



5.- Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia, con áreas de diferenciación ósea y glial.

Alberto Sánchez Espinosa ¹, Ana Laura Martín Rodríguez ², Ana Ortiz González ¹, Carlos Sánchez Sánchez¹

1 Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Murcia).

2 Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Vega Lorenzo Guirao de Cieza (Murcia).

Correspondencia: Dr. Alberto Sánchez Espinosa mdsanchezespinosa@gmail.com

Resumen

El tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia (TNEM) es una neoplasia pigmentada derivada de células de la cresta neural, excepcionalmente rara. Su localización más habitual es el maxilar superior y suele presentarse en niños menores de un año. Se le atribuye un comportamiento benigno a pesar de su agresividad local. En su diagnóstico la inmunohistoquímica es fundamental, al permitir realizar un diagnóstico diferencial con tumores de similar morfología, pero diferente pronóstico. La extirpación quirúrgica radical es el principal tratamiento que permite minimizar el riesgo de recidiva.

Presentamos el caso de un lactante de 2 meses, intervenido por un TNEM deformante en maxilar superior, con márgenes quirúrgicos afectados, que presentó meses después una extensa recidiva local, asociada a la producción de hueso trabecular ("fenómeno de inducción") y diferenciación glial, ambos hallazgos escasamente documentados en la literatura.

PALABRAS CLAVE: melanótico; maxilectomía; neuroectodérmico; neoplasia; infancia.

Abstract

Melanotic neuroectodermal tumour of infancy (MNTI) is a pigmented neoplasm derived from the neural crest cells and is exceptionally rare. Most commonly it appears in the upper jaw of children under one year old. Despite of its potential for local invasion, MNTI is considered a benign neoplasm. In the diagnosis immunohistochemistry is essential because it allows to set a differential diagnosis and to discard tumours of similar morphology but widely different prognosis. Radical surgical excision is recommended to minimize tumour recurrence.

We report a case of a 2-month-old infant treated for TNEM in upper jaw, with affected surgical margins that months later showed extensive recurrence in the same spot of previous resection as well as the formation of woven bone and focal glial differentiation, findings poorly documented in the literature.

KEYWORDS: melanotic; maxilectomía; neuroectodermic; neoplasm; childhood.



Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 España (CC BY-NC-ND 3.0 ES)

This Work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License



Introducción

El tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia (TNEM), es una neoplasia poco frecuente, osteolítica y pigmentada de rápido crecimiento, que afecta fundamentalmente a niños menores de un año. Su localización típica es la región maxilar, aunque puede aparecer en otros territorios (1). Debuta como una masa indolora que tiende a situarse en zonas adyacentes a suturas óseas. Se caracteriza por la formación de nidos de dos tipos celulares: células pequeñas, redondeadas, con características de neuroblastos, positivas para sinaptofisina; y células grandes, con fenotipo epitelial y melanocítico en las que se puede identificar pigmento granular intracitoplasmático de aspecto melánico, que muestran positividad para citoqueratinas, EMA (antígeno epitelial de membrana) y HMB45 (anti-melanosoma).

Aunque están poco documentados los focos de diferenciación hacia otros tejidos, en la recidiva de nuestro caso, se observa la formación de hueso trabecular y áreas de diferenciación glial.

Dado su potencial agresividad local y capacidad de recidiva, es prioritario realizar un diagnóstico histopatológico precoz para un correcto tratamiento temprano con márgenes quirúrgicos libres. Algunos estudios han relacionado su temprana aparición con un incremento del riesgo de recidiva, por lo que se aconseja seguimiento estrecho en estos pacientes a edades muy tempranas (2).

Descripción del caso clínico

Lactante varón de 2 meses de edad sin antecedentes de interés, que acude a urgencias por dificultad para la alimentación e inflamación facial desde pómulo derecho hasta nariz, de 3 semanas de evolución. En la exploración no se constataron anomalías, excepto deformidad nasolabial derecha secundaria a una tumoración no dolorosa y dura en maxilar superior, de unos 3 cm, que se sospechó pudiera corresponderse con una lesión de naturaleza quística. En la TAC (tomografía axial computarizada) se encontró una imagen lítica e insuflante que adelgazaba y destruía la cortical, situada en maxilar superior. Presentaba densidad de partes blandas, un diámetro aproximado de 2.2 cm y dos dientes incisivos incluidos en la misma (Figura 1).

Se decide la realización de una biopsia incisional bajo sedación, en la que se observa un estroma conectivo denso, ligeramente celular, con múltiples nidos irregulares de células pequeñas de núcleo redondeado e hiper cromático sin citoplasma aparente en cuya periferia aparecen pequeños grupos o trabéculas de células de mayor tamaño, de núcleo ligeramente agrandado, con cromatina fina o vesicular y citoplasma visible levemente eosinófilo, ocupado focalmente por un pigmento granular pardo- negruzco que recuerda a la melanina (Figura 2).

En su inmunofenotipo se encontró inmunotinción positiva en las células de mayor tamaño para vimentina, citoqueratinas AE1/AE3, HMB45, CD56 y sinaptofisina; estas dos últimas también se expresaron en las células de pequeño tamaño, en las que además se observó inmunotinción para enolasa neuronal específica (NSE) y una tinción débil y focal para miogenina. Con el marcador de proliferación celular, Ki67 (proteína codificada por el gen MKI67), se halló inmunotinción nuclear entre el 5 y el 20 % de las células tumorales (Figura 3).

Descartados linfomas, sarcoma de Ewing, rhabdomioma y melanoma, se concluyó que la morfología y el inmunofenotipo, se correspondía con la de un Tumor Neuroectodérmico Melanocítico de la Infancia (TNEM).

A las tres semanas recibimos una pieza quirúrgica de maxilectomía derecha, que mostraba una lesión nodular circunscrita pero no encapsulada, de 3'2 cm que se extendía desde la encía superior hasta paladar duro, de



superficie lisa y brillante y coloración blanco-amarillenta, que incluía dos piezas dentarias en su seno y que al corte mostró una coloración central azul-grisácea. La histología fue similar a la de la biopsia.

En la recidiva posterior se observó como el tumor se asociaba a formación de hueso esponjoso, constituido por trabéculas anastomosadas, irregulares, relativamente gruesas, con osteocitos de aspecto normal y sin ribete osteoblástico, ni diferenciación condroide. A esta formación de hueso se conoce como “fenómeno de inducción” (3).

En otras áreas se encontró un estroma fibrilar dispuesto en lóbulos, recubierto por epitelio cilíndrico pseudoestratificado en dos capas, sin cilios, con un foco central más celular y eosinófilo, con múltiples formaciones tubulares o adenoides pequeñas, revestidos por células cúbicas con ligera cantidad de gránulos pardo-oscuros, que expresaban proteína ácida fibrilar glial (GFAP), neurofilamentos y sinaptofisina, lo que sugirió una diferenciación a tejido glial. (Figura 4). En la actualidad han transcurrido 56 meses libres de enfermedad.

Discusión

Krompecher en 1918, describió por vez primera este tumor, al que denominó melanocarcinoma congénito (4), desde entonces ha recibido unas 23 denominaciones distintas como consecuencia de su baja frecuencia e histogénesis incierta, hasta que en 1966 Borello y Gorlin (5), sugieren un origen neuroectodérmico y proponen denominarlo tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia, en el que se constató una alta excreción urinaria de ácido vanililmandélico, típica de los feocromocitomas y otros tumores neuroblásticos (4). Al igual que estos tumores, el TNEM suele localizarse en huesos craneales y en el maxilar superior, aunque muy raramente puede presentarse en otras localizaciones como, mediastino, cerebro y epidídimo. Se presenta como una masa indolora y no ulcerada de rápido crecimiento cuyo diagnóstico es el resultado de la combinación de los hallazgos radiográficos e histológicos. En la actualidad está tomando relevancia el papel de la biología molecular para el diagnóstico diferencial, sobre todo en lesiones de pequeño tamaño cuyo escaso material pudiera impedir la realización de toda la inmunohistoquímica necesaria. Aunque todavía no se ha demostrado ninguna alteración específica para esta lesión, algunas mutaciones como BRAF-V600E, alteraciones del gen *CDKN2A* y reordenamientos genómicos como el *RPLP1-C19MC* pueden tener gran relevancia en un futuro próximo (6). No se han identificado características histológicas que alerten de una mala evolución clínica y riesgo de recidiva, aunque se ha sugerido que la positividad para CD99 y un Ki67 elevado podrían asociarse a un comportamiento más agresivo (7).

El TNEM es considerado de naturaleza benigna, a pesar de estar ampliamente documentado su potencial agresivo por su invasión rápida a tejidos y hueso circundante, así como un amplio porcentaje de recidivas cuando la neoplasia no es extirpada completamente. El riesgo de transformación maligna de la lesión es muy escaso y aunque es extremadamente raro se han descrito metástasis principalmente a ganglio linfático (8). Es por esto que la opción terapéutica de elección es la escisión quirúrgica radical y en aquellos casos de recidiva se ha sugerido aplicar quimioterapia combinada con una segunda cirugía, aunque por sus efectos adversos y eficacia poco demostrada la quimioterapia sigue siendo cuestionada.

Nuestro paciente presentó amplia recidiva local 6 meses después de la cirugía. Este hallazgo se sitúa dentro del primer año, que los estudios revelan como el periodo de tiempo con mayores tasas de recidivas registradas tras someterse a cirugía radical con márgenes quirúrgicos afectos (1). Hay que recordar que las cirugías empleadas en la resección de estas neoplasias son muy mutilantes, lo que ocasiona una elevada morbilidad en pacientes de tan escasa edad. Por otra parte, la rápida invasión del tumor hacia estructuras próximas (en nuestro caso, fosa



orbitaria y por tanto globo ocular) supone un riesgo vital añadido muy importante a la cirugía. Por tanto, es de suma importancia el diagnóstico precoz de esta entidad, así como el manejo rápido de la misma, teniendo en cuenta que conviene realizar una cirugía inicial con amplios márgenes quirúrgicos para evitar complicaciones posteriores como las descritas anteriormente. A pesar de que el riesgo de recurrencia se reduce considerablemente tras el primer año de la enucleación del tumor, es necesario realizar un seguimiento riguroso durante el periodo de desarrollo del paciente.

La presencia de focos de diferenciación ósea han sido publicados con anterioridad (3). Este fenómeno no debe confundirse con tejido óseo desestructurado de naturaleza reactiva en áreas adyacentes a límites quirúrgicos (9). No ocurre lo mismo con la diferenciación glial que no hemos encontrado documentada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses ni han recibido fondos destinados a su investigación y/o publicación.

Bibliografía

1. Kruse-Lösler B, Gaertner C, Bürger H, Seper L, Joos U, Kleinheinz J. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: systematic review of the literature and presentation of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. agosto de 2006;102(2):204-16.
2. Rachidi S, Sood AJ, Patel KG, Nguyen SA, Hamilton H, Neville BW, et al. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg*. octubre de 2015;73(10):1946-56.
3. Chossegros C, Blanc JL, Cheynet F, Scheiner C, Gentet JC, Coze C, et al. [Melanotic neuroectodermal tumor of childhood or melanotic progonoma. Apropos of a case which recurred as an osteogenic tumor]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1990;91(5):368-73.
4. Krompecher E. Zur. Histogenese und Morphologie der Adamantinome und sonstiger Kiefergeschwülste. *Eitr Path Anat*. 1918;64:165-97.
5. Borello ED, Gorlin RJ. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy--a neoplasm of neural crest origin. Report of a case associated with high urinary excretion of vanilmandelic acid. *Cancer*. febrero de 1966;19(2):196-206.
6. Soles BS, Wilson A, Lucas DR, Heider A. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. *Arch Pathol Lab Med*. noviembre de 2018;142(11):1358-63.
7. Barrett AW, Morgan M, Ramsay AD, Farthing PM, Newman L, Speight PM. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. junio de 2002;93(6):688-98.
8. Haque S, McCarville MB, Sebire N, McHugh K. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: CT and MR findings. *Pediatr Radiol*. junio de 2012;42(6):699-705.
9. Hoshina Y, Hamamoto Y, Suzuki I, Nakajima T, Ida-Yonemochi H, Saku T. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the mandible: Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mayo de 2000;89(5):594-9.



FIGURAS

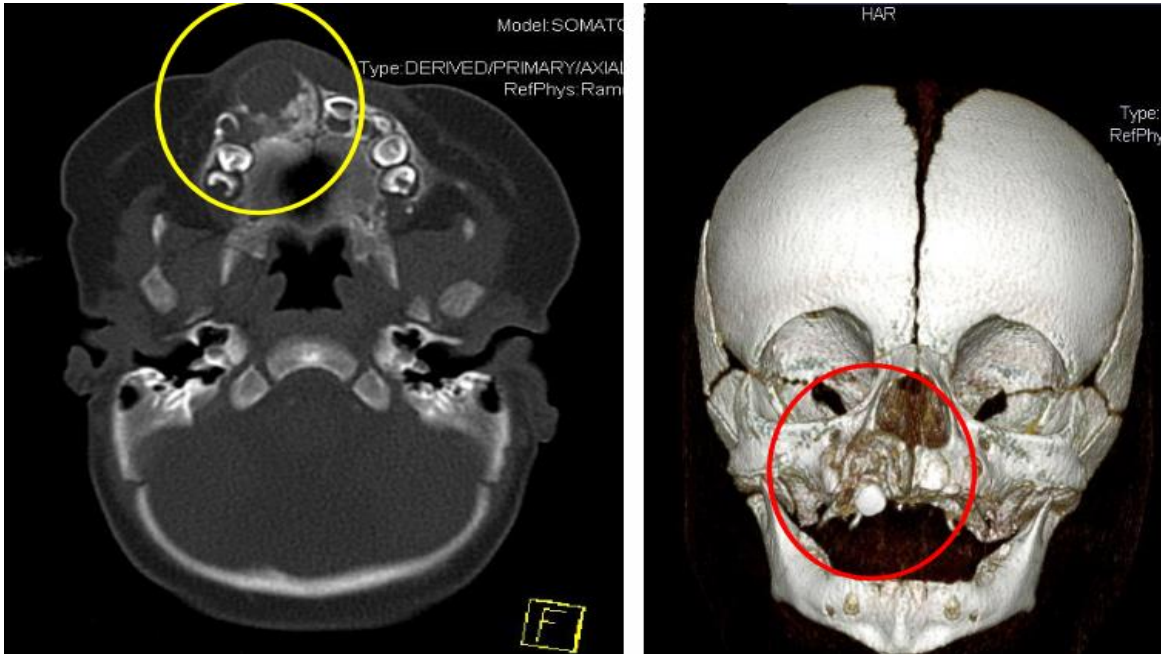


Figura 1.- Imágenes de TAC y reconstrucción posterior por software, de lesión de apariencia quística y lítica en hueso maxilar superior derecho (círculo amarillo) que produce una deformación nasolabial (círculo rojo).

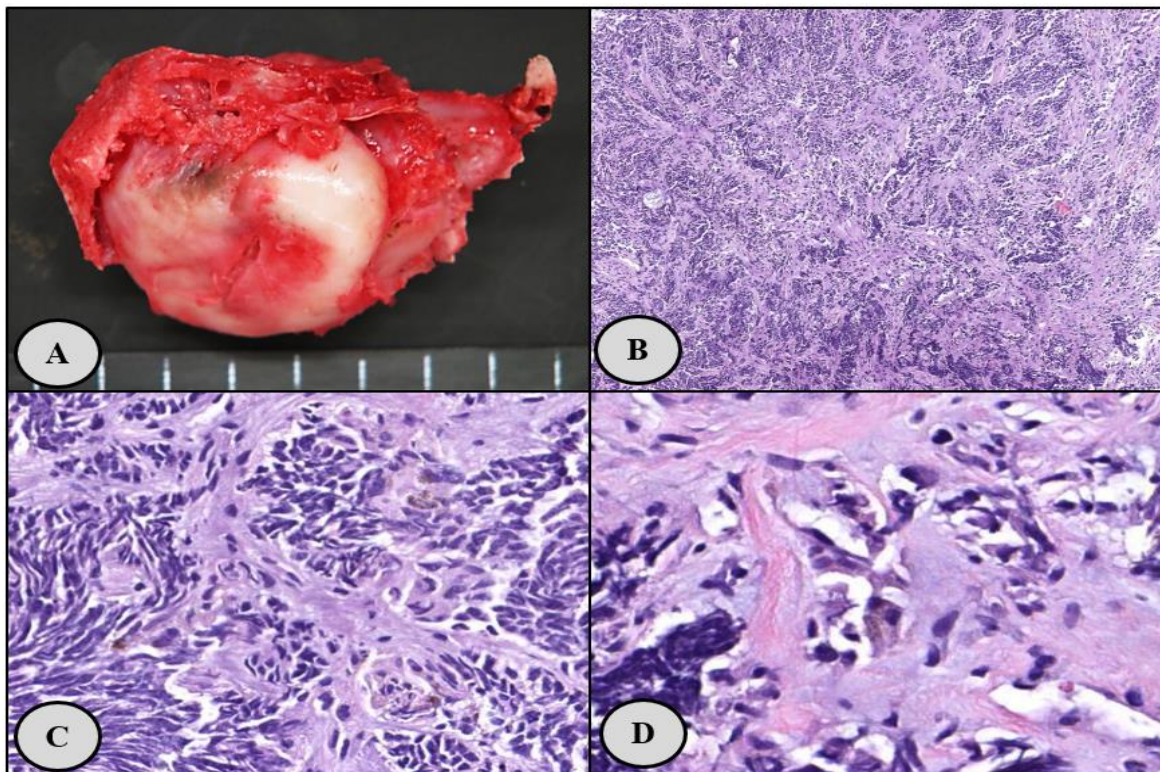


Figura 2.- A) Aspecto macroscópico de la lesión. B) Neoplasia formada por trabéculas anastomosadas de células pequeñas y basófilas con escaso citoplasma (HE 4x). C y D) Pigmento citoplasmático granular de coloración pardo-negruczo, que recuerda a melanina (HE 20x y 40x).

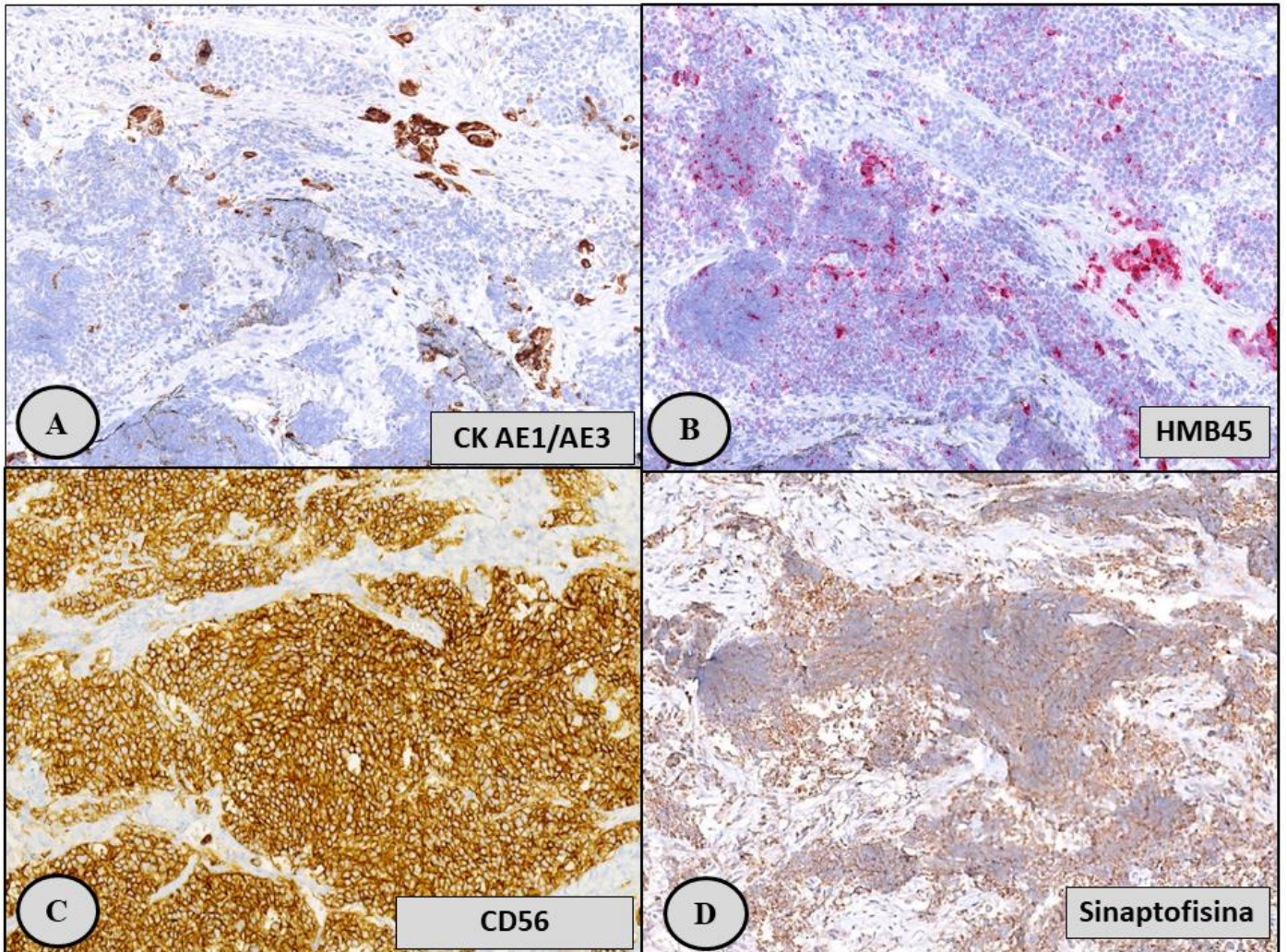


Figura 3.- A y B) Tinción positiva CK AE1/AE3, HMB45, en las células de mayor tamaño. C) y D) Tinción positiva para CD56 y sinaptofisina (tanto las células de mayor tamaño como las pequeñas) (10x).

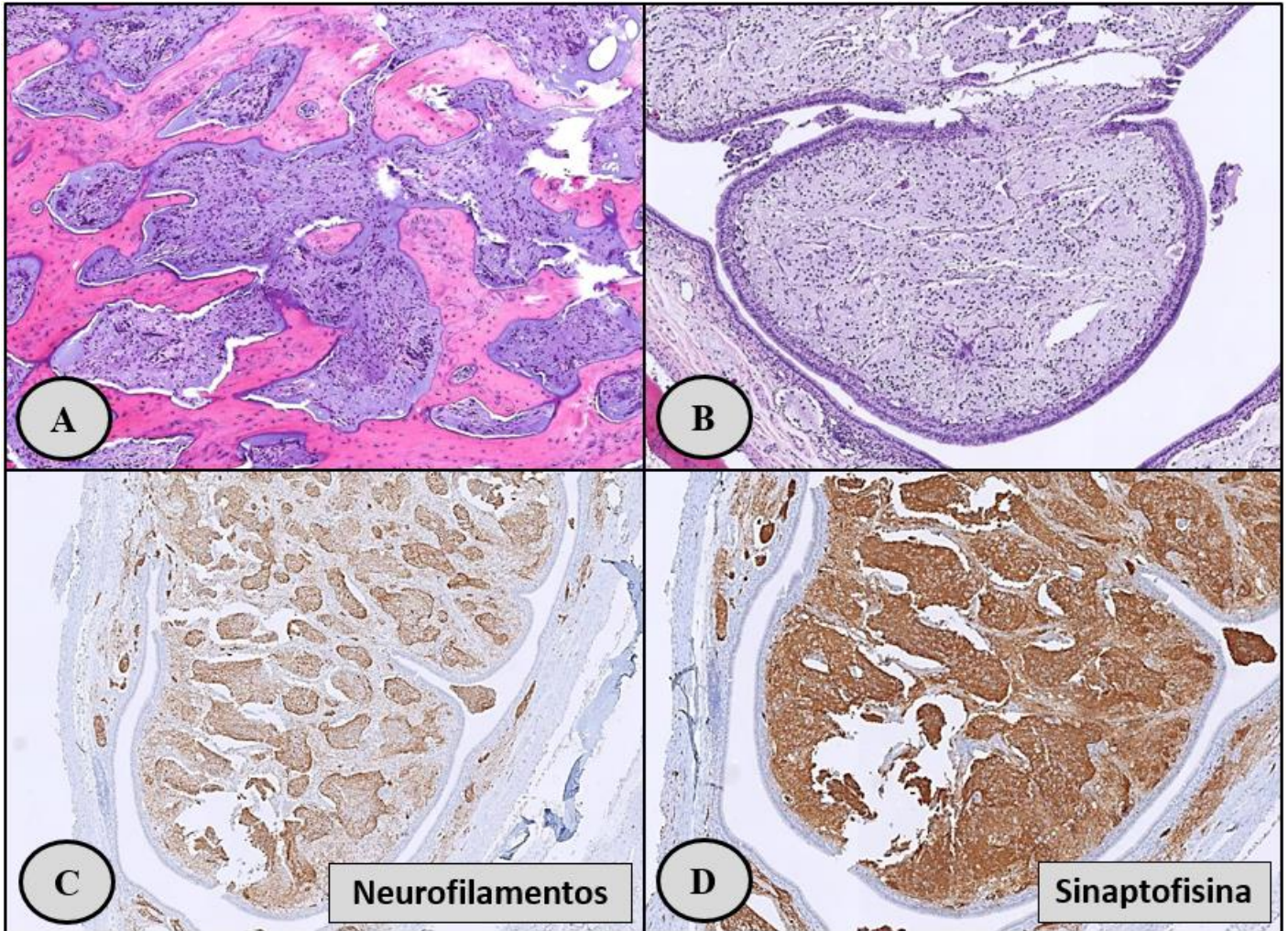


Figura 4.- A) Focos de diferenciación ósea formados por trabéculas irregulares, entre las que se observa una proliferación de células de aspecto neoplásico (HE 10x). B) Áreas de diferenciación glial (HE 10x). C y D) Positividad intensa para neurofilamentos y sinaptofisina en la zona de aspecto glial.