



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**“HALLAZGOS HISTOLOGICOS QUE PARTICIPAN EN LA CONDUCTA
BIOLÓGICA EN LOS TUMORES DE PLEXOS COROIDES”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO EN
MAESTRIA EN INVESTIGACION CLINICA**

PRESENTA MEDICO ESPECIALISTA

MARTHA LILIA TENA SUCK



Directores de tesis:

**Dra. Adriana Becerril Montes
Dr. Francisco Javier Flores Murrieta**

México D.F

2008

Agradecimientos

Con todo mi agradecimiento a los Drs. Francisco Flores Murrieta y Adriana Becerril que me dieron su apoyo y su confianza para la realización de esta maestría.

Todo amor y mi bendición para mi madre.

GLOSARIO

ALT= Alteraciones
 APC= Angulo ponto cerebeloso
 AQP-1= Aquaporina-1
 ACPP= Papiloma atípico de plexos coroides.
 ACE= Antígeno carcino embrionario
 EAAT1= Aminoácido exitarorio
 E1A = Tipo de adenovirus
 EMA= Antígeno de membrana epitelial
 DNA= Acido desoxiribonucleico
 CPC = Carcinomas de plexos coroides.
 CDK = Cinasa dependiente de ciclina
 CD44= Molécula de adhesión
 GFAP= Proteína glial acídica fibrilar.
 H&E= Tinción de hematoxilina y eosina
 IHQ= Inmunoquistoquímica
 IRM= Resonancia nuclear magnética
 INNNMVS= Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
 OMS= Organización Mundial d ela Salud.
 PPC = Papilomas de plexos coroides
 PCN = Plexos coroides normales.
 PCNA= Antígeno nuclear de proliferación celular
 PCR= Cadena de polimeraza reversa
 P21= Proteína 21
 P53= Proteína 53
 P27= Proteína 27
 QT= Quimioterapia
 Ph= Nivel de acidez, acido/base
 PBS= Buffer de fosfatos
 MO= Metaplasia ósea
 MO= Mataplasia Oncocítica
 MM= Metaplasia mucinosa
 LCR= Líquido cefalo raquídeo
 SNC= Sistema Nervioso Central
 SV40 = Tipo de virus
 Sn= Síndrome
 TAC= Tomografía Axial Computarizada
 TGF-b1= Factor de crecimiento de fibroblastos 1
 TPC= Tumores de plexos coroides.
 TRC= Tinción de rojo congo
 T1= Secuencias de la IRM
 T2= Secuencia s de la IRM
 RNA= Acído ribonucleico
 Rb = Proteína de retinoblastoma
 RT= Radioterapia

INDICE

	No. páginas
Índice -----	7-9
Resumen -----	10
Abstracts-----	12
1.- Introducción-----	13
1.1 Características de ciclo celular-----	13
1.1 Genes supresores de tumores-----	16
1.2 Función de p53 en el control del ciclo celular-----	14
1.3 Función de la P21-----	19
1.4 Función de Rb en el control del ciclo celular-----	24
1.5. Función de la P21 en el control del ciclo celular-----	25
1.5 Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA)-----	25
6. Proteína glial ácida fibrilar (PGAP)-----	27
2.- Generalidades de los tumores de plexos coroides-----	28
2.1 Etiología-----	28
2.2 Aspectos Clínicos-----	29
2.3 Hallazgos Radiológicos-----	30
2.4 Tratamiento de los plexos coroides-----	32
2.5 Aspecto Macroscópico-----	33
2.6 Histopatología-----	34
2.7 Diagnósticos Diferenciales-----	37
2.8 Inmunohistoquímica-----	38
2.9 Factores predictivos de la conducta biológica de los tumores de plexos coroides-----	40
3.- Planteamiento del problema -----	42
4.- Hipótesis-----	43
5.- Objetivos-----	43
5.1. Objetivos generales-----	43
5.2. Objetivos particulares-----	44

5.3 Justificación	44
5.4 Diseño del estudio	45
6.- Metodología	45
6.1. Variables clínica	46
6. 2 Variables cuantitativas	46
6.3 Variables cualitativas	46
6.4. Variables de tipo Histológicas	47
6.5 Variables por inmunohistoquímica	48
6.6. Técnica histológica	48
6.7. Técnica de inmunohistoquímica	49
6.8. Análisis estadístico	50
6.9 Población y muestra	51
6. 10. Criterios de selección del estudio	51
6. 11. Criterios de inclusión	51
6.12. Criterios de no-inclusión	51
6.13. Consideraciones éticas	52
7. Resultados	53-73
Resultados clínicos	53-58
Resultados histológicos	59-70
Resultados de Inmunohistoquímica	71-73
8.- Discusión	74-86
9.- Conclusiones	86
10. Bibliografía	87-92

No. páginas

Figuras

Figura 1. Esquema del ciclo celular-----	13
Figura 2. Esquema de Genes activadores y supresores-----	23
Figura 3. IRM de un tumor de plexos coroides-----	31
Figura 4. Aspecto macroscópico de los tumores de plexos-----	34
Figura 5. Características histológicas de los TPC-----	36
Figura 6. Histograma que muestra relación entre edad y genero-----	53
Figura 7. Características histológicas de los TPC-----	62-67
Figura 8. Curva de Kaplan Meier, seguimiento, recidiva y tipo histológico---	67
Figura 8. Curva de Kaplan Meier, seguimiento, recidiva y amiloide-----	67
Figura 10. Curva de Kaplan Meier, seguimiento, recidiva e inflamación-----	68
Figura 11. Curva de Kaplan Meier, seguimiento, recidiva y CP-----	68
Figura 12. Curva de Kaplan Meier, seguimiento, muerte y tipo histológico---	69
Figura 13. Curva de Kaplan Meier, seguimiento, muerte y amiloide-----	69
Figura 14. Curva de Kaplan Meier, seguimiento, muerte y CP-----	70
Figura 15. Inmunohistoquímica de la PGAF-----	72
Figura 16. Inmunohistoquímica de PCNA, P21, Rb y P53-----	73-74

Tablas

Tabla1. Características clínicas de los tumores de plexos coroides-----	56
Tabla 2. Características clínicas en relación con la recidiva-----	57
Tabla 3. Tipo de tratamiento y sus complicaciones-----	58
Tabla 4. Características histológicas de los TPC-----	66
Tabla 6. Resultados de inmunohistoquímica-----	72

RESUMEN

Los tumores de plexos coroides raros en adultos. Ocurren del 0.4 al 0.6 % de los tumores cerebrales. Debido a la alta frecuencia de recidivas de estos tumores se han utilizado un sin número de marcadores celulares para predecir su conducta biológica. Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y de cohorte. Se realizó la correlación clínico patológica de los tumores de plexos coroides y con la expresión de PGAF con los índice de proliferación de p53,p21, Rb y de PCNA con un seguimiento a 5 años.

Se identificaron 37 casos de tumores de plexos coroides en un periodo de 10 años en el INNMVS; 28 fueron papilomas y 9 fueron carcinomas. La edad osciló entre 15 a 70 años (media de 44 años), 27 fueron mujeres y 10 hombres. La localización más frecuente fue el IV. Recidiva se observó en 21 pacientes. El tiempo de seguimiento fue de 6 a 60 meses (media de 30 meses).

Histológicamente se observaron papilares redondas o hidrópicas en el 45.9% (p.031), mitosis en el 40.5% (p.000*), pérdida de la arquitectura normal de la papila en el 62.2%, fibrosis en el 70.3%, metaplasia ósea en el 16.2%, metaplasia oncocítica en el 13.5%, cuerpos de psammoma en 29.7% e infiltración al tejido cerebral normal en el 59.5%.

La expresión la PGAF fue en 12 casos (42.9%) de papilomas y en el 77% en carcinomas(p=.0074). El índice de proliferación núcleo celular (PCNA fue de 61.17 ± 17.0 en papilomas y en el 107.9 ± 47.6 en carcinomas (p=.002*). Los

índices para P53 y p21 fueron de 45.5 ± 23.7 en papilomas y de 78.9 ± 37.7 en carcinomas ($p=.003^*$). Para el RB fue de 48.4 ± 17.0 en papilomas y de 74.1 ± 25.3 en carcinomas ($p=.011$). No hubo diferencias significativas en relación con la edad, localización del tumor ni con la sintomatología.

Se encontró una relación entre las figuras de mitosis, pleomorfismo celular, depósito de amiloide, cuerpos de psammoma con altos índices de PCNA, y p53 que fue mayor en los tumores recidivantes. Los índices de proliferación de marcadores del ciclo celular son de gran utilidad para predecir la conducta biológica de estos tumores, valorada principalmente por la recidiva.

ABSTRACS

Choroids plexus tumors are rare in adults. Occur in 0.4 to 0.6 % of brain tumors, recurrence is frequents, due to the high frequency of recurrences there are many different cellular marques. That they help us as biological behavior. This was a retrospective, observational, descriptive and cohort study. This was a correlation clinicopathological and immunohistochemistry of choroids plexus tumors with GFAP immunoexpression and p53,p21, Rb y de PCNA labeling index with five years. to follow-up.

We found 37 choroids plexus tumor in 10 year in INNNMVS, 27 were choroids plexus papillomas and 10 were choroids plexus carcinomas. The age was 15 to 70 years (mean of 44 yr), 27 were females and 10 were male. The most frequent tumor localization was in IV ventricle. Recurrence was observed in 21 cases. And the mean time of follow-up was 30 months. Other histological findings were;

round or hydropic papillae in 45.9% ($p=0.031$), mitosis was 40.5% ($p=0.000^*$), loss of papillae formation was 62.2%, fibrosis in 70.3%, osseous metaplasia was 16.2%, oncocytic metaplasia in 13.5%, Psammoma bodies in 29.7% and brain tissue infiltration was 59.5%. GFAP was immunopositive in 12 cases (42.9%) of Choroid plexus papillomas and in 77% ($p=0.0074$) choroid plexus carcinomas. The PCNA labeling index was 61.17 ± 17.0 in papillomas and in carcinoma was 107.9 ± 47.6 ($p=0.002^*$). p53 and p21 labeling index were 45.5 ± 23.7 in papillomas and in carcinoma were 78.9 ± 37.7 ($p=0.003^*$). Rb labeling index was 48.4 ± 17.0 in papillomas and in carcinoma was 74.1 ± 25.3 ($p=0.011$). There was no correlation between age, gender, symptoms and tumor location. However there were statistical significance with mitosis, pleomorphism, Amyloid deposition and Psammoma bodies in relationship with high PCNA, p53 and p21 labeling index and they were higher in recurrence tumor. We concluded that Psammoma bodies and high p53, p21, PCNA labeling index could be helpful in the biological behavior and recurrence in choroid plexus tumors.

“HALLAZGOS HISTOLOGICOS QUE PARTICIPAN EN LA CONDUCTA BIOLÓGICA EN LOS TUMORES DE PLEXOS COROIDES “

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 Características de ciclo celular

El ciclo celular es el proceso ordenado y repetitivo en el tiempo en el que la célula crece y se divide en dos células hijas, puede considerarse como una sucesión continua de estados que se diferencian del anterior y del siguiente por la cantidad de material genético existente en el núcleo celular **(Alberts y cols., 2004; Lodish y cols., 2005)**. Las células que se encuentran en el ciclo celular se llaman células proliferantes y las que se encuentran en fase G se llaman células quiescentes. Las células pasan por un ciclo que comprende dos periodos: la interfase y la división celular. Esta última tiene lugar por mitosis o meiosis.

La mayoría de las células pasan la parte más extensa de su vida en interfase, durante, la cual duplican su tamaño y el contenido cromosómico. La división celular puede considerarse como la separación final de las unidades moleculares y estructurales previamente duplicadas.

La mitosis es la división celular más citocinesis y produce dos células hijas idénticas, los cromosomas replicados se disponen de manera que cada célula nueva recibe una donación completa.

Se han establecido cuatro fases en el proceso de la mitosis: profase, metafase, anafase y telofase, siendo la profase la de mayor duración. Durante la interfase el

material cromosómico se halla disperso formando unos finísimos filamentos o cordones denominados cromatina, es lo único que puede verse en el núcleo en esta etapa **(Alberts y cols., 2004; Lodish y cols., 2005)**.

El ciclo celular comprende tres períodos denominados G1, S, G2. El período G1, llamado primera fase de crecimiento, se inicia con una célula hija que proviene de la división de la célula madre. La célula aumenta de tamaño, sintetiza nuevo material citoplásmico, sobre todo sintetiza proteínas y RNA **(Alberts y cols., 2004)**.

El período S de síntesis, en el que tiene lugar la duplicación del DNA. Cuando acaba este período, el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y de DNA que al principio.

El período G2, o segunda fase de crecimiento, en el cual se sigue sintetizando RNA y proteínas; el final de este período queda marcado con la aparición de cambios en la estructura celular que se observan al microscopio y que nos indican el principio de la mitosis o división celular **(Vogelstein B., 1993)**.

Respecto a la transición de la fase G2 a la fase M, ésta es inhibida por el daño y replicación alterada del ADN. Los puntos de control evitan la segregación de cromosomas alterados. Se han identificado pocos genes que controlan la transición de la fase G2 a la fase M; sin embargo, los defectos en la regulación de los puntos de control que actúan en esta etapa, pueden ser importantes en la tumorigénesis **(Vogelstein B., 1993)**.

Durante el proceso de transformación de las células normales a células cancerosas, ocurren varias alteraciones genéticas. En este proceso se presenta la pérdida del control de los mecanismos de replicación y reparación del ADN, así

como de la segregación del material genético (**Vogelstein B., 1993**), incluyendo la pérdida de la capacidad de diferenciación, el aumento de invasividad y la disminución de la sensibilidad a las drogas citotóxicas. Estas características son resultado de la proliferación celular descontrolada y del proceso de evolución de la célula normal hacia una célula con potencial tumorigénico (**Vogelstein B., 1993**).

Los puntos de control del ciclo celular tienen una función importante en el mantenimiento de la fidelidad e integridad de la replicación y reparación del genoma. La dinámica del ciclo celular está regulada por estos puntos de control que actúan en la transcripción de los genes de CDK y de las ciclinas, en las modificaciones postranscripcionales de estas proteínas, o en la degradación de las mismas (**Vogelstein B., 1993**). Los procesos de regulación por retroalimentación positiva y negativa también contribuyen a la progresión del ciclo celular.

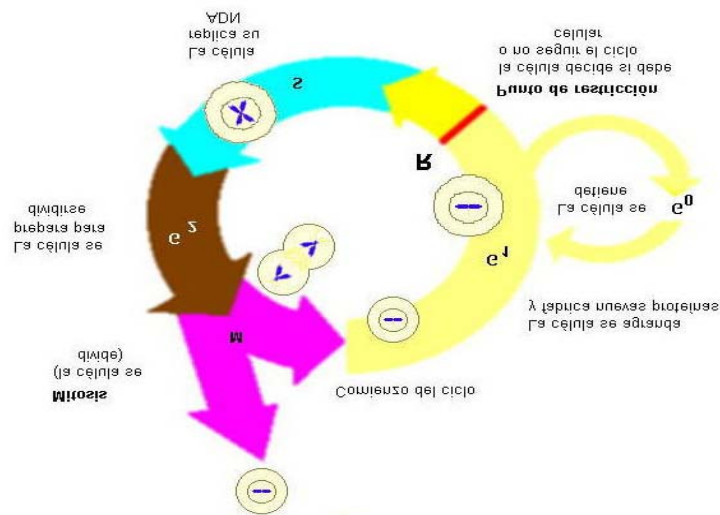


Figura 1. Esquema que muestra las diferentes etapas del ciclo celular.

Los genes que regulan el ciclo celular se dividen en tres grandes grupos:

1.- Genes que codifican proteínas para el ciclo: enzimas y precursores de la síntesis de ADN, enzimas para la síntesis y ensamblaje de tubulina, etc.

2.- Genes que codifican proteínas que regulan positivamente el ciclo: También llamados protooncogenes. Las proteínas que codifican activan la proliferación celular, para que células quiescentes pasen a la fase S y entren en división.

3.- Genes de respuesta tardía, su inducción parece estar causada por las proteínas producidas por los genes de respuesta temprana. Genes que codifican proteínas que regulan negativamente el ciclo: También llamados genes supresores tumorales. Ejem, las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclina (CDK), que son sintetizadas a partir de protooncogenes y trabajan en cooperación para regular el ciclo positivamente. Fosforilan serinas y treoninas de proteínas diana para desencadenar procesos celulares **(Alberts y cols., 2004; Lodish y cols., 2005)**.

En el desarrollo de un tumor maligno se requiere de muchas transformaciones genéticas. La alteración genética progresa, reduciendo cada vez más la capacidad de respuesta de las células al mecanismo normal regulador del ciclo. Los genes que participan de la carcinogénesis resultan de la transformación de los genes normalmente implicados en el control del ciclo celular, la reparación de daños en

el ADN y la adherencia entre células vecinas (**Alberts y cols., 2004; Lodish y cols., 2005**). Para que la célula se transforme en neoplásica se requieren, al menos, 2 mutaciones: una en un gen supresor de tumor y otra en un protooncogene, que de lugar a un oncogene (**Alberts y cols., 2004; Lodish y cols., 2005**).

1.2 Genes supresores de tumores

Los genes supresores de tumores regulan negativamente el ciclo. Se encargan de que la mitosis no continúe si se ha producido una alteración del proceso normal.

Entre estos genes, también llamados 'de verificación', se encuentran los que codifican: - productos que evitan mutaciones de genes reguladores del ciclo, proteínas que inactivan las CDK por fosforilación/desfosforilación (ejm. quinasa WEE1, fosfatasa CDC25), proteínas CKI inhibitoras del ciclo (ejm. p53, p21, p16).

Proteína Rb (retinoblastoma), cuya alteración génica recesiva causa el cáncer de retina con ese nombre. Proteínas que inducen la salida del ciclo hacia un estado celular diferenciado o hacia apoptosis (ejm. Bad, Bax, Bak, receptor de ligando Fas)(**Alberts y cols., 2004; Lodish y cols., 2005**).

La verificación se lleva a cabo en los puntos de control y asegura la fidelidad de la replicación y segregación del genoma. Algunos componentes, además de detectar fallos pueden poner en marcha la reparación (**Alberts y cols., 2004; Lodish y cols., 2005**).

El funcionamiento correcto de los procesos del ciclo celular requiere de cambios en complejos enzimáticos, entre los que se encuentran las ciclinas, las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y los complejos que se forman entre ambas (CDK-

ciclina). Las formas activas de los complejos CDK-ciclina están constituidas de dos proteínas (una cinasa y una ciclina). Las cinasas son enzimas que realizan la fosforilación de proteínas, y este evento es de gran importancia para la regulación del ciclo celular. Los complejos CDK-ciclina dirigen a la célula de una fase a otra del ciclo celular. Por lo tanto, la dinámica del ciclo dependerá de las formas activas o inactivas de los complejos CDK-ciclina, entre otros muchos sucesos

Los estudios en levaduras aún emplean los términos de p34cdc2 para CDK1; sin embargo, las funciones en el ciclo celular son idénticas. Se sabe que CDK4, CDK2 y CDK5 se expresan conjuntamente con las ciclínas D1, D2, D3, E, A y B, durante la progresión de la fase G1 a la fase M (mitosis).

El complejo CDK4-D funciona tempranamente en respuesta a factores de crecimiento. Los complejos CDK2-E y CDK2-A son esenciales para la replicación del ADN, y los complejos CDK2-A y CDK2-B son importantes para la mitosis. Recientemente se han reportado CDK adicionales.

Cuando existe algún daño genético, los mecanismos de control transcripcional de los complejos CDK-ciclina inducen la interrupción del ciclo celular hasta que el daño se corrige. Esto ocurre en la fase S. En mamíferos, la interrupción de la proliferación de la línea celular Mu1Lu por TGF- β 1 es mediado por la proteína p27 que evita el ensamblaje y activación del complejo CDK2-E. Además, se han identificado en mamíferos otras dos proteínas inhibidoras de la actividad de los complejos CDK-ciclina: la p16 y p21, que bloquean la progresión del ciclo celular en la fase G1; aunque pueden tener otras funciones aún no conocidas (**Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao O y cols., 1995**).

1.3 Función de p53 en el control del ciclo celular

La p53 es un transregulador transcripcional conocido como un gen supresor de tumores. La proteína presenta tres dominios: el N-terminal, que activa la transcripción; el central hidrofóbico, con regiones conservadas que al mutar alteran la capacidad de unión al DNA y su actividad como factor transcripcional, y el C-terminal, que participa en la oligomerización y unión específica al DNA **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao O y cols., 1995)**.

Entre las funciones más importantes de la p53 se encuentran su capacidad para regular la transcripción de genes que participan en el control del ciclo celular. Mutaciones de p53 pueden inducir cambios en el ciclo celular y, por lo tanto, contribuir al desarrollo de cáncer. En varios estudios, se ha encontrado a p53 mutado asociado a diversas neoplasias. La proteína p53 funciona como un regulador negativo del ciclo celular, por lo que alteraciones en el gen que interfieren con su función conducen a la pérdida de esta regulación, lo que produce proliferación celular.

La pérdida de la función de p53 está asociada con la inmortalización y/o transformación in vitro y al desarrollo de neoplasias in vivo. Se ha propuesto que p53 funciona como un punto de control para regular el paso de las células de un estado de reposo a otro de proliferación. Esto se observa cuando las células se exponen a agentes que dañan el DNA.

Se sabe que la elevación de los niveles de p53 induce a que las células se detengan al final de la fase G1 y se reparen los daños en el DNA propiamente por

la maquinaria de reparación de éste, antes de continuar con su replicación en la fase S. Las células con p53 mutado no interrumpen el ciclo celular aun después de que el DNA ha sufrido daño **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995)**.

Como ya se mencionó, se conocen dos estadios donde operan los puntos de control en la progresión del ciclo celular: en relación con el primero, al final de la fase G1 y la entrada a la fase S del ciclo celular, p53 tiene una función central, ya que aumenta los niveles de los complejos CDK-ciclina, que a su vez modulan la expresión de genes que participan en la proliferación celular, específicamente en la interrupción del paso de la fase G1 a la fase S, y esto permite la reparación del DNA dañado antes de que continúe el ciclo celular **(Tolbert D., 2000)**.

Además, hay evidencias que demuestran que p53 interactúa con los complejos CDK-ciclina. De esta manera, la p53 puede reprimir la expresión de genes que participan en los procesos de replicación y transcripción del DNA, como es el caso del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), la DNA polimerasa α , C-fos, C-jun, MDM2; o bien, activa los genes reguladores negativos de la proliferación celular como Rb, WAF1/CIP1/SD11, GADD45 y GADA, produciendo interrupción del ciclo celular o muerte por apoptosis **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995)**.

En relación con el segundo estadio, donde operan los puntos de control y que comprende la transición de la fase G2 a la fase M del ciclo celular, se tiene poca información. Los puntos de control en fases tempranas del ciclo están representados por los complejos CDK-ciclina. Por ejemplo, las actividades de CDK2-E y CDK2-A son inhibidas por radiación ionizante en una manera

dependiente de p53, mediante la activación transcripcional de la p21 (**Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao O y cols., 1995**), lo que sugiere que la pérdida de la función de p53 está asociada a la inestabilidad genómica.

1.4 Función de Rb en el control del ciclo celular

Originalmente alterado en individuos con retinoblastoma (tumor ocular), de ahí viene su nombre. Es un transregulador transcripcional del ciclo celular, es un gen supresor de tumores que inhibe la proliferación celular. Esto se ha demostrado en células tumorales que carecen de este gen, y al momento de transfectarlas con Rb, se observa una supresión del potencial tumorigénico. Además, se ha observado que un exceso de Rb puede inhibir la proliferación celular aun en células normales (**Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995**).

No se ha reportado que Rb tenga una regulación transcripcional, por lo que este gen se expresa constitutivamente en células en división o en estado de reposo. Por lo tanto, la regulación de Rb ocurre a nivel postranscripcional, por fosforilación de la proteína (pRb) (**Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993, Hisao y cols., 1995**).

Aunque directamente la función de Rb no se asocia con la interrupción del ciclo celular, existen evidencias de que la forma no fosforilada de Rb es responsable de la interrupción de la proliferación celular. Además, la fosforilación de esta proteína es crucial para su unión con otras proteínas involucradas en la activación

transcripcional y en la regulación del ciclo celular (**Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995**).

Para determinar la función de Rb, se ha estudiado su estado de fosforilación durante el ciclo celular. En las fases G0 y G1 tempranas del ciclo, Rb se encuentra hipofosforilada (forma activa). La fosforilación de Rb ocurre entre las fases G1 y S, y aumenta en las fases G2 y M (forma inactiva). Cuando la célula termina la mitosis Rb se defosforila (**Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995**).

La actividad de Rb está principalmente asociada a inhibición en de la proliferación celular por contacto célula-célula, por falta de estímulos proliferativos o por la presencia de estímulos antiproliferativos como TGF- β 1 o TNF- α . En células normales en reposo, Rb se encuentra hipofosforilada y asociada al factor transcripcional E2F.

Los diferentes estados de fosforilación de Rb durante el ciclo celular sugieren que Rb es un sustrato de los complejos CDK-ciclina. La expresión, fosforilación y formación de los complejos CDK-ciclina durante la fase G1 tardía, están asociados a la inactivación de Rb. Por ejemplo: CDK2 se une con Rb y la fosforilación en residuos de serinas o treoninas in vivo. CDK4-D se une y fosforila Rb in vitro (**Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisaoy cols.,1995**).

Las ciclinas E y D se acumulan en la fase G1 tardía, y su expresión corresponde con el momento en el que ocurre la fosforilación de Rb, mientras que la expresión de la ciclina A ocurre en la fase S temprana y en la fase G2, cuando Rb se encuentra hiperfosforilada. En general, las ciclinas D2 y D3 son más estables para

lo que Rb puede actuar como un precursor de tumores al no inducir la interrupción del ciclo celular **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995)**.

No obstante, existen evidencias sobre la interrupción del ciclo celular por Rb al modular la actividad de varios factores de transcripción. Normalmente, el factor de elongación de la transcripción E2F forma un complejo con Rb no fosforilada e impide la transcripción de genes requeridos en la fase S.

Estos complejos Rb-E2F pueden ser disociados por varias oncoproteínas virales como E1A, e incluso ésta disocia los complejos de ciclina A, CDK2 y p107 unidos a Rb, que se forman durante la fase S **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995)**.

Por lo tanto, la formación de complejos entre Rb y E2F puede ser interferida por proteínas virales por ejemplo la proteína E1A de adenovirus **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995)**.

Como puede apreciarse, existe una estrecha asociación entre el proceso de activación celular y los puntos de control del ciclo celular. Los puntos de control en la transición de la fase G1 a la fase S y de la fase G2 a la fase M son importantes en la protección de las células de fuentes exógenas de daño al ADN.

Sin embargo, este daño puede ser causado por procesos celulares intrínsecos como el rearrreglo de genes durante el desarrollo, la senescencia celular y la muerte celular por apoptosis **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995)**.

1.5. Función de p21 en el control del ciclo celular

Un gen que es necesario para interrumpir la proliferación en células senescentes es p21 (WAF1/CIP1/SDI1), cuyo producto se une a los complejos CDK-ciclina e inhibe sus funciones. La pérdida de p21 en habilidad genómica **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao y cols., 1995)**.

La inducción de p21 (WAF1 o CIP1) depende de p53 y ocurre cuando las células tienen daño en el DNA. La proteína p21 interfiere con la actividad de cinasa del complejo CDK-E. La proteína p16 inhibe la activación de CDK4-D1. Durante la transición de la fase G1 a la fase S, diferentes substratos pueden ser blanco de los complejos CDK2-E, como por ejemplo la proteína supresora de tumores Rb. La proteína pRb se asocia con E2F durante la fase G1 y cuando pRb se fosforila libera a E2F, el cual participa en la transcripción de varios genes requeridos en el ciclo celular. Estos mecanismos de control pueden ser activados por diferentes señales fisiológicas que pueden actuar sobre diferentes complejos CDK-ciclina **(Fishel y cols., 1999; Sherr y cols., 1993; Hisao O y cols., 1995)**.

1.6 Antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA)

Además de estos marcadores que identifican tipos celulares, se han puesto de manifiesto, también mediando técnicas de inmunohistoquímica, la presencia de factores de crecimiento que indican la presencia o ausencia de antígenos expresados durante las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular y están ausentes durante la fase G, demostrándose una correlación entre el índice de tinción y el grado de malignidad. Así, la evaluación de las fases de crecimiento celular se ha llevado a cabo con la demostración, basada en los anticuerpos dirigidos frente a

antígenos nucleares presentes en células proliferantes sólo en las citadas fases del ciclo celular.

El antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) es una proteína ácida nuclear no histona de 36 kd y de 261 aminoácidos con alto contenido en ácido glutámico y aspartato que funciona como proteína adyuvante de la síntesis de DNA.

El PCNA es considerado como necesario, aunque insuficiente para completar el proceso de proliferación celular, aunque el PCNA también está implicado en la escisión / reparación de nucleótidos al comprobarse asociación de éste con cromatina en todas las fases del ciclo celular tras irradiación con luz ultravioleta en cultivos celulares, en la actualidad se acepta que el PCNA, denominado también PCNA/ciclina, o, simplemente ciclina, es una proteína auxiliar del DNA polimeraza, y es imprescindible para la iniciación de la proliferación celular, por tanto, su detección nos serviría de predicción en el porvenir biológico de los tumores la síntesis de PCNA es muy baja en la fase inicial de G1, aumenta durante la fase tardía de G1 y alcanza su máxima expresión en la fase inicial de la fase S. Además la tasa de esta síntesis desciende a niveles basales durante el período final de la fase S **(Centeno y cols., 1993; Kato y cols., 2000; Hisao y cols., 1995).**

En la actualidad, el uso principal de los diferentes marcadores tumorales es de hacer un buen diagnóstico histológico. Evalúan la detección y diagnóstico temprano del cáncer además determinan factores favorables o desfavorables, llamados de buen o mal pronóstico. Que nos sirven para ofrecer un mejor tratamiento con el fin de evitar las recidivas y/o malignización del tumor y/o la

muerte del paciente. También se ha utilizado para conocer efectividad de la quimioterapia y radioterapia en algunos tumores.

1. 7. Proteína glial ácida fibrilar (PGAF)

La proteína ácida fibrilar glial es parte importante de las células, ya que da manteniendo el citoesqueleto de la glía, principalmente de los astrositos. Es una proteína cinasa dependiente de ciclina, la cdk2 encargada de proteger la integridad de la pared glial en cuanto a su flexibilidad y curvatura. El astrocito es la célula encargada de producir y de expresar la PGAF lo hace a través de interacciones neurogliales ante diferentes mecanismos de daño y/o de protección, regeneración y/o degeneración, aumenta con la edad, lo cual tiene un efecto negativo sobre las neuronas(**Keihues y cols., 2000**).

La PGAF es un marcador celular de gran ayuda sobre todo para hacer diagnóstico diferencial con; gliosis reactiva, astrocitomas, metástasis cerebrales y en linfomas. Generalmente la PGAF es negativa en las metástasis y en los linfomas(**Keihues y cols., 2000**).

La PGAF suele ser positiva en los carcinomas de Plexos Coroides y no siempre es positiva en los papilomas, sin embargo no se sabe si la expresión esta directamente relacionada con el aumento del índice de proliferación nuclear, y se expresa solamente en los endimocitos durante el proceso de diferenciación y/o maduración celular. Normalmente es negativa en los plexos coroides normales maduros(**Keihues y cols., 2000**).

2.- Generalidades de los tumores de plexos coroides

Los tumores de plexos coroides (TPC) se clasifican y se gradúan de acuerdo a la clasificación propuesta en el año 2000 por la organización mundial de la salud (OMS) **(Keihues y cols., 2000)**, agrupándolos en dos grupos; papilomas (grado I) y en carcinomas (grado III). Sin embargo esta clasificación fue reevaluada por en el 2007 por David Louis y colaboradores en la que incluyeron al papiloma atípico como tumor de grado II o de grado intermedio.

Los TPC se originan del neuroepitelio de revestimiento de los ventrículos cerebrales, por lo tanto corresponden a tumores de tipo epitelial que pueden tener una diferenciación neuroepithelial o neuroglial **(Keihues y cols., 2000)**.

2.1 Etiología

Poco se sabe acerca de la etiología de los tumores de plexos coroides. La detección de secuencia de DNA del virus SV40 y del papovavirus se ha identificado en papiloma de plexos coroides, y en ependimomas, lo que sugiere que algunos virus juegan un papel importante en el desarrollo de estos tumores **(Keihues y cols., 2000)**.

Hace ya algunos años en Dinamarca se contaminó la vacuna de polio con sv40 y se infectó a miles de niños que posteriormente desarrollaron tumores cerebrales y entre ellos los tumores más frecuentes fueron el papiloma de plexos coroides. Por lo que se ha considerado como oncogénico **(Wang J., 1998)**. En estudios posteriores se han determinado partículas de DNA viral mediante PCR tanto in vivo como in vitro y en modelos experimentales se ha infectado ratones con este virus y se vio que desarrollaron papiloma de plexos coroides y epéndimomas **(Keihues y cols., 2000, Matker CM., 1998)**.

2.2. Aspecto clínico

Los papilomas son tumores que se presentan principalmente en niños y raramente en adultos. Representan el 0.4 al 0.6 % de los tumores cerebrales **(Rashidi y cols., 2003; Fujimura y cols., 2003)**. Cerca del 80% se localizan en los ventrículos laterales en niños menores de 20 años **(Erman y cols., 2003)**, tercer ventrículo (15%), cuarto ventrículo (40%) y en el ángulo pontocerebeloso es muy raro **(Kumar y cols., 2002; Acharya y cols., 2003; Gupta y cols., 2003)**. Casos raros se han descrito en otros sitios **(Ma YH., 2008; Kawahara I., 2007)**.

En adultos los tumores de plexos coroides son muy raros, representan menos del 1% de los tumores primarios y se localizan sobretodo a nivel del cuarto ventrículo y ángulo pontocerebeloso, y raramente se llegan a localizar en los ventrículos laterales. Sin embargo se han descrito en otras localizaciones como el

agujero de Monro, intraparenquimatoso, pineal, etc. **(Aksoy y cols., 1999; García-Valtuille y cols., 2000; Pillai y cols., 2004)**.

No hay diferencias raciales ni geográficas en su incidencia y la afección por genero, se ha visto que la relación es de 1:1 hombres entre mujeres, sin embargo esto varia en las diferentes series publicadas con cierto predominio en las mujeres **(Keihues y cols., 2000; Wrede y cols., 2005; Torre y cols., 2004; Irsutti y cols., 2000)**.

La sintomatología dependerá de la localización del tumor y al aumento de la presión intra craneana produciendo; náusea, vómito, irritabilidad, cefalea alteraciones visuales, convulsiones y alteraciones de la conciencia. Los tumores localizados en el cuarto ventrículo y/o ángulo pontocerebeloso generalmente cursan con síndrome cerebeloso **(Acharya y cols., 2003; Keihues y cols., 2000)**.

En niños pequeños se presentan con macrocefalia y con ojos en "sol poniente". En niños mayores y adultos generalmente cursan con papiledema, ataxia y compromiso de nervios craneanos que incluyen desde el II hasta el X, en combinaciones variadas, afectando en especial a los pares craneales que controlan la motilidad ocular. Otros síntomas y síntomas menos frecuentes son: hemiparesia, alteraciones de la sensibilidad, de los reflejos, nistagmus, disartria, ataxia **(Kobayashi y cols., 2003)**, confusión y letargia **(Karim y cols., 2005)**, Epilepsia es un síntoma poco común en estos tumores y generalmente ocurre cuando son tumores grandes **(Phi y cols., 2004)**.

2.3 Hallazgos Radiológicos

Las imágenes de la tomografía axial computarizada (TAC) y de la resonancia nuclear magnética (IRM) muestran ventriculomegalía causada por sobreproducción de líquido cefaloraquídeo (LCR) o por obstrucción por la neoplasia **(Keihues y cols., 2000)**. El tumor puede ser homogéneo, lobulado y generalmente es hiperintenso, por su gran vascularización. Suele haber calcificaciones en más del 80% de los casos y este es un signo orientador cuando se asocia a hidrocefalia. El papiloma en relación con el carcinoma, es generalmente homogéneo en las tomas con y sin contraste y está delimitado, sin evidencia de invasión cerebral local. El carcinoma es iso o hiperintenso, en relación con el parénquima vecino. En la IRM se puede detectar la salida del tumor por los agujeros en tomas sagitales y coronales. Con el gadolinium, las señales de baja intensidad en posición T1 y de alta intensidad en T2 en el centro de la masa, son consistentes con necrosis y sugiere malignidad **(Meyers y cols., 2004)**.

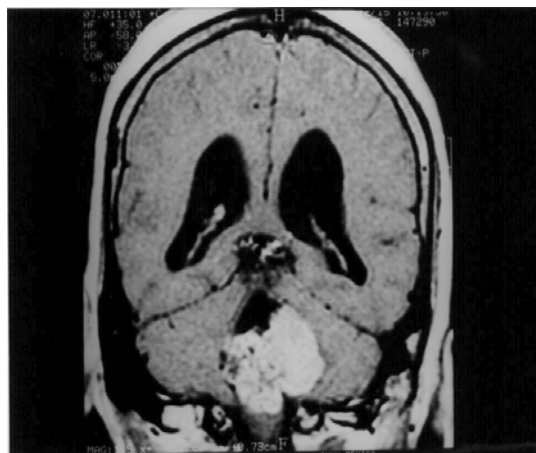


Figura 3. IRM muestra tumor obstructivo en el IV ventrículo, produciendo hidrocefalia obstructiva.

2.4. Tratamiento de los tumores de plexos coroides

El tratamiento de elección es quirúrgico y debe encaminarse a mejorar la hipertensión intracraniana, colocando drenaje ventricular, removiendo el tumor y determinando el tipo histopatológico, conservando las estructuras cerebrales adyacentes lo mas posible. Las complicaciones transquirúrgicas son por general el sangrado del tumor, debido a la gran vascularidad del mismo que dificulta por un lado la resección quirúrgica completa y por otro lado complica el procedimiento quirúrgico por sí mismo. El 22.6% de los pacientes operados requieren una segunda cirugía, para reducir el tumor residual o para control de la hidrocefalia. **(Wrede y cols., 2005).**

La Radio y quimioterapia(RT y QT) se recomienda en casos de recidiva, en tumor residual en tumores muy grandes y de difícil acceso quirúrgico **(Fitzpatrick y cols., 2002)**. Generalmente se recomienda después de una biopsia dirigida, dar quimioterapia con isofosfamida, carboplatino y etoposido, que reduce el volumen del tumor y la vascularización del tumor y posteriormente hacer una segunda etapa quirúrgica, buscando la remoción completa de la masa. Sin embargo no esta bien definido el papel de la radioterapia y se recomienda para las residiva.

El papiloma de plexos coroides tiene una tasa de supervivencia a 5 años de hasta 100%. Mientras que los carcinomas del plexo coroideo tienen un desenlace menos favorable y una tasa de supervivencia del 40%. Sin embargo este dato es variable en las diferentes series publicadas **(Fitzpatrick y cols., 2002)**.

2.5. Aspecto Macroscópico

Macroscópicamente los TPC muestran una o varias masas que expanden los ventrículos, con aspecto de "coliflor", son de color gris blanquecino, de superficie rugosa e irregular con hemorragia reciente y/o antigua. Los carcinomas son blandos blanquecinos amarillentos y generalmente invaden el cerebro vecino y presentan áreas de necrosis, hemorragia y pueden ser quísticos y/o sólidos (Keihues y cols., 2000).

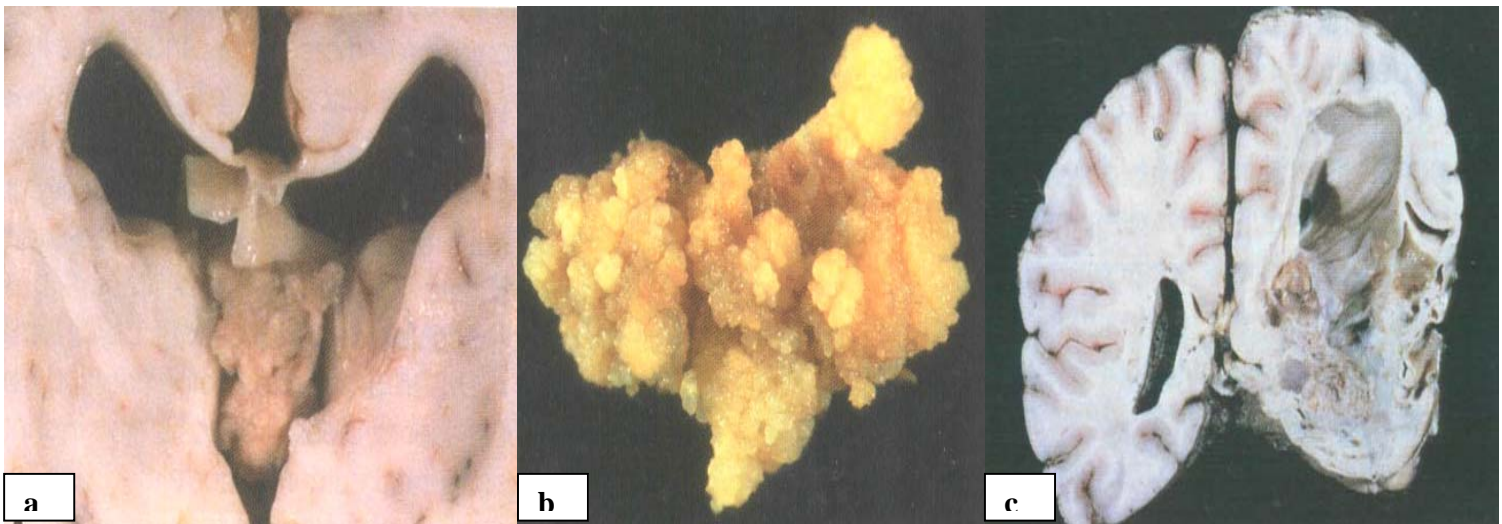


Figura 4. Aspecto macroscópico de un papiloma de plexos coroides intra ventricular en (a), (b) generalmente los papilomas son amarillentos de superficie granular, de consistencia blanda y en forma de coliflor. En (c) Ejemplo de carcinoma de plexos coroides que infiltra en forma difusa al parénquima cerebral.

2.6 Histopatología

Microscópicamente el papiloma de plexos coroides recuerda la imagen de los plexos normales, con numerosas papilas formados por un tallo fibroconectivos vascularizado, tapizadas por una capa simple de células cuboidales o columnares. El núcleo es basal alargado comparado con los plexos normales. El tallo de la papila es de tejido conectivo y contiene pequeños y numerosos vasos sanguíneos de características morfológicas normales **(Keihues y cols., 2000; Gelabert-González y cols., 2001; Berger y cols., 1998)**.

Los papilomas de plexos coroides pueden presentar hallazgos histológicos poco frecuente como; necrosis, hemorragia y llegan a presentar cuerpos de psammoma, calcificaciones distróficas **(Acolado y cols., 1986)**, cambios degenerativos tales como; metaplasia condroide, metaplasia ósea **(Corcoran y cols., 2001)**, metaplasia mucinosa, y oncocítica **(Buccoliero y cols., 2005; Levy y cols., 2001)**, producción de melanina **(Varga y cols., 1998)**, con cuerpos de Psammoma **(Tena-Suck y cols., 2006) etc.** Además se ha observado ocasionales casos con presencia de células grandes atípicas que se les llama células rabdoides **(Tena-Suck y cols., 2007)**. La presencia de material fibrillar estromal con diferenciación de neuropilo puede observarse **(Hasselblatt M., 2008)**.

Los papilomas atípicos se caracterizan por la presencia de figuras de mitosis más de 2 y menos de 5 por campo. Se observa además pleomorfismo celular, mayor número de vasos sanguíneos en el estroma, invasión tanto al estroma de la papila

como al parénquima cerebral adyacente y llegan a presentar un patrón histológico sólido **(Louis y cols., 2007)**. Sin embargo, se han escrito esporádicos casos con presencia de abundantes cuerpos de psammoma y de osificación.

Los carcinomas de plexos coroides se caracterizan por la presencia de atipias celulares, pleomorfismo, figuras de mitosis, > de 5 mitosis por campo e invasión al estroma e infiltración a tejido cerebral adyacente. Puede haber hemorragia y necrosis **(Keihues y cols., 2000; Gelabert-González y cols., 2001; Berger y cols., 1998, Brat DJ., 2008)**.

Las papilas en los carcinomas de plexos coroides, se pierde es tallo fibroconectivo vascularizado (TFCV) y muestran proliferación de vasos sanguíneos tanto normales como atípicos y las células epiteliales invaden al estroma.

En relación a los patrones histológicos que llegan a presentar los carcinomas de plexos coroides solo se describe el bien diferenciado, aquel que forma papilas largas y poco definidas, sin embargo, algunos autores mencionan al carcinoma pobremente diferenciado con un con patrón sólido **(Di Rocco y cols., 2004; Keihues y cols., 2000; Heese y cols., 2002; Jagielski y cols., 2002)**.

Por lo general los carcinomas de plexos coroides no tienden a metastatizan, sin embargo, casos esporádicos de metástasis a distancia, incluso con una morfología clásica de papiloma de plexos coroides han sido publicados **(Mcevoy y cols., 2002; Sung WS., 2008; Zhang Z., 2008; Toms SA., 2008)**, y la transformación maligna de los papilomas **(Jeibmann A., 2007)**. Diseminación por el sistema ventricular y a través del líquido céfalo-raquídeo lo hace hasta en

un 20% de los casos (Akil H., 2007; Symss NP., 2008; Ortega-Martínez M., 2007; Akil H., 2008).

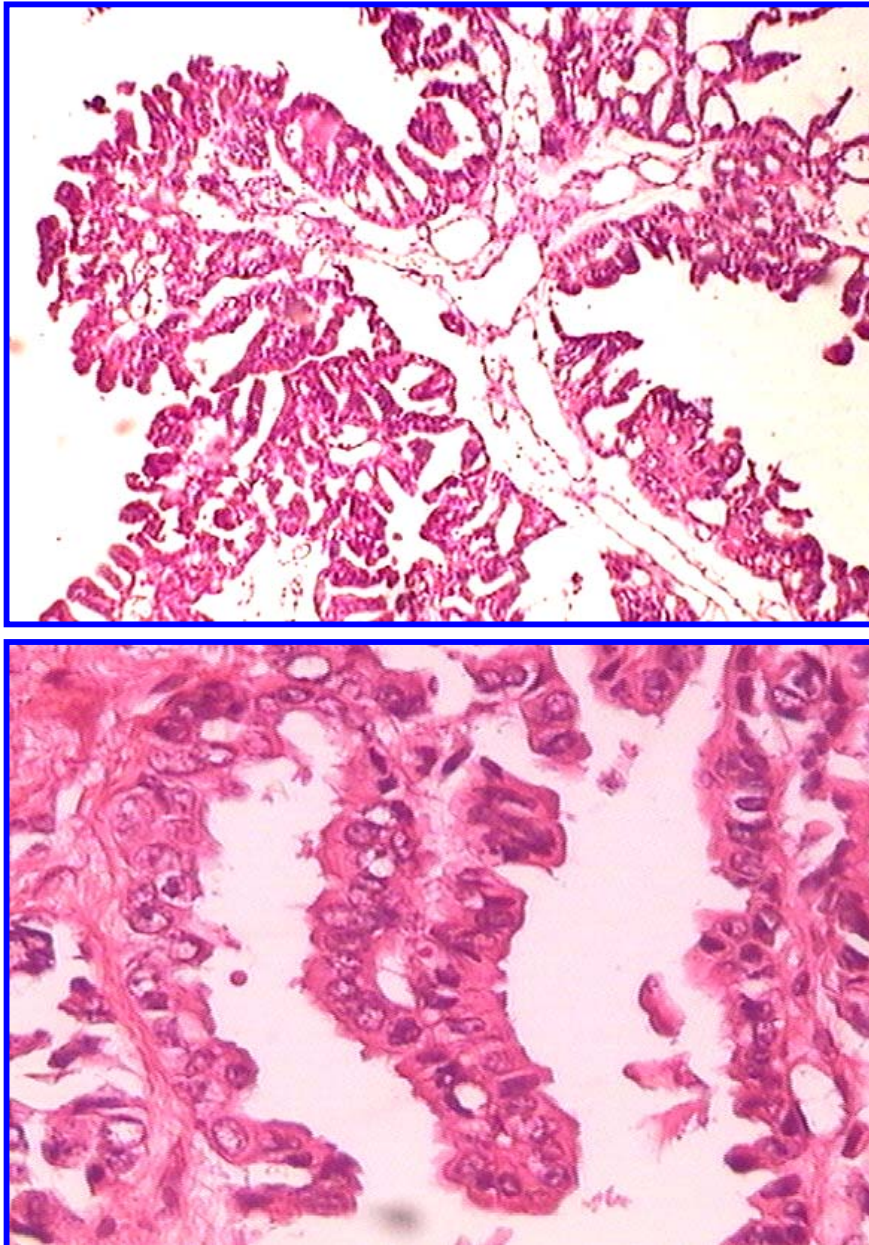


Figura 5. Aspecto histológico de los papilomas de plexos coroides formados por células epiteliales que reviste las estructuras papilares con un centro fibroconectivo vascular central (H&E).

2. 7. Diagnóstico diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales de los tumores de plexos coroides, primero hay que separar hiperplasia entre plexos coroides normales, y/o con papilomas papilomas. Ambas lesiones son benignas, que muestran una arquitectura normal de los plexos coroides, las papilas se encuentra conservadas, y generalmente no hay atipias celulares ni figuras de mitosis o/y pleomorfismo celular. También es importante separar los papilomas de los carcinomas de plexos coroides, ya que en ocasionales no se identifican las figuras de mitosis (**Keihues y cols., 2000; Gelabert-González y cols., 2001; Berger y cols., 1998; Jeibmann A y cols., 2007**).

El carcinoma papilar de cualquier origen tanto tumor primario del SNC como metastático es el primer diagnóstico diferencial que se debe considerar (**Toms SA y cols., 2007**).

Ante la presencia de las células grandes de tipo rabdoide se debe hacer diagnóstico diferencial con el tumor rabdoide/teratoide atípico (**Tena-Suck y cols., 2007**).

Entre los tumores primarios del SNC de tipo papilar que debemos considerar como diagnóstico diferencial son; ependimoma, tumor del saco endolinfático, carcinoma embrionario etc, y entre los tumores papilares que suelen dar metástasis al sistema nervioso central son; el carcinoma de mama, de tiroides, de

endometrio y de tubo digestivo entre otros (**Toms SA y cols ., 2007; Kawahara I y cols ., 2007; Sung WS y cols ., 2008**).

En el material de biopsia, el tamaño y la calidad de la muestra es de gran ayuda, ya que en biopsias pequeñas pueden presentar dificultad diagnóstica así como en tejido necrótico y/o hemorrágico y no siempre identificamos plexos coroides normales, por lo que se requiere de marcadores celulares de inmunohistoquímica para llegar a un diagnóstico (**Berger y cols., 1998; Keihues y cols., 2000; Gelabert-González y cols., 2001**).

2.8. Inmunohistoquímica

Por inmunohistoquímica los papilomas de plexos coroides generalmente son positivos para; citoqueratinas, EMA, S-100 vimentina, sinaptofisina y transtiretina. Esta última es positiva en más del 90% de los casos. La proteína glial ácida fibrilar (PGAF) es positiva hasta en un 25 en los papilomas y en un 55% de los carcinomas y es negativa en los plexos normales (**Keihues y cols., 2000; Barreto y cols., 2004**).

La aquaporina 1(AQP-1) se asocia a hidrocefalia, es un marcador positivo en los plexos coroides normales y es negativo en los carcinomas (**Longatti y cols., 2006**).

El antígeno carcinoembrionario (ACE) y el CD44 (moléculas de adhesión celular) son positivos en carcinomas de plexos y negativo en los papilomas (**Keihues y cols., 2000; Barreto y cols., 2004**).

El aminoácido excitatorio EAAT1 también se ha visto que puede ser positivo en carcinomas de plexos y negativo en tumores metastáticos, con una especificidad del 100% y una sensibilidad un 70% (**Beschorner R y cols., 2007**)

El CA19-9 puede ser de gran utilidad en los carcinomas de plexos y es negativo en las metástasis (**Osada y cols., 2006**).

En la búsqueda de diferenciar papilomas de carcinoma de plexos coroides se ha utilizado un buen número de marcadores celulares, como; ki-67, PCNA p53 (**Vidal y cols., 2000; Jay y cols., 2000; Keihues y cols., 2000**), factor de crecimiento de la insulina (**Paulus y cols., 2000**), p21, Rb, p27 (**Carlotti y cols., 2003**) etc.

Los marcadores celulares que regulan el ciclo celular se han reportado que se encuentran aumentados en los carcinomas en relación con los papilomas (**Vajtai y cols., 1996, Kato y cols., 1996**). El índice de proliferación (Ki-67) varía entre 1 al 18%.

La p53 se observa en los carcinomas y no en los papilomas de plexos. Así mismo, se ha observado que la P21 y el RB se encuentra aumentado en los carcinomas de plexos coroides en niños, pero no se conoce la relación en TPC de adultos (**Keihues y cols., 2000**).

Otros anticuerpos utilizados en los tumores de plexos coroides son: factor V de la coagulación, glutatión peroxidasa 3, factor derivado del pigmento epitelial, receptor de serotonina 5-HTR2C, lumicana, fibulina-1, plastina-1, Kir7.1 y estanniocalcina (**Hasselblatt y cols., 2006**). Ciclina D1 y hSNF5/INI1 son positivos en los papiloma de plexos, en el tumor rabdoide/teratoide atípico y son negativos en los ependimomas (**Fujisawa y cols., 2005; Farnedi A y cols.,**

2007, Farnedi A., 2008). El c-Myc y la beta-catenina se correlaciona con la pérdida de la p53 en éstos tumores **(Momota H y cols., 2008).**

2. 9. Factores predictivos de la conducta biológica de los tumores de plexos coroides

Existen factores clínicos, histológicos, bioquímicos, moleculares y de inmunohistoquímica etc, que se han estudiado para conocer y predecir la conducta biológica de estos tumores, sin embargo aún se desconoce mucho a respecto, debido a la rareza misma del tumor**(Brat DJ y cols., 2008)**

La resección quirúrgica completa es el factor pronóstico clínico más importante con una buena sobrevida, independientemente del tipo histológico **(Barbosa y cols., 2001; Kumar y cols., 2004; Brat DJ y cols., 2008).** Clínicamente los tumores de plexos coroides pueden curarse con una buena sobrevida, y una buena calidad de vida sin secuelas neurológicas secundarias y es quirúrgicamente resecable, sin embargo debido a la localización, al tamaño, a la extensión o infiltración a otras estructuras vitales este tumor llega a ser resecable parcialmente por lo que tienden a recurrir **(Brat DJ y cols., 2008).**

La recidiva en los tumores de plexos coroides suele ser muy alta, en diferentes series varia entre el 40 al 56% **(Barreto y cols., 1999),** y ésta esta en relación directa a la resección quirúrgica incompleta, al tumor residual, a la edad del paciente, se dice que recidivas más los niños que los adultos. Otros factores

clínicos que influyen en la sobrevida son; la edad y el tratamiento complementario, sea con quimio y/o radioterapia **(Duffner y cols., 1995)**.

Desde el punto de vista histológico los papilomas tienen una mejor sobrevida que los carcinomas, las atipias celulares, las figuras de mitosis, el pleomorfismo celular, la invasión al estroma así como la invasión al tejido cerebral adyacente son factores consideraron como de mal pronóstico **(Keihues y cols., 2000)**.

El clasificar a los papiloma atípico o grado II de acuerdo a la OMS, ya implica un signo de mal pronóstico y de residiva. Sin embargo poco se sabe al respecto debido a que dentro de la rareza de los tumores de plexos coroides, el papiloma atípico es todavía mas raro **(Louis y cols., 2007)**.

La determinación del índice de proliferación celular, MIB-1(ki-67) y del antígeno de proliferación núcleo celular (PCNA), es hasta el momento el factor pronóstico mas útil y confiable en relación a predecir la conducta biológica de cualquier tumor. Se sabe que a mayor el porcentaje del índice de proliferación, peor es la sobrevida, a menor índice mejor es la sobrevida **(Centeno y cols., 1993; d'Ambrosio y cols., 2003; Kato y cols., 2000; Hasselblatt y cols., 2006)**.

La determinación de genes tanto por inmunohistoquímica como por biología molecular como; p15INK4a, CDKN2, p16INK4a and p14ARF, CDKN2A), APC, RB1, RASSF1A (RASSF1), BLU (ZMYND10) FHIT, RARB, MGMT, DAPK (DAPK1), ECAD (CDH1), CASP8, TNFRSF10C, TNFRSF10D, FLIP (CFLAR), INI1 (SMARCB1), TIMP3, y NF2 se han demostrado en un 16.7%, puedan ser de gran

utilidad en el futuro para predecir la conducta biológica (**Michalowski y cols., 2006**).

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Conocer la epidemiología de los tumores de plexos coroides en adultos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México durante 10 años (estudio clínico patológico).
- Estudiar otros hallazgos histológicos poco descritos en los tumores de plexos coroides, como; depósito de amiloide, calcificación distrófica, cuerpos de Psammoma, cambios metaplasicos en la conducta biológica de los tumores de plexos coroides expresada en sobrevida, recidiva y muerte.
- Estudiar la expresión de la PGAF y p21, p53, Rb, PCNA mediante inmunohistoquímica en los tumores de plexos coroides.
- Correlacionar la expresión de la PGAF y de los índices de p53, p21, Rb, PCNA, con su conducta biológica (valorada por la recidiva y sobrevida) en adultos con un seguimiento de 5 años.
- Correlacionar los diferentes hallazgos histológicos estudiados con la expresión de la PGAF y los índices de PCNA de p53 p21 y Rb con recidiva seguimiento y muerte.

4.- HIPÓTESIS

- La conducta biológica de los tumores de plexos coroides esta relación con el grado de expresión de PGAF y con alto índice de proliferación nucleocelular.
- Mayor expresión de PGAF, mayor el índice de PCNA, p53 p21 y Rb, es menor la sobrevida y viceversa.
- Mayor numero de cuerpos de psammoma, calcificación distrófica cambios metaplasicos, mayor es la recidiva y mayor la expresión de PGAF, mayor el índice de PCNA, p53, p21 y Rb,

5.- OBJETIVOS

5.1 Objetivos generales

- Determinar la expresión inmunohistoquímica de marcadores celulares tales como PGAF, y la obtención del índice de proliferación de PCNA, p53, p21, Rb en tumores de plexos coroides.

- Realizar una correlación clínico patológica y de inmunohistoquímica con un seguimiento a 5 años.

5.2 Objetivos particulares

- Estudio clínico patológico epidemiológico de los tumores de plexos coroides en el INNN durante 10 años.
- Valorar si los cuerpos de psammoma, depósito de amiloide, inflamación infiltración al tejido cerebral adyacente, pedudoestratificación e hiperplasia de las papilas están en relación directa con la conducta biológica de los tumores de plexos coroides.
- Valoración de la expresión de la PGAF tanto en papilomas como en carcinoma de plexos coroides.
- Valoración del índice de proliferación núcleo celular (PCNA), p53, p21 y Rb en los tumores de plexos coroides.
- Relacionar los parámetros arriba citados con la conducta biológica, valorada principalmente mediante la recidiva, la sobrevida con un seguimiento a 5 años y muerte.

5.3 Justificación

- Estudios previos han demostrado que la expresión de la PGAF se expresa hasta en 50% en los tumores de plexos coroides, siendo mayor en los carcinomas que en los papilomas, así mismo se sabe que los índices de

proliferación núcleo celular con MIB-1(Ki67) y PCNA son mayores en los carcinomas que en los papilomas.

- Así como mayor es la expresión de p21, p53 y Rb en tumores que responde a la radioterapia. Sin embargo no hay publicaciones que indiquen que otros hallazgos histológicos; cuerpos de Psammoma, calcificación distrófica, cambios metaplasicos, depósito de amiloide e inflamación participen en la conducta biológica de los tumores de plexos coroides ni en su relación con índices de proliferación celular.

5.4 Diseño del estudio

Corresponde a un estudio clínico patológico retrospectivo, observacional y de cohorte.

6.- METODOLOGÍA

- En el departamento de Neuropatología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de la Secretaría de Salud, se revisaron los casos de tumores de plexos coroides existentes en el archivo del departamento, mediante la revisión de las laminillas teñidas previamente con H&E archivadas. Producto de material de quirúrgicos (biopsias), periodo comprendido entre enero de 1992 a diciembre de 2002.
- Se realizó la tinción de inmunohistoquímica con los diferentes marcadores celulares antes mencionados y se correlacionaron con los datos clínicos, histológicos ya obtenidos mediante un análisis estadístico.

- Se realizó una correlación clínico patológica y de inmunohistoquímica.

6.1. Variables clínicas cualitativas

Del expediente clínico se obtuvieron variables cuantitativas y variables cualitativas.

Las siguientes variables que fueron consideradas como cualitativas, y que se expresaron exclusivamente como presencia o ausencia.

- Género; hombres o mujeres
- Sintomatología: cefalea hipertensión intracranial, síndrome cerebeloso, síndrome piramidal, náusea, vómitos, epilepsia, alteraciones de la personalidad,
- Resección quirúrgica; completa y/o parcial y sus complicaciones Presencia de tumor residual, recidiva y muerte.
- La localización del tumor en: ventrículos laterales, III ventrículo, IV ventrículo, y ángulo pontocerebeloso.

6.2 Variables clínicas cuantitativas

- Edad (valorada en años).
- Tiempo de evolución (valorado en meses).
- Tiempo de seguimiento (valorado en meses).
- Tamaño del tumor (valorado en milímetros).

De los bloques de parafina proporcionados, se realizaron cortes histológicos a 5 micras, (cortes de rutina) con la finalidad de llevar a cabo la técnica histológica de hematoxilina-eosina y se valoran las siguientes variables histológicas cuantitativas, que se expresaron por presencia o ausencia.

6.3. Variables Histológicas cuantitativas

- Infiltrado inflamatorio.
- Cuerpos de psammoma.
- Calcificación distrófica.
- Presencia de amiloide.
- Presencia de vasos engrosados.
- Necrosis, hemorragia, mitosis, pleomorfismo celular y figuras de mitosis
- Infiltración al estroma.
- Cambios metaplásicos (oncocíticos, mucinosos, óseos, cartilagosos, melanina).
- Infiltración a tejido cerebral adyacente.
- Tipo de papila; cortas, hidrópicas o redondas y papilas largas
- Hiperplasia de las papilas
- Pseudoestratificación de las papilas

6.4. Variables por inmunohistoquímica

- Expresión de la PGAF se consideró como variable de tipo nominal, cualitativo, que se expresó por la presencia o ausencia del marcador tumoral en las células neoplásicas,
- Los índices de proliferación (PCNA), p53, p21 y Rb fueron variables de tipo cuantitativo, y expresaron de acuerdo al número de células positivas se obtienen contando el número de células positivas a 5 campos contados en un objetivo a 40x, contando un mínimo de 200.

6.5. Técnica histológica y obtención de las muestras

- En la de fijación del corte al portaobjetos en el baño maría, fue necesario, impregnar el portaobjetos con **albúmina 2%**, para evitar el desprendimiento del tejido; sin embargo en el desarrollo de la inmunohistoquímica observamos que la presencia de albúmina, interfiere con la unión específica antígeno – anticuerpo, ya que al ser una proteína de alto peso molecular y poseer diversos epitopos; causa que el anticuerpo se pegue inespecíficamente.
- El portaobjetos en el cual se fijó el tejido, se debe de lavar previamente con **jabón**, posteriormente, se impregnaron con **silano 2%**, el cual es el fijador más apropiado para evitar el desprendimiento del tejido durante la técnica de inmunohistoquímica.

- El baño maría debe de estar con la temperatura óptima; de lo contrario, a temperaturas mayores; se disgregan, dificultando su posterior proceso.
- Para mejorar la extensión del tejido, el uso de alcohol al 70%, aplicando 1 a 2 gotas lograremos este proceso.

6.6. Técnica de inmunohistoquímica

- Los estudios de inmunohistoquímica se realizaron en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina. el tejido se cortó de 2-3um y se tomaron sobre laminillas pretratados con silano al 2%.
- La desparafinación y rehidratación del tejido fue por medio de lavados en xilol y alcoholes a diferentes concentración hasta un lavado final en PBS
- Los cortes fijados en formol fueron sometidos a recuperación antigénica con un detergente especial que lleva citrato de sodio (declere) y son colocados en una olla de recuperación antigénica por 30 minutos.
- Las laminillas se lavaron con PBS (buffer de fosfatos) a Ph de 7.6 posteriormente se agrego peróxido de hidrógeno al 3 % por 20 minutos para bloquear peroxidasa endógena, enseguida,
- Se lavaron nuevamente las laminillas con PBS y se llevó a cabo la incubación con el anticuerpo primario durante toda la noche.
- Después se lavaron dos veces con PBS y se sometieron a incubación en el horno durante 10 minutos
- Cada lavado se realizó con PBS por 3 veces.

- Posteriormente se incubaron durante 30 minutos con el anticuerpo secundario biotilnado (DAKO cytomation kit) después se incubaron durante 15 minutos con el complejo de peroxidasa avidita-biotina.
- Se lavaron las laminillas en PBS por 3 veces.
- El revelado se realizó con 3,3-diaminobenzidina con tiempo variable a temperatura ambiente y se contrasto con hematoxilina durante 1 minuto. Una vez realizada la inmunohistoquímica para cada anticuerpo.
- Se observó en microscopio de luz para establecer los resultados de cada uno de ellos.

6.7. Análisis estadístico

- Se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS 10.01 para windows 2000, proporcionado por bajo el respaldo del Servio de Neurocomputo del INNN-MVS.
- Se analizaron y se correlacionaron tanto las variables clínicas cuantitativas como cualitativas, histológicas y de inmunohistoquímica.
- Se obtuvieron porcentajes de las variables cualitativas y promedios de las variables cuantitativas expresadas en una media/error estándar y se obtuvo el valor de p , mediante la obtención de la chi cuadrada y de la prueba exacta de Fisher.
- Se realizó la correlación de las diferentes variables estudiadas mediante regresión logística y regresión múltiple, y se obtuvo el valor de la p

mediante los coeficientes de correlación de Speerman, y la prueba de ANOVA de una cola.

Se realizó tabla de Kaplan-Meier en relación con la supervivencia y muerte valorada en meses en relación con las diferentes variables estudiadas. Con un seguimiento a 5 años. Se obtuvo un valor de p, a través de la prueba de Log-Rank. Se consideró como significativa cuando los valores obtenidos fueron igual o <0.05 .

6.8. Población y muestra

Se revisaron las libretas de registro y de los resultados de las biopsias del archivo de material quirúrgica en el departamento de Neuropatología del INNNMVS, con diagnóstico de tumores de plexos coroides. Del total de las biopsias comprendidas del 1 de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2002 correspondieron a; 27 papilomas de plexos coroides y 10 carcinomas.

6. 9. Criterios de selección del estudio

Se estudiaron solo aquellos casos completos, en los cuales existía el expediente clínico disponible y bloques de parafina de cada caso.

6. 10. Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumores de plexos coroides que tuvieran bloque de parafina con abundante tejido en buenas condiciones para ser trabajados por inmunohistoquímica.

6.11. Criterios de no-inclusión

Casos con diagnóstico no confirmado por histología.

Tumores metastáticos con diagnóstico de carcinoma papilar.

Pacientes con pérdida de información: expediente clínico incompleto.

Pérdida o ausencia de los bloques de parafina.

6.12. Consideraciones éticas

Debido a que se trabajó con los bloques de parafina ya existentes, material obtenido de forma retrospectiva y para fines de diagnóstico ya existentes, no se relazaron otras biopsias ni se tuvo contacto directamente con los pacientes.

Este estudio histológico y de inmunohistoquímica se considero de riesgo mínimo.

Por lo que no fue necesaria la carta de consentimiento informada.

7.- RESULTADOS

7.1 Resultados clínicos

Se identificaron 37 casos de tumores de plexos coroides, 27 pacientes (60%) fueron diagnosticados como papilomas y 10 fueron carcinomas (40%).

La edad de los pacientes osciló entre 15 a 70 años (con una media de 44). 27 casos fueron mujeres y 10 fueron (70.3 y 29.7 % respectivamente).

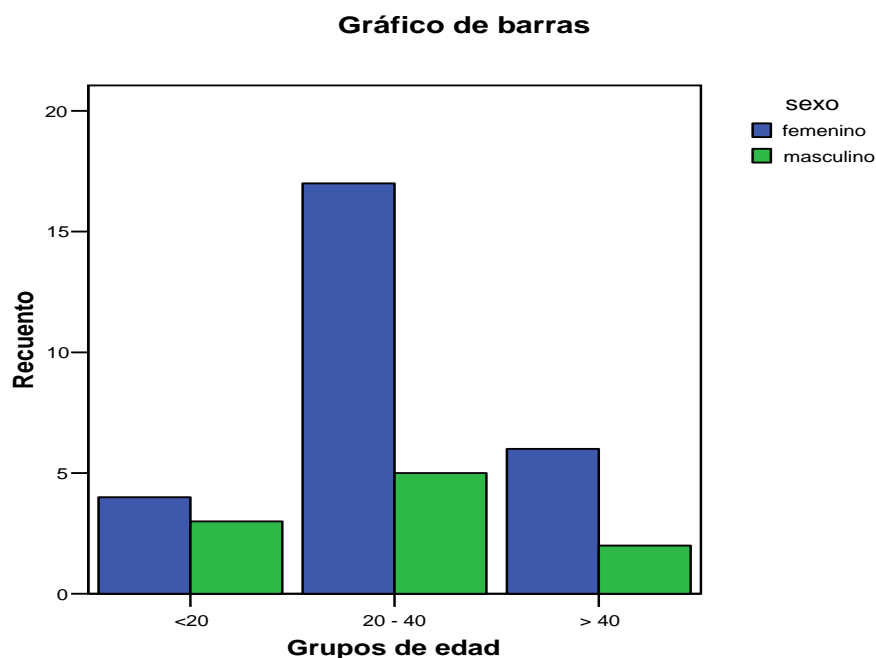


Figura 6. Histograma que muestra la relación entre edad y género de los tumores de plexos coroides estudiados.

Las características clínicas de nuestros casos se observan en la tabla no 1.

Los síntomas más frecuentes fueron: cefalea en el 96%, hidrocefalia en el 78%.

Alteraciones mentales se presentaron en el 15%, y solo un caso presentó hyppoacusia, ninguno presentó crisis epilépticas.

La duración de los síntomas antes del diagnóstico vario entre 5 a 36 meses (con una media de 24 meses).

La localización de los tumores fue: en tres pacientes fue en el ventrículo lateral (11%), dos casos en el tercer ventrículo (7%), 18 casos en el cuarto ventrículo (67%), y 4 casos en el ángulo poncererebeloso (15%).

El tamaño del tumor, en relación con su localización se encontró: en ventrículos laterales en el 53.00 ± 1.0 , en el IV ventrículo 49.6 ± 8.2 , ángulo pontocerebeloso 59.3 ± 4.3 ($p.019^*$ inter-grupo anova análisis). 21 casos recidivaron (52.95 ± 7.0) y 16 casos no recidivaron (48.8 ± 9.1) ($p.205$) y en la recidivas los tumores median 52.95 ± 9.1 (mediana de 51, $p=.134$).

El tiempo de seguimiento de los pacientes fue; en carcinomas la media fue de 17.46 ± 28 , (mediana de 8.5), en los papilomas la media fue de 17.03 ± 0 (mediana de 6). por grupo de edad los < de 20 años con una media de 7.29 ± 3.8 (mediana de 6), entre 20-40 años con media de 22.33 ± 8 (mediana de 8), y los de > de 40 años con una media de 13.60 ± 10.17 , (mediana de 9.50), por género las mujeres; con una media de 4.56 ± 35 (mediana de 6) y en hombres la media fue 13.60 ± 10.17 (mediana de 9.50).

De acuerdo a la primera cirugía realizada los resultados fueron:

Resección quirúrgica completa fue en 11 casos, resección subtotal fue en 12 casos (32.4%) y resección parcial fue en 16 pacientes (43.2%), de los cuales 8(21.6%) fueron papilomas y 4 (10.8%) casos fueron carcinomas.

Se presentaron 8 complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio y solo uno murió durante el proceso quirúrgico. 29.7% casos presentaron hemorragia 5(13.5%) eran papilomas y 6(16.2%) fueron carcinomas, uno de ellos desarrolló neuroinfección, 2 casos desarrollaron fístulas y 2 casos presentaron infarto cerebral (5.4%).

En el seguimiento de los pacientes fue; el 56.8 % presentaron complicaciones neurológicas, 17 casos (54.1%) presentaron alteraciones motoras y 16(43.2%) persistieron con alteraciones visuales (p.182).

Mejoría clínica post quirúrgica hubo en el 59.5% de los pacientes, de los cuales el 27 (73%) localizados en el IV ventrículo que correspondieron a papilomas en 21(56.8%) y los casos de carcinomas en 6(16.2%).

15 casos (40.5%) murieron, de éstos el 10 (27%) se localizaban en el IV ventrículo y 3(8.1%) casos se localizaban en el ángulo pontocerebeloso.

Radioterapia se inició un mes después de la cirugía, recibieron entre 45-50 Gys, con acelerador lineal, 21 pacientes (74%) recibieron radioterapia complementaria, de los cuales 7 fueron hombres y 16 mujeres, 17 presentaron mejoría clínica post radioterapia y de esos solo 4 recurrieron.

El tiempo de seguimiento fue entre 6 a 70 meses (con una media de 41 meses).

La recidiva se presentó en el 56.8% de los casos, de los cuales 3 (8.1%) se localizaban en los ventrículos laterales y 16(43.2%)(p=.117) en IV ventrículo.

Tabla 1. Características clínico demográficas de 37 tumores de plexos coroides, divididos entre papilomas y carcinomas.

Variables clínicas	Papilomas n=27 (%)	Carcinomas n=10(%)
Edad	31 ± 18 (22)	32 ± 15 (27)
Genero		
Masculino	7 (25%)	3 (33.3%)
Femenino	21 (75%)	6 (66.7%)
Localización		
IV ventrículo	22 (78.6%)	5 (55.6%)
APC	4 (14.3%)	2 (22.2%)
III ventrículo	1 (3.6%)	0 (0)
Ventrículo lateral	1 (3.6%)	2 (22.2%)
Hidrocefalia al inicio		
Si	22 (78.6%)	6 (66.7%)
No	6 (21.4%)	3 (21.4%)
Tratamiento		
Resección sola	8 (28.6%)	1 (11.1%)
Resección + RT	20 (71.4%)	8 (88.9%)
Extensión de la resección		
Subtotal		
Total	20 (71.4%)	8 (88.9%)
	8 (28.6%)	1 (11.1%)
Tiempo evolución (meses)	16.9 ± 27.13 (6)	18.8 ± 42.55
Tamaño del tumor (mm)	51.1 ± 7.1 (52)	51.44 ± 11.3 (53)
Recidiva		
Si	15 (53.6%)	6 (66.7%)
No	13 (46.4%)	3 (33.3%)
Muerte		
Si	6 (21.4%)	4 (44.4%)
No	22 (78.6%)	5 (55.6%)

Tabla 2. Muestra las características clínicas de los tumores de plexos coroides separados entre papilomas y carcinomas en relación con la recidivas.

Datos clínicos	Papiloma n(27)	Recidivas n(14)	Carcinoma n(10)
Mujeres	20(74.1%)	10(71.6%)	7(70%)
Hombres	7(25.9%)	4(28.6%)	3(30%)
Hidrocefalia	21(77.8%)	12(85.7%)	7(70%)
Sn piramidal	27(100%)	12(85.7%)	9(90%)
Alt personales	8(33.3%)	6(42.9%)	3(30%)
Convulsiones	6(22.2%)	3(21.4%)	1(10%)
Sn cerebeloso	22(85,5%)	13(92.9%)	8(80%)
Reemplazo valvular	24(88.9%)	12(85.7%)	8(80%)
Tamaño del tumor	50.06mm	51.14mm	45.50mm
Ventriculo lateral	1(3.7%)	1(7.1%)	2(20%)
III ventrículo	1(3.7%)	-----	-----
IV ventrículo	21(77.8%)	13(92.9%)	6(60%)
APC	4(14.8%)	-----	-----

Tabla 3. Tipo de tratamiento y sus complicaciones.

Tratamiento realizado	Papilomas n=27(%)	Recidivas n=14(%)	Carcinomas n=10(%)
Exéresis parcial	11(40.7%)		5(50%)
Exéresis Subtotal	9(33.3%)		2(20%)
Exéresis Total	7(25.9%)		3(30%)
Complicaciones quirúrgicas	18(66.7%)	10(55.6%)	4(40%)
Infartos	2(7.4%)	1(7.1%)	-----
Hemorragia	6(22.2%)	4(28.6%)	5(50%)
Hernia	1(3.7%)	1(7.1%)	1(10%)
Mejoría quirúrgica	14(51.9%)	4(28.6%)P.016	3(30%)
Residiva	14(51.9%)	7(25%)	7(70%)
Muerte	9(33.3%)	5(37.7%)	6(60%)
2º cirugía	10(37%)	7(50%)	6(60%)
3º cirugía	7(25%)	-----	5(50%)
Radioterapia	19(70.4%)	12(85.7%)P.082	9(90%)
Complicaciones Neurol post Rt	14(51.9%)	7(50%)	7(70%)
Alteraciones motoras post RT	14(51.9%)	7(50%)	6(60%)
Alteraciones sensitivas post RT	11(40.7%)	6(42.9%)	4(40%)
Alteraciones visuals post RT	9(33.9%)	5(35.7%)	7(70%)
Papiledema post RT	11(40.7%)	7(50%)	5(50%)
Alteraciones neurológicas	11(40.7%)	7(50%)	4(40%)

7.2 Resultados histopatológicos

27 pacientes (70.3%) fueron papilomas, 10 casos (29.7%) fueron carcinomas de acuerdo en los criterios de la OMS del 2000 (Kenius y cols 2000). Se identificaron 4 casos de papilomas que cumplían los criterios histológicos de papilomas atípicos o grado II de acuerdo a la reciente clasificación de la OMS propuesta en el 2007(**Louis D y cols 2007**).

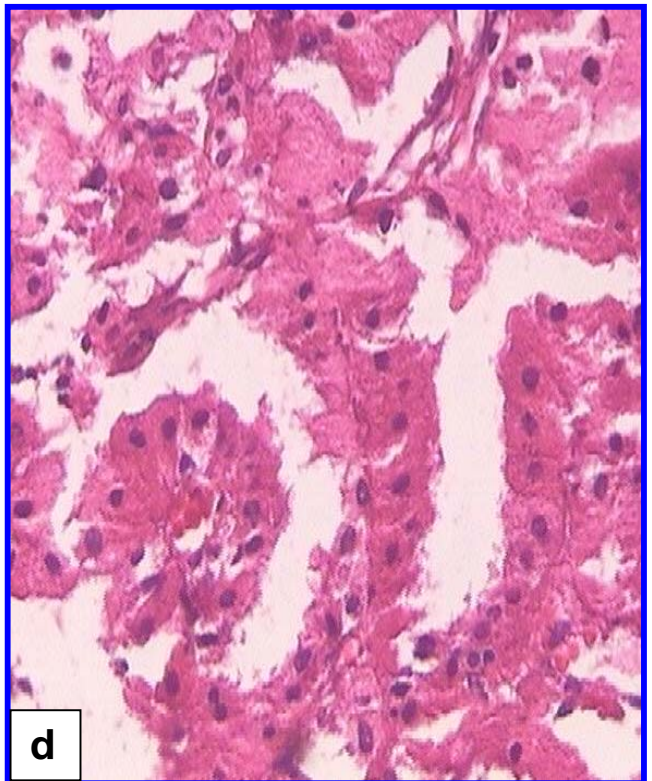
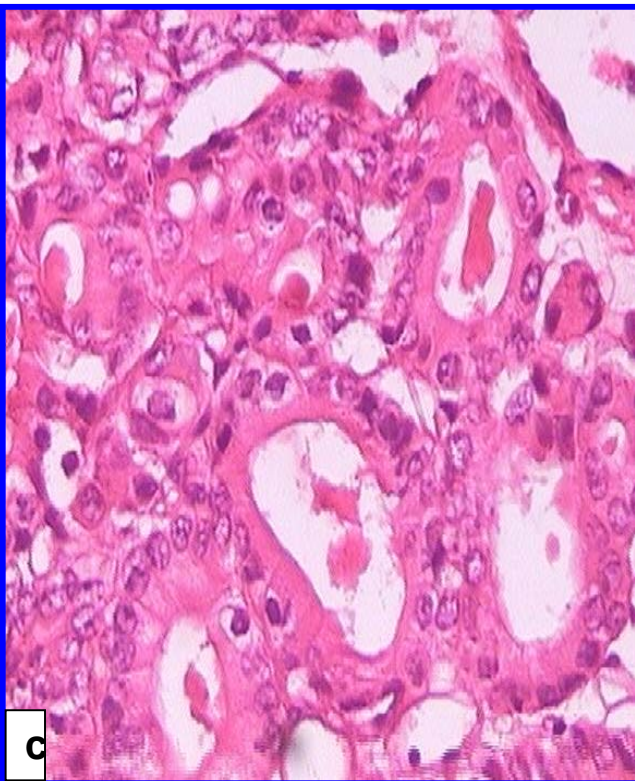
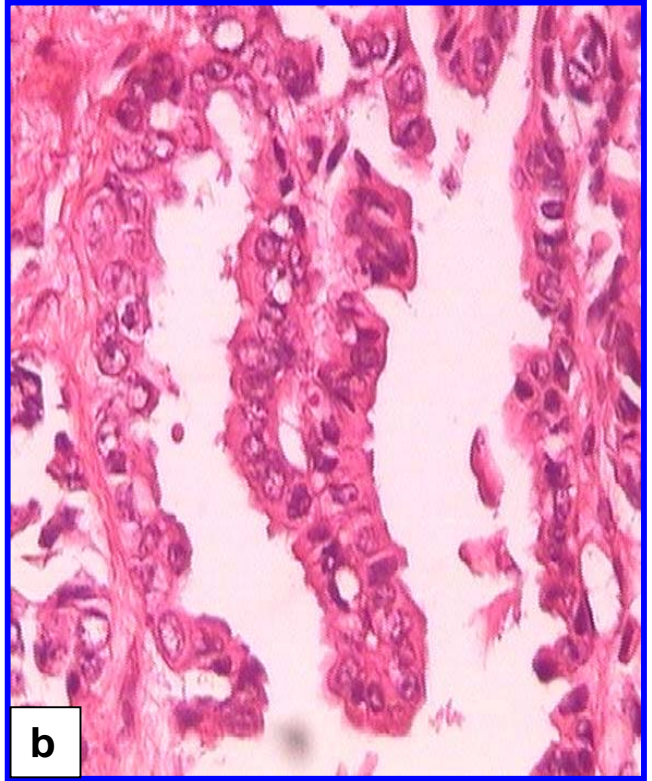
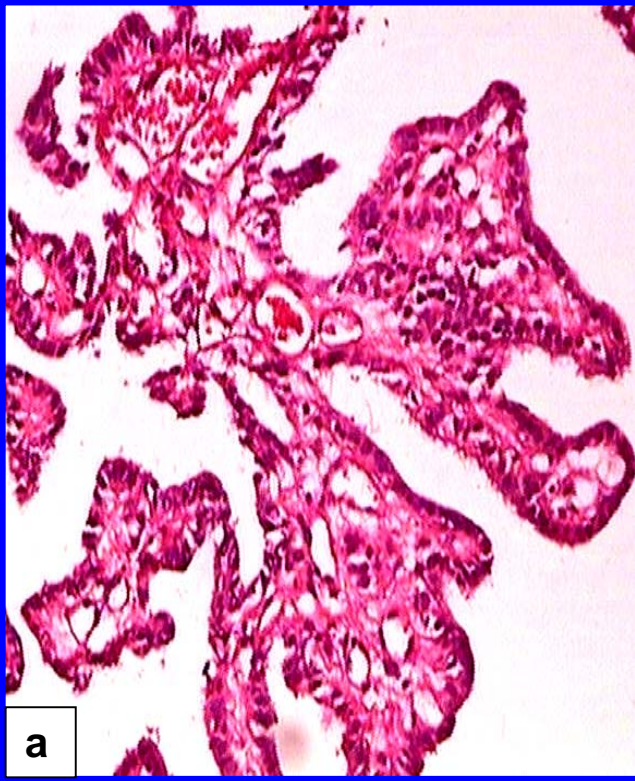
Histológicamente observamos papilas redondas o hidrópicas en el 45.9% (p.031), pseudo estratificación de las papilas en el 83.8% (p=.031), hiperplasia papilar en el 70.3%(p=.077), atipias celulares en el 70.3% (p=.077), pleomorfismo en el 70.3%, mitosis en el 40.5% (p=.000*), pérdida de la arquitectura normal de la papila en el 62.2%, fibrosis en el 70.3%, depósito de amiloide en el 40.5%, vasos gruesos en el 24.3.%, infiltrado inflamatorio en el 54.1% (p=.066), metaplasia ósea en el 16.2%, metaplasia oncocítica en el 13.5%, cambios mucinosos en el 8.1%, cuerpos de psammoma en 29.7% e infiltración al tejido cerebral normal en el 59.5% (los resultados de los hallazgos histológicos se observan en las tablas 4 y 5).

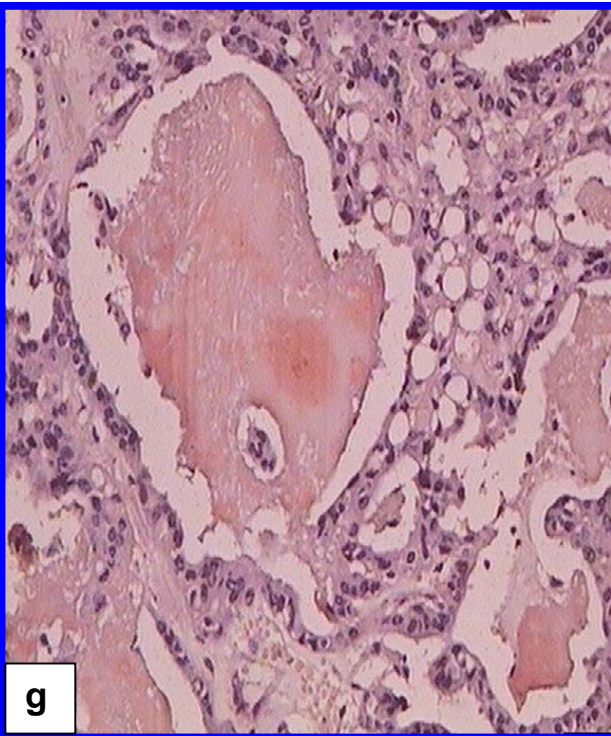
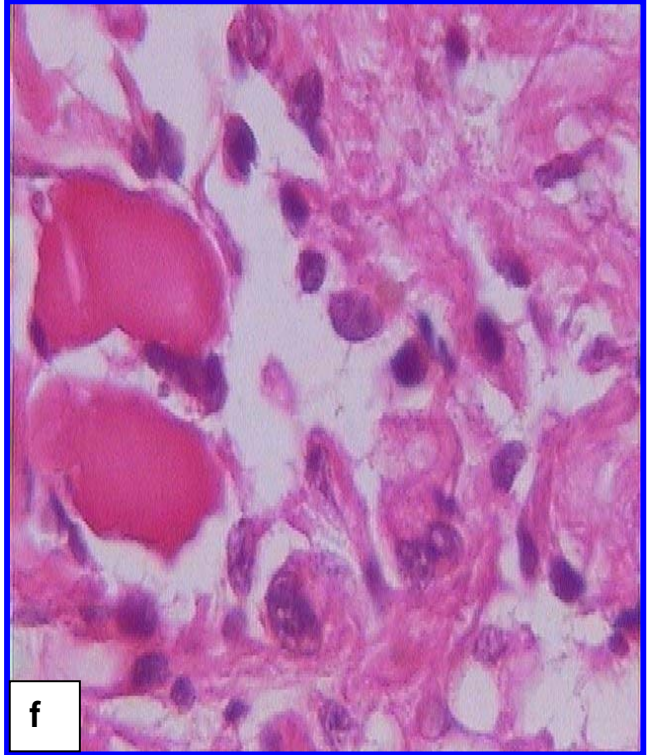
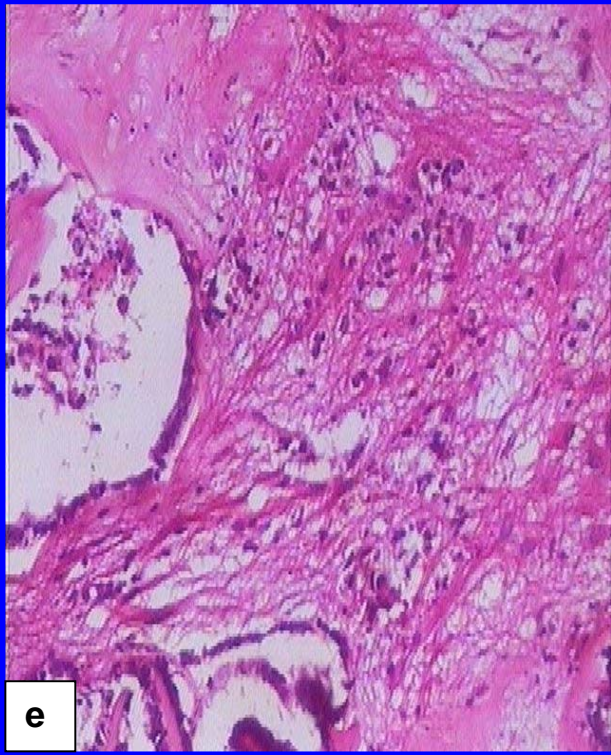
Tabla 4.- Características histopatológicas de los tumores de plexos coroides.

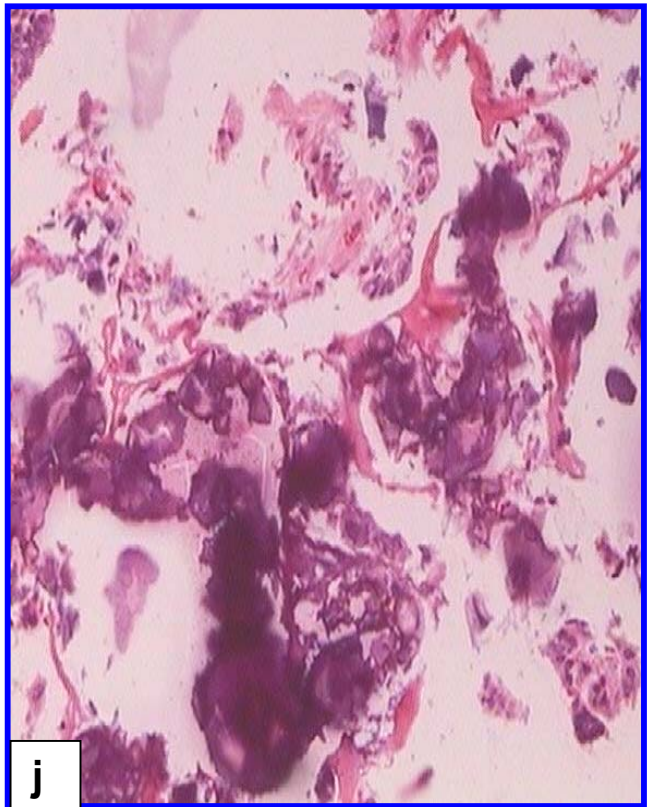
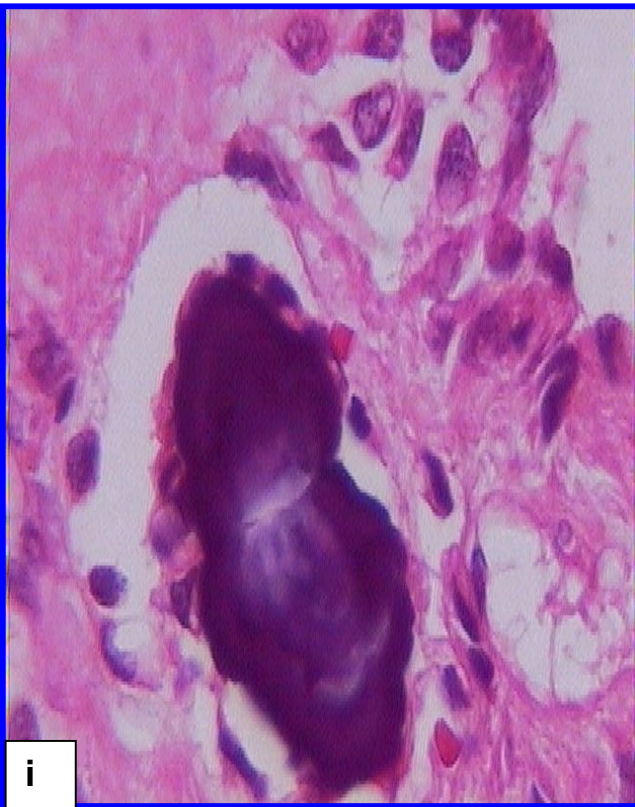
<i>Característica HP</i>	<i>PPC</i>	<i>CPC</i>
Papilas		
Largas	26 (92.9%)	8 (88.9%)
Cortas	25 (91.9%)	9 (100%)
Redondas	16 (57.1%)	1 (11.1%)
Pseudo estratificación	23 (82.1%)	8 (88.9%)
Perdida	15 (53.6%)	8 (88.9%)
Atipias		
Si	17 (60.7%)	9 (100%)
No	11 (39.3%)	
Fibrosis		
Si	20 (71.4%)	6 (66.7%)
No	8 (28.6%)	3 (33.3%)
Necrosis		
Si	18 (64.3%)	7 (77.8%)
No	10 (35.7%)	2 (22.2%)
Amiloide		
Si	11 (39.3%)	4 (44.4%)
No	17 (60.7%)	5 (55.6%)
Cuerpos de psamoma		
Si	6 (21.4%)	5 (55.6%)
No	22 (78.6%)	4 (44.4%)
Vasos gruesos		
Si	4 (14.3%)	5 (55.6%)
No	24 (85.7%)	4 (44.4%)
Inflamacion		
Si	14 (50%)	6 (66.7%)
No	14 (50%)	3 (33.3%)
Metaplasia osea		
Si	5 (17.9%)	1 (11.1%)
No	23 (82.1%)	8 (88.9%)
Cambios mucoides		
Si	1 (3.6%)	2 (22.2%)
No	27 (96.4%)	7 (77.8%)
Cambios oncociticos		
Si	4 (14.3%)	1 (11.1%)
No	24 (85.7%)	8 (88.9%)

Tabla 5. Hallazgos histológicos cuando se comparan con las recidivas.

Hallazgos histológicos	Papillomas n= 27(%)	Recidivas n=14(%)	Carcinomas n=10(%)
Papilas largas	25(92.6%)	12(85.7%)	9(90%)
Papilas cortas	25(92.6%)	13(92.3%)	9(90%)
Papilas redondas	16(59.3%)	8(57.1%)	1(10%)
Pseudoestratificación	22(81.5%)	11(78.6%)	9(90%)
Atipias	16(59.3%)	9(64.3%)	10(100%)
Mitosis	5(18.5%)	3(21.4%)	10(100%)
Perdida papilas	15(55.6%)	8(57.1%)	8(80%)
Fibrosis	20(74.1%)	11(78.6%)	6(60%)
Necrosis	18(76.5%)	10(71.4%)	7(70%)
Hemorragia	16(59.3%)	8(57.1%)	7(70%)
Deposito de amiloide	10(37%)	5(35.7%)	5(50%)
Cuerpos psammoma	6(22.2%)	2(14.4%)	5(50%)
v. Gruesos	4(14.8%)	1(7.1%)	5(50%)
Inflamación	14(51.9%)	6(42.9%)	6(60%)
Metaplasia-osea	5(18.5%)	3(21.4%)	1(10%)
Metaplasia-oncocitica	4(14.8%)	2(14.3%)	1(10%)
Mucinosas	1(3.7%)	-----	2(20%)
Infiltración	15(55.6%)	7(50.0%)	7(70%)
PGAF	12(44.4%)	5(31.7%)	7(70%)







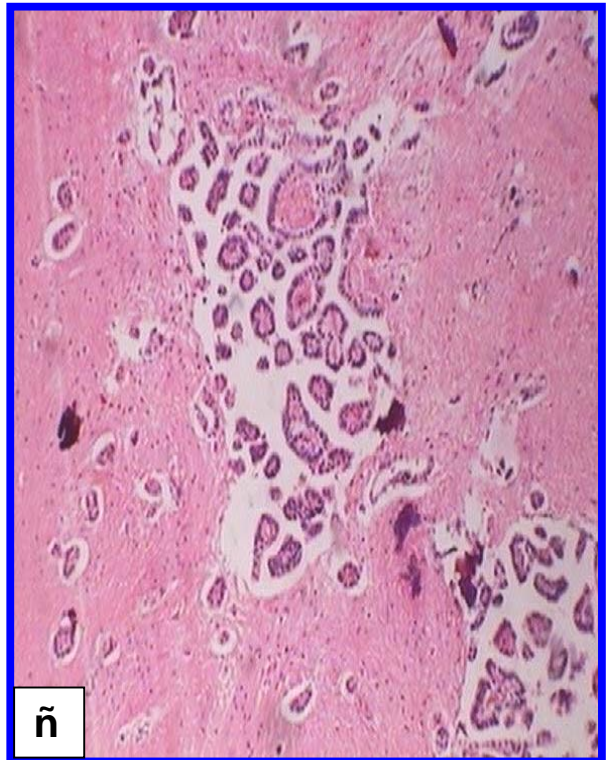
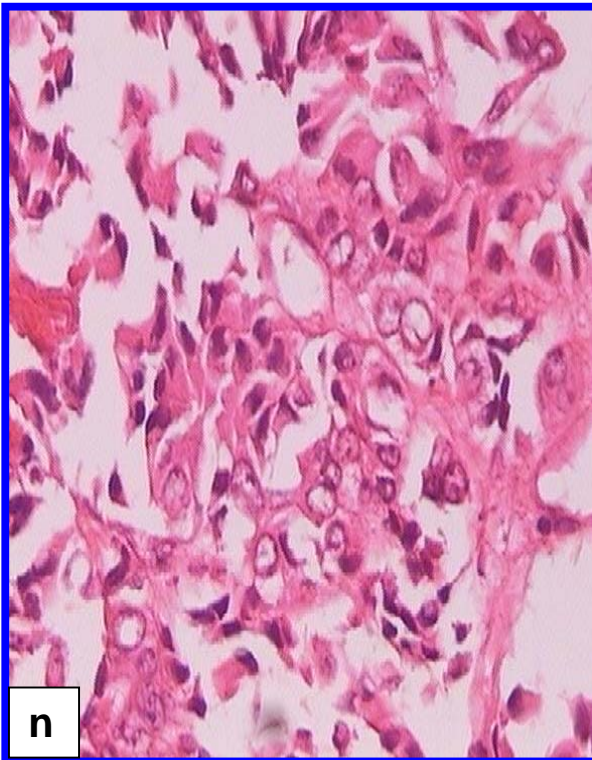
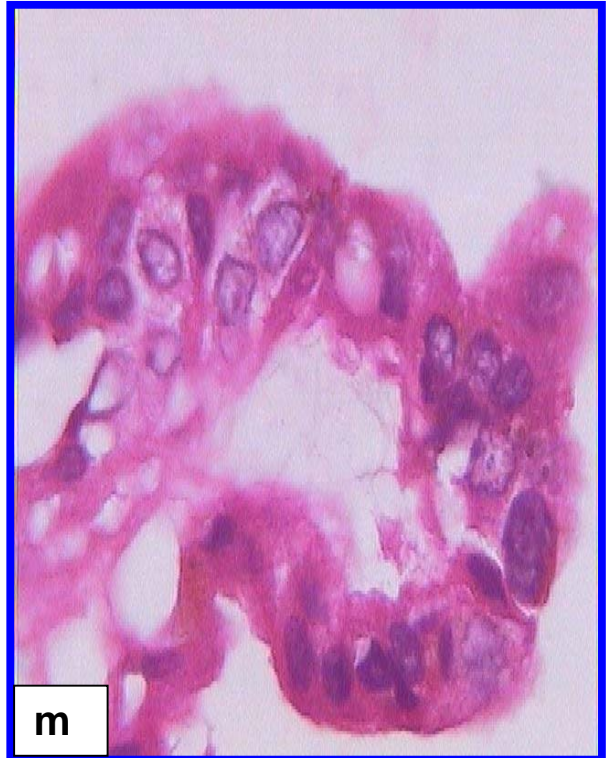
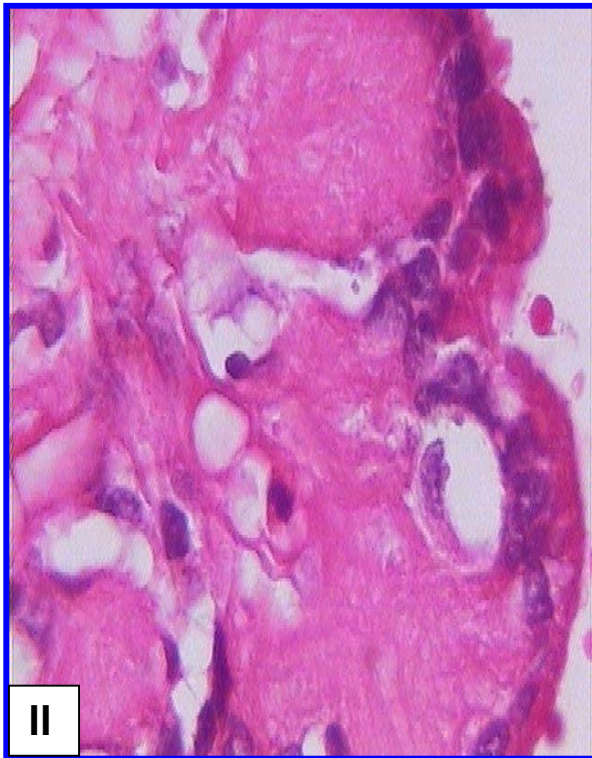


Figura 7. Aspecto histológico de los diferentes hallazgos histológicos observados en los tumores de plexos coroides. (a) Muestra el aspecto característico de los papilomas formado por papilas de tamaños variables, largas, revestidas por un epitelio cilíndrico alto con un estroma fibrovascular. (b) Acercamiento de una papila larga con escaso estroma y donde apreciamos ciertas atipias celulares. (c) Patrón sólido, se observa pérdida de las papilas normales características de los plexos coroides. (d) cambios metaplasicos. Se observa que las células epiteliales muestran una coloración eosinofica con núcleo pequeño.

Deposito de amiloide se observa como material fibrillar denso tanto en forma difusa en (e) como en nódulos irregulares en (f), Con la tinción de rojo congo se aprecia de color café ladrillo en (g y h). Además se observan cambios de metaplasia ósea en (h).

Cuerpos de Psammoma que son calcificaciones concéntricas que se observan basófilas en la coloración de H&E, en i, j, k, l.

(i) y (j) muestran abundantes cuerpos de Psammoma de tamaños variables que destruyen las células epiteliales y las formaciones papilares. (k) se observa una papila y en el estroma la presencia de un cuerpo de Psammoma. (l) acercamiento que muestra la presencia de un cuerpo de Psammoma que destruye las formaciones papilares y los vasos intraestromales.

Papiloma de plexos coroides atípico se considera aquel con mayor número de atipias celulares (ll) y con presencia de figuras de mitosis (m) y pérdida del patrón papilar y proliferación anormal de células en carcinoma de plexos coroides (n). Invasión al estroma cerebral adyacente (ñ).

Figura 8. Muestra Curva de Kaplan Meier en relación al Seguimiento de los pacientes y recidiva x tipo histológico, con un Log rank test = 0.4347

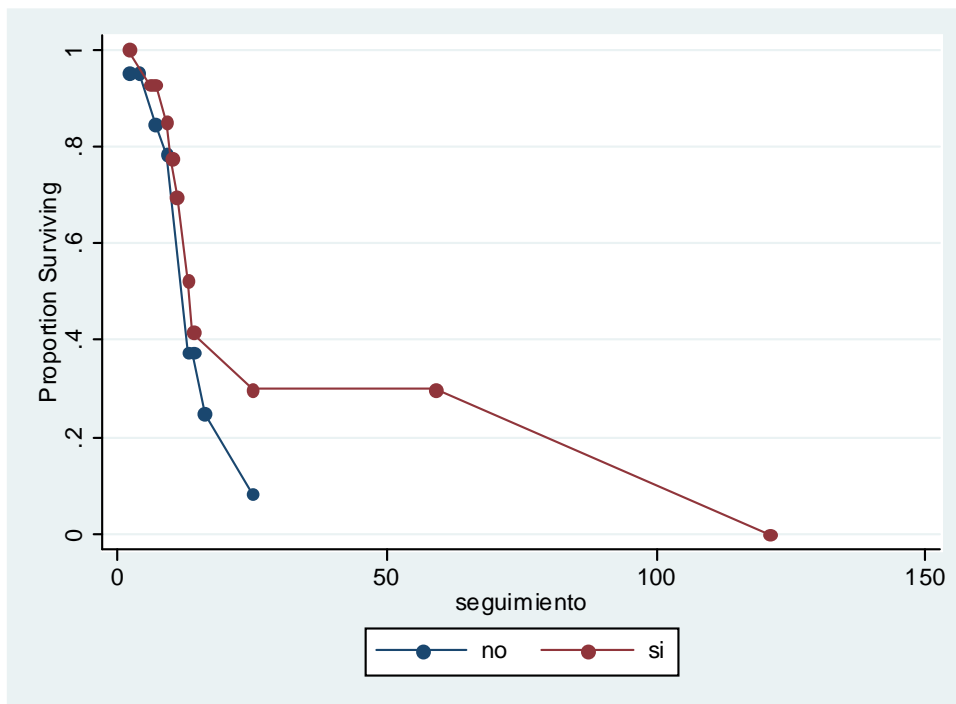


Figura 9. Muestra Curva de Kaplan Meier en relación al Seguimiento de los pacientes y recidiva x Deposito de amiloide con un Log rank test = 0.5543

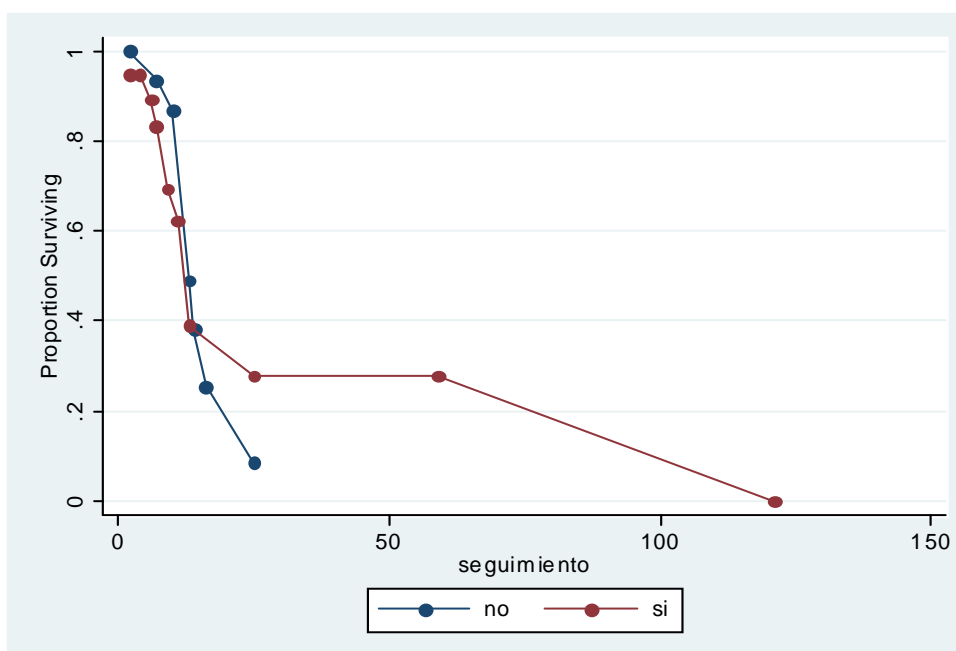


Figura 10. Muestra Curva de Kaplan Meier en relación al Seguimiento de los pacientes y recidiva x E inflamación con un Log rank test = 0.5543

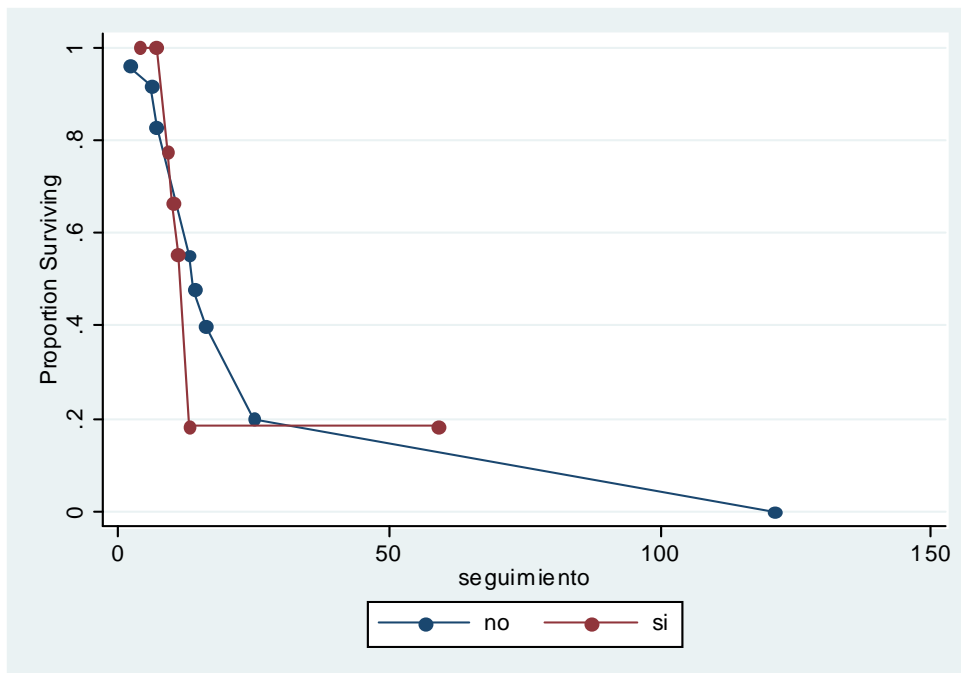


Figura 11. Muestra Curva de Kaplan Meier en relación al Seguimiento de los pacientes y recidiva x cuerpos de psamoma con un Log rank test = 0.2238

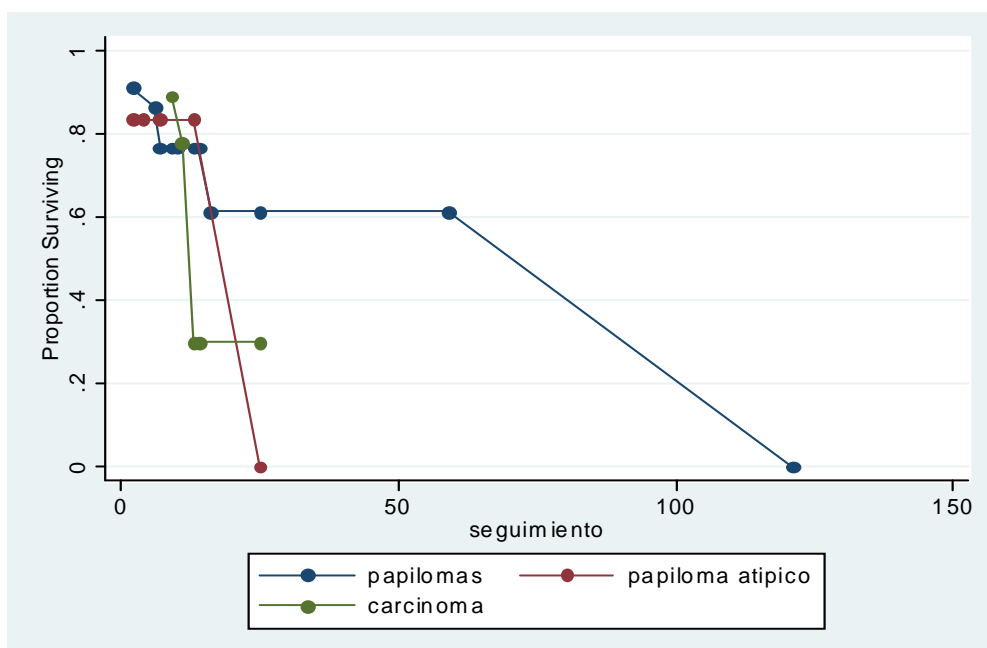


Figura 13. Muestra Curva de Kaplan Meier en relación al Seguimiento de los pacientes en relación a la muerte y al hipo histológico, con un Log rank test = 0.2238

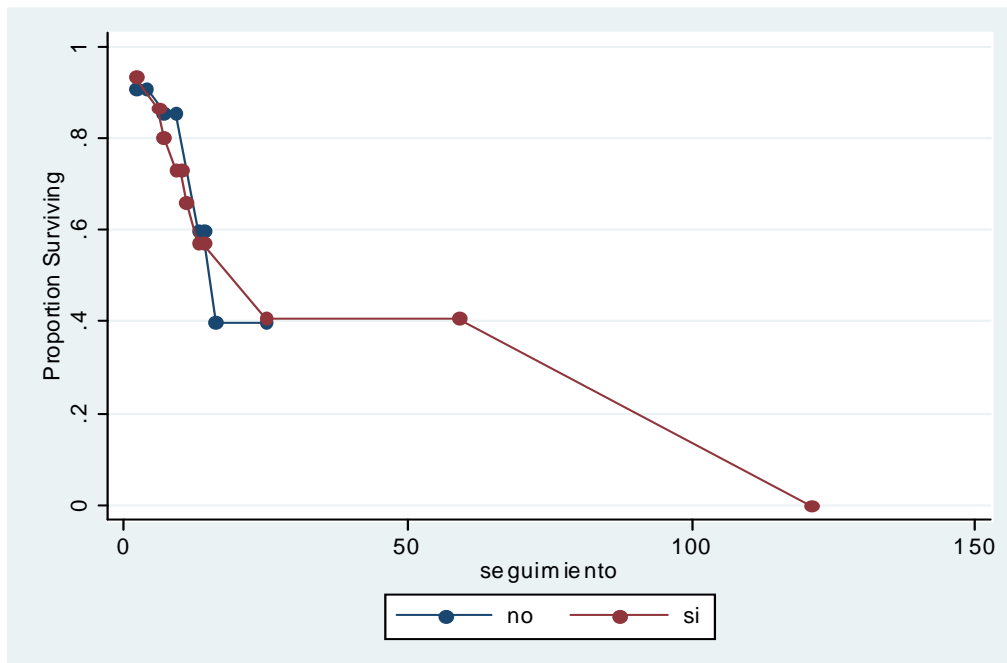


Figura 14. Muestra Curva de Kaplan Meier en relación al Seguimiento de los pacientes en relación a la muerte y al deposito de amiloide con un Log rank test = 0.2238

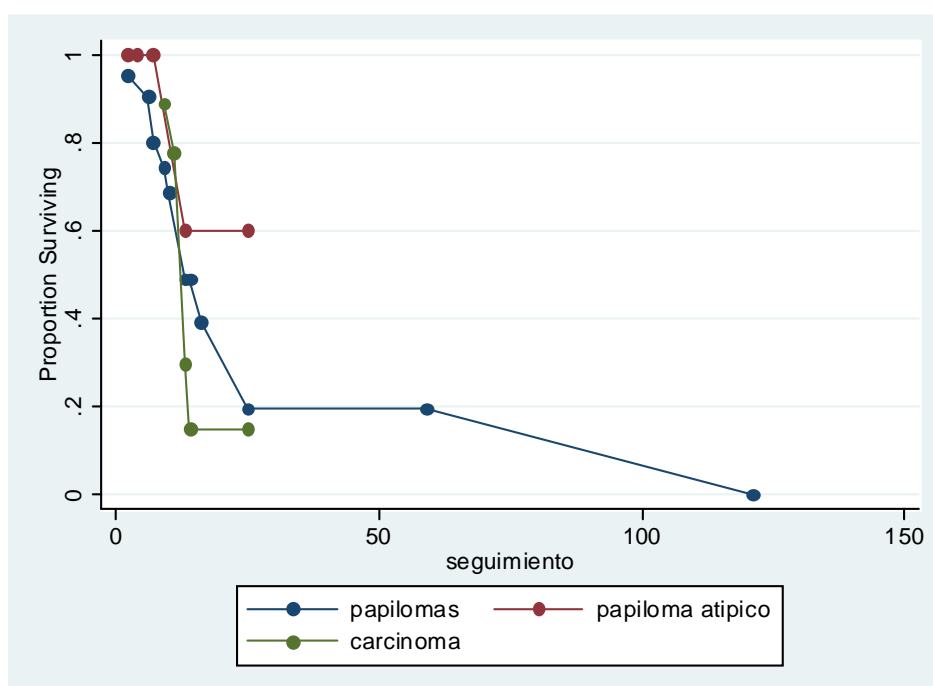
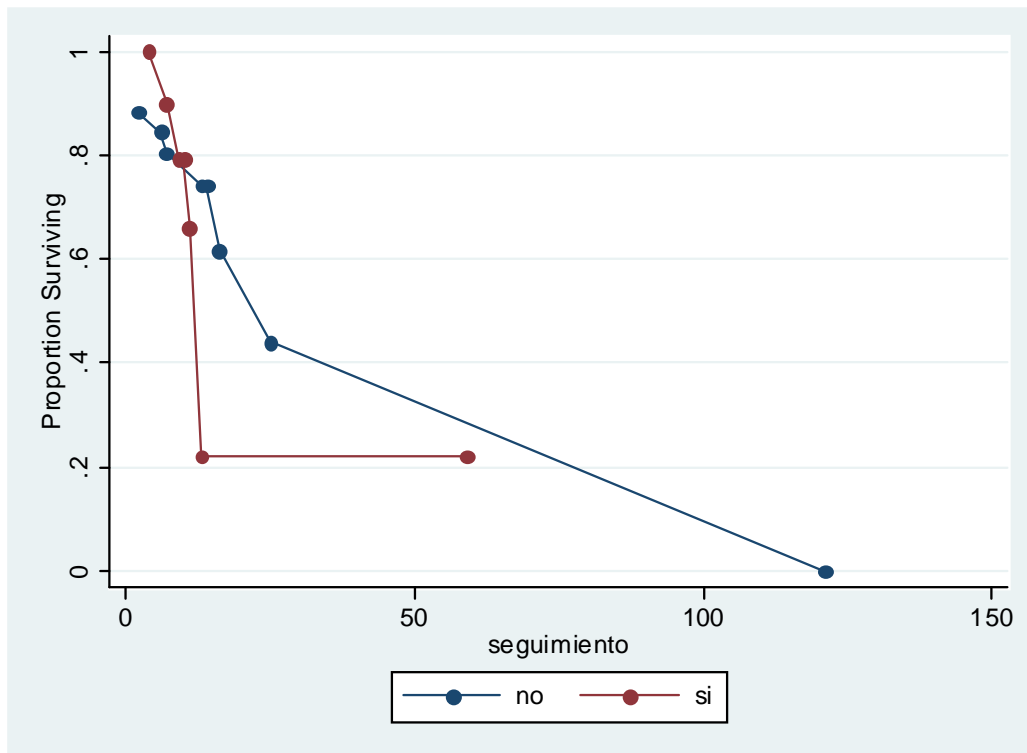


Figura 15. Muestra Curva de Kaplan Meier en relación al Seguimiento de los pacientes en relación a la muerte y a la presencia de cuerpos de Psammoma, con un Log rank test =0.1366.



7. 3. Resultados de inmunohistoquímica

La expresión de la PGAF la encontramos en 12 casos (42.9%) en papilomas y en el 77% en carcinomas ($p=.0074$)(figura 2^a y 2b). Los cuatro papilomas atípicos fueron positivos y el 30% de los tumores que recurrieron.

El índice de proliferación núcleo celular (PCNA fue de 61.17 ± 17.0 (con una media de 57) en papilomas y en el 107.9 ± 47.6 (con una media de 110) en carcinomas ($p=.002$)(figura 2c y d).). Para el papiloma atípico fue de 95.22 ± 21.34 (**$p=.009$**),y la recidiva fue 67.43 ± 28.29 (**$p=.024$**).

El índice de P53 fue de 45.5 ± 23.7 (media de 48) en papilomas y de 78.9 ± 37.7 (media de 88) en carcinomas ($p=.003$)(figura 2e y f). En los papilomas atípicos fue de 86.22 ± 24.49 (**$p=.011$**), y en los tumores recurrentes o en la recidiva fue de 55.20 ± 34.42

El índice de proliferación de la proteína p21. En los papilomas fue de 59.29 ± 17.80 , de 75.50 ± 4.12 , mientras que en los ACPPs, Fue de 111.33 ± 43 ($p=.021$). En las recidivas fue de 76.81 ± 41.17 .

El índice de Rb fue de 48.4 ± 17.0 (media de 45) para papilomas y de 74.1 ± 25.3 (media de 79) para carcinomas ($p=.011$). Los papilomas atípicos presentaron un índice de 43.46 ± 14.66 ($p=.014$), y los que recurrieron de 55.76 ± 23.18 . Los resultados de inmunohistoquímica se observan en la tabla 6.

Tabla 6.- Expresión de marcadores inmunohistoquímicos

Marcador IHQ	PPC	CPC	P	Recidivas
PCNA	61.4 ± 17.0	107.9 ± 47.6	0.002	67.43±28.29
Proteína Glial Fibrilar				
Si	12 (42.9%)	7 (77.8%)	0.074	3(30%)
No	16 (57.1%)	2 (22.2%)		
P53	45.5 ± 23.7	78.9 ± 37.7	0.003	55.20±34.42
p-21	45.5± 23.7	78.9± 37.7	0.003	76.81±41.17
RB	48.4 ± 17.0	74.1 ± 25.3	0.011	55.76±23.18

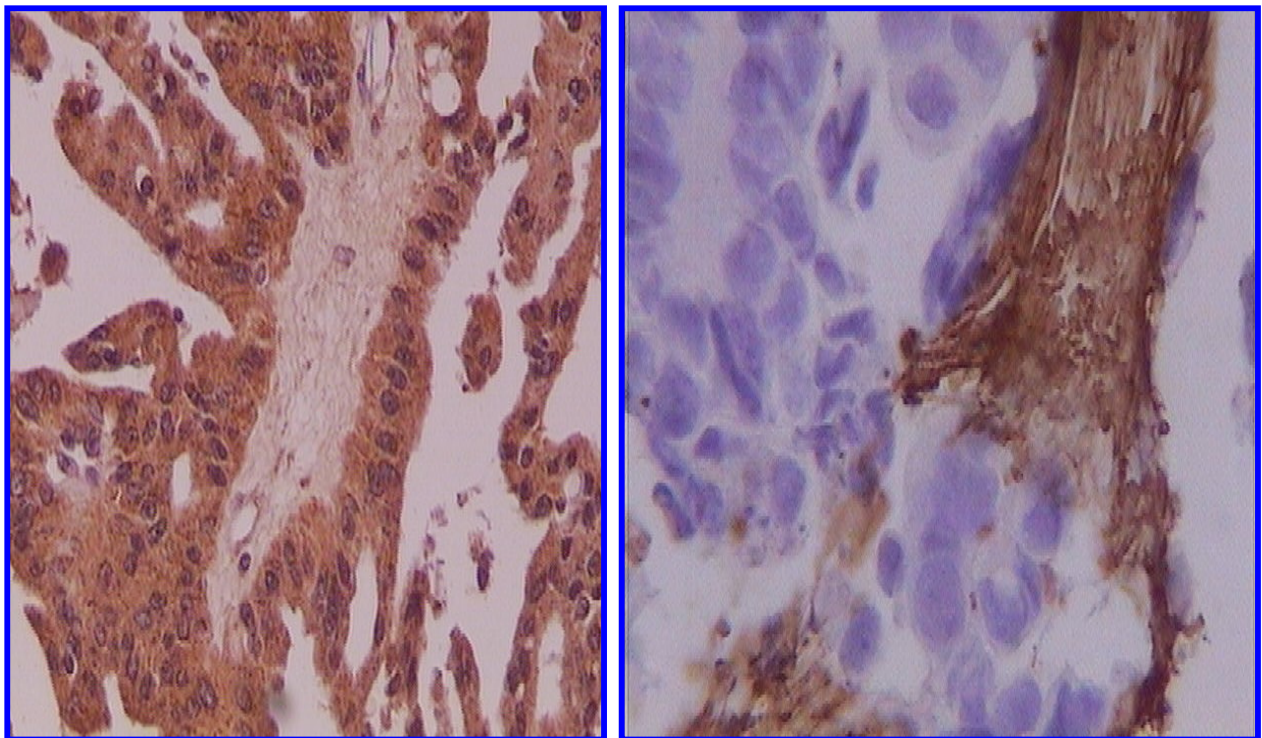


Figura 15. Inmunohistoquímica para Proteína Glial Acídica fibrilar. Positiva tanto en las células epiteliales principalmente en carcinomas y en el estroma del tumor.

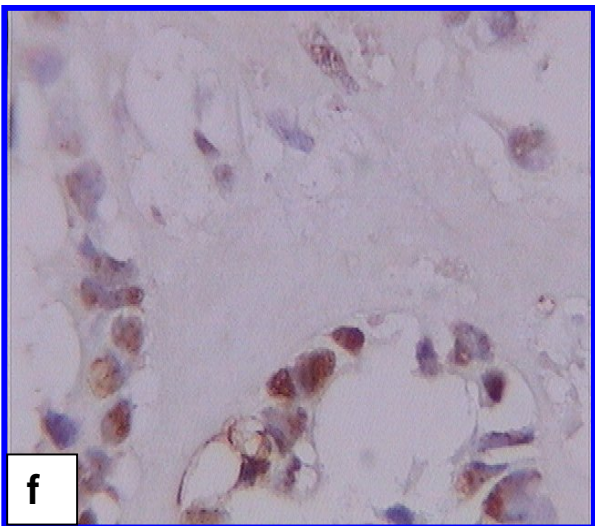
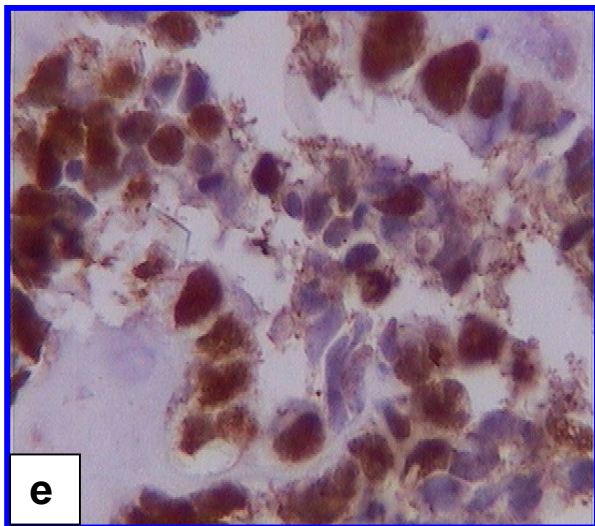
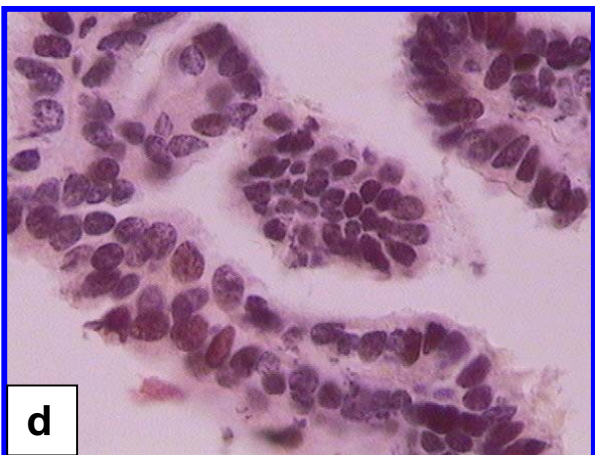
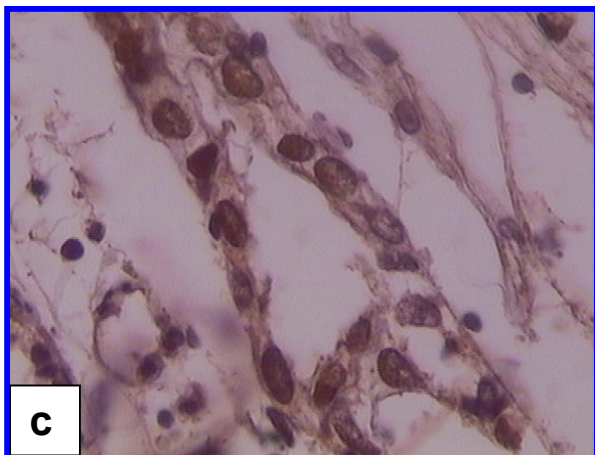
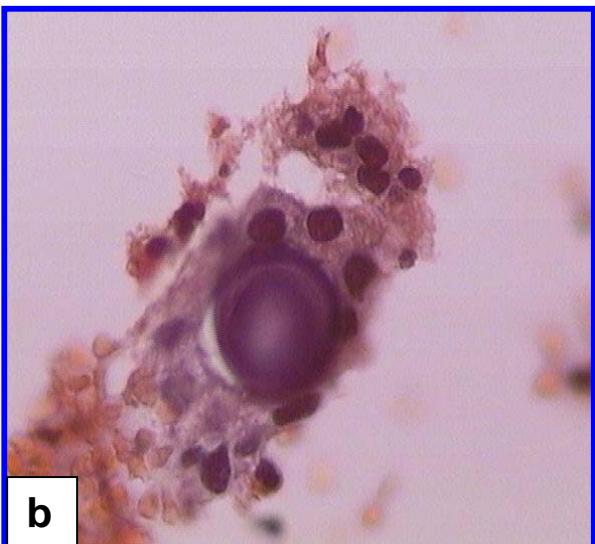
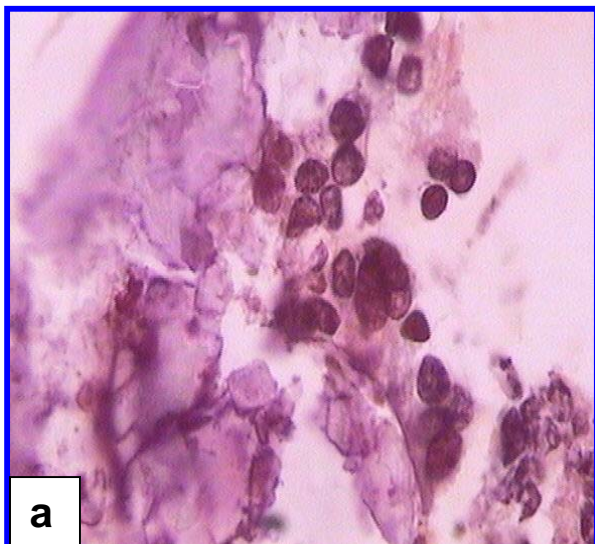


Figura 16. Immunohistoquímica para los diferentes marcadores que participan en ciclo celular. La positiva es nuclear, Se obtuvo el índice de proliferación de cada uno de ellos. (a) PCNA positiva en los papilomas de plexos, (b) PCNA aumentado ante la presencia de cuerpos de psammomas. (c) p21 positiva. (c) Rb positiva, (d) muestra p53, positiva en carcinomas de plexos y (d) p53 positiva en papilomas de plexos coroides.

8.-DISCUSIÓN

Los papilomas de plexos coroides (PPC) son tumores benignos raros, corresponden al 0.4-0.6% de los tumores cerebrales, ocurren generalmente en niños **(Keihues y cols., 2000)**. La edad de presentación varía de acuerdo a las diferentes revisiones publicadas, entre 2 meses a 15 años de edad **(Rashidi y cols., 2003; Fujimura y cols., 2003)**. El 80% corresponden a papilomas y sólo el 20% a carcinomas **(Kumar y cols., 2002; Acharya y cols 2003., Gupta y cols., 2003; Keihues y cols., 2000)**.

En los meta-análisis realizadas por Wrede y Wolf se reportan hasta el 2004, 865 tumores de plexos coroides, de los cuales 347 son carcinomas y 495 papilomas CPPs.

Por localización del tumor la distribución es diferente entre adultos y niños, en niños son más frecuente es en ventrículos laterales en el 85%, mientras que en adultos se presentan en el cuarto ventrículo en el 13% **(Rashidi y cols., 2003; Fujimura y cols., 2003; Keihues y cols., 2000)**.

La incidencia de tumores de plexos coroides en adultos es rara y representan el 1% de los tumores cerebrales. La edad media en adultos es de 39 años (entre 15 a 72 años). *Talachi y colaboradores*, reportó una de las pocas series en adultos y correspondió a 12 casos.

La sintomatología dependerá de la localización, del tamaño del tumor y de la edad. Por lo general, en los niños se presenta principalmente hidrocefalia con el consecuente aumento de volumen de la cabeza, mientras que la cefalea es el síntoma más importante en los adultos **(Keihues y cols., 2000)**. Se observó que la sintomatología corresponde a lo ya descrito en la literatura mundial.

La evolución clínica de estos tumores es a veces difícil de predecir por lo que a pesar de ser tumores benignos quirúrgicamente tratables son tumores altamente recurrentes. Sin embargo llegan a ser más agresivos en niños que en adultos, debido en parte a la localización del tumor, a la edad misma, a la hidrocefalia secundaria de difícil control, a la localización del tumor que se hace de difícil acceso quirúrgico etc. **(Kumar y cols., 2002; Acharya y cols., 2003; Gupta y cols., 2003; Keihues y cols., 2000)**.

Los tumores de plexos coroides son generalmente tumores que se curan con una resección quirúrgica completa y con radioterapia complementaria, sin embargo las recidivas pueden desarrollarse de meses hasta varios años después de la cirugía. Aún con un aspecto histológico benigno.

La radio y quimioterapia post quirúrgica es controversial, se ha utilizado sobretodo en casos recidivantes y en los carcinomas, sin embargo el curso clínico suele ser variable, en algunos casos hay curación completa y otros re-recidivan e incluso se ha reportado transformación maligna post radioterapia **(Mullassery y cols., 2006; Chow y cols., 1999)**. Desafortunadamente no existe el tratamiento adecuado para estos tumores. Por lo tanto hablar de factores clínicos predictivos de buen pronóstico en los tumores de plexos coroides es difícil **(Kumar y cols., 2002,**

Acharya y cols., 2003; Gupta y cols., 2003; Keihues y cols., 2000; Brat DJ y cols ., 2008).

La sobrevida depende según cada serie reportada, *Noshita N, y cols en 2006* reportó una vida media de 59.5 meses para papiloma y 67.7 para carcinoma con quimioterapia adyuvante postoperatoria.

Strojan P y cols, en el 2004 reportaron recurrencia desde 1.6 a 17.9 años postquirúrgica. *Krishnan S y cols 2004* reportaron un seguimiento medio de 6.5 años, 84% para carcinomas , 92-97% para papilomas. Refiere recidivas en el 50%. *Talacchi A y cols , en 1999* reportaron 12 casos con tumor en fosa posterior, 6 mujeres y 6 hombres. El seguimiento fue a 8.2 años, 5 pacientes recibieron radioterapia de los cuales 1 de ellos presentó recidiva, dos casos presentaron progresión y transformación maligna y uno presentó metástasis selares.

Barbosa M y cols en 2001, reportaron la experiencia de 18 años de un hospital español de pacientes adultos principalmente y menciona que solo hubo recurrencia en 2 casos uno de carcinoma y el otro en papiloma y 2 casos murieron con tumor en fosa posterior y menciona que la hidrocefalia es una de las causas de mortalidad en estos pacientes.

Bleggi-Torres LF y cols en el 2000, reportaron una serie de 15 casos con media de edad de 21 años. El 75% fue tratado con resección quirúrgica parcial y el 25% con resección quirúrgica completa, dos casos murieron por complicaciones quirúrgicas, el 85.7% presentó recurrencia y una sobrevida a 13.6% meses y solo un paciente permaneció vivo después de 5 años de seguimiento.

Berger C, y cols en 1998, reportaron su serie de 22 niños, de los cuales 19 recibieron radioterapia, la sobre vida a 5 años fue del 26% con resección quirúrgica parcial y del 86% con resección quirúrgica completa. La recidiva se presento entre 2 a 23 meses. Concluye que factores como la edad, el genero, la localización no interfieren en la sobrevida, sino el tipo de cirugía realizada y es recomendada un segundo tiempo a los que se les realizó resección incompleta.

A pesar que los papilomas de plexos coroides son tumores histológicamente benignos de ha descrito la diseminación a través del sistema ventricular, del trayecto del líquido céfalo-raquídeo, hacia el espacio subaracnoideo, hacia las leptomeninges y al parénquima cerebral así como metástasis a distancia (**McCall y cols., 2006; Mullassery D y cols., 2006; Buxton N y cols., 1997**).

No observó diseminación ni metástasis en ninguno de los casos.

De acuerdo a la Organización mundial de la Salud (OMS)(**Keihues P y cols., 2000**), los tumores de plexos coroides se clasifican en; papilomas o tumores de grado I, o de bajo grado, que son tumores benignos y los carcinomas, grado III o de alto grado que son tumores malignos (**Keihues P y cols., 2000**). Sin embargo debido a la alta incidencia de recidivas de estos tumores recientemente se ha postulado un nuevo tipo de tumor el llamado papiloma atípico o de grado II de acuerdo a la nueva clasificación de la OMS propuesta en octubre del 2007(**Louis y cols., 2007**).

Jeibmann A y colaboradores propusieron que el termino de papilomas de plexos coroides “atípicos” a los que papilomas que cumplan con los siguientes criterios histológicos; figuras de mitosis >2 y $<$ de 5 por 10 campo. Aumento de la celularidad con un patrón sólido, perdida de la formación de papilas con atipias

celulares, pleomorfismo celular, invasión al estroma de la papila y al parénquima cerebral y presencia de necrosis **(Jeibmann y cols., 2006; Louis y cols., 2007)**.

Dando el mayor peso a las figuras de mitosis a los papilomas atípicos, que a la invasión o las metástasis mismas, ya que estas se pueden presentar incluso en papilomas con un componente histológico benigno **(Uff y cols., 2007; Yu y cols., 2006; Li y cols., 1996; Kaptanoglu y cols., 2007)**.

La diferencia histológica entre papilomas vs carcinomas no siempre es clara y evidente por lo que cuando presentan características poco definidas y ante esa duda diagnóstica se prefirió llamarles como tumores atípicos **(Louis y cols., 2007)**.

Los criterios histológicos de malignidad de los tumores de plexos coroides fueron inicialmente propuestos por Russel y Rubinstein y confirmados en la clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central por la OMS **(Keihues y cols., 2000)**.

Son considerados criterios de malignidad; la invasión al tejido cerebral adyacente, la pérdida de la arquitectura normal de las papilas, patrón histológico difuso o poco diferenciado, atipias, figuras de mitosis > de 5 por 10 campos, pleomorfismo celular y necrosis **(Keihues y cols., 2000)**.

La presencia de melanina, cambios oncocíticos, metaplasia ósea, eritropoyesis extramedular, cuerpos de psammoma entre otros, son cambios que se han descrito en los tumores de plexos coroides. Son cambios histológicos raros y poco descritos **(Keihues y cols., 2000; Gelabert-González y cols., 2001; Berger y cols., 1998)**, y sobre todo en ninguno de los trabajos publicados hasta el momento se ha descrito que estos hallazgos histológicos influyan en la conducta biológica de los tumores de plexos coroides.

Los cuerpos de psammoma son calcificaciones laminadas concéntricas que se han observado en diferentes circunstancias; suelen estar asociados a hipoxia, inflamación crónica, en personas ancianas, en tumores papilares tanto primarios como en tumores metastáticos. Ejemplo en meningiomas, papilomas de plexos coroides y en ependimomas **(Keihues y cols., 2000)**. Recientemente se ha descrito el síndrome de Carney.

Existe una variedad de meningioma, la de tipo psamomatoso que corresponde a grado I dentro de la clasificación de los tumores cerebrales de la OMS **(Keihues P y cols., 2000)**. De manera aislada se ha observado que la presencia de cuerpos de Psammoma y/o de calcificaciones se ha reportado que se asocian a tumores agresivos de comportamiento clínico incierto y/o agresivo **(Tena-Suck y cols., 2006)**.

Las calcificaciones focales en los plexos coroides normales se han reportado como asintomáticas y en forma accidental. Suele ser un hallazgo radiológico asociado y/o en pacientes añosos **(Sandyk y cols., 2002)**, así como en caso de esquizofrenia y a depresión, e incluso se pueden llegar a oscificarse **(Kocaeli y cols., 2007)**.

En tumores cerebrales las calcificaciones pueden ser parte del tumor mismo, específicamente en los oligodendrogliomas que se presentan hasta en el 37.9% y en los craneofaringiomas en el 50.4% **(Keihues y cols., 2000)**.

En los meningiomas se presentan en el 8-19%, también se han observado como efecto secundario a hematoma subdural crónico, infecciones como; criptococosis, tuberculosis y cisticercosis.

Las calcificaciones en tumores de plexos coroides son frecuentes así como los cuerpos de psammoma, sin embargo éste hallazgo histológico solo ha sido referido, en forma aislada y no hay datos estadísticos específicos en estudios previos que los refieran, cual es la importancia, y su papel en la conducta biológica de éstos tumores (**Keihues y cols., 2000**). Hasta el momento no se ha demostrado que los cuerpos de psammoma, amiloide, cambios degenerativos interfieran con el pronóstico de los tumores de plexos coroides, ni cual es su importancia biológica (**Keihues y cols., 2000; Gelabert-González y cols., 2001; Berger y cols., 1998**).

Se encontró cuerpos de psammoma en el 29.7% (CPPS in 16.2%, CPCs in 13.5%)(p.627), siendo mayor en las mujeres que en hombres (18.9%, p.066). Por lo que sugerimos que la presencia de cuerpos de psammoma pudiera corresponder a un cambio asociado a género y probablemente estuviera en relación con efectos hormonales o estén mediados por sus receptores.

Picht y colaboradores, reportaron un caso de una mujer de 27 años, con tumor que radiológica e histológicamente presentaba abundantes calcificaciones, llama la atención que en este caso no había infiltración al tejido cerebral, ni datos de inflamación (**Keihues y cols., 2000**).

Alcolado y cols estudiaron el estroma de 36 casos de autopsia con papilomas de plexos coroides mediante estudios de microscopía electrónica, encontraron diferentes patrones de calcificación que estaban en relación con la presencia de cuerpos de psammoma. Extensa calcificaciones se han llegado a confundirse con tumores cerebrales, tanto radiológico como quirúrgicamente.

En etapas tempranas o iniciales en la formación de los cuerpos de psammoma se describen como globos hialinos mal definidos eosinófilos, no calcificados, que se encuentran rodeados por fibroblastos o ante una respuesta inflamatoria inespecífica rodeados por colágena. Tampoco se conoce cual es la importancia o el papel que juega la presencia de inflamación en los plexos coroides ni cual es su participación en la formación de tumores.

El estroma de los plexos coroides juega un papel importante en la calcificación y mineralización que se traducen como cambios degenerativos y distróficos. Sin embargo, se ha observado por inmunohistoquímica que en la parte externa o periférica de los cuerpos de psammoma expresa vimentina, y CD68. Por lo que se le ha dado importancia a los macrófagos en la formación de los cuerpos de psammoma. No esta aún estudiado en los tumores de plexos coroides.

Inflamación es otro factor muy poco estudiado en los plexos coroides normales como en los tumores, *Miranda P, y cols., 2007*, reportaron un caso de xantogranuloma de plexos coroides.

No hubo relación entre edad, genero sintomatología, tipo de tratamiento y/o complicaciones tamaño del tumor ni localización del mismo en relación a la presencia de los cuerpos de psammoma. Los cuerpos de Psammoma se asociaron con una mayor recidiva y un menor tiempo de seguimiento de los pacientes.

La relación entre cuerpos de psammoma y amiloide también es poco conocida, así como con cambios de metaplasia ósea (**Keihues y cols., 2000, Corcoran y cols., 2001**). Sin embargo dicha relación se ha reportado en carcinomas malignos, en ocasionales tumores no cerebrales, demostrando que dicha y rara

asociación de componentes histológicos esta en relación directa con altos índices de proliferación celular.

El Infiltrado inflamatorio fue un hallazgo histológico casi constante en nuestros casos, bien, podría ser parte del componente histológico del tumor mismo o podría ser parte de un estímulo constante para la activación tumoral, lo encontramos en el 54.1% de nuestros casos, en CPPs estuvo presente en el 37.8%, en CPCs en el 16.2% (p.066).

Los tumores de plexos coroides están formados por papilas, revestidas por células cilíndricas y que llegaban a presentar revestimiento por células cúbicas. Sin embargo no se le ha dado una explicación a este cambio de epitelio en las papilas. Describimos papilas redondas, hidropicas, grandes, avasculares, con pérdida del tallo fibroconectivo y con cambio de epitelio de revestimiento y cambios en las células endoteliales de los vasos intrapapilares; sin embargo observamos que en el interior de estas papilas se observan también calcificaciones y cuerpos de psammoma, lo que llamamos papilas con cambios degenerativos.

Estos cambios degenerativos se han reportado en modelos experimentales, por intoxicación con cadmio (*Valois AA*) o metilmercurio (**Choi y cols., 2002; Calvo y cols., 2001**) y asociado a radioterapia. Se describen como; daño al epitelio de los plexos coroides, caracterizados por la pérdida de las microvellosidades de las células epiteliales, ruptura de la membrana basal o de la superficie apical de las células, presencia de vacuolas citoplasmicas y detritus celulares.

Por lo que sugerimos que los cambios degenerativos de las papilas están en asociación al edema cerebral y la hidrocefalia y secundariamente la formación de cuerpos de psammoma.

En relación al tiempo de seguimiento de los paciente estudiados con los hallazgos histológicos, se observó que; los cuerpos de psammoma, cambios degenerativos, amiloide e inflamación no fue significativo, sin embargo relación a la infiltración al tejido cerebral se observó a menor tiempo, que fue estadísticamente significativo.

Por inmunohistoquímica se han utilizado un buen número de marcadores celulares para poder predecir la conducta biológica de los tumores en general. Los diferentes marcadores celulares han sido de gran ayuda no solo para diferenciar una estirpe histológica, hacer un buen diagnostico diferencial sino para predecir la conducta biológica de los diferentes tumores y en diferentes estadios clínicos.

Existen varios marcadores celulares se que han utilizado para diferenciar plexos coroides normales de papilomas, papilomas de hiperplasia, papilomas de carcinomas, sin embargo esto es muy ambiguo y discutido, por ejemplo; la PGAF que se ha utilizado talvez como el marcador más importante para identificar a tumores de plexos coroides y sobre todo para identificarlos de otros tumores papilares, se llega a presentar hasta en el 70% de los papilomas y en el 50% de los carcinomas **(Keihues y cols., 2000; Gelabert-González y cols., 2001; Berger y cols., 1998; Barreto y cols., 2004).**

Los tumores de plexos coroides son tumores que se derivan del neuroepitelio que reviste el epéndimo. La expresión de PGFA sugiere que se originan del neuroepitelio primitivo en diferentes estadios de diferenciación **(Gelabert-**

González y cols., 2001; Berger y cols., 1998; Beschorner y cols., 2006; Barreto y cols., 2004). Por lo que los tumores de plexos coroides pueden tener epitelio en diferentes estadios de diferenciación.

Uno de los estudios mas completos desde el punto de vista de inmunohistoquímica ha sido el trabajo de *Rickert CH y cols en el 2001*. Marcó citoqueratinas, vimentina, transthyretin, proteína S-100 y PGAF que están presentes hasta en el 80 de los tumores de plexos coroides y demostró que la PGAF puede estar presente del 25-55% en los papilomas y hasta el 20% en los carcinomas. Considerando que la transthyretina y la PGAF eran los marcadores más importantes en los tumores de plexos coroides.

El antígeno carcinoembrionario (ACE), la transtiretina son negativas en los papilomas y positivos en los carcinomas. La sinaptofisina suele ser positiva en los CPC y negativa en los PCP(**Kohmura y cols., 2000; Varga y cols., 1996**).

Sirve principalmente para diferenciarlos de tumores papilares de tipo metastáticos y de otros tumores cerebrales papilares. El Aminoacido excitatorios (EAAT1) también puede ser útil para separar carcinoma de plexus de carcinoma vs carcinoma metastásico (**Beschorner y cols., 2006**).

La ciclina D1 y el gene hSNF5/INI1 es otro marcador útil para diferenciar tumor de plexos de otros tumores principalmente cuando presentar diferenciación rabdoide/teratoide (**Fujisawa y cols., 2005; Judkins y cols., 2005**).

La PGAF fue positiva en el 51.3% y negativo en el 48.7% 8/24 casos de papilomas , 4/4 de los papilomas atípicos y 7/9 de los carcinomas (p.024), y 11/21 de los tumores recurrentes. No encontramos diferencia entre los tumores que presentaron cuerpos de Psammoma, calcificación distrófica, presencia de

amiloide con la expresión de la PGAF. Tampoco hubo diferencias entre edad, género, tamaño o localización del tumor en relación con la expresión de PGFA.

Es bien sabido que los índices de proliferación tanto para el KI-67(índice MIB-1) como para el índice de proliferación núcleo celular (PCNA) (**Kato T y cols.,1998**) son útiles para demostrar actividad celular, bajos índices de proliferación se han observado en los papilomas y altos índices en los carcinomas. También ha sido útil para diferenciar entre papilomas de hiperplasia de plexos coroides. La proteína p53, Rb así como la proteína p21 se ha reportado aumentadas en carcinomas de plexos sobre todo en niños (**Corcoran y cols., 2001**).

No hay hasta el momento estudios que se refieran marcadores celulares por inmunohistoquímica en adultos. La mayoría de los estudios realizados han sido en niños y desconocemos si los valores expresados son los mismos para ambos grupos de edad.

Se ha descrito que el índice de proliferación MIB-1 es de 1.9%, en papilomas y de 13 en carcinomas(**Carlotti CG Jr, y cols., en el 2002**). *Varga y cols en 1998 y Vajtai I y cols en 1996*, determinaron el índice MIB-1.para papilomas fue 3.7%, para carcinomas de 14% y en el “atípico” fue de 6%. Plexos coroides normales llegan a presentar un índice MIB-1 de 0.02% a 0.06% (**Vajtai y cols., 1996**).

Carlotti CG Jr, y cols en el 2002 realizaron un estudio de inmunohistoquímica con MIB-1, p53, cyclina E, Rb, p107, y E2F-1, observó que los índices de proliferación y de marcadores del ciclo celular eran menores en niños que habían recibido quimioterapia antes de la cirugía. P53 se ha descrito negativa en los

papilomas y positiva en los carcinomas (**Corcoran y cols., 2001; Jay y cols., 1996**).

Se observó mayor el índice de PCNA y de p53 que el índice de proliferación de Rb y de la p21 en carcinomas que en papilomas y así mismo observamos que fue mayor en los papilomas atípicos y en los tumores recidivantes que en aquellos que no recidivaron. No hubo relación entre edad, género, tamaño del tumor, localización del tumor con los diferentes índices de proliferación sin embargo observamos que mayores índices de proliferación se relacionaron con la presencia de cuerpos de Psammoma y de calcificaciones distróficas.

10.- Conclusiones: los cuerpos de Psammoma son hallazgos histológicos poco estudiados en cualquier tipo de tumor tanto primarios como metastáticos y en tumores de plexos coroides se observó que están en relación a recidivas y a mayor índices de proliferación de PCNA y de P53. Por lo que se sugiere que la presencia de cuerpos de Psammoma pudieran ser considerados como signos de mal pronóstico.

11. BIBLIOGRAFIA

- Akil H, Coupe NJ, Singh J. Spinal deposits of a benign choroid plexus papilloma. *J Clin Neurosci*. 2008 ;15:708-12.
- Aksoy FG, Gomori JM. Choroid plexus papilloma of foramen of Luschka with multiple recurrences and cystic features. *Neuroradiology*.1999;41:654-6.
- Albert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Robert K Walter P. in *Molecular Biology of the Cell*. 4th Ed. Gordon Science, Edited by Taylor and Francis Grouy. New York; 2002: pp 1464-80.
- Altura RA, Olshefski RS, Jiang Y, Boue DR. Nuclear expression of Survivin in paediatric ependymomas and choroid plexus tumours correlates with morphologic tumour grade.*Br J Cancer*. 2003;89:1743-9.
- Barbosa M, Rebelo O, Barbosa P, Lacerda A, Fernandes R. Choroid plexus tumours: a surgically treated series. *Neurocirurgia*. 2001;12:7-16.
- Baehring JM, Duncan C, Ogle E, Kim J. Images in neuro-oncology: choroid plexus carcinoma. *J Neurooncol*. 2006;79:31-2
- Barreto AS, Vassallo J, Queiroz Lde S. Papillomas and carcinomas of the choroid plexus: histological and immunohistochemical studies and comparison with normal fetal choroid plexus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:600-7.
- Bleggi-Torres LF, Urban LA, Antoniuk A, Carboni P, Ramina R, Gugelmin ES. Choroid plexus carcinoma: report of 15 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58:505-11.
- Berger C, Thiesse P, Lellouch-Tubiana A, Kalifa C, Pierre-Kahn A, Bouffet E. Choroid plexus carcinomas in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery*. 1998;42:470-5.
- Beschorner R, Schittenhelm J, Schimmel H, Iglesias-Rozas JR, Herberts T, Schlaszus H, Meyermann R, Wehrmann M. Choroid plexus tumors differ from metastatic carcinomas by expression of the excitatory amino acid transporter-1. *Hum Pathol*. 2006;37:854-60.
- Beschorner R, Schittenhelm J, Schimmel H, Iglesias-Rozas JR, Herberts T, Schlaszus H, Meyermann R, Wehrmann M. Choroid plexus tumors differ from metastatic carcinomas by expression of the excitatory amino acid transporter-1. *Hum Pathol*. 2006;37:854-60.
- Borota O, Jacobsen EA, Scheie D. Bilateral atypical choroid plexus papillomas in cerebellopontine angles mimicking neurofibromatosis 2. *Acta Neuropathol*. 2006;111:500-2.
- 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, 4th edition. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:993-1007.

- Buxton N, Punt J. Choroid plexus papilloma producing symptoms by secretion of cerebrospinal fluid. *Pediatr Neurosurg*. 1997;27:108-11.
- Carlotti CG Jr, Salhia B, Weitzman S, Greenberg M, Dirks PB, Mason W, Becker LE, Rutka JT. Evaluation of proliferative index and cell cycle protein expression in choroids plexus tumors in children. *Acta Neuropathol*. 2002;103:1-10.
- Corcoran GM, Frazier SR, Prayson RA. Choroid plexus papilloma with osseous and adipose metaplasia. *Ann Diagn Pathol*. 2001;5:43-7.
- Chow E, Jenkins JJ, Burger PC, Reardon DA, Langston JW, Sanford RA, Heideman RL, Kun LE, Merchant TE. Malignant evolution of choroid plexus papilloma. *Pediatr Neurosurg*. 1999;3:127-30.
- Dang L, Fan X, Chaudhry A, Wang M, Gaiano N, Eberhart CG. Notch3 signaling initiates choroid plexus tumor formation. *Oncogene*. 2006;25:487-91.
- Doglietto F, Lauretti L, Tartaglione T, Gessi M, Fernandez E, Maira G. Diffuse craniospinal choroid plexus papilloma with involvement of both cerebellopontine angles. *Neurology*. 2005;65:842.
- El-Bahy K. Telovelar approach to the fourth ventricle: operative findings and results in 16 cases. *Acta Neurochir*. 2005;147:137-42;
- Farnedi A, Marucci G, Tosi AL, Magrini E, Pession A. Choroid plexus tumours: cytogenetic analysis of a single case and literature Review. *Pathologica*. 2007;99:424-7.
- Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeled NG, Jenkins NA, Garber J. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-1038.
- Fujisawa H, Misaki K, Takabatake Y, Hasegawa M, Yamashita J. Cyclin D1 is overexpressed in atypical teratoid/rhabdoid tumor with hSNF5/INI1 gene inactivation. *J Neurooncol*. 2005;73:117-24.
- Gaudio RM, Tacconi L, Rossi ML. Pathology of choroid plexus papillomas: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 1998;100:165-86.
- Giangaspero F, Cenacchi G. Oncocytic and granular cell neoplasms of the central nervous system and pituitary gland. *Semin Diagn Pathol*. 1999 ;16:91-7.
- Hanbali F, Fuller GN, Leeds NE, Sawaya R. Choroid plexus cyst and chordoid glioma. Report of two cases. *Neurosurg Focus*. 2001;10:
- Hasselblatt M, Bohm C, Tatenhorst L, Dinh V, Newrzella D, Keyvani K, Jeibmann A, Buerger H, Rickert CH, Paulus W. Identification of novel diagnostic markers for choroid plexus tumors: amicroarray-based approach. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:66-74.
- Hasselblatt M, Jeibmann A, Guerry M, Senner V, Paulus W, McLendon RE. Choroid plexus papilloma with neuropil-like islands. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:162-6.
- Hisao O, Yoshihiko M , Shinji O, Yoshihisa S, Yuji Y, Keizo S. Growth pattern and p53 overexpression in patients with early gastric cancer. *Cancer* 1995;75:1454-59.

- Irsutti M, Thorn-Kany M, Arrue P, Richaud J, Sol JC, Delisle MB, Manelfe C. Suprasellar seeding of a benign choroid plexus papilloma of the fourth ventricle with local recurrence. *Neuroradiology*. 2000;42:657-61.
- Jay V, Ho M, Chan F, Malkin D. P53 expression in choroid plexus neoplasms: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med*. 1996 ;120:1061-5.
- Jeibmann A, Hasselblatt M, Gerss J, Wrede B, Egensperger R, Beschorner R, Hans VH, Rickert CH, Wolff JE, Paulus W. Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:1069-73
- Judkins AR, Burger PC, Hamilton RL, Kleinschmidt-DeMasters B, Perry A, Pomeroy SL, Rosenblum MK, Yachnis AT, Zhou H, Rorke LB, Biegel JA. INI1 protein expression distinguishes atypical teratoid/rhabdoid tumor from choroid plexus carcinoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:391-7.
- Kamaly-Asl ID, Shams N, Taylor MD. Genetics of choroid plexus tumors. *Neurosurg Focus*. 2006;20:304-8
- Kaptanoglu E, Tun K, Celikmez RC, Ozen O, Taskin Y. Spinal drop metastasis of choroid plexus papilloma. *J Clin Neurosci*. 2007;14:381-3.
- Kassam A, Horowitz M, Welch W, Sclabassi R, Carrau R, Snyderman C, Hirsch B. The role of endoscopic assisted microneurosurgery (image fusion technology) in the performance of neurosurgical procedures. *Minim Invasive Neurosurg*. 2005;48:191-6.
- Keihues P, Cavanee K, World Health Organization Classification of tumors, Pathology & Genetic, Tumours of the Nervous System. IARC. 2000. pp 167-9.
- Kato T, Fujita M, Sawamura Y, Tada M, Abe H, Nagashima K, Nakamura N. Clinicopathological study of choroid plexus tumors: immunohistochemical features and evaluation of proliferative potential by PCNA and Ki-67 immunostaining. *Noshuyo Byori*. 1996;13:99-105.
- Kawahara I, Tokunaga Y, Yagi N, Iseki M, Abe K, Hayashi T. Papillary tumor of the pineal region. *Neurol Med Chir*. 2007;47:568-71.
- Krishnan S, Brown PD, Scheithauer BW, Ebersold MJ, Hammack JE, Buckner JC. Choroid plexus papillomas: a single institutional experience. *J Neurooncol*. 2004;68:49-55.
- Kocaeli H, Yilmazlar S, Abas F, Aksoy K. Total ossification of choroid plexus papilloma mimicking calcified petrous bone pathology. *Pediatr Neurosurg*. 2007;43:67-71.
- Kohmura E, Maruno M, Sawada K, Arita N, Yoshimine T. Usefulness of synaptophysin immunohistochemistry in an adult case of choroids plexus carcinoma. *Neurol Res*. 2000;22:478-80.
- Kubo S, Ogino S, Fukushima T, Maruno M, Yoshimine T, Hasegawa H. Immunocytochemical detection of insulin-like growth factor II (IGF-II) in choroid plexus papilloma: a possible marker for differential diagnosis. *Clin Neuropathol*. 1999;18:74-9.
- Lejeune JP, Le Gars D, Vinchon M. Tumors of the third ventricle in children: review of 46 cases. *Neurochirurgie*. 2000;46:320-2.

- Li S, Savolaine ER. Imaging of atypical choroid plexus papillomas. *Clin Imaging*. 1996;20:85-90.
- Longatti P, Basaldella L, Orvieto E, Dei Tos A, Martinuzzi A. Aquaporin (s) expression in choroid plexus tumours. *Pediatr Neurosurg*. 2006;42:228-33.
- Lodish H, Berk A, Zipursky L, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. in *Biología Celular y Molecular*, 4° Edit. Edit Panamericana.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97-109.
- McCall T, Binning M, Blumenthal DT, Jensen RL. Variations of disseminated choroid plexus papilloma: 2 case reports and a *Surg Neurol*. 2006;66:62-7.
- Megerian CA, Pilch BZ, Bhan AK, McKenna MJ. Differential expression of transthyretin in papillary tumors of the endolymphatic sac and choroid plexus. *Laryngoscope*. 1997;107:216-21.
- McCall T, Binning M, Blumenthal DT, Jensen RL. Variations of disseminated choroid plexus papilloma: 2 case reports and a review of the literature. *Surg Neurol*. 2006;66:62-7.
- Michalowski MB, de Fraipont F, Michelland S, Entz-Werle N, Grill J, Pasquier B, Favrot MC, Plantaz D. Methylation of RASSF1A and TRAIL pathway-related genes is frequent in childhood intracranial ependymomas and benign choroid plexus papilloma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;166:74-81.
- Ma YH, Ye K, Zhan RY, Wang LJ. Primary choroid plexus papilloma of the sellar region. *J Neurooncol*. 2008;88:51-5.
- Miranda P, Lobato RD, Ricoy JR, Lagares A, Ramos A. Xanthogranuloma of the choroid plexus of the third ventricle: case report and literature review. *Neurocirugia*. 2005;16:518-22.
- Matker CM, Rizzo P, Pass HI, Di Resta I, Powers A, Mutti L, Kast WM, Carbone M. The biological activities of simian virus 40 large-T antigen and its possible oncogenic effects in humans. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1998;53:193-7.
- Momota H, Shih AH, Edgar MA, Holland EC. c-Myc and beta-catenin cooperate with loss of p53 to generate multiple members of the primitive neuroectodermal tumor family in mice. *Oncogene*. 2008 ; 58:345-9.
- Mullassery D, O'Brien DF, Williams D, Crooks D, Mallucci C, Pizer B, Thorp N, McDowell H. Malignant disseminated chordoid meningioma in a 12-year-old child: a role for early cranial and spinal radiation treatment after subtotal resection. *Childs Nerv Syst*. 2006;22:1344-50.
- Noshita N, Kumabe T, Kayama T, Tominaga T. Choroid plexus tumors: report of 7 cases in a single institution. *No Shinkei Geka*. 2006;34:73-81.
- Nupponen NN, Paulsson J, Jeibmann A, Wrede B, Tanner M, Wolff JE, Paulus W, Ostman A, Hasselblatt M. Platelet-derived growth factor receptor expression and amplification in choroid plexus carcinomas. *Mod Pathol*. 2008 ;21:265-70.

- Osada H, Mori K, Yamamoto T, Nakao Y, Wada R, Maeda M. Choroid plexus carcinoma secreting carbohydrate antigen 19-9 in an adult. Case report. *Neurol Med Chir.* 2006;46:251-3.
- Ortega-Martínez M, Cabezudo-Artero JM, Fernández-Portales I, Pimentel JJ, Gómez de Tejada R. Diffuse leptomeningeal seeding from benign choroid plexus papilloma. *Acta Neurochir.* 2007;149:1229-36.
- Paulus W, Janisch W. Clinic pathologic correlation in epithelial choroids plexus neoplasm, a study of 52 cases . *Acta Neuropath* 1990; 80: 635-641
- Pencanalet P, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, Kalifa C, Brunelle F, Sgouros S, Meyer P, Cinalli G, Zerah M, Pierre-Kahn A, Renier D. Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children. *J Neurosurg.* 1998;88:521-8.
- Rickert CH, Paulus W. Tumors of the choroid plexus. *Microsc Res Tech.* 2001;52:104-11.
- Russell DS, Rubinstein LJ, Papilloma and carcinoma of the choroids plexus, in *pathology of the tumours of the nervous system*, 1989. London , Arnold , ed 5 pp, 394-404.
- Sherr CJ. Mammalian G1 cyclins. *Cell* 1993;73:1059-1065.
- Shibata MA, Maroulakou IG, Jorcyk CL, Gold LG, Ward JM, Green JE. p53-independent apoptosis during mammary tumor progression in C3(1)/SV40 large T antigen transgenic mice: suppression of apoptosis during the transition from preneoplasia to carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56:2998-3003.
- Shinoda J, Kawaguchi M, Matsuhisa T, Deguchi K, Sakai N. Choroid plexus carcinoma in infants: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir.* 1998;140:557-63.
- Strojan P, Popovic M, Surlan K, Jereb B. Choroid plexus tumors: a review of 28-year experience. *Neoplasma.* 2004;51:306-12.
- Sung WS, Dubey A, Erasmus A, Hunn A. Solitary choroid plexus metastasis from carcinoma of the oesophagus. *J Clin Neurosci.* 2008;15:594-7.
- Talacchi A, De Micheli E, Lombardo C, Turazzi S, Bricolo A. Choroid plexus papilloma of the cerebellopontine angle: a twelve patient series. *Surg Neurol.* 1999;51:621-9.
- Tena-Suck ML, López-Gómez M, Salinas-Lara C, Arce-Arellano RI, Biol AS, Rembao-Bojórquez D. Psammomatous choroid plexus papilloma: three cases with atypical characteristics. *Surg Neurol.* 2006;65:604-10.
- Tena-Suck ML, Gómez-Amador JL, Ortiz-Plata A, Salina-Lara C, Rembao-Bojórquez D, Vega-Orozco R. Rhabdoid choroid plexus carcinoma: a rare histological type. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007 ;65:705-9.
- Toms SA, Suh JH, Weil RJ. Choroid plexus metastasis. *Urology.* 2007;70:370-1
- Torres LF, de Noronha L, Scheffel DL, Pinheiro DL, Gugelmin ES. Choroid plexus tumours: epidemiologic comparative study of 24 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:127-30.

- Tolbert D, Lu X, Yin C, Tantama M, Van Dyke T. p19(ARF) is dispensable for oncogenic stress-induced p53-mediated apoptosis and tumor suppression in vivo. *Mol Cell Biol*. 2000;22:370-7.
- Uff CE, Galloway M, Bradford R. Metastatic atypical choroid plexus papilloma: a case report. *J Neurooncol*. 2007;82:69-74
- Vajtai I, Varga Z, Aguzzi A. MIB-1 immunoreactivity reveals different labelling in low-grade and in malignant epithelial neoplasms of the choroid plexus. *Histopathology*. 1996;29:147-51.
- Varga Z, Vajtai I. Prognostic markers in the histopathological diagnosis of tumors of the choroids Plexus. *Orv Hetil*. 1998;139:761-5.
- Varga Z, Vajtai I, Aguzzi A. The standard isoform of CD44 is preferentially expressed in atypical papillomas and carcinomas of the choroid plexus. *Pathol Res Pract*. 1996;192:1225-31.
- Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993;9:138-141.
- Wang J, Garcea RL. Simian virus 40 DNA sequences in human brain and bone tumours. *Dev Biol Stand*. 1998;94:13-21.
- Wrede B, Liu P, Ater J, Wolff JE. Second surgery and the prognosis of choroid plexus carcinoma--results of a meta-analysis of individual cases. *Anticancer Res*. 2005;25:4429-33.
- Wolff JE, Sajedi M, Brant R, Coppes MJ, Egeler RM. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer* 2002; 87:1086-1091
- Wyatt-Ashmead J, Kleinschmidt-DeMasters B, Mierau GW, Malkin D, Orsini E, McGavran L, Foreman NK. Choroid plexus carcinomas and rhabdoid tumors: phenotypic and genotypic overlap. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4:545-9.
- Wolff JE, Sajedi M, Brant R, Coppes MJ, Egeler RM. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer* 2002; 87:1086-91
- Yano T, Sawaishi Y, Hirayama A, Takaku I, Takada G. Leukoencephalopathy around a tumor cyst following intracystic methotrexate injection. *Pediatr Neurol*. 2005;32:68-71.
- Yap WM, Chuah KL, Tan PH. Choroid plexus papilloma with chondroid metaplasia. *Histopathology*. 1997;31:386-7.
- Yu H, Yao TL, Spooner J, Stumph JR, Hester R, Konrad PE. Delayed occurrence of multiple spinal drop metastases from a posterior fossa choroid plexus papilloma. Case report. *J Neurosurg Spine*. 2006;4:494-6.
- Zhang Z, Hatori T, Nonaka H. An experimental model of brain metastasis of lung carcinoma. *Neuropathology*. 2008;28:24-8.