

Tumor atípico teratoide rabdoide

Felipe Padilla-Vázquez¹, Alberto de Montesinos-Sampedro², Víctor Hugo Escobar-de la Garma¹, Rafael Mendizábal-Guerra³

RESUMEN

El tumor atípico, rabdoide teratoide (TA/RT), es un tumor embrionario maligno que corresponde del 1 al 3% de tumores de sistema nervioso central en niños menores de 18 años, pero hasta el 20% de los tumores malignos del SNC en pacientes menores de 3 años de edad; por lo general, son infratentoriales, cuyo pronóstico es malo a corto plazo, con mortalidad del 70 % al año lo cual aumenta en pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, tiene una recidiva tumoral de 80 % al año. El cuadro clínico es muy variable, pues depende del sitio anatómico en el que se encuentre la lesión tumoral, aunque en pacientes pediátricos al ser lesiones infratentoriales generan síndromes alternos, síntomas por lesiones de nervios craneales, síntomas cerebelosos y un 33 % de estos pacientes presentan datos de hidrocefalia. En el examen histopatológico, se observan células tumorales rabdoideas con un componente mesenquimatoso indiferenciado, además de células pequeñas. La inmunohistoquímica es indispensable en estas lesiones. Se han realizado múltiples estudios en las últimas dos décadas para intentar aumentar la supervivencia en estos pacientes, sin obtener mucho éxito por el momento; sin embargo, se ha observado que el componente más importante en el tratamiento es la radioterapia, ya que el inicio de ésta de manera temprana durante el primer mes de posoperatorio aumenta la sobrevida, posterior a esto es obligatorio iniciar manejo de quimioterapia.

Palabras clave: tumor atípico teratoide rabdoide TA/TR, tumor embrionario, tumor pediátrico, radioterapia.

Atypical teratoid rhabdoid tumor

ABSTRACT

The atypical teratoid rhabdoid tumor (TA/RT), is a malignant embryonal lesion that corresponds to the 1-3% of the central nervous system tumors in children younger than 18 years, but up to 20% of malignant tumors of the CNS in patients younger than 3 years of age, generally are infratentorial, whose prognosis is bad in the short term, with a mortality rate of 70% per year and it increases in patients with metastatic disease at the time of diagnosis, tumor recurrence is 80% per year. The clinical presentation, is highly variable, since it depends to the site where the lesion is located, although in pediatric patients the lesion is on infratentorial region, so generated alternate syndromes, symptoms of injury of cranial nerves, cerebellar symptoms and 33% of these patients have hydrocephalus. On histopathologic examination, cells are seen with a rhabdoid tumor and mesenchyma component, in addition to small cells. The immunohistochemistry is essential in these lesions. We have carried out many studies in the last two decades in an attempt to increase the survival in these patients, without much success for the moment, however it has been observed that the most important component in the treatment is radiation therapy since the beginning of this early during the first month of postoperative increases the survival rate, back to this is mandatory start handling of chemotherapy.

Key words: atypical teratoid rhabdoid tumor TA/TR, embryonal tumor, pediatric tumor, radiation therapy.

El tumor teratoide rabdoide atípico (ATRT) es un tumor embrionario que se manifiesta con frecuencia en niños menores de 18 años. Su aparición en adultos es excepcional. El ATRT es clínicamente agresivo, grado IV clasificación de la OMS, es el primer tumor cerebral primario de la edad pediátrica en la que se ha identificado un gen supresor tumoral INI1 (también conocido como SMARCB1 o hSNF5). Los síntomas más comunes son: cefalea, náuseas, vómitos, inestabilidad, somnolencia, dificultades de coordinación motora, alteración del nivel de conciencia, hidrocefalia obstructiva. Por lo general, los síntomas progresan de forma rápida en días a semanas. El tratamiento consiste en resección quirúrgica lo más completa posible del tumor, posterior a esto es obligatorio iniciar manejo con quimioterapia.

Presentación del caso

Masculino de 9 años, con desarrollo psicomotor normal, con desnutrición severa de larga evolución, sin otros antecedentes de importancia, quien inicia su padecimiento actual 20 días previos a su hospitalización con vómito, llanto fácil, cefaleas occipitales, anorexia y mirada desconjugada. A la exploración física, se encuentra estuporoso, presenta pares craneales con papiledema bilateral, anisocoría a expensas de midriasis derecha, parálisis facial periférica izquierda, reflejo nauseoso ausente, velo de paladar depletado, sistema motor con fuerza íntegra (5/5), hiperreflexia generalizada (3/4), Babinski ausentes; así como, otros reflejos patológicos, sistema sensitivo sin alteraciones aparentes, cerebelo con *nistagmus* horizontal, ataxia troncal, no presenta dismetría ni diadococinesias, no presenta datos meníngeos. Se realizó TAC de cráneo en donde se observa lesión tumoral en fosa posterior e hidrocefalia, por lo que se le realizó derivación ventrículo-peritoneal (DVP), después se completa estudio con RM, en el cual se observa en cortes axiales, lesión heterogénea de fosa posterior, localizada hacia el IV-ventrículo, con zonas isointensas por lesión tumoral, con zonas quísticas, probable zonas de necrosis y edema perilesional. En coragítales, se observa desplazamiento ventral del tallo encefálico, con poca infiltración hacia parte inferior del bulbo. Se realizó resección tumoral dos semanas posteriores de la colocación de la DVP, encontrando tumor en región bulbocerebelosa medial con infiltración al IV-ventrículo, siendo una lesión friable, con facilidad sangrante, con zonas quística, necróticas y pequeños hematomas intratumorales. Se envía muestra a patología en donde se reporta tumor rabdoide teratoide atípico (TA/TR), grado IV según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se corrobora con inmunohistoquímica en

la que se obtiene Ki67 positivo en 55 % de las células neoplásicas, PAGF positivo multifocal; CD99, vimentina, EMA, citoqueratina AE 1/3, y actina de músculo liso positivas; sinaptoficina, débil paranuclear; desmina y neurofilamentos negativos. Al realizar diagnóstico de TA/TR, el paciente se envía a oncología pediátrica para iniciar manejo con radioterapia y quimioterapia; sin embargo, fallece a los 2 meses de haberse realizado la resección.

DISCUSIÓN

Los tumores atípicos, rabdoide teratoide, (TA/RT) son un tumor embrionario maligno que corresponde del 1 al 3% de los tumores de sistema nervioso central en niños menores de 18 años, y hasta el 20% de los tumores malignos del SNC en pacientes menores de 3 años de edad, incluso se han reportado estas lesiones en adultos¹. Por lo general, son infratentoriales en el 66% de los casos en donde tienen mayor predilección hacia porciones laterales de hemisferios cerebelosos, en cisterna pontocerebelosa; del 34 al 47% son supratentoriales, en donde se encuentran principalmente en región supraselar, pineal y temporal^{2,3}, se han reportado dos casos en médula espinal. Son tumores de mal pronóstico, cuya mortalidad es del 70% a un año, con un 80% de recidiva tumoral al año a partir del diagnóstico, esta mortalidad es aún más elevada en pacientes que al momento del diagnóstico presentaban enfermedad metastásica, lo cual se presenta en el 20% de los pacientes a los que se les realiza dicho diagnóstico⁴. Este tumor se definió por primera vez en 1987; como una variante histológica del tumor de Wilms, en 1993 fue reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un tumor de grado IV, siendo después de 1990 en que se inicio a presentar reportes aislados de este tipo de tumor, llegando a reportar incluso asociación de TA/TR con tumores malignos rabdoide en riñones^{4,7}.

De las series con mayor número de casos, es la de Rorke en 1995⁸, quien publicó 32 casos, en donde se encontró mayor frecuencia de esta lesión en el sexo masculino (1.9:1); asimismo, se encontró una edad media al diagnóstico de 17 meses y una asociación con anomalías en el cromosoma 22¹. En los siguientes años, se han realizado investigaciones en el cromosoma 22 en

Recibido: 11 junio 2013. Aceptado: 1 julio 2013.

¹Servicio de Neurocirugía, ²Neurocirujano pediatra, ³Jefe de Servicio de Neurocirugía, Hospital Juárez de México
Correspondencia: Felipe Padilla-Vázquez. Av. Instituto Politécnico Nacional # 5133. Col. Magdalena de las Salinas. 07760 México, D.F. E-mail: fepavar@hotmail.com

donde se han encontrado mutaciones en genes hSNF5/INI1, la cual tiene un alto riesgo para padecer TA/RT, otra mutación genética asociada es la inactivación o eliminación del gen SMARCB1, la cual también es por afección en el cromosoma 22⁵. Estos genes afectados, son componentes del complejo *no fermentable interruptor/sacarosa*, el cual ayuda a la remodelación de la cromatina y funciona como un supresor de tumores mediante la regulación positiva de la transcripción de genes eucariotes, incluyendo los genes *c-Myc*, los cuales están implicados en diferenciación y apoptosis^{2,10}.

El cuadro clínico es muy variable, pues depende del sitio anatómico en el que se encuentre la lesión tumoral, aunque; por lo general, fallecen dentro de los primeros 7 meses a pesar de recibir una terapia agresiva, aunque en los pacientes adultos los casos que se han reportado mencionan una sobrevida de 26 meses aproximadamente, con un rango de 1.5 meses a 17 años². Se ha observado que en un 33% de los pacientes al realizar el diagnóstico, presentan datos de hidrocefalia; asimismo, en este grupo de pacientes suele tener una sobrevida de 2.5 meses. Estos tumores, tienen infiltración local maligna, si se encuentra en áreas eloquentes, tienen un pronóstico con supervivencia por debajo de la media, llegando incluso hasta 6 meses o menos^{9,10}.

En estudios de imagenología, se observan lesiones heterogéneas que corresponden a zonas de hemorragia, necrosis y calcificación, con captación heterogénea de contraste^{1,11}. En la tomografía axial computarizada (TAC), los tumores se encuentran hiperdensos, con presencia de edema perilesional de leve a severo, suelen tener un componente quístico/necrótico el cual se observa hipodenso, en ocasiones presenta también calcificaciones². En la resonancia magnética (RM), en la fase T2 el tumor varía de isoíntenso a hipointenso. La propagación leptomenígea, se observa en el 21 al 34% de los casos, lo cual se corrobora con melografía, RM o citología de LCR¹².

Histopatológicamente estos tumores se clasifican a menudo con tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP), junto con el meduloblastoma, esto debido a similitudes histológicas, aunque hoy en día se diferencian de otros tumores embrionarios por su rasgo característico, como presencia de células rabdoideas, su inmunohistoquímica específica, la cual mancha positiva para vimentina, GFAP, EMA, citoqueratinas, sinaptofisina, cromogranina y SMA. Los TA/RT, tienen un componente neuroepitelial primitivo, similar al meduloblastoma, en el que presenta células con núcleos hiper cromáticos, redondos u ovales, con citoplasma estrecho, formado por pequeñas células azules. Además presentan un componente mesenquimatoso y rabdoide, en el que presenta

células grandes, con citoplasma eosinófilo y núcleo excéntrico, con inclusiones citoplásmicas eosinófilas^{6,7}.

El diagnóstico diferencial, incluye meduloblastoma (principalmente en tumores infratentoriales) y tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) principalmente en tumores supratentoriales, otros diagnósticos diferenciales que se deben de tomar en cuenta, son carcinoma de plexo coroideo, astrocitoma gemistocítico, glioblastoma, gliosarcoma, oligodendroglioma de alto grado, metástasis y linfoma¹³. Es importante diferenciarlo del meduloblastoma, ya que el pronóstico y respuesta al tratamiento es peor en el TA/TR¹⁴.

En la actualidad, este tumor agresivo, es un reto para la neuro-oncología pediátrica. Se debe ofrecer siempre manejo quirúrgico de inicio, esto es eficaz en la reducción de la lesión; sin embargo, se ha observado que los niños que reciben la cirugía sin terapia adyuvante, tienen una alta mortalidad hasta del 40% durante el primer mes posquirúrgico. Ya que no hay aún estudios en que se cuenten con series grandes de pacientes con esta patología, se dificulta la estandarización de las terapias. Hoy se opta por el tratamiento con 3600 cGy de radiación craneoespinal con una dosis de refuerzo no especificada al sitio principal, junto con quimioterapia que se utiliza en tumores cerebrales pediátricos en que se incluye cisplatino, ciclofosfamida, vincristina y etopósido. Otros reportes han ofrecido radiación focal de 4140 cGy y quimioterapia con vincristina semanalmente durante la radiación; así como, actinomicina-D, doxorubicina y quimioterapia intratecal triple con hidrocortisona, metotrexato y arabinósido de citosina. Este tipo de tumores, suele tener metástasis en gota^{5,10,11}.

Los menores de 3 años de edad, tienen un peor pronóstico, el cual se relaciona por la menor tolerancia de este grupo a procedimientos quirúrgicos, demoras en el diagnóstico, uso limitado de la radioterapia por el riesgo de deterioro funcional del encéfalo en desarrollo, así como sus efectos adversos (disminución del coeficiente intelectual, déficit cognitivo y disfunciones neuroendocrinas)¹¹.

En el Instituto de Cáncer Dana-Farber (DFCI), se han realizado algunas modificaciones para pacientes menores de 3 años, en las que incluyen radioterapia focal estereotáctica sin dosis craneoespinal, además del uso de temozolomida y dexrazoxano para cardioprotección, con esto aumentaron la sobrevida al 75 % después de 6.5 años de haber finalizado la terapia. En este informe, mencionan que de esta forma se mejora la supervivencia con quimioterapia intensificada e intratecal junto con la radiación focal en pacientes menores de 3 años⁸.

La quimioterapia sistémica intensiva sólo como un método para evitar la radiación no es eficaz, y la radiación se debe de considerar siempre, ya que el evitarla genera

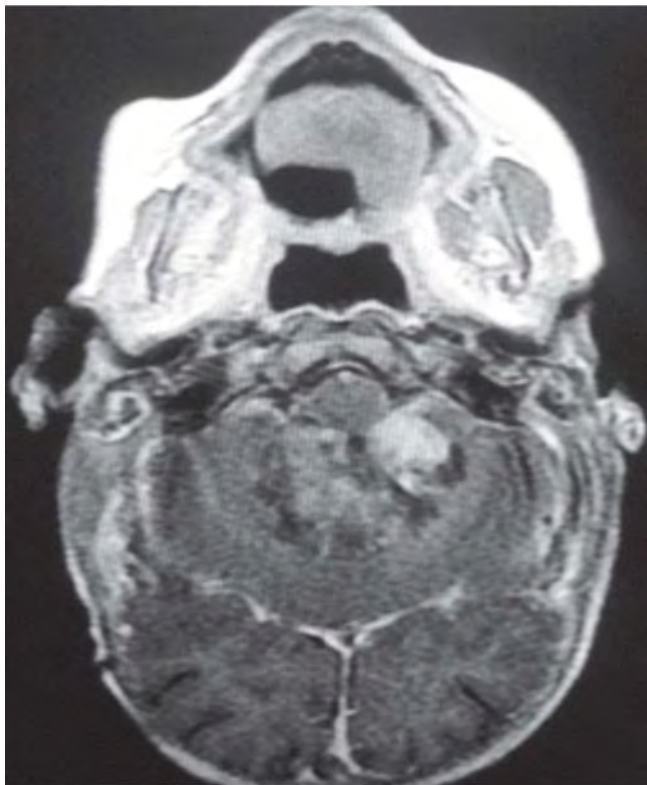


Figura 1. RM de cráneo, corte axial, en fase T1, en la que se observa lesión heterogénea en IV ventrículo, la cual presenta zonas quísticas y de necrosis, presenta desplazamiento ventral del tallo cerebral; asimismo, ligero edema perilesional.



Figura 3. Imagen transquirúrgica, observando lesión friable, la cual desplaza hemisferios cerebelosos hacia arriba.

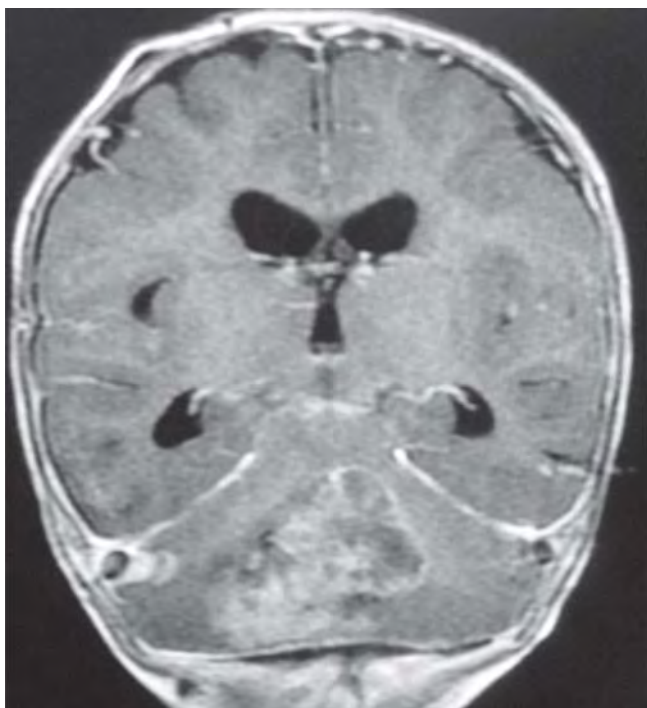


Figura 2. RM de cráneo, corte coronal, en fase T1, en la que se observa imagen heterogénea en IV-ventrículo.

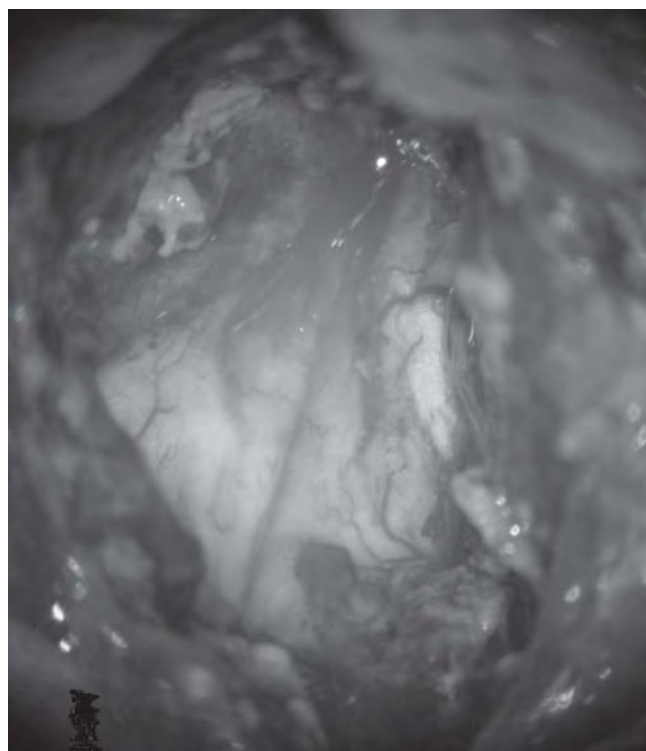


Figura 4. Imagen transquirúrgica, en la que se observa IV-ventrículo libre de lesión tumoral.

un pronóstico pobre en estos pacientes. La radiación de esta forma, se ha asociado a una mejor supervivencia en AT/TR, principalmente cuando se les ofrece radiación craneoespinal^{8,12}.

Por el momento, no se ha llegado a ninguna conclusión sobre la quimioterapia en dosis altas para estos pacientes; sin embargo, existen estudios que refieren aumento de la supervivencia con dosis altas de metotrexato⁸.

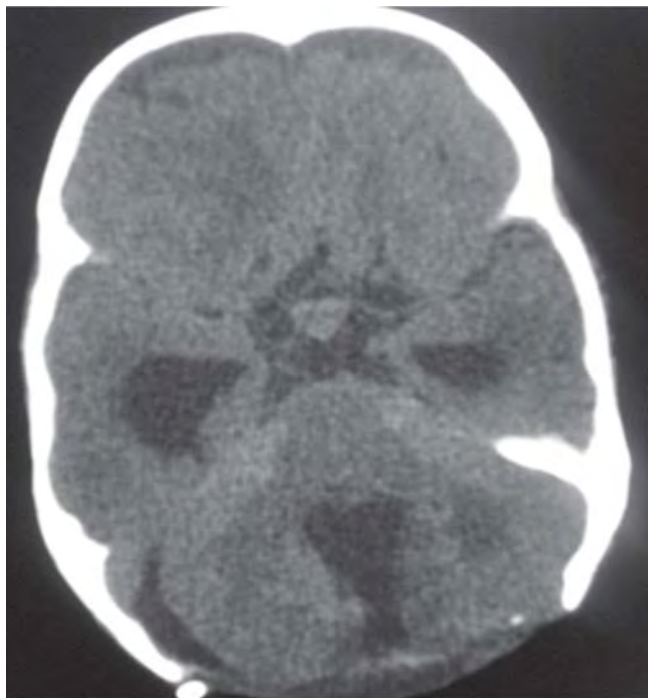


Figura 5. TAC de cráneo, posquirúrgica, en la que se observa zona de craneotomía, no se observa lesión tumoral encontrando IV ventrículo libre de tumor.

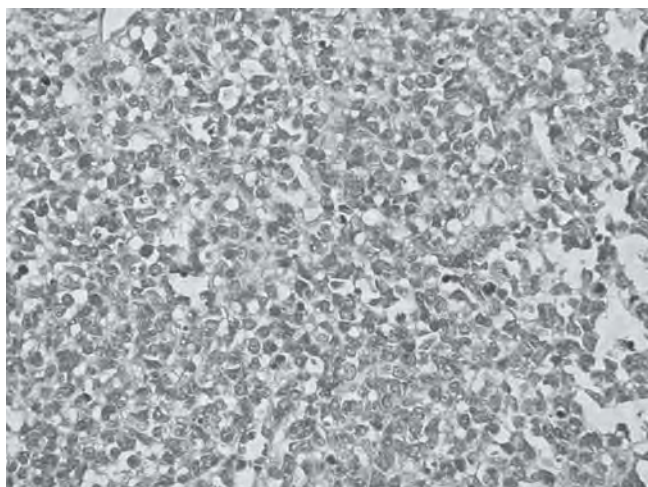


Figura 6. Estudio patológico.

Se debe tener en cuenta las desventajas y efectos secundarios de la quimioterapia, los cuales incluyen toxicidad hematopoyética, sepsis, toxicidad hepática y pérdida de la audición¹.

Se han realizado múltiples estudios en las últimas dos décadas para intentar aumentar la supervivencia en estos pacientes, sin obtener mucho éxito por el momento; sin embargo, se ha observado que el componente más importante de la terapia es la radioterapia, la quimioterapia intratecal ofrece grandes beneficios junto con radioterapia focal en aquellos pacientes que no son candidatos a radiación^{6,15}.

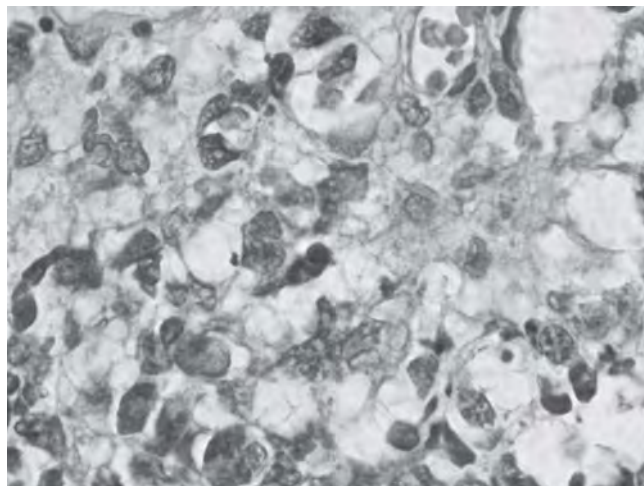


Figura 7. Estudio patológico.

Se han realizado últimamente estrategias que utilizan altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre (HDCT/autoSCT), que indican que estos tratamientos pueden mejorar el pronóstico de tumores sólidos pediátricos de alto riesgo como el neuroblastoma de alto riesgo y los embrionarios; asimismo, en los resultados de estos estudios se ha observado que con estos se puede evitar o aplazar la radioterapia hasta los 3 años^{4,16}.

Aunque el manejo óptimo por el momento no está aún bien definido, es importante siempre tener un manejo multidisciplinario, que incluya resección quirúrgica, para después iniciar la radioterapia en el transcurso del primer mes de posoperado y por último quimioterapia¹⁷.

CONCLUSIÓN

En la actualidad, esta neoplasia requiere de un grupo multidisciplinario para su manejo, ya que se requiere de un correcto diagnóstico y un manejo clínico de estos pacientes de manera temprana para poder ofrecerles un mejor pronóstico. En algunos centros médicos, se han reportado casos en los que aumentan la supervivencia a largo plazo, por lo que se debe continuar con investigación y estudios multicéntricos para determinar el mejor tratamiento.

El tumor atípico teratoide rabdoide, es una neoplasia agresiva con pobre supervivencia. En este paciente, la evolución fue desfavorable a pesar de la resección total que se realizó, esto nos demuestra la agresividad de la lesión en donde a pesar de ofrecer un manejo descrito en la literatura el paciente se sumo a la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, Fouladi M, Broniscer A,

- Merchant TE, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(7):1491-9.
2. I. han. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors in adult patients: TC and MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:103-8.
 3. Rahmat K. A Child with atypical teratoid/rhabdoid tumour of the posterior cranial fossa. *Singapore Med J* 2008;49(12): e365.
 4. Garré ML, Cama A, Milanaccio C, Gandola L, Massimino M. New concepts in the treatment of brain tumors in very young children. *Expert Rev Neurother* 2006, 6(4):489-500.
 5. Atmaram S. Sequencing of local therapy affects the pattern of treatment failure and survival in children with atypical teratoid rhabdoid tumors of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 april 1; 82(5): 1756-63.
 6. Eun Sil Park. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 135-40.
 7. Fatma Markoç. Atipik teratoid rabdoid tümör: Olgu Sunumu, *Turk Patoloji Derg* 2013, 29:160-3.
 8. Kevin F. Atypical teratoid rhabdoid tumor: current therapy and future directions, *frontiersinoncology. Pediatric Oncology* 2012;(2)114.
 9. Kin Hup Chan. A case report of atypical teratoid/rhabdoid tumour in a 9-year-old girl. *Malaysian J Med Sci* 2011;18(3):82-6.
 10. Bruggers CS, Bleyl SB, Pysher T, Barnette P, Afify Z, Walker M, et al. Clinicopathologic comparison of familial vs sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1026-31.
 11. Piergiorgio Modena. Case report: long-term survival of an infant syndromic patient affected by atypical teratoid-rhabdoid tumor. *BMC Cancer* 2013, 13:100.
 12. Dufour C, Beaugrand A, Le Deley MC, Bourdeaut F, Andre N, Leblond P, et al. Clinico pathologic prognostic factors in childhood atypical teratoid and rhabdoid tumor of the central nervous system: a multicenter study. *Cancer* 2012, 118(15):3812-21.
 13. Pfister SM, Korshunov A, Kool M, Hasselblatt M, Eberhart C, Taylor. Molecular diagnostics of CNS embryonal tumors. *Ac Neuropathol* 2010, 120(5):553-66.
 14. Biegel JA, Pollack IF. Molecular analysis of pediatric brain tumors. *Curr Oncol Rep* 2004, 6(6):445-52.
 15. Judkins AR, Mauger J, Ht A, Rorke LB, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 in pediatric CNS neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004, 28(5):644-50.
 16. Kordes U, Gesk S, Fruhwald MC, Graf N, Leuschner I, Hasselblatt M, et al. Clinical and molecular features in patients with atypical teratoid rhabdoid tumor or malignant rhabdoid tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(2):176-81.
 17. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, Solero C, Spreafico F, Pecori E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2009, 27(4):566-71.