



Tumor pineal *anlage* en un niño de 8 meses

Primer caso informado en lengua hispana

Alicia Rodríguez-Velasco,^a Alma Griselda Ramírez-Reyes^b

Pineal *anlage* tumor in a 8-month-old boy. The first case reported in Spanish language

Background: The pineal *anlage* tumor is a very infrequent malign neoplasm. Even though it has been documented in literature, it is not listed yet in the World Health Organization's last nervous system classification (2007). It is a primitive pineal tumor with neuroepithelial and ectomesenchyme differentiation. Due to its low frequency, the understanding of its biological behavior and a suitable treatment are incomplete. In a search performed in PubMed with the term pineal *anlage* tumor, only seven informed cases were identified between 1989 and 2011.

Clinical case: An 8-month-old infant was brought to medical attention because he had a progressive enlargement of the cephalic perimeter, and convergent strabismus of two months of evolution. A pineal tumor was identified. The histology showed glial tissue, ganglia cells, pigmented neuroepithelium and striate muscle cells. A ventriculoperitoneal derivation was done to diminish hydrocephalic pressure and also to led the complete surgical resection. The patient was treated with two courses of chemotherapy with carboplatine, ifosfamide and mesna. One year after the treatment, the patient is asymptomatic.

Conclusions: This is the first case reported in Spanish language. Given that it is a really infrequent tumor, it could be misdiagnosed as teratome, melanotic or mesoblastic medulloblastoma, or a melanotic neuroectodermal tumor of childhood (melanotic prognoma).

Keywords	Palabras clave
Child	Niño
Pineal gland	Glándula pineal
Neoplasms	Neoplasias

En este informe se utiliza *tumor pineal anlage* para aludir a lo que en la literatura anglosajona se conoce como *pineal anlage tumor*, denominación sugerida en 1989 por Schmidbauer *et al.*¹ Es una entidad diferente de los tumores pineales listados en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2007: pineocitoma, grado I, tumor no agresivo que se presenta con más frecuencia en adultos jóvenes; tumor papilar, grado II o III; pineoblastoma, grado IV, tumor muy agresivo que se presenta en niños.^{2,3}

Aunque todavía no ha sido incluido en esta clasificación y no ha sido gradificado, con base en su comportamiento biológico puede considerarse que el tumor pineal *anlage* es una neoplasia primaria maligna de la pineal que se deriva tanto de células neuroepiteliales como ectomesenquimales. El diagnóstico diferencial debe hacerse con teratoma, medulloblastoma con diferenciación mioblástica o melanótica y con tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia, también conocido como prognoma melanótico.⁴

Hasta diciembre de 2013 solo fue posible identificar siete casos informados como *pineal anlage tumor* en una búsqueda hecha en PubMed, una de las bases de datos más completas sobre bibliografía médica.^{1,4-9} A continuación describimos un caso que consideramos relevante debido a su extremada rareza y a que constituirá el primer caso descrito en lengua hispana.

Caso clínico

Niño de ocho meses de edad sin antecedentes de importancia. Fue llevado a consulta por aumento progresivo del perímetro cefálico y estrabismo convergente de dos meses de evolución. A la exploración física se identificó fontanela anterior plana y blanda, síndrome de Parinaud y cuadriparesia espástica. Debido a hidrocefalia obstructiva se realizó derivación ventrículo-peritoneal. La resonancia magnética contrastada reveló un tumor heterogéneo (sólido y quístico) de la pineal, que se acentuaba con el contraste y que producía la hidrocefalia. Se llevó a cabo resección quirúrgica completa. El paciente recibió dos cursos de quimioterapia con carboplatino, ifosfamida y mesna. Al año de la cirugía, el paciente se encontraba asintomático.

En la consulta transoperatoria se recibió un fragmento de tejido fresco de 1.1 × 1 × 0.1 cm, el cual fue

^aServicio de Patología

^bServicio de Neurocirugía

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Alicia Rodríguez-Velasco

Correo electrónico: alirove0101@gmail.com

Recibido: 27/11/2013

Aceptado: 28/05/2014

Introducción: el tumor pineal *anlage* es una neoplasia maligna muy poco frecuente. Aunque ya ha sido informado en la literatura, aún no se encuentra listado en la última clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud publicada en 2007. Es un tumor primario de la pineal con diferenciación neuroepitelial y ectomesenquimal. Debido a su poca frecuencia, el entendimiento de su comportamiento biológico y su tratamiento apropiado son incompletos. En una búsqueda realizada en PubMed como *pineal anlage tumor* solo se identificaron siete casos informados entre 1989 y 2011.

Caso clínico: niño de ocho meses de edad que fue llevado a consulta por aumento progresivo del perímetro

cefálico y estrabismo convergente de dos meses de evolución. Se identificó tumor pineal conformado por glia, células ganglionares, neuroepitelio pigmentado y células musculares estriadas. Se realizó derivación ventrículo-peritoneal para mitigar la hidrocefalia y resección quirúrgica completa. El paciente recibió dos cursos de quimioterapia con carboplatino, ifosfamida y mesna. Al año permanecía asintomático.

Conclusiones: el caso constituye el primero que se describe en lengua española. Dada su rareza, esta entidad puede ser mal diagnosticada como teratoma, meduloblastoma con diferenciación mioblástica y melanótica o tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia (progonoma melanótico).

Resumen

clasificado como tumor de bajo grado y el diagnóstico fue diferido para cuando se tuvieron los cortes definitivos. Posteriormente, se recibió una pieza quirúrgica de $4.5 \times 1.5 \times 1$ cm, sólida y negra, tanto en el exterior (figura 1A) como en la superficie de corte (figura 1B). Los cortes del tejido incluido en parafina mostraron una neoplasia compuesta principalmente por nidos de tejido con diferenciación neuronal (figura 2A), delimitados por bandas anchas de tejido epitelial con abundante pigmento melánico (figura 2B), lo que le confería el color negro observado en la revisión macroscópica. Se observaron células estromales como rabiomioblastos con sus estriaciones características (figura 2C) y tejido semejante a cartílago (figura 2D). No hubo componente con células pequeñas, mitosis aparentes ni necrosis.

Debido a que se desconocía la entidad, se describió como tumor maligno primitivo de la región pineal, con diferenciación neuroepitelial y ectomesenquimal. La inmunohistoquímica permitió confirmar la presencia de los componentes neuronal, glial y mesenquimal (figuras 3A, B y C). El índice de proliferación celular fue de aproximadamente 20 % en las zonas que delimitan los nidos neurogliales (figura 3D), por lo que con base en este hallazgo se consideró una neoplasia de alto grado.

El tumor pineal *anlage* es una neoplasia primaria del parénquima pineal con diferenciación neuroepitelial y mesenquimal. En embriología, el término *anlage*, de origen alemán, se utiliza para referirse al órgano que se encuentra en una etapa muy temprana de su desarrollo o primordio.⁹ La diferenciación ectomesenquimal o hacia fibras de músculo estriado y cartílago es una característica constante en este tumor.

Se cree que remanentes celulares de la cresta neural son el origen embriológico de este tumor, incluyendo los componentes ectomesenquimal, células pigmentadas, neuronas y glia.⁹ Sin embargo, una hipótesis propone que la cresta neural y el ectomesénquima representan linajes espaciales y temporales distintos en la etapa embrionaria temprana. Con esta hipótesis se explica cómo los fenotipos del músculo esquelético y del tejido conectivo (derivados ectomesenquimales) a nivel del sistema nervioso central derivan de progenitores que dan lugar a células pigmentadas y componentes del sistema nervioso periférico. Si se considera que el ectomesénquima y la cresta neural son en realidad, y no solo semánticamente, estructuras distintas durante el desarrollo, se entiende el origen de la neoplasia.^{10,11}

Hasta diciembre de 2013 solo se habían publicado siete casos de tumor pineal *anlage*.^{1,4-9} En el cuadro I se resumen las características de los siete casos infor-

Discusión

Aunque los tumores del sistema nervioso central son los segundos o terceros más frecuentes en los niños, según la serie que se revise, las neoplasias de la glándula pineal constituyen menos de 1 % de los tumores cerebrales. La mitad de las neoplasias de esta región son de células germinales. En 1989, Schmidbauer *et al.*¹¹ describieron por primera vez una entidad a la que denominaron *pineal anlage tumor*. De los pocos casos informados, todos han ocurrido en niños, principalmente menores de un año (cuadro I).



Figura 1 Características macroscópicas. A) Tumor de $4.4 \times 1 \times 1$ cm sólido, firme y difusamente negro. B) Corte transversal al eje mayor del tumor, en el que se observa superficie sólida y básicamente negra, con moteado grisáceo

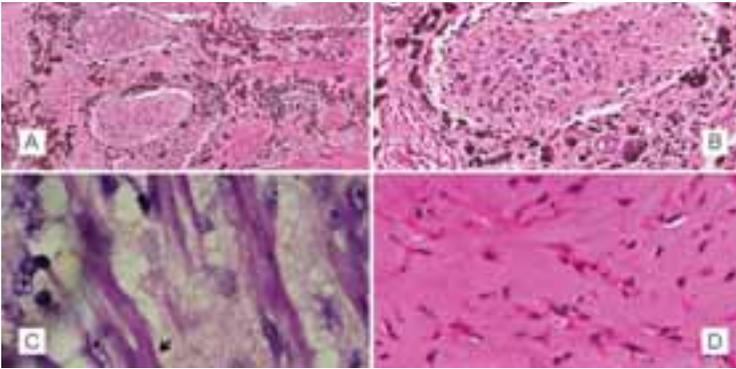


Figura 2 A) Aspecto panorámico del tumor donde se ven los nidos de células ganglionares delimitados por glia y epitelio con abundante pigmento melánico que forma túbulos y cordones. B) Acercamiento de los nidos neurogliales. C) Células de músculo estriado (rabdomioblastos). D) Mesénquima amfófilo semejante a cartílago

mados. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la hidrocefalia obstructiva.

En los estudios de imagen, además de la hidrocefalia obstructiva se observa una lesión heterogénea (sólida y quística) que se refuerza con el medio de contraste. Macroscópicamente se aprecia un tumor firme, a menudo quístico y focalmente negro; en nuestro caso, el color negro fue difuso y casi homogéneo, tanto en la superficie externa como en la de corte, característica poco descrita en los casos publicados. Microscópicamente no se encontraron células pequeñas semejantes a las del pineoblastoma. La lesión estuvo compuesta principalmente por nidos de neuronas bien circunscritos por tejido glial y epitelio intensamente pigmentado, hallazgos distintivos de esta neoplasia.

Se considera que no es difícil el diagnóstico en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina si el tumor es

resecado completamente, y que en esta circunstancia los estudios auxiliares, como la inmunohistoquímica, son de poca utilidad. Cuando estos se realizan,^{1,4-7} el tejido neuronal es positivo para neurofilamentos y sinaptofisina, el tejido glial es positivo para proteína ácido glial fibrilar, marcadores musculares (desmina y miogenina) y la positividad para Ki67 es mayor en las áreas más celulares y baja en las áreas más diferenciadas.

En nuestro medio no se conoce la entidad y la interpretación anatomopatológica de este caso fue de un tumor neuroectodérmico primitivo y así se manejó, debido al componente de células pequeñas semejantes a las del pineoblastoma. Debido a la poca experiencia que se tiene sobre el comportamiento biológico de esta entidad, el manejo ha variado de solo resolver la hipertensión endocraneana hasta la resección total del tumor acompañada de quimio y radioterapia adyuvantes. El pronóstico también es incierto. De los siete casos publicados, dos murieron a los cinco y nueve meses del diagnóstico, de tres no había datos acerca de la supervivencia y solo uno no había presentado recurrencia a un año de seguimiento, igual que nuestro caso (cuadro I).

Para el diagnóstico anatomopatológico diferencial se tienen que considerar básicamente el teratoma, el meduloblastoma y el tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia. El teratoma es una neoplasia germinal de la línea media, sin embargo, en esta siempre se encuentran elementos de la capa endodérmica, por ejemplo, estructuras del tubo intestinal y vía aérea, etcétera. En el meduloblastoma existe diferenciación miogénica o melanótica, sin embargo, predominan los componentes de células pequeñas y el epitelio pigmentado es mucho menor; cuando este último existe, no se localiza rodeando nidos de tejido neuroglial, como en el tumor pineal *anlage* tampoco muestra componente cartilaginoso y cuando se hacen exámenes de biología molecular, como la hibridación fluorescente *in situ*, no se encuentran alteraciones cromosómicas como la monosomía del cromosoma 6 y el isocromosoma 17q (i17q). El tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia (progonoma melanótico o *retinal anlage tumor*) típicamente se encuentran en la mandíbula de niños pequeños, aunque ha sido reportado en cerebro, incluyendo la región pineal,¹² pero a diferencia de lo que ocurre en el tumor pineal *anlage* no tiene componente mesodérmico como músculo o cartílago y tiende a diseminarse rápidamente a través del sistema nervioso central, con supervivencia media menor a un año.

Si bien clínicamente y por imagen el tumor pineal *anlage* puede ser similar a otros tumores de la pineal, desde el punto de vista anatomopatológico es claramente distinto y muy raro, por ello es necesario conocerlo y hacer saber que el diagnóstico definitivo se realiza con base en sus características histopatológicas en una cantidad suficiente de tejido.

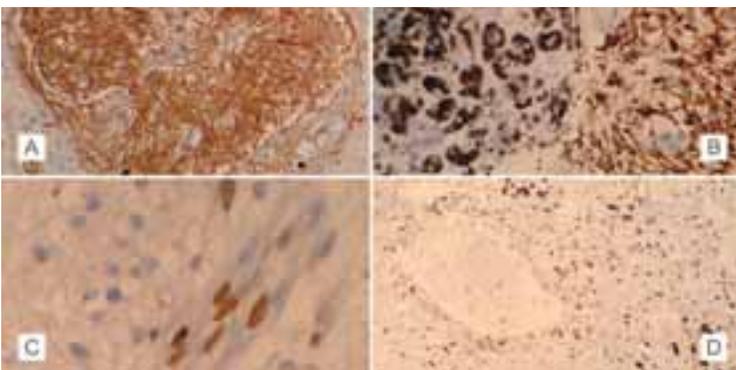


Figura 3 Inmunohistoquímica: A) Sinaptofisina, positividad intensa en los nódulos neurogliales. B) GFAP, positividad intensa en los nidos de tejido glial (derecha) delimitados por los nidos de células epiteliales con abundante pigmento melánico (izquierda). C) Miogenina, positividad intensa en el núcleo de las células rabdomioblásticas. D) Ki67, positividad nuclear intensa, la positividad es mayor en las áreas donde las células son menos diferenciadas (afuera de los nódulo neurogliales)

Cuadro I Casos de *pineal anlage tumor* identificados en PubMed entre 1989 y 2011

Autor	Año de publicación	Edad al diagnóstico (meses)	Sexo	Manifestaciones clínicas	Tratamiento	Seguimiento
Schmidbauer <i>et al.</i> ¹	–	108	F	Dolor de cabeza, vómito, ataxia	Derivación VP. Craneotomía exploradora	Murió 5 meses después del diagnóstico
Raisanen <i>et al.</i> ⁴	1990	12	M	Vómito, convulsiones	Resección	Sin datos
Mc Grogan <i>et al.</i> ⁵ (autopsy case)	1992	9	M	Ataxia, paraplejía	Derivación VP, radiación, quimioterapia	Murió nueve meses después del diagnóstico
Gudinaviciene <i>et al.</i> ⁶	2005	10	M	Espasticidad bilateral de extremidades inferiores, retraso en el crecimiento	Resección macroscópica total	Sin datos
Berns <i>et al.</i> ⁷	2006	9	M	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Olaya <i>et al.</i> ⁸	2010	5	M	Letargia y vómito	Resección más quimioterapia	No recurrencia a un año de seguimiento
Ahuja <i>et al.</i> ³	2011	4	M	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Este caso	2014	8	M	Macrocefalia (hidrocefalia obstructiva)	Derivación VP, resección total y quimioterapia	No recurrencia y asintomático a un año de seguimiento

F = femenino, M = masculino, VP = ventrículo-peritoneal

Debido a la rareza de la entidad y por su probable subdiagnóstico, todavía no existe un consenso sobre el tratamiento y el pronóstico. Es necesario que se entiendan la nomenclatura y los criterios que se utilizan para asignarle los términos de benigno o maligno.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Al respecto, no reportó alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Schmidbauer M, Budka H, Pilz P. Neuroepithelial and ectomesenchymal differentiation in a primitive pineal tumor ("pineal anlage tumor"). *Clin Neuropathol.* 1989;8(1):7-10.
- Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Yachnis AT, Montine TJ, Boyer PJ, Powell SZ, Prayson RA, McLendon RE; Neuropathology Committee, College of American Pathologists. Surgical neuropathology update: A review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system. Forth edition. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(6):993-1007.
- 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.* 2007;114(2):97-109.
- Ahuja A, Sharma MC, Suri V, Sarkar C, Sharma BS, Garg A. Pineal anlage tumour - a rare entity with divergent histology. *J Clin Neurosci.* 2011;18(6):811-3.
- Raisanen J, Vogel H, Horoupian DS. Primitive pineal tumor with retinoblastomatous and retinal/ciliary epithelial differentiation: An immunohistochemical study. *J Neurooncol.* 1990;9(2):165-70.
- McGrogan G, Rivel J, Vital C, Guerin J. A pineal tumour with features of "pineal anlage tumour". *Acta Neurochir* 1992;117(1-2):73-7.
- Gudinaviciene I, Pranys D, Zheng P, Kros JM. A 10-month-old boy with a large pineal tumor. *Brain Pathol.* 2005;15(3):263-4.
- Berns S, Pearl G. Review of pineal anlage tumor with divergent histology. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(8):1233-5.
- Olaya JE, Raghavan R, Totaro L, Zouros A. Pineal anlage tumor in a 5-month-old boy. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(6):636-40.
- Weston JA, Yoshida H, Robinson V, Nishikawa S, Frase ST, Nishikawa S. Neural crest and the origin of ectomesenchyme: Neural fold heterogeneity suggests an alternative hypothesis. *Dev Dyn.* 2004;229(1):2118-30.
- Breau MA, Pietri T, Stemmler MP, Thierry JP, Weston JA. A nonneural epithelial domain of embryonic cranial neural folds gives rise to ectomesenchyme. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(22):7750-5.
- Rickert CH, Probst-Cousin S, Blasius S, Gullotta F. Melanotic progonoma of the brain: A case report and review. *Child Nerv Syst.* 1998;14(8):389-93.