

Epilepsia asociada a tumores neuroepiteliales disembrionarios

Servicio de Neurocirugía
Hospital Clínica Puerta de Hierro
Madrid

Cincu A.
Pedrosa M.
Parajón A.

Hace tan sólo diez años Deumas-Duport y col., tras revisar los hallazgos anatomopatológicos correspondientes a las lesiones corticales en una serie de 39 pacientes jóvenes con crisis epilépticas rebeldes al tratamiento médico, describieron una nueva entidad anatomoclínica bajo la denominación de «tumor neuroepitelial disembrionario» (TND). Dicha entidad ha sido incluida recientemente en la clasificación de tumores cerebrales de la OMS y desde el punto de vista clínico, sus principales características vienen definidas por el hecho de que los pacientes suelen ser adolescentes o adultos jóvenes, que presentan siempre una larga historia de crisis epilépticas rebeldes al tratamiento médico. Las técnicas de diagnóstico por imagen muestran lesiones corticales supratentoriales, de aspecto tumoral, que suelen afectar al lóbulo temporal, o en menor medida, al lóbulo frontal. Estas lesiones adoptan por lo general una morfología nodular, sin edema adyacente, presentan a veces un componente quístico o calcificaciones y con frecuencia deforman el cráneo adyacente, lo que traduce tanto su cronocidad como su carácter expansivo. El estudio histológico muestra la existencia de nódulos intracorticales compuestos por células de aspecto neuronal y por otras, de menor tamaño, generalmente interpretadas como de tipo oligodendroglial. En algunos de los nódulos se aprecian células de aspecto astrocitario, y una estructura histológica similar a la que se observa en los astrocitomas cerebelosos infantiles. Un detalle característico es la presencia de gran cantidad de mucopolisacáridos ácidos en los nódulos, lo que hace que muchas veces se aprecien células de aspecto neuronal flotando en una matriz mucoide, lo que ha llegado a ser uno de los detalles más característicos para establecer el diagnóstico. En la vecindad de estas lesiones la corteza cerebral suele mostrar una desorganización neuronal, lo que apoya la naturaleza en

cierto modo displásica de esta entidad. Como denominador común en los casos descritos, la extirpación quirúrgica consigue suprimir o reducir considerablemente las crisis epilépticas y nunca se ha constatado recidiva tumoral, aun en los casos de extirpación subtotal.

En el momento actual la experiencia acerca de los tumores neuroepiteliales disembrionarios (TND) es relativamente escasa, ya que en las series más numerosas se repiten casos procedentes de hospital Sainte Anne de París y de la Clínica Mayo, ya recogidos por Dumas-Duport y col., en 1988, y que han sido estudiados desde diversos aspectos anatomopatológicos. A pesar de ello, una revisión de la literatura desde la primera descripción de estos tumores permite afirmar que se han diagnosticado como tales más de un centenar de casos diferentes, lo que ha permitido individualizar esta entidad desde el punto de vista anatomoclínico. La aportación de nuestra experiencia con cuatro casos de TND intervenidos quirúrgicamente con la finalidad de control de crisis epilépticas, y la discusión anatomopatológica de esta entidad, constituye el objeto de la presente comunicación.

ASPECTOS CLÍNICOS

Se muestra a continuación un breve resumen de uno de nuestros casos, que puede ser considerado como característico de esta entidad.

Paciente varón de 29 años, con crisis parciales motoras, a veces secundariamente generalizadas, y crisis versivas, desde la edad de 9 años. En el momento de ser remitido a nuestro servicio para valoración quirúrgica, se considera, que las crisis son de difícil control farmacológico, y se manifiestan con una frecuencia de 2-3 al día. El estudio

EEG mostraba signos de sufrimiento distribuidos por hemisferio derecho, con predominio frontal y temporal. En RM se había apreciado, en localización pre-rolándica derecha, una lesión cortical, de morfología gliforma, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, con captación de contraste paramagnético y deformación del hueso. Con el diagnóstico de posible astrocitoma de bajo grado o de hematoma cortical, se procedió a la extirpación quirúrgica de dicha lesión, apreciándose en el acto quirúrgico que correspondía a una circunvolución patológicamente engrosada en cuyo interior estaba englobado un nódulo de aspecto tumoral. Seis meses después el paciente está asintomático y refiere que tan sólo ha tenido una crisis parcial a lo largo de este tiempo.

ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En nuestros cuatro casos, la corteza cerebral reseca fue estudiada histológicamente, utilizando tanto técnicas convencionales (hematoxilina-sosina y PAS) como técnicas inmunohistoquímicas (proteína gliofibrilar, sinaptofisina, proteína NB-94) y de microscopía electrónica. Este estudio fue realizado en el Laboratorio de la Unidad de Investigación en Neurociencias que la Fundación MAPFRE Medicina tiene ubicada en nuestro hospital.

Como hallazgos característicos cabe destacar que, en todos los casos, las circunvoluciones extirpadas estaban constituidas por una corteza cerebral displásica, con desorganización de capas neuronales y gliosis, destacando la presencia de nódulos de células de pequeño tamaño, con apariencia oligodendroglial, frecuentemente dispuestas en torno a los vasos sanguíneos y coexistiendo con células de mayor tamaño, de morfología claramente neuronal. En las zonas más superiores de la corteza se apreciaban áreas con aspecto microquístico y contenido mucoide PAS+, siendo frecuente la observación de neuronas que parecían estar «flotando» en estos espacios microquísticos. En los nódulos tumorales se observaron con frecuencia microcalcificaciones en el seno de un estroma laxo en el que existían células pequeñas de aspecto oligodendroglial y astrocitos reactivos. Estos hallazgos permitieron establecer un diagnóstico anatomopatológico de TND.

Desde el punto de vista de las técnicas inmunohistoquímicas, en todos los casos se pudo constatar intensa positividad a la sinaptofisina sobre las células pequeñas, de aspecto oligodendroglial, que constituían la población celular más nu-

merosa de los nódulos tumorales, existiendo también positividad, aunque en mayor grado, sobre neuronas correspondientes a los nódulos más superficiales de la corteza y que se mostraban como inmersas en la matriz mucoide característica de los nódulos del tumor. La proteína gliofibrilar fue positiva sobre astrocitos de la sustancia blanca subcortical y sobre células de los nódulos tumorales que fueron interpretadas morfológicamente como astrocitos reactivos. La proteína NB-84 permitió detectar en uno de los casos una débil positividad sobre algunas células pequeñas presentes en los nódulos tumorales.

Los estudios de microscopía electrónica, realizados con la colaboración del Departamento de Biología Celular de la Universidad Complutense, se centraron en la identificación de las células de aspecto oligodendroglial, apreciándose que dichas células mostraban un núcleo redondeado y un citoplasma escaso, con un aparato de Golgi y un retículo endoplásmico moderadamente desarrollado. Tanto en el citoplasma celular como en las prolongaciones se observaron ocasionalmente microtúbulos y gránulos electrodensos con un diámetro aproximado de 80 nm. Junto a estas células se identificaban otras de mayor tamaño, con clara morfología neuronal.

DISCUSIÓN

Nuestros casos corresponden a pacientes jóvenes, con una historia de larga evolución de crisis epilépticas rebeldes al tratamiento médico, y cumplen los criterios clínicos y anatomopatológicos que han sido aceptados previamente para establecer un diagnóstico de tumor neuroepitelial disembrionoplásico.

Datos clínicos

Una revisión de la literatura muestra que los casos de TND previamente descritos, al igual que los nuestros, presentan una historia de crisis epilépticas que se iniciaron en la infancia (hacia los 9 años, como media). La Figura 1 muestra la distribución por edades, en el momento de la cirugía, de 40 pacientes recogidos a partir de diversas series.

Es obvio que se trata de un tumor propio de adolescentes y adultos jóvenes, aunque se han descrito casos diagnosticados en pacientes adultos e incluso de edad avanzada, como el caso descrito por Leung y col., con 50 años; el de Sato y

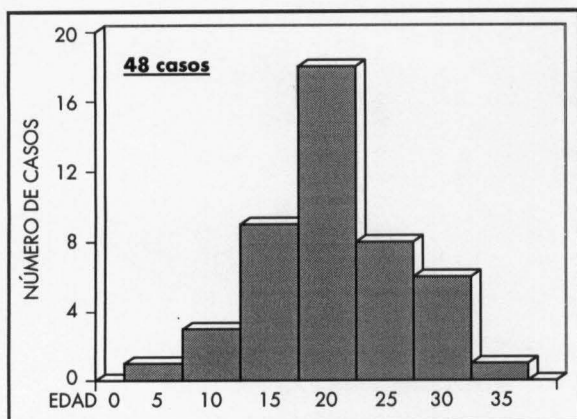


Figura 1

col., con 55 años; o el de Gottchalk y col., que fue diagnosticado a los 75 años, con una historia de crisis convulsivas durante más de 60 años. En cuanto al sexo, ya en la serie original de Daumas-Dupot, con 30 casos, se señala un predominio masculino (23/16), lo que también se recoge en otras series, como la de Koelner y Dillon (5/1). Nuestros casos vienen a confirmar estas apreciaciones.

Por lo general, la ausencia de un claro síndrome de hipertensión intracraneal parece ser la norma y la sintomatología consiste únicamente en crisis epilépticas, casi siempre en forma de crisis parciales complejas y de difícil control farmacológico. A pesar de ello, en algunos casos se ha señalado la presencia de cefaleas e incluso se ha observado edema de papila en el examen del fondo de ojo. En un caso, publicado por Soto y col., el tumor se asociaba a un cuadro psicótico.

En cuanto a los datos de diagnóstico por imagen, generalmente los hallazgos de TAC en estas lesiones consisten en masas hipodensas, que no suelen captar contraste (sólo el 20% de los casos en la serie original de Daumas y col. mostraron áreas de refuerzo focal) y que pueden mostrar hiperdensidades correspondientes a zonas de microcalcificación. La técnica de elección para el diagnóstico consistía en la resonancia magnética y en ella, nuestros casos presentaban lesiones corticales nodulares, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, con refuerzo tras la administración de contraste paramagnético en uno de los pacientes. Este patrón es similar al descrito en observaciones previas acerca de estos tumores, que muestran hiposeñal en fase T1, hiperseñal en fase T2 y captación de contraste aproximadamente en el 50% de los casos. Un hecho que hay que destacar es el abombamiento del hueso craneal

adyacente, interpretado como consecuencia de un efecto expansivo de lenta evolución, hallazgo recogido en dos de nuestros cuatro casos y en un alto porcentaje de los casos previamente publicados.

Curso evolutivo y pronóstico

En todas las descripciones previas acerca de estas lesiones, se acepta que la extirpación quirúrgica consigue un magnífico resultado funcional con el que se logra la desaparición de las crisis o una reducción significativa de las mismas. Por otra parte, en cuanto al pronóstico biológico de la lesión en sí, también se acepta que aun en el caso de extirpaciones incompletas, no existe nunca recidiva o transformación hacia formas malignas por lo que cabe aceptar que estas lesiones se comportan biológicamente como hematomas más que como auténticos tumores y no existe ninguna indicación para la administración de quimioterapia o radioterapia tras la cirugía. No obstante, en algunos casos se han descrito mitosis y células con positividad a los antígenos de proliferación celular, lo que sugiere la conveniencia de un control evolutivo.

Datos anatomopatológicos

Aunque desde el punto de vista morfológico esta entidad parece razonablemente definida, y se caracteriza por la asociación de áreas de displasia cortical y nódulos tumorales con carácter expansivo, creemos que aún existen serias dudas acerca de la exacta naturaleza de los elementos neoplásicos, habiéndose planteado por algunos autores su posible naturaleza neuronal, lo que llevaría a incluir estos tumores junto con los neurocitomas centrales, interpretación que parece lógica a la vista de nuestros propios hallazgos anatomopatológicos. De hecho, las células predominantes en los TND son de pequeño tamaño, con una morfología que recuerda a las células de oligodendroglia, pero cuyo estudio inmunohistoquímico (intensa positividad a la sinaptofisina) y ultraestructural (signos de diferenciación neuronal) permite establecer su naturaleza neuroblástica. Además, a favor de esta interpretación estaría el hallazgo en uno de nuestros casos de células marcadas para la proteína NB-84, un marcador de células neuroblásticas indiferenciadas cuya presencia hemos podido demostrar recientemente en tumores cerebrales experimentales constituidos histológicamente por células pequeñas, redondea-

das, muy similares a las que constituyen el elemento predominante de los TND y que, sin embargo, muestran inmunohistoquímica y ultraestructuralmente, signos de diferenciación neuroblástica. Por otra parte, es bien conocido, desde la individualización por Hassoun y col., en 1982, de los neurocitomas centrales, que las células de estos tumores, a pesar de su naturaleza neuronal, muestran en la microscopía óptica una morfología similar a la que presentan las células que constituyen los oligodendrogliomas. Teniendo en cuenta estos datos creemos que los llamados «tumores neuroepiteliales disembrionarios» pueden ser considerados como auténticos neurocitomas centrales, desarrollados a expensas de células de naturaleza neuroblástica perteneciente a la capa germinal subpial. Esta opinión se basa en el hecho de que el elemento celular predominante en estos tumores muestra una clara diferenciación neurocítica, tanto desde el punto de vista inmunohistoquímico como ultraestructural, y aunque existan en los nódulos tumorales células de naturaleza astrocitaria, estas células deben ser interpretadas, al igual que ocurre en los neurocitomas intraventriculares, como astrocitos reactivos atrapados en el tumor. Es cierto, sin embargo, que los TND muestran unas ciertas peculiaridades anatomopatológicas, como son la presencia de una matiz mucoso característica, disposición nodular intracortical de las lesiones y la existencia de una displasia cortical asociada. Todo ello nos debería llevar, en nuestra opinión, a considerar estas neoplasias como un subtipo de los neurocitomas centrales, ocupando las células tumorales un lugar intermedio de diferenciación entre los típicos neurocitomas y los gangliocitomas. También en cuenta la benignidad de estos tumores, su carácter juvenil y que frecuentemente se asocian con una estratificación displásica de las neuronas corticales, creemos que la denominación de «neurocitomas disembrionarios» podría ser más adecuada que la de «tumores neuroepiteliales disembrionarios», ya que esta denominación permitiría expresar no sólo el carácter disembrionario del tumor, sino también la exacta naturaleza de las células neoplásicas.

EN RESUMEN

Los llamados «tumores neuroepiteliales disembrionarios» (TND) fueron individualizados en 1988 por Dumas-Duport y col. Clínicamente se manifiestan por una historia de larga duración consistente en crisis epilépticas rebeldes al trata-

miento médico. Anatomopatológicamente sus células predominantes son de pequeño tamaño, con aspecto similar, desde el punto de vista de la microscopía óptica, al de las células de oligodendroglia, y se asocian a alteraciones neuronales, con desorganización de la corteza cerebral. En la presente comunicación se aporta nuestra experiencia con cuatro casos de TND y se revisan los aspectos anatomoclínicos de esta entidad. Nuestros hallazgos confirman observaciones previas en el sentido de que estas neoplasias son biológicamente benignas y constituyen básicamente lesiones epileptogénicas susceptibles de ser tratadas quirúrgicamente con magníficos resultados. Por otra parte, el estudio anatomopatológico realizado en nuestros casos demuestra la naturaleza neuronal de estos tumores, lo que, unido a observaciones recogidas en la literatura, nos lleva a sugerir que los llamados «tumores neuroepiteliales disembrionarios» deberían ser reclasificados como «neurocitomas disembrionarios».

BIBLIOGRAFÍA

- DAUMAS-DUPORT C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol*, 1993; 3: 283-295.
- DAUMAS-DUPORT C, SCHEITAUER B W, CHODKLEWICZ J P, LAWS E R Jr, VEDRENNE C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: A surgical curable tumor of young patients with intractable partial seizure. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery*, 1988; 23: 545-556.
- GTTSCHAKLK J, KORVES M, SKOTZEK-KONRAD B, GOEBEL S, CERVÓS-NAVARRO J. Dysembryoplastic neuroepithelial micro-tumor in a 75-year-old patient with long-standing epilepsy. *Clin Neuropathol*, 1993; 12: 175-178.
- HASHIZUMA K, TANAKA T, DEITS G, et al. Clinicopathological features of dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT). Four cases report. *No Shinkei Geka*, 1994; 22: 743-748.
- HASSOUN J, GAMBERELI D, GRISOLI F, et al. Central neurocytoma. An electron microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol*, 1982; 56: 151-156.
- HIROSE T, SCHEITAUER B W, LOPES M B, VANDEN BERG S R. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT): An immunohistochemical and ultrastructural study. *J Neuropath Exp Neurol*, 1994; 53: 184-195.
- HONAVAR M, ANSARI S, JANOTA I, POLKEY C E. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1991; 17: 242-243.
- KIRKPATRICK P J, HONAVAR M, JANOTA I, POLKEY C E. Control of temporal lobe epilepsy following en block resection of low-grade tumors. *J Neurosurg*, 1998; 78: 19-25.
- KLEIHUES P, BURGET P C, SCHEITAUER B W. *Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System*. Wien: Springer-Verlag, 1991: 2.ª ed.

- KOELLER K K, DILLON W P. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: MR appearance. *AJNR*, 1992; 13: 1319-1325.
- KUROIWA T, KISHIKAWA T, KATO A, UENO M, KUDO S, TABUCHI K. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: MR findings. *J Comput Assist Tomogr*, 1994; 18: 352-356.
- LEUNG S Y, GWI E, NG H K, YAM K Y. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. A tumor with small neuronal cells resembling oligodendroglioma. *Am J Surg Pathol*, 1994; 18: 604-614.
- MORRIS H H, ESTES M L, GILMORE R, VAN NESS P C, BARNETT G H, TUMBULL J. Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor. *Epilepsia*, 1993; 34: 1038-1043.
- PRAYSON R A, ESTES M L. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Am J Clin Pathol*, 1992; 97: 398-401.
- PRAYSON R A, ESTES M L, MORRIS H H. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia*, 1993; 34: 609-615.
- RAYMOND A A, HALPIN S F, ALSANJARI N, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Features in 16 patients. *Brain*, 1994; 117: 461-475.
- SATO T, TAKELCHI M, ABE M, TACUCHI K, HARA T. Frontal lobe tumor associated with late-onset seizure and psychosis: a case report. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 1993; 47: 541-544.
- VAQUERO J, COCA S, OYA S, DEL POZO J M, MARTÍNEZ R, ARIAS A. Clinicopathological experience with intraventricular neurocytomas. *J Neurosurg Sci*, 1992; 36: 31-39.
- VAQUERO J, COCA S, ZURITA M, OYA S. Neuroblastic differentiation in ethyl-nitrosourea-induced brain tumors. *Acta Neuropathol*, 1994; 88: 396 (letter).