son los hemisferios cerebrales (lóbulo temporal).

Ha sido bien documentada su relación con la neurofibromatosis tipo I (NF-I), sobre todo en localizaciones relacionadas con la vía óptica

(quiasma o nervios ópticos). Su presentación clínica es típicamente tórpida, dependiendo preferentemente de la localización de la lesión; así, los tumores cerebelosos se manifiestan con cefalea, vómitos, trastornos de la marcha, alteración de esfínteres, visión borrosa y papiledema.

En TC aparecen con un margen bien delimitado, forma oval o redondeada y tamaño menor de 4 cm. Tienen un centro de aspecto quístico asociado a un nódulo mural isodenso en relación con el parénquima cerebeloso. Pueden calcificarse en algunos casos y realzan intensamente tras la administración de contraste en un 94%. El 82% de los casos se localizan cerca del sistema ventricular.

En RM se presentan típicamente isointensos o hipointensos en relación con el parénquima cerebral en secuencias ponderadas T1 e hiperintensos en secuencias ponderadas T2 en relación con la misma referencia. Como es de esperar en un tumor de baja agresividad histológica, se circundan de un menor grado de edema vasogénico que los grados III y IV de la clasificación histológica de la OMS para tumores cerebrales. Dada su capacidad multiplanar, la RM es la técnica de neuroimagen de elección para el estudio del astrocitoma pilocítico.

Se han descrito cuatro patrones en imagen para los astrocitomas pilocíticos: 1) masa quística sin realce en el margen y con un nódulo mural captante (21%) (Fig. 1); 2) masa quística con realce en su margen y nódulo mural captante (46%); 3) masa necrótica con un área central no captante (16%), y 4) masa predominantemente sólida con un componente quístico pequeño o inexistente (17%) (Fig. 2).

La captación de la pared del componente quístico no indica necesariamente afectación tumoral; así, la resección de la pared del componente quístico no ha sido asociada a una mejoría de la supervivencia. Cuando el astrocitoma pilocítico afecta al nervio óptico, se manifiesta como una masa intraconal que ocasiona un acodamiento o bucle del nervio secundariamente, debido al efecto de masa de la tumoración en sí misma sobre éste y a la congestión vascular asociada. Manifestaciones atípicas de este tipo de tumores pueden incluir masas de aspecto multiquístico asociadas a heterotopias de sustancia gris o presencia de componente hemorrágico en el lecho del tumor o espacio subaracnoideo.

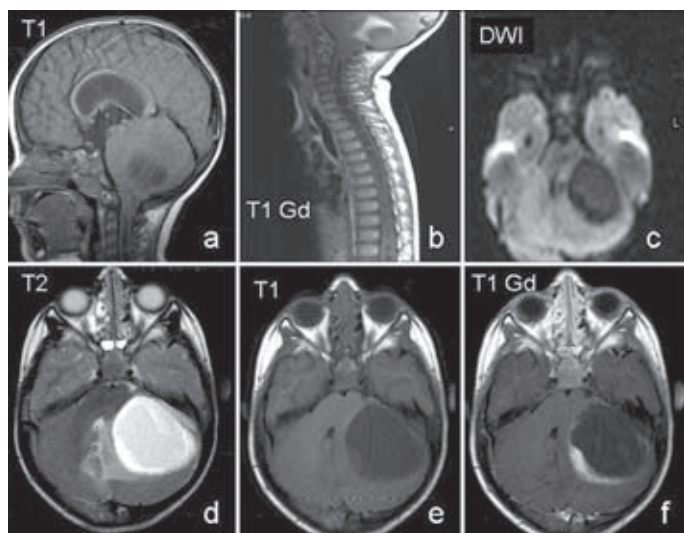
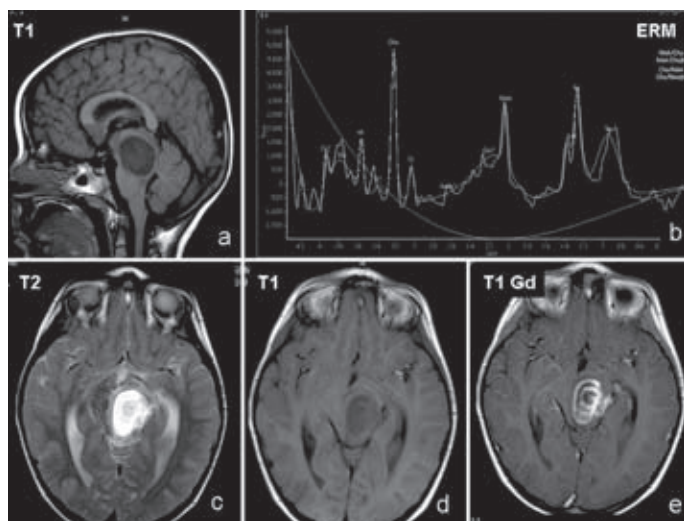


Figura 1. Astrocitoma pilocítico-patrón preponderante quístico. Imágenes de RM. **A:** T1 sagital cerebral sin contraste. **B:** T1 sagital columna cervical con contraste. **C:** imagen isotrópica difusión DWI axial cerebral. **D:** T2 axial cerebral. **E:** T1 axial cerebral sin contraste. **F:** T1 axial cerebral con contraste. Lesión intraaxial corticosubcortical hemisférica cerebelosa izquierda, quístico-sólida, aunque con preponderancia del primer componente que alberga un nódulo mural sólido medial captante intensamente tras la administración de gadolinio.

Figura 2. Astrocitoma pilocítico-patrón preponderante sólido. Imágenes de RM. **A:** T1 sagital cerebral sin contraste. **B:** ERM, técnica voxel único, tiempo eco 26 ms. **C:** T2 axial cerebral. **D:** T1 axial cerebral sin contraste. **E:** T1 axial cerebral con contraste. Lesión intraaxial que asienta en el pedúnculo cerebral izquierdo, quístico-sólida, aunque con preponderancia del segundo componente que presenta una captación intensa, periférica y heterogénea tras la administración de gadolinio. El estudio de ERM muestra un perfil tumoral agresivo (más agresivo que cualquier otro bajo grado) con aumento de Cho, disminución de NAA y presencia de Lac y, en menor grado, Lip, como es propio de los astrocitomas pilocíticos.



En estudios de ERM se han descrito elevación de los cocientes Cho en relación con NAA (Cho/NAA), Cho frente a Cr (Cho/Cr) y Lac frente a Cr (Lac/Cr) en los componentes sólidos del astrocitoma pilocítico en relación con el tejido cerebeloso normal. No obstante, los lípidos se encuentran mínimamente elevados en comparación con lo observado en las metástasis o glioblastomas multiformes. La elevación del Lac se ha atribuido a alteraciones en el metabolismo mitocondrial.

Los controles de seguimiento en neuroimagen se recomiendan cada 3 meses durante los primeros 2 años, seguidos de controles cada 6 meses otros 2 años, y, finalmente, controles anuales a partir de los 4 años del tratamiento. Esta pauta de seguimiento es también aplicable a los tumores que afectan al nervio óptico. No estaría indicado el estudio de la médula espinal en los pacientes con tumoración única y sin clínica relacionada. Tampoco se de-

Tumores de la fosa posterior

berían buscar con *screening* lesiones del nervio óptico en pacientes con NF-I sin síntomas. El pronóstico es excelente, con una supervivencia del 79% a los 20 años. La mayoría de las recidivas se dan en los primeros 4 años tras la cirugía, y las tasas de supervivencia entre los casos de resección parcial y total no son estadísticamente diferentes.

Se han descrito numerosos casos de regresión espontánea de astrocitomas pilocíticos tanto en pacientes NF-I como en los no afectados por esta facomatosis³.

Meduloblastomas

Constituyen la neoplasia maligna más frecuente en edad pediátrica, el tumor primario más frecuente en fosa posterior en niños (38%) y la segunda neoplasia cerebral en frecuencia en edad pediátrica precedida por el astrocitoma pilocítico. Constituye del 12-25% de los tumores pediátricos del SNC y del 0,4-1% de los mismos en adultos. Muestra una preponderancia por el sexo masculino (61,5%). La edad media del diagnóstico es de 13 años, siéndolo el 77,4% antes de los 19 años. Cuando el meduloblastoma se da en adultos, el 63% se presenta en sujetos entre 20-40 años. Se han descrito casos familiares (pacientes de primer grado). El cerebelo es la localización más frecuente (94,4%), y más del 75% se sitúa en la línea media (vermis). Localizaciones más laterales en hemisferios cerebelosos se dan típicamente cuando estos tumores se presentan en púberes, adolescentes y adultos (masas de margen peor definido). La infiltración del tronco es común (33%). Otras localizaciones menos frecuentes son: el IV ventrículo (3%), otras áreas del cerebro (2,1%) y la médula espinal (0,6%). Es un tumor muy radiosensible, siendo la combinación de cirugía y radioterapia la asociación terapéutica más utilizada.

En TC aparecen como masas hiperdensas (89%), bien delimitadas en el vermis, rodeadas de edema vasogénico (95%), provocando hidrocefalia y captando homogéneamente (97%) tras la administración de contraste en menores de 10 años. Pueden presentar quistes (59%, hasta en el 82% cuando este tipo de tumores se dan en adultos) y calcificaciones (22%). Más raramente muestran un margen mal delimitado y no rodearse de edema vasogénico.

En RM se presentan típicamente iso o hipointensos en relación con la sustancia blanca en secuencias ponderadas en T1, y con señal variable en relación con la misma referencia en secuencias ponderadas T2. Esta heterogeneidad es mayor que la observada en estudios de TC. La mayoría realza tras la administración de contraste, pero este realce es heterogéneo.

En estudios de ERM típicamente muestra elevación de los cocientes Cho en relación con NAA (Cho/NAA), Cho frente a Cr (Cho/Cr) y ocasionalmente elevación de Lac o Lip.

Los patrones de crecimiento hacia la cisterna magna y del ángulo son poco frecuentes (3-14%). Su superficie es típicamente muy nodular. En adultos es frecuente la variedad desmoplásica (hipointensa en secuencias T2 reflejando hiper celularidad y *ratio* núcleo-citoplasmáticas altas) que afecta extensamente a las meninges adyacentes, simulando a veces el aspecto de un meningioma.

La diseminación leptomenígea ocurre hasta en el 33% de los casos y puede afectar a las válvulas ventriculoperitoneales (hasta 20%), con posible extensión a cavidad abdominal. Esta diseminación se estudia con RM tras la administración de contraste (sensibilidad del 83%), aunque debe evitarse ser practicada en las 2 semanas siguientes a la cirugía para evitar falsos positivos (sangrado e irritación menígea reactiva).

La diseminación extraneural es rara, aunque el meduloblastoma es el tercer tumor craneal que más las genera tras el glioblastoma multiforme y meningioma. Se da más en casos de niños jóvenes, con afectación subaracnoidea difusa. Las localizaciones más afectas son huesos (77%, estas escleróticas en el 65% y líticas en el 35%) y ganglios linfáticos (33%).

Los controles de seguimiento en neuroimagen que deben incluir el cerebro y la médula espinal se recomiendan cada 3-6 meses durante los primeros 5 años, para detectar precozmente una recidiva y ensayar terapias de rescate. Las recidivas son desafortunadamente muy frecuentes. El pronóstico de supervivencia general es del 50-80% a los 5 años, mejor en los pacientes diagnosticados entre los 10-19 años de edad, mujeres, y de localización tumoral en hemisferios cerebelosos².

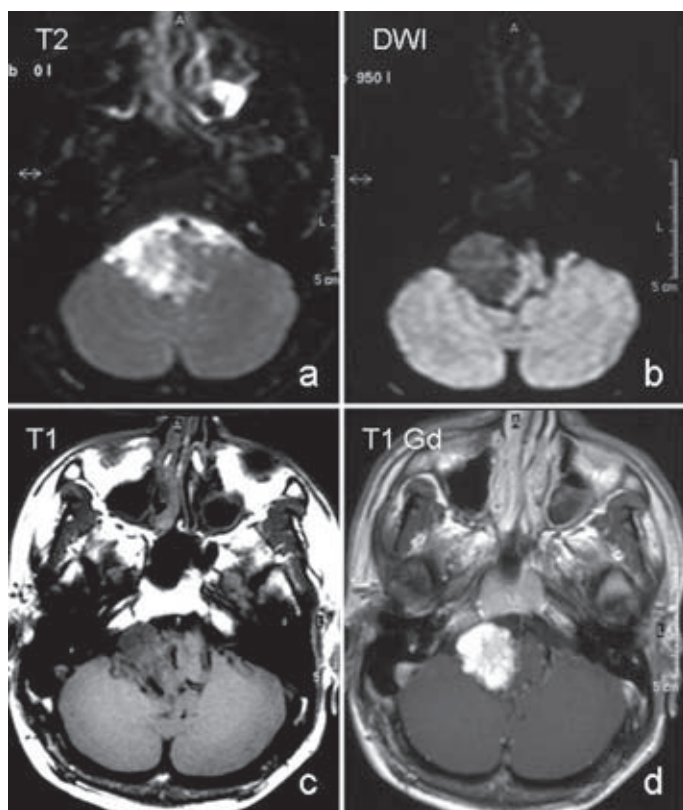


Figura 3. Hemangioblastoma. Imágenes de RM. **A:** T2 axial cerebral. **B:** imagen isotrópica difusión DWI axial cerebral. **C:** T1 axial cerebral sin contraste. **D:** T1 axial cerebral con contraste. Lesión intraaxial que afecta al tecto y tegmento bulbar derecho de cuyo margen más lateral crece hacia la parte caudal de la cisterna del ángulo pontobulbocerebeloso ipsilateral, sólida, con un estroma muy vascularizado, de baja celularidad y señal en DWI (sin restricción), captante intensamente tras la administración de gadolinio y con estructuras vasculares de aferentes de aspecto serpiginoso (**C**) en su margen medial y posterior.

Hemangioblastomas

Representa del 15-25% de los tumores cerebrales primarios en edad pediátrica y un 33% de todos los tumores de fosa posterior en esta población. Solamente suponen el 1% de las tumoraciones del SNC en adultos. Son la manifestación más común de la enfermedad de VHL (44-72%) en SNC. El 75% ocurre en menores de 15 años, el 50% antes de los 10 años. Existe un segundo pico de incidencia entre los 24-30 años de edad. Cuando se asocia a VHL se da en pacientes más jóvenes y presenta un peor pronóstico.

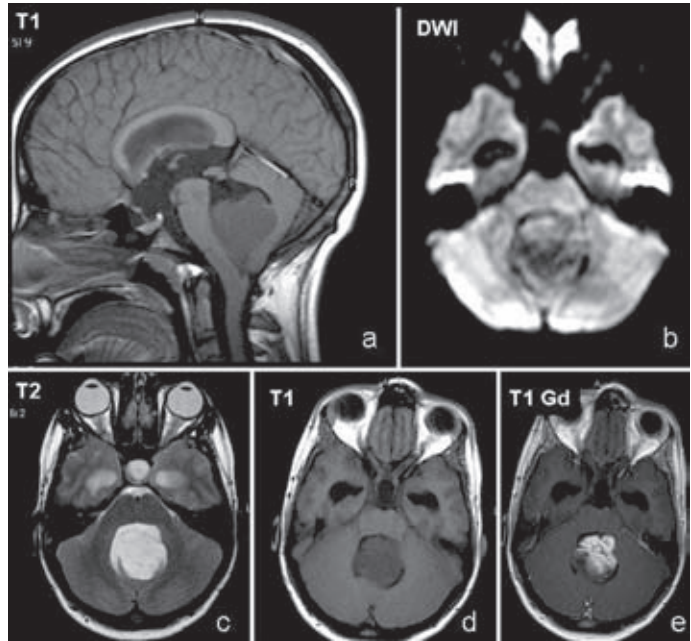
Típicamente se localiza en el cerebelo (44-72%) y la médula (13-59%), siendo las localizaciones supratentoriales más raras. Solamente el 5-30% de los hemangioblastomas cerebelosos se dan en pacientes VHL, mientras que el 80% de los casos medulares se dan en ellos.

Los hemangioblastomas son lesiones muy vasculares que captan rápidamente contraste (Fig. 3). Pueden ser sólidos, quísticos, hemorrágicos o mixtos, aunque el patrón más frecuente es quístico, con un nódulo mural. Las lesiones medulares se suelen asociar a cavidades siringomiélicas.

En RM se presentan típicamente como lesiones de intensidad de señal media en secuencias ponderadas T1 y alta señal en secuencias T2. Se utilizan frecuentemente secuencias T1 sin y con contraste para detectar el componente sólido. Se suelen identificar arterias aferentes y venas de drenaje como estructuras tubulares de vacío de señal en secuencias ponderadas T1 tras contraste en la periferia del componente sólido (Fig. 3).

En pacientes con VHL un estudio de RM basal de cráneo y médula debe ser practicado a

Figura 4. Ependimoma. Imágenes de RM. **A:** T1 sagital cerebral. **B:** imagen isotrópica difusión DWI axial cerebral. **C:** T2 axial cerebral sin contraste. **D:** T1 axial cerebral sin contraste. **E:** T1 axial cerebral con contraste. Lesión intraventricular que ocupa el cuarto ventrículo, desplazando anteriormente el tronco y posteriormente el vermis, sólida, con un estroma poco celular, de baja señal en DWI (sin restricción), captante intensa y heterogéneamente tras la administración de gadolinio en su margen anterior y produciendo hidrocefalia obstructiva supratentorial, con dilatación de ambas astas temporales.



los 20 años, seguido de un control clínico anual, con la repetición del estudio de neuroimagen ante la aparición de síntomas⁵.

Ependimomas

Constituyen del 6-12% de todos los tumores cerebrales pediátricos y un 33% de todos los tumores cerebrales en niños menores de 3 años.

Se pueden presentar en un rango amplio de edad (1 mes - 81 años). No muestran predilección por sexos. La mayoría de los ependimomas de fosa posterior se dan en niños (con una media de 6 años). Para los supratentoriales la edad media es de 18-24 años.

El 60% son de localización infratentorial (90% IV ventrículo) y 40% supratentorial. De los ependimomas intraventriculares el 58% se originan en el IV ventrículo (Fig. 4), mientras que el 42% lo hacen en el III ventrículo y ventrículos laterales. Los ependimomas supratentoriales son más comúnmente extraventriculares (especialmente en niños). Los de localización intraventricular son masas bien delimitadas que ocupan la luz ventricular, pudiéndose extender al

parénquima adyacente. Cuando asientan en el IV ventrículo pueden extenderse a través de los forámenes de Luschka a la cisterna del ángulo y foramen magno.

En TC aparecen como masas isodensas en relación al reto del parénquima, parcialmente calcificadas (40-80% desde tamaño puntiforme a otros mayores). Muestran realce intenso tras la administración de contraste en las áreas isodensas no quísticas. Los ependimomas supratentoriales se localizan más frecuentemente en disposición extraventricular y albergan frecuentemente quistes.

En RM se presentan típicamente, cuando tienen localización intraventricular, como isointensos, con la sustancia gris en secuencias ponderadas T1 e hiperintensos T2. Esta heterogeneidad de señales traduce los componentes de calcificación, hemorragia y quistes que estos tumores pueden mostrar. Los ependimomas supratentoriales se muestran iso o hipointensos en secuencias T1 e hiperintensos en T2.

La RM se considera la modalidad de neuroimagen de elección, aunque la TC es claramente superior en la detección de calcificaciones. El seguimiento postoperatorio es crucial para la

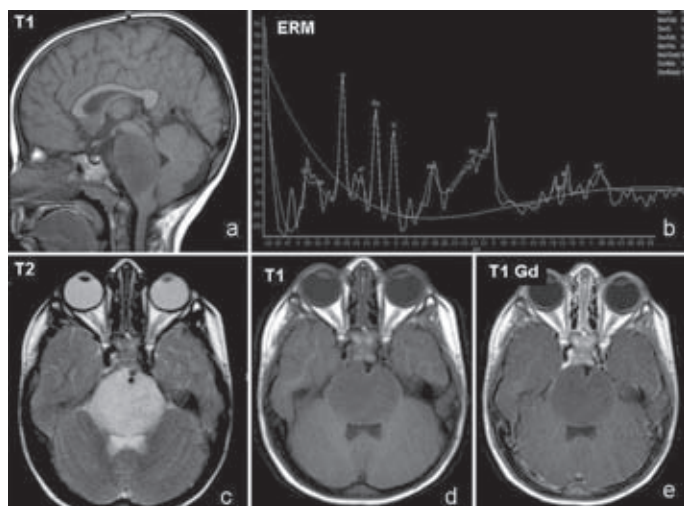


Figura 5. Astrocitoma fibrilar. Imágenes de RM. **A:** T1 sagital cerebral sin contraste. **B:** ERM, técnica voxel único, tiempo ECO 144 ms. **C:** T2 axial cerebral. **D:** T1 axial cerebral sin contraste. **E:** T1 axial cerebral con contraste. Lesión intraaxial que deforma de modo expansivo el puente, sólida, con un estroma hipointenso T1, hiperintenso T2 y no captante tras la administración de contraste. El estudio de ERM muestra un perfil tumoral no agresivo con ligero aumento de Cho, disminución de NAA y sin práctica presencia de Lac y Lip, como es propio de los astrocitomas fibrilares de bajo grado.

identificación de tumor residual que pueda tener un impacto negativo en las tasas de supervivencia de estos pacientes (a 5 años 50% libre enfermedad niños y 57,1% en adultos)⁴.

Neurinomas

Son tumores frecuentes (6-8% tumoraciones primarias del SNC) derivados de las células de Schwann. Se presentan entre los 40-60 años. Pueden afectar a los pares craneales; los más frecuentemente interesados: estatoacústico (90-95% del total), trigémino (0,07-0,28%) y facial. Aparecen encapsulados, ovoides, mostrando áreas de degeneración quística y posible transformación hemorrágica. No malignizan. Se asocian con la NF-II cuando afectan al estatoacústico con carácter bilateral.

En TC aparecen como masas iso-ligeramente hipodensas, con calcificación, quistes o hemorragia. Captan intensamente tras la administración de contraste.

En RM se presentan típicamente como lesiones de intensidad de señal ligeramente hipo o isointensas en secuencias ponderadas T1 e hiperintensas en secuencias T2. Captan tras la administración de contraste: homogéneamente (67%), ligeramente inhomogéneo (10%) y heterogéneamente con áreas de degeneración quística (22%). El componente cisternal suele ser mayor que el intracanalicular. Producen cambios

de edema en el tronco por efecto de masa a expensas del componente cisternal cuando éste es de gran tamaño¹.

TUMORACIONES MENOS FRECUENTES

Astrocitoma fibrilar bajo grado

Suponen del 10-15% de los astrocitomas. Se dan preferentemente en niños y adultos entre 20-40 años. Se localizan en los hemisferios cerebrales en situación corticosubcortical, aun cuando menos frecuentemente pueden afectar al tronco (Fig. 5). Pueden aparecer como masas focales o tener un comportamiento más infiltrante. En TC sin contraste aparecen hipodensas en relación con el resto del parénquima, calcificando en un 15-20%. La transformación hemorrágica es rara. En RM hipointensas en T1, hiperintensas en T2. Pueden captar tras la administración de contraste (15-40%). En estudios de ERM típicamente muestra una discreta elevación de los cocientes Cho en relación con NAA (Cho/NAA), Cho frente a Cr (Cho/Cr) y sin elevación de Lac o Lip⁶.

Glioblastoma multiforme

El GBM es un tumor primario de SNC y supone la quinta neoplasia primaria más co-

Tumores de la fosa posterior

mún, con una incidencia media de 5-10 casos/100.000 habitantes/año. Se ha descrito en todos los grupos de edad, aunque es más frecuente en adultos de avanzada edad (pico entre 65-75 años). La prevalencia de GBM en el cerebelo es extremadamente baja comparada con la supratentorial. Sus características (necrosis, captación marginal irregular, posible degeneración hemorrágica y edema circundante) son las mismas que en otras localizaciones. Los astrocitomas fibrilares de tronco clásicamente vistos en niños pueden progresar a GBM, si bien esta tendencia se ve ligeramente incrementada tras la radioterapia. También se han descrito casos de GBM en tronco en adultos⁸.

Papiloma de plexos coroideos

El papiloma de plexos coroideos ocurre principalmente en niños, aunque también se da en adultos. Derivan de las células neuroepiteliales de los plexos coroideos, pudiendo aparecer en cualquier localización en la que exista plexo coroideo. En adultos se localiza en el IV ventrículo, extendiéndose a través del foramen de Luschka a la cisterna del ángulo. En TC aparece hiperdenso, con posibles calcificaciones y áreas de degeneración quística. En RM aparece iso-intenso, irregular en su contorno y captante homogéneamente tras la administración de contraste, asociándose frecuentemente al desarrollo de hidrocefalia, que en parte puede ser explicada por la propia producción de líquido cefalorraquídeo que el tumor genera. No produce edema en el tronco ni remodela las estructuras óseas adyacentes^{1,4}.

CONCLUSIONES

El diagnóstico por imagen de los tumores de fosa posterior sigue basándose en la sospecha

de su verosimilitud por su localización extraintraaxial, que se ve complementada por otras características visualizadas en estudios de TC (componente hemorrágico y presencia de calcificación) y RM (disposición tridimensional de la lesión, captación tras la administración de contraste, características de señal o densidad, grado de celularidad del estroma tumoral estudiado en RM-difusión [DWI-ADC], cuantificación por técnicas de perfusión [fundamentalmente RM] y ERM que ayudan a gradar la agresividad de la lesión y elegir un lugar significativo y seguro para la biopsia). En la actualidad técnicas como la tractografía, basada en la imagen por tensor de difusión DTI, permite a su vez elegir las vías de abordaje menos arriesgadas en tumores de fosa posterior, identificando la localización del tumor y de las principales vías sensitivas y motoras que discurren a través del tronco y cerebelo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonneville F, Sarrazin JL, Marsot-Dupuch K, et al. Unusual lesions of the cerebellopontine angle: a segmental approach. *RadioGraphics*. 2001;21:419-38.
2. Koeller KK, Rushing EF. From the archives of the AFIP. Medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2003;23:1613-37.
3. Koeller KK, Rushing EF. From the archives of the AFIP. Pilocytic astrocitoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2004;24: 1693-708.
4. Koeller KK, Sandberg GD. From the archives of the AFIP. Cerebral intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 2002;22:1473-505.
5. Leung RS, Biswas SV, Duncan M, Rankin S. Imaging features of Von Hippel-Lindau disease. *RadioGraphics*. 2008; 28:65-79.
6. Osborn AG. Astrocytomas and other glial neoplasms. En: Osborn A. *Diagnostic neuroradiology*. 1.ª ed. St. Louis-Missouri: Mosby-Year Book, Inc; 1994. p. 529-78.
7. Osborn AG, Rauschnig W. Brain tumors and tumorlike masses: classification and differential diagnosis. En: Osborn A. *Diagnostic neuroradiology*. 1.ª ed. St. Louis-Missouri: Mosby-Year Book, Inc; 1994. p. 401-528.
8. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1996;16:1413-38.

La tractografía en el estudio de los tumores de la fosa posterior

J. Escribano Vera y J. Álvarez-Linera Prado

Departamento de Neurorradiología, Hospital Rüber Internacional, Madrid

INTRODUCCIÓN

En una monografía anterior revisamos el papel de las técnicas de DTI por RM, incluyendo la tractografía derivada de esta última, en el análisis de los gliomas cerebrales, refiriéndonos casi exclusivamente a aquellos que se encontraban localizados en el compartimiento supratentorial, principalmente los que se relacionaban con la vía motora. Analizamos los principios físicos y las características más importantes de las técnicas estudiadas, y cómo y por qué nos permiten determinar las propiedades microestructurales y el estado fisiológico de los tejidos. Finalmente, revisamos sus capacidades para efectuar una caracterización tisular de las masas cerebrales, en un intento de discriminar si son o no lesiones neoplásicas, estimar la posible histología y grado tumoral, diferenciar el edema de la infiltración tumoral, monitorizar la respuesta al tratamiento y cuantificar el daño provocado por las distintas terapias en la sustancia blanca. Finalmente, examinamos el papel de la DTI para evaluar la relación de las lesiones con tractos específicos de la sustancia blanca cerebral, valorando su integridad y desplazamiento, pudiendo convertirse en un sistema de planificación prequirúrgica y de guía intraoperatoria. En el pre-

sente capítulo nos centraremos en el estudio mediante DTI de los gliomas localizados en las estructuras infratentoriales, especialmente en el tronco cerebral.

Las imágenes de tractografía obtenidas mediante técnica de DTI son una herramienta aún en fase de desarrollo, pero ya con aplicación clínica, que nos permiten, tanto a los investigadores como a los clínicos, identificar los tractos de sustancia blanca y seguir sus trayectorias. La DTI está siendo utilizada para revelar las bases anatómicas de las redes neurales funcionales, permitiéndonos la caracterización de la arquitectura de redes complejas, base del conocimiento estructural y funcional del cerebro, identificándose en gran número de casos tractos que sugieren conexiones directas que no eran conocidos en los estudios anatómicos previos.

En los últimos años ha continuado el desarrollo de nuevos métodos para la obtención de tractogramas que consiguen visualizar los haces de sustancia blanca con mayor extensión y resolución, consiguiendo un adecuado análisis de su organización somatotópica¹⁵. Ya existen atlas que muestran la disposición de los principales haces de sustancia blanca mediante DTI, algunos de ellos disponibles libremente en internet, lo que

nos permite estudiar la arquitectura de las vías de sustancia blanca en el cerebro humano en vivo, aportando datos anatómicos detallados no disponibles con los estudios de RM convencionales, que pueden ser utilizados para el análisis de un caso individual o como casos controles⁶. Además, ya disponemos, aunque en fase experimental, de procedimientos para la identificación automática de tractogramas de sustancia blanca basados en la localización y orientación de las fibras. Se está estudiando, y con resultados positivos, el papel de la DTI para predecir las rutas de propagación tumoral en pacientes sometidos a radioterapia⁵. También, es de destacar la aparición de artículos donde se valora el papel de la DTI como herramienta para planificar el tratamiento de las lesiones tumorales, ya sea como generador de mapas cerebrales en cirugía estereotáxica⁷, o construyendo sistemas de realidad virtual previos a la intervención⁸. Finalmente, hay publicaciones, también prometedoras, que estudian su utilidad para valorar las alteraciones funcionales que pueden padecer los pacientes tras diferentes lesiones cerebrales^{13,14}.

ESTUDIO ANATÓMICO MEDIANTE TÉCNICA DE DIFUSIÓN Y TENSOR DE DIFUSIÓN DE LAS ESTRUCTURAS DEL TRONCO CEREBRAL

La técnica de DTI nos permite la obtención de datos cuantitativos a través de los cuales determinamos las características microestructurales y el estado fisiológico de los tejidos. La tractografía permite la realización de una disección virtual de los haces de sustancia blanca en un cerebro humano vivo, al adquirir mapas gráficos que revelan su estructura fibrilar, ya sea en mapas de colores bidimensionales, indicativos de la dirección de las fibras, o a través de complejos algoritmos que permiten una reconstrucción tridimensional virtual de los grandes haces de sustancia blanca, lo que nos permite visualizar la trayectoria del haz de sustancia blanca, su relación con otros y con los núcleos de sustancia gris. La mayor parte de los estudios anatómicos disponibles mediante DTI se han centrado principalmente en los tractos supratentoriales. Utilizando la DTI las fibras del tronco cerebral, incluyendo las conexiones cerebelosas y las vías motoras y sensoriales, pueden ser valoradas en términos de direccionalidad y de su integridad.

El tronco cerebral, incluyendo el mesencéfalo, protuberancia y médula, concentra estructuras de vital importancia en un área relativamente pequeña, presentando importantes dificultades para su estudio mediante la RM convencional, que se resumen en que muchas de estas estructuras son muy pequeñas y complejas, siendo necesaria una alta resolución espacial, y en segundo lugar la ausencia de suficiente contraste para permitir su identificación, no siendo adecuada la diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca. Uno de los aspectos importantes en la obtención de imágenes de DTI es que la cantidad de información anatómica y la resolución de la imagen tienen una relación lineal, de ahí que cuanto mayor campo magnético sea utilizado, mayor relación señal-ruido obtendremos, lo que permitirá una adquisición más rápida y con mayor resolución espacial, habiéndose además desarrollado nuevas técnicas que reducen los artefactos por susceptibilidad magnética provocados por la proximidad de las estructuras óseas de la base del cráneo¹¹.

Los estudios de alta resolución con aparatos de 3T consiguen la identificación de numerosas estructuras anatómicas, incluyendo a los diferentes compartimientos de la médula espinal, tracto óptico y algunos nervios craneales como el III y el V¹¹. Los tractos que podemos reconstruir tridimensionalmente y de forma sistemática en el tronco corresponden a:

- Los pedúnculos cerebelosos superior (Fig. 1 A), medio (Fig. 1 B) e inferior (Fig. 1 C).
- El tracto corticoespinal, mapa direccional (Fig. 2 A) y tractografía (Fig. 2 B), aunque no se puede definir la decusación en el tronco cerebral.
- El lemnisco medial, situado en la zona dorsal del mesencéfalo y la protuberancia, desplazándose anteriormente en la médula, visión lateral (Fig. 3 A) y anterior (Fig. 3 B).
- Las fibras pontinas transversas, que se encuentran dispuestas en dos bandas, una superficial en la protuberancia y otra en una situación media, anterior al lemnisco medial (Fig. 4). Esta última banda incluye fibras sensoriales trigeminales y cocleares.
- La decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores (Figs. 5 A y B) y medios, no pudiendo observarse la de los pedúnculos inferiores, probablemente debido a su pequeño tamaño^{10,12}.

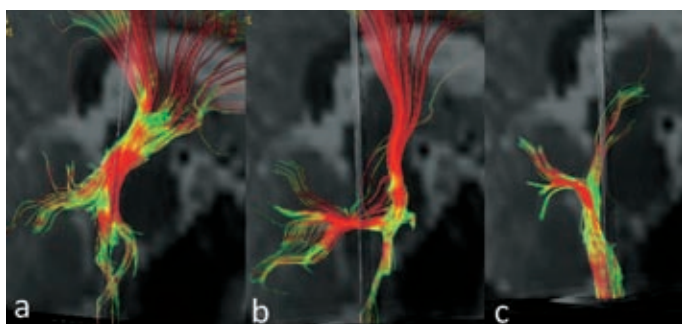


Figura 1. Reconstrucción tridimensional de tractos del tronco cerebral. **A:** pedúnculo cerebeloso superior. **B:** pedúnculo cerebeloso medio. **C:** pedúnculo cerebeloso inferior.

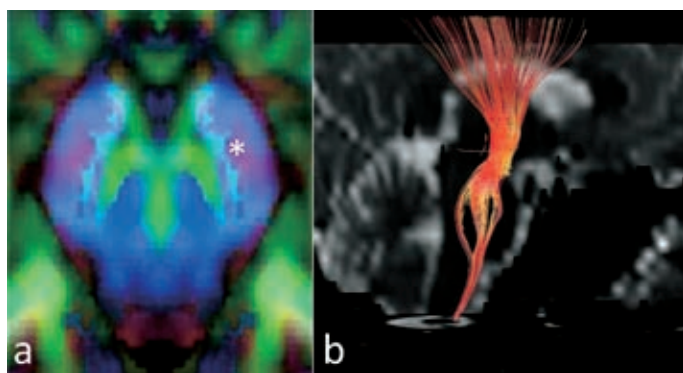


Figura 2. Tracto corticoespinal. **A:** mapa direccional. **B:** tractografía.

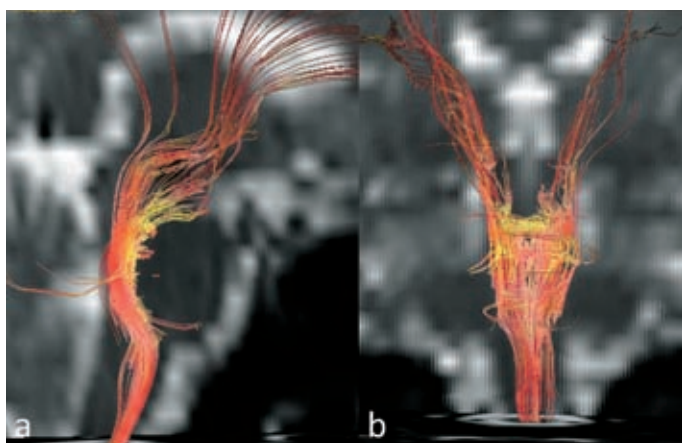


Figura 3. Tractografía del lemnisco medial, situado en la zona dorsal del mesencéfalo y la protuberancia, desplazándose anteriormente en la médula, visión lateral (**A**) y anterior (**B**).

ESTUDIOS DE DIFUSIÓN Y TENSOR DE DIFUSIÓN PARA LA VALORACIÓN DE LOS TUMORES DEL TRONCO CEREBRAL

Existen pocos artículos en la literatura que analicen el valor de la DTI en la enfermedad de

fosa posterior, y en menor número la de carácter neoplásico. Chen, et al.^{1,2} estudiaron la DTI como método de planificación prequirúrgica y de evaluación tras la cirugía en 10 pacientes con tumores del tronco cerebral (tres difusos, siete focales). Analizaron los haces de sustancia blanca adyacentes al tumor y obtuvieron modelos tridi-

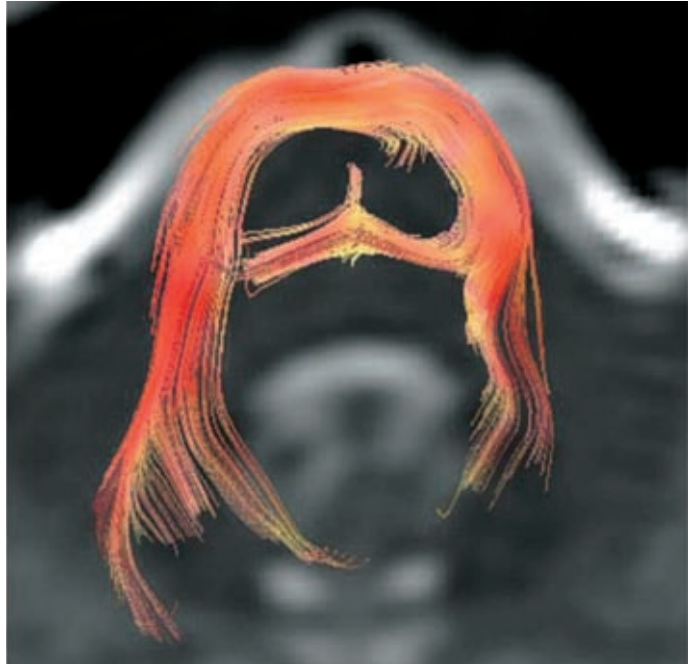


Figura 4. Visualización de la banda de fibras pontinas transversas, localizadas en situación media, anterior al lemnisco medial.

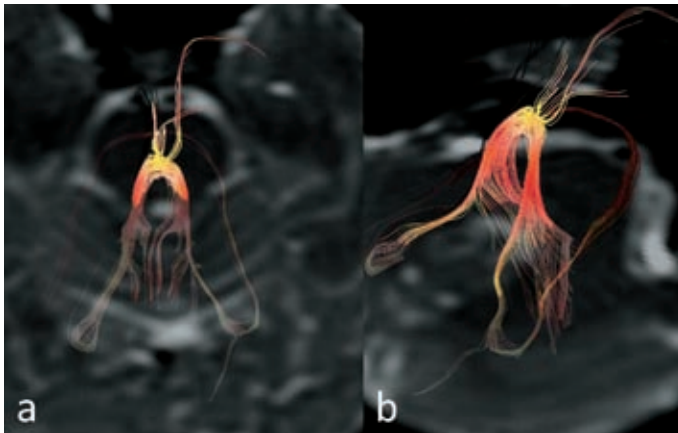


Figura 5. Decusación de los pedúnculos cerebelosos.

mensionales, con especial interés en los tractos corticoespinales y en el lemnisco medial. En su artículo concluyen que la información de la DTI fue superior a la aportada por la RM convencional para cuantificar y visualizar la lesión en las fibras elocuentes del tronco, sirviendo de guía para una mejor planificación de la cirugía, consiguiendo preservar o mejorar la función neurológica de los pacientes. Estos mismos autores²

también emplearon la DTI como guía prequirúrgica para la extirpación de angiomas cavernosos situados en el tronco, integrando la tractografía en un sistema de neuronavegación que hacía posible la visualización de los grandes haces intraoperatoriamente, lo que incrementa la posibilidad de resección total del tumor adyacente a las áreas elocuentes, evitando déficits neurológicos posquirúrgicos.

Los tumores difusos pontinos constituyen un grupo de neoplasias malignas con mucho peor pronóstico que los focales, siendo histopatológicamente astrocitomas fibrilares grado II o astrocitomas anaplásicos grado III. Aunque los tumores difusos pueden ser diferenciados mediante RM convencional de los focales, la distinción entre ambos, en ocasiones, es muy difícil. La RM convencional tampoco puede predecir adecuadamente la localización de los tractos de sustancia blanca, su desplazamiento o invasión. Helton, et al.³ estudiaron la afectación de los haces de sustancia blanca en niños con tumores pontinos (seis difusos, uno focal, cuatro controles con cáncer pero sin afectación pontina y cinco normales). Su análisis reveló diferencias cualitativas en los mapas de color de la DTI y diferencias estadísticamente significativas en la anisotropía fraccional y en el coeficiente de difusión aparente de los tractos afectados por el tumor cuando se comparan con los grupos control. Aunque la apariencia en RM convencional era muy similar en los seis pacientes con patrón de afectación difusa, el patrón de lesión de los tractos de sustancia blanca fue muy variado por DTI, con infiltraciones difusas del haz corticoespinal y de las fibras transversas, más que destrucción, y desplazamiento posterior del lemnisco medial o de uno de los tractos corticoespinales individuales. El glioma focal ensanchaba el haz corticoespinal izquierdo. Los resultados del estudio indicaron que la DTI delimitaba la invasión y el desplazamiento de los tractos afectados, pudiendo en el futuro ayudar a una mejor discriminación entre las lesiones focales y difusas, pudiendo además ser útil para la planificación de una cirugía que posee una significativa morbilidad.

Finalmente, Lui, et al.⁹ analizaron las imágenes de DTI en los haces de sustancia blanca del tronco cerebral para valorar si los resultados de la anisotropía fraccional y de la tractografía se correlacionaban con los déficits neurológicos y la situación clínica de pacientes con tumores de fosa posterior. De los 30 pacientes del estudio, 18 presentaban lesiones difusas, y los 12 restantes focales. Encontraron asociación entre la DTI y la debilidad motora, así como con el curso clínico, de los pacientes con tumores bien circunscritos, mientras que no ocurría lo mismo con las lesiones difusas, posiblemente porque por su naturaleza infiltrativa a lo largo de los tractos de sustancia blanca hace que su efecto sobre ellos sea más

complejo⁴. En pacientes con infartos pontinos también se ha observado una buena correlación entre la integridad del tracto corticoespinal valorado mediante DTI y el pronóstico motor final⁹.

CASOS REPRESENTATIVOS

El primer ejemplo que mostramos es el de un paciente que presenta una lesión expansiva afectando a la región medular y bulbar inferior. La tumoración, correspondiente a un glioma focal grado II, presenta unos contornos bien definidos, es homogénea, con alta señal en las secuencias potenciadas en T2, tanto en el plano sagital (Fig. 6 A) como en el axial (Fig. 6 B), y era de baja intensidad de señal en las secuencias potenciadas en T1. No existía captación patológica de contraste. El estudio de tractografía de alta resolución en visión sagital (Fig. 6 C) muestra como rasgo más llamativo el desplazamiento de los haces de sustancia blanca, sin evidencia significativa de interrupción de los mismos.

El segundo caso corresponde a un paciente que presenta un glioma de bajo grado, de largo tiempo de evolución, que ha sufrido un viraje a anaplásico. La neoplasia afecta a la región bulbar superior, protuberancial y se extendía cranealmente hacia el pedúnculo cerebral derecho, como se objetiva en la imagen sagital potenciada en T2 (Fig. 7 A). A diferencia de la neoplasia observada en el primer caso, la lesión es más extensa, presenta mayor heterogeneidad y muestra captación de contraste, preferentemente periférica y localizada en la región más heterogénea del glioma (Fig. 7 B). El estudio de tractografía en el plano sagital permite observar desplazamiento de las fibras de sustancia blanca, apreciándose además como algunas de ellas se encuentran interrumpidas (Fig. 7 C). El tractograma axial permite apreciar el marcado desplazamiento de la vía corticoespinal en sentido anteromedial en la región del pedúnculo cerebral (Fig. 7 D), pudiendo compararse con su localización normal en el lado contralateral.

El último caso es un glioma anaplásico de la región bulbar y medular superior, como muestra el estudio coronal con potenciación T2 (Fig. 8 A). En esta ocasión la tractografía se caracteriza por un aspecto altamente agresivo, con interrupción de numerosos haces de sustancia blanca en la visión anterior (Fig. 8 B) y lateral oblicua (Fig. 8 C).

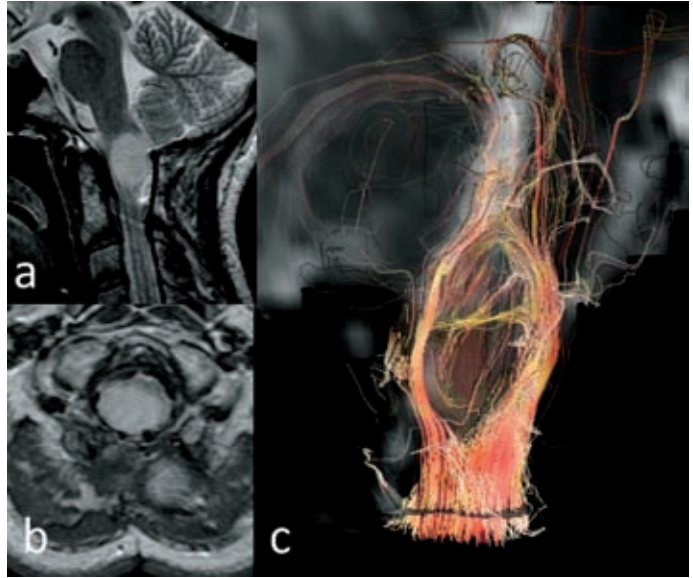


Figura 6. A y B: RM correspondiente a un astrocitoma de bajo grado, localizado en la región bulbomedular. **C:** el estudio de tractografía de alta resolución en visión sagital muestra el desplazamiento de los haces de sustancia blanca, sin evidencia significativa de interrupción de los mismos.

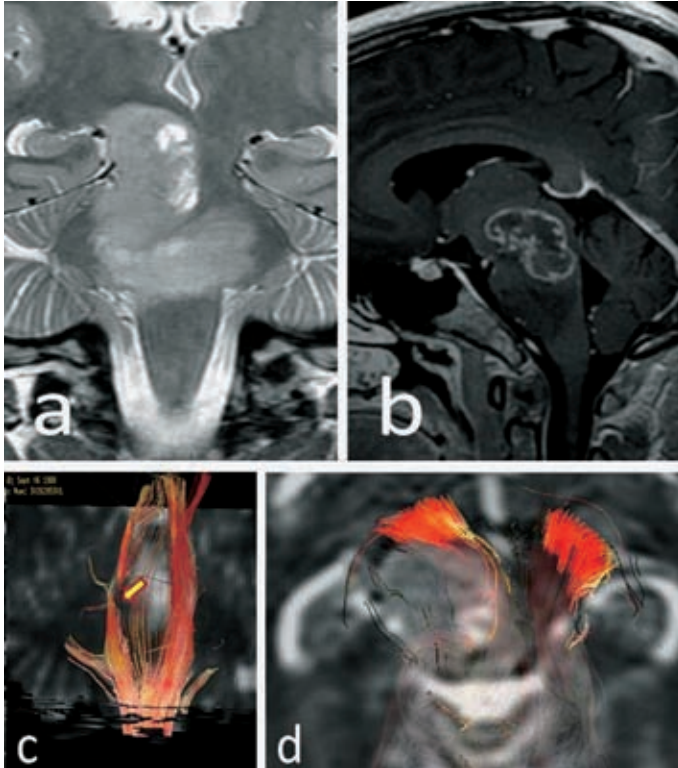


Figura 7. A y B: imágenes de RM correspondientes a un glioma de largo tiempo de evolución, que ha sufrido un viraje a anaplásico. La neoplasia afecta a la región bulbar superior y protuberancial y se extiende hacia el pedúnculo cerebral derecho, como se objetiva en la imagen sagital potenciada en T2 (**A**). El tumor muestra captación de contraste, preferentemente periférica y localizada en la región más heterogénea del glioma (**B**). El estudio de tractografía en el plano sagital muestra desplazamiento de las fibras de sustancia blanca, apreciándose además como algunas de ellas se encuentran interrumpidas (**C**). El tractograma axial permite apreciar el marcado desplazamiento de la vía corticoespinal en sentido anteromedial, en la región del pedúnculo cerebral (**D**), pudiendo compararse con su localización normal en el lado contralateral.

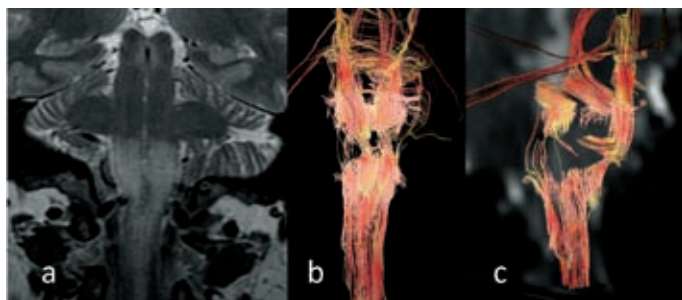


Figura 8. Glioma anaplásico de la región bulbar y medular superior. **A:** RM coronal con potenciación T2. **B y C:** imágenes de tractografía. En este caso la tractografía se caracteriza por un aspecto altamente agresivo, con interrupción de numerosos haces de sustancia blanca, tanto en la visión anterior (**B**) como lateral oblicua (**C**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen X, Weigel D, et al. Diffusion tensor imaging and white matter tractography in patients with brainstem lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149:1117-31.
2. Chen X, Weigel D, et al. Diffusion tensor-based fiber tracking and intraoperative neuronavigation for the resection of a brainstem cavernous angioma. *Surg Neurol*. 2007;68: 285-91.
3. Helton KJ, Week JK, et al. Diffusion tensor imaging of brainstem tumors: axonal degeneration of motor and sensory tracts. *J Neurosurg Pediatrics*. 2008;1:270-6.
4. Helton KJ, Phillips NS, et al. Diffusion tensor imaging of tract involvement in children with pontine tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27:786-93.
5. Krishnan AP, Asher IM, et al. Evidence that MR diffusion tensor imaging (tractography) predicts the natural history of regional progression in patients irradiated conformally for primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71:1553-62.
6. Lawes IN, Barrick TR, et al. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*. 2008;39:62-79.
7. Lemaire JJ, Coste J, et al. Brain mapping in stereotactic surgery: a brief overview from the probabilistic targeting to the patient-based anatomic mapping. *Neuroimage*. 2007;37 Suppl 1:109-15.
8. Lo CY, Chao YP, et al. DTI-based virtual reality system for neurosurgery. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 2007. p. 1326-9.
9. Lui YW, Law M, et al. Brainstem corticospinal tract diffusion tensor imaging in patients with primary posterior fossa neoplasms stratified by tumor type: a study of association with motor weakness and outcome. *Neurosurgery*. 2007; 61:1199-207.
10. Mamata H, Mamata Y, et al. High-resolution line scan diffusion tensor MR imaging of white matter fiber tract anatomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:67-75.
11. Nagae-Poetscher LM, Jiang H, et al. High-resolution diffusion tensor imaging of the brain-stem at 3 T. *AJNR Am J Neuro-radiol*. 2004; 25:1325-30.
12. Salamon N, Sicotte N, et al. Analysis of the brain-stem white-matter tracts with diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*. 2005;47:895-902.
13. Yang DS, Kim DS, et al. Demonstration of recovery of a severely damaged corticospinal tract: a diffusion tensor tractography and transcranial magnetic stimulation follow-up study. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32:418-20.
14. Yoshioka H, Horikoshi T, et al. Diffusion tensor tractography predicts motor functional outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;62: 97-103.
15. Yoshiura T, Kumazawa S, et al. MR tractography based on directional diffusion function validation in somatotopic organization of the pyramidal tract. *Acad Radiol*. 2008;15:186-92.

Técnicas de tratamiento endovascular en los tumores de la fosa posterior

P.A. Saura Lorente y A. Pérez Higuera

Servicio de Neurorradiología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

INTRODUCCIÓN

La cirugía de los tumores hipervasculares localizados en fosa posterior, al igual que los ubicados en región de cabeza y cuello, están asociados a pérdida de grandes cantidades de sangre intraoperatoria, lo cual contribuye a aumentar la morbilidad quirúrgica.

La embolización prequirúrgica de los tumores altamente vascularizados mediante técnicas endovasculares es un recurso terapéutico eficaz y cada vez más utilizado para reducir de forma significativa la hemorragia intraoperatoria y al mismo tiempo reducir el tiempo quirúrgico. Además de constituir una efectiva y segura herramienta prequirúrgica, la embolización endovascular puede, en caso de tumores irreseccables, ser también usada como tratamiento paliativo de los mismos.

Podemos encontrar, en el compartimiento infratentorial, varios tumores hipervasculares, como los meningiomas, hemangioblastomas, hemangiopericitomas, paragangliomas e incluso metástasis (hipernefroma, coriocarcinoma...) que pueden beneficiarse de una embolización previa a la cirugía.

CONSIDERACIONES GENERALES

Debido a la naturaleza de los procedimientos realizados en neurorradiología intervencionista en esta área, no existe un verdadero método que pueda ser recomendado para todos y cada uno de los tratamientos. Saber qué es lo que se está haciendo y lo que hay que hacer es frecuentemente más difícil que realmente hacerlo.

Nunca dos embolizaciones serán exactamente iguales, siendo, por lo tanto, necesario un conocimiento a fondo del proceso patológico, de la hemodinámica y anatomía de la zona, de los objetivos del tratamiento y de las potenciales complicaciones en cada caso. Por ello, nos centraremos en hablar acerca de las estrategias generales y principios básicos de la embolización prequirúrgica en tumores hipervasculares, más que en enseñar lo que se puede hacer con bonitas fotografías pre y posprocedimiento.

OBJETIVOS

La primera consideración a tomar en cuenta debería ser la de determinar cuál es el objetivo final de la embolización, bien sea realizar una embolización previa a cirugía del tumor, bien

Tabla 1. Beneficios esperados tras embolización prequirúrgica

- Control de arterias aferentes al tumor de difícil acceso quirúrgico
- Reducir morbilidad quirúrgica al disminuir pérdida de sangre intraoperatoria
- Reducir tiempo de duración de la cirugía
- Aumentar las posibilidades de resección quirúrgica completa
- Disminución del dolor intratable
- Disminuir el riesgo de daño a tejidos normales adyacentes
- Disminución tasa recurrencias
- Permitir mejor visualización del campo quirúrgico

embolización paliativa definitiva del tumor en el caso de que no esté indicada su resección.

El propósito de la terapia endovascular es hacer lo máximo posible, asumiendo los mínimos riesgos, mientras se intenta llegar a conseguir el objetivo². Los beneficios que esperamos obtener tras una embolización tumoral vienen descritos en la tabla 1⁵.

Las decisiones estratégicas del procedimiento son respecto a la elección del agente embolizante (Tabla 2), vía de abordaje (transarterial o por punción directa) y aferencias que queremos embolizar.

El principal objetivo de la embolización es devascularizar el tumor, mediante oclusión de los capilares, con la intención de provocar necrosis tumoral, no siendo, por lo tanto, suficiente con la oclusión proximal de las aferencias arteriales^{1,2}. Sin embargo, el simple llenado del lecho capilar con material embólico puede llegar a ser contraproducente. Mientras la angiografía de control final aparenta ser satisfactoria, el tumor puede ser difícil de manipular quirúrgicamente por preservar aún el aporte arterial al área quirúrgica, persistiendo, por lo tanto, el riesgo potencial de sangrado excesivo durante la cirugía⁵. Por el contrario, la simple oclusión proximal de los aportes arteriales puede dar también una buena apariencia angiográfica, existiendo riesgo de sangrado transtumoral similar al normal, debido a reclutamiento de nuevas colaterales arteriales. Incluso sin el desarrollo significativo de colaterales arteriales en el momento de la cirugía, la ausencia de oclusión vascular intratumoral

Tabla 2. Material de embolización

- Partículas (PVA, embosferas, Gelfoam)
- Líquidos adhesivos (*glue*, NBCA)
- Líquidos cohesivos (ónix)
- *Coils*
- Etanol

puede resultar en un tumor excesivamente sangrante durante la cirugía, debido a la preservación de vasos intratumorales y extenso llenado retrógrado desde el lado venoso⁵.

La embolización ideal debería prevenir el nuevo reclutamiento de vasos por parte del tumor, además de ocluir el lecho capilar intratumoral que podría dar lugar a una disección del tumor muy sangrante. De la misma manera, también es importante que se trate de una embolización lo suficientemente precisa, como para preservar el aporte arterial normal a los tejidos normales adyacentes, lo cual es necesario para una buena cicatrización posterior de la herida quirúrgica².

El objetivo es intentar conseguir un concienzudo llenado de las arteriolas precapilares intratumorales con el material de embolización, seguido de oclusión de los principales aportes arteriales al tumor, evitando así un profuso sangrado tanto del propio lecho tumoral como de las arterias localizadas en el campo quirúrgico.

La disponibilidad hoy día de numerosos materiales de embolización, así como la existencia de materiales de cateterización y equipos de radiología cada vez más sofisticados, permiten obtener mejores resultados, así como facilitar esta tarea.

TÉCNICA

Es útil la realización previa de técnicas de imagen, como la TC y la RM con contraste y estudios de perfusión para comparar los hallazgos pre y postembolización.

Para comenzar se debe realizar una angiografía diagnóstica, generalmente mediante acceso transfemoral y cateterización selectiva de ambas ACI, ACE y AV, así como cateterización superselectiva de las ramas arteriales distales, con la finalidad de obtener un mapa vascular completo y detallado de la lesión y del área quirúrgica. Es de crucial importancia efectuar un estudio exhaustivo

de las anastomosis arterioarteriales peligrosas que conectan ramas durales de la carótida externa con carótida interna y arteria vertebral.

En el caso de los tumores de fosa posterior, la irrigación tumoral proviene en la mayoría de los casos de arterias durales procedentes de la arteria occipital (ramas transmastoideas), de la arteria faríngea ascendente (ramas del tronco neuromeníngeo), de ramas tentoriales de la ACI, de la arteria meníngea posterior, rama de la AV o de la PICA, así como de arterias piales, ramas de las arterias cerebelosas.

Es necesario, pese a haber realizado el estudio previo de las conexiones arteriales peligrosas, mantener vigilancia continua sobre este aspecto, ya que los cambios hemodinámicos que provocamos durante el procedimiento pueden dar lugar a la aparición de comunicaciones potencialmente peligrosas que no se veían previamente en el estudio inicial⁵. Estas comunicaciones potencialmente peligrosas vienen dadas, en la fosa posterior, principalmente por conexiones de la faríngea ascendente con arteria vertebral (vía arteria hipoglota) y con ACI (vía rama carotídea) y de la arteria occipital con la arteria vertebral. Debemos realizar el procedimiento con un campo de visión amplio, para tener localizadas en todo momento estas conexiones.

Para comenzar con la embolización, es necesario efectuar microcaterización supraselectiva de las aferencias arteriales al tumor lo más distal posible, con lo que se intenta evitar el problema del vasospasmo proximal que nos impida la embolización de ramas más distales. Al entrar en los pedículos arteriales distales del lecho tumoral, se puede realizar un test de provocación (p. ej. con lidocaína) para asegurarnos de no dañar ningún nervio craneal, en los casos en que exista esta duda. Si el paciente no muestra déficits tras el test, los capilares tumorales deben ser poco a poco ocluidos con material de embolización (partículas, ónix, *glue*) bajo control fluoroscópico continuo.

Es importante, en el caso que el material embolígeno sean partículas, que la inyección sea a ritmo lento y continuo, vigilando siempre el posible reflujo de partículas. Es fundamental la elección del tamaño de las partículas. Para la mayoría de las embolizaciones tumorales se comienza con partículas en el rango de 150-250 μm , capaces de penetrar y ocluir el lecho tumoral.

Para aferencias arteriales durales a meningiomas las partículas pueden ser de 50-150 μm de tamaño que permitirán mayor progresión y llenado distal sin apenas riesgo para estructuras vitales. Estas partículas penetrarán bien hasta el lecho tumoral dando lugar a buena oclusión precapilar y capilar, condicionando con ello una significativa muerte celular. Si no es posible conseguir acceso a una posición de embolización de seguridad, cercana al tumor, o si existe potencial irrigación de estructuras vitales (p. ej. nervios craneales), las partículas de 50-150 μm que son usadas con frecuencia de rutina, no son completamente seguras; en consecuencia, las partículas de 150-350 o 350-500 μm son más seguras en estos casos. Esta situación la encontramos, con frecuencia, en los tumores localizados en la base del cráneo.

En cuanto al ónix, ha demostrado capacidad para penetrar en arterias tumorales de hasta 40 μm de diámetro en modelos de laboratorio, siendo además la oclusión que logra de carácter permanente⁶. En cuanto a la inyección con ónix, la técnica a utilizar es la del reflujo-espera-reinyección, permitiéndonos mayor control de la inyección que el uso de los cianoacrilatos.

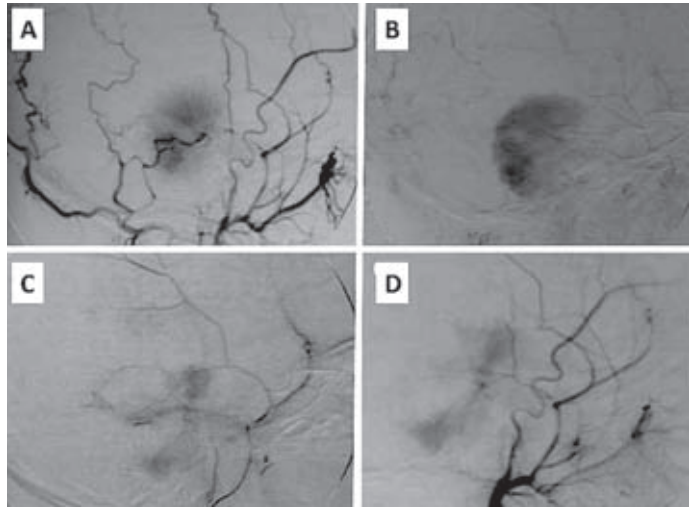
Una vez conseguido el objetivo de excluir el lecho tumoral, el pedículo arterial es ocluido proximalmente, antes de repetir el mismo proceso en el siguiente vaso localizado ahora más distal, continuando así hasta cerrar todos los aportes arteriales al tumor.

La cirugía no se debe demorar, realizándose en los siguientes 7 días tras la embolización. Evitamos de esa manera la neovascularización del tumor con aparición de nuevas aferencias colaterales que pueden surgir rápidamente. La aparición de edema postembolización es a menudo una preocupación, pudiendo tratar a los pacientes con terapia corticoidea pre y posprocedimiento⁷.

Como medida de la eficacia de la embolización se realiza una angiografía completa postembolización, observando el grado de devascularización conseguido (Fig. 1). Una RM o TC con contraste unos días después del procedimiento es también útil, pudiendo comparar, de este modo, con el estudio efectuado previamente y así medir, no sólo la disminución de captación de contraste, sino incluso la reducción del tamaño tumoral. También se puede hacer una medida subjetiva mediante estimación de la pérdida de sangre du-

Figura 1. A y B: proyección lateral de cateterismo selectivo de ACE derecha de un paciente diagnosticado de un meningioma de fosa posterior. Nótese la rama transmastoides con origen en la arteria occipital que irriga de forma predominante el tumor. **B:** véase el intenso teñido de lecho tumoral en una fase más tardía.

C y D: proyección lateral de inyección desde ACE derecha, posterior a embolización de la rama meníngea transmastoides de la arteria occipital. Obsérvese la marcada disminución del teñido tumoral, quedando aún resto de la base del tumor recibiendo aferencias desde ramas posteriores de la arteria meníngea media.



rante la cirugía en comparación con la que realmente se produce, o incluso valorar el grado de necrosis visto en el estudio histológico.

MENINGIOMAS

Representan aproximadamente el 15% de todos los tumores intracraneales y son más frecuentes en adultos entre los 40-60 años. Es un tumor benigno que suele causar síntomas por efecto de masa o edema peritumoral. Son tumores que pueden ser curados mediante extirpación quirúrgica completa. Esto resulta particularmente difícil en los meningiomas localizados en la base del cráneo, no siendo siempre posible; la extirpación parcial es con frecuencia suficiente para aliviar los síntomas en estos casos.

Los meningiomas están generalmente irrigados por arterias durales aferentes, que varían según la localización del tumor. En el caso de los meningiomas de fosa posterior, son la arteria marginal del tentorio de Bernasconi y Cassinari, el tronco neuroméngeo de la arteria faríngea ascendente, las ramas transmastoides de la arteria occipital, la rama posterior de la arteria meníngea media y la arteria meníngea posterior, las arterias meníngeas responsables de su irrigación (Fig. 1). Además, pueden recibir aferencias arteriales piales de forma concomitante, significando, en ocasiones, el teñido pial observado en

la angiografía la existencia de un halo de hiperemia peritumoral condicionado por el efecto compresivo del tumor sobre el parénquima cerebral circundante².

La embolización prequirúrgica está reconocida como procedimiento terapéutico eficaz para reducir la pérdida intraoperatoria de sangre, si bien en la literatura actual aún existe un considerable debate acerca de sus beneficios. Uno de los estudios aleatorizados con mayor número de casos muestra que la embolización previa a la cirugía puede disminuir la cantidad de transfusiones sanguíneas perioperatorias aparte de reducir el coste en el tratamiento de los pacientes con meningiomas³.

Tras obtener el mapa angiográfico de la lesión mediante estudio superselectivo, se decide el tipo de agente embolizante a utilizar. Nunca debemos olvidarnos de mantener la atención puesta en las posibles anastomosis peligrosas. Algunas de las complicaciones descritas en la literatura acerca de esta técnica, además de las derivadas de la punción arterial (hematomas, infección y pseudoaneurisma en lugar de acceso arterial) y de las propias consecuencias de la realización del cateterismo, son debidas a la apertura de estas peligrosas conexiones arterioarteriales durante la embolización⁵. Si detectamos la presencia de una anastomosis peligrosa, el microcatéter debe ser reposicionado u ocluir la anastomosis con un *coil*.

Para identificar posible daño a nervios craneales podemos, como comentamos anteriormente, efectuar un test de provocación con lidocaína, o utilizar partículas de mayor diámetro que los *vasa nervorum*, en cuyo caso serían de al menos 300 μm .

El uso de agentes líquidos permanentes como los cianoacrilatos y el ónix puede no ser necesario, ya que la mayoría de estas lesiones son reseca- das pocos días tras la embolización. No obstante, en algunas pequeñas series descritas en la literatura recientemente, hablan acerca de las mayores ventajas que la embolización con agentes líquidos puede aportar, disminuyendo la probabilidad de edema postembolización, así como su permanencia en el tiempo le confiere más posibilidades en el tratamiento paliativo definitivo de meningiomas no resecables. La oclusión del lecho capilar tumoral con partículas de pequeño tamaño (50-150 μm) parece ser efectivo, disminuyendo la consistencia dura del tumor y facilitando así la cirugía. Sin embargo, la disolución posterior del tapón de partículas y la resolución del vasospasmo puede resultar en una temprana recanalización y reperfusión de lecho vascular isquémico que permita fugas, contribuyendo con ello a la aparición de importante edema⁸.

Las aferencias piales al meningioma generalmente no son embolizadas, por el significativo riesgo de infarto cerebral que conlleva.

La embolización prequirúrgica de meningiomas es, por lo tanto, una técnica eficiente que debe ser realizada en centros con experiencia, facilitando la posterior resección del tumor. Parece que el uso de agentes líquidos puede contribuir a disminuir las complicaciones postembolización además de constituir una importante herramienta en el tratamiento paliativo de tumores no resecables⁶.

HEMANGIOBLASTOMAS

Son tumores benignos, altamente vascularizados, frecuentemente localizados en el compartimiento infratentorial en el cerebelo, tronco de encéfalo y también en la médula espinal. Con frecuencia presentan un componente quístico, aunque en ocasiones son tumores completamente sólidos. Su tratamiento es la extirpación total, existiendo una alta tasa de sangrado del resto tumoral no extirpado. La resección a menudo es difícil y complicada, presentando altas cifras de

morbilidad y mortalidad atribuibles a la hipervascularización, a su localización y al tipo sólido del tumor⁴ (Fig. 2).

Las técnicas endovasculares permiten estudio detallado de las aferencias arteriales al tumor además de su microcaterización superselectiva (Fig. 3), permitiendo la devascularización de los capilares y el cierre proximal de los pedículos arteriales tumorales (Fig. 4). Así, conseguimos reducir de forma significativa las importantes pérdidas de sangre intraoperatorias y facilitar una mejor visualización del campo quirúrgico.

Las lesiones pequeñas se encuentran irrigadas por una sola aferencia pial, que suele ser una rama de una arteria cerebelosa. Sin embargo, los tumores que han sido operados previamente pueden presentar vascularización por múltiples aferencias piales e incluso ramas meníngeas de la arteria carótida y vertebral. Los hemangioblastomas sólidos de gran tamaño suelen mostrar irrigación multicompartimentada, con diferentes vasos aferentes a las distintas partes del tumor⁴.

Según varias series de casos descritos en la literatura, la embolización de estas lesiones debe ser superior al 70% para que sean efectivas, reduciendo la morbilidad perioperatoria⁷. Además, parece existir una tasa no despreciable de incidencia de hemorragia intratumoral inmediatamente después de la embolización de los hemangioblastomas cerebelosos (Fig. 5). La probable causa es la hipertensión venosa producida por la obstrucción del origen de las vénulas de drenaje del tumor, al utilizar bien embosferas de 100 μ o PVA de 50 μ . En los hemangioblastomas medulares la incidencia es menor debido al distinto lecho capilar-venoso existente.

En resumen, la embolización prequirúrgica de los hemangioblastomas es un procedimiento capaz de disminuir la morbimortalidad intraoperatoria, que debe ser realizada de forma segura, por manos expertas, y requiere un seguimiento intensivo de los pacientes en el hospital en caso de que ocurran complicaciones como hemorragia intratumoral que puedan precisar de una cirugía urgente (Fig. 6).

HEMANGIOPERICITOMAS

Son tumores hipervasculares, raros, mucho menos frecuentes que los descritos previamente,

Tumores de la fosa posterior

Figura 2. A: imagen T1 sagital con gadolinio de paciente de 48 años diagnosticado de hemangioblastoma de fosa posterior con componente quístico. Nótese dilatación de ventrículo lateral. **B y C:** proyección AP y LAT de angiografía selectiva de la arteria vertebral izquierda en fase arterial, donde se evidencia el marcado teñido del tumor de distribución parcheada, observando cómo la PICA es la principal aferencia arterial al hemangioblastoma. **D:** misma inyección en fase más tardía, donde vemos cómo aumenta y se mantiene realce del lecho tumoral, mostrando la gran vascularización del tumor.

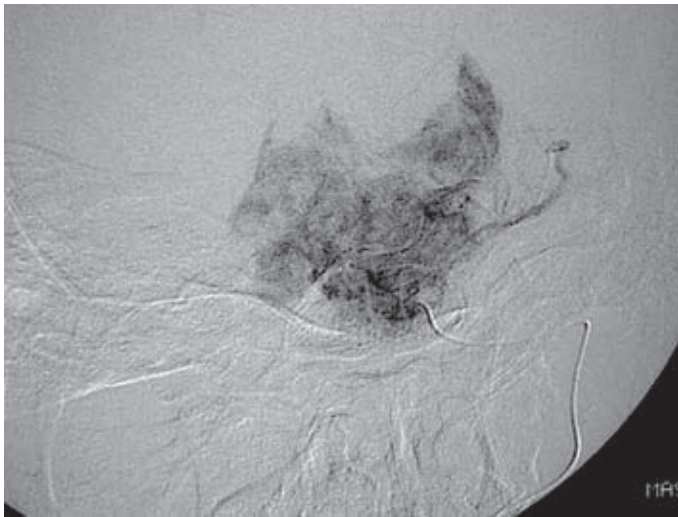
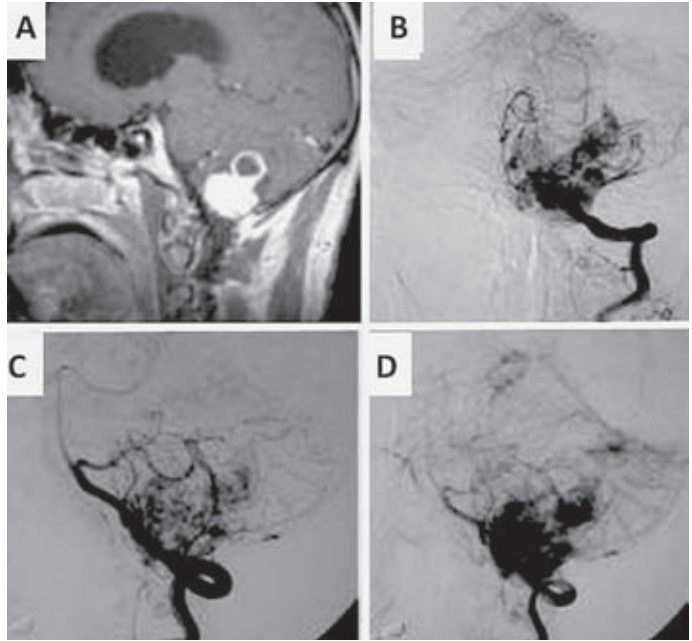


Figura 3. Mismo caso de la figura anterior. Serie angiográfica que muestra microcateterización selectiva de la AICA en posición distal, cercana al tumor, que muestra el mapa vascular del lecho tumoral, en estudio previo a embolización prequirúrgica con partículas.

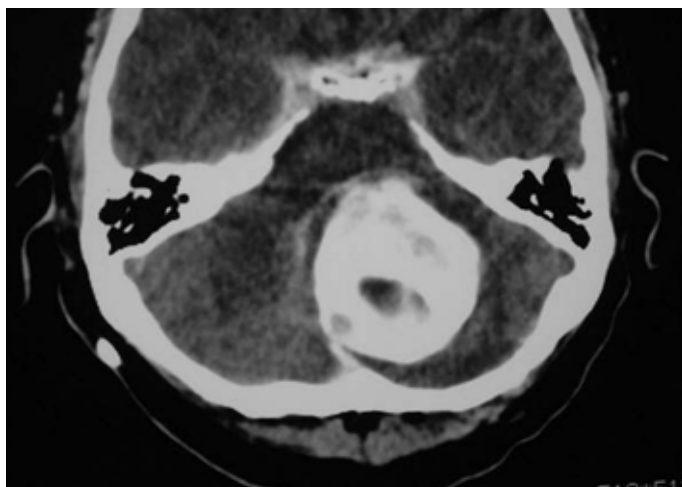
que presentan características clínicas y radiológicas similares a las de los meningiomas. Muestran menos tendencia a la calcificación, con un patrón de realce tras administración de contraste endovenoso más heterogéneo. La tasa de recurrencias es mayor en comparación con los meningiomas.

En cuanto a las características angiográficas, son ramas piales del sistema vertebrobasilar y ocasionalmente ramas durales de ACE las responsables de la vascularización tumoral. La apariencia clásica es la de un intenso teñido tumoral, con presencia de vasos con morfología de sacacorchos en el interior del tumor y lavado tardío del contraste.



Figura 4. Mismo caso de la figura anterior. Serie angiográfica de control desde arteria vertebral izquierda en proyección AP postembolización del tumor con partículas (50-150 y 150-250 μm). Obsérvese microcatéter aún localizado en la luz de la PICA. La irrigación al tumor ha sido completamente eliminada, obteniendo excelente resultado angiográfico.

Figura 5. Mismo caso de la figura anterior. Imagen axial de TC sin contraste endovenoso 4 h después de la embolización del tumor. Se observa importante sangrado intratumoral con aumento del tamaño tumoral y mayor efecto de masa sobre tronco del encéfalo y línea media.



Aunque los casos descritos son pocos, la realización de embolización prequirúrgica parece ser de ayuda al cirujano al resecaer el tumor.

PARAGANGLIOMAS

Cuando hablamos de paragangliomas localizados en fosa posterior nos referimos a los *glomus* yugulares. Son tumores derivados de células neuroendocrinas que encontramos a nivel del agujero yugular en la base del cráneo. Estos tumores pueden ser multicéntricos, siendo conveniente realizar angiografía de troncos supraaórticos para descartar la presencia de algún pequeño teñido tumoral que revele la existencia de otra lesión inadvertida en los estudios de imagen previos.

El tratamiento definitivo requiere la resección total del tumor. La devascularización de estas lesiones mediante embolización, bien vía endovascular, bien por punción directa, es usada con frecuencia para facilitar posteriormente la cirugía, siendo los tumores de mayor tamaño los que más probablemente se benefician de esta técnica⁵.

Si la vía de acceso a la lesión es la punción directa, es obligatorio realizar estudios detallados de imagen (TC, RM) previos, siendo útil el marcaje del lugar de punción. Posteriormente, en la sala de angiografía realizaremos estudio vascular de la lesión caracterizando las aferencias arteriales, teñido tumoral y drenaje venoso del tumor. Tras la punción de la lesión debemos comprobar siempre la existencia de franco reflujo de sangre

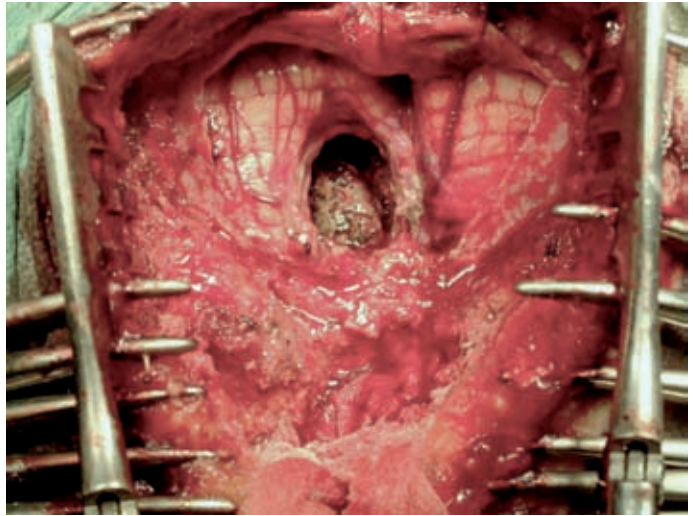


Figura 6. Mismo caso de la figura anterior. Imagen de la exposición del hemangioblastoma cerebeloso en la cirugía de urgencia a la que hubo que someter al paciente, tras el sangrado intratumoral postembolización.

y realizar series angiográficas desde la localización intralesional. La inyección del agente embolizante se debe efectuar siempre bajo estricto control fluoroscópico. Podemos cambiar el lugar de punción, repitiendo el proceso cuantas veces se considere necesario hasta obtener un resultado satisfactorio. Durante y después de embolización se realizarán múltiples series angiográficas desde el catéter intraarterial para comprobar el resultado que vamos obteniendo respecto a la devascularización del tumor.

La rama yugular del tronco neuromeningeo de la arteria faríngea ascendente prácticamente en todos los casos es el vaso responsable de la irrigación del tumor, pudiendo reclutar otras aferencias de ramas de la ACE. Una vez más, es importante no asumir riesgos innecesarios, efectuando test de provocación con lidocaína previo a embolización o usar partículas de tamaño mayor a los *vasa nervorum* que puedan lesionar nervios craneales.

Los *glomus* yugulares son tumores difíciles de tratar, pudiendo servirse de las técnicas descritas para intentar reducir la morbilidad intraoperatoria.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de los tumores hipervasculares localizados en fosa posterior es complejo, pudiendo beneficiarse de un estudio y tratamiento

conjunto entre neurocirujanos y neurorradiólogos intervencionistas.

La embolización quirúrgica de estos tumores es una técnica eficaz en reducir el sangrado intraoperatorio y el tiempo quirúrgico, además de ser útil como tratamiento paliativo en tumores irresecables. El procedimiento es efectivo y seguro, siempre y cuando se realice de forma precisa por manos expertas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berenstein A, Lasjaunias P, Ter-Brugge KG. Surgical neuroangiography. 2004;2(1): 154-200.
2. Connors JJ III, Wojack JC. Interventional neuroradiology: strategies and practical techniques. 1999; 93-141.
3. Dean BL, Flom RA, Wallace RC, et al. Efficacy of endovascular treatment of meningiomas: evaluation with matched samples. AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15:1675-80.
4. Eskridge JM, McAuliffe W, Harris B, Kim DK, Scott J, Winn HR. Preoperative endovascular embolization of craniocervical hemangioblastomas. AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17: 525-31.
5. Gupta R, Thomas AJ, Horowitz M. Intracranial head and neck tumors: endovascular considerations, present and future. Neurosurgery. 2006;53:251-60.
6. Shi ZS, Feng L, Jiang XB, Huang Q, Yang Z, Huang ZS. Therapeutic embolization of meningiomas with onyx for delayed surgical resection. Surg Neurol. En prensa.
7. Takeuchi S, Tanaka R, Fujii Y, Abe H, Ito Y. Surgical treatment of hemangioblastomas with presurgical endovascular embolization. Neurol Med Chir (Tokyo). 2001;41:246-52.
8. Wakhloo AK, Juengling FD, Velthoven VV, Schumacher M, Hennig J, Schwechheimer K. Extended preoperative polyvinyl alcohol microembolization of intracranial meningiomas: assessment of two embolization techniques. AJNR Am J Neuroradiol. 1993;14:571-82.

Principios anatómicos y fundamentos técnicos en el abordaje de los tumores de la fosa posterior

**J. Sahuquillo Barris¹, M.A. Poca Pastor¹, M. Romero Rosich¹
y A. Rodríguez Tesouro²**

¹Servicios de Neurocirugía, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

²Servicios de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

"I would like to see the day when somebody who had no hands would be appointed surgeon somewhere, for the operative part is the least part of the work"

HARVEY W. CUSHING (1869-1939)

INTRODUCCIÓN

Los avances significativos en las últimas décadas en el estudio de la adquisición de competencias, de las habilidades técnicas y en las teorías del aprendizaje han modificado poco la formación del residente de cualquier especialidad quirúrgica, que continúa siguiendo el modelo introducido por Halstead a principios del siglo xx. El aprendizaje quirúrgico sigue basándose en el modelo tradicional de relación maestro-aprendiz¹⁸.

La técnica quirúrgica continúa siendo considerada por muchos cirujanos como un «arte» que se aprende con la observación y la práctica repetida de los procedimientos. Sin desmerecer las evidentes ventajas de este modelo, es obvio que este método no invita a la reflexión crítica y facilita la repetición mimética de los mismos

errores que aprendemos de nuestros tutores. Para cualquier residente de neurocirugía, la frase de H.W. Cushing, de que el acto quirúrgico es la parte menos importante de la cirugía, puede parecer desmedida. Sin embargo, se acepta que las habilidades que se requieren para llegar a ser un cirujano medianamente capacitado son relativamente simples. Sin embargo, los procesos cognitivos que subyacen en el acto quirúrgico, el control de las emociones, la planificación y la integración del conocimiento adquirido son procesos de mayor complejidad y, por lo tanto, más difíciles de enseñar, aprender y evaluar.

En este capítulo se esbozan algunos de los principios básicos de la cirugía de la fosa posterior. Nuestra aportación se centra en los fundamentos de esta cirugía tales como la planificación, la posición del paciente, el manejo anestésico, la

Tumores de la fosa posterior

necesidad de colocar o no un drenaje ventricular y la sistemática de los dos abordajes más comunes a los tumores de la fosa posterior: la craneotomía suboccipital y la craneotomía retrosigmoidea. Estos dos abordajes permiten la extirpación de la mayoría de los tumores de la fosa posterior en el adulto y en el niño. La mayor parte de los nuevos abordajes utilizados en la cirugía de la base del cráneo lo que hacen, en esencia, es ampliar la resección ósea hacia la mastoidea y la pirámide petrosa (abordaje presigmoideo, transigmoideo, etc.) o hacia la parte lateral del foramen *magnum* (abordaje posterolateral o *far lateral approach*) para, de esta forma, maximizar la exposición de las lesiones, reduciendo al mínimo la retracción del tejido neural.

Un caso aparte lo representa la enfermedad compleja y de baja prevalencia de tumores de fosa posterior. Esta enfermedad compleja requiere para su resolución un número mínimo de pacientes por cirujano/año que no puede alcanzarse con un excesiva fragmentación de la misma. La tendencia en nuestro país es contraria a la observada en otros países europeos y en EE.UU., donde estos pacientes tienden a concentrarse en pocos centros de referencia. La evidencia disponible es clara al respecto, y avala que la excelencia y los resultados óptimos en cualquier cirugía requieren un volumen mínimo que no se alcanza sin una subespecialización de los centros y de los cirujanos. Salvo algunas excepciones, los procedimientos quirúrgicos de alto riesgo y elevada complejidad presentan tasas inferiores de morbilidad cuando se llevan a cabo en hospitales con un volumen mínimo de casos, comparado con aquellos en que el número de pacientes no supera este mínimo¹¹. El neurocirujano debería reflexionar sobre esta evidencia antes de enfrentarse a enfermedades de baja prevalencia.

FUNDAMENTOS ANATÓMICOS DE LA CIRUGÍA DE LA FOSA POSTERIOR

Por las limitaciones de espacio no entraremos a discutir este apartado. Como en toda cirugía, es obvio que el conocimiento pormenorizado de la anatomía macroscópica y microquirúrgica de los diferentes abordajes es esencial para una cirugía efectiva y con mínima morbilidad. Existen numerosos tratados y exce-

lentes artículos que se refieren a este apartado, entre ellos destacan el tratado de Lang¹² y los numerosos trabajos de anatomía microquirúrgica del grupo de Rhoton^{3,4,13,14}. El neurocirujano debe conocer también las posibilidades que ofrecen otros abordajes alternativos, tales como el translaberántico para los neurinomas del acústico y las resecciones más o menos extensas de la pirámide petrosa, de gran importancia para la resección de tumores de la región petroclival. En estos abordajes, el enfoque multidisciplinario es indispensable para conseguir los mejores resultados.

PLANIFICACIÓN DE LA CIRUGÍA

En la cirugía de la fosa posterior las complicaciones son siempre graves. La planificación de la cirugía debe centrarse no sólo en el abordaje quirúrgico sino también en la colocación óptima del paciente, en el tipo de anestesia y en la necesidad o no de monitorización neurofisiológica intraoperatoria. Las técnicas actuales de neuroimagen, incluidas la angiografía por RM o la angio-TC, permiten reconstrucciones 3D de gran calidad. La planificación quirúrgica con sistemas asistidos por ordenador permite visualizar con detalle las estructuras anatómicas implicadas en el acceso quirúrgico y planificar abordajes alternativos. Esto es especialmente importante en los tumores extraaxiales con un volumen grande, que suelen comprometer estructuras anatómicas en múltiples compartimentos.

MANEJO ANESTÉSICO

Los procedimientos neuroquirúrgicos de esta región suelen ser prolongados y requieren posiciones poco usuales, así como técnicas especiales de ventilación mecánica, de deshidratación cerebral y de hipotensión deliberada. La cirugía de esta región presenta además problemas especiales relacionados con la disfunción de pares craneales bajos, con la localización tumoral próxima a centros reguladores del tono vasomotor, del ritmo cardíaco y de la frecuencia respiratoria. Estos pacientes presentan un riesgo elevado de embolismo aéreo, en especial cuando se utiliza la posición de semisentado.

El paciente bajo anestesia general en decúbito prono o semisentado presenta una serie de cambios fisiológicos a nivel hemodinámico y res-

piratorio, que es importante conocer para anticiparnos y reducir el conjunto de complicaciones derivadas de los mismos⁵. Otras posibles complicaciones asociadas a estas posiciones son la obstrucción de la vía aérea por flexión excesiva del cuello, las lesiones de nervios periféricos, los síndromes compartimentales, los aumentos de la presión intraabdominal, la rabdomiólisis, los traumas oculares, el neumoencéfalo a tensión y los decúbitos en puntos de presión, especialmente en codos y talones.

En general, el proceso anestésico es similar al de cualquier otro proceso neuroquirúrgico. La premedicación no está contraindicada si el paciente tiene un buen nivel de conciencia y no hay afectación importante de pares craneales bajos. Respecto a la técnica anestésica, se recomiendan anestésicas generales que permitan un manejo de la presión arterial dinámica¹⁹. El transductor de presión arterial debe enrasarse siempre a nivel del conducto auditivo externo para evaluar de forma fiable la presión de perfusión cerebral. Se recomienda mantener al paciente normo o discretamente hipervolémico, con presiones venosas centrales en torno a los 5 mmHg. El anestesista debe prestar especial atención a los cambios súbitos del ritmo cardíaco y a la hipertensión arterial, puesto que son reflejos cardiovascularmente frecuentes en la manipulación quirúrgica del tronco cerebral. La vía aérea debe vigilarse cuidadosamente, ya que la flexión excesiva del cuello puede provocar un reposicionamiento accidental del tubo endotraqueal. Para la mayoría de pacientes es suficiente la monitorización habitual. Sin embargo, en los casos de elevado riesgo de embolismo aéreo asociados a hipertensión pulmonar es aconsejable la colocación de un catéter de Swan-Ganz. La monitorización del embolismo aéreo debe hacerse con ecocardiografía transesofágica, o mediante Doppler precordial combinado con capnografía, que monitoriza la presión parcial espirada de dióxido de carbono al final de la espiración^{6,19}.

La monitorización neurofisiológica intraoperatoria debe individualizarse en cada paciente. Ésta puede incluir la monitorización de potenciales evocados somatosensoriales, potenciales auditivos de tronco y la monitorización continua de uno o más pares craneales (facial, glossofaríngeo, hipogloso, etc.).

La complicación más temible en esta cirugía, sobre todo en la posición semisentada, es la

EAV^{6,19}. Esta complicación puede presentarse en cualquier posición siempre que la herida esté por encima del nivel del corazón, ya que en esta situación la presión endovenosa es siempre subatmosférica. La mayoría de estudios indican una incidencia de EAV en los procedimientos de fosa posterior en sedestación del 40-45%, mientras que en pronolateral es del 10-15%. Las consecuencias hemodinámicas de la EAV dependen del volumen y la velocidad de penetración del aire al sistema circulatorio y de si el paciente presenta además un agujero oval permeable. Esta última situación, que se da en un 28% de los pacientes, provocará el paso de aire a circulación arterial, debido al *shunt* derecha-izquierda existente a nivel cardíaco, dando lugar a la denominada «embolia gaseosa paradójica». Esto agravará aún más el cuadro clínico provocando lesiones vasculares cerebrales y/o oclusiones coronarias con la consiguiente isquemia miocárdica⁶. En el caso de detectarse un EAV debe ventilarse al paciente con oxígeno al 100%, inundar el campo quirúrgico con suero salino, aspirar el aire a través del catéter venoso central, infundir volumen para aumentar la presión venosa central, comprimir las venas yugulares y modificar la posición de la mesa quirúrgica con el objetivo de situar la cabeza y el tórax en una posición que reduzca o suprima el gradiente entre la cabeza y la aurícula derecha⁶.

COLOCACIÓN DEL PACIENTE PARA LOS ABORDAJES DE LA FOSA POSTERIOR

La posición del paciente en esta cirugía continúa siendo uno de los temas más controvertidos y en donde la opinión del neurocirujano no suele coincidir con la del neuroanestesista. A pesar de que en la colocación de los pacientes existen preferencias personales, podemos distinguir cuatro posiciones básicas en esta cirugía: semisentado, prono, semiprono y lateral²⁹. Desde el punto de vista fisiológico y de complicaciones anestésicas la evidencia en contra de la posición semisentada es abrumadora, considerando incluso que muchas de éstas son subclínicas. Por ello, es importante recordar que la menos fisiológica de todas las posiciones es la colocación del paciente en posición semisentada. A pesar de ello, neurocirujanos con gran experiencia en las lesiones de la fosa posterior prefieren esta posición por su

comodidad y por la limpieza del campo quirúrgico. A falta de estudios controlados, este tema permanece abierto a debate aunque, tal como preconizan algunos autores, la colocación del paciente debería ser siempre una decisión comparada entre el anestesiólogo y el neurocirujano²⁴.

El sistema venoso profundo y su importancia en la cirugía de la fosa posterior

Desde el punto de vista anatómico, es importante recordar la parte más olvidada por el neurocirujano en la cirugía de la fosa posterior: el sistema venoso. El drenaje venoso cerebral es distinto en bipedestación que en decúbito³⁰, lo cual debe tenerse en cuenta en la colocación del paciente. En cualquier decúbito, el sistema yugular es el responsable de casi el 90% del drenaje cerebral³². Sin embargo, en bipedestación o en sedestación el sistema venoso yugular se colapsa por el efecto gravitacional y asume el control del drenaje cerebral el sistema venoso de la región suboccipital.

Otro punto importante a considerar y que facilita la cirugía en su tiempo extradural es el conocimiento e identificación neurorradiológica de los plexos venosos peridurales y en especial de los plexos venosos suboccipitales que rodean el segmento V3 de la arteria vertebral. Este último grupo venoso, que presenta una gran variabilidad anatómica, fue denominado en 1997, por Arnautovic, et al., SCS¹. En muchos aspectos, el SCS tiene una anatomía muy similar a la del seno cavernoso, y su estructura debe ser definida preoperatoriamente a partir de las secuencias adecuadas de RM con gadolinio³⁰.

El sistema venoso de la región suboccipital está formado por cuatro grandes grupos: 1) plexos venosos suboccipitales; 2) el SCS; 3) los plexos venosos perivertebrales situados alrededor del segmento vertical de V3, y 4) los plexos venosos peridurales raquídeos¹. Los plexos venosos suboccipitales forman una red venosa irregularmente ramificada entre los planos musculares de la región suboccipital. Su hemostasia se consigue fácilmente con la coagulación bipolar. Estos plexos se anastomosan con el SCS a través de una vena anastomótica que atraviesa la parte lateral de la membrana atlantooccipital. El SCS contiene el segmento horizontal de la porción V3 de la AV, seg-

mento que se extiende desde el foramen *transversarium* del axis hasta la entrada de la AV en la duramadre¹ (Fig. 1).

POSICIÓN SEMISENTADA

Esta posición, introducida por De Martel en 1930², ofrece claras ventajas para el cirujano y muy pocas o ninguna para el paciente y anestesista (Fig. 2). Para el cirujano es una posición cómoda y de colocación fácil y rápida, lo que reduce el tiempo quirúrgico. Esta posición permite además un drenaje natural a favor de gravedad de la sangre y LCR que se acumulan en decúbito prono. Sin embargo, las complicaciones son tan elevadas que muchos cirujanos y anestesistas cuestionan esta posición. De hecho, existe una tendencia en muchos centros a sustituirla por otras alternativas aquí expuestas²¹. La mayoría de complicaciones comunicadas tienen relación con el embolismo aéreo, la inestabilidad hemodinámica y el neumocéfalo a tensión²¹. La más temible por su gravedad es el embolismo aéreo, que cuando es grave puede causar la muerte. La incidencia de esta complicación varía en función del tipo de monitorización intraoperatoria utilizada: ecografía transesofágica, monitorización por Doppler, por capnografía o por estetoscopio esofágico. En un estudio retrospectivo, Rath, et al. detectaron un 15% de embolismos aéreos por capnografía²¹, mientras que la utilización de métodos más sensibles como la ecografía transesofágica eleva su incidencia hasta el 75%. A falta de una evidencia robusta sobre este tema, continúa siendo una opción del equipo quirúrgico utilizar o no esta posición. Nosotros no la recomendamos, a excepción de en algunos pacientes obesos en los que otras posiciones dificultan mucho la anestesia y la cirugía. Hay que considerar que, tanto en EE.UU. como en Gran Bretaña, el embolismo aéreo paradójico, en presencia de un foramen oval permeable y en cirugía en posición semisentada, han sido motivo de demandas judiciales que han fallado en contra del equipo quirúrgico¹⁹. En los casos en que ésta se utilice, la monitorización y detección precoz del embolismo aéreo deben ser las primeras prioridades del anestesiólogo.

Decúbito prono

Esta posición continúa siendo, en nuestra opinión, una de las mejores, junto con el semi-

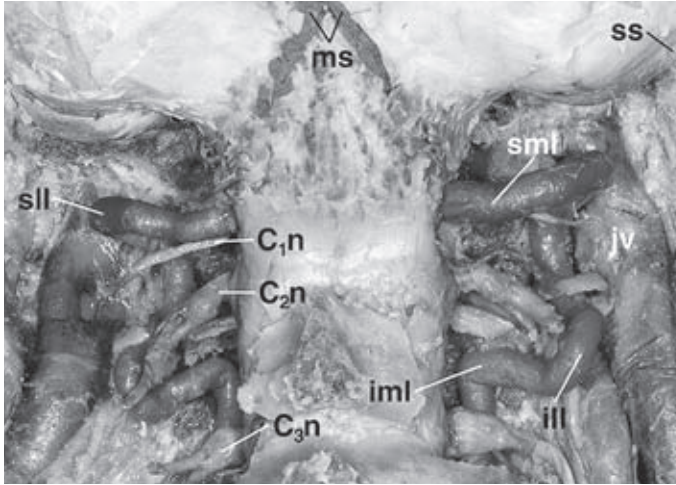
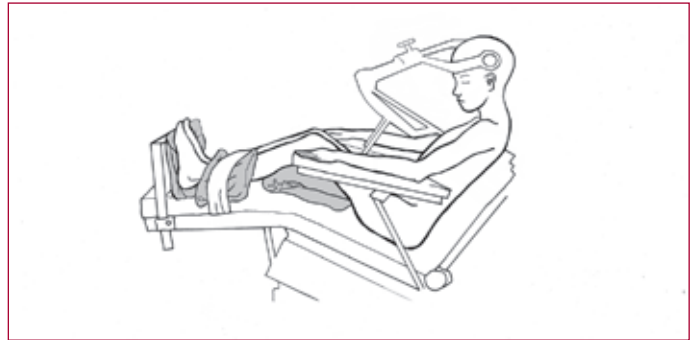


Figura 1. Se ha preservado el etiquetado de la figura original. La preparación muestra el segmento V3 de la arteria vertebral tras la resección de los elementos óseos posteriores de atlas y axis. El segmento V3 de la arteria vertebral tiene cuatro segmentos bien definidos: segmento inferomedial (iml); segmento inferolateral (ill); segmento superolateral (sll), y segmento superomedial (sml). En la preparación se observan el seno sigmoideo (ss), el seno marginal dural (ms), la vena yugular interna (jv) y los nervios raquídeos C-1 (C1n), C-2 (C2n) y C-3 (C3n). En esta preparación anatómica se observa como la resección de elementos óseos permite el acceso a las diferentes regiones anatómicas de la fosa posterior y de la región del «foramen magnum (reproducida y modificada con permiso de Arnautovic, et al.¹)».

Figura 2. Posición semisentado. En esta posición es fundamental que las extremidades inferiores se encuentren elevadas hasta el nivel del corazón para facilitar el retorno venoso y mantener un volumen intravascular adecuado. El correcto almohadillado de los puntos de apoyo es también esencial para evitar decúbitos y lesiones de los nervios periféricos.



prono, para el abordaje de los tumores de línea media y de los hemisferios cerebelosos. Cuando se decide intervenir al paciente en decúbito prono, es fundamental que el paciente se anestesie en decúbito supino y después se coloque en la mesa quirúrgica con dispositivos almohadillados y preparados para la colocación en esta posición. En general se utilizan dos rollos paralelos a los bordes de la mesa o bien dos soportes transversales a nivel de la cadera y de los hombros (Fig. 3). Los puntos de apoyo deben quedar bien protegidos y el paciente perfectamente fijado a la mesa quirúrgica. Debe

vigilarse que no exista un aumento de la presión intratorácica e intraabdominal, que aparte de dificultar la ventilación aumentan el sangrado venoso. La fijación correcta del paciente a la mesa es fundamental para poder utilizar todos los movimientos de las modernas mesas quirúrgicas que permiten ajustes finos del ángulo de visión durante la cirugía.

A día de hoy, pocos accesorios sustituyen la eficacia del esparadrapo de tela para la correcta sujeción del paciente. La cirugía es siempre más cómoda si los hombros del paciente se traccio-

Figura 3. Posición en decúbito prono. En esta posición la cabeza debe estar flexionada con una discreta distracción del cuello. Los ojos deben estar protegidos con protectores oculares. El paciente debe estar apoyado en bloques de protección que permitan dejar libre y sin compresión el tórax, así como correctamente protegido y fijado a la mesa mediante cinchas o tiras de esparadrapo. Esto permitirá una inclinación moderada de la mesa en sentido lateral hacia el lado del cirujano o del ayudante para modificar el ángulo de visión. Obsérvese que el hombro izquierdo del paciente está traccionado para facilitar que no interfiera en el campo quirúrgico. El principal inconveniente de esta posición es que el cirujano debe permanecer de pie o sentado a la cabecera del paciente.



nan hacia los pies de la mesa quirúrgica con tiras de esparadrapo. La cabeza debe fijarse en el cabezal de Mayfield (o alternativos) en los adultos. En los niños menores de 2 años puede utilizarse un cabezal en herradura sin fijación craneal. La cabeza y cuello deben estar moderadamente flexionados, y para trabajar con comodidad en esta posición es recomendable una inclinación de la mesa 10° hacia el cirujano.

La cabeza debe colocarse en posición neutra y al mismo nivel o algo inferior al tórax. La mejor posición suele ser una alineación rectilínea de la columna cervical con una discreta distracción del cuello, flexión moderada de la cabeza e inclinación de la misma $5-10^\circ$ hacia el suelo. El sangrado de los plexos venosos peridurales, aunque se ha considerado un problema, es relativamente raro si la posición no es forzada y si en la disección se tiene en cuenta la peculiar anatomía del SCS.

El principal inconveniente de esta posición es que es engorroso para el cirujano utilizar el microscopio quirúrgico estando sentado. Esta posición obliga o bien a operar de pie o a disponer de sillas eléctricas que permitan la elevación del cirujano para que éste pueda trabajar desde la cabecera del paciente. Este inconveniente puede obviarse con la posición en semiprono²⁹.

Posición en decúbito lateral-semiprono

Hemos decidido agrupar ambas posiciones en un solo apartado, ya que la mayoría son variantes del mismo método de colocación. Ambas, en especial el semiprono, son las más ergonómicas y cómodas para el cirujano, pero también más complejas en su colocación ya que dependen de la corpulencia del paciente, de su talla, etc. Requieren, además, de dispositivos adicionales para la correcta sujeción y protección del paciente en la mesa quirúrgica. Existen muchas variantes de esta posición que van desde el decúbito lateral estricto, hasta el decúbito lateral con el brazo inferior colocado fuera de la mesa (posición de Sugita), con la extremidad superior en la posición denominada *park bench*, hasta el semiprono (Fig. 4). El número de variantes es tan importante que las limitaciones de espacio impiden una discusión extensa. La posición de Sugita es, en nuestra opinión, una de las mejores opciones para abordajes de lesiones del ángulo pontocerebeloso, para abordajes posterolaterales al foramen *magnum*, para el acceso a lesiones hemisféricas e incluso los abordajes de línea media. Esta posición es muy versátil cuando se modifica y se pasa del decúbito lateral estricto a un semiprono con la extremidad superior descolgada y fijada fuera de la mesa quirúrgica.

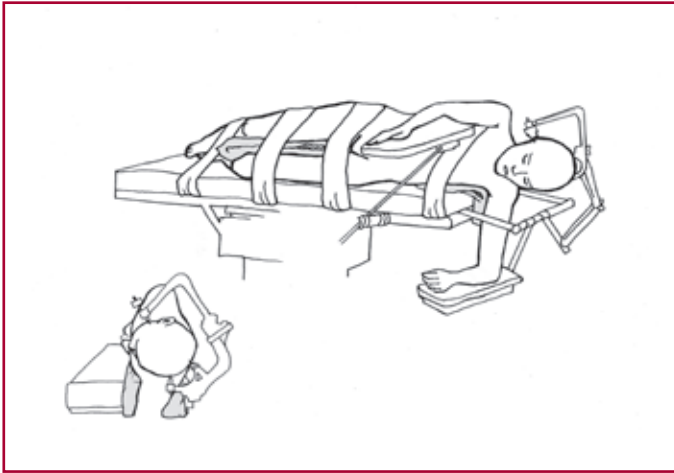


Figura 4. Posición de Sugita. La colocación del paciente en decúbito lateral o semiprono permite una gran versatilidad para distintos abordajes. En esta posición la cabeza debe estar discretamente elevada respecto al eje cardíaco. El cuello debe estar flexionado y la cabeza rotada 30-45°, con la cara mirando hacia el suelo. Esto permite mantener la perpendicularidad de la parte posterior de la pirámide petrosa en la línea de visión del cirujano. El hombro superior debe traccionarse hacia los pies del paciente para que no interfiera con las maniobras quirúrgicas y permita al cirujano una posición de trabajo cómoda.

gica. Esta posición permite al neurocirujano operar sentado y evita las complicaciones descritas en la posición de semisentado. Su principal inconveniente es que la colocación del paciente demora la cirugía ya que requiere la ayuda de más de una persona para su colocación y una protección adecuada de todos los puntos de apoyo para evitar lesiones del plexo braquial. Un paciente mal colocado en esta posición permite pocas modificaciones posteriores.

MANEJO DE LA HIDROCEFALIA EN LOS TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR

El manejo de la hidrocefalia asociada a los tumores de fosa posterior continúa siendo un tema controvertido²⁸. La hidrocefalia en estas lesiones se produce por compresión del IV ventrículo y/o de las vías de circulación de LCR, ya sea por el propio tumor o por el edema peritumoral asociado a la lesión. En teoría, la resección del tumor debería restablecer la comunicación entre el IV ventrículo y los espacios subaracnoideos, lo que normalizaría la circulación de LCR y permitiría la resolución de la hidrocefalia. Sin embargo, en el postoperatorio inmediato puede darse un aumento agudo de la resistencia a la circulación y reabsorción de LCR, lo que puede conducir a un incremento de la hipertensión intracraneal y a un deterioro clínico evitable. Este fenómeno puede ser inducido por dos factores:

por la presencia de contenido hemático en el espacio subaracnoideo debido a la manipulación quirúrgica y/o por la presencia de un edema cerebral posquirúrgico. Un tercer mecanismo por el que se puede perpetuar la hidrocefalia es el desarrollo de adherencias cicatriciales en los orificios de salida del IV ventrículo y en las cisternas adyacentes, lo que altera de forma permanente la circulación de LCR. Todos estos mecanismos revelan el carácter inicialmente obstructivo de la hidrocefalia asociada a los tumores de fosa posterior.

Clásicamente, el manejo de la hidrocefalia sintomática en los pacientes con tumores de la fosa posterior se basaba en la colocación de un *shunt* definitivo o de un DVE implantado antes de la cirugía del tumor. Sin embargo, el tratamiento previo de la hidrocefalia puede condicionar una herniación transtentorial ascendente, hemorragias tumorales o incluso una diseminación tumoral a través del sistema derivativo. En el momento actual se considera que cuando un paciente con un tumor de fosa posterior presenta una hidrocefalia, y su estado neurológico lo permite, deberían administrarse corticoides a dosis altas (dexametasona 0,5-2 mg/kg/día) y planificar la cirugía lo más precozmente posible. Sin embargo, cuando existe una afectación del nivel de conciencia o un deterioro neurológico progresivo debe implantarse un DVE para paliar la hidrocefalia y proceder a una cirugía precoz del proceso desencadenante⁸.

Papel del drenaje ventricular externo

La colocación de un DVE transitorio constituye una maniobra frecuentemente utilizada por la mayoría de neurocirujanos que intervienen a pacientes con tumores de la fosa posterior, dado que ofrece una serie de ventajas que facilita el manejo de estos pacientes durante y después de la cirugía. Durante la cirugía la implantación de un DVE facilita el control de la PIC y el manejo quirúrgico de las estructuras anatómicas de la fosa posterior. En el postoperatorio, el DVE permite evacuar LCR con potencial contenido hemático y detritus generados durante la cirugía, que serían responsables, en parte, de perpetuar la hidrocefalia a pesar de la resección de la masa tumoral²⁰. La colocación perioperatoria de un DVE también podría reducir la incidencia de meningitis asépticas en estos pacientes²⁰, probablemente debido a la eliminación de factores proinflamatorios liberados por la lesión y contenidos en el LCR. En casos específicos, la presencia de un DVE también permite monitorizar la PIC, ya sea para dirigir el tratamiento del enfermo o para decidir la conveniencia o no de sustituir el drenaje externo por un sistema derivativo definitivo. La mayor parte de los tratados clásicos de técnica neuroquirúrgica recomiendan la colocación de un catéter ventricular a través de un orificio de trépano situado a nivel parietal derecho, a unos 6-8 cm del inión y a unos 3 cm de la línea media. Este orificio se practicaba a través de un incisión independiente y era utilizado o no a criterio del cirujano. Sin embargo, el procedimiento más utilizado en la actualidad es la implantación del catéter ventricular a través de un trépano frontal habitualmente derecho, con el catéter tunelizado en el espacio subcutáneo. Algunos autores prefieren implantar el drenaje después de practicar la craniectomía suboccipital y antes de la apertura de la duramadre, con el objeto de evitar un potencial sangrado tumoral secundario a la descompresión brusca que puede generar la evacuación de LCR. Este riesgo puede evitarse colocando el drenaje antes de iniciar la cirugía pero manteniéndolo cerrado hasta la apertura de la duramadre.

En nuestro centro, la colocación del DVE se realiza con el paciente en decúbito supino, en la camilla e inmediatamente antes de colocarlo en la mesa quirúrgica. La inserción del catéter se realiza mediante una pequeña craneostomía practicada con un *drill*, situada a unos 10,5 cm

del nasión y a 2,5-3 cm de la línea media. El catéter se tuneliza al menos 5 cm en el tejido subcutáneo y se conecta a un sistema de drenaje cerrado estéril con una llave de tres pasos acoplada. Durante este procedimiento debe tenerse la precaución de que no se produzca una salida importante de LCR y el volumen drenado debe limitarse a cebar el sistema hasta la llegada de LCR al reservorio. Durante la colocación del enfermo y en las fases iniciales de la cirugía el sistema se mantiene cerrado, con el reservorio situado en un punto de fácil acceso para el anestesista. El ritmo y volumen de LCR drenado dependerá de cada caso. En el periodo postoperatorio inmediato el DVE permanece abierto y situado a unos 15-20 cm del conducto auditivo externo.

El DVE suele mantenerse hasta unos 2-3 días después de la cirugía, momento en el cual la mayoría de pacientes toleran la retirada del dispositivo. En la práctica, la retirada del DVE es una maniobra en la que no existe un consenso metodológico. Algunos neurocirujanos optan por subir progresivamente la altura del reservorio del drenaje o lo cierran de forma intermitente, con el objeto de forzar el drenaje fisiológico del LCR. En otros casos, se cierra el drenaje durante periodos cada vez más prolongados, hasta proceder a su retirada definitiva. Por último, el drenaje puede cerrarse y observar el comportamiento clínico y radiológico del enfermo. En el periodo postoperatorio, el mayor riesgo del DVE es la infección en forma de ventriculitis o meningitis (en algunas series de hasta el 10%), complicación que algunos autores relacionan con el tiempo de permanencia del dispositivo. Cuando existen dudas, una buena maniobra es conectar un sensor de PIC al catéter ventricular, determinar el valor medio de la PIC y analizar el registro. Sin embargo, para que la información sea válida, este análisis debería realizarse después de al menos 24 h de mantener el DVE cerrado.

¿Es la ventriculostomía endoscópica una alternativa a las válvulas?

La práctica de una ventriculostomía endoscópica podría solucionar el problema de la circulación del LCR sin los inconvenientes asociados a los sistemas derivativos. Por ello, algunos autores han preconizado el uso «profiláctico» de la

ventriculostomía endoscópica antes de la cirugía del tumor²⁶. Sin embargo, esta maniobra no está exenta de riesgos, habiéndose descrito complicaciones graves en el 9-12% en algunas series largas de pacientes con ventriculomegalias obstructivas²⁶. Además, la mayoría de pacientes con un tumor de fosa posterior asociado a una ventriculomegalia podrán prescindir de una derivación de LCR definitiva. La RM permite planificar y tratar ambos problemas de forma menos precipitada y efectiva. En el momento actual la ventriculostomía endoscópica se suele reservar para aquellos casos (adultos y niños) que presentan una hidrocefalia persistente después de la resección del tumor. Los tumores de la región pineal constituyen una excepción, ya que en estos pacientes la ventriculostomía endoscópica puede solucionar la hidrocefalia al tiempo que permite biopsiar la lesión. Sin embargo, la superioridad teórica de la ventriculostomía sobre las derivaciones internas de LCR está todavía sin demostrar en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. La mayoría de autores coinciden en que entre un 25-30% de los pacientes con una hidrocefalia obstructiva a los que se les practica una ventriculostomía endoscópica necesitarán la implantación precoz o tardía de una válvula^{7,15,17}.

Aunque no existe un consenso claro en la literatura debido a la gran variabilidad de criterios (radiológicos, clínicos o de monitorización), se estima que aproximadamente un 10% de los adultos y entre el 25-30% de niños con un tumor de fosa posterior tratado quirúrgicamente requerirán una derivación de LCR definitiva²⁸. Entre los factores que se han asociado a la implantación de un *shunt* definitivo se encuentran la edad (a menor edad mayor porcentaje de pacientes que requieren la implantación de una válvula), la localización del tumor (mayor incidencia en los tumores más cercanos a la línea media), el grado de ventriculomegalia en el momento del diagnóstico, la resección incompleta de la lesión, la infección de LCR y la aparición de una fístula de LCR o un pseudomeningocele persistente^{8,15,27}. Cuando se requiere la colocación de una válvula, debe hacerse cuando la concentración de proteínas y el número de células del LCR se encuentre por debajo de determinados valores, que en nuestro centro son de 150 mg/ml para las proteínas y menos de 200 hematías.

ABORDAJES QUIRÚRGICOS

Craniectomía suboccipital bilateral

Este abordaje es el más utilizado para la resección de la mayoría de las lesiones intraaxiales del vermis cerebeloso, de las que ocupan el IV ventrículo y de las situadas en la parte posterolateral del foramen *magnum*. A partir de este abordaje tradicional se pueden planificar distintos abordajes intradurales, uno de los más flexibles y menos conocidos es el denominado abordaje telovelar (*telovelar approach*), que permite el acceso a las lesiones del IV ventrículo sin necesidad de lesionar el vermis cerebeloso¹⁶.

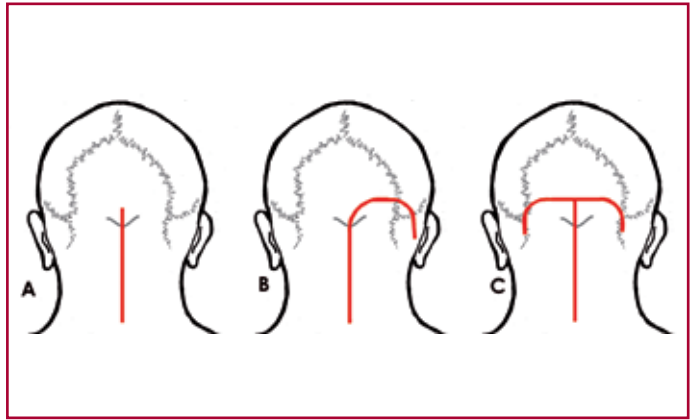
La incisión cutánea se inicia siempre en la línea media, aunque puede extenderse lateralmente en su parte más superior para acceder a la parte más lateral de la fosa posterior y al ángulo pontocerebeloso, si fuera necesario (Fig. 5). En raras ocasiones se requiere la apertura cutánea bilateral de la parte superior de la incisión. En la incisión cutánea, puede prescindirse de la colocación de clips o pinzas hemostáticas siempre que se incida la epidermis y se utilice el bisturí eléctrico a baja intensidad y la coagulación bipolar para la disección del plano subcutáneo. La disección lateral del tejido subcutáneo de los músculos que se insertan en la línea nuchal superior debe ser mínima para evitar crear espacios que permitan la fístula de LCR y las acumulaciones hemáticas postoperatorias. Recomendamos que la incisión de los trapecios en el inión se haga creando un triángulo musculofascial con disección subperióstica y una amplia base occipital (3-4 cm). Esto permite después un cierre hermético de la fosa posterior y una aproximación más anatómica de los planos musculares. La cirugía debe continuar con la disección de los planos musculares a través de la zona avascular situada en la línea media y formada por el ligamento nuchal (*ligamentum nuchae*) que se extiende desde el inión hasta la apófisis espinosa de C7¹⁰. La utilización de este plano anatómico permite una disección rápida y respetuosa con los músculos paravertebrales y suboccipitales esenciales para la estabilización de la charnela craneocervical, y conseguir un campo quirúrgico exangüe con mínimas pérdidas hemáticas. El ligamento nuchal tiene dos componentes bien diferenciados: el componente laminar y el componente funicular¹⁰. La parte funicular es la porción más fibrosa y dorsal del ligamento, don-

Figura 5. Incisiones cutáneas.

A: incisión recta que permite una craniectomía suboccipital bilateral y la resección del arco posterior del atlas.

B: incisión con la parte superior extendida hasta el borde lateral de la línea nugal superior. Esta incisión permite extender la resección hasta la sutura occipitomastoidea y el abordaje cómodo de lesiones que se extienden al ángulo.

C: incisión en T bilateral, necesaria sólo en aquellos casos con tumores extensos bilaterales y que requieren un acceso por varias vías de abordaje.



de se unen las dos capas del componente laminar entre cuyas capas existe un tejido areolar graso¹⁰. En cualquier abordaje de línea media, es fundamental incidir primero el componente funicular y después diseccionar el componente areolar de la porción laminar. Desviarse de la línea media durante la disección puede convertir un abordaje anatómico y rápido en un campo quirúrgico sangrante, tedioso y que dificulte el tiempo microquirúrgico. En el caso de que el cirujano se desvíe de la línea media es siempre preferible practicar nuevas incisiones que permitan reorientar la disección antes que diseccionar a través de los planos musculares. Los músculos suboccipitales se atrofian con facilidad y tienen un papel relevante en la estabilización de la columna cervical.

La resección ósea es preferible hacerla con motores neumáticos o eléctricos con fresas de acero hasta reducir el grosor de la escama del occipital a una capa de hueso laminar que permita la resección con gubias. Durante el tiempo óseo es fundamental que el campo quirúrgico esté constantemente irrigado con suero para evitar el sobrecalentamiento del motor, el exceso de calor en la punta de la fresa y la EVA. En la craniectomía, el ayudante debe ser meticuloso en la impactación de cera de hueso para cerrar los puntos del diploe que sangren y así reducir el riesgo de EVA. En todos los abordajes suboccipitales, nuestra recomendación es reseccionar siempre el arco posterior del atlas. Esto no queda suficientemente explicitado en muchos tratados de técnica quirúrgica. La resección ósea del arco posterior de C1 evita complicaciones catastrófi-

cas en el caso de edema posquirúrgico y limita los efectos deletéreos de la herniación amigdalara, sin que esta maniobra tenga ninguna consecuencia negativa en la estabilidad de la charnela craneocervical, ya que casi todos los músculos que se insertan en el arco posterior del atlas (*rectus capitis posterior major y minor*) quedan desinsertados de la línea nugal inferior por la misma craniectomía.

Completada la resección ósea es recomendable la colocación del microscopio quirúrgico con el cual puede abrirse con relativa facilidad la duramadre preservando la aracnoides intacta, cuando el paciente está colocado en decúbito prono. En la posición semisentado, la presión negativa en la *cisterna magna* colapsa los espacios subaracnoideos y hace más difícil la preservación del plano aracnoideo. A partir de este punto el abordaje quirúrgico dependerá de la localización del tumor, de su extensión y tamaño. Recomendamos que se evite la sección del vermis ya que ésta puede provocar complicaciones impredecibles sobre todo en los niños, donde con frecuencia se han descrito cuadros de «mutismo cerebeloso», descrito inicialmente por Hirsh en 1979 en niños intervenidos de meduloblastomas⁹. Este cuadro caracterizado por la ausencia de lenguaje espontáneo, labilidad emocional, hipotonía y ataxia no siempre es reversible³¹. En un estudio multicéntrico de cirugía en meduloblastomas, en que se incluyeron 450 pacientes, la incidencia de este síndrome fue de un 24%. En el 77% de los pacientes el cuadro clínico apareció durante las primeras 48 h después de la cirugía²³. Los abordajes telovelares, con disec-

ción de las amígdalas del cerebelo a través de la cisterna cerebelobulbar, son una excelente alternativa que permite una amplia exposición del IV ventrículo y de sus recessos laterales sin la sección del vermis. Los últimos estudios neurofuncionales demuestran que el vermis cerebeloso debería considerarse un área «elocuente».

Una vez completada la resección de la lesión y la hemostasia, el cierre dural no debería hacerse nunca a tensión. Tampoco recomendamos dejar la duramadre abierta o sólo con una capa de colágeno recubriéndola. En estas condiciones la sangre induce una intensa reacción inflamatoria sobre el tejido nervioso y complica mucho las reintervenciones por las adherencias que se crean entre los planos musculares y el córtex cerebeloso. Para el cierre dural, recomendamos la utilización de plastias de pericráneo o de cualquier material biológico que permita un cierre hermético de la duramadre. Los sustitutos derales no biológicos son también una opción alternativa. De forma sistemática nosotros utilizamos el anclaje de la plastia a los planos fasciales superficiales²⁵. Además de evitar las colecciones epidurales, esto permite la creación de una colección de LCR en la parte posterior del cerebelo que evita las adherencias de la duramadre al cerebelo facilitando las posibles reintervenciones.

Aunque algunos autores recomiendan la práctica de una craneotomía y la posterior reposición del hueso, no encontramos ninguna utilidad y sí un número elevado de riesgos a este procedimiento. La reposición ósea en la fosa posterior impide además la expansión de la duramadre en caso de edema posquirúrgico de los hemisferios cerebelosos.

Craniectomía suboccipital retrosigmoidea

La indicación principal de este abordaje son los tumores del ángulo pontocerebeloso, y en especial de los schwannomas del nervio vestibular. Para los schwannomas, el grado necesario de resección ósea necesario es limitado cuando el tumor no excede los 3 cm de diámetro. Este abordaje es también muy versátil cuando se combina con el suboccipital bilateral y/o con la extensión anterior del mismo con el fresado de la mastoides y de los canales semicirculares (abordaje presigmoideo). Permite además, modifi-

do la incisión cutánea, extenderlo caudalmente y medialmente para acceder a las lesiones de la parte anterior y lateral del foramen *magnum* (abordaje posterolateral). Estas extensiones del abordaje permiten la resección de aquellas lesiones tumorales que se originan o extienden a la parte más lateral de la fosa posterior y al ángulo pontocerebeloso. Para este abordaje, las controversias sobre la colocación del paciente son las mismas que ya se han discutido. En el caso de la posición semisentada, hay que rotar la cabeza unos 20-30° hacia el lado de la lesión. Nuestra recomendación es utilizar la posición de Sugita, en especial cuando la lesión excede los límites del ángulo pontocerebeloso.

Para el abordaje convencional de las lesiones limitadas al ángulo, es suficiente una incisión recta retromastoidea de unos 6 cm de longitud, situada aproximadamente a 2 cm de la sutura occipitomastoidea. La galea y el periostio se disecan a ambos lados de la incisión, incluyendo también el periostio que recubre la mastoides. Los planos se retraen con la colocación de dos separadores ortostáticos, uno superior y otro inferior. Esto permite obtener una correcta exposición ósea. Los límites naturales del abordaje son el seno lateral y el seno sigmoideo, y los agujeros de trépano deben planificarse para visualizar estas estructuras sin lesionarlas²². Existen trabajos que indican la localización más apropiada del trépano de referencia en este tipo de craniectomía. En nuestra opinión, el margen de variabilidad en la relación entre el seno sigmoideo y las referencias de superficie es excesivo. Por ello, la estrategia que recomendamos es la de practicar el primer orificio a unos 3 cm por detrás de la sutura occipitomastoidea. A partir de este punto la craniectomía debe extenderse hasta visualizar el margen inferior del seno lateral y el margen posterior del seno sigmoideo. De esta forma el cirujano está siempre orientado y puede ampliar los límites de la resección ósea bajo un control visual directo. Como referencia es útil recordar que el asterión y la parte media de la línea que une el asterión con el inión guardan una estrecha relación con la parte inferior del seno lateral. El asterión suele estar próximo al punto de inflexión entre el seno lateral y el seno sigmoideo²². Durante el tiempo óseo hay que tener una especial precaución en coagular la vena emisaria mastoidea que comunica directamente con el seno sigmoideo. Es fácil que esta

vena se avulsione al levantar un fragmento óseo dejando una apertura en el seno sigmoideo que puede ser difícil de hemostasiar. El fresado de las celdas mastoideas laterales al seno sigmoideo permite visualizar mejor el ángulo pontocerebeloso. Cuando el abordaje es selectivo para las lesiones del ángulo, no es necesario reseca el arco posterior del atlas ni extender la craniectomía hacia el foramen *magnum*. Sin embargo, en tumores malignos hay que ser generosos con el grado de resección ósea. El fresado de la mastoidea permite un acceso presigmoideo o incluso la ligadura y la sección del seno sigmoideo para un abordaje transigmoideo, necesario a veces en lesiones extensas que se extiendan desde el foramen *magnum* hasta la región petroclival. De nuevo aquí la craneotomía y la reposición del hueso, descrita por algunos autores, no ofrece ninguna ventaja sobre la craniectomía.

La complicación más importante en esta fase es el desgarro o perforación del seno lateral o sigmoideo. El sangrado de un seno, cuando es importante, es un accidente que no es fácil solucionar por la falta de control proximal y distal de los senos. Esta complicación prolonga la cirugía y añade un riesgo adicional de EAV. En algunos casos de sangrados de difícil control, es útil disponer de un catéter de Fogarty de pequeño tamaño (número 4), que puede introducirse a través del desgarro y permite controlar temporalmente la hemorragia mientras se sutura el seno o se liga en caso de desgarros extensos.

Terminado el tiempo óseo, la incisión dural puede hacerse de distintas formas, aunque es recomendable que siga en paralelo a unos 3-4 mm de los senos venosos. Una vez abierta la duramadre, es frecuente observar una herniación del cerebelo a través de la apertura dural. Antes de colocar cualquier tipo de retractor, es fundamental abrir la cisterna magna y drenar abundante LCR. En pacientes portadores de drenaje ventricular externo, esta maniobra es mucho más efectiva que la extracción de LCR ventricular para relajar la tensión del cerebelo y evitar las lesiones por compresión del retractor. Una forma alternativa aconsejable de abrir la duramadre cuando el cerebelo está tenso, es iniciar la apertura dural, tal como recomienda Yasargil, en la parte inferior de la craniectomía³³. Una vez hecha esta pequeña apertura, el cerebelo se retrae suavemente con una espátula manual y se identifica la parte inferior de la cisterna del ángulo

y la parte lateral de la cisterna magna que se fenestran para permitir la salida de LCR³³. De forma casi inmediata, el cerebelo se relaja y es fácil colocar un retractor ortostático para separar medialmente el cerebelo. El tiempo intradural dependerá de la localización, extensión y tamaño del tumor.

CONCLUSIONES

La cirugía de las lesiones tumorales de la fosa posterior presenta unas peculiaridades distintas a otros procedimientos neuroquirúrgicos. Esta cirugía está menos estandarizada que los abordajes tradicionales a las lesiones cerebrales. La colocación del paciente es también más compleja y requiere un conocimiento de las ventajas e inconvenientes de cada posición. En esta cirugía es necesario tener además una buena información preoperatoria de la extensión del tumor y de todas las áreas de la fosa posterior afectadas. Aunque la colocación del paciente es una decisión del equipo quirúrgico, la posición semisentada está siendo abandonada por las nuevas generaciones de neurocirujanos y anestesiistas. Los dos abordajes aquí expuestos (craniectomía suboccipital bilateral y retrosigmoidea) con ampliaciones de la resección ósea permiten el abordaje de la mayor parte de lesiones tumorales de la fosa posterior.

AGRADECIMIENTOS

A S. Voss, por el diseño de las figuras 2-5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnautovic KI, Almefty O, Pait TG, Krisht AF, Husain MM. The suboccipital cavernous sinus. *J Neurosurg.* 1997;86:252-62.
2. De Martel T. Surgical treatment of cerebellar tumours: technical considerations. *Surg Gynecol Obstet.* 1930;52:381-5.
3. De Oliveira E, Rhoton AL Jr, Peace D. Microsurgical anatomy of the region of the foramen magnum. *Surg Neurol.* 1985;24:293-352.
4. De Oliveira E. The posterior cranial fossa: microsurgical anatomy & surgical approaches: preface. *Neurosurgery.* 2000; 47(Suppl):3.
5. Edgcombe H, Carter K, Yarrow S. Anaesthesia in the prone position. *Br J Anaesth.* 2008;100:165-83.
6. Engelhardt M, Folkers W, Brenke C, et al. Neurosurgical operations with the patient in sitting position: analysis of risk factors using transcranial Doppler sonography. *Br J Anaesth.* 2006;96:467-72.
7. Feng H, Huang G, Liao X, et al. Endoscopic third ventriculostomy in the management of obstructive hydrocephalus: an outcome analysis. *J Neurosurg.* 2004;100:626-33.

Capítulo 5. Principios anatómicos y fundamentos de técnica quirúrgica

8. Gnanalingham KK, Lafuente J, Thompson D, Harkness W, Hayward R. The natural history of ventriculomegaly and tonsillar herniation in children with posterior fossa tumours: an MRI study. *Pediatr Neurosurg.* 2003;39:246-53.
9. Hirsch JF, Renier D, Czernichow P, Benveniste L, Pierre-Kahn A. Medulloblastoma in childhood: survival and functional results. *Acta Neurochir (Wien).* 1979;48:1-15.
10. Kadri PA, Al-Mefty O. Anatomy of the nuchal ligament and its surgical applications. *Neurosurgery.* 2007;61: 301-4.
11. Kizer KW. The volume-outcome conundrum. *N Engl J Med.* 2003;349:2159-61.
12. Lang J. Clinical anatomy of the posterior cranial fossa and its foramina. Stuttgart: George Thieme Verlag; 1991. p. 112-8.
13. Matsushima T, Rhoton AL Jr, De Oliveira E, Peace D. Microsurgical anatomy of the veins of the posterior fossa. *J Neurosurg.* 1983;59:63-105.
14. Matsushima T, Suzuki SO, Fukui M, Rhoton AL Jr, De Oliveira E, Ono M. Microsurgical anatomy of the tentorial sinuses. *J Neurosurg.* 1989;71: 923-8.
15. Morelli D, Pirotte B, Lubansu A, et al. Persistent hydrocephalus after early surgical management of posterior fossa tumors in children: is routine preoperative endoscopic third ventriculostomy justified? *J Neurosurg.* 2005;103:247-52.
16. Mussi ACM, Rhoton AL. Telovelar approach to the fourth ventricle: microsurgical anatomy. *J Neurosurg.* 2000; 92:812-23.
17. O'Brien DF, Hayhurst C, Pizer B, Mallucci CL. Outcomes in patients undergoing single-trajectory endoscopic third ventriculostomy and endoscopic biopsy for midline tumors presenting with obstructive hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2006;105:219-26.
18. Pellegrini CA, Warshaw AL, Debas HT. Residency training in surgery in the 21st century: a new paradigm. *Surgery.* 2004;136:953-65.
19. Porter JM, Pidgeon C, Cunningham AJ. The sitting position in neurosurgery: a critical appraisal. *Br J Anaesth.* 1999; 82:117-28.
20. Rappaport ZH, Shalit MN. Perioperative external ventricular drainage in obstructive hydrocephalus secondary to infratentorial brain tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1989;96: 118-21.
21. Rath GP, Bithal PK, Chaturvedi A, Dash HH. Complications related to positioning in posterior fossa craniectomy. *J Clin Neurosci.* 2007;14:520-5.
22. Ribas GC, Rhoton AL Jr, Cruz OR, Peace D. Suboccipital burr holes and craniectomies. *Neurosurg Focus.* 2005;19:1-12.
23. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the children's oncology group. *J Neurosurg.* 2006; 105:444-51.
24. Rozet I, Vavilala MS. Risks and benefits of patient positioning during neurosurgical care. *Anesthesiol Clin.* 2007;25:631-53.
25. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodríguez-Baeza A, Cervera C. Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I syringomyelia complex: preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery.* 1994;35:874-84.
26. Sainte-Rose C, Cinalli G, Roux FE, et al. Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg.* 2001;95:791-7.
27. Santos de Oliveira R, Barros Juca CE, Valera ET, Machado HR. Hydrocephalus in posterior fossa tumors in children: are there factors that determine a need for permanent cerebrospinal fluid diversion? *Childs Nerv Syst.* 2008;
28. Schijman E, Peter JC, ReKate HL, Sgouros S, Wong TT. Management of hydrocephalus in posterior fossa tumors: how, what, when? *Childs Nerv Syst.* 2004; 20:192-4.
29. Sekhar L, Tzortzidis F, Bucur SD. Patient positioning for cranial microsurgery. En: Sekhar L, De Oliveira E. *Cranial microsurgery.* Nueva York: Thieme Medical Publishers, Inc; 1999. p. 12-8.
30. Takahashi S, Sakuma I, Omachi K, et al. Craniocervical junction venous anatomy around the suboccipital cavernous sinus: evaluation by MR imaging. *Eur Radiol.* 2005;15:1694-700.
31. Turgut M. Cerebellar mutism. *J Neurosurg Pediatrics.* 2008;1:262.
32. Valdueza JM, Von Munster T, Hoffman O, Schreiber S, Einhaupl KM. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet.* 2000;355:200-1.
33. Yasargil MG. *Microneurosurgery.* Thieme Publishing Group; 1995. p. 552.

Monitorización neurofisiológica en la cirugía de la fosa posterior

V.E. Fernández Sánchez

Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

INTRODUCCIÓN

La monitorización neurofisiológica intraoperatoria permite conocer en todo momento la función de determinadas estructuras nerviosas en riesgo durante algunos procedimientos quirúrgicos, ofreciendo al equipo quirúrgico una información valiosísima dentro del quirófano, que puede evitar secuelas funcionales graves a los pacientes. Actualmente, constituye el único método objetivo de evaluación de la función nerviosa en quirófano.

Con diversas técnicas neurofisiológicas adaptadas a cada intervención, se identifican de forma objetiva y se cuantifican de forma continua, con una resolución temporal incomparable, algunos parámetros que reflejan el estado funcional de las estructuras en riesgo durante la cirugía, comparándolos con valores de referencia preestablecidos, de manera que pueden evaluarse sobre la marcha posibles cambios en la función de la estructura monitorizada. Si aparece algún cambio en la función, es detectado de forma precoz y pueden tomarse las disposiciones adecuadas para restablecer la función y evitar posibles secuelas³.

La monitorización neurofisiológica intraoperatoria permitirá:

- Detección precoz de lesiones nerviosas durante la intervención (compresión, calor, isquemia, otras).
- Localización de estructuras nerviosas.

Las técnicas empleadas en monitorización neurofisiológica intraoperatoria son de dos tipos: actividad espontánea y evocada.

- La actividad espontánea del cerebro se detecta con el electroencefalograma y es fundamental en cirugía de corteza cerebral y otros procedimientos. La actividad espontánea del músculo la estudiamos con el EMG; monitorizando los músculos apropiados, conoceremos la función de los pares craneales y de raíces nerviosas en la cirugía de médula.
- Las actividades evocadas aparecen ante estímulos que generan ondas muy bien caracterizadas para cada tipo de estímulo; se llaman potenciales evocados. Se valora la morfología de las respuestas, el momento de aparición (latencia) y lo grande que es (amplitud). Según la modalidad de estímulo, podemos registrar en quirófano distintos potenciales (visuales, acústicos, somatosensitivos, motores). El estímulo visual, a través de unas gafas adaptadas al quirófano, permite com-

probar la integridad de la vía visual (potenciales evocados visuales). Los estímulos sonoros son de gran utilidad pues permiten estudiar la función del tronco cerebral hasta la protuberancia alta (PEAT); podemos estudiar también las vías sensitivas correspondientes a la sensibilidad profunda, con estímulos eléctricos distales en los nervios periféricos, detectando la presencia del impulso en varios niveles hasta su llegada a la corteza cerebral (PESS). Los PEM permitirán realizar evaluaciones directas de la función motora, estimulando la corteza cerebral de forma transcranial y registrando la actividad en los músculos adecuados. Las respuestas a estos estímulos se detectan a través de unos electrodos estériles que se le colocan al paciente en distintas localizaciones según el tipo de técnica neurofisiológica, se amplifican y se procesan en el aparato de neurofisiología. Las respuestas son analizadas por el neurofisiólogo, que se encuentra en todo momento en quirófano y analiza las respuestas y las compara con los registros preoperatorios de las respuestas que interesan, así como con los registros intraoperatorios. Se obtiene una evaluación permanente de la función y se dará la voz de alarma en caso de que las respuestas monitorizadas cambien o desaparezcan.

La monitorización neurofisiológica intraoperatoria permite:

- Detección y resolución precoz de complicaciones neurológicas intraoperatorias.
- Información permanente para el neurocirujano y el anestesiista.
- Nuevos candidatos para determinadas cirugías (p. ej. cirugía del tronco de encéfalo, cirugía de áreas elocuentes).

POSIBILIDADES DE LA MONITORIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA INTRAOPERATORIA EN NEUROCIRUGÍA

Las estructuras nerviosas en riesgo durante intervenciones de neurocirugía son todas las que componen el sistema nervioso: cerebro, tronco de encéfalo, pares craneales, médula,

raíces, cola de caballo, nervios periféricos. Todas ellas son monitorizables mediante técnicas de neurofisiología.

Pueden utilizarse combinaciones de estas técnicas en las cirugías intracraneales, tanto supratentoriales como en cirugías de fosa posterior, en cirugías de base de cráneo, cirugía medular, de raíces o plexo y en cirugía del sistema nervioso periférico.

Monitorización neurofisiológica intraoperatoria en la cirugía de fosa posterior

La cirugía de fosa posterior constituye un importante porcentaje de las cirugías monitorizadas en los equipos que disponen de monitorización intraoperatoria. En el Hospital Regional Universitario Carlos Haya comenzamos la monitorización neurofisiológica intraoperatoria en el año 2002, y desde entonces hasta abril de 2008 se habían realizado 317 intervenciones de neurocirugía monitorizadas. De ellas, 139 (44%) fueron en cirugías de fosa posterior. Las técnicas utilizadas se individualizan para cada paciente según las características de la cirugía y las estructuras en riesgo, según la vía de abordaje y el tamaño, posición y localización intra o extra-axial de la lesión/tumor.

En la cirugía de fosa posterior, la neurofisiología será útil para monitorizar los pares craneales y el tronco de encéfalo. En estas cirugías, será muy interesante, tanto monitorizar permanentemente su situación funcional como localizar a los pares craneales y mapear los núcleos del tronco de encéfalo en el suelo del IV ventrículo⁵ (Figs. 1 y 2).

Monitorización de pares craneales

Los pares craneales se monitorizan en su parte más accesible, que es en la parte motora. Se colocan electrodos de aguja en los músculos dependientes del par craneal que interesa evaluar, y con estos electrodos se monitoriza durante toda la intervención la electromiografía¹. Si el par craneal que inerva a ese músculo se irrita durante la intervención aparecerán descargas de actividad espontánea en forma de espigas, brotes de actividad o trenes de actividad espontánea que se registrarán en la pantalla del electromiógrafo, y de forma más interesante se traducen en sonido audible por el neurocirujano, que se alertará ante la aparición de actividad espontánea.

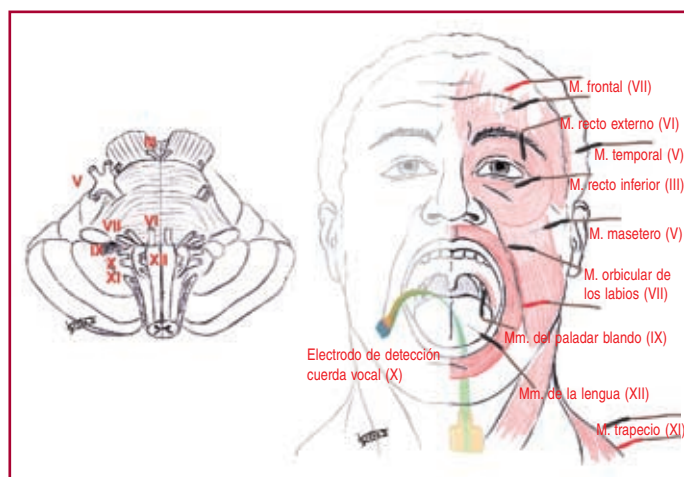
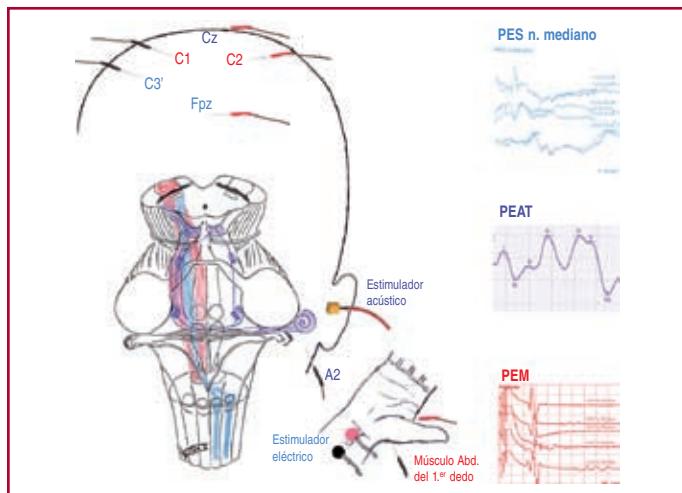


Figura 1. Esquema de la monitorización de los pares craneales con electromiografía.

Figura 2. Esquema de la monitorización del tronco de encéfalo con potenciales evocados. En violeta, la vía acústica a su paso por el tronco de encéfalo, los electrodos de registro, el estimulador acústico y las respuestas obtenidas en forma de PEAT. En azul, la vía somatosensitiva a su paso por el tronco de encéfalo, los electrodos de registro, el estimulador eléctrico y las respuestas obtenidas en forma de PES del nervio mediano. En rojo, la vía piramidal a su paso por el tronco de encéfalo, los electrodos de estimulación eléctrica transcraneal, los electrodos de registro y las respuestas obtenidas en forma de PEM.



El neurofisiólogo avisará, concretando cuál de los pares craneales monitorizado es el que está sufriendo ante esa maniobra. Hay que tener en cuenta que los pares craneales expuestos a suero de irrigación del campo presentan descargas de actividad espontánea que interfieren con la monitorización.

Durante la intervención, además, se podrá localizar el par craneal mediante EMG estimulada. El neurocirujano dispone de un estimulador estéril con el que va probando en el campo quirúrgico en los lugares donde sospeche que pueda estar algún par craneal. Cuando un par craneal se estimula directamente, aparece en los músculos

inervados por él una respuesta que nos orienta sobre la localización del nervio. También se puede medir la amplitud y la latencia ante la estimulación proximal y distal para tener idea de la continuidad del nervio. En la estimulación de pares craneales, hay que tener cuidado con:

- Tipo de estimulador monopolar/bipolar, según las características del campo: el estimulador monopolar da un estímulo más difuso que ayuda en la localización del nervio cuando hay gran cantidad de tejido tumoral en el campo. Después debe utilizarse un estimulador bipolar que da un estímulo más concentrado sobre el lugar de aplicación, y permite

Tumores de la fosa posterior

al neurocirujano ir disecando el nervio separándolo de los tejidos adyacentes.

- Adecuada intensidad de estímulo: en general los pares craneales se deben estimular alrededor de 1 mA con una frecuencia de 3 Hz.
- Resistencias de los electrodos: cuando la estimulación es poco efectiva debe comprobarse la colocación y resistencias de los electrodos de registro en el músculo.
- Puentes con el LCR: es frecuente intentar estimular en un campo quirúrgico lleno de líquido de diversos orígenes: LCR, suero, sangre, que pueden formar puentes eléctricos y hacer inefectiva la estimulación, por lo que se debe aspirar antes de realizar las estimulaciones eléctricas de localización de pares craneales (Fig. 1).

Tercer y sexto pares craneales

Los pares oculomotores se monitorizan con la inserción de unos electrodos de aguja en el músculo recto inferior o superior para el III par, y en el músculo recto externo para el VI par. Estos electrodos pueden colocarse transdérmicos a través de los párpados, o transconjuntivales. En ambos casos, la mejor forma de colocación es mediante la guía EMG, en la que al paciente despierto, previa anestesia, se le pide movilizar el ojo en el sentido adecuado a la función de ese nervio mientras se introduce el electrodo de aguja, tangencial al globo ocular, y cuando se registra actividad EMG voluntaria en el aparato de electromiografía, tendremos la certeza de la colocación correcta del electrodo. En el caso de la colocación transconjuntival, se protegerá el globo ocular con pomada reepitelizante y deben continuarse los cuidados epitelizantes tras la intervención.

Quinto par craneal

La parte motora del nervio trigémino puede monitorizarse colocando unos electrodos de aguja en el músculo temporal o en el músculo masetero. La parte sensitiva del V par puede evaluarse con PESS del nervio trigémino, aunque es un potencial poco reproducible y de muy baja amplitud en condiciones normales, de modo que es mucho más difícil de obtener y mantener estable que los PES habituales durante una intervención quirúrgica con anestesia general.

Séptimo par craneal

El nervio facial fue uno de los primeros pares craneales en monitorizarse, por la accesibilidad a los músculos inervados por él, y la elevada frecuencia de lesión de este nervio en las intervenciones de fosa posterior, sobre todo en las más frecuentes de ángulo pontocerebeloso. Se monitoriza con electrodos de aguja subdérmicos en el músculo frontal o en el orbicular de los párpados y en el músculo orbicular de los labios. Deben estudiarse músculos de la rama superior e inferior, pues en ocasiones sólo aparecen alteraciones en una de las ramas, por la disposición de las fibras en el nervio.

Octavo par craneal

El nervio estatoacústico no tiene un músculo inervado que nos permita monitorizarle como hemos descrito hasta ahora. Este par craneal se monitorizará con PEAT, que vendrán desarrollados en la monitorización de tronco.

Noveno par craneal

El nervio glossofaríngeo tiene un músculo relativamente accesible, el estilofaríngeo, que puede pincharse en el paladar blando y que es el monitorizable en las intervenciones en las que hay algún riesgo para los pares craneales bajos.

Décimo par craneal

Para conocer el estado del nervio vago, lo hacemos de manera indirecta a través del nervio laríngeo recurrente que inerva a la cuerda vocal. Se puede pinchar el músculo cricotiroideo o el tiroaritenoides a través de la piel, pero la solución más efectiva es la colocación de un electrodo laríngeo que está fijo en un soporte de plástico adhesivo que se adhiere al tubo de intubación orotraqueal.

Undécimo par craneal

El nervio espinal es fácilmente monitorizable con la colocación de unos electrodos en el músculo trapecio.

Duodécimo par craneal

Se coloca un electrodo de aguja en la hemilengua que corresponde al nervio hipogloso ipsilateral.

Monitorización del tronco del encéfalo

El TE se puede monitorizar con combinaciones de potenciales evocados que exploran las vías que pasan por el TE y que podemos estudiar aplicando los estímulos adecuados: PEAT, PESS y PEM² (Fig. 2).

Potenciales evocados acústicos de tronco

Reflejan la actividad eléctrica producida a lo largo de las vías auditivas periféricas y centrales en respuesta a una estimulación auditiva. Según el tiempo de análisis empleado y las estructuras auditivas exploradas distinguimos varios tipos de PEA: PEAT, de latencia media y tardíos.

Los más utilizados y sencillos de registrar son los PEAT. Tras la estimulación con un chasquido sonoro, se registran en el cuero cabelludo, mediante electrodos de aguja subdérmicos colocados en ambas mastoides con referencia a vertex, los potenciales de campo lejano que tienen su origen en las neuronas del mesencéfalo y la protuberancia que están relacionadas con la audición. Aparecen cinco ondas principales que representan sucesivamente la vía acústica: 1) parte distal del nervio auditivo; 2) parte proximal del nervio coclear (VIII par); 3) unión bulboprotuberancial (núcleos cocleares, complejo olivar, cuerpo trapezoide); 4) protuberancia media (lemnisco lateral), y 5) protuberancia alta (tubérculo cuadrigémino inferior). Las latencias de estas ondas varían poco entre los sujetos normales, y la morfología de las mismas es muy reproducible. Cada laboratorio de neurofisiología posee sus valores de referencia propios. Es de particular importancia el análisis de los intervalos entre ondas (p. ej. 1-5: $3,9 \pm 0,2$ ms, de modo que si aceptamos un riesgo de error de 2 o desviaciones estándar, este intervalo será patológico a partir de 4,5 ms) (Fig. 2).

Potenciales evocados somatosensitivos

Para el estudio de las vías sensitivas se utiliza la estimulación eléctrica transcutánea con impulsos de breve duración. Esta modalidad de estimulación activa las fibras mielínicas de gran calibre que forman los cordones posteriores del lemnisco medial y permite su estudio desde el nervio periférico, la médula, el tronco cerebral, las radiaciones talamocorticales hasta la corteza sensitiva primaria contralateral.

La estimulación puede realizarse en los miembros superiores (nervio mediano generalmente) o en los inferiores (nervio tibial o peroneal). Registrar a lo largo de la conducción de la señal producida, ayuda a determinar el nivel anatómico de lesión de la vía.

Para la estimulación del nervio mediano en la muñeca se recogen: respuesta periférica en el punto de Erb (N9: corresponde al paso del estímulo en ese punto), respuesta espinal en C6 (N13: refleja la actividad polisináptica de las neuronas del asta posterior medular y el desplazamiento ascendente de los potenciales de acción por los cordones posteriores), respuestas cervicobulbares y de tronco cerebral (la principal es la onda P14, que refleja esencialmente la actividad de las neuronas bulbotalámicas del lemnisco medial) y respuestas corticales (la principal es la onda N20, que representa la respuesta postsináptica del área somatosensitiva primaria, o 3b de Brodman).

Para la estimulación del nervio tibial en el tobillo se recogen con electrodos de aguja subdérmicos en: respuesta periférica en el hueso poplíteo (N7: corresponde al paso del estímulo en ese punto), respuesta espinal en L1 (N22: refleja la actividad polisináptica de las neuronas del asta posterior medular lumbosacra y el desplazamiento ascendente de los potenciales de acción por los cordones posteriores), respuestas cervicobulbares y de tronco cerebral (la principal es la onda P30: refleja esencialmente la actividad de las neuronas bulbotalámicas del lemnisco medial) y respuestas corticales (la principal es la onda P39: respuesta postsináptica del área somatosensitiva primaria o 3b de Brodman).

Cada laboratorio de neurofisiología tiene sus propios valores de referencia, pero las latencias se sitúan en torno a las cifras identificativas de las ondas.

Potenciales evocados motores por estimulación eléctrica transcraneal con impulsos múltiples

Las neuronas de la corteza motora pueden ser despolarizadas y descargadas mediante estimulación eléctrica; este método resulta doloroso y se emplea únicamente en monitorizaciones intraoperatorias. Se emplean estímulos repetitivos que consiguen despolarizar las neuronas y generar una respuesta motora estable y monitorizable. Se detecta la respuesta en los músculos apropiados a la zona de estimulación transcraneal; en los miembros superiores, generalmente el abductor del quinto dedo, el abductor corto del pulgar y, en los miembros inferiores, el músculo tibial anterior o el pedio. En monitorización se evalúa la presencia o ausencia de respuesta, pues los cambios sutiles son difíciles de evaluar. Se puede calcular el tiempo de conducción global de las vías motoras, que será la latencia del comienzo de la respuesta muscular a la estimulación cortical. Aún más informativo es el tiempo de conducción central, que se calcula restando al tiempo de conducción global, el tiempo de conducción periférico.

Mapeo del suelo del cuarto ventrículo

El mapeo del TE consiste en localizar los núcleos motores de los pares craneales en el suelo del IV ventrículo. Se realiza una estimulación eléctrica directa de los núcleos registrando la respuesta en los músculos dependientes del par craneal estudiado. Los núcleos que se pueden localizar empleando esta técnica son^{4,6,7}:

- VII núcleo: detectando la respuesta en los músculos orbicular de los párpados y orbicular de los labios ipsilateral.
- IX núcleo: detectando en el paladar blando ipsilateral.
- XII núcleo: detectando en el músculo de la hemilengua ipsilateral.
- III núcleo: detectando en el músculo recto inferior.
- VI núcleo: detectando en el músculo recto externo.

Los riesgos de la estimulación directa del TE son alteraciones de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, que pueden evitarse no subiendo la intensidad de estímulo más de 2 mA.

Hay algunos problemas que aún quedan sin solucionar, secundarios a la cirugía de tumores intraaxiales del TE: alteraciones de la deglución y de la coordinación ocular porque el tracto corticonuclear, las interneuronas y el fascículo internuclear no son monitorizables actualmente (Fig. 3).

Combinaciones de técnicas de monitorización según la intervención de fosa posterior

Cada cirugía de fosa posterior requiere una monitorización individualizada. En general, se planeará la monitorización en función de la localización extraaxial o intraaxial del tumor o lesión susceptible de cirugía. La localización extraaxial más frecuente es en el ángulo pontocerebeloso, por ejemplo en los schwannomas del VIII par, y emplearemos una monitorización mínima del TE con PEAT y PESS de miembros superiores junto con la monitorización de al menos el VII par. Esta monitorización básica se suele extender en función de lo extenso que sea el tumor, implicando en muchas ocasiones los pares bajos. Si el tumor es menor de 2,5 cm debe intentarse la preservación de la audición con PEAT, que servirá de control del TE y del VIII par.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que, mediante la combinación de PEAT y PESS, que es la que se realiza con más frecuencia en monitorización intraoperatoria de la fosa posterior, sólo se explora el 20% de la funcionalidad del TE.

La cirugía de los tumores intraaxiales del TE ha cambiado radicalmente con la implantación de la monitorización intraoperatoria. Debido a la enorme complejidad anatómica y funcional del TE, en el que se encuentran en un espacio muy reducido los pares craneales con sus núcleos craneales, los fascículos ascendentes, descendentes y la sustancia reticular, siempre se ha considerado la entrada en el TE como la entrada en un «campo de minas». No obstante, se ha comprobado que existen varias entradas seguras en el TE. Estas entradas están, sobre todo, determinadas por la localización de los núcleos motores del VII par y de los núcleos de los pares bajos, y estos núcleos se pueden localizar en el suelo del IV ventrículo mediante el mapeo de TE.

En general, la monitorización de la cirugía de lesiones intraaxiales del TE según la zona será como mínimo:

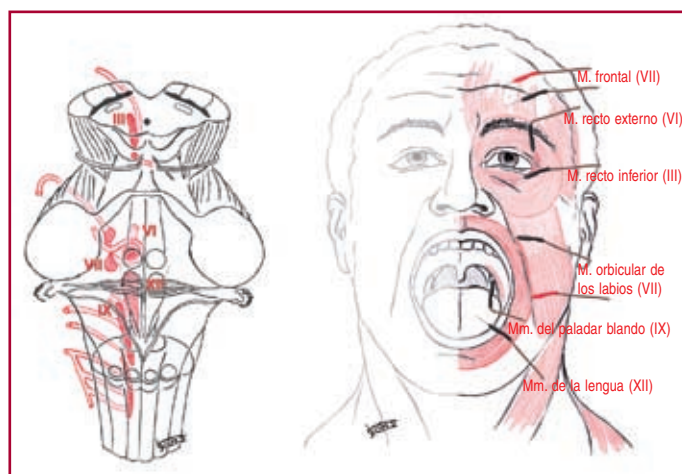


Figura 3. Esquema del mapeo del tronco de encéfalo-suelo del IV ventrículo.

- Unión bulbotuberar: PESS + PEM + pares craneales bajos.
- Protuberancia: PESS + PEAT + mapeo del suelo del IV ventrículo.
- Mesencéfalo: PES + PEAT + mapeo del suelo del IV ventrículo + opcional mapeo de los pedúnculos cerebrales.

REQUISITOS DE LA MONITORIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA INTRAOPERATORIA

La monitorización neurofisiológica intraoperatoria requiere de un equipo entrenado y acostumbrado a su utilización. Los factores que afectan a la monitorización con PEAT, PES o PEM son la tensión arterial y la temperatura durante la intervención, y fundamentalmente el régimen anestésico. Deben evitarse los anestésicos halogenados que disminuyen las respuestas de los PESS y los PEM, empleando preferentemente anestésicos endovenosos en infusión, por ejemplo propofol. También deben evitarse los *bolus* de anestésico endovenoso que hacen desaparecer las respuestas durante al menos media hora, impidiendo la monitorización durante su periodo de efecto. Los relajantes musculares sólo deben utilizarse durante la inducción, y durante la intervención no deben utilizarse, pues el bloqueo de la respuesta muscular que producen impide la monitorización de los PEM y de los pares craneales, tanto de EMG espontáneo como esti-

mulado. Puede realizarse una prueba denominada «tren de 4», que es una estimulación repetitiva que comprueba la acción del fármaco sobre la placa neuromuscular. Para poder valorar la monitorización deben ser efectivos tres de los cuatro estímulos dados. Siempre hay que tener en cuenta la presencia de artefactos: bisturí eléctrico, coagulación eléctrica, aspiración con ultrasonidos, microscopio para distinguirla de las respuestas y sus modificaciones.

El equipo neuroquirúrgico debe saber que el neurofisiólogo, una vez comprobado que el régimen anestésico se ha mantenido en las condiciones ideales para monitorizar y que ninguno de los factores prequirúrgicos ha cambiado, el neurofisiólogo avisará de cambios en las respuestas de potenciales evocados: cambios de amplitud (> 50%) sostenidos, desaparición o cambios de latencia sostenidos y en monitorización con EMG cuando aparezca actividad espontánea sostenida, silencio eléctrico... En este caso, en ocasiones se utilizan alarmas acústicas que son mucho más alertizantes para el cirujano, pero siempre será el neurofisiólogo el que confirmará la evidencia de daño en algún par craneal, su importancia, y descartando la posible confusión con alguno de los múltiples artefactos que pueden aparecer en quirófano.

Cuando se notifica la aparición de cambios en alguno de los parámetros monitorizados, el neurocirujano parará la cirugía y se comprueba el campo quirúrgico, cambiando la estrategia de

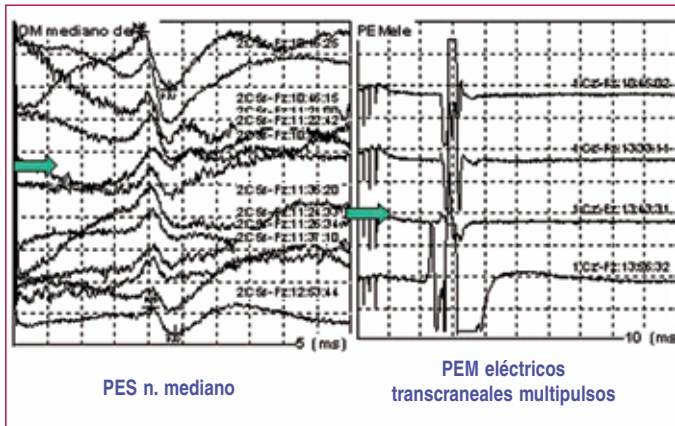


Figura 4. Ejemplo de monitorización con PES y motores que muestran un cambio reversible durante la intervención. Se trataba de un meningioma de foramen magnum que al descomprimirse produjo un cambio de presiones con repercusión sobre los potenciales que disminuyeron de amplitud. Tras el cese de presión por parte del neurocirujano y el reequilibrio de presiones, se recuperaron los potenciales y se reanudó la intervención, que continuó sin incidentes y el paciente quedó sin secuelas tras la cirugía.

la cirugía o dando tiempo a la estructura en riesgo para recuperarse. Habitualmente se podrá recomenzar cuando se recuperan los cambios de amplitud o los cambios de latencia (Fig. 4).

La monitorización neurofisiológica, en general, requiere, sobre todo, un neurofisiólogo encargado de la monitorización con amplia experiencia en neurofisiología clínica convencional y en este campo, pero es fundamental que el equipo neuroquirúrgico tenga también experiencia en utilizar y valorar la monitorización. Además, la monitorización requiere realizar una programación exhaustiva de la intervención con:

- Selección de los candidatos adecuados.
- Tipo de monitorización.
- Registros previos.
- Tipo de anestesia.

Siempre hay que tener en cuenta que los resultados serán experiencia dependiente y que la presencia de nuevo personal y aparatos en quirófano puede generar un ambiente «difícil» (artefactos, comunicación) que, afortunadamente, cada vez es menos complicado por la presencia más frecuente de la monitorización en los quirófanos de neurocirugía.

En cuanto a los requisitos concretos de la monitorización en la cirugía de fosa posterior, en estos casos será de especial importancia la selección de candidatos y, sobre todo, la selección del tipo de monitorización a emplear para cada inter-

vencción. Además, en cirugía de fosa posterior, la posición del paciente determinará la colocación de electrodos de registro, ya que las agujas que hacen de registro suelen colocarse una vez que el paciente se encuentra colocado, sobre todo si la posición es sentado, y en esta posición el neurofisiólogo debe estar pendiente del riesgo de embolismo aéreo y de las posibles alteraciones cardiovasculares que pueden modificar las respuestas registradas en la monitorización, sin que haya una lesión directa de las estructuras monitorizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Broggi G, Scaioli V, Brock S, Dones I. Neurophysiological monitoring of cranial nerves during posterior fossa surgery. *Acta Neurochir Suppl.* 1995;64:35-9.
2. Manguière F, Fisher C. Potentiels évoqués en neurologie. *Encycl Méd Chir. Neurologie.* 17-031-B-10. Paris: Elsevier; 1997. p. 1-40.
3. Moller AR. Intraoperative neurophysiologic monitoring. Luxembourg: Harwood Academia Publishers; 1995.
4. Morota N, Deletis V, Epstein FJ, et al. Brain-stem mapping: neurophysiological localization of motor nuclei on the floor of the fourth ventricle. *Neurosurgery.* 1995;37:922-30.
5. Sala F, Krzan MJ, Deletis V. Intraoperative neurophysiological monitoring in pediatric neurosurgery: why, when, how? *Childs Nerv Syst.* 2002;18(6-7):264-87.
6. Sala F, Manganotti P, Tramontano V, Bricolo A, Gerosa M. Monitoring of motor pathways during brain-stem surgery: what we have achieved and what we still miss? *Neurophysiol Clin.* 2007;37(6):399-406.
7. Sekiya T, Hatayama T, Shimamura N, Suzuki S. Intraoperative electrophysiological monitoring of oculomotor nuclei and their intramedullary traces during midbrain tumor surgery. *Neurosurgery.* 2000;47:1170-7.

Complicaciones en la cirugía de la fosa posterior

S. Tejada Solís y R. Díez Valle

Servicio de Neurocirugía, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones derivadas de la cirugía de fosa posterior son similares a las que pueden aparecer en cualquier otro compartimiento intracraneal, aunque, por la complejidad de sus estructuras y el reducido espacio en el que se encuentran, algunas complicaciones aparecen con mayor frecuencia y sus consecuencias son más significativas neurológicamente para los pacientes.

Estas complicaciones se pueden clasificar cronológicamente, en función de cuándo se producen o cuándo son diagnosticadas, en intraoperatorias o postoperatorias, y estas últimas en agudas, subagudas o crónicas.

COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS

Derivadas de la posición

Una de las posiciones características para la cirugía de fosa posterior es con el enfermo sentado; esta postura supone un riesgo aumentado de: inestabilidad cardiovascular, embolismo aéreo, descenso del flujo sanguíneo cerebral, aumento de la resistencia vascular periférica,

pérdida de temperatura (niños), aparición de neumoencefalo a tensión y de hematomas subdurales bilaterales. Además, precisa que el cirujano deba permanecer en una postura incómoda durante intervenciones de larga duración. Por todo ello, se ha intentado sustituir por otras posiciones como en prono o en tres cuartos prono (o *park bench*), en las que teóricamente descende el riesgo de las complicaciones citadas. En la actualidad, con la mejora de las técnicas anestésicas, hay autores que consideran que, tanto la posición sentado como prono o en *park bench*, se pueden emplear de forma segura para la cirugía de fosa posterior¹³.

Derivadas de la incisión

Si la incisión en piel no se posiciona correctamente puede conducir a una mala localización de la lesión. El empleo del neuronavegador puede ser muy útil para evitar estas complicaciones.

Derivadas de craniectomía e incisión de la dura

Se pueden lesionar senos venosos, dando lugar a infartos y sangrado; en estos casos

Tumores de la fosa posterior

también el empleo del neuronavegador es de ayuda.

Derivadas de la lesión de pares craneales

Sus consecuencias se observarán en el postoperatorio inmediato (las comentaremos más adelante), pero se deben evitar durante el acto quirúrgico con una técnica microquirúrgica delicada y el empleo de la monitorización intraoperatoria, que consistirá en la estimulación directa de los pares craneales o mediante el registro de potenciales evocados.

Derivadas del cierre de la herida quirúrgica

La fistula de LCR puede aparecer hasta en un 20% de las intervenciones de fosa posterior, y de ellas hasta un 3% puede asociarse a una meningitis⁸. Como ocurría en el caso anterior, las fistulas de LCR se diagnosticarán durante el postoperatorio (y describiremos cómo llevar a cabo su manejo), pero se puede reducir su incidencia con un buen cierre primario. El empleo de grasa, fascia o músculo, plastias de dura sintéticas y pegamentos de fibrina es lo más empleado en la actualidad para completar el cierre. Los mejores resultados publicados son de aquellos autores que intentan un cierre directo de los bordes duros y refuerzan éste con un injerto autólogo de grasa junto a un pegamento de fibrina (Tissucol, DuralSeal, etc.). Con estas técnicas consiguen reducir el porcentaje de fistula en fosa posterior al 6%^{4,6}.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS AGUDAS

Embolismo aéreo

Se puede diagnosticar por un deterioro brusco del paciente como consecuencia del paso de aire al sistema cerebral arterial, o de forma subaguda por obstrucción mecánica de vasos pulmonares y edema pulmonar secundario. Está descrito que hasta en el 30%¹⁷ de los pacientes intervenidos en la posición sentada se forman estos émbolos. Este porcentaje ha descendido en los últimos años al 15%¹³ gracias a técnicas quirúrgicas menos invasivas y con el empleo siste-

mático del ECO-Doppler transesofágico durante la intervención, que permite detectar los émbolos de aire en el sistema venoso para que puedan ser extraídos, y por ello estas complicaciones no son frecuentes.

Hidrocefalia aguda

Se diagnostica por medio de una TC craneal urgente tras un deterioro brusco del paciente. Ante la sospecha de que el paciente pueda presentar una hidrocefalia aguda se debe dejar un drenaje ventricular externo durante la intervención.

Daño medular

El empleo de corticoides durante la intervención protege a la médula ante un pequeño traumatismo que pueda ocurrir en el acto quirúrgico.

Lesión de pares craneales

Son susceptibles de ser lesionados del III-XII par craneal. La lesión del V par, al explorar la porción superior de la fosa posterior, puede dar lugar a hipoestesia en la hemicara ipsilateral al lado explorado, cuya consecuencia más importante es la denervación corneal, que puede concluir en una queratitis intersticial.

La lesión del VI par es infrecuente en la cirugía de fosa posterior; puede ocurrir en tumores grandes que engloban dicho par y da lugar a diplopía.

Las lesiones más frecuentes ocurren sobre los pares VII y VIII, puesto que una de las enfermedades características de la fosa posterior son los neurinomas de estos pares craneales, junto a otros tumores del ángulo pontocerebeloso. La lesión temporal o permanente del VII par conlleva una parálisis de la musculatura facial que se detecta durante el postoperatorio inmediato. La lesión de la porción auditiva del VIII par se objetiva por hipoacusia, mientras que la lesión de la porción vestibular puede producir malestar importante, náuseas y vómitos, y *nistagmus* postoperatorio. La monitorización neurofisiológica, con un EMG y potenciales evocados, de los pares craneales implicados en la intervención se debe planear cuidadosamente. Tanto el registro neurofisiológico como la experiencia del cirujano van a ser las dos piezas clave para evitar la

lesión de los pares craneales. Una de las series más largas de neurinomas de los pares craneales VII y VIII es la presentada por Samii, quien describe un 55% de conservación del nervio facial, un 25% de deterioro facial que es recuperable espontáneamente en unos días, un 20% de deterioro facial que se recupera con rehabilitación, y un 6% que requiere reconstrucción del nervio facial^{15,16}.

Las lesiones de pares bajos dan lugar a déficits más devastadores y que requieren una intensa y larga rehabilitación.

Lesión vascular

Puede ocurrir sobre vasos venosos o arteriales. La oclusión del seno transversal puede conducir a un edema hemisférico catastrófico y suele manifestarse durante la cirugía. Las venas de la superficie superior del cerebelo se pueden ligar sin secuelas en abordajes a la porción anterior del vermis. En general, la oclusión de las arterias de fosa posterior conlleva un infarto en el troncoencéfalo o en el cerebelo que dará lugar a un síndrome característico según la región de troncoencéfalo infartada, o a edema cerebeloso y posible hidrocefalia obstructiva. El cierre de una arteria vertebral, si el flujo de la arteria vertebral contralateral es adecuado, no provocará síntomas, pero si esta oclusión conlleva el cierre de una o varias ramas arteriales que van al troncoencéfalo puede dar lugar a un síndrome piramidal. El bloqueo de una PICA puede tener consecuencias muy variables. Los problemas más graves serían un aumento de la presión sobre el troncoencéfalo por infarto y edema cerebeloso, o un síndrome de Wallenberg (disfagia, disfonía, ataxia cerebelosa, hipoestesia táctil facial ipsilateral e hipoestesia termoalgésica en hemicuerpo contralateral). La oclusión de la AICA puede concluir en ataxia cerebelosa ipsilateral, sordera ipsilateral, vértigo junto a náuseas y vómitos, paresia de la mirada conjugada, hipoestesia termoalgésica en hemicuerpo contralateral, síndrome de Horner ipsilateral o edema de cerebelo por infarto cerebeloso. Por último, la oclusión de la arteria cerebelosa superior puede causar ataxia cerebelosa grave ipsilateral, hipoestesia termoalgésica en hemicuerpo contralateral y alteración del lenguaje, junto a infarto de cerebelo.

Disfunción cerebelosa

En algunos abordajes, la resección de cierta porción del cerebelo se puede realizar sin riesgos de provocar un déficit neurológico permanente; hasta 1-2 cm de la porción lateral del cerebelo se pueden reseccionar con margen de seguridad, pequeñas porciones de la cara posterior del cerebelo también se pueden reseccionar para facilitar el acceso a una lesión tumoral subyacente. Sin embargo, para lesiones localizadas en la cara medial profunda de los hemisferios cerebelosos se debe intentar una disección cuidadosa puesto que la lesión de los núcleos cerebelosos profundos pueden causar ataxia importante. Para la exposición del IV ventrículo se puede hacer un incisión de la porción inferior del vermis en línea media, aunque esta técnica se ha relacionado, especialmente en niños, con la aparición del mutismo cerebeloso durante el postoperatorio.

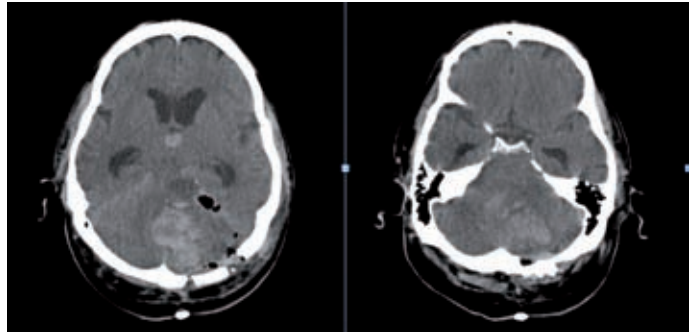
Hemorragia postoperatoria

Se debe sospechar en un paciente que presenta dificultad en el despertar o un deterioro brusco durante el postoperatorio inmediato. La TC craneal urgente permitirá diferenciarlo de la hidrocefalia aguda. Su tratamiento consiste en la evacuación inmediata del hematoma, aunque lo más importante es evitar que esto ocurra mediante la práctica de una hemostasia cuidadosa durante la cirugía, un despertar de la anestesia tranquilo y lento, un buen control de la tensión arterial antes, durante y en el postoperatorio (Fig. 1), así como un control exhaustivo de los factores de la coagulación³. No sólo hay que evitar la hemorragia en el campo quirúrgico; la hemorragia supratentorial es otra complicación que puede aparecer como consecuencia de la HTA, por estiramiento de venas subcorticales o por hiperperfusión en zonas isquémicas, siendo más frecuente en la posición sentado. También puede aparecer tras la implantación de un drenaje ventricular.

Neumoencéfalo a tensión

Aunque puede aparecer tanto en intervenciones supra e infratentoriales, se ha descrito una mayor frecuencia en aquellos pacientes intervenidos en la posición sentada. Se puede evitar rellenando la cavidad quirúrgica con suero fisiológico.

Figura 1. Hematoma de fosa posterior en relación con un episodio hipertensivo prolongado, en paciente intervenido 24 h antes por una metástasis cerebelosa y que había progresado favorablemente en las primeras horas postoperatorias.



lógico antes del cierre completo. Cuando el neuromocéfalo es muy sintomático y produce un gran desplazamiento de las estructuras nerviosas, se debe evacuar quirúrgicamente mediante la realización de un pequeño trépano sobre la región en la que se encuentra el aire y aspirarlo.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS SUBAGUDAS

Infección

En la actualidad el empleo de antibioterapia profiláctica iniciada en la inducción anestésica y su prolongación en función de la duración de la intervención ha disminuido su incidencia a porcentajes muy aceptables. En caso de instauración de una infección, el diagnóstico y tratamiento precoz y agresivo serán fundamentales para combatirla.

Dificultad respiratoria durante el sueño

Se ha observado que los pacientes con lesiones de fosa posterior asocian con cierta frecuencia trastornos respiratorios, entre ellos apnea obstructiva del sueño² que suele ser transitoria.

Meningitis aséptica

Se cree que es debida a la irritación de las meninges por productos de degradación de la sangre o ciertos contenidos del tumor. Los síntomas son indistinguibles de los causados por una meningitis bacteriana, por lo que hasta que se confirme el diagnóstico (cultivo LCR negativo)

se iniciará tratamiento con antibióticos endovenosos de amplio espectro. Tras el diagnóstico, en 48-72 h pueden suspenderse los antibióticos¹⁸ e iniciar la administración de esteroides para acortar los síntomas y disminuir la aracnoiditis. Hay autores que han propuesto la administración de los esteroides en el espacio subaracnoideo para una mayor eficacia⁵.

Embolismo aéreo

En esta fase del postoperatorio puede dar lugar a edema pulmonar por obstrucción de vasos pulmonares y elevación secundaria de la presión pulmonar arterial. Ello conduce a una hiperperfusión del tejido pulmonar no obstruido y el consecuente edema pulmonar. Algunos de estos cambios comienzan durante la cirugía, aunque no son detectables hasta varios días después.

Fístula de líquido cefalorraquídeo

Puede diagnosticarse varios días, incluso semanas, después de la intervención. La fístula puede comunicar hacia el exterior a través de la herida quirúrgica o por el oído si durante la intervención se expusieron celdillas mastoideas y no se cerraron completamente. El manejo inicial debe ser conservador, mediante puntos de refuerzo de la herida quirúrgica, apósitos compresivos y reposo. Si con estas medidas no se soluciona, se pondrá un drenaje lumbar externo durante varios días y antibióticos profilácticos. Por último, cuando ha fallado todo lo anterior, cabe recurrir a la cirugía abierta para realizar un cierre del defecto con plastias de dura y colgajos de grasa.

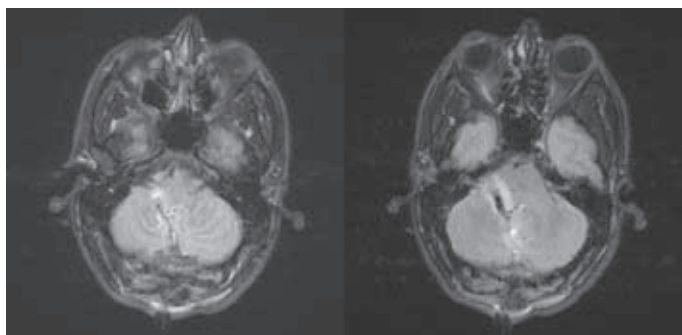


Figura 2. Abordaje velomedular para la extirpación de un astrocitoma pilocítico en pedúnculo cerebeloso derecho, del que se dejó un resto adherido al troncoencéfalo.

Mutismo cerebeloso

Es más frecuente en niños intervenidos por lesiones de fosa posterior (hasta en el 24%). Se manifiesta por abolición del lenguaje tras 18-72 h de la intervención con comprensión del lenguaje normal en pacientes que habían despertado de la anestesia sin déficit del lenguaje. Esta situación se puede prolongar durante 4 días a 16 semanas. Se ha relacionado con lesiones de línea media por invasión del vermis o daño del vermis durante la intervención¹⁰, sin embargo se ha observado también en lesiones de gran tamaño localizadas en hemisferios cerebelosos que ejercen presión sobre estructuras del troncoencéfalo¹⁴. Por lo tanto, el cerebelo y sus conexiones hacia el troncoencéfalo tendrían un papel, no sólo en la coordinación motora, sino también en funciones superiores como en el inicio y coordinación del lenguaje^{7,12}. Se han descrito técnicas quirúrgicas para evitar la lesión del vermis, como el abordaje a través de la fisura velomedular^{9,11} (Fig. 2). También se han empleado fármacos como la bromocriptina con resultados variables¹.

Crisis epilépticas

Pueden aparecer en pacientes portadores de un drenaje ventricular o también en las primeras 24 h postoperatorias por problemas metabólicos, como acidosis e hiponatremia. Otras causas de crisis epilépticas menos frecuentes serían una hemorragia supratentorial, una meningitis o una hidrocefalia.

Complicaciones sistémicas

Se han descrito varios casos de hemorragia intestinal, sobre todo en niños en los que no se habían empleado protectores gástricos de manera profiláctica antes y durante la intervención.

Ceguera cortical

Puede aparecer como consecuencia de un trauma directo durante la cirugía sobre la arteria basilar o por vasospasmo de una de sus ramas. Puede ser un déficit transitorio o instaurarse definitivamente.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS CRÓNICAS

Deformidad espinal

Ocurre en niños a los que se les realiza una laminectomía de las primeras vértebras cervicales junto a daño sobre la musculatura cervical posterior. Una técnica quirúrgica conservadora sobre las estructuras óseas y ligamentosas de esta región o la artrodesis vertebral, cuando es necesario un abordaje amplio, previenen esta complicación.

Hidrocefalia

Distintos motivos pueden explicar la instauración tardía de una hidrocefalia: recidiva tumoral, gliosis o aracnoiditis por productos de de-

gradación de la sangre o del tumor. Su instauración clínica puede ser aguda o crónica, y se diagnostica mediante una TC craneal. El tratamiento es la derivación del LCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adachi J, Nishikawa R, Hirose T, Matsutani M. Mixed neuronal-glioma tumor of the fourth ventricle and successful treatment of postoperative mutism with bromocriptine. *Surg Neurol.* 2005; 63(4):375-9.
2. Adelman S, Dinner DS, Goren H, Little J, Nickerson P. Obstructive sleep apnea in association with posterior fossa neurologic disease. *Arch Neurol.* 1984;41(5):509-10.
3. Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, Schubert A. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy. *Anesthesiology.* 2000;93(1):48-54.
4. Black P. Cerebrospinal fluid leaks following spinal or posterior fossa surgery: use of fat grafts for prevention and repair. *Neurosurg Focus.* 2000;9(1):4.
5. Blomstedt G. Post-operative aseptic meningitis. *Acta Neurochir (Wien).* 1987;89:112-6.
6. Fishman AJ, Murrain MS, Goffinos JG, Cohen NL, Roland JT Jr. Prevention and management of cerebrospinal fluid leak following vestibular schwannoma surgery. *Laryngoscope.* 2004; 114(3):501-5.
7. García Conde M, Martín Viota L, Febles García P, Ravina Cabrera J, López Almaraz R. Severe cerebellar mutism after posterior fossa tumor resection. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(1):75-9.
8. Gower DJ, Pollay M. Adverse postoperative events. En: Apuzzo M, ed. *Brain surgery, complications avoidance and management.* Churchill Livingstone; 1993. p. 1691-9.
9. Kellogg JX, Piatt JH Jr. Resection of fourth ventricle tumors without splitting the vermis: the cerebellomedullary fissure approach. *Pediatr Neurosurg.* 1997;27(1): 28-33.
10. Kotil K, Eras M, Akçetin M, Bilge T. Cerebellar mutism following posterior fossa tumor resection in children. *Turk Neurosurg.* 2008;18(1): 89-94.
11. Matsushima T, Inoue T, Inamura T, Natori Y, Ikezaki K, Fukui M. Transcerebellomedullary fissure approach with special reference to methods of dissecting the fissure. *J Neurosurg.* 2001;94(2):257-64.
12. Ozgur BM, Berberian J, Aryan HE, Meltzer HS, Levy ML. The pathophysiologic mechanism of cerebellar mutism [review]. *Surg Neurol.* 2006; 66(1):18-25.
13. Rath GP, Bithal PK, Chaturvedi A, Dash HH. Complications related to positioning in posterior fossa craniectomy. *J Clin Neurosci.* 2007; 14(6):520-5.
14. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg.* 2006; 105 Suppl 6:444-51.
15. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery.* 1997;40(1): 11-21.
16. Samii M, Gerganov V, Samii A. Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. *J Neurosurg.* 2006;105(4): 527-35.
17. Young M, Smith D, Murtagh F, et al. Comparison of surgical and anesthetic complications in neurosurgical patients experiencing venous air embolism in the sitting position. *Neurosurgery.* 1986;18:157-61.
18. Zarrouk V, Vassor I, Bert F, et al. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1555-9. Epub 2007 May 2.

Astrocitomas del cerebelo

**A. Rodríguez de Lope Llorca¹, N. López Ariztegui², M. Mollejo³
y B. Meléndez Asensio⁴**

¹Servicio de Neurocirugía, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo

²Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo

³Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo

⁴Unidad de Biología Molecular, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo

INTRODUCCIÓN

Los tumores astrocitarios de cerebelo en su gran mayoría son tumores de bajo grado de malignidad; menos de un 5% de ellos pueden clasificarse como astrocitoma anaplásico o glioblastoma¹⁷. Estos últimos son infrecuentes, con publicaciones de casos aislados o series cortas en la literatura, representando menos de un 1% del total de los glioblastomas¹⁹. Entre los tumores de bajo grado, la nueva clasificación de la OMS reconoce dos formas, la variante pilocítica clasificada como grado I y la variante difusa en la que se incluyen al astrocitoma fibrilar, gemistocítico y protoplásmico, clasificados como grado II. Los astrocitomas difusos de cerebelo representan el 15% de los astrocitomas de cerebelo, siendo la variante fibrilar la más frecuente¹⁸. El astrocitoma de cerebelo en su variante pilocítica es el tumor cerebeloso más frecuente y el glioma más común en edad pediátrica, constituyendo el 85% de todos los astrocitomas y un 40% de éstos, considerando sólo tumores de fosa posterior en este grupo de edad^{9,12,13}. Su incidencia está entre un 0,6-5,1% de todos los tumores cerebrales. En una de las primeras series originales de H. Cushing, en 1931, de 76 pacientes con

astrocitomas cerebelosos, este autor destacaba unas características únicas entre los tumores cerebrales, como son su alta incidencia, lento crecimiento y una de las mayores tasas de supervivencia de los tumores cerebrales tras su extirpación quirúrgica⁴.

Aunque la gran mayoría de los casos se diagnostican en niños, se ha descrito también una distribución con un segundo pico de incidencia alrededor de la sexta década de la vida. La edad media de presentación, si consideramos todos los grupos de edad, es de 14 años, sin embargo en series que incluyen sólo casos pediátricos, ésta es de 7 años. En general, los casos aparecidos en edades pediátricas tienen mejor pronóstico que en adultos, sin embargo también se ha descrito un peor pronóstico en niños menores de 5 años¹³. Estas diferencias a largo plazo pueden ser debidas a un comportamiento biológico diferente del tumor, con una mayor agresividad histológica en adultos, apareciendo con una mayor frecuencia la variante fibrilar. No existe diferencia en incidencia entre sexos, si bien en la edad adulta hay un predominio de los tumores astrocitarios de mayor agresividad en varones²¹.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y signos de presentación de estos tumores son derivados en su mayor parte del cuadro de hipertensión intracraneal por obstrucción a la circulación de LCR, con hidrocefalia que se presenta entre el 60-93% de los pacientes²⁷. Cefalea, vómitos y edema de papila son los más frecuentes. La media actual de duración de los síntomas antes del diagnóstico se sitúa alrededor de los 5 meses. Los trastornos de la marcha también son frecuentes, con diplopía por hipertensión intracraneal con afectación del sexto par. Algunos pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos con dolor cervical y contractura cervical por herniación de las amígdalas cerebelosas a través del foramen *magnum* e irritación del nervio espinal. Rara vez aparecen cuadros de afectación de la vía motora con hemiparesia, y cuando esto ocurre debemos sospechar una posible infiltración del tronco cerebral. De forma muy infrecuente se nos presentan pacientes con cuadros súbitos de disminución del nivel de conciencia con trastornos respiratorios por alteración en tronco cerebral pero que habitualmente llevan padeciendo síntomas previos sin haberse realizado un estudio de imagen diagnóstico. En la exploración neurológica nos encontramos signos de disfunción cerebelosa con ataxia muy llamativa a veces en niños y dismetría con afectación de pares craneales, sobre todo el motor ocular externo^{9,13}.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

En los estudios con TC la mayoría de astrocitomas cerebelosos aparecen como una masa bien definida iso o hipodensa de forma redondeada u ovalada con aspecto quístico hasta en el 85% de los tumores. Los márgenes son homogéneos y rara vez presentan calcificaciones, aunque algunos autores mencionan su aparición hasta en el 10% de los casos. En ocasiones los quistes pueden ser grandes y multiloculados, produciendo un importante desplazamiento del IV ventrículo y tronco cerebral con hidrocefalia secundaria supratentorial. Las paredes del quiste pueden aparecer con captación homogénea de contraste, sugiriendo algunos autores la necesidad de resección de la misma cuando esto ocurre. La RM es el método diagnóstico de elección dada su mejor resolución para el estudio de lesiones en fosa posterior. La lesión aparece típi-

camente isointensa o hipointensa en relación con el parénquima cerebeloso perilesional en secuencias T1 e hiperintensa en secuencias T2. La aparición de edema perilesional es mínima si lo comparamos con otras lesiones tumorales más agresivas. Se han descrito cuatro patrones radiológicos característicos: una masa quística que no capta contraste con un nódulo mural con intensa captación que correspondería al 21% de los casos; como una masa con una pared quística captante de contraste y nódulo mural en un 46% de los casos; una masa necrótica con una zona central no captante (16%), y como una masa predominantemente sólida con escaso componente quístico (17%)²² (Figs. 1-3).

En cuanto a su localización, los tumores sólidos tienen predilección por situarse en línea media, siendo difícil de distinguir de los meduloblastomas, mientras que las lesiones quísticas suelen localizarse en hemisferio cerebeloso. Parece haber, según algunos autores, un ligero predominio de lesiones vermianas²². Hasta un 40% pueden tener cierto grado de infiltración de estructuras de tronco cerebral con un peor pronóstico y mayor morbilidad posquirúrgica¹³.

En el caso de lesiones de alto grado de malignidad la imagen suele presentar un aspecto de masa heterogénea con apariencia hiperintensa de forma variable en secuencias T2 debido a zonas de necrosis en su interior que son hipointensas en T, con una captación de contraste heterogénea con bordes irregulares y edema perilesional indicando un mayor componente infiltrativo. Pueden aparecer pequeñas lesiones a distancia de la lesión principal⁵.

Los estudios con espectroscopia por RM son un método útil que nos puede añadir información preoperatoria, y en el caso de los astrocitomas de bajo grado muestran un descenso entre la relación de colina/N-acetil- aspartato que es prácticamente normal, y entre colina/creatina cuando se compara con tumores más agresivos. El pico de lípidos no se encuentra elevado en comparación con la marcada elevación que aparece en el glioblastoma multiforme y enfermedad metastásica; lo mismo ocurre con el pico de lactato¹⁶. Recientemente se ha descrito la ausencia de un pico de Taurina, aminoácido que interviene en la neuromodulación del sistema nervioso central, y que se encuentra elevado en tumores más agresivos como el meduloblastoma²⁰ (Fig. 4).

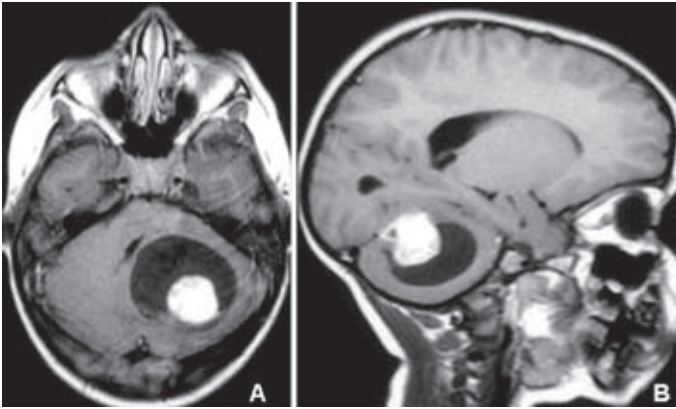


Figura 1. RM mostrando la imagen típica de un astrocitoma pilocítico de cerebelo con nódulo mural y sin captación de contraste en pared quística. Ésta es la variante radiológica más frecuente (46%). En el corte axial **(A)** se puede comprobar el grado de desplazamiento del IV ventrículo. En este paciente se realizó ventriculostomía endoscópica del suelo del III ventrículo para tratar de forma inicial la hidrocefalia, por lo que en el corte sagital **(B)** vemos que no tiene dilatación ventricular.

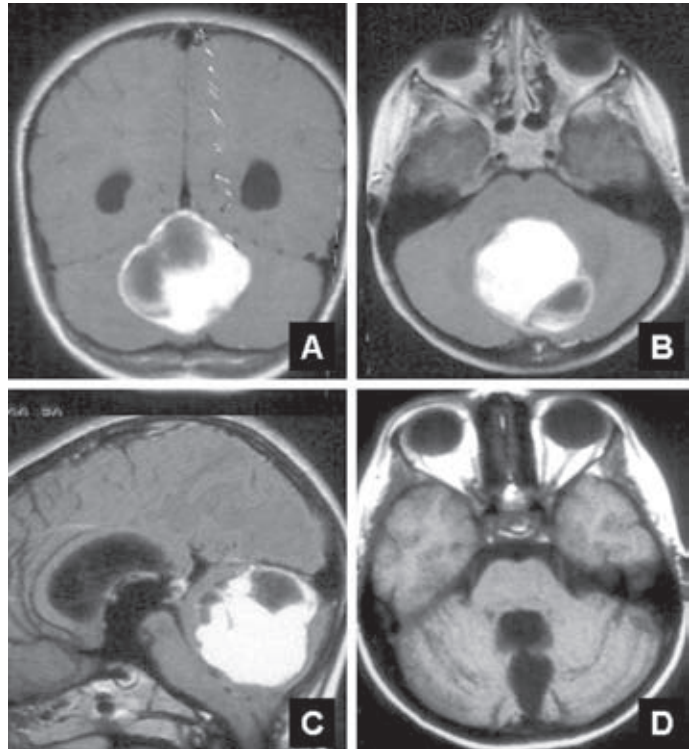


Figura 2. RM mostrando un astrocitoma pilocítico con importante componente sólido en línea media **(A, B y C)**. Vemos cómo en el control posquirúrgico **(D)** hemos llegado a entrar en el IV ventrículo.

Los estudios de difusión también son útiles para diferenciar los componentes sólidos o quísticos del tumor de otro tipo de lesiones, como puede ser un absceso. En un estudio reciente se ha encontrado que el componente sólido que

capta intensamente contraste en los hemangioblastomas presenta baja intensidad de señal en estudios de difusión con un alto coeficiente de difusión aparente a diferencia de otro tipo de lesiones tumorales²³.

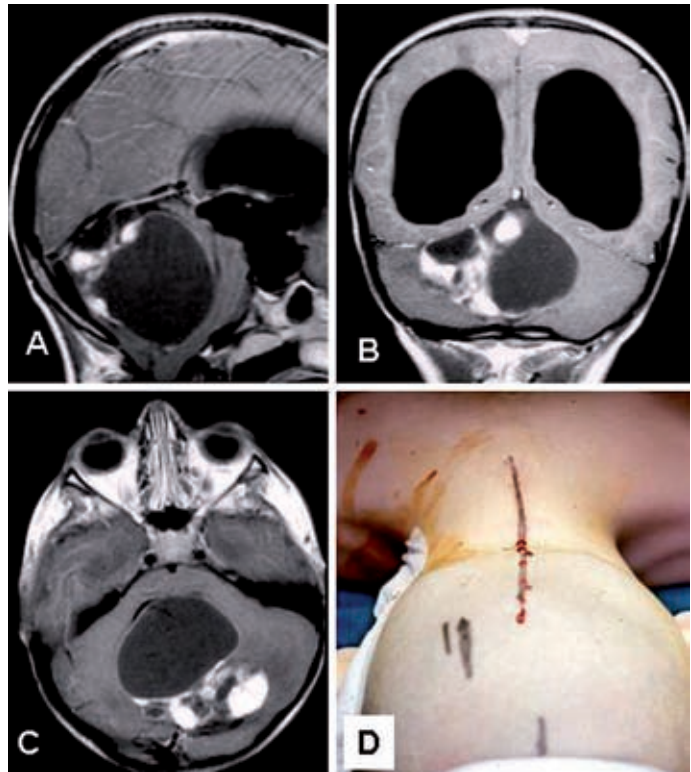


Figura 3. A veces el nódulo no está bien definido, como vemos en la secuencia con RM (**A, B y C**). En la imagen inferior derecha (**D**) vemos la posición en el quirófano, con la marca del trépano occipital para inserción del drenaje ventricular externo antes de abrir la fosa posterior.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los astrocitomas pilocíticos han sido denominados de diferente forma a lo largo de los años. Así, la escuela alemana lo denominaba «espongioblastoma polar» por su similitud con las células espongioblásticas en el desarrollo embrionario. Russell y Rubenstein establecieron la distinción entre una forma juvenil y otra del adulto, siendo considerado posteriormente por la OMS el astrocitoma pilocítico como una entidad clinicopatológica distinta. Macroscópicamente se presentan como masas con componente quístico o sólido generalmente bien definidas, aunque en su periferia pueden presentar cierto grado de infiltración de sustancia blanca y leptomeninge, sin indicar por ello peor pronóstico¹⁶.

Histológicamente, el astrocitoma pilocítico juvenil está formado por un tejido laxo, compuesto de astrocitos estrellados formando regiones microquísticas que se alternan con otras regiones de tejido más compacto compuesto de

células elongadas con componente fibrilar intenso. El aspecto clásico contiene también cuerpos granulares eosinofílicos donde los elementos piloides están asociados con formaciones que contienen fibras de Rosenthal. La proporción entre tejido laxo y compacto es muy variable, predominando en unos tumores una u otra forma y en otros presentan una forma intermedia. Algunas lesiones pilocíticas presentan un aspecto con ausencias de microquistes y predominio mixoide debido a las células estrelladas y la presencia de abundante material mucoide extracelular. Es frecuente la aparición de núcleos redondeados en áreas de microquistes ricas en astrocitos protoplásmicos, mientras que la presencia de núcleos alargados es una característica de células piloides. Las mitosis son infrecuentes pero pueden aparecer en algunos casos, fundamentalmente en niños menores de 5 años. La proliferación vascular de aspecto glomeruloide puede aparecer sobre todo en las paredes del quiste con vasos hialinizados que algunos autores han rela-

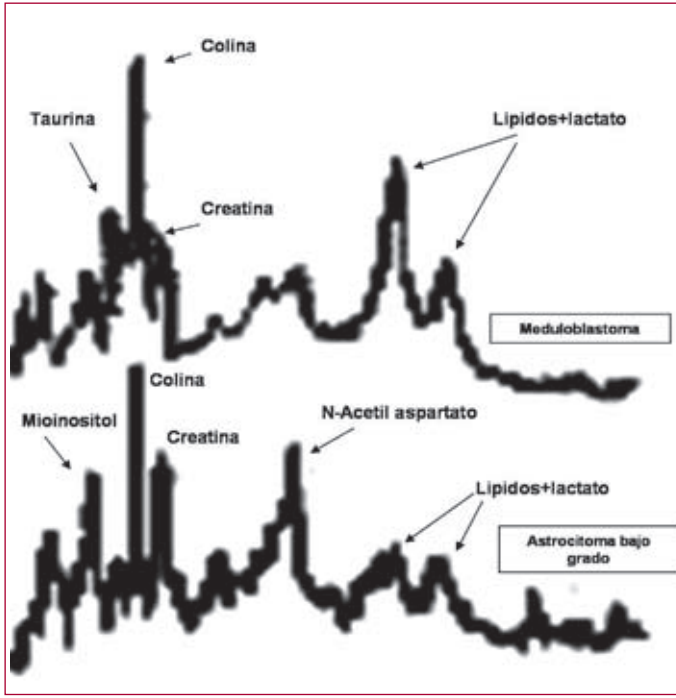


Figura 4. Datos de espectroscopia por RM, donde vemos las diferencias entre el astrocitoma y el meduloblastoma.

cionado con la posibilidad de producir hemorragias, aunque éstas no son frecuentes. Las características histológicas que facilitan el diagnóstico son la presencia de células astrocitarias de aspecto alargado, fibras de Rosenthal que consisten en condensaciones proteicas homogéneas y cuerpos granulares, estructuras eosinofílicas redondeadas intracelulares con pequeñas condensaciones proteicas (Figs. 5 y 6). El diagnóstico diferencial, desde el punto de vista patológico, incluye el xantastrocitoma pleomórfico, el tumor de células ganglionares o la gliosis reactiva. Sin embargo el reto más importante está en la distinción entre las dos variantes, la fibrilar más agresiva y la variante pilocítica. La presencia de actividad mitótica, atipias nucleares, proliferación vascular y otros datos de invasividad debe orientarnos hacia la variante difusa. Aunque ambos están incluidos en el mismo término «astrocitoma» pueden comportarse de forma diferente en cuanto a capacidad infiltrativa y comportamiento agresivo (Fig. 7).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico son tumores que tiñen intensamente la proteína ácida gliofibrilar (Fig. 8), también pueden pre-

sentar inmunoreactividad para α_1 -antitripsina, ubiquitina y quimiotripsina. Son negativos a sinaptofisina a diferencia de los tumores de células ganglionares. El índice de proliferación es bajo, teniendo mayor riesgo de progresión de la enfermedad aquellos pacientes con una resección incompleta y un MIB1 mayor del 2%³.

Estudios genéticos y factores moleculares

Se conoce poco todavía sobre los mecanismos implicados en la patogénesis de estos tumores. Estudios comparativos entre astrocitomas pilocíticos de localizaciones diferentes (cerebelo, nervio óptico, tronco cerebral) no muestran ninguna diferencia significativa en su expresión génica¹¹. Algunos casos están asociados a la neurofibromatosis tipo 1 con mutaciones en el gen *NF1*, situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q), pero éstos son más raros en localizaciones cerebelosas. En un estudio comparativo con hibridación genómica se apreciaron una considerable variedad de otras alteraciones cromosómicas, siendo más frecuentes las ganancias

Tumores de la fosa posterior

Figura 5. Imagen histológica, con hematoxilina-eosina, en la que se observan los dos componentes del tumor: uno más fibrilar, con fibras de Rosenthal y otro más laxo.

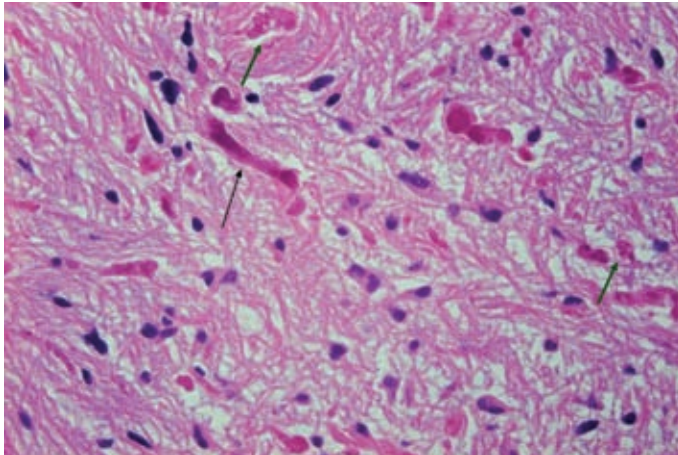
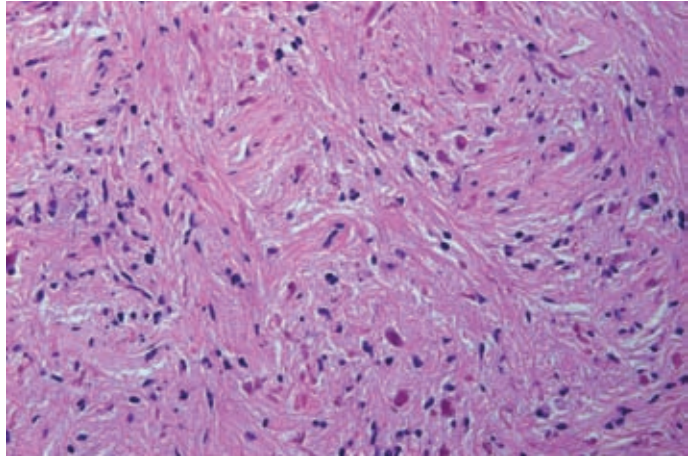
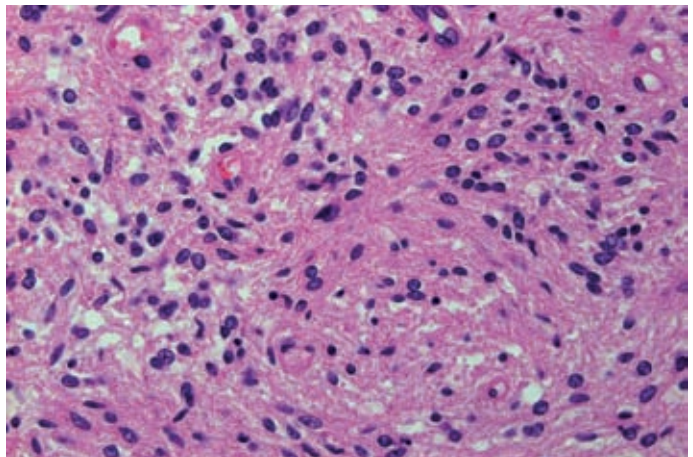


Figura 6. Imagen histológica, en la que se aprecian las típicas fibras de Rosenthal (flecha larga) y cuerpos granulares (flechas más cortas).

Figura 7. Imagen de hematoxilina-eosina, en un caso de astrocitoma fibrilar difuso. Vemos una mayor celularidad, ausencia de fibras de Rosenthal y algunas atipias nucleares.



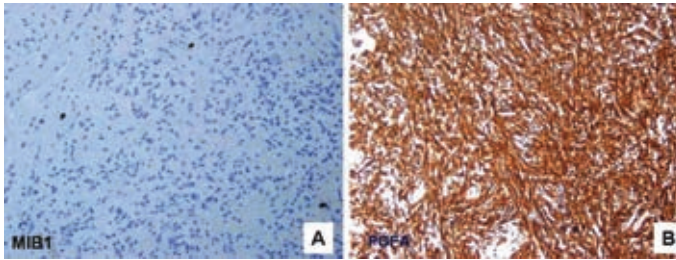


Figura 8. Imágenes inmunohistoquímicas en un caso de astrocitoma pilocítico de cerebelo, mostrando bajo índice de proliferación, determinado por MIB-1 **(A)** e intensa reactividad a proteína gliofibrilar ácida (PGFA) **(B)**.

y deleciones en el cromosoma 19 y ganancias en el 22. Mutaciones en el gen *TP53* son más raras en las formas pilocíticas (< 10%) que en las formas difusas (70%)¹¹. En otro estudio genético de la región del gen *TP53* en el brazo corto del cromosoma 17 (17p) se apreció una pérdida de un alelo de *NF1* en el 92% de los astrocitomas pilocíticos asociados a neurofibromatosis frente a un 4% de esta pérdida en los casos esporádicos, apreciándose también en los primeros un 50% de pérdidas de alelos en el 17p. Esto podría indicar un mecanismo de formación distinto en ambos casos¹⁵. También se han descrito diferentes patrones de hipermetilación en los astrocitomas pilocíticos frente a meduloblastomas y otros tipos tumorales con una mayor hipermetilación del gen *p16*, componente implicado en la regulación del ciclo celular, que se encontraría silenciado, proporcionando a las células tumorales una mayor capacidad proliferativa^{6,7}. Otros factores genéticos descritos han sido un aumento de la expresión de genes implicados en la respuesta inmune antitumoral en las formas pilocíticas frente a las difusas en relación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II como el HLA-DR α ¹⁰.

En los casos de glioblastoma cerebeloso también se ha comprobado una mayor sobreexpresión de *p53* y de negatividad para el EGFR frente a las lesiones supratentoriales que se relaciona con una mejor respuesta a tratamiento complementario con radioterapia y mayor supervivencia que las lesiones supratentoriales²⁴.

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado del astrocitoma cerebeloso es la extirpación quirúrgica completa respetando al máximo el tejido sano perilesional. Esto se puede llevar a cabo en casi todos los

tumores que no invaden el tronco cerebral o pedúnculo cerebeloso. La colocación del paciente en la mesa quirúrgica se recomienda que sea en decúbito prono para evitar el riesgo de embolismo aéreo, con hiperflexión del cuello para intentar tener mejor acceso a la parte superior de la fosa posterior y la apertura del espacio entre el foramen *magnum* y el arco posterior del atlas. En pacientes con hidrocefalia se puede realizar un trépano con drenaje ventricular externo para disminuir la presión intracraneal y facilitar durante la cirugía de fosa posterior la apertura dural, evitando la necesidad de implantación de un sistema de derivación ventriculoperitoneal permanente. Otra opción en casos que se presentan con una gran hidrocefalia es la de realizar una ventriculostomía endoscópica del suelo del III ventrículo como manejo inicial para una segunda cirugía programada con resección de la lesión.

Tras una incisión en línea media desde inión a C2 se realiza una craneotomía de fosa posterior, abriendo duramadre en forma de «V», cruzando la línea media a nivel del foramen para evitar sangrado del seno occipital que en pacientes pediátricos puede ser muy importante. Normalmente apreciamos la zona anatómica donde se encuentra el tumor deformada por el mismo, sobre todo si su localización es en uno de los hemisferios cerebelosos (Figs. 9 y 10). Una vez realizada la corticectomía bajo control con el microscopio y entrado en el quiste podemos apreciar un tejido de consistencia elástica y coloración grisácea de fácil distinción con el parénquima cerebeloso normal. Algunos autores recomiendan la aspiración del contenido del quiste para evitar su diseminación por aumentar dicho contenido el riesgo de meningitis aséptica^{1,9}. En ocasiones, como es el caso indicado en la figura, se puede apreciar el nódulo con datos

Tumores de la fosa posterior

Figura 9. Imágenes intraoperatorias, durante la extirpación de un astrocitoma de cerebelo. Las flechas muestran en **A** la hinchazón del cerebelo, sobre el tumor, y en **B**, el tumor, tras ser abordado mediante una incisión en la corteza cerebelosa. El paciente está colocado en decúbito prono.

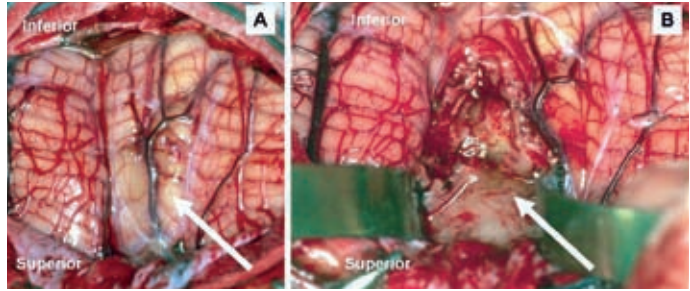


Figura 10. Detalle intraoperatorio, mostrando una pequeña zona de sangrado en la porción más inferior del nódulo mural (flecha).

de sangrado. Existe cierta controversia respecto a la necesidad de resección de las paredes quísticas. Algunos autores recomiendan su extirpación si presenta captación de contraste en los estudios de imagen^{1,2}, otros autores recomiendan seguir la resección en función de los hallazgos intraoperatorios y del tejido macroscópicamente anormal²². En los casos en los que el tumor es predominantemente sólido el efectuar un vaciado intratumoral inicial con el aspirador ultrasónico posteriormente facilita la extirpación de todo el perímetro tumoral. Es en estos últimos casos, que además tienen más tendencia a presentarse en línea media, en los que existe la posibilidad de entrar durante la cirugía en el IV ventrículo, debiéndose proteger con una lentina el suelo del mismo para evitar accidentes y posibles secuelas en el paciente.

Las tasas de morbilidad varían según las series entre un 5-20%, empeorando las cifras en función de su localización y afectación de estructuras de tronco cerebral¹³. Una de las complicaciones más frecuentes es la formación de un meningocele posquirúrgico que puede evitarse manteniendo algunos días el drenaje ventricular externo. El mutismo que puede aparecer hasta en el 30% de los pacientes intervenidos es debido al edema secundario que se produce a nivel de los núcleos cerebelosos profundos, y se ha relacionado también con el grado de manipulación del vermis cerebeloso; suele aparecer en los primeros días tras la cirugía, resolviéndose habitualmente en varios meses. La meningitis aséptica es otra complicación que aparece con más frecuencia en casos pediátricos, y consiste en un cuadro clínico de fiebre, rigidez de nuca y cefa-

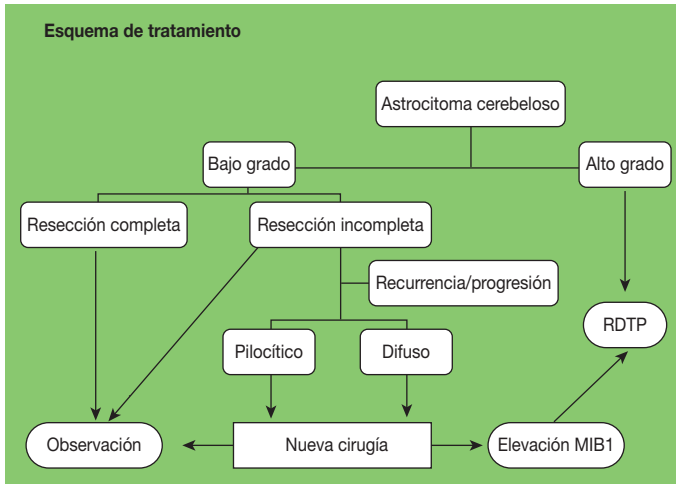


Figura 11. Árbol de decisiones en el tratamiento del astrocitoma de cerebelo.

lea, y que frecuentemente responde a tratamiento con esteroides. Siempre deberemos previamente descartar una posible meningitis bacteriana posquirúrgica que puede ser devastadora en el paciente. Las cifras de mortalidad en general son bajas, entre 0-7,2%, y también se relacionan con el grado de invasión de tronco cerebral²⁷.

PRONÓSTICO

El pronóstico del astrocitoma pilocítico de cerebelo es excelente, con supervivencias a 10 años entre el 88-100% tras una adecuada resección completa. Las recurrencias ocurren sobre todo en resecciones incompletas. Se recomienda evaluar el grado de resección con RM postoperatoria precoz en los primeros 3 días tras la cirugía. En caso de persistir un resto tumoral accesible se recomienda una segunda cirugía para completar la resección. Es raro que presente una diseminación espinal vía LCR con menos de 10 casos publicados en la literatura¹⁴. El tratamiento con radioterapia no está indicado cuando se ha conseguido extirpar el tumor completamente, independientemente de que sea la variante difusa o pilocítica. Está descrito el riesgo de degeneración maligna tras el tratamiento con radioterapia en astrocitomas pilocíticos juveniles²⁵.

Cuando no se ha podido conseguir su extirpación completa algunos autores recomiendan tratamiento expectante dado que en frecuentes

ocasiones la lesión permanece estable²⁶. Sin embargo, en casos de progresión de la enfermedad, a pesar del tratamiento quirúrgico, una opción razonable es la radiocirugía o bien radioterapia fraccionada, con resultados aceptables en las series publicadas, consiguiendo el control o regresión del tumor en el 50% de los casos a 5 años⁸ (véase el esquema de tratamiento que mostramos en la figura 11).

Se recomienda el tratamiento complementario con radioterapia y quimioterapia en aquellos casos con características atípicas grado III y IV de la OMS de astrocitoma anaplásico o glioblastoma, en los cuales se recomienda el tratamiento convencional similar al de las lesiones supratentoriales. El pronóstico de pacientes con glioblastomas cerebelosos es malo, con una supervivencia generalmente inferior a 18 meses y una tendencia del tumor a diseminación a través del líquido cefalorraquídeo^{17,19}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdollahzadeh M, Hoffman H, Blazer S. Benign cerebellar astrocytoma in childhood: experience at the Hospital for Sick Children 1980-1992. *Childs Nerv Syst.* 1994;10:380-3.
2. Austin E, Alvord E. Recurrences of cerebellar astrocytomas: a violation of Collin's law. *J Neurosurg.* 1988; 68:41-7.
3. Bowers DC, Cargan L, Kapur P, et al. Study of the MIB-1 labeling index as a predictor of tumor progression in pilocytic astrocytomas in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 2003;21(15): 2968-73.
4. Cushing H. Experiences with the cerebellar astrocytomas. *Surg Gynecol Obstet.* 1931;52:129-205.
5. Demir MK, Hakan T, Akinci O, Berkman Z. Primary cerebellar glioblastoma multiforme. *Diagn Interv Radiol.* 2005;11:83-6.

Tumores de la fosa posterior

- Di Tomaso E, Pang JC, Lam HK, et al. Establishment and characterization of a human cell line from paediatric cerebellar glioblastoma multiforme. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000;26(1):22-30.
- González-Gómez P, Bello MJ, Lomas J, et al. Epigenetic changes in pilocytic astrocytomas and medulloblastomas. *Int J Mol Med.* 2003; 11(5):655-60.
- Hadjipanayis CG, Kondziola D, Gardner P, et al. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas when multimodal therapy is necessary. *J Neurosurg.* 2002; 97(1):56-64.
- Hoffman HJ. Cerebellar astrocytoma. En: Apuzzo MLJ. *Brain surgery: complications avoidance and management.* Nueva York: Churchill Livingstone; 1993. p. 1813-24.
- Huang H, Akira H, Homma T, Yonekawa Y, Ohgaki H. Altered expression of immune defense genes in pilocytic astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005; 64(10):891-901.
- Huang H, Colella S, Kurrer M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Gene expression profiling of low-grade diffuse astrocytomas by cDNA arrays. *Cancer Res.* 2000;60:6868-74.
- Ilgren E, Stiller C. Cerebellar astrocytomas. *J Neurooncol.* 1987;4:293-308.
- Campbell JW, Scout RM. Cerebellar astrocytomas in children. En: Winn HR, ed. *Youmans neurological surgery.* 5.a ed. Filadelfia: Saunders; 2004. p. 3655-62.
- Kanda M, Tanaka H, Shinoda S, Masuzawa T. Leptomeningeal dissemination of pilocytic astrocytoma via hematoma in a child. *Neurosurg Focus.* 2002;13(1):Clinical Pearl 2.
- Kluwe L, Hagel C, Tatagiba M, et al. Loss of NF1 alleles distinguish sporadic from NF1-associated pilocytic astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60(9):917-20.
- Koller KK, Rushing EJ. Pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2004;24:1693-08.
- Kulkarni AV, Becker LE, Jay V, Armstrong DC, Drake DC. Primary cerebellar glioblastomas in children. *J Neurosurg.* 1999;90:546-50.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114:97-109.
- Mattos JP, Marengo HA, Campos JM, et al. Cerebellar glioblastoma multiforme in an adult. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(1):132-5.
- Moreno-Torres A, Martínez-Pérez I, Barquero M, et al. Taurine detection by proton magnetic resonance spectroscopy in medulloblastoma: contribution to non-invasive differential diagnosis with cerebellar astrocytoma. *Neurosurgery.* 2004; 55:824-9.
- Morreale V, Ebersold M, Quast L, et al. Cerebellar astrocytoma: experience with 54 cases surgically treated at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, from 1978 to 1990. *J Neurosurg.* 1997;87:257-61.
- Pencalet P, Maixner W, Sainte-Rose C, et al. Benign cerebellar astrocytomas in children. *J Neurosurg.* 1999;90:265-73.
- Quadery FA, Okamoto K. Diffusion-weighted MRI of hemangioblastomas and other cerebellar tumors. *Neuroradiology.* 2002;44:986-9.
- Saito T, Hama S, Kajiwara Y, et al. Prognosis of cerebellar glioblastomas: correlation between prognosis and immunoreactivity for epidermal growth factor receptor compared with supratentorial glioblastomas. *Anticancer Res.* 2006;26(2B):1351-7.
- Schwartz A, Ghatak N. Malignant transformation of benign cerebellar astrocytoma. *Cancer.* 1990;65:333-6.
- Smoots D, Geyer J, Lieberman D, et al. Predicting disease progression in childhood cerebellar astrocytoma. *Childs Nerv Syst.* 1998;14: 636-48.
- Villarejo F, Belinchón JM. Astrocitomas de cerebello. En: Villarejo F, Madero L. *Tumores del sistema nervioso central en niños.* Madrid: Ergón; 2007. p. 199-205.

Meduloblastomas infantiles

M. Gelabert González¹, R. Serramito García¹ y R.M. Reyes Santías²

¹Servicio de Neurocirugía, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña

INTRODUCCIÓN

La incidencia de los tumores de SNC en la infancia es aproximadamente de 35 casos/10⁶ niños/año y el meduloblastoma representa hasta un 20% de los mismos, constituyendo el segundo grupo tumoral en la edad pediátrica por detrás del astrocitoma pilocítico¹³. Tiene dos picos de incidencia, uno entre los 3-4 años y otro entre los 8-9; pueden presentarse en el adulto pero a esta edad constituyen menos del 1% de los tumores cerebrales¹⁴. Es 1,75 veces más frecuente en la población blanca que en la negra. Se han publicado numerosos casos de incidencia familiar, sobre todo en hermanos, y cuando se ha presentado en gemelos el meduloblastoma se desarrolla a la misma edad⁸.

Se desconoce la existencia de factores ambientales en la etiología del tumor, aunque la prevalencia del meduloblastoma tuvo un repunte en la mitad del siglo xx, relacionándose con la vacuna de la poliomielitis que contenía papovirus del mono; este papovirus es un conocido inductor de algunos tumores como el papiloma de plexos y se empleó entre los años 1955-1961 en la manufacturación de la mencionada vacuna⁸, sin embargo esta relación no se pudo establecer de manera estricta con la génesis del meduloblastoma.

PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El meduloblastoma es una neoplasia incluida dentro de la clasificación de la OMS como tumor embrionario neuroepitelial maligno del cerebelo que presenta diferenciación neuronal y caracterizado por su tendencia a metastatizar a través del LCR, considerándose un tumor grado IV¹³. Existen diferentes teorías sobre su origen celular, relacionándose con las células indiferenciadas de la capa de Obersteiner del cerebelo fetal, con las células del velo medular posterior, o bien de neuroblastos de la capa granular^{8,37}.

Histológicamente el meduloblastoma clásico es un tumor altamente celular formado por células pequeñas, redondeadas u ovals, poco diferenciadas, con citoplasma escaso y un núcleo denso basófilo e importante presencia de mitosis. Puede observarse diferenciación glial o neuronal. Presenta rosetas perivasculares de Homer-Wright (rosetas neuroblásticas) consistentes en la agrupación en círculo de células tumorales alrededor de un centro eosinófilo sólido, compuesto por las propias prolongaciones o por procesos celulares¹². Estas rosetas no son exclusivas del meduloblastoma y pueden verse en otros tumores primitivos de origen

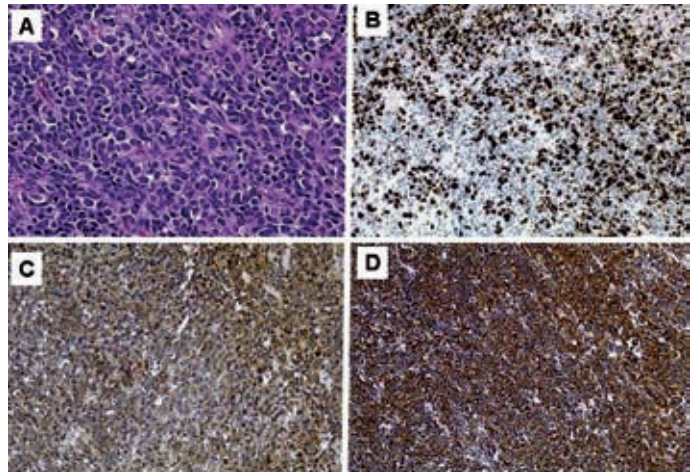


Figura 1. A: imagen característica de meduloblastoma (HE 40x). **B-D:** inmunohistoquímica de los meduloblastomas. Imágenes mostrando positividad para: MIB-1 (**B**); sinaptofisina (**C**) y vimentina (**D**).

neuroectodérmico como los neuroblastomas y retinoblastomas.

De acuerdo con la clasificación de la OMS se distinguen diversas variedades: meduloblastoma clásico, anaplásico de células grandes, desmoplásico, medulomioblastoma y melanocítico⁸. El meduloblastoma desmoplásico es característico de adultos (50%) y se caracteriza por la riqueza reticulínica en todo el tumor salvo en el centro de los nódulos, siempre más claros. Las células se disponen de forma más densa, la red reticulínica es abundante y apretada. Tiene pocas mitosis y las células son positivas para la sinaptofisina, ENE y neurofilamentos. Con frecuencia se observan halos perinucleares similares a los del oligodendroglioma⁹. La variedad de células grandes anaplásicas es la más maligna, y únicamente constituye el 4% del total; su denominación se debe a que presenta unas células de mayor tamaño que en la variedad clásica, tiene núcleos más grandes con nucléolo y gran pleomorfismo con moldeamientos frecuentes. Los fenómenos apoptóticos y el gran número de mitosis caracterizan también a esta variante; puede tener áreas extensas de necrosis⁹. Las otras dos variedades son muy poco frecuentes; la melanocítica presenta células con gránulos melánicos en su interior, mientras que el medulomioblastoma tiene áreas focales de diferenciación miogénica.

Con técnicas inmunohistoquímicas son positivos para marcadores de la diferenciación neuroblástica como la enolasa y la sinaptofisina. En

ocasiones también hay positividad para la vimentina y pueden presentar expresión de la PGFA de forma dispersa o en pequeños grupos⁹ (Fig. 1). Más del 20% de sus núcleos expresan Ki-67, proporción que aumenta en relación inversa a la edad de los pacientes. Las técnicas histoquímicas nos permiten diferenciar dos tipos de meduloblastoma: el meduloblastoma con diferenciación glial, cuando hay una positividad alta para la PGFA y meduloblastoma con diferenciación neuroblástica o neuronal cuando hay una alta positividad para la sinaptofisina. Si coexisten las dos positivities hablamos de meduloblastoma con diferenciación mixta neuronal-glial. Cuando el tumor tiene una arquitectura nodular y positividad manifiesta para sinaptofisina y enolasa, hablamos de meduloblastoma con extensa nodularidad y manifiesta diferenciación neuronal.

La alteración genética más frecuente es la demostración del isocromosoma 17q (50-70% de los casos), en la que la mayor parte del brazo corto se pierde en los dos cromosomas 17, fundiéndose después éstos por sus polos en un solo cromosoma con dos centrómeros, el 17p pequeño y dos brazos del 17q; menos frecuente es la trisomía 1q²¹. Para algunos autores, la pérdida del carácter heterocigótico en el cromosoma 17 significaría un peor pronóstico²². En un porcentaje variable se observa amplificación de los oncogenes *MYCC* y en menor proporción *MYCN*. Esta última confiere al tumor una mayor resistencia al tratamiento y, por lo tanto, comporta un peor pronóstico.

En un estudio de Gilberston, et al.¹⁶ sobre 55 pacientes observan una sobreexpresión del gen *erbB2*, un gen para el receptor de la tirosina cinasa que se asoció con una menor supervivencia. En la misma línea, Gajjar, et al.¹⁵ detectan que el 40% de los meduloblastomas presentan expresión elevada del *erbB2*, y que niños de riesgo estándar que eran negativos para esta proteína el 100% estaban vivos a los 5 años, mientras que los niños con positividad únicamente sobrevivían el 54%, siendo esta diferencia altamente significativa. En el mismo trabajo la determinación por PCR de la amplificación de los oncogenes *MYCC*, *TRKC* (factor neurotrófico 3) y *MYCN* no tenía valor significativo en cuanto a la supervivencia.

Por el contrario, una sobreexpresión del ARNm del *TRKC*, gen que favorece la apoptosis del meduloblastoma, se acompaña de una mayor supervivencia¹⁸. Al combinar la expresión elevada del ARNm del TRC y la expresión disminuida del ARNm del *MYC*, aumenta todavía más el valor predictivo para identificar un grupo de pacientes con meduloblastoma y pronóstico favorable¹⁹.

También es conocida la asociación del meduloblastoma con diferentes procesos neoplásicos con un claro origen genético, como el síndrome de Gorlin, atribuido a la inactivación de un gen supresor tumoral en el *locus* 9q31; hasta un 5% de pacientes presentan meduloblastoma; además, el 2% de los meduloblastomas tienen síndrome de Gorlin⁸. Otras asociaciones con meduloblastoma se han visto en los síndromes del nevus azul, de Turcot, y en el de Rubenstein-Taybi^{23,34}.

CLÍNICA

No existen síntomas o signos específicos en los meduloblastomas, y en general la primera manifestación de estos tumores está en relación con el desarrollo de hipertensión endocraneal derivada de la obstrucción licuoral en el IV ventrículo. Habitualmente se trata de historias clínicas de corta evolución (< 3 meses)³⁸. Los hallazgos clínicos habituales incluyen: irritabilidad, vómitos preferentemente matutinos, cefalea y letargia; en ocasiones debutan con diplopía (afectación del VI par), y en los lactantes se puede observar tensión en la fontanela. Si el tumor sigue progresando desarrollan ataxia de la marcha, afectación de otros pares craneales, tortícolis y aparición de signos en relación con la disemina-

ción craneal o espinal como debilidad en las extremidades y afectación esfinteriana⁸.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

En la TC se presentan como una masa hiperdensa, bien definida, localizada habitualmente en la línea media de la fosa craneal posterior, que se acompaña de edema peritumoral y una captación intensa de contraste, frecuentemente de forma homogénea. Sin embargo, estas características sólo se observan en el 30-55% de los meduloblastomas⁹. Otras imágenes menos típicas incluyen calcificaciones y áreas hemorrágicas o quísticas⁷ (Fig. 2).

La RM muestra un tumor hipo o isoíntenso en las secuencias T1, mientras que en T2, densidad protónica y FLAIR suele ser iso o hiperíntenso y la captación de gadolinio intensa y heterogénea. Las secuencias FLAIR permiten diferenciar las áreas de necrosis (hiperintensas) de las quísticas (hipointensas) (Fig. 3).

El 40% de los pacientes presentan, en el momento del diagnóstico, diseminación a través del líquido cefalorraquídeo, con localización, sobre todo, en cisternas basales, áreas subependimarias de los ventrículos laterales, plexos coroides, región subfrontal y médula espinal. En ocasiones son difíciles de distinguir de realces piales o radicales⁹.

En espectroscopia-RM se observa elevación de los picos de colina, lactato y taurina, y reducción de NAA y creatina. El NAA es un marcador inespecífico de pérdida y disfunción neuronal y el incremento de colina refleja un metabolismo alto de la pared celular.

La PET con [18F] FDG se ha empleado poco, y en un estudio de Gururangan, et al.²⁰ los incrementos en la captación de FDG se relacionan de forma inversa con la supervivencia. La SPECT se emplea sobre todo después del tratamiento para diferenciar los cambios postratamiento (gliosis, radionecrosis), donde no se observa captación del trazador, de la recidiva tumoral, donde se aprecia incremento en la captación².

TRATAMIENTO

Tras el diagnóstico de meduloblastoma, debe realizarse un estadiaje del paciente, para lo que será necesario un estudio de RM espinal sin y con gadolinio para identificar posibles metástasis es-

Tumores de la fosa posterior

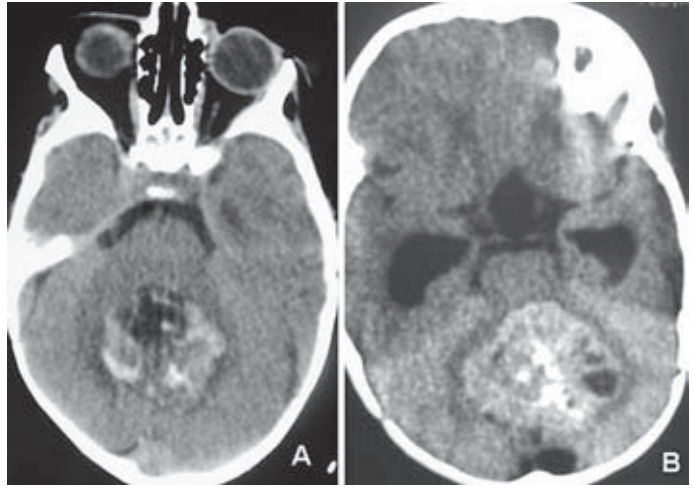


Figura 2. TC con contraste mostrando un voluminoso tumor heterogéneo en línea media del cerebelo, que corresponde a un meduloblastoma.

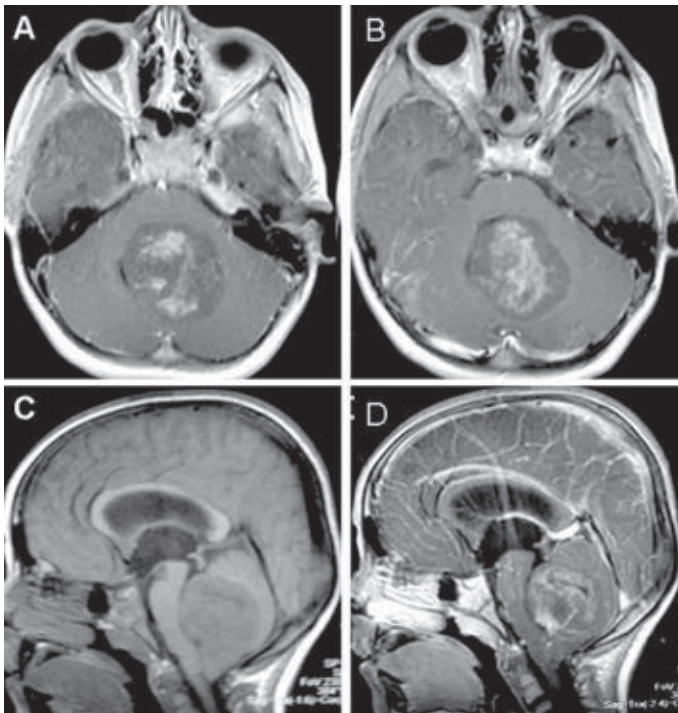


Figura 3. RM secuencias en T1 sin **(C)** y con gadolinio **(A, B y D)**. Se observa un meduloblastoma que ocupa la totalidad del IV ventrículo.

pinales. También es necesaria una citología del LCR para determinar si existen células tumorales. Algunos autores aconsejan la gammagrafía ósea para descartar metástasis extraneurales (Tabla 1).

De acuerdo con estos hallazgos, Chang, et al.⁶ clasifican a los pacientes mayores de 3 años en dos grupos: de riesgo estándar y riesgo alto. Los niños de riesgo estándar son aquellos en estadio

Tabla 1. Estadios de meduloblastoma¹³

| Estadio | Hallazgos |
|---------|--|
| M0 | No existe evidencia de metástasis |
| M1 | Hallazgo de células tumorales en LCR |
| M2 | Evidencia microscópica de metástasis en cerebelo, espacio subaracnoideo cerebral o en los ventrículos supratentoriales |
| M3 | Evidencia microscópica de metástasis en el espacio subaracnoideo espinal |
| M4 | Metástasis extraneurales |

M0 y con un resto tumoral menor de 1,5 cm², y los de alto riesgo que corresponde a los niños con estadios M1-M4 y con un resto tumoral superior a 1,5 cm².

La cirugía debe tratar, en primer lugar, la hidrocefalia, disponiendo de tres opciones: DVE, derivación ventriculoperitoneal y VCE. Las ventajas de la implantación de una derivación interna fueron expuestas por Böhm, et al.⁵ en un trabajo clásico, en el que indicaban: la rápida normalización de la presión intracraneal con una mejoría inmediata en el estado clínico del paciente, menor riesgo de infección que la derivación externa, prevención de los posibles incrementos postoperatorios de la PIC y de las fistulas de LCR, así como la posibilidad de utilizar el reservorio para la administración de fármacos u obtención de muestras licuorales. Como complicaciones, además de las específicas de las válvulas, hay que considerar la posibilidad de una herniación ascendente o el riesgo de diseminación del tumor hacia el peritoneo¹¹.

Bognar, et al.⁴ identifican como factores estadísticamente significativos del desarrollo de hidrocefalia postoperatoria: menor edad al diagnóstico, tumores que afectan a la línea media, la resección subtotal, la necesidad de un DVE por tiempo prolongado por un débito alto de LCR aunque los ventrículos no estén dilatados, el empleo de plastia de duramadre de origen cadavérico y la persistencia de un seudomeningocele o meningitis.

La ventriculocisternostomía endoscópica se debe incluir como la primera opción para el control de la hidrocefalia; Sainte Rose, et al.³¹ revisaron 67 casos personales de VCE realizadas antes de la extirpación del tumor, sin presentar morbilidad ni mortalidad relacionada con la técnica, obteniendo un 98% de éxitos. Concluyen que la VCE tiene un efecto curativo sobre la hipertensión

intracraneal y actúa profilácticamente evitando la necesidad de una válvula postoperatoria.

El abordaje al tumor se realiza por vía suboccipital, empleando, para acceder al IV ventrículo, de forma clásica una ruta transvermiana¹⁴. En los últimos años, numerosos autores prefieren el empleo de un abordaje velomedular abriendo la fisura cerebelomedular, que supone un corredor natural entre las amígdalas y vermis, obviando la incisión vermiana, aunque en tumores de gran volumen y debido a la desestructuración anatómica puede ser difícil la identificación y disección de estas estructuras^{25,29}. La gran ventaja de este abordaje es la exposición superolateral y la completa visualización del agujero de Luschka, siendo algo más limitada para acceder a la porción más rostral del IV ventrículo, pero este obstáculo se soluciona resecano el arco posterior de C1.

Entre las complicaciones de la cirugía el hematoma en el lecho operatorio es la más grave al provocar una compresión sobre el tronco cerebral y manteniendo la obstrucción del LCR. El edema cerebeloso está relacionado con la retracción y compresión continua sobre los hemisferios, por lo que la mayoría de los autores recomiendan el empleo pre y postoperatorio de esteroides. La fistula de LCR y el desarrollo de un meningocele postoperatorio están ocasionados por un cierre deficiente de la duramadre, y se ve agravado si no se ha resuelto la dinámica del líquido cefalorraquídeo. La presencia de una fistula acrecienta de forma significativa el peligro de meningitis bacteriana. El mutismo cerebeloso, que se caracteriza por una pérdida completa del habla manteniendo el paciente un buen nivel de conciencia, aparece hasta en el 5% de los niños operados de tumores del IV ventrículo. No se manifiesta habitualmente en el postoperatorio inmediato sino después de 24-72 h y llega a

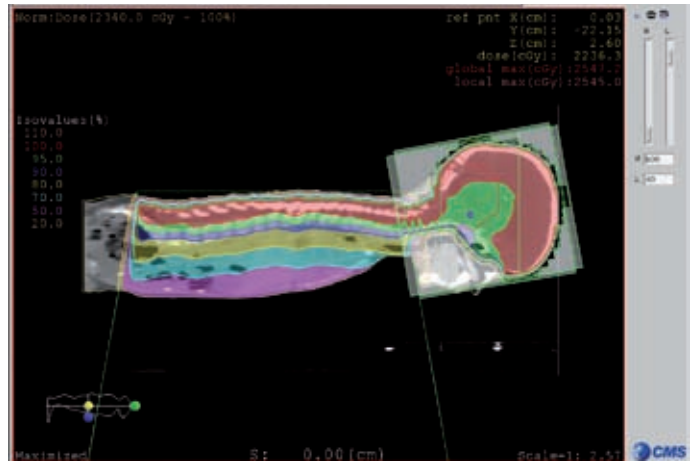


Figura 4. Planificación para radioterapia sobre todo el neuroeje, correspondiente a un paciente de 7 años con meduloblastoma.

durar hasta 16 semanas, relacionándose con la producción de lesiones bilaterales sobre los núcleos dentados¹⁵.

La RT constituye uno de los ejes fundamentales en el tratamiento del meduloblastoma, sin embargo, debido a las características especiales en cuanto a la maduración del cerebro infantil, la RT sólo está reservada para los niños mayores de 3 años, debido a los efectos deletéreos que las radiaciones inducen sobre el cerebro infantil⁸. El tratamiento del meduloblastoma incluye la radiación de todo el neuroeje y una sobreimpresión sobre la fosa posterior; la irradiación craneoespinal reduce las posibilidades de diseminación del tumor y mejora el pronóstico. El índice de supervivencia libre de progresión de la enfermedad a los 5 años en pacientes que reciben únicamente radiación local, comparado con aquellos que reciben radiación holocraneal, y una sobreimpresión sobre la fosa posterior, es del 10 y 50%, respectivamente²⁵ (Fig. 4).

La mayoría de los estudios amplios sobre el tratamiento del meduloblastoma aconsejan una irradiación craneoespinal con dosis de 36 Gy y una sobreimpresión de 50-55 Gy sobre la fosa posterior. La dosis sobre la fosa posterior tiene un papel pronóstico importante, con índices de supervivencia del 85% en dosis mayores de 50 Gy, comparado con índices del 25-40% en dosis inferiores a los 50 Gy³³. Dosis hasta de 72 Gy fraccionadas en 2/día no obtienen un mejor control local.

Las dosis necesarias para el control de la enfermedad fuera de la fosa posterior no están tan claras,

y se aconseja administrar entre 2.400-4.000 cGy; aunque en la mayoría de las series se indican dosis alrededor de los 3.000 cGy, otros estudios con menores dosis no han presentado peores resultados. El estudio de Deutsch, et al.¹⁰ sobre 33 niños con meduloblastoma, tratados 20 con una dosis sobre el neuroeje de 3.600 cGy y el otro grupo de 13 niños que recibieron 2.340 cGy y una sobreimpresión sobre fosa posterior de 54 Gy, tuvo que terminarse de forma precipitada al observar un alto índice de fracasos en los niños tratados con la menor dosis. Santos, et al.³² analizan la importancia de la dosis sobre la supervivencia de un grupo de 101 niños de riesgos estándar y alto, observando que los niños que recibieron dosis superiores a 44 Gy tenían una supervivencia libre de progresión a los 5 años del 80% frente a un 58% en los que recibieron una dosis inferior a los 44 Gy.

El empleo de RT conformacional o de intensidad modulada, que teóricamente permite una radiación más focalizada con menor margen de tratamiento, no aporta grandes diferencias al compararse con la radiación clásica sobre la fosa posterior^{9,39}.

La radiación en estos niños induce una morbilidad fundamentalmente intelectual, presentando a largo plazo deterioro cognitivo con mala adaptación escolar, déficits de atención y de fluidez verbal; las alteraciones endocrinas afectan sobre todo al desarrollo de la estatura⁹. Las alteraciones de la esfera cognitiva se han relacionado con una afectación funcional y/u orgánica de la corteza cerebral, aunque en la mayoría de los

estudios no se observaba una reducción en el volumen de la sustancia gris.

La QT constituye el otro eslabón imprescindible en el tratamiento del meduloblastoma infantil en todos los grupos de riesgo. El objetivo de la QT sería aumentar, retrasar o prescindir de la RT, sin embargo la QT por sí sola únicamente sería curativa en pacientes con meduloblastoma sin diseminación metastásica y tras una resección quirúrgica completa¹⁷.

En pacientes de alto riesgo tratados con cirugía y RT, los porcentajes de intervalo libre de enfermedad oscilan entre el 20-40%³⁶, ascendiendo hasta el 50% con la adición de QT. Las pautas de tratamiento son numerosas, pero en general los fármacos más empleados son: vincristina, cisplatino, ciclofosfamida, lomustina, CCNU y etopósido, existiendo muchas diferencias en cuanto al momento de su administración (antes, durante o después de la RT) con resultados diversos.

Numerosos estudios aleatorizados han demostrado que la QT en combinación con la RT mejora de forma notable la supervivencia al compararse con pacientes tratados únicamente con RT³⁶. El momento de la QT es importante y se observa un mejor resultado cuando se administra durante y después de la RT; por el contrario su administración antes de la RT no aporta un beneficio notable¹, y el empleo de QT neoadyuvante aumenta la mielotoxicidad y puede retrasar el inicio de la radiación^{22,36}.

Estudios de 24-25 Gy craneoespinal con QT en niños mayores de 3 años con meduloblastoma no metastásico tienen una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años superior al 80%, mientras que este porcentaje baja al 60-70% cuando reciben una dosis de 36 Gy²⁸. Un reciente estudio cooperativo multicéntrico sobre 379 niños con meduloblastoma de riesgo estándar tratados con una dosis craneoespinal de 23,4 y 55,8 Gy sobre fosa posterior que recibieron dos pautas diferentes de QT, pero recibiendo todos vincristina semanal durante la RT, obtienen un porcentaje de intervalo libre de enfermedad a los 5 años del 81 y 86% recibiendo ciclos de cisplatino, vincristina y lomustina, o de cisplatino, vincristina y ciclofosfamida; en el mismo estudio, un grupo de 66 niños que presentaron diseminación de la enfermedad, el intervalo a 5 años fue únicamente del 36%²⁶. El tratamiento con altas dosis de QT, seguido de un rescate con progenitores

hematopoyéticos, está aportando algunas ventajas en pacientes seleccionados con recidivas no quirúrgicas y una quimiosensibilidad demostrada y resultados prometedores en el futuro^{8,27,35}. El metotrexato intratecal, empleado durante años en el tratamiento del meduloblastoma, no está indicado actualmente al observarse un deterioro cognitivo más acusado³⁰.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La supervivencia media en los niños con meduloblastoma se encuentra alrededor del 60% a los 5 años y del 40-50% a los 10 años. La mayoría de los niños que sobreviven a la enfermedad presentarán una serie de hándicaps tanto físicos como cognitivos que van a limitar de forma variable su calidad de vida. El deterioro cognitivo afecta sobre todo a la atención, proceso de la memoria, capacidad de relación, etc. Niños con meduloblastoma que recibieron una irradiación craneoespinal de 36 Gy tienen un coeficiente intelectual alrededor del 70% entre 6-9 años más tarde, mientras que en los que han recibido 23,4 Gy el coeficiente medio es del 85%²⁴. Según Radcliffe, et al.²⁸, el 100% de los niños menores de 7 años que han recibido entre 24-36 Gy van a precisar de cuidados especiales.

El 75% de las recidivas en los niños se producen en los primeros 2 años, y generalmente se diagnostica por progresión de la sintomatología, por su detección en pruebas de imagen o por citología en el LCR. Excepto los niños que son sometidos a protocolos experimentales de tratamiento donde se indica de forma estricta el momento de realizar las pruebas de imagen, no hay un consenso sobre en qué momento y con qué periodicidad se debe realizar la RM. En general se aconseja practicar un estudio cada 3 meses en los primeros 2 años, rebajando luego a dos estudios anuales.

El tratamiento de la recidiva dependerá de varios factores: en primer lugar la edad del niño, ya que en los más pequeños no se empleará RT. En niños mayores de 3 años que han recibido RT como parte de su tratamiento, puede emplearse RT focal con técnicas conformacionales sobre una recidiva o metástasis aislada. Otras alternativas incluyen QT a dosis bajas. En un estudio reciente fase I, empleando temozolomida en 24 niños, se observa que cuatro presentan una buena remisión, siendo completa en dos³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma: International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the German Society of Paediatric Oncology (GPO). *SIOP II. Med Pediatr Oncol.* 1995;25:166-78.
2. Barai S, Brandopadhyaya GP, Julka PK, Haloi AK, Seith A, Malhotra A. Evaluation of single photon emission computerised tomography (SPECT) using Tc-99-tetrofosmin as a diagnostic modality for recurrent posterior fossa tumours. *J Postgrad Med.* 2003;49: 316-20.
3. Baruchel S, Diezi M, Hargrave D, et al. Safety and pharmacokinetics of temozolomide using a dose-escalation metronomic schedule in recurrent paediatric brain tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42: 2335-42.
4. Bognar L, Borgulya G, Benke P, et al. Analysis of CSF shunting procedures requirement in children with posterior fossa tumors. *Childs Nerv Syst.* 2003;19: 332-6.
5. Böhm B, Mohadjer M, Hemmer R. Preoperative continuous measurements of ventricular pressure in hydrocephalus oclusus with tumors of the posterior fossa: the value of ventriculoatrial shunt. *Adv Neurosurg.* 1978;5:194-8.
6. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastoma. *Radiology.* 1969;93:1351-9.
7. Chwala A, Emmanuel JV, Seow WT, Lou J, Teo HE, Lim CCT. Paediatric PNET: pre-surgical MRI features. *Clinical Radiology.* 2007;62: 43-52.
8. Cordobés F. Medulloblastoma. En: Villarejo F, Madero L, eds. *Tumores del sistema nervioso central en niños.* Madrid: Ergón; 2007. p. 189-97.
9. Crawford JR, MacDonald TJ, Packer RJ. Medulloblastoma in childhood: new biological advances. *Lancet Neurol.* 2007; 6(12):1073-85.
10. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, et al. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3.600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2.340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma: a combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Neurosurg.* 1996;24:167-76.
11. Fiorillo A, Maggi G, Martone A, et al. Shunt-related abdominal metastases in an infant with medulloblastoma: long-term remission by systemic chemotherapy and surgery. *J Neurosurg.* 2001;52:273-6.
12. Fisher PG. Embryonal tumors. En: Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D, eds. *Pediatric CNS Tumors.* Berlin: Springer; 2004. p. 83-105.
13. Gajjar AJ, Fouladi M, Walter A, et al. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J Clin Oncol.* 1999; 17:1825-8.
14. Gelabert M, Bollar A, Fariña L, Allut AG, Martínez RM. Medulloblastomas del adulto. *Cirugía Española.* 1986;XL:31-6.
15. Gelabert M, Fernández JM. Mutism after posterior fossa surgery. Review of the literature. *J Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103:111-4.
16. Gilberston R, Wickramasinghe C, Hernan R, et al. Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. *Br J Cancer.* 2001;85:705-12.
17. Grill J, Sainte-Rose C, Jouveta A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* 2005;6:573-80.
18. Grotzer MA, Janss AJ, Fung KN, et al. TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol.* 2000;18: 1027-35.
19. Grotzer MA, Hogarty MD, Janss AJ, et al. MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor medulloblastoma. *Clin Cancer Res.* 2001;7:2425-33.
20. Gururangan S, Hwang E, Herndon JE, Fuchs H, George T, Coleman RE. [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with medulloblastoma. *Neurosurgery.* 2004;55:824-9.
21. Kagawa N, Maruno M, Suzuki T, et al. Detection of genetic and chromosomal aberrations in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors with DNA microarrays. *Brain Tumor Pathol.* 2006;23:41-7.
22. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT'91. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2000;46:269-79.
23. McLaughlin MR, Gollin SM, Lese CM, Albright AL. Medulloblastoma and glioblastoma multiforme in a patient with Turcot syndrome: a case report. *Surg Neurol.* 1998;49:295-301.
24. Mulhern R, Kepner J, Thomas P, et al. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:1723-8.
25. Packer RJ. Childhood medulloblastoma: progress and future challenges. *Brain Dev.* 1999;21:75-81.
26. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4202-8.
27. Pérez A, Lassaletta A, González M, Sevilla J, Diaz MA, Madero L. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high risk and recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol* 2005;71:33-8.
28. Radcliffe J, Packer RJ, Atkins TE, et al. Three- and four-year cognitive outcome in children with non-cortical brain tumors treated with whole brain radiotherapy. *Ann Neurol.* 1992; 32:551-4.
29. Rajesh BJ, Rao BRM, Menon G, Abraham M, Easwer HV, Nair S. Telovelar approach: technical issues for large fourth ventricle tumors. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:555-8.
30. Riva D, Giorgi C, Nichelli F, et al. Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma. *Neurology.* 2002;59:48-53.
31. Sainte-Rose C, Cinalli G, Roux FE, et al. Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg.* 2001;95:791-7.
32. Santos MA, Viégas CMP, Servidoni RA, Barros MHM, Pinel MI, Araújo CMM. Timing of radiation in children with medulloblastoma/PNET. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:416-22.
33. Silverman CL, Simpson JR. Cerebellar medulloblastoma: the importance of posterior fossa dose to survival and patterns of failure. *Int J Radiat Biol Phys.* 1982; 8:1869-76.
34. Taylor MD, Mainprize TG, Rutka JT, Becker L, Bayani J, Drake JM. Medulloblastoma in a child with Rubenstein-Taybi syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35: 235-8.
35. Taylor RE, Bailey CG, Robinson KJ, et al. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2005; 41:727-34.
36. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuroaxis irradiation. *J Clin Oncol.* 2000;18: 3004-11.
37. Vaquero J, Coca S. *Patología tumoral del sistema nervioso.* Madrid: Edimsa; 2004. p. 237-61.
38. Villarejo F. Medulloblastoma. En: Villarejo J, Martínez-Lage JF, eds. *Neurocirugía pediátrica.* Madrid: Ergón; 2001. p. 362-5.
39. Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM, et al. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:3097-83.

Meduloblastomas del adulto

M.L. Gandía González, A. Isla Guerrero, A. Pérez Zamarrón y A. Gómez Sierra

Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario La Paz, Madrid

INTRODUCCIÓN

El meduloblastoma es una neoplasia frecuente en la población pediátrica, representando un 25% de todos los tumores cerebrales. Sin embargo, en el adulto representa un 1% de los tumores cerebrales³⁴, apareciendo en un 80% de casos antes de los 40 años⁴. Por ello existen pocas series de pacientes adultos con esta enfermedad, y casi siempre se trata de series muy cortas.

Hay que tener en cuenta que los hallazgos clínicos y patológicos del meduloblastoma del adulto difieren de los encontrados en los niños. En los adultos son más frecuentes la localización hemisférica del tumor, la histología desmoplásica, y, como luego veremos, también difieren en la evolución y pronóstico⁴³.

ETIOPATOGENIA

El término «meduloblastoma» fue definido en 1925 como un tumor del cerebelo originado a partir de una capa de células embrionarias con capacidad de diferenciación tanto glial como neuronal. La célula originaria, en cambio, no ha sido todavía claramente identificada. Existen varias hipótesis; una de ellas afirma que

serían las células de la capa granular externa del cerebelo, que habitualmente migran a la capa granular profunda antes del año de edad, las originarias. Otra hipótesis postula que este tumor proviene de células madre que permanecerían mitóticamente activas, y que sufrirían una transformación neoplásica dando lugar a una masa de células tumorales que con el tiempo se volvería sintomática⁴.

HISTOLOGÍA

Clásicamente, se han descrito dos grandes tipos histológicos: 1) la forma clásica, caracterizada por células redondeadas densamente empaquetadas, de núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma, donde frecuentemente aparecen rosetas de Homer-Wright, y 2) la forma desmoplásica, que presenta abundante reticulina y colágeno con zonas lobulares aisladas de escasa celularidad y sin reticulina. Suele ser de localización hemisférica. Es la forma más frecuente en adultos^{7,10,25,30} y en la localización hemisférica^{7,28}. En ambos casos puede aparecer diferenciación glial o neuronal. Más recientemente, se han descrito la variante anaplásica, la melanótica y el medulomioblastoma. La variante anaplásica es la

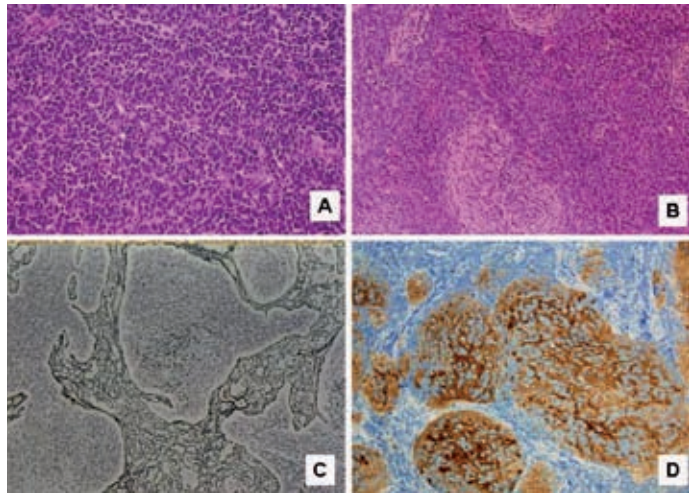


Figura 1. **A:** medulloblastoma clásico en una imagen histológica, tinción de hematoxilina-eosina. **B:** medulloblastoma desmoplásico, también con hematoxilina-eosina. **C:** medulloblastoma desmoplásico, tinción de reticulina. **D:** medulloblastoma desmoplásico, técnica inmunohistoquímica para demostración de sinaptofisina.

más maligna, y representa sólo un 4% de casos. El resto de variantes son aún menos frecuentes^{8,41}. El 80% de estos tumores muestran positividad elevada para los anticuerpos ki-67/MIB1¹¹. Además, los medulloblastomas son frecuentemente positivos para vimentina y sinaptofisina (Fig. 1).

BIOLOGÍA MOLECULAR

Los primeros estudios revelaron la pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 17 en aproximadamente un tercio de estos tumores. El gen *p53*, localizado en el 17p, fue entonces el objetivo de todas las investigaciones, que demostraron que a pesar de que la delección de un alelo *p53* aparecía en muchos de estos tumores, el *p53* restante estaba mutado sólo en raros casos. Además, un pequeño grupo de estos tumores en su delección del 17p no incluían el *p53*. Todo ello sugiere que debe existir otro gen supresor de tumor en 17p, diferente al gen *p53*³⁴.

Otras alteraciones genéticas implicadas en la tumorigénesis del medulloblastoma serían el isocromosoma 17q, la ganancia del cromosoma 7 o las delecciones que afectan a los cromosomas 8, 9q, 10q, 11, 16q³⁴.

Las vías biológicas implicadas en la génesis de este tumor más estudiadas son la activación de la vía Sonic Hedgehog (25% de casos), la activación de la vía Wnt/Wingless (10-30%), los

defectos de la vía del tumor supresor *p53* (20%) y la amplificación de oncogenes C-MYC o N-MYC (5-15% de casos para cada uno)³⁴. Todas estas alteraciones genéticas han demostrado tener implicaciones pronósticas que más tarde relataremos³⁴.

El medulloblastoma, además, puede aparecer como parte de un síndrome de Gorlin, Turcot, Li-Fraumeni o Rubinstein-Taiby^{33,41}. Recientemente, se ha descrito su relación con la neurofibromatosis tipo 1³³.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El 90% de pacientes con medulloblastomas presentan síntomas o signos de hidrocefalia. Generalmente, ésta se manifiesta como cefalea y vómitos recurrentes, de empeoramiento matutino^{6,36}. La ataxia, *nistagmus* y papiledema son menos frecuentes. Muy infrecuente, aunque posible, es la diploía por afectación del IV y VI par craneales. La incidencia de episodios de pérdida de conciencia, crisis comiciales y afectación de pares craneales es mayor en adultos que en niños³⁴.

LOCALIZACIÓN

Se trata de un tumor de fosa posterior, apareciendo en un 50% en vermis, y en el otro 50% en los hemisferios cerebelosos en el adul-

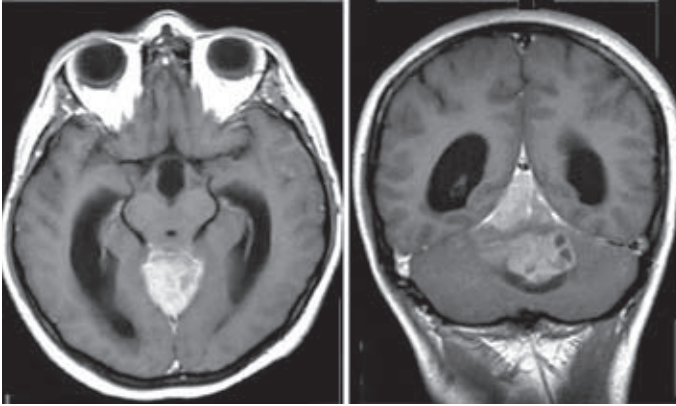
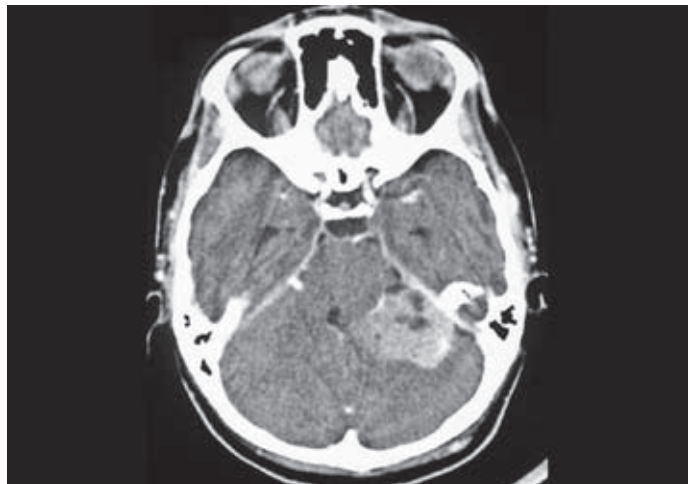


Figura 2. Meduloblastoma vermiano. De izquierda a derecha, RM en proyección axial y coronal.

Figura 3. Meduloblastoma de ángulo pontocerebeloso, diagnosticado e intervenido quirúrgicamente en el Hospital La Paz en el año 1996.



to (Fig. 2). Esto lo diferencia del niño, en el que la localización vermiana es mucho más prevalente. Por ello, los meduloblastomas del adulto son más susceptibles de resección quirúrgica completa^{42,44}. En un 38% de casos el tumor infiltra el tronco del encéfalo. También existe con relativa frecuencia infiltración del IV ventrículo. El III ventrículo y el ángulo pontocerebeloso serían las zonas que se infiltrarían de forma más inusual. También se ha descrito la localización extraaxial en el ángulo pontocerebeloso, casos en los que aparece simulando un meningioma desde el punto de vista radiológico¹⁷ (Fig. 3).

DISEMINACIÓN TUMORAL

El meduloblastoma es una neoplasia con elevada tendencia a infiltrar el espacio subaracnoideo y a diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo dando lugar a metástasis (*drops*) a lo largo de todo el eje espinal. Un 35% de casos al diagnóstico presentan esta diseminación metastásica. No es infrecuente que la primera manifestación clínica del tumor sea consecuencia de una metástasis a nivel medular, apareciendo una paraplejía que lleve al diagnóstico de la metástasis y, a raíz de ésta,

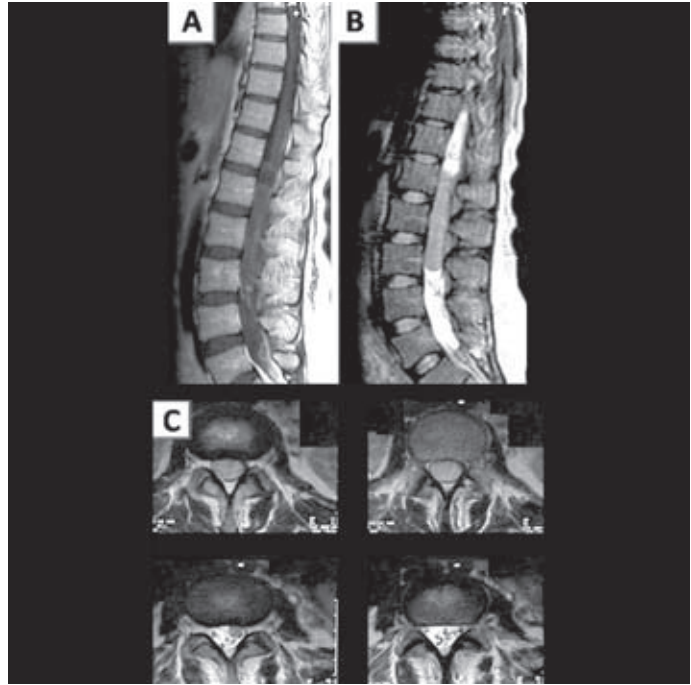


Figura 4. Metástasis L1-L3 de meduloblastoma cerebeloso. **A:** RM, corte sagital en T1. **B:** RM, corte sagital en T2. **C:** RM, corte axial en T2.

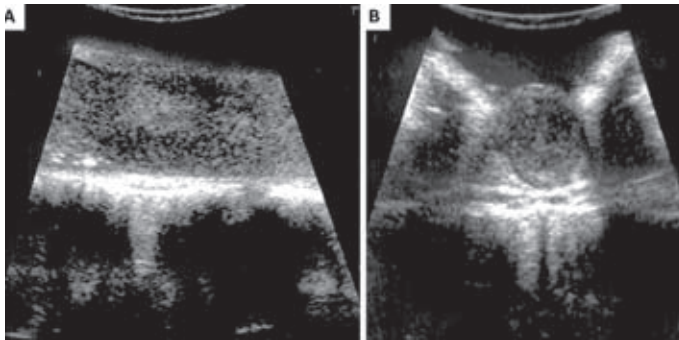


Figura 5. Metástasis L1-L3 de meduloblastoma cerebeloso. Ecografía intraoperatoria. **A:** plano sagital. **B:** plano axial.

se diagnostique el tumor primario a nivel de la fosa posterior (Figs. 4-6).

Las metástasis extraneurales aparecen en un 10-15% de casos, con una *ratio* varón/hembra de 3/1. Principalmente afectan a huesos (sobre todo esqueleto axial, pelvis, parte distal de huesos largos, costillas y cráneo), seguido de nódulos linfáticos, pulmón, hígado y otras vísceras. A pesar de ser el hueso la primera localización extraneural de metástasis, actualmente no está indicado el rastreo óseo en ausencia de síntomas^{4,17,45}.

En adultos son más frecuentes las metástasis pulmonares (17%) que en niños (11%). En cambio, son menos frecuentes las hepáticas, que en los pacientes pediátricos pueden llegar al 15%⁴.

La presencia de una derivación ventriculoperitoneal se ha relacionado con la aparición de metástasis a nivel peritoneal⁴, a pesar de que este tema es controvertido, y nunca se ha podido encontrar una relación estadísticamente significativa, puesto que la muestra de las revisiones de esta enfermedad suele ser de pequeño tama-

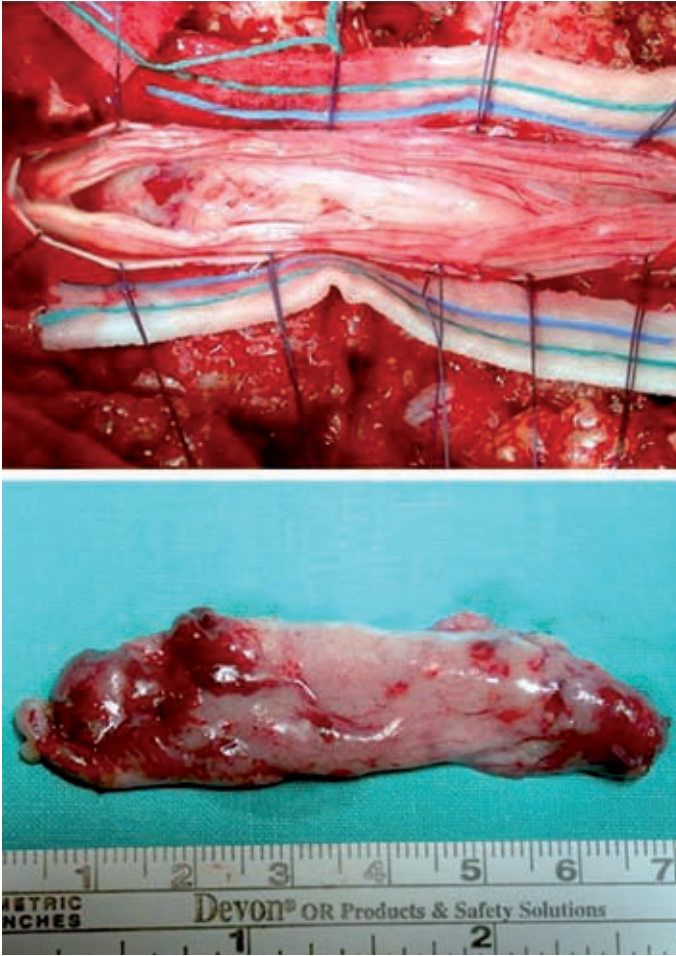


Figura 6. Imágenes de la cirugía correspondientes a la misma paciente que en las figuras 4 y 5. Esta paciente de 34 años presentó, como primera manifestación, paraplejía, tras la que se descubrió la metástasis medular del meduloblastoma que vemos en las imágenes. Arriba, imagen intraoperatoria de la exéresis de la lesión. Abajo, pieza quirúrgica tras la exéresis de 7 cm de longitud máxima.

ño dada su baja incidencia en la población adulta. Los estudios más recientes plantean la posibilidad de establecer la ventriculostomía endoscópica como primera opción para el tratamiento de la hidrocefalia no comunicante que aparece en estos casos, y de esta manera evitar el teórico riesgo de diseminación peritoneal³⁴.

En resumen, al diagnóstico, 60% se encuentran limitados a fosa posterior, 35% infiltran el espacio subaracnoideo, y 5% presentan metástasis fuera del SNC. A lo largo de su evolución, 10-30% presentan metástasis extraneurales, sobre todo en óseas, de carácter osteoblástico⁴.

CLASIFICACIÓN

Para el estadiaje de esta enfermedad se utiliza la clasificación de Chang, modificada por Langston (Tabla 1).

Esta clasificación, como veremos más adelante, también tiene implicaciones pronósticas.

DIAGNÓSTICO

En primer lugar, el diagnóstico de sospecha se establece mediante pruebas de imagen. Clásicamente, estos tumores aparecen como una

Tabla 1.

| | |
|------------|---|
| T1 | Tumor < 3 cm |
| T2 | Tumor > 3 cm |
| T3a | Tumor > 3 cm con extensión al acueducto de Silvio o foramen de Luschka |
| T3b | Tumor > 3 cm con extensión al troncoencéfalo |
| T4 | Tumor > 3 cm que sobrepasa acueducto de Silvio o foramen <i>magnum</i> |
| M0 | No evidencia de metástasis hematógenas o diseminación subaracnoidea |
| M1 | Células tumorales positivas en LCR |
| M2 | Siembra en espacio subaracnoideo cerebeloso, cerebral, ventrículos laterales o III ventrículo |
| M3 | Siembra a nivel del espacio subaracnoideo |
| M4 | Metástasis fuera del eje cerebroespinal |

masa cerebelosa bien definida. La extensión al IV ventrículo es muy frecuente, en cambio al ángulo pontocerebeloso o al III ventrículo es inusual. La afectación del troncoencéfalo ocurre en un 38% de los pacientes. Además, el 95% de pacientes presentan evidencia radiológica de hidrocefalia.

En la TC simple lo vemos como una masa hiperdensa, isodensa o heterogénea, que puede llegar a presentar un 10-20% de calcificaciones. Si se le aplica contraste la captación es homogénea, presentando calcificaciones, regiones quísticas y necróticas.

En la RM sin contraste, visualizamos una imagen isointensa en T1 y variable en T2, de gran heterogeneidad por la presencia de calcificaciones, vasos y quistes. En la RM con contraste la captación es más heterogénea en adultos que en niños (Fig. 7). En la RM espectroscópica la composición típica del meduloblastoma sería el ascenso del pico de colina y descenso del NAA y lípidos. Ocasionalmente desciende la taurina, que frecuentemente aumenta en astrocitos, hecho que permitiría diferenciarlos¹¹.

En un estudio se mostró que la captación de FDG en la PET era inversamente proporcional a la supervivencia¹¹. La SPECT es útil para diferenciar los cambios postirradiación y la gliosis de la recidiva tumoral. La captación de tecnecio-99-glucoheptonato muestra la recidiva tumoral¹¹.

Debido a la elevada tendencia de estos tumores a metastatizar vía LCR, está indicada la realización de una RM de toda la médula espinal de forma previa a la cirugía.

Puesto que de forma preoperatoria estaría contraindicada la realización de una punción lumbar, el estudio citológico de LCR se realiza de forma postoperatoria. Es preferible realizar

punción lumbar de la zona lumbar para el análisis que obtener LCR de los ventrículos, puesto que es más sensible. La punción lumbar debe realizarse 2 semanas tras la cirugía para evitar la citología positiva derivada de la resección inicial¹¹.

TRATAMIENTO

Cirugía

El tratamiento quirúrgico es la primera opción en esta enfermedad^{26,27}. De forma previa a la cirugía no es inusual que el paciente sufra hidrocefalia, que deberá en principio tratarse con medidas conservadoras, puesto que la colocación de un drenaje ventricular externo añade el riesgo de infección y de herniación transtentorial en dirección rostral. El uso de corticoides hace que actualmente sea menos frecuente la colocación de drenajes ventriculares externos que en las décadas anteriores. Sin embargo, en casos en que la presión intracraneal elevada es refractaria al tratamiento médico debe colocarse dicho drenaje. En estos casos la presión intracraneal debe mantenerse alrededor de 20 cm de agua para prevenir la herniación transtentorial.

El objetivo de la cirugía es la resección total. La colocación del paciente es la utilizada para cualquier tumor de fosa posterior y depende de la edad del paciente y de las preferencias del cirujano. Se puede colocar al paciente en decúbito prono, lateral, o en posición semisentada. Esta última posición entraña riesgos anestésicos no despreciables, que hacen que sea cada vez menos empleada.

Para tumores vermianos se realiza una incisión vertical en línea media y una craniectomía suboccipital. Se realiza un abordaje a través de

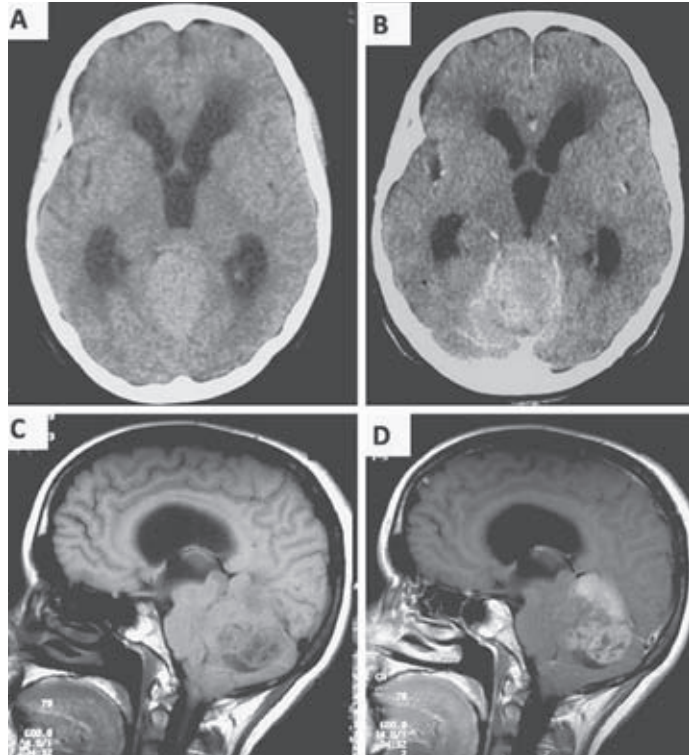


Figura 7. Meduloblastoma vermiano, visto según diferentes pruebas de imagen. **A:** TC simple. **B:** TC con contraste. Captación homogénea de la lesión. **C:** RM sin contraste. Imagen en T1, corte sagital. Lesión muy heterogénea. **D:** RM con contraste. Imagen en T1, corte sagital.

la línea media retrayendo los hemisferios hacia los lados. El tumor es disecado cuidadosamente desde caudal hacia craneal. Se colocan lentes en el espacio entre el tumor y el troncoencéfalo, donde generalmente se encuentra un plano. La extensión rostral del tumor puede ser realizada siguiendo un plano entre el tumor y el *velum* medular superior (Fig. 8). Para tumores hemisféricos, se realiza una craneotomía suboccipital lateral. El resto se realiza de forma similar a los verminianos.

Las complicaciones posquirúrgicas incluyen la infección, fístula de LCR y lesión de pares craneales.

En la mayoría de los pacientes tras la resección tumoral se ve resuelta la hidrocefalia que padecían. Sin embargo, un 40% siguen necesitando la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal.

Radioterapia

La RT ha mejorado mucho el pronóstico en los últimos 40 años, demostrando que disminuye la recidiva de la enfermedad y aumenta la supervivencia^{13,39}.

Está indicada la aplicación de RT fraccionada tras la resección tumoral¹². Se aplica RT holocraneal con una dosis media de 36 Gy y un *boost* sobre la fosa posterior hasta llegar a 55 Gy^{20,29}. Dentro del protocolo actual se incluye también RT sobre el eje espinal, dada la elevada tendencia que tiene este tumor a metastatizar a lo largo del neuroeje. Sobre dicho eje se aplican también 36 Gy de dosis media.

En múltiples ocasiones se ha intentado disminuir esta dosis, pero diversos estudios demuestran que dosis menores de RT aumentan en gran proporción la incidencia de recidiva de la enfermedad^{11,20,23}.

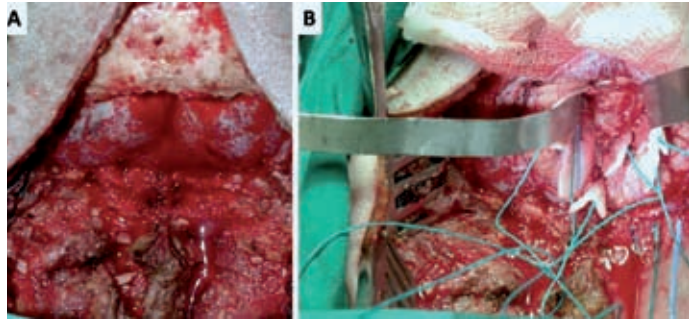


Figura 8. Imágenes de cirugía del meduloblastoma desmoplásico mostrado en la figura 7.
A: craneotomía suboccipital medial.
B: exéresis tumoral.

El tiempo que debe transcurrir entre la cirugía y la RT ha sido un tema controvertido. Algunos estudios afirman que este intervalo de tiempo influye en la supervivencia²¹. Los estudios más recientes, en cambio, desmienten esta afirmación²³.

Chan, et al. describieron que la recidiva en fosa posterior del tumor era menor si se aplicaba la RT en tan sólo 48 h⁷, pero recientes estudios no han podido corroborar esta afirmación²³. Lo que sí ha resultado estadísticamente significativo en los últimos estudios es que el hiperfraccionamiento de la RT influye positivamente en la supervivencia del paciente¹¹.

Las complicaciones post-RT descritas más frecuentemente son⁴:

- Mielitis, que puede producir incluso paraplejía.
- *Nistagmus*.
- Pequeños déficits de coordinación.
- Paresia residual de pares craneales.
- Demencias.
- Vasculopatía con episodios de isquemia cerebral.
- Tumores radioinducidos.

Quimioterapia

Debido a la baja incidencia de estos tumores en adultos, sólo en niños existen estudios aleatorizados que comparen el uso de RT con el de RT-QT combinadas. Por lo tanto, todavía en adultos no hay evidencia de que la QT aumente la supervivencia y su papel no está todavía definido.

Aun así, por extrapolación de la población pediátrica la QT forma parte del tratamiento del meduloblastoma del adulto.

En niños la QT se ha demostrado beneficiosa en los casos de resección subtotal, infiltración del troncoencéfalo, estadios T3-T4 y diseminación por LCR^{35,43}. En niños la QT también permite disminuir la dosis de RT administrada^{23,35}.

El metotrexato, aunque muy empleado en los primeros regímenes de QT de estos pacientes, actualmente es de uso limitado como consecuencia de su toxicidad neurológica, causando leucoencefalopatía y alteraciones cognitivas¹¹.

El protocolo Packer ha sido muy empleado, pero tiene mayor toxicidad en adultos que en niños¹⁹. Por ello, se dejó de usar en adultos, y actualmente se suele incluir cisplatino, etopósido y ciclofosfamida. Estos tres quimioterápicos han demostrado ser activos y causar poco daño hematológico, y son la base del tratamiento quimioterápico de elección en el momento actual^{4,43}. A ellos se añaden otros fármacos o se cambia de pauta en función del tumor residual, el riesgo y la respuesta del paciente. Otros protocolos descritos son el carboplatino-tenipósido, la vincristina-carmustina-cisplatino y la vincristina-ciclofosfamida-cisplatino.

Recientemente, la aplicación de temozolomida ha sustituido algunas combinaciones quimioterápicas en determinados pacientes con buenos resultados⁴⁰.

De forma habitual se aplica la QT post-RT, a pesar de que en algunos estudios se describe la QT pre-RT, e incluso prequirúrgica, como opciones de tratamiento¹⁹. Las ventajas que tendría la aplicación de QT pre-RT sería la reducción del tamaño del tumor residual, lo que ayudaría al control del tumor con RT. Además, supone conocer la sensibilidad del tumor a la QT y haberla aplicado antes de que el paciente sufra supre-

sión hematológica como consecuencia de la RT²⁴. El principal inconveniente de este tratamiento sería la toxicidad hematopoyética y retraso en el comienzo de RT. El retraso en el comienzo de la RT no supone progresión de la enfermedad, y se ha demostrado que postirradiación aún se pueden aplicar varios ciclos más de QT²⁴.

En conclusión, los estudios realizados hasta el momento demuestran que la QT preirradiación es efectiva en pacientes de elevado riesgo.

Radiocirugía

La radiocirugía está demostrando resultados optimistas en cuanto al tratamiento de tumor residual irsecable y en recidivas. La bibliografía al respecto es aún escasa, pero algunos estudios confirman que es una técnica segura y efectiva en estos casos. La dosis mínima administrada es de 11-25 Gy, y la máxima de 22-50 Gy¹⁶.

En aquellos pacientes con un volumen de tumor residual pequeño y en los que reciben dosis de radiocirugía elevadas es en los que se ha demostrado un mayor control local de la enfermedad¹⁶.

Los factores que determinan un mejor pronóstico tras la radiocirugía son la ausencia de metástasis intracraneales, tumor residual (mejor que recidiva) y la estabilización del crecimiento del tumor o la erradicación de éste, tras la administración de radiocirugía¹⁶.

En conclusión, la radiocirugía se incorpora al tratamiento adyuvante del meduloblastoma del adulto para el tratamiento de la enfermedad residual o recidivante con resultados esperanzadores.

Terapia génica

Actualmente, se han elucidado muchas modificaciones genéticas y vías moleculares implicadas en la etiopatogenia de estos tumores. Esto podría significar un cambio en las estrategias terapéuticas utilizadas. En primer lugar, la expresión de marcadores biológicos permitiría la estratificación del riesgo del paciente, y con ello, decidir un tratamiento adaptado al riesgo^{32,41}.

Por otro lado, se están desarrollando fármacos a partir de estas modificaciones genéti-

cas implicadas, que actúen sobre ellas. Ello proporcionaría una alternativa a los tratamientos oncológicos citotóxicos convencionales, disminuyendo la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Habíamos citado la vía Sonic Hedgehog como una de las implicadas en la génesis tumoral del meduloblastoma. Sobre ella se están estudiando la ciclopamina y el HhAntag^{11,37,41}. La ciclopamina es un alcaloide teratógeno derivado de una planta, que ha mostrado inhibir la actividad de esta vía inactivando una proteína. *In vitro*, consigue inhibir la expresión genética dependiente de la vía Sonic Hedgehog en el meduloblastoma. Así, bloquea el ciclo celular y se inicia una diferenciación neuronal, con la consiguiente pérdida del carácter de célula madre de estas células. *In vivo*, en células de meduloblastoma humano resecado, consigue una muerte celular rápida^{37,41}.

Otros inhibidores de esta vía biológica, como el HhAntag, están formando parte de estudios preclínicos^{37,41}.

Otra vía biológica importante es la Wnt/Wingless, sobre la que se está intentando desarrollar agentes que sean capaces de bloquear su señal. Dkk-3 y FRP son antagonistas de la señal de esta vía que podrían ser usados en el tratamiento del meduloblastoma^{11,41}.

Los retinoides han demostrado *in vitro* inhibir el crecimiento de líneas celulares de meduloblastoma, ya que inducen la apoptosis de estas células en ratones. Los derivados del ácido retinoico¹¹ están actualmente en desarrollo con el fin de poder ser empleados en ensayos clínicos en pacientes con meduloblastoma de alto riesgo.

Otro enfoque terapéutico sería el de la aplicación de agentes que reduzcan la invasión tumoral. Entre ellos encontramos los inhibidores de receptores de las tirosina cinasas^{11,41}. Incluyen inhibidores de la actividad tanto del ERBB1 como del ERBB2, como erlotinib (OSI-774). Este fármaco es capaz de inhibir la señal del ERBB2 tanto *in vitro* como *in vivo*. El tratamiento con este fármaco bloquearía selectivamente la regulación al alta del gen prometastásico dependiente del ERBB2 y reduciría la diseminación de las células tumorales. Actualmente estos inhibidores de la actividad del ERBB1 y ERBB2 se encuentran en ensayos clínicos fase I y II.

Tumores de la fosa posterior

Por último, el uso de inhibidores de la transcriptasa reversa⁴¹ podría representar un nuevo abordaje para bloquear el crecimiento celular que induce la diferenciación del meduloblastoma.

RECIDIVA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

En adultos el periodo libre de enfermedad es mayor que en los niños; la mediana de tiempo transcurrido hasta la recurrencia de la enfermedad es de 26 meses¹¹. Aun así, la recidiva implica mal pronóstico, puesto que la supervivencia tras la recidiva es muy baja. La recidiva local ocurre en un 30% de casos, la supratentorial un 6%, y los implantes supratentoriales o espinales a través del LCR un 10-35%. En cambio, la diseminación linfática es improbable. La diseminación extracraneal aparece en un 10-30% de los pacientes y es más frecuente cuando el paciente no recibe QT.

Para el tratamiento de las recidivas no existe un protocolo terapéutico establecido. Se puede emplear la cirugía en la recidiva local o metástasis espinal, si son lesiones abordables quirúrgicamente. El uso de QT en las recidivas ha alargado el tiempo de supervivencia de 5 a 48 meses. Si el paciente fue sensible a algún protocolo quimioterápico aplicado anteriormente, se aplica el mismo.

Existen una serie de factores de mal pronóstico para la respuesta a la QT que son la RT previa, la mala respuesta al tratamiento quimioterápico evidenciada previamente, y la mielosupresión prolongada como consecuencia de RT-QT previa⁴.

Para las recidivas recientemente se está aplicando la radiocirugía, con buen resultado en cuanto a mejora de la supervivencia de los pacientes, como antes hemos apuntado¹⁶.

PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años del paciente adulto con meduloblastoma es del 25% en caso de ser de alto riesgo, y del 75% si se trata de un paciente de bajo riesgo. Por lo tanto, la mediana de supervivencia del meduloblastoma del adulto está alrededor del 50% a los 5 años.

Se define de alto riesgo aquel paciente que cumple alguna de estas características^{1,2}:

- Resección inferior al 75% (> 1 cc residual).
- Invasión parénquima cerebral.
- Metástasis espinales, cerebrales, leptomeníngeas o siembra cerebelosa.
- Citología LCR positiva a la semana 2 de la cirugía.

Desde la década de 1980 la supervivencia de esos pacientes ha mejorado considerablemente. Esto refleja las mejoras en las técnicas de imagen, técnicas quirúrgicas y de RT, y sobre todo el más frecuente uso de QT⁴⁰.

En cuanto a los múltiples factores que pueden influir o no en el pronóstico, los estudios realizados muestran los siguientes datos:

- Edad. Los adultos tienen peor pronóstico que los niños mayores de 3 años³¹.
- Histología. La variante anaplásica de células grandes implica peor pronóstico^{8,41}. La supervivencia a los 5 años en la variante clásica es del 84%, mientras que en la desmoplásica es del 77% y en la de células grandes del 57%.
- Tamaño tumoral. No se relaciona con el pronóstico⁴⁰.
- Estadio de Chang. T1 y T2 tiene mejor supervivencia que T3 y T4. La existencia de metástasis a nivel del LCR, médula espinal o extraneurales suponen mal pronóstico⁴⁰.
- Imagen radiológica. La evidencia de invasión del tronco cerebral en la RM va asociada a mal pronóstico⁵.
- Localización. Los meduloblastomas hemisféricos tienen mejor pronóstico; esto estaría relacionado con la mayor reseccabilidad de éstos con respecto a los vermianos^{7,9,14,38}, que frecuentemente infiltran el IV ventrículo.
- Resección tumoral. La resección total del tumor implica, según la mayoría de los estudios, buen pronóstico^{3,7,14,15,18,21,28,31,40}, a pesar de que otros afirman que no influye en la supervivencia del paciente^{4,9,22,25,30,38}.
- Radioterapia. La aplicación de dosis en fosa posterior por debajo de 50 Gy, o por debajo de 36 Gy en eje craneoespinal, se ha demostrado factor de mal pronóstico⁴⁰.

Herrlinger, et al.²³, en una revisión realizada sobre 36 pacientes con meduloblastoma o tumor neuroectodérmico primitivo, concluyeron

que sólo la infiltración del suelo del IV ventrículo influía en la supervivencia, en contra de los múltiples factores hallados por el resto de autores^{34,43}.

El papel de marcadores biológicos en la estratificación del riesgo y en el pronóstico está asumiendo gran relevancia³⁴. Muchos estudios sugieren que la respuesta al tratamiento de estos pacientes viene determinada por la biología del tumor en su mayor parte.

Se está determinando la expresión de qué marcadores significa peor o mejor pronóstico. Ello permitiría estratificar a los pacientes en función del riesgo e implicaría que el protocolo de tratamiento para estos enfermos fuera dirigido en función de la biología del tumor.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a quienes han colaborado en la realización de este capítulo, y en especial a los miembros de los Servicios de Neurocirugía y de Anatomía Patológica del Hospital La Paz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguiar PH, Prudente M, Freitas ABR, Rotta JM, Plese JPP, Andrioli MSD. Medulloblastoma in adulthood: analysis of a casuistics and surgical results. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:982-9.
2. Aragonés MP, Magallón R, Piqueras C, Ley L, Vaquero J, Bravo G. Medulloblastoma in adulthood: prognostic factors influencing survival and recurrence. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994; 127:65-8.
3. Bloom HJ, Bessel EM. Medulloblastoma in adults: a review of 47 patients treated between 1952 and 1981. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1989;18:763-72.
4. Brandes A, Palmesano V, Monfardini S. Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment. *Cancer Treatment Reviews*. 1999;25:3-12.
5. Carrie C, Lasset C, Alapetite C, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Retrospective study of 156 patients. *Cancer*. 1994;74:2352-60.
6. Cervoni L, Maleci A, Salvati M, Delfini R, Cantore G. Medulloblastoma in late adults: report of two cases and critical review of literature. *J Neurooncol*. 1994; 19:169-73.
7. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery*. 2000;47: 623-32.
8. Chatty EM, Earle KM. Medulloblastoma: a report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. *Cancer*. 1971;28:977-83.
9. Cornu P, Chatellier G, Fauchon F, et al. Prognostic des medulloblastomes de l'adulte. *Neurochirurgie*. 1990; 36:218-24.
10. Coulbois S, Civit T, Grignon Y, et al. Medulloblastome de l'adulte: à propos de 22 cas, revue de la littérature et perspectives thérapeutiques. *Neurochirurgie*. 2001; 47:6-12.
11. Crawford JR, MacDonald TJ, Packer RJ. Medulloblastoma in childhood: new biological advances. *Lancet Neurol*. 2007; 6:1073-85.
12. Ertas G, Ucer AR, Altundag MB. Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in adults: prognostic factors and treatment results: a single-center experience from Turkey. *Medical Oncology*. 2008;25: 69-72.
13. Farwell JR, Flannery JT. Adult occurrence of medulloblastoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987; 86:1-5.
14. Ferrante L, Mastrorardi L, Celli P, Acqui M, Cervoni L, Fortuna A. Medulloblastoma in adulthood. *J Neurosurg Sci*. 1991;35:23-30.
15. Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Milosevic MF, Simpson WJS, Pintilie M. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32: 951-7.
16. Germanwala AV, Mai JC, Tomycz ND, et al. Boost gamma knife surgery during multimodality management of adult medulloblastoma. *J Neurosurgery*. 2008;108:204-9.
17. Gil-Salú JL, Rodríguez Peña F, López-Escobar M, et al. Medulloblastoma de presentación extra-axial en el ángulo pontocerebeloso. *Neurocirugía*. 2004;15:285-9.
18. Giordana MT, Cavalla P, Chiò A, et al. Prognostic factors in adult medulloblastoma: a clinico-pathologic study. *Tumori*. 1995;81:338-46.
19. Greenberg HS, Chamberlain MC, Glantz MJ, Wang S. Adult medulloblastoma: multiagent chemotherapy. *Neurooncology*. 2001;3:29-34.
20. Haie C, Schlienger M, Constans JP. Results of radiation treatment of medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11: 2051-6.
21. Hartsell WF, Montag AG, Lydon J, Galinsky DL, Sarin P. Treatment of medulloblastoma in adults. *Am J Clin Oncol*. 1992; 15:207-11.
22. Hazuka MB, DeBiose DA, Henderson RH, Kinzie JJ. Survival results in adult patients treated for medulloblastoma. *Cancer*. 1992;69:2143-8.
23. Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol*. 2005; 252:291-9.
24. Hesham HA. Pre-irradiation chemotherapy in high risk medulloblastoma. *J Egyptian Nat Cancer Institute*. 2006;18:357-62.
25. Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB, Carpenter SM, Wick MR, Laws ER Jr. Adult cerebellar medulloblastomas: the pathological, radiographic, and clinical disease spectrum. *J Neurosurg*. 1989;70:536-44.
26. Hughes PG. Cerebellar medulloblastoma in adults. *J Neurosurg*. 1984;60:994-7.
27. Iaconetta G, Lamaida E, Rossi A. Cerebellar medulloblastoma in adults: report of 15 cases and review of the literature. *Acta Neurol (Napoli)*. 1994;16:38-45.
28. Ildan F, Cetinalp E, Bagdatoglu H. Cerebellar medulloblastoma in adults. *Neurosurg Rev*. 1994;17:205-9.
29. Kopelson G, Linggood RM, Kleinman GM. Medulloblastoma in adults: improved survival with supervoltage radiation therapy. *Cancer*. 1982;49:1334-7.
30. Kunschner LJ, Kuttesch J, Hess K, Yung WKA. Survival and recurrence factors in adult medulloblastoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience from 1978 to 1998. *Neurooncology*. 2001;3:167-73.
31. Le QT, Weil MD, Wara WM, et al. Adult medulloblastoma: an analysis of survival and prognostic factors. *Cancer J Sci Am*. 1997;3:238-45.
32. Lindsey JC, Jennifer PD, Anderton A, et al. Epigenetic events in medulloblastoma development. *Neurosurgical Focul*. 2005; 19(5):10.
33. Martínez-Lage JF, Salcedo C, Corral M, et al. Medulloblastomas in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. *Neurocirugía*. 2002;13:128-31.
34. Menon G, Krishnakumar K, Nair S. Adult medulloblastoma: clinical profile and treatment results of 18 patients. *J Clin Neuroscience*. 2008;15:122-6.

Tumores de la fosa posterior

35. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol.* 1999;17:2127-36.
36. Peterson K, Walker R. Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology.* 1995;45: 440-2.
37. Piedimonte LR, Wailes IK, Weiner HL. Medulloblastoma: mouse models and novel targeted therapies based on the Sonic Hedgehog pathway. *Neurosurgical Focus.* 2005; 19(5):8.
38. Pobereskin L, Treip C. Adult medulloblastoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49:208-11.
39. Prados MD, Warnick RE, Wara WM, Larson DA, Lamborn K, Wilson CB. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:1145-52.
40. Rose L. Survival of patients with adult medulloblastoma: a population-based study. *Cancer.* 2008;112:1568-74.
41. Rossi A, Caracciolo V, Russo G, et al. Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(4):971-6.
42. Sheikh BY, Kanaan IN. Medulloblastoma in adults. *J Neurol Sci.* 1994;38:229-34.
43. Malheiro SMF, Franco CMR, Stavale JN, et al. Medulloblastoma in adults: a series from Brazil. *J Neurooncol.* 2002; 60:247-53.
44. Tekkök IH, Süzer T, Özgen T, Erben A. Cerebellar medulloblastomas in adults. *Neurosurg Rev.* 1991;14:135-40.
45. Wendland MM, Shrieve DC, Watson GA, et al. Extraneural metastatic medulloblastoma in an adult. *J Neurooncol.* 2006;78:191-6.

Gliomas del tronco cerebral

L. Meana Carballo y J.L. Gil Salú

Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

INTRODUCCIÓN

Los tumores de tronco han representado, durante largo tiempo, un área mal conocida y con escasas posibilidades de tratamiento. Haciendo un breve repaso histórico, Bailey, en la década de 1930, los definía como «un capítulo pesimista en la historia de la neurocirugía». Las primeras series quirúrgicas se recogen en la década de 1960, con Alvisi, et al. (1962), Olivecrona (1967) y Pool (1968). En 1969, Matson definía estos tumores como «malignos, e independientemente de su histología, ya que su propia localización los convierte en inoperables»¹¹.

Durante los últimos años, y coincidiendo con la aparición de nuevas técnicas de imagen, en especial la RM, el conocimiento de los gliomas de tronco ha progresado de tal forma que actualmente se consideran un grupo heterogéneo de lesiones con características y comportamiento distintos según su localización, siendo ésta determinante a la hora de elegir una adecuada actuación^{6,20}.

Clásicamente asociados a la infancia¹², donde llegan a alcanzar un 10-20% de los tumores intracraneales y suponen casi un tercio de las

neoplasias de fosa posterior, hoy encontramos dos claros picos de incidencia: en la edad pediátrica (6-8 años) y en la edad adulta (30-40 años). Su incidencia en cifras es:

- 0,2-1,5% del total de tumores intracraneales.
- 10% (si consideramos sólo edad pediátrica).
- 20% de tumores de fosa posterior en edad pediátrica.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

En ambos casos la forma de presentación clínica más habitual de los tumores de tronco es la aparición de ataxia, alteraciones piramidales, afectación de pares craneales (VI y VII) así como cefalea y vómitos⁵. Los gliomas troncocefálicos del adulto tienen una edad media de presentación a los 34 años, debutan con trastornos en la marcha (61%), cefaleas (44%), debilidad en miembros (42%) y diplopía (40%).

Debemos tener en cuenta dos aspectos importantes a la hora de hablar de las distintas formas de presentación clínica de los tumores de tronco. En primer lugar, aunque las series

Tumores de la fosa posterior

son escasas, éstas parecen indicar que existen diferencias entre la edad adulta y la edad pediátrica en cuanto a la duración de los síntomas previa al diagnóstico, siendo inferior y de aparición más violenta en los tumores difusos del adulto. Así, distintos autores han encontrado una duración media de 3,6 meses en el grupo adulto a diferencia de los 9,6 meses del grupo pediátrico. Sin embargo, la forma de presentación es, en general, similar en ambos grupos¹⁴.

Por otro lado, para entender las distintas manifestaciones clínicas de este tipo de lesiones, debemos hacer una distinción entre los tumores de tronco de carácter radiológico difuso y los focales. Como ya señalaremos más adelante, los primeros constituyen el grupo más numeroso, englobando entre un 60-80% del total y localizándose la mayoría de ellos en protuberancia.

De forma sencilla y general podríamos decir que los tumores de localización más craneal tienden a manifestarse por síntomas cerebelosos o con hidrocefalia, mientras que los más caudales suelen presentarse con alteraciones de pares craneales bajos.

La presentación clínica más habitual de los tumores difusos consiste en la rápida aparición de alteraciones piramidales, ataxia y afectación de pares craneales, siendo el VI y VII los más involucrados. Se describe una clara relación entre la afectación inicial del VI par y este tipo de lesiones, aunque en su contra cabe destacar el escaso valor localizador del mismo. Además, parece existir asociación entre esta entidad y la duración de los síntomas (2-6 meses), de manera que es poco frecuente que tumores de carácter benigno que no asocien problemas secundarios como hidrocefalia, se diagnostiquen antes de 6 meses de evolución.

Así como los tumores difusos muestran especial predilección por la protuberancia, la aparición de lesiones focales en esta localización es bastante menos frecuente que en otras regiones del tronco-encéfalo. Los síntomas de debut suelen consistir en paresias de pares craneales de forma aislada, hipoacusia sensorial, hemiparesia pura o bien acompañada de alteraciones de la vía piramidal y del VI y VII par.

En cuanto a los tumores focales, cabe destacar, en la manera de generar clínica neurológica, la importante influencia de las distintas estructuras nerviosas como serían los tractos de fibras

nerviosas y las barreras piales, que podrían dirigir el crecimiento de lesiones de baja malignidad. Este aspecto se destaca en el capítulo de la tractografía en los tumores de fosa posterior. Hasta un 50% de los tumores focales del mesencéfalo se localizan en la región tectal y en torno al acueducto de Silvio, mientras que el 50% restante se ubican en *tegmentum* y pedúnculos cerebrales. Las manifestación clínicas para las lesiones tectales están relacionadas con la afectación del III o IV par, o pueden provocar una hidrocefalia obstructiva, siendo ésta la responsable de la sintomatología. Los tumores del *tegmentum*, además, pueden dar lugar a alteraciones visuales como la diplopía, que indicaría una oftalmoplejía internuclear por afectación del fascículo longitudinal medial o, más infrecuente, una macropsia por afectación del colículo superior relacionado con los reflejos visuales. Las lesiones ubicadas en *tegmentum* suelen dar lugar a síntomas que guardan relación con la compresión de núcleos oculomotores y la vía piramidal de los pedúnculos cerebrales.

Aproximadamente, un 20-25% del total de tumores de tronco se localizan en la región bulbar o de la unión bulbomedular, siendo los segundos más frecuentes que los primeros. Muestran una tendencia a hacerse exofíticos en el IV ventrículo al ser «desviados» por barreras neurales. Suelen tratarse de lesiones de bajo grado de malignidad, lo cual favorece una forma de presentación insidiosa y con una duración de los síntomas previa al diagnóstico de unos 2 años. Generalmente la clínica con la que debutan consiste en náuseas y vómitos, ataxia, afectación de pares bajos con disfagia, disfonía con voz nasal, síncope, hipo, abolición del reflejo del estornudo, alteraciones respiratorias durante el sueño o tortícolis en probable relación con el descenso de las amígdalas. De todas formas las manifestaciones clínicas serán distintas en función de la localización del tumor, de modo que si éste es bulbar la afectación será principalmente de pares craneales bajos, mientras que si es medular, podría simular un tumor intramedular cervical con afectación motora, sensitiva y dolor cervical.

Diagnóstico radiológico

Actualmente se reconoce que la RM es el procedimiento diagnóstico de elección, incluso obviando la necesidad de biopsia en muchas

ocasiones. La RM nos permite dividirlos en una primera aproximación en difusos y focales. Los primeros constituyen el grupo más numeroso (60-80%), localizándose la inmensa mayoría (95%) en la protuberancia, y presentan carácter maligno bien al debut o a medio plazo, ya que su forma de progresar a unos 2-5 años es la malignización histológica. Por el contrario, la mayor parte de los focales (70%) son de bajo grado y pueden tener componente exofítico. Smith, et al. refieren que la posibilidad de una hemorragia posradiación o la formación quística tras el tratamiento es la forma más común de deterioro, frente a la progresión tumoral¹⁷.

Al analizar la imagen de RM en el caso de gliomas pontinos difusos, los cuales más frecuentemente se corresponden con astrocitomas de carácter infiltrativo, los hallazgos encontrados son de distorsión anatómica de la morfología de la protuberancia, agrandamiento macroscópico del tronco, invaginación o atrapamiento de la arteria basilar y borramiento de la cisterna prepontina. En general muestran un carácter hipointenso en secuencia T1, con bordes mal definidos e invasión de estructuras adyacentes, alta intensidad en secuencias potenciadas T2 y con alta variabilidad en cuanto a la captación de gadolinio, siendo en general escasa o nula. Otro hallazgo característico de estas lesiones difusas ha sido su presentación como regiones pobremente definidas de alta intensidad en secuencias potenciadas T2W. Los tumores focales, por contra, que en muchos casos se corresponden con astrocitomas pilocíticos, se caracterizan por ser lesiones mejor definidas, exofíticas y presentar muchas veces un aspecto multiquístico. Suelen captar intensamente gadolinio, si bien parece que la presencia de captación por sí sola no se correlaciona con un mal pronóstico, es decir, con el grado de malignidad. Se comportan de forma similar a los difusos en cuanto a la apariencia hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y una respuesta impredecible tras la administración de contraste, siendo prácticamente nula en lesiones del *tectum* mesencefálico, a diferencia de las localizadas en bulbo o unión bulbomedular, donde la mayoría de ellos (hasta un 83%) muestran captación de gadolinio.

Cabe destacar que, aunque la mayor parte de los tumores difusos se localizan en la protuberancia, la presencia de lesiones focales en esta localización no siempre implica benigni-

dad, ya que se describen con relativa frecuencia ependimoblastomas y otros tumores neuroectodérmicos primitivos con estas características radiológicas²⁵.

La incorporación de técnicas avanzadas de neuroimagen, principalmente la espectroscopia por RM, aportan nuevos datos, «biopsia química», en aquellos casos en los que la localización de la lesión hace imposible o de elevado riesgo la biopsia quirúrgica de la misma, permitiendo, además, con un alto índice de fiabilidad, el diagnóstico diferencial con lesiones no neoplásicas, por ejemplo desmielinizantes.

Las figuras 1-6 recogen diversos ejemplos en nuestra serie con diagnósticos AP en los casos en que ello fue posible.

Desde 1986 diversos autores han ido proponiendo clasificaciones, entre las que se suelen analizar dos características: la morfología de la lesión y su localización anatómica. Por lo primero, se suelen incluir las formas: difusos, focales (distinguiendo la localización tectal, de la unión bulbomedular...) y en algunas series las formas quísticas. Algunos coinciden en señalar que las formas difusas suelen corresponderse con histopatología de astrocitomas fibrilares, y los focales suelen ser pilocíticos¹⁸. La tabla 1 recoge las distintas clasificaciones elaboradas por diversos autores, desde 1986, de los gliomas troncoencefálicos.

Por lo segundo, interesa conocer una serie de estructuras vasculares que delimitan áreas en el troncoencefalo, definiendo unos límites anatómicos:

- Pedúnculo cerebral superior: fisura cerebelomesencefálica = arteria cerebelosa superior.
- Pedúnculo cerebral medio: fisura cerebelopontina = arteria cerebelosa anteroinferior.
- Pedúnculo cerebral inferior: fisura cerebelomedular hasta el receso lateral = arteria cerebelosa posteroinferior.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Actualmente se admite la RM como método diagnóstico de elección de las lesiones del troncoencefalo, de forma que se recomienda obviar la biopsia siempre y cuando la historia clínica, junto con los criterios de neuroimagen, análisis de líquido cefalorraquídeo, etc. sugieran la presencia de

Tumores de la fosa posterior

Figura 1. Imagen sagital de RM ponderada en T1, tras administración de gadolinio, donde se aprecia lesión focal mesencefálica correspondiente a astrocitoma pilocítico.

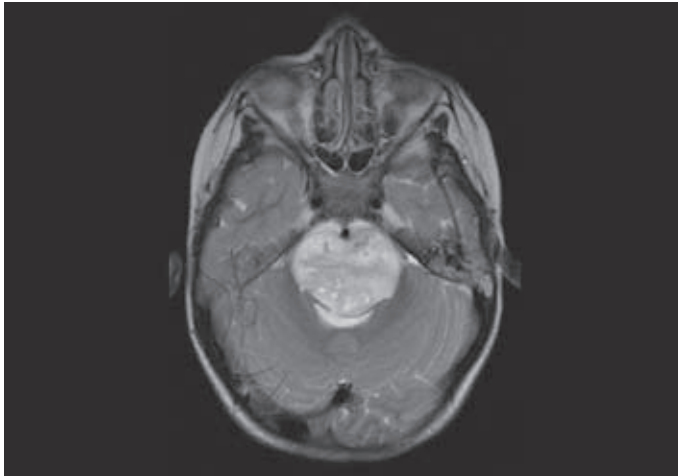
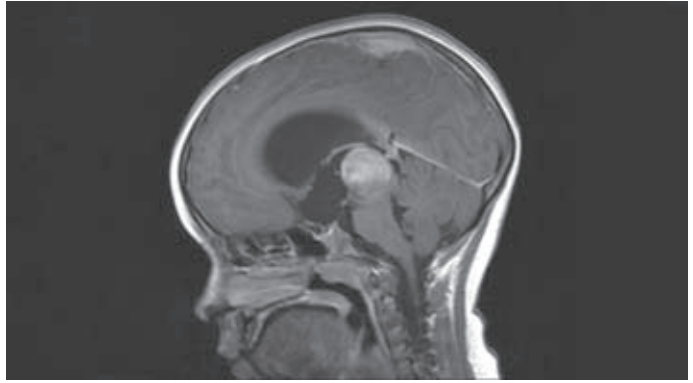


Figura 2. Imagen axial de RM en secuencia T2. Se aprecia lesión difusa hiperintensa, con el característico englobamiento de la arteria basilar.

Figura 3. Imagen sagital de RM, ponderada T1, donde se detecta lesión focal hipointensa en protuberancia correspondiente a PNET (ependimoblastoma).

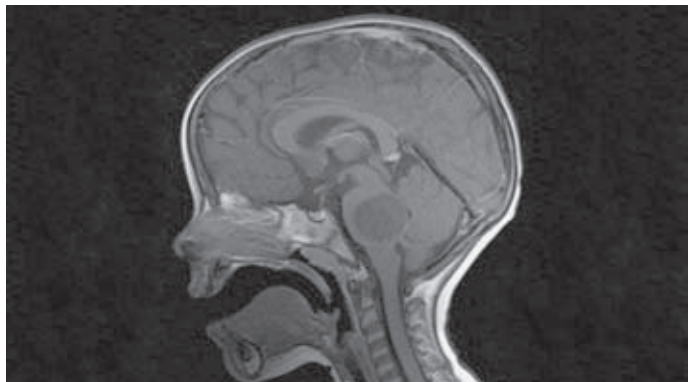




Figura 4. Imagen sagital de RM en secuencia T1 tras administración de contraste. Se observa lesión con un componente quístico que aflora al IV ventrículo y otro sólido con captación de gadolinio correspondiente a un astrocitoma pilocítico.

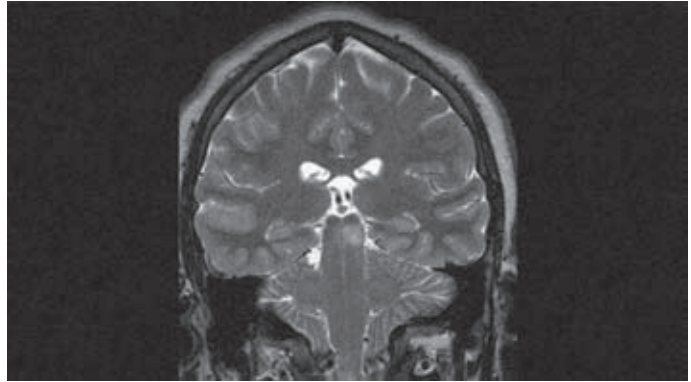


Figura 5. Imagen coronal de RM en secuencia T2. Se observa lesión hiperintensa, focal en *tectum* o tubérculos cuadrigéminos.

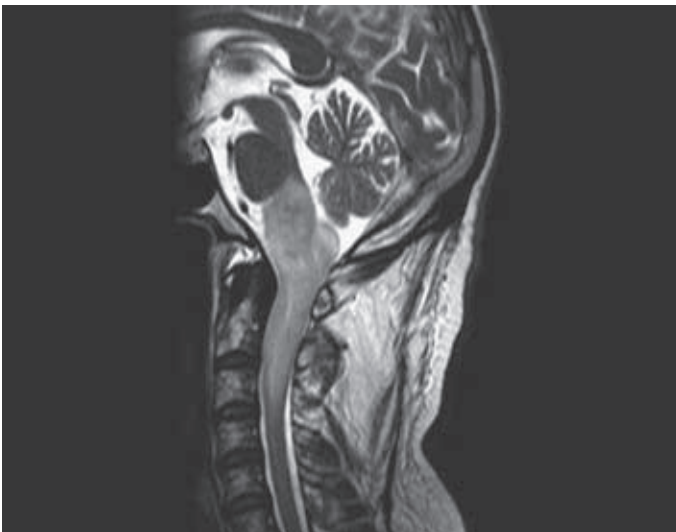


Figura 6. Imagen sagital de RM en T2, donde se aprecia lesión hiperintensa de la unión bulbomedular.

Tabla 1. Diversas clasificaciones desde 1986 hasta la actualidad de los gliomas troncoencefálicos

| | |
|--------------------------|--|
| Epstein, et al. (1986) | Intrínsecos <ul style="list-style-type: none"> - Difuso - Focal - Unión bulbomedular Dorsales exofíticos |
| Allbright, et al. (1996) | Difuso <ul style="list-style-type: none"> - Focal - Mesencefálico - Protuberancial - Bulbar - Dorsal exofítico |
| Choux, et al. (1999) | Tipo 1: difuso Tipo 2: focal Tipo 3: dorsal exofítico Tipo 4: unión bulbomedular |
| Guillamo, et al. (2001) | Infantiles <ul style="list-style-type: none"> - Difuso intrínseco - focales/bulbo medulares/dorsales exofíticos - Gliomas focales tectales Adultos <ul style="list-style-type: none"> - Difuso intrínseco bajo grado - Intrínseco maligno - Gliomas focales tectales |

un glioma y nos permitan distinguirlo de encefalitis, enfermedad desmielinizante, vasculitis, etc.

Además, diversos procesos bien vasculares (cavernomas) o bien tumorales (astrocitomas pilocíticos) son propios de enfermedades hereditarias, debutan en ocasiones con sangrados, y el conocimiento de la enfermedad de base determina la actitud terapéutica con estos pacientes.

Debemos realizar diagnóstico diferencial con una serie de entidades que incluirían: procesos infecciosos (sean bacterianos o virales) o inflamatorios (p. ej. sarcoidosis), enfermedades vasculares (vasculitis) o procesos pseudotumorales, como enfermedades desmielinizantes. Para ello se deben realizar una serie de exploraciones complementarias como: RM, serología infecciosa en sangre y LCR, proteinograma de LCR, marcadores tumorales, así como estudio de ANA y ANCA. En la tabla 2 se detallan estos diagnósticos diferenciales y procedimientos.

TRATAMIENTO

La cirugía se reserva para solucionar, si existe, la hidrocefalia, o en formas exofíticas

que protruyen al IV ventrículo, quísticos o con márgenes claros que permitan exéresis del tumor y en los tumores de la encrucijada bulbomedular. En el resto, el tratamiento aceptado es la radioterapia convencional a dosis de 50-55 Gy. En cuanto a la supervivencia media, parece ser ligeramente superior en la edad adulta (50% a los 5 años) que en la edad pediátrica (30% a los 5 años).

En algunos casos, la imagen de RM no es concluyente, y es «obligado», cuando no existe posibilidad de cirugía directa, valorar una biopsia para poder establecer las oportunas recomendaciones terapéuticas. La biopsia puede realizarse por técnica estereotáxica o endoscópica¹⁸.

Ésta es una opción controvertida hoy¹; por un lado, existe el riesgo limitante de la morbimortalidad causada por el procedimiento, pero, por otro, la biología molecular permite el acceso cada vez con mayor frecuencia a terapias individualizadas. Por ejemplo, la mayor supervivencia en algunos pacientes adultos se atribuye a la naturaleza oligodendroglial del tumor, a la mutación -1p/19q coexistente, y por ello a su mayor respuesta a la RT-QT con alquilantes. Para los

Tabla 2. Procesos y procedimientos incluidos en el diagnóstico diferencial

| | |
|-------------------------|---|
| Procesos infecciosos | RM + difusión Serología de sangre y LCR* Proteinograma |
| Procesos vasculares | RM + perfusión y angio-RM ANA/ANCA |
| Procesos seudotumorales | RM + difusión Proteinograma LCR* Repetir RM tras choque esteroide |

*Siempre que ello sea posible.

tumores mesencefálicos, causantes de hidrocefalia obstructiva, la técnica endoscópica permite, en el mismo acto quirúrgico, la toma de muestras. Para los tumores puramente intraaxiales empleando un marco estereotáxico, una aguja tipo Nashold y una estación de trabajo con neuronavegador donde calcular la trayectoria, se seleccionan¹⁵:

- Para lesiones por encima del pedúnculo cerebral medio, una trayectoria transfrontal.
- Para las localizadas en el medio o bajo puente, también a través del pedúnculo cerebral medio, pero siguiendo una trayectoria desde el espacio infratentorial, cerebelo.

Para todas las formas agresivas se prefiere hoy la RT mediante dosis hiperfraccionadas (100-150 cGy 2/día 5 días/semana, hasta completar 6.500-7.200 cGy), frente a la convencional (180 cGy/día 5 días/semana, hasta completar 5.000-5.500 cGy), para las que no reúnen dichos criterios. Algunos autores comienzan a presentar las ventajas en la dosificación con *gamma knife* o radiocirugía frente al fraccionamiento clásico²⁴.

En casos de gliomas quísticos troncoencefálicos, se ha propugnado, ante la irresecabilidad de la lesión, la punción estereotáxica y colocación de drenaje a reservorio de Ommaya.

Sólo los pilocíticos de mesencéfalo y algunas formas exofíticas y pilocíticas de la unión bulbomedular pueden beneficiarse en términos de supervivencia global, de cirugía con fines de exéresis de masa tumoral. El crecimiento de estos tumores, en muchas ocasiones siguiendo la dirección de los haces y fibras nerviosos, determina el que emerjan al suelo del IV ven-

trículo, o afloren al III ventrículo, facilitando su exéresis⁴.

En cuanto a los gliomas de la placa tectal, son frecuentes en jóvenes. Debutan clínicamente con hidrocefalia y trastornos oculomotores. Su tratamiento, previa resolución de la hidrocefalia si existiera, es para muchos autores quirúrgico¹⁰, mientras otros suelen postular la biopsia y RT. Para los tumores benignos de la placa tectal que causan hidrocefalia, una opción válida es tratar la misma mediante una derivación y el seguimiento con neuroimagen. Incluso se describen casos de involución espontánea de tumores tectales en los que parece inducirse espontáneamente apoptosis en las células tumorales². Frente a los casos pediátricos, Yeh, et al. defienden una actitud expectante ante su experiencia en gliomas tectales del adulto, cinco casos en los que la supervivencia media ha sido de 71,4 meses, con dos casos asintomáticos y tres casos precisaron derivación ventriculoperitoneal por hidrocefalia²³.

DETALLES DE LA CIRUGÍA AL TRONCOENCÉFALO

El abordaje supracerebeloso-infratentorial, vía de Poppen, permite el acceso a la región anteromedial de la cisterna *ambiens*, tubérculos cuadrigéminos, complejo habénula-pineal y a la región mesencefálica. Sin embargo, difícilmente se puede acceder por esta vía a la protuberancia, ya que el anclaje cerebeloso a la tienda no permite que éste «caiga» lo suficiente. Cuando la enfermedad mesencefálica es exofítica, puede

accederse también por una vía subtemporal posterior¹⁶, pero si la enfermedad es axial, rara vez se abordará subtemporal, ya que el punto de entrada sería el pedúnculo cerebral, y en estos casos el abordaje supracerebeloso-infratentorial es el idóneo. El punto de anclaje más firme del cerebelo a la tienda suele ser la línea media, de forma que, incluso antes de acceder a la cisterna cuadrigémina, parece existir un auténtico repliegue del tentorio que ancla el *culmen* cerebeloso en este punto. La disección del mismo hemos de hacerla teniendo en cuenta que en la porción superior del mismo se encuentran, bajo el rodeo del cuerpo caloso, la vena cerebral magna de Galeno, a la que se unen más abajo y en profundidad la vena basal de Rosenthal, mesencefálica posterior y una vena central medial, drenaje de ambas cerebelosas superiores, bajo cuya desembocadura se encuentra la pineal y más abajo los tubérculos cuadrigéminos. El tubérculo cuadrigémino inferior marca el límite inferior al que se puede acceder por este abordaje. Existe experiencia del abordaje transcolicular a procesos tectales intrínsecos⁸. El abordaje posterior supracerebeloso-infratentorial o de Poppen permite abordar tumores desde el *tegmentum* hasta el acueducto proximal, intrínsecos, y que habitualmente corresponden a gliomas primarios de bajo grado, que no suelen ser invasivos, y en los que, aun no siendo exofíticos, puede realizarse una extirpación total o subtotal²².

También puede emplearse un abordaje supracerebeloso lateral o paramediano, para lesiones mesencefálicas laterales o de un pedúnculo cerebeloso¹³. El llamado abordaje supracerebelar infratentorial lateral extremo permite acceder al mesencéfalo posterolateral, esqueletonizando el seno transversal y sigmoides²¹.

Este abordaje puede complementarse o convertirse en un abordaje transvermiano, coagulando y separando lateralmente el vermis en su línea media. Ello nos permite acceder a la mitad superior del IV ventrículo, observando en el suelo del mismo el surco medio y los surcos limitantes (paramediales), marcados por estructuras vasculares, y que son el punto de entrada a la protuberancia⁹. También, tomando el cóliculo del facial y el triángulo del hipogloso y vago, se pueden realizar abordajes pericoliculares a la fosa romboidea¹⁹.

El acceso a tumores intrínsecos del tronco-encéfalo se puede plantear a través de un abor-

daje infravermiano, cuando el proceso es bulbar, o transvermiano, cuando se encuentra en protuberancia. Para este último abordaje existen diversas zonas de entrada a través del suelo del IV ventrículo, que se describen como triángulos supra e infrafacial¹⁹.

Aunque se trate de otra enfermedad, para el conocimiento de la anatomía quirúrgica, en su artículo sobre las estrategias quirúrgicas en el abordaje a los angiomas cavernosos o cavernomas troncoencefálicos, Cantore³ distingue o divide las siguientes áreas anatómicas: médula ventral, médula dorsal, protuberancia dorsal, protuberancia ventral, mesencéfalo ventral y mesencéfalo dorsal, de forma que individualiza cada abordaje quirúrgico a la posición del cavernoma, la posición de los fascículos nerviosos y los núcleos.

PRONÓSTICO

Son datos histológicos de benignidad la presencia de calcificaciones, microquistes y de fibras de Rosenthal, y de agresividad histológica la de mitosis, necrosis, pleomorfismo e hiperchromatismo.

Aunque no hay series de pacientes amplias, y las que hay suelen ser heterogéneas, la supervivencia media es ligeramente superior en la edad adulta (50% a los 5 años) que en la pediátrica (30% a los 5 años)¹⁴.

Recientemente se reconoce como signo de mal pronóstico la presencia en la TC de lesión hipodensa que no se realiza con el contraste. La supervivencia media fue de 5,4 años, y en el análisis multivariante se identificó con valor pronóstico a la duración previa de síntomas, la aparición de necrosis en la RM y al grado histológico como factores pronósticos independientes. El grupo más numeroso de tumores difusos en pacientes jóvenes mejoran con la RT en un 62%, y tienen una supervivencia más larga (7,3 años). La transformación anaplásica y el crecimiento tumoral fueron las principales causas de muerte. Por el contrario, los gliomas malignos (31%) y con breve historia clínica son los de peor pronóstico. Los gliomas tectales (8%), propios de gente joven, se presentan con hidrocefalia aislada, su curso es indolente y la supervivencia excede los 10 años⁷. Entre los pilocíticos en la edad pediátrica, parece que la supervivencia está en relación con la extensión de la resección quirúrgica inicial.

BIBLIOGRAFÍA

- Albright AL. Diffuse brain-stem tumors: when is a biopsy necessary? *Pediatr Neurosurg.* 1996; 24: 252-5.
- Alkhani AM, Boop FA, Rutka JT. Involution of enhancing intrinsic tectal tumors after endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurgery.* 1999;91:863-6.
- Cantore G, Missori P, Santoro A. Cavernous angiomas of the brain-stem: intra-axial anatomical pitfalls and surgical strategies. *Surg Neurol.* 1999;52:84-94.
- Epstein FJ, Farmer JP. Brain-stem glioma growth patterns. *J Neurosurg.* 1993;78:408-12.
- Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:265-71.
- Gil-Salú JL. Tumores de fosa posterior. En: Izquierdo Rojo JM, Martín Láz R, Pinto Rafael JL, eds. DVD. Neurocirugía básica para residentes. SENEC; 2007.
- Guillamo JS, Monjour A, Taillandier L, et al. Brain-stem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain.* 2001;124:2528-39.
- Kaku Y, Yonekawa Y, Taub E. Transcollicular approach to intrinsic tectal lesions. *Neurosurgery.* 1999;44:338-44.
- Kyoshima K, Kobayashi H, Gibo H, Kuroyanagi T. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. *J Neurosurgery.* 1993;78:987-93.
- Lapras C, Bogner L, Turjman F, et al. Tectal plate gliomas: part I. *Acta Neurochirurg.* 1994;126:76-83.
- Matson DD. *Neurosurgery of infancy and childhood.* 2.a ed. Springfield (IL): Thomas; 1969;469-77.
- Mauffrey C. Paediatric brain-stem gliomas: prognostic factors and management. *Clin Neurosci.* 2006;13(4):431-7.
- Ogata N, Yonekawa Y. Paramedian supracerebellar approach to the upper brain-stem and peduncular lesions. *Neurosurgery.* 1997;40:101-5.
- Packer RJ. Brain-stem gliomas: therapeutic options at time of recurrence. *Pediatr Neurosurg.* 1996;24:211-6.
- Pincus DW, Richter EO, Yachnis AT, Bennett J, Bhatti MT, Smith A. Brain-stem stereotactic biopsy sampling in children. *J Neurosurg (Suppl 2 Pediatrics).* 2006;104:108-14.
- Recalde R, Figueredo E, Oliveira E. Microsurgical anatomy of the safe entry zones on the anterolateral brain-stem related to surgical approaches to cavernous malformations. *Operative Neurosurgery.* 2008;62:9-17.
- Smith RR, Zimmerman RA, Packer RJ, et al. Pediatric brain-stem glioma: post-radiation clinical and MRI follow-up. *Neuroradiology.* 1990;32:265-71.
- Sousa P, Hinojosa J, Muñoz MJ, Esparza J, Muñoz A. Gliomas del tronco encefálico. *Neurocirugía.* 2004;15:56-66.
- Strauss C, Lütjen-Decroll E, Fahlbusch R. Pericollicular surgical approaches to the rhomboid fossa. Part I. Anatomical basis. *J Neurosurg.* 1997;87:893-9.
- Villarejo Ortega F. Tumores de tronco cerebral. En: *Neurocirugía pediátrica.* Madrid: Ergón; 2001. p. 366-70.
- Vishteh AG, David CA, Marciano FF, Coscarella E, Spetzler RF. Extreme lateral supracerebellar infratentorial approach to the posterolateral mesencephalon: technique and clinical experience. *Neurosurgery.* 2000;46:384-9.
- Wang C, Zhang J, Liu A, Sun B, Zhao Y. Surgical treatment of primary midbrain gliomas. *Surg Neurol.* 2000;53:41-51.
- Yeh DD, Warnick RE, Ernst RJ. Management strategy for adult patients with dorsal midbrain gliomas. *Neurosurgery.* 2002; 50:735-40.
- Yen CP, Sheehan J, Steiner M, Paterson G, Steiner L. Gamma knife surgery for focal brain-stem gliomas. *J Neurosurg.* 2006;106:8-17.
- Zagzag D, Miller DC, Knopp E, et al. Primitive neuroectodermal tumors of the brain-stem: investigation of seven cases. *Pediatrics.* 2000; 106:1045-53.

Hemangioblastomas de la fosa posterior

J.M. de Campos Gutiérrez

Servicio de Neurocirugía, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

INTRODUCCIÓN

El hemangioblastoma es una entidad neoplásica del sistema nervioso poco frecuente, formada básicamente por unas células de citoplasmas cargados de lípidos que forman el estroma, junto a numerosos vasos capilares sin tejido nervioso interpuesto, asociándose mastocitos y con mucha frecuencia un quiste adyacente. La clasificación de malignidad de la OMS asigna a esta neoplasia un comportamiento grado I.

EPIDEMIOLOGÍA

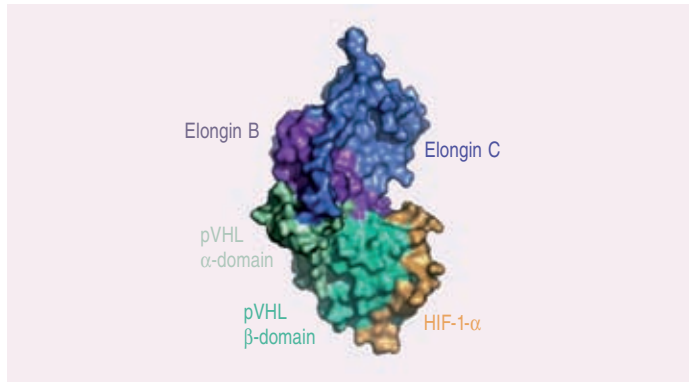
Constituye aproximadamente un 2% de los tumores intracraneales, aunque se trata de un tumor muy prevalente en la fosa posterior, donde forma el 10% de las neoplasias primarias, y es el tumor más frecuente en localización intraparenquimatosa cerebelosa. Tras la realización de estudios protocolizados de rastreo clínico y de imagen y estudios moleculares, en la actualidad se estima que al menos el 30% de los pacientes con un hemangioblastoma no son pacientes con neoplasia esporádica sino afectados de la enfermedad de VHL^{4,21,24,27}, en la que

existe una predisposición especial neoplásica, y se presentan hemangioblastomas con una prevalencia de hasta el 80% junto a otras neoplasias (véase cap. 23). Por esta razón, ante el diagnóstico confirmado de un hemangioblastoma, se recomienda de forma ya general la realización del correspondiente estudio de rastreo clínico y de imagen y un estudio molecular para descartar o confirmar el diagnóstico de esa enfermedad, por su relevancia pronóstica, para el manejo secuencial y para un adecuado consejo familiar.

Los hemangioblastomas pueden presentarse también en el tronco del encéfalo, siendo en el 5% de los casos una neoplasia esporádica y en el 95% en pacientes VHL, como ocurre con los hemangioblastomas medulares²⁷.

La edad característica de presentación de esta neoplasia en su forma esporádica es en la cuarta y quinta década, siendo 15 años más jóvenes de media los afectados por VHL. El diagnóstico de un hemangioblastoma en un paciente antes de los 35 años debe hacer sospechar la enfermedad familiar^{4,21,24}. No existe una relación asociada al sexo, tanto en las formas esporádicas como en las familiares.

Figura 1. Reconstrucción de la estructura terciaria de la proteína pVhl, con los sitios de unión para la formación del complejo pVhl-elonginas-HIF-1 (tomado de Ruiz Llorente, et al.²², con autorización).



GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El origen genético del hemangioblastoma se ha puesto en relación con la inactivación del gen *VHL* en sus dos alelos. Este gen, con *locus* en la región cromosómica 3p25-26, es el responsable de la enfermedad de VHL, enfermedad familiar con susceptibilidad especial para el desarrollo de hemangioblastomas, cáncer renal de células claras y feocromocitomas/paragangliomas, fundamentalmente. Este gen, con actividad supresora tumoral, secuencia una proteína denominada pVhl que se expresa en forma normal en tejidos fetales y adultos. La actividad fisiológica principal de esta proteína es ya bien conocida, y está relacionada con el acoplamiento entre el estado de normoxia/hipoxia tisular y los mecanismos compensadores que promueven angiogénesis. Para ello, en condiciones fisiológicas de normoxia, la proteína pVhl presenta en su estructura terciaria lugares de unión para unas proteínas denominadas elongina B y C, para formar un complejo proteico después junto a otras proteínas denominadas Cul2 y ROC1, mientras que en una región opuesta presenta un lugar de unión para el HIF-1 cuando éste se encuentra hidroxilado, posibilitando la ligadura de todo el complejo a la proteína ubiquitina ligasa y, tras ello, la degradación del HIF-1 por el proteosoma (Fig. 1). En condiciones de hipoxia tisular no tiene lugar la unión entre el complejo proteico y HIF-1, manteniéndose este compuesto estable y promoviendo, junto a HIF-2, la síntesis y activación de factores como VEGF, PDGF, TGF y eritropoyetina, con actividad estimuladora de formación de vasos y de elementos transportadores de oxígeno. En situación de déficit de la proteína pVhl

tanto cuantitativo, por mutaciones groseras o pérdidas del gen *VHL*, como cualitativo con deformación de la estructura terciaria por mutaciones pequeñas o «sin sentido» del mismo gen²², la degradación de HIF-1 no tiene lugar incluso en situación de normoxia, y el mecanismo de angiogénesis queda desregulado y desacoplado al nivel de oxígeno tisular. Esta activación descontrolada de la angiogénesis explica la positividad a la inmunotinción descrita en muestras histológicas de hemangioblastoma²⁵ y los fenómenos de edema y formación de quistes asociados.

Existen otras funciones del gen *VHL*, aún menos estudiadas, que se deducen por la presencia diferencial de otras neoplasias como el carcinoma renal y el paraganglioma/feocromocitoma en algunos grupos de pacientes VHL (véase apartado de genética molecular en el cap. 22), y relacionadas con el control del ciclo celular y de la diferenciación en la organogénesis embrionaria.

Este mecanismo de inactivación de *VHL* se ha relacionado estrechamente con la génesis de los hemangioblastomas, así como de otras neoplasias características, en los pacientes VHL. Además, también se ha observado la inactivación de ambos alelos del gen *VHL* en hemangioblastomas que se presentan en forma esporádica, en hasta el 60% de los casos estudiados^{2,9,11}. En otros tumores esporádicos se ha observado lesión estructural solamente en uno de los alelos del gen *VHL*, por lo que se estima que probablemente el otro está inactivado por otro mecanismo, posiblemente por hipermetilación epigenética^{9,30}, aún no comprobada en los hemangioblastomas pero sí en muchas otras neo-

plasias. Este mismo mecanismo probablemente es el responsable de la inactivación del gen *VHL* en otros hemangioblastomas esporádicos en los que no se ha observado ninguna lesión estructural genética estructural. Por último, en un grupo de pacientes con hemangioblastoma aparentemente esporádico, aproximadamente el 5% de los estudiados, se ha observado la presencia de una mutación germinal del gen, como correspondería a un paciente *VHL*. Este hallazgo se interpreta como un probable fenómeno de mosaicismo³⁰, en el que el paciente no heredó, sino que adquirió la mutación en una célula en los primeros estadios del desarrollo embrionario, manifestando el carácter de enfermedad *VHL* solamente en los segmentos corporales u órganos derivados de aquella célula embrionaria.

En un estudio publicado recientemente, intencionadamente dirigido a estudiar la posible asociación de anomalías en genes del cromosoma 6 en neoplasias de origen neurogénico, se ha observado la lesión estructural de una región localizada en 6q23-24 en hemangioblastomas esporádicos y sindrómicos coexistiendo con la alteración de 3p, que afecta al gen *VHL*, deduciendo que puede existir en el cromosoma 6 otro gen oncosupresor relacionado con la génesis de los hemangioblastomas¹⁰.

HISTOGÉNESIS

El origen histológico del hemangioblastoma ha sido un tema controvertido desde las primeras descripciones, no siendo hasta muy recientemente cuando la metodología molecular aplicada por los investigadores del Instituto Nacional de la Salud americano, en Bethesda, ha permitido evidencias que apoyan sólidamente una de las hipótesis iniciales, la de la célula común con el hemangioblasto.

Lindau, patólogo sueco que asoció los quistes cerebelosos a los nódulos tumorales, proponía una base congénita asociando a las células tumorales del hemangioblastoma un origen embriológico. Más recientemente, haciendo hincapié en el componente vascular del tumor, éste se asoció por diversos autores con el mesénquima origen de las células vasculares, apoyando la denominación de «hemangioblastoma». Otros autores¹⁵ han deducido un posible origen común a los meningiomas, al destacar el comportamiento inmunohistoquími-

co común frente a EMA, GFAP, factor VIII y vimentina, y la relación anatómica dural de algunos de los hemangioblastomas supratentoriales, mientras que para otros la reactividad positiva a la enolasa neuronal sugeriría un origen neuroendocrino.

El estudio molecular diferenciado de los dos componentes principales de la tumoración, las células estromales y los vasos, aislados por microdissección, permitió verificar que el gen *VHL* mutado o inactivado en homocigosis correspondía exclusivamente a las células estromales, definiendo a éstas como el verdadero componente neoplásico²⁶, aunque el componente vascular, formado por células no neoplásicas, debe desempeñar algún papel como diana de los factores de hiperpermeabilidad, edema y exudación, efectores del mecanismo lesional peritumoral. Autores del mismo centro de trabajo americano¹⁸ han cultivado líneas celulares estromales de hemangioblastoma, identificando en las mismas la expresión de marcadores proteicos mesodérmicos, comunes a los de células mesodérmicas predecesoras de los hemangioblastos, como el VEGFR-2, Scl, y otros. Junto a ello, comprobaron en algunas células de los cultivos derivados de células estromales la expresión de un inmunofenotipo hemangioblástico, con proteínas antigénicas y receptoras comunes con las células madre hematopoyéticas, como CD133, CD34, IL-3, c-kit, eritropoyetina y receptor de eritropoyetina, deduciendo una identidad celular. Asimismo, en estos cultivos derivados de células estromales observaron la diferenciación de células, obteniendo progenitores eritrocitarios, granulocíticos y angioblásticos endoteliales en diversos grados de maduración. Finalmente, en el estudio molecular de estas últimas células maduras repitieron la confirmación de la pérdida de heterocigosidad para el gen *VHL*, confirmando la identidad genética con las células estromales primarias del cultivo.

Podemos concluir que estos estudios proporcionan evidencias suficientes para deducir una identidad entre las células tumorales del hemangioblastoma y las células mesenquimales predecesoras de las células hemopoyéticas y de los endotelios vasculares, es decir, los hemangioblastos, aclarando así la incertidumbre crónica y la controversia acerca del origen de los hemangioblastomas. Los resultados de estos estudios se han obtenido en células derivadas de tumores

correspondientes a pacientes afectados de VHL, por lo que en tanto no se realicen y obtengan resultados similares en hemangioblastomas esporádicos, y teniendo en cuenta la comunidad existente en otros parámetros entre los tumores sindrómicos y los esporádicos, podemos considerarlos provisionalmente aplicables para todos estos tumores.

ASPECTOS ANATOMOCLÍNICOS – HISTORIA NATURAL

En este apartado se revisan las características anatómicas, principalmente macroscópicas, más relevantes por su implicación en la interpretación y manejo de los fenómenos clínicos relacionados con el hemangioblastoma. La mayoría de estos conocimientos proceden de publicaciones recientes de grupos con mayor experiencia en el manejo de los hemangioblastomas, por ser centros de referencia para el tratamiento de pacientes con la enfermedad VHL, en Bethesda y en Oxford. Por ello, los datos que conocemos corresponden a tumores sindrómicos, de pacientes VHL, no disponiendo apenas de estudios relacionados con hemangioblastomas esporádicos, pudiendo suponerse una similitud entre ambas formas tumorales.

La distribución de los hemangioblastomas en el sistema nervioso es peculiar, afectando muy preferentemente cerebelo, médula espinal y tronco del encéfalo, particularmente el bulbo raquídeo, así como la retina, siendo muy infrecuente o excepcional el hallazgo de hemangioblastomas en segmentos craneales a la protuberancia, es decir, mesencefálicos y supratentoriales, o en nervios periféricos^{1,4,18,24}. Los conocimientos revisados más arriba acerca de la histogénesis del hemangioblastoma dan explicación también a esta distribución selectiva: la expresión del gen *Scl* se relaciona durante la embriogénesis con la especialización de células mesodérmicas para dar lugar a hemangioblastos primitivos y, con ello, a células hemopoyéticas y angioblastos. Por otra parte y simultáneamente, este mismo gen participa, a través de la vía Hedgehog, en la maduración del tubo neural, expresándose particularmente en los segmentos que darán lugar al rombencéfalo y a la médula espinal así como en la retina, localizaciones que coinciden con el asiento habitual de los hemangioblastomas¹⁸. Posiblemente una primera mutación, heredada o

adquirida, en un alelo del gen *VHL* en esas células, por un fenómeno de haploinsuficiencia (déficit parcial proteico por función normal de un solo alelo) e interactuando con la expresión de *Scl*, es responsable de la presencia de células embrionarias mesodérmicas evolucionadas a hemangioblastos que quedan detenidos en esas localizaciones específicas del tubo neural. La incidencia de la segunda mutación o inactivación funcional del segundo alelo del gen *VHL* sobre alguna de esas mismas células promovería el desarrollo del hemangioblastoma posteriormente en cerebelo, tronco del encéfalo, médula espinal y retina. La presentación de hemangioblastomas en otras regiones del sistema nervioso se considerarían entonces ectopias celulares.

La localización del hemangioblastoma en el cerebelo no es uniforme. Aproximadamente, tres de cada cuatro tumores están distribuidos en la mitad posterior del cerebelo, y dos de cada tres son superficiales⁶. En el tronco del encéfalo, casi todos los hemangioblastomas son superficiales y se distribuyen en el bulbo raquídeo, siendo las áreas preferentes la región próxima al óbex (58%) y la unión bulbomedular²⁷⁻²⁹. Todas estas preferencias, en cerebelo y en tronco, facilitan el abordaje y la extirpación quirúrgica de los hemangioblastomas.

Clásicamente se distinguían cuatro tipos diferentes en la morfología del hemangioblastoma, según la presencia de tumoración sólida y/o quística, como entidades diferentes y estáticas. Hoy día, con el seguimiento de muchos tumores mediante técnica de imagen con RM antes de su extirpación, ha permitido comprobar que estas formas son una secuencia evolutiva. Aproximadamente el 50% de los hemangioblastomas que se observan en un solo estudio aislado de imagen se presentan como nódulos sólidos, mientras que el otro 50% presentan un quiste asociado, de menor o mayor tamaño^{24,27} (Fig. 2). Actualmente no se acepta la existencia real del hemangioblastoma en forma de quiste único sin nódulo relacionado, que debe ser encontrado con la técnica de imagen utilizada adecuadamente. El estudio sucesivo con RM de hemangioblastomas nodulares sólidos ha demostrado la secuencia de la aparición de edema peritumoral y, posteriormente, de la formación adyacente de un quiste de crecimiento progresivo, en un plazo medio de 36 meses¹². La aparición del quiste adyacente es más probable cuando el

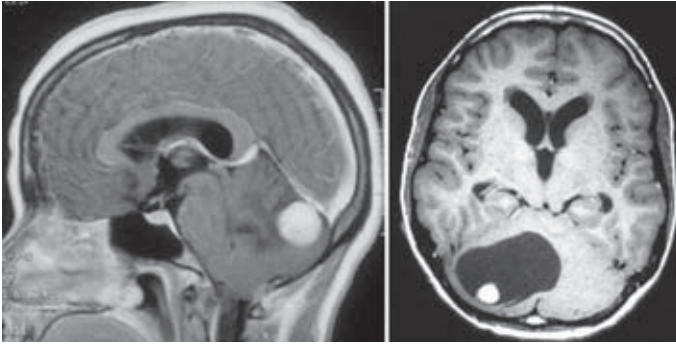


Figura 2. Imágenes típicas RM de hemangioblastoma con componente nodular (izquierda) y mixto nodular-quístico (derecha).

nódulo sólido alcanza los 10 mm de diámetro: entre el 30-50% de los tumores con nódulo de ese diámetro muestran quiste asociado en la imagen. El desarrollo de quiste adyacente ha sido universal en todos los hemangioblastomas, cuando éstos han sido seguidos en un intervalo de tiempo suficientemente prolongado, de hasta 10 años. El estudio del tamaño de los hemangioblastomas, seguidos durante un tiempo suficiente de muchos años, ha permitido comprobar que prácticamente todos crecen y que, en su gran mayoría, lo hacen en forma escalonada, con intervalos espontáneos de estabilidad de tamaño de hasta 30 y 40 meses con un plazo medio de 25, lo que tiene una especial relevancia en la consideración del «control del tamaño tumoral» tras la administración de tratamientos no quirúrgicos. El crecimiento de tamaño es más probable y más evidente en los tumores con componente quístico, y el crecimiento de este componente es más rápido y alcanza volúmenes superiores que el tumor sólido^{24,27}.

Los estudios de correlación entre la expresión sintomática del hemangioblastoma, por un lado, y el volumen tumoral o la existencia de un componente quístico asociado han sido muy demostrativos: aproximadamente, el 75% de los hemangioblastomas sintomáticos muestran quiste asociado, mientras que sólo el 10% de los tumores asintomáticos tienen componente quístico²⁷. Junto a esto, se ha comprobado que los factores pronósticos significativamente asociados a la aparición de sintomatología como criterio de indicación quirúrgica son el volumen tumoral global combinando nódulo y quiste, y el crecimiento del mismo. De esta manera, en un estudio en el que se siguieron pacientes VHL durante al

menos 10 años, se comprobó que todos los tumores que mostraban un diámetro global de al menos 5 mm o que crecían al menos 14 mm cúbicos en 1 mes habían producido sintomatología y habían sido extirpados quirúrgicamente por ello, en un plazo de 5 años. Aproximadamente, el 60% de los hemangioblastomas de tronco y el 35% de los cerebelosos habían requerido cirugía en ese plazo de tiempo¹.

Los conocimientos moleculares revisados más arriba han permitido la interpretación fisiopatológica de estos fenómenos. La activación de los fenómenos de angiogénesis, mediante el estímulo descontrolado en la síntesis de factores de crecimiento con actividad angiogénica y de sus receptores, desencadena no sólo la formación de nuevos vasos sino además un aumento patológico de la permeabilidad de las paredes de estos vasos^{9,12,24,25}. Además, se ha comprobado un aumento anormal de la expresión de acuaporina 1 en las membranas de las células estromales de hemangioblastoma³, recordando que esa proteína forma parte necesaria de los poros de las membranas celulares que permiten el traslado de agua, relacionándose en el cerebro con los fenómenos de edema intersticial y de producción de LCR. Se ha propuesto que esta hiperpermeabilidad vascular sería la causa del edema observado en el tejido peritumoral, en torno al nódulo sólido del hemangioblastoma^{12,24,25}. Este exudado inicialmente sería reabsorbido, hasta que la presión intersticial pudiera superar la capacidad reabsortiva, llegando a producirse una acumulación de líquido peritumoral y una respuesta glial astrocitaria que formaría una barrera limitante, dando lugar al quiste asociado al tumor y a su pared gliótica, con celular

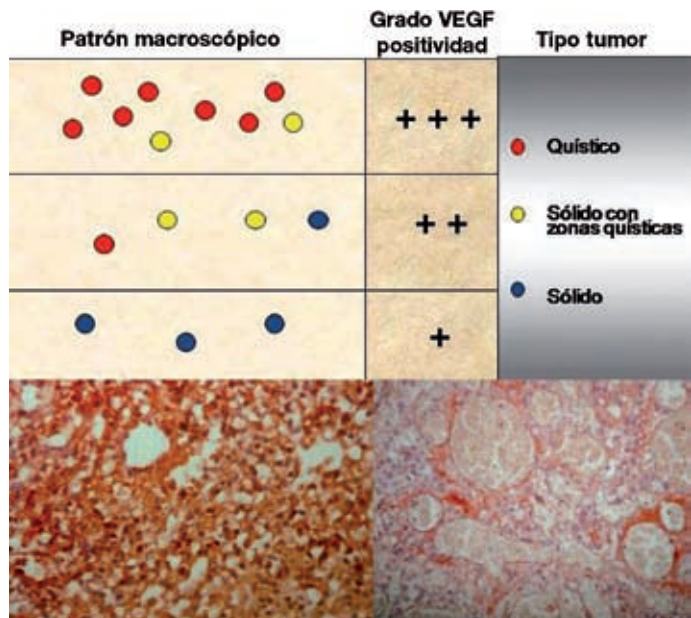


Figura 3. Correlación entre positividad inmunohistoquímica a VEGF en hemangioblastomas y frecuencia de componente quístico (tomado de Vaquero, et al.²⁵, con autorización).

ridad no tumoral¹². En apoyo a esta hipótesis, Vaquero, et al. han observado una correlación entre la expresión inmunohistoquímica de VEGF en el tejido de hemangioblastoma y la presencia de quiste asociado²⁵, no existiendo sin embargo una clara correlación entre la intensidad de expresión de VEGF y la concentración de vasos en el tejido tumoral (Fig. 3). En estudios secuenciales con RM con contraste se ha podido observar el tránsito del contraste desde el tejido sólido de hemangioblastoma al intersticio tisular peritumoral y, más tarde, al interior del quiste asociado, contaminando su contenido líquido¹². El fenómeno de angiogénesis descontrolada, así, resulta ser un responsable importante de la progresión clínica del hemangioblastoma y, por la misma razón, el posible control farmacológico de la angiogénesis puede llegar a ser en el futuro una parte importante del tratamiento de las manifestaciones clínicas en los pacientes con hemangioblastoma^{12,13}.

DIAGNÓSTICO

No existen manifestaciones clínicas correspondientes a los hemangioblastomas que resulten características y permitan su diferenciación frente a otras lesiones expansivas cerebelosas o

troncoencefálicas, cuando se presentan en el mismo rango de edad y fuera del contexto de la enfermedad VHL. El diagnóstico de sospecha debe realizarse con el estudio de imagen ante la observación de una imagen nodular bien delimitada, captante de contraste de forma casi siempre homogénea, con o sin imagen quística asociada que no muestra captación en los márgenes y es bien regular y/o con imagen de edema tisular peritumoral (véase cap. 2) (Fig. 4). Es un hecho frecuente la observación de un área de edema en el tejido cerebeloso sin aparente lesión grossera tumoral causal en pacientes VHL en los que, en el seguimiento o al realizar estudios más minuciosos, se descubre la presencia de un hemangioblastoma de pequeño tamaño en esa misma localización.

Junto a estos datos, debe tenerse en cuenta el carácter de «tumor vascular» del hemangioblastoma, que se manifiesta en la imagen por la fuerte captación de contraste del nódulo, que puede ser isodenso y no visible en el estudio con RM si no se administra contraste (Fig. 5). Ha ocurrido en el pasado con cierta frecuencia, cuando el estudio con contraste no era protocolario, que se ha descubierto un nódulo tumoral asociado constituyente de un hemangioblastoma en la intervención quirúrgica inicialmente dirigi-

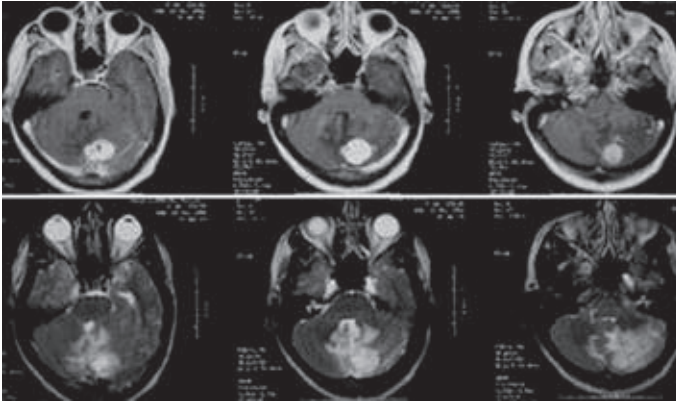
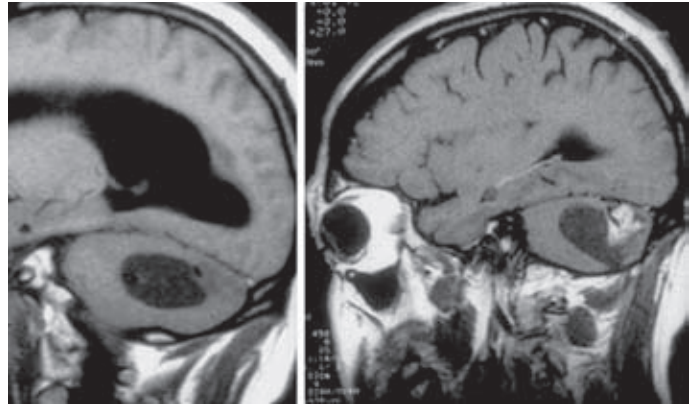


Figura 4. Imagen RM de hemangioblastoma cerebeloso, arriba en T1 con contraste, observándose el componente nodular, en este caso sin quiste adyacente, y abajo el mismo caso en T2, mostrando el extenso edema tisular perinodular.

Figura 5. Imágenes de hemangioblastoma, a la izquierda con RM sin contraste mostrando la imagen quística adyacente a un área mal definida, con imagen vacía tubular por vasos de alto flujo. A la derecha, el mismo caso, con RM tras la administración de contraste, mostrando el teñido vascular del nódulo tumoral.



da a un quiste intracerebeloso aparentemente aislado, o incluso después, en un estudio secuencial tras la extirpación quirúrgica del quiste. Además, en el mismo estudio RM debe dirigirse la atención a la eventual observación de imágenes de vacío tubular adyacentes al nódulo tumoral, por la vascularización relevante. Por último, debe recordarse la característica imagen vascular del hemangioblastoma en los estudios angiográficos, actualmente menos en uso (Fig. 6). No es infrecuente la observación de nódulos vasculares patológicos en la angiografía de fosa posterior realizada en pacientes VHL en los que el estudio con RM muestra aún imágenes puntiformes hiperintensas que hacen dudar en el diagnóstico diferencial entre vasos gruesos y pequeños hemangioblastomas.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las neoplasias más frecuentes en la localización intraaxial en fosa posterior con morfología similar en los estudios de imagen, como el astrocitoma pilocítico, las metástasis con componente quístico asociado (adenocarcinomas secretores, cáncer renal en el paciente VHL) y casos infrecuentes de otros gliomas como el ependimoma en localización intraaxial. En los pacientes VHL, un tumor de saco endolinfático de gran tamaño puede simular un hemangioblastoma superficial en el ángulo pontocerebeloso.

El diagnóstico de confirmación final es histopatológico, incluyendo técnicas de inmunotinción, no existiendo datos patognomónicos o

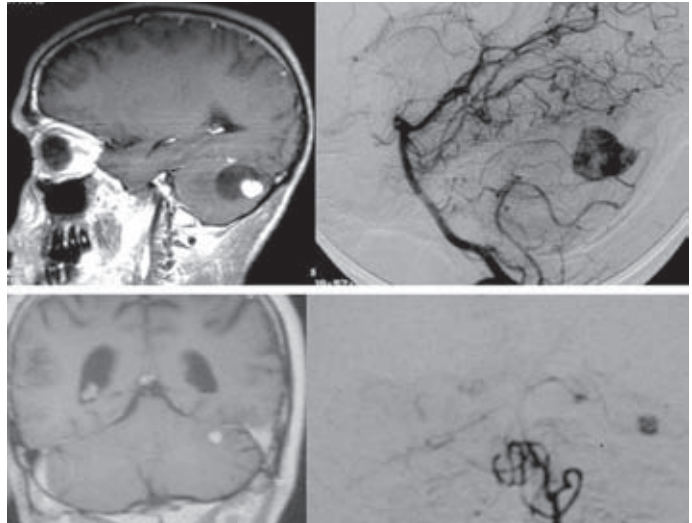


Figura 6. Dos pacientes con hemangioblastoma, mostrando el nódulo en RM con contraste (izquierda) y el teñido tumoral en arteriografía en las mismas proyecciones.

específicos para el diagnóstico seguro clínico o mediante imagen.

TRATAMIENTO

Cirugía

El tratamiento de elección del hemangioblastoma del sistema nervioso como primera alternativa es, de forma universal, la extirpación quirúrgica completa del nódulo tumoral. El quiste asociado, cuando se presenta, se reabsorberá espontáneamente después si efectivamente se ha extirpado todo el tejido nodular del hemangioblastoma, pudiendo mantenerse después una cavidad líquida residual inactiva por la gliosis parietal, que no precisa y no debe ser reseca, ahorrando un daño tisular injustificado. El tumor, al ser muy frecuentemente superficial, puede ser habitualmente localizado con facilidad al producir una coloración azulada-anaranjada en la corteza cerebelosa, habitualmente con gruesos vasos arteriales y/o venosos en su vecindad (Fig. 7). Cuando existe un quiste adyacente la localización está facilitada, pudiendo además realizarse primero un abordaje seguro al quiste y después localizar y proseguir con la extirpación del nódulo tumoral, en una de las paredes del quiste. Para el abordaje de los tumores más profundos se recomienda el guiado por imagen, mediante neuronavegador o ultrasonografía intraoperato-

ria, muy útil en estos tumores por su ecorrefringencia y por la versatilidad de la técnica.

Por la característica de tumor vascular, el hemangioblastoma debe ser intervenido quirúrgicamente de manera similar al manejo de una malformación vascular, y más concretamente al de un cavernoma, con identificación y preservación de los pedículos vasculares principales, particularmente el venoso, disección microquirúrgica perinodular siguiendo el plano gliótico que habitualmente delimita el parénquima nervioso adyacente, electrocoagulación bipolar de la superficie del nódulo tumoral para su retracción y, finalmente, coagulación y sección del pedículo principal extirpando en un bloque el nódulo tumoral⁶. Se recomienda evitar al máximo la invasión del parénquima tumoral y su fragmentación, por la abundante hemorragia que se produce, difícil de controlar, y que oscurece el campo quirúrgico dando lugar a maniobras que llevan fácilmente a la invasión, y el daño del parénquima neurológico sano circundante. En los casos en los que la lesión tiene un tamaño inadecuado para la extirpación en un solo bloque, la táctica adecuada consiste en la coagulación bipolar persistente y repetida de cualquier trayecto que vaya a seguir cada incisión que se vaya a realizar en la fragmentación tumoral. Cuando se sospeche que la lesión se trata de un hemangioblastoma, nunca debe plantearse una cirugía bióptica.

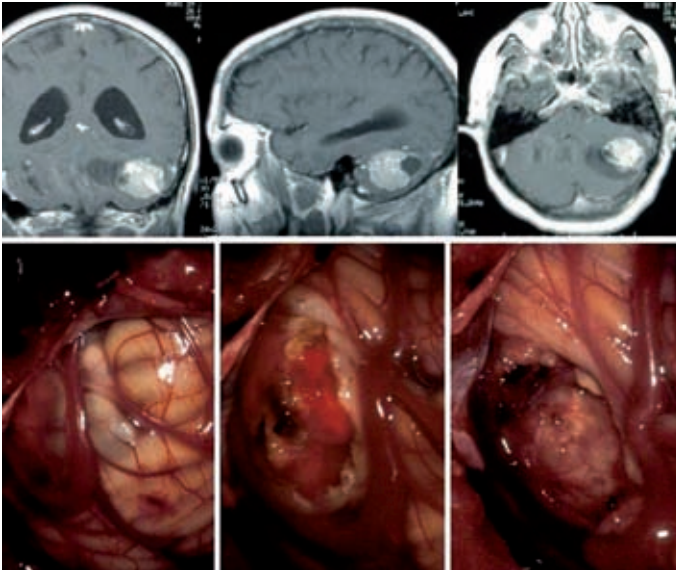


Figura 7. Imágenes RM y operatorias secuenciales de un hemangioblastoma cerebeloso: en el primer momento se observa el teñido cortical y un vaso grueso adyacente; en la segunda imagen se descubre el nódulo tumoral, rojizo, cuyo contorno se disecciona; en el fondo del lecho se observa la gliosis que forma la pared del quiste asociado, que se vacía espontáneamente.

La extirpación quirúrgica de los hemangioblastomas troncoencefálicos tiene ciertas peculiaridades. Aunque su localización primaria en el tronco del encéfalo hace suponer *a priori* que la extirpación va a resultar difícil y no libre de secuelas, la aplicación de la técnica microquirúrgica «circunferencial», sin invasión del parénquima nervioso y sin fragmentación del tumor vascular, y la localización habitual del hemangioblastoma aflorando en la superficie posterior del bulbo en la región del óbex, permiten extirpaciones sin secuelas duraderas, como se describe en las publicaciones recientes^{28,29} (Fig. 8).

El carácter hipervasculoso del hemangioblastoma ha motivado que se haya aconsejado y se realicen tratamientos prequirúrgicos para la oclusión endovascular de la tumoración, con la hipótesis de que con ello se facilita la disección y extirpación, particularmente en los casos de mayor tamaño y vascularización. Recientemente se han publicado resultados desfavorables con este abordaje endovascular de los hemangioblastomas cerebelosos, que se han seguido de hemorragia aguda y fallecimiento de los pacientes⁵, mientras que se mantiene la recomendación de embolización endovascular prequirúrgica para los hemangioblastomas medulares. En nuestra experiencia reciente, la embolización de un gran

hemangioblastoma cerebeloso condujo a un hematoma expansivo agudo que llevó al paciente al fallecimiento a pesar de la cirugía inmediata; el manejo de hemangioblastomas medulares previamente embolizados, por otra parte, nos ha resultado más dificultoso que el de los tumores no tratados, al adquirir una mayor dureza y perder la capacidad de retraerse con la coagulación bipolar superficial durante la microdissección. Se ha descrito la utilización eficaz de radiocirugía preoperatoria para reducir la vascularización prominente en un hemangioblastoma, con reducción del sangrado intraoperatorio y del riesgo quirúrgico previsto⁸.

El resultado del tratamiento quirúrgico está relacionado fundamentalmente con la situación funcional del paciente en el momento de la decisión de la indicación. De esta manera, los pacientes que se intervienen quirúrgicamente en situación paucisintomática normalizan con mayor probabilidad su situación clínica y pueden quedar asintomáticos, siendo poco frecuente la observación de secuelas, mientras que los pacientes tratados en situación neurológica avanzada muy probablemente mantendrán déficits neurológicos incapacitantes después. Asimismo, el resultado clínico está estrechamente asociado a la técnica quirúrgica empleada. De esta manera, en las series neuroquirúrgicas publicadas hace más de

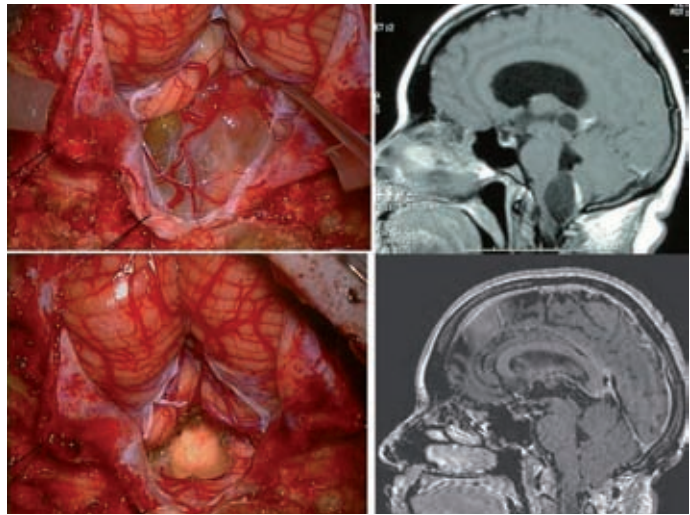


Figura 8. Imágenes RM preoperatoria y postoperatoria, y secuenciales operatorias de un hemangioblastoma implantado en el bulbo raquídeo, en la región del óbex, con quiste asociado.

15 años se referían datos de morbilidad y mortalidad en torno al 15-30% en los tumores cerebelosos y de 30-50% en los hemangioblastomas troncoencefálicos^{4,21}. En las series publicadas más recientemente, relacionadas con grupos neuroquirúrgicos con mayor experiencia en la técnica arriba descrita y tratándose de grupos de referencia para pacientes VHL, refieren la ausencia de mortalidad y de secuelas permanentes adicionales al estado neurológico previo^{6,28,29}.

Igualmente ocurre con el pronóstico relacionado con la capacidad de recidiva a largo plazo tras el tratamiento quirúrgico. Mientras en las series más clásicas se describe una frecuencia de recidivas a largo plazo entre el 12-17%^{4,21}, en las series actuales con la técnica microquirúrgica arriba descrita refieren no haber observado recidivas, lo que resulta razonable cuando se ha realizado una extirpación completa siguiendo el plano gliótico perilesional en estas neoplasias benignas^{6,28,29}.

Radiocirugía

Desde 1993, la efectividad de la radiocirugía en el control del hemangioblastoma se ha mostrado en diversas series publicadas incluyendo tumores esporádicos y sindrómicos VHL, sólidos y quísticos, y en primera línea de tratamiento o en recidivas y restos tumorales, pero referidas en total a menos de 100 pacientes hasta 2004. Las

conclusiones generales de la revisión de esos casos publicados es que tras la radiocirugía se observa una reducción del tamaño tumoral globalmente en el 50% de los casos, y la tumoración queda estable en plazos de seguimiento raramente superiores a 5 años en un 30% adicional, concluyendo en las publicaciones que se alcanza un control tumoral aproximadamente en el 80% de los casos tratados. Sin embargo, en el restante 20% la tumoración sigue creciendo, en su componente sólido y/o en el quístico. Los mejores resultados se describen en tumores menores de 2 cm de diámetro, en tumores sin quiste asociado y cuando se administran dosis superiores de radiación. Aproximadamente, el 30-60% de los tumores con quiste asociado, según series, no quedan controlados. Como fenómenos tóxicos se describen edema peritumoral, que precisa terapia esteroidea prolongada o cirugía descompresiva, y radionecrosis en hasta el 20% de los pacientes, siendo las complicaciones más frecuentes en las series más veteranas, en las que se administró mayor dosis de radiación o tratamientos múltiples y en los tumores de asiento en el tronco del encéfalo^{7,16,19}. Posteriormente, desde el año 2004, se han publicado los resultados de series complementarias de países asiáticos, con resultados individuales variables pero que, globalmente, remedian los ya descritos¹⁴.

Las conclusiones que se pueden extraer, desde nuestro punto de vista, son las siguientes: la

radiocirugía es efectiva en la reducción de tamaño de un porcentaje apreciable de hemangioblastomas sólidos, al menos en el 50%, siendo el tamaño óptimo a tratar menor de 2 cm de tamaño. La presencia de quiste asociado desaconseja la administración de radiocirugía, pues se sigue de una probabilidad relevante de un subsiguiente crecimiento del quiste, componente más frecuentemente relacionado con la clínica progresiva que el componente sólido, y que se seguirá de la necesidad de cirugías para extirpación o drenaje. El riesgo de complicaciones es menor en tratamientos únicos y dirigidos a lesiones cerebelosas. Con los datos publicados, pensamos que no se pueden extraer conclusiones acerca del criterio de control o estabilidad tumoral, conociendo que en el curso evolutivo natural de los hemangioblastomas estas neoplasias muestran largos periodos de latencia, que alcanzan hasta 40 meses o más. Parecería así que la radiocirugía es un tratamiento a considerar en primera línea para ciertos hemangioblastomas aislados, sin embargo, es difícil, en nuestra opinión, hacer una indicación de tratamiento de un presunto hemangioblastoma en forma de nódulo sólido aislado en el cerebelo, que sería el objetivo idóneo, sin disponer de un estudio histológico que confirme el diagnóstico aproximativo de imagen, no patognomónico. Otra indicación *a priori* interesante sería en el tratamiento de lesiones sucesivas o múltiples, en el seno de la enfermedad de VHL, aunque hay argumentos que lo desaconsejan: el repetido principio de precaución aconseja limitar la administración de tratamientos genotóxicos, y, por lo tanto, de cualquier RT, sobre tejidos genéticamente enfermos y susceptibles de desarrollar nuevos tumores, particularmente si además los tratamientos de lesiones múltiples o sucesivas suponen disparos cruzados que elevan la dosis de radiación de fondo que alcanza el tejido cerebeloso no tumoral. Además, el riesgo de complicaciones como edema o radionecrosis es, por la misma razón, mayor en estos pacientes.

Por lo tanto, en nuestra opinión la radiocirugía resulta una opción que puede ser útil para el tratamiento alternativo a la cirugía en algunos casos limitados, como restos o recidivas de hemangioblastomas no accesibles a la cirugía, con contraindicaciones mayores por comorbilidad o por rechazo expreso del paciente al tratamiento quirúrgico. En estos casos, en el futuro, se podrá

valorar la utilidad posible de fármacos antiangiogénicos para el control de un eventual crecimiento de quiste asociado tras radiocirugía, en hemangioblastomas mixtos.

Fármacos antiangiogénicos

No existen evidencias de respuesta del hemangioblastoma a la medicación habitual en QT, como fármacos alquilantes y otros. Sin embargo, basándose en los conocimientos sobre la biología molecular de estos tumores, y específicamente en relación con la actividad de la vía de angiogénesis en relación con la génesis de estos tumores y del mecanismo patogenético del edema-quiste, algunos grupos han administrado fármacos con actividad angiogénica, con resultados que deben considerarse aún con precaución, y que incluso pueden llegar a producir controversia. El IFN α -2a tiene actividad conocida sobre los hemangiomas viscerales sintomáticos, con regresión de las lesiones. Se ha administrado a pacientes con hemangioblastoma esporádico o en el seno de la enfermedad VHL¹⁷, observándose una regresión del edema retiniano y del tamaño de las lesiones intraoculares, una aparente estabilidad en el tamaño de los hemangioblastomas del sistema nervioso a corto plazo y ausencia de actividad sobre otras lesiones del complejo VHL. Sin embargo el tiempo de seguimiento de los pacientes ha sido muy corto y la estabilidad de las lesiones neurológicas puede bien deberse a la historia natural de la enfermedad, y no se ha referido modificación clínica salvo la mejoría oftalmológica. De la misma manera se ha publicado el tratamiento «de rescate» en un paciente con hemangioblastoma recidivante medular en paraplejía con talidomida²⁰, fármaco del que hoy se conoce su actividad inhibidora de la angiogénesis inducida por VEGF y por FGF: el paciente presentó una mejoría clínica al cabo de 1 mes, sin modificaciones en los controles de imagen, y falleciendo después por una infección. Más demostrativo y probablemente esperanzador ha sido la experiencia con sunitinib (SU5416), medicamento «de diseño» actualmente administrado de forma habitual para el tratamiento del cáncer renal metastásico, y con actividad conocida antiangiogénica mediante la inhibición del receptor tipo 2 del VEGF: en experiencias con pacientes afectados de VHL en situación de progresión, se ha observado una me-

jería clínica con estabilización de la imagen en algunos pacientes, en los que además hubo regresión de las lesiones retinianas y buena tolerancia sin efectos tóxicos^{13,23}.

Probablemente, se deben interpretar estos resultados como producto de una inhibición del mecanismo del edema por hiperpermeabilidad secundaria a la vía angiogénica intratumoral, y a una estabilización del quiste asociado secundario, mecanismo con el que hoy día sabemos que se relacionan principalmente las manifestaciones clínicas. Por ello, es posible que en el futuro próximo estos fármacos puedan ser utilizados como medio complementario, particularmente para detener la progresión clínica, junto a tratamientos erradicadores de las lesiones tumorales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg.* 2006;105:248-55.
2. Catapano D, Muscarella LA, Guarneri V, Zelante L, D'Angelo VA, D'Agruma L. Hemangioblastomas of the central nervous system: molecular genetic analysis and clinical management. *Neurosurgery.* 2005;56:1215-21.
3. Chen Y, Tachibana O, Oda M, et al. Increased expression of aquaporin 1 in human hemangioblastomas and its correlation with cyst formation. *J Neurooncol.* 2006;80:219-25.
4. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, Brem H, Long DM, Rigamonti D. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery.* 2001;48:55-63.
5. Cornelius JF, Saint-Maurice JP, Bresson D, George B, Houdart E. Hemorrhage after particle embolization of hemangioblastomas: comparison of outcomes in spinal and cerebellar lesions. *J Neurosurg.* 2007;106: 994-8.
6. Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2008;108:210-22.
7. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, Flickinger JC, Pollock BE, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir.* 2000;142:641-4.
8. Kamitani H, Hirano N, Takigawa H, et al. Attenuation of vascularity by preoperative radiosurgery facilitates total removal of a hypervascular hemangioblastoma at the cerebello-pontine angle: case report. *Surg Neurol.* 2004;62:238-43.
9. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol.* 2004;24:4991-5004.
10. Lemeta S, Pylkkänen L, Sainio M, et al. Loss of heterozygosity at 6q is frequent and concurrent with 3p loss in sporadic and familial hemangioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004;63:1072-9.
11. Lee JY, Dong SM, Park WS, et al. Loss of heterozygosity and somatic mutations of the VHL tumor suppressor gene in sporadic cerebellar hemangioblastomas. *Cancer Res.* 1998; 58:504-8.
12. Lonser RR, Vortmeyer AO, Butman JA, et al. Edema is a precursor to central nervous system peritumoral cyst formation. *Ann Neurol.* 2005;58:392-9.
13. Madhusudan S, Deplanque G, Braybrooke JP, et al. Antiangiogenic therapy for von Hippel-Lindau disease. *JAMA.* 2004;291:943-4.
14. Matsunaga S, Shuto T, Inomori S, Fujino H, Yamamoto I. Gamma knife radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Acta Neurochir.* 2007;149:1007-13.
15. Mizuno J, Iwata K, Takei Y. Immunohistochemical study of hemangioblastomas with special reference to its cytogenesis. *Neurol Med Chir.* 1993;33:420-4.
16. Niemelä M, Lim YJ, Söderman M, Jääskeläinen J, Lindquist C. Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 1996;85: 591-6.
17. Niemelä M, Mäenpää H, Salven P, et al. Interferon α -2a therapy in 18 hemangioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2001; 7:510-6.
18. Park DM, Zhuang Z, Chen L, et al. Von Hippel-Lindau disease-associated hemangioblastomas are derived from embryologic multipotent cells. *PLoS Med.* 2007;4:60.
19. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radiosurgery for hemangioblastomas: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1996;35:493-9.
20. Piribauer M, Czech T, Dieckmann K, et al. Stabilization of a progressive hemangioblastomas under treatment with thalidomide. *J Neurooncol.* 2004;66:295-9.
21. Richard S, Beigelman C, Gerber S, et al. L'hémangioblastome existe-t-il en dehors de la maladie de Von Hippel-Lindau? *Neurochirurgie.* 1994;40:145-54.
22. Ruiz-Llorente S, Bravo J, Cebrián A, et al. Genetic characterization and structural analysis of VHL Spanish families to define genotype-phenotype correlations. *Human Mut.* 2004;23: 160-9.
23. Schuch G, De Wit M, Höltje J, et al. Case 2: Hemangioblastomas: diagnosis of Von Hippel-Lindau disease and antiangiogenic treatment with SU5416. *J Clin Oncol.* 2005;23:3624-6.
24. Slater A, Moore NR, Huson SM. The natural history of cerebellar hemangioblastomas in Von Hippel-Lindau disease. *AJNR.* 2003;24:1570-4.
25. Vaquero J, Zurita M, Oya S, Coca S, Salas C. Vascular permeability factor expression in cerebellar hemangioblastomas: correlation with tumor-associated cysts. *J Neurooncol.* 1999;41:3-7.
26. Vortmeyer AO, Gnarr JR, Emmert-Buck MR, et al. Von Hippel-Lindau gene deletion detected in the stromal cell component of a cerebellar hemangioblastomas associated with Von Hippel-Lindau disease. *Hum Pathol.* 1997;28: 540-3.
27. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with Von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003;98:82-94.
28. Weil RJ, Lonser RR, DeVroom HL, Wanebo JE, Oldfield EH. Surgical management of brain-stem hemangioblastomas in patients with Von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003;98:95-105.
29. Winestone JS, Lin J, Sanford RA, Boop FA. Subependymal hemangioblastomas of the cervicomedullary junction: lessons learned in the management of two cases. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:761-4.
30. Woodward ER, Wall K, Forsyth J, Macdonald F, Maher ER. VHL mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. *Brain.* 2007;130:836-42.

Tumores de estirpe neuronal en la fosa posterior

I. Zazpe Cenoz

Servicio de Neurocirugía, Hospital de Navarra, Pamplona

GANGLIOCITOMA DISPLÁSICO DE CEREBELO (ENFERMEDAD DE LHERMITTE-DUCLOS) (OMS I)

Concepto y epidemiología

La enfermedad de Lhermitte-Duclos se define como una lesión cerebelosa benigna compuesta de células ganglionares displásicas. Fue descrita por primera vez en 1920 por Lhermitte y Duclos como ganglioneuroma difuso del cerebelo¹⁵. Posteriormente se denominó gangliocitoma displásico. Se presenta normalmente en la tercera o cuarta décadas de la vida, aunque también puede manifestarse en la infancia y en la edad geriátrica.

El síndrome de Cowden es una facomatosis autosómica dominante que se caracteriza por la aparición de múltiples hamartomas en distintos tejidos, así como por un riesgo aumentado de padecer múltiples neoplasias como cáncer de mama, tiroides y endometrio. Tanto el hamartoma clásico (triquilemoma) como la enfermedad de Lhermitte-Duclos, de aparición en la edad adulta, se consideran patognomónicos de esta entidad. La asociación del síndrome de Cowden con la enfermedad de Lhermitte-Duclos

se ha establecido recientemente⁷. El síndrome de Cowden está causado por mutaciones germinales de *PTEN*, gen supresor tumoral que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23)¹. Se han identificado mutaciones de este gen en la práctica totalidad de los casos de enfermedad de Lhermitte-Duclos, de aparición en la edad adulta, pero no se han encontrado en los casos pediátricos²⁵, lo que sugiere que la biología de ambos procesos es diferente.

Cuadro clínico

La clínica más frecuente es la disimetría y otros síntomas cerebelosos. Pueden aparecer signos y síntomas, secundarios al efecto de masa. Se asocia frecuentemente a otras alteraciones sistémicas y del SNC, como megalencefalia, en el 20-70% de los casos, crisis, sustancia gris heterotópica, hidrocefalia, siringomielia cervical, malformaciones vasculares, retraso mental y polidactilia¹⁶.

Ya que la afectación cerebelosa puede preceder a otras manifestaciones del síndrome de Cowden, los pacientes con enfermedad de Lhermitte-Duclos deben ser controlados en lo que respecta a la aparición de tumores, como el cáncer de mama en las mujeres.

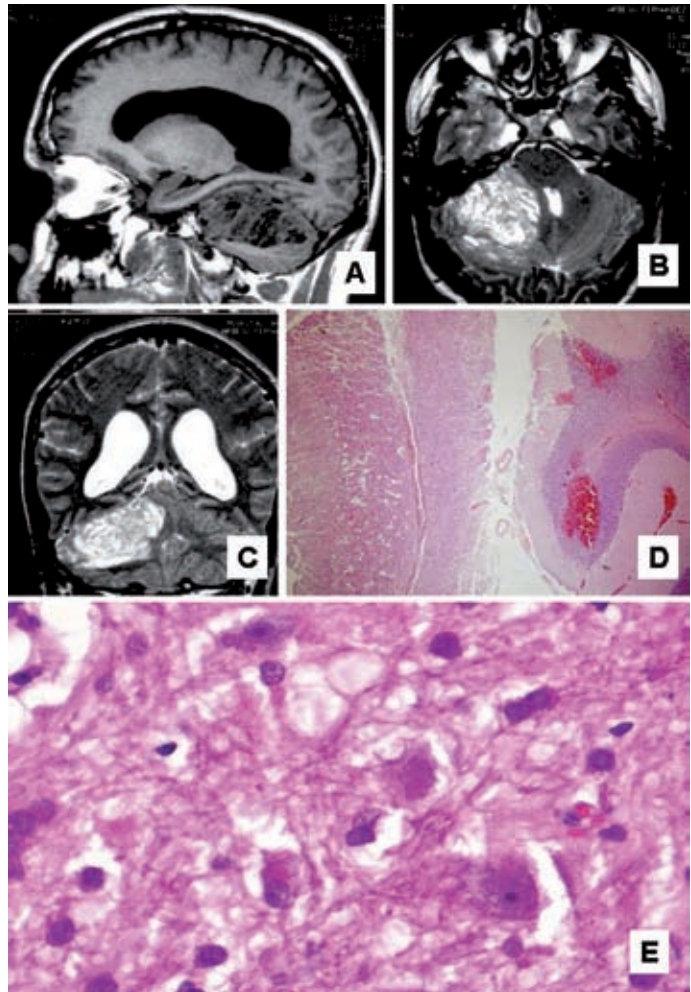


Figura 1. **A:** corte sagital de RM potenciado en T1: se observa tumoración intraaxial hemisférica cerebelosa derecha de señal heterogénea y con moderado efecto de masa. **B:** corte axial de RM potenciado en T2 que muestra afectación cerebelosa cortical e imágenes serpinginosas en su interior en relación con patrón atigrado típico. **C:** corte coronal de RM potenciado en T2 del mismo caso. **D:** corte histológico panorámico de hematoxilina-eosina. A la izquierda folia cerebelosa normal y a la derecha folias cerebelosas engrosadas. **E:** con mayor aumento, la capa granular interna se encuentra rellena de células ganglionares de distintos tamaños.

Neuroimagen

En la TC aparece como una masa cerebelosa generalmente hipodensa. No suele presentar calcificaciones ni captación de contraste. Puede existir hidrocefalia asociada y adelgazamiento del cráneo sobre la lesión¹⁷.

En RM se muestra como una masa cerebelosa hipointensa en T1 con mínima captación de contraste (Fig. 1 A). Es característico un patrón hiperintenso en T2 con estriaciones lineales paralelas isointensas a la sustancia gris cerebelosa, correspondientes a las *folia* cerebelosas ensanchadas con surcos dilatados (Figs. 1 B y C).

Anatomía patológica

No está claro si el origen de esta lesión es tumoral o hamartomatoso. Si se considera neoplásica, correspondería a un grado I de la OMS. Histológicamente, se aprecia una hiperplasia difusa o focal de la corteza cerebelosa con afectación de uno o los dos hemisferios, pudiendo incluir el vermis. Excepto por el engrosamiento de las *folia*, la arquitectura cerebelosa se encuentra bastante bien preservada. Pueden observarse concreciones calcáreas, próximas a los vasos. Las capas molecular y granular interna se encuentran notablemente engrosadas y rellenas de células ganglionares de distintos tamaños¹⁶ (Figs. 1 D y E). En

la capa de células de Purkinje, las neuronas son anómalas y envían axones mielinizados a la capa molecular. La mielinización está aumentada en la capa molecular y disminuida en la sustancia blanca de las *folia*. No se aprecia componente neoplásico glial, mitosis, necrosis ni proliferación endotelial. En cuanto a la histogénesis de estas células, muestran inmunoreactividad ambigua entre las células de la capa granulosa (sinaptofisina, epítomos de neurofilamentos) y las neuronas de Purkinje (Leu-4, L7, PEP-19 y calbindina). La inmunoreactividad positiva a antígenos de células de Purkinje se presenta en pocas neuronas, lo que sugiere que sólo una pequeña subpoblación deriva de estas células¹⁶. La escasa o nula actividad proliferativa y la ausencia de progresión sugieren catalogar a la lesión como «hamartomatosa» más que un verdadero tumor. Sin embargo, se han descrito casos tanto de recrecimiento como de aparición *de novo* en adultos con RM previas normales¹.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento incluye la resección quirúrgica y el manejo de la hidrocefalia/hipertensión intracraneal. No se han detectado casos de transformación maligna. Los pacientes con enfermedad de Lhermitte-Duclos deben ser estudiados para descartar síndrome de Cowden, ya que se asocia a un mayor riesgo de neoplasias.

TUMOR NEUROEPITELIAL DISEMBRIOPLÁSICO (OMS I)

Concepto y epidemiología

Fueron descritos por primera vez por Dumas-Duport en 1988⁵, y en la última clasificación de la OMS están incluidos dentro de los tumores neuronales y neurogliales mixtos¹⁶. Estos tumores se definen por las siguientes características: localización corticosubcortical, arquitectura multinodular similar a los astrocitomas y oligodendrogliomas, asociación a focos de displasia cortical y clínica de epilepsia de larga evolución. Asientan preferentemente a nivel supratentorial en las estructuras mesiales del lóbulo temporal. Excepcionalmente, se han descrito casos de localización infratentorial a nivel del mesencéfalo y *tectum*, cerebelo y tronco cerebral¹⁶. Afectan preferentemente a niños y adultos jóvenes, y son más frecuentes en varones.

Cuadro clínico

Estos tumores debutan con crisis epilépticas y no suelen cursar con déficits neurológicos ni hipertensión intracraneal.

Neuroimagen

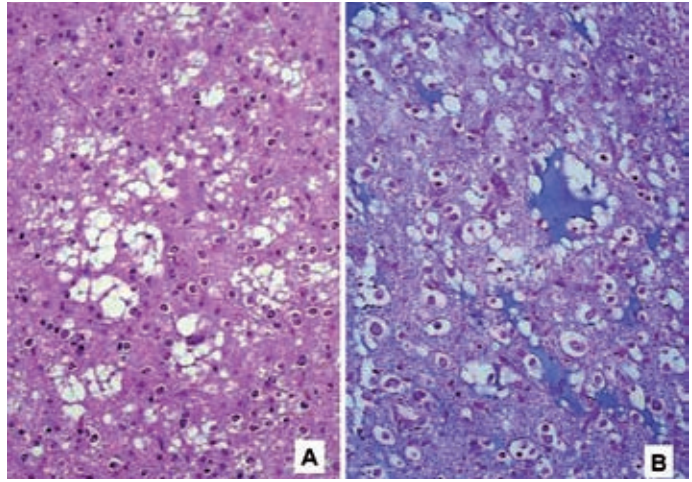
Radiológicamente, aparecen como lesiones corticales, nodulares y sin edema ni efecto de masa, lo cual es importante con vistas al diagnóstico diferencial con los gliomas. Puede existir deformación o erosión de la tabla interna del hueso adyacente, lo que apoya el diagnóstico de DNT. En TC aparecen como una masa hipodensa de pequeño tamaño y son frecuentes las calcificaciones. En RM se manifiestan normalmente como hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. Aproximadamente, un tercio de los casos captan contraste, normalmente en la periferia.

Anatomía patológica

Histológicamente, se caracteriza por la presencia de un elemento glioneuronal específico con un patrón columnar perpendicular a la superficie cortical formado por haces de axones y células pequeñas tipo oligodendroglia alineadas. Entre estas columnas aparecen neuronas flotando en una matriz eosinófila (Figs. 2 A y B). Además, pueden presentar múltiples nódulos gliales y displasia cortical asociada⁶. Las mitosis son escasas o ausentes. Varios factores sugieren un posible origen malformativo de esta enfermedad: la existencia de displasia cortical y de neuronas ectópicas en la sustancia blanca, su incidencia en jóvenes y la frecuente deformidad asociada del hueso adyacente.

Se han descrito tres variantes histológicas de DNT: formas simples (presentan únicamente elemento glioneuronal), formas complejas (presentan elemento glioneuronal y arquitectura multinodular) y formas no específicas (carecen de elemento glioneuronal y de arquitectura multinodular)¹⁶. Estas formas no específicas pueden suponer entre el 20-50% de los casos y su diagnóstico resulta complejo, ya que pueden ser histológicamente indistinguibles de los gliomas de bajo grado convencionales, por lo que también deben considerarse la clínica y la neuroimagen con vistas al diagnóstico¹⁶. A pesar de la controversia, la distinción del DNT de los gli-

Figura 2. A: tinción de hematoxilina-eosina que muestra un tumor con escasa densidad celular, zonas con aspecto rosetoide, vacuolizaciones y ausencia de mitosis. **B:** a mayor aumento, matriz de mucopolisacáridos ácidos (tinción azul alcian).



mas convencionales puede ser importante en determinados casos por sus posibles consecuencias pronósticas y terapéuticas²⁴. También debe plantearse el diagnóstico diferencial con el ganglioglioma, ya que éstos tienen una clínica de presentación similar, pueden ser multinodulares y de localización cortical, y en muestras pequeñas puede no ser posible encontrar células ganglionares neoplásicas típicas. Debe sospecharse un ganglioglioma cuando el tumor muestra infiltrados linfocíticos perivasculars, una red de fibras de reticulina o un componente quístico importante. A diferencia del DNT, los gangliogliomas pueden sufrir transformación maligna.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. En la mayoría de los casos es posible realizar una resección completa. Sin embargo, estos tumores benignos grado I de la OMS tienen buen pronóstico, incluso con resecciones parciales. Las crisis mejoran o desaparecen tras la intervención en la mayoría de los casos.

TUMOR GLIONEURONAL FORMADOR DE ROSETAS DEL IV VENTRÍCULO (OMS I)

Concepto y epidemiología

El tumor glioneuronal formador de rosetas del IV ventrículo es una entidad nueva. Fue

inicialmente descrito como tumor neuroepitelial disembrionárico del cerebelo en 1995¹³. Se estableció como una entidad diferente a raíz de la publicación de 11 casos de tumores mixtos glioneuronales por Komori, et al. en 2002¹². Desde entonces se han publicado una veintena de casos¹⁶. Este raro tumor de crecimiento lento se encuentra exclusivamente en la fosa posterior, donde aparece en la línea media, normalmente ocupando una parte importante del IV ventrículo y/o acueducto de Silvio. Puede extenderse al parénquima cerebeloso, vermis, troncoencéfalo, pineal o el tálamo. La edad media de aparición es de 33 años, con discreto predominio en mujeres.

Cuadro clínico

Normalmente debuta con cefalea, ataxia o hidrocefalia obstructiva. Excepcionalmente, se detectan como hallazgo casual en pacientes asintomáticos.

Neuroimagen

En RM aparece como una masa sólida circunscrita, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, y con captación de contraste heterogénea.

Anatomía patológica

Histopatológicamente, son tumores bifásicos¹⁶, con los componentes neuronal y glial claramente definidos y separados. Puede observar-

se cierta infiltración del troncoencefalo y/o del parénquima cerebeloso adyacente. El componente neuronal está formado por neurocitos que se distribuyen formando rosetas con espacios centrales eosinofílicos o bienseudorrosetas perivasculares. Existe inmunorreactividad positiva para sinaptofisina en el centro de las rosetas neurocíticas y en el neuropilo de las rosetas perivasculares. Las células neurocíticas expresan MAP-2 y enolasa neuronal específica. Tanto la PAFG como S-100 están presentes en el componente glial, pero no en las rosetas ni pseudorrosetas. El componente glial de este tumor es el predominante, y está formado típicamente por células de aspecto fibrilar que se asemejan a las del astrocitoma pilocítico. El córtex cerebeloso adyacente no presenta cambios displásicos.

Ambos componentes, glial y neuronal, son histológicamente de bajo grado. Las mitosis son raras, y el índice de proliferación MIB-1 varía entre el 1-3%.

Existen similitudes entre el tumor glioneuronal formador de rosetas del IV ventrículo y el DNT. Entre las diferencias se encuentran: el DNT es típicamente supratentorial, multinodular e intracortical, y aparece en niños y en adultos jóvenes. Debuta con crisis, y no suele causar déficits neurológicos. El tumor glioneuronal formador de rosetas del IV ventrículo es infratentorial e intraventricular y afecta a un grupo de edad ligeramente mayor. Debuta con clínica de obstrucción ventricular y puede causar déficits focales. Aunque histológicamente pueden observarse rosetas en los DNT (Fig. 2), típicamente carecen de la elevada diferenciación neurocítica y de la positividad a la sinaptofisina de los tumores formadores de rosetas del IV ventrículo.

Tanto los hallazgos de neuroimagen como la histología indican que este tumor podría originarse a partir del tejido cerebral que rodea al sistema ventricular infratentorial. Se ha sugerido un posible origen a nivel de la placa subependimaria¹⁶.

Tratamiento y pronóstico

La experiencia sugiere que estos tumores son clínicamente benignos, con baja tasa de recidiva y escasa propensión a la progresión maligna. Dado su comportamiento y la posibilidad de curación con la resección quirúrgica completa,

han sido considerados como grado I de la OMS¹⁶. Sin embargo, la morbilidad perioperatoria puede ser grave debido a su localización. Se han descrito secuelas postoperatorias (son frecuentes las parálisis del VI y VII par) en aproximadamente la mitad de los casos. Se precisa un seguimiento clínico más prolongado para determinar cuál es el tratamiento más indicado en los pacientes con enfermedad residual.

GANGLIOCITOMA Y GANGLIOGLIOMA (OMS II)

Concepto y epidemiología

Son tumores neuroepiteliales bien diferenciados y de crecimiento lento formados por células neuronales maduras neoplásicas, solas (gangliocitoma) o en combinación con células gliales neoplásicas (ganglioglioma). Los gangliogliomas constituyen los tumores más frecuentes de este grupo, mientras que los gangliocitomas son más raros (< 10%). El término ganglioglioma fue utilizado por primera vez en 1870 por Loretz, y más tarde popularizado por Perkins en 1926²². Los gangliocitomas y la mayoría de los gangliogliomas corresponden a tumores grado I de la OMS. Constituyen el 0,4-1,3% de los tumores cerebrales en adultos y hasta el 7,6% en niños²². Se encuentran predominantemente a nivel supratentorial (> 70% en el lóbulo temporal), si bien pueden aparecer en cualquier localización del SNC, incluido el tronco, el cerebelo, los nervios ópticos y las glándulas pituitaria y pineal. La localización infratentorial es rara (se han descrito unos 30 casos en la literatura)²². Primero, Pick y Bielschowsky en 1911, y posteriormente Foerster y Gagel en 1932, documentaron los primeros casos de gangliogliomas infratentoriales²². Tanto la localización cerebelosa como en el tronco cerebral son raras, con unos pocos casos anecdóticos en la literatura. Lagares, et al.¹⁴, en su revisión en 2001, encontraron un total de 31 casos descritos en tronco. La serie más larga de gangliogliomas infratentoriales es la de Lang, que incluye nueve gangliogliomas de tronco.

La mayoría de los pacientes se diagnostican en las primeras tres décadas de la vida, con discreto predominio en varones en las series infantiles. La edad de presentación en los gangliogliomas infratentoriales varía, desde las 2 semanas a los 59 años en los casos de

Tumores de la fosa posterior

tronco, a las 11 semanas a los 60 años en los cerebelosos. En general, afectan predominantemente a pacientes menores de 30 años, con un pico de incidencia entre los 10-20 años²². Suelen alcanzar mayor tamaño en niños²⁴.

Cuadro clínico

El ganglioglioma es el tumor más frecuente en los pacientes jóvenes con epilepsia crónica temporal.

La presentación clínica de los gangliogliomas infratentoriales depende de las estructuras afectadas, pudiendo asociar déficits de pares craneales, hemiparesia, signos cerebelosos, trastornos de la marcha y cefalea. Por su localización, los gangliogliomas de tronco pueden causar síncope, problemas respiratorios y muerte subita¹⁴. Se han publicado casos de epilepsia de origen cerebeloso en pacientes con gangliogliomas cerebelosos²², que desaparecieron tras la extirpación de la masa. Se cree que las crisis pueden originarse en el cerebelo y extenderse posteriormente a través de la superficie cortical.

La duración media de los síntomas antes de la cirugía es de 5 años para los supratentoriales y mucho menor en los infratentoriales²².

Se han descrito gangliogliomas asociados a otros síndromes, como la neurofibromatosis tipo I y II.

Neuroimagen

El aspecto radiológico puede ser muy variable: desde una lesión quística con un nódulo mural a una masa con calcificaciones y captación de contraste en anillo.

Cuando son visibles en la TC suelen manifestarse como una lesión hipodensa, generalmente sin edema perilesional ni efecto masa. Ocasionalmente pueden existir calcificaciones entre el 20-50% de los casos²². La captación de contraste en la TC es muy variable (entre el 16-80% de los casos)²². Los gangliogliomas infratentoriales pueden no ser detectables en la TC y presentarse con una larga historia de síntomas inespecíficos hasta que se practique una RM que lleve a su diagnóstico. Por ello, es importante realizar una RM en aquellos pacientes con epilepsia de origen desconocido, larga his-

toria de cefalea y signos cerebelosos o de tronco con TC normal. Los hallazgos de RM son variables (normalmente hipointensos en T1 e hiperintensos en T2). La lesión puede presentarse como quística (57%), sólida o mixta, y si existe captación de contraste (44%) suele ser inespecífica²². Los hallazgos en neuroimagen no difieren significativamente de los gangliogliomas supratentoriales.

Anatomía patológica

Macroscópicamente son masas sólidas o parcialmente quísticas, de localización superficial. La característica histopatológica más importante de los gangliogliomas es la combinación de elementos gliales y neuronales. El componente glial suele ser heterogéneo, y representa la parte proliferativa de la población tumoral. Presenta positividad para PAFG, S-100 y vimentina. Las células ganglionares son positivas para sinaptofisina, enolasa neuronal específica, cromatogranina A, β -tubulina clase III, calcineurina y calbindina. El epítipo CD34 de células madre no está presente en el tejido neuronal normal pero se expresa en el 70-80% de los gangliogliomas, especialmente en los de localización temporal²².

Los gangliocitomas están constituidos por grupos irregulares de grandes neuronas multipolares, a veces con características displásicas. La densidad celular es mayor que en el cerebro normal y pueden estar mezcladas con células gliales normales. Para considerar a las neuronas como neoplásicas tienen que ser atípicas, con formas o tamaños anormales y desordenadas. La inmunohistoquímica muestra positividad para la sinaptofisina, proteínas de los neurofilamentos y cromogranina²⁴.

La histogénesis de estos tumores es incierta. Se ha sugerido que derivan de una lesión precursora displásica malformativa glioneuronal, con posterior transformación neoplásica del componente glial¹⁶.

Tanto el componente glial como el neuronal suelen presentar bajo grado de malignidad, si bien es el grado del componente glial el que predice el comportamiento biológico²². La degeneración maligna (6%) es rara. La diseminación leptomeningea se produce en un 7% de los gangliogliomas recidivados, por lo que se reco-

mienda realizar un estudio de RM con gadolinio de todo el neuroeje en estos casos. Algunos gangliogliomas con características anaplásicas en su componente glial han sido clasificados como grado III de la OMS (ganglioglioma anaplásico). No se han establecido criterios diagnósticos para el grado II¹⁶.

Tratamiento y pronóstico

La resección quirúrgica completa es curativa y consigue remitir las crisis en más del 80% de los casos. La resección quirúrgica, aunque sea parcial, puede conseguir el control de los síntomas. El pronóstico continúa siendo bueno aun en los casos de resección incompleta. La recurrencia a los 2 años es del 3% y la malignización se produce en 2/3 de las recurrencias. Se ha descrito en los gangliogliomas un periodo de supervivencia libre de enfermedad de 7,5 años en el 94% de los casos¹⁶. En los gangliogliomas de tronco cerebral no suele ser posible la resección total, en parte por no estar bien delimitados y en parte por el riesgo inadmisibles de secuelas graves. Por ello, en estos casos, se prefiere una resección subtotal²². El diagnóstico de ganglioglioma de tronco tiene mejor pronóstico que otros tumores en dicha localización, lo cual puede justificar la realización de una biopsia. En el pasado se utilizó la RT para el tratamiento de algunos gangliogliomas de tronco, pero su eficacia no ha sido probada, incluso existen trabajos que apoyan que la RT podría predisponer a su degeneración maligna. Además, los importantes efectos secundarios de la RT sobre el SNC en desarrollo desaconsejan su uso en niños con estas lesiones. En la actualidad se ha reservado el uso de la RT y QT para aquellos gangliogliomas malignos irreseccables o para aquellos pacientes que experimenten progresión tumoral²². El impacto de la radiocirugía aún no ha sido definido.

La supervivencia de los gangliogliomas infratentoriales, donde no siempre es posible realizar una buena resección quirúrgica, no parece ser más corta que la de sus homólogos supratentoriales con mejores posibilidades quirúrgicas. El riesgo de recurrencia es mayor para los gangliogliomas anaplásicos de localización espinal o tronco. A pesar de su excelente pronóstico, estos pacientes deben ser controlados con RM para descartar recurrencia e hidrocefalia.

Los casos que presentan cambios anaplásicos en el componente glial, como actividad mitótica, proliferación microvascular y necrosis, así como elevados índices MIB-1 y TP53, tienen un comportamiento más agresivo y un peor pronóstico²². Se ha detectado más de un 5% de células gliales neoplásicas inmunopositivas para la proteína antiapoptótica survivin en gangliogliomas recurrentes y anaplásicos, por lo que la expresión de esta proteína puede considerarse como un factor de mal pronóstico²¹.

NEUROCITOMA CENTRAL Y EXTRAVENTRICULAR (OMS II)

Concepto y epidemiología

El neurocitoma central es una entidad clinicopatológica bien definida. Ocurre preferentemente en adultos jóvenes y se localiza típicamente en los ventrículos laterales, en la proximidad del foramen de Monro. Constituye el 0,5% de los tumores intracraneales¹⁶. Corresponde histológicamente a un grado II de la OMS. El término neurocitoma central fue acuñado por Hassoun, et al.⁹, en 1982. Estos tumores habían sido previamente denominados oligodendrogliomas intraventriculares, debido a su semejanza histológica. El término neurocitoma central se refiere a los tumores localizados a nivel intraventricular, típicamente en los ventrículos laterales y el tercer ventrículo, aunque también han sido descritos en el IV ventrículo. Ocasionalmente aparecen en otras localizaciones del neuroaxis tumores con características histopatológicas similares o idénticas a los neurocitomas centrales. Estos tumores se han denominado neurocitomas extraventriculares³ y han sido incluidos en la clasificación de la OMS como una variante del neurocitoma central¹⁶. Ocurren más frecuentemente en los hemisferios cerebrales de adultos. Al igual que el neurocitoma central, el extraventricular ha sido clasificado como grado II de la OMS¹⁶.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes debutan con clínica de hipertensión intracraneal, debido a hidrocefalia secundaria a obstrucción de LCR. Pueden aparecer, aunque con menor frecuencia, crisis y síntomas focales debidos a infiltración del parénquima cerebral.

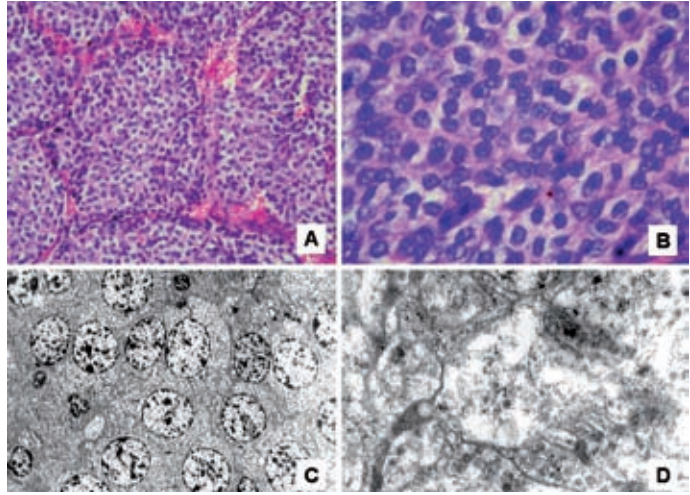


Figura 3. **A:** tinción hematoxilina-eosina de un neurocitoma. Células de aspecto homogéneo sin mitosis. **B:** misma muestra a mayor aumento. **C:** estudio ultraestructural de microscopía electrónica. Células uniformes con límites celulares bien definidos. **D:** a mayor aumento, se observan gránulos electrón densos y contactos sinápticos.

Neuroimagen

En TC suelen aparecer como masas isodensas o ligeramente hiperdensas que se realzan tras la administración de contraste. Pueden contener calcificaciones y quistes. En RM se presentan como hipointensas y heterogéneas en T1 e hiperintensas en T2, con márgenes bien definidos y captación de contraste más o menos intensa¹⁶. Los neurocitomas extraventriculares son lesiones circunscritas, bien delimitadas, que normalmente contienen una región quística con un nódulo mural hipercaptante, lo cual ayuda a diferenciarlos de los oligodendrogliomas. Pueden presentarse en cualquier localización del SNC.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, son tumores de aspecto pardo rojizo, bien definidos y de consistencia blanda. El patrón histológico más habitual consta de una arquitectura monótona con áreas densas en las que predominan las células pequeñas redondeadas y áreas interpuestas acelulares. Puede presentar una morfología en panel de abejas, similar al oligodendroglioma (Fig. 3). Está constituido por neurocitos que son células redondeadas monomorfas con citoplasma claro que expresan características ultraestructurales y antígenos de

diferenciación neuronal (sinaptofisina, enolasa, NeuN y anti-HU). También se encuentra inmunorreactividad positiva a proteínas marcadoras neuronales en las áreas acelulares. Las mitosis son raras. Ocasionalmente, se ha observado expresión de PAFG, algunas veces acompañada de aumento de la actividad mitótica, proliferación microvascular y necrosis¹⁶. En estos casos la PAFG se coexpresa con la sinaptofisina en una fracción de las células tumorales.

A diferencia de los neurocitomas centrales, que raramente presentan células ganglionares, los extraventriculares las presentan en más del 50% de los casos¹⁶. Tienden a ser más complejos y menos celulares. La elevada inmunorreactividad a la sinaptofisina en células tumorales es típica. También puede encontrarse positividad focal a PAFG. Algunos tumores diagnosticados como neurocitomas cerebelosos podrían corresponder a DNT.

Genéticamente, los neurocitomas centrales difieren de los oligodendrogliomas y comparten perfiles con los liponeurocitomas cerebelosos. Sin embargo, la falta de mutaciones de TP53 en los neurocitomas centrales sugiere la implicación de otras vías¹⁶.

La histogénesis de estos tumores no está clara. Dado que se ha encontrado diferenciación

astrocítica y neuronal en algunas células tumorales, se ha sugerido que pueden derivar de células precursoras neurogliales, si bien la diferenciación neuronal es predominante. Este precursor podría derivar de la placa subependimaria o de los órganos circunventriculares¹⁶.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. Estos tumores suelen ser de consistencia blanda y de fácil aspiración. Se recomienda dejar un drenaje ventricular durante el postoperatorio. Si, a pesar de la extirpación, persiste la hidrocefalia, puede estar indicada la colocación de una derivación²⁴. Se han descrito más largas supervivencias en pacientes con resección completa frente a aquellos tratados con resección parcial con o sin RT¹⁸. La recidiva local es habitual en los casos de resección incompleta, y puede ser retardada con RT¹⁶. La diseminación craneoespinal es excepcional. Los hallazgos histológicos, por sí mismos, no predicen el pronóstico. Se han descrito casos que presentaban agresividad histológica y no tuvieron necesariamente un peor pronóstico¹⁶. Tumores con índices de proliferación superiores al 2-3% se han denominado «neurocitomas atípicos», y se han asociado a una recurrencia más precoz y a una menor supervivencia¹⁹. Los tumores con inmunorreactividad positiva a PAFG tienen índices de marcaje con MIB-1 altos y peor evolución¹⁹. La invasión del parénquima periventricular y la presentación tardía (> 50 años) también se han asociado a un peor pronóstico¹⁶. Se ha atribuido un mejor pronóstico a aquellos casos de localización intraventricular y patrón histológico en panal de abejas.

En los neurocitomas extraventriculares la recurrencia es baja cuando no hay características atípicas⁴. La presencia de necrosis, proliferación vascular, elevado índice mitótico o resección subtotal se han asociado con un mayor riesgo de recidiva.

LIPONEUROCITOMA CEREBELOSO (OMS II)

Concepto y epidemiología

El neurocitoma cerebeloso es un raro tumor neurocítico de cerebelo bien diferenciado. Típi-

camente muestra diferenciación lipomatosa, focal o regional. Se localiza más frecuentemente en los hemisferios cerebelosos, y secundariamente en el vermis. Es excepcional su localización en el ángulo pontocerebeloso¹⁶.

Fue descrito por primera vez como «meduloblastoma lipomatoso» por Betchel, et al.² en 1978. Posteriormente se denominó neurolipocitoma, medulocitoma, glioneurocitoma lipomatoso y tumor neuroectodérmico maduro lipídico de cerebelo¹⁶. La clasificación de la OMS de 2000¹¹ propuso el término «liponeurocitoma cerebeloso». Los hallazgos clínicos, morfológicos, inmunohistoquímicos y genéticos apoyan que constituye una entidad diferente y no una variante del meduloblastoma¹⁶. Excepcionalmente se han encontrado tumores con las características del liponeurocitoma en localización supratentorial, más típica de los neurocitomas centrales. Constituyen aproximadamente el 3% de los neurocitomas centrales¹⁶ y se desconoce aún si estos tumores pertenecen a la misma entidad clinicopatológica que el liponeurocitoma cerebeloso.

En la treintena de pacientes con liponeurocitoma cerebeloso publicados hasta la fecha¹⁶ la edad media de presentación fue de 50 años (con un rango entre los 24-77 años), a diferencia del meduloblastoma cerebeloso, que ocurre en niños en más de un 70% de los casos.

Cuadro clínico

La clínica más frecuente es la cefalea y otros síntomas de hipertensión intracraneal, bien por efecto de masa o por hidrocefalia obstructiva secundaria. También son frecuentes los signos cerebelosos.

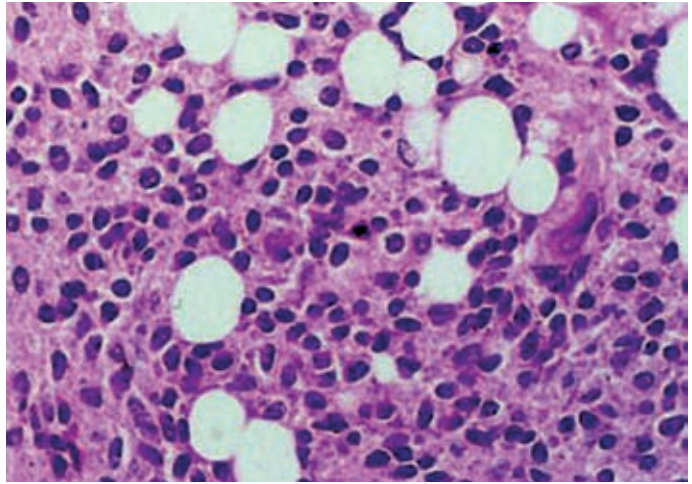
Neuroimagen

La imagen en RM es variable y depende de la proporción y distribución del tejido lipídico. En T1 suele aparecer como hiperintenso y heterogéneo. La captación de gadolinio es normalmente heterogénea, y el edema, si existe, es mínimo.

Anatomía patológica

Son tumores de apariencia bifásica: con presencia de neurocitos pequeños isomorfos y cé-

Figura 4. Tinción hematoxilina-eosina. Se objetiva la doble composición del liponeurocitoma, con dos tipos celulares: neurocitos y adipocitos maduros.



lulas lipídicas que semejan tejido adiposo maduro (Fig. 4). Excepcionalmente, se han descrito dos casos de neurocitomas cerebelosos sin componente lipídico¹⁶. Las células tumorales presentan núcleos redondeados rodeados de un citoplasma claro. A pesar de la elevada celularidad de la lesión, existen escasas mitosis. Se observa inmunopositividad para marcadores neuronales y PAFG, tanto en los neurocitos como en las células adiposas, indicando que estas últimas presentan origen tumoral y no se trata de meros adipocitos atrapados. La célula de origen es probablemente una célula precursora con tendencia a la diferenciación neuronal, pero también con capacidad de diferenciación hacia otras estirpes como la astrocítica. No puede descartarse un posible origen en la capa granular externa del cerebelo. El diagnóstico diferencial debe establecerse preferentemente con el meduloblastoma con células lipídicas¹⁶. El liponeurocitoma se da únicamente en adultos, mientras que el meduloblastoma de células lipídicas suele aparecer en la infancia. La distinción entre ambas entidades es importante con vistas al pronóstico y al tratamiento, ya que el meduloblastoma requiere tratamiento complementario con RT y QT. En este último, las células adiposas se encuentran normalmente distribuidas de forma más difusa, aunque también pueden darse los agrupamientos típicos del liponeurocitoma¹⁶. Lo más importante es el índice de proliferación (determinado por el Ki-67/MIB-1), que se encuentra entre el 15-40% en los meduloblastomas y el 1-3% en los lipo-

neurocitomas. El análisis genético ha revelado mutaciones del gen *TP53* en el 20% de los liponeurocitomas, mientras que en los meduloblastomas es del 6%, y no se han observado en los neurocitomas centrales¹⁶. La presencia de isocromosoma 17q, que aparece en hasta el 40% de los meduloblastomas, no se ha observado en ninguno de los liponeurocitomas analizados.

Tratamiento y pronóstico

Este tumor tiene un bajo potencial proliferativo y un pronóstico favorable, especialmente si se compara con el meduloblastoma¹⁶. El liponeurocitoma cerebeloso fue incluido en la clasificación de la OMS del año 2000 como un tumor grado I¹¹. El mayor seguimiento clínico de esta entidad ha mostrado un grado de recurrencia mayor que el que se había establecido previamente como grado I. En vista de la mayor incidencia de recurrencias, el liponeurocitoma ha sido clasificado como grado II en la última clasificación de la OMS de 2007¹⁶. Una revisión de la literatura ha indicado que hasta el 60% de estos tumores recurren entre el año y los 12 años¹⁰. La supervivencia a los 5 años de la intervención es del 48% y la supervivencia media de 5,8 años¹⁶. Los liponeurocitomas recidivados no han mostrado características histológicas de progresión maligna y no se han definido características histológicas del liponeurocitoma que puedan distinguir los tumores con riesgo de recurrencia bajo frente a los de alto.

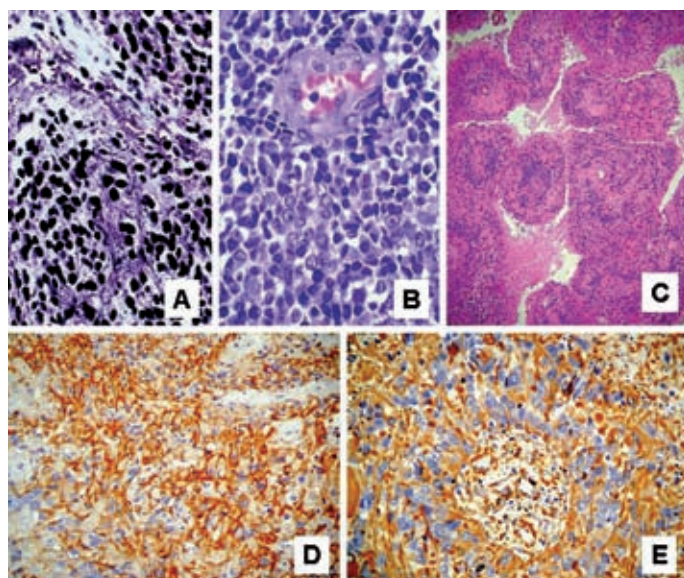


Figura 5. **A:** tinción de Bielchowsky. Medulloblastoma con diferenciación neuronal. **B:** tumor rabdoide teratoide atípico. Se observan las típicas células «rabdoide» de citoplasma eosinófilo y núcleos desplazados. **C:** tinción hematoxilina-eosina. Arquitectura típica del medullopitoma, que recuerda al tubo neural primitivo. **D:** medullopitoma. Positividad para PGAF. **E:** medullopitoma. Positividad para CD57.

DIFERENCIACIÓN NEURONAL EN TUMORES NEUROEPITELIALES EMBRIONARIOS (OMS IV)

Medulloblastoma

Es un tumor embrionario muy indiferenciado y maligno, que asienta en el cerebelo y tiene elevada tendencia a metastatizar a través del LCR. Es más frecuente en la infancia, y presenta diferenciación neuronal predominante. El término medulloblastoma fue introducido por Bailey y Cushing en 1925. Parece probable que el origen del tumor sean células madre preexistentes en la capa granular externa del cerebelo con capacidad de diferenciación multipotencial: neuronal, mesenquimal, glial, epitelial, melanoéctica o mixta. Esta capa desaparece de forma natural hacia el final del primer año de vida, pero sus remanentes podrían ser el origen de estos tumores.

El grado de positividad aumentado para ciertos marcadores inmunohistoquímicos característicos de diferenciación neuroblástica, como la enolasa y la sinaptofisina, sumado a la arquitectura nodular del tumor, permiten el diagnóstico de una variedad de medulloblastoma denominada «medulloblastoma con extensa nodularidad y manifiesta diferenciación neuronal»⁸ (Fig. 5 A).

Se denominó previamente «neuroblastoma cerebeloso». Suele encontrarse en niños menores de 3 años, aunque también puede encontrarse en adultos jóvenes. El centro de los nódulos se caracteriza por la presencia de células de núcleos más grandes y citoplasmas más abundantes. Ello confiere un aspecto más claro al interior de los nódulos que a la periferia, más «oscura» debido a la presencia de células con núcleos hiper cromáticos y menor cantidad de citoplasma⁸. Si se realiza una tinción para reticulina, se observa una red reticulínica circunscrita a la periferia nodular. Tras tratamiento con RT y QT, pueden diferenciarse hacia neoplasias más benignas con predominio de células ganglionares.

El «medulloblastoma desmoplásico», que suele localizarse en los hemisferios cerebelosos, es también un medulloblastoma nodular. Mientras en el «medulloblastoma nodular con extensa diferenciación neuronal» la presencia de células neurocíticas es la regla y existe una escasa red reticulínica periférica, el desmoplásico se caracteriza por la abundante riqueza reticulínica en todo el tumor, salvo en el centro de los nódulos. Ambos variantes de medulloblastoma desmoplásico y medulloblastoma nodular con extensa diferenciación neuronal tienen un pronóstico más favorable que la variedad clásica¹⁶.

Tumor rabdoide teratoide atípico

Estos tumores se localizan preferentemente en la fosa posterior, a nivel del ángulo pontocebeloso, y presentan carácter invasivo y tendencia a la diseminación leptomenígea. La expresión de marcadores sugiere que procede de una célula muy indiferenciada con carácter pluripotencial. Con frecuencia expresa marcadores neuronales (enolasa neuronal específica, neurofilamento fosforilado, e incluso, sinaptofisina).

Es un tumor muy agresivo, que se da más frecuentemente en niños menores de 5 años y, raras veces, en adultos (en estos casos supratentorial). Está compuesto por células rabdoideas, entre las que se pueden identificar células tumorales similares a las de los PNET, así como áreas de aspecto epitelial y mesenquimal (Fig. 5 B). Los estudios moleculares mostrando delección en 22q e inactivación del gen *INI1/hSNF5*, frecuente en el tumor rabdoide, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial del meduloblastoma²⁰. El pronóstico es muy pobre, siendo la supervivencia media menor de 1 año a pesar del tratamiento.

Meduloepitelioma

Se trata de un tumor muy maligno, que se da generalmente en niños menores de 5 años²³. También se han descrito casos congénitos. Las células tumorales se disponen característicamente formando estructuras trabeculares, tubulares o papilares que recuerdan al tubo neural primitivo (Fig. 5 C). Se localiza tanto a nivel supratentorial como infratentorial y a nivel del sistema nervioso periférico. Estos tumores a menudo muestran múltiples líneas de diferenciación, incluida la neural, glial y mesenquimal (Figs. 5 D y E). Las células tumorales pueden presentar un espectro en el grado de diferenciación, desde las embrionarias escasamente diferenciadas a células maduras. La expresión de enolasa neuronal específica, sinaptofisina y proteínas asociadas a neurofilamentos y microtúbulos es paralela al grado de diferenciación neuronal. Se ha sugerido que estos tumores podrían derivar de una población celular primitiva en la región subependimaria. El diagnóstico diferencial incluye el meduloblastoma y el teratoma inmaduro. La distribución característica tubular o trabecular del neuroepitelio tumoral es típica del meduloepitelioma. Los teratomas inmaduros también pueden

presentar distribución epitelial primitiva junto con diferenciación neuroectodérmica. Sin embargo, en estos últimos aparecen tejidos de apariencia fetal de otras estirpes. La presencia de células altamente indiferenciadas puede hacer difícil el diagnóstico diferencial con el meduloblastoma a nivel de la fosa posterior. El pronóstico es pobre, al igual que el del tumor rabdoide teratoide atípico.

AGRADECIMIENTOS

A J.M. Torres, J.V. Darriba, J. Sol, A. Antuña y L. Nader, del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), por haber cedido amablemente fotografías de dos casos de Lhermitte-Duclos tratados en su servicio.

Al Servicio de Neurocirugía y al Comité de Neurooncología del Hospital de Navarra, en especial a T. Tuñón, del Servicio de Anatomía Patológica, por su inestimable ayuda con la bibliografía y la iconografía, y a T. Cabada, C. Bacaicoa y J. Olier, del Servicio de Radiología, por su continua disponibilidad y generosa colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abel TW, Baker SJ, Fraser MM, et al. Lhermitte-Duclos disease: a report of 31 cases with immunohistochemical analysis of the PTEN/AKT/mTOR pathway. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:341-9.
2. Betchel JT, Patton JM, Takei Y. Mixed mesenchymal and neuroectodermal tumor of the cerebellum. *Acta Neuropathol*. 1978;41:261-3.
3. Brat DJ, Scheithauer BW, Eberhart CG, Burger PC. Extraventricular neurocytomas: pathologic features and clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1252-60.
4. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Surgical neuropathology update: a review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system. 4.^a ed. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132: 993-1007.
5. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery*. 1988;23: 545-56.
6. Dumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol*. 1993;3:283-95.
7. Eng C, Murday V, Seal S, et al. Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease in a family: a single genetic syndrome with pleiotropy? *J Med Genet*. 1994;31:458-61.
8. Figols-Ladrón de Guevara J, Lafuente-Sánchez JV. El meduloblastoma. *Rev Neurol*. 2006;43: 213-7.
9. Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F, et al. Central neurocytoma. An electron-microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol*. 1982;56:151-6.
10. Horstmann S, Perry A, Reifenberger G, et al. Genetic and expression profiles of cerebellar liponeurocytomas. *Brain Pathol*. 2004;14: 281-9.

Capítulo 13. Tumores de estirpe neuronal en la fosa posterior

11. Kleihues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: World Health Organization; 2000.
12. Komori T, Scheithauer BW, Hirose T. A rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle: infratentorial form of dysembryoplastic neuroepithelial tumor? *Am J Surg Pathol.* 2002; 26:582-91.
13. Kuchelmeister K, Demirel T, Schlörner E, Bergmann M, Gullotta F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour of the cerebellum. *Acta Neuropathol.* 1995;89: 385-90.
14. Lagares A, Gómez PA, Lobato RD, Ricoy JR, Ramos A, De la Lama A. Ganglioglioma of the brain-stem: report of three cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 2001;56:315-24.
15. Lhermitte J, Duclos P. Sur un ganglioneurome diffus du cortex du cervelet. *Bull Assoc Fr Etude Cancer.* 1920;9:99-107.
16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: World Health Organization; 2007.
17. Nowak DA, Trost HA, Porr A, Stölzle A, Lumenta CB. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic gangliocytoma of the cerebellum). *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103:105-10.
18. Rades D, Schild SE, Ikezaki K, Fehlaue F. Defining the optimal dose of radiation after incomplete resection of central neurocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:373-7.
19. Rades D, Schild SE, Fehlaue F. Prognostic value of the MIB-1 labeling index for central neurocytomas. *Neurology.* 2004;62:987-9.
20. 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;15:23-8.
21. Rousseau A, Kujas M, Bergemer-Fouquet AM, Van Effenterre R, Hauw JJ. Survivin expression in ganglioglioma. *J Neurooncol.* 2006;77:153-9.
22. Safavi-Abbasi S, Di Rocco F, Chantra K. Posterior cranial fossa gangliogliomas. *Skull Base.* 2007;17: 253-64.
23. Vaquero J, Coca S. Patología tumoral del sistema nervioso. Madrid: Edimsa; 2004.
24. Villarejo F, Madero L. Tumores del SNC en niños. Madrid: Ergón; 2007.
25. Zhou XP, Marsh DJ, Morrison CD, et al. Germline inactivation of PTEN and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway cause human Lhermitte-Duclos disease in adults. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1191-8.

Ependimomas de la fosa posterior

M. Arrázola Schlamilch¹, A. Bollar Zabala¹, I. Ruiz Díaz², C. Blanco García³ y E. Urculo Bareño¹

¹Servicios de Neurocirugía, Hospital Donostia, San Sebastián

²Servicios de Anatomía Patológica, Hospital Donostia, San Sebastián

³Servicios de Oncología Radioterápica, Hospital Donostia, San Sebastián

INTRODUCCIÓN

Los ependimomas son tumores que derivan de las células ependimarias que surgen del tubo neural. Este origen explica su estrecha relación con el sistema ventricular, canal central de la médula y *filum terminale*. Representan aproximadamente entre el 3-9% de los tumores neuroepiteliales, ascienden al 6-12% en la infancia y llegan hasta el 30% en los niños menores de 3 años, con una incidencia a esta edad de 3,9 casos/millón/año¹⁰. En su conjunto, 2/3 de los ependimomas se localizan en la fosa posterior, siendo esta localización la preferente en la infancia. En el adulto, sin embargo, la localización supratentorial suele ser algo mayor que la infratentorial^{3,9}.

Por su origen ependimario se localizan casi invariablemente, un 82% de los casos, en relación con el suelo del IV ventrículo e invadiéndolo a menudo. El 8% se localiza en el techo del IV ventrículo, el 5% crece en los recesos laterales y los restantes se originan en el cerebelo sin conexión ependimaria. Los tumores del techo se originan a partir del velo medular inferior y se extienden hacia los recesos laterales sin invadir el pedúnculo cerebeloso medio. Los tumores que

se originan en los recesos laterales son los que infiltran los pedúnculos cerebelosos. Cuando ocupan la totalidad de la cavidad ventricular crecen hacia el exterior, extendiéndose a las amígdalas cerebelosas y situándose dentro de la cisterna magna o atravesando el orificio de Luschka hacia el ángulo pontocerebeloso².

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y GENÉTICAS

Los ependimomas muestran unos hallazgos histopatológicos caracterizados por la presencia de rosetas ependimarias y seudorosetas perivasculares. Las rosetas ependimarias están constituidas por células columnares dispuestas alrededor de una luz central. Las mitosis son raras y la presencia ocasional de necrosis sin pseudoempalizada es compatible con el diagnóstico de ependimoma grado II⁸.

La clasificación de la OMS considera los siguientes subgrupos en los tumores ependimarios⁸:

- Grado I: subependimoma. Se presenta casi siempre en la parte inferior del IV ventrículo. Es infrecuente en niños y representa la variedad más benigna.

Tumores de la fosa posterior

- Grado I: ependimoma mixopapilar. Se origina casi exclusivamente en cono medular y *filum*, aunque existen algunas descripciones de estos tumores en la fosa posterior.
- Grado II: ependimoma de bajo grado, con las variantes de: celular, papilar, de células claras, localizado frecuentemente a nivel supratentorial y el ependimoma tanácítico, localizado preferentemente a nivel medular.
- Grado III: ependimoma anaplásico.

Desde el punto de vista histológico los ependimomas de fosa posterior muestran características similares a los ependimomas supratentoriales o de médula espinal, aunque presentan con mayor frecuencia cambios anaplásicos, sobre todo en niños.

Las características de anaplasia, como en otras localizaciones, son, entre otras, alta celularidad y escasa diferenciación. La presencia de necrosis geográfica es especialmente frecuente, y no representa un criterio de malignidad en ausencia de proliferación vascular, actividad mitótica elevada o alto índice de proliferación (Fig. 1).

En cuanto a las alteraciones moleculares, las más frecuentes son las que afectan al cromosoma 22. Se han descrito asimismo ganancias de 1q en relación con imágenes de anaplasia en niños. Este evento a nivel de ARNm se correlaciona con aumento de la expresión de algunos genes como *PRELP*, *EPHX1*, *FY* y *HSPA6*. Por otra parte, ganancias de 7q y 9p así como pérdidas de 17 y 22 fueron significativamente más comunes en las recurrencias al ser comparadas con los ependimomas primarios^{14,18}.

CLÍNICA

Dada su íntima relación con el IV ventrículo cursan con signos y síntomas de hipertensión intracraneal por hidrocefalia, afectación cerebelosa y afectación de pares craneales, aislados o en combinación. La clínica es similar a la de otros tumores de fosa posterior, y, por lo tanto, no hay ningún dato clínico específico que permita sospechar que se trata de un ependimoma infratentorial³.

La elevación de la presión intracraneal en pacientes con tumores de fosa posterior se debe a la hidrocefalia obstructiva, producida por la compresión de las vías de circulación del LCR,

bien sea a nivel del IV ventrículo, acueducto o agujero de Luschka y Magendie.

Entre las manifestaciones clínicas de la hipertensión intracraneal se encuentran las náuseas y los vómitos, acompañados o no de cefalea. Los vómitos suelen ser de predominio matutino y se producen por un aumento de la presión intracraneal o una compresión directa del tumor sobre el núcleo vagal del bulbo. Igualmente, es frecuente la presencia de papiloedema, que representa un buen indicador de la intensidad de la hidrocefalia¹⁰.

Como síntomas relacionados con la afectación cerebelosa del tumor podemos encontrar los trastornos del equilibrio, ataxia, hipotonía y *nistagmus*. La alteración del equilibrio se suele presentar en aquellos tumores localizados a nivel de la línea media, provocando alteraciones de la bipedestación y la marcha. Por el contrario, la ataxia es un síntoma característico de las lesiones de los hemisferios cerebelosos. También es frecuente la presencia de una hipotonía relacionada con lesiones del neocerebelo. El *nistagmus* espontáneo se suele presentar en lesiones de los hemisferios cerebelosos o del vermis posterior.

Los pares craneales se suelen afectar en aquellos tumores que se extienden hacia los recesos laterales o el ángulo pontocerebeloso, siendo una de las alteraciones más frecuentes la presencia de estrabismo. Cuando el tumor se extiende hacia el agujero occipital, creciendo en el canal cervical, pueden dar lugar a rigidez y limitación de la movilidad cervical¹⁰.

En niños menores de 2 años con las fontanelas abiertas, puede haber macrocefalia, irritabilidad, vómitos, somnolencia, rechazo del alimento e incluso ojos en puesta del sol.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

La radiología simple de cráneo suele ser útil en niños muy pequeños, en los que se puede encontrar los signos radiológicos de la hipertensión intracraneal, como diastasis de las suturas, erosiones de la silla turca e impresiones digitiformes.

La TC suele ser el primer estudio que se realiza ante la sospecha de un tumor de fosa posterior. Esta exploración suele mostrar una lesión ocupante de espacio dentro del IV ventrí-

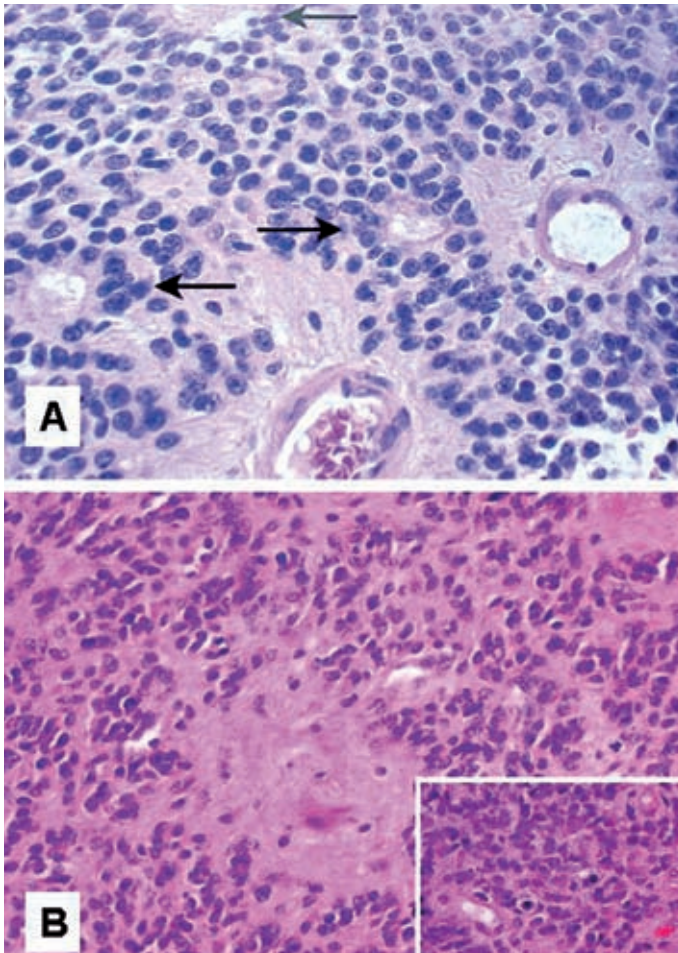


Figura 1. A: disposición de las células tumorales formando pseudoempalizadas perivasculares. Características rosetas ependimarias (flechas). **B:** celularidad tumoral de apariencia anaplásica con elevado índice mitótico (recuadro inferior) característica de un ependimoma maligno.

culo. Los ependimomas aparecen como tumores sólidos y bien delimitados. La mayoría son isodensos, aunque también pueden presentarse como hipo o hiperdensos, con un realce homogéneo tras la inyección de contraste. El 50% de los casos presentan calcificaciones, siendo frecuente la presencia de quistes, presentando la mayoría de los casos una hidrocefalia obstructiva. En un 13% de los casos se aprecian zonas de hemorragia intratumoral, pudiendo estar los ependimomas del IV ventrículo rodeados de un halo peritumoral de LCR o de edema.

La RM es el método de elección, y nos permite identificar su localización así como la rela-

ción con áreas y estructuras anatómicas de interés. Típicamente se visualizan de forma hipointensa en T1 e hiperintensos en T2. Se realzan de forma homogénea tras la administración del contraste y pueden contener áreas heterogéneas en la señal como consecuencia de hemorragias, necrosis o calcificaciones (Fig. 2). Mediante la técnica de RM-espectroscopia se puede establecer una aproximación diagnóstica al tipo histológico tumoral. Igualmente, la RM es muy útil para conocer la extensión del tumor cuando éste sobrepasa los límites del ventrículo, a la vez que permite establecer su relación con el IV ventrículo. Igualmente, es muy útil para el despistaje de metástasis leptomenígea¹⁰.

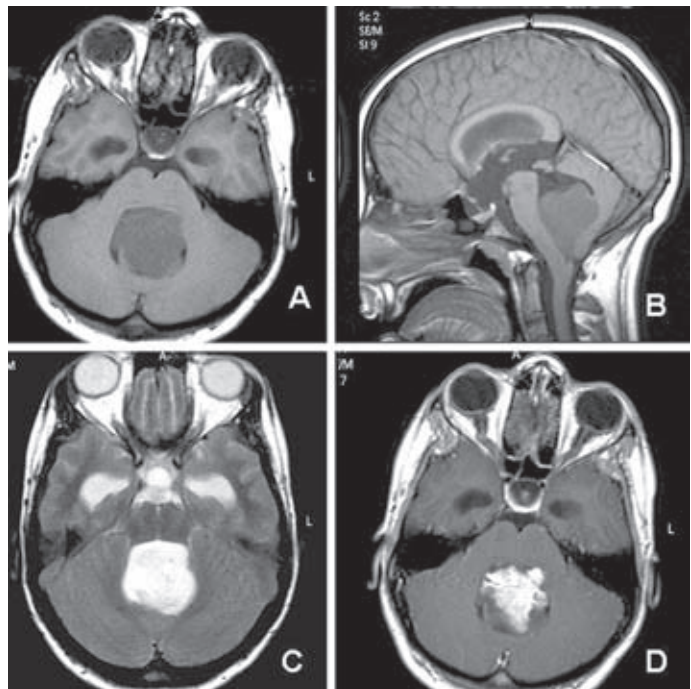


Figura 2. Características de los endimomas de fosa posterior en RM. **A y B:** hipointensos en secuencias potenciadas en T1 (cortes axial y sagital). **C:** hiperintensos en secuencias potenciadas en T2. **D:** realce heterogéneo tras la administración de gadolinio.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS EPENDIMOMAS DE LA FOSA POSTERIOR

La edad parece ser uno de los factores pronósticos más importantes. En este sentido, los niños mayores de 3 años presentarán una supervivencia a 5 años entre el 50-80% frente a los niños menores de 3 años con una supervivencia a 5 años entre el 10-50%. Se ha sugerido que los tumores embrionales de los niños son biológicamente diferentes a los de los adultos, y podría ser una de las causas del peor pronóstico observado en los niños frente a los adultos. Igualmente, el diferir la RT en los niños por temor a los efectos adversos, podría ser otra de las causas del peor pronóstico observado en los niños¹.

El grado de extirpación quirúrgica es otro de los factores pronósticos de mayor importancia en los endimomas de fosa posterior. De esta forma, la resección quirúrgica completa del tumor se puede considerar como el factor pronóstico de mayor importancia, lo que hace justificable la valoración de una segunda cirugía en el caso de existir restos tumorales (Fig. 3). El grado de ex-

tirpación quirúrgica estará íntimamente relacionado con la localización microanatómica tumoral. En este sentido, los tumores que se originan a nivel de los recesos laterales son los que presentan una mayor dificultad para ser extirpados en su totalidad, asociándose, por lo tanto, con un peor pronóstico. También es frecuente la resección incompleta en aquellos tumores del suelo del IV ventrículo que crecen infiltrando el triángulo del hipogloso y vago. Por el contrario, los tumores que se originan en el techo del IV ventrículo suelen ser extirpados en su totalidad. Si la resección no ha sido completa es frecuente su recidiva, mientras que si la resección ha sido completa el pronóstico es mejor^{5,6,15}.

Con respecto al grado histológico de la OMS, lo que es cierto para los astrocitomas parece no ser cierto para los endimomas. Numerosos estudios señalan que las características histológicas, clásicamente consideradas en la valoración de todos los gliomas, no tienen valor como factor pronóstico en los endimomas. Características histológicas como la celularidad, mitosis, proliferación vascular, necrosis y atipia no parecen alterar la supervivencia en los

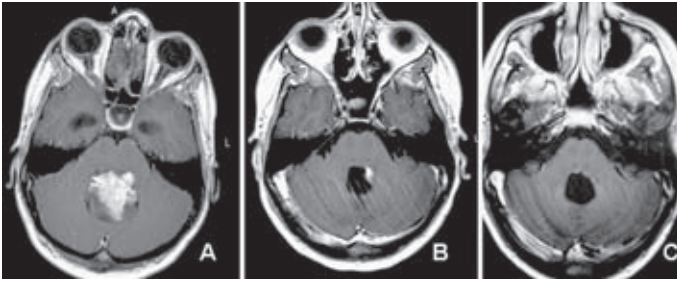


Figura 3. A: RM preoperatorio de un ependimoma de IV ventrículo. **B:** RM postoperatoria tras la primera cirugía, observándose un resto tumoral a la altura del pedúnculo cerebeloso superior izquierdo. **C:** RM postoperatoria tras la segunda cirugía, sin evidencia de resto tumoral.

ependimomas. Por el contrario, el índice mitótico sí parece tener relación con el pronóstico de estos tumores. Por otra parte, el grado histológico de la clasificación de la OMS, ependimoma grado II frente al ependimoma anaplásico grado III, es un factor pronóstico en la supervivencia libre de síntomas en los niños, pero no en su supervivencia global¹⁷.

La diseminación tumoral es otro signo de peor pronóstico. Esta diseminación es más frecuente en los niños más pequeños con tumores localizados en la fosa posterior en los que se ha realizado una resección incompleta e histológicamente son más agresivos

Por el contrario, el sexo y el Karnofsky de estos pacientes no parecen tener relación con el pronóstico de estos tumores.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía es la primera indicación del tratamiento de estos tumores, y su resección completa puede ser curativa en algunos casos. Sin embargo, la radicalidad de la cirugía es difícil, ya que la exéresis completa sólo se puede realizar en aproximadamente un 50% de los casos. Esta dificultad para realizar una extirpación completa es la responsable del peor pronóstico de los ependimomas infratentoriales en relación con los supratentoriales.

Para el abordaje de estos tumores del IV ventrículo el paciente puede colocarse en posición sentada, decúbito lateral o en decúbito prono. La posición sentada permite un campo quirúrgico amplio y seguro a todas las estructuras de la línea media, a la vez que evita la acumulación de sangre y LCR en el campo quirúrgico. El mayor riesgo de esta posición es el embolismo aéreo. La posición en decúbito lateral evita los

riesgos de embolismo, al igual que la posición decúbito prono. Por el contrario, el mayor inconveniente de la posición decúbito prono es que ofrece un campo con mayor sangre y LCR, siendo mayor la dificultad para separar el tumor del suelo del IV ventrículo.

Una vez colocado el paciente, se realiza una incisión de piel desde el inión hasta la región cervical media. Posteriormente, se realiza una craneotomía suboccipital bilateral, y en caso de tumores extensos se precisa realizar una laminectomía de C1, y a veces de C2. La duramadre se abre en Y abriendo la cisterna magna para drenar LCR y exponer el tumor. El punto más conflictivo de la extirpación de estos tumores se encuentra en la implantación tumoral en el suelo del IV ventrículo, que debe extirparse totalmente para evitarse las recidivas, pero que puede condicionar las posibles secuelas de la cirugía. El grado de exéresis estará relacionado con la localización microanatómica del tumor, siendo los tumores que se originan a nivel de los recessos laterales los que más dificultad presentan para su extirpación completa. Igualmente, es frecuente la extirpación incompleta en los tumores que infiltran la región del hipogloso y vago, mientras que en los tumores del techo del IV ventrículo es frecuente la exéresis completa (Fig. 4). En esta parte de la cirugía hay que tomar la decisión sobre lo exhaustivo de la extirpación, valorando el posible daño neurológico posquirúrgico.

Las complicaciones postoperatorias más graves son el hematoma del IV ventrículo y el edema cerebeloso, que pueden provocar una compresión del tronco cerebral y una obstrucción en la circulación del LCR. La fístula de LCR a veces requiere un drenaje ventricular o lumbar externo o incluso una reintervención para el cierre de la duramadre.

Figura 4. A: RM preoperatorio de un ependimoma anaplásico en un niño de 3 años. El tumor ocupa todo el IV ventrículo extendiéndose hasta C2. **B:** RM postoperatoria con resección completa. Después de la cirugía se le aplicó tratamiento quimioterápico. Cuando cumplió los 5 años se realizó RT, con una dosis de 50 Gy.



En los niños se puede desarrollar un síndrome de mutismo cerebeloso caracterizado por una ausencia completa del lenguaje en un paciente despierto y sin lesión orgánica evidente. Su incidencia oscila entre un 8-13% en las operaciones de tumores infratentoriales. Este trastorno suele aparecer a las 24-48 h de la cirugía tras un periodo de lenguaje normal. Se trata de un trastorno transitorio que dura entre días y 6 meses. En la patogenia de este síndrome se han implicado diversos factores, aunque probablemente se relacione con lesiones bilaterales de los núcleos dentados².

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La RT forma parte rutinaria del tratamiento del ependimoma desde hace décadas, y, administrada de forma postoperatoria, ha sido considerada el tratamiento estándar en pacientes con ependimoma intracraneal. Aunque no existen estudios que, de forma definitiva, evalúen el beneficio de la RT, sí señalan un mejor pronóstico en pacientes tratados con RT postoperatoria en relación con aquellos tratados sólo con cirugía. Varias series clásicas confirman la contribución de la RT al control de la enfermedad, con supervivencias a 5 años entre el 45-63% con cirugía y RT frente al 13-23% de supervivencia a 5 años en los pacientes tratados sólo con cirugía⁷.

Sin embargo, en los niños menores de 3 años la RT postoperatoria no está uniformemente aceptada debido al riesgo de toxicidades tardías. Se han propuesto esquemas de poli-QT con objeto de retrasar o evitar la RT¹⁹. Los resultados de estos esquemas terapéuticos conllevan índices

de control de enfermedad inferiores a los obtenidos con los esquemas clásicos de RT postoperatoria, siendo imposible identificar subgrupos de pacientes con buen pronóstico tras cirugía y QT que puedan evitar el tratamiento con RT⁴.

Los ependimomas presentan una predisposición para la diseminación craneoespinal a través del LCR. La incidencia de esta diseminación varía en la literatura, llegando a presentarse hasta en un 12% de los casos. En un principio, diferentes series señalaban una alta frecuencia de diseminación en el neuroeje en los ependimomas de alto grado de fosa posterior, aconsejando en estos casos la irradiación craneoespinal. Sin embargo, la experiencia posterior mostró un número similar de recurrencias en el neuroeje, tanto cuando se realizaba una irradiación craneoespinal como cuando se aplicaba una irradiación local¹¹.

A pesar de existir un acuerdo general sobre la eficacia de la RT en el tratamiento de los ependimomas de fosa posterior, la selección del volumen de tratamiento ha sido motivo de controversia desde 1990. Actualmente, es conocido que un importante porcentaje de las recidivas se producen a nivel de la localización inicial del tumor y que el riesgo a la diseminación en el neuroeje es bajo. Además, no existe evidencia de que la progresión en el neuroeje pueda ser prevenida por una irradiación holocraneal o craneoespinal. Por lo tanto, la tendencia actual es realizar los tratamientos de RT limitados a la fosa posterior o al lecho tumoral¹³.

La irradiación local ha incluido tradicionalmente toda la fosa posterior con extensión inferior hasta C2 o 2-3 cm por debajo del límite

inferior de la lesión cuando ésta se extendía más allá del foramen *magnum*. La reducción en el volumen de tratamiento para cubrir sólo el lecho tumoral inicial con margen, en vez de cubrir toda la fosa posterior completa, parece ser adecuada y es la base de los actuales tratamientos 3D.

Los datos en cuanto a dosis-respuesta en el ependimoma son incompletos. La mayoría de series confirman un mayor control de la enfermedad con dosis por encima de 45 Gy, siendo aceptada como estándar la dosis de 54 Gy en 30 fracciones sobre 6 semanas. En los escasos estudios en los que se valora la relación dosis-respuesta, se sugiere que un incremento en la dosis en la localización inicial influye positivamente en el pronóstico. Estos datos han llevado a plantear la aplicación de altas dosis en las zonas de resto tumoral con RT fraccionada o con técnicas de radiocirugía estereotáxica¹⁶.

El eje craneoespinal es tratado hasta una dosis de 36 Gy en caso de que la citología de LCR sea positiva o exista evidencia radiológica de siembra metastásica. Sin embargo, esta irradiación craneoespinal presenta unos beneficios equívocos. Por un lado, la tendencia al fallo local es superior al riesgo de diseminación en el neuroeje y, por otro, el beneficio en pacientes con diseminación en el neuroeje es cuestionable debido a que la dosis administrada a nivel medular no puede considerarse curativa.

Actualmente, dependiendo de la técnica de inmovilización y de la experiencia del centro, se utilizan técnicas 3D o de IMRT con distribución de dosis conformada al volumen de interés y limitación de dosis en lóbulos temporales y región de hipotálamo-hipófisis, con un CTV definido entre 1-1,5 cm y un PTV como expansión adicional de 5-7 mm.

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

La QT se puede administrar en el tratamiento de los ependimomas de fosa posterior como adyuvancia asociada a otros tratamientos o en el caso de recidivas tumorales.

El empleo de QT en el manejo inicial de los ependimomas se basa en la modesta actividad que ha demostrado en los niños. La tasa de respuestas a agentes únicos es de aproximadamente un 10-15%. El cisplatino y etopósido son

los agentes que han demostrado una mayor actividad, aplicados tanto solos como en combinación con otros medicamentos.

La QT podría tener su papel en retrasar la RT craneal en pacientes menores de 3 años. Sin embargo, en la actualidad los resultados son poco concluyentes y harían falta estudios más rigurosos para poder justificarlo. Hoy en día, la administración de QT como monoterapia, sobre todo en aquellos con enfermedad residual, se debe considerar solamente dentro de un ensayo clínico¹².

En cuanto a la aplicación de la QT tras la cirugía y la RT postoperatoria, el beneficio es incierto. Algunas series han señalado que con esta estrategia se podría conseguir una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de hasta el 74%. Sin embargo, dos estudios aleatorizados no han demostrado un beneficio del tratamiento quimioterápico respecto a aplicar sólo RT tras la cirugía.

En el caso de recidivas tumorales, la QT (con o sin RT) podría tener su función en reducir la masa tumoral previamente a una nueva cirugía.

Por lo tanto, la QT se aplica en caso de recidivas tras la cirugía. En los niños de menor edad la QT a dosis altas logra mejores resultados en la supervivencia libre de enfermedad que la QT convencional, aunque ambas logren una supervivencia global similar.

CONCLUSIÓN

La extirpación quirúrgica completa, junto con la edad del paciente, son los factores pronósticos más importantes de los ependimomas de fosa posterior. Igualmente, el índice mitótico parece ser la característica histológica más importante en el pronóstico de estos tumores.

La incidencia de recidivas locales, la limitada efectividad de la QT y los efectos secundarios de la RT han llevado a realizar un gran esfuerzo en identificar la maquinaria molecular de los ependimomas con la esperanza de abrir una nueva vía de futuros tratamientos.

En el momento actual son necesarios estudios multicéntricos que incluyan aspectos citogenéticos y moleculares que aporten evidencias de los diferentes aspectos en el tratamiento del ependimoma infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agaoglu FY, Ayan I, Dizdar Y, Kebudi R, Gorgun O, Darendeliler E. Ependymal tumors in childhood. *Pediatric Blood Cancer*. 2005;45(3):298-303.
2. Gelabert-González M, García-Allut A, Fernández-Villa JM, González-García J, Martínez-Rumbo R. Ependimomas intracraneales. *Rev Neurol*. 2001;33(10):980-6.
3. Gil Salú JL, López Escobar M, Román Rodríguez P, López Sáez JB. Ependimomas intracraneales. En: Arraez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M, eds. *Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neurooncológico*. Barcelona: Nova Sición; 2003. p. 259-66.
4. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8:696-705.
5. Guyotat J, Signorelli F, Desme S, et al. Intracranial ependymomas in adult patients: analyses of prognostic factors. *J Neurooncol*. 2002; 60(3):255-68.
6. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, et al. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era. *Cancer*. 2004; 100:1230-7.
7. Kun LE. Tumors of the posterior fossa and the spinal canal. En: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al., eds. *Pediatric radiation oncology*. 4.a ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 89-133.
8. Louis N, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC; 2007. p. 68-70.
9. Lyons MK, Kelly PJ. Posterior fossa ependymomas: report of 30 cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 1991; 28(5):659-64.
10. Martínez-Lage JF. Ependimomas infratentoriales. En: Villarejo F, Madero L, eds. *Tumores del sistema nervioso central en niños*. Madrid: Ergon; 2007. p. 217-35.
11. Merchant TE, Haida T, Wang MH, et al. Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *J Neurosurg*. 1997;86:943-9.
12. Partap S, Graham P. Update on new treatments and developments in childhood brain tumors. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:670-4.
13. Paulino AC. The local field in infratentorial ependymoma: does the entire posterior fossa need to be treated? *Int J Radiation Oncology*. 2001;49:757-61.
14. Rickert C. Prognosis-related molecular markers in pediatric central nervous system tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63:1211-24.
15. Rogers L, Pueschel J, Spetzler R, et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas? *J Neurosurg*. 2005;102(4):629-36.
16. Shu HK, Sall WF, Maity A, et al. Childhood intracranial ependymoma. Twenty-year experience from a single institution. *Cancer*. 2007;110:432-41.
17. Spagnoli D, Tomei G, Ceccarelli G, et al. Combined treatment of fourth ventricle ependymomas: report of 26 cases. *Surg Neurol*. 2000; 54(1):19-26.
18. Tihan T, Zhou T, Holmes E, Burger PC, Ozuysal S, Rushing EJ. The prognostic value of histological grading of posterior fossa ependymomas in children: a Children's Oncology Group study and a review of prognostic factors. *Mod Pathol*. 2008; 21(2):165-77.
19. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, et al. Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. *Radiother Oncol*. 2005; 77:278-85.

Tumores de los plexos coroideos en la fosa posterior

M. Gelabert González, A. García Allut y A. Arcos Algaba

Servicio de Neurocirugía, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña

INTRODUCCIÓN

Los tumores de los plexos coroideos representan entre 0,3-3% de todos los tumores intracraniales del niño y entre 0,3-0,89 en el adulto¹², y aunque se han descrito casos congénitos²², más de la mitad de los tumores aparecen en niños menores de 10 años, y el 20% por debajo del año de edad⁸. En la infancia predominan las localizaciones en los ventrículos supratentoriales, siendo excepcionales en el IV ventrículo, donde únicamente representan entre el 10-15% de todos los tumores de plexos^{26,35,42} y el 2% de todos los tumores de la FCP. Por el contrario, en los adultos se produce la situación inversa, y los papilomas de ventrículos laterales y tercer ventrículo tienen una incidencia ínfima (< 1%), mientras que la gran mayoría se sitúan en la fosa craneal posterior. En el compartimiento infratentorial, los papilomas pueden situarse fuera de la cavidad ventricular y suelen extenderse del ventrículo hacia el ángulo pontocerebeloso atravesando el foramen de Lushka o hacia la cisterna magna si atraviesan el orificio de Magendie³. Excepcionalmente, se han descrito casos en los hemisferios cerebelosos o ángulo sin conexión ventricular, así como casos intraparenquimatosos en el tronco cerebral, ca-

sos bilaterales y también observaciones de casos multifocales^{6,8,12,23,26,28,37,38}.

El primer caso de plexopapiloma fue descrito por Guerard en 1832¹⁴ en un niño de 3 años, siendo Bielschowsky el primero en extirpar quirúrgicamente un plexopapiloma en 1902⁴. Sin embargo, no es hasta 1919 en que Perthes describe el primer caso con una supervivencia prolongada tras la extirpación quirúrgica²⁷.

Aunque en series antiguas existe un predominio de las mujeres sobre los varones, en casuísticas más recientes existe una tendencia al equilibrio entre ambos sexos¹⁸. No se han observado diferencias notables en su incidencia en relación con factores raciales o geográficos.

PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Macroscópicamente, son tumores formados por masas papilares, arborescentes, bien delimitadas, con crecimiento exofítico, que flotan en el interior de la cavidad ventricular que habitualmente se encuentra aumentada en su volumen, pudiendo alcanzar grandes tamaños. Su consistencia es blanda, y en ocasiones presentan sobre su superficie áreas de hemorragia reciente o

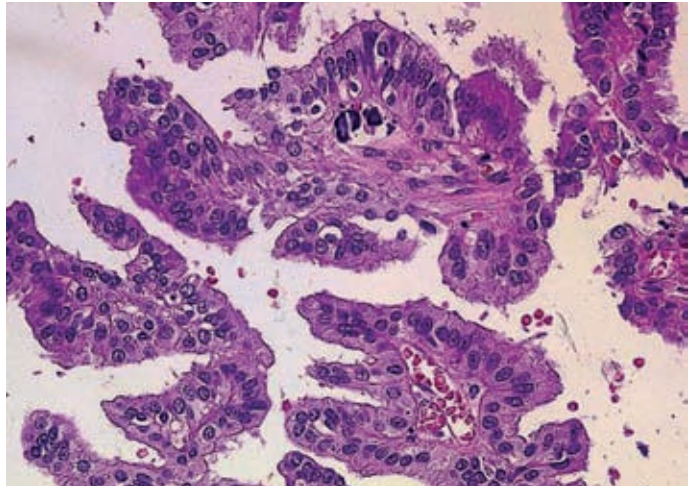


Figura 1. Imagen de papiloma de plexos coroideos en el que se observan células formando estructuras papilares (HE, 40×).

antigua. El 20% de los casos presentan calcificaciones, por lo que su consistencia es más dura.

Clásicamente, en el estudio histológico existen dos variedades diferentes: el PPC y el CPC⁹. En el papiloma el dato característico es la disposición de las células tumorales en una hilera alrededor de un eje conectivo vascular, en el que se hallan separadas por una membrana basal, formando una estructura vascular similar a la del plexo normal. Las células epiteliales son cilíndricas, con unos límites bien definidos y dispuestas casi siempre en una capa única. No se observan figuras de anaplasia ni de mitosis. El citoplasma es eosinófilo, sin blefaroplastos ni cilios, excepto en los casos infantiles, lo cual depende únicamente de que el desarrollo del tumor comienza precozmente en la fase en que el epitelio coroideo posee aún dichas estructuras (Fig. 1). Se han publicado también algunas variedades atípicas de papiloma, con incremento en la celularidad, mitosis, pleomorfismo nuclear, así como variedades con cambios rabdoideos.

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, los papilomas expresan marcadores epiteliales como el CAM 5.2, la proteína S-100, TPA, citoqueratina, prealbúmina, proteína gliofibrilar ácida, y en ocasiones LEU-7. La variedad carcinomatosa presenta positividad para el EMA, antígeno carcinoembriónico y menor reactividad para S-100.

El carcinoma de plexos coroideos es poco frecuente, representando entre el 20-30% de los

tumores de los plexos. La mayoría se presentan en niños y localizados en los ventrículos laterales²⁵, aunque excepcionalmente se han visualizado en el IV ventrículo¹⁷. En adultos, el diagnóstico de carcinoma de plexos debe hacerse con precaución al tratarse de un tumor excepcional en este grupo de edad, y es preceptivo realizar el diagnóstico diferencial con la metástasis de un adenocarcinoma.

Microscópicamente, se presenta como una neoplasia invasiva, con elevado grado de anaplasia e invasión del tejido subyacente, pero conservando una estructura focal similar a la apariencia normal de los plexos coroideos. Diversos autores han descrito criterios de malignidad, coincidiendo todos ellos en los siguientes parámetros: 1) pleomorfismo celular y nuclear; 2) presencia de un número excesivo de mitosis o mitosis aberrantes; 3) focos de necrosis, y 4) proliferación de estructuras vasculares con desaparición de los puentes de unión entre parénquima y estroma^{5,8}.

Aunque no se han encontrado factores genéticos claros ni incidencia familiar, la presencia de plexopapilomas en niños pequeños y neonatos hace suponer que muchos de estos tumores sean congénitos. Se han descrito algunos casos en gemelos, proponiendo, por lo tanto, una posible herencia autosómica recesiva⁴³.

A principios de la década de 1990 diferentes autores sugieren que el virus SV-40 puede influir en el desarrollo de papilomas de plexos en rato-

nes^{2,7}. Usando técnicas de PCR, se han encontrado secuencias del ADN del virus SV-40 en un 50% de casos analizados de plexopapilomas y en numerosos ependimomas^{39,41}. Sin embargo, hay que considerar que el 80% de la población mayor de 20 años es seropositiva para este virus².

En la literatura se citan casos de papilomas de plexos asociados con enfermedades con una base genética demostrada como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Aicardi o la enfermedad de Von Hippel-Lindau³³. Sevenet, et al.³² han relacionado algunos tumores del sistema nervioso (PNET, meduloblastomas, PPC) con mutaciones en el gen *hSNF2/INI1*, considerando que la mutación de este gen favorecería la formación de tumores: renales y extarrenales de estirpe rabdoide, PNET, meduloblastomas, etc., un complejo que él denomina como «síndrome de predisposición rabdoide». La penetrancia de esta enfermedad es alta, con la posibilidad de desarrollar tumores malignos antes de los 3 meses de edad.

Se han descrito numerosos desequilibrios cromosómicos tanto en los PPC como en los CPC: 17q (65%); 15q (62%); 17p (59%); 15p (56%); 19p (50%); 19q (41%); 112p y 112q (38%); 18q (35%); 210q (56%); 210p, y 222q (47%). También se han detectado varias pérdidas y ganancias cromosómicas: +12p; +12q, y +20p (60%); +1, +4q y +20q (53%); +4p (47%); +8q y +14q (40%); +7q, +9p y +21 (33%); -22q (73%); -5q (40%); -5p y -8q (33%)¹⁹. Debido a que se han aislado numerosos y diferentes *locus* en los papilomas y carcinomas de plexos se piensa que la base genética para ambos tipos de tumores debe de ser diferente.

CLÍNICA

La sintomatología de los tumores de plexos coroideos no es específica, y generalmente está en relación con el desarrollo de hipertensión intracraneal secundaria a la hidrocefalia^{38,42}.

El origen de la hidrocefalia puede ser multifactorial, y además del efecto obstructivo sobre el drenaje del IV ventrículo, se han postulado otros posibles mecanismos como el desarrollo de hidrocefalia areabsortiva secundaria a microhemorragias³⁶ o la hiperproducción de LCR³¹. Otros síntomas incluyen alteraciones del comportamiento, inestabilidad e hipotonía. Más raro es el

debut como hemorragia subaracnoidea, rinorrea de LCR, signos de afectación cerebelosa o disfunción del tronco cerebral¹⁰. En los papilomas del ángulo pontocerebeloso predomina la sintomatología cerebelosa, inestabilidad, disimetría, ataxia de la marcha y afectación de los pares craneales V, VII y VIII³⁵.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

En la TC se muestran habitualmente como lesiones hiperdensas con límites difusos (29%), lobulados (19%) o irregulares (52%), siendo éstos más frecuentes en la variedad carcinomatosa. Ocasionalmente son isodensos con el parénquima circundante, y presentan calcificaciones o focos de hemorragia reciente. Presentan un realce homogéneo y significativo tras la administración de contraste (Fig. 2). La arteriografía cerebral muestra la vascularización del tumor por ramas precentrales de la arteria cerebelosa superior que se encuentran hipertróficas y tortuosas, o de ramas bulbares y vermianas de la PICA. En la variedad carcinomatosa se pueden observar fistulas arteriovenosas precoces⁸.

En RM se manifiestan con una señal intermedia en T1 e hiperseñal en T2. Pueden presentar áreas hipointensas curvilíneas en su interior correspondientes a vasos sanguíneos o zonas de vacío correspondientes a calcificaciones, y áreas más o menos grandes de hemorragia en diferentes fases de evolución. El estudio multiplanar permite mejor definición de los tumores, sus relaciones anatómicas y discriminación de su localización intraventricular (Fig. 3). En los carcinomas se observa una señal irregular en T1, T2 y densidad protónica. Además, como tienden a invadir el parénquima circundante, pueden provocar edema peritumoral con incremento de la señal en la sustancia blanca en la secuencia T2. En ambos tipos histológicos, la administración de gadolinio produce un realce significativo del tumor^{6,10}. En la mayoría de los casos se puede apreciar hiperseñal periventricular traduciendo el edema intersticial o reabsorción transependimaria secundaria a la hidrocefalia. En los casos malignos es útil para el diagnóstico de la diseminación leptomenígea.

En espectroscopia por RM, en los tumores de plexos es característico un pico prominente de colina y la ausencia de NAA¹⁶. Recientemente, Krieger, et al.²⁰ han podido diferenciar por es-

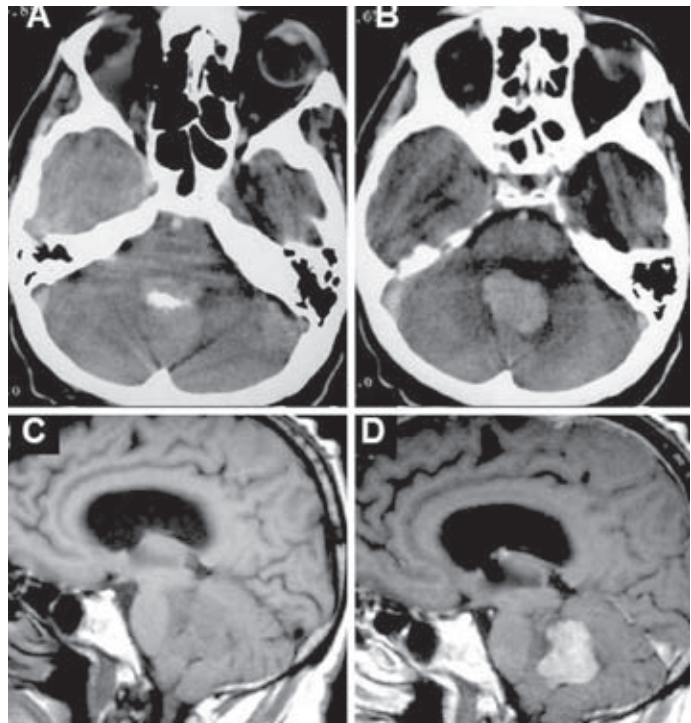


Figura 2. **A y B:** TC sin y con contraste. **C y D:** RM secuencia en T1 sin y con contraste correspondiente a un papiloma de plexos del IV ventrículo.

pectrocopia de RM los papilomas de los carcinomas de plexos; en los primeros observa un pico elevado de mI (mioinositol) y la creatina es difícil de detectar, mientras que en los carcinomas existe un gran pico de colina y el mI no está elevado. Además, el índice glutamato + glutamina/Cho (Glx) es significativamente más alto en los papilomas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los tumores de plexos coroides, independientemente del tipo histológico, es la cirugía radical. El primer problema que se plantea es el tratamiento de la hipertensión intracraneal secundaria a la hidrocefalia mediante la implantación de una válvula de derivación, un drenaje ventricular externo o una ventriculostomía endoscópica. Todos los sistemas reducen la presión endocraneal, mejorando el estado clínico del paciente, y disminuyen el riesgo de fístula postoperatoria.

El drenaje ventricular externo evita los numerosos problemas derivados de la implantación

valvular y permite en el postoperatorio mantener un drenaje de restos hemáticos. Como contrapartida, si se mantiene un periodo prolongado de tiempo, el riesgo de infección es elevado.

Con la implantación valvular se consigue una evacuación más ordenada del LCR, pero por el contrario exponemos al paciente a complicaciones secundarias a la derivación, habiéndose descrito casos de ascitis por la excesiva producción de LCR o el desarrollo de metástasis peritoneales^{8,34}.

Como alternativa a la válvula y al drenaje externo, la ventriculocisternostomía premamilar es una buena opción, ya que permite la salida del líquido desde el III ventrículo hacia las cisternas basales, evitando las complicaciones de los otros sistemas¹. Sin embargo, debido al posible origen multifactorial de la hidrocefalia, la derivación interna puede no funcionar y ser necesario recurrir a un sistema de derivación extracraneal.

El acceso al tumor se realiza con craneotomía o craniectomía suboccipital media, no siendo

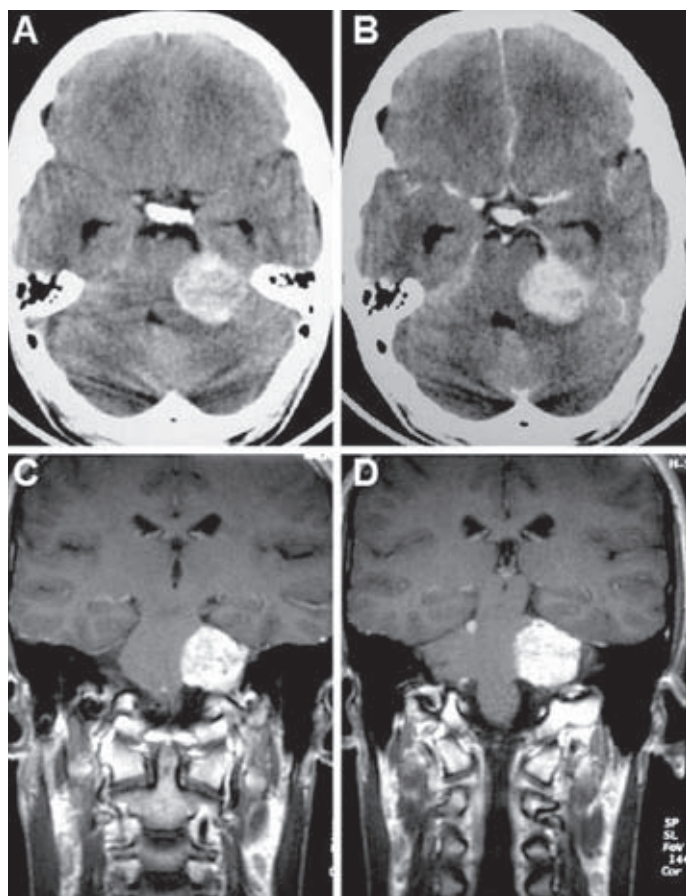


Figura 3. A y B: TC con contraste. **C y D:** RM secuencia T1 con contraste correspondiente a un papiloma de plexos del ángulo pontocerebeloso.

necesario habitualmente reseca los arcos posteriores del atlas y axis. El abordaje clásico para acceder al IV ventrículo es empleando una vía transvermiana, sin embargo el abordaje telovelar abriendo la fisura cerebelomedular permite también un acceso fácil a la cavidad ventricular sin necesidad de seccionar el vermis. Para los plexo-papilomas localizados en el ángulo pontocerebeloso se emplea un abordaje retrosigmoideo estándar.

Es importante controlar las ramas coroideas de las PICA y AICA que normalmente irrigan el tumor para reducir en lo posible la pérdida de sangre y la hemorragia intraventricular²⁹. Debe tenerse especial cuidado en la disección del tumor de sus adherencias con el suelo del ventrículo o con los pares craneales cuando asientan

en el ángulo pontocerebeloso. El empleo de la coagulación bipolar y el aspirador ultrasónico conceden a la cirugía un amplio margen de seguridad y facilitan la extirpación completa del tumor, que casi siempre es posible en las variedades benignas. En el carcinoma de plexos, la infiltración del suelo del IV ventrículo dificulta la extirpación completa, que únicamente es posible en el 40% de los pacientes⁴⁰.

El problema de la persistencia de hidrocefalia tras la extirpación del tumor aparece hasta en un 40% de los casos, atribuyéndose a la contaminación del LCR por sangre durante la cirugía, la descamación celular del tumor, el incremento de proteínas o la endimitis inflamatoria⁸.

La mortalidad postoperatoria oscila entre el 0-20%³⁵, y entre las complicaciones posquirúrgi-

cas más frecuentes hay que destacar el hematoma intraventricular que provoca compresión del tronco cerebral e hidrocefalia obstructiva de enorme gravedad si no existe un drenaje externo. El edema es otra complicación grave, y está motivado por la manipulación, tracción y coagulación sobre las paredes ventriculares.

La meningitis puede ser aséptica relacionada con la irrigación del campo operatorio, reactiva a la degradación de la sangre que contamina el espacio subaracnoideo o a toxinas liberadas por el tumor. Si existen datos clínicos de meningitis debe realizarse una determinación analítica del líquido, para descartar que se trate de una contaminación bacteriana que precise de un tratamiento antibiótico específico.

La fístula de LCR está en relación con un cierre incompleto de la duramadre, y el riesgo se ve incrementado si existe asociado un trastorno en la circulación licuoral. Para su prevención es importante la impermeabilización dural con cola de fibrina y el empleo de un drenaje ventricular al menos hasta el tercer día del postoperatorio.

El mutismo es un trastorno caracterizado por la pérdida completa del habla en un paciente consciente, sin la existencia de una lesión orgánica evidente^{11,30}. Este trastorno no suele aparecer en el postoperatorio inmediato sino entre 24-72 h tras la cirugía, y su duración es de entre 4-16 semanas. En estos casos el nivel de conciencia es bueno, la comprensión del lenguaje correcto y el niño puede comunicarse mediante gestos. Probablemente se encuentra en relación con lesiones bilaterales de los núcleos dentados¹¹.

El empleo de RT en estos tumores es controvertido, y en el caso de papilomas sólo debería indicarse en resecciones incompletas o recidivas que no puedan ser tratadas mediante un segundo tiempo quirúrgico.

Recientemente se han publicado algunas pequeñas series en las que se utiliza QT (ciclofosfamida, vincristina, cisplatino y etopósido) con diferentes respuestas clínicas^{13,22}. Sin embargo la única indicación absoluta para la QT sería en niños menores de 3 años con resecciones incompletas o que desarrollan metástasis²⁴.

En los carcinomas no existen dudas de que los pacientes deben ser sometidos a tratamiento oncológico específico. Wrede, et al.⁴⁰ publican recientemente un metaanálisis sobre 255 pacien-

tes intervenidos quirúrgicamente de carcinoma de plexos coroideos de diferentes localizaciones. En este análisis destacan que únicamente se realizó resección completa en el 36% de los pacientes; se empleó RT local en el 34% de los casos con dosis fraccionadas alrededor de 54 Gy, y en un grupo de 31 pacientes se utilizó RT craneoespinal. Los pacientes recibieron múltiples y diferentes protocolos de QT, predominando el empleo de: etopósido, ciclofosfamida, vincristina, cisplatino, etc. En el análisis de la serie observan que existe un pronóstico significativamente mejor en los casos de resección completa (supervivencia a los 5 años del 58%) en relación con las resecciones parciales (20,9%). La RT se observó como un importante factor pronóstico a los 5 años, obteniendo supervivencias del 47,4 y 25,2% entre los que recibieron y no recibieron radiaciones. En el caso de la QT el intervalo libre de enfermedad entre ambos grupos fue del 46,4 y 27,6%, respectivamente.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En los papilomas de plexos la curación se obtiene en más del 90% de los casos, y ésta pasa por la resección completa del tumor; el índice de recidiva es bajo^{12,27} y la posibilidad de diseminación a través del LCR es escasa, aunque se han descrito metástasis intraventriculares, subaracnoideas, leptomenígeas e intraparenquimatosas²¹.

Los carcinomas de plexos tienen una gran tendencia a recidivar en los primeros meses tras la cirugía y a pesar del tratamiento con QT y/o RT⁴⁰. Más de la mitad de los carcinomas de plexos tienden a provocar metástasis tanto en el espacio subaracnoideo como en pulmón, pleura, peritoneo o huesos^{15,38}, y la supervivencia se sitúa alrededor del 50% a los 5 años, y las causas más importantes de mortalidad son la recidiva local y la diseminación metastásica²⁵. En los casos de recidiva o extirpación incompleta, la segunda cirugía contribuye a mejorar el pronóstico de forma sensible, con una supervivencia a los 2 años del 69% en los casos reoperados comparado con el 30% en los no reintervenidos⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguas-Valiente J, Ferrer E. Utilidad de la neuroendoscopia en el manejo de la hidrocefalia no comunicante. *Rev Neurol*. 1999;29:193-7.

2. Bergsagel DJ, Finegold MJ, Butel JS, Kupsky WH, Garcea RL. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *N Engl J Med*. 1992;326: 988-93.
3. Beskonakli E, Çaylı S, Bostanci U, Kulaçoğlu S, Yalçınlar Y. Choroid plexus papillomas of the posterior fossa: extraventricular extension, intraventricular and primary extraventricular location. Report of four cases. *J Neurosurg Sci*. 1998;42:37-40.
4. Bielschowsky M, Unger E. Zur Kenntnis der primären Epithelgeschwulste der Adergeflechte des Gehirns. *Arch Klin Chir*. 1906;81:61-82.
5. Carpenter DB, Michlesen J, Hays A. Carcinoma of the choroid plexus. Case report. *J Neurosurg*. 1982;56: 722-7.
6. Coates TL, Hinshaw DB, Peckman N. Paediatric choroid plexus neoplasms: MR, CT and pathologic correlation. *Radiology*. 1989;173:81-8.
7. Chen JD, Van Dyke T. Uniform cell-autonomous tumorigenesis of the choroid plexus by papovavirus large T antigens. *Mol Cell Biol*. 1991;11: 5968-76.
8. Ellenbogen RG, Winston KR, Kupsky WJ. Tumors of the choroid plexus in children. *Neurosurgery*. 1989;25:327-35.
9. Gaudio RM, Tacconi L, Rossi M. Pathology of choroid plexus papillomas a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 1998; 100:165-86.
10. Gelabert M, Prieto A, Bollar A, García A, Martínez R. Papiloma de plexos coroideos de IV ventrículo. Diagnóstico mediante resonancia nuclear magnética. *Rev Esp Neurol*. 1987;2:275-6.
11. Gelabert M, Bollar A, Allut AG, Reyes F. Mutismo transitorio secundario a exéresis de tumor de fosa posterior. *Neurocirugía*. 1990;1(4): 227-31.
12. Gelabert M, Fernández JM, López E, González J, García A. Tumores de plexos coroideos. *Rev Neurol*. 2001;33:177-83.
13. Gianella-Borradori A, Zeltzer PM, Bodey B, Nelson M, Britton H, Marlin A. Choroid plexus tumors in childhood: response to chemotherapy, and immunophenotypic profile using a panel of monoclonal antibodies. *Cancer*. 1992;69: 809-16.
14. Guérard M. Tumeur fongense dans le ventricule droit du cerven chez une petite fille de trois ans. *Bull Soc Anat Paris*. 1832;8:211.
15. Hayakawa I, Fusiwara K, Tsuchida T, Aoki M. Choroid plexus carcinoma with metastasis to bone. *Neurol Surg*. 1979;7:815-8.
16. Horska A, Ulug AM, Melhem ER, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of choroid plexus tumors in children. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14:78-82.
17. Imai H, Kudo M. Malignant choroid plexus papilloma of the IV ventricle. *Child's Nerv Syst*. 1991;7:109-11.
18. Johnson DL. Management of choroid plexus tumors in children. *Pediatr Neurosci*. 1989;15:195-206.
19. Kamaly-Asl LD, Shams N, Taylor MD. Genetics of choroid plexus tumors. *Neurosurg Focus*. 2006;20:10.
20. Krieger MD, Panigrahy A, McComb JG, et al. Differentiation of choroid plexus tumors by advanced magnetic resonance spectroscopy. *Neurosurg Focus*. 2005;18(6):4.
21. Leblanc R, Bekhor S, Melanson D, Carpenter S. Diffuse craniospinal seeding from a benign fourth ventricle choroid plexus. Case report. *J Neurosurg*. 1998;88:757-60.
22. Lippa C, Abroms IF, Davidson R, DeGirolani U. Congenital choroid plexus papilloma of the fourth ventricle. *J Child Neurol*. 1989;4:127-30.
23. Martin N, Pierot L, Sterker O, Mompoin D, Nahum H. Primary choroid plexus papillomas of the cerebellopontine angle: MR imaging. *Neuroradiology*. 1990;31:541-3.
24. McGirr SJ, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Quast LM, Shaw EG. Choroid plexus papillomas: long-term follow-up results in a surgically treated series. *J Neurosurg*. 1988;69:843-9.
25. Packer RJ, Perilongo G, Johnson D, et al. Choroid plexus carcinoma of childhood. *Cancer*. 1992;69: 580-5.
26. Pencalet P, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, et al. Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children. *J Neurosurg*. 1998;88:521-8.
27. Perthes GC. Glückliche Entfernung eines tumors des plexus choroideus am dem seiten ventrikel des Cerebrums. *Munch Med Wschr*. 1919;66:677-8.
28. Piquet V, De Tribolet N. Choroid plexus papilloma of the cerebellopontine angle presenting as a subarachnoid hemorrhage: case report. *Neurosurgery*. 1984;15:114-6.
29. Raimondi AJ, Gutiérrez FA. Diagnosis and surgical treatment of choroid plexus papillomas. *Child's Brain*. 1975;1:81-115.
30. Rekate HL, Grubb RL, Adam DM, Hahn JF, Ratcheson RA. Muteness of cerebellar origin. *Arch Neurol*. 1985;42:697-8.
31. Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. 5.a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
32. Sevenet N, Sheridan E, Amram D, Schneider P, Handgretinger R, Delatire O. Constitutional mutations of the hSNF5/IN1 gene predispose to a variety of cancers. *Am J Hum Genet*. 1999; 65:1342-8.
33. Sharma R, Rout D, Gupta AK, Radhakrishnan V. Choroid plexus papilloma. *British J Neurosurg*. 1994;8:169-77.
34. Spallone A, Pastore FS, Giuffrè R, Guidetti B. Choroid plexus papillomas in infancy and childhood. *Child's Nerv Syst*. 1990;6:71-4.
35. Tacconi L, Delfini R, Cantore G. Choroid plexus papillomas: considerations of a surgical series of 33 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138:802-10.
36. Talacchi A, De Micheli E, Lombardo C, Turazzi S, Bricolo A. Choroid plexus papilloma of the cerebellopontine angle: a twelve patients. *Surg Neurol*. 1999;51:621-9.
37. Tomita T, McLone DG, Flannary AM. Choroid plexus papillomas of neonates, infants and children. *Pediatr Neurosci*. 1988;14:23-30.
38. Wagle V, Melanson D, Ethier R, Bertrand G, Villemure JG. Choroid plexus papilloma: magnetic resonance computed tomography and angiographic observations. *Surg Neurol*. 1987;27:466-8.
39. Wang J, Garcea RL. Simian virus 40 DNA sequences in human brain and bone tumours. *Dev Biol Stand*. 1998; 94:13-21.
40. Wrede B, Liu P, Ater J, Wolff JE. Second surgery and the prognosis of choroid plexus carcinoma: results of a meta-analysis of individual cases. *Anticancer Res*. 2005;25:4429-33.
41. Wrede B, Liu P, Wolff JEA. Chemotherapy improves the survival of patients with choroid plexus carcinoma: a meta-analysis of individual cases with choroid plexus tumors. *J Neurooncol*. 2007;85: 345-51.
42. Yettou H, Marchal JC, Vinikoff L, et al. Papillomes des plexus choroïdes de l'enfant. À propos de 11 observations. *Neurochirurgie*. 1994; 14:227-32.
43. Zwetsloot CP, Kros JM, Paz G. Familial occurrence of tumours of the choroid plexus. *J Med Genet*. 1991; 28:492-4.

Las metástasis en la fosa posterior

R. Díez Valle

Servicio de Neurocirugía, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

INTRODUCCIÓN

Las metástasis representan el tumor más frecuente en todas las regiones del encéfalo, incluyendo la fosa posterior. Se calcula que un 20-40% pacientes con cáncer tendrán metástasis intracraneales, unos 100.000 pacientes al año en EE.UU., de las cuales entre un tercio y un cuarto son en fosa posterior. Aunque solemos hablar en general de metástasis «cerebrales», el término correcto sería el de metástasis «encefálicas».

Suponen, por lo tanto, un problema muy prevalente, pero hay que tener en cuenta a la hora de enfocar su estudio que no constituyen una entidad única sino una parte de la evolución de muchas otras entidades, que incluyen casi todos los tumores malignos. Esto tiene consecuencias para el manejo de un paciente concreto y para el conocimiento científico.

Desde el punto de vista del paciente concreto, hay que considerar siempre la metástasis en el contexto global de la enfermedad; es éste uno de los problemas neuroquirúrgicos en el que el manejo multidisciplinario es más importante.

Desde el punto de vista del conocimiento científico, las metástasis en fosa posterior de distintos tumores pueden compartir algunas ca-

racterísticas comunes por su localización, pero son en realidad entidades nosológicas diferentes cuyo estudio estamos mezclando y las conclusiones no pueden generalizarse fácilmente de unos estudios a otros sin tener en cuenta esa mezcla de histologías. Los estudios más rigurosos son aquellos que valoran por separado las metástasis de los diferentes tumores, son escasos para las metástasis en general, y aún más si nos centramos en metástasis de fosa posterior.

Un análisis detallado de las metástasis de cada tipo tumoral escapa ampliamente del objetivo de este libro; nos centraremos en unas líneas generales del enfoque práctico, especialmente para el neurocirujano. El lector interesado en profundizar en el tema puede encontrar mucha más información en los excelentes tratados de Sawaya¹¹ y Berger³.

EPIDEMIOLOGÍA

Como decíamos en la introducción, se estima que un tercio de las metástasis encefálicas se localizan en la fosa posterior. A partir de las cifras estimadas de metástasis se puede calcular que puede haber 5.000 casos anuales en España de metástasis en la fosa posterior. Pueden

Tumores de la fosa posterior

aparecer en cualquiera de los tejidos componentes de la fosa posterior, la inmensa mayoría son hematógenas, por lo que la frecuencia de su distribución sigue a la de la cantidad de aporte vascular. Lógicamente, pueden afectar también a cualquiera de los huesos que forman la fosa posterior, pero dado que esas lesiones están fuera de la duramadre, su manejo terapéutico es más parecido al de las lesiones óseas de cualquier localización, por lo que no las consideraremos en este capítulo. Teniendo esto en cuenta, las metástasis de fosa posterior son más frecuentes en cerebelo, menos en tronco, y, en tercer lugar, mucho más raras en duramadre. En cisternas aracnoideas pueden aparecer sobre todo en pacientes con enfermedad múltiple en SNC, en los que haya una extensión por meninges, pero se han descrito lesiones ventriculares o en ángulo pontocerebeloso sin enfermedad previa conocida.

Las metástasis diagnosticadas en los últimos años han aumentado, lo que se atribuye a más diagnóstico por mayor disponibilidad, mejores pruebas de imagen y también a una prolongación de la supervivencia de pacientes que tienen tumor estable, controlado con medicación. En algunos trabajos se ha apuntado la posibilidad de que algunos pacientes tengan su tumor controlado con bloqueadores biológicos, pero eso no impide el crecimiento de lesiones en el tejido cerebral en el que la penetración del fármaco es menor.

Los tumores que producen metástasis cerebrales con mayor frecuencia son los melanomas que parecen tener una cierta afinidad por el sistema nervioso, seguidos de los tumores pulmonares de célula pequeña. Los tumores de colon tienen también una tendencia algo mayor, y son los únicos en los que se ha descrito una frecuencia aumentada de metástasis en fosa posterior; entre un 35-55% de las metástasis de los tumores de colon son en fosa posterior. Al combinarse la frecuencia de metástasis con la frecuencia de presentación de cada tipo de tumor, encontramos que en casi todas las series cerca de la mitad de los casos de metástasis encefálicas son de pulmón, y siguen en frecuencia mama, melanoma, aparato digestivo y tumores renales. La metástasis cuyo tumor primario es desconocido ocupa un puesto variable en distintas series, porque depende mucho de cuánto se busque el primario y durante cuánto tiempo, pero en mu-

chos trabajos representa entre 5-12% y sería «el tercer tumor más frecuente».

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones posibles son las de cualquier tumor de fosa posterior, con las variaciones que corresponden a cada localización. Dado que las metástasis no tratadas son lesiones de crecimiento rápido, los síntomas suelen ser de corta duración.

Los signos y síntomas pueden deberse a hipertensión intracraneal por hidrocefalia o al efecto de masa local. Dado que la localización más frecuente es cerebelo, los más frecuentes son cefalea, mareo e inestabilidad y vómitos. En caso de compresión de tronco por crecimiento o por lesiones que lo afectan directamente, aparecerán síntomas y signos de pares craneales o de vías largas.

En el enfermo con un tumor ya conocido no es infrecuente que las metástasis sean hallazgos casuales, no sintomáticos, en un estadiaje de su tumor. Este dato debe tenerse en cuenta, porque es muy importante en la toma de decisiones. Evidentemente, encontrar una metástasis cerebral asintomática tiene un valor pronóstico desfavorable, pero el hallazgo de una lesión sintomática conlleva un valor pronóstico negativo aún mayor y el manejo puede cambiar según se trate de una lesión sintomática o asintomática.

DIAGNÓSTICO

Como todos los tumores hoy en día, el diagnóstico de presunción se puede establecer con alta fiabilidad con estudios de neuroimagen. Es de elección la RM con Gd por su mayor sensibilidad y especificidad. Una TC realizada en un aparato moderno y con contraste detectará la gran mayoría de las metástasis, especialmente si tienen un tamaño suficiente para ser sintomáticas, pero no es infrecuente encontrar casos en los que en TC se detecta una lesión única, y en RM se comprueba que en realidad son lesiones múltiples, y las lesiones pequeñas sólo se ven en RM. Cuando la decisión terapéutica depende de descartar esa multiplicidad, es recomendable la utilización de doble contraste o de contraste de alta concentración.

Las metástasis suelen ser lesiones captantes de contraste, puede ser una captación homo-

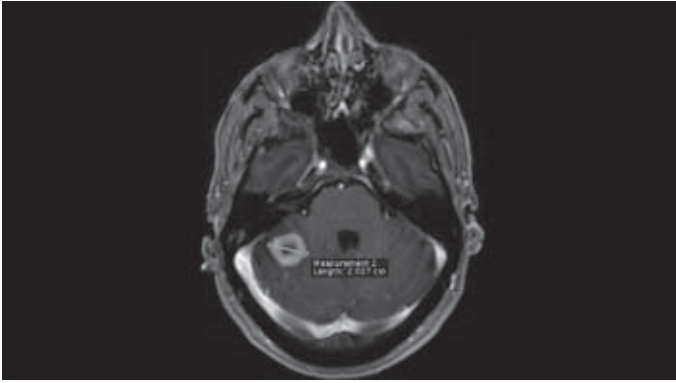


Figura 1. RM de una metástasis de fosa posterior.

génea, especialmente en las lesiones pequeñas; cuando superan un cierto tamaño, es frecuente que tengan un centro necrótico y el contraste se distribuye en anillo grueso. Pueden asociar quistes, a veces de gran tamaño; en casi todos los casos la pared de esos quistes será captante de contraste. Prácticamente, en todos los casos las lesiones se acompañan de edema, habitualmente, aunque no en todos los casos, importante con relación al tamaño de la lesión. Algunos tumores pueden tener características peculiares en alguna de las secuencias estándar, así, los melanomas son brillantes en T1 sin Gd por la presencia de melanina, y los tumores mucinosos de aparato digestivo, especialmente colon, pueden ser hipointensos en T2.

Las secuencias de RM más avanzadas pueden apoyar el diagnóstico de tumor frente a otras posibilidades, pero tampoco son definitivas de metástasis. La perfusión suele estar muy aumentada en el borde de la lesión, con una caída brusca en el tejido que la rodea. La espectroscopia en fosa posterior es de aplicación más limitada que en cerebro, aunque puede hacerse en algunos casos.

Con los estudios de imagen, el diagnóstico de una paciente en el que hay un tumor ya conocido activo, o tratado recientemente, suele ser sencillo. Dada la alta probabilidad *a priori* de metástasis en el paciente oncológico y la baja prevalencia de los tumores cerebrales, ante una imagen sugestiva de tumor, en estas circunstancias, puede hacerse un diagnóstico de presun-

ción con alto grado de certeza, pero debe recordarse que la certeza sólo se obtendrá con la confirmación histológica.

En el seguimiento de la enfermedad tratada, la RM con Gd es de nuevo la técnica de elección, pero en este caso la interpretación de los resultados es más compleja. Al aparecer la posibilidad de radionecrosis, la simple aparición de captación de contraste nueva no es suficiente, y debe complementarse con secuencias de perfusión, espectroscopia y, en caso de duda, con PET. La utilización de secuencias avanzadas de RM o de pruebas metabólicas como la PET es especialmente importante en casos en los que se pueda plantear un tratamiento con reirradiación, situación que puede plantearse especialmente en las lesiones tratadas con radiocirugía, como veremos más adelante.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON UNA METÁSTASIS EN FOSA POSTERIOR

El paciente con una lesión metastásica en fosa posterior precisa siempre un valoración multidisciplinaria para su correcta orientación. En ella deben participar como mínimo los oncólogos médicos responsables del tratamiento del tumor de base, oncólogos radioterapeutas y neurocirujanos. Sin esta valoración no podemos plantear correctamente el manejo (Fig. 1), porque no podríamos establecer correctamente el cociente riesgo/beneficio de cada procedimiento. A la hora de medir el beneficio en estos pacien-

Tumores de la fosa posterior

tes, la solución del problema craneal puede no aportar nada si la enfermedad sistémica progresa. En esta valoración debemos obtener una idea de los siguientes aspectos:

- Situación global del paciente:
 - Edad, antecedentes.
 - Estado clínico actual.
 - Expectativas.
- Situación y tipo del tumor primario:
 - Tipo y estadio.
 - Tratamientos recibidos previamente.
 - Opciones y pronóstico.
- Situación de la lesión encefálica:
 - Síntomas y signos clínicos.
 - Localización y tamaño.

El primer apartado nos va a dar una idea de hasta qué punto este paciente puede afrontar tratamientos agresivos, cuál es su riesgo quirúrgico, y cuántos sus deseos de luchar contra su enfermedad. Sabemos y tenemos siempre en cuenta en neurocirugía que un paciente con una cardiopatía o diabético tiene mayor riesgo para una intervención quirúrgica. En estos pacientes también debemos considerar y valorar con el paciente y sus familiares qué ánimos tiene el paciente para enfrentarse a la enfermedad y sus posibles sufrimientos, y cuánto valora la prolongación de supervivencia que podemos ofrecerle. Para una persona depresiva de 75 años un tratamiento invasivo seguido de una rehabilitación larga para conseguir una probabilidad del 15% de vivir 1 año no tiene el mismo valor que para una persona vitalista de 50. Por otra parte, una estabilización transitoria de la enfermedad cerebral con RT para evitar un riesgo quirúrgico puede ser muy poco para un paciente de 30 años.

En el segundo apartado debemos intentar establecer, de la forma más precisa posible, cuál es la probabilidad de curación, si la tiene, del paciente, y cuál es la supervivencia media en su situación. No podemos detenernos aquí en un análisis de todas las posibles situaciones de cada tumor, pero sí interesa subrayar la enorme importancia de individualizar el pronóstico oncológico de cada caso. Los no oncólogos estamos familiarizados con los estadios iniciales como forma de apreciar el pronóstico de un tumor; la presencia de una metástasis siempre supone llevar el caso

a un estadio avanzado. A pesar de eso, en muchos tumores existen porcentajes de supervivencias a muchos años en pacientes con metástasis. Evidentemente, la situación cambia mucho si el paciente va a empezar su tratamiento, o si hablamos de un paciente que ya ha fracasado a una línea o más de QT. En cuanto a las opciones disponibles, debemos aclarar con el oncólogo médico y radio-terapeuta qué probabilidades hay de que un tumor responda a RT y QT. No consideraremos igual a un tumor radiosensible que a uno que no lo es; específicamente, el tumor pulmonar de célula pequeña se considera siempre aparte por ser muy radiosensible y con gran tendencia a la diseminación múltiple, por lo que la cirugía no tiene un papel relevante. En otros tumores, puede haber probabilidad de respuesta con QT incluso de las lesiones cerebrales.

Por último, una vez aclarada la situación y pronóstico del enfermo, estaremos en condiciones de centrarnos en la lesión encefálica. Los síntomas y signos nos dirán cuán urgente es la solución del problema, y cuánto representa el problema en la calidad de vida del paciente. La localización y tamaño de la lesión o lesiones nos dirán las posibles alternativas terapéuticas. Debemos tener en cuenta que, una vez ha aparecido una metástasis craneal sintomática, el pronóstico de los pacientes es sombrío; una lesión no tratada tiene una mediana de supervivencia sin tratamiento de 1-2 meses, y en el 95% de los casos la muerte se produce por la lesión cerebral. Con una RT holocraneal paliativa esta supervivencia puede pasar a 4-6 meses; en un trabajo aleatorizado ya clásico, Patchell⁹ demostró que, con una intervención quirúrgica seguida de RT, la supervivencia pasaba a unos 10 meses, y sólo el 40% de los pacientes murió por enfermedad del sistema nervioso; posteriormente, se han publicado resultados similares con radiocirugía².

Existen muchas maneras de esquematizar esto; podemos ver una sencilla en la figura 2, pero la idea es que es tanto más importante resolver el problema de la lesión craneal de forma duradera cuanto mayor sean las perspectivas de supervivencia del enfermo, y viceversa.

PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE LAS METÁSTASIS DE FOSA POSTERIOR

La mayoría de los estudios clínicos mezclan las metástasis de fosa posterior con el resto de

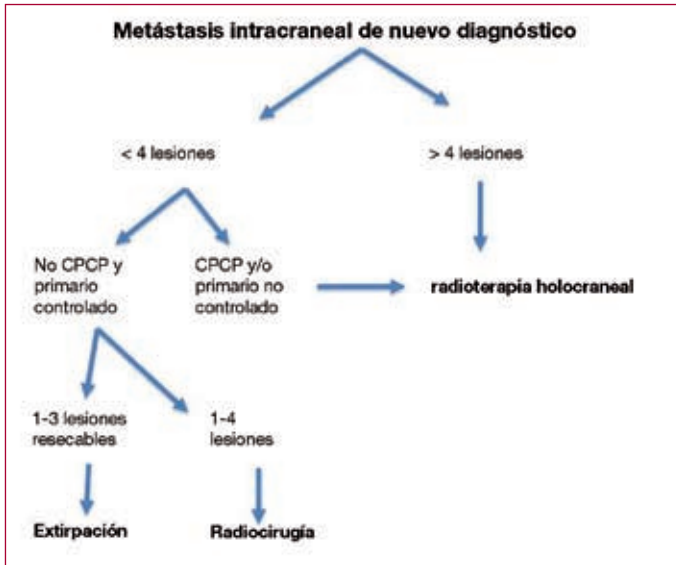


Figura 2. Esquema sencillo de indicación de tratamiento. CPCP: carcinoma pulmonar de células pequeñas.

las encefálicas, por lo que es difícil estudiarlas por separado, pero hay algunas situaciones muy características.

Hidrocefalia

Como todos los tumores de fosa posterior, pueden producir hidrocefalia, y ésta puede ser la causa de que se hagan sintomáticas. Es probable que en un primer momento esta hidrocefalia responda a corticoides, ya que las metástasis tienen asociado un gran edema que responde a tratamiento, por lo que no suele ser necesario un tratamiento quirúrgico urgente. Si es un dato que se debe tener en cuenta a la hora de planificar el tratamiento; la RT o radiocirugía, aun siendo eficaces, pueden acompañarse de un aumento transitorio del efecto de masa durante semanas o meses, por ello la presencia de hidrocefalia inclinará la balanza hacia la extirpación si la situación del paciente aconseja tratamiento. Debemos recordar que la hidrocefalia producida por un tumor en fosa posterior no es un problema sólo de circulación de líquido, sino del efecto de masa en la fosa posterior, y, por lo tanto, el problema no se soluciona totalmente con una derivación, que, de hecho, puede producir una herniación transtentorial ascendente y deteriorar al paciente (Fig. 3).

Compresión de tronco

En general, en la fosa posterior se tolera peor el efecto de masa por la compresión de tronco y pares bajos que en otras regiones del encéfalo. Produce un deterioro de calidad de vida y unos riesgos para el paciente mayores que una situación similar en el comportamiento supratentorial. Esto hace que en muchas unidades multidisciplinarias se recomiende la cirugía frente a la RT más para lesiones de fosa posterior que para otras regiones. Muchos radioterapeutas tratarían lesiones entre 2-3 cm en otras localizaciones, pero prefieren recomendar cirugía si esa lesión está en cerebelo. Por el contrario, si la lesión está en el tronco, los riesgos quirúrgicos son muy elevados, por lo que la cirugía es una opción absolutamente excepcional; la RT es preferible en estos casos, aunque tiene también más limitaciones.

Diseminación leptomeníngea

Se ha descrito que el riesgo de diseminación leptomeníngea es mucho más elevada en las lesiones de fosa posterior que en las supratentoriales. Se ha descrito que tienen más riesgo de asociarse con esta diseminación en el momento del diagnóstico, y también que es especialmente

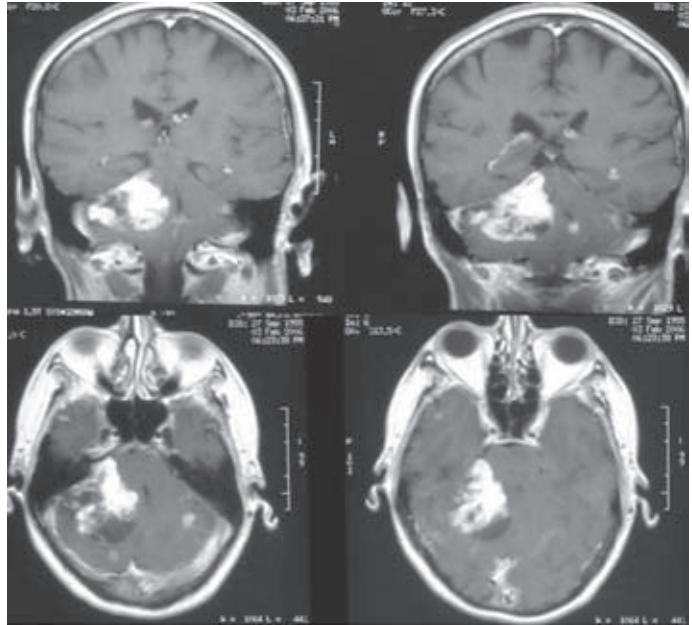


Figura 3. Esta paciente de 51 años fue tratada inicialmente con derivación ventricular en otro centro por tener metástasis múltiples de un carcinoma de mama. Tras ser revalorada, se extirpó la lesión de gran tamaño y se radió el resto de lesiones. Dos años después se mantenía sin déficits neurológicos.

alta tras la cirugía. En años recientes se publicaron algunos trabajos con incidencias extraordinariamente altas, del 25-66% de diseminación leptomenígea tras cirugía de metástasis de fosa posterior, aunque con muy pocos casos (Van der Ree sobre 9 casos¹⁵, Siomin¹³ 18 casos). En 2008 se publicó un estudio específico de este problema con una revisión de 379 pacientes con metástasis de fosa posterior tratadas con cirugía o radiocirugía¹⁴; se encontró que la tasa de diseminación leptomenígea era:

- 119 casos con radiocirugía: 6% (volumen medio 1,17 cm³).
- 123 casos con extirpación en bloque: 6% (volumen medio 6,49 cm³).
- 137 casos con extirpación en fragmentos: 14% (volumen medio 13,21 cm³).

Las conclusiones de los autores son que la extirpación en bloque no aumenta el riesgo de una posterior extensión leptomenígea de la enfermedad, mientras que la extirpación en fragmentos sí. Obviamente, esto aconseja la extirpación en bloque o la radiocirugía, siempre que sean opciones posibles. Las lesiones de cada grupo tienen tamaños muy diferentes, el volu-

men medio de las lesiones tratadas con extirpación en fragmentos probablemente hace imposible en esos casos la extirpación en bloque y poco eficaz la radiocirugía.

PRONÓSTICO

No hay muchos datos del pronóstico de las metástasis de fosa posterior, como entidad diferenciada de otros tipos de metástasis, aunque se ha sugerido que podría ser un factor pronóstico negativo. Kanner⁷ ha publicado la supervivencia de pacientes con metástasis de cerebelo con tratamiento multimodal (cirugía + RT o radiocirugía + RT), encontrando una supervivencia similar a la de las metástasis supratentoriales.

TRATAMIENTO

Como hemos ido describiendo, la valoración multidisciplinaria nos va a indicar si en un paciente concreto es adecuado recomendar un gran esfuerzo terapéutico o es preferible inclinarse hacia un tratamiento paliativo. A continuación veremos las opciones disponibles.

Corticoterapia

Los corticoides suelen producir un alivio muy rápido de los síntomas neurológicos iniciales, y deben introducirse en cuanto se hace el diagnóstico de una metástasis sintomática; lo más frecuente es que el paciente quede asintomático en 24 h. Como ya hemos comentado, la mediana de supervivencia de los pacientes tratados sólo con corticoides es 1-2 meses; ésta es una opción sólo para pacientes ya en situación terminal por su tumor.

Tratamiento con radiaciones ionizantes

Radioterapia

Históricamente, el tratamiento básico empleado en los pacientes con metástasis cerebrales era la RT, siendo el esquema más habitual RT holocraneal de intención paliativa con 10 sesiones de 30 Gy. Con este tratamiento se han publicado medianas de supervivencia de 4-6 meses. En muchos casos, asociado a los corticoides se consigue una respuesta de las lesiones cerebrales que mantiene la calidad de vida un tiempo acorde con la evolución de la enfermedad sistémica. Es, por lo tanto, un tratamiento de intención paliativa. Éste sería el tratamiento adecuado en pacientes en los que el tumor está en progresión de forma sistémica, o pacientes en los que parece imposible una curación de la enfermedad craneal, por el número y extensión de las lesiones; en general, pacientes en los que pensamos que la supervivencia por el tumor va a ser menor de 6 meses. Es también el tratamiento de las metástasis del tumor pulmonar de célula pequeña, que, por su tendencia a la diseminación múltiple y su radiosensibilidad, está excluido de los tratamientos con cirugía o radiocirugía. En general, se admite que la RT holocraneal es tratamiento insuficiente para pacientes con KPS superior a 70, edad menor de 65, enfermedad extracraneal limitada (supervivencia estimada > 6 meses) y menos de cuatro lesiones.

A continuación veremos que, en los casos en los que buscamos un control más duradero de la enfermedad craneal, plantearemos la utilización de cirugía o radiocirugía, pero conviene recordar aquí que también la RT ha experimentado grandes avances en las últimas décadas que

hacen que la RT holocraneal paliativa no sea la única opción de RT. Es posible utilizar otros esquemas de planificación en los que podemos administrar dosis de radiación más elevadas sobre las lesiones, de manera que la intención pueda ser curativa, y dosis bajas al cerebro sano que no supongan un riesgo grande de deterioro a largo plazo si el paciente sobrevive. Estas opciones dependen del tamaño y localización de las lesiones y del grado de radiosensibilidad del tumor, y hay muchas formas técnicas de hacerla. Con RT de intensidad modulada, o con RT este-reotáxica fraccionada pueden tratarse lesiones que no son tratables con radiocirugía con resultados menos conocidos por ser más recientes, pero mejores que el clásico esquema holocraneal paliativo.

La RT tiene también un papel fundamental en la prevención de recurrencias o en la aparición de otros focos de enfermedad craneal. Tras la extirpación o el tratamiento con radiocirugía de una metástasis ha sido tratamiento estándar la utilización de una RT holocraneal; se ha demostrado que disminuye la tasa de recidiva local y de aparición de nueva enfermedad. El problema de este tratamiento es la toxicidad que puede suponer para los enfermos con supervivencias mayores de 1 año. Actualmente se está estudiando si en estos enfermos es mejor opción la RT holocraneal de entrada o vigilar la evolución. Se han realizado estudios con cirugía en los que prescindir de la RT holocraneal supuso una mayor tasa de recurrencia de enfermedad local y a distancia. En el caso de la radiocirugía también se ha encontrado una tasa de recidiva mayor, pero tratándose con posterioridad esa recidiva no tuvo impacto en la supervivencia.

Radiocirugía

Con esta técnica administramos una dosis única de radiación con precisión milimétrica en un volumen pequeño, dependiendo de los autores, lesiones menores de 2,5 cm o hasta de 3,5 cm. En 1996, Auchter² publicó un trabajo en el que se trataron con radiocirugía pacientes con tumores controlados y metástasis únicas potencialmente reseables. Según los autores, representaban un grupo de pacientes similar al grupo en el que Patchell demostró la utilidad de la cirugía (véase más adelante) y los resultados clínicos eran equivalentes.

A la hora de analizar el tratamiento con radiocirugía de una metástasis craneal, el dato clave, en el que hay más discusión entre autores, es la tasa de control local. La gran mayoría de los estudios publicados comunican tasas de control en el rango de 70-80% a los 6 meses - 1 año. Este control local disminuye a medida que pasa el tiempo; dado que muchos de estos pacientes no sobreviven tanto tiempo, los datos son escasos para el control local a 2-3 años, y es un tema importante en los pacientes de mejor pronóstico. Es importante tener en cuenta, a la hora de analizar los resultados de los tratamientos con radiocirugía, que el control local se define por la ausencia de crecimiento del 25% de la lesión. Eso quiere decir que una lesión sintomática acompañada de edema puede seguir requiriendo corticoides y siendo sintomática varios meses después del tratamiento, y sin embargo aparecerá en los resultados como un paciente que tiene control local de la enfermedad. Es importante, por ello, no identificar automáticamente tasa de control local con éxito terapéutico; el porcentaje de pacientes con síntomas persistentes o con complicaciones de los esteroides es un dato difícil de encontrar en los trabajos publicados con este tratamiento.

Los datos fundamentales para predecir la eficacia de la radiocirugía son el tamaño de la lesión y la estirpe del tumor. El tamaño es un factor fundamental para la planificación del tratamiento; a medida que la lesión es mayor, la posibilidad de tratarla con la dosis óptima disminuye, lo que se traslada a la tasa de respuesta. Todos los autores están de acuerdo en que la radiocirugía es muy eficaz para lesiones menores de 1,5 cm de diámetro; la mayoría de los estudios incluyen lesiones hasta 2,5 cm. Entre 2,5-3,5 cm hay muchos más fracasos y mayores complicaciones; muchos grupos tratan las lesiones de este tamaño con técnicas de RT fraccionada. Respecto a la estirpe del tumor, los tumores más radiorresistentes pueden tratarse con radiocirugía, pero, como es lógico, los resultados son peores; se han publicado diferencias estadísticamente significativas, con peores resultados en melanoma, sarcoma y cáncer renal.

En pacientes con más de una lesión, la radiocirugía sigue siendo posible, pero el beneficio disminuye a media que aumenta el número de lesiones. En un trabajo de Pollock 1999¹⁰ se publicó que la probabilidad de supervivencia

libre de progresión a 1 año era 64, 51, 41 y 33, para pacientes con una, dos, tres y cuatro lesiones, respectivamente. Probablemente, esto se debe a que a medida que crece el número de lesiones aumenta también la probabilidad de que exista enfermedad no visible en RM, además de que se suma el riesgo de fracaso de cada uno de los tratamientos. Algún grupo ha establecido en sus esquemas que el número máximo de lesiones para plantear tratamiento con radiocirugía es 10, pero para la mayoría es cuatro.

La gran ventaja de la radiocirugía es su carácter no invasivo, por lo que puede suponer una buena alternativa a la cirugía en pacientes con comorbilidad que contraindique una intervención y con lesiones localizadas en zonas cuyo acceso quirúrgico se acompañe de riesgo muy alto. En fosa posterior está claro que las lesiones localizadas en tronco serán candidatas a radiocirugía antes que a cirugía.

La principal complicación del tratamiento con radiocirugía es la aparición de radionecrosis; se han descrito incidencias entre el 2-17%. La tasa de complicaciones aumenta con el tamaño de la lesión, la dosis y la utilización de RT holocraneal añadida a la radiocirugía. En un paciente tratado con radiocirugía en el que reaparece una lesión captante de contraste más de 6 meses después del tratamiento, debe plantearse el diagnóstico diferencial entre radionecrosis y recidiva, puesto que el tratamiento puede ser radicalmente diferente. Habitualmente, una RM con secuencias de perfusión, difusión y espectroscopia o una PET podrán establecer el diagnóstico correcto.

Cirugía

Como indicábamos al principio de capítulo, Patchell, en 1990, demostró, en un trabajo aleatorizado⁹, que en casos de pacientes con metástasis únicas la mediana de supervivencia aumentaba notoriamente hasta 40 semanas si se extirpaba la lesión antes de la RT, con una gran diferencia con la supervivencia de 15 semanas en el grupo control de sólo RT. Este trabajo se publicó en *NEJM*, por lo que tuvo una gran repercusión, consolidando lo que era ya la política habitual en los centros más activos en neurooncología, y fue respaldado por un estudio similar de Vecht en 1993¹⁶. En este estudio, además de prolongarse la supervivencia, la enfermedad cra-

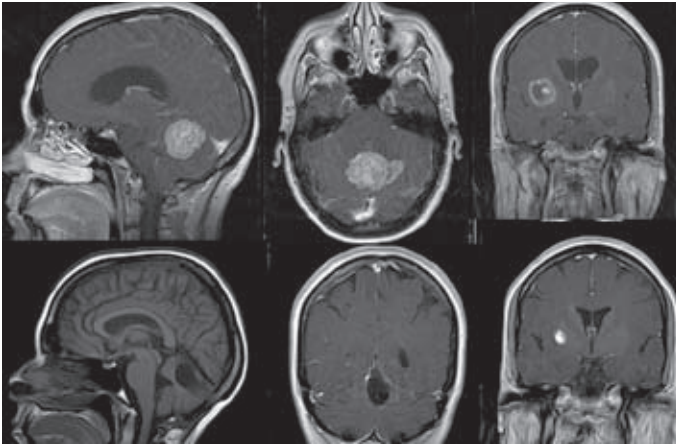


Figura 4. En esta paciente con un cáncer de mama se eligió tratar con cirugía la lesión de fosa posterior y con radiocirugía la lesión insular. A los 3 meses había un excelente control de ambas lesiones, que se mantiene 2 años después.

neal pasó a representar la causa de la muerte sólo en el 40% de los casos, y en muchos de ellos por aparición de segundas lesiones. Esto recalca el hecho de que la cirugía será eficaz especialmente en pacientes en los que el tumor primario pueda controlarse.

Tras admitir este tratamiento para la metástasis única con primario controlado, se plantea la duda de qué hacer si el paciente tiene dos o más lesiones. Evidentemente, a medida que aumenta el número de lesiones, el tratamiento quirúrgico se hace más complejo; además, la probabilidad de que haya focos de enfermedad no visibles aumenta con el número de lesiones. En un trabajo clave, Bindal y Sawaya⁴ estudiaron el tratamiento quirúrgico de pacientes con metástasis múltiples, y encontraron el mismo beneficio en pacientes con una, dos o tres lesiones, siempre que las lesiones se extirpen completamente, mientras que el pronóstico era peor si no se extirpan todas las metástasis. Por ello, la recomendación actual sería la extirpación completa en pacientes con buen pronóstico, siempre que todas las metástasis puedan ser extirpadas con un riesgo pequeño.

Son factores a favor de plantear un tratamiento quirúrgico:

- Tamaño > 3 cm.
- Presencia de efecto de masa o edema importante.

- Sintomatología.
- Primario desconocido.
- Resecable con poca morbilidad.
- Posibilidad de curación.

En las lesiones mayores de 3 cm está claro que la cirugía es la única opción que proporciona una alta probabilidad de control local de la enfermedad. Entre 1,5-3 cm hay discusión de la ventaja relativa de cirugía o radiocirugía. Para lesiones menores de 1,5 cm está claro el beneficio de la radiocirugía.

La presencia de efecto de masa importante, unido a sintomatología, es un dato a favor del tratamiento quirúrgico, ya que es el tratamiento que va a resolver con mayor rapidez ese efecto de masa. Esto es especialmente importante en lesiones situadas en la fosa posterior, por la importante morbilidad del efecto de masa en esta región (Fig. 4). Un control local con radiocirugía en el que la lesión no crece pero tampoco desaparece puede ser suficiente en una lesión frontal derecha bien tolerada y no en la misma lesión situada en el cerebelo.

La metástasis con primario desconocida es indicación de cirugía, no sólo por la obvia necesidad de diagnóstico, que podría suplirse con una biopsia, sino porque el beneficio en estas condiciones puede ser mayor, al eliminar toda la enfermedad visible. Un porcentaje significativo

Tumores de la fosa posterior

de estos pacientes pueden ser supervivientes a largo plazo.

En los pacientes con posibilidades de curación completa de su tumor, la extirpación de la lesión craneal proporciona las mayores probabilidades de eliminación total de la enfermedad, especialmente si es mayor de 2 cm.

El principal factor limitante de la cirugía de la metástasis cerebral es la posibilidad de una secuela por complicación quirúrgica. En un paciente con una grave enfermedad sistémica, y probablemente una expectativa de vida limitada, es esencial no perjudicar la calidad de vida con una secuela irreversible. Los avances de los últimos años hacen que más y más lesiones puedan ser candidatas a extirpación. La utilización de las técnicas modernas de microcirugía, navegación y monitorización neurofisiológica permite extirpar lesiones de la mayor parte de las localizaciones, sin producir déficits. Una importante excepción a esto es el tronco cerebral.

En la técnica microquirúrgica para las metástasis cerebrales debe tenerse muy en cuenta lo comentado anteriormente sobre la diseminación leptomeníngea, por lo que siempre que sea posible debe realizarse una extirpación en bloque de la lesión.

La comparación directa en un trabajo aleatorizado entre cirugía y radiocirugía no se ha publicado. Recientemente, Lang, et al. han comunicado resultados preliminares de un estudio de este tipo con un brazo aleatorizado y otro no aleatorizado, por la dificultad de que los pacientes aceptaran la inclusión en el estudio 8. En este estudio, se incluyeron pacientes con metástasis únicas menores de 3 cm, la tasa de recidiva local fue claramente más baja en el grupo quirúrgico (15%) que en el de radiocirugía (32%), por lo que los autores concluyen que debe considerarse la cirugía como el tratamiento estándar. Esperamos la publicación de este estudio para su análisis detallado.

Tras la extirpación quirúrgica, se admite como tratamiento estándar la RT holocraneal. El beneficio es disminuir la tasa de recidiva local y a distancia, pero el riesgo de aparición de secuelas pasado 1 año de la RT holocraneal es importante. Probablemente, en los pacientes con potencial de supervivencia larga sea recomendable realizar sólo una RT local, sea frac-

cionada o con radiocirugía, y si aparecen nuevas lesiones, aplicar sobre ellas tratamientos locales.

Quimioterapia

Se acepta generalmente que el tratamiento con QT es menos eficaz para las metástasis cerebrales que para otras localizaciones del tumor, por la menor disponibilidad de muchos fármacos en el interior de la barrera hematoencefálica. Esto, sin embargo, no significa que no puedan tener utilidad, al igual que se ha demostrado en los tumores cerebrales primarios. Muchos fármacos utilizados en QT pueden alcanzar concentraciones eficaces en el parénquima cerebral. Existe en este caso una limitación aún mayor a la hora de generalizar hablando de metástasis cerebrales; aquí sí que es imperativo hablar de cada estirpe tumoral. Los tratamientos de QT aún se han estudiado poco en formas adecuadamente controladas para metástasis cerebrales, y en general se ha reservado para las situaciones de fracaso terapéutico de RT y cirugía, en fases muy tardías de la enfermedad. A pesar de estas limitaciones, se han publicado resultados interesantes en fases I y II.

La TMZ ha demostrado eficacia en varios estudios fase II en conjunción con RT. En un trabajo¹ que comparó RT con TMZ frente a RT sol, 23 de 24 respondieron a RT-TMZ con nueve respuestas completas y 14 parciales, frente a 14 de 21 en el grupo de RT sola. El grupo de TMZ mostró mejoría neurológica y menor consumo de esteroides a 2 meses. Es, probablemente, el fármaco con el que hay ensayos más avanzados en metástasis cerebrales; en el momento actual hay 42 ensayos registrados en los NIH.

También, algunas terapias dirigidas han demostrado eficacia en las metástasis cerebrales en los casos en los que hay una respuesta del tumor primario 6. Actualmente se investigan especialmente las terapias dirigidas y los agentes antiangiogénicos en este grupo de pacientes.

En algunos casos de metástasis operadas, se ha utilizado el Gliadel, con recurrencias muy bajas, aunque de forma no controlada; es difícil establecer el beneficio, ya que la tasa de recidivas tras cirugía es baja, pero puede ser útil en situaciones de recidiva en los que no se pueda reirradiar o en tumores de bordes mal definidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antonadou D, Paraskevaïdis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2002;20:3644-50; *Ann Oncol.* 2001;12:249-54.
2. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:37-53.
3. Berger MS, Prados M, eds. *Textbook of neurooncology.* Elsevier Saunders; 2005.
4. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg.* 1993;79:210-6.
5. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. Surgery vs. radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg.* 1996;84:748-54.
6. Chiu CH, Tsai CM, Chen YM, Chiang SC, Liou JL, Perng RP. Gefitinib is active in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer and response is related to skin toxicity. *Lung Cancer.* 2005;47:129-38.
7. Kanner AA, Suh JH, Siomin VE, Lee SY, Barnett GH, Vogelbaum MA. Posterior fossa metastases: aggressive treatment improves survival. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;81(1-4):18-23.
8. Lang F, Suki D, Maor M, et al. Conventional surgery vs. stereotactic radiosurgery in the treatment of single brain metastases: a prospective study with both randomized and non-randomized arms. Oral presentation at the AANS meeting; 2008; Chicago (IL).
9. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.
10. Pollock BE. Management of patients with multiple brain metastasis. *Contemp Neurosurg.* 1999;280:1485-9.
11. Sawaya R. *Intracranial metastases: current management strategies.* Blackwell; 2004.
12. Sawaya R. Intracranial metastatic tumor management. *Clin Neurosurg.* 1999;45:41-7.
13. Siomin VE, Vogelbaum MA, Kanner AA, Lee SY, Suh JH, Barnett GH. Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery. *J Neurooncol.* 2004;67(1-2):115-21.
14. Suki D, Abouassi H, Patel AJ, Sawaya R, Weinberg JS, Groves MD. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg.* 2008;108(2):248-57.
15. Van der Ree TC, Dippel DW, Avezaat CJ, Sillevis Smitt PA, Vecht CJ, Van den Bent MJ. Leptomeningeal metastasis after surgical resection of brain metastases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(2):225-7.
16. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33(6):583-90.

Dermoides, epidermoides y teratomas en la fosa posterior

F. Comuñas González, M. Claramonte de la Viuda y C. del Río Pérez

Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico Universitario, Zaragoza

QUISTES EPIDERMOIDES Y DERMOIDES

Los quistes E y D son lesiones congénitas, no neoplásicas e histológicamente benignas. Los E se localizan preferentemente en las cisternas de la base del cerebro, especialmente en el ángulo pontocerebeloso y región paraselar²⁸. Los D suelen situarse a lo largo de las estructuras de la línea media.

A pesar de su baja incidencia, 0,4-1% de los tumores intracraneales, siempre han tenido un gran interés neuroquirúrgico, para algunos desproporcionado; quizás por su «belleza», ya manifestada por Dandy al describir al tumor epidermoide como «el tumor más bello del cuerpo», y por su localización en torno a importantes estructuras neurovasculares de la base craneal que complican su exéresis quirúrgica.

La primera descripción, necrópsica, se debe a Verratus en 1745. En 1829 Cruveilhier los denominó «tumores perlados», por su aspecto nacarado brillante, y en 1838 Müller «colesteatomas», por el alto índice de colesterol de su contenido⁴.

Los E y D se suelen estudiar conjuntamente debido a una historia natural similar y a su apa-

riencia macroscópica; en ocasiones sólo se pueden diferenciar tras el estudio microscópico de las paredes y contenido⁶.

Patogénesis y embriología

Su origen y desarrollo han sido ampliamente debatidos; se admite que se originan a partir de la inclusión heterotópica de elementos ectodérmicos durante el periodo de cierre del tubo neural entre las semanas 3-5 del desarrollo embrionario. Las inclusiones más tempranas darían origen a los D, y las más tardías a los E, aceptándose la existencia de formas transicionales. Esta teoría justifica su localización preferente medial, especialmente de los D, que se asocian frecuentemente a otras disrafias (seno dérmico). La localización lateral de algunos E se atribuye a la formación de las vesículas ótica y óptica, que arrastrarían a las células cutáneas heterotópicas (E orbitarios y E del ángulo pontocerebeloso) y a la emigración y desarrollo de los elementos vasculares en las cisternas basales^{5,6}.

Sus diversas localizaciones (medial *vs* lateral, intradural *vs* extradural) se podrían explicar por su inclusión en diferentes etapas de la embriogénesis.

Tabla 1. Diferencias entre E y D (Bricolo)

| | Epidermoide | Dermoide |
|-------------------------|---------------------------------|--|
| Incidencia | 1% | 0,4% |
| Sexo | = | Varón |
| Edad | 30-50 | Infancia |
| Cápsula | Epitelio escamoso queratinizado | Epitelio tipo cutáneo con estructura anexial |
| Contenido | Queratina, colesterol | + grasa y pelos |
| Localización preferente | Cráneo | Raquis |
| Localización | Lateral infratentorial | Línea media |
| Conexiones | No | Seno dérmico |
| Meningitis | Química | Química o bacteriana |

La teoría de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) como origen de epidermoides, dermoides y teratomas no tiene vigencia actualmente.

Se ha demostrado que la implantación experimental o accidental (traumatismo o punciones lumbares) de fragmentos cutáneos en cerebro, médula espinal o cola de caballo pueden dar lugar al desarrollo posterior de quistes D o E¹⁹.

Epidemiología

Representan el 0,4-1% de los tumores intracraneales. Los E son de cuatro a 10 veces más frecuentes que los D, se estima que la incidencia de los D es del 0,3%, y los E hasta el 1,5%¹⁰. Incidencia similar en ambos sexos. La clínica debuta en los E entre los 30-50 años, en los D mucho más precozmente, incluso en edad pediátrica. En los niños los D son hasta cinco veces más frecuentes que los E⁸.

Patología

Los E, también denominados colesteatomas, de tamaño variable, tienen una superficie nodular e irregular, con el típico aspecto perlado. Su fina y casi transparente cápsula transmite el característico aspecto blanco-nacarado brillante de su contenido. La cápsula está compuesta por un epitelio escamoso bien diferenciado, estratificado, que descansa en una capa más externa de tejido colágeno. Su contenido lo constituyen elementos de descamación, queratina y cristales de colesterol que le dan su típico aspecto perlado,

su consistencia es similar a la cera, su textura grasa y en ocasiones forma capas similares a las cebollas. La fuga espontánea o iatrogénica de su contenido puede determinar una reacción inflamatoria granulomatosa y una reacción glial si está en contacto con tejido cerebral. Los E son típicamente intradurales, aunque también pueden surgir en el diploe¹ y ápex petroso². Suelen ocupar una posición lateral en el neuroeje, preferentemente en el ángulo pontocerebeloso y región paraselar.

Los D son tumores redondeados o multilobulados, bien delimitados por una pared algo más gruesa que la de los E. Al contenido quístico se añaden componentes anexiales epidérmicos (glándulas sebáceas, sudoríparas y pelos). El contenido quístico es más grasiento, similar a mantequilla amarilla, debido a la secreción de las glándulas sebáceas y a la descamación epitelial. Los pelos se mezclan con este contenido. Los D pueden asociarse a un seno dérmico que se abre en la superficie cutánea, especialmente en la fosa posterior y raquis; a través del seno dérmico puede salir contenido quístico o bien pueden ser el camino para una infección del D y/o del SNC. Los D tienden a localizarse en línea media, vermis cerebeloso, cauda equina, cuero cabelludo, órbita y región paranasal. Su ruptura determina una importante reacción inflamatoria en tejidos circundantes, cuya importancia depende del contenido quístico^{4,6}. Aunque son lesiones benignas, en ambos quistes se ha descrito algún caso de malignización hacia carcinomas escamosos¹⁸. En la figura 1 mostramos algunos aspectos microscópicos de E y D (Tabla 1).

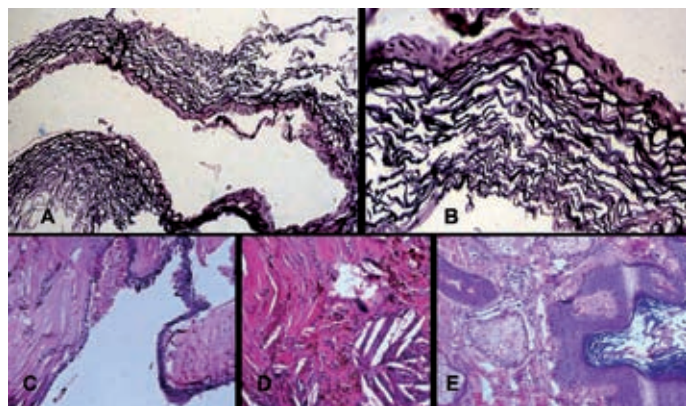


Figura 1. Anatomía patológica. **A y B:** tumor epidermoide. **C, D y E:** tumor dermoide.

Crecimiento y expansión

El crecimiento de estos tumores es lentamente expansivo; en los E se produce por descamación de las células normales en la cavidad quística, mientras que en los D el crecimiento es más rápido, ya que a esta descamación se añade la secreción de los elementos dérmicos; por esta razón los D se manifiestan clínicamente en edades más tempranas²⁸.

La tasa de crecimiento de estas lesiones es una progresión lineal, comparable al ritmo de crecimiento de la piel normal, no exponencial, como sucede en las verdaderas neoplasias. Consecuentemente, se ha calculado, teóricamente, que un paciente con un pequeño resto tumoral posquirúrgico presentaría una recidiva del mismo volumen que el tumor inicial después de un periodo de tiempo igual a la edad del paciente en el momento de la intervención más 9 meses^{3,25,28}.

El lento crecimiento de estas lesiones benignas permite que se expandan y ocupen los espacios subaracnoideos, cisternas basales y cavidades ventriculares, adaptándose a las cavidades ocupadas, englobando estructuras nerviosas y vasculares, y penetrando por surcos y cisuras hasta hacerse en algunas ocasiones intraparenquimatosos; sólo en etapas tardías de su crecimiento llegan a ser lesiones expansivas.

Localización

La mayoría de los E se localizan en la base de la fosa posterior (72,9%) y el 85% de éstos en el ángulo pontocerebeloso²⁷. Los E de ángu-

lo pontocerebeloso constituyen aproximadamente el 60% de todos los E intracraneales y son el tercer tumor más frecuente en esta localización después de los neurinomas del VIII par y meningiomas². La segunda localización más prevalente en la fosa posterior es en el IV ventrículo (5-18%). Es común que en su crecimiento presenten una localización infra y supratentorial; probablemente, su localización primaria sea donde el tamaño es mayor.

Los D tienden a presentar localizaciones mediales en la fosa posterior, especialmente en cisterna magna, y suelen asociarse a un seno dérmico⁸, aunque en algunas series su localización preferente es supratentorial (70%)²⁷.

Los E y D intraaxiales en el tronco cerebral son excepcionales^{7,15}; esta localización es difícil de explicar, y algunos autores niegan la posibilidad de que estos tumores se desarrollen primariamente en el interior del tronco cerebral, pues consideran que son el resultado de la progresiva invasión del tronco cerebral por restos ectodérmicos desarrollados primariamente alrededor de la arteria basilar²⁰ (Tabla 2).

Clínica

De larga evolución y a menudo engañosa, confundiendo clínicamente en ocasiones con tumores de tronco cerebral y con enfermedades desmielinizantes. El tipo de crecimiento y expansión de estos tumores explicaría los síntomas irritativos, inicialmente no deficitarios, de los pares craneales, la ausencia de hipertensión intracraneal asociada y el gran tamaño de los quistes

Tabla 2. Epidermoides y dermoides infratentoriales (Yasargil)

| Epidermoides | N.º casos | Dermoides | N.º casos |
|---|------------------|----------------------|------------------|
| Cisternas basales (ángulo pontocerebeloso, cisterna prepontina e intercruzal) | 30 | IV ventrículo | 1 |
| Cisternas basales con extensión al IV ventrículo | 3 | Vermis | 1 |
| Dorsal mesencefálico | 2 | Dorsal mesencefálico | 1 |

E y D cuando se establece el diagnóstico. Los signos y síntomas observados son mucho más leves de lo que correspondería al tamaño y extensión del tumor.

Los E y D de fosa posterior determinan una disfunción de pares craneales y un síndrome cerebeloso. En la mayoría de los pacientes con tumores del ángulo pontocerebeloso, los primeros síntomas son subjetivos (*tinnitus*, parestias faciales, cefalea) y/o funcionales (neuralgia del trigémino y espasmo hemifacial), más que deficitarios^{4,5,25}. En pacientes jóvenes, ante esta clínica debe sospecharse el diagnóstico. En la serie de Yasargil²⁷ los signos cerebelosos fueron los más frecuentes, seguidos por la afectación de los pares craneales V, VIII, VII, VI, IX + X, III, IV y XII; sólo observó afectación de vías largas en un caso.

Ocasionalmente, estos pacientes presentan una historia de meningitis aséptica recurrente, como resultado de la ruptura del quiste en el espacio subaracnoideo. Por lo tanto, es posible el desarrollo de una hidrocefalia comunicante preoperatoriamente, o bien postoperatoriamente si durante la cirugía el contenido quístico se vierte en el espacio subaracnoideo. Una meningitis bacteriana de repetición se puede observar en los D asociados a seno dérmico. También se ha descrito una isquemia cerebral sintomática como consecuencia de la ruptura de un quiste dermoide¹².

Los quistes que ocupan o comprimen el sistema ventricular, especialmente el IV ventrículo, pueden asociarse a una hidrocefalia no comunicante²⁵.

Neurorradiología

LA RM es el procedimiento de elección para el diagnóstico y planificación quirúrgica.

Los epidermoides^{2,24,25} en la TC son lesiones hipodensas que no se realzan con material de

contraste. Difíciles de diferenciar de los quistes aracnoideos, sin embargo su superficie externa tiene una configuración lobulada, frente a la superficie lisa de los quistes aracnoideos. Ocasionalmente, pueden presentar calcificaciones en sus paredes (25%).

En RM, en imágenes potenciadas en T1 muestran una leve hipointensidad, habitualmente entre la del LCR y la del parénquima cerebral (Fig. 2). En las secuencias potenciadas en T2, muestran una notable hiperintensidad similar o mayor a la del LCR, con una heterogeneidad significativa de intensidad de señal. Las señales de baja intensidad son probablemente detritus celulares y cristales de colesterol sólido dentro de los quistes. Pueden tener una superficie externa lisa, pero en la mayoría de los casos su aspecto es lobulado. En RM son claramente diferentes de los quistes aracnoideos, los E casi nunca son isointensos con el LCR. En el estudio FLAIR, para confirmar la distinción con el quiste aracnoideo, los E son hiperintensos. Su delimitación exacta es difícil en ocasiones por la compleja morfología que pueden adoptar en los espacios cisternales, con reptaciones y atrapamiento de LCR. Esto se complica cuando se desea valorar una posible recidiva o restos quísticos.

En la TC, los dermoides^{6,16} presentan valores de atenuación grasa en dependencia de su contenido lipídico, que suele ser mayor que en los E. Las calcificaciones son más prevalentes y captan contraste con mayor frecuencia. La señal en RM es variable y heterogénea según su contenido (Fig. 3). Muestran una notable hiperintensidad en las imágenes RM potenciadas en T2 debido a su contenido en grasa (triglicéridos y ácidos grasos insaturados), y pueden presentar hiperintensidad heterogénea. Hipo/hiperintensos en T1. La ruptura subaracnoidea muestra gotas o estrías de alta intensidad en las cisternas basales.

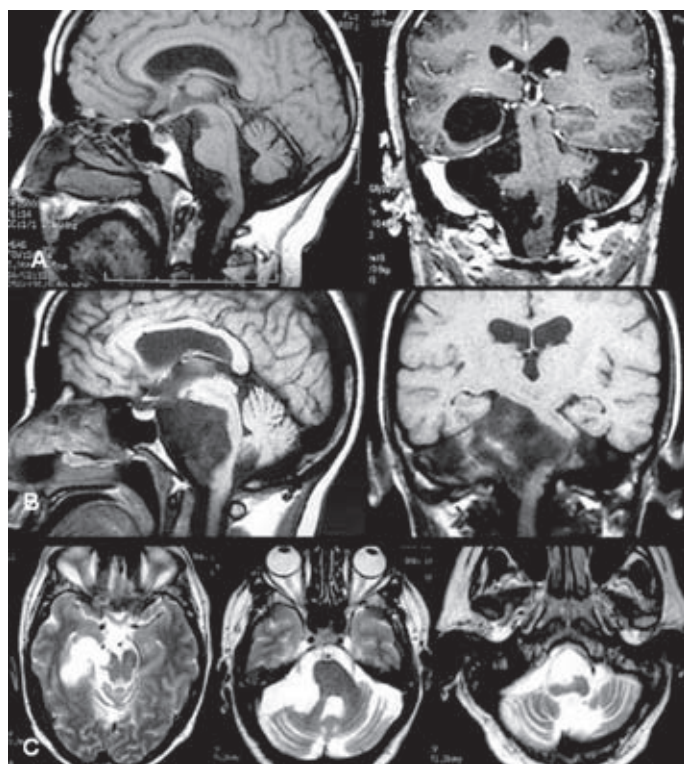
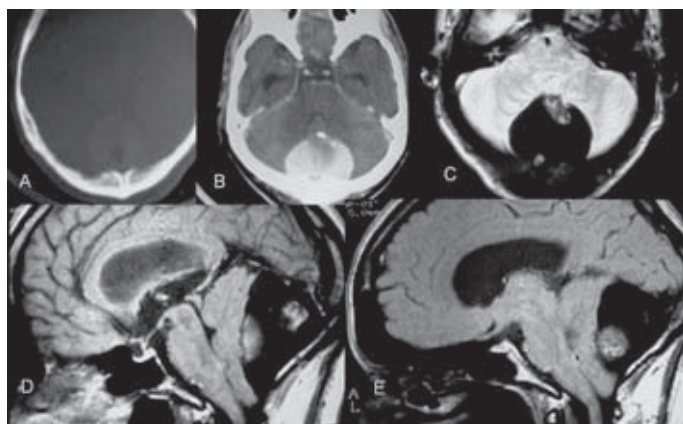


Figura 2. RM de tumor epidermoide. **A:** estudio en fase T1, mostrando el tumor hipointenso, con crecimiento en fosa posterior y extensión supratentorial. **B:** estudio en fase T1, mostrando gran tumoración hipointensa en fosa posterior, con importante desplazamiento y distorsión del tronco cerebral. **C:** estudio de RM en fase T2: tumor hiperintenso con crecimiento en cisternas basales de fosa posterior y ángulo pontocerebeloso derecho, mostrando extensión supratentorial.

Figura 3. Tumor dermoide de fosa posterior. **A:** TC ventana ósea: comunicación a través del hueso con cuero cabelludo occipital. **B:** TC: densidad heterogénea, pequeña calcificación anterior. **C, D y E:** estudio de RM en fase T1. Gran tumoración hipointensa, con zonas interiores de mayor señal, correspondientes a contenido no lipídico.

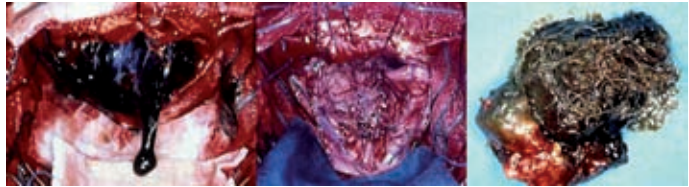


Los E y D también pueden localizarse en el cuero cabelludo y cráneo. En las radiografías simples aparecen como lesiones osteolíticas, casi siempre con bordes escleróticos. Pueden expandir el espacio diploico y extenderse intracranalmente^{1,16}.

Diagnóstico diferencial

Para algunos autores estos tumores (E y D) presentan suficientes peculiaridades radiológicas, clínicas y epidemiológicas como para plantear problemas de diagnóstico diferencial. No obstante, estos

Figura 4. Aspecto quirúrgico del tumor dermoide de la figura 3. **A:** contenido graso-viscoso de color negruzco. **B:** cerebelo después de la resección. **C:** parte sólida de la tumoración compuesta por tejido adiposo, folículos pilosos y pelos.



problemas pueden surgir fundamentalmente con los teratomas, granulomas de colesterol, lipomas, quistes aracnoideos y craneofaringiomas^{2,4,16,23}.

Los granulomas de colesterol de la punta del peñasco^{2,13} son lesiones expansivas benignas, que se localizan preferentemente en oído medio o región mastoidea, en asociación con algún tipo de enfermedad inflamatoria del oído. Éstos son diagnosticados y tratados por los ORL.

Los granulomas de colesterol del ápex petroso son menos frecuentes, y en muchos ocasiones se han confundido con tumores epidermoides, que son etiológicamente e histológicamente distintos. Estos granulomas son el resultado de la obstrucción crónica de la aireación normal de las celdas aéreas petrosas. Macroscópicamente, son quistes de contenido marrón por los depósitos de hemosiderina. Microscópicamente, no tienen epitelio escamoso estratificado, se observa proliferación fibroblástica, macrófagos cargados de hemosiderina, células gigantes reactivas. Estas lesiones pueden extenderse a fosa media y fosa posterior causando signos de compresión neurológica.

Indicación quirúrgica

Los tumores E y D deben operarse cuando son sintomáticos y/o se demuestra progresividad radiológica. La cirugía previene posibles complicaciones de su evolución natural, como la ruptura, hidrocefalia, malignización y abcesificación del quiste.

La meta de la cirugía debe ser la exéresis completa, ya que tienen tendencia a recurrir si quedan restos tumorales, y además son radiorresistentes. La cuestión es si la resección completa está indicada y si es posible. Debido a su crecimiento amplio y expansivo y a su estrecha relación con estructuras neurovasculares vitales, en ocasiones la resección completa implica un alto riesgo que no es asumible. En algunos pacientes seleccionados puede estar indicada una cirugía paliativa, o bien «esperar y ver». No obstante, con una adecuada planificación y técnica microqui-

rúrgica, una exéresis completa es posible en muchos casos^{8,28}.

Técnica quirúrgica

El abordaje quirúrgico se decide en función de la localización de la porción más voluminosa del tumor (Fig. 4). El clásico abordaje lateral suboccipital retrosigmoideo es el adecuado para la mayoría de los casos (E del ángulo). La craneotomía suboccipital medial con resección del arco de C1 es la indicada cuando el tumor se localiza en línea media. Los tumores situados en la región mesencéfalo/pineal requieren un abordaje supracerebelar infratentorial o una vía interhemisférica posterior transtentorial. En los E que se extienden desde fosa media al ángulo pontocerebeloso, la vía pterional con división del tentorio es la más adecuada. Según la extensión del tumor puede ser necesario utilizar abordajes combinados más complejos. En la mayoría de los casos estos tumores pueden extirparse a través de un único abordaje.

Después de la apertura dural y de reconocer la anatomía quirúrgica se abre la fina cápsula tumoral; el blando tumor avascular es fácil de extraer con el aspirador, pinzas o cucharillas. Habitualmente no se requieren separadores automáticos y la cavidad que vamos creando permite el acceso a las porciones más alejadas del tumor. Debemos recordar que estos procesos no desplazan, sino que engloban las estructuras neurovasculares, que pueden estar distorsionadas, y en una situación anormal se aconseja evitar la utilización del aspirador ultrasónico hasta que toda la anatomía esté perfectamente identificada. En la mayoría de los casos puede establecerse un plano de disección entre la cápsula y la aracnoides, aunque ocasionalmente existe una reacción granulomatosa que causa una densa adherencia de la cápsula a los vasos y tejido nervioso de la zona. Los tumores dermoides, particularmente, producen una densa reacción aracnoidea y pial, por lo que la disección es lenta y tediosa.

Cuando la infiltración es intensa y afecta a estructuras vitales que no pueden ser sacrificadas, es adecuado dejar algún fragmento de cápsula adherida. Otro factor que limita una exéresis radical es la imposibilidad de alcanzar pequeños restos tumorales distantes o escondidos; en estas situaciones la ayuda de un neuroendoscopio angulado puede resultar esencial.

Durante la cirugía es necesario ser muy meticuloso para que el contenido tumoral no se disemine al espacio subaracnoideo, ya que implica un riesgo elevado de meningitis aséptica (14-18%) e hidrocefalia. Lavar el campo quirúrgico con hidrocortisona (2 g) al final del procedimiento y el tratamiento postoperatorio con altas dosis de dexametasona por vía parenteral resulta efectivo.

En la serie de Yasargil²⁸ el 19% de los pacientes desarrollaron una hidrocefalia, que requirió tratamiento derivativo de LCR.

El porcentaje de resecciones totales varía mucho en la literatura: 95% (Yasargil), 57% (Talachchi). Probablemente, es en los E y D de la base donde resulta más complicado reconocer el grado de resección (factores subjetivos). Donde se consiguen mejores resultados es en los E confinados en el ángulo pontocerebeloso. Los E del IV ventrículo presentan el riesgo quirúrgico más elevado por sus adherencias al tronco cerebral.

La mortalidad se ha reducido dramáticamente (0-4%). Se han publicado 87,5% de resultados buenos y excelentes en los epidermoides, y 90% en los dermoides^{24,27}.

Estos pacientes requieren un control clínico y radiológico periódico. Durante el postoperatorio inicial, el juicio del cirujano sobre resección efectuada es un dato más valorable que la neuroimagen. Posteriormente se requieren estudios RM seriados cada 2 años para reconocer y controlar las posibles recurrencias. Es difícil diferenciar entre quistes de LCR y recurrencias, máxime si tenemos en cuenta que la reexpansión del tejido nervioso tras la cirugía es casi inexistente. A los 8 años se observa un 30% de recurrencias en resecciones incompletas y un 35% a los 13 años²⁵.

Hay acuerdo general en que la reintervención debe plantearse cuando se observan signos radiológicos inequívocos de recurrencia y/o reaparecen los síntomas.

TERATOMAS

Introducción y epidemiología

Los teratomas son un grupo de tumores de células germinales no germinomatosos, compuestos por un conjunto de tejidos bien diferenciados de tipo adulto derivados de las tres capas germinales. Aunque constituyen sólo un 0,5% de todos los tumores intracraneales, su incidencia se incrementa claramente en los grupos de menor edad, representando el 2% de todos los tumores intracraneales en niños menores de 15 años, el 9% en niños menores de 2 años, y el 50% en pacientes menores de 2 meses¹¹. En series de Japón la incidencia es dos o tres veces mayor. Se diagnostican con mayor frecuencia en varones. Son tumores más frecuentes que los dermoides y menos que los epidermoides.

Se han clasificado por algunos autores como tumores de inclusión, cuya nomenclatura está poco estandarizada. Representan un espectro de anomalías que reflejan el comienzo del desarrollo fetal. Los teratomas podrían aparecer a partir del crecimiento desorganizado de células totipotenciales del embrión⁹.

Aquellos que se localizan en la región pineal, frecuentemente presentan un componente de tumor de célula germinal, lo que complica su nomenclatura. Se han clasificado algunos tumores pineales como teratomas atípicos, lo que añade mayor confusión.

Anatomía patológica

Si restringimos el término teratoma a aquellos tumores donde se encuentran tejidos de las tres capas germinales se pueden diferenciar tres tipos de teratomas: maduro, inmaduro (embionario) y maligno.

Los cambios malignos pueden afectar a los teratomas maduros e inmaduros y algunos patólogos denominan a ambas formas malignas como teratocarcinomas.

Teratomas maduros

Se componen exclusivamente de tejidos bien diferenciados, elementos tisulares de tipo adulto, que en ocasiones adoptan una disposición que recuerda a las relaciones tisulares normales (Fig. 5). La actividad mitótica es baja o ausente. Los componentes ectodérmicos más frecuentes en estos

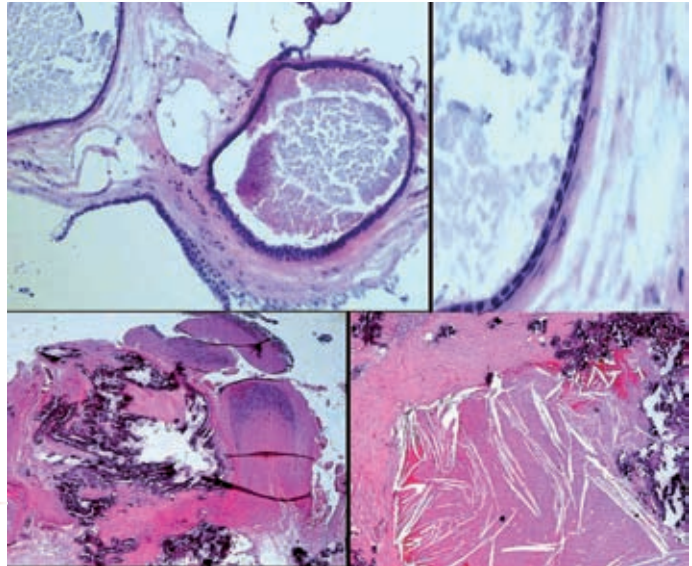


Figura 5. Anatomía patológica. Teratoma maduro de fosa posterior.

tumores son piel, tejido cerebral y plexos coroides. Como derivados del mesodermo encontramos cartílago, hueso, tejido adiposo, músculo (liso y estriado). Cavidades quísticas tapizadas por epitelio de tipo respiratorio o entérico constituyen los componentes endodérmicos habituales, algunos casos también contienen tejido pancreático o hepático; no es infrecuente encontrar estructuras que semejen al intestino con capas mucosa y muscular.

Teratomas inmaduros

En esta variante se observan componentes diferenciados de forma incompleta, que recuerdan a tejidos fetales. Estas áreas incompletamente diferenciadas hacen que el tumor sea clasificado como teratoma inmaduro, incluso si éstas constituyen sólo elementos menores dentro de un tumor completamente diferenciado. Es frecuente apreciar estroma hipercelular y mitóticamente activo, reminiscencias de mesénquima embrionario y elementos primitivos neuroectodérmicos que muestran rosetas neuroepiteliales y canales que parecen simular el desarrollo del tubo neural. También se pueden encontrar cavidades tapizadas por neuroepitelio melanótico, que representan una diferenciación retiniana incompleta. Se han descrito casos de teratomas inmaduros que han experimentado diferencia-

ción de modo espontáneo a tejidos maduros a lo largo de su evolución. No obstante, frecuentemente estos elementos inmaduros se diferencian hacia estructuras neuroepiteliales primitivas con patrones histopatológicos tipo meduloeptelioma, neuroblastoma, retinoblastoma o endoblastoma.

La resección de tumores compuestos solamente por tejidos maduros es frecuente en pacientes cuyos teratomas inmaduros o tumores mixtos de células germinales han sido sometidos a tratamiento. La aparente diferenciación del tumor en esos casos puede reflejar el efecto de la quimio o radioablación selectiva de los componentes más activos proliferativamente.

Teratomas malignos

Ésta es la denominación genérica para la ocasional neoplasia teratomatosa, que contiene como componente adicional maligno una neoplasia de tipo convencional somático. Este último suele ser un rhabdomyosarcoma o un sarcoma indiferenciado, menos frecuente un carcinoma de célula escamosa o adenocarcinoma de tipo entérico. Si en el estudio anatomopatológico se detecta evidencia de diferenciación hacia neoplasia maligna se debería definir el patrón histológico específico que ésta desarrolla.

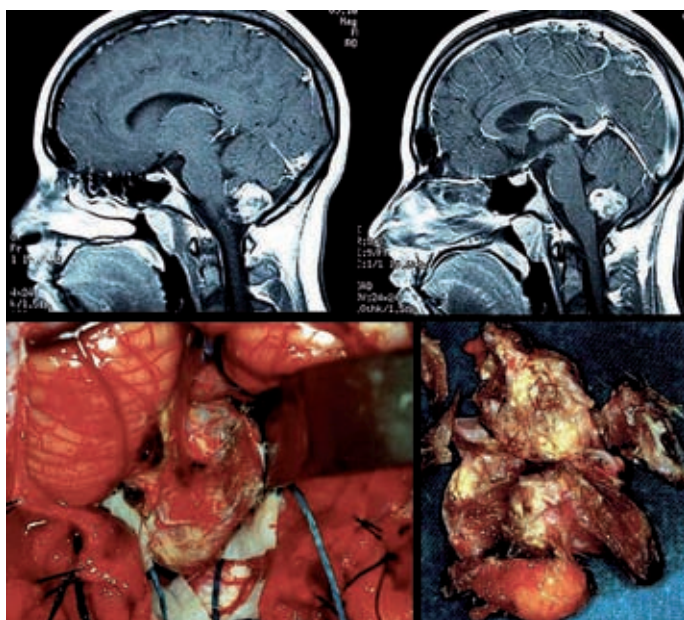


Figura 6. Teratoma de fosa posterior. RM sagital T1: tumoración de línea media en fosa posterior, hiperintensa y heterogénea. En las imágenes inferiores se muestran el campo quirúrgico y el aspecto macroscópico de la pieza operatoria.

En la investigación inmunohistoquímica los elementos constituyentes del teratoma pueden expresar aquellos antígenos propios de sus homólogos somáticos primitivos. La expresión de α -fetoproteína por el epitelio glandular teratomatoso puede determinar niveles elevados de este marcador en suero y LCR, lo que resulta útil en su diagnóstico y seguimiento.

Localización

Su localización más frecuente es la región pineal, donde se originan casi el 50%; la región supraselar es probablemente la segunda localización. También pueden diagnosticarse en ventrículos, ganglios de la base, hemisferios cerebrales, tronco cerebral, silla turca y médula espinal. Hay casos de afectación holocraneal, e incluso casos con extensión a tejidos blandos cefálicos, órbita y región cervical.

Clínica

Su crecimiento puede ser extremadamente rápido, sobre todo en neonatos. Se han descrito casos de fetos con macrocefalia en los que el tumor había reemplazado totalmente al tejido cerebral supratentorial. En casos de teratomas

maduros, con velocidad de crecimiento menor, la hidrocefalia determina la clínica de presentación del tumor, al igual que los signos de compresión local de la región pineal⁹.

Diagnóstico

Se suele realizar mediante TC o RM. En ambos estudios ofrecen un aspecto heterogéneo; con frecuencia presentan quistes o hemorragias²². Aproximadamente el 50% de los teratomas maduros presentan calcificaciones; también se puede identificar hueso maduro o piezas dentarias. Las calcificaciones son poco frecuentes en teratomas inmaduros y son raras en tumores con cambios anaplásicos⁹.

En la TC aparecen como una masa heterogénea con zonas hiperdensas (calcificaciones) y otras hipodensas (tejido adiposo)²⁶. En todas las secuencias de la RM son lesiones heterogéneas, hiperintensas, con las calcificaciones hipointensas en secuencias ponderadas en T1 y T2; las áreas de contenido graso son hiperintensas en secuencias ponderadas en T1 e hipointensas en T2, aunque en menor grado que las calcificaciones²². Su realce es variable.

En neonatos y fetos (incluso intraútero) se puede llegar al diagnóstico mediante ultrasonidos. El teratoma es la primera opción de diagnóstico

diferencial en un feto grande para su edad gestacional, con una ecografía que muestra una macrocefalia, una masa hiperecoca multiquística y que se acompaña de polihidramnios⁹.

Tratamiento

Los teratomas son los tumores de inclusión más difíciles de tratar por su rápido crecimiento, gran tamaño cuando se diagnostican, tendencia a la recidiva y temprana aparición en la mayoría de los pacientes (Fig. 6).

Los teratomas tienen una apariencia heterogénea en la visión quirúrgica. Tumores bien encapsulados que parecen ser maduros, pueden ser inmaduros o anaplásicos en el examen microscópico.

La mayoría de estos tumores requiere terapia coadyuvante. Los teratomas maduros tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 100%, y a los 10 años superior al 90%²¹. Los teratomas inmaduros y malignos presentan una supervivencia significativamente menor: 70% a 10 años en los teratomas inmaduros, y 50% a los 5 años en los malignos.

Los teratomas inmaduros responden a varios regímenes de tratamiento quimioterápico, que en su mayoría incluyen cisplatino y etopósido. También se recomienda tratamiento radioterápico⁹.

El pronóstico en neonatos, tratados únicamente con cirugía, es particularmente sombrío, dado que las lesiones son muy extensas cuando se identifican¹⁴. Muy pocos pacientes neonatos con teratomas inmaduros superan los 2 años de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aija A, Naama AO, Guazzaz M, et al. Kyste épidermoïde intradiploïque de l'os occipital. Neurochirurgie. 2007; 53:367-70.
2. Altschuler EM, Jungreis CA, Sekhar LN, et al. Operative treatment of intracranial epidermoid cysts and cholesterol granulomas: report of 21 cases. Neurosurgery. 1990;26:606-14.
3. Alvord EC. Growth rates of epidermoid tumors. Ann Neurol. 1977;2:367-70.
4. Arias M, Horcajadas A, Ros B, et al. Otros tumores del sistema nervioso central: aspectos clinicopatológicos y tratamiento. En: Arráez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M, eds. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Nova Sidonia; 2003. p. 433-54.
5. Berger MS, Wilson C. Epidermoid cysts of the posterior fossa. J Neurosurg. 1985;62:214-9.
6. Bricolo A. Epidermoid and dermoid cysts. En: Sekhar L, Fessler R, eds. Atlas of neurosurgical techniques (Brain). Thieme; 2006. p. 711-23.
7. Caldarelli M, Colosimo C, Di Rocco C. Intra-axial dermoid/epidermoid tumors of the brain-stem in children. Pediatric Neurosurgery. 2001;56:97-105.
8. Caldarelli M, Massimi L, Kondageski C, Di Rocco C. Intracranial midline dermoid and epidermoid cysts in children. J Neurosurg (Pediatrics). 2004;100:473-80.
9. Carmel P. Brain tumors of disordered embryogenesis. En: Winn RH, ed. Neurological surgery. Vol 3. Saunders; 2004. p. 3692-3.
10. Conley FK. Epidermoid and dermoid tumors: clinical features and surgical management. En: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery. Vol 1. McGraw-Hill; 1996. p. 971-6.
11. Das S, Muro K, Goldman S. Medulloblastoma arising from an immature teratoma of the posterior fossa. J Neurosurg (1 Suppl Pediatrics). 2007;106:61-4.
12. Ecker RD, Atkinson JL, Nichols DA. Delayed ischemic deficit after resection of a large intracranial dermoid: case report and review of the literature. Neurosurgery. 2003;52:706-10.
13. Eisenberg MB, Haddad G, Al-Mefty O. Petrous apex cholesterol granulomas: evolution and management. J Neurosurg. 1997;86:822-9.
14. Erman T, Göçer IA, Erdogan S. Congenital intracranial immature teratoma of the lateral ventricle: a case report and review of the literature. Neurol Res. 2005; 27(1):53-6.
15. Kachhara R, Bhattacharya N, Radhakrishnan VV. Epidermoid cyst involving the brain stem. Acta Neurochir. 2000;142:97-100.
16. Kallmes DF, Gray L. Epidermoid and dermoid tumors: imaging. En: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Vol 1. Neurosurgery. McGraw-Hill; 1996. p. 965-70.
17. Ingraham FD, Bailey OT. Cystic teratomas and teratoid tumors of the central nervous system in infancy and childhood. J Neurosurg. 1946;3:511-32.
18. Lewis AJ, Cooper PW, Kassel EE, et al. Squamous cell carcinoma arising from a suprasellar epidermoid cyst. J Neurosurg. 1983;59:538-41.
19. McLendon RE, Tien RD. Tumors and tumor-like lesions of maldevelopment origin. En: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, eds. Russell and Rubinstein's Pathology of Tumours of the Nervous System. Vol 2. 6.a ed. Nueva York: Oxford University Press; 1998. p. 295-370.
20. Obana WG, Wilson CB. Epidermoid cyst of the brain-stem: report of three cases. J Neurosurg. 1991;74: 123-8.
21. Ogawa K, Toita T, Nakamura K, et al. Treatment and prognosis of patients with intracranial non-germinomatous malignant germ cell tumors: a multiinstitutional retrospective analysis of 41 patients. Cancer. 2003; 98:369-76.
22. Romero FJ, Ortega A. Diagnóstico por imagen TC y RM. En: Arráez MA, Herruzo I, Acha T, Benavides M, eds. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Nova Sidonia; 2003. p. 126.
23. Rosenblum MK, Matsutani M, Van Meir EG. CNS germ cell tumors. En: Kleihues P, Cavenee WK, eds. Pathology & Genetics. Tumours of the nervous system. IARC Press; 2000. p. 208-14.
24. Samii M, Tatagiba M, Piquer J, et al. Surgical treatment of epidermoid cysts of the cerebellopontine angle. J Neurosurg. 1996;84:14-9.
25. Talacchi A, Sala F, Alessandrini F, et al. Assessment and surgical management of posterior fossa epidermoid tumors: report of 28 cases. Neurosurgery. 1998;42:242-52.
26. Thien RD, Barkovich AJ, Edwards MSB. MRI of pineal tumors. AJNR. 1990;11:557-65.
27. Yasargil MG. Microneurosurgery of CNS tumors (IVB). Thieme Verlag; 1996. p. 192-7.
28. Yasargil MG, Athanathay CD, Sarioglu AC. Microsurgical treatment of dermoid and epidermoid tumors. Neurosurgery. 1989;24:561-7.

Cavernomas en la fosa posterior

G. Rodríguez Boto¹ y J. Vaquero Crespo²

¹Servicio de Neurocirugía, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

²Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

INTRODUCCIÓN

De forma genérica, las malformaciones vasculares cerebrales pueden clasificarse en cuatro tipos, a saber: malformaciones arteriovenosas, cavernomas, telangiectasias capilares y malformaciones o angiomas venosos. Conceptualmente, el término cavernoma es sinónimo de angioma cavernoso, de hemangioma cavernoso y de malformación cavernosa.

Los cavernomas se incluyen dentro de las llamadas MVAO, junto con las malformaciones arteriovenosas trombosadas u ocultas, las telangiectasias capilares, los angiomas venosos y las lesiones mixtas (combinaciones de dos o más de estas cuatro lesiones). Sin embargo, la mayoría de las MVAO son cavernomas.

Actualmente, los cavernomas se definen como lesiones vasculares hamartomatosas, bien circunscritas, de apariencia multilobulada y color rojo-púrpura, que simulan una mora⁷.

Dado que los cavernomas se comportan como una lesión de vasos, con potencialidad para crecer, es decir, como si de un «tumor» se tratara, se ha propuesto el término «malformación cavernosa proliferativa hemorrágica». Sin

embargo, con la excepción de los cavernomas extradurales que se comportan como verdaderas neoplasias vasculares, el resto de cavernomas lo hacen como lesiones hamartomatosas con «tendencia hemorrágica».

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente los cavernomas afectan a menos del 1% de la población y representan del 8-15% de todas las malformaciones vasculares del sistema nervioso³.

La distribución por sexos es similar. Pueden aparecer a cualquier edad (desde neonatos a la novena década), pero existe un pico de mayor incidencia entre la tercera y quinta décadas de la vida. Globalmente, los pacientes pediátricos suponen la cuarta parte del total de casos.

Aproximadamente, el 70% son supratentoriales, el 25% infratentoriales y el 5% afectan a la médula espinal. Dentro de los infratentoriales, la mayoría se encuentran en la protuberancia³.

Respecto al tamaño de los cavernomas, éste varía desde menos de 1 mm hasta los 10 cm (de 15-19 mm de media). No obstante, cabe señalar que la mayoría de pacientes sintomáticos tienen

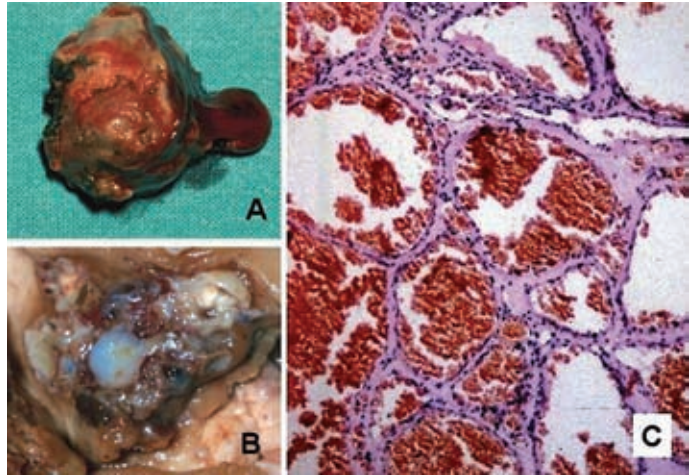


Figura 1. A y B: imagen macroscópica de un cavernoma. **C:** foto histológica que muestra las características patológicas de estas lesiones: espacios sinusoidales formados por una única capa de células endoteliales y ausencia de parénquima cerebral entremezclado entre dichos canales vasculares.

lesiones mayores de 1 cm. Si cabe, esto es aún más cierto para los cavernomas ubicados en el cerebelo, donde típicamente estas lesiones alcanzan un gran tamaño antes de hacerse sintomáticas, debido a la escasa expresividad clínica de esta región⁴.

La frecuencia de casos con cavernomas múltiples varía entre el 10-20% en las formas esporádicas (no familiares) y el 60-90% en las hereditarias (familiares).

PATOLOGÍA

Las características histopatológicas de los cavernomas incluyen los siguientes aspectos (Fig. 1)^{7,10}:

- Espacios sinusoidales formados por una única capa de células endoteliales y separados unos de otros por un estroma colágeno, desprovisto de elastina y de músculo liso. Ultraestructuralmente existen *gaps* entre las células endoteliales. En ocasiones, esta cubierta endotelial llega a ser claramente deficiente, lo cual explicaría la tendencia de los cavernomas a presentar microhemorragias de repetición.
- Ausencia de tejido nervioso entre los canales vasculares.
- Puede haber proyecciones «satélites» del cavernoma dentro del tejido nervioso adyacente.

- El tejido nervioso que rodea al cavernoma muestra signos de microhemorragia previa y macrófagos cargados de hemosiderina.
- Dentro de la lesión puede haber hialinización, trombosis, calcificación, quistes y cristales de colesterol.
- A veces el cavernoma se asocia a la telangiectasia capilar. La única característica que distingue una de otra es la ausencia o presencia, respectivamente, de tejido nervioso entremezclado entre los canales vasculares. Sin embargo, también existen formas intermedias, y, por lo tanto, cavernomas y telangiectasias capilares podrían representar los extremos de una misma entidad. De hecho, los diferentes tipos histológicos de MVAO no muestran perfiles clínicos únicos y tienen un pronóstico similar¹⁵.

Conviene recordar, de forma global, las variantes infrecuentes de cavernomas, desde un punto de vista histopatológico:

- Forma quística, más frecuente en la fosa posterior, caracterizada por la presencia de un quiste con edema perilesional asociado.
- Forma de base dural, con tendencia a un curso clínico más agresivo.
- *Hemangioma calcificans*, con extensa calcificación y frecuente en el lóbulo temporal. Asociado clínicamente a epilepsia.

Lesiones mixtas

Se denominan así las combinaciones de dos o más tipos de MVAO en la misma muestra histológica. Con frecuencia, los cavernomas se asocian a angiomas venosos (entre el 6-100% de los casos) y, en ocasiones, también a telangiectasias capilares y a malformaciones arterio-venosas.

Los cavernomas asociados a angiomas venosos generalmente aparecen en mujeres, se ubican en la fosa posterior (en el tronco cerebral, esta asociación puede ser del 100%) y tienen un curso clínico más agresivo (hemorragias sintomáticas de repetición, rara vez crisis epilépticas o historia familiar) que los cavernomas aislados^{1,14}.

A diferencia de los cavernomas, se cree que los angiomas venosos son lesiones puramente congénitas que no tienen significado clínico alguno (no causan hemorragia ni crisis epilépticas). Por lo tanto, la existencia de hemorragia en la fosa posterior atribuida a un angioma venoso implica la presencia, demostrable o no, de un cavernoma asociado, responsable, en realidad, de dicha hemorragia³.

En ocasiones, la identificación histológica de los diferentes tipos de MVAO en una misma muestra no es posible, ya que la hemorragia puede provocar la destrucción parcial o total de los mismos, impidiendo así su tipificación histopatológica.

CLÍNICA E HISTORIA NATURAL

Conviene recordar que, dado que la mayoría de los cavernomas son supratentoriales, la clínica más frecuente de los cavernomas, en conjunto, son las crisis epilépticas¹². Sin embargo, los cavernomas en la fosa posterior se manifiestan por hemorragia, déficits neurológicos focales, cefalea o una combinación de las mismas, y no por epilepsia, debido a la ausencia de capacidad epileptogénica del cerebelo o del tronco cerebral^{2,10,16,18}. En cualquier caso, el conocimiento de la historia natural de los cavernomas es crucial para su correcto manejo terapéutico^{8,16}.

Hemorragia

Las formas hemorrágicas son muy variables. Hay hemorragias detectadas en RM que son irrelevantes clínicamente y otras no visualizadas en

estudios de imagen que tienen repercusión clínica. Esto es especialmente cierto e importante para los cavernomas del tronco cerebral.

Quizás lo más útil para valorar la historia natural de un cavernoma infratentorial sea considerar los episodios objetivos de empeoramiento clínico, independientemente de los hallazgos radiológicos.

Los cavernomas tienen tres formas básicas de sangrado:

- «Rezumado» lento que produce el halo de hemosiderina identificable típicamente en RM.
- Hemorragia intralesional, que causa expansión de la lesión.
- Hemorragia gruesa, extralesional, que produce síntomas agudos.

De forma global, el riesgo de desarrollar hemorragia para un cavernoma oscila entre el 0,25-3%/persona/año. Existe mayor riesgo de hemorragia en los siguientes supuestos: mujeres, cavernomas profundos (diencefálicos), cavernomas infratentoriales (especialmente los del tronco cerebral) y cavernomas que ya han sangrado previamente. Los cavernomas del cerebelo también pueden debutar de forma aguda en el seno de una hemorragia significativa⁴. Por lo tanto, puede concluirse que los cavernomas infratentoriales, en conjunto, tanto los del tronco cerebral como los cerebelosos, tienen especial tendencia al sangrado intracraneal frente a sus homónimos supratentoriales.

Sin embargo el significado clínico de la hemorragia es variable y, aunque se han descrito casos mortales tras el sangrado de un cavernoma, un gran número de sujetos que han sufrido un episodio de hemorragia intracraneal causada por un cavernoma se recuperan satisfactoriamente, incluidas las que afectan al tronco cerebral.

Déficits neurológicos focales

Generalmente están producidos por la hemorragia y pueden ser transitorios, progresivos, recurrentes o fijos. El cuadro clínico, por lo tanto, no sólo dependerá de la hemorragia sino también de la localización de la misma, caso de estar presente. La mayoría de cavernomas infratentoriales, dado que se ubican en el tronco cerebral, se presentan clínicamente de esta forma, es decir, con déficits neurológicos focales

Tumores de la fosa posterior

secundarios a hemorragia. No obstante, hay que tener presente que los cavernomas del tronco cerebral también pueden originar déficits neurológicos focales, sin clara evidencia de hemorragia asociada.

Por otro lado, los cavernomas cerebelosos, característicamente, debutan con un cuadro clínico de hipertensión intracraneal, con o sin hidrocefalia asociada, e independientemente de que haya hemorragia concomitante, debido al gran tamaño que alcanzan hasta que se hacen sintomáticos.

CRECIMIENTO Y APARICIÓN DE NOVO

Los cavernomas no son lesiones estáticas, sino dinámicas, de tal manera que podemos resumir este dinamismo de la siguiente manera:

- El 40% de los cavernomas aumentan de tamaño con el tiempo.
- El 40% disminuyen de tamaño con el tiempo.
- El 20% restante permanece sin cambios.

Los factores que contribuyen al crecimiento de los cavernomas son los siguientes: la propia hemorragia, la organización del hematoma, la trombosis intraluminal, la cicatriz y la gliosis reactiva asociada, la angiogénesis e incluso la propia proliferación (demostrada por inmunohistoquímica). Algunos de estos factores también pueden explicar la disminución de tamaño de algunos cavernomas, como la organización del hematoma, la trombosis intraluminal, la cicatriz y la gliosis reactiva asociada.

El hecho conocido de que los cavernomas puedan aparecer *de novo*, bien radioinducidos bien de forma espontánea, tanto en casos familiares como esporádicos, ha reabierto la discusión sobre si estas lesiones son congénitas o adquiridas, así como sobre su capacidad proliferativa y/o neoplásica.

FAMILIARIDAD Y HERENCIA

La mayoría de individuos afectados de cavernomatosis familiar presentan lesiones múltiples (60-90%), predominantemente supratentoriales, que causan sobre todo epilepsia. En estos casos, la herencia es autosómica dominante con alta penetrancia (Fig. 2).

Se ha identificado el gen responsable en el brazo largo del cromosoma 7 (7q), y parecen también implicados los brazos cortos de este mismo cromosoma (7p) y del cromosoma 3 (3p)³.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Como ya hemos explicado al inicio de este capítulo, los cavernomas son, por definición, malformaciones vasculares ocultas en la angiografía.

En la TC craneal sin contraste pueden verse signos de hemorragia, calcificación o edema. Con contraste, el cavernoma realza poco o nada^{10,18}.

El estudio de imagen más importante para el diagnóstico radiológico de los cavernomas es la RM craneal, especialmente las secuencias ECO-gradiente. Se distinguen cuatro tipos de apariencia radiológica en RM correlacionados con la histología del cavernoma:

- Tipo I: lesiones hiperintensas en T_1 y T_2 , indicando hemorragia subaguda.
- Tipo II: lesiones con señal mixta en T_1 y T_2 y con un halo de hemosiderina periférico.
- Tipo III: lesiones hipo o isointensas en T_1 y T_2 , indicando hemorragia crónica.
- Tipo IV: lesiones escasamente visibles salvo en secuencias ECO-gradiente y, a diferencia de las telangiectasias capilares, sin realce con Gd.

Las secuencias T_1 en RM son de gran importancia para valorar la proximidad del cavernoma al epéndimo ventricular o a la superficie pial del sistema nervioso, a diferencia de las secuencias T_2 , que muestran artefactos por la hemosiderina y no sirven para concretar la proximidad real del cavernoma a estas estructuras, lo cual tiene, como veremos después, mucha importancia desde el punto de vista quirúrgico³.

Los angiomas venosos, tan frecuentemente asociados a los cavernomas, como hemos explicado antes, presentan en RM la característica imagen de «cabeza de medusa».

Para el seguimiento posquirúrgico de estos pacientes, la prueba fundamental también es la RM craneal. En estos casos, suele ser difícil la interpretación de las imágenes, especialmente en lo que concierne al grado de resección del cavernoma, y particularmente en el tronco ce-

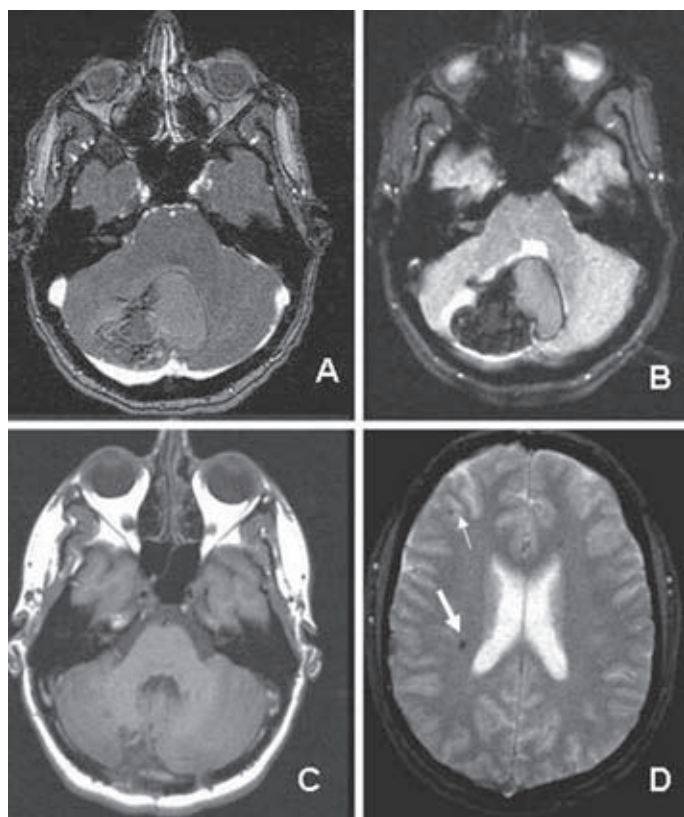


Figura 2. **A:** cavernoma cerebeloso con hemorragia asociada en un paciente joven. **B:** característico halo de hemosiderina (imagen lineal de color negro) alrededor del cavernoma con un área hemorrágica extralesional. **C:** corte axial de RM craneal (secuencia T1) tras la cirugía, que muestra resección completa de la lesión. **D:** el paciente presenta más cavernomas, de localización supratentorial (flechas), en el seno de una cavernomatosis familiar.

rebral, ya que se mezclan las imágenes de hemorragia previa a la cirugía con los cambios posquirúrgicos propios de la misma.

Respecto al diagnóstico diferencial de los cavernomas, hay que recordar que debemos hacerlo con las diferentes neoplasias que tienen especial tendencia a sangrar, tanto secundarias (metástasis-coriocarcinoma, melanoma, hipernefoma, pulmón...) como primarias (hemangioblastomas, gliomas de alto o bajo grado, meningiomas...), y con lesiones de tipo inflamatorio (cisticercosis o granulomas crónicos).

TRATAMIENTO

Como norma general, los pacientes que se encuentran asintomáticos, sin datos de hemorragia significativa y con cavernomas de pequeño tamaño (por lo tanto, sin efecto masa), han de observarse clínicamente y seguirse con controles radiológicos¹¹.

La cirugía está indicada en pacientes sintomáticos, o en aquellos asintomáticos pero con cavernomas que presentan efecto masa (grandes cavernomas cerebelosos), especialmente si se presupone que la resección quirúrgica conlleva bajo riesgo. Actualmente, existe tendencia a tratar quirúrgicamente también a pacientes jóvenes con síntomas leves, en vista del riesgo acumulado de hemorragia y/o daño neurológico que tienen. No ha de olvidarse que la cirugía es curativa cuando la resección del cavernoma es completa^{4,6,18}.

Los cavernomas del tronco cerebral tienen, lógicamente, mayor riesgo quirúrgico. En estos pacientes, la indicación quirúrgica debería plantearse si creemos que los resultados de la cirugía serán superiores a la historia natural del cavernoma y la dificultad para conocer la historia natural de estas lesiones hace difícil dicho planteamiento. Para estos casos complejos, son de gran ayuda la neuronavegación, la monitoriza-

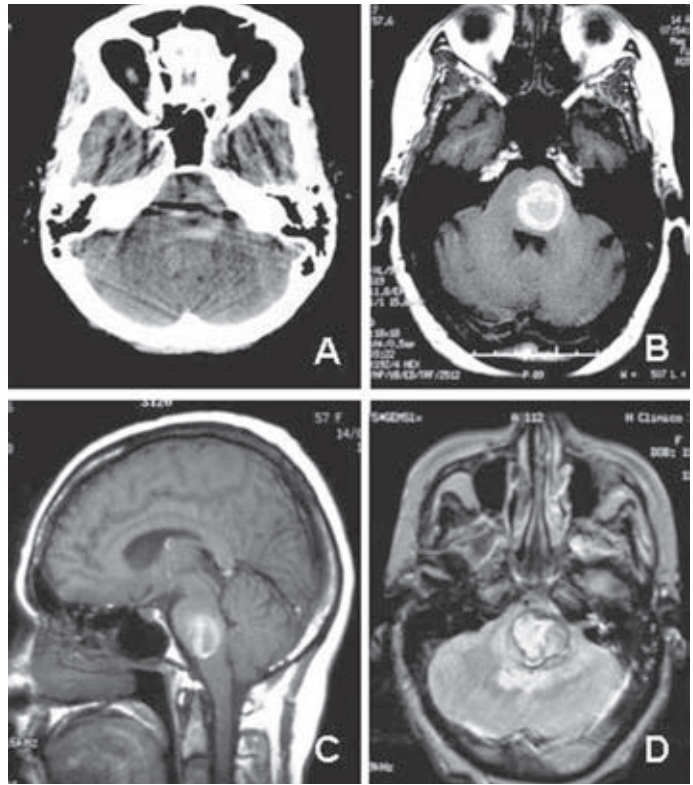


Figura 3. **A:** TC craneal sin contraste en la que se observa una imagen de hemorragia en el tronco cerebral. **B:** corte axial de RM craneal (secuencia T1) en la que se identifica una lesión redondeada, hiperintensa, en el interior del tronco cerebral. **C:** la lesión, que apenas capta contraste, se ubica en la protuberancia (corte sagital de RM craneal, secuencia T1 con gadolinio). **D:** corte axial de RM craneal (secuencia T2) donde la lesión muestra una señal mixta con el halo de hemosiderina periférico característico de las malformaciones cavernosas.

ción neurofisiológica intraoperatoria y las imágenes en tiempo real. Para los grandes cavernomas del cerebelo puede ser útil la hipotensión intraoperatoria, ya que permite disminuir el tamaño del cavernoma y su vascularización.

La radiocirugía tiene una eficacia controvertida y, además, no está exenta de efectos secundarios. El efecto beneficioso, de existir, se demora al menos 2 años. Por otro lado, aún está por demostrar que esta técnica sea capaz de prevenir el sangrado de un cavernoma.

CAVERNOMAS DEL TRONCO CEREBRAL

Los cavernomas ubicados en el tronco cerebral representan del 9-35% de todos los cavernomas y del 18-22% de los intracraneales.

Constituyen una entidad especial dentro de los cavernomas del sistema nervioso y, particu-

larmente, dentro de los infratentoriales o de la fosa posterior, por los siguientes motivos^{3,5,9,14}:

- Especial tendencia al sangrado (hasta 30 veces más que en otras localizaciones). Riesgo estimado del 5%/persona/año.
- La hemorragia en el tronco cerebral produce déficits neurológicos graves y puede ser mortal en el 20% de los casos.
- Gran tendencia al resangrado de forma repetida. Riesgo estimado del 30%/persona/año tras el primer sangrado.
- Estos resangrados, característicamente, se producen a intervalos cada vez más cortos, y acaban incrementando el riesgo de déficit neurológico permanente.
- Especial dificultad quirúrgica que conlleva alta morbilidad. Por este motivo, resulta especialmente conveniente la monitorización neurofisiológica intraoperatoria de vías largas (poten-

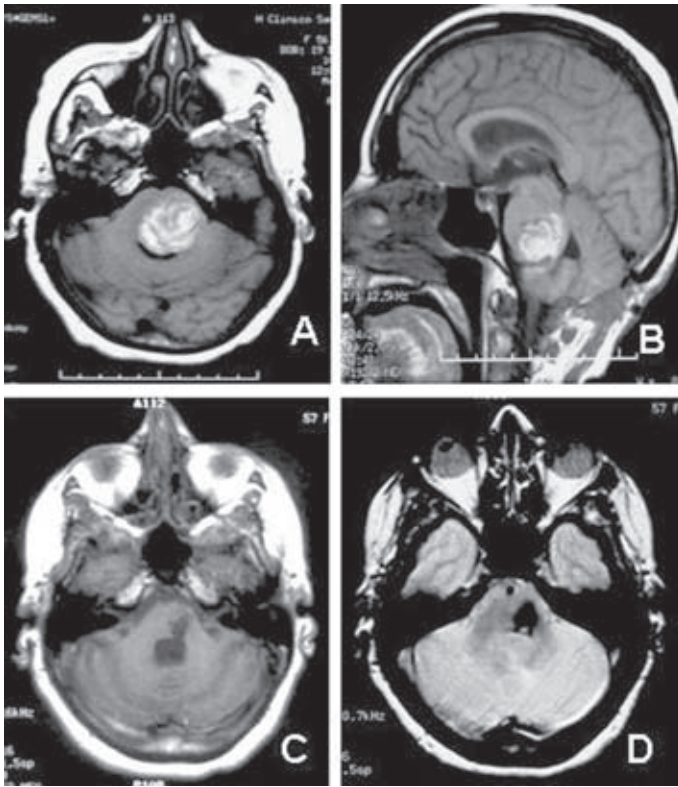


Figura 4. Misma paciente de la figura 3. Dos meses después del diagnóstico de cavernoma protuberancial, la paciente presentó deterioro neurológico brusco secundario a resangrado del cavernoma (**A y B**). Tras esperar a que se estabilizara la situación neurológica, se procedió a la resección quirúrgica de la lesión, ayudados de monitorización neurofisiológica intraoperatoria. La RM craneal posquirúrgica muestra, pese a la dificultad de interpretación, una resección macroscópicamente completa de la lesión (**C y D**).

ciales evocados somatosensoriales, auditivos y motores) y del suelo del IV ventrículo.

La cirugía no está indicada en casos asintomáticos, y es controvertida en cavernomas que no «asoman» a la superficie pial del tronco o a la endimaria del IV ventrículo, dado su alto riesgo quirúrgico. En estos casos, la indicación de cirugía dependerá de la edad del paciente, de su situación neurológica, del curso del cuadro clínico y de la experiencia del equipo quirúrgico.

Si es posible, ha de evitarse la cirugía durante la fase aguda de la hemorragia, ya que en ese periodo el plano gliótico entre el cavernoma y el tejido sano está todavía mal definido y, por lo tanto, la resección quirúrgica conlleva mayor morbilidad. Es preferible esperar entre 4-6 semanas, momento en el que la situación neurológica del paciente ya se ha estabilizado, el hematoma se ha organizado, el edema ha desaparecido y la disección quirúrgica resulta, por lo tanto, más fácil (Figs. 3 y 4).

Respecto a la técnica quirúrgica, conviene recordar que no ha de researse el parénquima gliótico cargado de hemosiderina (amarillento) que rodea al cavernoma (a diferencia de los cavernomas supratentoriales asociados a crisis, en los que ha de researse el cavernoma, pero también el anillo gliótico perilesional cargado de hemosiderina, para evitar en lo posible la persistencia de las mismas)¹⁷. También ha de realizarse hemostasia sin dejar material hemostático en el lecho quirúrgico para evitar que dicho material se comporte con efecto masa. Con frecuencia estos cavernomas se acompañan de angiomas venosos, y es importante recordar que la cirugía ha de preservar la anomalía venosa asociada, ya que ésta constituye, al fin y al cabo, el drenaje fisiológico de tejido nervioso sano. Cuando la lesión no «asoma» en el suelo del IV ventrículo, son de gran ayuda el mapeo neurofisiológico intraoperatorio de dicha estructura y el conocimiento de las zonas de entrada «seguras»

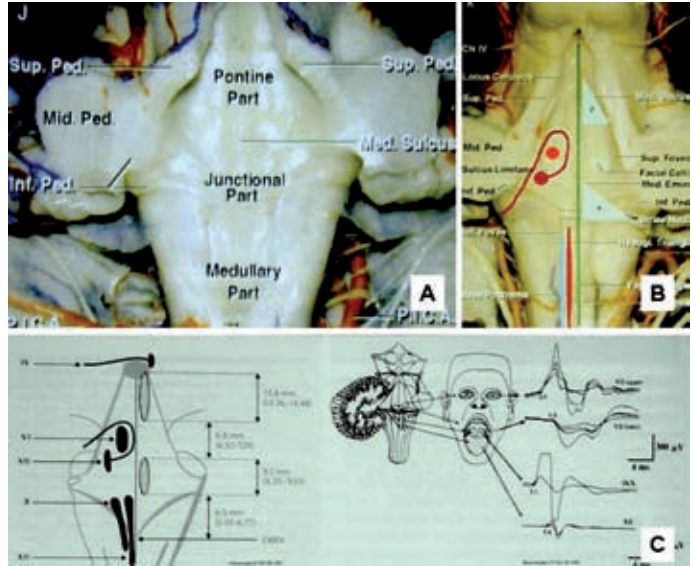


Figura 5. **A:** imagen anatómica del suelo del IV ventrículo. **B:** zonas de entrada «seguras» (los llamados «triángulos supra e infrafacial») y corredores quirúrgicos «seguros» (abordajes paramediales supra e infracoliculares faciales). **C:** disposición de los núcleos de los pares craneales en el suelo del IV ventrículo y mapeo neurofisiológico de los mismos.

(los llamados «triángulos supra e infrafacial») y de los corredores quirúrgicos «seguros» (abordajes paramediales supra e infracoliculares faciales). Respecto a esto último, es discutido si el abordaje medial al suelo del IV ventrículo (a través del surco medio) es superior al paramedial (Fig. 5).

La cirugía de los cavernomas bulbares antero-laterales conlleva importante morbilidad debido a la lesión de la vía piramidal. Para su resección, se utilizan diferentes vías de abordaje a la base craneal.

Tal y como explicamos previamente, la valoración posquirúrgica con técnicas de imagen es especialmente difícil en estos cavernomas del tronco cerebral. Incluso con RM craneal de alta resolución pueden existir dudas sobre el grado de resección del cavernoma.

CAVERNOMAS DE LOS NERVIOS CRANEALES

En la fosa posterior se han descrito cavernomas en los pares craneales séptimo y octavo. Estos cavernomas causan síntomas relacionados con el nervio afecto. El diagnóstico radiológico de los mismos se realiza con RM craneal, aunque a veces no se descubren por completo hasta la

exploración quirúrgica y el consiguiente diagnóstico histológico. La cirugía no suele restaurar la función del nervio, pero previene la hemorragia asociada al cavernoma¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery*. 1999;44:41-7.
2. Barrow DL, Krisht A. Cavernous malformations and hemorrhage. En: Awad IA, Barrow DL, eds. *Cavernous malformations*. Park Ridge (IL): AANS; 1993. p. 65-80.
3. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev*. 2002;25:1-55.
4. De Oliveira JG, Rassi-Neto A, Ferraz FA, Braga FM. Neurosurgical management of cerebellar cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. 2006;21:11.
5. Gillsbach JM, Bertalanffy H. Cavernomas of the basal ganglia, brain-stem, and spinal cord. Surgical strategy and results. En: Pasqualin A, Da Pian R, eds. *New trends in management of cerebrovascular malformations*. Viena: Springer; 1994. p. 533-7.
6. Huhn SL, Rigamonti D, Hsu F. Indications for surgical interventions. En: Awad IA, Barrow DL, eds. *Cavernous malformations*. Park Ridge (IL): AANS; 1993. p. 87-99.
7. Johnson PC, Wascher TM, Golfinos J, Spetzler RF. Definition and pathological features. En: Awad IA, Barrow DL, eds. *Cavernous malformations*. Park Ridge (IL): AANS; 1993. p. 1-11.
8. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg*. 1995;83:820-4.
9. Lobato RD, Gómez PA, Alday R, et al. Cavernomas del tronco cerebral y el cerebelo. Estudio de 16 casos sintomáticos. *Neurocirugía*. 1994;5:221-9.

10. Lobato RD, Pérez C, Rivas JJ, Cordobés F. Clinical, radiological, and pathological spectrum of angiographically occult intracranial vascular malformations. Analysis of 21 cases and review of the literature. *J Neurosurg.* 1988;68:518-31.
11. Michelson WJ. Conservative treatment. En: Awad IA, Barrow DL, eds. *Cavernous malformations.* Park Ridge (IL): AANS; 1993. p. 81-5.
12. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, Shorvon S, Kendall BE, Stevens JM. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:561-8.
13. Ojemann RG, Crowell RM, Ogilvy CS. Cranial and spinal cavernous malformations. En: Ojemann RG, Ogilvy CS, Crowell RM, Heros RC, eds. *Surgical management of neurovascular disease.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 538-57.
14. Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, et al. Cavernous malformations of the brain-stem: experience with 100 patients. *J Neurosurg.* 1999;90:50-8.
15. Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF, Hadley MN, Drayer BP. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity. *Neurosurgery.* 1991;28:60-4.
16. Robinson JR, Awad IA. Clinical spectrum and natural course. En: Awad IA, Barrow DL, eds. *Cavernous malformations.* Park Ridge (IL): AANS; 1993. p. 25-36.
17. Vaquero J, De Prado F, Pedrosa M, Parajón A. Epilepsia asociada a cavernomas: resultado quirúrgico a largo plazo. *Neurocirugía.* 1997;8:84-9.
18. Vaquero J, Salazar J, Martínez R, Martínez P, Bravo G. Cavernomas of the central nervous system: clinical syndromes, CT scan diagnosis, and prognosis after surgical treatment in 25 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1987;85:29-33.

Schwannomas de la fosa posterior

G. Plans Ahicart, J.J. Acebes Martín, A. Torres Díaz y A. Aparicio Caballero

Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los schwannomas o comúnmente llamados neurinomas constituyen aproximadamente el 8% de todos los tumores primarios intracraneales. Su localización intracraneal más frecuente es el ángulo pontocerebeloso y afectan de forma más frecuente a nervios sensitivos.

Aproximadamente, el 90% de los schwannomas del ángulo pontocerebeloso se originan en el nervio vestibular.

El objetivo de este capítulo es realizar un análisis de los resultados del tratamiento quirúrgico de este tipo de tumores en el Hospital Universitario de Bellvitge a partir del análisis de 92 casos tratados entre 1998-2004, discutiendo aspectos fundamentales como la forma de presentación clínica, el estudio preoperatorio, la elección del abordaje quirúrgico y el análisis de las complicaciones, haciendo especial referencia a los factores de riesgo de lesión del nervio facial, cuya preservación funcional es uno de los principales retos en el tratamiento de estos tumores.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de SV en EE.UU. es aproximadamente 0,78-1,15 casos/100.000 habi-

tantes⁴. Extrapolando esta proporción a nuestro país, en España cabe esperar una incidencia de aproximadamente 450 SV cada año.

Presentamos una serie de 92 pacientes diagnosticados de SV. La edad media de presentación clínica ha sido 52,4 años, con un discreto predominio de pacientes de sexo femenino (57%).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El tipo y la intensidad de los síntomas suelen estar en relación con el tamaño tumoral (Tabla 1).

En el momento del diagnóstico la práctica totalidad de los pacientes presenta síntomas otológicos.

Es característico de estos tumores la presentación en forma de hipoacusia, acúfeno y sensación vertiginosa con más o menos alteración del equilibrio.

La hipoacusia suele ser de inicio insidioso y carácter lentamente progresivo. Es una hipoacusia de tipo neurosensorial que afecta sobre todo a frecuencias agudas. La prueba de Rinne, al tratarse de una hipoacusia neurosensorial, es positiva⁴ (conducción aérea > conducción ósea) y existe

Tabla 1. Presentación clínica (92 pacientes)

| | |
|-------------------|-----|
| Hipoacusia | 86% |
| Acúfeno | 63% |
| Vértigo | 61% |
| Parestesia facial | 23% |
| Hidrocefalia | 17% |
| Papiledema | 12% |
| Paresia VII | 6% |
| Ataxia | 5% |
| Paresia IX-XII | 2% |

una lateralización hacia el lado sano en la prueba de Weber.

Existen también casos descritos de pérdida súbita de audición en los pacientes con SV presumiblemente asociada a lesiones isquémicas del nervio auditivo o a oclusión de la arteria coclear⁴.

El acúfeno, en caso de presentarse, suele ser de frecuencia aguda. Raramente se describe como un acúfeno de frecuencia grave.

Conforme aumenta el tamaño tumoral suelen aparecer síntomas por compresión del resto de nervios del ángulo pontocerebeloso.

A pesar de la proximidad anatómica con el nervio facial, la paresia facial no es un síntoma frecuente de presentación (6% en nuestra serie). No sucede lo mismo con la sintomatología trigeminal (16%), que los pacientes describen en forma de hipostesia o parestesias hemifaciales. La mayor frecuencia de afectación trigeminal traduce una mayor vulnerabilidad de las fibras sensitivas a los efectos compresivos del tumor respecto a las fibras motoras del nervio facial.

La afectación de pares bajos, aunque poco frecuente, se traduce en forma de dificultad para la deglución.

La elevada incidencia de hidrocefalia (17%) y papiledema (12%) en nuestra serie es consecuencia de la elevada proporción de tumores grandes (Tabla 2). En la mayor parte de los casos la hidrocefalia es de carácter obstructivo por compresión del IV ventrículo, aunque está descrita la hidrocefalia arrearabsortiva por aumento de proteínas en el LCR en pacientes con SV de pequeño tamaño.

Tabla 2. Clasificación según el tamaño tumoral*

| Tamaño | N.º casos |
|------------------------|-----------|
| Intracanalicular | 0 |
| Pequeño (PEC < 10 mm) | 10 (11%) |
| Mediano (PEC 10-25 mm) | 35 (38%) |
| Grande (PEC 25-40 mm) | 26 (28%) |
| Gigante (PEC > 40 mm) | 21 (23%) |

*Tamaño según la clasificación de Tos y Thomsen.
PEC: porción extracanalicular.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO II Y SCHWANNOMAS VESTIBULARES

En nuestra serie cinco pacientes fueron diagnosticados de NFII (5,4%). El hallazgo característico y diagnóstico de NFII es la presencia de SV bilaterales. También es una condición diagnóstica de NFII el caso en que un familiar de primer grado de un paciente afecto de NFII presente un SV o dos de los siguientes: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma o catarata subcapsular posterior juvenil⁵.

Se recomienda un estudio genético para descartar NFII en todo paciente de edad inferior a 40 años diagnosticado de SV⁴.

La NFII es una enfermedad hereditaria autosómica dominante ligada al cromosoma 22q12.2⁵.

ESTUDIO PREOPERATORIO Audiometría tonal y verbal

La hipoacusia es de tipo neurosensorial con afectación predominante de las frecuencias agudas. El patrón audiométrico puede ser superponible al de una presbiacusia.

Una asimetría en la audiometría tonal entre ambos oídos superior a 10-15 dB junto a una mayor afectación proporcional de la audiometría verbal respecto a la tonal debe orientarnos hacia un origen retrococlear de la hipoacusia⁴.

Una afectación en la audiometría tonal superior a 50 dB junto a una discriminación verbal inferior al 50% indica la existencia de una hipoacusia no funcional⁴.

La valoración de la funcionalidad de la hipoacusia es un dato fundamental en el estudio

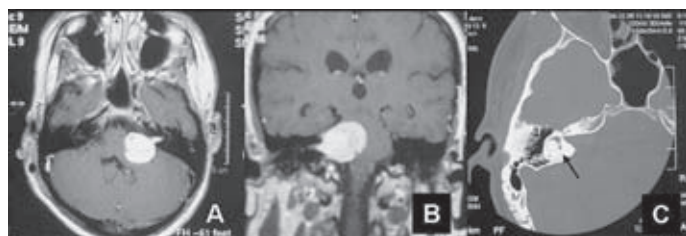


Figura 1. Imágenes radiológicas de neurinoma del acústico. **A:** secuencia axial T1 con contraste en un caso de neurinoma del acústico izquierdo. Se observa la porción intracanalicular del tumor. **B:** neurinoma del acústico derecho. Secuencia coronal T1 con contraste. Se observa una dilatación ventricular supratentorial incipiente. **C:** TC craneal en ventana ósea. Se observa la característica dilatación del CAI. En esta imagen es patente la relación de proximidad entre el laberinto (flecha) y el CAI.

preoperatorio de estos pacientes, ya que de ello puede depender la elección del abordaje quirúrgico.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

Es la prueba de elección para confirmar la sospecha de un origen retrococlear de la hipocusia. El hallazgo característico en los pacientes con SV es el aumento de la latencia de aparición de las ondas III (complejo olivar superior) y V (colículo inferior) y, como consecuencia, un aumento del intervalo entre las ondas I-III y I-V⁹.

Neuroimagen

La realización de TC y RM craneal son pruebas indispensables para completar el diagnóstico y para la planificación quirúrgica.

La RM craneal con contraste es la prueba radiológica de elección para el diagnóstico de SV (Fig. 1). Es la prueba radiológica de mayor sensibilidad para el diagnóstico de lesiones de pequeño tamaño.

Los SV son lesiones de morfología redondeada u oval que suelen comportarse como hipointensas en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas en secuencias potenciadas en T2. La captación de contraste suele ser intensa y homogénea³.

El principal diagnóstico diferencial radiológico es con el meningioma. Característicamente, los SV tienen una porción intracanalicular y ensanchan el conducto auditivo interno. La erosión del poro acústico es rara en los meningiomas. Éstos suelen tener una amplia base de implantación dural y forman un ángulo obtuso con la porción posterior del peñasco, mientras que el ángulo suele ser agudo en los neurinomas. La captación de la duramadre adyacente al tumor o la presencia de calcificaciones en la TC craneal orientan más hacia meningioma³.

La presencia de edema en el tronco cerebral y el hemisferio cerebeloso es más frecuente en tumores grandes y dificulta la disección subaracnoidea de la cápsula tumoral. La presencia de quistes intratumorales es también más frecuente en tumores grandes y dificulta la exéresis quirúrgica.

La TC craneal es la prueba de elección para la visualización de la morfometría del conducto auditivo interno (Fig. 1) y para la visualización del grado de neumatización de la mastoides. La anatomía ósea del peñasco y el hueso temporal es útil en la planificación prequirúrgica por varias razones. Si la mastoides está muy neumatizada las celdillas pueden extenderse hacia el poro acústico. Esto aumenta la probabilidad de abrir celdillas durante el fresado del CAI para la extracción de la porción intracanalicular del tumor durante el abordaje RS y, por lo tanto, de probabilidad de fistula de LCR, por lo que el sellaje de estas celdillas debe ser especialmente meticuloso. La TC craneal también permite iden-

tificar la relación entre los conductos semicirculares, el vestíbulo y el conducto auditivo interno, relación a tener en cuenta durante el fresado intradural del CAI. La disposición del bulbo de la yugular debe ser tenida en cuenta sobre todo en la planificación del abordaje TL.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (NUESTRA EXPERIENCIA)

Opciones de tratamiento

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección en este tipo de tumores, ya que es posible la curación del paciente en caso de conseguir una resección completa. En la actualidad se pueden conseguir resecciones tumorales completas con niveles bajos de morbimortalidad en manos experimentadas.

La radiocirugía es una opción de tratamiento a contemplar en pacientes con tumores de tamaño inferior a 30 mm que rechacen el tratamiento quirúrgico, pacientes de edad avanzada o pacientes con elevada comorbilidad asociada.

Los SV son tumores de crecimiento lento. Pueden crecer entre 1-10 mm/año^{4,6} o incluso mantenerse estables durante años, por lo que en casos de pacientes con tumores de pequeño tamaño se puede incluso plantear un seguimiento clinicorradiológico periódico. Sin embargo pensamos que esta opción de manejo debería reservarse para casos de pacientes con edad avanzada o elevada comorbilidad asociada, ya que a menor tamaño tumoral existe menor morbilidad quirúrgica.

En los pacientes con NFII y SV bilateral el objetivo principal del tratamiento debe ser la preservación de la audición funcional tanto tiempo como sea posible. Existen diversas posibilidades de tratamiento, que incluyen: tratamiento con radiocirugía de los dos tumores (en caso de que el tamaño lo permita), tratamiento con cirugía del SV de mayor tamaño, seguido de radiocirugía del de menor tamaño y, finalmente, optar por un tratamiento quirúrgico de los dos⁶. En caso de indicar esta última opción es aconsejable iniciar el tratamiento quirúrgico del neurinoma de mayor tamaño y diferir el tratamiento quirúrgico del segundo hasta rehabilitar la función facial, así como entrenar al

paciente en la lectura de labios. En nuestra serie de enfermos hemos optado por el tratamiento quirúrgico del SV de mayor tamaño, que suele ser el lado con mayor afectación de la audición, y tratamiento con radiocirugía del SV de menor tamaño.

Elección del tipo de abordaje quirúrgico

Para un tratamiento quirúrgico óptimo de estos tumores es necesario un abordaje multidisciplinario, con la participación de los servicios de neurocirugía, otorrinolaringología, neurofisiología y neuroanestesia.

Los factores a tener en cuenta en la decisión del abordaje quirúrgico apropiado son el tamaño tumoral, el grado de audición prequirúrgico, el grado de extensión tumoral intra-extrameatal y la presencia de enfermedad concomitante del peñasco.

En caso de presentar hidrocefalia se ha optado por la colocación de una derivación ventriculoperitoneal de presión alta (120 ± 10 mmHg) antes de realizar el abordaje quirúrgico al tumor.

En pacientes con tumores de pequeño o mediano tamaño (< 25 mm) con audición no funcional se ha optado por un abordaje TL.

En tumores inferiores a 25 mm con audición funcional conservada se ha optado por un abordaje RS, ya que con este abordaje puede lograrse, desde el punto de vista teórico, una conservación de la audición.

Cuando la porción extracanalicular del tumor ha medido entre 25-40 mm, se ha optado por un abordaje RS.

En el caso de tumores gigantes (> 40 mm) se ha optado por un abordaje RS en caso de audición funcional preservada o por un AC, particularmente en casos de tumores de diámetro superior a 50 mm con afectación de la audición.

El abordaje RS ha sido el utilizado en 56 pacientes (61%), el abordaje TL en 25 pacientes (27%) y el AC en 11 pacientes (12%).

El abordaje a través de la fosa media puede ser útil en caso de tumores de pequeño tamaño (< 5 mm) confinados al conducto auditivo interno o con escasa porción cisternal, en pacientes con capacidad auditiva preservada, pero este

abordaje no se ha utilizado en esta serie de pacientes.

Monitorización neurofisiológica intraoperatoria

Actualmente la monitorización neurofisiológica intraoperatoria se utiliza de forma habitual en la cirugía de los SV, así como en multitud de procedimientos de cirugía craneal y espinal con la intención de disminuir la morbilidad quirúrgica.

Durante el procedimiento anestésico debe evitarse la utilización de relajantes musculares y agentes halogenados, ya que se puede alterar la monitorización. El anestesiólogo debe informar al neurofisiólogo sobre la utilización de *bolus* de propofol, barbitúricos u otras sustancias depresoras del SNC que puedan alterar la monitorización.

En el abordaje TL utilizamos la monitorización del nervio facial.

En el abordaje RS y en el AC utilizamos la monitorización del nervio facial (VII), espinal (XI), rama motora del nervio trigémino (V) y monitorización de la función del tronco cerebral con potenciales evocados somatosensoriales.

La monitorización continua del EMG del nervio facial ayuda a la detección y corrección de maniobras quirúrgicas que pueden afectar a la función del nervio facial, como puede ser la elongación del nervio durante la disección tumoral o la isquemia.

Además, mediante un estimulador bipolar podemos obtener un potencial evocado motor del nervio. Esta maniobra es útil ya que ayuda a la identificación precoz de la disposición del trayecto del nervio facial y, así, a su preservación anatómica.

Es de gran utilidad tener un registro basal del potencial motor, al inicio de la disección. El control de la amplitud del potencial evocado y la latencia de aparición de dicho potencial son los dos parámetros neurofisiológicos a controlar durante la disección para detectar una eventual lesión del nervio facial.

Al finalizar la intervención quirúrgica, se realiza una estimulación proximal del nervio facial cerca de su salida en el tronco cerebral para comprobar su funcionalidad.

Descripción de los abordajes quirúrgicos

Abordaje translaberántico²

Este abordaje suele ser realizado por otorrinolaringología. Se ha realizado en 25 pacientes en esta serie (27% del total).

El paciente se coloca en decúbito supino con la cabeza rotada 45° hacia el lado contralateral. Se realiza una incisión curvilínea que empieza inmediatamente inferior a la mastoides, siguiendo el trayecto del pabellón auricular, para acabar aproximadamente 1 cm por encima del conducto auditivo externo. Se realiza una retracción anterior del *flap* cutáneo y, posteriormente, una apertura del pericráneo exponiendo el conducto auditivo externo. Seguidamente se realiza la mastoidectomía y la laberintectomía (Fig. 2), exponiendo la duramadre de la fosa craneal media y el seno petroso superior en la porción superior de la mastoidectomía y el seno sigmoideo en la porción posterior, siguiendo su trayecto hasta el bulbo de la yugular (porción inferior de la exposición ósea). El canal semicircular lateral es el punto de referencia anatómico para la identificación del trayecto horizontal del nervio facial de disposición paralela e inferior a éste. Una vez identificado el nervio facial, con la ayuda del neuroestimulador, se procede a la esquelización de la porción descendente del nervio, que es el límite anterior de la exposición ósea.

Tras exponer la duramadre presigmoidea de la fosa posterior (triángulo de Trautman) y la duramadre del CAI se realiza la apertura dural y la exéresis tumoral. Para evitar la fístula de LCR es crucial un cierre dural hermético así como el sellaje de las celdas mastoideas que hayan quedado expuestas. La utilización de un colgajo libre epidural de tejido adiposo, Tissucol® y la colocación de un vendaje compresivo ayudan también a la prevención de la fístula de LCR.

Abordaje retrosigmoideo⁷

El abordaje RS se ha realizado en 56 pacientes (61%). Para este abordaje preferimos la colocación del paciente en posición *park-bench*. Se realiza una incisión cutánea de unos 10-12 cm en la región suboccipital lateral tomando como puntos de referencia externos la apófisis mastoideas y el trayecto del seno transversal, cuya in-

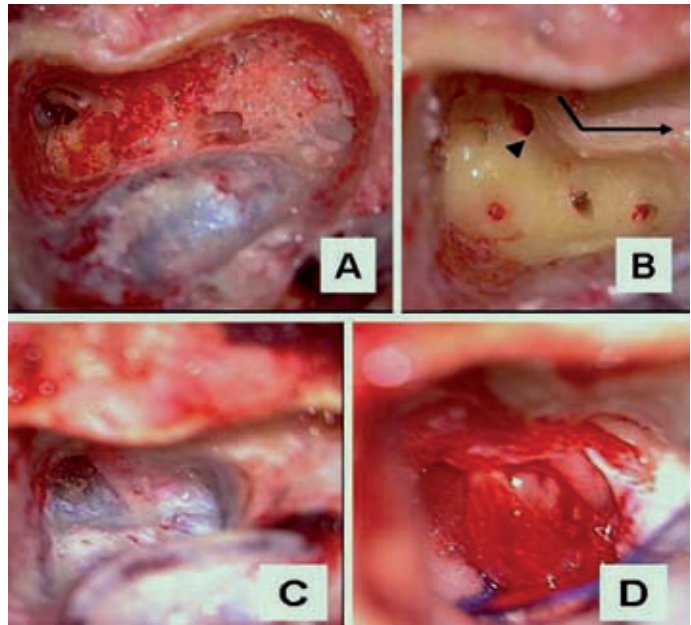


Figura 2. Abordaje translaberíntico.
A: exposición del seno sigmoideo durante el abordaje TL en un caso de neurinoma del acústico derecho.
B: laberintectomía. La punta de flecha señala el canal semicircular lateral. La disposición del nervio facial es inmediatamente inferior a éste (flecha). **C:** exposición del CAI tras completar la laberintectomía.
D: imagen a mayor aumento de la porción intracanalicular del tumor.

dentación puede palparse con frecuencia a través de la piel (Fig. 3). A continuación se realiza una apertura de la musculatura suboccipital (músculo esplenio de la cabeza y músculo esternocleidomastoideo) en un plano diferente a la apertura cutánea para facilitar un cierre más hermético. Posteriormente se realiza una craneotomía suboccipital retrosigmoidea, exponiendo parte del seno transversos y el tercio medio del seno sigmoideo para tener una mayor visión tangencial del tumor intentando minimizar la retracción del cerebelo. El asterión es el punto de referencia de la craneotomía ya que la unión entre los senos transversos y sigmoideos se localiza a ese nivel. Inmediatamente después de iniciar la apertura dural en la porción inferior de la craneotomía se procede a la punción de la cisterna magna con el objetivo de drenar LCR y disminuir la presión en la fosa posterior. Se completa posteriormente la apertura dural siguiendo el trayecto de los senos sigmoideos y transversos. Con el microscopio en el campo quirúrgico y con la ayuda de una espátula en la cara petrosa del cerebelo se expone la aracnoidea del ángulo pontocerebeloso (cisternas pontocerebelosa superior y bulbocerebelosa lateral), la apertura de las cuales permite un mayor drenaje de LCR y

una exposición del ángulo pontocerebeloso con una mínima retracción del cerebelo. Normalmente, en este paso, solemos coagular y seccionar la vena petrosa superior para prevenir un eventual sangrado y tener acceso al polo superior y la porción superomedial del tumor.

Tras exponer la superficie lateral del tumor y tras comprobar con el estimulador que el nervio facial no se sitúa en la cara lateral del tumor, se realiza un vaciado intratumoral de la porción extrameatal del tumor con la ayuda del aspirador ultrasónico, y con especial atención en la preservación de la porción medial de la cápsula tumoral. Tras el vaciado intratumoral, que permite una mayor facilidad de movilización del tumor, se procede a la identificación y disección subaracnoidea entre la cápsula y los nervios trigémino, facial, pares craneales bajos y tronco cerebral. El siguiente paso es la exposición del tumor en el CAI. Se realiza una incisión dural en la región del CAI y un fresado óseo para exponer y realizar la exéresis de la porción intracanalicular del tumor. Durante la disección subaracnoidea es crucial la identificación macroscópica del nervio facial así como el seguimiento de su respuesta neurofisiológica (latencia y amplitud del

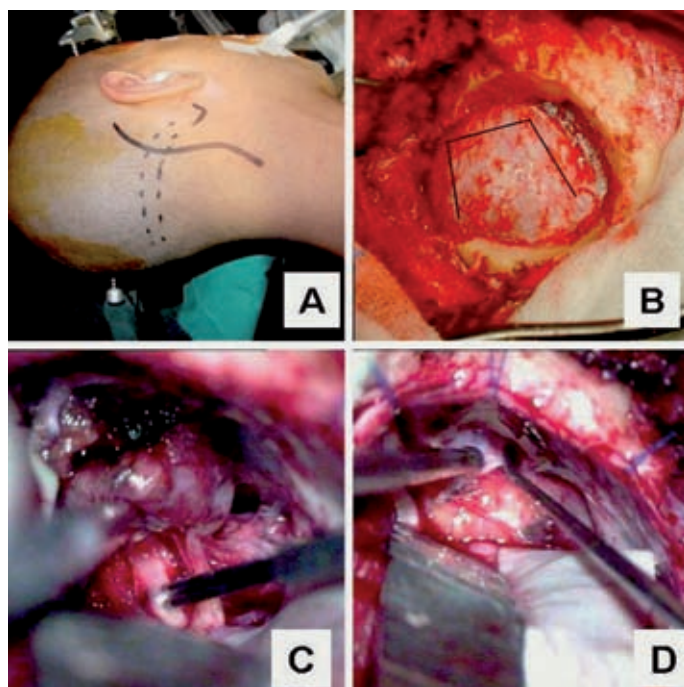


Figura 3. Abordaje retrosigmoideo. **A:** imagen de la incisión cutánea utilizada en este abordaje tras la localización del trayecto del seno transverso y la apófisis mastoidea. **B:** morfología de la incisión dural en un neurinoma del lado izquierdo. **C:** identificación funcional del nervio facial con el estimulador bipolar. **D:** exéresis de la porción intracanalicular del tumor tras el fresado del CAI.

potencial de acción) para prevenir la lesión. Al finalizar la exéresis, la respuesta neurofisiológica del nervio facial tras su estimulación proximal a la salida del tronco cerebral es indicativa del grado de lesión del nervio.

Tras la exéresis de la porción intracanalicular, el área de fresado se oblitera con músculo y fibrina (Tissucol®) para prevenir la fístula de LCR. Es esencial conseguir un cierre dural hermético. En caso de ser ineficaz el cierre dural directo, utilizamos un colgajo libre de pericráneo o fascia muscular reforzado con Tissucol®.

Abordaje combinado^{1,8}

En 11 pacientes (12%) se ha utilizado un AC retro y presigmoideo (TL). Este abordaje resulta de la combinación de los dos abordajes anteriormente descritos. Para la realización de este abordaje es necesaria la extensión de la craneotomía hasta la fosa media, exponiendo completamente el seno transverso. Las ventajas de este abordaje en la cirugía de SV de gran tamaño son una ampliación del campo quirúrgico, una exposi-

ción completa del CAI y la necesidad de una menor retracción cerebelosa para la exéresis tumoral. El abordaje TL se realiza en un primer tiempo quirúrgico, dejando para un segundo tiempo el abordaje RS y la exéresis tumoral. En ocho de estos 11 pacientes se ha asociado un abordaje transtentorial con sección del seno petroso superior y el tentorio. Esto permite un mejor acceso a la porción superior del tumor. El abordaje al tumor por vía retrosigmoidea permite un mejor abordaje a la porción inferior del tumor.

En la figura 4 se muestra la incisión cutánea requerida para la realización de este abordaje así como la morfología del «flan» óseo tras la realización de la craneotomía.

Resultados globales del tratamiento quirúrgico

Siguiendo este protocolo de manejo se ha conseguido una elevado porcentaje de resecciones tumorales completas con un aceptable nivel de morbimortalidad (Tabla 3).

Tumores de la fosa posterior

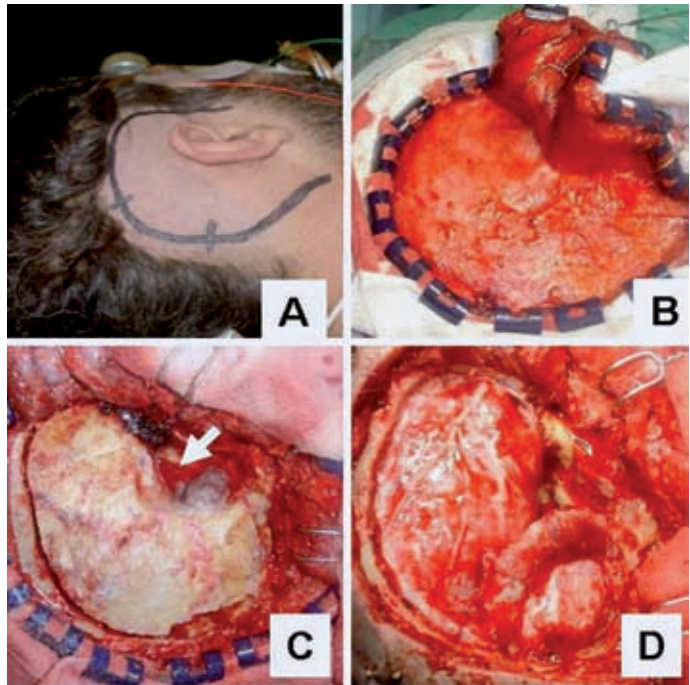


Figura 4. Abordaje combinado. **A:** morfología de la incisión cutánea realizada en este abordaje. **B:** imagen tras levantar el flap cutaneomuscular. **C:** tras la realización del abordaje translaberintico (flecha) se realiza la craneotomía. **D:** exposición de la duramadre de la fosa temporal, el seno transverso, seno sigmoideo y duramadre de la fosa posterior pre y retrosigmoidea.

En el 90% de los pacientes intervenidos se ha conseguido una resección quirúrgica completa. El grado de resección quirúrgica completa ha sido cercano al 100% en tumores de tamaño inferior a 25 mm.

La mortalidad quirúrgica en esta serie de pacientes ha sido del 3%. Las causas de mortalidad han sido la hemorragia posquirúrgica en un paciente y la meningitis posquirúrgica en otros dos casos.

Se ha conseguido una preservación anatómica intraoperatoria del nervio facial en 55 pacientes (60%). La preservación anatómica del nervio facial ha estado en clara relación al tamaño tumoral, siendo ésta del 80% en el caso de tumores inferiores a 25 mm y únicamente del 20% en tumores de tamaño superior a 40 mm. Además, el porcentaje de sección completa del nervio facial ha sido elevado (43%) en tumores superiores a 40 mm.

La preservación anatómica del nervio facial no se ha relacionado de forma consistente con una preservación funcional del nervio en el postoperatorio inmediato. De hecho, un 83% de los pacientes han presentado algún grado de

paresia facial durante el postoperatorio inmediato. Además, en un 71% de estos pacientes la paresia facial ha sido superior al grado III en la escala de House y Brackmann, es decir, pacientes con oclusión palpebral incompleta. La preservación funcional del nervio también ha estado en clara relación al tamaño tumoral. En 15 pacientes (17%) se ha conseguido preservar completamente la función del nervio facial en el postoperatorio inmediato. Doce pacientes en este grupo (80%) presentaron un tamaño tumoral inferior a 25 mm. Cuarenta y cinco pacientes (48%) han presentado una parálisis facial completa en el postoperatorio inmediato. Treinta y dos pacientes en este grupo (71%) presentaron un tamaño tumoral superior a 25 mm.

El tamaño tumoral ha sido el único factor relacionado con la mayor probabilidad de afectación funcional grave del nervio facial en el postoperatorio. La edad, el sexo, la presencia de edema y el tipo de abordaje quirúrgico no se han relacionado con una diferente incidencia de afectación del nervio facial.

La afectación de otros pares craneales como el VI par (7%), paresia de pares bajos (7%) o

Tabla 3. Resultados globales del tratamiento quirúrgico

| Tamaño | < 10 mm | 10-25 mm | 25-40 mm | > 40 mm | TOTAL |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| N.º casos | 10 (11%) | 35 (38%) | 26 (28%) | 21 (23%) | 92 (100%) |
| Resección completa | 100% | 97% | 78% | 91% | 90% |
| Cirugía | | | | | |
| Preservación del VII* | 8 (80%) | 29 (82%) | 14 (53%) | 4 (19%) | 60% |
| Lesión del VII | 2 (20%) | 6 (18%) | 7 (27%) | 8 (38%) | 25% |
| Sección del VII | | | 5 (20%) | 9 (43%) | 15% |
| Complicaciones | | | | | |
| No paresia del VII | 6 (60%) | 6 (18%) | 3 (12%) | 0 | 17% |
| Paresia VII I-II HB* | 2 (20%) | 8 (23%) | 1 (4%) | 0 | 12% |
| Paresia VII III-IV HB | 0 | 10 (28%) | 7 (27%) | 4 (19%) | 23% |
| Paresia VII V-VI HB | 2 (20%) | 11 (31%) | 15 (57%) | 17 (81%) | 48% |
| Paresia VI* | 0 | 0 | 1 (4%) | 6 (28%) | 7% |
| Paresia IX-XII* | 0 | 0 | 2 (8%) | 5 (24%) | 7% |
| Sd. cerebeloso | 0 | 1 (3%) | 5 (19%) | 13 (61%) | 20% |
| Fístula de LCR* | 3 (30%) | 7 (20%) | 3 (11%) | 3 (14%) | 17% |
| Meningitis | 0 | 3 (8%) | 2 (7%) | 2 (9%) | 7% |
| Hematoma | 0 | 0 | 2 (7%) | 0 | 2% |
| Mortalidad | 0 | 1 (3%) | 2 (8%) | 0 | 3% |

*VII: nervio facial; HB: escala de House y Brackmann; VI: motor ocular externo; IX-XII: pares craneales bajos; LCR: líquido cefalorraquídeo.

aparición de síndrome cerebeloso (20%) en el postoperatorio inmediato también ha estado en relación con el tamaño tumoral. Su incidencia ha sido prácticamente nula en pacientes con tumores inferiores a 25 mm.

En 16 pacientes (17%) se ha observado fístula de LCR en el postoperatorio. La fístula de LCR se ha solucionado en casi todos los casos de forma satisfactoria con la colocación de un drenaje lumbar y un vendaje compresivo sobre la herida. La incidencia de fístula de LCR se ha asociado con mayor frecuencia al abordaje TL.

Dentro de las complicaciones infecciosas, siete pacientes (7%) han presentado meningitis posquirúrgica, en la mayor parte de ocasiones asociada a fístula de LCR. La mortalidad asociada a la meningitis posquirúrgica ha sido elevada (28%).

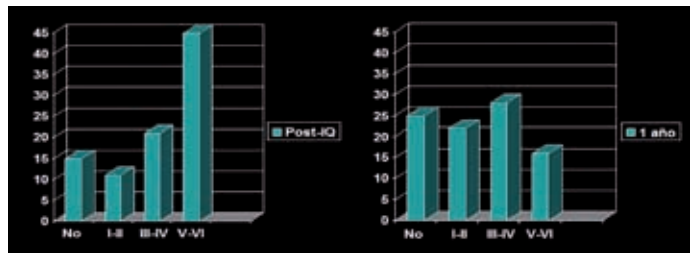
Únicamente dos pacientes (2%) han presentado hematoma del lecho quirúrgico que haya requerido una evacuación quirúrgica urgente. Sin embargo esta condición se ha asociado a una mortalidad elevada en nuestra serie (50%).

Tratamiento y evolución de la lesión del nervio facial en el postoperatorio

A pesar de conseguir una preservación anatómica del nervio facial en más de la mitad de los casos intervenidos quirúrgicamente, la manipulación del nervio durante la disección genera una disfunción del nervio en un porcentaje elevado de casos (83%). La disfunción suele ser de grado moderado-grave en la mayoría de los casos, ya que, en un 71% de los pacientes que han presentado paresia facial postoperatoria, ésta ha sido superior al grado III de la escala de House y Brackmann.

El cuidado postoperatorio de estos pacientes mediante oclusión ocular con cámara húmeda transparente para evitar erosiones corneales es esencial, particularmente si existe alteración de la sensibilidad corneal. La tarsorrafia marginal transitoria también es una medida a contemplar en estos pacientes durante el proceso de rehabilitación funcional del nervio.

Figura 5. Evolución de la gravedad de la paresia facial durante el primer año de seguimiento.



La evolución del grado de gravedad de la paresia facial se muestra en la figura 5.

En los casos de sección completa intraoperatoria del nervio facial se ha intentado una anastomosis intraoperatoria en caso de ser técnicamente posible. En seis pacientes se ha realizado una anastomosis intraoperatoria con aposición de los cabos reforzada con Tissucol®. La mitad de estos pacientes presentaron una paresia House y Brackmann grado III a los 6 meses de la cirugía.

La mayor parte de los pacientes han conseguido una oclusión palpebral completa tras 1 año de seguimiento y tratamiento rehabilitador. A pesar de ello, 15 pacientes han permanecido con una parálisis facial grave (House y Brackmann grado V-VI) tras 1 año de seguimiento. En siete de estos pacientes se ha realizado una anastomosis hipoglosfacial. En cuatro pacientes (56%) la función facial ha mejorado a un grado III de la escala de House y Brackmann tras la anastomosis.

Comparación de los diferentes abordajes quirúrgicos

Se ha realizado un estudio comparativo entre diferentes abordajes quirúrgicos en función del tamaño tumoral. Para tumores pequeños o medianos (< 25 mm) se ha realizado un estudio comparativo entre el abordaje TL y el RS. En el caso de tumores gigantes (> 40 mm) se ha realizado un estudio comparativo entre el abordaje RS y el abordaje combinado.

En cuanto a los tumores de pequeño tamaño no existen diferencias significativas ni en cuanto al grado de resección quirúrgica ni en cuanto al grado de afectación funcional del nervio facial en función del abordaje utilizado. Sin embargo el abordaje TL asocia un mayor riesgo de fístula

de LCR (34%) respecto al abordaje RS (9%) debido a una mayor dificultad en el cierre de la duramadre en este abordaje.

En cuanto a los tumores de tamaño superior a 40 mm la mayor parte de los pacientes suelen presentar afectación funcional moderada-grave del nervio facial en el postoperatorio. No existen diferencias significativas entre los abordajes quirúrgicos en cuanto a este factor, así como tampoco en cuanto al grado de resección quirúrgica. Los pacientes con tumores gigantes tratados por vía RS han presentado mayor afectación postoperatoria del VI par (40%) respecto a los pacientes en que se ha utilizado un AC (18%). Asimismo, la incidencia de síndrome cerebeloso postoperatorio es más elevada cuando se ha utilizado la vía RS (90 vs 36%). Esto es debido a una mayor necesidad de retracción cerebelosa en la vía RS. La posibilidad de abordar el tumor por vía pre y retrosigmoides en el AC minimiza la incidencia de síndrome cerebeloso en el postoperatorio de estos pacientes.

CONCLUSIONES

Para optimizar los resultados en el tratamiento de los pacientes con SV es recomendable un manejo y un tratamiento multidisciplinario.

En tumores de tamaño inferior a 25 mm la vía TL presenta unos resultados similares a la vía RS, si bien la vía TL presenta un mayor riesgo de fístula de LCR en el postoperatorio.

En tumores de gran tamaño (> 40 mm) el AC puede ofrecer mejores resultados que el abordaje RS en términos de menor lesión del VI par y menor incidencia de síndrome cerebeloso en el postoperatorio inmediato.

El principal factor de riesgo de lesión del nervio facial en esta cirugía es el tamaño tumoral.

La monitorización neurofisiológica intraoperatoria es una técnica útil y puede contribuir a disminuir la incidencia de lesión del nervio facial en el tratamiento de estos tumores.

Aunque gran parte de los pacientes intervenidos han presentado una afectación funcional del nervio facial en el postoperatorio inmediato, tras 1 año de seguimiento y tratamiento rehabilitador se ha conseguido una recuperación funcional aceptable en la mayor parte de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Mefty O, Ayoubi S, Smith RR. The petrosal approach: indications, technique and results. *Acta Neurochirurgica Suppl.* 1991;53:166-70.
2. Díaz Day J, Chen DA, Arriaga M. Translabyrinthine approach for acoustic neuroma. *Neurosurgery.* 2004;51:391-6.
3. Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology.* Cap 3. The requisites. Mosby; 1994. p. 73-4.
4. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery.* 5.ª ed. Cap 14. Acoustic neuroma. Thieme; 2001. p. 411-9.
5. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery.* 5.ª ed. Cap 14. Neurofibromatosis. Thieme; 2001. p. 476-8.
6. Kaye AH, Laws ER. *Brain tumors.* 2.ª ed. Cap 32. Acoustic neurinoma (vestibular schwannoma). Churchill-Livingstone; 2001. p. 619-70.
7. Ojemann RG. Retrosigmoid approach to acoustic neuroma (vestibular schwannoma). *Neurosurgery.* 2001;48(3):553-8.
8. Sluyster S, Graamans K, Tulleken CA, Van Veelen CWM. Analysis of the results obtained in 120 patients with large acoustic neuromas surgically treated via the translabyrinthine-transstentorial approach. *J Neurosurg.* 2001;94:61-6.
9. Youmans JR. *Neurological surgery.* 4.ª ed. Vol 1. Cap 15. Neurotology. WB Saunders Company; 1996. p. 374-401.

Genética y epigenética de los schwannomas

V. Martínez-Glez, C. Franco-Hernández, M. Torres-Martín, C. Peña-Granero y J.A. Rey Herranz

Unidad de Investigación, Hospital Universitario La Paz, Madrid

INTRODUCCIÓN

El estudio de la base genética de los tumores derivados de las células de Schwann ha estado marcado siempre por su asociación a la NFII, ya que los schwannomas vestibulares representan la alteración característica de este síndrome de predisposición familiar al cáncer. El estudio de estos tumores estaba, por lo tanto, básicamente orientado al mapeo, identificación, aislamiento y caracterización molecular del gen responsable de dicha entidad.

Los primeros datos citogenéticos disponibles en schwannomas se remontan a 1972, cuando Mark, tras el estudio de ocho muestras, identificó complementos cromosómicos aneuploides (principalmente pseudodiploides o hipodiploides) en cinco casos¹⁹. Las alteraciones que describe este autor, todavía sin la utilización de técnicas de bandedo para la identificación de cada par cromosómico, indican pérdidas de ejemplares de los grupos B, C, E y, primordialmente, el grupo G (donde se incluyen los pares 21 y 22). Al tratarse de un tumor de bajo grado de malignidad, los estudios citogenéticos implicaban la utilización de técnicas de cultivo *in vitro* de las células tumorales; las dificultades que esta

metodología conllevaba en el último cuarto del siglo xx retrasaron considerablemente el abordaje exhaustivo del análisis de la base citogenética de schwannomas. Con la introducción de las técnicas de biología molecular, especialmente las dirigidas al estudio del estado alélico de los tumores (por LOH), se pudo identificar cromosomas o regiones del genoma recurrentemente perdidas en distintos tipos de tumores; este hallazgo se asocia con la afectación (generalmente inactivación) de genes con carácter oncosupresor. Así, en 1986, Seizinger, et al.²⁸ describen pérdidas alélicas del cromosoma 22 (determinadas por LOH) en el 44% de las muestras informativas que analizaron, concluyendo que el schwannoma de acústico se asocia a pérdidas de genes localizados en el cromosoma 22. Casi de forma paralela, a nivel citogenético se describió monosomía 22 en tres de siete muestras analizadas, existiendo también alteraciones aisladas que afectaban a los pares 13, 17, 18 y cromosoma Y²⁵. Estos hallazgos preliminares corroboraban los estudios de ligamiento genético efectuados en familias de afectados de NFII, sugiriendo que al menos un gen involucrado en el desarrollo de schwannomas estaría localizado en el cromosoma 22²¹.

CITOGÉNICA MOLECULAR DE SCHWANNOMAS

Identificación de regiones genómicas recurrentemente afectadas

Durante las últimas dos décadas se han efectuado estudios citogenéticos, LOH y CGH en aproximadamente 150 muestras derivadas de schwannomas^{3,7,8,23,24,29,32}. No sólo se incluyen tumores vestibulares, sino que, con frecuencia, los distintos autores también analizan casos de otras localizaciones. La alteración común en todas las series analizadas, e identificada por todas las metodologías empleadas, fue la pérdida total (y con menor frecuencia delección) del cromosoma 22, que pudo ser evidenciada hasta en el 50-60% de las muestras analizadas. Dicha alteración no se restringe a los tumores de acústico, existiendo también, aunque en menor frecuencia, pérdidas del cromosoma 22 en tumores localizados en otros pares craneales o incluso en tumores de nervios periféricos. Entre 10-15% de los schwannomas incluyen otras alteraciones recurrentes que preferentemente implican pérdidas afectando a 1p36, 7p15~p21, 9q34, 10q26, 13q21~q22, 11q y 17q23~qter^{1,16,31}. Estos hallazgos confirmaban la existencia en el cromosoma 22 de un *locus* invariablemente asociado al desarrollo de schwannomas, así como la posible alteración de otros *locus* (tal vez de carácter oncosupresor) en otras regiones del genoma, y cuya posible implicación en el desarrollo de este tipo tumoral estaría por determinarse.

El gen *NFII*

Como ya hemos indicado, la identificación del cromosoma 22 como sede de un gen supresor de tumor relacionado con el desarrollo de schwannomas (esporádicos y asociados a *NFII*) estaba también corroborada por estudios de ligamiento genético que asignaban el gen responsable de *NFII* a dicho cromosoma²¹. Los estudios de clonación posicional dirigidos, por lo tanto, hacia este cromosoma, permitieron en 1993 el aislamiento del gen *NFII* por dos grupos de trabajo^{26,30}. Dicho gen (localizado de forma precisa en 22q12.2) tiene alrededor de 110 Kb y consta de 17 exones. El ARNm transcrito de este gen codifica para al menos dos isoformas del producto proteico, generadas por procesamiento alternativo en el extremo C-terminal. La isoforma 1 inclu-

ye los exones 1-15 y 17, mientras que la isoforma 2 está codificada por los exones 1-16, y únicamente se presenta en estado no plegado^{26,30}.

El gen *NFII* se expresa en la mayoría de tejidos estudiados y el producto proteico, denominado *merlin* o schwannomina, muestra alta similitud con las proteínas de la familia 4.1. Esta familia de proteínas asociadas al citoesqueleto incluye, además de la propia 4.1, otras proteínas como talina, moesina, ezrina, radixina y otras proteína fosfatasa. En general, los miembros de esta familia de proteínas unen la membrana celular con el citoesqueleto, participando también en funciones de adhesión celular y motilidad^{26,30}. No obstante, actualmente desconocemos todavía el mecanismo preciso de actuación de la proteína y cómo contribuye a la supresión tumoral.

La inactivación de ambas copias del gen *NFII* en los schwannomas se debe producir (en términos clásicos), por lo tanto, a través de un proceso de doble «mutación», es decir, mediante la pérdida de un alelo (como resultado de la monosomía 22 o pequeñas delecciones afectando a 22q12.2) y mutaciones de secuencia del alelo retenido¹⁰. En este sentido, se han identificado mutaciones somáticas y germinales del gen en schwannomas esporádicos y en pacientes afectados de *NFII* que confirmarían el carácter oncosupresor (o supresor de tumor) de *NFII*; las mutaciones germinales se presentan en todos los exones, y generalmente son mutaciones puntuales que alteran los sitios de procesamiento y generan nuevos tripletes de *stop*^{6,17,22}. Las mutaciones somáticas se han identificado hasta en un 60% de schwannomas esporádicos e implican cambios del marco de lectura que, en última instancia, originan una proteína truncada^{5,12,13}. Estas mutaciones se presentan en los exones 1-15, con nula o escasa afectación de los exones 16 y 17.

La ausencia de expresión de la proteína se ha documentado en la casi totalidad de los schwannomas²⁷, con independencia del estado mutacional del gen y alélico del cromosoma 22. Este hecho, unido a la ausencia de mutaciones de *NFII* en schwannomas con monosomía 22 que no expresan la proteína, indicaba que la inactivación del gen es el punto crucial para el desarrollo de estos tumores, y permite sugerir que, además de las alteraciones propiamente genéticas, deben de existir otros mecanismos involucrados en la inactivación de *NFII* en algunos schwannomas.

Alteraciones epigenéticas: metilación de promotores génicos

La metilación de elementos reguladores es un cambio epigenético que representa una alteración a las alteraciones genéticas para la inactivación de los genes involucrados². La metilación de las islas CpG localizadas en los promotores génicos se asocia, generalmente, con disminución o inhibición de la transcripción génica². Aunque existe abundante información sobre la participación de este mecanismo epigenético en la patogénesis de muy diversos tipos tumorales, los estudios efectuados en schwannomas son muy restringidos. Un análisis preliminar de los genes controladores del ciclo celular, que incluía cuatro schwannomas en un amplio estudio de tumores del sistema nervioso en general, permitió identificar alteraciones de *p16^{ink4a}* en los cuatro tumores³⁴. En paralelo, y sobre la base de los antecedentes expuestos más arriba (diferentes tasas de afectación genética de *NFII* y ausencia de expresión de schwannomina), se abordó la caracterización y estudio funcional del promotor de *NFII*. Tras la identificación de cinco sitios CpG críticos en dicho promotor, Kino, et al.¹⁴ comprobaron que la metilación aberrante de dos de ellos (los denominados sitios 1 y 2) se correlacionaba positivamente con la ausencia de expresión del gen: no se detectaba el ARNm específico en los estudios por *Northern blot*. Esta situación se presentó reiteradamente en 14 de los 23 schwannomas de acústico que analizaron. Por otra parte, identificaron ausencia total de metilación para los sitios CpG 4 y 5, y variable para el número 3, no siendo este último de relevancia alguna para el control funcional del gen. La ausencia de mutaciones en la región codificante de *NFII* en los tumores con expresión génica bloqueada avalaba la asociación entre la alteración epigenética, en concreto la metilación de los denominados sitios CpG 1 y 2, y el silenciamiento génico en schwannomas.

Una vez constatado que la metilación aberrante de promotores génicos también desempeña un papel primordial en el desarrollo de schwannomas, el siguiente paso consistió en el establecimiento de un perfil de metilación de genes relacionados con cáncer en schwannomas. El análisis de 12 genes con variadas funciones celulares (control del ciclo celular, apoptosis, reparación de ADN, etc.) en una serie de 44 schwannomas de presentación esporádica o aso-

ciados a *NFII* permitió comprobar la recurrencia de esta alteración epigenética⁹. Las tasas de metilación oscilaron desde 0% para genes como *p14^{ARF}*, *TP53* o *GSTP1*, hasta 25-30% en genes como *TP73* o *THBS1*. También se identificaron frecuencias significativas de alteración epigenética en *TIMP3* y *NFII* (18% cada uno). Este estudio permitió identificar que la metilación aberrante de *NFII* no sólo ocurre en tumores de presentación esporádica, sino también en schwannomas de pacientes afectados de *NFII*. Incluso se verificó que no todos los tumores de un mismo paciente muestran metilación del promotor de *NFII*, lo cual indica que se trata de una alteración sobreañadida a la mutación constitucional del gen en los casos asociados al síndrome. Un estudio posterior sobre 16 genes en 80 schwannomas⁴ confirmó los hallazgos previos indicando que, además de *NFII*, genes reparadores de ADN como *MGMT* o controladores del ciclo celular como *p16^{ink4a}* están afectados por cambios epigenéticos de forma significativa; incluso se determinó la metilación coordinada de algunos genes: *RASSF1A* y *CASP8* se presentaron metilados de forma conjunta en seis de los 80 tumores, correspondiendo los seis a tumores vestibulares. En conclusión, la metilación génica acontece tanto en tumores esporádicos como en asociados a *NFII* y, anatómicamente, se ha detectado en tumores vestibulares, espinales o de otras localizaciones. No obstante, el punto clave de estos hallazgos reside en el establecimiento del significado biológico y repercusión clínica de la alteración epigenética, dado que la mayoría de schwannomas son tumores de grado I de malignidad.

Metilación aberrante y hallazgos clínicos/radiológicos

El estudio pionero en la búsqueda del posible significado de la metilación aberrante de promotores génicos en schwannomas establece la correlación entre los resultados epigenéticos de 16 genes relacionados con desarrollo neoplásico en una serie de 22 schwannomas vestibulares¹⁵. Los parámetros analizados fueron sexo y edad de los pacientes, localización del schwannoma (derecha/izquierda), duración de los síntomas hasta cirugía, capacidad auditiva, CGI, tamaño del tumor y volumen del tumor, entre otros. Los hallazgos mostraron índices de metilación semejantes a los descritos en publicacio-

Tabla 1. Alteraciones genéticas y epigenéticas características de schwannomas

Alteraciones citogenéticas:

– Monosomía 22; deleciones parciales del cromosoma 22

Pérdidas proporcionales de regiones:

– 1p36, 7p15~p21, 9q34, 10q26, 13q21~q22, 11q, 17q23~qter

Inactivación gen NFII:

– Mutaciones germinales: en todos los exones de NFII

– Mutaciones somáticas: en 60% de schwannomas: preferentemente exones 1-15

Alteraciones epigenéticas:

– Metilación islas CpG de genes:

• NFII: 18~20%

• TP73, hMLH1, THBS1: 20~30%

• TIMP3: 18%

• VHL, PTEN, MGMT, p16INK4a, RASSF1A, CASP8, RAR β , ER: 10~20%

– Metilación simultánea de: CASP8 y RASSF1A: en 14% schwannomas vestibulares

Correlación alteraciones epigenéticas/datos clinicoradiológicos:

– Metilación CASP8 correlación con:

• Mayor edad (> 64 años); menor tamaño tumoral (< 20 mm)

– Metilación TP73 correlación con:

• Pérdida capacidad auditiva (umbral 43 dB)

– Metilación de RASSF1A correlación con:

• Crecimiento lento del tumor (CGI = 9 mm/año)

• Periodos largos de sintomatología precirugía (74 meses)

nes previas, con valores de ~25% de tumores metilados para los genes *VHL* (5/22) y *RASSF1A* (6/22); valores ligeramente inferiores (~20%) se hallaron para los genes *MGMT*, *THBS1*, *PTEN*, *CASP8* o *DAPK* (4/22 cada uno). La alteración de *p16^{ink4a}* se evidenció en 14% de las muestras y, al igual que en el estudio paralelo anteriormente descrito, se puso de manifiesto la metilación conjunta de los genes *RASSF1A* y *CASP8* en 14% de los casos (3/22; $p = 0,02$). Los estudios estadísticos mostraron otras asociaciones significativas de las alteraciones de tres genes y diversos parámetros clínicos:

– La metilación de *CASP8* se presentó en pacientes de mayor edad (> 64 años; $p = 0,03$) y asociada a tumores de menor tamaño (< 20 mm; $p = 0,04$).

– La metilación de *TP73* se asoció a pérdida de capacidad auditiva, de tal forma que el umbral de audición se situó en 43 dB para pacientes con el gen metilado frente a 17 dB en pacientes con *TP73* normal ($p = 0,04$).

– Por último, la alteración epigenética de *RASSF1A* mostró asociación con la duración de los síntomas antes de cirugía y CGI. La metilación de *RASSF1A* se presentaba en

schwannomas de crecimiento más lento (CGI = 9 mm/año) y largos periodos de sintomatología (74 meses), frente a los datos en schwannomas con *RASSF1A* normal, que presentaron CGI = 25 mm/año y 20 meses de sintomatología ($p < 0,03$ en ambas correlaciones). Aunque se trata de datos preliminares en una serie de tan sólo 22 casos (no existe estudio similar en la literatura, debiendo confirmarse los hallazgos en series amplias), los datos preliminares parecen indicar que podrían existir ciertos marcadores moleculares, incluidos los epigenéticos, que muestren una potencial capacidad predictiva del comportamiento biológico de schwannomas. La tabla 1 muestra un resumen de las alteraciones genéticas y epigenéticas características de los schwannomas.

Estudios de expresión génica múltiple: microarrays

Los estudios de *microarrays* de ADNc permiten al análisis simultáneo de los niveles de expresión de múltiples genes (hasta decenas de miles). Brevemente, el proceso consiste en la hibridación

de ADNc marcado tras un proceso de transcripción inversa del ARN tumoral, sobre secuencias complementarias de genes previamente seleccionados según su localización en el genoma, función celular clave en el desarrollo o represión tumoral, etc. y fijados a un soporte sólido (nilón, vidrio, etc.). Esta metodología permite obtener perfiles de expresión individualizados para cada tumor y, por lo tanto, para grupos tumorales o subtipos histológicos específicos, tras comparar los hallazgos de expresión génica frente a los correspondientes datos de expresión en tejidos no tumorales utilizados como control, específicos para la enfermedad en estudio. Existen varias aportaciones sobre el perfil de expresión génica en diversas series de schwannomas utilizando esta metodología o una similar. Generalmente se han incluido un pequeño número de casos o no se efectuaron estudios en tejidos control adecuados: no siempre es factible la obtención de tejido procedente de las vainas de nervios para establecer los correspondientes controles^{11,35}.

Un estudio de 26.000 genes en siete pacientes mostró expresión alterada (sobreexpresión o expresión reprimida) en 50 genes, entre los que destacaba la afectación de *ezrin*, un gen relacionado con *NFII*, como ya se ha indicado previamente. También se han comparado los datos de expresión de schwannomas cultivados *in vitro* frente a células de Schwann normales; entre los 1.176 genes analizados se detectaron variaciones significativas de expresión en ~15 genes que codifican para proteínas de muy diversas funciones (véase en Martínez-Glez, Franco-Hernández, Rey²⁰ para revisión). Por último, un estudio reciente en 23 schwannomas ha analizado 96 clones de ADNc correspondientes a genes con funciones claves específicamente relacionadas con cáncer, y permitió identificar dos subgrupos molecularmente distinguibles con patrones de expresión diferenciales en 20 de los genes estudiados, y donde se incluían *KISS1* o *ERBB2* entre los genes sobreexpresados, y *THBS2* o *RASA1* entre los genes reprimidos (significación estadística $p < 0,0001$) (Martínez-Glez V. Tesis doctoral).

PERSPECTIVAS FUTURAS

La caracterización molecular de schwannomas permitirá una identificación correcta de aquellos casos asociados a NFII (y su diferenciación sin ambigüedades de aquellos casos de pre-

sentación esporádica), así como poder establecer protocolos de seguimiento en las fratrías potencialmente afectadas. Por otra parte, cabe la posibilidad de que determinados cambios moleculares puedan asociarse a variantes de schwannomas que, si bien no difieran en agresividad biológica en sentido estricto (son tumores de grado I de malignidad), puedan marcar distinta gradación de la sintomatología que conlleva el schwannoma.

El análisis molecular debe permitir también identificar y diferenciar los casos familiares asociados a la denominada schwannomatosis, entidad de presentación generalmente esporádica y en ocasiones como autosómica dominante, que se caracteriza por presencia de múltiples schwannomas, no vestibulares. Aunque se han descrito mutaciones de *NFII*, éstas no suelen aparecer en la línea germinal y, con frecuencia, se ha sugerido que otro gen localizado en el cromosoma 22, distinto a *NFII*, sería el responsable del desarrollo de entidad familiar¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antinheimo J, Sallinen SL, Sallinen P, et al. Genetic aberrations in sporadic and neurofibromatosis 2 (NF2)-associated schwannomas studied by comparative genomic hybridization (CGH). *Acta Neuropathol.* 2000;142:1099-105.
2. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in the DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv Cancer Res.* 1998;72:141-96.
3. Bello MJ, De Campos JM, Kusak ME, Vaquero J, Sarasa JL, Pestaña A. Clonal chromosome aberrations in neurinomas. *Genes Chrom Cancer.* 1993;6: 206-11.
4. Bello MJ, Martínez-Glez V, Franco-Hernández C, et al. DNA methylation pattern in 16 tumor-related genes in schwannomas. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007;172: 84-6.
5. Biljsma EK, Merel P, Bosch DA, et al. Analysis of mutations in SCH gene in schwannomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1994;11:7-14.
6. Bourn D, Carter SA, Mason S, Gareth D, Evans R, Strachan T. Germ-line mutations in the neurofibromatosis type 2 tumour suppressor gene. *Hum Mol Genet.* 1994;3:813-6.
7. Couturier J, Delattre O, Kujas M, et al. Assessment of chromosome 22 anomalies in neurinomas by combined karyotype and RFLP analysis. *Cancer Genet Cytogenet.* 1990; 45:55-62.
8. Gorunova L, Dawiskiba S, Andren-Sandberg A, Hoglund M, Johansson B. Extensive cytogenetic heterogeneity in a benign retroperitoneal schwannoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001; 127:148-54.
9. González-Gómez P, Bello MJ, Alonso ME, et al. CpG island methylation in sporadic and neurofibromatosis type 2-associated schwannomas. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5601-6.
10. Gusella JF, Ramesh V, MacCollin M, Jacoby LB. Neurofibromatosis 2: loss of merlin's protective spell. *Curr Opin Genet Dev.* 1996;2:87-92.
11. Hanemann CO, Bartelt-Kirbach B, Diebold R, Kämpchen K, Langmesser S, Utermark T. Differential gene expression between human schwannoma and control Schwann cells. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32: 605-14.

12. Jacoby LB, MacCollin M, Barone R, Armes V, Gusella JF. Frequency and distribution of NF2 mutations in schwannomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996; 17:45-55.
13. Jacoby LB, MacCollin M, Louis DN, et al. Exon scanning for mutation of the NF2 gene in schwannomas. *Hum Mol Genet*. 1994;3:413-9.
14. Kino T, Takeshima H, Nakao M, et al. Identification of the *cis*-acting region in the NF2 gene promoter as a potential target for mutation and methylation-dependent silencing in schwannoma. *Genes Cells*. 2001; 6:441-54.
15. Lassaletta L, Bello MJ, Del Río L, et al. DNA methylation of multiple genes in vestibular schwannomas: relationship with clinical and radiological findings. *Otology Neurotol*. 2006;27:1180-5.
16. Leone PE, Bello MJ, Mendiola M, et al. Allelic status of 1p, 14q and 22q and NF2 gene mutations in sporadic schwannomas. *Int J Mol Med*. 1998;1:889-92.
17. MacCollin M, Ramesh V, Jacoby LB, et al. Mutational analysis of patients with neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet*. 1994;55:314-20.
18. MacCollin M, Willett C, Heinrich B, et al. Familial schwannomatosis: exclusion of the NF2 locus as the germline event. *Neurology* 2003;60:1968-74.
19. Mark J. The chromosomal findings in seven human neurofibromas and one neurosarcoma. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A*. 1972;80:61-70.
20. Martínez-Glez V, Franco-Hernández C, Rey JA. Microarray gene expression profiling in meningioma and schwannomas. *Current Med Chem*. 2008;15:826-33.
21. Martuza RL, Eldridge R. Neurofibromatosis 2. *N Engl J Med*. 1988;318:684-8.
22. Merel P, Khe HX, Sanson M, et al. Screening for germ-line mutations in the NF2 gene. *Genes Chromosomes Cancer*. 1995;12:117-27.
23. Mertens F, Dal Cin P, De Weber I, et al. Cytogenetic characterization of peripheral nerve sheath tumours: a report of the CHAMP study group. *J Pathology*. 2000;190:31-8.
24. Mertens F, Rydholm A, Bauer HFC, et al. Cytogenetic findings in malignant peripheral-nerve sheath tumors. *Int J Cancer*. 1995;61:793-8.
25. Rey JA, Bello MJ, De Campos JM, Kusak ME, Moreno S. Cytogenetic analysis of human neurofibromas. *Cancer Genet Cytogenet*. 1987;26:171-4.
26. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature*. 1993;363:515-21.
27. Sainz J, Huynh DP, Figueroa K, Ragge NK, Baser ME, Pulst SM. Mutations of the neurofibromatosis type 2 gene and lack of gene product in vestibular schwannomas. *Hum Mol Genet*. 1994;3:885-91.
28. Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature*. 1986;322:644-7.
29. Stenman G, Kindblom LG, Johansson M, Angervall L. Clonal chromosome abnormalities and *in vitro* growth characteristics of classical and cellular schwannomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 1991;57:121-31.
30. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell*. 1993;72:791-800.
31. Warren C, James LA, Ramsden RT, et al. Identification of recurrent regions of chromosome loss and gain in vestibular schwannomas using comparative genomic hybridisation. *J Med Genet*. 2003;40:802-6.
32. Webb HD, Griffin CA. Cytogenetic study of acoustic neuroma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1991;56:83-4.
33. Welling DB, Lasak JM, Akhrametyeva E, Ghaheri B, Chang LS. cDNA microarray analysis of vestibular schwannomas. *Otol Neurotol*. 2002;23:736-48.
34. Yin D, Xie D, Hofmann WK, Miller CW, Black KL, Koeffler HP. Methylation, expression and mutation analysis of the cell cycle control genes in human brain tumors. *Oncogene*. 2002;21:8372-8.

Meningiomas de la fosa posterior

**M.A. Arráz Sánchez, S. Rodríguez Barceló, M. Puch Ramírez
y M. Domínguez Páez**

Servicio de Neurocirugía, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas de fosa posterior constituyen un grupo de lesiones neoplásicas de una gran variedad en cuanto a su localización, pudiendo alcanzar muy diferentes tamaños. El cuadro clínico varía en función de los parámetros anteriormente reseñados, y desde el punto de vista quirúrgico, la combinación de benignidad, idoneidad de una resección completa y extraordinaria dificultad técnica en muchos, convierte a estas lesiones en un auténtico reto para el neurocirujano. La tabla 1 resume las principales lo-

calizaciones de los meningiomas a nivel de la fosa posterior. De ella, la figura 1 muestra las localizaciones a nivel de la base craneal posterior. Desde el punto de vista práctico, en el presente capítulo se repasarán las principales características de diagnóstico clínico, topográfico-radiológico, así como tratamiento quirúrgico, siguiendo la mencionada clasificación.

GENERALIDADES DEL DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE LOS MENINGIOMAS DE FOSA POSTERIOR

Los meningiomas suelen ser lesiones redondeadas, cuyo margen más ancho linda con la duramadre. La mayoría son lesiones extraaxiales que desplazan/comprimen el parénquima cerebeloso y/o de troncoencéfalo. En TC son hiperdensos en un 55% de los casos, isodensos en un 20%, e hipodensos en un 10%, presentando calcificaciones con escasa frecuencia. Los quistes, hemorragias espontáneas y necrosis son poco frecuentes. Realzan de forma intensa, entre 25-40 HU, con contraste. La TC permite evaluar la relación del meningioma con el hueso adyacente,

Tabla 1. Clasificación topográfica de los meningiomas de fosa posterior

- Región tentorial
- Convexidad cerebelosa
- Región falcotentorial/pineal
- Foramen *magnum*
- Clivales/petroclivales/esfenopetroclivales
- Petrosos (pirámide anterior y pirámide posterior)
- Hueso temporal
- Foramen yugular
- IV ventrículo

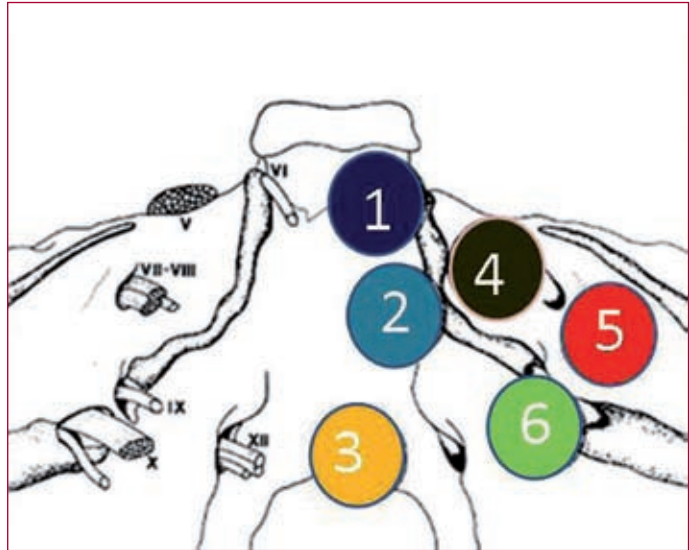


Figura 1. Localización de los meningiomas de la base craneal posterior. **1:** región clival. **2:** región petroclival. **3:** foramen *magnum*. **4:** pirámide petrosa anterior. **5:** pirámide petrosa posterior. **6:** foramen yugular.

identificando hiperostosis, invasión y/o destrucción ósea. En RM son isointensos (T1) respecto al parénquima cerebral (a veces indistinguible si no hay edema asociado). La secuencia T2 permite valorar la vascularización del seno tumoral ya que los vasos presentan vacío de señal por fenómenos de flujo (las calcificaciones pueden simular estos vacíos de señal). Con contraste realzan de forma intensa y homogénea, y se obtienen datos referentes a la relación de la lesión con los grandes vasos cerebrales, incluidos los senos.

Si observamos en el lecho tumoral zonas que no captan, pueden atribuirse a áreas necróticas o calcificadas. Como ventajas de la RM figura el tratarse de un método idóneo para valorar meningiomas de base de cráneo, ya que no existe efecto de volumen parcial del hueso en los cortes, permitiendo una mejor diferenciación lesión-hueso; permite evaluar mejor la extensión total, invasión y/o trombosis de senos, vascularización, edema intracraneal y la extensión intraósea. Asimismo, permite visualizar el signo de la cola dural, el cual es muy característico pero no patognomónico, ya que puede estar presente en toda lesión que afecte a la duramadre de forma primaria o secundaria. Se trata de un realce de la duramadre en forma de semiluna que va perdiendo intensidad (se va afilando) al separarse

de la lesión. La cola dural presente en los meningiomas tiende a estrecharse en unos pocos milímetros, mientras que el realce dural que acompaña a otras lesiones suele ser mayor de 1 cm, hecho atribuible a infiltración tumoral y/o proliferación vascular reactiva. Existen tres criterios que aumentan la especificidad de este signo: cola dural visible en dos cortes sucesivos, realce más intenso que el seno tumoral y afilamiento de la cola suavemente desde el tumor. También debe valorarse el llamado signo de la hendidura, característico de las lesiones intracraneales extra-axiales como los meningiomas. Se trata de una línea hipointensa entre la lesión y el parénquima cerebral subyacente que corresponde a LCR, vasos y/o duramadre fibrosada. En difusión, el CDA suele ser menor en los meningiomas atípicos y/o malignos. En la perfusión, el rCBV es un parámetro que se encuentra elevado por norma general en los meningiomas, especialmente en aquellos considerados atípicos o malignos. Ya sea mediante CASI o mediante T2DSC se observa de forma equivalente un aumento del flujo sanguíneo cerebral en los meningiomas angiomatosos respecto a los fibrosos.

Respecto a la espectroscopia, es característica de los meningiomas la alta concentración de alanina, así como la ausencia de NAA y glutamina. El índice Cho/Cr se correlaciona con poten-

cial proliferativo. La arteriografía sigue siendo un procedimiento de gran interés cuando se trata de establecer el grado de vascularización así como la anatomía arterial o venosa.

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS MENINGIOMAS DE FOSA POSTERIOR

La cirugía de estos tumores constituye un gran desafío para el neurocirujano. Existe una gran variedad de abordajes, a propósito de los cuales la primera controversia está en la posición del paciente: sedestación o decúbito, con sus variantes. La posición de sedestación permite una más fácil asimilación de la anatomía de la fosa posterior, manteniendo además el campo exangüe. Es algo más cansada para el cirujano, y presenta como inconvenientes la tendencia a la hipotensión y la posibilidad de embolismo aéreo, si se produce la apertura de uno de los grandes senos venosos. La intervención quirúrgica en decúbito requiere una posición muy bien estudiada, con cierta elevación de la cabeza (como en la posición «concorde») para evitar sangrado venoso por hiperpresión. La posición de *park-bench* (decúbito lateral con el tronco en elevación y lateralización) permite el acceso al APC sin los inconvenientes de la posición de sedestación. Respecto al abordaje en sí, coexisten dos filosofías (que deben ser complementarias, no antagónicas): los modernos y complejos abordajes basicraneales, atractivos pero con una evidente morbilidad potencial, y los abordajes clásicos, con una exposición quirúrgica de la anatomía de la fosa posterior menos extensa, pero claramente menos complejos. Pocas zonas de la anatomía del sistema nervioso ofrecen tanta diversidad de abordajes como el tratamiento de los meningiomas de fosa posterior. Con independencia de las consideraciones anteriores, la cirugía de los meningiomas de fosa posterior exige en el momento actual una serie de refinamientos intraoperatorios, entre los cuales conviene subrayar el papel de la monitorización neurofisiológica intraoperatoria, la cual permite registrar la indemnidad del tronco del encéfalo así como de los pares craneales. Una exquisita y depurada técnica microquirúrgica sigue siendo necesaria, ayudada por los actuales equipos de aspiración ultrasónica, coagulación, etc. La neuronavegación

queda, en los meningiomas de fosa posterior, en un muy segundo plano respecto a un adecuado conocimiento de la neuroanatomía.

ANÁLISIS DE LOS MENINGIOMAS DE FOSA POSTERIOR EN FUNCIÓN DE SU TOPOGRAFÍA

Meningiomas de la región tentorial

Los meningiomas pueden surgir de la región tentorial cerebelosa, constituyendo el 2-7% de todos los meningiomas. Suelen surgir de la cara tentorial inferior (comprimiendo el cerebelo en sentido descendente), aunque también pueden tener un crecimiento simultáneo hacia región supra e infratentorial, siendo denominados meningiomas perforantes (Fig. 2). Existe una mayor frecuencia de crecimiento exclusivo infratentorial¹. Según su inserción, algunos autores los clasifican en tres grupos: mediales, laterales y falcotentoriales¹:

- Los mediales, que incluyen los del borde libre de la tienda desde el ligamento petroclinoideo hasta las proximidades de la unión falcotentorial. Pueden extenderse a la región de la fosa media, seno cavernoso y APC.
- Los laterales, que nacen del seno trasverso o sus proximidades.
- Los falcotentoriales, con base de implantación en la tienda y hoz.

A pesar del origen anatómico de los meningiomas falcotentoriales (que obligaría topográficamente a su inclusión en el grupo tentorial), debido al crecimiento de los mismos hacia la región pineal, dicho grupo es considerado aparte (junto con los meningiomas del *velum interpositum*).

Con fines quirúrgicos, se pueden clasificar en mediales (anteriores, medios o posteriores) y laterales (anteriores, medios o posteriores). En este tipo de meningiomas es muy importante valorar localización exacta, implantación dural, extensión supra e infratentorial, afectación de senos, afectación de la base craneal, relación con los pedúnculos cerebrales, así como los pares craneales. Resulta de gran interés el estudio angiográfico para lesiones con sospecha o afectación de senos duros. En más de la mitad de casos existe afectación de senos venosos, aunque con la exploración intraoperatoria esta cifra

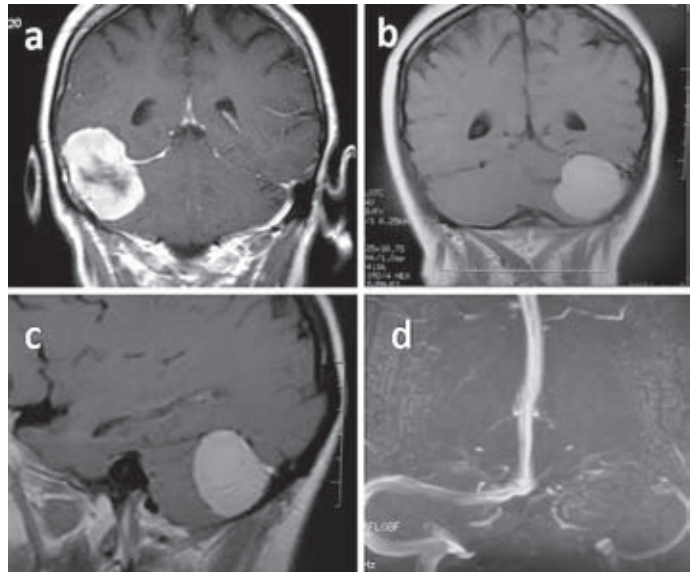


Figura 2. Meningioma tentorial perforante con crecimiento supra-infratentorial (A). Meningioma tentorial (B y C) con invasión del seno transverso (D). La patencia del seno transverso contralateral permitió la resección completa de la tumoración, incluido el seno transverso afecto.

supera el 75%. La angiografía permite la realización de estudios hemodinámicos como test de oclusión y estudiar detalladamente el drenaje venoso, con el fin de evaluar la resecabilidad del seno transverso implicado.

La clínica de los meningiomas del tentorio se caracteriza por edema o atrofia de papila óptica, paresia de los nervios oculomotores con diplopía, disfunción de pares bajos, en ocasiones neuralgia del trigémino y hemispasmo facial, así como también clínica cerebelosa y (excepcionalmente) afectación de vías largas⁹. También pueden producir hemianopsia homónima por compresión de lóbulo occipital en los tumores con extensión supratentorial.

Meningiomas de la convexidad cerebelosa

En ocasiones emergen de la convexidad cerebelosa, alcanzando gran tamaño antes de ser diagnosticados. Los senos duros pueden verse infiltrados, al igual que en los meningiomas tentoriales. Está típicamente descrita la cefalea hípica, la cual despierta al paciente a las pocas horas de conciliar el sueño.

La resección quirúrgica en los meningiomas tentoriales y de convexidad cerebelosa es factible en una alta proporción de casos, tratándose

de la variedad con menos dificultad quirúrgica. Se puede utilizar la posición «concorde», o bien el abordaje en sedestación. Existe descrita una variedad importante de incisiones de piel/craneotomía para el acto quirúrgico, que en ocasiones incluye un abordaje supra-infratentorial si se trata de un meningioma tentorial con extensión a ambos compartimientos intracraneales.

Región falcotentorial y pineal

En esta rara localización, el meningioma puede presentar dos orígenes: la región del borde libre de la hoz y tentorial (verdaderos meningiomas falcotentoriales) y la aracnoides del *velum interpositum*, origen si tienen implantación dural real. Suelen producir compresión importante de mesencéfalo/troncoencéfalo. Se han descrito casos de meningiomas falcotentoriales con presentación clínica de alexia-agrafia progresiva y alteraciones de visión y en la memoria reciente¹⁶. Por su tamaño y localización cursan con hidrocefalia obstructiva²¹.

Cobra una gran importancia la realización de estudios angiográficos para evaluar la afectación de la vena de Galeno y/o del seno recto, así como la presencia de drenaje colateral, datos imprescindibles para planificar la cirugía.

Existen dos tipos de abordaje quirúrgico para estas lesiones: supracerebeloso-infratentorial

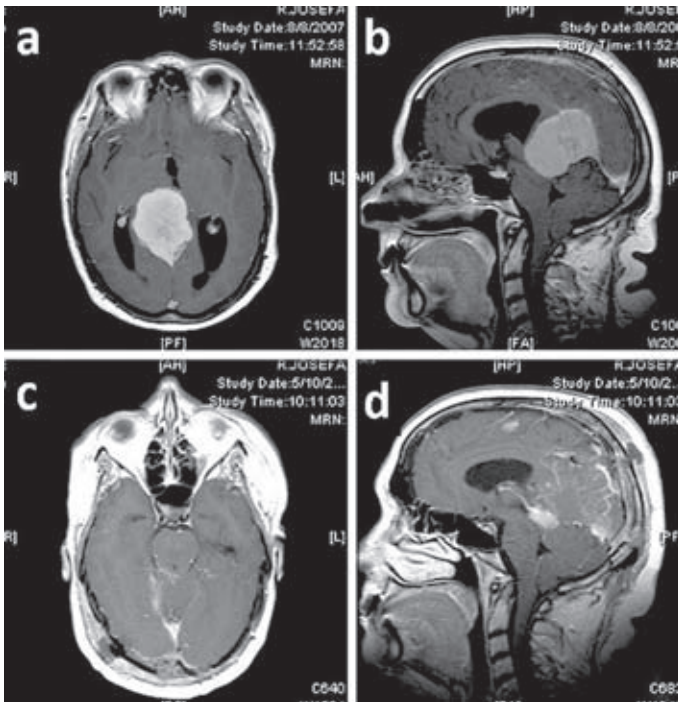


Figura 3. Meningioma falcotentorial. Imágenes preoperatorias **(A y B)**. Compresión muy llamativa de la región mesencéfalo-protuberancial. Resección mediante abordaje suboccipital transtentorial derecho. Imágenes poscirugía **(C y D)**. Resección completa a excepción de un pequeño fragmento íntimamente adherido a los tubérculos cuadrigéminos.

(lesiones de pequeño tamaño inferiormente situadas respecto a la vena de Galeno; meningiomas del *velum interpositum*) y el abordaje suboccipital-transtentorial, de elección si la lesión alcanza un cierto tamaño y se sitúa superior a la vena de Galeno, con implantación verdadera falcotentorial (Fig. 3).

Foramen magnum

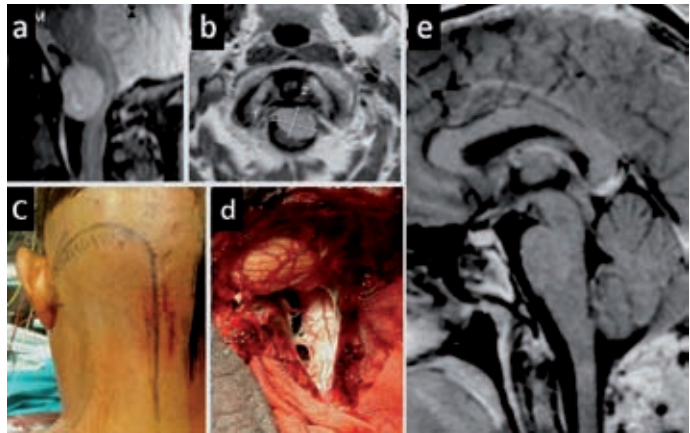
Constituyen el grupo de tumores benignos más frecuentes de esta zona. Son tumores raros que se extienden intraduralmente siguiendo los pares bajos¹, hacia APC y a región cervical superior, respectivamente. Son benignos pero localmente agresivos, y representan el 0,7-4% de los meningiomas de fosa posterior²². Imitan la clínica del *glomus* yugular y la mayor morbilidad de estas lesiones se deriva de la parálisis de los pares bajos¹. Nacen en el borde anterior o anterolateral del foramen *magnum*, desplazan posteriormente el tronco cerebral y crecen caudalmente hacia el canal raquídeo^{1,9}. También pueden presentar un crecimiento puro en línea media, lo cual incrementa evidentemente la difi-

cultad quirúrgica. Aunque se han descrito variantes en placa, lo más habitual es que sean esféricos, con una base de implantación relativamente circunscrita.

H. Cushing los dividía en craneoespinales y espinocraneales, dependiendo del crecimiento inicial de la lesión. Desde el punto de vista clínico se distingue una primera fase, dominada por dolor occipitocervical acompañado de disestesias en miembros superiores, a la que sigue una segunda fase caracterizada por debilidad, trastornos sensitivos en cuatro miembros y afectación esfinteriana. Es frecuente el retraso en el diagnóstico. Su inicio clínico incluye nalgalgia y cefalea occipital que se agravan con los movimientos de la cabeza y las maniobras de Valsalva, así como paresia y disestesia de distribución inespecífica con afectación de extremidades superiores o inferiores en función de la localización del tumor, con extensión progresiva, y que puede terminar en una tetraparesia espástica asimétrica⁹.

La mejor técnica de imagen para estudiar este tipo de lesiones es la RM, que resulta imprescin-

Figura 4. Meningioma de foramen magnum. Tetraparesia progresiva y afectación de pares bajos. RM preoperatoria (**A y B**), mostrando gran compresión de la región bulbo-medular. Abordaje quirúrgico en posición de sedestación (**C**). Incisión en línea media y hasta mastoides. Visión quirúrgica (**D**) tras la resección tumoral mediante el abordaje posterolateral de B. George, que incluye fresado del tubérculo yugular para contribuir a proporcionar un excelente ángulo para la resección del componente anterolateral de la tumoración. RM sagital postoperatoria (**E**).



dible para planificar la cirugía, siendo necesario evaluar la existencia de plano aracnoideo entre tumor, tronco y médula, así como la presencia de edema en T2, lo cual sugeriría piamadre invadida. El corte axial de RM permite decidir el lado de acceso (aquel en el que se nos ofrezca mayor superficie expuesta de tumoración, contralateral al desplazamiento de la región bulbo-medular). La angiografía y angio-RM cobran especial interés para estudiar la vascularización así como la posible afectación de la arteria vertebral.

La cirugía de los meningiomas de agujero magno ha sufrido una evidente transformación desde los abordajes clásicos mediante craniectomía suboccipital de línea media. El advenimiento de la moderna cirugía de base de cráneo ha popularizado los abordajes transcondilares (*far lateral*) y extremo transcondilar (*extreme far lateral*). Se realizan a través de una incisión que centra el campo sobre la región posterolateral del agujero magno, incisión que presenta una gran variabilidad según los distintos autores y que permite la disección de la musculatura adyacente a la articulación C0-C1-C2, exponiendo la vertebral extracraneal. Se efectúa una craniectomía posterolateral, exponiendo la duramadre de la región de entrada de la arteria vertebral a la región intradural. El cóndilo occipital debe ser preceptivamente fresado. En los casos en los que se supera el 50% del fresado del volumen del cóndilo, con posterioridad debe efectuarse una fijación occipitocervical unilateral. La arteria vertebral puede transponerse de su entrada en la duramadre, incluso liberándola también del agu-

jero transverso del atlas. Este abordaje ofrece una visión lateral que facilita de forma importante la extirpación. B. George aboga por un abordaje menos agresivo y técnicamente menos demandante, con una incisión en línea media prolongada hasta la mastoides, separando y desinserando la musculatura suboccipital. Dicho abordaje (preferido por los autores) permite una excelente visión lateral sin sacrificio de la integridad de la articulación entre cóndilo y occipital (Fig. 4).

Meningiomas clivales, petroclivales y esfenopetroclivales

Constituyen este grupo el de mayor dificultad técnica para su exéresis radical. Es fácil suponer que, en esta zona de la anatomía ósea y dural a nivel de la fosa posterior, una ligera variación en la caprichosa implantación del tumor obliga a una diferente adscripción topográfica, cambiando el cuadro clínico y la filosofía de abordaje quirúrgico.

Los meningiomas clivales puros son realmente raros. Se originan de la parte media del *clivus* y sus dos tercios superiores¹. Aquellos que crecen en el canal basilar serían los puramente clivales y representan un estadio precoz de tumores, los cuales, al crecer, serán petroclivales o esfenopetroclivales⁹. Los meningiomas clivales comprimen la región mesencéfalo-protuberancial, y con frecuencia infiltran las estructuras neurovasculares de vecindad, de tal suerte que se convierten en virtualmente irreseccables. La vía quirúrgica es el abordaje transpetroso anterior

(Kawase). Se trata de un abordaje inicialmente extradural a través de fosa media, identificando y fresando el ápex petroso (medial a la carótida intrapetrosa). La apertura dural y sección del tentorio permite el acceso a la región clival superior.

Los meningiomas petroclivales se originan en los dos tercios superiores del *clivus*, en la unión petroclival, medialmente al V par, y suelen desplazar el tronco encefálico y la arteria basilar hacia el lado opuesto¹. Sus características clínicas se pueden agrupar en cuatro grandes categorías: afectación de pares craneales, compresión cerebelosa, compresión del tallo cerebral e incremento de la presión intracraneal.

La evolución clínica es lenta, y con frecuencia se caracteriza por episodios de diplopía por compresión de uno o ambos nervios *abducens* en su recorrido intradural en el *clivus*⁹. Van Havenbergh, et al.²⁴ estudiaron una serie de 21 pacientes con diagnóstico de meningiomas petroclivales, no tratados, realizando seguimiento clinicorradiológico por un periodo de 4 años, con el fin de conocer la historia natural de este tipo de meningiomas. Los síntomas más frecuentes de presentación eran cefalea y alteraciones de la marcha, seguidos de alteraciones visuales –diplopía–, hipoacusia, vértigo y neuropatía trigeminal^{4,9,24}. Parálisis facial y dificultad para la deglución ocurren raramente y más tardíamente en el curso de la enfermedad, así como alteraciones mentales. El tiempo de evolución de los síntomas variaba entre 2 meses y 10 años, antes del diagnóstico. Los pares craneales VIII, VI, V y VII fueron los más frecuentemente afectados. Durante el seguimiento, el 50% de los pacientes inicialmente asintomáticos desarrollaron algún tipo de alteración de par craneal. Su crecimiento es, por lo tanto, lentamente progresivo²⁴. Williams, et al.¹⁴ publicaron dos casos de parálisis pseudobulbar causada por meningiomas petroclivales, y sugieren que puede ser debida a compresión continua del tallo cerebral que conduce a una reducción del flujo sanguíneo a este nivel y que se traduce en isquemia. El cuadro clínico puede revertir si se actúa antes de que se establezca el infarto, como ha ocurrido en los dos casos presentados por estos autores.

Los meningiomas esfenopetroclivales son los que mayor extensión alcanzan dentro de este tipo de lesiones; invaden la parte posterior del seno cavernoso y crecen en la fosa craneal me-

dia y posterior. El *clivus* óseo y la punta del peñasco están afectados, y el seno esfenoidal invadido¹ con frecuencia.

El tratamiento quirúrgico de estos tumores ha cambiado drásticamente tras las descripciones por parte de Al-Mefty del abordaje presigmoideo (Figs. 5 y 6). Se trata de un abordaje puramente lateral, cuya fase inicial incluye el fresado del hueso petroso (anterior y lateral al seno sigmoideas, al tiempo que posterior a la región coclear y del bloque laberíntico) junto a craneotomía temporal posterior sobrepasando el seno sigmoideas en la región del asterión. De forma simultánea se expone la duramadre presigmoidea (fosa posterior) y subtemporal (región supratentorial). Sendas incisiones durales (presigmoidea, vertical; subtemporal, horizontal) permiten la transección del tentorio, previa ligadura y sección del seno petroso superior. El cierre incluye la aposición de un injerto graso abdominal.

Tal y como se ha señalado, en los casos en que la implantación incluye la región esfenoidal además de la región petroclival, el meningioma se conoce como esfenopetroclival. Habitualmente se corresponden con crecimiento «en placas», lo cual dificulta enormemente la resección radical, invadiendo simultáneamente fosa media, fosa posterior, región paraselar y seno cavernoso. En estos casos, el abordaje incluye la adición de una craneotomía temporal anterior e incluso frontotemporocigomática o craneoorbitocigomática para abordar no sólo el componente de fosa media, sino también el paraselar. La petrosectomía radical es otra alternativa para aquellos casos en los que la audición no está conservada.

Meningiomas de la pirámide petrosa

Se originan de la superficie posterior del hueso petroso. Basado en su relación con el CAI, han sido clasificados en dos tipos: anterior o posterior. Estos últimos ocupan el APC y suelen desplazar las estructuras neurovasculares de la fosa posterior¹.

Bao, et al.⁵ analizaron de forma retrospectiva 82 pacientes con diagnóstico de meningioma petroso posterior y encontraron una clínica variable. Los síntomas más comunes fueron cefalea (52%) y alteraciones de la marcha (46%). Parálisis de pares craneales (VIII = 36 casos [29,5%], V = 28 [22,9%], IX-X = 16 [13,1%], VII = 11 [9,02%], VI = 8 [6,52%]). Hallazgos similares han

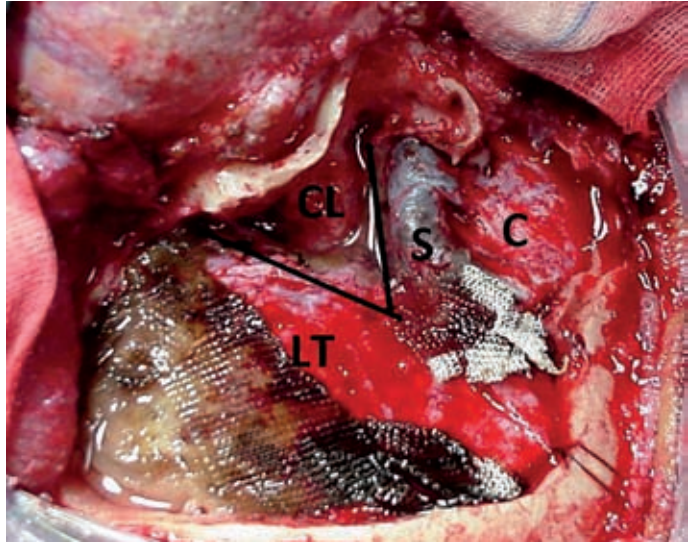


Figura 5. Abordaje presigmoideo para meningiomas petroclivales. La figura muestra un abordaje por el lado derecho. CL: bloque cocleolaberíntico. S: seno sigmoideo. LT: lóbulo temporal. C: cerebelo. Se efectúan sendas incisiones (líneas en negro) en la duramadre subtemporal y presigmoidea.

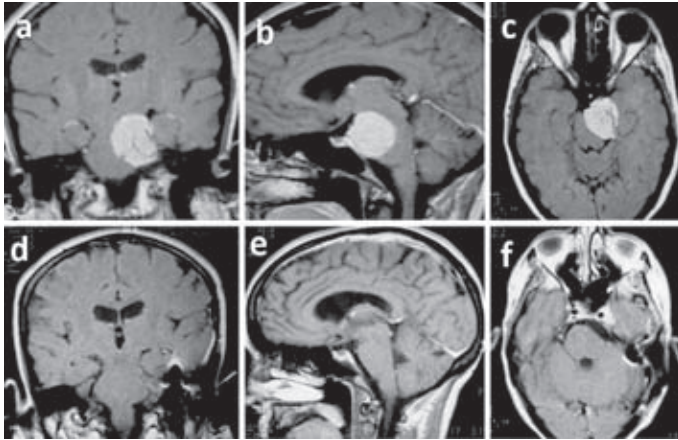


Figura 6. Meniingioma petroclival. RM preoperatoria (A, B y C) y postoperatoria (D, E y F). Abordaje presigmoideo izquierdo.

sido descritos por Roberti, et al.²⁰ en 161 casos de meningiomas de fosa posterior.

Asimismo, Bao, et al.⁵ realizaron una clasificación en tres tipos de acuerdo con su relación con el hueso petroso y el CAI: laterales al CAI, mediales al CAI y alrededor del CAI con invasión de estructuras vecinas.

- En el tipo I, laterales al CAI, manifiestan signos de compresión cerebelosa con alteraciones de la marcha^{5,20}; excepcionalmente cursan con hidrocefalia⁹.

- En el tipo II, mediales al CAI, pueden extenderse a seno cavernoso y *clivus*; ocasionalmente comprimen lateralmente VII y VIII par (hipoacusia y acúfenos) y medialmente el tallo, empujan el V par hacia arriba (neuralgia del trigémino, hipoestesia facial) y comprimen el IX y XI⁵. Pueden provocar diplopía por invasión del canal de Dorello y compresión del VI par⁹.
- En el tipo III, ampliamente adheridos a la superficie posterior del hueso petroso, pue-

den envolver el VII y VIII par o extenderse dentro del CAI o a seno cavernoso y *clivus*. Generalmente son grandes (> 4 cm de diámetro), comprimiendo cerebelo, tronco del encéfalo y afectando a pares craneales con la clínica mencionada⁵.

En la literatura se han descrito casos de meningioma de APC que causan herniación de amígdalas cerebelosas y siringomielia asintomática, los cuales se resuelven al poco tiempo de haber resecado la lesión^{3,8}. También pueden debutar con clínica de cefalea en racimo (dolor periorbitario, con lagrimeo profuso, rinorrea e inyección conjuntival²) o *tinnitus* paroxístico con audición conservada⁷. También se han publicado casos con paresia de III, disminución del reflejo faríngeo (*gag reflex*) bilateral o disminución de agudeza visual¹⁰. Lobato, et al.¹¹, en un análisis retrospectivo de 80 pacientes operados de meningiomas de fosa posterior (excluyendo los de foramen *magnum*), encontraron que los síntomas más frecuentes de presentación estaban relacionados con alteración de pares craneales, trastornos de la marcha e hipertensión intracraneal. La duración media de los síntomas fue de 2,9 años y el 70% de los tumores eran mayores de 3 cm.

También están descritos casos de extensión extracraneal de un meningioma de fosa posterior hacia región cervical, fosa infratemporal¹⁷, espacio parafaríngeo, glándula parótida e inclusive a nivel del lumen de la vena yugular interna¹⁵. Neefe, et al.¹⁵ describen el caso de un meningioma de la fosa posterior con extensión a través del canal hipogloso hacia la región cervical, con historia clínica de 7 años de evolución de masa cervical derecha y disartria progresiva, y en el examen físico el paciente presenta parálisis del hipogloso.

El *cavum* de Meckel es un corredor anatómico por el cual muchos tumores se extienden desde fosa posterior a fosa media o viceversa. Aquellos que con mayor frecuencia realizan esta extensión son los neurinomas del trigémino y los meningiomas que se originan a nivel de *clivus*, pirámide petrosa y tentorio⁶. Los meningiomas en esta localización cursan con disestesias, hipoestesia y neuralgia del trigémino; al crecer pueden originar epilepsia secundaria a compresión del lóbulo temporal⁹.

En ocasiones existen neuralgias del trigémino y hemiespamos faciales contralaterales al tumor,

considerándose falsos signos localizadores, que se atribuyen al desplazamiento y distorsión del tronco cerebral o a la distensión de estos pares craneales en el *cavum* de Meckel^{12,13,19}.

Los meningiomas petrosos anteriores (Fig. 5) se pueden extirpar a través de un abordaje petroso anterior. Los meningiomas petrosos posteriores se pueden extirpar a través de un abordaje retrosigmoideo convencional si su tamaño y grado de invasión no es excesivo.

Meningiomas del hueso temporal

Los meningiomas del hueso temporal pueden infiltrar por completo el espesor del hueso petroso, debido a las múltiples relaciones anatómicas de éste con la duramadre. Los síntomas son variables, aunque es típica la sensación de presión en el oído afecto. Este síntoma se combina con hipoacusia y *tinnitus*, en un grado variable. La única posibilidad de tratamiento radical es la petrosectomía, aunque es preciso consignar que conlleva obligadamente la pérdida de la audición. Los pasos iniciales de este abordaje son superponibles al abordaje presigmoideo. Sin embargo, el fresado incluye todas las estructuras cocleares y laberínticas. Además de la sección del conducto auditivo interno, la trompa de Eustaquio es asimismo seccionada y ligada. El VII par puede ser también expuesto en el contexto de la resección. Una vez el VII par y la carótida interna han sido identificados, el ápex petroso puede ser resecado en su totalidad. La resección subtotal es una opción válida, sobre todo en presencia de audición preservada.

Meningiomas del foramen yugular

Los meningiomas primarios de FY están centrados a este nivel y pueden invadir el hueso temporal infralaberíntico y el oído medio. Los meningiomas llamados secundarios generalmente se extienden a partir de meningiomas intracraneales primarios (APC o petroclivales)²².

Clínicamente, suelen debutar con afonía o disfonía, así como trastornos de la salivación². Sanna, et al.²² analizaron un grupo de 13 pacientes diagnosticados de meningiomas primarios de FY, que representaban el 9% de una serie de 139 pacientes con meningiomas de fosa posterior. Existía predominancia femenina (2:1). Los síntomas más comunes en el momento de presenta-

ción incluyeron: hipoacusia (79%), disfonía (46%), inestabilidad (46,1%), *tinnitus* (38%), disfagia (30,7%), vértigo (15,3%) y afectación de pares bajos: X (53%), IX y XI (23%). Nueve pacientes presentaron dos o más síntomas. En cuatro casos se observó una masa retrotimpánica durante la otoscopia.

Ramina, et al.¹⁸, tras estudiar una serie de 106 pacientes intervenidos de diversas lesiones a nivel del FY, constataron que los meningiomas (10,6%) eran el tercer tumor más frecuente después de los paragangliomas (60%) y neurinomas de pares bajos (19%), con una predominancia femenina de 3:1. La clínica inicial de este grupo de tumores se caracterizó por hipoacusia, *tinnitus* y disfunción de los pares craneales IX y X, y en el caso de los pacientes con meningiomas, todos presentaron parálisis de pares bajos.

El diagnóstico se realiza mediante TC, RM y arteriografía. Los meningiomas presentan realce tras contraste, y es característico el signo de la cola dural. Los paragangliomas son muy vascularizados, y presentan realce heterogéneo de contraste con aspecto de «sal y pimienta». Los schwannomas pueden ser quísticos y con bordes irregulares^{18,22}, realzan intensamente, y en algunos casos presentan crecimiento en reloj de arena a través del agujero yugular¹⁸. Los schwannomas tienden a comprimir el bulbo yugular, mientras que paragangliomas y meningiomas tienden a invadir los senos con crecimiento intraluminal²³.

La técnica quirúrgica para la resección tumoral es el abordaje infratemporal, el cual permite la exposición de las estructuras vasculares del cuello, incluyendo la carótida interna y externa, la vena yugular y los pares craneales IX, X, XI y XII. La incisión abarca la región temporal posterior, así como la región cervical, como paso previo a la mastoidectomía. La radiocirugía es una alternativa al tratamiento quirúrgico, dada la evidente morbilidad potencial del mismo cuando los pares bajos están preservados de forma preoperatoria.

MENINGIOMAS DEL IV VENTRÍCULO

Los meningiomas intraventriculares son raros (0,5-5% del total de meningiomas), pero los me-

ningiomas del IV ventrículo son excepcionales. De forma llamativa presentan una proporción casi de 1:1 entre varones y hembras. Pueden surgir del plexo coroideo y su crecimiento es estrictamente intraventricular, o bien crecen desde la tela coroidea inferior y se extienden parcialmente hacia el IV ventrículo y hemisferio cerebeloso - vermis. El cuadro clínico no difiere del de otras lesiones intraventriculares a nivel de fosa posterior, produciendo clínica derivada de la obstrucción del paso de LCR. El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica mediante abordaje a la fosa posterior (línea media) y acceso transvermiano convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Mefty O. Meningiomas de la base craneal posterior. En: Al-Mefty O, ed. Cirugía de los meningiomas. Edición en español de Operative Atlas of Meningiomas. Madrid: Marbán Libros, SL; 1999.
2. Alty J, Kempster P, Raghav S. Cluster-like headache secondary to trigeminal meningioma. *Neurology*. 2008; 70(20):1938.
3. Aneqawa S, Hayashi T, Torigoe R, Iwaisako K, Higashioka H. Cerebellopontine angle meningioma causing asymptomatic syringomyelia. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1997; 37:624-6.
4. Bambakidis N, Kumar U, Kim L, et al. Evolution of surgical approaches in the treatment of petroclival meningiomas: a retrospective review. *Neurosurgery*. 2007;61 Suppl 2:202-11.
5. Bao Wu Z, Jiang Yu CH, Sen Guan S. Posterior petrous meningiomas: 82 cases. *J Neurosurg*. 2005;102:284-9.
6. Cheung S, Jackler R, Pitts L, Gutin P. Interconnecting the posterior and medial cranial fossae for tumor that traverse Meckel's cave. *Am J Otolaryngol*. 1995;16(2): 200-8.
7. Espir M, Illingworth R, Ceranic B, Luxon L. Paroxysmal tinnitus due to meningioma in the cerebellopontine angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(4): 401-3.
8. Fukui K, Kito A, Iguchi I. Asymptomatic syringomyelia associated with cerebellopontine angle meningioma. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1993;33: 833-5.
9. García A, Dapena D. Meningiomas de la fosa posterior. En: Lema M, Gelabert M, eds. Meningiomas. Instituto Universitario de Ciencias Neurológicas Pedro Barrié de la Maza. Universidad Santiago de Compostela. Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico; 2002.
10. Kumar R, Wani AA. Unusual tumors of the posterior fossa skull base. *Skull Base*. 2006;16:75-84.
11. Lobato RD, González P, Alday R, et al. Meningiomas of the basal posterior fossa. Surgical experience in 80 cases. *Neurocirugía*. 2004;15(6):525-42.
12. Mase G, Zorzon M, Capus L, Biasutti E, Vitroni B, Cazzato G. Trigeminal neuralgia due to contralateral meningioma of the posterior cranial fossa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(8):1010.
13. Matura N, Kondo A. Trigeminal neuralgia and hemifacial spasm as false localizing signs in patients with a contralateral mass of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg*. 1996;84:1067-71.
14. McCormick W, Lee J. Pseudobulbar palsy caused by a large petroclival meningioma: report of two cases. *Skull Base*. 2002;12(2):67-71.

15. Neeff M, Baysal E, Homer J, Gillespie J, Ramsden R. Intracranial/extracranial meningioma arising in the hypoglossal canal. Case report. *Skull Base*. 2007;17: 325-30.
16. Odake G. Meningioma of the falcotentorial region: report of two cases and literature review of occlusion of the galenic system. *Neurosurgery*. 1992;30(5): 788-93.
17. Pieper DR, Al-Mefty O. Management of intracranial meningiomas secondarily involving the infratemporal fossa: radiographics characteristics, pattern of tumor invasion and surgical implications. *Neurosurgery*. 1999;45:231-7.
18. Ramina R, Maniglia J, Barbosa Y, Rizzato J, Nizan L, Coelho M. Tumors of jugular foramen: diagnosis and management. *Neurosurgery*. 2005;57 Suppl 1: 59-68.
19. Rhee BA, Kim TS, Kim GK, Leem W. Hemifacial spasm caused by contralateral cerebellopontine angle meningioma. Case report. *Neurosurgery*. 1995;36: 393-5.
20. Roberti F, Sekhar LN, Kalavakonda C, Wright DC. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases. *Surg Neurol*. 2001;56(1):8-21.
21. Rosario R, Adelman L, Prager RJ, Stein BM. Meningiomas of the pineal region and the third ventricle. *Neurosurgery*. 1979;5:489-95[Context Link].
22. Sanna M, Bacciu A, Falcioni M, Taibah A. Surgical management of jugular foramen meningiomas: a series of 13 cases and review of the literature. *Laryngoscope*. 2007;117:1710-9.
23. Sanna M, Bacciu A, Falcioni M, Taibah A. Surgical management of jugular foramen schwannomas with hearing and facial nerve function preservation: a series of 23 cases and review of the literature. *Laryngoscope*. 2006;116:2191-204.
24. Van Havenbergh T, Carvalho G, Tatgiba M, Plets C, Samii M. Natural history of petroclival meningiomas. *Neurosurgery*. 2003;52(1):55-64.

Paragangliomas de la fosa posterior

L.A. Vallejo Valdezate¹, J.M. de Campos Gutiérrez², L.M. Gil-Carcedo García¹ y E. Gil-Carcedo Sañudo¹

¹Servicio de ORL, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

²Servicio de Neurocirugía, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas son tumores raros, pero no excepcionales, desarrollados a partir de células que toman su origen en la cresta neural. Se encuadran dentro del grupo de los denominados tumores neuroendocrinos, grupo heterogéneo de enfermedades que presentan nexos comunes embriológicos, patológicos e histoquímicos. Se trata de tumores histológicamente benignos, de lento crecimiento, pero que, por su localización, presentan un comportamiento biológico maligno ya que pueden condicionar la vida del paciente.

Durante el periodo embrionario las células ectodérmicas que constituyen la cresta neural migran desde su origen, agrupándose en dos corrientes –cefálica y troncal–, pasando a formar parte de numerosos tejidos y órganos. En el caso de los tumores que nos ocupan, las células provenientes de la corriente cefálica se sitúan a lo largo de estructuras nerviosas (sobre todo de los pares IX y X), recorriendo con ellos gran número de estructuras cervicales. Estas células muestran la capacidad de captar precursores de aminas y de transformarlos en sustancias químicas con acción hormonal, por lo que inicialmente se las integró en el llamado sistema

APUD, y a los tumores de ellas originados se les llamó apudomas. Pearce¹⁴ denominó a las células precursoras de estos tumores paraneuronas, y consideró que los tumores de ellas originados podían agruparse en dos categorías, según que secretasen polipéptidos (insulina, tirocalcitonina) o aminas (catecolaminas). En el momento actual se prefiere la denominación de SNED, menos restrictivo que la clásica del sistema APUD.

El origen embriológico de las células de las que se originan los paragangliomas condiciona la capacidad para secretar sustancias con capacidad vasoactiva de algunos de estos tumores; otras características de los mismos son el carácter invasivo de su crecimiento y su enorme vascularización, lo que les hace ser muy hemorrágicos.

Los paragangliomas han sido denominados también tumores glómicos, dada la hipervascularización que presentan con vasos venosos dilatados y tortuosos. Estos tumores presentan, en su mayor parte, una arquitectura compartimentada (con diferentes aportes vasculares), aunque un grupo reducido de ellos pueden ser monocompartimentados, lo que facilita su tratamiento con embolización¹⁶.

Los paragangliomas que afectan al hueso temporal y que, potencialmente, pueden afectar a la fosa posterior, predominan en el sexo femenino y pueden aparecer en un rango de edad muy variable, aunque el pico de máxima incidencia se sitúa entre los 50-70 años de edad.

Como ya hemos mencionado, los paragangliomas, en cuya evolución se puede comprometer la fosa posterior, se originan a partir de células vestigiales de la cresta neural que acompañan en su desarrollo al nervio vago y a sus ramificaciones (nervio de Arnold), o bien se localizan en la adventicia de la vena yugular interna en su trayecto intrapetroso. Desde este origen, las células tumorales pueden tomar varios caminos de crecimiento:

- Cranealmente, invadiendo y erosionando la lámina ósea que separa el golfo de la vena yugular del oído medio, adentrándose en el mismo y en la cavidad timpánica.
- Caudalmente, afectando a la región infratemporal o invadiendo la luz de la vena yugular interna, adentrándose en la misma y creciendo intraluminalmente hacia su porción cervical.
- Posteriormente, afectando a la fosa posterior, ya sea extraduralmente (por rotura de la pared posterior del peñasco desde su origen), o intraduralmente por crecimiento y expansión del tumor hacia el seno sigmoide, desde el golfo de la vena yugular interna.

GENÉTICA MOLECULAR Y CLÍNICA EN PARAGANGLIOMAS

La percepción de que la aparición de un paraganglioma podría tener relación con la herencia y la genética procede de las primeras observaciones de paragangliomas cervicales y de base de cráneo en varios miembros de familias, en 1933, y de forma más clara desde la década de 1960, asociando además a la heredabilidad la observación de multiplicidad tumoral. En los primeros años de la década de 1990, las investigaciones permitieron designar un primer *locus* cromosómico relacionado con paragangliomas, denominado PGL1, en el cromosoma 11. Posteriores investigaciones asignaron otras regiones complementarias, que denominaron PGL2, también en el cromosoma 11, y PGL3 y PGL4, estas dos últimas en el cromosoma 1. Ya recientemente, en el año 2000, se secuenciaron y describie-

ron los genes relacionados, primero el gen responsable de la subunidad D del complejo de la succinato deshidrogenasa o succinato ubiquinona reductasa (*SDHD*), en relación con PGL1 e inmediatamente los genes responsables de las unidades C (*SDHC*, en relación con PGL3) y B (*SDHB*, en relación con PGL4)^{3,6,11}. No se ha descrito con seguridad el gen responsable de la subunidad A (*SDHA*, en relación con PGL2), cuya mutación, por otra parte, no se ha asociado al desarrollo de paragangliomas sino con el síndrome de Leigh, cuyos pacientes afectados sufren lactoacidosis primaria³.

El producto proteico de estos genes constituye las cuatro subunidades de la enzima succinato deshidrogenasa mitocondrial, que cataliza la conversión de succinato en fumarato en el ciclo de Krebs o de los ácidos tricarbóxicos, y actúa en el transporte de electrones de la cadena respiratoria aerobia. Las subunidades D y C tienen como misión el anclaje a la membrana interna de la cresta mitocondrial, mientras que las subunidades A y B son las de acción catalítica.

El mecanismo de actuación para la promoción de tumorigénesis por mutaciones en *SDH* se ha interpretado de dos maneras. Por un lado, la presencia de succinato por defecto de catálisis, y mediante la inactivación de una proteína mediadora denominada SM-20, inhibiría la apoptosis que se produce en condiciones normales en los grupos celulares residuales de la cresta neural, como consecuencia del descenso de nivel de factor de crecimiento nervioso que tiene lugar tras la embriogénesis. La permanencia de estos restos tisulares derivados de la cresta neural supondría un riesgo de desarrollo neoplásico en los mismos, dando lugar a feocromocitomas y paragangliomas. Este mecanismo sería también común al origen de los tumores paraganglionares secundarios a la mutación inactivadora del gen supresor *NF1*, a la mutación activadora del protooncogén *RET* y a la mutación germinal del gen supresor *VHL* tipo IIC, en la que no se ha observado una interacción con la vía de respuesta hipoxia/angiogénesis. Este mecanismo, relacionado con la inducción de permanencia de restos tisulares embriogénicos, explicaría la muy infrecuente o ausente relación entre mutaciones de aparición somática, no germinal y, por lo tanto, sobrevenidas tras la embriogénesis, en estos genes y la inducción de paragangliomas esporádicos¹².

El segundo mecanismo de desarrollo tumoral por mutación inactivadora en uno de los genes *SDH*, también común a la mutación inactivadora del gen *VHL*, está relacionado con la pérdida de regulación del acoplamiento entre nivel de oxigenación tisular y la estimulación de factores angiogénicos y proliferativos: VEGF, PDGF, TGF, eritropoyetina, etc., promoviendo un estado «seudohipóxico», por la pérdida de actividad catalítica de los HIF y su control en condiciones de oxigenación normal^{6,11}. Esta vía de activación sería común a la que ocurre en condiciones fisiológicas en estado de hipoxia crónica, ambiental o por enfermedad pulmonar, en las que se observa habitualmente una hipertrofia-hiperplasia de los paraganglios de cabeza y cuello¹¹.

Los genes *SDH* se comportan como genes supresores tumorales, de forma que se precisa la inactivación de los dos alelos para la aparición de su efecto en forma de desarrollo de paragangliomas/feocromocitomas. Esta inactivación bialélica puede ocurrir de forma casual, como mutaciones somáticas en el individuo, dando lugar a tumores esporádicos, o por la herencia de un gen afecto de una mutación, a partir del padre o de la madre, dando lugar a un síndrome de predisposición familiar al desarrollo de estos tumores y, junto a una mutación sobrevenida ya con carácter somático en el otro alelo, el desarrollo real de una célula tumoral. El síndrome de predisposición familiar al desarrollo de paragangliomas se hereda en forma autosómica dominante. Sin embargo, debe destacarse la observación de un fenómeno peculiar, denominado *imprinting*, en la expresión de la enfermedad por herencia del gen mutado *SDHD*. En estos casos, la herencia del gen mutado procedente de la madre afecta no da lugar al fenotipo de expresión tumoral, aunque posteriormente ese gen alterado se puede transmitir a otros descendientes y, con ello, el riesgo de la enfermedad. Al parecer, el déficit génico es silenciado por metilación del alelo enfermo, en el gameto femenino portador de la mutación, pero no en el masculino¹³.

El hecho de ser portador de una mutación en *SDH* no implica necesariamente la manifestación de la presencia de paragangliomas, sino una susceptibilidad o predisposición para el desarrollo de estos tumores, ya que la penetrancia de la enfermedad no es completa. Por otra parte, se

sabe que la probabilidad de tener un paraganglioma/feocromocitoma es mucho mayor que la probabilidad de presentar manifestaciones clínicas que conduzcan a su diagnóstico. De hecho, la incidencia de estos tumores en la clínica es aproximadamente de 1/300.000 habitantes, mientras que la incidencia en autopsias, con tumores asintomáticos, es más de 10 veces mayor. De esta manera, cuando se han estudiado series de pacientes con tumores aparentemente esporádicos, sin antecedentes familiares y con lesión única, se ha comprobado la presencia de una mutación germinal en el individuo en al menos el 30% de los casos, con afectación en uno de los genes *VHL*, *RET*, *SDHB* y *SDHD*^{2,13}. Según esto, aproximadamente al menos el 30% de los pacientes con paraganglioma/feocromocitoma esporádico son en realidad pacientes con una de las enfermedades predisponentes, al portar una mutación germinal heredada de sus antecesores. De acuerdo con estos datos, algunos autores proponen realizar siempre un estudio molecular de todos los genes posibles causales en cualquier paciente al que se le diagnostique una neoplasia paraganglioma/feocromocitoma en cualquier localización⁵. Sin embargo, los estudios han demostrado su eficiencia de forma más restrictiva, aconsejándose realizar un estudio clínico de extensión y molecular solamente en los pacientes con paraganglioma/feocromocitoma de múltiple localización, tumor maligno, tumor con presencia clínica en edad menor de 50 años y en familiares de primer grado de pacientes con mutación germinal conocida^{11,13}.

Los escasos estudios moleculares realizados en tejido tumoral no han demostrado relación de estos tumores con mutaciones somáticas, no germinales, del complejo *SDH*, salvo en un caso en el que se observaba una mutación en *SDHD* sin que el paciente tuviera esa mutación constitucional. Esto se podría explicar por el mecanismo descrito más arriba, en el que se implica un defecto en la embriogénesis cuando la alteración génica está presente desde la fecundación. Futuros estudios deberán comprobar esta hipótesis, y eventualmente asignar otros genes que expliquen el desarrollo de paragangliomas realmente esporádicos.

Finalmente, se deben destacar algunas observaciones de correlación clínica/molecular: en relación con el complejo *SDH*, las mutaciones asociadas a paragangliomas/feocromocitomas con

Tumores de la fosa posterior

mayor frecuencia afectan a *SDHD* y *SDHB*, ambos por igual^{2,13}, y con muy poca frecuencia *SDHC*, apareciendo descritos solamente casos aislados en relación con este gen¹⁰ que tienen comportamiento similar a los relacionados con *SDHD*. La mutación en *SDHD* se asocia más frecuentemente a paragangliomas de cabeza y cuello y a multiplicidad tumoral, mientras que la mutación en *SDHB* se asocia más frecuentemente a formas tumorales abdominales y al carácter de malignidad^{2,13}. En relación con los otros genes asociados a paragangliomas/feocromocitomas, la mutación activadora del protooncogén *RET* desencadenante de la enfermedad MEN-2 predispone al desarrollo de feocromocitomas, pero no se asocia a paragangliomas de cabeza y cuello, mientras que en la enfermedad de VHL, desencadenada por mutación en el gen *VHL*, cuando ésta se trata de una mutación «sin sentido» que da lugar a una proteína VHL presente pero defectuosa (tipo II de la enfermedad), la presencia de feocromocitoma y/o paraganglioma a edad temprana es una característica diferencial, llegando a poder constituir la única manifestación de la enfermedad³.

CLASIFICACIÓN

La clasificación más extendida para comprender el comportamiento clínico y el abordaje quirúrgico de estos tumores fue realizada por Fisch⁶. Este autor subdividió los paragangliomas en cuatro categorías principales con diferentes subcategorías (Tabla 1). Son los tumores asignados al subtipo D los que, en su crecimiento, afectan a la fosa posterior asignándoseles a las categorías *De* o *Di* según que la extensión sea extradural o intradural, respectivamente.

Otra clasificación que ha intentado sistematizar el estudio de estos tumores, aunque con una menor difusión, ha sido la propugnada por Glasscock¹⁶.

CLÍNICA

Por lo general, la clínica de los paragangliomas yugulotimpánicos pasa por una serie de estadios a medida que su crecimiento avanza. Así, en tumores de pequeño tamaño y asiento endotimpánico (clase A en la clasificación de Fisch) aparecerán exclusivamente síntomas otológicos (3/4 de estos tumores presentan acúfeno

pulsátil, hipoacusia transmisiva y más raramente parálisis facial).

La afectación del foramen yugular puede ocasionar síntomas derivados de la compresión de uno o más de los pares craneales allí contenidos (disfonía, falsas rutas alimentarias, disfagia). Estos mismos síntomas pueden deberse a la afectación de los últimos pares craneales (IX, X, XI y XII) en el APC en aquellos tumores que invaden la fosa craneal posterior (clase Di). En este caso, pueden aparecer otros síntomas neurológicos o, incluso, signos de hipertensión intracraneal. Más raramente pueden asociarse, a los síntomas descritos, alteración del estado general, nerviosismo, hipertensión arterial, etc. debido a la liberación de catecolaminas por algunos de estos tumores. El crecimiento extracraneal de los paragangliomas puede hacer que la sintomatología de inicio remede a la de otro tumor del espacio parafaríngeo (schwannoma vagal, etc.).

La aparición de cualquiera de los síntomas descritos ha de hacernos valorar la posibilidad de que el paciente presente un paraganglioma. En estos casos realizaremos un estudio otológico completo (otomicroscopia, audiometría, admitancimetría) (Fig. 1) así como una exploración cervical y del espacio parafaríngeo mediante palpación endobucal.

Por último, se debe señalar que, como hemos referido al describir las particularidades genéticas de estos tumores, es posible encontrar varios de ellos coexistiendo en un mismo paciente (paraganglioma yugular y carotídeo, simultáneos o metacronos). En aquellos tumores que presentan formas familiares es posible hallar otros tumores derivados del sistema neuroendocrino difuso, por lo que es preciso llevar a cabo un estudio de extensión general, siendo especialmente cuidadosos a nivel cervical y suprarrenal.

RADIOLOGÍA

Los estudios radiológicos, ante una sospecha de paraganglioma yugulotimpánico, deben incluir la TC con contraste, la arteriografía y la RM con contraste paramagnético (Figs. 2 y 3).

El estudio mediante TC sin contraste nos mostrará el grado de erosión del agujero rasgado posterior; los paragangliomas aparecen como masas isodensas con respecto a las partes blandas cervicales y al tejido cerebeloso, por lo que

Tabla 1. Clasificación de Fisch¹⁶ de los paragangliomas que toman su origen en estructuras del hueso temporal

Clase A. Paragangliomas originados a partir del plexo timpánico (de Jacobson) en el promontorio del oído medio

Clase B. Paragangliomas originados en el canal timpánico o en el hipotímpano e invaden el oído medio y la mastoides respetando el canal carotídeo y el hueso que cubre el bulbo yugular en el hipotímpano

Clase C. Tumores que, originándose en el dorso del golfo de la vena yugular interna, destruyen la cubierta ósea que les rodea creciendo en diferentes direcciones: hacia abajo, a lo largo de la vena yugular interna o siguiendo el trayecto de los últimos pares craneales (IX, X, XI y XII); posteriormente hacia el seno sigmoide; superiormente hacia el conducto auditivo interno y la cápsula ótica; lateralmente hacia el oído medio, o medialmente hacia la pared medial del foramen yugular o la fosa posterior

- Subclase C1: tumores que erosionan el canal carotídeo pero no lo invaden
- Subclase C2: tumores que destruyen el canal carotídeo desde el foramen carotídeo hasta el codo entre la porción vertical y horizontal de la arteria carótida interna
- Subclase C3: tumores que destruyen el canal carotídeo en su porción horizontal pero que no alcanzan el foramen *lacerum*
- Subclase C4: tumores que destruyen el canal carotídeo sobrepasando el foramen lacerum en dirección al seno cavernoso

Clase D. Paragangliomas que presentan una extensión intracraneal que puede ser:

- Subclase De: extensión intracraneal extradural
 - De1: con desplazamiento de la duramadre menor de 2 cm
 - De2: con desplazamiento de la duramadre mayor de 2 cm
- Subclase Di: extensión intracraneal intradural
 - Di1: con extensión intradural menor de 2 cm
 - Di2: con desplazamiento de la duramadre mayor de 2 cm con adherencia del tumor a estructuras vasculares o nerviosas del ángulo pontocerebeloso
 - Di3: tumores que, por su grado de extensión o afectación de estructuras neurológicas vitales, hacen imposible su resección



Figura 1. Otoendoscopia de un paraganglioma yuglotimpánico derecho en el que se evidencia una tumoración sonrosada en los cuadrantes timpánicos inferiores, debido a la rotura del techo del golfo de la vena yugular interna entrando el tumor en el oído medio.

es necesario inyectar contraste que nos permita valorar la extensión intracraneal y cervical de la tumoración. Mediante el estudio TC se precisa con exactitud si existe erosión infralaberíntica y

el grado de crecimiento de la tumoración en el oído medio. Asimismo, permite evaluar si existe afectación o no de la espina intercarótida-yugular y la posible afectación mastoidea. Todos estas

Tumores de la fosa posterior

Figura 2. Estudio por imagen de un paraganglioma yugulotimpánico en el que se observa una erosión del agujero rasgado posterior y desdibujamiento del mismo. En la RM se observa la afectación incipiente de la fosa craneal posterior.

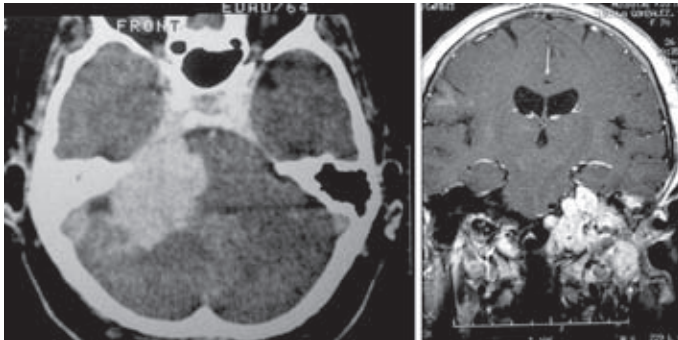
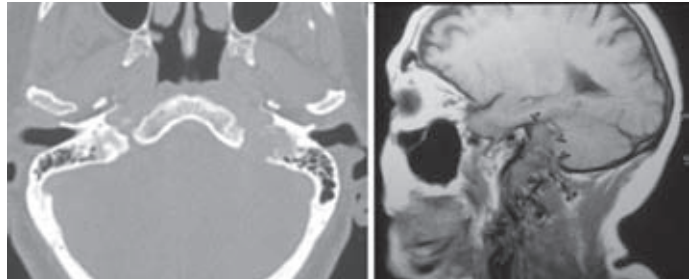


Figura 3. Paraganglioma yugulotimpánico en estadio Di en la clasificación de Fisch. En el estudio mediante TC axial con contraste se evidencia la amplia invasión de la fosa craneal posterior. En la parte derecha de la figura se muestra el estudio RM de la misma paciente.

referencias anatómicas facilitarán el planteamiento quirúrgico.

La RM permite una mejor valoración de las relaciones de la tumoración con las partes blandas cervicales e intracraneales. Es importante la imagen que proporciona la RM, tanto en secuencias T1 y T2 como en T1 con contraste paramagnético. En caso de aparecer zonas de necrosis intratumoral con otras muy vascularizadas o con imágenes de múltiples vasos puede aparecer una típica imagen en «granos de sal».

La arteriografía convencional (Fig. 4) es una técnica insustituible en el caso de que, como es habitual, se pretenda embolizar el paraganglioma previamente a su tratamiento quirúrgico. La vía femoral es preferible a la punción directa del tumor, ya que por la primera se puede valorar la permeabilidad de los troncos supraaórticos ipsi y contralaterales. Es fundamental poder valorar la permeabilidad del polígono de Willis.

La arteriografía evidenciará la presencia de una masa sugestiva de paraganglioma: tumoración hipervascularizada y heterogénea, localizada en el agujero rasgado posterior, de extensión variable; informará asimismo del aporte vascular de la misma, de la presencia de «parasitaciones» arteriales (aportes vasculares atípicos), en ocasiones procedentes de la arteria basilar (paragangliomas con afectación de la fosa posterior), de comunicaciones arteriovenosas anómalas así como del retorno venoso precoz. Es esencial, previamente a proceder a la embolización tumoral, determinar todos los aportes arteriales con el fin de elegir la táctica de embolización (si es mono o pluricompartimental), pero también para identificar ramas cuya eventual oclusión pueda producir déficits funcionales graves.

En caso de tumores pluricompartimentados existe un compartimiento inferior constante, irrigado por la arteria faríngea ascendente, y que suele ocupar la mitad infrapromontorial de la

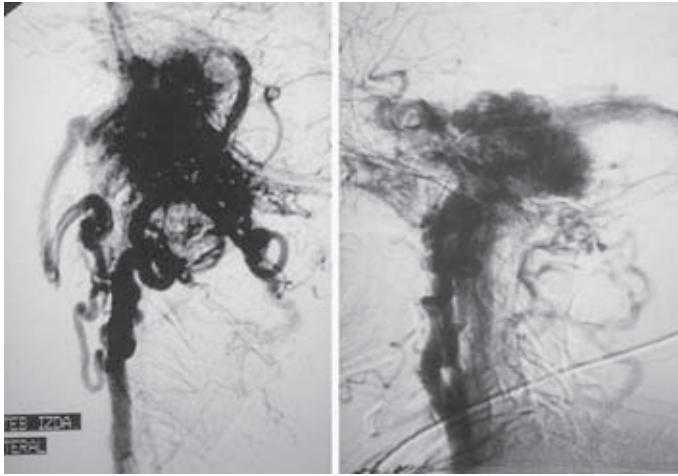


Figura 4. Arteriografía convencional en la que se observa el gran aporte vascular del paraganglioma de la paciente de la figura anterior, con parasitación de la arteria vertebral homolateral.

caja timpánica y el golfo de la vena yugular y, en ocasiones, se extiende hacia la fosa posterior. El siguiente compartimiento en frecuencia es el denominado posteroexterno, que se extiende desde la mitad posterior de la caja timpánica a la mastoides, la región externa del golfo de la vena yugular y, ocasionalmente, al conducto auditivo externo. La vascularización de este compartimiento se lleva a cabo por ramas de la arteria estilomastoidea (subdivisión, a su vez, de la arteria occipital o de la auricular posterior). Menos frecuente es observar un compartimiento anterior, con extensión a la porción más anterior de la caja timpánica, con afectación de la trompa de Eustaquio y del canal carotídeo, e irrigado por ramas de la arteria carotidotimpánica. Por último, el compartimiento más raramente presente en los paragangliomas timpanoyugulares es el denominado superior, dado que afecta a la porción superior o atical de la caja timpánica, con eventual erosión del *tegmen tympanii* y del *tegmen antrii* y extendiéndose a la fosa cerebral media, debiéndose su aporte vascular arterial a ramas menores de la arteria meníngea media.

En paragangliomas extensos que afectan a la fosa craneal posterior es frecuente encontrar, además de la vascularización previamente descrita, ramas de la arteria vertebral o basilar implicadas por reclutamiento en la irrigación del tumor, ramas procedentes de las AICA y PICA, que vascularizan las porciones intradurales del tumor. Se han descrito, incluso, casos de para-

gangliomas extensos con aporte vascular contralateral.

Otros tumores que pueden observarse dilatando el agujero rasgado posterior y simular un paraganglioma son los schwannomas originados de los últimos pares craneales, o bien los meningiomas.

TRATAMIENTO

El tratamiento más comúnmente admitido para los paragangliomas yugulotimpánicos es el quirúrgico, precedido o no de embolización (no es preciso en los de clase A en la clasificación de Fisch). Ocasionalmente, por las características biológicas del paciente o por la extensión del tumor, se puede optar por tratar el tumor mediante radiocirugía (Tabla 2).

La embolización tumoral prequirúrgica, en ocasiones discutida, reduce de forma importante el sangrado asociado a la exéresis de este tipo de tumores, mejorando las condiciones operatorias y, consiguientemente, las posibilidades de exéresis quirúrgica completa reduciendo los tiempos quirúrgicos (Fig. 5).

La embolización de todos los aportes arteriales de la tumoración se llevará a cabo entre 48-72 h previas a la cirugía, dependiendo del material utilizado. La embolización de los compartimientos tumorales vascularizados por ramas de la arteria carótida externa no suele presentar

Tabla 2. Arbol de decisión en el tratamiento de los paragangliomas

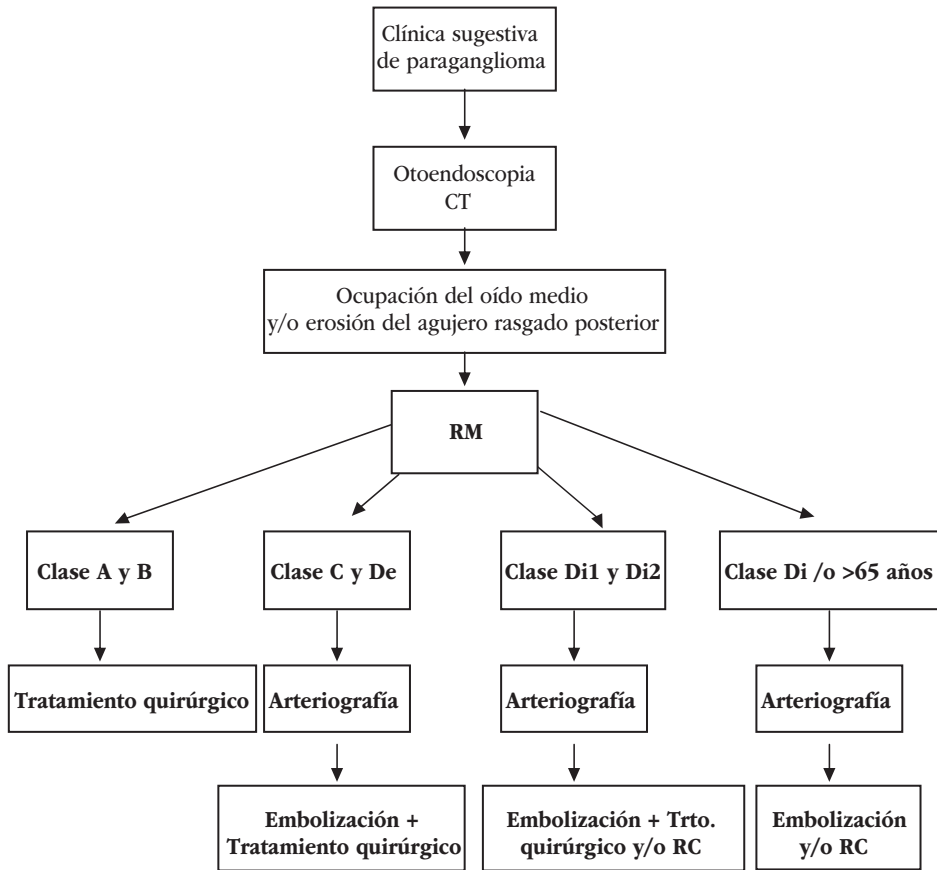
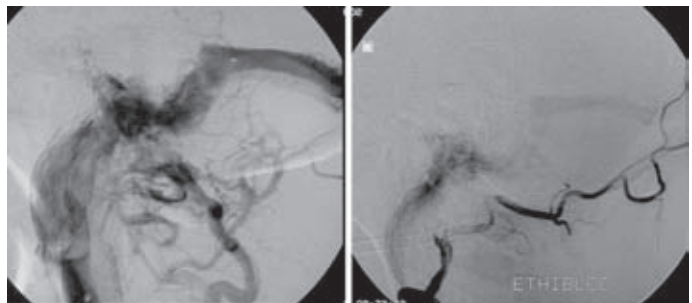


Figura 5. Imagen arteriográfica pre y postembolización (izquierda y derecha de la figura, respectivamente) de un paraganglioma yugulotimpánico derecho. Obsérvese la gran reducción de la vascularización del tumor, lo que facilitó la exéresis quirúrgica.



problemas salvo que, en tumores grandes, existan anastomosis arteriales con ramas de la carótida interna o de la basilar, por el riesgo que implicará la migración del material de embolización empleado hacia el territorio de alguna de ellas. Este riesgo de migración hacia territorio de la arteria carótida interna o de la vertebrobasilar se ve reducido por la utilización de microfilamentos de titanio en la arteria a embolizar, con respecto a partículas de Ivalón o Espongostán®. En términos generales, el riesgo de migración se reduce utilizando partículas discretamente superiores al tamaño de las anastomosis, o mediante la oclusión temporal de la arteria vertebral con balón, tras comprobar la permeabilidad del polígono de Willis. Al contrario que con las ramas del sistema de la carótida externa, la embolización del aporte arterial procedente de la carótida interna ha de ser supraselectivo y metuculoso, asegurando que no existe reflujo del material empleado.

Este tipo de embolización puede verse completada por la esclerosis del tumor mediante inyección directa intratumoral, mediante control radiológico, utilizando colas biológicas.

Dado que el objetivo es la exéresis tumoral completa, éste sólo puede conseguirse mediante tratamiento quirúrgico acometido por un equipo multidisciplinario. Hasta hace pocas décadas se consideraba inviable la resección tumoral completa. Los avances en microcirugía, diagnóstico por imagen, embolización y técnicas quirúrgicas específicas para la enfermedad de la base del cráneo han hecho posible que la mayor parte (9 de cada 10)⁸ de estos tumores puedan ser completamente resecaos. No entraremos en describir el tratamiento de los paragangliomas de clase A o B en la clasificación de Fisch, sino aquellos más extensos que ya han de ser catalogados como de clase C o D. En estos casos, se realizará un abordaje infratemporal de tipo A o B descritos por Fisch (Figs. 6 y 7). En ambos se realiza una amplia incisión que nos facilite una exposición adecuada del campo quirúrgico. No vamos a describir pormenorizadamente la técnica quirúrgica (los interesados pueden acudir a los numerosos trabajos donde se realizan magníficas descripciones completadas con ilustraciones aclaradoras)^{1,7,9,15}. Sólo mencionaremos algunos puntos que consideramos importantes:

- Incisión retroauricular en «C» desde la región temporal hasta la región cervical a nivel del

hueso hioides, seguida por una amplia exposición del hueso temporal y de la porción cervical más alta, identificando los pares craneales VII, IX, X y XI.

- Es conveniente utilizar *vessel-loop* en la porción cervical de la vena yugular interna, que sólo aplicaremos en caso de rotura venosa no controlada.
- La resección tumoral completa es posible casi siempre mediante craneotomía transyugular.
- Se realiza una petrosectomía a demanda en función del tamaño tumoral, hasta completar una amplia exposición del paraganglioma.
- Si no es posible conservar la pared posterior del CAE por la situación muy anterior de la tumoración, será preciso excluir el oído medio realizando una sutura en «bolsa de tabaco» de la porción membranosa del CAE.
- Es posible, en tumores B, C1 y C2, conservar el nervio facial en su posición (lo que obliga a trabajar medial al nerviducto de Falopio haciendo la disección un poco más incómoda); en tumores grandes, sin embargo, no es posible extraer toda la tumoración manteniendo el nervio facial en su posición anatómica, por lo que es preciso realizar una disección de todo su trayecto intratemporal hasta la salida por el agujero estilomastoideo para, posteriormente, extraerlo de su estuche y transponerlo en situación anterior, lo que se acompaña de grados variables de parálisis facial definitiva o transitoria.
- El fresado del hueso temporal será tan amplio como sea necesario (hasta la porción vertical de la arteria carótida interna anteriormente y hasta tener una buena exposición del seno lateral posteriormente).
- Es conveniente ligar el seno lateral antes de proceder a la ligadura de la vena yugular interna en su trayecto cervical, ya que de este modo se reduce el sangrado quirúrgico.
- Conviene rellenar la cavidad resultante tras la exéresis con grasa abdominal, asociando o no fascia lata o de los músculos rectos del abdomen.

Tras el tratamiento quirúrgico o radioterápico será necesario realizar revisiones periódicas anuales mediante RM, que nos permitan detectar precozmente cualquier resto tumoral o, en su

Tumores de la fosa posterior

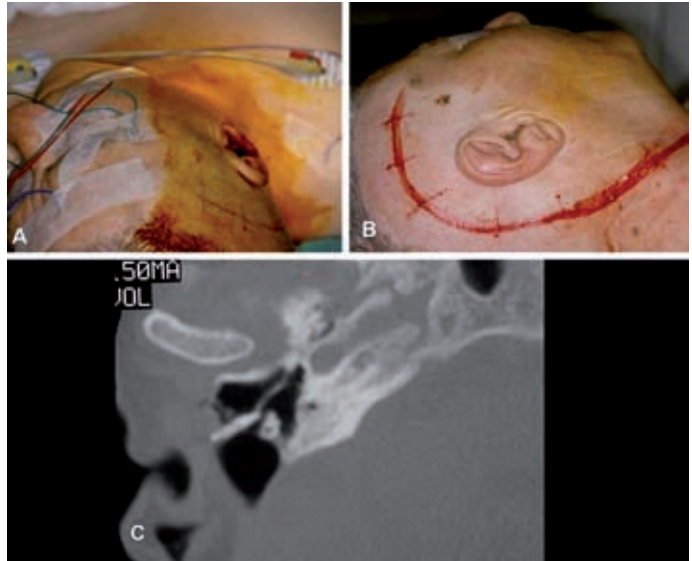


Figura 6. Algunos tiempos en el abordaje quirúrgico de un paraganglioma yugulotimpánico derecho. **A:** monitorización intraoperatoria del VII par craneal. **B:** incisión para la realización de un abordaje tipo B de Fisch. **C:** TC postoperatorio en el que se observa el abordaje realizado en el peñasco con una petrosectomía subtotal en la que se conserva el nervio facial en su posición inicial dentro del nerviducto de Falopio.

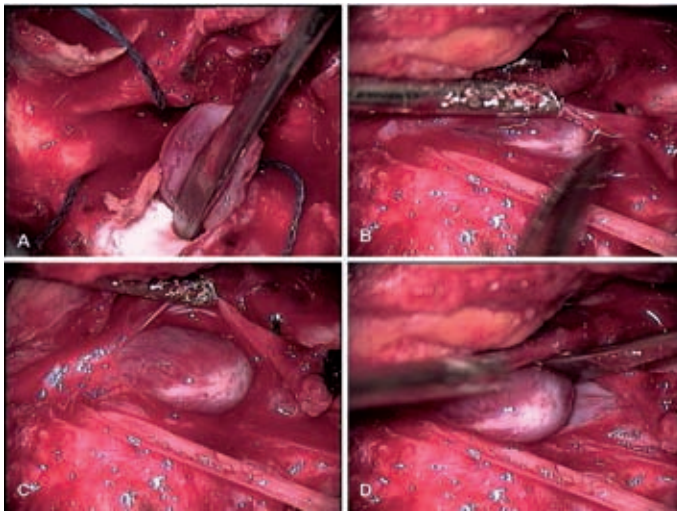


Figura 7. Algunos momentos de la exéresis quirúrgica de un paraganglioma yugulotimpánico derecho. **A:** exéresis de la porción del paraganglioma que, penetrando por el golfo de la vena yugular, se introducía en el seno venoso sigmoide. **B, C y D:** exéresis de la porción del paraganglioma que descendía por la luz de la vena yugular interna hacia la porción cervical de la misma.

caso, seguir el comportamiento tumoral tras la RT. Una de las herramientas más fiables en el seguimiento de la evolución de estos tumores es la gammagrafía con octreótido (análogo de la somatostatina), que acoplado a un radioisótopo marca selectivamente tumores neuroendocrinos que expresan receptores de tipo 2 para la soma-

tostatina, como es el caso de los paragangliomas (también observado en neuroblastomas olfatorios y en carcinomas medulares de tiroides)⁴.

Los paragangliomas yugulotimpánicos son radiorresistentes, pero el tratamiento radioterápico induce una fibrosis tanto en el interior del

tumor como en los vasos que aportan la nutrición al tumor, con lo que se reduce su velocidad de crecimiento. Sin embargo, el tratamiento mediante radiaciones no está exento de complicaciones: osteorradionecrosis del hueso temporal, daño neurológico, y la no menos apreciable posibilidad de inducción de tumores malignos. Tanto la efectividad como la minimización de efectos secundarios de la radiocirugía se consiguen en tumores no muy desarrollados⁵. Otro argumento esgrimido por los defensores del tratamiento con radioterapia es la escasez de déficits funcionales por daño de los pares bajos, con respecto al tratamiento quirúrgico. Alrededor de un 30% de los tumores tratados mediante radiocirugía reducen su tamaño, mientras que los dos tercios restantes permanecen invariables. En todos los casos tratados mediante radiocirugía hubo persistencia tumoral¹⁵.

Mención especial aparte merecen el tratamiento de aquellos tumores que, por sus características, han sido denominados paragangliomas complejos (multicéntricos, secretores o incluso con características de malignidad por la posibilidad de metastatizar a distancia). La actuación en cada uno de estos tumores será individualizada, sopesando sus peculiaridades y las características biológicas del paciente con los riesgos de cada una de las opciones terapéuticas. En algunos de estos tumores –secretores de aminas biógenas como serotonina, catecolaminas, norepinefrina o dopamina– es esencial el manejo preanestésico y preoperatorio adecuado, a fin de utilizar β -bloqueadores o de prevenir la aparición de hipotensión o *shock*, debido a la liberación de histamina o de bradicinina, durante la manipulación del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Mefty O. Commentary: complex tumors of the glomus jugulare: criteria, treatment, and outcome. *J Neurosurg*. 2002;97:1356-66.
2. Bayley JP, Van Minderhout I, Weiss MW, et al. Mutation analysis of SDHB and SDHC: novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma. *BMC Medical Genetics*. 2006;7:1-10.
3. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1196-204.
4. Bustillo A, Telischi FM, Leed D, et al. Octreotide scintigraphy in the head and neck. *Laryngoscope*. 2004;114:434-40.
5. Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Comparison of radiosurgery and conventional surgery for the treatment of glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus*. 2004;17:22-30.
6. Heth J. The basic science of glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus*. 2004;17:6-11.
7. Jackson CG. Neurotologic skull base surgery for glomus tumors. Diagnosis for treatment planning and treatment options. *Laryngoscope*. 1993;103:17-22.
8. Jackson CG. Neurotologic skull base surgery for glomus tumors with intracranial extension. *Oper Techn Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;5:112-7.
9. Jackson CG, Kaylie DM, Coppit G, Gardner EK. Glomus jugulare tumors with intracranial extension. *Neurosurg Focus*. 2004;17:45-50.
10. López-Jiménez E, De Campos JM, Kusak ME, et al. SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents. *Clin Endocrinol*. 2008. Epub ahead of print; doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03368.x.
11. Martin TPC, Irving RM, Maher ER. The genetics of paragangliomas: a review. *Clin Otolaryngol*. 2007;32: 7-11.
12. Maxwell PH. A common pathway for genetic events leading to pheochromocytoma. *Cancer Cell*. 2005;8:91-3.
13. Neumann HPH, Pawlu C, Peczowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292:943-51.
14. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem*. 1969;17:303-13.
15. Ramina R, Maniglia JJ, Fernández YB, et al. Jugular foramen tumors: diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2004; 17:31-40.
16. Thomassin JM, Cannoni M, Moulin G. Paragangliomes de l'os temporal. *Encycl Méd Chir (Paris) Otorhinolaryngologie*. 1993;20-248-A-10.

Tumores de fosa posterior en las enfermedades neoplásicas familiares

J.M. de Campos¹ y M.E. Kusak²

¹Servicio de Neurocirugía, Fundación Jiménez Díaz, Madrid

²Unidad de Radiocirugía, Hospital Rúber Internacional, Madrid

INTRODUCCIÓN

La denominación de enfermedades neoplásicas familiares del sistema nervioso recoge el conjunto de enfermedades que expresan tumores en el SNC junto a otras manifestaciones, muchas de ellas extraneurológicas, con un carácter familiar hereditario. En clasificaciones anteriores estas enfermedades se agrupaban con los términos facomatosis y síndromes neurocutáneos, haciendo alusión a la presencia de estigmas cutáneos característicos en algunas de las enfermedades junto a síntomas neurológicos, y neurocristopatías, aludiendo al origen embriogénico de las células tumorales representativas en algunas de las enfermedades. Con esas denominaciones quedaban fuera conceptualmente algunas de las entidades más relevantes, como la NFII y la enfermedad de VHL, se impedía la inclusión de otros síndromes familiares tumorales como los de Gorlin y Turcot, y quedaban incluidos por el contrario otras enfermedades como la de Sturge-Weber, que nada tenían en común con las enfermedades más representativas.

En la actualidad, el desarrollo del concepto de «enfermedad neoplásica familiar» destaca los caracteres más relevantes de estas entidades, el

de neoplásico y el de familiar, existiendo además un nexo común patogénico, la lesión o mutación de genes oncosupresores. Por esta razón, como sinónimo se habla hoy de «enfermedades por lesión de genes oncosupresores», siendo uno de los principales paradigmas de ellas el grupo de enfermedades con expresión de tumores en el sistema nervioso y, en particular, en la fosa posterior.

Los genes oncosupresores se caracterizan por codificar para proteínas de función muy relevante en la biología celular, interviniendo en el control del ciclo celular, en la reparación de los defectos sobrevenidos en el ADN y en las relaciones intercelulares. El defecto parcial de la proteína, en cantidad o en cualidad, por lesión en uno de los dos genes alelos codificadores, en una situación denominada haploinsuficiencia, puede producir un comportamiento anómalo de la célula afecta y, en caso de que la afectación haya sido heredada como mutación germinal afectando a todas las células del organismo, da lugar a la manifestación de la enfermedad con susceptibilidad a desarrollo de las neoplasias características, junto a otras manifestaciones, muchas de ellas extraneurológicas. La lesión sobrevenida del otro gen alelo (teoría del «doble gol-

pe», de Knudson), de carácter somático adquirido en una célula, da lugar a una supresión completa de la actividad de la proteína y a la transformación de la célula en neoplásica. Por esta razón, la enfermedad con susceptibilidad para el desarrollo de neoplasias neurológicas se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante, mientras que la generación de una célula neoplásica se realiza mediante un mecanismo recesivo, por lesión bialélica.

Como se ha mencionado más arriba, muchas de las enfermedades neoplásicas familiares del sistema nervioso se expresan mediante el desarrollo de neoplasias características en la fosa posterior, muchas veces múltiples, junto a otras manifestaciones extraneurológicas relevantes, por lo que los pacientes afectados deben ser manejados de forma peculiar. Como muestra de esto, de forma general debe destacarse la especial susceptibilidad de los pacientes al conocido efecto potencial genotóxico de la RT, aplicada en cualquiera de sus formas sobre el tejido nervioso, como posible mecanismo desencadenante de la aparición de nuevos tumores. Esta situación es motivo de controversia. Expertos en el manejo de estas enfermedades familiares⁵ recomiendan una actitud generalmente restrictiva en la aplicación de tratamientos que incluyan RT en sus pacientes, en aplicación del principio de precaución, limitándola como segunda alternativa a los casos en los que la intervención quirúrgica sea desaconsejable por consideraciones de riesgo/beneficio en manos expertas de neurocirujanos habituados al tratamiento de pacientes con esta enfermedad, o sea rechazada por el mismo paciente. No debe olvidarse que, en estos casos, no se está administrando RT solamente a un tejido tumoral, sino a un paciente con un tejido nervioso enfermo, con susceptibilidad especial para el desarrollo de neoplasias, además de la que se está tratando. Frente a estas afirmaciones, autores con experiencia en radiocirugía descartan en su experiencia una menor seguridad de este tratamiento en los pacientes con enfermedades familiares²². Recientemente se ha revisado el efecto a largo plazo de la administración de RT en pacientes afectados de otra enfermedad neoplásica familiar, el retinoblastoma familiar⁹, comprobándose que la probabilidad de desarrollo de nuevas neoplasias subsiguientes en estos pacientes se multiplica por tres. Por otra parte, el oportuno reconocimiento de una enfer-

medad neoplásica familiar neurológica en un paciente, a partir de un tumor de fosa posterior que se haya comportado como criterio o manifestación «índice» de la enfermedad, permitirá proponer al paciente el estudio de rastreo de otras manifestaciones clínicamente relevantes de esa enfermedad, para un eventual tratamiento precoz, así como el rastreo de la enfermedad en sus familiares de primer grado, facilitándoles un tratamiento precoz y un consejo de planificación familiar.

En este capítulo revisaremos desde un punto de vista práctico algunos de los aspectos más relevantes del manejo de las neoplasias de fosa posterior en pacientes afectados por estas enfermedades, así como la implicación en el manejo de las manifestaciones extraneurológicas asociadas.

LOS GLIOMAS DE FOSA POSTERIOR EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO I

La NFI es una enfermedad familiar caracterizada principalmente por la presencia de neurofibromas típicos y plexiformes, manchas melánicas cutáneas y gliomas astrocitarios en la vía óptica. Se relaciona con mutaciones en el gen *NFI*, localizado en el *locus* 17q11.2, y cuyo producto es la proteína neurofibromina, una de cuyas funciones es el control de la actividad del protooncogén *RAS*. Se presenta con una incidencia de 1/3.500 nacimientos y una prevalencia de 1/5.000 habitantes, reconociéndose un patrón de herencia autosómico dominante, aunque aproximadamente el 50% de los pacientes afectados son el primero en la familia, por tratarse de mutaciones nuevas. Hay unos criterios clínicos universalmente aceptados desde 1988¹⁷, y revisados y confirmados más recientemente⁸.

Aunque la neoplasia neurológica característica en esta enfermedad es el neurofibroma, de presentación en el trayecto de cualquier nervio periférico o en las raíces raquídeas, los pacientes afectados sufren gliomas del SNC con una frecuencia notablemente mayor que pacientes libres de la enfermedad. El tumor intracraneal más frecuente, con mucho, es el glioma de vía óptica, que llega a observarse en hasta un 20-25% de los pacientes jóvenes NFI, en la mayoría de ellos como neoplasia asintomática o estable. Sin embargo, tras la localización en la vía óptica, la fosa posterior es el asiento muy frecuente de gliomas en los pacientes NFI de cualquier edad, con una

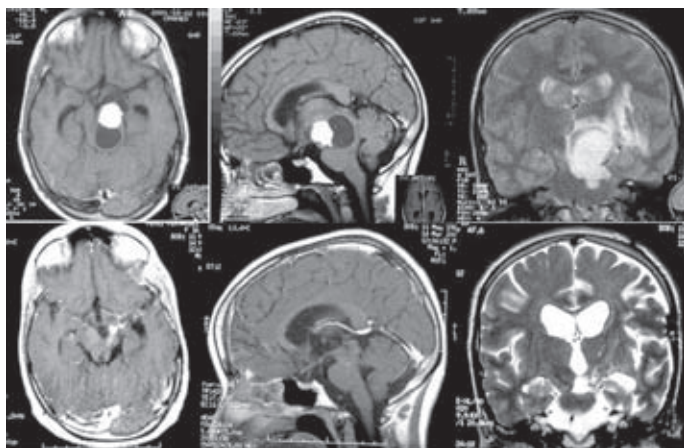


Figura 1. Glioma en pedúnculo cerebral en una paciente NFI, con hemiparesia progresiva y estrabismo. Arriba, tras RT manteniendo progresión. Abajo, tras cirugía con extirpación total por vía transilvian-transventricular y resultado histológico de astrocitoma pilocítico.

frecuencia aproximada de 4-18% según los sesgos de referencia de cada serie, con localizaciones cerebelosa y en el tronco del encéfalo. En nuestra experiencia de estudio y seguimiento en 178 pacientes NFI de todas las edades, cinco pacientes han presentado tumores troncoencefálicos y dos más en cerebelo, siendo sintomáticos tres de las siete neoplasias.

Las imágenes de neoplasia troncoencefálica en las series referidas en la literatura son tanto de gliomas difusos pontinos como de tumores focales o nodulares mesencefálicos y bulbomeulares, y la histología en las lesiones comprobadas ha sido invariablemente de «astrocitoma no pilocítico» en diversos grados de malignidad^{19,23}. De forma consistente, en la escasa literatura publicada se refiere un carácter indolente, quiescente o estable de las neoplasias troncoencefálicas de los pacientes NFI, destacando casos de regresión espontánea, frente al habitual curso agresivo o progresivo de las tumoraciones gliales esporádicas, descubiertas en pacientes no afectados de la enfermedad¹⁴. Teniendo en cuenta esta peculiaridad clínica, en la literatura se propone una actitud expectante inicial ante la observación de un glioma troncoencefálico en los pacientes NFI, aplazando una actitud terapéutica con cirugía, RT o QT a la comprobación de progresión clínica o de imagen^{2,19,23}, aunque ante la progresión clínica o de imagen se deben utilizar los protocolos terapéuticos habituales, con buenos resultados (Fig. 1).

En los pacientes tratados por nosotros con lesión en el troncoencéfalo, un paciente presentaba un astrocitoma pilocítico expansivo sintomático y dos sufrían astrocitomas malignos con progresión clínica hasta el fallecimiento, mientras que los otros dos casos troncoencefálicos tienen lesiones nodulares estables no biopsiadas. Las dos lesiones cerebelosas han sido astrocitomas pilocíticos, uno de ellos estable y asintomático tras 10 años de observación y el otro causante de un hematoma espontáneo expansivo⁴ (Fig. 2).

Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial, hay que destacar que en los estudios neurológicos con RM en pacientes NFI, es muy frecuente el hallazgo de imágenes brillantes en secuencia T2 en localización en ganglios basales, sustancia blanca centrohemisférica, cerebelo y tronco del encéfalo, probablemente por trastorno local en la conformación mielínica junto a componentes glióticos aunque de naturaleza aún no definitivamente aclarada. Estas imágenes han sido interpretadas erróneamente de forma tradicional como hamartomas, y llegan a observarse hasta en un 50% de los estudios de imagen de los pacientes NFI menores de 20 años. El diagnóstico diferencial con las neoplasias de troncoencéfalo debe basarse, aunque no con especificidad completa, en la ausencia de carácter expansivo, de captación de contraste y progresión en volumen en las lesiones no neoplásicas, siendo discutible el valor de hiperintensidad en las distintas secuencias del estudio con RM.

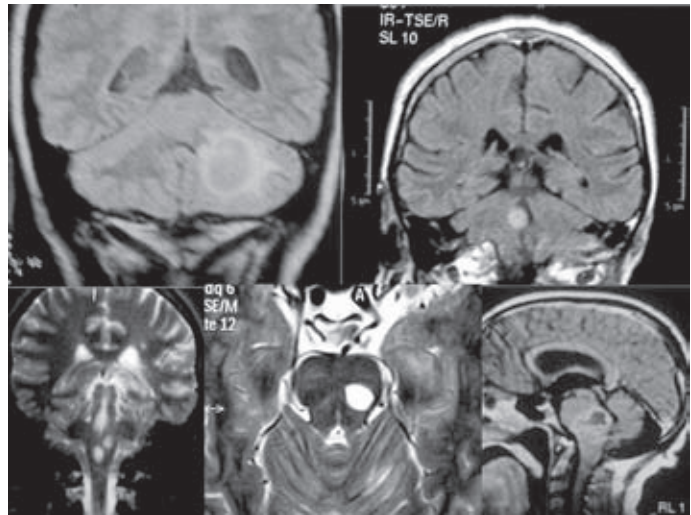


Figura 2. Imágenes de gliomas astrocitarios en cerebelo y en tronco del encéfalo en pacientes NFI.

EL MANEJO DE LAS NEOPLASIAS DE LA FOSA POSTERIOR EN LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO II

La NFII es una enfermedad genética caracterizada por la presencia de schwannomas (neurinomas-neurilemmomas) en cualquier localización del sistema nervioso central y periférico, particularmente schwannomas vestibulares, y de meningiomas. Se presenta con una incidencia aproximada de 1/30.000-45.000 nacimientos, pero, por su agresividad, su prevalencia es mucho menor, aproximadamente de 1/200.000 habitantes. Aproximadamente, el 50% de los pacientes son el primer caso familiar, procedentes de una mutación en una célula germinal de un progenitor. Los criterios diagnósticos de esta enfermedad fueron inicialmente publicados tras la reunión de la Conferencia de Consenso sobre las Neurofibromatosis del INH en 1988¹⁷, y revisados y publicados posteriormente por Gutmann, et al.⁸.

Se relaciona con la mutación del gen *NFII*, localizado en 22q12 y con comportamiento oncosupresor, que codifica una proteína llamada schwannomina o «merlin», del grupo de proteínas 4.1 relacionado con la señalización transmembrana y los fenómenos de contacto intercelular. Esta proteína es defectuosa en cantidad o estructura en el tejido tumoral de schwannomas y meningiomas, tanto en el contexto de la enfermedad NFII como en los tumores esporádicos.

La enfermedad puede manifestarse clínicamente desde la infancia, aunque menos del 10% de los pacientes son sintomáticos o diagnosticados antes de los 10 años. Con la edad aumenta la probabilidad de expresión clínica, siendo la edad media de diagnóstico en nuestro medio alrededor de los 30 años, y de los 23 años en la experiencia anglosajona. La tumoración característica es el schwannoma vestibular de presentación bilateral, sincrónica o secuencial. Existen otras neoplasias, muchas veces asintomáticas y diagnosticadas en los estudios de rastreo con imagen, como los meningiomas en cualquier localización intracraneal, tan frecuentes como los schwannomas vestibulares en estos pacientes, pero que en el APC y en el agujero magno son muy prevalentes y pueden confundirse con schwannomas en estudios de imagen, y schwannomas de otros pares craneales⁶, siendo particularmente sintomáticos los de los pares bajos por parálisis faríngea y de cuerdas vocales. En la historia de los pacientes NFII no es excepcional recoger que el paciente presentó estos déficits no esperados tras una cirugía por un supuesto schwannoma vestibular recidivante, que en realidad resultaba ser un schwannoma sobrevenido en otro par craneal (Fig. 3).

Con frecuencia se observan tumores raquídeos extramedulares, meningiomas y schwannomas que pueden llegar a ser decenas incluso asintomáticos, y tumores intramedulares habi-

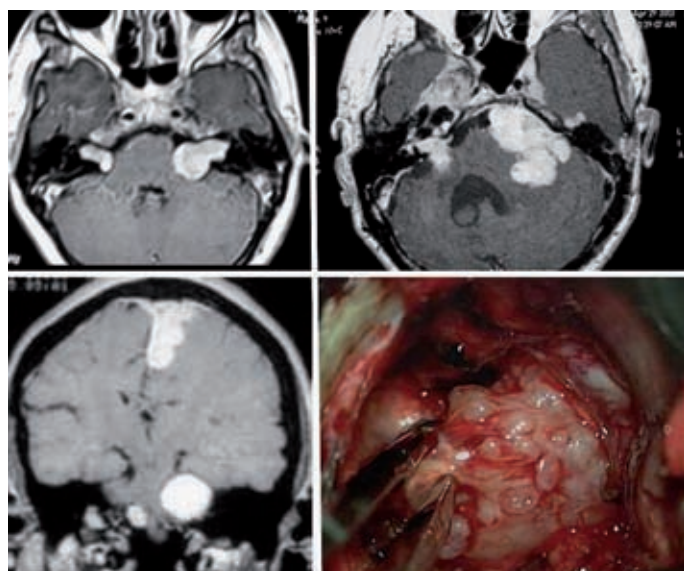


Figura 3. Imágenes de schwannomas vestibulares en pacientes NFII. En la imagen intraoperatoria se observa detalle de aspecto multinodular englobando haces nerviosos.

tualmente muy quiescentes, que en las comprobaciones histológicas han resultado ser ependimomas y schwannomas. Por estas razones se recomienda el estudio de rastreo completo craneoespinal con RM con contraste en todo paciente sospechoso o confirmado del diagnóstico de NFII, sospecha basada fundamentalmente en el diagnóstico de schwannoma vestibular, incluso unilateral, en edad juvenil, cuando no existen antecedentes familiares sugerentes.

A diferencia del tumor en presentación esporádica, en la NFII el schwannoma vestibular es a veces multinodular, pudiendo englobar las fibras de los pares VII y VIII. Esto dificulta la extirpación completa de la neoplasia conservando funcionalmente el facial y la rama coclear del par VIII. La misma razón se puede aducir para explicar los peores resultados funcionales que se describen¹³ con el tratamiento con radiocirugía, tanto en control tumoral como en preservación funcional de pares a medio plazo, con respecto a los resultados publicados en el tratamiento de schwannomas esporádicos. Algunos autores han propuesto la existencia de una desorganización neuronal de los núcleos acústicos en relación con el peor resultado funcional auditivo de los tratamientos y con la respuesta insuficiente a los implantes troncoencefálicos. El tratamiento del schwannoma vestibular en el paciente NFII, por

ello, plantea siempre el problema de la alta probabilidad de pérdida bilateral de la audición útil, tanto en la historia natural de la enfermedad como tras cualquiera de los tratamientos, por lo que el momento de éstos se debe valorar en cada caso teniendo en cuenta la situación del paciente y su adquisición del conocimiento del lenguaje gestual, recomendándose en general el aplazamiento de cualquier maniobra terapéutica hasta la pérdida espontánea de la audición útil.

Antes de forma excepcional y actualmente de forma más habitual, al estudiarse con más precisión los fragmentos de los tumores extirpados, se están describiendo neoplasias en las que se reconoce la presencia de dos tejidos tumorales distintos, schwannoma y meningioma, en la fosa posterior de pacientes NFII, denominándose estas formaciones «tumores en colisión»¹⁶. En nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de 31 pacientes NFII, este fenómeno ha sido observado en cuatro ocasiones en tres pacientes, tres en neoplasias del APC y una más de localización en el agujero magno. Dos de los pacientes habían sido tratados 7 y 9 años antes, respectivamente, con radiocirugía dirigida a un tumor supuestamente schwannoma vestibular, que evolucionó con progresión diferida precisando tratamiento quirúrgico años después. No es posible asegurar ni descartar que se trate de la

evolución natural por susceptibilidad a presentar múltiples schwannomas y meningiomas en el seno de la enfermedad, o si se trata de un fenómeno colateral por radioinducción en un tejido particularmente susceptible a cualquier agente genotóxico, como ocurre en estas enfermedades.

Por razones como ésta, los expertos clínicos en el manejo de pacientes NF recomiendan evitar y posponer⁵ cualquier decisión de tratamiento con cualquier tipo de RT, incluyendo la radiocirugía, para los tumores de fosa posterior de los pacientes NFII salvo contraindicación quirúrgica o rechazo del tratamiento quirúrgico por el paciente, como aplicación del principio de precaución, frente a los autores que mantienen que la radiocirugía es igualmente segura en estos pacientes²². Deberían realizarse estudios prospectivos bien diseñados que demuestren el beneficio neto de la radiocirugía y la ausencia de efectos negativos sobre la evolución natural de esta enfermedad de susceptibilidad neoplásica.

LA ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU: EL MANEJO DE LOS HEMANGIOBLASTOMAS MÚLTIPLES DE FOSA POSTERIOR

Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que se expresa con hemangioblastomas múltiples en el sistema nervioso, cáncer renal y paragangliomas-feocromocitomas suprarrenales, que limitan la vida del paciente.

La incidencia de la enfermedad es de 1/30.000 nacimientos, con una prevalencia de 1/40.000 habitantes. Se estima que, aproximadamente, entre el 20-35% de los pacientes con un hemangioblastoma aparentemente solitario y esporádico en el sistema nervioso son, en realidad, afectados de VHL no reconocidos o no diagnosticados como tal¹⁰. Se relaciona con la lesión del gen *VHL*, de comportamiento oncosupresor, localizado en 3p25-26, y que codifica para la proteína VHL, relacionada con el acoplamiento de los fenómenos de angiogénesis y mitogénesis al nivel tisular de hipoxia o normoxia. Se ha observado una correlación entre la expresión de la lesión génica y la expresión clínica fenotípica, estableciéndose una clasificación que asocia las lesiones génicas mayores y las que implican una supresión completa de la proteína VHL a un fenotipo completo salvo la ausencia de feocromocitomas/paragan-

gliomas, denominándose tipo 1, mientras que las lesiones génicas menores, con una insuficiencia funcional parcial de la proteína resultante, dan lugar a un fenotipo que incluye feocromocitomas/paragangliomas (tipo 2). Basados en las múltiples manifestaciones de la enfermedad, desde la descripción de Melmon en 1964¹⁵ se aceptan unos criterios para el diagnóstico de la enfermedad, posteriormente ampliados para establecer el estatus de «probable afecto» por Maher más recientemente¹².

El hemangioblastoma es la neoplasia más frecuente, presente en el 70% de los pacientes VHL¹⁰. Se presenta característicamente en el cerebelo con frecuencia similar a la médula (50-55%), generalmente de forma múltiple, sincrónica o secuencial. Se estima que, en estos pacientes, aparece un nuevo hemangioblastoma cada 2-3 años, como incidencia media. Dentro del cerebelo, y salvo la multiplicidad y la edad más joven de los pacientes, unos 15 años menores que en las formas no sindrómicas, la neoplasia no tiene una predilección de localización, morfología o manifestaciones clínicas y de imagen diferentes a las formas esporádicas (véase cap. 12). Menos frecuente, aunque muy característico, es el desarrollo de la neoplasia en el tronco del encéfalo (20%), casi siempre protruyendo en el dorso de la parte más craneal del bulbo raquídeo, próximo al óxex y traslucándose a través de la pía. La presencia de un hemangioblastoma en el tronco del encéfalo es casi patognomónico de VHL. En nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes VHL como unidad de referencia, con 32 pacientes pertenecientes a 14 familias, 22 de ellos han presentado hemangioblastoma en el cerebelo, en 11 ocasiones múltiple, precisando cirugía en al menos una ocasión 19. Ocho pacientes han presentado hemangioblastoma en el tronco del encéfalo, habiéndose intervenido por esta razón cinco pacientes (Fig. 4).

Junto a las neoplasias neurológicas, se presentan manifestaciones extraneurológicas relevantes: el hemangioblastoma en retina en el 60% de los pacientes desde la juventud, con frecuentes hemorragias y desprendimientos de retina que conducen a la pérdida de visión. El carcinoma renal de células claras en el 45% de los pacientes y que, junto a los hemangioblastomas del sistema nervioso, es la causa más importante de mortalidad en estos pacientes; en la actualidad, con la utilización sistemática y periódica del rastreo con

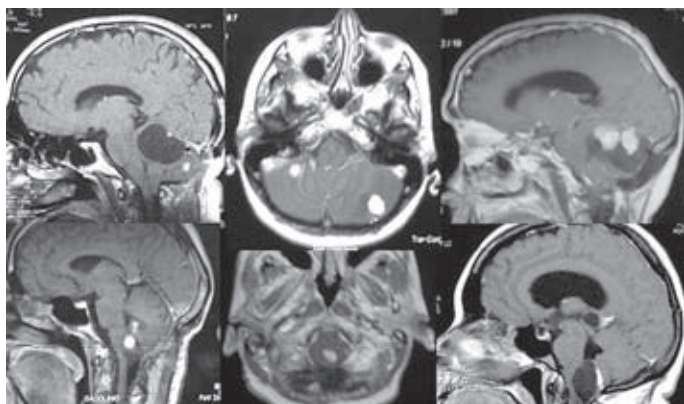


Figura 4. Imágenes de hemangioblastomas múltiples en cerebelo y en tronco del encéfalo en pacientes VHL.

imagen y su diagnóstico precoz se consigue un control adecuado de esta manifestación en la mayor parte de los casos, pudiendo utilizarse como tratamiento cirugías selectivas y ablaciones por radiofrecuencia y una esperanza de vida media próxima ya a la de la población. Los feocromocitomas y paragangliomas afectan a un 20% de los enfermos; hay un subgrupo de pacientes, denominado tipo 2C, en el que esta neoplasia es la única manifestación de la enfermedad. El cistoadenoma de saco endolinfático, en al menos el 6% de los pacientes, puede conducir a la sordera y puede anticiparse mediante el diagnóstico precoz con audiometrías, estudios de imagen periódicos y un tratamiento quirúrgico adecuado. Otras manifestaciones como los quistes pancreáticos, parametrales y epididimarios y las posibles neoplasias neuroendocrinas pancreáticas son mucho menos relevantes. De las lesiones referidas, dos tienen un interés particularmente relevante para el diagnóstico diferencial de las lesiones sugerentes de hemangioblastoma cerebeloso en los pacientes VHL, por su morfología potencialmente similar: las metástasis de carcinoma renal con componente quístico y los cistoadenomas de saco endolinfático protruyentes en las cisternas y en el cerebelo (Fig. 5).

Siguiendo las recomendaciones de los comités de expertos, a todo paciente con diagnóstico de hemangioblastoma se le debe proponer el estudio de rastreo complementario clínico, de imagen y molecular, para comprobar o descartar el diagnóstico de la enfermedad VHL. Asimismo, una vez que se confirma el diagnóstico, y además del tratamiento pertinente de los hemangio-

blastomas de la fosa posterior, se debe proponer al paciente la realización de estudio completo periódico según protocolo consensuado por las conferencias de expertos (*IV RIC Consensus Meeting*, Rochester 2000, www.vhl.org) (Tabla 1).

Teniendo en cuenta estas consideraciones previas, desde un punto de vista práctico se deben destacar ciertos aspectos de interés relevante para el manejo terapéutico de las lesiones de fosa posterior en los pacientes VHL: antes de la programación de la intervención quirúrgica, y teniendo en cuenta el riesgo relevante de sufrir crisis adrenérgicas de elevada gravedad potencial ante cualquier maniobra anestésica o quirúrgica en estos pacientes, debe repetirse el estudio que descarte la presencia simultánea de un tumor paraganglionar/feocromocitoma con actividad funcional, siendo el medio más sensible la determinación de niveles de catecolaminas en orina de 24 h, salvo que se haya excluido con seguridad la posibilidad de esas neoplasias por estudio reciente previo o por el conocimiento de la presencia de un fenotipo tipo 1. Asimismo debe valorarse un eventual deterioro de la función renal, por quistes y neoplasias en el parénquima renal, que pueda interferir con el manejo anestésico y de fluidos en la intervención y en el postoperatorio.

Para la indicación del momento adecuado de tratamiento de los hemangioblastomas en cerebelo y troncoencéfalo debe considerarse el inicio de un cuadro sintomático, el crecimiento de alguna de las lesiones a un volumen que se pueda estimar razonablemente como crítico, y la posible

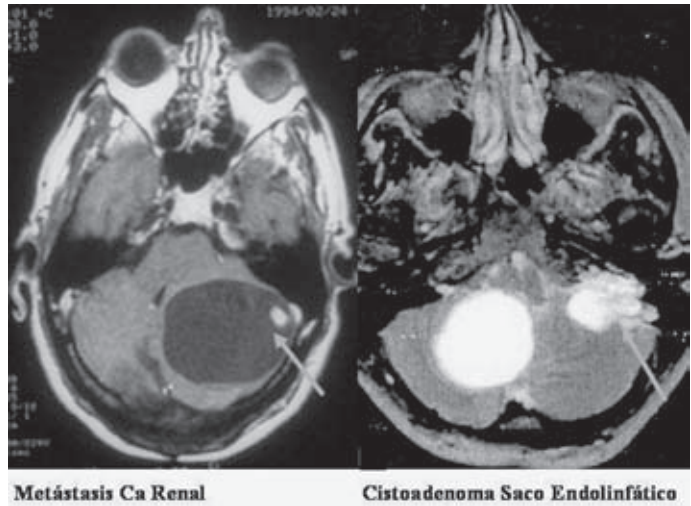


Figura 5. Lesiones en fosa posterior en el diagnóstico diferencial del hemangioblastoma en pacientes VHL.

presencia de otras lesiones accesibles próximas, aunque menos voluminosas y sintomáticas que la lesión que da lugar a la cirugía, para su extirpación en el mismo acto quirúrgico a través del mismo abordaje, ahorrando al paciente intervenciones quirúrgicas repetidas a corto plazo para extirpación de lesiones que en mayor o menor plazo tienen una muy alta probabilidad de crecer y precisar tratamiento. Decidida la intervención

quirúrgica, y teniendo en cuenta la eventualidad de futuras nuevas intervenciones por sucesivos hemangioblastomas, se recomienda un abordaje quirúrgico minucioso en los planos extradurales, aconsejando la craneotomía osteoplástica, y el cierre adecuado y limpio de la duramadre. Naturalmente, se recomienda que la intervención quirúrgica sobre el parénquima nervioso se realice con técnica microquirúrgica selectiva, respetando al máximo el tejido sano y los vasos adyacentes, y utilizando guiado por imagen con navegador y/o con ultrasonidos en el abordaje de las lesiones más profundas, para reducir el riesgo de lesiones incluso menores sobre el tejido cerebeloso sano, ya que debe asumirse que probablemente al paciente se le propondrán nuevas intervenciones quirúrgicas a lo largo de su vida. La técnica recomendada para la tumorectomía es la misma que para el tratamiento de los hemangioblastomas esporádicos (Fig. 6).

Tabla 1. Guía de recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso para el estudio y seguimiento periódico de los pacientes con diagnóstico VH

| | |
|------------|---|
| Nacimiento | - Exploración oftalmológica. Informe al pediatra |
| 2-10 años | - Exploración general y neurológica - Exploración oftalmológica - Catecolaminas |
| 11-19 años | - Exploración general y neurológica - Exploración oftalmológica (semestral) - Catecolaminas - RM cráneo-raquis con contraste (bianual) |
| > 19 años | - Exploración general y neurológica (anual) - Exploración oftalmológica (semestral) - Catecolaminas (anual) - TC (RM/ecografía) abdomen (anual) - RM cráneo-raquis con contraste (bianual) - Audiometría (bianual) |

(IV RIC, Rochester, 2000)

La extirpación segura de los hemangioblastomas a tratar en el tronco del encéfalo es habitualmente más sencilla de lo que estima el neurocirujano general *a priori*, teniendo en cuenta que estas lesiones se localizan habitualmente de forma muy selectiva en el dorso de la región más craneal del bulbo, haciendo prominencia en la superficie pial. Tras sección fina de la pía próxima al nódulo tumoral, éste puede ser disecado cuidadosamente y extirpado en un bloque²⁴, de la forma ya comentada en el capítulo específico sobre el hemangioblastoma.

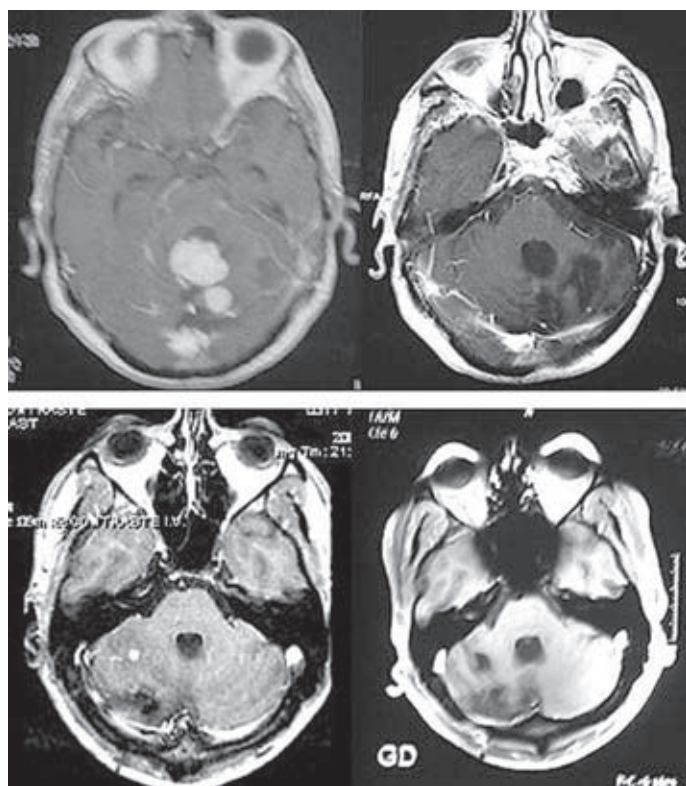


Figura 6. Imágenes preoperatorias (izquierda) y postoperatorias (derecha) en sendos pacientes VHL con hemangioblastomas múltiples en cerebelo, observando la imagen de defecto posquirúrgico limitada a los lechos tumorales.

Un punto de controversia²² es la indicación de tratamiento de los hemangioblastomas en pacientes VHL mediante radiocirugía como tratamiento opcional de primera línea, técnica terapéutica en la que siempre se destaca su menor invasividad ante pacientes que pueden manifestar lesiones múltiples en la fosa posterior, sincrónicas o sucesivas. Reconociendo los datos de efectividad publicados, junto a las limitaciones de tamaño y morfología y la toxicidad descrita, ya comentados en el capítulo 12 al tratar del hemangioblastoma en general, también en esta enfermedad, como en las demás entidades relacionadas con lesión de genes oncosupresores, los paneles de expertos en el manejo de las mismas mantienen el temor de que el eventual efecto genotóxico de la radiación que va a afectar al tejido no tumoral adyacente, y más en caso de tratamientos simultáneos o sucesivos de varias lesiones, actúe promoviendo la «segunda lesión» génica y, con

ello, secundariamente a medio o largo plazo el desarrollo de más tumores de los que ya por la naturaleza de la enfermedad van a producirse. Por esta razón, los mismo expertos⁵ mantienen, por aplicación del principio de precaución, la opinión de que la opción de radiocirugía debe ser restrictiva en el manejo de los pacientes VHL.

Los ensayos dirigidos al tratamiento y control de los hemangioblastomas mediante medicamentos de diseño con actividad antiangiogénica comentados en el capítulo 12 tienen particular interés en la enfermedad de VHL, por la multiplicidad sucesiva de hemangioblastomas y por la posibilidad de controlar también otras manifestaciones como el cáncer renal, no habiéndose aún realizado los estudios adecuados que demuestren su seguridad y efectividad clínicas salvo en casos aislados¹¹, resultando particularmente prometedora el efecto de sunitinib.

EL MEDULOBLASTOMA EN LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS FAMILIARES

Hay dos entidades en las que la susceptibilidad familiar al desarrollo de neoplasias se expresa mediante la mayor frecuencia de meduloblastomas. La más relevante y frecuente es el síndrome de Gorlin o síndrome de carcinoma nevoide de células basales familiar. Mucho menos frecuente es el síndrome de Turcot tipo 2.

El síndrome de Gorlin asocia carcinomas de células basales cutáneos de múltiple localización en pacientes jóvenes, anomalías dentarias y óseas y meduloblastoma cerebeloso. Para el reconocimiento de la entidad se han descrito unos criterios diagnósticos mayores que incluyen, junto a carcinomas de células basales de presentación múltiple y precoz con posible componente nevoide, la presentación de queratoquiste odontogénico, quistes óseos poliostróticos, calcificación de la hoz cerebral en edad joven. Como criterios menores se consideran la presencia de fibroma cardíaco, macrocefalia y el meduloblastoma, que se presenta en el 5-20% de los pacientes afectados⁷. A la vez, se estima que aproximadamente el 2% de los pacientes con meduloblastoma son realmente afectados de síndrome de Gorlin. En estos pacientes, el tumor cerebeloso se caracteriza por su precocidad de presentación (edad media: 2 años) y su variante histológica, en su mayoría del tipo desmoplásico¹. Debe tenerse en cuenta que la administración de RT craneal en estos pacientes se ha seguido de un aumento en la tasa de aparición de neoplasias malignas intracraneales, en particular meduloblastomas y meningiomas anaplásicos, y de mayor número de carcinomas cutáneos^{5,18}.

La incidencia del síndrome de Gorlin es de 1/60.000 nacimientos y se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante. Se relaciona con la alteración del gen *PTCH*, de localización en 9q22.3, que en condiciones normales codifica una proteína con funciones de transporte transmembrana, en relación con la regulación de la proliferación celular durante la embriogénesis del tubo neural participando en la vía Hedgehog. Se ha observado la mutación somática del gen *PTCH* en el 10% de los meduloblastomas estudiados.

El síndrome de Turcot tipo 2 o enfermedad de Lewis tiene una incidencia muy infrecuente,

existiendo pocos casos registrados en la literatura. Asocia la presencia de poliposis múltiple (hasta varios cientos) adenomatosa familiar de colon con el desarrollo de meduloblastoma cerebeloso en edad más tardía de lo habitual (edad media 15 años) que en los pacientes con tumor esporádico. En el 20% de los pacientes, sobre los pólipos se desarrolla un cáncer de colon³.

El síndrome de Turcot 2/Lewis se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante y se relaciona con la mutación del gen *APC*, de localización en 5q21, que codifica para una proteína con actividad funcional sobre el movimiento y adhesión de células madre en el colon, y que interviene en la expresión de ciclina D1 y, con ello, en el control de la división celular. No se han descrito anomalías somáticas del gen *APC* en relación con el desarrollo de meduloblastomas esporádicos.

EL GANGLIOCITOMA DISPLÁSICO DE CEREBELO (ENFERMEDAD DE LHERMITTE-DUCLOS) EN LA ENFERMEDAD DE COWDEN

El gangliocitoma displásico de cerebelo es actualmente considerado como una lesión hamartomatosa, no tumoral, de base congénita, cuyo sustrato anatómico es una hipertrofia de las células de la capa granular del cerebelo. Su diagnóstico es la base del diagnóstico de la enfermedad descrita inicialmente por Lhermitte y Duclos, autores cuyos apellidos formaron el apelativo. Más recientemente se describió la observación de esta lesión cerebelosa en el seno de la enfermedad de Cowden, entidad en la que se asocian lesiones cutáneas, en particular y de forma característica el triquilemoma facial, y los papilomas cutáneos y mucosos, y otras neoplasias extraneurológicas benignas y malignas. En la actualidad, la revisión retrospectiva de casos de gangliocitoma displásico de cerebelo ha permitido comprobar la confirmación de criterios diagnósticos positivos de la enfermedad de Cowden en todos ellos, lo que hace sospechar que la mayoría de los pacientes afectados de enfermedad de Lhermitte-Duclos^{20,21}, si no todos, son realmente afectados de Cowden, y que la presencia de un gangliocitoma displásico cerebeloso no es una entidad por sí misma, sino una manifestación más de la enfermedad de Cowden²⁵. De hecho, la presencia de gangliocitoma displásico

de cerebelo es uno de los criterios diagnósticos actualmente considerados para el diagnóstico de Cowden por el *International Cowden Consortium*²¹ (Tabla 2).

La enfermedad de Cowden se hereda con un patrón autosómico dominante, aunque aproximadamente el 50% de los casos estudiados no tienen antecedentes familiares, por lo que se trata de primeros casos por nueva mutación. Se relaciona con la mutación germinal del gen oncosupresor *PTEN*, con *locus* localizado en 10q23. Este gen codifica en condiciones normales para una proteína de actividad fosfatasa, reguladora de la actividad de cinasas que intervienen en el control del crecimiento, la emigración y la supervivencia celular. Llama la atención que la mutación adquirida, somática, de este gen se ha puesto en relación con la progresión de carcinomas y de las formas más malignas de neoplasias astrocitarias y oligodendrogiales.

En la actualidad se han descrito confirmados al menos 230 casos de Lhermitte-Duclos. La edad preferente de los pacientes en el momento del diagnóstico es en la tercera y cuarta décadas, sin predominio de sexo. El cuadro clínico consiste en un síndrome cerebeloso progresivo junto a un síndrome de hipertensión intracraneal crónica, por masa expansiva cerebelosa habitualmente unilateral. Ocasionalmente pueden añadirse síntomas por hidrocefalia obstructiva en la fosa posterior. La lesión puede cursar de forma asintomática, existiendo hallazgos de autopsia. En el estudio histopatológico de la masa cerebelosa se observa un engrosamiento de las *folia* de la corteza, con hipertrofia de la capa granular cerebelosa, conteniendo células granulares displásicas y engrosadas, ensanchamiento de la capa molecular por la presencia de axones hipertróficos y de células granulares heterotópicas, y atrofia o adelgazamiento de la capa de células de Purkinje^{11,21}. En los estudios de imagen con RM, la lesión se manifiesta en secuencia T1 como un área expansiva, hipointensa, sólida y no captante, que alcanza la superficie del hemisferio cerebeloso, habitualmente de forma unilateral. La imagen característica se observa en secuencia T2, en forma de lesión bien delimitada, brillante, pudiendo presentar una estriación denominada «en rayas de tigre», en relación con el engrosamiento de las laminillas cerebelosas.

El tratamiento del gangliocitoma displásico cerebeloso expansivo, sintomático, es la extirpa-

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de síndrome de Cowden/Lhermitte-Duclos

Criterios mucocutáneos definitivos:

- Seis o más pápulas cutáneas, al menos 3 *Trichilemmomas*
- Pápulas faciales cutáneas más papilomatosis oral
- Papilomatosis oral más queratosis acras/Seis o más queratosis plantares

Criterios indicativos (combinaciones):

- Enfermedad de Lhermitte-Duclos y cáncer de tiroides o mama
- Macrocefalia y cáncer de tiroides o mama
- Un criterio mayor + tres menores, o cuatro menores:
 - CM: Cáncer de mama, carcinoma folicular de tiroides, macrocefalia, enfermedad de L-D (gangliocitoma displásico de cerebelo), carcinoma de endometrio
 - Lesiones tiroideas, retraso mental, hamartomas intestinales, lipomas o fibromas, enfermedad fibroquística de mama, tumores genitourinarios, carcin renal

(Int. Cowden Consortium operative criteria 2000)

ción quirúrgica como una tumoración cerebelosa corticosubcortical sólida, con planificación prequirúrgica de los límites, que pueden no ser evidentes durante el manejo tisular en la intervención quirúrgica²⁰.

Además de la consideración y tratamiento de la lesión expansiva cerebelosa, hay un aspecto particularmente relevante en los pacientes afectos del complejo Cowden - Lhermitte-Duclos. Como se ha mencionado más arriba, los pacientes afectos de Cowden sufren una susceptibilidad particular para el desarrollo de carcinomas, particularmente en mama, tiroides y endometrio. Se estima que las pacientes afectas de Cowden tienen un riesgo del 50% a lo largo de su vida de presentar cáncer de mama, y que el 25% de los pacientes Cowden desarrollarán a lo largo de su vida un cáncer epitelial de tiroides²¹. Por esta razón, se recomienda firmemente que a todos los pacientes con diagnóstico de gangliocitoma displásico cerebeloso se les ofrezca un estudio periódico de rastreo para descartar o diagnosticar precozmente estas neoplasias extraneurológicas para su oportuno tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amlashi SF, Riffaud L, Brassier G, Morandi X. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. A population-based study and review of the literature. *Cancer*. 2003;98:618-24.
2. Bilaniuk LT, Molloy PT, Zimmerman RA, et al. Neurofibromatosis type 1: brain-stem tumours. *Neuroradiology*. 1997;39:642-53.
3. Cavenee WK, Burger PC, Leung SY, Van Meir EG. Turcot syndrome. En: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2007. p. 229-31.
4. De Campos JM, Kusak ME, Klein CJ, Ayerbe J, Sarasa JL, Del Villar A. Intracranial tumors in a cohort of neurofibromatosis type 1 patients. Barcelona: EANO VIII; Neurooncology. 2008 (en prensa).
5. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*. 2006;43:289-94.
6. Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, Slaterry WH III. Distribution on non-vestibular cranial nerve schwannomas in neurofibromatosis 2. *Otol Neurotol*. 2007;28:1083-90.
7. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome: unanswered questions. *L Lab Clin Med*. 1999;134:551-2.
8. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis type 1 and neurofibromatosis type 2. *JAMA*. 1997;278:51-7.
9. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol*. 2005;23:2272-9.
10. Lonser RR, Glenn GM, Walther MCM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
11. Madhusudan S, Deplanque G, Braybrooke JP, et al. Antiangiogenic therapy for Von Hippel-Lindau disease. *JAMA*. 2004;291:943-4.
12. Maher ER, Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine*. 1997;76:381-91.
13. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery*. 2007; 60:460-70.
14. Mauffrey C. Paediatric brainstem gliomas: prognostic factors and management. *J Clin Neurosci*. 2006;13:431-7.
15. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. *Am J Med*. 1964; 36:595-617.
16. Muzumdar DP, Gol A. Acoustic schwannoma and petroclival meningioma occurring as collision tumours: a case report. *J Clin Neurosci*. 2004;11:207-10.
17. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference Statement. *Arch Neurol*. 1988;45:575-8.
18. O'Malley S, Weitman D, Olding M, Sekhar L. Multiple neoplasms following craniocervical irradiation for medulloblastoma in a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Case report. *J Neurosurg*. 1994;86:286-8.
19. Pollack IF, Schultz B, Mulvihill JJ. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Neurology*. 1996;46:1652-60.
20. Pérez-Núñez A, Lagares A, Benítez J, et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: clinical and genetic study in five patients with Lhermitte-Duclos disease and literature review. *Acta Neurochir*. 2004;146:679-90.
21. Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: an update – Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2006;20(1):6.
22. Rowe J, Grainger A, Walton L, Radatz M, Kemeny A. Safety of radiosurgery applied to conditions with abnormal tumor suppressor genes. *Neurosurgery*. 2007;60:860-4.
23. Ullrich NJ, Raja AI, Irons MB, Kieran MW, Goumnerova L. Brain-stem lesions in neurofibromatosis type 1. *Neurosurgery*. 2007;61:762-6.
24. Weil RJ, Lonser RR, DeVroom L, Wanebo JE, Oldfield EH. Surgical management of brain-stem hemangioblastomas in patients with Von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg*. 2003;98:95-105.
25. Yahya R, Mainprize T, Hawkins C, Bilbao JM, Rutka JT. Lhermitte-Duclos disease. En: Berger MS, Prados MD, eds. *Textbook of neurooncology*. Cap 80. Filadelfia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 612-6.

La radiocirugía en el tratamiento de los tumores de la fosa posterior

M.E. Kusak Lambea, N.E. Martínez Moreno y R. Martínez Álvarez

Unidad de Radiocirugía y Neurocirugía Funcional, Hospital Rúber Internacional, Madrid

INTRODUCCIÓN

El término «radiocirugía estereotáxica» fue introducido por Lars Leksell en 1951²³, quien, junto a otros, desarrolló el sistema conocido como GK, con el que se trató al primer paciente en 1967. Hace referencia a la administración de altas dosis de irradiación en una única sesión, sobre un pequeño volumen intracraneal, preservando el parénquima cerebral normal gracias a la rápida caída de dosis periférica. Se utiliza para ello un marco estereotáxico rígidamente fijo al paciente, con estudios de imagen de alta resolución. Recientemente⁴ se han aceptado en esta definición otros sistemas de fijación, otros sistemas de administración como los LINAC y aceleradores de partículas, y la utilización de un número limitado de fracciones, hasta un máximo de cinco. La radiocirugía administrada mediante sistemas basados en LINAC, como el recientemente introducido Cyber Knife® montado sobre un brazo robótico y con control del posicionamiento en tiempo real, pueden ser complementarios, o alternativos, a los tratamientos con GK. Esto es especialmente beneficioso en pacientes cuyos tumores presentan un volumen o una localización para los que un tratamiento fraccionado sea el idóneo.

El procedimiento es realizado por un equipo multidisciplinario, que incluye, entre otros, a neurocirujanos, oncólogos, radioterapeutas, físicos, médicos y neurorradiólogos, y se desarrolla en diferentes etapas: colocación del marco estereotáxico, adquisición de imágenes en condiciones estereotáxicas, planificación del tratamiento y administración del mismo también en condiciones estereotáxicas. Se trata de un procedimiento con corta estancia hospitalaria y reincorporación inmediata a la vida habitual previa del paciente.

Las indicaciones varían según la enfermedad, incluyendo a pacientes con tumores no intervenidos, con recidivas tumorales o con extirpaciones incompletas, ya sea de forma premeditada o por circunstancias intraoperatorias desfavorables que impidan una resección completa. Si se trata de una resección quirúrgica incompleta, los objetivos de la misma deberían incluir una reducción lo mayor posible del volumen tumoral, con la mayor seguridad, evitando al máximo el riesgo de secuelas posquirúrgicas, e intentando establecer un margen de seguridad entre el tumor y las estructuras radiosensibles próximas.

A pesar de la creciente e innegable evidencia acerca de su seguridad y eficacia, quedan aún

Tabla 1. Experiencia en el tratamiento de los tumores de fosa posterior de la Unidad Gamma del Hospital R ber Internacional

| Localizaciones | Diagnóstico |
|---|-------------------------|
| –  ngulo pontocerebeloso y conducto auditivo interno: 651 | – Schwannomas VIII: 581 |
| – Cerebelo: 119 | – Otros schwannomas: 9 |
| – Bulbo – protuberancia: 62 | – Meningiomas: 248 |
| – Tentorio: 74 | – Metástasis: 56 |
| – Pares craneales (exc. VIII): 10 | – Hemangioblastomas: 14 |
| | – Paragangliomas: 48 |
| | – Gliomas: 27 |

algunas «cuestiones pendientes». Es difícil, en ocasiones, y especialmente para los neurocirujanos, aceptar el concepto de «control tumoral» frente al de «extirpación tumoral» y de cómo se define el «control», sobre todo en tumores de lento crecimiento: un volumen sin cambios en un tumor sin velocidad de crecimiento previa conocida  es un tumor controlado? Por otra parte, la ausencia de un diagnóstico histológico es en ocasiones un potencial factor de confusión, especialmente en enfermedades familiares donde este dato puede ser de gran relevancia. También preocupa el papel oncogénico de la radiación y su relevancia en la aparición de segundos tumores, más en pacientes susceptibles (VHL, neurofibromatosis), así como en el de las recidivas locales o en vecindad de los tumores previos. Todos estos factores, que no se deben olvidar, no deben empa nar el efecto y la seguridad demostrados por esta técnica.

RADIOCIRUGÍA EN LOS PRINCIPALES TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR

A pesar de encontrarse los tumores de esta zona entre los que más pueden beneficiarse de este tratamiento, no existen en la literatura consultada publicaciones específicas, encontrándose los tumores de fosa posterior incluidos en las series generales o en las de los distintos diagnósticos que podemos encontrar en esta  rea.

En la serie del Hospital R ber Internacional, entre 4.100 casos tratados entre los años 1993 y abril de 2008, 1.119 corresponden a la fosa posterior. Para su tratamiento se han utilizado los sucesivos modelos de GK, en la actualidad la nueva GK Perfexion[ ] (Tabla 1).

Schwannomas vestibulares

Las estrategias utilizadas hoy en día para el manejo de estos tumores incluyen la observación, el tratamiento microquirúrgico, la radiocirugía y la RT estereotáxica fraccionada. El objetivo debe ser, en cualquier caso, tanto el control tumoral como el mantenimiento de la función, auditiva y facial, sin añadir nueva sintomatología (afectación trigeminal, vértigo, acúfenos...), y, puesto que cualquiera de los tratamientos disponibles en la actualidad no ofrecen, en general, una mejoría sintomática, deberían minimizar al máximo la aparición de complicaciones.

Desde que en 1971 Leksell publico la primera utilización de la radiocirugía estereotáxica en el tratamiento de un paciente con un schwannoma vestibular²⁴, se han tratado en el mundo más de 30.000 casos, existiendo evidencia suficiente de la superioridad de GK en cuanto a la preservación funcional, con unas cifras de control tumoral similares a las de las mejores series microquir rgicas^{45,47} (Tabla 2).

El control tumoral se consigue en aproximadamente el 97% de los casos de pacientes con schwannomas vestibulares unilaterales, con afectación del nervio facial en menos del 1% y pérdida de la audición entre un 0-50%, en relación con la situación funcional previa, el tamaño tumoral, el volumen tratado y la dosis administrada y la recibida por la c clea³³. Otros efectos secundarios con frecuencia de aparición más variable son la afectación del trigémino, los acúfenos y el vértigo. Tanto la afectación del nervio facial como del trigémino est n, asimismo, relacionadas con la dosis recibida y el volumen tratado^{5,7}.

En nuestra experiencia, con 581 casos de schwannoma del VIII par esporádicos tratados,

Tabla 2. Resultados publicados en el tratamiento radioquirúrgico de los schwannomas vestibulares

| Autor | Año | Pacientes | Control tumoral (%) | Afectación facial (%) | Pérdida de audición (%) |
|---------------------------|------|-----------|---------------------|-----------------------|-------------------------|
| Chopra R ⁸ | 2007 | 216 | 98,3 | 0 | 29 |
| Regis J ⁴⁹ | 2007 | 1.500 | 97 | < 1 | 5-50 |
| Hempel JM ¹² | 2006 | 123 | 96,7 | 0 | 18 |
| Lunsford LD ³¹ | 2005 | 829 | 97 | 1 | 21 |
| Regis J ⁴⁷ | 2004 | 1.000 | 97 | 1,3 | 22 |
| Landy ²² | 2004 | 34 | 97 | 0 | 0 |
| Rowe J ⁵¹ | 2003 | 234 | 92 | 1 | 25 |
| Iwai ¹⁵ | 2003 | 51 | 96 | 0 | 41 |
| Litvack ³⁰ | 2003 | 134 | 97 | 0 | 38 |

de los que el 25% habían sido intervenidos previamente, con un seguimiento del 80% (200 casos durante más de 5 años), se ha conseguido un control del crecimiento tumoral del 96%. El volumen medio tratado ha sido de 4,6 cm³. Se ha observado pérdida de audición en un 31%, dos casos de parálisis facial transitoria, e hidrocefalia en cuatro pacientes (Figs. 1 y 2).

No hay que olvidar que hasta un tercio de los pacientes intervenidos quirúrgicamente no vuelven a su situación previa, siendo la mediana del tiempo transcurrido de los que lo hacen de 150 días frente a 3 días para los tratados con radiocirugía⁴⁸. La calidad de vida se ve afectada en ambas situaciones, aunque en mayor medida en los pacientes sometidos a cirugía³⁹. En cuanto al coste económico, teniendo en cuenta tanto el del procedimiento en sí como el derivado del seguimiento, se calcula que mientras las tasas de progresión tumoral se mantengan bajas en los controles a largo plazo, la radiocirugía resulta coste/beneficio eficiente³.

Persiste, sin embargo, cierta discrepancia en cuanto a qué pacientes y en qué situaciones debe utilizarse en primera línea este tratamiento, puesto que los casos óptimos para la radiocirugía lo serían también para la microcirugía, debiendo individualizarse la decisión en función tanto de las circunstancias del paciente como las del medio en que se encuentra. Ya que es difícil llegar a adquirir experiencia quirúrgica para igualar los resultados de las mejores series, los centros en los que traten pacientes con schwannomas del VIII par deben poder ofrecer como alternativa, no dependiente de la habilidad del cirujano, la radiocirugía como primer tratamiento

o como tratamiento complementario tras una cirugía subtotal¹⁰.

Es importante reseñar que el aumento volumétrico de la lesión no es infrecuente tras el tratamiento, sin que ello signifique necesariamente una progresión tumoral, debiendo realizarse estudios seriados para confirmar la evolución posterior y posponer un eventual tratamiento quirúrgico hasta comprobar un crecimiento real. Alrededor de un tercio de los tumores que crecen se mantienen con volúmenes superiores a los del momento del tratamiento, estabilizándose tras ello⁴². En el caso de ser precisa una cirugía tras la radiocirugía se ha referido, en cortas series, una menor tendencia al sangrado y mayor dificultad en la disección del tumor del tronco cerebral o del nervio facial⁵⁵.

Los pacientes con NFII, portadores de una enfermedad de origen genético que les hace susceptibles a la aparición de tumores, presentan dos condicionantes opuestos: por una parte, su susceptibilidad, que podría verse influida negativamente por el efecto oncogénico de la radiación, y por otra, el reto quirúrgico que tanto para el paciente como para su cirujano supone la multiplicidad y cronología de aparición de lesiones. Sin embargo, estudios recientes, con tiempo de seguimiento relativamente prolongado³⁵ muestran que, a pesar de que los resultados no son tan buenos como en los pacientes con schwannomas esporádicos, probablemente en relación con la evolución natural de la enfermedad, se consiguen controles tumorales de 85, 81 y 81% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente, sin haberse observado nuevos tumores radioinducidos ni malignización de los previos. Los resultados

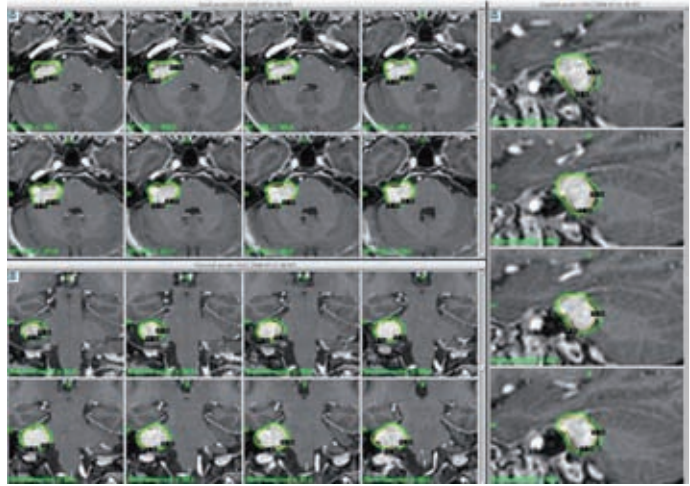


Figura 1. Ejemplo de planificación del tratamiento de un schwannoma vestibular derecho donde se puede apreciar la rápida caída de dosis, con mínima irradiación de las estructuras vecinas.

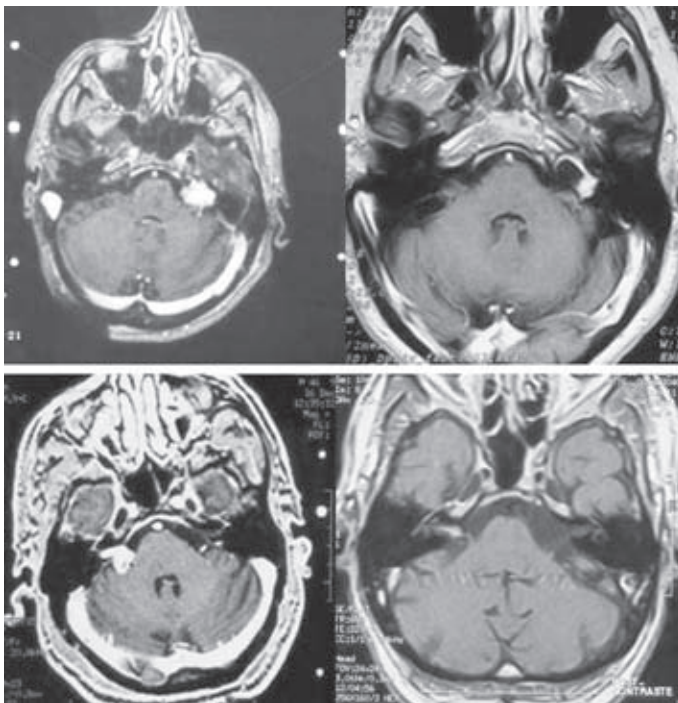


Figura 2. Schwannomas vestibulares en el momento del tratamiento (izquierda) y en el control (derecha) a los 12 años en el caso de las imágenes superiores, y a los 9 años en las inferiores.

funcionales son también algo peores que en los pacientes esporádicos, pero se consigue mantener una audición útil en el 48% a los 5 años, afectándose el nervio facial en un 8% y el trigémino en un 4%. Estos datos corroboran un estudio previo⁵² en el que se estimaba que, a los

8 años de la radiocirugía, un 20% de estos pacientes habrían sido intervenidos, en un 50% los tumores estarían controlados, y el 30% restante se estarían observando ante la sospecha de crecimiento. Por lo tanto, debe considerarse esta opción en pacientes seleccionados, no candida-

Tabla 3. Resultados publicados en el tratamiento radioquirúrgico de los meningiomas, con especial atención a los referentes a la fosa posterior

| Autor | Año | Pacientes/ tumores | Localización | Cirugía previa (%) | Control tumoral (%) | Morbilidad (%) |
|---------------------------|------|-----------------------|--------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| Kondziolka ²⁰ | 2008 | 972/1.045 | Todas | 49 | 97 | 7,7 |
| Park ⁴⁰ | 2006 | 23/23 | Petroclival | 48 | 100 | 0 |
| Zachenhofer ⁵⁸ | 2006 | 36/36 | Base craneal | 69 | 94 | 0 |
| Feigl ¹⁹ | 2005 | 127/142 | Todas | 42 | 96,4 | 8 |
| Kreil ²¹ | 2005 | 200 | Base craneal | 50 | 97,2 | 3,5 |
| Malick ³² | 2005 | 309 | Todas | 42 | 87 | 3 |
| Liscák ²⁸ | 2004 | 192/197 | Base craneal | | 98 | 4,5 |
| Pollock ⁴³ | 2003 | 330/356 | Todas | 42 | 94 | 8 |
| Roche ⁵⁰ | 2003 | 32 | Petroclival | 25 | 100 | 6,25 |

tos quirúrgicos en manos de neurocirujanos expertos en esta enfermedad, en los que haya evidencia de crecimiento tumoral.

Meningiomas

La radiocirugía es en la actualidad una alternativa importante en el tratamiento de los meningiomas, en especial los de la base de cráneo y los relacionados con los senos venosos¹⁹. Ya en 2003, Pollock⁴¹ refería la capacidad de GK para conseguir, tras 64 meses de seguimiento medio, un control tumoral equivalente a una resección Simpson grado I. Coincidiendo con la evolución general, un estudio prospectivo de 4 años mostró que los pacientes seleccionados para radiocirugía frente a los operados eran de mayor edad, eran portadores de tumores de menor tamaño, habían sido tratados previamente y presentaban tumores localizados en el seno cavernoso o petroclivales, siendo estas diferencias significativas²⁶.

En una serie reciente²⁰ en la que se han estudiado 1.045 meningiomas tratados a lo largo de 18 años en 972 pacientes, de los que 307 se encontraban en la fosa posterior, el control tumoral global de los benignos ha sido del 97%, mientras que a los 10 años se encontraban controlados el 91%. En el caso de los meningiomas atípicos y malignos, el control global desciende a 50 y 17%, respectivamente. El 5% de los pacientes precisaron ser intervenidos quirúrgicamente con posterioridad, de media en los 3 años subsiguientes. La morbilidad del tratamiento fue del 7,7%, con edema peritumoral sintomático en

el 4%. Estos resultados hacen que el autor sugiera que la radiocirugía sea el tratamiento «definitivo» para los meningiomas benignos, de tamaño pequeño o moderado, tanto al diagnóstico inicial como en las recidivas. Los resultados globales de las series más relevantes referentes a meningiomas en diferentes localizaciones se refieren en la tabla 3.

Se han tratado en nuestra unidad un total de 813 meningiomas, de los que conocemos la evolución de un 73%, entre los que 198 tenían su localización en la fosa posterior. Entre éstos, el 32% habían sido intervenidos previamente, mientras que el 2% habían recibido RT. El volumen medio ha sido de 11,4 cm³. El 65% de los tumores ha disminuido en volumen, encontrándose estabilizados en el 32%, con un control tumoral global del 97%. La situación clínica no ha variado en el 91%, habiendo mejorado el 2,5%.

En los meningiomas petroclivales se ha demostrado la superioridad en cuanto a menor progresión, menor morbilidad y mejor resultado funcional tras una resección incompleta y tratamiento posterior con radiocirugía⁴⁰, al igual que en los meningiomas de APC⁴⁴.

Los resultados son, en todas las series, muy inferiores en el caso de los meningiomas atípicos y malignos, apareciendo recidivas locales en el margen de las lesiones tratadas y menos frecuentemente en el área irradiada, o a distancia¹³, pudiendo ser utilizada la radiocirugía como tratamiento adyuvante.

En los meningiomas radioinducidos la rápida caída de dosis periférica que se obtiene utilizando

GK permite la nueva irradiación con fines terapéuticos sobre éstos, con buenos resultados^{34,57}.

Metástasis

Las metástasis cerebrales son las neoplasias intracraneales más frecuentes, apareciendo un 20% de ellas en la fosa posterior, un 15% en el cerebelo y el 5% restante en el tronco cerebral. Exceptuando las situaciones en las que es precisa una disminución rápida del efecto expansivo, situación común en metástasis cerebelosas, o en las que sea preciso un diagnóstico histológico, las metástasis intracraneales podrían considerarse los tumores ideales para ser tratados mediante radiocirugía por su multiplicidad, tendencia a ser esféricas, bien delimitadas, no infiltrantes, en general con un diámetro menor de 3 cm y con límites bien definidos con unos adecuados estudios de imagen. Por otra parte, este tratamiento puede ser utilizado en áreas elocuentes o no accesibles al tratamiento quirúrgico, como ocurre en las metástasis del tronco cerebral (Fig. 3).

La radiocirugía puede ser utilizada como tratamiento único o en combinación, tanto con la cirugía como con la RTF. Frente a la cirugía ofrece similar control local, con menor morbilidad y mejor tolerancia al tratarse de una técnica mínimamente invasiva. Frente a la RTF evita los efectos neurocognitivos en los cada vez más frecuentes pacientes con supervivencias prolongadas, ofrece la posibilidad de tratamiento en metástasis tradicionalmente radorresistentes (melanoma, riñón), de nuevos tratamientos en pacientes ya radiados, tanto con RTF como con radiocirugía en otras localizaciones, y en una única sesión frente a tratamientos prolongados. La RTF tras la radiocirugía pretende el tratamiento de las micrometástasis no visibles en el momento del tratamiento, pero añadiría toxicidad a largo plazo. No existe aún consenso en cuanto al efecto de añadir la RTF sobre la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes.

La posibilidad de tratar a estos pacientes mediante radiocirugía hace en muchas ocasiones que el esfuerzo terapéutico para el control de su enfermedad de base se mantenga, siendo así un tratamiento local integrado en un tratamiento oncológico global. Por otra parte, ha recuperado el interés del neurocirujano por las metástasis, tanto a la hora de establecer las indicaciones como intentando conseguir un efecto oncológico

preservando al máximo la función. La tabla 4 presenta los resultados obtenidos de la literatura referidos a metástasis de cualquier origen y de cualquier localización intracraneal, sin especificar fosa posterior.

En las metástasis del tronco cerebral la radiocirugía es un tratamiento de primera línea, consiguiéndose un buen control local, siendo factores de buen pronóstico el tamaño menor de 1 cm³, el buen estado general, la enfermedad sistémica controlada y la histología favorable (no melanoma, no de origen renal)^{14,18}.

En una revisión realizada por la ASTRO acerca del grado de evidencia existente en relación con el papel de la radiocirugía en el tratamiento de las metástasis cerebrales⁵⁷, se concluye que, con un nivel de evidencia I-III, la radiocirugía añadida a la RTF mejora el control local con respecto a la RTF sola en pacientes con hasta tres o cuatro metástasis, de un tamaño menor de 4 cm, mientras que en los portadores de metástasis únicas la adición de la radiocirugía mejora la supervivencia¹. Por otra parte, con el mismo grado de evidencia, el control de las lesiones cerebrales, tanto local como a distancia, es peor si se omite la RTF, aunque la supervivencia global no se modifica.

En un estudio prospectivo aleatorizado del RTOG, para valorar el potencial efecto beneficioso de la radiocirugía añadida a la RTF frente a la RTF exclusivamente, se observó un claro beneficio del tratamiento combinado en los pacientes con metástasis única no resecable¹. El KPS mejoraba o se estabilizaba a los 6 meses en los pacientes que habían recibido radiocirugía frente a los que sólo habían recibido RTF. Como factores favorables en relación con una mejor supervivencia se encontraron la clase 1 de RPA y una histología no desfavorable (tumores no radorresistentes clásicamente).

Con el fin de minimizar los potenciales efectos tardíos de la RT holocraneal se ha intentado valorar, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, la utilización de la radiocirugía estereotáxica inicialmente, o tras la cirugía, dejando la RTF como tratamiento de rescate, sin observarse ningún beneficio en cuanto a supervivencia global al añadir RTF^{2,16,53}.

En nuestra serie existen 56 metástasis tratadas en la fosa posterior, con un seguimiento medio de 12 meses en el 56,9% de los casos y un volumen medio de 9,9 cm³. El 20% habían

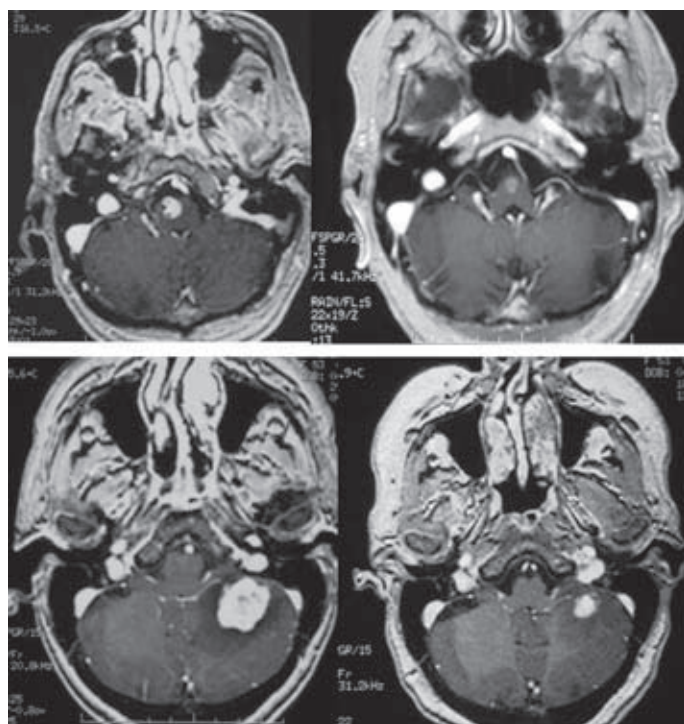


Figura 3. Metástasis de tronco y cerebelo en el momento del tratamiento y a los 4 años y 6 meses de seguimiento, respectivamente.

sido previamente intervenidos, mientras que el 45% habían recibido RT holocraneal. Durante el periodo de seguimiento, y en relación con el volumen, un 4% habían aumentado de tamaño, un 26% se habían estabilizado, un 57% habían disminuido y un 13% habían desaparecido.

Paragangliomas

Los paragangliomas yugulotimpánicos son, por su gran vascularización, y por la dificultad

de su extirpación sin secuelas por afectación de pares craneales bajos, tumores idóneos para ser tratados mediante radiocirugía. Están siendo tratados mediante GK desde principios de la década de 1990, apareciendo la primera serie publicada en 1995, siendo todas las aparecidas de pocos casos, la mayor con 18, y en general con seguimientos cortos. Todas ellas demuestran un buen control tumoral, con disminución o estabilización volumétrica, con escasa o nula toxicidad²⁵. En una de las series con mayor número

Tabla 4. Resultados publicados en el tratamiento radioquirúrgico de las metástasis cerebrales

| Autor | Año | Pacientes | Tipo tumor | Control tumoral (%) | Supervivencia (meses) |
|------------------------|------|-----------|------------------|---------------------|-----------------------|
| Chang ⁶ | 2005 | 264 | Radiorresistente | 72,7 | 7,5 |
| Gerosa ¹¹ | 2005 | 836 | Pulmón | 94 | 14,5 |
| Lippitz ²⁷ | 2004 | 215 | Varios | 89 | 7,8-13,7 |
| Muacevic ³⁸ | 2004 | 151 | Mama | 94 | 10 |
| Simonová ⁵⁶ | 2003 | 400 | Varios | 90 | 8 |
| Serizawa ⁵⁶ | 2003 | 231 | Pulmón | 96,5 | 7,7 |

de casos, multicéntrica, publicada por Liscák²⁹, en la que participó nuestra unidad, se obtuvo un control tumoral del 100%, con disminución de audición en tres de sus 14 pacientes, sin afectación de otros pares craneales. Los escépticos con este tipo de tratamiento hacen referencia a la necesidad de realizar seguimientos a largo plazo para confirmar su eficacia, dado el lento crecimiento de estas lesiones, olvidando que, por el momento, sus resultados funcionales son muy superiores a las mejores series quirúrgicas.

Entre los pacientes tratados en el hospital Rüber Internacional de Madrid hay 47 paragangliomas, con un volumen medio de 14,4 cm³ y un seguimiento del 73% de los casos, que en un 42% ha sido mayor de 5 años. Se ha conseguido un control del crecimiento tumoral del 97%, con una reducción volumétrica en el 71% y una estabilización en el 26% restante. Un 35% habían sido previamente intervenidos, y un 5% habían recibido RT previa con LINAC. Clínicamente, se ha observado una mejoría de la afectación de pares bajos en dos casos, con empeoramiento de la audición en un caso y de la disfagia en otro. El 88% ha permanecido sin cambios funcionales.

Hemangioblastomas

Estos tumores se consideraron inicialmente como ideales para el tratamiento con radiocirugía, dado que son tumores vasculares, suelen tener un tamaño pequeño, se encuentran con frecuencia en zonas poco accesibles quirúrgicamente, y son a menudo múltiples en el contexto de la enfermedad de VHL. Se conoce la efectividad de la radiocirugía en el control del hemangioblastoma desde 1993, habiéndose publicado sus resultados en diversas series con lesiones esporádicas y/o en el contexto de VHL, sólidas y quísticas, y en primera línea de tratamiento o en recidivas y restos tumorales, todas ellas con un escaso número de pacientes. El control tumoral se consigue en aproximadamente un 80% de los casos, con una reducción volumétrica en un 50% de los mismos y una estabilización en el 30% restante. Al aumentar la experiencia se ha comprobado que no todos los hemangioblastomas son ideales para este tratamiento, obteniéndose los mejores resultados en tumores pequeños, menores de 2 cm de diámetro, en tumores sólidos, sin quiste asocia-

do, y cuando se administran dosis superiores de radiación. Se ha referido que entre el 30-60% de los tumores con quiste asociado progresan volumétricamente, recomendándose para ellos el tratamiento quirúrgico por el riesgo de progresión clínica asociada al crecimiento del quiste. La toxicidad relacionada con el tratamiento, edema peritumoral, y radionecrosis, se ha observado en hasta un 20% de los pacientes, en relación con dosis de irradiación mayores, tratamientos múltiples o localización troncocefálica, siendo menor en tratamientos únicos de lesiones cerebelosas^{17,36}.

Hemos tratado 14 hemangioblastomas, con un volumen medio de 5 cm³, y una media de seguimiento de 48 meses en el 74% de los casos en los que conocemos la evolución. Nueve pacientes habían sido intervenidos previamente. Nueve tumores se encuentran controlados, cinco con reducción volumétrica y cuatro estabilizados, habiendo aumentado el volumen en dos.

En el contexto de la enfermedad de VHL, debe valorarse cuidadosamente la irradiación, no sólo por su origen genético que confiere al paciente una mayor susceptibilidad para el desarrollo de nuevos tumores, sino también por la eventual necesidad de tratamientos múltiples con el consiguiente aumento de la toxicidad y la posibilidad de estar tratando otras lesiones (metástasis de carcinoma renal) con imágenes muy similares e indistinguibles de las del hemangioblastoma. Por otra parte, no es infrecuente que los afectados por esta enfermedad opten por este tratamiento tras múltiples sesiones quirúrgicas y la imposibilidad o rechazo a ser nuevamente intervenidos, siendo en estos casos la radiocirugía una alternativa útil, aunque paliativa y con eficacia limitada, puesto que no modifica la evolución natural de la enfermedad⁴⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665-72.
2. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs. stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483-91.
3. Banerjee R, Moriarty JP, Foote RL, Pollock BE. Comparison of the surgical and follow-up costs associated with microsurgical resection and stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2008;108(6):1220-4.

4. Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, et al.; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons Washington Committee Stereotactic Radiosurgery Task Force. Stereotactic radiosurgery: an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg.* 2007;106(1):1-5.
5. Beegle RD, Friedman WA, Bova FJ. Effect of treatment plan quality on outcomes after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2007;107(5):913-6.
6. Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ 3rd, et al. Outcome variation among "radioresistant" brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2005;56(5):936-45; discussion 936-45.
7. Chihara Y, Ito K, Sugasawa K, Shin M. Neurological complications after acoustic neuroma radiosurgery: revised risk factors based on long-term follow-up. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007;559:65-70.
8. Chopra R, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):845-51.
9. Feigl GC, Bundschuh O, Gharabaghi A, Samii M, Horstmann GA. Volume reduction in meningiomas after Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2005;102:189-94.
10. Ganz JC. Surgery or Gamma Knife. *J Neurosurg.* 2007;106(5):937-8; author reply 938. Comment on: *J Neurosurg.* 2006;105(4):527-35.
11. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Tomazzoli L, Bricolo A. Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by Gamma Knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2005;102 Suppl:75-80.
12. Hempel JM, Hempel E, Wowra B, Schichor C, Muacevic A, Riederer A. Functional outcome after Gamma Knife treatment in vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(8):714-8.
13. Huffmann BC, Reinacher PC, Gilsbach JM. Gamma Knife surgery for atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2005;102:283-6.
14. Hussain A, Brown PD, Stafford SL, Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for brain-stem metastases: survival, tumor control, and patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Epub 8 Nov 2006.
15. Iwai Y, Yamanaka K, Shiotani M, Uyama T. Radiosurgery for acoustic neuromas: results of low-dose treatment. *Neurosurgery.* 2003;53(2):282-8.
16. Iwai Y, Yamanaka K, Yasui T. Boost radiosurgery for treatment of brain metastases after surgical resections. *Surg Neurol.* 2008;69(2):181-6; discussion 186.
17. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, Flickinger JC, Pollock BE, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir.* 2000;142:641-4.
18. Kased N, Huang K, Nakamura JL, et al. Gamma Knife radiosurgery for brain-stem metastases: the UCSF experience. *J Neurooncol.* 2008;86(2):195-205.
19. Kondziolka D, Narendra N, Flickinger JC, Niranjan A, Maitz AH, Lunsford LD. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery.* 2003;53:815-22.
20. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery.* 2008;62(1):53-8; discussion 58-60.
21. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long-term experience of Gamma Knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(10):1425-30.
22. Landy HJ, Markoe AM, Wu X, et al. Safety and efficacy of tiered limited-dose Gamma Knife radiosurgery for unilateral acoustic neuroma. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(4):147-52.
23. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102:3316-9.
24. Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumors. *Acta Chir Scand.* 1971;137:763-5.
25. Li G, Chang S, Adler JR Jr, Lim M. Irradiation of glomus jugulare tumors: a historical perspective. *Neurosurg Focus.* 2007;23(6):13.
26. Linskey ME, Davis SA, Ratanatharathorn V. Relative roles of microsurgery and stereotactic radiosurgery for the treatment of patients with cranial meningiomas: a single-surgeon 4-year integrated experience with both modalities. *J Neurosurg.* 2005;102:59-70.
27. Lippitz BE, Kraepelien T, Hautanen K, et al. Gamma Knife radiosurgery for patients with multiple cerebral metastases. *Acta Neurochir (Suppl).* 2004;91:79-87.
28. Liscák R, Kollová A, Vladyka V, Simonová G, Novotný J Jr. Gamma Knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta Neurochir (Suppl).* 2004;91:65-74.
29. Liscák R, Vladyka V, Wowra B, et al. Gamma Knife radiosurgery of the glomus jugulare tumor: early multicentre experience. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141:1141-6.
30. Litvack ZN, Noren G, Chougule PB, Zheng Z. Preservation of functional hearing after Gamma Knife surgery for vestibular schwannoma. *Neurosurg Focus.* 2003;14(5):3.
31. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg (Suppl).* 2005;102:195-9.
32. Malik I, Rowe JG, Walton L, Radatz MWR, Kemeny AA. The use of stereotactic radiosurgery in the management of meningiomas. *Br J Neurosurgery.* 2005;19(1):13-20.
33. Massager N, Nissim O, Delbrouck C, et al. Irradiation of cochlear structures during vestibular schwannoma radiosurgery and associated hearing outcome. *J Neurosurg.* 2007;107(4):733-9.
34. Mathiesen T. Radiation-induced meningiomas: the paradox of radiation treatment. *Neurosurg Focus.* 2008;24(5):7.
35. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: summary of experience with neurofibromatosis type 2: an analysis of tumor control, complications, and hearing preservation rates. *Neurosurgery.* 2007;60(3):460-8; discussion 468-70.
36. Matsunaga S, Shuto T, Inomori S, Fujino H, Yamamoto I. Gamma Knife radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Acta Neurochir.* 2007;149:1007-13.
37. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):37-46.
38. Muacevic A, Kreth FW, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 2004;100(8):1705-11.
39. Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M. Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or Gamma Knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2005;56(5):927-35; discussion 927-35.
40. Park CK, Jung HW, Kim JE, Paek SH, Kim DG. The selection of the optimal therapeutic strategy for petroclival meningiomas. *Surg Neurol.* 2006;66(2):160-5.
41. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):1000-5.
42. Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery.* 2006;58(2):241-8; discussion 241-8.
43. Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results. *Neurosurg Focus.* 2003;14(5):4.
44. Pollock BE, Link MJ, Foote RL, Stafford SL, Brown PD, Schomberg PJ. Radiosurgery as primary management for meningiomas extending into the internal auditory canal. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(2-3):98-103.

Tumores de la fosa posterior

45. Pollock BE, Driscoll CL, Foote RL, et al. Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2006;59(1):77-85; discussion 77-85.
46. Rajaraman C, Rowe JG, Walton L, Malik I, Radatz M, Kemeny AA. Treatment options for Von Hippel-Lindau's haemangioblastomatosis: the role of Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Br J Neurosurg*. 2004;18(4):338-42.
47. Régis J, Delsanti C, Roche PH, Thomassin JM, Pellet W. Functional outcomes of radiosurgical treatment of vestibular schwannomas: 1000 successive cases and review of the literature. *Neurochirurgie*. 2004;50(2-3 Pt 2):301-11.
48. Régis J, Pellet W, Delsanti C, et al. Functional outcome after Gamma Knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2002;97(5):1091-100.
49. Régis J, Roche PH, Delsanti C, et al. Modern management of vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg*. 2007;20:129-41.
50. Roche PH, Pellet W, Fuentes S, Thomassin JM, Régis J. Gamma Knife radiosurgical management of petroclival meningiomas results and indications. *Acta Neurochir*. 2003;145(10):883-8.
51. Rowe JG, Radatz MW, Walton L, Hampshire A, Seaman S, Kemeny AA. Gamma knife stereotactic radiosurgery for unilateral acoustic neuromas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(11):1536-42.
52. Rowe JG, Radatz MW, Walton L, Soanes T, Rodgers J, Kemeny AA. Clinical experience with Gamma Knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*. 2003;74(9):1288-93.
53. Sawrie SM, Guthrie BI, Spencer SA. Predictors of distant brain recurrence for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiosurgery alone. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2008;70(1):181-6.
54. Serizawa T, Ono J, Iuchi T, et al. Gamma Knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer. *Japanese J Neurosurgery*. 2003;12(1):3-9.
55. Shuto T, Inomori S, Matsunaga S, Fujino H. Microsurgery for vestibular schwannoma after Gamma Knife radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(3):229-34; discussion 234.
56. Simonová G, Roman L. Radiosurgery in the treatment of malignant brain tumors. *Expert Rev Anticancer Therapy*. 2003;3(6):879-90.
57. Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, Fraifeld S, Spektor S. Radiation-induced meningioma. *Neurosurg Focus*. 2008;24(5):6; discussion E6.
58. Zachenhofer I, Wolfsberger S, Aichholzer M, et al. Gamma knife radiosurgery for cranial base meningiomas: experience of tumor control, clinical course, and morbidity in a follow-up of more than 8 years. *Neurosurgery*. 2006;58(1):28-36.