

Subependimoma sintomático de ventrículo lateral

Teresa Cristina Cuesta Mejías,* Macrina Gutiérrez Castro,* Tenoch Herrada Pineda**

RESUMEN

Los subependimomas son tumores intraventriculares benignos raros, de crecimiento indolente y usualmente asintomáticos. Se localizan de preferencia en el cuarto ventrículo y ventrículos laterales. Informamos el caso de un paciente masculino de 43 años de edad aquejado por cefalea persistente, portador de subependimoma en ventrículo lateral izquierdo, resecado totalmente por vía endoscópica. Discutimos su aspecto clínico-imagenológico y patológico, haciendo énfasis en el diagnóstico diferencial, pronóstico y tratamiento.

Palabras clave: Subependimoma, ventrículo lateral.

INTRODUCCIÓN

Los subependimomas son neoplasias infrecuentes del sistema nervioso central, que suelen originarse en el cuarto ventrículo o en los ventrículos laterales en el adulto.¹ Usualmente resultan de un hallazgo incidental en estudios de imagen o en autopsias. En pocas ocasiones se convierten en lesiones sintomáticas candidatas a tratamiento quirúrgico.² Infor-

Symptomatic subependymoma of the lateral ventricle

ABSTRACT

Subependymomas are rare benign intraventricular tumors with an indolent growth pattern, usually asymptomatic, which most commonly occur in the fourth and lateral ventricles. We report a case of a 43-years-old man with a complaint of persistent headache. He underwent endoscopical total resection of a subependymoma in the left lateral ventricle. The clinical course, radiographic and pathologic characteristics of this subependymoma are discussed, as well as the differential diagnosis, prognostic and therapy.

Key words: Subependymoma, lateral ventricle.

mamos el caso de un paciente portador de subependimoma resecado por cirugía endoscópica de ventrículo lateral izquierdo, detallando la correlación clínico-patológica-imagenológica y su contribución para el diagnóstico.

INFORME DEL CASO

Hombre de 43 años de edad, sin antecedentes de enfermedad, que consulta aquejado por cefalea de dos meses de evolución, de intensidad progresiva valorada nivel 9 en escala de 10 y mareos ocasionales. Las imágenes de resonancia magnética nuclear (IRMN) mostraron un nódulo circunscrito en la pared medial de ventrículo lateral izquierdo de 2 cm de diámetro, hiperintenso en fase T2, sin captación de contraste tras la administración de gadolinio (Figura 1). La lesión fue abordada por endoscopia y remitida a consulta transoperatoria, tras la cual el tumor se resecó totalmente. No se presentaron complicaciones durante la cirugía. El paciente evolucionó de forma satisfactoria con desaparición, hasta la fecha, de los síntomas que motivaron su consulta.

* Servicio de Patología Quirúrgica.

** Servicio de Neurocirugía.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 04/01/12. Aceptado: 30/01/12.

Correspondencia: Dra. Teresa C. Cuesta Mejías

Centro Médico ABC. Departamento de Patología Quirúrgica.

Calle Sur 136, Núm. 116. Col. Las Américas 01120. México, D.F.

Teléfono/Fax: 52-30-81-71

E-mail: tcueta@abchospital.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

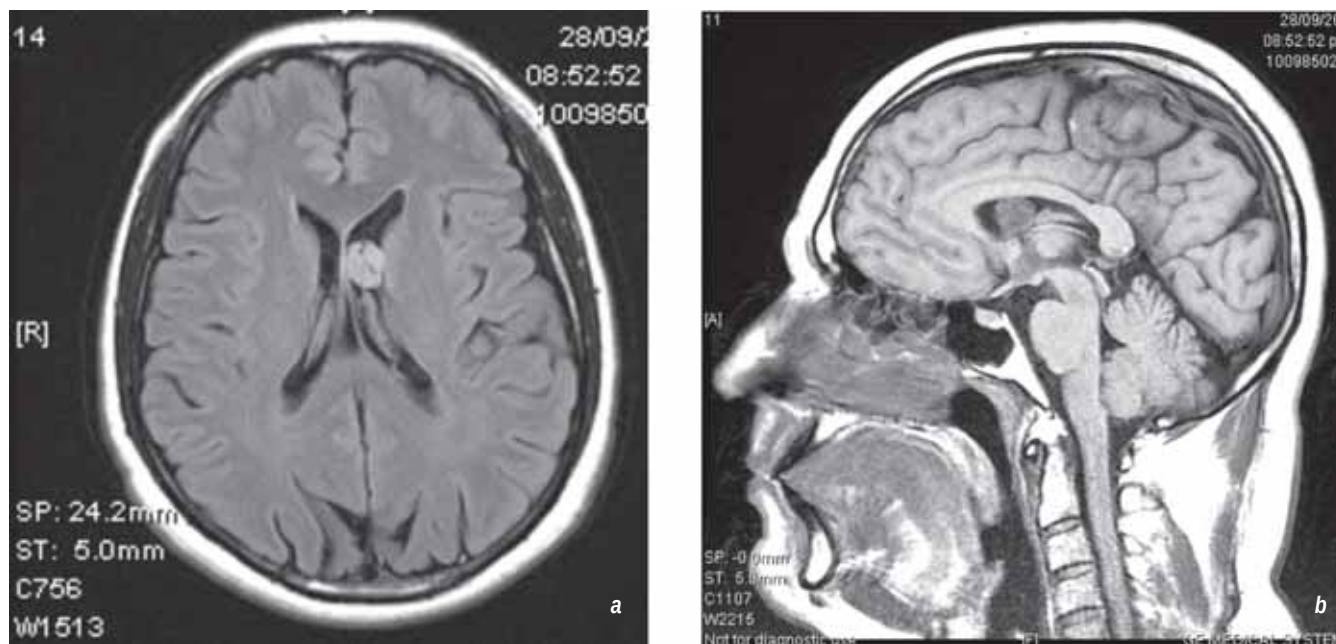


Figura 1. IRMN. a) Corte axial: subependimoma en pared medial de ventrículo lateral izquierdo, hiperintenso en fase T2. b) Corte sagital del mismo tumor sin captación de gadolinio.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un primer tiempo recibimos en el Departamento de Patología Quirúrgica del Centro Médico ABC, procedentes de la exploración endoscópica del ventrículo lateral izquierdo, dos diminutos fragmentos, que en conjunto midieron 1 mm. Se realizó extendido citológico por aplastamiento tisular de uno de los fragmentos y el restante se destinó para el estudio histológico por criotomía. Se utilizó tinción de hematoxilina/eosina para el extendido citológico, los cortes obtenidos del criostato y los definitivos. Se llevó a cabo el procesamiento histológico convencional para la observación con microscopio de luz, desde la fijación en formol neutro al 10%, el embebido en parafina y cortes entre 4 y 5 micras. Se realizó inmunomarcación sobre cortes desparafinados con el método de peroxidasa avidina-estreptavidina, empleando los siguientes anticuerpos:

Anticuerpos	Dilución	Procedencia
Proteína ácida gliofibrilar (PAGF)	1:500	Biogenex
Proteína S-100	1:600	Biogenex
Ki-67	1:25	Cell Marque
P53	1:200	Santa Cruz

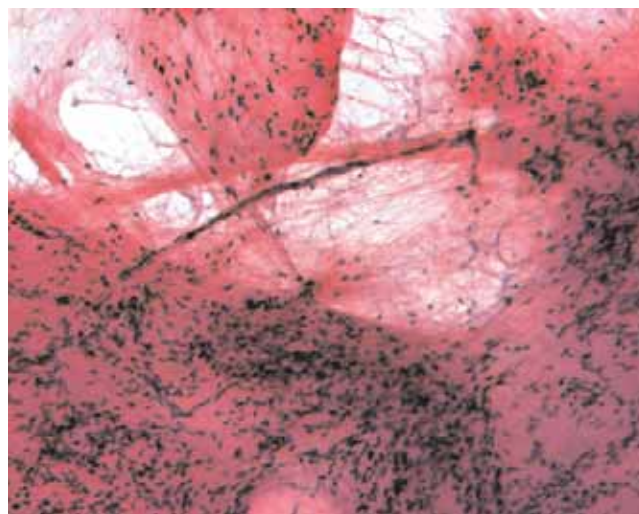


Figura 2. Subependimoma. Extendido citológico. H/E x 200. Agregados celulares alrededor de espacios del contorno regular.

RESULTADOS

Aspecto macroscópico y citohistopatológico del tumor

Durante el aplastamiento tisular la muestra se resistía a la extensión, por lo que el extendido resultó

grueso pero óptimo para la interpretación citológica (*Figura 2*).

La celularidad en general fue baja, con agregados nucleares en torno a los espacios de contorno regular ocupados por material basófilo de aspecto mucoso. En el estudio por criotomía se precisó la arquitectura de la lesión: zonas fibrilares anucleadas, entre las que algunos núcleos se disponían en torno a espacios claros (*Figura 3*). Con estas características durante la consulta transoperatoria y conociendo la localización del tumor se concluyó como una neoplasia primaria glial de bajo grado, probable subependimoma.

El producto de la resección fue un tumor que midió 2 x 1.3 x 0.8 cm, con la superficie regular, polilobulada, de color blanco rosáceo y consistencia firme, en el que al corte se observaron focos de hemorragia reciente

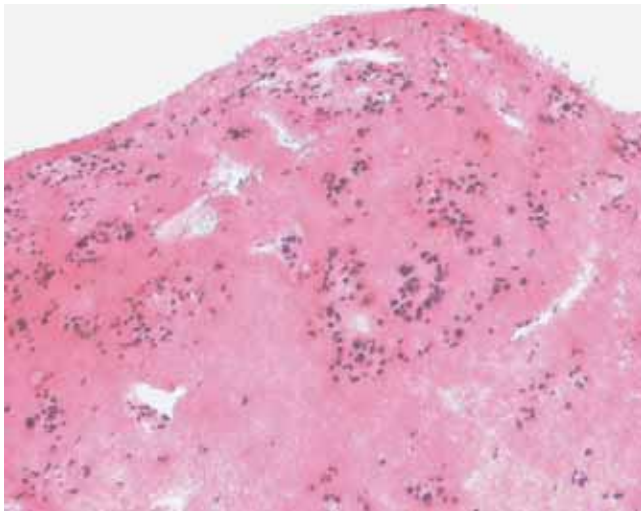


Figura 3. Subependimoma. Criotomía. H/E x 200. Núcleos celulares congregados adyacentes a espacios claros.

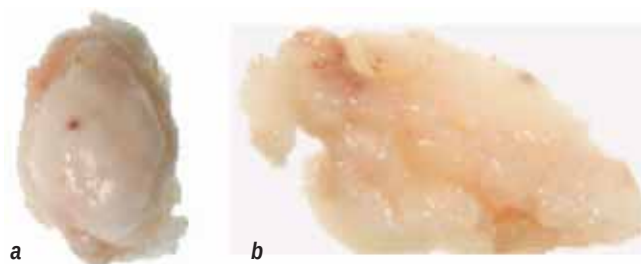


Figura 4. Subependimoma. Aspecto macroscópico. a) Superficie externa, b) Superficie de corte. Tumor circunscrito con focos de hemorragia reciente.

(*Figura 4*). Los cortes histológicos definitivos mostraron una exacta correlación con el aspecto del extendido citológico (*Figura 5*). El muestreo de toda la lesión confirmó la ausencia de figuras mitóticas, y destacaba la presencia de aisladas células pleomórficas en un contexto hipocelular. Algunos vasos sanguíneos presentaron degeneración fibrinoide de sus paredes con extravasación hemática focal (*Figura 6*).

La inmunomarcación resultó positiva intensa para PAGF (*Figura 7*) y S100. El índice de proliferación celular medido con Ki-67 fue bajo: menos del 1% de las células neoplásicas. Algunas células aisladas resultaron positivas para la proteína p53.

DISCUSIÓN

Durante mucho tiempo, luego de la descripción inicial por Scheinker en 1945,³ los subependimomas se han ubicado mayormente dentro de la llamada patología de autopsia, dado su curso clínico indolente y con frecuencia asintomático. Lo anterior justifica que la incidencia verdadera de estas neoplasias sea desconocida, con un estimado alrededor de 0.004% en la población general. Representan 0.5% del total de las neoplasias intracraneales.⁴ Afecta más a hombres que a mujeres, entre la quinta y sexta décadas de vida, y se han informado algunos casos en niños.⁵ Aunque el sitio de localización más frecuente es el 4º ventrículo seguido en orden descendente por los ventrículos laterales, 3º ventrículo, septo pelúcido y médula espinal.⁶ Los tumores originados en ventrículos

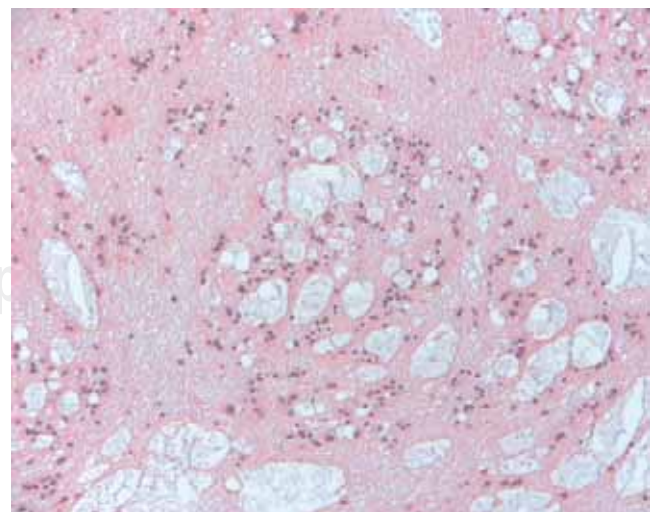


Figura 5. Subependimoma. Corte histológico. H/E x 200. Microquistes múltiples.

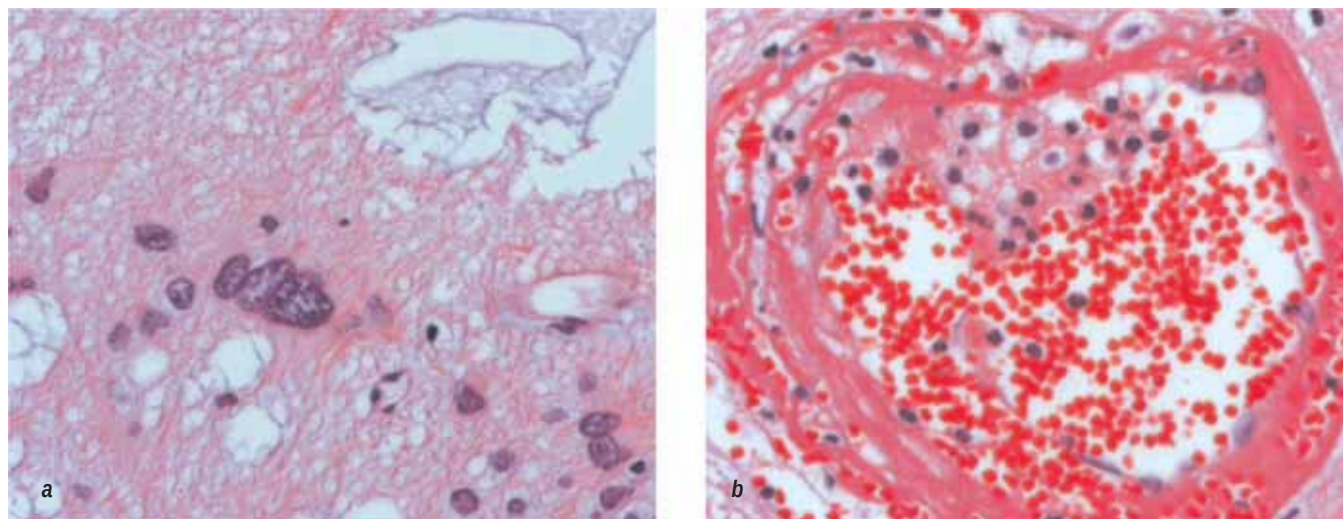


Figura 6. Subependimoma. H/E X 400. a) Células pleomórficas aisladas. b) Degeneración fibrinoide en pared vascular y hemorragia reciente.

laterales generan síntomas con mayor frecuencia que el resto, en pacientes por lo general más jóvenes.⁷ Las fisiopatogenias de las manifestaciones clínicas se relacionan con la obstrucción de los puntos críticos en la circulación del líquido cefalorraquídeo y la consecuente hidrocefalia no comunicante. La ocurrencia de hemorragia intratumoral, extratumoral o ambas, con inundación ventricular o extensión al espacio subaracnoideo, aunque infrecuente, ha sido causa de hipertensión endocraneana y síntomas relacionados como la cefalea persistente, intensa y progresiva. En un caso extremo se ha informado la ocurrencia de muerte inesperada a consecuencia del sangrado masivo de subependimoma en un paciente aparentemente sano.⁸ Los subependimomas del 4° ventrículo suelen manifestarse además con alteraciones del equilibrio, vértigo, nistagmo y excepcionalmente con disestesia sensitiva.⁹ Tanto la localización como el tamaño del tumor están directamente relacionados con los síntomas particulares en cada caso, pero no son específicos del subependimoma como entidad. Los tumores sintomáticos suelen medir de 3 a 5 cm y existen informes de subependimomas gigantes.^{4,6} En el caso que estamos informando, por tratarse de un tumor relativamente pequeño y la ausencia de hidrocefalia, no apoyan el mecanismo obstructivo permanente al flujo de líquido cefalorraquídeo para explicar los síntomas del paciente. No pueden excluirse, sin embargo, por la localización medial de la lesión en ventrículo lateral, las interrupciones intermitentes a manera de válvula y el efecto adicional de

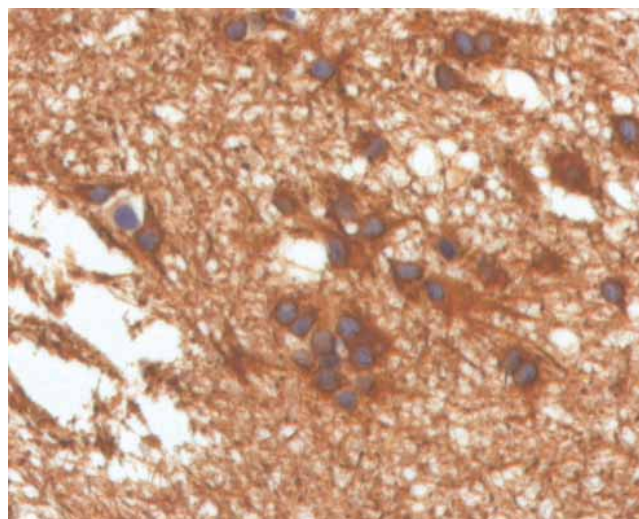


Figura 7. Subependimoma. Inmunomarcación positiva para PAGF.

la hemorragia intratumoral¹⁰ en la patogenia de su cuadro clínico.

Las imágenes contrastadas de resonancia magnética nuclear son de utilidad para la localización y valoración de extensión del subependimoma,¹¹ pero no permiten diagnóstico diferencial prequirúrgico certero con otros tumores en localización semejante: neurocitoma central, ependimoma, tumor de plexos coroides, astrocitoma subependimario de células gigantes, meningiomas y metástasis. Se ha informado

que la hiperintensidad en fase T2 y la generalmente pobre captación de contraste del subependimoma, aunque inespecíficas, son características imagenológicas que favorecen su diagnóstico.^{6,9}

El avance de las técnicas de neuroimagen y neuroquirúrgicas ha permitido el estudio y la obtención de muestras de lesiones en localizaciones profundas del cerebro, con el empleo de procedimientos cada vez menos invasivos. Actualmente, neoplasias como el subependimoma se reconocen con mayor frecuencia en series neuroquirúrgicas,^{7,12} aun así, su baja incidencia hace que el aspecto citohistopatológico, aunque característico, no sea familiar al patólogo general. Las muestras obtenidas para biopsia suelen ser muy pequeñas como lo fue en este caso y, en tal circunstancia, el extendido citológico de la lesión puede resultar muy informativo.¹³

Si el aspecto morfológico es interpretado desconociendo el lugar de procedencia de la muestra, no sorprende que durante la interpretación de los cortes congelados se confunda al subependimoma con sustancia blanca no neoplásica. Se ha comentado que el hallazgo de espacios semejantes a microquistes en el extendido citológico es ajeno a la sustancia blanca normal y sugiere neoplasia,^{2,13} pero pueden ser encontrados también en otros gliomas de bajo grado. Algunos detalles que se aprecian mejor en cortes definitivos como la atipia degenerativa confiere al subependimoma pleomorfismo celular ocasional, que junto a la degeneración fibrinoide vascular, trombosis y eventual hiperplasia endotelial pueden conducir al diagnóstico erróneo de gliomas astrocíticos de alto grado.² En cualquier caso, la correlación entre el aspecto imagenológico de la lesión, la distintiva hipocelularidad, presencia de microquistes rodeados de núcleos celulares y muy baja actividad mitótica, en conjunto son incompatibles con neoplasia glial de alto grado y avalan el diagnóstico de subependimoma. El inmunofenotipo positivo para PAGF y S100 en correlación con bajos índices de proliferación celular medidos con Ki-67, como en este caso, sirven para fundamentar el diagnóstico de glioma de bajo grado pero no son contribuyentes para especificar el subtipo histológico.¹ La expresión focal de proteína p53 es una evidencia a favor del diagnóstico de neoplasia.¹⁴

Existe alguna variabilidad morfológica entre los subependimomas según su localización; en ventrículos laterales predomina la microquistificación y su apariencia es más cercana a los astrocitomas. Las calcificaciones son más frecuentes en los subependimomas de cuarto ventrículo que muestran mayor agregación nuclear y proximidad morfológica con

ependimomas.^{6,15} Los subependimomas de la médula espinal se localizan de preferencia en las regiones cervicales y torácicas como masas excéntricas, a diferencia de los ependimomas en igual localización. De estos últimos es el subtipo tanicítico el que plantea la mayor dificultad para el diagnóstico diferencial con subependimomas.¹⁶

El origen del subependimoma ha sido motivo de controversias. En un principio se consideraron derivados de la glia subependimaria.³ En los años 70, los estudios ultraestructurales¹⁷ sugirieron que se trataban en verdad de neoplasias ependimarias con componente astrocítico reactivo o neoplasias con diferenciación intermedia entre ependimomas y astrocitomas, posiblemente derivadas de células gliales precursoras. En fechas más recientes, considerando su hipocelularidad y baja actividad proliferativa, se ha postulado la posibilidad de que los subependimomas sean lesiones hamartomatosas más que neoplásicas.¹² La progresión tumoral de algunos casos, la informada proliferación sarcomatosa de la vasculatura y la diferenciación rabdomiosarcomatosa en subependimomas^{18,19} no favorecen la última propuesta. Aun con el asunto de su origen por esclarecer, la Organización Mundial de la Salud considera a los subependimomas dentro del grupo de tumores ependimarios y les confiere grado histopatológico I, admitiendo la existencia de tumores con componente ependimario verdadero a los que asigna grado II.¹⁵

La ocurrencia simultánea en gemelos idénticos y de casos familiares^{20,21} sugieren una posible alteración genética que condicione la aparición de estas neoplasias. Estudios citogenéticos mediante análisis cariotípicos revelaron inicialmente anomalías estructurales del brazo corto del cromosoma 17 en un subependimoma.²² La citometría de flujo ha detectado contenido aneuploide de ADN en otro caso.²³ Estudios de hibridación genómica comparada, utilizando técnicas de microarreglo, revelaron anomalías que incluyen a los cromosomas 6, 7, 8 y 14.²⁴ Ha sido informada delección parcial del gen PAX6 en un subependimoma asociado a aniridia.⁴ El resultado anterior es relevante, si se considera el conocido rol del gen PAX6 en el desarrollo del ojo, de algunas regiones encefálicas y el páncreas, así como su función como gen supresor tumoral en gliomas.²⁵ Los hallazgos hasta la fecha siguen siendo escasos y disímiles. El mecanismo genético en la tumorigénesis de los subependimomas continúa esperando la aparición de nuevas evidencias que lo sustenten.

El tratamiento de elección para los subependimomas sintomáticos es la resección quirúrgica completa,

la cual es curativa.¹⁵ La mortalidad posterior a cirugía ha descendido drásticamente a partir de los 90,⁶ en concordancia con la aplicación creciente de técnicas propias de la neurocirugía moderna (microcirugía, neuronavegación), como en este caso. La radiación se reserva para casos en que la exéresis no pueda ser total o cuando exista indicio de progresión tumoral.⁹ Derivaciones ventrículo-peritoneales pueden requerirse para paliar los síntomas secundarios a la hidrocefalia.

En conclusión, el presente informe resulta relevante por lo infrecuente de la entidad y la presentación sintomática de un tumor pequeño con cambios degenerativos acentuados. Esperamos que su difusión sirva al mayor reconocimiento del subependimoma como entidad. Alertamos sobre la posible confusión imagenológica e histopatológica del subependimoma con otras neoplasias, mucho más frecuentes, de pronósticos menos favorables y de distintos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prayson RA. Neuropathology. A volume in the series foundations in diagnostic pathology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 501-503.
2. Jeffrey TJ. Diagnostic Neuropathology Smears. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 108-112.
3. Scheinker IM. Subependymoma: a newly recognized tumor of subependymal derivation. *J Neurosurg* 1945; 2: 232-240.
4. Maekawa M, Fujisawa H, Iwayama Y, Tamase A, Toyota T, Osumi N, Yoshikawa T. Giant subependymoma developed in a patient with aniridia: analyses of PAX6 and tumor-relevant genes. *Brain Pathol* 2010; 20: 1033-1041.
5. Kim HC, Kim IO, Kim CJ, Cho BK, Kim WS, Yeon KM. Subependymoma in the third ventricle in a child. *Clin Imaging* 2004; 28: 381-384.
6. Rath TJ, Sundgren PC, Brahma B, Lieberman AP, Chandler WF, Gebarski SS. Massive symptomatic subependymoma of the lateral ventricles: case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2005; 47: 183-188.
7. Ernestus RI, Schroder R. Clinical aspects and pathology of intracranial subependymoma: 18 personal cases and review of the literature. *Neurochirurgia* 1993; 36: 194-202.
8. Schwarz KO, Perper JA, Rozin L. Sudden, unexpected death due to fourth ventricular subependymoma. *Am J Forensic Med Pathol* 1987; 8: 153-157.
9. Kurukumbi M, Muley A, Ramidi G, Wynn Z, Jayam A, Trouth AJ. A rare case of subependymoma with an atypical presentation: A case report. *Case Rep Neurol* 2011; 3: 227-232.
10. Carrasco R, Pascual JM, Navas M, Fraga J, Manzanares-Soler R, Sola RG. Spontaneous acute hemorrhage within a subependymoma of the lateral ventricle: successful emergent surgical removal through a frontal transcortical approach. *Neurocirugía* 2010; 21: 478-483.
11. Silverstein JE, Lenchi K L, Stanciu MG, Shimkin PM. MRI of intracranial subependymomas. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 264-267.
12. Prayson RA, Suh JH. Subependymomas: clinicopathologic study of 14 tumors, including comparative MIB-1 immunohistochemical analysis with other ependymal neoplasm. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 306-309.
13. Raisanen J, Burns DK, White CL. Cytology of subependymoma. *Acta Cytol* 2003; 47: 518-520.
14. Yaziji H, Massarani-Wafai R, Gujrati M et al. Role of p53 immunohistochemistry in differentiating reactive gliosis from malignant astrocytic lesion. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1086-1090.
15. McLendon RE, Schiffer D, Roseblum MK, Wiestler OD. Subependymoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavence WK, eds. WHO Classification of tumors of the central nervous system. 4th ed. Lyon: IARC; 2007: 70-71.
16. Casey AT, Marsh H, Wilkins P. Subependymoma of the thoracic cord: potential pitfalls in diagnosis. *Br J Neurosurg* 1993; 7: 319-322.
17. Moss TH. Observation on the nature of subependymoma: an electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978; 37: 103-118.
18. Louis DN, Hedley-Whyte ET, Martuza RL. Sarcomatous proliferation of the vasculature in subependymoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 1989; 78: 332-335.
19. Tomlinson FH, Scheithauer BW, Kelly PJ, Forbes GS. Subependymoma with rhabdomyosarcomatous differentiation: report of a case and literature review. *Neurosurgery* 1991; 28: 761-768.
20. Clarenbach P, Kleihues P, Metzal E, Dichgans J. Simultaneous clinical manifestation of subependymoma of the fourth ventricle in identical twins. Case report. *J Neurosurg* 1979; 50: 655-659.
21. Ryken TC, Robinson RA, VanGilder JC. Familial occurrence of subependymoma. Report of two cases. *J Neurosurg* 1994; 80: 1108-1111.
22. Dal Cin P, Van den Berghe H, Buonani L, Losi L, Roncaroli F, Calbucci F. Cytogenetic investigation in subependymoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 108: 84.
23. Lombardi D, Scheithauer BW, Meyer FB, Forbes GS, Shaw EG, Gibney DJ. Symptomatic subependymoma: a clinicopathological and flow cytometric study. *J Neurosurg* 1991; 75: 583-588.
24. Kurian K, Jones D, Marsden Faye, Openshaw S, Pearson D, Ichimura K, Collins V. Genome-Wide analysis of subependymomas shows underlying chromosomal copy number changes involving chromosomes 6, 7, 8 y 14 in a proportion of cases. *Brain Pathol* 2008; 18: 469-473.
25. Zhou YH, Wu H, Tan F, Shi YX, Glass T, Liu TJ. PAX6 suppresses growth of human glioblastoma cells. *J Neurooncol* 2005; 71: 223-229.