

Germinoma con extensión tetraventricular: relevancia de la biopsia en los tumores germinales del sistema nervioso

Carlos de la Cruz-Cosme^a, Vanesa Moreno-Ramírez^c, Vicente Serrano-Castro^a, Rafael Aguilar-Cuevas^b, Joaquín Campos-Fernández^c, Manuel Romero-Acebal^a

^aServicio de Neurología. ^bServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga, España.

Correspondencia: Dr. Carlos de la Cruz Cosme. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Campus de Teatinos, s/n. E-29010 Málaga.

E-mail: drcruzcosme@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa: 16.12.09

Cómo citar este artículo: De la Cruz-Cosme C, Moreno-Ramírez V, Serrano-Castro V, Aguilar-Cuevas R, Campos-Fernández J, Romero-Acebal M. Germinoma con extensión tetraventricular: relevancia de la biopsia en los tumores germinales del sistema nervioso. *Rev Neurol* 2010; 50: 381-2.

© 2010 Revista de Neurología

Los tumores de células germinales (TCG) pueden presentarse como neoplasias cerebrales primarias, especialmente en la edad pediátrica, en la que representan un 3-10% frente a < 1% en adultos [1-3]. El 68% de los germinomas se diagnostica entre los 10 y los 21 años de edad (pico a los 10-12 años), mientras que el resto de TCG suelen aparecer antes [1-4]. Progresan rápidamente y se diseminan por el espacio subaracnoideo mediante infiltración periventricular [1]. Asientan con mayor frecuencia en la glándula pineal (50-60%), seguida del hipotálamo (30-40%) y otras ubicaciones más atípicas como los ganglios de la base y el tálamo (3-5%), los ventrículos o el bulbo raquídeo [1,5]. Hay dos grandes grupos: los TCG de tipo germinoma y los no germinomatosos (carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma y teratoma). Producen cuadros clínicos inespecíficos, ya sea de hipertensión intracraneal o por afectación focal [1,5].

El diagnóstico podría dividirse en prehistológico e histológico. En el diagnóstico prehistológico confluyen los datos epidemiológicos, clínicos, analíticos –hormonas en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR)– y radiológicos –tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)– para formular la sospecha; en el diagnóstico histológico (citología de LCR y biopsia, que es el criterio de referencia) se confirman la entidad

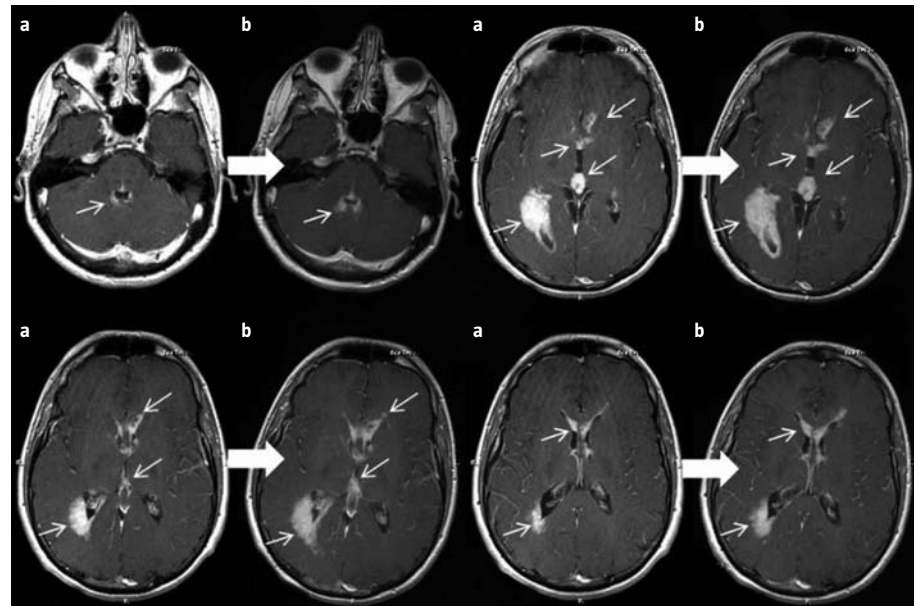


Figura. RM cerebral, secuencias T₁ con gadolinio, cortes axiales. Lesiones infiltrativas de localización periventricular (ventrículos IV, III y laterales en todas sus astas) y pineal (flechas simples), con captación profusa de gadolinio. Al comparar las imágenes iniciales (a) con las obtenidas a los 20 días de tratamiento esteroideo (b) se objetiva un crecimiento significativo de las lesiones.

y el subtipo tumoral específico [1,4,6]. Los marcadores tumorales en sangre y/o LCR, junto a la neuroimagen característica, podrían según algunos autores [1,4,6] obviar la necesidad de confirmación histológica, y así permitir el diagnóstico diferencial con otras lesiones periventriculares hipercaptantes (metástasis, infundibulohipofisitis, granulomatosis, histiocitosis, sarcoidosis y linfoma de células B) y la aplicación del tratamiento correspondiente. Éste será predominantemente radioterápico, con posibilidad de quimioterapia adyuvante para los TCG de tipo germinoma, muy radiosensibles, y de índole variable para el resto, que suelen combinar tratamiento extirpativo, radioterapia y quimioterapia [1,4-6].

Varón de 24 años de edad, fumador y consumidor ocasional de alcohol, cannabis y cocaína, que consultó por cuadro progresivo de cinco meses de visión borrosa binocular e inestabilidad en la marcha. En la exploración destacaban midriasis bilateral reactiva, paresia bilateral de los músculos rectos externos y una leve ataxia de la marcha, con imposibilidad para el tándem. La TC de cráneo urgente mostró una lesión difusa periventricular hipodensa.

Se solicitaron hemograma, coagulación básica, bioquímica de rutina (funciones hepática y renal, ionograma), velocidad de sedimentación

globular, proteína C reactiva, autoinmunidad, serologías (VIH, hepatitis B y C, y lúes), así como estudio hormonal (TSH, T₄, ACTH, FSH, LH y testosterona), todos normales o negativos, a excepción de un leve aumento de gonadotropina coriónica humana beta (β-GCh), 5,47 mUI/mL (referencia < 3 mUI/mL), con α-fetoproteína normal. La RM cerebral demostró una lesión periventricular difusa hipointensa en T₁, hiperintensa en T₂ y FLAIR, con mínimo efecto de masa y ávida captación de gadolinio (Figura, a). El LCR tenía 37 leucocitos/mm³ (90% neutrófilos), glucosa 63 mg/dL, proteínas 78 mg/dL y ADA 7,5 UI/mL; la citometría de flujo demostró una linfocitosis reactiva, y la citología fue inespecífica. La β-GCh y la α-fetoproteína en el LCR fueron 41,4 mU/mL (referencia 0,1-5 mU/mL) y 1 ng/mL (referencia 0-20 ng/mL), respectivamente. Se descartó neoplasia sistémica.

En el diagnóstico diferencial de lesiones de sustancia blanca de distribución periventricular, la etiología neoplásica era la más probable, especialmente el tumor de células germinales, seguido del linfoma. Se pautó deflazacort 60 mg/día y se citó para RM en 20 días, pero en las últimas 48 h sufrió un empeoramiento sintomático, con cefalea, náuseas y vómitos frecuentes, así como sed imperiosa (6-7 L de agua/día) y poliuria. Los análisis confirmaron la diabetes in-

sípida central, junto a un panhipopituitarismo. Las lesiones habían experimentado un leve crecimiento, sobre todo pineal, aunque no había signos de hidrocefalia (Figura, b). La RM medular fue normal, y se procedió a realizar una biopsia diagnóstica, con el juicio clínico preliminar de lesión subependimaria tetraventricular con afectación hipotalamopineal, sugestiva de germinoma cerebral, que se confirmó en el estudio histológico.

Se trató con radioterapia holocraneal (36 Gy en fracciones de 200 cGy) y quimioterapia (etopósido 100 mg/m² y cisplatino 25 mg/m²). En la RM de control habían desaparecido las lesiones captantes, con área de poncefalia residual en el trayecto de biopsia y leve gliosis posradioterápica periventricular. La β -GCh ha permanecido normalizada en suero y LCR un año después. Clínicamente persisten la paresia de ambos rectos externos, cierta inestabilidad en la marcha y el panhipopituitarismo con necesidad de tratamiento sustitutivo.

Este caso planteó la necesidad o no de biopsia ante la sospecha de germinoma. El diagnóstico prehistológico ofrecía datos muy sugerentes. Un 5-10% de los TCG de tipo germinoma aparece simultáneamente con lesión a supraselar y pineal ('lesiones en doblete') [1-2,7], dato discriminador frente a lesiones con aspecto similar pero asiento aislado en la región supraselar (glioma, histiocitoma) o pineal (pinealoma, pinealoblastoma, glioma) [2]. La RM mostró una afectación simultánea de ambas localizaciones, típica en los TCG de tipo germinoma, junto a una diseminación tetraventricular extensa, más inusual; el contraste produjo un realce homogéneo, a diferencia del heterogéneo observado en los TCG no germinomatosos [1]. La β -GCh se elevó en suero y, sobre todo, en LCR. Aunque una positividad destacable de los marcadores tumorales en sangre hubiera alejado el supuesto diagnóstico de germinoma puro, indicando la posibilidad de histología de TCG no germinomatosos [1], valores leves (< 100 mUI/mL) son inespecíficos [1-2,4]. Las determinaciones en LCR, aunque de indudable valor, están peor tipificadas. La citología no fue concluyente. Con los datos recogidos hasta este momento, el grado de certeza en la etiología germinomatosa no era lo bastante alto para indicar un tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia. Sin embargo, antes de recurrir a la biopsia se planteó un tratamiento corticoideo empírico, con repetición de neuroimagen tras

intervalo razonable, por si la respuesta, que suele ser rápida (2-3 días) hasta en el 60% de los casos [8], apoyaba la etiología linfomatosa cerebral primaria, pero no fue así. Se optó por hacer una biopsia, ya que la presencia de cualquier dato atípico en la presentación de un supuesto germinoma obliga a hacer una biopsia por las importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas que su confirmación conlleva frente a TCG no germinomatosos o neoplasias de otra índole. En nuestro caso tales datos eran: edad superior a la habitual, leve elevación de β -GCh en suero, rápida progresión clínica y extensión panventricular. Además, el diagnóstico histológico por biopsia parece ser un factor de buen pronóstico y respuesta terapéutica. En distintas series [10-12], la supervivencia fue claramente superior en los grupos de pacientes con confirmación histológica respecto a los que carecían de ésta.

Se realizó un estudio completo del neuroeje con RM, práctica que se considera obligada en estos casos dada la alta tendencia a la diseminación subaracnoidea, y cuya positividad obligaría a una irradiación craneoespinal (ICE) terapéutica [1]. Ante la ausencia de lesiones extracraneales se optó por aplicar radioterapia holocraneal y quimioterapia coadyuvante. Estudios diversos sitúan las tasas de recidiva medular en valores del 26-28, 9-17 y 0-9% según se realice irradiación localizada, holocraneal o craneoespinal, respectivamente, sin tener en cuenta la posibilidad de quimioterapia adyuvante [5]. Aún no se han establecido las dosis óptimas de radiación [1]. No se aplicó ICE profiláctica. Las series publicadas muestran resultados dispares en cuanto a su eficacia [13-14]. Actualmente, la postura más aceptada es que el riesgo y las complicaciones de la ICE podrían superar el beneficio hipotético, por lo que no se recomienda como rutina en germinomas puros [1-2,5]. La quimioterapia, aunque se ha ensayado como tratamiento aislado, con tasas de respuesta total cercanas al 90% en primera instancia, tiene un índice de recidivas del 50% y una toxicidad elevada en las dosis empleadas, por lo que se utiliza sobre todo como coadyuvante a la radioterapia, que permite reducir su dosis y el volumen radiado con resultados óptimos, por lo que ambos se combinan en la mayoría de regímenes actuales [1-2,5].

En conclusión, cabe destacar la escasez de evidencia científica de primer nivel en estos casos, precisándose ensayos clínicos que resuelvan las

controversias surgidas durante estos años y permitan el desarrollo de protocolos diagnósticos y terapéuticos adecuados. Mientras tanto, tendremos que individualizar y tomar las decisiones más apropiadas en base a los datos disponibles. Desde nuestro punto de vista, la gran heterogeneidad histológica y de respuesta a radioterapia/quimioterapia entre los diferentes tipos de TCG hacen recomendable la obtención de un diagnóstico histológico siempre que se sospeche un tumor de esta clase.

Bibliografía

1. Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008; 13: 690-9.
2. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000; 5: 312-20.
3. Losa F, García del Muro J, Germà JR. Tumores germinales primarios del sistema nervioso central. *Neurología* 1997; 12: 249-54.
4. Jubran RF, Finlay J. Central nervous system germ cells tumors: controversies in diagnosis and treatment. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19: 705-11.
5. Regueiro CA. Tratamiento de los tumores germinales intracraneales y otros tumores de la región pineal. *Neurocirugía (Astur)* 2003; 14: 127-39.
6. Kaur H, Singh D, Peereboom DM. Primary central nervous system germ cell tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2003; 4: 491-8.
7. Guerrero-Vázquez S, Armesto-Pérez V, Macía-Suárez D, Brañas-Fernández FM. Germinoma pineal y supraselar sincrónico: a propósito de un caso. *Rev Neurol* 2008; 46: 411-5.
8. Herrlinger U, Schabet M, Eichhorn M, Petersen D, Grote EH, Meyermann R, et al. Prolonged corticosteroid-induced remission in primary central nervous system lymphoma: report of a case and review of the literature. *Eur Neurol* 1996; 36: 241-3.
9. Crawford JR, Santi MR, Vezina G, Myseros JS, Keating RS, LaFond DA, et al. CNS germ cell tumor of childhood: presentation and delayed diagnosis. *Neurology* 2007; 68: 1668-73.
10. Kersh CR, Constable WC, Eisert DR, Spaulding CA, Hahn SS, Jenrette JM, et al. Primary central nervous system germ cell tumors. Effect of histologic confirmation on radiotherapy. *Cancer* 1988; 61: 2148-52.
11. Linstadt D, Wara WM, Edwards MS, Hudgins RJ, Shelton GE. Radiotherapy of primary intracranial germinomas: the case against routine craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 291-7.
12. Wolden SL, Wara WM, Larson DA, Prados MD, Edwards MS, Sneed PK. Radiation therapy for primary intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 943-9.
13. Nguyen QN, Chang EL, Allen PK, Maor MH, Ater JL, Mahajan A, et al. Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. *Cancer* 2006; 107: 2228-36.
14. Shikama N, Ogawa K, Tanaka S, Toita T, Nakamura K, Uno T, et al. Lack of benefit of spinal irradiation in the primary treatment of intracranial germinoma: a multiinstitutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer* 2005; 104: 126-34.