

Estesioneuroblastomas: Experiencia en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA

Dr. José V. Vásquez (1)
Dr. Fernando Camacho (2)
Dr. Bolívar Cárdenas (1)
Dr. Iván X. Mena (3)

(1) Servicio de Neuro-Oncología
(2) Jefe del Departamento de Patología
(3) Jefe del Servicio de Neuro-Oncología
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA

Abstracto

Los estesioneuroblastomas son neoplasias infrecuentes, consideradas de bajo grado de malignidad, que se originan en las neuronas bipolares del epitelio olfatorio, y pueden invadir la cavidad intracraneal y comprometer al sistema nervioso central. En el Servicio de Neuro-Oncología del Instituto Oncológico Nacional ION-SOLCA fueron tratados dos enfermos con este tipo de neoplasias, uno de ellos originado en cavidad nasal con extensión a la cavidad craneal, y el otro fue puramente intracraneal. La manifestación clínica inicial usualmente es obstrucción nasal, y puede sugerir otras neoplasias malignas en las vías respiratorias altas. Los estudios neurodiagnósticos de mayor utilidad son la TC e IRM. La baja frecuencia de esta neoplasia no permite que existan imágenes patognomónicas en los estudios de neuroimagen. El estudio de histopatología con técnicas de inmunohistoquímica es indispensable para establecer el diagnóstico definitivo. Las alternativas de tratamiento incluyen resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, aplicadas como modalidad única o en combinación. En la actualidad no existe un consenso en cuanto al tratamiento óptimo para estas lesiones.

Palabras claves: Estesioneuroblastoma. TC. IRM. Resección quirúrgica. Radioterapia. Quimioterapia.

Correspondencia y Separatas
Dr. José V. Vásquez
Servicio de Neuro-Oncología, ION SOLCA
Avda. Pedro Menéndez Gilbert
Ciudadela La Atarazana
P.O. Box: 5255 ó 3623
Guayaquil - Ecuador
Telf.: 288-088 Fax: (593-4) 287-151

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Abstract

Esthesioneuroblastomas are infrequent neoplasias, considered low-grade malignancies, originated from the bipolar neurons of the olfactory epithelium, they can invade intracranial cavity and the central nervous system.

In the Neuro-Oncology Service of National Oncological Institute ION-SOLCA we treated two patients with this type of neoplasias, one of them originated from the nasal cavity and the another one limited to the intracranial cavity. The initial clinical manifestation is nasal obstruction, and can also suggest another malignant neoplasm from the upper respiratory tract. The most important neurodiagnostic test are TC and IRM.

The low frequency of these neoplasias do not allow pathognomonic images. Histopathology with immunohistochemistry is mandatory to define the definitive diagnosis. Alternatives to therapy are surgical resection, radiotherapy and chemotherapy, alone or in combination. It does not exist a general consensus about the optimal treatment for these lesions.

key words: Esthesioneuroblastoma. CT. MRI. Surgical resection. Radiotherapy. Chemotherapy.

Introducción

Los estesioneuroblastomas (ENB) son tumores que se originan en la parte superior de la cavidad nasal, y frecuentemente se extienden a la cavidad craneal. Desde su descripción original realizada por Berger y Luc en 1924, menos de 300 casos han sido reportados en la literatura (1-6). Con la introducción de nuevos métodos neurodiagnósticos, como la tomografía (TC) e imagen por resonancia magnética (IRM), se han incrementado el nú-



mero de casos diagnosticados. Histológicamente pueden ser erróneamente descritos como carcinomas anaplásicos indiferenciados ó linfomas (3). Frecuentemente, éstos enfermos acuden por primera vez a la consulta del otorrinolaringólogo y/o neurocirujano, es necesaria la estrecha colaboración con el oncólogo clínico y radio-terapeuta, ya que el manejo es obligatoriamente multidisciplinario. La historia natura del ENB es ampliamente variable, y el curso clínico es incierto. Reportamos dos casos de ENB y realizamos una revisión de los aspectos más relevantes de las manifestaciones clínicas de presentación inicial, características de los estudios de neuroimagen, opciones de tratamiento, y pronóstico.

Material Clínico

El Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA es el mayor centro de referencia para estudio y tratamiento de patologías oncológicas en el país. Al Servicio de Neuro-Oncología fueron remitidos dos enfermos para valoración y tratamiento de procesos expansivos intracraneales, los cuales se describen a continuación:

Caso 1

Femenino de 9 años de edad sin antecedentes previos, con un cuadro clínico de inicio súbito caracterizado por cefalea intensa y crisis convulsiva, deterioro progresivo del sensorio asociado a hemiplejía derecha. La enferma fue remitida al Instituto Oncológico Nacional 48 horas posteriores al inicio del cuadro, y el examen neurológico mostró una paciente en coma profundo con posturas bilaterales espontáneas de descerebración, hipertermia (40°C), edema severo de papila y midriasis parálitica bilateral. Los estudios de neuroimagen incluyeron TC e IRM, las cuales evidenciaron un proceso expansivo intra-axial en el lóbulo frontal izquierdo, cuyo diámetro mayor es de 8 mc, multilobulada, con densidad - intensidad de hemorragia intra-tumoral, asociada a edema perilesional, desplazamiento de las estructuras de la línea media, y evidente hernia del uncus ipsilateral (figura No. 1). El parénquima mesial del lóbulo occipital izquierdo se apreció hipointenso en las imágenes potenciadas en T1, e hiperintenso en T2; infarto agudo condicionado por compresión vascular extrínseca de la arteria cerebral posterior (hernia uncal). El cuadro de hipertensión endocraneal severa producido por la neoplasia y su hemorragia requirió tratamiento quirúrgico emergente;

craneotomía y resección tumoral completa. Es importante mencionar que luego de realizarse la resección quirúrgica de la tumoración, se exploró el piso óseo de la base craneal en la fosa anterior, el cual mostró integridad anatómica. El curso clínico en el periodo postquirúrgico fue satisfactorio, y la TC de control realizada 10 días posteriores no revela actividad tumoral. El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica mostró una neoplasia constituida por células pequeñas con núcleos redondos uniformes e hipercromáticos que contienen una cromatina fina y ocasionales nucleolos. El citoplasma eosinófilo claro es de bordes mal delimitado. Se encontraron zonas de aspecto fibrilar y necrosis focal, en el cual las células no adoptan un patrón con disposición especial. Se realizaron tinciones de inmunohistoquímica con proteína gliofibrilar ácida, neurofilamentos, proteína 100, antígeno carcino-embriionario y fosfatasa alcalina placentaria, las cuales fueron negativas. Las zonas fibrilares fueron intensamente positivas con la enolasa neuronoespecífica (figura No. 2).

Como terapia adyuvante al tratamiento quirúrgico, se administró radioterapia en dosis de 60 Gys. Los estudios de imagen (TC/IRM) de la región cráneo-facial no evidenció compromiso tumoral extracraneal. El seguimiento ambulatorio, después de 1 año 4 meses de iniciado su cuadro clínico muestra amaurosis bilateral con cambios tróficos severos en las papilas ópticas, el resto del examen neurológico es normal, y los estudios de neuroimagen no han mostrado actividad neoplásica.

Caso 2

Masculino de 68 años de edad sin antecedentes de importancia, con un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por obstrucción nasal y ptosis palpebral derecha. El examen neurológico mostró afección parcial del III nervio craneal derecho. La IRM potenciada en T1 reveló un proceso expansivo neoplásico que se extiende desde la cavidad nasal a la región selar y se extiende hasta el diencéfalo y mesencéfalo. La administración de gadolinium mostró un refuerzo heterogéneo tumoral (figura No. 3). Se realizó un abordaje transnasal-esfenoidal y resección subtotal de la neoplasia. El análisis histopatológico de la pieza quirúrgica correspondió a un neuroblastoma. La evolución post-quirúrgica fue satisfactoria y posteriormente recibió radioterapia adyuvante en dosis total de 5.5 Gys. Dos meses posteriores presentó deterioro neurológico progresivo irreversible y fatal, condicionado por progresión de la neoplasia.

Figura No. 1

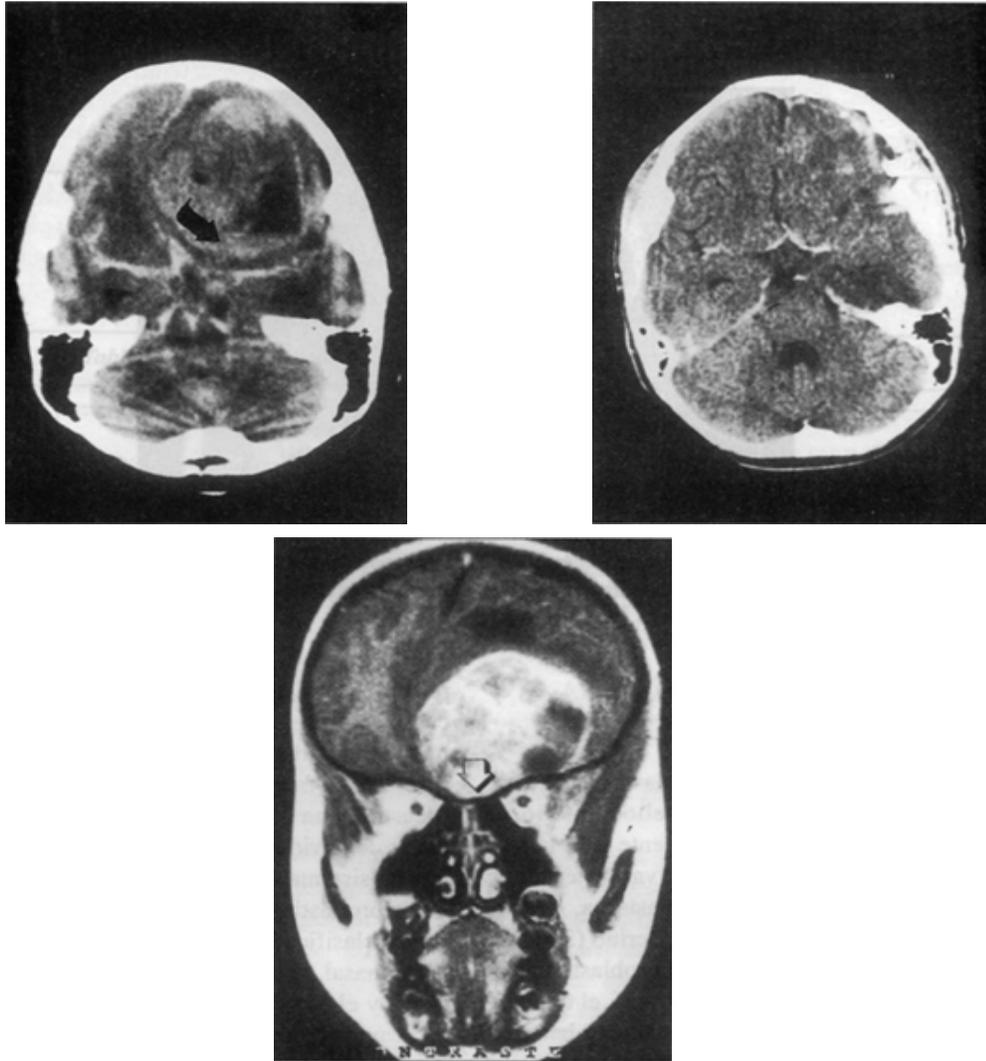


Figura No. 1. Caso 1. TC axial contrastada (superior izquierda) que muestra reforzamiento neoplásico heterogéneo, en el lóbulo frontal izquierdo con desplazamiento de la línea media y hernia uncal. Nótese el nivel de hiperdensidad correspondiente a hemorragia intra-tumoral (flecha). IRM reforzada con gadolinium (superior derecha), corte coronal potenciado en T1 que muestra una lesión de bordes bien definidos con reforzamiento heterogéneo, nótese la integridad anatómica del piso óseo en la fosa anterior (flecha). TC axial contrastada (inferior). Control post-quirúrgico 10 días posteriores, nótese la ausencia de actividad tumoral.

Figura No. 2

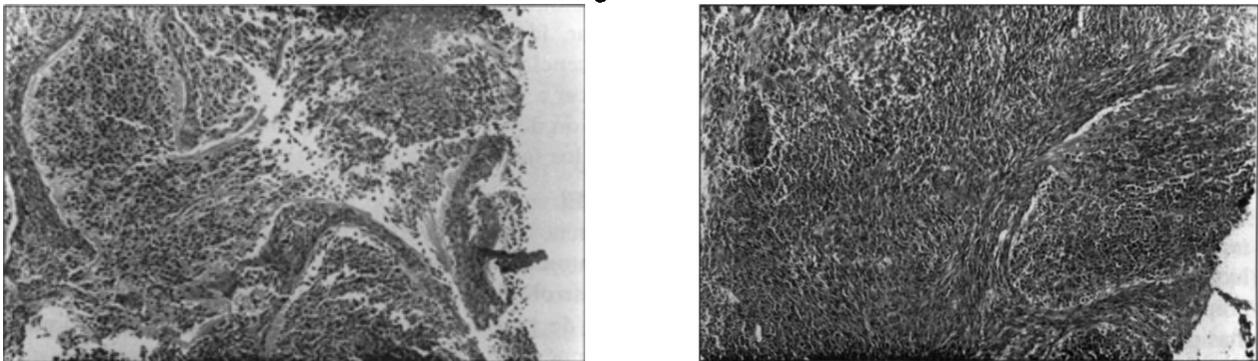


Figura No. 2. Histopatología. Neoplasia constituida por células pequeñas con núcleos redondos, uniformes, hipercromáticos, cromatina fina, ocasionales nucleolos. El citoplasma es eosinófilo claro con bordes mal delimitados, se aprecian zonas de aspecto fibrilar y necrosis focal, aumento 10X (izquierda). Tinción de inmunohistoquímica que muestra las zonas fibrilares intensamente positivas con enolasa neurona-específica, 10X (derecha).



Figura No. 3

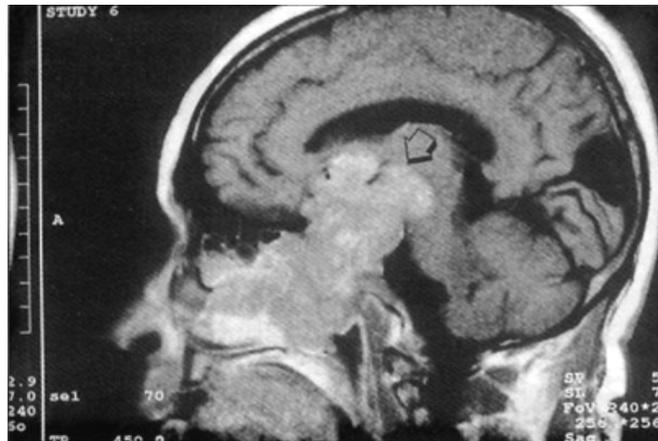


Figura No. 3. Caso 2. IRM en plano sagital potenciada en T1, contrastada con gadolinium. Nótese la hipercaptación heterogénea neoplásica, la cuál se extiende desde la cavidad nasal hacia la región selar, y alcanza el diencéfalo y mesencéfalo (flecha).

Discusión

Los estesioneuroblastomas son neoplasias que se originan en las neuronas bipolares del epitelio olfatorio, en la parte alta de la nasofaringe y adyacente a la lámina cribiforme (2,4,5,7). Se le han asignado varios términos: neuroblastoma olfatorio, estesioneuroblastoma, estesioneuroepitelioma, y carcinoma neuroendócrino (3,4). En contraste con el curso regular de los neuroblastomas en adultos, en los grupos de edades pediátricas, el comportamiento de éstas neoplasias es relativamente benigno, siendo su progresión usualmente lenta e insidiosa. Éstas lesiones son consideradas neoplasias de bajo grado de malignidad (3,8). Los estesioneuroblastomas pueden encontrarse confinados a la cavidad nasal, pero pueden extenderse a los senos paranasales, órbita, ó a través de la lámina cribosa hacia la fosa craneal anterior, pudiendo mostrar la porción mayor del tumor en la cavidad craneal, sin mayor presencia en la cavidad nasal. Como sucede en uno de nuestros pacientes (caso 1), en el cual no se encontró evidencia tumoral en la cavidad nasal, sea en forma de infiltrado ó polipoide, y concluimos que se trata de un estesioneuroblastoma exclusivamente intracranial, y por eso se constituye una rareza. La forma clínica de presentación más frecuente reportada en la serie de Morita y col. (2) es obstrucción nasal, epístaxis y anosmia. Los casos con extensión tumoral intracranial evolucionan con diplopia, disminución de la agudeza visual, proptosis y dolor retro-ocular. Los estesioneuroblastomas pueden desarrollar depósitos metastásicos a distancia, incluyendo nódulos linfáticos regionales, pulmón, hueso, médula ósea, meninges y cerebro (4). El compro-

miso del SNC ha sido reportado en un 20 a 30% de los casos, y ésta puede ocurrir por extensión directa ó por metástasis a distancia, aunque la extensión directa es la forma más frecuente (9). La mayoría de los reportes muestran una incidencia pico en la segunda y cuarta décadas de la vida (8,10,11). Kadish y col. (10) desarrollaron un sistema de estadije que ha mostrado ser de gran valor pronóstico (tabla No. 1). En éste sistema, los tumores clasificados como estadio A involucran solo la cavidad nasal, el estadio B afecta uno ó más senos paranasales, y el estadio C incluye invasión a la lámina cribosa, cavidad craneal, órbitas ó metástasis a distancia. Aunque los datos son variados, se relaciona a una supervivida a 5 años en 75 a 83% de los casos cuando se encuentran en el estadio A, 33 a 68% en estadio B, y 41 a 45% en estadio C (8,12). Sin embargo, muchos de estos pacientes no se encuentran libre de enfermedad, y actualmente el porcentaje de curación es solamente 18% (13). Hyams (22) evalúa a los ENB de acuerdo al grado histológico tomando en consideración su arquitectura lobular, la actividad mitótica, pleomorfismo nuclear, la presencia de rosetas, y necrosis; datos que permiten clasificar a estos tumores desde el grado I a IV. La clasificación de Hyams tiene mayor importancia para establecer los factores pronósticos (tabla No. 2).

El curso natural de estas neoplasias incluyen recurrencia local múltiples después de variados periodos asintomáticos. Aunque el 86% de las recurrencias se desarrollan dentro de 2 años (14), se han reportado casos de recurrencia a los 93 meses, e incluso 10 años después (16).

<i>Tabla No. 1</i>	
Estadio	Extensión Tumoral
A	Confinado a la cavidad nasal
B	Confinado a la cavidad nasal y senos paranasales
C	Extensión a lámina cribosa, órbita y cavidad intracraneal
D	Metástasis a ganglios linfáticos cervicales ó a distancia

Tabla No. 1 Estesioneuroblastoma. Escala de estadio clínico. Kadish S. (10)

<i>Tabla No. 2</i>				
Grado Histológico	1	2	3	4
Arquitectura lobular	Presente	Presente	Variable	Variable
Actividad mitótica	Ausente	Presente	Prominente	Marcada
Pleomorfismo nuclear	Ausente	Moderado	Prominente	Marcada
Rosetas	PSHW	PSHW		Ausente
	Variable	Variable		
Necrosis	Ausente	Ausente	Ocasional	Común

Clave: PSHW = Pseudorosetas de Hommer Wright

Tabla No. 2 Estesioneuroblastoma. Sistema de Clasificación del grado Histológico. HYAMS (21)

La base para realizar el diagnóstico se encuentra apoyada por una parte en la forma de presentación clínica y localización de la neoplasia, y por otra parte en los hallazgos histopatológicos. Los estudios neurodiagnósticos (TC e IRM) no han mostrado tener una alta especificidad, y no existen signos imagenológicos patognomónicos en éste tipo de neoplasias. El análisis de histopatología con microscopio de luz, muestra una arquitectura lobular ó islotes de células neoplásicas, componentes neurofibrilares intracelulares, núcleos redondos u ovalados con citoplasma pobremente definido y ocasionales rosetas ó pseudorosetas, y ausencia de células mitóticas. Éstas características histopatológicas los hacen similares a los neuroblastomas ganglionares simpáticos ó suprarenales (2,3). La microscopía electrónica revela la presencia de gránulos neurosecretores que contienen Beta-hidroxilasa y catecolaminas (16). Las células neoplásicas muestran reacciones inmunohistoquímicas positivas con anticuerpos para neurofilamentos enolasa neuroespecíficos, cromogranina, sinaptofisina y Leu-7 (17,18). Algunos casos muestran una tinción periférica con anticuerpos para proteína S-100. Estos hallazgos permiten hacer diagnóstico diferencial con carcinomas indiferenciados, melanomas y plasmocitoma.

Referente al tratamiento, se recomienda iniciarlo con la resección quirúrgica tumoral (12,19). Las lesiones diagnosticadas tempranamente, confinadas a la cavidad

nasal, ó con ocupación mínima de los senos paranasales pueden ser tratados con resección quirúrgica, o solamente con radioterapia (6,12,18). Las lesiones más extensas que son irresecables ó predicen una morbilidad no aceptable, por ejemplo aquellas que invaden el clivus ó las arterias carótidas dentro del seno cavernoso son referidas para radioterapia ó quimioterapia, pero los resultados son pobres. La radioterapia tiene riesgos asociados que deben ser considerados; retinopatía, neuropatía óptica y queratoconjuntivitis. La revisión de la literatura confirma una recurrencia tumoral del 53% después de la resección quirúrgica, pero ésta puede reducirse al 20% con la adición de radioterapia adyuvante. Algunos autores recomiendan el uso de radioterapia pre-quirúrgica (20), obteniéndose la ventaja de reducir el volumen tumoral, y así facilitar la resección quirúrgica, y de igual manera reduce el riesgo de diseminación local y metástasis tumoral a distancia al momento del acto quirúrgico por esterilización de células tumorales, así mismo reduce los riesgos de complicaciones asociadas a radioterapia con el uso de dosis moderadas (50 Gys). Se debe tener cuidado de limitar la dosis por fracción a menos de 200 cGy (dosis inicial 180 cGy) para protección de retina, nervio y quiasma óptico, tallo cerebral. Ebersold (4) encontró que la dosis óptima post-quirúrgica es de 55.8 Gys, administrada durante 6 ó 7 semanas. Cuando la modalidad de tratamiento es solamente radioterapia, el esquema incluye 65 a 70 Gys, fraccionados en 7 u 8 se-



manas.

Los ENB muestran ciertas características similares a las de otros tumores quimiosensibles que también tienen origen en la cresta neural, como son el neuroblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos del SNC, tumor de células pequeñas de pulmón, y carcinoma neuroendócrino de alto grado de malignidad. Similarmente a éstos, los regímenes de quimioterapia han sido útiles para pacientes con ENB. Los regímenes más comúnmente descritos incluyen ciclofosfamida con vincristina, y frecuentemente asociado a doxorubicina. El cisplatino también produce regresión de los tumores. Las series reportadas son pequeñas y no permiten obtener conclusiones en cuanto al mejor régimen de quimioterapia, intensidad de dosis, frecuencia de administración de drogas, ó en conjunto con cirugía y/o radioterapia. Debido a la evolución tórpida que tuvo uno de nuestros pacientes (caso 2), creemos que, por la rápida progresión tumoral, se debe ser lo más agresivo posible en la intervención quirúrgica inicial, especialmente a través de un abordaje cráneo-facial. Se pueden presentar complicaciones postquirúrgicas, por ejemplo infección del colgajo óseo, la cual puede prevenirse realizando craneotomías relativamente pequeñas. Debido a que el pronóstico puede encontrarse influido por el grado tumoral, creemos que la conducta terapéutica debería decidirse de acuerdo al grado histopatológico. Podría decirse que el pronóstico es favorable cuando el tratamiento inicial en tumores de grado bajo de malignidad es la resección quirúrgica total, seguido por radioterapia. De igual manera, se recomienda un abordaje craneo-facial combinado para obtener márgenes anatómicos libres de tumor. Si se logra éste propósito, la radioterapia puede reservarse para las recurrencias locales ó tumores residuales. Para los tumores de alto grado de malignidad, el mejor tratamiento parece ser una abordaje cráneo-facial combinado, seguido de altas dosis de radiación. Los beneficios de la quimioterapia para tumores de alto grado de malignidad necesitan confirmarse a la luz de las investigaciones.

En conclusión, el comportamiento clínico y la historia natural de los ENB es muy variable. El grado histopatológico es el factor más importante para determinar el pronóstico de recurrencia y sobrevida.

Frente a un cuadro clínico de inicio súbito caracterizado por hipertensión endocraneal severa, con deterioro neurológico rápidamente progresivo, se debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica de hemorragia tumoral en un ENB. Los estudios neurodiagnósticos por imagen (TC/IRM) tienen poca especificidad para el diagnóstico de ENB, y podrían ser confundidos con otras patologías del SNC (22).

Los enfermos con tumores recurrentes podrían ser

tratados con cirugía adicional, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, los casos con enfermedad metastásica a ganglios linfáticos cervicales, probablemente fallezcan en menos de un año, independiente de la modalidad de tratamiento. En general, los casos de alto grado de malignidad tienen mal pronóstico a largo plazo, sin embargo, la modalidad de tratamiento combinado mejora la calidad de vida y prolonga la sobrevida en muchos casos.

Bibliografía

- 1.- Berger L, Luc R. Esthésioneuroepithéliome olfactif. Bulletin de l'Association Française pour l'étude du Cancer 1924; 13:410-421.
- 2.- Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. Neurosurgery 1993; 32:706-715.
- 3.- Mack EE, Prados MD, Wilson Ch. Late manifestations of esthesioneuroblastoma in the central nervous system: report of two cases. Neurosurgery 1992; 30:93-97.
- 4.- Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, et al. Esthesioneuroblastoma. In Brain Tumors 1992; 825-838.
- 5.- Chaudry AP, Haar JG, Koul A, et al. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma): a light and ultrastructural study of two cases. Cancer 1979; 44:564-579.
- 6.- Djalilian M, Zujko RD, Weiland LH. Olfactory neuroblastoma. Surgical Clinics of North America 1997; 57:751-762.
- 7.- Christiansen TA, Duvall AJ, Rosenberg Z, et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Transaction of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. 1974; 78:140-147.
- 8.- Shah JP, Feghali J. Esthesioneuroblastoma. Am J Surg 1981; 142:456-458.
- 9.- Rodas RA, Erkman-Balis B, Cahill DW. Late intracranial metastasis from esthesioneuroblastoma: case report and review of the literature. Neurosurgery 1986; 19:622-627.
- 10.- Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976; 37:1571-1576.
- 11.- Newbill ET, Johns ME, Cantrell RW. Esthesioneuroblastoma: diagnosis and management. South Med J 1985; 78:275-282.
- 12.- Elkon D, Hightower SI, Lim ML, et al. Esthesioneuroblastoma. Cancer 1979; 44:1087-1094.



13.- Willen MA, Spiers AS, Hussain M M. Esthesioneuroblastoma: cerebrospinal fluid rhinorrhea and widespread metastasis. *J Otolaryngol* 1986; 15:80-84.

14.- Spaulding CA, Kranyaks MS, Constable WC, et al. Esthesioneuroblastoma: a comparison of two treatment eras. *Int J Radiat Oncol* 1988; 13:581-590.

15.- Homzie MJ, Elkton D. Olfactory esthesioneuroblastoma-variables predictive of tumor control and recurrence. *Cancer* 1980; 46:2509-2513.

16.- Micheau C, Guerinot F, Bohuon C, et al. Dopamine B-hydroxylase and catecholamines in a olfactory esthesioneuroblastoma. *Cancer* 1975; 35:1309-1312.

17.- Taxy JB, Hidvegi DF. Olfactory neuroblastoma: an ultrastructural study. *Cancer* 1977; 39:131-138.

18.- Obert GJ, evine KD, McDonald JR. Olfactory neuroblastomas. *Cancer* 1960; 13:205-215.

19.- Skolnik EM, Massari FS, Tenta LT. Olfactory neuroepithelioma: review of the world literature and presentation of two cases. *Arch of Otolaryngol* 1966; 84:644-653.

20.- Cantrell RW. Esthesioneuroblastoma. In Sehkar LN, Janecka IP, ed, *Surgery of cranial base tumors*. New York, Raven Press 1993; 471-476.

21.- Hyams VJ, Morales AR. Special tumors of the head and neck. Chicago; American Society of Clinical Pathologists, 1983; 24-29.

22.- Mena I. Formas infecciosas pseudotumorales en el sistema nervioso central. *Oncología* 1997; 7:199-212.

