

Meduloblastomas en adultos, estudio clínico patológico

Nidia Karen Castellón-Benavides¹, Citlaltepelt Salinas-Lara², Manuel Castelleros³, Alfonso Arellano⁴, Rosalba Vega-Orozco², Daniel Rembao-Bojorquez², Martha Lilia Tena-Suck²

RESUMEN

Los meduloblastomas son tumores cerebrales que corresponden del 15 al 25% de todas las neoplasias pediátricas. Recién la Organización Mundial de la Salud (OMS) reclasificó a los meduloblastomas en tipo clásico, desmoplásico, nodular o intensamente nodular, anaplásico, y/o de células grandes. Separando el tipo desmoplásico extensamente nodular del desmoplásico habitual debido a que este corresponde a un tipo de peor pronóstico. *Material y métodos:* en el Departamento de Neuropatología revisamos los meduloblastomas en 5 años y se reclasificaron de acuerdo a la nueva clasificación de la OMS propuesta en el 2007. Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y de cohorte con seguimiento de los casos a 5 años. *Resultados:* se identificaron 43 casos de meduloblastomas de los cuales 17(39.5%) fueron de tipo clásico, desmoplásicos con escasos nódulos fueron 12 (27.9%); 4 (9.3%) fueron extremadamente nodulares y 3 (7%) fueron de tipo anaplásico. La edad de pacientes estudiados fue entre 15 a 59 años (media de 29.16), 29 casos fueron hombres (67.4%) y 14 mujeres (32.6%). Con inicio de síntomas entre 1 a 36 meses (media de 3.73). Por localización en cerebelo fue en 42 (92.7%) y uno en la pineal (2.3%), del lado izquierdo fueron 21 casos (48.8%), derecho 13 casos(30.2%) y vérmis en 9 (29.9%). Radioterapia complementaria se les dio a 36 casos (83.7%), quimioterapia a 6(14%). *Evolución clínica:* con mejoría en 23 casos (53.5%), igual en 7(16.3%) empeoramiento en 9 (20.9%) y 4 muertes (9.3%). Recidiva se presentó en 19 casos (42.2%). De los cuales 12 (27.9%) fueron hombres y 7(16.2%) mujeres. Por tipo histológico tipo clásico en 10 casos (52.6%), 7(36.8%) desmoplásico con escasos nódulos y 1(5.2%) con abundantes nódulos y uno en anaplásico (5.2%)($p=.620$). *Discusión:* el reclasificarlos de acuerdo a la nueva clasificación propuesta por la OMS, específicamente a la formación de muchos o pocos nódulos esta en relación al pronóstico, ya que casos aislados de meduloblastomas desmoplásicos con extensos nódulos se habían reportado como el subtipo histológico más agresivo. El llamarlo así o el hacer énfasis en la nodularidad es un factor que debe considerarse para el tratamiento subsiguiente de los pacientes.

Palabras claves: epidemiología, meduloblastoma, tumores cerebrales en adultos, recidivas.

Adult medulloblastoma, clinico pathological analysis

ABSTRACT

Medulloblastomas are brain tumors making up 15 to 25% of all pediatric neoplasias. Recently, the WHO reclassified medulloblastomas into: classical, desmoplastic, nodular or intensively nodular, anaplastic and giant cells. The extensively nodular desmoplastic type is separated from the desmoplastic one, since this type corresponds to a kind with a worse prognosis. *Material and methods:* at the Neuropathology Department, we reviewed medulloblastomas for a 5-year period and reclassified them according to the new WHO classification. This is a cohort, retrospective, observational study following up cases over a 5 year period. Castellón Benavides, *et al.* *Results:* 43 cases of medulloblastoma in adults were identified, from which 17 (39.5%) were the classical type, 12 (27.9%) were desmoplastic with scarce nodules, 4 (9.3%) were extremely nodular and 3 (7%) were anaplastic. The age of the patients studied was between 15 and 59 years (mean 29.16), 29 cases were male (67.4%) and 14 female (32.6%). The symptoms began between the 1st and 36th month (mean 3.73). Location: in cerebellum, 42 (92.7%); and one in the pineal gland (2.3%). On the left side there were 21 cases (48.8%), on the right side

13 cases (30.2%), and in the vermis 9 (29.9%). Thirty six (83.7%) cases received complementary radiotherapy and 6 (14%) chemotherapy. We found improvement in 23 cases (53.5%), no improvement in 7 (16.3%), worsening in 9 (20.9%), and 4 deaths (9.3%). Relapse appeared in 19 cases (42.2%), from which 12 (27.9%), were male and 7 (16.2%), female. Due to histological type: 10 cases (52.6%) were classical type, 7 (36.8%) desmoplastic type with scarce nodules and 1 (5.2%) with abundant nodules and 1 anaplastic type (5.2%)($p=.620$). *Discussion:* reclassifying according to the WHO proposed new classification, specifically to the formation of few or several nodules is related to the prognosis, as isolated cases of desmoplastic medulloblastomas with extensive nodules had been reported as the most aggressive histological subtype. Calling it that way or placing emphasis on nodularity is a factor that must be taken into account in the subsequent treatment of the patient.

Key words: adults brain tumors, epidemiology, medulloblastoma, recurrence.

Los meduloblastomas; son tumores cerebrales embrionarios, formados por células neuroectodérmicas no diferenciadas¹. Se ha sugerido que estos tumores son originados en la capa granular externa del cerebelo, que se forma durante la embriogénesis por migración indiferenciada de células del techo del 4^{to} ventrículo a la superficie de la corteza cerebral. Las alteraciones del cromosoma 17 (17q), se asocian hasta en un 50% de los casos^{1,2}.

Estos tumores corresponden del 15 al 25% de todas las neoplasias pediátricas, su incidencia ha sido estimada entre 2 y 5 por 100,000 cada año^{1,4}, la edad promedio de presentación oscila entre los 7 y 12 años en niños y en adultos se presentan entre 21 a 41 años. Su incidencia va del 2 a 3 veces mayor en hombres que en mujeres^{1,5}.

Se localizan a edad temprana principalmente en el *vermis* (hasta el 75%) del cerebelo y sobresalen en el cuarto ventrículo¹, también pueden asentar los hemisferios cerebelosos (con mayor frecuencia en adultos), en área supratentorial y médula^{1,3}.

Los síntomas se manifiestan por síndrome cefalálgico, cerebeloso, hipertensión intracraneana e hidrocefalia^{1,4}.

Los meduloblastomas son considerados altamente malignos, corresponden al *grado IV* de acuerdo a la OMS, debido a su conducta agresiva y su capacidad de diseminación por LCR¹, de acuerdo a la clasificación de la OMS del 2000,¹ histológicamente se clasificaban en: tipo clásico, desmoplásico, anaplásico y de células gigantes¹. El tipo clásico es el más frecuente y el tipo anaplásico o de células grandes es poco frecuente¹. El meduloblastoma desmoplásico es una variante con abundante colágeno y reticulina el cual está bien reportado constituyendo del 5 al 25% de meduloblastomas pediátricos^{2,6}.

El meduloblastoma clásico afecta en promedio 1:150,000 niños con una incidencia a los 5 años de edad, comprende 2/3 de los casos. Este tipo de tumor esta compuesto de densos paquetes de células redondas a ovaladas, homogéneas, de núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma. Las rosetas neuroblásticas son típicas pero no constantes en estos tumores^{1,6}.

Los meduloblastomas, por lo general son de mal diagnóstico y el tratamiento de elección es el quirúrgico

aunque se describe una buena sobrevida con radioterapia y quimioterapia complementaria^{1,7}.

La nueva clasificación de la OMS propuesta en agosto de 2007, por David N. Louis⁴, los reclasifico de la siguiente manera: clásico, meduloblastoma desmoplásico y/o nodular, con nodulación extensiva, atípico y de células grandes. Haciendo énfasis en el patrón desmoplásico con formaciones nodulares estromales y con excesivas formaciones nodulares⁴. Correspondiendo todos a un grado histológico IV^{1,2,4,7}. En esta clasificación se considera anaplasia y la formación nodulares como signos de mal pronóstico^{1,4}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Del archivo de material de piezas quirúrgicas (biopsias) del departamento de Neuropatología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez de la ciudad de México, se revisaron los casos de meduloblastomas.

El diseño del estudio correspondió a un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional. Se revisaron 5 años en un periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2007; se identificaron 43 casos.

De los casos seleccionados se revisaron expedientes clínicos y radiológicos de cada caso, los datos clínicos obtenidos fueron: edad, género, sintomatología de inicio, tiempo de evolución, localización del tumor, invasión del tumor, tipo de cirugía realizada, antecedentes de importancia, complicaciones posquirúrgicas y defunción; así como, el tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia.

Recibido: 7 mayo 2010. Aceptado: 18 mayo 2010.

¹Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit. ²Departamento de Neuropatología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. ³Departamento de Investigación en Tuberculosis. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. ⁴Servicio de Neurocirugía. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Correspondencia: Martha Lilia Tena Suck. Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez. SS. Insurgentes Sur # 3871, Col. La Fama México, D.F. E-mail tenasuck@yahoo.com.mx

Histológicamente se revisaron laminillas teñidas con tinción de hematoxilina y eosina existentes en el archivo de neuropatología y revisadas por dos patólogos, de las cuales se valoró el tipo histológico de acuerdo a la clasificación de los tumores cerebrales propuesta por la OMS en 2007.

Además se valoró necrosis, atipias celulares, pleomorfismo, figuras de mitosis, patrón fibrillar estromal, y formaciones nodulares. Se valoró por cruces en leve (+) moderado (++) y severo (+++).

Los datos se procesaron de acuerdo al programa estadístico SPSS número 10 para Windows. Se realizó estadística simple descriptiva obteniendo porcentajes, medias, Xi cuadrada y pruebas de *t-student*. Regresión simple y lineal con ANOVA de una cola. Comparando los diferentes tipos histológicos con los hallazgos clínicos obtenidos, la sobrevida se valoró mediante curva de Kaplan Meier y se obtuvo el valor de *lon-rang*.

RESULTADOS

Se identificaron 43 casos de meduloblastomas en adultos. La edad de los pacientes estudiados fue entre 15 a 59 años (media de 29.16), 29 casos fueron hombres (67.4%) y 14 mujeres (32.6%). Con inicio de síntomas entre uno a 36 meses media de 3.73 por localización en cerebelo de 42 (92.7%) y uno en la pineal (2.3%), del lado izquierdo fueron 21 casos (48.8%); derecho 13 casos (30.2%) y *vermis* en 9 (29.9%). El inicio de sintomatología varió entre uno a 36 meses (media de 3.73). La sintomatología principal fue la hipertensión endocraniana e hidrocefalia en 34 casos (79.1%), cefalea en 37(86%), síndrome cerebeloso en 39 (90.7%) y síndrome piramidal en 15 casos (34.9%) los detalles de la sintomatología se observan en tabla 1.

Tabla 1. Signos y síntomas de meduloblastomas.

Síntomas y signos	Clásico (n=24)	con nódulos (n=12)	Abundantes nódulos (n=4)	Anaplásico (n=3)	Valor P
Edad	29.92±11.32	28.83±7.67	26.75±8.54	27.67±14.19	P=.380
Género					
Hombres	15(62.5%)	8(66.6%)	3(75%)	3 (100%)	P=.610
Mujeres	(37.5%)	4(33.3%)	1(25%)		
Invasión					
Paraneurmatosa	2(8.3%)	2(16.6%)	1(25%)	0	P=.650
Intradural	12(50%)	7(58.3%)	2(50%)	2(66.6%)	P=.928
Extradural	1(4.1%)	1(8.3%)	1(25%)	1(33.3%)	P=.466
Oído	0	0	1(25%)	0	P=.019
Tallo cerebral	2(8.3%)	0	0	0	P=.646
Localización					
Cerebelo	23(95.8%)	12(100%)	4(100%)	3(100%)	P=.847
Izquierdo	11(45.8%)	6(50%)	3(75%)	1(33.3%)	P=.687
Derecho	6(25%)	5(41.6%)	1(25%)	1(33.3%)	P=.727
Medio	7(29.1%)	1(8.3%)	0	1(33.3%)	P=.324
Pineal	1(4.1%)	0	0	0	P=.847
Hipertensión endocraneana	20(83.33%)	8(66.6%)	3(75%)	3(100%)	P=.529
Hidrocefalia	19(79%)	10(83.3%)	3(75%)	2(66.6%)	P=.930
Déficit motor	2(8.3%)	0	0	0	P=.646
Afasia motora	24(100%)	12(100%)	4(100%)	3(100%)	P=.390
Síndrome cerebeloso	21(87.5%)	12(100%)	3(75%)	3(100%)	P=.392
Cefalea	20(83.33%)	10(83.3%)	4(100%)	3(100%)	P=.716
Síndrome piramidal	7(29.1%)	7(58.3%)	1(25%)	0	P=.170
Pares craneales	4(16.6%)	1(8.3%)	1(25%)	1(33.3%)	P=.716

La infiltración por células neoplásicas se presentó de la siguiente manera: en el tallo cerebral dos casos (4.7%), intraparenquimatosa en cinco (11.6%), intradural en 23 casos (53.5%) extradural en tres (7%) y uno en oído (2.3%), dos casos (4.7%) presentaron diseminación por líquido cefalorraquídeo.

A todos los casos se les realizó biopsia, de los cuales resección quirúrgica fue parcial en 31 casos (72.9%) y total en 12 (27.9%). **Complicaciones quirúrgicas:** hidrocefalia y neuromenbrítico en 3 (7%) hemorragia hematomas, neuroinfección en uno (2.3%). Además se presentaron tres infecciones pulmonares (tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento y evolución clínica.

Tratamiento quirúrgico	Tipo clásico N=24	Desmoplásico con nódulos N=12	Abundantes nódulos N=4	Tipo anaplásico N=3	Valor P
Exérésis					
Total	5(20.8%)	4(33.3%)	2(50%)	0	P=.096
Parcial	18(75%)	8(66.6%)	2(50%)	3(100%)	P=.492
Derivación valvular	22(91.6%)	10(83.3%)	2(50%)	2(66.6%)	P=.165
Evolución					
Mejoría	11(45.8%)	7(58.3%)	3(75%)	2(66.6%)	P=.882
Igual	6(25%)	1(8.3%)	0	0	
Peor	5(20.8%)	4(33.3%)	0	0	
Muerte	2(8.3%)	0	1(25%)	1(33.3%)	P=.620
Recidiva	10(41.6%)	7(58.33%)	1(25%)	1(33.3%)	
Seguimiento	27.50±32.23	28.25±21.82	40.75±32.88	11.76±11.59	
Radioterapia	19(79.1%)	12 (100%)	3(75%)	2(66.6%)	P=.313
Quimioterapia	3(12.5%)	3(25%)	0	0	P=.494

La radioterapia complementaria a 36 casos (83.7%), quimioterapia a 6(14%). Con respecto a la evolución, hubo mejoría en 23 casos (53.5%), sin cambios en 7(16.3%) hubo empeoramiento en la evolución clínica se observó en nueve casos (20.9%) y 4 muertes (9.3%) (resultados por tipo histológico se observan en tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones quirúrgicas.

Complicaciones	Tipo clásico N=24	Con nódulos N=12	Abundantes nódulos N=4	Tipo anaplásico N=3	Valor P
Neuromenbrítico	2(8.3%)	1(8.3%)	0	0	P=.890
Hidrocefalia	2(8.3%)	1(8.3%)	0	0	P=.890
Alt .Cardiacas	2(8.3%)	1(8.3%)	0	0	P=.890
Diseminación LCR	1(4.1%)	1(8.3%)	0	0	P=.868
Infecciones pulmonares	1(4.1%)	1(8.3%)	0	1(33.3%)	P=.280
Choque séptico	0	0	1(25%)	0	P=.019
Al. Endocrinas	0	1(8.3%)	0	0	P=.450
Hemorragias	0	1(8.3%)	0	0	P=.725
Edema cerebral	1(4.1%)	0	1(25%)	0	P=.063

La recidiva se presentó en 19 casos (42.2%) de los cuales 12 (27.9%) fueron hombres y 7(16.2%) mujeres. Por tipo histológico, tipo clásico en 10 casos (52.6%), 7(36.8%) desmoplásico con escasos nódulos y 1(5.2%) con abundantes nódulos y uno en anaplásico (5.2%)(p=.620).

El seguimiento de pacientes fue de un mes a 151 meses (media de 27.84). El tipo clásico con una media de 4.47±8.36, tipo desmoplásico 3.36±3.03 y anaplásico con una media de 28.65±22.26. En hombres con una media de 4.07±6.68 y en mujeres de 3.07±2.79 (tabla 4). En relación a la clasificación de la OMS del 2000 (figura 1) y del 2007 (figura 2).

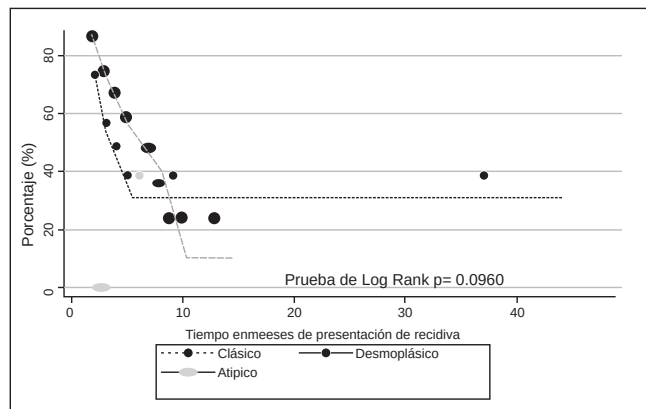


Figura 1. Curva de Kaplan Meier. La figura muestra que durante los meses de seguimiento, los pacientes clasificados de acuerdo a los diferentes tipos histológicos de acuerdo a la OMS del 2000, no mostraron una diferencia significativa con respecto a la probabilidad de presentación de recidivas.

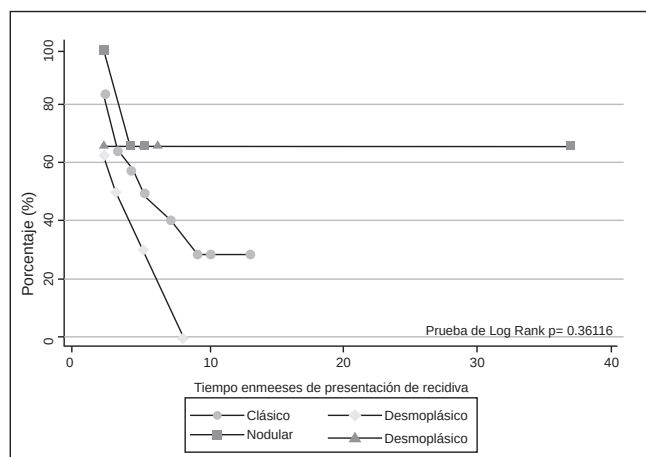


Figura 2. Curva de Kaplan Meier. La figura muestra que durante los meses de seguimiento, los pacientes clasificados de acuerdo a los diferentes tipos histológicos de acuerdo a la OMS del 2007, no mostraron una diferencia significativa con respecto a la probabilidad de presentación de recidivas.

Los meduloblastomas de tipo clásico fueron 23 (55.8%) (figura 3a), tipo desmoplásico con escasos nódulos fueron (27.9%) (figura 3b), de la variante extensamente nodular 4 (9.3%) (figura 3c), y anaplásicos fueron 4 (7%) (figura 3d). Histológicamente observamos pleomorfismo celular leve en 12 (30%) (figura 4a), moderado en uno (2.3%). Patrón fibrilar estromal en 14 casos (32.6%) (figura 4b), con nódulos leves en 8 (18.6%) (figura 4c), con abundantes nódulos en 5 casos (11.6%). Necrosis y hemorragia en 17 casos (39.5%) (figura 4d), hialinización de vasos sanguíneos en 19 casos (44.2%) (figura 4e).

En relación a las recidivas, pleomorfismo y atipias celulares se presentaron en 7 (36.8%), patrón fibrilar en 6 (31.5%), nódulos en 13 (68%), ocasionales o leves en 4 (21%) y con nódulos moderados 4 (21%), necrosis en 12 casos, e hialinización de vasos en 11 ($p=.620$) (tabla 4).

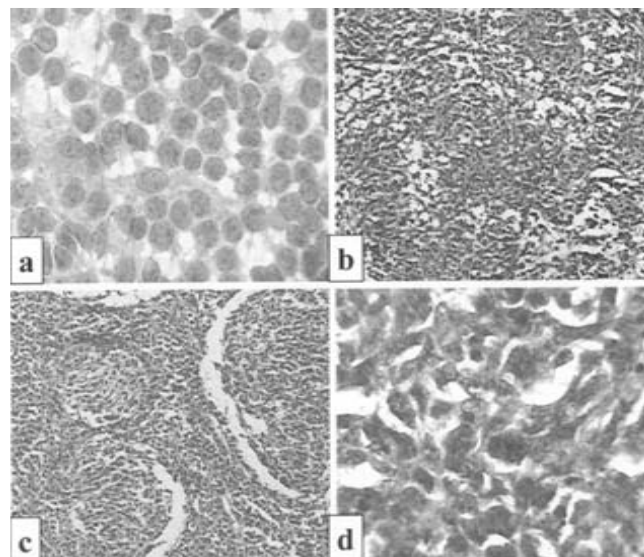


Figura 3. Histológicamente los meduloblastomas de tipo clásico (a), están formado por células pequeñas de escaso citoplasma, hipercrómicas con núcleo grande con ocasional nucleolo (H&Ex40). (b) El meduloblastoma de tipo desmoplásico con escasos nódulos fueron muestra proliferación de células pequeñas que lo hacen formando nódulos (H&Ex20), (c) El tipo extensamente nodular, muestra numerosas formaciones nodulares (H&Ex20) y (d) el tipo anaplásico muestra atipias celulares y pleomorfismo celular (H&Ex20).

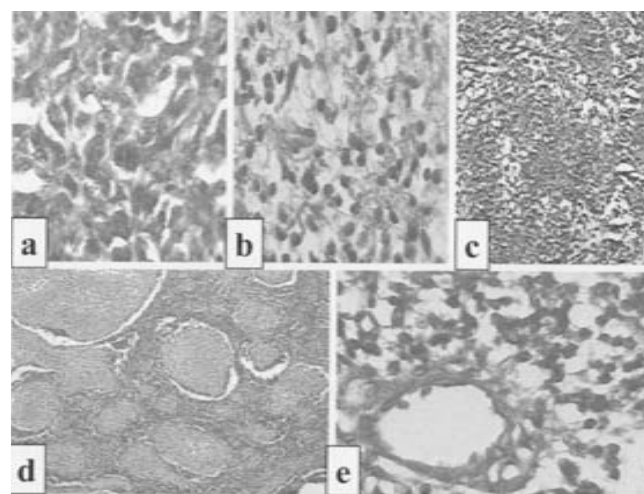


Figura 4. Histológicamente observamos pleomorfismo celular leve (H&Ex400). (b) Patrón fibrilar estromal (H&Ex40), (c) con presencia de escasas formaciones nodulares (H&Ex40), (d) con abundantes nódulos con hemorragia (H&Ex20), y (e) hialinización o engrosamiento de vasos sanguíneos (H&Ex20).

DISCUSIÓN

El meduloblastoma es un tumor maligno de tipo embrionario del cerebelo formado por células pequeñas indiferenciadas, el 70% de estos tumores ocurren en niños menores de 15 años.¹ El pico de edad ocurre en los 7 años¹,

Tabla 4. Hallazgos histológicos en relación al tipo histológico del meduloblastoma.

Hallazgos histológicos	Tipo clásico N=24	Con nódulos N=12	Abundantes nódulos N=4	Tipo anaplásico N=3	Valor P
Pleomorfismo					
Leve	7(29.16%)	1(8.3%)	3(75%)	0	P=.000
moderado	1(4.1%)	0	1(25%)	3(100%)	
Atipias					
Leves	7(29.1%)	1(8.3%)	3(75%)	0	P=.000
Moderadas	1(5.2%)	0	1(25%)	3(100%)	
Necrosis	9(37.5%)	6(50%)	2(50%)	0	P=.434
Hemorragia	9(37.5%)	6(50%)	2(50%)	0	P=.434
Hialinización de vasos	7(29.1%)	8(66.6%)	4(100%)	0	P=.050
Estroma fibrilar	7(29.1%)	7(58.3%)	1(25%)	0	P=.144

es muy raro en adultos con un rango de edad entre 21 a 40 años^{1,8-10}. El 65% se presenta en hombres y el 35% en mujeres^{1,2}. El 75% se originan en el *vérnix* cerebelos en proyección al IV ventrículo. A mayor edad afecta los hemisferios cerebrales^{1,10,11}.

Los riesgos y beneficios de la estratificación clínica de meduloblastomas se hace con el objeto de obtener mejor beneficio al paciente y determinar factores pronósticos^{2-6,11-17}. Diversos factores como edad^{15,16}, resección quirúrgica y la clasificación clínica de acuerdo a los criterios de Chang, *et al*⁷, los hallazgos histológicos, los diferentes marcadores moleculares y genéticos se han estudiado con el fin de desarrollar nuevos y mejores tratamientos para estos pacientes^{7,17,18}.

Por edad y tipo histológico encontramos que el clásico se presentó a menor edad que el tipo anaplásico¹⁻³.

Los signos y síntomas principales de meduloblastomas están determinados por localización y tamaño de la lesión¹⁻³. Principalmente cursan con datos de hidrocefalia e hipertensión endocraniana como: cefalea, náusea y vómito que se presentan en un 70% de los casos, las alteraciones de conducta y personalidad se presentan en un 50%, alteraciones del equilibrio en 75%, marcha atáxica, base de sustentación amplia y lateropulsión o retropulsión en el 80%, *nistagmus* 50% y alteraciones neocerebelosas 50%^{3,6}. Otros datos tardíos son la afección de los nervios craneales IV y VI, así como disminución de la agudeza visual y hasta ceguera en pacientes con papiledema^{3,6}.

El tratamiento de pacientes con meduloblastoma, requiere de un abordaje multidisciplinario y adecuada planeación de acuerdo a la edad del paciente, su estado general, tamaño y localización y presencia de metástasis^{3,6,17,19}. Todos estos factores determinarán el riesgo del paciente, la posibilidad de éxito quirúrgico, calidad de respuesta a la quimioterapia y radioterapia, por último la sobrevida^{7,11,17,19}.

El tratamiento de elección de los pacientes con meduloblastoma es la cirugía, la cual tiene los objetivos principales de: **1.** Obtención de muestra para diagnóstico histopatológico **2.** Reducción máxima del volumen de la lesión **3.** Restauración de las vías de drenaje de LCR, con objetivo de mejorar inmediatamente el estado neurológico y general del paciente a través de la descompresión de la

fosa posterior y reestablecimiento del flujo del LCR, sin la necesidad de colocación de sistema de derivación ventricular externa o peritoneal (SDVE/SDVP)^{5-9,12,14,17,18}. Para el diagnóstico definitivo y planeación de tratamiento complementario, es indispensable; obtención de la biopsia y resultado de patología¹. La resección total de la lesión se considera como un factor de buen pronóstico o riesgo promedio cuando el volumen de lesión residual es menor de 1.5 cc. Además de lo anterior la mayor posibilidad de no requerir un sistema de derivación ventricular definitivo, habiéndose observado que tras una resección adecuada sólo del 10 al 30% de los pacientes requieren de un sistema de derivación definitivo¹²⁻¹⁵.

Los meduloblastomas son tumores malignos de alto grado, que corresponde a grado histológico IV, de acuerdo a la clasificación de la OMS^{1,3,4}. Todas las variantes histológicas incluyendo al meduloblastoma de células grandes, son considerados de grado IV^{1,20-25}.

El diagnóstico diferencial del meduloblastoma se hace básicamente con los tumores neuroendocrinos y con tumores de células pequeñas y redondas, tanto de tipo primario del sistema nervioso central como metastásico^{1,6,20-25}. Debido a que este tumor tiene la capacidad de diferenciarse; por lo que debemos considerar como diagnóstico diferencial al ependimoblastoma, meduloeptelioma, tumor rabdoide, pinealoblastoma, ganglioneurocitoma liponeurocitoma, rabdomiosarcoma, y neurocitoma central, entre otros^{1,4,20-25}. También debemos considerar a otros tumores cerebrales con características de células pequeñas; como el glioblastoma multiforme de células pequeñas, carcinoma anaplásico metastático y/o al germinoma^{1,2,20-25}.

Por inmunohistoquímica se consideran signos de buen pronóstico; la positividad para proteína glial ácida fibrilar (PGAF); así como, del antígeno S. retinal, rodapsina y pérdida del cromosoma 17p^{1,4}.

Entre los factores histológicos principales catalogados como de mal pronóstico se consideran principalmente a la anaplasia y formaciones nodulares, recién llamados nódulos extensos estromales^{1,4,13,16,18,19}. La anaplasia con relación a un mayor número de vasos sanguíneos, son considerados como factores importantes de mal pronóstico^{1,2,20-25}. El meduloblastoma de células grandes es el más agresivo de todos los subtipos^{1,2}. Se dice que los meduloblastomas en los niños responden clínicamente diferente a los adultos¹⁴⁻¹⁷. En los niños se observa la formación de rosetas (rosetas de Homer-Wright), polimorfismo y diferenciación neuronal^{1,2,4,7,14,16}, por lo que se considera con diferente fenotipo a los meduloblastomas de los niños en relación a los adultos. Rodríguez J, *et al*⁵ estudiaron 74 casos de meduloblastomas en adultos, de los cuales 67 casos presentaban nódulos con anaplasia. Cuarenta y tres hombres y 31 mujeres, la edad de distribución fue: 18 a 40

años (84%); 41 a 50 años (9%); y de 51 a 70 años (7%). Los 56 pacientes tuvieron un seguimiento a 6.3 años (rango, 0.1-20.8 años). Los hombres tuvieron una recurrencia a 10 años del 40% y una sobrevida de 38%. En este estudio, ellos encontraron que la anaplasia fue un factor independiente de recurrencia y sobrevida^{1,5,14,25}.

Con el fin de identificar marcadores histológicos importantes se ha estudiado desde los grados de necrosis, hemorragia, infiltración, anaplasia, pleomorfismo celular, figuras de mitosis, patrón fibrilar, desmoplasia, nodularidad, hasta los índices de proliferación celular^{4,5,12,16}.

De lo reportado en la literatura, la variante histológica clásica representa 2/3 del total de estas neoplasias, de la cual en esta revisión encontramos que la variante desmoplásica es más frecuente que la clásica^{1,4,5,20-25}. Según los estudios revisados, mostraron predominio por el género masculino que el femenino; en ambos el tipo desmoplásico resultó ser más común^{1,4,20}. Por su localización la mayoría se encuentra en el cerebelo, siendo los jóvenes los de mayor predominio en el hemisferio izquierdo y del lado derecho en adultos (caso particular del tipo desmoplásico); por otro lado, en la edad infantil, su topografía fue de predominio en el *vérmis*¹⁴, de lo cual contribuimos con lo ya reportado en la literatura. Como ya se ha citado en la literatura, la edad promedio de los meduloblastomas oscila entre los 7 y 12 años en la niñez y en los adultos se encuentra entre 21 y 41 años de edad. En este estudio debido a que no es un hospital pediátrico y la mayoría de los pacientes que acuden al Instituto son de edad adulta, se obtuvo una mayor concentración de pacientes entre la edad promedio registrada^{1,5,7,9,11-15}. El inicio de los signos y síntomas se presentó con una evolución rápida de uno a 36 meses, de lo revisado en nuestro trabajo y la mayoría presentaba de forma característica inicio con cefalea, y síndrome cerebeloso, hipertensión endocraneana por hidrocefalia^{1,6,14}. La infiltración neoplásica a tejidos adyacentes la mayoría fue intradural^{7,11,26}. La presencia de dos casos con diseminación a sistema ventricular y líquido cefalorraquídeo fueron uno en el tipo clásico y otro en tipo desmoplásico, lo cual no coincide con lo reportado en la literatura, ya que el tipo desmoplásico tiende a diseminarse con mayor frecuencia por líquido cefalorraquídeo^{6,9-14,16-22}. Los meduloblastomas son tumores de mal pronóstico, por lo que el tratamiento de elección es el quirúrgico; de los casos reportados la mayoría (72.9%) tuvieron una resección quirúrgica parcial, los cuales presentaron mejoría; los que no quizás pueden llevar hasta la muerte y en la resección quirúrgica total que fue muy poca la evolución que se mantiene igual entre mejoría y muerte^{4,21,25,26}. *Complicaciones quirúrgicas*: hidrocefalia y neumoventrículo en 7% de los casos, hemorragia, hematomas, neuroinfección en 2.3%. Las recidivas fueron con mayor frecuencia en el tipo clásico y teniendo un aumento en edad temprana^{19,25}.

La evolución final fue igual en el tipo anaplásico y desmoplásico sin coincidir con la literatura. Con una evolución final igual, mayor en el tipo desmoplásico en empeoramiento con un número casi igual en el clásico que el desmoplásico, reportando 4 muertes de las cuales 3 fueron de tipo clásico y una de tipo desmoplásico^{4,6,10,13,15,20}. En relación con el sexo tienen una evolución menos favorable en mujeres que en hombres^{1,7}. A pesar de que en las tablas de Kaplan-Meier se muestran diferentes proporciones de no recidiva durante los meses de seguimiento entre los grupos de pacientes clasificados por sus diferentes tipos histológicos de acuerdo a la clasificación de la OMS del 2007⁴, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (*log rank test* = 0.3616); por lo que no podemos afirmar que existen diferencias en la proporción de recidivas de acuerdo al tipo histológico de ambas clasificaciones.

Las atipias celulares se presentaron en los cuatro subtipos sin relación con la sobrevida ni con las recidivas^{1,7,20-25}.

La presencia de estroma fibrilar y vasos hialinizados se encontró mayor en los tipo clásico que en los desmoplásico y en el anaplásico^{1,4,20-25}.

Necrosis y hemorragia se presentó por igual en el tipo clásico como desmoplásico no se presentó en ningún caso de los tipo anaplásico^{1,7,20}.

CONCLUSIONES

Presentamos una serie de meduloblastomas en 5 años experiencia del Instituto en adultos y los reclasificamos de acuerdo a la nueva Clasificación Histológica propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En estos casos observamos que el tipo clásico se presentó en pacientes de menor edad que los otros tipos y que en el desmoplásico no hubo diferencias significativas en clasificarlos con pocos o muchos nódulos. Es importante conocer esta nueva clasificación histológica y tenerla en cuenta como factor pronóstico; sin embargo, en estos casos no hubo diferencias significativas en relación a la recidiva y seguimiento de los pacientes. Quizás el comportamiento clínico de los meduloblastomas es diferentes en niños que en adultos.

REFERENCIAS

1. Kleihues P, Cavenee WK, Eds. *Pathology and genetics of tumors of the nervous system*. World Health Organization Classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2000.
2. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the central nervous system. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), 1994.
3. Nakano I, Hemmati HD, Kornblum HI. Cancer stem cell in pediatric brain tumor. *No Shinkei Geka* 2004; 32: 827-34.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:97-109.
5. Rodríguez FJ, Eberhart C, O'Neill BP, Slezak J, Burger PC,

- Goldthwaite P, et al. Histopathologic grading of adult medulloblastomas. *Cancer* 2007;109:2557-65.
6. McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE, et al. Clinical Brain Tumour Group . Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol* 2007;17:151-64.
7. Sarkar C, Deb P, Sharma MC. Medulloblastomas: New directions in risk stratification. *Neurol India* 2006;54:16-23.
8. Sousa R, Sa G, Reimao S, Lopes L, Ruiivo J, Albuquerque L, et al. Adult cerebellar medulloblastoma: imaging findings in eight cases. *Acta Med Port* 2006;19:466-70.
9. Fransolet AC, Born JD, Misson JP, Dresse MF, Forget P, Rausin L, et al. Management of medulloblastoma in children: the experience of a single institution in Liege from 1991 to 2005. *Rev Med Liege* 2007;62:200-4.
10. Rutkowski S, von Bueren A, von Hoff K, Hartmann W, Shalaby T, Deinlein F, et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91. *Clin Cancer Res* 2007;13:2651-7.
11. Polkinghorne WR, Tarbell NJ. Medulloblastoma: tumorigenesis, current clinical paradigm, and efforts to improve risk stratification. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:295-304.
12. Vogel H, Fuller GN. Primitive neuroectodermal tumors, embryonal tumors, and other small cell and poorly differentiated malignant neoplasms of the central and peripheral nervous systems. *Ann Diagn Pathol* 2003;7: 387-98.
13. Ellison D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002; 28:257-82.
14. Brandes AA, Paris MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:121-8.
15. Giordana MT, Cavalla P, Dutto A, Borsotti L, Chio A, Schiffer D. Is medulloblastoma the same tumor in children and adults? *J Neurooncol* 1997 ;35: 169-76.
16. Giordana MT, Cavalla P, Chio A, Marino S, Soffietti R, Vigliani MC, et al. Prognostic factors in adult medulloblastoma. A clinico-pathologic study. *Tumori* 1995; 81: 338-46.
17. Eberhart CG, Cohen KJ, Tihan T, Goldthwaite PT, Burger PC. Medulloblastomas with systemic metastases: evaluation of tumor and clinical behavior in 23 patients. *Histopathology. J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25: 198-203.
18. Radner H, Blumcke I, Reifenberger G, Wiestler OD. The new WHO classification of tumors of the nervous system 2000. *Pathology and Genetics. Pathologie* 2002; 23: 260-83.
19. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, Cole M, Pearson AD, Clifford SC, et al. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62: 627-3.
20. Ho DM, Hsu CY, Chiang H. Histopathologic grading of medulloblastomas. *Cancer* 2002; 95: 2577-8.
21. Eberhart CG, Burger PC. Anaplasia and grading in medulloblastomas. *Brain Pathol* 2003; 13: 376-85.
22. Perry A. Medulloblastoma with favorable versus unfavorable histology: how many small blue cell tumor types are there in the brain? *Adv Anat Pathol* 2002;9:345-50.
23. Brandes AA, Ermani M, Amista P, Basso U, Vastola F, Gardiman M, et al. The treatment of adults with medulloblastoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 755-61.
24. Paulino AC. Current multimodality management of medulloblastoma. *Curr Probl Cancer* 2002; 26: 317-26.
25. Lal P, Nagar YS, Kumar S, Singh S, Maria Das KJ, Narayan SL, et al. Medulloblastomas: clinical profile, treatment techniques and outcome: An institutional experience. *Indian J Cancer* 2000; 39:97-105.
26. Urberuaga A, Navajas A, Burgos J, Pijoan JI. A review of clinical and histological features of medulloblastomas during the last 21 years. Spanish paediatric. *Childs Nery Syst* 2006;22:466-74.