



Estudio *post mortem* de 30 tumores germinales en población pediátrica en el Hospital General de México

Danny Soria-Céspedes,* Marco A Durán-Padilla,*
Vanessa Ventura-Molina*

RESUMEN

Se estudiaron las autopsias realizadas en el Hospital General de México en menores de 18 años durante los últimos 30 años. Se encontraron 362 casos de tumores, de los cuales en 30 se hizo el diagnóstico definitivo de tumor germinal gonadal o extragonadal. La relación hombre:mujer fue de 1.3:1. Las edades más afectadas fueron de 0 a 5 años y de 16 a 18. Los tumores extragonadales fueron los más frecuentes (63.64%). Más de 50% se localizaron en el sistema nervioso central; la edad media fue menor que en los tumores gonadales (10.1 años). El tipo histológico que predominó fue el tumor germinal mixto de localización gonadal. El tiempo de supervivencia fue menor a seis meses en 70% de los casos. Los tumores germinales, principalmente localizados en el sistema nervioso central, son de muy mal pronóstico y sin tratamiento oportuno tiene una supervivencia muy baja.

Palabras clave: Tumor germinal, gonadal, extragonadal, autopsia.

ABSTRACT

We studied the autopsies of patients under 18 years old at Mexico's General Hospital during the last 30 years. Out 362 of autopsies of tumors in children, thirty cases were diagnosed as gonadal or extragonadal germ cell tumors. The male-female ratio was 1.3: 1. The groups between 0 – 5 and 16 – 18 years old were more affected. The extragonadal tumors were the most frequent 63.34%, localized more than fifty percent in the central nervous system, with mean age of presentation less than gonadal tumors (10.1 years). The most frequent histological subtype was mixed tumors with gonadal localization. The survival time was less than 6 months in the 70% of cases. Germ cell tumors, mainly those located in the central nervous system have the worst prognosis and without opportune treatment have a very low survival time.

Key words: Germ tumors, gonadal, extragonadal, autopsy.

INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales (TG) son un grupo heterogéneo de neoplasias, comunes durante la infancia y adolescencia, con una frecuencia de 0.2 a 3.3% y una incidencia de 0.4/100,000 en pacientes menores de 15 años.¹⁻⁶ Son de etiología incierta, pero se postula que se originan de una célula común denominada célula totipotencial primordial germinal en distintos estadios de maduración.^{1,3,5} De acuerdo con la localización se

dividen en tumores germinales gonadales y extragonadales. Los tumores gonadales son los más frecuentes en pacientes vivos y se presentan en 62% de los casos. Dentro de los tumores germinales extragonadales el sitio más afectado es el sistema nervioso central, seguido por región sacrococcígea, retroperitoneo, mediastino y vagina; estas localizaciones se explican por la ruta de migración de las células primordiales germinales durante la embriogénesis.⁶⁻¹⁰

En las mujeres, los tumores germinales gonadales pueden asociarse a disgenesia gonadal o cromosoma Y aberrante y en hombres se asocian a criptorquidia, disgenesia gonadal y microlitiasis.^{11,12} Satgé D y colaboradores¹³ mencionan que los pacientes con

* Unidad de Patología, Hospital General de México. Facultad de Medicina, Universidad nacional Autónoma de México.

síndrome de Down tienen aumento en la incidencia de tumores germinales testiculares.

Los tumores germinales extragonadales predominan en la niñez y son más frecuentes en mujeres. En hombres se asocia en ocasiones al síndrome de Klinefelter o a neoplasias malignas hematológicas.^{1,7}

El tipo histológico más frecuente es el teratoma, seguido por tumor de saco vitelino, tumor germinomatoso, tumor germinal mixto, coriocarcinoma y carcinoma embrionario.¹⁻³

De acuerdo con el tipo histológico y a la edad de presentación, los teratomas son diagnosticados desde el nacimiento; en cambio, los tumores de saco vitelino se presentan entre el séptimo mes y los tres años de vida. Iniciada la adolescencia predominan los tumores germinomatosos y entre los no germinomatosos hay incremento en la frecuencia de coriocarcinoma y carcinoma embrionario, con disminución de teratomas.^{1,2,14}

El objetivo de este trabajo fue estudiar las características patológicas y el comportamiento biológico en nuestra población infantil ya que en la literatura revisada no encontramos estudios en casos de autopsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico de autopsias diagnosticadas como tumor germinal tanto gonadal como extragonadal durante el periodo de 1977 al 2006 en el Hospital General de México.

Se realizó una revisión de 362 autopsias de "tumores en menores de 18 años". Fueron incluidos todos los casos con diagnóstico anatomicopatológico definitivo de tumor germinal gonadal o extragonadal.

Las variables empleadas fueron divididas en dos grupos: clínicas y anatomicopatológicas. De las variables clínicas se tomaron en cuenta la edad que fue subdivida en grupos de 5 años: 0 a 5, 6 a 10, 11 a 15 y 16 a 18; el sexo y el tiempo de intervalo entre el diagnóstico y el fallecimiento que se dividió en períodos de seis meses: 0 a 6, de 7 a 12 y más de 12.

Las variables anatomicopatológicas empleadas fueron localización (gonadal o extragonadal), tipo histológico [germinomatoso (seminoma o disgerminoma), tumor de saco vitelino, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratoma (maduro e inmaduro) y tumor germinal mixto], así como los sitios y vías de metástasis (hematógena, linfática, invasión local, hematógena y linfática, hematógena-linfática e invasión local).

Se describió y analizó la información con frecuencias, porcentajes y relación:correlación.

RESULTADOS

Se revisaron 362 autopsias en menores de 18 años con diagnóstico de "tumor", de los cuales las neoplasias germinales representaron el 8.29% (30 casos) con una frecuencia de un caso por año.

Del total de las autopsias diagnosticadas como tumor germinal, 56.67% (17 casos) correspondieron al sexo masculino y 43.33% (13 casos) al sexo femenino, con una relación de 1.3:1.

El grupo de edad más afectado correspondió al de 16 a 18 años con 36.66% (11 casos), seguido por los grupos de 0 a 5 y 11 a 15 años, ambos con 26.67% (ochos casos cada uno). En el único grupo de edades donde se registró variación significativa por sexo fue el de 11 a 15 años (*Cuadro I*).

De acuerdo con la localización, los tumores germinales extragonadales fueron los más frecuentes con 63.34% (19 casos); de éstos, el sistema nervioso central fue el más afectado con 36.66% (11 casos). En cambio, los tumores gonadales representaron el 39.13% (11 casos) (*Cuadro II*).

El espectro de edad de los tumores extragonadales fue de dos días a 16 años, con una media de 10.1 años. La edad media de presentación de los tumores gonadales fue de 14.8 años.

Cuadro I. Distribución de los tumores germinales por grupo de edad.

Edad (años)	Hombres	Mujeres	Total	
			n	%
0-5 años	4	4	8	26.67
6-10 años	1	2	3	10.00
11-15 años	7	1	8	26.67
16-18 años	5	6	11	36.66

Cuadro II. Distribución de los tumores germinales de acuerdo a la localización.

Localización	n	%
Sistema nervioso central	11	36.66
Ovario	6	20.00
Testículo	5	16.67
Tejidos blandos	5	16.67
Estómago	2	6.67
Pulmón	1	3.33

Cuadro III. Tumores germinales. Distribución de acuerdo al tipo histológico del tumor y sexo del paciente.

Tipo histológico	Hombres	Mujeres	Total
Tumor germinal mixto	6	6	12
Seminoma	4	0	4
Disgerminoma	0	3	3
Teratoma maduro	1	2	3
Tumor del saco vitelino	1	1	2
Teratoma inmaduro	2	1	3
Carcinoma embrionario	2	0	2
Teratoma maligno	1	0	1

Cuadro IV. Vías de diseminación.

Metástasis	n	%
Hematógena	7	23.33
Invasión local	7	23.33
Linfática	4	13.33
Hematógena, linfática	3	10
Hematógena, linfática e invasión local	1	3.33

Cuadro V. Tiempo de supervivencia.

Tiempo (meses)	n	%
0 – 6	21	70.00
7 – 12	5	16.67
> 12	4	13.33

Según el tipo histológico, predominó el tumor germinal mixto con 39.13% (nueve casos) (*Cuadro III*), sin predominio por sexo. La localización más frecuente fue en gónadas con 55.55%.

Se presentó metástasis en 66.67% de los casos, con diseminación hematógena y por invasión local en 23.33% cada una (*Cuadro IV*). El sitio de metástasis más frecuente correspondió a los pulmones con 23.33%.

El tiempo de intervalo entre el diagnóstico y fallecimiento fue menor de seis meses en 70% de los casos (*Cuadro V*).

DISCUSIÓN

Los tumores germinales son neoplasias frecuentes en la infancia después de las neoplasias linfohematopoyéticas y tumores del sistema nervioso central. De

acuerdo con la literatura mundial, representan aproximadamente 0.2 a 3.3% de los tumores en niños.¹⁻³

En el presente estudio se observó que los tumores germinales representaron 8.29% de todas las neoplasias en niños menores de 18 años, con frecuencia de un caso por año. Las neoplasias más frecuentes como causa de fallecimiento en pacientes menores de 18 años en el Hospital General de México fueron las leucemias, hecho que concuerda con lo señalado en la literatura publicada en población pediátrica mexicana viva.^{13,14}

En un estudio epidemiológico de la población pediátrica mexicana con diagnóstico de neoplasias de distinta estirpe, Juárez y colaboradores¹³ encontraron que los tumores germinales representaron 6.5% del total; el 72.7% se localizó en las gónadas y la frecuencia fue mayor en niños menores de un año. En otro estudio realizado por Fajardo A y asociados,¹⁴ los tumores germinales representaron 6.4% del total de las neoplasias; el 70.1% afectó a las gónadas y se presentó con mayor frecuencia en niños menores de un año y entre los de 10 a 14 años. Fajardo A y su grupo^{15,16} realizaron un estudio multicéntrico en el Distrito Federal en el que los tumores germinales representaron 5.1% del total de las neoplasias y la edad afectada con mayor frecuencia fue entre uno a cuatro años. En otro estudio realizado por Millar R y colaboradores¹⁷ se informó que el porcentaje de tumores germinales en pacientes menores de 15 años en los Estados Unidos fue de 3.1% sin diferencia en cuanto a la raza.

De acuerdo con lo publicado en la literatura mundial, los tumores germinales tienen dos picos de presentación, el primero en lactantes y el segundo se inicia a los siete años en mujeres y a los 10 años en hombres.¹ Este dato se correlaciona con la serie presentada en autopsias, ya que se observaron dos picos de presentación, el primero entre los 0 a 5 años y el segundo empezó a partir de los 11 años con una incidencia máxima entre los 16 a 18 años (*Figura 1*).

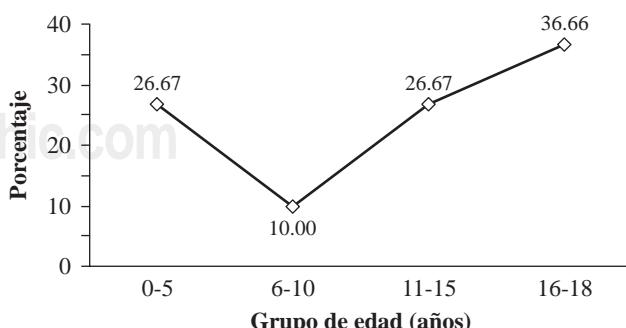


Figura 1. Curva de distribución de los tumores germinales de acuerdo a la edad.

Hay leve predominio de afección en el sexo masculino con una relación de 1.3:1, dato no significativo. El único grupo de edades en que se observó una diferencia en cuanto al sexo fue entre los 5 a 11 años, donde el sexo masculino fue el más afectado con una relación 7:1.

Los tumores germinales extragonadales predominaron sobre los gonadales en 63.34% y la localización más frecuente fue en el sistema nervioso central con 57.89%. La edad de presentación fue menor (10.1 años) en relación a los gonadales. Los tumores germinales extragonadales y principalmente los localizados en el sistema nervioso central tienen un comportamiento más agresivo y con alta mortalidad.

De acuerdo con lo informado en la literatura revisada, los tumores gonadales son más frecuentes al inicio de la adolescencia, con una edad media de presentación de 14.8 años; en esta serie representaron el 36.66%.

En nuestro estudio, el tipo histológico más frecuente fue el tumor germinal mixto (40%) y afectó en más de la mitad de los casos a las gónadas, seguido por tumores germinomatosos, teratomas maduro e inmaduro, carcinoma embrionario y tumor de saco vitelino.

En 70% de los casos el intervalo entre el diagnóstico y fallecimiento fue menor de seis meses y la mayoría de los pacientes murieron sin diagnóstico ni estudios complementarios específicos.

En la literatura consultada no se encontraron estudios de autopsias en población pediátrica. Hay algunos casos y series específicas informadas, por ejemplo Aliotta P y colaboradores¹⁸ notificaron 25 casos de tumores germinales de mediastino; mientras que Luna M y Valenzuela J¹⁹ documentaron 20 casos de tumores germinales mediastinales, en este estudio el tipo histológico más frecuente fue de tumor germinal mixto y el sitio de metástasis más frecuente fueron los pulmones, al igual que en el presente estudio. Bredael J y asociados²⁰ informaron 154 casos de tumores germinales testiculares en autopsias; en esa serie, el sitio de metástasis más afectado también correspondió a los pulmones. Ikura Y y su grupo²¹ registraron seis casos de tumores germinales en el sistema nervioso central.

De igual manera, hay informes sobre casos únicos de tumores germinales en autopsias, Go J y colaboradores²² informaron el caso de un teratoma masivo en el sistema nervioso central; Yuri T y asociados²³ registraron un caso de tumor germinal mixto en la región del timo, Minamino K y su grupo²⁴ detectaron un caso de coriocarcinoma primario de la próstata.

Por el comportamiento biológico y el pronóstico es importante diferenciar los distintos tipos histológicos, es así que en niños de cinco años, menos del 5% presentan metástasis linfática y menos de 1% metástasis a distancia. En cambio, en los adultos y adolescentes, 20% tiene metástasis a distancia y 10% afecta el sistema nervioso central.^{1,2} En esta serie los tumores germinales presentaron metástasis en 66.67% de los casos, casi un tercio de estas metástasis fueron hacia los pulmones.

Los datos de mal pronóstico son: localización primaria extragonadal, estadio clínico avanzado, edad menor a 10 años, marcadores séricos elevados al momento del diagnóstico y resección incompleta del tumor.¹⁻³

La alteración genética más frecuente en los tumores germinales es la presencia del isocromosoma 12p (80%) o la amplificación de segmentos de 12p.^{1,4}

Es importante realizar el diagnóstico temprano, ya que con el advenimiento de la quimioterapia la supervivencia mejoró de 20 a 70%; sin embargo, 20% de los tumores germinales son resistentes al tratamiento. Algunos autores mencionan que los pacientes con isocromosoma 12p tienen una buena respuesta a la quimioterapia.²⁵⁻²⁷

En conclusión, los tumores germinales como causa de fallecimiento no tienen predilección por sexo, presentan dos picos de presentación que se correlacionan con los descritos en niños vivos, son más frecuentes los tumores extragonadales, afectan en la mayor parte de los casos al sistema nervioso central, tienen una edad media de presentación menor a los tumores gonadales, son de muy mal pronóstico y tienen supervivencia menor de seis meses en la mayor parte de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Scheider D, Calaminus G, Koch S, Teske C et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German Germ Cell Tumor Protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 169-175.
- Lo Curto M, Lurnia F, Alaggio R et al. Malignant germ cell tumors in childhood: Results of the First Italian Cooperative Study "TCG 91". *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 417-425.
- Bussey K, Lawce H, Olson S, Dagmar A et al. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: Sex, age, site and histopathology-related differences A Children's Cancer Group Study. *Genes Chromosome Cancer* 1999; 25: 134-148.
- Lendert H, Demunnik H, Oosterhuis W. A molecular model for the development of germ cell cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 809-814.
- Rescorla F. Pediatric germ cell tumors. *Sem Surg Oncol* 1999; 16: 144-158.

6. Looijenga L, Zafrana G, Grygalewicz B. Role of gain of 12p in germ cell tumour. APMIS 2003; 111: 161-173.
7. Bokemeyer C, Fossa S, Droz J et al. Extragonadal germ cell tumors: Relation to testicular neoplasia and management options. APMIS 2003; 111: 49-63.
8. Gatcombe H, Assinkis V, Kooby D, Johnstone P. Primary retroperitoneal teratomas: A review of the literature. J Surg Oncol 2004; 86: 107-113. (GT25)
9. Yu H, Lu P, Yeu C et al. Extragonadal germ cell tumors in Taiwan an analysis of treatment results of 59 patients. Cancer 2002; 95: 766-744. (GT34)
10. Moran C, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. Cancer 1997; 80: 681-690. (GT24)
11. Ottesena A, Rajpert-De Meytsa E, Holma H et al. Cytogenetic and molecular analysis of a family with three brothers afflicted with germ-cell cancer. Clin Genet 2004; 65: 32-39. (CT16)
12. Satge D, Sasco A, Cure H et al. An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome three cases reports and a review of the literature. Cancer 1997; 80: 929-935. (GT35)
13. Juarez S, Gonzalez G, Mejia J, Rendon M, Martinez M, Fajardo A. Frequency of cancer in children residing in Mexico City and treated in the hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social (1996-2001). BMC Cancer 2004; 4: 50.
14. Fajardo A, Juarez S, Gonzalez G, Palma V et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: Importance of the cancer registry (a population-based study). BMC Cancer 2007; 7: 68.
15. Fajardo A, Mendoza H, Valdés E et al. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp Infant Mex 1996; 53: 57-66.
16. Fajardo A, Mejía J, Hernández L et al. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. Rev Panam Sal Pub. 1999; 6: 75-88.
17. Millar R, Young J, Navakovic B. Childhood Cancer. Cancer 1994; 75: 395-405.
18. Aliotta P, Castillo J, Englander L et al. Primary mediastinal germ cell tumors. Histologic patterns of treatment failures at autopsy. Cancer 1988; 62: 982-984.
19. Luna M, Valenzuela J. Germ cell tumors of the mediastinum, postmortem findings. Am J Clin Pathol 1976; 65: 450-454.
20. Bredael J, Vargin D, Whitmore W. Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. Cancer 1982; 50: 548-551.
21. Ikura D, Sasaki M, Ikebe T et al. Mixed germ cell tumor of the brain. Pathology study of six autopsy cases. Pathol Res Pract 1996; 192: 595-603.
22. Go J, Kim T, Cho S. Massive congenital intracranial teratoma. An autopsy case. Yonsei Med J 1995; 36: 310-314.
23. Yuri T, Shimano N, Miki Y et al. An autopsy case of primary mixed choriocarcinoma and mature teratoma located in the thymic region associated with elevated human chorionic gonadotropin levels and characteristic testicular changes. Med Mol Morphol 2006; 39: 49-53.
24. Minamino K, Adachi Y, Okamura A. Autopsy case of primary choriocarcinoma of the urinary bladder. Pathol Int 2005; 55: 216-222.
25. Bosl G. Germ cell tumor clinical trials in North America. Semin Surg Oncol 1999; 17: 257-262 (GT2)
26. Andac A, Mert B, Sevil B, Burak S, Haluk O. Adult primary extragonadal germ cell tumors: Treatment results and long-term follow-up. Med Pediatr Oncol 2003; 41: 49-53. (GT7)
27. Sagae S, Kudo R. Surgery for germ cell tumors. Sem Surg Oncol 2000; 19: 76-81. (GT9)

Correspondencia:

Dr. Marco A Durán Padilla
Dr. Danny R Soria Céspedes
 Hospital General de México
 Unidad de Patología 310
 Dr. Balmis 148
 Col. Doctores
 06720 México, D.F.