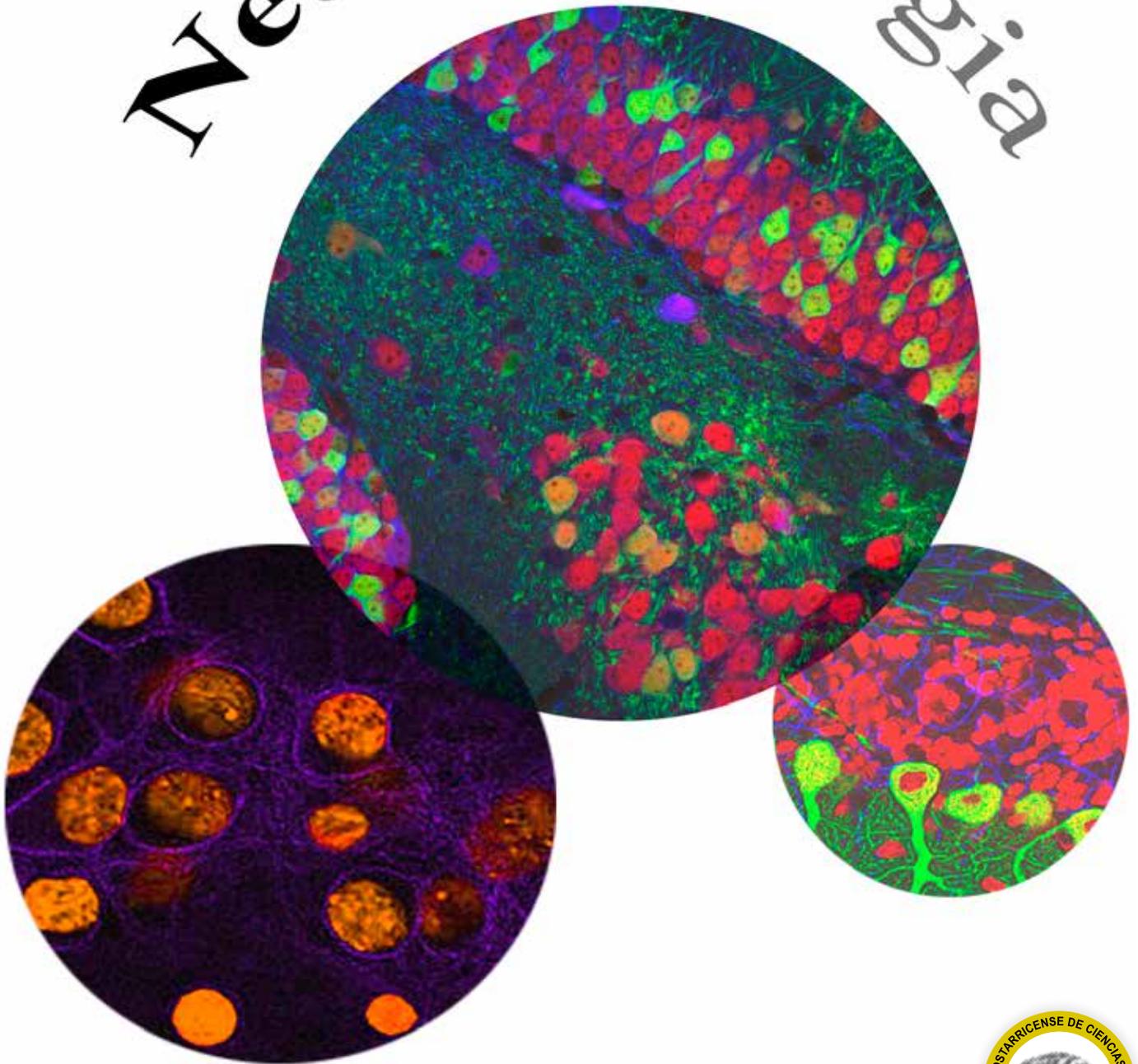


Neuroeje

Volumen 27 (2) Julio - Diciembre 2014 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

Neuropatología



Neuroeje

Director y Presidente de la ACCN:	Dr. Dennis Chinchilla Weinstock Jefe de Neurología Hospital México, San José, Costa Rica
Director Honorario y Fundador:	Dr. Carlos Cabezas Campodónico Neurocirujano, Hospital México, San José, Costa Rica
Editor Ejecutivo:	Dr. Juan Antonio Valverde Espinoza Neurólogo e Internista, Hospital Dr. Maximiliano Peralta, Cartago, Costa Rica
Editor Médico:	Dr. Randall Pérez Rojas Neurólogo, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Comité Editorial

Dr. Huberth Fernández Morales Neurólogo, Hospital Dr. Calderón Guardia, San José, Costa Rica
Dr. Javier Contreras Rojas Psiquiatra Investigador, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dr. Kenneth Carazo Céspedes Neurólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, San José, Costa Rica
Dr. Carlos Contreras Dam Neurocirujano, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica
Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra Intensivista, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Editor Digital

Dr. Hernán Fernandez Barrantes
Neurólogo Hospital San Vicente de Paul, Heredia

Comité Científico Nacional

Dra. Henriette Raventos Vorst Investigadora, Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dr. Jaime Fornaguera Trias Director, Programa de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dra. Patricia Cuenca Berger Directora, Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dr. Alejandro Leal Esquivel Investigador, Biología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
Dr. Daniel Valerio Aguilar Geriatra, Hospital Dr. Raul Blanco Cervantes, San José, Costa Rica
Dr. Rodolfo Salazar Fonseca Psiquiatra, Hospital Nacional Psiquiátrico, San José, Costa Rica
Dra. Severita Carrillo Barrantes Médico Fisiatra, Centro Nacional de Rehabilitación, San José, Costa Rica
Dr. Raúl Bonilla Montero Patólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica
Dr. Manuel Hernandez Gaitan Neuroradiólogo, Centro Nacional de Resonancia Magnética Nuclear, San José, Costa Rica

Comité Científico Internacional

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz Neurólogo, Hospital Angeles Querétaro, Querétaro, México
Dr. Ernesto Herrera Magaña Neurocirujano, Clínica de Neurocirugía, San Salvador, El Salvador.
Dr. Allan Alvarez Neurologo. Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

Junta Directiva de la ACCN

Presidente - Dr. Dennis Chinchilla Weinstock Jefe de Neurología, Hospital México, San José, Costa Rica
Secretario - Dr. Randall Pérez Rojas. Neurólogo. Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica
Tesorero - Dr. Manuel Carvajal Lizano Neurólogo, Hospital Hotel La Católica, San José, Costa Rica
Primera Vocal - Dra. Priscilla Monterrey Alvarado Neuróloga. Hospital San Rafael de Alajuela, Costa Rica.
Segunda Vocal - Dra. Mónica Quiroga Galindo Neurocirujana. Hospital México, San José, Costa Rica.
Fiscal - Dr. David Luna Baltodano Neuropediatra. San José, Costa Rica.

Neuroeje

Volumen 27 (2) Julio - Diciembre 2014 , • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com

ISSN-1011-5684

Volumen 27 (2) Julio - Diciembre 2014 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.



Indice

Editorial..... 6

Reporte de caso

Aneurisma Cirsoide 7
Manuel Gadea Nieto, Tze Yu Yeh Hsieh, Emmanuelle Vargas Valenciano

Tumor Glioneuronal formador de rosetas del cuarto ventrículo: reporte del primer caso en Costa Rica y
revisión bibliográfica 11
Viviana Calderón Molina, Fernando Alvarado Calderón

Xantogranuloma: reporte de caso y revisión bibliográfica 17
Viviana Calderón Molina, Fernando Alvarado Calderón

Estudios Clínicos

Epidemiología de las lesiones metastásicas cerebrales en los Servicios de Neurocirugía y Patología del Hospital
Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el período 2000 al 2012..... 23
Alexander Petgrave Pérez, Lindy González Solís, José Díaz Mazariegos, Fernando Alvarado Calderón,
Alejandro Vargas Román

Revisión Clínica

Abordaje presigmoideo como acceso quirúrgico para la región anterolateral pontina y el ángulo
pontocerebeloso 31
Manuel Gadea Nieto, Tze Yu Yeh Hsieh

Arteriografía Cerebral y sus Complicaciones..... 35
Alexander Petgrave Pérez, Jannina Álvarez Quesada, Alejandro Vargas Román

Craneotomía Pterional: una vía alternativa en el tratamiento de macroadenomas de hipófisis..... 43
Oriana Castro Leitón, Ronald Jiménez García

Distrofia Miotónica tipo 1: Fisiopatología y Avances en la Terapia Génica 51
Fernando Morales Montero

Información para Autores 71

Editorial

Con el reciente fallo de la Sala Constitucional a favor de la autorización para formar especialistas médicos en universidades privadas, las diferentes entidades académicas deben tener claro un panorama de metas y programas para hacerle frente a esta situación. La comunidad neurocientífica del país y en especial la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas está en la obligación de conocer a profundidad las implicaciones de dicho fallo. Además, debe tener una clara posición en caso de que las especialidades neurocientíficas se empiecen a ofrecer a nivel privado.

La sentencia de la Sala Constitucional salió el pasado 13 de mayo del 2015. Mediante ésta, se declara inconstitucional la omisión de la CCSS de suscribir acuerdos con las universidades privadas que tengan el potencial para formar especialistas. La acción de inconstitucionalidad la interpuso hace tres años la Universidad de Ciencias Médicas ante el hecho de que la única institución de enseñanza superior avalada por la CCSS para la formación de especialistas era la Universidad de Costa Rica. También influyó posteriormente, claro está, el fracaso rotundo del proyecto de esta Universidad por formar especialistas en centro médicos privados.

Para darle una perspectiva histórica, el programa actual para la formación de especialistas está a cargo del Sistema de Estudios de Posgrado (SEP) de la Universidad de Costa Rica. El SEP existe desde 1997. Desde entonces ha seleccionado a los candidatos para especialistas mediante dos etapas evaluativas; la primera examinando estrictamente los conocimientos de medicina general y la segunda inspeccionando la aptitud y los conocimientos del médico para iniciar la formación en determinada especialidad. Ambos procesos tienen una constante revisión por el SEP. Una vez que el candidato supera ambas pruebas y logra incorporarse a una residencia, el SEP vigilará que un comité director realice un entrenamiento diario del residente y velará por que él mismo evalúe periódicamente al especialista en formación para asegurar su calidad humana y científica.

Sin embargo, en los últimos años, la Universidad de Costa Rica y El Programa de Especialidades Médicas del SEP, y por que no, la CCSS, encontraron fieros enemigos en el afán de lucro de muchos y en el semillero de la mediocridad germinado en el sin número de universidades privadas que ofrecen la carrera de medicina en el país. Muchas veces, estos centros convertidas en casas de estafa para muchos jóvenes que empeñan sus limitados recursos económicos a cambio de una formación que no les permite ni siquiera optar por los puntos mínimos requeridos en la primera etapa.

Estos detractores, incapaces de plantear argumentos académicos de peso que demuestren la supuesta inoperancia del Programa de Especialidades Médicas, recurrieron a la madre de todas las bajezas: la mentira. Hicieron creer a la ciudadanía, que el Sistema - que ha permitido la formación por mas de 30 años de los especialistas que hoy atiende con creces a la población nacional- esta viciado en su proceso de selección. Fingen Ignorar la verdad a propósito, con el único afán -como lo hicieron con la creación de las múltiples Escuelas de Medicina - de llenar sus bolsillos. Ahora tienen el argumento de que la CCSS requiere un numero mayor de especialistas, sin considerar que esos especialistas requieren de un proceso de formación basado en la excelencia, que lamentablemente para ellos, el dinero no puede comprar.

Como comunidad científica debemos garantizar la calidad de los profesionales en ciencias neurológicas. Ante todo, la ACCN debe velar por la calidad y nunca por la cantidad.

Dr. Huberth Fernández Morales y Dr. Randall Pérez Rojas

Editores de Neuroeje

Aneurisma Cirsoide

Cirroid Aneurysm

Manuel Gadea Nieto¹, Tze Yu Yeh Hsieh², Emmanuelle Vargas Valenciano³

Resumen

Los aneurismas cirsoides son lesiones extremadamente raras, para cuya etiología se han propuesto orígenes congénitos y mecanismos traumáticos. Desde nuestro punto de vista, se piensa más bien en un mecanismo en el cual está involucrada la neogénesis vascular a partir de factores angiogénicos aún por identificar.

Palabras clave: aneurisma cirsoide.

Abstract

Cirroid aneurysms are extremely rare lesions. In the etiology it has been suggested congenital or traumatic origins. We believe that neogenesis might be triggered by the production of angiogenic factors, which still have not been identified.

Key words: cirroid aneurysm.

1. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Servicio de Neurocirugía, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social.

2. Médico Residente de Neurocirugía, Postgrado de Neurocirugía, Universidad de Costa Rica.

3. Médico Residente de Neurocirugía, Postgrado de Neurocirugía, Universidad de Costa Rica.

Correo de contacto: mgadean@hotmail.com

Introducción

En 1833 Brecht describió un tipo de malformación vascular localizada en el cuero cabelludo, la cual denominó aneurisma cirsoide. Este tipo de lesiones son conexiones fistulosas entre arterias del cuero cabelludo y venas de drenaje, sin que intervenga una red capilar. La literatura es muy escasa al respecto y la mayoría de las referencias existentes consisten en el reporte de casos. Los aneurismas cirsoides son lesiones vasculares del cuero cabelludo poco frecuentes. Este tipo de lesiones se conocen desde la antigüedad y posiblemente fueron el origen de la leyenda de los Gorgones, en la cual, Medusa es la más famosa.¹

Estos aneurismas aparecen posterior a un trauma, o bien, en forma. Independientemente de la causa, los síntomas y los signos son semejantes e incluyen masas pulsátiles en el cuero cabelludo, cefalea y sangrado de la lesión. Cuando se auscultan, es posible percibir un soplo de intensidad variable.^{2,3}

Debido a lo complejo de la anatomía vascular, el cortocircuito de flujo alto y la alteración cosmética de

estas lesiones, su tratamiento es difícil. Normalmente incluye manejo endovascular, inyección intralesional de sustancias esclerosantes, ligadura de aferencias arteriales y escisión quirúrgica.^{4,8}

Reporte del caso

Se trata de un paciente masculino de 30 años, con el antecedente personal quirúrgico de haber sido operado en enero de 1992 por un “quiste sebáceo” en cuero cabelludo y en setiembre de 1997 por un “hemangioma” localizado en cuero cabelludo, a nivel de la región parietal derecha.

Se le realizó tomografía de cerebro en enero de 2012 en el Hospital de Alajuela, en el cual se documentó la presencia de una lesión de tejidos blandos, hipervascularizada, que se proyectaba desde la fosa temporal hacia la región parietal derecha, en íntima relación con la tabla externa. La lesión midió 50 x 15 mm, no tenía compromiso intracraneal.

El paciente fue referido al Servicio de Neurocirugía del Hospital México para valoración. Como única sintomatología acusaba cefalea temporal derecha persistente. En el examen físico se encontró una lesión pulsátil, no tensa, en región temporal derecha, con un soplo al auscultarla. Se le repitieron estudios de imagen, los cuales documentaron un aneurisma cirsoide en región temporal derecha (Ver figura 1).

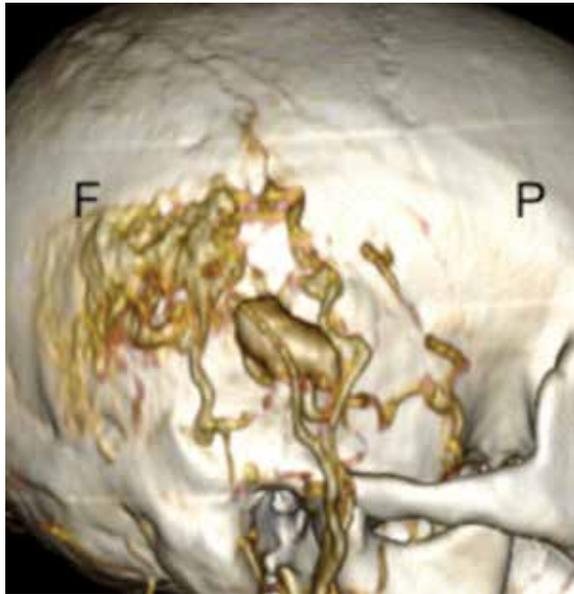


Figura 1. Angio-TAC de cráneo, con reconstrucción tridimensional, en la que se aprecia el aneurisma cirsoide sobre la región temporal derecha, dependiente de las arterias meníngea media y temporal superficial. (F: hueso frontal, P: hueso parietal).

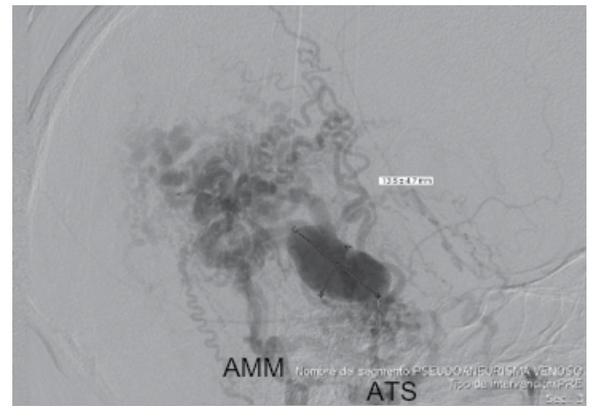


Figura 2. Estudio arteriográfico del caso en discusión. Se logra apreciar el aneurisma cirsoide (masa central), dependiente de las arterias meníngea media (AMM) y temporal superficial (ATS).

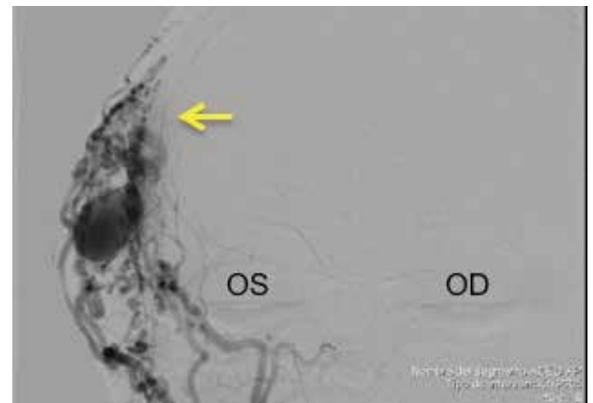


Figura 3. Estudio angiográfico del caso. Se aprecia que la lesión está confinada al espacio de los tejidos subcutáneos de la región temporal derecha y que se nutre por las arterias temporal superficial y la meníngea media (OD: ojo derecho, OS: ojo izquierdo, flecha: tabla interna temporal derecha).

Discusión

El componente arterial de los aneurismas cirsoides deriva de los vasos arteriales que normalmente nutren el cuero cabelludo. El drenaje se da en vasos venosos anormalmente dilatados del propio cuero cabelludo, o bien, en venas faciales, lo que provoca una alteración cosmética característica de este tipo de malformaciones.

Algunos autores mencionan que la relación con algún evento traumático se presenta hasta en un 38 % de los casos. No obstante, en la experiencia de nuestro centro se puede sugerir que la anomalía, por lo general, ya existía de previo al trauma y que éste es solo un precipitante. El mayor pico de incidencia de este tipo de lesiones se presenta alrededor de la tercera década de la vida.

Puede darse que la fístula exista en una forma no permeable o subclínica y que el trauma permeabilice la misma, entonces se hace evidente clínicamente. Una vez establecidos los cortocircuitos, estos reciben mayor cantidad de sangre a través de las abundantes colaterales del cuero cabelludo. La neogénesis entre una fístula arteriovenosa y una malformación arteriovenosa de tejidos blandos se puede potenciar con la producción de factores angiogénicos.

De los aportes arteriales para los aneurismas cirsoides, la arteria temporal superficial es particularmente la más vulnerable de las arterias superficiales, debido a su larga trayectoria y su trayecto superficial en el cuero cabelludo, como se aprecia en las figuras anteriores.

Los aneurismas cirsoides pueden simular un encefalocele, pues se manifiestan como un abultamiento subcutáneo. Se puede asociar con un soplo, tinnitus y dolor difuso del cuero cabelludo. Las lesiones más grandes pueden provocar insuficiencia cardíaca, crisis convulsivas e incluso retardo mental, principalmente si el cortocircuito se relaciona con la arteria carótida común.

El diagnóstico diferencial fundamental es con el sinus pericranii, del cual es difícil de separar, e incluso en la literatura existe cierto grado de confusión entre estas dos entidades nosológicas. Estrictamente hablando, el sinus pericranii es una colección no muscular de vasos venosos, firmemente adheridos a la superficie externa del cráneo, con comunicación directa con un seno intracraneal, usualmente el sagital superior.

El diagnóstico clínico puede ser muy fácil, aunque el estudio angiográfico sigue siendo el estándar de oro, pues permite descartar cualquier componente intracraneal. Otros estudios de imagen útiles en el diagnóstico la angiotomografía craneal, así como la angiorresonancia magnética, que no son estudios no invasivos, por lo que pudieran llegar a convertirse en los estudios diagnósticos de elección.

A pesar de los recientes avances en el armamentario quirúrgico para abordaje endovascular, la terapia combinada ó el tratamiento microquirúrgico parece seguir siendo una buena alternativa de intervención, especialmente en manos expertas.

Conclusión

Se presenta un caso clínico de la experiencia propia del Hospital México para ilustrar una enfermedad poco frecuente, como son los aneurismas cirsoides, pero que debe estar dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones del cráneo. Asimismo, se discute sobre las posibles razones fisiopatológicas de su aparición, los métodos diagnósticos y el abordaje terapéutico quirúrgico.

Contribuciones

Todos los autores participaron en la planificación, revisión bibliográfica y elaboración de este artículo, en forma equitativa, en cuanto a aporte de experiencia, redacción y revisión.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1.- Elkin DC. Cirroid aneurysm of the scalp with the report of an advanced case. *Ann Surg* 1924; 80: 332-40.

2.- Muthukumar N, Rajagopal V, Manoharan AV, Durairaj N. Surgical Management of Cirroid Aneurysms. *Acta Neurochir* 2002; 144: 349-56.

3.- Fisher-Jeffes ND, Domingo Z, Madden M, De Villiers JC. Arteriovenous malformations of the scalp. *Neurosurgery* 1995; 36: 656-60.

4.- Dandy WE. Arteriovenous aneurysms of the scalp and face. *Arch Surg* 1946; 52: 1-32.

5.- Khodadad G. Familial cirroid aneurysm of the scalp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 664-7.

6.- Lanzino G, Passacantilli E, Lemole Jr GM et al. Scalp Arteriovenous Malformation Draining into the Superior Sagittal Sinus Associated with an Intracranial Arteriovenous Malformation: Just a Coincidence? Case Report. *Neurosurgery* 2003; 52 (2): 440-443.

7.- Agrawal A. cirroid aneurysm with impending rupture. *Pak J NeurolSci* 2009; 4: 74-6.

8.- Gupta AK, Purkayastha S, Bodhey NK et al. Endovascular treatment of scalp cirroid aneurysms. *Neurol India* 2008; 56: 167-72.

Tumor Glioneuronal formador de rosetas del cuarto ventrículo: reporte del primer caso en Costa Rica y revisión bibliográfica

Fourth ventricle rosette-forming glioneuronal tumor: an unusual case report and review of literature

Viviana Calderón Molina¹ Fernando Alvarado Calderón²

Resumen

Se trata de un paciente masculino de 27 años proveniente de la provincia de Limón. Con historia de tres años de evolución de cefalea universal intermitente y parestesias en hemicuerpo derecho. El mismo es referido al Servicio de Emergencias (SEM) del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (HCG) en Febrero del 2014, después de presentarse por crisis convulsivas de reciente aparición. En la exploración física no se hallan alteraciones, a excepción de papiledema. Se le realiza una Tomografía axial computarizada (TAC) donde se observa dilatación global del sistema ventricular. Se repite otra TAC con medio de contraste, en el cual se documenta una lesión espacio ocupante en cuarto ventrículo, además del diagnóstico de hidrocefalia obstructiva aunado a la clínica.

Se realiza resección tumoral completa de forma macroscópica, a través de una craneotomía suboccipital, y se efectúa una ventriculostomía occipital izquierda, posteriormente se realiza una Derivación Ventrículo Peritoneal (DVP).

En la biopsia realizada se documentaron hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos, en correlación con los hallazgos clínicos e imagenológicos, corresponden a un "Tumor Glioneuronal formador de Rosetas de Cuarto Ventrículo" (TGFR).

Abstract

This is a male patient of 27 years. With a three-year history of universal intermittent headache and right paresthesia. The same is referred to the Emergency Department of Rafael Ángel Calderón Guardia Hospital (HCG), after a seizure occur de novo. On physical examination, no abnormalities were found, except for papilledema. A computed tomography (CT) showed overall ventricular enlargement. The CT was repeated with contrast media, in which a space occupying lesion was documented in the fourth ventricle, plus obstructive hydrocephalus coupled to the clinic.

Complete tumor resection was performed macroscopically, through a suboccipital craniotomy and a left occipital ventriculostomy made, subsequently it was performed a Ventricle Peritoneal Shunt (VPS).

In the biopsy, histopathologic and immunohistochemical findings were documented, also consistent with the clinical and imaging findings, agreeing on a "Fourth Ventricle Rosette-forming Glioneuronal Tumor" (RGNT).

Within this group of tumors, we found the report of approximately 50 cases worldwide.⁴ Being this, the first case documented in Costa Rica.

1. Médico General.
Hospital Maximiliano
Peralta Jiménez.

2. Médico Asistente
Especialista Patología,
Servicio de Patología,
Hospital Rafael Ángel
Calderón Guardia.

Correspondencia:
vivicalmo@gmail.com

Dentro de este grupo de tumores, hemos encontrado el reporte de aproximadamente 50 casos a nivel mundial.⁴ Siendo el presente expuesto, el primer caso documentado en Costa Rica.

Palabras clave: Tumor Glioneuronal formador de Rosetas de Cuarto Ventrículo, neuropatología, neurocirugía.

Keywords: Fourth Ventricule Rosette-forming Glioneuronal Tumor, neuropathology, neurosurgery.

Introducción

Describimos el caso de una neoplasia rara, de crecimiento lento del cuarto ventrículo, que afecta de forma preferencial adultos jóvenes 1-8, con una media de 24 años, con leve predilección masculina, con una tasa de incidencia general de 0,22 por cada 100 000 personas.⁷ Conformado por dos componentes histológicos, uno con neurocitos uniformes formadores de rosetas y/o pseudorosetas perivasculares, y el otro astrocitos, en naturaleza asemejándose un astrocitoma pilocítico.^{1, 5, 7}

Históricamente, fue clasificado como un Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico (DNT) del cerebelo por Kuchelmeister.^{7,8} Posteriormente, Komori et al, describieron al TGFR como una entidad distinta, una variante de tumor glioneuronal mixto en el 2002.⁶ Finalmente, Preusser et al, lo confirmaron como una entidad con 8 casos en el 2007.⁷ Mismo año en el que se confirmaba un total de 17 casos en cinco estudios independientes, y en el cual, se introdujo en la nueva clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud.^{4, 7, 9}

Se clasifica como grado I de la OMS por su histología benigna y curso postoperatorio usualmente favorable.⁷

Este caso se considera enriquecedor científicamente, debido a su muy inusual presentación y reporte literario de este tipo de tumores. Además de ser el primer caso documentado en el país.

Caso Clínico

Se trata de un hombre de 27 años, diestro, proveniente de la provincia de Limón. En Febrero del 2014 es referido al SEM del Hospital Calderón Guardia (HCG) por crisis convulsivas de reciente aparición.

Antecedentes personales patológicos de etilismo social, y consumo de marihuana moderado durante 12 años. Antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica e hipotiroidismo en su madre, y cardiopatía en su abuelo paterno.

Con historia de cefalea universal intermitente durante 3 años, de características inespecíficas, y parestesias en hemicuerpo derecho. Al examen físico se evidencia papiledema, el resto sin hallazgos significativos. Se le realiza una TAC donde se observa dilatación global del sistema ventricular. Se repite la misma con medio de contraste intravenoso, en el cual se reporta una imagen hiperdensa en cuarto ventrículo. Se hace el diagnóstico de lesión espacio ocupante de cuarto ventrículo e hidrocefalia.



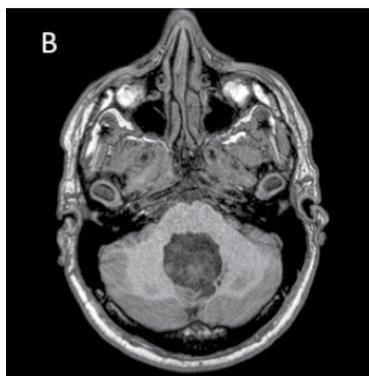


Figura 1. A y B. Las imágenes de RMN revelan una lesión de composición mixta que involucra cuarto ventrículo.

Se decide en sesión general de neurocirugía del HCG realizar un abordaje suboccipital, en el cual la resección tumoral de forma macroscópica fue completa, y se realiza una ventriculostomía occipital izquierda. Durante el post operatorio inmediato el paciente curso con alteraciones motoras y del estado de la conciencia, soporte ventilatorio mecánico, cifras de presión arterial elevadas, nistagmos vertical. El cuadro clínico del paciente se ve complicado debido a una bronconeumonía nosocomial, se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro. Como parte de su abordaje se decidió realizar una traqueostomía, y una Gastrostomía Percutánea guiado por endoscopía digestiva alta. Durante su evolución el paciente presentó hidrocefalia obstructiva, por lo que se decide realizar una Derivación Ventrículo Peritoneal lamboidea derecha tipo Pudenz a presión baja. Se traslada el paciente al Centro Nacional de Rehabilitación (CENARE) en Marzo del 2014, en condición clínica de apertura palpebral espontánea, no atendiendo al llamado, localizando con el miembro superior izquierdo.

El tejido examinado se observa macroscópicamente de color blanquecino con zonas hemorrágicas alternando con zonas de color rosado claro. De forma microscópica se observa una neoplasia formada por dos componentes, el principal caracterizado por espacios quísticos, conteniendo material eosinofílico claro y recubierto por células de escaso citoplasma, núcleos

redondos con cromatina fina, rodeado por un estroma hialinizado, con presencia de pseudorosetas. El otro componente está formado por células de apariencia astrocítica con presencia de fibras de Rosenthal y Cuerpos Granulares Eosinofílicos. Hay presencia de vasos hialinizados y microcalcificaciones.

En cuanto a la inmunohistoquímica evidenció positividad a la sinaptofisina en el componente neuronal, y a la proteína glial ácida fibrilar en el componente glial. El índice de proliferación Ki-67 fue menor del 3%.

Todos estos hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos, correlacionados con la imagenología y clínica, son consistentes con un Tumor Glioneuronal formador de rosetas del cuarto ventrículo, grado I de la OMS.

En su último control a la fecha de la investigación del caso, realizado en Junio 2014, el paciente se encontraba con una condición clínica de adecuada evolución, siguiendo órdenes, movilizándolo las cuatro extremidades, con alteración del VII par craneal, y crisis convulsivas de forma ocasional; con tratamiento antihipertensivo y anticonvulsivante. Además de una TAC control en la cual se reporta un sistema ventricular pequeño, sin datos de disfunción de la DVP, sin sangrado, sin isquemia, sin datos que sugiriesen hipertensión intracraneana

Discusión.

Clínica del TGFR.

Los hallazgos clínicos típicamente se describen como cefalea, evidenciando la hidrocefalia obstructiva, y en algunos casos ataxia. 1-4, 6-8 Se ha descrito de forma ocasional cervicalgia. Existen casos asintomáticos, en los que el hallazgo ha sido incidental por imágenes. 2,7

Diagnóstico.

La sospecha inicial es dada por la historia clínica que correlaciona la cefalea crónica, y los hallazgos al examen físico que nos sugieren un aumento de la presión intracraneana. 2

De forma macroscópica se evidencia mediante los estudios de imágenes, que típicamente describe el crecimiento tumoral involucrando principalmente cerebelo y pared o piso del cuarto ventrículo. La constante es el componente intraventricular, ocasionalmente con extensión acueductal. 7

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el estudio histopatológico, caracterizado por una arquitectura bifásica, neurocítica y glial; apoyado por la inmunohistoquímica. 1-4, 6-8

El componente neurocítico consiste en una población uniforme de neurocitos formando rosetas neurocíticas (como anillos de matrices de núcleos neurocíticos alrededor de delicados núcleos de neuropili eosinofílicos), y/o pseudorosetas perivascularas (delicados procesos celulares irradiando hacia vasos). Ambos vistos longitudinalmente, parecen organizados de forma columnar. 3, 5, 7

Las células de los tumores neurocíticos tienen núcleos esféricos con cromatina fina granular y discretos nucleólos, escaso citoplasma, y procesos citoplasmáticos delicados. Éstas estructuras neurocíticas yacen en una matriz parcialmente microquística y mucinosa. 7 El componente glial típicamente domina, y en la mayoría de áreas se parece a un astrocitoma pilocítico. 3, 5, 7 Las células de tumores astrocíticos tienen forma de huso a estrelladas, con núcleos con forma elongada a oval, y cromatina moderadamente densa. Los procesos citoplasmáticos usualmente forman un fondo con textura fibrilar parcialmente compacta. En áreas el componente glial puede ser microquístico conteniendo células parecidas a oligodendrogliá, redondas a ovaladas con halos perinucleares ocasionales. 7

Se puede encontrar fibras de Rosenthal, cuerpos granulares eosinofílicos, microcalcificaciones, depósitos de hemosiderina. 6, 7

En general, la celularidad es baja. La necrosis y mitosis están ausentes. 7

Los vasos pueden tener paredes delgadas o dilatadas o hialinizadas. También se puede ver vasos trombosados o vasculatura glomeruloide. 7

Células ganglionares ocasionalmente presentes, pero adyacente a la corteza cerebelar perilesional usualmente no muestra cambios displásicos. 7

En cuanto a la inmunohistoquímica característica, la Sinaptofisina es positiva 2-4, 7 en los centros de rosetas neurocíticas y en los neuropili de las pseudorosetas perivascularas. MAP-2 y enolasa neuroespecífica en citoplasma y procesos neurocíticos de células neurocíticas tumorales. 7 GFAP y s-100 en el componente glial. 4, 7

La mitosis está ausente, y el Ki-67 bajo, menor del 3%. 7

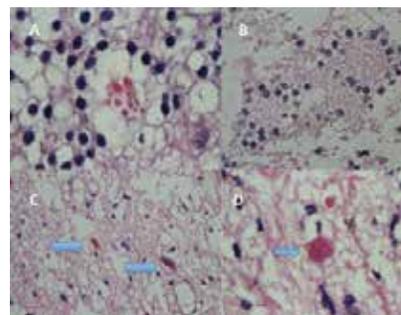


Figura 2. A y B. Zonas de rosetas y pseudorosetas. C: cuerpos de Rosenthal (flechas) D: Cuerpo Granular eosinofílico (flecha).

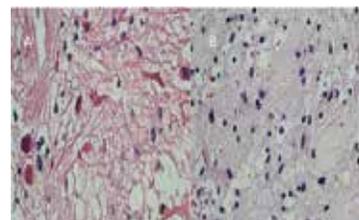


Figura 3. A y B: zonas astrocíticas.

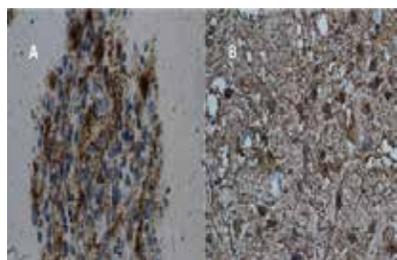


Figura 4. Inmunohistoquímica.

A: positividad a la sinaptofisina en el componente neuronal B: positividad a la proteína glial acídica fibrilar en el componente glial.

Con respecto a la susceptibilidad genética, se ha asociado un caso a la malformación Chiari tipo I. No hay más evidencia de asociación con algún síndrome tumoral familiar. 7

Pronóstico.

El desenlace en cuanto a supervivencia de estos tumores benignos es favorable, pero lamentablemente se ha reportado en la mitad de los casos déficit discapacitante postoperatorio. Se han reportado algunas recurrencias, por lo que se sugiere seguimiento a largo plazo. 4, 7, 9

Tratamiento.

En la mayoría de los casos, aparenta ser curable a través de la resección quirúrgica. 5, 8

Conclusión.

El caso descrito en este artículo se ajusta perfectamente con lo descrito en la revisión bibliográfica que se realizó.

El caso que ha sido compartido en este artículo pretende recordar una entidad tumoral descrita, y por lo tanto, aceptada recientemente por la OMS, la cual es poco común, aparentando que existe una muy baja tasa de incidencia general, la cual es realmente reciente, en

cuanto a recolección de datos. Y a la vez, nos hace pensar en la alta probabilidad de la existencia de casos previos, clasificados dentro de otra categoría.

Contribuciones.

Ambos autores contribuyeron de la misma forma en la búsqueda de material, y realización de este artículo.

Conflictos de interés.

Nada por declarar.

Referencias.

1. Brem Henry, Sawaya Raymond, Chiocca E. Antonio. Youmans Neurological Surgery. 6th Edition. Volumen 2 Oncology. Section V Oncology. Fisher James L, Wrench Margaret, Wiemels Joseph L, et al. Chapter 106 Epidemiology of Brain Tumors. Elsevier Saunders. Philadelphia, United States 2011. Pp 1180.
2. Brem Henry, Sawaya Raymond, Chiocca E. Antonio. Youmans Neurological Surgery. 6th Edition. Volumen 2 Oncology. Section V Oncology. Shapiro William R. Chapter 108 Clinical Features: Neurology of Brain Tumor and Paraneoplastic Disorders. Elsevier Saunders. Philadelphia, United States 2011. Pág.1202.
3. Ellison D, Love S., Chimelli L., et al. Neuropathology: A Reference text of CNS pathology. Third edition. Elsevier 2013; pág 748.
4. Fomekong E., Duprez T., Godfraind C., et al. A Rosette-Forming Glioneural Tumor of the Fornix: Early Recurrence After Gross Total Resection and Review of the Literature. World Neurosurgery, 2013; Vol. 80, Issue 5: 668-668.
5. Gray Françoise, Duyckaerts Cahrls, De

Girolami Umberto. Escourolle and Poirier's. Manual of Basic Neuropathology. Fifth edition. Oxford university press. 2014. Pág. 39.

6. Johnson Mahlon, Pace John, Burroughs Judy. Fourth ventricle rosette-forming glioneuronal tumor. Case report. Journal of Neurosurgery July 2006; Vol. 105; No 1: 129-131.

7. Louis David N., Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wretler, Webster K. Cave Nee. WHO classification of tumors of the central nervous system. 4th edition. 2007. International Agency for Research on Cancer. (IARC) Lyon 2007; pp 115-116.

8. Norden A., Chheda M., Wen P. Uncommon brain tumors. Wolters Kluwer editorial. Mayo 2014. <http://www.uptodate.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/contents/uncommon-brain-tumors?source=machineLearning&search=tumor+glioneuronal+for+mador+de+rosetas&selectedTitle=1%7E150§ionRank=1&anchor=H2#H10>. Acceso a través de SIBDI, el 09 Setiembre 2014.

9. Zanabria Ortiz Robert, Domínguez Báez José, Lazo Fernández Eglis, Sánchez Medina Yanire, Gómez Peral Luis, Pérez del Rosario Pedro. Tumor glioneuronal formador de rosetas del cuarto ventrículo. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Neurocirugía. Sociedad Española de Neurocirugía, Elsevier España. Julio-Agosto 2013; Vol. 24, Issue 4: 172-177.

Xantogranuloma: reporte de caso y revisión bibliográfica

Xanthogranuloma: a case report and review of literature

Viviana Calderón Molina¹ Fernando Alvarado Calderón²

Resumen

Se trata de un paciente masculino de 63 años, referido de la provincia de Limón al Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (HCG). Presentaba historia de seis meses de evolución de trastornos cognitivos como pérdida de la memoria, disminución de fuerza muscular en las cuatro extremidades, que durante las 72 horas previas había progresado, con la presentación también de dislalia. Se le realiza una Tomografía Axial Computarizada (TAC), la cual evidencia una lesión heterogénea, con leve hiperdensidad en el hemisferio cerebeloso derecho, un área hiperdensa en cuarto ventrículo que se extendía al tercer ventrículo, y con edema observable en los surcos cerebrales. Con base en la clínica y los hallazgos imagenológicos, se hace el diagnóstico de una lesión espacio ocupante en fosa posterior e hidrocefalia obstructiva. En una primer intervención quirúrgica se realiza una Derivación Ventrículo Peritoneal. En una segunda cirugía se realiza resección tumoral completa a través de una craneotomía suboccipital. El paciente tuvo una adecuada evolución en el postoperatorio inmediato, posteriormente deteriora su estado clínico, además del neurológico, asocia un proceso séptico, que condujo a su fallecimiento.

En la biopsia realizada se reportaron hallazgos concordantes con un Xantogranuloma de plexos coroideos.

Palabras clave: xantogranuloma, neurocirugía, neuropatología.

Abstract

This is a 63 years old man, referred to Rafael Ángel Calderón Guardia Hospital (HCG). With a history of six-months of cognitive disorders such as memory loss, decreased muscle strength in all four extremities, that during the previous 72 hours had progressed, presenting also dislalia. The Computerized Tomography (CT), reveal a heterogeneous lesion with slight hyperdensity in the right cerebellar hemisphere, a hyperintense area in the fourth ventricle extending to the third ventricle, and observable edema in cerebral sulci. Based on clinical and imaging findings, the diagnosis of a space occupying lesion in the posterior fossa and obstructive hydrocephalus is made. In a first surgical intervention a Ventricle Peritoneal Shunt (VPS) is performed. In a second surgery complete tumor resection is achieved through a suboccipital craniotomy. The patient had a satisfactory outcome in the immediate postoperative, further his clinical status deteriorates, in addition to the neurological condition, associated a septic process, which led to his death.

Biopsy reported findings consistent with a Xanthogranuloma.

Keywords: xanthogranuloma, neurosurgery, neuropathology.

1. Médico General.
Hospital Maximiliano Peralta Jiménez.
2. Médico Asistente Especialista Patología, Servicio de Patología, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Correspondencia:
vivicalmo@gmail.com

Introducción

Los Xantogranulomas del Sistema Nervioso Central (SNC) representan un

grupo de tumefacciones inusuales y poco entendidas. 2, 5 Usualmente se asocian con los plexos coroideos de los ventrículos laterales, pero también pueden ocurrir en el

tercer ventrículo.²

Fueron descritos inicialmente por Blumer en 1902.⁴ En descripciones previas se les aplicaba el término de xantoma o granuloma de colesterol. Los granulomas de colesterol del ápex petroso son histológicamente semejantes, y pueden estar relacionados con los xantogranulomas.²,

A pesar de que los xantogranulomas representan un grupo heterogéneo de lesiones, son uniformemente benignos. La mayoría son asintomáticos, y son hallados de forma incidental en imágenes. Las lesiones sintomáticas son raras, y los síntomas son ocasionados por efecto de masa.^{2, 4, 5} La incidencia en autopsia es aproximadamente entre 1.6% a 7%.^{2, 4, 5} Se han reportado casos en todas las edades, con una edad media de 50 años.²

Caso clínico.

Se trata de un paciente masculino de 63 años, diestro, referido de Guápiles al HCG. Con historia de seis meses de evolución de trastornos cognitivos como pérdida de la memoria, disminución de fuerza muscular en las cuatro extremidades, que durante las 72 horas previas había progresado, con la presentación también de dislalia. Se le realiza una TAC, la cual evidencia una lesión heterogénea, con leve hiperdensidad en el hemisferio cerebeloso derecho, un área hiperdensa en cuarto ventrículo que se extendía al tercer ventrículo, y con edema observable en los surcos cerebrales.



Figura 1. A y B. Las imágenes de RMN muestran una lesión en cuarto ventrículo que se extiende a tercer ventrículo y a la región pineal.

Con base en la clínica y los hallazgos en imágenes se hace el diagnóstico de una lesión espacio ocupante en fosa posterior e hidrocefalia obstructiva.

Se realiza exámenes de marcadores tumorales y virus inmunodeficiencia humana (VIH), todos resultando negativos. En una primer intervención quirúrgica se realiza una Derivación Ventrículo Peritoneal. En una segunda intervención se realiza resección tumoral completa a través de una craneotomía suboccipital. En el postoperatorio el paciente cursa con soporte ventilatorio mecánico, taquicardia, hipertensión arterial súbita, sin cambios neurológicos. Se le realiza una TAC control la cual muestra resección tumoral completa, sangrado en el sistema ventricular y en la cisterna cuadrigeminal, y un área de isquemia mesencefálica derecha.

Desarrolla una insuficiencia renal aguda, anemia normocítica normocrómica, trastorno hidroelectrolítico, y una bronconeumonía nosocomial. Se realiza traqueostomía percutánea y una gastrostomía percutánea endoscópica como parte de su abordaje. Deteriora su estado clínico, además del neurológico, no responde al llamado, no hay apertura palpebral espontánea, pupilas puntiformes, no hay respuesta motora, se presenta febril, diaforético, con reactantes de fase aguda en aumento, hipotensión arterial refractaria a vasopresores. Finalmente el paciente fallece debido a shock séptico.

La biopsia reportó una lesión compuesta por tejido fibroso rodeado de infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear, asociado a numerosos macrófagos espumosos, observando también múltiples células gigantes multinucleadas. Además en el centro de la lesión se observa una zona hialina con hendiduras de cristales de colesterol. Se realizan tinciones por hongos y micobacterias, resultando negativas. Se diagnostica Xantogranuloma de plexos coroideos.

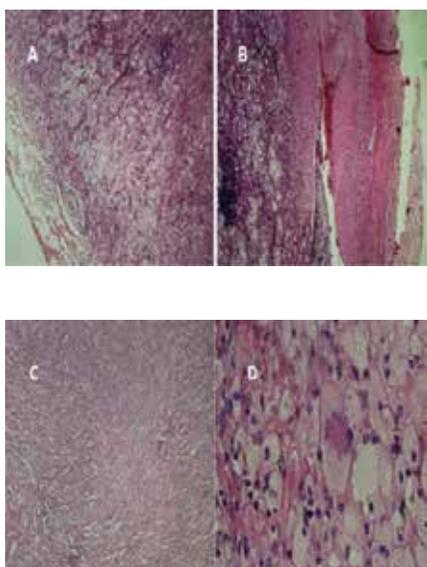


Figura 2. A y B. Periferia de la lesión con

presencia de células espumosas e infiltrado inflamatorio mononuclear. B. Se observa parte de la corteza cerebelosa. C. Centro de la lesión con tejido fibroso y hendiduras de los cristales de colesterol. D. Células espumosas y célula gigante multinucleada

Discusión.

Histopatología.

Los xantogranulomas de ventrículos laterales, tercer ventrículo y los granulomas de colesterol del ápex petroso, tienen varias características en común. Las tres lesiones se componen de reacciones granulomatosas que contienen células espumosas o depósitos de colesterol en forma de hendiduras de colesterol. 2, 5, 12 Las células espumosas se parecen a células epiteliales descamadas, y son morfológicamente indistinguibles de macrófagos cargados de lípidos. Usualmente entremezclado con las células que contienen lípidos, hay depósitos de hemosiderina u otros componentes de la descomposición sanguínea. 2, 3, 12 Alrededor de estos elementos hay una reacción inflamatoria compuesta por macrófagos, células gigantes multinucleadas, infiltrados linfocíticos, células plasmáticas, granulocitos eosinofílicos, calcificaciones con cuerpos de psammoma, y un estroma fibroso. 2, 3, 5 En el pasado los términos Xantogranuloma y xantoma se utilizaban de manera indistinta, pero de forma más reciente el término xantoma se usa para indicar agregados de células espumosas o células de xantoma en el estroma del plexo coroideo sin la reacción granulomatosa, productos de hemorragia, colesterol, calcificaciones o cuerpos de psammoma.²

El Xantogranuloma típico en el glomus del plexo coroideo de los ventrículos laterales usualmente es bilateral, y generalmente no

contiene elementos epiteliales o quísticos. De forma comparativa, los xantogranulomas del tercer ventrículo son asociados frecuentemente con quistes coloides o contienen componentes quísticos. El componente quístico consiste en células epiteliales rodeando el fluido quístico que usualmente es positivo para mucicarmín y ácido periódico de Schiff, un patrón típico para un quiste coloide. El contenido del quiste puede ser bastante variable, desde un fluido hemorrágico hasta amarillo cargado de colesterol.²

Se han reportado xantogranulomas histológicamente similares a los encontrados en los ventrículos en la región selar, así como en el ápex petroso. Se diferencian de craneofaringiomas, papilar o adamantinomatoso, justamente por la presencia de cambios xantogranulomatosos. Estas lesiones exhiben hendiduras de colesterol, infiltrados celulares linfoplasmáticos, depósitos de hemosiderina, fibrosis, células gigantes de tipo cuerpo extraño. También se encontró que hay diferencia histológica con los ameloblastomas.^{2,8}

Los granulomas de colesterol del ápex petroso comparten características histológicas con el Xantogranuloma. Estas lesiones, que se pueden manifestar como una masa en el ángulo cerebelopontino; están compuestas histológicamente por una reacción de granulación inflamatoria con células gigantes multinucleadas alrededor de hendiduras y cristales de colesterol. En casi todos los casos se ha encontrado productos por hemorragia, y la destrucción ósea es común como resultado del crecimiento.² Los hallazgos de inmunohistoquímica en este tipo de lesión no son realmente importantes.

Patogénesis.

La patogénesis es desconocida. 2, 4, 5, 12 Shuangshoti y Netsky propusieron que los xantogranulomas surgen de una respuesta inflamatoria de un macrófago y células gigantes de tipo cuerpo extraño en respuesta a lípidos y probablemente productos de hemorragia también. Se propone que el lípido surge de células epiteliales descamadas que entran en el estroma de los plexos coroideos y degeneran. 2, 4 Wolf y colaboradores, así como Ayres y Haymaker, propusieron que las células epiteliales descamadas no son de origen neuroepitelial, sino que se originan de una fuente leptomeníngea. Adicionalmente, Hadfield y colaboradores, así como Shuangshoti y asociados, sugirieron que la hemorragia puede ser un factor importante en la patogénesis de la reacción granulomatosa. En adición, para las lesiones de tercer ventrículo asociadas con quistes coloides, Hadfield y colaboradores, propusieron que el mismo material coloide puede incitar a la reacción granulomatosa.²

Se cree que los xantogranulomas y granulomas de colesterol pueden ser una reacción generalizada a la sangre y otros productos irritantes como coloide, y pueden ser un punto final común inflamatorio, para una variedad de causas.²

Clínica.

La mayoría son asintomáticos. Los pacientes que presentan sintomatología tienen un rango diverso de síntomas iniciales, usualmente relacionado con el efecto de masa. Para lesiones asociadas a los ventrículos, el hallazgo clínico más serio es la hidrocefalia secundaria a la obstrucción ventricular. Esto ocurre de forma más frecuente con los xantogranulomas de tercer ventrículo. 2, 4,

5 Los pacientes con tumores benignos en ventrículos laterales y tercero, están en riesgo de muerte súbita, sobre todo los localizados en tercer ventrículo, al causar hemorragia intraventricular, herniación o hematomas masivos que conduzcan a inhibición hipotalámica.^{2, 4, 5, 12}

Diagnóstico.

Hallazgos imagenológicos.

Usualmente son hallazgos incidentales. Los xantogranulomas tienen un contenido heterogéneo. La TAC usualmente muestra una masa discreta, redondeada, asociada a los glomus. Puede ser isodensa, ligeramente hiperdensa, o de densidad mixta.² Calcificaciones punteadas son comunes. Las lesiones pueden reforzarse de forma homogénea, heterogénea, o no hacerlo. También se ha reportado hipodensidad central, y atenuación central baja con medio de contraste. Estos hallazgos en la TAC lo hacen difícil de diferenciar de un quiste coloide.²

La resonancia magnética es igual de inconsistente. Se sugiere que pueden mostrar hipointensidad en T2, isointensidad o hiperintensidad en T1, reforzamiento homogéneo por contraste en T1. También se ha descrito lesiones hiperintensas en T1 y T2, así como lesiones isointensas en T1 e hiperintensas en T2 con contraste.^{1, 2, 11}

Por lo tanto, la diversa gama de hallazgos hace la diferenciación entre xantogranulomas y tumores ventriculares o quistes coloides difícil a través de imágenes.^{2, 4, 5}

El diagnóstico definitivo se consigue a través del estudio histológico, con las características anteriormente descritas.

Tratamiento.

A pesar de ser generalmente lesiones benignas, existe el riesgo de muerte súbita por herniación e hidrocefalia obstructiva. Además se pueden desarrollar hematomas masivos en los xantogranulomas, causar disfunción hipotalámica y conducir a la muerte.^{2, 4, 5} Por éstas razones las lesiones de tercer ventrículo y ventrículos laterales deben ser removidas quirúrgicamente. A pesar de que quistes coloides han sido aspirados de forma exitosa con punción estereotáctica, los xantogranulomas quísticos son más difíciles de aspirar debido a que tienen una pared más gruesa, el fluido es más viscoso y tienen mayor tendencia a sangrar.^{2, 10} Por lo tanto, la extirpación radical debe ser el tratamiento de elección.^{2, 4, 6} Se han utilizado abordajes transcortical y transcallosal de forma exitosa para lesiones del tercer ventrículo.²

Pronóstico.

Se ha reportado ausencia de recurrencia.⁹

Conclusión.

A pesar de que los xantogranulomas son lesiones benignas, no deben sub estimarse, debido a que pueden resultar en condiciones discapacitantes, o llevar hasta la muerte.^{5, 12} En individuos asintomáticos se debe realizar seguimiento, y valorar si requieren cirugía basado en su locación, síntomas y aspecto en la RMN,^{4, 5} a pesar de que su diagnóstico preoperatorio se dificulta debido al poco conocimiento que existe aún con respecto a la historia natural de los xantogranulomas.^{7, 12}

Contribuciones.

Ambos autores contribuyeron de la misma forma en la búsqueda de material, y realización de este artículo.

Conflictos de interés.

Nada por declarar.

Referencias.

1. Agarwal A., Agarwal K., Lee HK. Xanthogranuloma of the sellar región. A case report. *Journal of Neuroradiology*. May 2012; 25(2); 181-4.

2. Brem Henry, Sawaya Raymond, Chiocca E. Antonio. *Youmans Neurological Surgery*. 6th Edition. Volumen 2 Oncology.. Section V Oncology. Hua S., Clatterbuck R., Stern B, et al. Chapter 151 Sarcoidosis, Tuberculosis and Xanthogranuloma. Elsevier Saunders. Philadelphia, United States 2011. Pp 1719-1720.

3. Jung CS, Schanzer A, Hattingen E, et al. Xanthogranuloma of the sellar region. *Acta Neurochir (Wien)*. Apr 2006; 148(4); 473-7.

4. Manish K, Ashish S, Arvind Rishi, et al. Symptomatic bilateral cerebellar mass lesions: An unusual presentation of intracranial xanthogranuloma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2008-12-01, Volume 15, Issue 12, Pages 1401-1404. Copyright 2007 Elsevier Ltd.

5. Moreau E., Lefrancq T., Saint-Martin P. Incidental bilateral xanthogranuloma of the lateral ventricles at autopsy- A case report. *Journal of Forensic and Legal Medicine*,

2013-08-01. 2013 Elsevier Ltd and Faculty of Forensic and Legal Medicine. Volume 20, Issue 6, Pages 647-6.

6. Muller HL, Gebhardt U, Faldum A, et al. Xanthogranuloma, Rathke's cyst, and childhood craniopharyngioma: results of prospective multinational studies of children and adolescents with rare sellar malformations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Nov 2012; 97 (11); 3935-43.

7. Nishiuchi T, Murao K, Imachi H, et al. Xanthogranuloma of the intrasellar región presenting in pituitary dysfunction: a case report. *J Med Case Rep*- 2012; 6 (); 119.

8. Paulus W, Honegger J, Keyvani K, et al. Xanthogranuloma of the sellar region: a clinicopathological entity different from adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol*. Apr 1999; 97(4); 377-82.

9. Pavón de Paz I, Peálver Talavera D, Olvar Roldán J, et al. Sellar xanthogranuloma. *Endocrinol Nutr*. Feb 2008; 55(2); 102-6.

10. Tatter SB, Ogilvy CS, Golden JA, et al. Third ventricular xanthogranulomas clinically and radiologically mimicking colloid cysts. Report of two cases. *Journal of Neurosurgery*. Oct 1994; 81(4); 605-9.

11. Yamada K., Miura M, Miyayama H., et al. Symptomatic solitary xanthogranuloma occupying the cavernous sinus. Case report. *Journal of Neurosurgery*. Feb 2001; 94 (2); 322-6.

12. Zhuo-Hao Liu, Weng-Ching Tzaan, Yih-Ying Wu, et al. Sellar xanthogranuloma manifesting as obstructive hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2008-08-01, Volume 15, Issue 8, Pages 929-933. Copyright 2007 Elsevier Ltd.

Epidemiología de las lesiones metastásicas cerebrales en los Servicios de Neurocirugía y Patología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el período 2000 al 2012

Epidemiology of brain metastatic lesions in the Departments of Neurosurgery and Pathology of the Hospital Dr. Rafael Angel Calderon Guardia in the period 2000 to 2012

Alexander Petgrave Pérez¹, Lindy González Solís², José Díaz Mazariegos³, Fernando Alvarado Calderón⁴, Alejandro Vargas Román⁵

1. Médico Residente de Neurocirugía, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

2. Enfermera Profesional, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

3. Médico Epidemiólogo, Área de Salud de Puerto Viejo de Sarapiquí, Heredia.

4. Fernando Alvarado Calderón, Médico Asistente Especialista Patólogo, Servicio de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

5. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Sección de Neurociencias, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. Coordinador Nacional Posgrado Neurocirugía.

Correspondencia: garrypetgrave@hotmail.com.

Resumen

Objetivo: Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con lesiones metastásicas cerebrales que fueron operados por el servicio de Neurocirugía en el Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia (HCG), en el período 2000 al 2012.

Antecedentes: Las metástasis cerebrales originadas de neoplasias primarias extraneurales son cada vez más frecuentes en el sistema de salud costarricense, debido probablemente al incremento en la sobrevivencia de los pacientes que presentan alguna enfermedad neoplásica. Por otra parte, es común que el diagnóstico de una lesión metastásica cerebral sea la primera manifestación de la presencia de un tumor primario.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal y con análisis retrospectivo, en los servicios de Neurocirugía y de Patología del HCG, en donde se incluyeron a todos los pacientes con lesiones metastásicas cerebrales operados durante el período 2000 al 2012. Se utilizaron como fuente los registros médicos de la población definida, cuyo diagnóstico histopatológico confirmara una lesión metastásica.

Resultados: La población estudiada fue de 84 pacientes con metástasis. De ellos, un 54,8% fueron varones y 45,2% fueron mujeres. La edad mínima registrada fue de 16 años, la máxima de 79 años. Los sitios de metástasis más frecuentes fueron: pulmón,

Abstract

Objective: To describe the epidemiological profile of patients with metastatic brain lesions who were operated in the Department of Neurosurgery in the Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia (HCG), in the period 2000-2012.

Background: Brain metastatic lesions are becoming more frequent in the Costa Rican health system, probably due to the increase in the survival of patients who have neoplastic disease. Moreover, it is common that the diagnosis of the brain lesion be the first evidence of the presence of a primary malignancy.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional and retrospective trial was performed by the Departments of Neurosurgery and Pathology of the HCG. All the patients with brain metastatic lesions operated during the period 2000 to 2012 were included. The source for the information was the medical records of the defined population, with a histopathological confirmation of a metastatic lesion.

Results: The studied population included 84 patients with brain metastasis. Of those ones, 54.8% were male and 45.2% were female. The younger patient was 16 years old and the oldest was 79. The more frequent sources of primary cancers were lungs, hematic, breasts and skin. It was not possible to determine the origin of the neoplasm in 26.2% of the individuals, due to lack of records of these patients. The most prevalent location was supratentorial. Regarding

hematopoyético, mama y piel. No se logró determinar el origen primario en un 26,2% de la población, por falta de los expedientes clínicos de los individuos. En cuanto a localización encefálica, fue más prevalente la supratentorial. Con respecto a la clasificación por el diagnóstico obtenido en biopsias, en su mayoría correspondieron a carcinomas.

Conclusiones: El análisis de los datos obtenidos demuestra que el origen de las metástasis cerebrales son, con mayor frecuencia, originadas en el pulmón, sistema hematopoyético o mama. Con respecto a la distribución por género, se encontró un ligero predominio del sexo masculino. Un porcentaje importante de lesiones se diagnosticaron en pacientes con síntomas neurológicos, en los que se desconocía la presencia de alguna lesión maligna previamente.

Palabras clave: metástasis, epidemiología, neoplasia cerebral.

diagnosis according to the biopsy results, the most prevalent lineage corresponded to carcinomas.

Conclusions: Analysis of the obtained data shows that the origin of brain metastasis is more frequent from the lung, hematopoietic system or breast. Regarding gender, there is a slight male predominance in this study. A significant percentage of lesions were diagnosed in patients with neurological symptoms who had no previously diagnosed malignancy.

Keywords: metastasis, epidemiology, brain cancer.

Introducción

Las lesiones metastásicas cerebrales (MC) son tumores que se originan fuera del sistema nervioso central (SNC) y se diseminan a este por vía hematogena, por invasión directa desde los tejidos adyacentes o por embolismos tumorales. Se considera que las MC constituyen la complicación neurológica más frecuente del cáncer, así como una importante causa de morbimortalidad.¹⁻⁵

Los tumores metastásicos son las neoplasias más comunes del SNC en adultos, se considera que son de cinco a diez veces más comunes que los cánceres cerebrales primarios y por lo general, su pronóstico es reservado.^{1,2,4,6,7}

Debido al subdiagnóstico o por inexactitud en el registro médico, se calcula que la incidencia real es mayor a la reportada en la literatura general (alrededor de 11 casos

por 100 000 habitantes por año). Las autopsias de pacientes que mueren por cáncer arrojan una incidencia de hasta un 25% de metástasis al SNC. La incidencia de MC se incrementa desde <1 caso por 100 000 en menores de 25 años, hasta >30 por 100 000 alrededor de los 60 años. Alrededor de un 30% de los pacientes adultos y 6-10% de los niños con cáncer presentarán MC.¹

Un impacto directo en la estadística de aumento de diagnósticos de las metástasis en SNC se produce por la utilización de la resonancia magnética (RM), con la cual hay incluso hallazgos incidentales. Otro elemento que influye en los números es el tratamiento multimodal para el cáncer sistémico, así como de las mismas metástasis, pues se prolonga el promedio de supervivencia de estos pacientes.¹

En Costa Rica, no hay estudios relacionados con el comportamiento epidemiológico de los tumores cerebrales

y como consecuencia, tampoco hay información con respecto a la epidemiología de las lesiones metastásicas a nivel de encefálico. Sin embargo, en el año 2000, Lozada y colaboradores describieron, en el Hospital México (HM), los resultados histopatológicos de todos los tumores intracraneales operados en ese centro, desde enero hasta noviembre del año 1999. Hubo un total de 75 pacientes operados, de los cuales solo el 4% correspondieron a lesiones metastásicas. Además, Escoc y colaboradores, en 2009, reportaron un caso de metástasis de melanoma.¹⁴⁻¹⁵

El origen primario más frecuente de las MC en adultos, según la Organización Mundial de la Salud, (OMS), en orden decreciente es: cáncer de pulmón (30-60% de los casos), cáncer de mama (10-30%), melanoma (5-21%), tumores renales y de colon. En niños, en orden decreciente, corresponden: leucemia, linfoma, sarcoma osteogénico, rhabdomyosarcoma y sarcoma de Ewing.¹

La localización más frecuente de las MC son los hemisferios cerebrales, principalmente en zonas arteriales limítrofes y en la unión entre la corteza y la sustancia blanca, sobretodo en el lóbulo parietal. Este nivel supratentorial representa alrededor de un 80% de los casos; cerca de un 15% de las lesiones se encuentran en el cerebelo y aproximadamente un 5% en tallo cerebral. Otros sitios intracraneales menos frecuentes incluyen la duramadre y las leptomeninges. Un poco menos de la mitad de los casos son lesiones encefálicas únicas.^{1,7}

De las MC provenientes de cáncer de pulmón, la variante histológica predominante fue el carcinoma epidermoide, presente en una tercera parte de estos cánceres metastásicos, seguido por el carcinoma

mixto, en alrededor de un 24%. Finalmente, el carcinoma epidermoide combinado con adenocarcinoma representa alrededor de un 17%.⁶

Los síntomas y signos clínicos de las lesiones metastásicas generalmente se producen por el aumento de la presión intracraneana (cefalea, náuseas, vómitos en proyectil, VI par falsamente localizador), o por el efecto local de compresión sobre el tejido cerebral sano (déficit o focalización neurológica, crisis convulsivas).^{1,7}

A pesar de representar lesiones ocupantes de espacio, las MC no son los tumores intracraneales que se operen con mayor frecuencia. Se estima que solamente alrededor del 20-25% de las metástasis llegan a tener indicación quirúrgica.^{2,3,5,7,8}

La sobrevida de los pacientes con MC depende del control que se tenga de la enfermedad neoplásica primaria, así como el diagnóstico y el abordaje oportuno de los sitios de metástasis. Esta sobrevida está directamente relacionada con las terapias complementarias a la cirugía, como por ejemplo, la radioterapia y la braquiterapia, así como de la mejor comprensión existente sobre el comportamiento biológico y epidemiológico de los tumores metastásicos.^{5,6,10-13}

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal en los servicios de neurocirugía y patología del Hospital Calderón Guardia (HCG), de todos los pacientes con MC operados durante el período 2000 al 2012. Se utilizaron como fuente los registros médicos de todos los pacientes operados por el servicio de neurocirugía, cuyo diagnóstico de

egreso fue MC, durante el período de estudio definido, con un reporte histopatológico que confirmara el diagnóstico (lesión metastásica cerebral definida o inespecífica, Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 793 o CIE 794, respectivamente).

Se estableció como criterio de exclusión el registro médico incompleto del caso, que no permitiera la recolección de toda la información clínica, quirúrgica o histopatológica de interés. La población total después de la localización, revisión, inclusión y exclusión de expedientes fue de 84 casos.

Con respecto a las variables de estudio, se recolectaron datos demográficos como edad y género, el año del diagnóstico de MC, sitio anatómico de las metástasis (separadas como supratentoriales e infratentoriales). Las lesiones infratentoriales se registraron como lesiones de fosa posterior, mientras que las lesiones supratentoriales se dividieron según el lóbulo cerebral afectado. Se incluyó además el diagnóstico obtenido en la biopsia, así como la localización del tumor primario.

El procesamiento estadístico se realizó con los sistemas SpSS 7.0 para Windows 7, con el cual se analizaron las variables a través de estadística descriptiva simple, mediante el uso de distribuciones de frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

De los 84 pacientes con MC incluidos en el estudio, el 54.8% fueron varones y 45.2% mujeres, lo cual no representó una diferencia por género significativa. La edad promedio del grupo fue de 55 años, con un rango entre los 16 y los 79 años. Con respecto a la edad del diagnóstico, la mínima registrada fue de 16 años, mientras que la edad máxima fue de 79 años. Según el grupo etáreo, un 8.3% de

los casos se encontraban entre 15 y 35 años, un 39.3% entre los 36 y 55 años, en tanto que el grupo de 56 a 79 años constituyó un 52.4%. (Ver Gráfico #1).

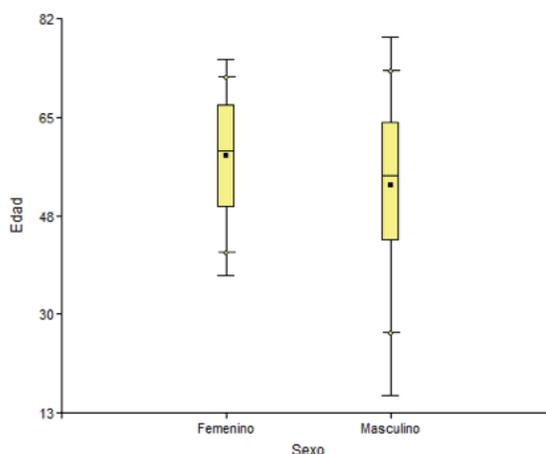


Gráfico 1. Distribución de las de las lesiones metastásicas cerebrales por edades Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012

En la Tabla número 1 se revisa la distribución de frecuencia de los diagnósticos de MC por cuatrienios, donde se divide el período de estudio en tres tramos. Se aprecia como se mantiene similar la incidencia del diagnóstico en estos segmentos de tiempo.

Año	n	%
2000-2004	30 3	5.7
2005-2008	24 2	8.6
2009-2012	30 3	5.7
Total	84 1	00

Tabla 1. Distribución de la frecuencia de diagnóstico de las MC según año del diagnóstico, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012.

Al analizar la frecuencia de MC según el origen del tumor primario, se encontró que la fuente identificada predominante correspondió a pulmón, en un 17.9% de los casos, seguido por el sistema hematopoyético, en un 14.3%. Mama representó el tercer lugar, con un 10.7%; mientras que piel tuvo un 8.3% de responsabilidad. No se logró determinar el origen del tumor primario en un 26.2% de los casos, principalmente por falta de un registro adecuado. Ver Tabla 2.

Origen del tumor n	%	
No determinado	22 2	6.2
Pulmón 1	5	17.9
Hematopoyético 1	2	14.3
Mama 9	1	0.7
Piel 7	8	.3
Riñón	4	4.8
Testículo	4	4.8
Gastrointestinal y colon 3	3	.6
Tiroides 2	2	4
Útero	2	2.4
Timo 1	1	.2
Rinofaringe	1	1.2
Hueso	1	1.2
Ovario 1	1	.2
Total	84 1	00

Tabla 2. Distribución de las MC según origen del tumor primario, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012.

Con respecto a la localización anatómica de las lesiones metastásicas, se encontró que un 86.9% se ubicaron a nivel hemisférico o supratentorial, mientras que un 13.1% fueron infratentoriales, es decir, en fosa posterior. De las lesiones supratentoriales, se observó un predominio de localización en lóbulo frontal, en el 32.1% de los casos, seguido por el lóbulo parietal, en un 31%, en tanto que el tercer lugar en frecuencia le correspondió al

lóbulo temporal, con un 10,7%. Hubo un solo caso de localización capsular y otro aislado en el septum pellucidum. Ver Tabla 3.

Localización n	%	
Frontal	27 3	2.1
Parietal 2	6	31
Temporal 9	1	0.7
Occipital	6	7.1
Hemisférico	1	1.2
Supratentorial extraaxial	2	2.4
Septum pellucidum	1	1.2
Capsular 1	1	.2
Infratentorial 1	1	13.1
Total	84 1	00

Tabla 3. Distribución de las MC según sitio de localización encefálica, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012.

En lo que atañe a la distribución de casos por diagnóstico histopatológico, un 31% correspondieron a carcinomas, un 21.4% fueron adenocarcinomas y un 11.9% linfomas (Ver Tabla 4). De los carcinomas, el de mama presentó un 7.1% de las MC analizadas, mientras que el carcinoma epidermoide poco diferenciado de células grandes tuvo la misma frecuencia de presentación. En el grupo de los linfomas, sobresale el linfoma de células grandes fenotipo B, que estuvo presente en un 9.5% de los individuos de la población revisada. Finalmente, dentro de los adenocarcinomas, el de pulmón predominó, con un 8.3% de los casos, seguido por el adenocarcinoma papilar, con un 2.4%. (Ver Tabla 5).

Resultado histopatológico	n	%
Carcinoma	34	1
Adenocarcinoma 2	4	21.4
Linfoma	12	1.9
Melanoma 6	7	.1
Tumor germinal de testículo	2	2.4
Tumor de células gigantes de hueso	1	1.2
Histiocitoma fibroso maligno de pulmón	1	1.2
Metástasis de neoplasia de probable origen tímico	1	1.2
Sarcoma del estroma endometrial	1	1.2
Tumor de células gigantes del hueso	1	1.2
Tumor maligno de origen epitelial, probablemente metastásico	1	1.2
Total	84	100

Tabla 4. Distribución de las MC según resultado histopatológico, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012.

Diagnósticos específicos n	%	%
Adenocarcinoma no tipificado 1	3	14.3
Adenocarcinoma de colon	1	1.2
Adenocarcinoma de mama 1	1	.2
Adenocarcinoma de pulmón 7	8	.3
Adenocarcinoma papilar 2	2	.4
Carcinoma no tipificado 8	9	.5
Carcinoma de células claras de riñón 3	3	.6
Carcinoma de mama	6	7.1
Carcinoma de ovario 1	1	.2
Carcinoma de pulmón	1	1.2
Carcinoma de tiroides 1	1	.2
Carcinoma embrionario	1	1.2
Carcinoma epidermoide	4	4.8
Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado 1	1	.2
Carcinoma epidermoide poco diferenciado de células grandes	6	7.1
Carcinoma indiferenciado 2	2	.4
Linfoma de células grandes fenotipo B	8	9.5
LNH B con patrón difuso	1	1.2
LNH de células pequeñas no hendidas	1	1.2
LNH linfocítico de células pequeñas	1	1.2
LNH inmunofenotipo B de alto grado tipo BURKITT	1	1.2
Melanoma 6	7	.1
Tumor germinal de testículo	2	2.4
Metástasis de neoplasia de probable origen tímico	1	1.2
Sarcoma del estroma endometrial	1	1.2
Tumor de células gigantes del hueso	1	1.2
Tumor maligno de origen epitelial probablemente metastásico	1	1.2
Histiocitoma fibroso maligno de pulmón 1	1	.2
Total	84	100

Tabla 5. Distribución de las MC

según diagnóstico específico, Servicio de Neurociencias y de Patología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2000 al 2012. LNH: Linfoma No Hodgkin.

Discusión

El análisis de esta casuística revela que en la población analizada, el origen más frecuente de las MC son las neoplasias de pulmón, sistema hematopoyético, piel y mama. Existe una correlación con la epidemiología descrita en la literatura, con respecto a que el cáncer de pulmón es el más frecuente en originar metástasis a SNC. También coincide este estudio con que las neoplasias de mama y de piel son sitios frecuentes de origen para las MC. No obstante, se aprecia una diferencia interesante, pues en otras series de casos, las neoplasias de riñón son bastante frecuentes y no aparecen las del sistema hematopoyético, lo cual fue contrario para nuestros hallazgos.^{1,4,6-8,15-17}

Con respecto a la distribución según género, se encontró un ligero predominio de varones (54.8)% en comparación con las mujeres, que no representa diferencia estadísticamente significativa, por el tamaño de la muestra. Esto coincide con otras series de casos reportadas, en donde las MC no tienen diferencia importante de presentación según género.¹⁻³

Cuando se dividió el período de estudio en tres tramos cuatrienales, con el objetivo de revisar diferencias de incidencia de MC, se encontró que entre 2000 y 2004 fueron operados un 35.7% de los casos, al igual que en el tramo entre 2009 y 2012. Entre 2005 y 2008 hubo una menor frecuencia (28.6%) de intervenciones, pero sin diferencia estadísticamente significativa, por el tamaño de la muestra.

La mayoría de las MC se diagnosticaron por el efecto de masa que producen, pues se manifiestan como un síndrome de hipertensión intracraneal, con cefalea, mareos, vómitos y deterioro de la función neurocognitiva; o bien por la lesión focal del tejido nervioso, tal como convulsiones, déficit motor, sensitivo o hemorragia en el sitio de la lesión. (1,4). Muy rara vez se encuentran cuadros de meningitis carcinomatosa, (18) así como la pérdida súbita de la agudeza auditiva, que orienta a pensar en una invasión leptomenígea. (19) Sin embargo, en este estudio no fue posible valorar la información clínica de presentación de las MC debido a la ausencia de esta información en los registros médicos, lo que revela una deficiente recolección de datos clínicos de los casos operados analizados.^{1,4,18,19}

En relación con la ubicación de las MC a nivel del encéfalo, la gran mayoría fueron las supratentoriales, que ocuparon un 86.9% del total, mientras que las infratentoriales fueron el restante 13.1%. Lo anterior va acorde con lo reportado en otras casuísticas. De las lesiones supratentoriales, la incidencia de afectación de los lóbulos frontales (32.1%) y parietales (31%) fue prácticamente igual. En otras series se describe una preponderancia por la ubicación parietal. Los sitios de menor localización de MC fueron la cápsula interna y el septum pellucidum (1.2% en ambos casos).^{1,3,6}

Sobre el diagnóstico histopatológico, los carcinomas y adenocarcinomas ocuparon los primeros lugares, con un 34% y un 24% respectivamente. Dentro del grupo de los adenocarcinomas, el de pulmón ocupó el primer lugar, lo cual concuerda con lo publicado por Patnayak y colaboradores. En el grupo de los carcinomas, el de mama representó la mayor frecuencia dentro de este grupo. En este estudio se encontró una baja frecuencia de tumores germinales de testículo, así como de tumores de células gigantes de hueso, como fuentes primarias de metástasis al cerebro.^{16,20,21}

Conclusión

Este estudio permite establecer un perfil clínico y epidemiológico sobre el

comportamiento natural de las MC operadas en el HCG durante el período 2000-2012. Es una casuística organizada que permite obtener datos originales sobre una parte de la población nacional que ha sido atendida en este hospital público durante el período definido. Se ha podido demostrar el predominio de MC provenientes de pulmón y mama, pero sobretodo, describir como en nuestro medio las neoplasias hematopoyéticas constituyen el segundo lugar de fuentes de metástasis, a diferencia de las casuísticas de otros sitios y estudios.

Se describen además los rangos de edad de presentación de estas lesiones, con un promedio alrededor de los 55 años de edad; las ubicaciones anatómicas frontales y parietales dominantes, así como los subtipos histopatológicos preponderantes, como lo son los adenomas y carcinomas. Así, se establece una base para futuros estudios de comparación en otros centros nacionales, como también para planificar los manejos de los casos nacionales de MC.

Contribuciones:

APP, LGS y JDM realizaron la localización y revisión de expedientes, recolección de datos, análisis y presentación de resultados, así como revisión de la literatura citada. FAC y AVR colaboraron con la revisión del material y las recomendaciones de modificaciones, así como con el conocimiento histórico de los procedimientos realizados en el HCG a lo largo de la historia de los procedimientos descritos.

Conflicto de Intereses

Nada por declarar.

Referencias

1. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O et al. WHO Classification of tumors of central nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2007. P: 248.
2. Winn H, Brem H, Sawaya R et al. Youman's Neurological Surgery. Elsevier 2011. P: 1410.

3. Newton H, Jolesz F. Handbook of Neuro-Oncology and Neuroimaging. Elsevier 2008. P: 485.
4. Ruiz JL, García R. Metástasis cerebrales. Resultados de tratamiento y factores pronósticos. *Gacet Mex Oncol* 2006; 5(3): 65.
5. Poblete T, Donoso M, Holzer F. Caracterización de operados de metástasis cerebral en el Instituto de Neurocirugía Asenjo (INCA). *Rev Chil NeuroPsiq* 2008; 46(2): 101-106.
6. Caballero J, Felipe A, Toledo C et al. Consideraciones anatomopatológicas y demográficas de la metástasis intracraneal. *Rev Cubana Neurol Neurocir* 2012; 2(1): 23-7.
7. Luján M. Enfoque diagnóstico y manejo básico de las metástasis cerebrales. *Rev Colomb Cancerol* 2005; 10 (1): 61-6.
8. Lovo E, Torrealba G, Villanueva P et al. Metástasis cerebral y sobrevida. *Rev Med Chile* 2005; 133(2): 190-4.
9. Svokos K, Salhia B, Toms SA. Molecular Biology of Brain Metastasis. *Int J Molecular Sci* 2014; 15: 9519-30.
10. Gavriloic IT. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75(1): 5-14.
11. Solheim O, Torsteinsen M, Borge T. Effects of cerebral magnetic resonance imaging in outpatients on observed incidence of intracranial tumors and patient survival: a national observational study. *J Neurosurg* 2014; 120: 827-32.
12. Wernicke AG, Yondorf M, Peng L. Phase I/II study of resection and intraoperative cesium-131 radioisotope brachytherapy in patients with newly diagnosed brain metastases. *J Neurosurg* 2014; 121(2): 338-48.
13. Smith T, Lall R, Abecaissis IJ. Survival after surgery and stereotactic radiosurgery for patients with multiple intracranial metastases: results of a single-center retrospective study. *J Neurosurg* 2014; 121(4): 839-45.
14. Lozada A, Mejía M. Tumores intracraneales: frecuencia de presentación y tratamiento quirúrgico en el Hospital México Enero-Noviembre 1999. *Neuroeje* 2000; 14(2): 65-75.
15. Escoc K, Molina Y, Palavicini V. Tratamiento de metástasis cerebral tardía de melanoma maligno: presentación de un caso y revisión de literatura. *Neuroeje* 2009; 23: 10-12.
16. Patnayak R, Jena A. Metastasis in central nervous system: Clinicopathological study with review of literature in a tertiary care center in South India. *South Asian J Cancer* 2013; 2(4): 245-49.
17. Shuch B. Brain Metastasis From Renal Cell Carcinoma. *Am Cancer Soc* 2008; 113(7): 1641-46.
18. Santhosh KD. Carcinomatous meningitis in non-small lung cancer: Palliation with intrathecal treatment. *Ind J Med Ped Oncol* 2014; 35(1): 75-8.
19. Chang-Hee K. Sudden hearing loss due to internal auditory canal metástasis of Her2-positive gastric cancer: A case report. *Oncol Lett* 2014; 8(1): 394-396.
20. Girones R, Aparicio J, Roure P. Synchronous versus metachronous brain metastasis from testicular germ cell tumors (TGCT): an analysis from the Spanish Germ Cell Cancer Group data base. *Clin Trans Oncol* 2014; 16(11): 959-65.
21. Shweikeh F, Bukavina L, Saeed K et al. Brain Metastasis in Bone and Soft Tissue Cancers: A Review of Incidence, Interventions, and Outcomes. *Sarcoma* 2014; Artic ID: 475175.
22. Peterson H, Larson E, Fairbanks R et al. Gamma Knife Treatment of Brainstem Metastases. *Int J Mol Sci* 2014; 15(6): 9748-61.

Abordaje presigmoideo como acceso quirúrgico para la región anterolateral pontina y el ángulo pontocerebeloso

Presigmoidal approach as a surgical access for the anterior-lateral pontine region and the pontocerebellar angle

Manuel Gadea Nieto¹, Tze Yu Yeh Hsieh²

Resumen

Las lesiones localizadas en el ángulo pontocerebeloso o en la porción anterolateral del puente se pueden resecar a través de una gran variedad de abordajes quirúrgicos, los más frecuentes son el acceso retrosigmoideo y el translaberíntico.

Sin embargo, el abordaje presigmoideo es recomendado, porque no existe la necesidad de retraer las estructuras anatómicas relacionadas. El punto de entrada lateral crea una trayectoria que permite una total resección, incluso de lesiones profundas o anteriores al meato acústico interno.

Palabras clave: abordaje presigmoideo, ángulo pontocerebeloso.

Abstract

Lesions located at the pontocerebellar angle or at the anterior-lateral portion of the pons have been removed using a wide variety of surgical approaches, the most common of them are the retrosigmoid and the translabyrinth techniques.

However, the presigmoid approach is recommended because there is no need for retracting the surrounding anatomical structures. The lateral entry point creates a trajectory that allows complete resection of even deep lesions or those ones located anterior to the internal acoustic meatus.

Key words: presigmoid approach, pontocerebellar angle.

1Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Servicio de Neurocirugía, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social.

2Médico Residente de Neurocirugía. Programa de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica.

Contacto: mgadean@hotmail.com

Introducción

Las lesiones localizadas en el ángulo pontocerebeloso y en la región anterolateral del puente han sido motivo de controversia en cuanto al mejor abordaje quirúrgico para su extirpación, pues la técnica ha dependido, por lo general, de las preferencias del neurocirujano. Además, con el advenimiento de nuevas formas de cirugía de base del cráneo, una gran cantidad de posibilidades quirúrgicas han sido descritas.

Dentro de los abordajes utilizados para

el manejo de lesiones localizadas a estas áreas se pueden mencionar: el abordaje cuadrilátero de Kawase (con petrosectomía extra o intradural), el romboideo (de Gadea), el transcoclear, la técnica transótica, la translaberíntica, el acceso transcrusal, el retrolaberíntico (o presigmoideo), el retrosigmoideo, el lateral ampliado y el transventricular (a través del IV ventrículo). Todas estas nuevas opciones se agregan a la tradicional ruta de acceso, la suboccipital.¹⁻¹⁷

Desde 1999, los abordajes de base de cráneo han sido utilizados en el Hospital

México (HM) para eliminar algunas dificultades técnicas de los métodos tradicionales. A continuación, se discute el abordaje presigmoideo, que se ha ido implementando en este centro médico a través de los años.^{6, 18-19}

Técnica quirúrgica

Específicamente, el abordaje es un acceso presigmoideo limitado, semejante al abordaje petroso descrito por Al-Mefty y colaboradores, para el manejo de meningiomas petroclivales, pero menos extenso y focalizado en la ventana presigmoidea (Ver figura 1).¹⁸

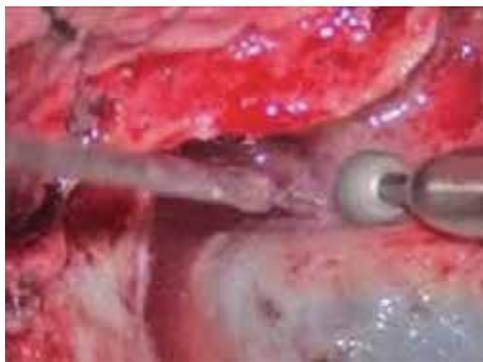


Figura 1. Aspecto del campo microquirúrgico en el que se logra apreciar el fresado de la porción presigmoidea, ya con el seno expuesto (*)

El paciente se coloca en la posición supina, aunque también se puede utilizar el decúbito lateral. Si se prefiere la posición de decúbito dorsal, el hombro contralateral al sitio de la lesión se eleva del plano horizontal unos 10 cm con un rollo; luego se gira la cabeza contralateralmente sobre una dona, se flexiona y deflexiona. Posteriormente se realiza una incisión en forma de C, lo que da un colgajo cutáneo. Se prosigue disecando en forma subperióstica el plano muscular, hasta exponer el asterion.

Utilizando una fresa cortante de unos 5 mm se obtiene una craneotomía combinada subtemporal y suboccipital. Al fresar las celdillas mastoideas anterolateralmente, se expone el antro mastoideo y el canal semicircular lateral (Ver figura 2). En la posición medial, la duramadre presigmoidea se libera justo por detrás del canal semicircular posterior. (Ver figura 3). La duramadre se puede abrir en forma de T o paralela al seno sigmoideo; el tentorio se desplaza hacia la incisura y con estas maniobras, la durotomía provee un acceso amplio a la cara lateral del puente, entre el nervio facial y el trigémino, con una trayectoria prácticamente perpendicular al tallo cerebral. Asimismo y sin tener que recurrir a los separadores, la superficie tentorial del ángulo pontocerebeloso queda expuesta. El monitoreo del nervio facial debe ser rutinario durante todo el procedimiento.



Figura 2. Campo microquirúrgico con exposición del antro mastoideo y el canal semicircular lateral(*)



Figura 3. Disección cadavérica donde se aprecia la exposición del seno sigmoideo (*), así como el seno petroso y la duramadre presigmoidea.

Basándose en la visibilidad de la lesión y/o las referencias anatómicas, el tiempo de resección se puede iniciar. Una vez terminado el acto operatorio, los planos expuestos se reparan en la forma habitual.

Discusión

En el abordaje presigmoideo lateral (retrolaberíntico) se incrementa el riesgo de sordera, especialmente cuando se realiza una petrosectomía extensa, que incluya el fresado de la cóclea y/o el laberinto. Este riesgo se disminuye en aproximadamente un 10-20% con el abordaje transcrusal (laberintectomía parcial). Basado en la experiencia acumulada en el HM, el acceso presigmoideo lateral es el idóneo y más práctico de los abordajes para la zona pontocerebelosa.^{18, 19}

A pesar de que el abordaje retrosigmoideo es más sencillo, el ángulo visual se oscurece, comparado con el acceso presigmoideo. Lo anterior limita la resección total de lesiones localizadas en el ángulo pontocerebeloso y en la región anterolateral del puente. Además, el otro problema de la técnica retrosigmoidea es que requiere de mayor retracción de estructuras anatómicas circundantes, por lo que se aumenta el riesgo de lesionar el tallo cerebral.

El abordaje de grandes lesiones localizadas en el ángulo pontocerebeloso y la cara anterolateral del puente a través del IV ventrículo, conlleva la posibilidad de lesionar los núcleos de los pares craneales del V al X. La mortalidad a través de esta vía es cercana al 36%, a pesar de que se utilicen zonas seguras de entrada, como el acceso a través del triángulo facial de Kyoshima.²⁰

Conclusión

Con el abordaje presigmoideo propuesto se facilitan varios aspectos de la técnica quirúrgica de acceso a la región pontocerebelosa. Dentro de lo más importante, se elimina prácticamente la necesidad de retraer los tejidos expuestos y el abordaje más lateral crea una trayectoria más perpendicular al tallo cerebral, con mejor visualización del campo quirúrgico y la lesión.

Contribuciones

Ambos autores han realizado la revisión bibliográfica correspondiente para este artículo. MGN ha aportado la experiencia clínica quirúrgica. TYYH ha realizado la redacción principal del documento.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

- 1.- Bertalanffy H, Gilsbach JM, Eggert HR et al. Microsurgery of deep-seated cavernous angiomas: report of 26 cases. *Acta Neurochir* 1991; 108: 91–99.
- 2.- Fahlbusch R, Strauss C: Surgical significance of cavernous hemangioma of the brain stem. *Zentralbl Neurochir* 1991; 52: 25– 32.
- 3.- Ferroli P, Sinisi M, Franzini A et al. Brainstem cavernomas: long-term results of microsurgical resection in 52 patients. *Neurosurgery* 2005; 56: 1203–1214.
- 4.- Kashimura H, Inoue T, Ogasawara K et al. Pontine cavernous angioma resected using the subtemporal, anterior transpetrosal

approach determined using three-dimensional anisotropy contrast imaging: technical case report. *Neurosurgery* 2006; 58 (Suppl 1): ONS-E175.

5.- Kumabe T, Suzuki M, Yoshimoto T et al. A case of cavernous angioma extended from the ventral part of the pons to the midbrain: subtemporal and transtentorial approach. *Shinkei Geka* 1998; 16: 1193–1197.

6.- Morcos JJ, Heros RC, Frank DE. Microsurgical treatment of infratentorial malformations. *Neurosurg Clin N Am* 1999; 10: 441–474.

7.- Okuno S, Nishi N, Hirabayashi H et al. A surgical case of growing cavernous angioma at the pontomedullary junction. *Shinkei Geka* 2000; 28: 891–897.

8.- Roszkowski M, Drabik K, Grajkowska W et al. Direct transsylvian approach to the ventrolateral pons in surgical management of large cystic cavernous malformations of the brain stem in children. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 847–860.

9.- Saito N, Sasaki T, Chikui E et al. Anterior transpetrosal approach for pontine cavernous angioma—case report. *Neurol Med Chir* 2002; 42: 272–274.

10.- Samii M, Eghbal R, Carvalho GA et al. Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg* 2001; 95: 825–832.

11.- Steiger HJ, Hänggi D, Stummer W et al. Custom-tailored transdural anterior transpetrosal approach to ventral pons and retroclival regions. *J Neurosurg* 2006; 104: 38–46.

12.- Steinberg GK, Chang SD, Gewirtz

RJ et al. Microsurgical resection of brainstem, thalamic, and basal ganglia angiographically occult vascular malformations. *Neurosurgery* 2000; 46: 260–271.

13.- Tokumitsu N, Sako K, Hashimoto M et al. Surgical removal of lateral pontine cavernous angioma: review of the surgically treated cases in the literature. *Shinkei Geka* 1993; 21: 83–87.

14.- Vaquero J, Leunda G, Martínez R et al. Cavernomas of the brain. *Neurosurgery* 1983; 12: 208–210.

15.- Vaquero J, Salazar J, Martínez R et al. Cavernomas of the central nervous system: clinical syndromes, CT scan diagnosis, and prognosis after surgical treatment in 25 cases. *Acta Neurochir* 1987; 85: 29–33.

16.- Gadea MS. Basilar trunk aneurysms: the rhomboid approach. *Developments in Neurosciences*. Elsevier 2002. 93–98.

17.- Jabbour P, Chalouhi N. Simulation-Based Neurosurgical Training for the Presigmoid Approach With a Physical Model. *Neurosurgery* 2013; 73(4): 501–504.

18.- Al-Mefty O, Fox JL, Smith RR. Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 1988; 22: 510–517.

19.- Sincoff EH, Liu JK, Matsen L et al. A novel treatment approach to cholesterol granulomas. Technical note. *J Neurosurg* 2007; 107: 446–450.

20.- Kyoshima K, Kobayashi S, Gibo H et al. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brainstem lesions. Report of three cases. *J Neurosurg* 1993; 78: 987–993.

Arteriografía Cerebral y sus Complicaciones

Brain Arteriography and its Complications

Alexander Petgrave Pérez¹, Jannina Álvarez Quesada²,
Alejandro Vargas Román³

Resumen

La angiografía cerebral es un estudio de imagen que se utiliza principalmente para identificar anomalías en las estructuras vasculares, tales como aneurismas, malformaciones arteriovenosas o enfermedad arterial aterosclerótica. Es un procedimiento ampliamente utilizado, aunque presenta riesgos asociados con la colocación de catéteres en los vasos de interés. La principal preocupación al realizar una angiografía, es el riesgo de ocasionar un déficit neurológico. El principal factor de riesgo para este procedimiento es la edad, pues la posibilidad de presentar eventos neurológicos incrementa linealmente con esta variable. Se revisa un caso de una paciente que presentó varias complicaciones posterior a la realización de una arteriografía cerebral.

Palabras clave: arteriografía cerebral, aneurisma cerebral, vasoespasm cerebral.

Abstract

Cerebral angiography is an image study used to identify vessel abnormalities, like aneurisms, arteriovenous malformations and atherosclerotic disease. It is a widely used procedure, although it bears some risk mainly associated to the colocation of catheters in the culprit vessels. The first concern when doing this procedure is the risk of a secondary neurological deficit. The strongest risk factor is age. The possibility of complications is directly proportional to the age. Herein it is reviewed a clinical case of a patient who underwent through some post procedural complications after a cerebral arteriography.

Keywords: cerebral arteriography, brain aneurysm, cerebral vasospasm.

1. Médico Residente de Neurocirugía, Postgrado de Neurocirugía, Universidad de Costa Rica.

2. Médico del Servicio de Neurocirugía, Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.

3. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía y terapia Neuroendovascular, Servicio de Neurocirugía, Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social.

Contacto:
garrypetgrave@hotmail.com

Introducción

La angiografía cerebral (AC) es un estudio de imagen que ofrece una resolución en segunda y tercera dimensión (2D-3D) de las venas y arterias de la cabeza y el cuello. Se utiliza mayormente para identificar anomalías en los vasos sanguíneos cerebrales, como aneurismas, malformaciones arteriovenosas y enfermedad aterosclerótica.¹

La aplicación de la AC como herramienta diagnóstica en diferentes entidades

nosológicas de variada gravedad, obliga a que sea un procedimiento seguro, para que se mantenga relevante y vigente frente a otros métodos, incluso para pacientes críticamente enfermos.^{2,3}

Si bien con el advenimiento y el mejoramiento de las técnicas no invasivas de neuroimágenes, como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), las cuales tienen menos riesgos asociados, en muchas circunstancias la acuciosidad de estos estudios no logra

sustituir a la AC. Por ejemplo, en el caso de los aneurismas cerebrales, la AC se considera aún el estándar de oro para su diagnóstico y abordaje.¹⁻³

La principal preocupación antes de realizar una AC, es el riesgo de ocasionar un déficit neurológico secundario como complicación. Este déficit puede ser transitorio, reversible o permanente.⁴

El principal factor de riesgo para complicaciones de la AC es la edad: conforme aumenta esta variable, mayor el riesgo de resultados adversos. Otros elementos de consideración son el estado clínico basal del paciente y las comorbilidades asociadas, principalmente la presencia de hemorragia subaracnoidea y de enfermedad aterosclerótica. Además se pueden mencionar la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la dislipidemia, la diabetes, la experiencia del médico que realiza el procedimiento y la duración del mismo.³⁻⁵

A pesar de que las lesiones neurológicas secundarias a la AC son probablemente las más mórbidas y devastantes, no son las más frecuentes. Las complicaciones asociadas al sitio de punción, como infección, hematoma, aneurismas del sitio de punción son mucho más prevalentes. El presente artículo revisa, a través de la presentación de un caso clínico, las principales complicaciones asociadas al uso de este método diagnóstico.³⁻⁴

Presentación de Caso

El caso trata de una paciente de 61 años de edad, vecina de Cartago, con antecedente de hipertensión arterial (HTA). Tenía historia de aproximadamente 8 años de evolución de cefalea intermitente, que asoció con ptosis palpebral izquierda progresiva durante el

último año. Consultó al Hospital Max Peralta (HMP) por 21 días de mareos y disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo. Se le realizó una TAC ampliada con angioTAC de cerebro, que demostraron la presencia de un aneurisma gigante de la arteria carótida interna (ACI) izquierda en su porción supraclinoidea (Ver figuras 1A y 1B). Con el diagnóstico hecho, fue referida al Hospital Calderón Guardia (HCG) para manejo quirúrgico endovascular.

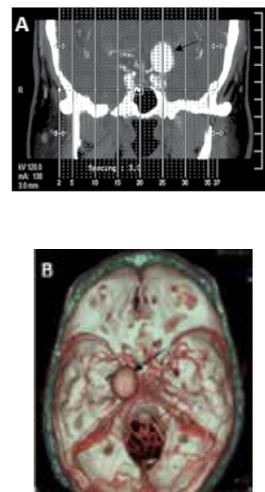


Figura 1. AngioTAC de cerebro que demuestra la captación del medio de contraste en un aneurisma gigante de la ACI izquierda (flechas) (A). Reconstrucción 3D del mismo estudio (B).

A su llegada al HCG, se encontró en el examen neurológico una pupila derecha de 1 mm reactiva y una pupila izquierda de 4 mm, no reactiva a la luz (midriasis izquierda), junto con los demás datos de un III par completo izquierdo. El resto del examen físico sin alteraciones de importancia.

En los análisis paraclínicos de laboratorio, lo más relevante fue la prueba de función renal: el nitrógeno ureico (NU) con un valor de 20 mg/dL y la creatina sérica (Cr) en 1,2 mg/dL. Nefrología recomendó aplicación

de protección renal con N-acetil cisteína y se procedió a realizar una panarteriografía cerebral, la cual confirmó la presencia de un aneurisma gigante de la ACI izquierda, en el segmento comunicante posterior, con las siguientes medidas: 18.63 mm en su diámetro anteroposterior, 18 mm eje transversal, 22.48 mm rostrocaudal y 2 mm de cuello (Ver figuras 2A, 2B y 2C).

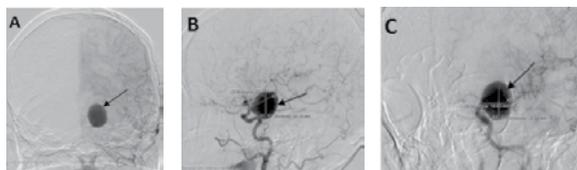


Figura 2. Arteriografía de cerebro en proyección antero-posterior(A), proyección lateral (B) y proyección oblicua(C) en donde se aprecia el aneurisma gigante de la ACI izquierda (flechas).

Como hallazgo incidental se encontró un aneurisma no roto de la ACI derecha en su segmento cavernoso (Ver figura 3).

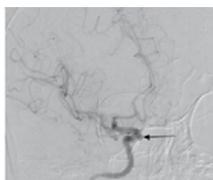


Figura 3. Arteriografía cerebral en proyección oblicua, que demuestra un aneurisma incidental de la ACI derecha en su segmento cavernoso (flecha).

Complicaciones

Durante la AC la paciente presentó un vasoespasmio severo de la ACI izquierda, que revertió parcialmente con la aplicación intraarterial de verapamilo y nitroglicerina (angioplastia medicamentosa), así como con el uso de heparina (Ver figuras 4A y 4B).

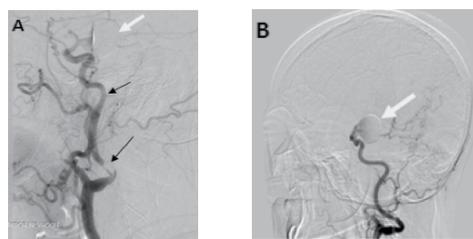


Figura 4. Arteriografía de cerebro en proyección lateral, que muestra vasoespasmio severo de la ACI izquierda (flecha negra) y ausencia de llenado del aneurisma (flecha blanca) (A). Mismo proyección luego de la angioplastia medicamentosa (B).

Después del procedimiento empeoró la midriasis izquierda a 8 mm, sin respuesta al estímulo lumínico. Ante estos acontecimientos, la paciente fue transferida a la Unidad de Cuidado Neurocrítico (UCN).

Tres días más tarde, luego de medidas de soporte y con la paciente conciente, apareció dolor y tumoración en el sitio de la punción, por lo que se realizó un ultrasonido Doppler que evidenció un hematoma inguinal derecho de 90 cc de volumen calculado, con vasos ilíacos externos permeables, sin pseudoaneurisma ni fístula arteriovenosa (Ver figura 5). Se recomendó manejo de observación por parte del servicio de Cirugía Vascular Periférico y se inició con antiagregantes plaquetarios.



Figura 5. Ultrasonido Doppler que muestra hematoma inguinal derecho de 90cc.

Adicionalmente, se realizó un estudio ultrasonográfico triplex de ambas arterias

carótidas y ambas vertebrales, lo que permitió observar una hiperplasia miointimal de 0,1 cm de la arteria carótida común (ACC) izquierda distal (Ver figura 6). En la ACI izquierda, poco después de su origen, se evidenció una imagen sugestiva de un falso canal trombosado, que estaba produciendo una estenosis del vaso en un 70% de su lumen (Ver figura 7). El flujo sanguíneo en sístole a través de la ACI izquierda era mayor a los 230 cm/segundo y en diástole mayor a los 100 cm/segundo.



Figura 6. Ultrasonido triplex de ACC izquierda que muestra hiperplasia miointimal de 0,1 cm (flecha).



Figura 7. Imagen sugestiva de falso canal trombosado en ACI izquierda.

La paciente se egresó, pero un mes después consultó nuevamente en el HMP debido a un aumento de tamaño del hematoma inguinal. En esta ocasión sí se documentó un pseudoaneurisma en el sitio de punción de la AC, por lo que fue intervenida por Cirugía Vasculor Periférica de ese centro. La evolución posquirúrgica fue adecuada hasta que se egresó del centro médico.

Por motivos no claros, 4 meses después

la paciente falleció en su casa. No se realizó autopsia.

Revisión del procedimiento

La AC nació con Egaz Moniz en 1927. Este estudio involucra dos pasos cruciales: la introducción del medio de contraste y la adquisición de las imágenes radiológicas por fluoroscopia antes, durante y después del medio de contraste.^{1,5-6}

Las limitaciones de esta técnica se debían principalmente a los riesgos de la colocación directa de catéteres en los vasos cerebrales por estudiar, por lo que actualmente se realiza una cateterización transfemoral para disminuir el riesgo de complicaciones durante y posterior a la AC.^{1,6}

El procedimiento se realiza generalmente con una punción en la arteria femoral, previa anestesia local. El catéter se coloca en este vaso usando la técnica de Seldinger. Una guía flexible es dirigida desde la piel hasta la arteria, y posterior a esto se inserta el catéter. Por medio de fluoroscopia, el catéter y la guía son llevados hasta el arco aórtico y a los orígenes de la arteria carótida, subsecuentemente a las arterias carótidas internas y a las arterias vertebrales.^{1,5-6}

Los avances en cuanto a las herramientas utilizadas en la AC, así como sus indicaciones precisas, han hecho que estudios como la TAC y la RM, que no son estudios invasivos y tienen menos complicaciones, no logren sustituir a la primera.^{1,2,7}

Dentro de las mejorías técnicas arteriográficas, obtenidas con el paso del tiempo, se pueden destacar:

- Los catéteres utilizados son menos traumáticos y menos trombogénicos.

- Desarrollo de medios de contraste mejor tolerados.

- Las imágenes angiográficas que se adquieren se manipulan por medio de sistemas digitales computarizados, por lo tanto se ha mejorado la resolución de la imagen.

- La cateterización transfemoral ha reemplazado la punción directa de la carótida o de las arterias vertebrales.

Indicaciones

Las indicaciones actuales de la AC se señalan a continuación:

- Aneurismas cerebrales no rotos.

- Aneurismas rotos con una hemorragia subaracnoidea subsecuente.

- Hemorragias intraparenquimatosas en las que no se logra identificar lesiones por medio de TAC/RM.

- Malformaciones arteriovenosas.

- Diagnóstico y toma de biopsia en casos de vasculitis del sistema nervioso.

- Manejo endovascular de estenosis intracraneales, aneurismas y enfermedad aterosclerótica.

Factores de riesgo para complicaciones

Se debe tener en cuenta que todo procedimiento, por más inocuo que parezca, puede acarrear complicaciones, por lo que se debe realizar un buen análisis del paciente

que será sometido a la AC. Hay que conocer el estado neurológico previo, el estado de la función renal, descartar reacciones alérgicas previas al medio de contraste, la existencia de anomalías vasculares, además de contar con el consentimiento informado debidamente firmado por el paciente y/o sus familiares.^{1,3,8}

Los estudios acerca de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones datan desde 1970. Desde ese entonces, diferentes técnicas y avances en los materiales utilizados se han descrito para disminuir los eventos no deseados.^{3,4}

Los factores de riesgo propios del paciente que se han descrito son: la edad avanzada, malas condiciones fisiológicas, presencia de enfermedad sistémica no controlada (principalmente la HTA), enfermedad coronaria, ictus previos y enfermedad aterosclerótica cerebral.^{2-5,7}

Se estima que el riesgo de complicaciones en pacientes con el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular preexistente es de hasta un 4%. Otras comorbilidades vasculares, como hipertensión arterial y la enfermedad coronaria también han demostrado aumentar el riesgo. Sin embargo, la edad ha sido el factor de riesgo más consistentemente reportado en la literatura, en donde se señala que aquellos mayores de 55 años poseen un riesgo mayor.^{3,4}

Por otra parte, con respecto a las dificultades técnicas, se describen como factores de riesgo: el tiempo de procedimiento, el uso de múltiples catéteres y la cantidad de volumen de medio de contraste utilizado, así como el grado de experiencia del operador.^{3,5}

Lo más importante para prevenir el advenimiento de las complicaciones del

procedimiento, es identificar previamente los factores de riesgo para controlarlos, con lo cual se puede reducir la morbilidad y mortalidad del mismo.⁹

Complicaciones

Se ha intentado identificar la tasa general de riesgo de complicaciones neurológicas tras una AC. Algunas series documentan que las complicaciones ocurren en menos de 1 en 1000 casos. En cuanto al daño neurológico permanente, grandes series prospectivas han mostrado que la tasa de daño ronda el 0-0,5% y el déficit transitorio el 0,3-2,3%.^{1,3,5,13}

Un estudio de 1990 revisó la incidencia de complicaciones tras la realización de AC en pacientes con isquemia leve en el territorio carotídeo, que fueron considerados candidatos para endarterectomía. En esta serie se encontró que el ictus isquémico post AC fue la mayor complicación.⁴

La complicación más significativa tras una arteriografía cerebral es el déficit neurológico permanente. Fisiopatológicamente puede ser causado ya sea por eventos embólicos, por trombosis de los vasos o vasoespasmo.^{2,6,13-14}

A pesar de que existen protocolos de anticoagulación estrictos, el mecanismo más frecuente generador de ictus durante una AC es el tromboembolismo arterioarterial. Se reporta con una frecuencia del 2-5%.^{9,14-15}

Los déficits o isquemias cerebrales focales transitorias (ICT) ocurren con mayor frecuencia que los ictus propiamente establecidos. Las ICT se definen como síntomas neurológicos ocurridos durante o posterior a una arteriografía y resuelven en menos de 24 horas después de finalizado el procedimiento, sin secuelas neurológicas.^{1,}

4, 12-16 Dentro de los déficits transitorios reportados más frecuentemente, se asocian defectos corticales focales, amnesia global transitoria y déficit de pares craneales.^{9,12,17}

En otro estudio más reciente se valoró la incidencia de complicaciones posterior a una AC en un centro médico académico. La indicación más común fue el abordaje del aneurisma no roto y en segunda circunstancia la hemorragia subaracnoidea. La edad media de pacientes con complicaciones fue de 59.4 años, y éste fue el único factor de riesgo determinable en este estudio. La tasa de complicaciones por AC hallada osciló entre 0,3% a 2%, sin embargo este valor es mucho más alto en pacientes con factores de riesgo vascular.⁵

Otras complicaciones menos frecuentes son las no neurológicas, que tienen relación con el sitio de acceso vascular: son infección del sitio de punción, hematoma, disección y embolismos de arterias femorales e ilíacas.^{3,5,10}

También existe el riesgo con los medios de contraste, que pueden causar desde reacciones alérgicas leves hasta anafilaxias severas y muerte.^{6,11-12}

En cuanto a la disección cervical iatrogénica, se estima que el riesgo es de 0,07%-0,3% durante una AC, donde es más frecuente y más propensa la disección arteria vertebral que la disección que las carótidas.^{6,9,13}

La mayoría de las disecciones son subintimales, por lo que es común que las disecciones terminen en estenosis vasculares irregulares. Afortunadamente, la mayoría de las disecciones postangiografía no

comprometen el flujo sanguíneo cerebral y se manejan, en general, conservadoramente.^{5,9}

Conclusión

Según los diferentes estudios, el índice de complicaciones neurológicas tras una AC no es alto, y se debe individualizar cada caso con el fin de favorecer el uso de esta herramienta y disminuir la tasa de complicaciones. Todo estudio o procedimiento médico conlleva un riesgo. La AC, al ser un medio invasivo, supone un riesgo mayor. Lo anterior justifica la necesidad de contar con un consentimiento informado debidamente firmado, donde se expongan los riesgos y beneficios que atañen a la realización de una AC, en un léxico adecuado para la comprensión del paciente y su familia.

En el caso revisado, el hallazgo de un aneurisma sintomático tenía indicación de un estudio arteriográfico cerebral y eventualmente de terapia endovascular. Se pueden reconocer dos factores de riesgo descritos en esta paciente: la edad y la HTA; sin embargo, no habría sido posible predecir el resto de los acontecimientos.

Por lo tanto, se debe estudiar cada paciente individualmente con el fin de conocer y detectar factores de riesgo y patologías que puedan predisponer a la aparición de complicaciones tras la realización de una AC. Lo anterior para poder intervenir de manera temprana y evitar malos resultados.

Contribuciones

Todos los autores participaron en la planificación, revisión bibliográfica y elaboración de este artículo, en forma equitativa, en cuanto a aporte de experiencia, redacción y revisión.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Derdeyn, CP. Angiography (Arteriography). Encyclopedia of the Neurological Sciences 2014 (Vol 1); Elsevier. Washington University School of Medicine. pp.188.
2. Mendes-Pereira V, Bijlenga P, Marcos A et al. Diagnostic approach to cerebral aneurysms. *Europ J Radiol* 2013; 82(10): 1623-1632.
3. Hussain SI, Wolfe TJ, Lynch JR et al. Diagnostic Cerebral Angiography: The Interventional Neurology Perspective. *J Neuroimaging* 2010; 20: 251-254.
4. Hankey G, Warlow CP, Molyneux AJ. Complications of cerebral angiography for patients with mild carotid territory ischaemia being considered for carotid endarterectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(7): 542-548.
5. Fifi JT, Meyers P, Lavine S et al. Complications of Modern Diagnostic Cerebral Angiography in an Academic Medical Center. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 442-447.
6. Castaño C. *Neurorradiología intervencionista*. Primera Ed. 2006. Rubes Editorial. Barcelona pp: 51.
7. Mortimer AM, Simpson E, Bradley MD et al. Computed Tomography Angiography in Hyperacute Ischemic Stroke. Prognostic Implications and Role in Decision-Making. *Stroke* 2013; 44(5): 1480-8.

8. Osborne A. Diagnostic Cerebral Angiography. Segunda Ed. 1999. Lippincott Williams & Wilkins. Capítulo 19. Pp: 421-444.
9. Balgude A, Morani A, Chaudhary N et al. Recognition and Treatment of Craniocervical Vascular Complications Encountered During Diagnostic and Interventional Cerebral Angiography. Can Assoc Radiol J 2013; 64: 246-252.
10. Kelkar PS, Fleming B, Walters BC et al. Infection Risk in Neurointervention and Cerebral Angiography. Neurosurgery 2013; 72: 327-331.
11. Handock Y. Transient global aphasia after cerebral arteriography: A possible reversible contrast medium neurotoxicity mimicking stroke. J Neurol Sci 2013; 333: 579-628.
12. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. Sixth Ed. 2006. Thieme Medical Publishers. ISBN: 1- 58890-457-1.
13. Rosenblum E. Complications of neuroimaging. Handbook of Clinical Neurology (Vol 121) 3rd Ed. 1743-1750.
14. Wu Y, et al. Gerstmann's syndrome associated with diagnostic cerebral angiography. Brain Injury 2013; 27(2): 239-241.
15. Chad W, Zipfel G. Detection and Monitoring of Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia: A Review and Assessment of the Literature. Neurocrit Care 2011; 15: 312-17.
16. Starke RM, Connolly ES. Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care 2011; 15(2): 241-6.
17. Winn RH. Youmans Neurological Surgery. Sixth Ed. (Vol. 40; Elsevier Saunders; Philadelphia; 2011.

Craneotomía Pterional: una vía alternativa en el tratamiento de macroadenomas de hipófisis

Pterional Craniotomy: an alternative way in the treatment of pituitary microadenomas

Oriana Castro Leitón¹, Ronald Jiménez García²

Resumen

Las lesiones selares y paraselares incluyen un gran grupo de tumores entre los cuáles, el más frecuente, es el adenoma hipofisario. En general, estos adenomas son tumores benignos de crecimiento lento.

Las manifestaciones clínicas están en relación con su actividad endocrinológica (funcionantes o no funcionantes). Cuando el tamaño del tumor es importante se producen los síntomas asociados a compresión de estructuras adyacentes intracraneanas.

En el tratamiento de estas lesiones, el abordaje transesfenoidal es el método preferido, aplicado hasta en un 95% de los casos, sin embargo el abordaje transcraneal sigue siendo una parte importante en el manejo de lesiones hipofisarias con características específicas.

Dentro de los abordajes transcraneales estándar se describen: a) la craneotomía pterional, b) la craneotomía subfrontal, c) la craneotomía subtemporal y d) otros abordajes alternativos de la base del cráneo.

En este artículo, se hará una revisión de la técnica quirúrgica utilizada en el abordaje de los adenomas de hipófisis, así como la experiencia obtenida con el uso de la craneotomía pterional, técnica quirúrgica

Abstract

Sellar and parasellar lesions include a large group of tumors among which the most common is the pituitary adenoma. In general, these ones are benign tumors of slow growing.

The clinical manifestations are related to their endocrine activity (functioning or non-functioning). When tumor size is important, symptoms associated with intracranial compression of adjacent structures are produced.

In the treatment of these lesions, the transsphenoidal approach is preferred, it is applied in up to 95% of our current cases, however, a transcranial approach remains an important part in the management of pituitary lesions with specific characteristics.

Within the standard transcranial approaches it may be described: a) the pterional craniotomy, b) the subfrontal craniotomy, c) the subtemporal craniotomy d) alternative approaches to the skull base.

In this article, it will be reviewed the surgical technique used in addressing pituitary adenomas, and the experience gained with the use of the pterional craniotomy surgical technique in the Neurosurgery Department

1. Médico Residente, Servicio de Neurocirugía, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.
2. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social.
Contacto: ocastroleiton@hotmail.com

que usualmente se utiliza en el Servicio de Neurocirugía del Hospital San Juan de Dios para aquellas lesiones con indicación precisa de abordaje transcraneal.

Palabras clave: craneotomía pterional, pterion, macroadenomas de hipofisis.

at the Hospital San Juan de Dios for those injuries clearly indicating transcranial approach.

Introducción

Los adenomas de hipófisis, son lesiones benignas que se originan de la adenohipófisis, representan de 10 a 15% de todos los tumores primarios cerebrales. Estos son los tumores más comunes de la región sellar. Además, son la tercera causa más común de tumores intracraniales primarios, precedido solamente por los gliomas y los meningiomas.^{1,2}

Algunos estudios de autopsias han demostrado que un 20-25% de la población general son portadores de microadenomas de hipófisis; estas lesiones son clínicamente silentes y ocurren en pacientes sin síntomas endocrinos aparentes. Además, existe una alta prevalencia subclínica (hasta en un 10%), llamados "incidentalomas", los cuales han sido documentados en estudios por imagen de resonancia magnética (IRM).^{1,2}

Los adenomas de hipófisis pueden ocurrir en todos los grupos de edad, con una mayor incidencia entre la tercera y la sexta década de vida. Están distribuidos equitativamente entre los sexos. Son poco frecuentes en edad pediátrica y representan solo un 2% de todos los tumores cerebrales primarios en este grupo etáreo.²

Se describen 3 tipos de clasificaciones de los adenomas de hipófisis: clasificación clínica (funcional), patológica y radiológica.^{2, 3, 9}

a) Clasificación clínica (funcional): Se agrupan en tumores funcionantes y no funcionantes, según su actividad endocrinológica y producción hormonal.

b) Patológica: se basa en la afinidad de tinción del citoplasma (acidófilico, basófilico y cromofóbico), que usa como método diagnóstico la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica.

c) Radiológica:

a. De acuerdo a su tamaño, en microadenomas (< 1cm de diámetro) o macroadenomas (> 1cm de diámetro).

b. De acuerdo a las características de crecimiento (Ver cuadros 1, 2 y 3).

Grado	Tamaño	Localización
Grado I	Microadenoma (<1cm de diámetro)	Intrasellar
Grado II	Macroadenoma (> 1cm de diámetro)	Intrasellar
Grado III	Macroadenoma (> 1cm de diámetro)	Destrucción focal sellar
Grado IV	Macroadenoma (> 1cm de diámetro)	Destrucción extensa sellar

Cuadro 1. Clasificación Radiológica de Hardy (1986), según tamaño

Grado	Tamaño	Estadio	Descripción
Grado I	Microadenoma (<1cm de diámetro), con silla normal o extensión focal.	stadio	o extensión su rasellar
Grado II	Macroadenoma (> 1cm de diámetro), con silla aumentada sin extensión su rasellar.	stadio	extensión solo a la cisterna su rasellar, sin deformar el III entr culo.
Grado III	Macroadenoma (> 1cm de diámetro), con extensión su rasellar (perforación focal o del iso de la silla)	stadio	extensión su rasellar con o alteración del receso anterior del III entr culo.
Grado IV	Macroadenoma (> 1cm de diámetro), con extensión su rasellar (perforación difusa del iso de la silla)	stadio C	extensión su rasellar, ue se introduce en el III entr culo.
		stadio D	extensión lateral intradural
		stadio	extensión lateral extradural. In asión al seno caernos.

Cuadro II. Clasificación de Hardy. Modificada por Wilson .

Grado	Descripción
Grado 0	El tumor no invade el seno cavernoso. Todas las estructuras anatómicas intracavernosas están preservadas.
Grado 1	El tumor sobrepasa la tangente medial (definida como la tangente que une los dos bordes mediales de la carótida supra e intracavernosa) pero no sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de la carótida supra e intracavernosa.
Grado 2	El tumor se extiende por fuera de la línea intercarotídea, sin sobrepasar la tangente lateral de la carótida intra-supracavernosa
Grado 3	El tumor se extiende lateralmente a la línea tangencial lateral que une la porción carotídea supracavernosa con la intracavernosa.
Grado 4	La carótida está totalmente englobada por el tumor, estando todos los compartimentos venosos obliterados

Cuadro 3. Clasificación de Knosp et al.⁴

Revisión Histórica

En la historia de la cirugía de hipófisis, Paul, un neurocirujano británico, fue quien realizó la primera cirugía de hipófisis en un paciente acromegálico, en 1892. Subsecuentemente, Victor Horsley, en 1906 describió los abordajes subfrontal y subtemporal.^{2,3}

Durante el siglo XIX, el uso de los abordajes transcraneales para la cirugía hipofisifaria presentaba una mortalidad elevada, la cual oscilaba entre un 20 hasta un 80%. Como consecuencia de estos resultados, los neurocirujanos empezaron a buscar nuevas rutas de acceso a la región sellar.³

Harvey Cushing, considerado el padre de la neurocirugía en la primera mitad del siglo XX, mostro gran interés en el perfeccionamiento de la técnica de los abordajes transcraneales. Los primeros resultados con la utilización de esta técnica no fueron muy satisfactorios, por lo que empezó a usar el abordaje transesfenoidal. Su primer abordaje de este tipo fue en 1909.³

Cushing utilizo la vía transefenoidal entre 1910-1925, con una mortalidad de 5,6%, que representaba una reducción significativa con respecto a la vía transcraneal. Sin embargo, él consideraba que la exposición directa y amplia

de la glándula hipófisis desde una perspectiva supraselar era de suma importancia para el manejo quirúrgico eficaz de este tipo de enfermedades. Por lo tanto, seguía insistentemente perfeccionando la técnica transcraneal, esto lo convirtió en un experto, y logró reducir la mortalidad a un 4,6%, con lo que eliminaba cualquier diferencia con respecto al abordaje transesfenoidal.³

El mismo neurocirujano fue el responsable de que entre los años 1930-1940 la cirugía hipofisaria se realizara por abordajes transcraneales, y que cayera en desuso la cirugía via transesfenoidal durante los próximos 35 años. Sin embargo, Norman Dott, quien aprendió la técnica de Cushing, continuó realizando abordajes transesfenoidales, y logró mantener una mortalidad del 0%, por lo que este abordaje no llegó a desaparecer. Luego, Gerald Guiot un neurocirujano francés, aprendió la cirugía transesfenoidal de Dott y la reintrodujo en Francia, lo cual marcó el renacimiento de este abordaje.³

Jules Hardy, en Montreal, discípulo de Guiot, introdujo la técnica transesfenoidal en Norte América, en 1967. Además inició la utilización del microscopio, con lo que obtuvo resultados muy favorables, con una mortalidad de 0-1%. Dos décadas después, con el avance de la tecnología médica, se empezó a hacer uso del endoscopio, lo que permitió un mayor grado de resección.³

Guiot y Hardy, popularizaron su trabajo en los años 60 y establecieron la técnica y elementos conceptuales para el procedimiento que forma la base de la microcirugía transesfenoidal. Ellos argumentaron que mediante esta exposición, era posible la resección completa de tumores a través de un procedimiento menos invasivo, sin la

necesidad de una craneotomía frontal grande o una prolongada retracción cerebral, por lo que es la técnica de elección en la cirugía de la hipófisis, preferida hasta en un 95% de las intervenciones, aún en la mayoría de los tumores de gran tamaño.³

Indicaciones para el abordaje transcraneal en los adenomas de hipófisis

Desde hace ya varias décadas, los abordajes transcraneales para el tratamiento quirúrgico de los tumores de hipófisis, son reservados para algunas circunstancias bien definidas.³

1. Extensión parasellar: cuando la extensión del tumor en las fosas craneales anterior o media es significativa, incluso con invasión a uno o ambos senos cavernosos. Cuando el enfoque inferior proporcione acceso limitado a la lesión.

2. Extensión suprasellar inaccesible: debido a que la silla turca no se ensanchó y se trata de un adenoma hipófisis gigante.

3. Abordaje combinado: puede ser reservado para un segundo tiempo quirúrgico. En donde la resección del tumor se hace en forma combinada. Inicialmente abordaje transesfenoidal y luego se hace el abordaje transcraneal para resecar el tumor extraselar residual.

4. Patología del tumor: duda sobre la naturaleza real del tumor (ej: meningioma, craneofaringeoma).

5. Adenoma fibroso de hipófisis: razón para creer que la consistencia del tumor con extensión suprasellar es suficientemente fibroso para prevenir que se colapse y

descienda dentro de la silla cuando es resecado por debajo.

6. Sinusitis severa: representa una indicación para el uso de un enfoque transcraneal sólo cuando la infección es severa y el retardo de la cirugía implicaría un riesgo para el paciente que se traduciría en deterioro agudo de la función neurológica.

7. Severa constricción en el diafragma sellar: esta constricción proporciona al adenoma hipofisario una forma de mancuerna con una “estrecha” cintura. En este caso, debe plantearse como opción quirúrgica, el abordaje transesfenoidal/ transdiafragmático con osteotomía del tubérculo sellar abajo y la sección del diafragma de la silla anterior.

8. Coexistencia de aneurisma adyacente: Los adenomas hipofisarios son reportados en asociación con aneurismas al doble de la frecuencia esperada si ocurrieran independientemente. El abordaje transcraneal permite tratar ambas lesiones en un solo acto quirúrgico. Esto se aplica sólo a aneurismas “adyacentes” (por ejemplo, los de la arteria comunicante anterior).

9. Ectasia intrasellar (“beso”) de arterias carótidas: la distancia de separación desde el margen medial de la arteria carótida interna a la superficie lateral de la hipófisis usualmente varía de 1-3mm. Cuando existe arterias carótidas dolicoectásicas, pueden invadir medialmente aproximándose una a otra, como “besándose” dentro de la silla.

En la experiencia del Servicio de Neurocirugía del Hospital San Juan de Dios, la resección de los tumores de hipófisis se realizó principalmente utilizando el abordaje transesfenoidal microscópico endonasal y sublabial. Durante la primera década

del siglo XXI, con el advenimiento de la tomografía helicoidal y la IRM, así como la endoscopia, los métodos de tratamiento mejoraron marcadamente. Los resultados obtenidos hasta la fecha con dicho abordaje han sido satisfactorios, con una mortalidad prácticamente nula.

No obstante, como abordaje transcraneal de elección se prefiere la craneotomía pterional, para aquellos casos con indicaciones precisas, como las mencionadas en la lista anterior.

Abodaje Pterional

La craneotomía pterional, también denominada craneotomía frontotemporal o frontotémporoesfenoidal, descrita por Yasargil en 1975, es uno de los primeros hitos de la llegada de microneurocirugía.^{5,6}

El nombre de este abordaje proviene del término anatómico pterion, punto craneométrico de referencia para los neurocirujanos, donde confluyen los huesos frontal, parietal, ala mayor del esfenoides y la escama del temporal. Es la técnica ideal cuando el tumor presenta un crecimiento lateral a la fosa media y al seno cavernoso.⁶

A través de esta técnica, se obtiene una exposición particular de todo el opérculo parietal, permite la apertura de la totalidad de la fisura silviana y de toda la base anterior de las cisternas cerebrales; por lo que la craneotomía pterional y abordaje transilviano juntos constituyen el abordaje más utilizado en la neurocirugía moderna.⁶

El abordaje pterional es el preferido en lesiones del seno cavernoso, de la fosa anterior y media, en meningiomas de la base anterior del cráneo (del tubérculo selar

y región supraselar, del surco olfatorio, de la órbita), craneofaringiomas, de la región paraselar, de la porción lateral del lóbulo frontal, y de la región anterior del lóbulo temporal. Se utiliza además en el tratamiento microquirúrgico de los aneurismas de la circulación anterior y de la parte alta de la arteria basilar; así como tumores de las áreas retroorbitaria, quiasmática, subfrontal, retroclival y prepontina.^{6,8}

La técnica pterional tiene como objetivo realizar el mínimo de retracción cerebral, al utilizar y ampliar los espacios naturales que existen en la base del cráneo, como el que bordea al risco esfenoidal y que separa los lóbulos frontal y temporal; el que se forma al disecar y abrir el valle silviano y la apertura basofrontal.⁸

En las últimas décadas la craneotomía pterional ha sido modificada por diversos autores, lo que ha dado lugar a más craneotomías extendidas, como la frontoorbitocigomática: esta craneotomía constituye la máxima expansión del abordaje pterional, pues permite una amplia exposición de la estructuras neurovasculares de la fosa anterior, fosa media y la base craneal.¹⁰

Craneotomía Pterional: Técnica Quirúrgica

Se coloca al paciente en decúbito dorsal con una elevación del tórax de 10-15° para mejorar el retorno venoso; luego se coloca un rollo debajo del hombro ipsilateral. La cabeza se fija con Mayfield y se gira hacia el lado contralateral a la lesión de 30°-60° de acuerdo con la posición requerida. El punto más elevado de la cabeza debe ser la eminencia malar. El cuello se debe extender 15°, esto permite un mayor efecto de gravedad para

separar al lóbulo frontal de la base anterior del cráneo.^{6,8}

Se realiza la incisión curvilínea, la cual inicia 1 cm delante del trago, en el borde superior del arco cigomático (esto para evitar la rama frontal del nervio facial y la rama frontal de la arteria temporal superficial) y se extiende por detrás de la línea de implantación del cabello, finalizando cerca o más allá de la línea media, hasta la línea medio pupilar. La incisión se puede hacer más posterior, si es necesario exponer aún más la cisura de Silvio. Seguidamente, se disecciona el músculo temporal; al incidir, se profundiza cortando la hoja superficial de la aponeurosis del músculo temporal y la grasa interaponeurótica y se disecciona sobre este plano, sobre la hoja profunda aponeurótica; esto protege la rama frontal del nervio facial.^{6,8}

El pericráneo por encima de la línea temporal superior se refleja en sentido anterior. A veces, este tejido se usa como un parche dural autólogo. Se incide el músculo temporal por debajo de la línea temporal superior, para mantener una banda unida a la placa ósea, que se utilizará para la reconstrucción muscular. La parte más inferior de este músculo se refleja en sentido anterior e inferior, con el fin de exponer el área pterional. Para evitar el sangrado, esta acción debe iniciarse desde la parte inferior, donde el músculo no está muy unido al hueso. Si se necesita una amplia exposición de la parte inferior del lóbulo temporal, es útil eliminar el arco cigomático.^{6,8}

Para formar un colgajo de hueso, hay numerosas vías. Usualmente dos trépanos son suficientes. Se recomienda realizar el trepano A y el trepano B a lo largo del ala del esfenoides. Un trepano C es recomendable en pacientes mayores, en quienes la duramadre

está muy adherida al hueso. El trepano B, es el más importante y corresponde al trepano #1. Sin embargo, en la técnica original se realizan cuatro agujeros, que se describen a continuación:

- Trepano #1. Por detrás y superior a la sutura cigomática frontal, debajo de la línea temporal y en dirección paralela al reborde orbitario.
- Trepano #2. Frontobasal, a 3-4 cm en una posición superointerna del primero y a 1-2 cm sobre el arco superciliar.
- Trepano #3. Parietal, a lo largo de la línea temporal y detrás de la sutura coronal.
- Trepano #4. En la escama temporal, por detrás de la sutura esfenoparietal y 4 cm inferior al tercer trépano.

La craneotomía se completa reseccionando la espina esfenoidal y si es necesario, el techo de la órbita.^{8,10}

La apertura de la duramadre es en forma semicircular, alrededor del ala mayor del esfenoides. Se forma un flap pediculado (similar a la descrita por Kempe con anterioridad; Yasargil ha publicado posteriormente variaciones pequeñas de su craneotomía original).^{8,10}

El cirujano realiza el tamaño de la craneotomía dependiendo del objetivo de la cirugía. Se usan puntos de referencia en estructuras craneales, para luego ubicar a las estructuras cerebrales que requieran ser abordadas. En general, la cisura de Silvio se coloca a nivel del pterion, el giro frontal inferior se encuentra entre el pterion y la línea temporal superior.¹⁰

Con el abordaje pterional se expone: la cisura de Silvio, la circunvolución frontal inferior, la circunvolución temporal superior y la circunvolución temporal media. De la circunvolución frontal inferior deben distinguirse tres partes: pars orbicular, en relación con el techo de la órbita; pars triangularis, que es el área más amplia de la cisura de Silvio (un buen lugar para la apertura de inicio de la cisura de Silvio); y pars opercularis, donde se encuentra el área de Broca.¹⁰

Al concluir con la resección de la lesión, se procede a verificar la hemostasia de los tejidos, la cual se obtiene con diferentes materiales sintéticos (Surgicel® o Helitene®). El cierre del abordaje se realiza por planos; se aproximan los pliegues de duramadre con sutura continua, se puede colocar sustituto de duramadre (Duragen® o Durarepair®), para evitar una fístula de LCR. El colgajo óseo se fija con mini placas de titanio o con clamps reabsorbibles.¹⁰

El músculo temporal y la fascia se cierran con sutura absorbible. En el espacio subgaleal se coloca un drenaje, esto evita el extenso edema y el hematoma postquirúrgico en esta zona. Por último, se cierra la galea con sutura absorbible y luego la piel. A la herida en piel se le aplica antibiótico tópico (Terramicina®) y se cubre con apósito.¹⁰

Conclusión

La región selar es un área muy compleja debido a las estructuras neurovasculares que la rodean, es por eso que durante el siglo pasado los abordajes de los adenomas de hipófisis evolucionaron a ser cada vez menos invasivos, esto gracias a los avances simultáneos en la tecnología y en los abordajes.

El objetivo principal de la cirugía de la región selar es la descompresión de las estructuras neuronales de las lesiones que puedan comprimir las. Por tanto, se debe seleccionar el abordaje que permita una mayor y más segura exposición, para así realizar una más amplia resección.

El abordaje transcraneal tiene indicaciones específicas y es utilizado aproximadamente entre 1-4% de los tumores de hipófisis que requieren tratamiento quirúrgico. Esta ruta tiene la ventaja que permite una visión completa del efecto del tumor en las estructuras intracraneales, específicamente el sistema visual y los nervios oculomotores, lo que le proporciona un mayor control del campo quirúrgico, es posible lograr resecciones tumorales más radicales y preserva estructuras neurovasculares adyacentes. Por otro lado, la principal desventaja, es una limitada exposición del componente intraselar del tumor, por lo tanto, limitada la resección en esta porción.

Las complicaciones más frecuentes asociadas con la resección transcraneal de adenomas de hipófisis son: a) alteraciones endocrinas debido a lesión hipotalámica, esto se debe a la tracción de las porciones más superiores del tumor; b) lesión de estructuras vasculares (arterias perforantes y arteria comunicante anterior) y c) déficit visual postquirúrgico, secundario a la devascularización del sistema óptico.

Por otro lado, la craneotomía pterional posee mucha versatilidad. Son la localización y la extensión de la patología que se debe tratar las que determinan la estrategia quirúrgica y la necesidad de una mayor o menor extensión de la craneotomía. Esta ruta es la más utilizada para la resección de las lesiones selares en la neurocirugía moderna.

Contribuciones

Ambos autores han participado en la realización de este artículo, en el proceso de revisión bibliográfica y estructuración del contenido.

Conflicto de interés

No existe ningún conflicto de interés en la realización de esta revisión.

Referencias

1. Neto FC, Ribas GC, Oliveira E. A craniotomía pterional. Descrição passo a passo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65: 101-6.
2. Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. *J Neurosurg*. 1984; 61: 814–833. doi: 10.3171/jns.1984.61.5.0814.
3. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 57[ons suppl 1]:ons-168–ons-175, 2005
4. Knosp, E., Steiner, E., Kitz, K., Matula, C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993; 33: 610-617.
5. Tew JM Jr, van Loveren HR, Keller JT. Atlas of Operative Microneurosurgery. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1994, vol II.
6. Chaddad-Neto F, Campos Filho JM, Dória-Netto HL et al. The pterional craniotomy: tips and tricks. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 9: 727-732.
7. Oka K, Rhoton AL Jr, Barry M, Rodriguez R. Microsurgical anatomy of the superficial veins of the cerebrum. *Neurosurgery* 1985; 17: 711-748.
8. Chiarullo MD, Bustamante JL, Seclen VD et al. Abordaje pterional: alcances y revisión de la técnica quirúrgica en 3D. *NeuroPinamar* 2012.
9. Kovacs K, Horvath E, Vidal S. Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2001; 54: 121-7.
10. Alleyne CH, Barrow L. Combined transsphenoidal and pterional craniotomy approach to giant pituitary tumors. *Surg Neurol* 2002; 57: 380-90.

Distrofia Miotónica tipo 1: Fisiopatología y Avances en la Terapia Génica

Type 1 Myotonic Dystrophy: Physiopathology and Advances in Gene Therapy

Fernando Morales Montero¹

Resumen

La distrofia miotónica tipo 1 (la enfermedad muscular hereditaria más común en el adulto joven) es causada por una expansión de la tripleta citosina-timina-guanina (CTG), la cual es inestable en las líneas germinal y somática.

Aunque la fisiopatología de esta enfermedad no se conoce todavía, existen tres hipótesis para explicarla: la haploinsuficiencia, la expresión alterada de genes vecinos y la ganancia de función del ácido ribonucleico (ARN). Ésta última hipótesis ha tomado fuerza recientemente y consiste en que el ARN con la expansión es retenido en el núcleo, donde forma agregados ribonucleares, que alteran la función de las proteínas involucradas en el procesamiento alternativo del ARN.

Con la función proteica alterada, se presentan en el paciente las isoformas fetales de proteínas importantes para la función muscular y cerebral normal. Por esta razón, los agregados ribonucleares son posibles blancos terapéuticos, e incluyen el ARN con la expansión, el complejo ARN/proteínas del procesamiento del ARN o solo las proteínas del procesamiento del ARN.

Algunas de las estrategias enfocadas en posibles terapéuticas incluyen los oligonucleótidos antisentido, los ARN de

Abstract

Type 1 myotonic dystrophy (the most common form of hereditary muscular disease in the young adult) is caused by the expansion of the cytosine-thymine-guanine (CTG) triplet, which is unstable in the germ and somatic lines.

Although the pathophysiology of this disease is unknown, there are three hypotheses to explain it: a) haploinsufficiency, b) altered expression of neighbor genes and c) ribonucleic acid (RNA) gain of function. This latter hypothesis has gained followers and refers to a nuclear retention of the RNA containing the expansion, then RNA forms “foci” and alters the function of proteins involved in RNA alternative splicing.

The altered protein function leads in the patient to the presence of fetal isoforms of important proteins for normal muscle and brain function. Thus, the “foci” become possible therapeutic targets and include the expanded-RNA, the splicing proteins/expanded-ARN or just the splicing proteins.

The strategies used to treat the disease include the antisense oligonucleotides, the interference RNA and small molecules, all of them seeking to release the proteins, which are bound to the expanded RNA, so that the proteins become able to carry out their normal function.

1. PhD. Instituto de Investigaciones en Salud, Escuela de Medicina, Centro de Investigaciones en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Contacto: Dr. Fernando Morales. Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, 2060, San José, Costa Rica. Tel: 00-506-2511-2138. Fax: 00-506-2511-5130. Email: fernando.moralesmontero@ucr.ac.cr

interferencia y las moléculas pequeñas; todas ellas buscan la liberación de las proteínas unidas al ARN que tengan la mutación, con el fin de que lleven a cabo su función celular normal.

Varias de estas estrategias han logrado gran éxito, pues han podido restablecer los patrones de procesamiento alternativo de los individuos sanos, el fenotipo muscular normal y contrarrestar algunos de los síntomas de esta enfermedad. Con estas técnicas, a diferencia de hace cinco años, se puede vislumbrar ahora una esperanza en el horizonte, para un tratamiento más eficaz y efectivo contra la distrofia miotónica tipo 1.

Palabras clave: proteínas de unión al ARN, procesamiento alternativo, terapia génica, oligonucleótidos antisentido.

Some of these strategies have succeeded by restoring the alternative splicing patterns seen in healthy individuals, the normal muscular phenotype and counteract some of the disease symptoms. These strategies, unlike 5 years ago, allow us to see a light in the horizon for a more efficient and effective treatment for type 1 myotonic dystrophy.

Key words: RNA union proteins, alternative processing, gene therapy, antisense oligonucleotides.

Aspectos generales de la distrofia miotónica tipo 1

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) o enfermedad de Steinert (OMIN:160900) es una enfermedad autosómica dominante, multisistémica, con un cuadro clínico que incluye la presencia de miotonía, distrofia con debilidad muscular, defectos en la conducción cardiaca, cataratas posteriores iridiscentes, trastornos endocrinos, problemas cognitivos e hipersomnia. Esta enfermedad es el problema muscular hereditario más común en el adulto, con una prevalencia estimada de 1/8000 en caucásicos.¹

Los pacientes con DM1 pueden ser divididos en cuatro categorías principales, cada una con una presentación clínica y diferencias de manejo específicas: a) congénita, b) manifestación en la infancia (juvenil), c) clásica del adulto y d)

asintomática o de manifestación leve. La Tabla 1 resume estos subtipos.

Fenotipo H	hallazgos clínicos	Tamaño de mutación (expansión CTG)	Edad de inicio de los síntomas
Congénito	Hipotonía infantil Fallo respiratorio Complicaciones cardiorrespiratorias Discapacidad mental	450 a >1000	Nacimiento
Juvenil	Defectos de conducción Bajo CI Debilidad facial Desarrollo motor retrasado Problemas de aprendizaje Miotonía	300 a 1000	1-10 años
Clásica	Miotonía Debilidad Defectos de conducción Cataratas Resistencia a la insulina Fallo respiratorios	90 a 350 1	1-45 años
Leve/asintomática	Cataratas Miotonía y debilidad leve	50 a 100 4	0-80 años
Pre-mutación	Ninguno	39 a 49	N/A

Tabla 1. Rasgos clínicos principales en las diferentes formas clínicas de la DM1

El defecto genético responsable de la DM1 fue descubierto en 1992 y consiste en la expansión de una repetición CTG inestable, la cual está ubicada en la región 3' no traducida del gen myotonic dystrophy proteína kinase gene (DMPK: OMIN 605377) en el cromosoma 19q13.3; codifica para una quinasa miosina que se expresa principalmente en el músculo esquelético.²⁻⁵

En pacientes afectados con la DM1, el tamaño de la repetición va desde 50 a más de 4000 tripletas. El tamaño de la mutación presenta una relación proporcional directa con la severidad de los síntomas y una relación inversa con la edad de inicio de los síntomas.⁶

Los individuos sanos tienen entre 5-37 repeticiones CTG. Entre 38-49 son consideradas premutaciones, mientras que alelos con 50-100 repeticiones son protomutaciones. Estas últimas dos situaciones presentan inestabilidad incrementada hacia futuras expansiones. Los pacientes portadores de pre o protomutaciones son usualmente asintomáticos o presentan síntomas muy leves, como cataratas, pero tienen riesgo de transmitir mutaciones patogénicas de mayor tamaño a su descendencia.⁷

En la DM1, la mutación es un defecto genético dinámico y muestra inestabilidad con variación en diferentes tejidos y tipos de células, lo cual causa un mosaicismo somático.^{8, 9} El tamaño de la repetición incrementa con el tiempo en el mismo individuo y a través de las generaciones. Los hijos pueden heredar tamaños de mutación mucho mayores que los encontrados en los padres, lo que ocasiona un aumento en la severidad y una disminución en la edad de aparición de los primeros síntomas. Este

fenómeno es conocido como anticipación genética.^{10,11}

La enfermedad es transmitida por ambos padres, pero hay diferencias en cuanto al sexo transmisor. Para más información relacionada con la transmisión de la mutación DM1, el lector puede revisar Morales et. al.¹²

Recientemente, se han identificado familias con DM1 donde los alelos expandidos contienen interrupciones (repeticiones CCG y GGC) dentro de la repetición CTG, principalmente hacia el extremo 3' de la repetición CTG.^{13, 14} Los síntomas de éstos pacientes son menos severos que aquellos observados en DM1 clásica. Estas interrupciones parecen tener un efecto estabilizador dramático, pues reducen la tasa de expansión en tejidos afectados, lo cual lleva a un retraso en la edad de inicio y a una progresión más lenta de los síntomas de la enfermedad.¹³

Mecanismos fisiopatológicos propuestos para la DM1

El efecto bioquímico de la alteración causante de la DM1 aún continúa en estudio. Sin embargo, hay tres hipótesis que desde 1995 han tratado de explicar el mecanismo por el cual se producen los síntomas. Los primeros estudios mostraron una reducción en los niveles citoplasmáticos del transcrito en pacientes con la enfermedad, lo cual posiblemente estaba atribuido a un efecto deletéreo de las repeticiones en el procesamiento o estabilidad del ARN, o bien, el transporte núcleo-citoplasma. Así, se propuso que la reducción del transcrito llevaba a una disminución del 50% de los niveles de la proteína correspondiente, la cual estaría siendo codificada únicamente por el cromosoma sin la mutación DM1.¹⁵⁻¹⁸

Si bien se han encontrado niveles equivalentes del pre-ARN mensajero (ARNm) para el alelo mutado y silvestre, los niveles del ARNm procesado del alelo DM1 se ven reducidos conforme el tamaño de las expansiones aumenta. Esto indicó que la mutación no tenía un efecto a nivel de iniciación de la transcripción del gen DMPK, pero sí en el procesamiento postranscripcional de los ARNm portadores de expansiones. Además, se logró detectar que transcritos con más de 80-400 repeticiones tendían a ser retenidos en foci (focos) intranucleares, y esto lleva a una reducción de los niveles de la proteína DMPK.¹⁵⁻¹⁸

La disminución en los niveles de la proteína DMPK podría tener efecto en el desarrollo de la enfermedad. Esta proteína es una serina-treonina quinasa, cuyos sustratos incluyen la miogenina, la subunidad beta de canales de calcio tipo L y el fosfolamban (PLN). Dado que los pacientes con DM1 muestran anomalías en las corrientes de Na⁺ y Ca²⁺, las alteraciones de las marcas postraduccionales de las proteínas implicadas en estos procesos fisiológicos, como PLN y la subunidad beta de canales de calcio, podrían explicar parte de los signos observados en la enfermedad, como la miotonía y los defectos en la conducción cardíaca.¹⁹⁻²⁵

De acuerdo con lo anterior, se consideró inicialmente la haploinsuficiencia del gen DMPK como el origen de la enfermedad (entendiendo haploinsuficiencia cuando la presencia de un cromosoma normal no es suficiente para evitar la manifestación de la enfermedad). Sin embargo, en modelos de ratones knockout para el gen DMPK, aunque presentaban un inicio tardío de anomalías en la conducción cardíaca y miopatía, no mostraban las características multisistémicas típicas de la DM1. Además, la ausencia de

casos reportados de pacientes con DM1 originados por mutaciones puntuales en el gen DMPK, sugería que la enfermedad no era únicamente causada por haploinsuficiencia de este gen.²⁶⁻²⁸

Otro posible mecanismo de patogénesis propuesto consiste en que la expansión de las tripletas CTG afectan la expresión de múltiples genes en la región, puesto que se ha observado que estas expansiones son sitios fuertes de unión del nucleosoma, lo cual podría alterar la estructura de la cromatina y por tanto la expresión de múltiples genes cercanos. Se ha logrado establecer que la región donde se hallan las repeticiones asociadas con la DM1 constituye una zona rica en genes, con al menos seis de ellos ubicados en un intervalo de 200kb alrededor de las repeticiones, por lo que el efecto simultáneo de alteración de la expresión de algunos de estos genes vecinos podría explicar algunos (o todos) de los efectos multisistémicos de la enfermedad.²⁹⁻³¹

Dos de estos genes vecinos corresponden al gen *sine oculis homeobox* (*Drosophila*) homólogo 5 (*SIX5*); y el gen de la proteína con repeticiones-WD asociada con la distrofia miotónica (*DMWD*), localizados a menos de 1kb del extremo 3' y 5' del gen DMPK, respectivamente. El gen *SIX5* codifica para una proteína homeodominio que presenta homología con otras proteínas que están implicadas en la regulación de la diferenciación de células musculares y de la homeostasis de canales de sodio. Por su parte, el gen *DMWD* codifica para una proteína que contiene un extremo N-terminal rico en prolina y con cuatro motivos de repeticiones-WD, pero se sabe poco de su función. El gen *DMWD* presenta una alta expresión en cerebro y testículos, por lo que se piensa que podría estar relacionado con el retardo mental

y la atrofia testicular presentes en la DM1, sin embargo, su relación con la DM1 nunca se logró clarificar.³²⁻³⁴

El análisis de expresión alelo-específico ha permitido observar una reducción del 20-50% en los niveles del transcrito de SIX5 proveniente del cromosoma que porta la mutación DM1, y se detecta una mayor reducción en muestras con expansiones CTG más grandes.³³ La eliminación de la expresión de uno de los alelos de SIX5 a causa de la expansión CTG es suficiente para causar cataratas en ratones, apoyando la hipótesis de un efecto de la mutación en el silenciamiento de genes vecinos.³⁵⁻³⁷ No obstante, para DMWD esta reducción ha sido detectada únicamente en los niveles citoplasmáticos, pero no así en la fracción nuclear del transcrito.³³ Así, diferencias en la expresión de estos genes en pacientes con DM1 no han sido claramente confirmadas.^{17, 38, 39}

La evidencia experimental apoya una tercer hipótesis: un mecanismo de ganancia de función del ARN, en el cual, los transcritos de ARN que contienen la expansión CTG se acumulan en el núcleo de las células en forma de foci, también llamados inclusiones ribonucleares, y que son responsables de los rasgos patogénicos de la enfermedad. Estas inclusiones de ARN interactúan con diversas proteínas, las secuestran en el núcleo y les impiden que lleven a cabo su función normal en el núcleo o en el citoplasma celular. Además, este ARN mutante forma estructuras de doble hebra imperfectas, las cuales llevan a cabo una regulación alterada de varios factores de unión al ARN, donde se incluyen proteínas de la familia muscle blind-like (MBNLs), CUGBP1, hnRNP-H y Staufen-1, las cuales funcionan como reguladores del procesamiento alternativo

del ARN en diferentes tejidos; es decir, el ARN con la expansión se vuelve tóxico para la célula.⁴⁰⁻⁴⁶

Las proteínas MBNL parecen jugar un papel prominente en la patogénesis de la DM1, ya que cada una de las tres isoformas de MBNL (MBNL1, MBNL2 y MBNL3) son secuestradas por ARN con la expansión en el núcleo celular.^{43,47} Las proteínas MBNL se localizan junto con las inclusiones ribonucleares (foci) y tienen gran afinidad entre sí, esto impide que se lleve a cabo la función normal de reguladoras del procesamiento de estas proteínas.^{43, 47}

La MBNL1 es la isoforma más abundante en el músculo esquelético, juega un papel predominante en la regulación del procesamiento alternativo tanto en el músculo esquelético como en el cardíaco. La MBNL2 tiene niveles que decrecen en el músculo esquelético durante el desarrollo postnatal; parece tener una función similar a MBNL1 pero en el sistema nervioso central.⁴⁸⁻⁵⁰

El apoyo para el modelo de pérdida de función de MBNL proviene de estudios con ratones knockout para MBNL1 y MBNL2, los cuales muestran un fenotipo de DM1, al igual que con la desregulación del procesamiento alternativo. Los ratones knockout para MBNL1 desarrollan anomalías en músculo, ojos y en el procesamiento alternativo de ARNs, que son característicos de la DM1 (aunque con efectos modestos en la regulación del procesamiento en el cerebro). La pérdida de MBNL2 conlleva a cambios amplios en los patrones del procesamiento postnatal en el cerebro, muchos de los cuales son similarmente desregulados en el cerebro de pacientes con DM1, pero no en el músculo esquelético.^{42,48,51,52}

Con respecto a MBNL3, se sabe muy poco sobre su función *in vivo*, aunque se conoce que esta proteína también es secuestrada por el ARN tóxico con la expansión DM1.⁴⁷ Estudios *in vitro* muestran que MBNL3 actúa como un antagonista de la miogénesis, posiblemente al mantener los mioblastos en un estado proliferativo. Los ratones knockout para MBNL3 tienen daño en la regeneración del músculo adulto dependiente de la edad, lo que sugiere que la inhibición de MBNL3 por la expresión tóxica de ARN podría ser un factor contribuyente a la debilidad y desgaste muscular progresiva característico de la DM1.^{49,53-55}

Por otra parte, el CUGBP1 es un miembro de la familia de proteínas CELF (CUGBP, Elav-like family), que funciona como regulador del procesamiento alternativo del ARN, específicamente de la traducción y la estabilidad del ARNm. El CUGBP no se localiza junto con los foci ribonucleares en las células DM1, no es secuestrado como MBNL1 y fue identificado por su capacidad de unirse a ARN con la expansión *in vitro*.^{43,47,56-60}

Contrario a lo que sucede con MBNL1, los niveles de CUGBP están incrementados en diferentes tejidos DM1, lo cual lleva a una ganancia en la actividad de esta proteína. Ha sido demostrado que la expresión de ARN con expansiones CUG produce una hiperfosforilación y estabilización de la proteína CUGBP, a través de una activación inapropiada de la proteína quinasa C (PKC). El papel patogénico de CUGBP en la DM1 es apoyado por el hecho que ratones transgénicos que sobreexpresan CUGBP reproducen la desregulación del procesamiento al igual que los rasgos musculares en la DM1. Así, la elevación de los niveles de CUGBP podrían estar participando en el fenotipo muscular

de la DM1, al desregular el procesamiento alternativo en la DM1.⁶²⁻⁶⁶

Las proteínas mencionadas (MBNL1 y CUGBP) tienen efectos antagonistas con respecto a sus actividades, pues la expresión de CUGBP promueve la inclusión de exones normalmente expresados durante el desarrollo fetal (en DM1 hay una sobreexpresión de esta proteína), mientras que la expresión de MBNL contribuye con las isoformas del procesamiento adulto (en DM1 hay una reducción en los niveles funcionales de esta proteína). En otras palabras, debido a que estos dos factores son reguladores del procesamiento alternativo durante el desarrollo, especialmente durante la transición fetal-adulto, las modificaciones en sus actividades en tejidos DM1 hacen que en pacientes con DM1 se presenten las isoformas embrionarias de un grupo grande proteínas, lo que hace que esta desregulación juegue un papel central en el desarrollo de síntomas importantes en la DM1.⁶⁷⁻⁷¹

Entre los síntomas de la DM1, la miotonía, la resistencia a la insulina y los problemas cardíacos, están correlacionados con la ruptura del procesamiento alternativo del canal de cloruro de músculo esquelético (CLC-1), el receptor de la insulina (IR) y la troponina cardíaca T (TNNT3), respectivamente.^{44,72-75}

Más recientemente, la debilidad muscular ha sido asociada con un procesamiento aberrante del gen BIN1 (bridging integrator 1). BIN 1 es una proteína de unión a lípidos que está involucrada en la biogénesis de la red de túbulos T en el músculo y en la regulación del acoplamiento de excitación-contracción. Además de estos transcritos, se han descrito más de 30 ARNs que muestran patrones de procesamiento alternativo aberrantes en

muestras de pacientes con DM1 y en modelos animales. Sin embargo, por el momento no hay evidencia directa de una relación causa-efecto entre los síntomas y el procesamiento erróneo. Ahora está claro que los errores del procesamiento no podrían explicar completamente el espectro multisistémico de la enfermedad.^{40,76-78}

Avances en la terapia génica en la distrofia miotónica

De momento, el tratamiento en la DM1 está limitado a la intervención sintomática y no hay un alcance terapéutico para prevenir y revertir la progresión de la enfermedad. Es bien aceptado que la expresión y la retención nuclear de los transcritos DM1 con expansiones CUG (mutados) en la región 3' no codificante son de importancia primaria en el desarrollo de la patología en la DM1. Estos ARNs con expansiones que inducen un efecto trans-dominante son centrales y podrían ser los elementos causales del mecanismo de ganancia de función tóxica del ARN involucrado en la DM1. Así, la inhibición de la toxicidad del ARN al elegir como blanco los ARNs con expansiones, representan una estrategia terapéutica prometedora en la DM1.⁶⁹

Los recientes avances en nuestro entendimiento de los mecanismos moleculares subyacentes involucrados en la DM1 han generado nuevos alcances para tratamientos más específicos y efectivos para la esta enfermedad. El desarrollo de tratamientos moleculares puntuales, especialmente la terapia con oligonucleótidos antisentido (ASO), ha conseguido éxito en modelos in vitro y animales, aunque el traslado de estos resultados a pruebas clínicas en humanos se ha quedado atrás debido a las dificultades para atacar tejidos afectados con

dosis no tóxicas. Sin embargo, hay ejemplos de estudios recientes que han proporcionado motivos para ser optimistas al mostrar una reducción en esa brecha.⁷⁹

El primer grupo de métodos basados en ARN que apunta a los transcritos del gen DMPK, fueron desarrollados al usar vectores virales. La expresión de ARN catalítico (hammerhead ribozimas) y ARN antisentido diseñado para atacar el ARNm del gen DMPK fueron capaces de degradar y reducir los niveles de ARN patológico, una caída en el número de inclusiones ribonucleares, una restauración parcial del procesamiento alternativo en algunos genes, una corrección de la expresión de CUGBP, al igual que una restauración de las funciones de los mioblastos DM1 in vitro.^{80,81}

Desafortunadamente, los métodos anteriores no discriminaban entre los transcritos mutados (reducción de un 60%) y silvestres (reducción de un 50%), lo que ocasionaba la degradación de ambos productos génicos. Sin embargo, en ratones, la pérdida de DMPK induce solo un fenotipo leve en ratones viejos.⁸² Estos datos iniciales sugirieron que la destrucción del ARNm DMPK por métodos antisentido que activan la ARNasa H son una atractiva y potencial estrategia terapéutica para la DM1.

Otra estrategia terapéutica empleada ha sido el uso de ARN de interferencia (RNAi por sus siglas en inglés). Las repeticiones (CUG)_n forman estructuras en horquilla estables, en las cuales el tronco podría adoptar una conformación muy similar a la forma A del ARN, a pesar de los desapareamientos U•U. Cualquiera de esas estructuras de ARN podrían ser un blanco para la vía de RNAi.⁸³⁻

⁸⁵

Krol y colaboradores brindaron evidencia que el ARN-expCUG es reconocido por la proteína Dicer, la cual corta el ARN de doble banda en pequeños fragmentos de 21 nucleótidos. El tratamiento de fibroblastos de pacientes con DM1 con un oligo de ARN (AGC)₇ 5' monofosforilado resultó en una reducción de los transcritos DMPK mutantes. Sin embargo, el mecanismo de acción no es del todo entendido.⁸⁶

Más recientemente, Sobczak y colaboradores usaron RNAi sintético para atacar las repeticiones CUG y probar el concepto que la inhibición de la expresión de ARN-expCUG puede mitigar algunos rasgos de la DM1 en ratones transgénicos. Sus resultados mostraron que la inyección intramuscular y la electroporación de ARN de interferencia pequeño (siRNA por sus siglas en inglés) resultó en una disminución en la expresión de transcritos ARN-expCUG de hasta un 70-80%, con un efecto mínimo sobre transcritos sin la expansión. Con esta estrategia, el número y la intensidad de las inclusiones ribonucleares disminuyeron y el procesamiento de los exones dependientes de MBNL1 mejoró significativamente. Estos datos sugieren que las repeticiones CUG expandidas son un blanco potencial para un procedimiento RNAi alelo-selectivo.⁸⁷

Actualmente, se ha evaluado un segundo grupo de métodos que atacan directamente la repetición expandida CUG, usando pequeñas secuencias (CAG)_n antisentido. Este método previene la unión anormal de la proteína a la estructuras en horquilla de las expansiones CUG. Las secuencias (CAG)_n pequeñas de oligonucleótidos modificados, o secuencias antisentido ligados al ARN nuclear pequeño U7 (U7-snRNA) modificado, son capaces de atacar los ARNs con expansión e inhibir su toxicidad en modelos celulares y de ratón.⁸⁸⁻⁹⁰

Las estrategias mencionadas exhibieron una exportación y/o degradación eficiente de los ARNs con expansiones CUG y estuvieron asociadas con la corrección de defectos de DM1, como la mala regulación del procesamiento alternativo del ARN. El uso de morfolinós CAG25 en ratones DM1 resultaron en la liberación y redistribución de MBLN1 de las inclusiones ribonucleares, una disminución de estas inclusiones, la exportación de los ARN-expCUG al citoplasma y su subsecuente degradación, además de una normalización del procesamiento alternativo de varios genes importantes.⁹⁰

En un modelo de ratón para DM1, la administración sistemática de ASOs modificados causó una caída rápida del ARN-expCUG en el músculo esquelético, con lo que se corrigieron algunos aspectos fisiológicos, histopatológicos y transcriptómicos de la enfermedad, aún un año después de la terminación del tratamiento.⁹¹

El uso de (CAG)₇ 2'-O-metil fosforotiotatos (PS58) y hU7-snRNA-(CAG)₁₅ inducen una degradación selectiva de los transcritos mutantes en células DM1 y tienen poco o ningún efecto en los transcritos DMPK silvestres.^{88,89}

El PS58 fue dirigido contra la repetición (CUG)_n y redujo los niveles de los transcritos DMPK mutados en un 70-90% en un modelo celular de ratón DM1 y en un cultivo de mioblastos de pacientes con DM1. Estos hallazgos fueron corroborados en dos modelos adicionales de ratón DM1, donde la administración local de PS58 en el músculo esquelético resultó en una reducción de un 50% del ARN-expCUG en ambos modelos. Como resultado de esto, dos marcas de la toxicidad de ARN relacionada con la DM1

fueron aliviadas: hubo una reducción en el número de inclusiones ribonucleares y las anormalidades del procesamiento típicas de DM1 mejoraron, aunque no hubo una mejoría en la miotonía.^{88,92-93}

El o los mecanismos precisos que logran la inhibición de la toxicidad del ARN al usar pequeñas secuencias antisentido que atacan la repetición CUG expandida, no son del todo entendidos en estos momentos. Sin embargo, la ruptura de los complejos ARN-expCUG/MBNL1 y/o la prevención de la formación de nuevos loci al usar secuencias (CAG)_n antisentido podrían permitir la degradación de los transcritos mutantes por procesos independientes de ARNasa H endógenos.

De forma interesante, la liberación de MBNL1 de las inclusiones ribonucleares (foci) usando compuestos pequeños capaces de unirse a repeticiones (CUG) como la pentamidina, ha mostrado una reversión de algunos de los defectos del procesamiento alternativo en modelos DM1.⁹⁴

La pentamidina es una droga usada para el tratamiento de infecciones por *Pneumocystis carini* en pacientes con SIDA, sin embargo, el uso de esta es fuertemente limitado debido a su alta toxicidad. Un trabajo futuro debería enfocarse en modificaciones químicas estratégicas para incrementar la afinidad y especificidad, para minimizar los efectos secundarios.

Como se mencionó anteriormente, MBNL1 y CUGBP tienen papeles antagonistas en la DM1, donde una reducción en los niveles de MBNL1 y un aumento en los niveles de CUGBP parecen explicar muchos de los rasgos fisiopatológicos y transcriptómicos vistos en modelos celulares, animales y en pacientes con DM1. Así, esas proteínas

podrían servir como blancos terapéuticos en la DM1, pues redireccionamiento contrario en los niveles de esas proteínas, respectivamente, restaurarían muchos de los rasgos silvestres.

Consistente con la idea anterior, la sobreexpresión de MBNL1 en un modelo de *Drosophila* de DM1 (con 480 repeticiones CUG), redujo el número de inclusiones ribonucleares, suprimió el fenotipo degenerativo causado por las repeticiones expandidas en el músculo y ojos.⁹⁵ Además, la sobreexpresión de MBNL1 mediada por un vector adenoviral corrigió la desregulación del procesamiento de genes dependientes de MBNL, tales como *Clcn1*, *Serca1* y *Tnnt3*, y revirtió la miotonía en un modelo de ratón de DM1.⁹⁵⁻⁹⁶

Con respecto a CUGBP y su efecto a través de PKC, un estudio reciente mostró que un bloqueo en la actividad de PKC en un modelo de ratón DM1 resultó en una conducción cardiaca mejorada, así como una reducción en los efectos desreguladores del procesamiento alternativo mediados por CUGBP. Lo anterior se correlacionó además con una fosforilación y niveles decrecidos de CUGBP. Así, una disminución en la actividad CUGBP parece ser un posible blanco terapéutico en la DM1.⁶³

Además de los problemas asociados con la entrega de las moléculas terapéuticas en los tejidos blancos, la corrección de la desregulación del procesamiento alternativo por medio de la modulación de la expresión de MBNL1 y CUGBP debería ser considerada con precaución; esto debido a que la alteración artificial de los niveles de estas proteínas podrían alterar patrones de procesamiento de un número de genes regulados por ellas

mismas, con consecuencias desconocidas para la función muscular.⁷⁹

Conforme estos tratamientos avanzan hacia los ensayos clínicos, hay una presión para la identificación de biomarcadores que sirvan para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica. En este sentido, los defectos del procesamiento alternativo sirven para este propósito durante las fases preclínicas del desarrollo de las drogas.

Con el fin de proveer evidencia útil, recientemente se desarrolló un estudio que buscaba la identificación de biomarcadores del procesamiento de la severidad de la enfermedad y de la respuesta terapéutica en la DM1. Este estudio identificó un grupo significativo de cambios y eventos del procesamiento alterado en la DM1, incluso antes de que haya evidencia de debilidad muscular, por lo que parece altamente probable que la intervención en los eventos del procesamiento alternativo tienen un buen potencial para funcionar como biomarcadores de la severidad en la DM1 y en la respuesta terapéutica.⁹⁷

Conclusión

Cerca de 80 años después de la primera descripción de la DM1 y casi 20 años después del descubrimiento de la mutación responsable de la enfermedad, están surgiendo en estos momentos una serie de estrategias prometedoras para una eliminación o neutralización de transcritos con la expansión CUG. ASOs y moléculas pequeñas están en vías de desarrollo, pero todavía hay mucho trabajo que realizar.

Uno de los obstáculos más grandes por superar es la entrega eficiente de los

compuestos activos en los tejidos diana (además de la sostenibilidad y efectividad de la molécula terapéutica). En el caso de la DM1, esto se vuelve un dilema por ser una enfermedad multisistémica y clínicamente muy variable, lo que podría dificultar la identificación de biomarcadores confiables para los ensayos clínicos.

También es requerido el desarrollo de modelos animales y celulares adicionales más sofisticados, con el fin de modelar más certeramente los rasgos multisistémicos de la enfermedad. En resumen, aunque se ha logrado mucho progreso en el entendimiento de la DM1 y sus posibles estrategias terapéuticas, aun se necesitan muchos estudios básicos y traslacionales para comprender mejor la patogénesis molecular de la enfermedad y desarrollar estrategias de tratamiento más seguras y eficaces.^{79,98} Sin embargo, a diferencia de hace unos cinco años, una vía prometedoras para el desarrollo de terapias farmacológicas contra la DM1 se ve ya en el horizonte.

Contribuciones

La autoría y desarrollo de este trabajo de revisión es obra completa del autor.

Conflictos de interés

Nada por declarar.

Referencias

1. Harper PS. Myotonic Dystrophy. 3rd ed. London: Harcourt Publishers Ltd; 2001.
2. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein

kinase family member. *Cell* 1992; 68(4):799-808.

3. Buxton J, Shelbourne P, Davies J, et al. Detection Of an Unstable Fragment Of DNA Specific to Individuals With Myotonic Dystrophy. *Nature* 1992; 355(6360):547-548.

4. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992; 255(5049):1256-1258.

5. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992; 255(5049):1253-1255.

6. Morales F, Couto JM, Higham CF, et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Hum Mol Genet* 2012; 21(16):3558-3567.

7. Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994; 35(3):269-272.

8. Monckton DG, Wong LJC, Ashizawa T, et al. Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses. *Hum Mol Genet* 1995; 4(1):1-8.

9. Wong L-JC, Ashizawa T, Monckton DG, et al. Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *Am J Hum Genet* 1995; 56(1):114-122.

10. Ashizawa T, Dubel JR, Dunne PW, et al. Anticipation In Myotonic Dystrophy .2. Complex Relationships Between Clinical Findings and Structure Of the GCT Repeat. *Neurology* 1992; 42(10):1877-1883.

11. Ashizawa T, Dunne CJ, Dubel JR, et al. Anticipation In Myotonic Dystrophy .1. Statistical Verification Based On Clinical and Haplotype Findings. *Neurology* 1992; 42(10):1871-1877.

12. Morales F, Vasquez M, Cuenca P, et al. Parental age effects, but no evidence for an intrauterine effect in the transmission of myotonic dystrophy type 1. *Eur J Hum Genet* 2014. doi: 10.1038/ejhg.2014.138.

13. Braida C, Stefanatos RK, Adam B, et al. Variant CCG and GGC repeats within the CTG expansion dramatically modify mutational dynamics and likely contribute toward unusual symptoms in some myotonic dystrophy type 1 patients. *Hum Mol Genet* 2010; 19(8):1399-1412.

14. Musova Z, Mazanec R, Krepelova A, et al. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(7):1365-1374.

15. Davis BM, McCurrach ME, Taneja KL, et al. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc Natl Aca Sci USA* 1997; 94(14):7388-7393.

16. Hamshere MG, Newman EE, Alwazzan M, et al. Transcriptional abnormality in myotonic dystrophy affects DMPK but not neighboring genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(14):7394-7399.

17. Krahe R, Ashizawa T, Abbruzzese C, et al. Effect of myotonic dystrophy trinucleotide repeat expansion on DMPK transcription and processing. *Genomics* 1995; 28(1):1-14.
18. Taneja KL, McCurrach M, Schalling M, et al. Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. *J Cell Biol* 1995; 128(6):995-1002.
19. Timchenko L, Nastainczyk W, Schneider T, et al. Full-length myotonin protein kinase (72 kDa) displays serine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:5366-5370.
20. Kaliman P, Catalucci D, Lam JT, et al. Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates phospholamban and regulates calcium uptake in cardiomyocyte sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2005; 280(9):8016-8021.
21. Mounsey JP, John JE, Helmke SM, et al. Phospholemman is a substrate for myotonic dystrophy protein kinase. *J Biol Chem* 2000; 275(30): 23362-23367.
22. Benders A, Oubrie A, Oosterhof A, et al. Atp-Driven Ion Pumps and Voltage-Sensitive Ion Channels In Cultured Muscle-Cells and or Skeletal Muscle Of Myotonic Dystrophy Patients. *J Muscle Res Cell Motil* 1993; 14(2):226-226.
23. Benders AA, Groenen PJ, Oerlemans FT, et al. Myotonic dystrophy protein kinase is involved in the modulation of the Ca²⁺ homeostasis in skeletal muscle cells. *J Clin Invest* 1997; 100(6):1440-1447.
24. Benders AAGM, Timmermans JAH, Oosterhof A, et al. Deficiency of Na⁺/K⁺-ATPase and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in skeletal muscle and cultured muscle cells of myotonic dystrophy patients. *Biochem J* 1993; 293(Pt1):269-274.
25. Lee HC, Patel MK, Mistry DJ, et al. Abnormal Na channel gating in murine cardiac myocytes deficient in myotonic dystrophy protein kinase. *Physiol Genomics* 2003; 12(2):147-157.
26. Berul CI, Maguire CT, Aronovitz MJ, et al. DMPK dosage alterations result in atrioventricular conduction abnormalities in a mouse myotonic dystrophy model. *J Clin Invest* 1999; 103(4):R1-7.
27. Jansen G, Groenen PJ, Bachner D, et al. Abnormal myotonic dystrophy protein kinase levels produce only mild myopathy in mice. *Nat Genet* 1996; 13(3):316-324.
28. Ranum LP, Day JW. Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. *Am J Hum Genet* 2004; 74(5):793-804.
29. Otten AD, Tapscott SJ. Triplet Repeat Expansion In Myotonic Dystrophy Alters the Adjacent Chromatin Structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(12):5465-5469.
30. Alwazzan M, Hamshere MG, Lennon GG, et al. Six transcripts map within 200 kilobases of the myotonic dystrophy expanded repeat. *Mamm Genome* 1998; 9(6):485-487.
31. Harris S, Moncrieff C, Johnson K. Myotonic dystrophy: will the real gene please step forward! *Hum Mol Genet* 1996; 5:1417-1423.
32. Harris SE, Winchester CL, Johnson

- KJ. Functional analysis of the homeodomain protein SIX5. *Nucleic Acids Res* 2000; 28(9):1871-1878.
33. Alwazzan M, Newman E, Hamshere MG, et al. Myotonic dystrophy is associated with a reduced level of RNA from the DMWD allele adjacent to the expanded repeat. *Hum Mol Genet* 1999; 8(8):1491-1497.
34. Frisch R, Singleton KR, Moses PA, et al. Effect of triplet repeat expansion on chromatin structure and expression of dmpk and neighboring genes, six5 and dmwd, in myotonic dystrophy. *Mol Genet Metab* 2001; 74(1-2):281-291.
35. Eriksson M, Ansved T, Edstrom L, et al. Simultaneous analysis of expression of the three myotonic dystrophy locus genes in adult skeletal muscle samples: the CTG expansion correlates inversely with DMPK and 59 expression levels, but not DMAHP levels. *Hum Mol Genet* 1999; 8(6):1053-1060.
36. Morrone A, Pegoraro E, Angelini C, et al. RNA metabolism in myotonic dystrophy: patient muscle shows decreased insulin receptor RNA and protein consistent with abnormal insulin resistance. *J Clin Invest* 1997; 99(7):1691-1698.
37. Winchester CL, Ferrier RK, Sermoni A, et al. Characterization of the expression of DMPK and SIX5 in the human eye and implications for pathogenesis in myotonic dystrophy. *Hum Mol Genet* 1999; 8(3):481-492.
38. Hamshere MG, Harley H, Harper P, et al. Myotonic dystrophy: the correlation of (CTG) repeat length in leucocytes with age at onset is significant only for patients with small expansions. *J Med Genet* 1999; 36(1):59-61.
39. Ranum LP, Day JW. Pathogenic RNA repeats: an expanding role in genetic disease. *Trends Genet* 2004; 20(10):506-512.
40. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2014. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.05.019.
41. Ho TH, Charlet BN, Poulos MG, et al. Muscleblind proteins regulate alternative splicing. *Embo J* 2004; 23(15):3103-3112.
42. Kanadia RN, Johnstone KA, Mankodi A, et al. A muscleblind knockout model for myotonic dystrophy. *Science* 2003; 302(5652):1978-1980.
43. Miller JW, Urbinati CR, Teng-Umuay P, et al. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy. *Embo J* 2000; 19(17):4439-4448.
44. Philips AV, Timchenko LT, Cooper TA. Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science* 1998; 280(5364):737-741.
45. Timchenko LT, Miller JW, Timchenko NA, et al. Identification of a (CUG)n triplet repeat RNA-binding protein and its expression in myotonic dystrophy. *Nucleic Acids Res* 1996; 24(22):4407-4414.
46. Ravel-Chapuis A, Belanger G, Yadava RS, et al. The RNA-binding protein Staufen1 is increased in DM1 skeletal muscle and promotes alternative pre-mRNA splicing. *J Cell Biol* 2012; 196(6):699-712.

47. Fardaei M, Rogers MT, Thorpe HM, et al. Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells. *Hum Mol Genet* 2002; 11(7):805-814.
48. Charizanis K, Lee KY, Batra R, et al. Muscleblind-like 2-mediated alternative splicing in the developing brain and dysregulation in myotonic dystrophy. *Neuron* 2012;75(3):437-450.
49. Holt I, Jacquemin V, Fardaei M, et al. Muscleblind-like proteins: similarities and differences in normal and myotonic dystrophy muscle. *Am J Pathol* 2009; 174(1):216-227.
50. Wang ET, Cody NA, Jog S, et al. Transcriptome-wide regulation of pre-mRNA splicing and mRNA localization by muscleblind proteins. *Cell* 2012; 150(4):710-724.
51. Kanadia RN, Urbinati CR, Crusselle VJ, et al. Developmental expression of mouse muscleblind genes Mbnl1, Mbnl2 and Mbnl3. *Gene Expr Patterns* 2003; 3(4):459-462.
52. Suenaga K, Lee KY, Nakamori M, et al. Muscleblind-like 1 knockout mice reveal novel splicing defects in the myotonic dystrophy brain. *PLoS One* 2012; 7(3):e33218.
53. Lee KS, Smith K, Amieux PS, et al. MBNL3/CHCR prevents myogenic differentiation by inhibiting MyoD-dependent gene transcription. *Differentiation* 2008; 76(3):299-309.
54. Poulos MG, Batra R, Li M, et al. Progressive impairment of muscle regeneration in muscleblind-like 3 isoform knockout mice. *Hum Mol Genet* 2013; 22(17):3547-3558.
55. Squillace RM, Chenault DM, Wang EH. Inhibition of muscle differentiation by the novel muscleblind-related protein CHCR. *Dev Biol* 2002; 250(1):218-230.
56. Barreau C, Paillard L, Mereau A, et al. Mammalian CELF/Bruno-like RNA-binding proteins: molecular characteristics and biological functions. *Biochimie* 2006; 88(5):515-525.
57. Huichalaf C, Sakai K, Jin B, et al. Expansion of CUG RNA repeats causes stress and inhibition of translation in myotonic dystrophy 1 (DM1) cells. *Faseb J* 2010; 24(10):3706-3719.
58. Huichalaf C, Schoser B, Schneider-Gold C, et al. Reduction of the rate of protein translation in patients with myotonic dystrophy 2. *J Neurosci* 2009; 29(28):9042-9049.
59. Lee JE, Lee JY, Wilusz J, et al. Systematic analysis of cis-elements in unstable mRNAs demonstrates that CUGBP1 is a key regulator of mRNA decay in muscle cells. *PLoS One* 2010; 5(6):e11201.
60. Mankodi A, Teng-Ummuay P, Krym M, et al. Ribonuclear inclusions in skeletal muscle in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Ann Neurol* 2003; 54(6):760-768.
61. Timchenko NA, Cai ZJ, Welm AL, et al. RNA CUG repeats sequester CUGBP1 and alter protein levels and activity of CUGBP1. *J Biol Chem* 2001; 276(11):7820-7826.
62. Kuyumcu-Martinez NM, Wang GS, Cooper TA. Increased steady-state levels of

- CUGBP1 in myotonic dystrophy 1 are due to PKC-mediated hyperphosphorylation. *Mol Cell* 2007; 28(1):68-78.
63. Wang GS, Kuyumcu-Martinez MN, Sarma S, et al. PKC inhibition ameliorates the cardiac phenotype in a mouse model of myotonic dystrophy type 1. *J Clin Invest* 2009; 119(12):3797-3806.
64. Koshelev M, Sarma S, Price RE, et al. Heart-specific overexpression of CUGBP1 reproduces functional and molecular abnormalities of myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2010; 19(6):1066-1075.
65. Ward AJ, Rimer M, Killian JM, et al. CUGBP1 overexpression in mouse skeletal muscle reproduces features of myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2010; 19(18):3614-3622.
66. Orengo JP, Chambon P, Metzger D, et al. Expanded CTG repeats within the DMPK 3' UTR causes severe skeletal muscle wasting in an inducible mouse model for myotonic dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(7):2646-2651.
67. Day JW, Ranum LP. RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2005; 15(1):5-16.
68. Ho TH, Savkur RS, Poulos MG, et al. Colocalization of muscleblind with RNA foci is separable from mis-regulation of alternative splicing in myotonic dystrophy. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 13):2923-2933.
69. Klein AF, Gasnier E, Furling D. Gain of RNA function in pathological cases: Focus on myotonic dystrophy. *Biochimie* 2011; 93(11):2006-2012.
70. Osborne RJ, Thornton CA. RNA-dominant diseases. *Hum Mol Genet* 2006; 15:R162-169.
71. Ranum LP, Cooper TA. RNA-Mediated neuromuscular disorders. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29:259-277.
72. Charlet BN, Savkur RS, Singh G, et al. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002; 10(1):45-53.
73. Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, et al. Expanded CUG Repeats Trigger Aberrant Splicing of CIC-1 Chloride Channel Pre-mRNA and Hyperexcitability of Skeletal Muscle in Myotonic Dystrophy. *Mol Cell* 2002; 10(1):35-44.
74. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001; 29(1):40-47.
75. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA, et al. Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2. *Am J Hum Genet* 2004; 74(6):1309-1313.
76. Fugier C, Klein AF, Hammer C, et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nat Med* 2011; 17(6):720-725.
77. Ashizawa T, Sarkar PS. Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handb Clin Neurol* 2011; 101:193-237.
78. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and

- therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11(10):891-905.
79. Magana JJ, Cisneros B. Perspectives on gene therapy in myotonic dystrophy type 1. *J Neurosci Res* 2011; 89(3):275-285.
80. Furling D, Doucet G, Langlois MA, et al. Viral vector producing antisense RNA restores myotonic dystrophy myoblast functions. *Gene Ther* 2003; 10(9):795-802.
81. Langlois MA, Lee NS, Rossi JJ, et al. Hammerhead ribozyme-mediated destruction of nuclear foci in myotonic dystrophy myoblasts. *Mol Ther* 2003; 7(5 Pt 1):670-680.
82. Reddy S, Smith DB, Rich MM, et al. Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy. *Nat Genet* 1996; 13(3):325-335.
83. Broda M, Kierzek E, Gdaniec Z, et al. Thermodynamic stability of RNA structures formed by CNG trinucleotide repeats. Implication for prediction of RNA structure. *Biochemistry* 2005; 44(32):10873-10882.
84. Napierala M, Krzyosiak WJ. CUG repeats present in myotonin kinase RNA form metastable "slippery" hairpins. *J Biol Chem* 1997; 272(49):31079-31085.
85. Mooers BH, Logue JS, Berglund JA. The structural basis of myotonic dystrophy from the crystal structure of CUG repeats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(46):16626-16631.
86. Krol J, Fiszler A, Mykowska A, et al. Ribonuclease Dicer cleaves triplet repeat hairpins into shorter repeats that silence specific targets. *Mol Cell* 2007; 25(4):575-586.
87. Sobczak K, Wheeler TM, Wang W, et al. RNA interference targeting CUG repeats in a mouse model of myotonic dystrophy. *Mol Ther* 2013; 21(2):380-387.
88. Mulders SA, van den Broek WJ, Wheeler TM, et al. Triplet-repeat oligonucleotide-mediated reversal of RNA toxicity in myotonic dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(33):13915-13920.
89. Francois V, Klein AF, Beley C, et al. Selective silencing of mutated mRNAs in DM1 by using modified hU7-snrRNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2011; 18(1):85-87.
90. Wheeler TM, Sobczak K, Lueck JD, et al. Reversal of RNA dominance by displacement of protein sequestered on triplet repeat RNA. *Science* 2009; 325(5938):336-339.
91. Wheeler TM, Leger AJ, Pandey SK, et al. Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy. *Nature* 2012; 488(7409):111-115.
92. Mankodi A, Logigian E, Callahan L, et al. Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science* 2000; 289(5485):1769-1773.
93. Seznec H, Lia-Baldini AS, Duros C, et al. Transgenic mice carrying large human genomic sequences with expanded CTG repeat mimic closely the DM CTG repeat intergenerational and somatic instability. *Hum Mol Genet* 2000; 9(8):1185-1194.
94. Warf MB, Nakamori M, Matthys CM, et al. Pentamidine reverses the splicing defects

associated with myotonic dystrophy. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(44):18551-18556.

95. de Haro M, Al-Ramahi I, De Gouyon B, et al. MBNL1 and CUGBP1 modify expanded CUG-induced toxicity in a Drosophila model of myotonic dystrophy type 1. Hum Mol Genet 2006; 15(13):2138-2145.

96. Kanadia RN, Shin J, Yuan Y, et al. Reversal of RNA missplicing and myotonia after muscleblind overexpression in a mouse poly(CUG) model for myotonic dystrophy. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(31):11748-11753.

97. Nakamori M, Sobczak K, Puwanant A, et al. Splicing biomarkers of disease severity in myotonic dystrophy. Ann Neurol 2013; 74(6):862-872.

98. Mulders SA, van Engelen BG, Wieringa B, et al. Molecular therapy in myotonic dystrophy: focus on RNA gain-of-function. Hum Mol Genet 2010; 19(R1):R90-97.

Información para autores

Neuroeje es la publicación oficial de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas (ACCN). La revista tiene como principal objetivo la difusión del conocimiento de las diversas áreas básicas y clínicas de las neurociencias (neurología, neurocirugía, neuroimágenes, neuropatología, psiquiatría, neurociencias básicas y disciplinas afines) a través de artículos científicos. Pretende mantener una información actualizada y de interés para todos los profesionales en neurociencias y en ciencias médicas en general, tanto a nivel nacional como regional centroamericano.

Neuroeje tiene una periodicidad semestral, la cual puede ser modificable de acuerdo con la producción científica de sus autores. Sus números aparecerán a partir de 2012 en forma regular en los meses de mayo y noviembre.

Neuroeje somete a consideración para publicación artículos originales inéditos, preferiblemente de tipo experimental con diseño adecuado, como investigaciones en neurociencias básicas y clínicas, lineamientos de práctica clínica nacionales, revisiones bibliográficas y estados del arte en temas específicos. También se aceptan artículos de opinión, cartas al Comité Editorial (CE), revisiones biográficas o culturales relacionadas, reseñas de libros, informaciones de congresos y temas concordantes.

Los artículos enviados al CE de Neuroeje deben corresponder al trabajo original de los autores señalados, no se deben haber publicado previamente en otro medio ni deben estar bajo consideración para ser publicados por otras revistas médicas o material impreso. Además los artículos remitidos deben apearse a las normas de formato especificadas por el CE de Neuroeje, cualquier documento enviado que no se ajuste a esta normativa será devuelto a su autor sin ser sometido a revisión.

La estructuración de los artículos enviados a Neuroeje se deben ajustar a las normas descritas en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", desarrolladas por el Comité Internacional para Editores de Revistas Biomédicas, o ICMJE por sus siglas en inglés, actualizados en 2010 (http://www.icmje.org/urm_full.pdf). Neuroeje sigue el código de conducta para editores del Comité de Ética en Publicación, o COPE por sus siglas en inglés (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). Para reportar estudios clínicos se recomienda seguir las guías de revisión y flujograma para estudios clínicos del CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org/>).

Los artículos se deben enviar únicamente vía electrónica a la dirección de Neuroeje: neuroeje.journal@gmail.com. El formato en que se recibirán los documentos debe ser *.doc o *.docx de Word para Windows®. Debe solicitarse claramente en el correo electrónico por parte del autor o autores/autoras la revisión del artículo enviado para publicación por parte del CE, e intitular el archivo adjunto con un nombre corto que describa el contenido del artículo.

El CE hará un acuse de recibido del artículo en el momento en que aparezca en la bandeja de entrada del correo señalado, al mismo tiempo que le será enviado al autor un archivo

adjunto con los formatos de cartas para Cesión de Derechos a Neuroeje por Material Publicado, Liberación de Responsabilidades por Opiniones Individuales, Responsabilidad de Participación en el Artículo, Declaración de Financiamiento y Conflictos de Interés. Estos documentos deben ser firmados por el o los autores, adjuntados y enviados al CE de la revista en el plazo de tres días hábiles después del acuse de recibido del artículo original. En caso de un Artículo de Investigación que involucre seres vivos, se debe adjuntar además una copia de la Aprobación del Estudio por parte del Comité de Bioética correspondiente. En el futuro, estos formatos estarán disponibles en la página web de la revista, para ser descargados por los autores, firmados y agregados al correo junto con el artículo original.

Por su parte, la revista se compromete a manejar la información de fondo de manera tal, que no se altere el sentido original del trabajo, aunque se deban hacer en ocasiones modificaciones de forma o extensión para ajustar el artículo a la edición impresa. Si no se publica el trabajo, se libera automáticamente el derecho del autor o autores sobre el material enviado.

Las opiniones personales manifestadas por los autores en editoriales, cartas al editor, artículos y otras secciones de Neuroeje no necesariamente representan el pensamiento del CE o de la ACCN.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de Neuroeje con fines comerciales sin permiso del CE y la ACCN. Sólo se acepta la reproducción de copias de artículos para uso personal y educativo. Tampoco se permite la modificación del material publicado sin permiso de la revista.

A los artículos sometidos para revisión por parte del CE se les hace un acuse de recibido al encontrar el correo electrónico con la solicitud de aprobación en la bandeja de entrada del correo de la Neuroeje.

La primera evaluación hecha por el CE es para revisar si se cumplen con los requisitos temáticos y de forma que exige Neuroeje. De no ser así, se avisa de inmediato al autor la falta de cumplimiento de estos requisitos y se detiene el proceso de revisión para publicación. Esta revisión debe tardar máximo dos semanas.

Los artículos que cumplen las normas preestablecidas son derivados para arbitraje por pares externos (peer review), que son expertos de la misma área que el autor, con al menos igual rango que éste, para evaluar la calidad y pertinencia técnica y científica del trabajo propuesto. Los revisores son independientes al Comité Editorial de Neuroeje y a la Junta Directiva de la ACCN. Los artículos son revisados en doble ciego (los autores desconocen a sus revisores y estos no conocen la autoría del trabajo que revisan). El proceso de arbitraje se realiza por tres revisores y tiene una duración máxima de 3 semanas, para dictaminar si el trabajo es aceptable o rechazable. La guía usada por los revisores para la evaluación de los artículos está a disposición del autor, de así desearlo, solicitándola al correo electrónico de Neuroeje.

Si se considera por parte de los árbitros que el trabajo tiene la calidad requerida, entonces pasa a una revisión secundaria por parte del CE, para analizar la necesidad de correcciones de forma, estilo, extensión, filológica y de presentación. El trabajo con las correcciones es enviado al autor para que se ejecuten las mismas. Para esto el autor tiene dos semanas de tiempo. Una vez corregido el trabajo, se vuelve a enviar al CE con las modificaciones resaltadas en amarillo para corroborar su ejecución. El proceso de corrección y revisión se puede repetir en un artículo las veces que sea necesario para asegurar la alta calidad científica del mismo. Una vez satisfechos autor y CE, se envía a diagramación y publicación. En este punto se le notifica al autor. El artículo final es incluido en el siguiente número de Neuroeje y ubicado en la sección correspondiente a su temática.

Las cartas al CE, los editoriales y los artículos de opinión, al ser puntos de vista personalizados sobre un tema específico, solamente recibirán revisiones de forma y estilo, eximiéndose Neuroeje por la responsabilidad de la opinión individualizada. Se reservará eso sí, la potestad de rechazar la publicación de una opinión que vaya en contra de los principios éticos profesionales, la dignidad del ser humano y el respeto hacia personas físicas, jurídicas e instituciones, sin limitar por supuesto la libertad de expresión practicada en Costa Rica.

Aspecto General

Texto: Redactar con letra Times New Roman tamaño 12, separando las oraciones con un espacio simple después de cada punto y seguido. El espaciado entre líneas debe ser 1.5 y se deja doble espacio entre los párrafos. Usar justificado a ambos lados y no colocar tabulaciones al inicio de cada párrafo. Los subtítulos tampoco se deben subrayar o colocar en negrilla. Evitar viñetas, encabezados o notas de pie. Se puede enumerar las páginas.

Medidas: Usar en todas las medidas el sistema métrico decimal y el Sistema Internacional de Unidades. Para los decimales usar punto y no coma, ej: 25.4 y no 25,4. Separar con un espacio las cifras en cada orden de 3 dígitos, ej: 123 000 y no 123000. Los promedios deben acompañarse por desviación estándar (SD) y se debe usar el valor p en forma exacta.

Tablas, figuras y gráficos: Con título centrado, explicativo y conciso en la porción superior. Usar Times New Roman tamaño 10 para los encabezados de filas o columnas (en negrilla) y tamaño 8 para el contenido. El formato de la tabla debe ser sencillo. Indicar la numeración consecutiva respectiva en números arábigos. Colocar cualquier nota explicativa o las abreviaturas como nota inferior a la figura.

Los gráficos deben tener numeración consecutiva, con formato sencillo, deben ser autoexplicativos, con un título en el mismo formato que las tablas, los encabezados de los ejes deben ser claros y tener unidades de medida definido en paréntesis. Al pie del gráfico puede colocarse alguna explicación breve o nota sobre abreviaturas, sólo si es necesario.

Las figuras también se numeran en forma consecutiva, con un título de presentación con el mismo formato que las tablas o los gráficos. Deben comprenderse sin necesidad de recurrir al texto. Las fotografías e imágenes deben tener un mínimo de resolución de 300 dpi y un ancho mínimo de 107 mm.

Composición del Artículo

Artículos de Investigación: Tener más de 3000 palabras y al menos 30 referencias.

Título: Conciso pero explicativo. Usar mayúsculas solamente de acuerdo con las normas de la Real Academia de la Lengua, si está escrito en español. Traducir el título al inglés y colocarlo debajo del título original. No debe incluir abreviaturas. Si hay intervención en animales debe indicarse el nombre científico de la especie utilizada.

Autores: Indicar primer nombre y apellidos de cada autor separados por una coma. Señalar el grado académico preferido (sólo uno). El orden de aparición de los autores se determina de acuerdo con el aporte de cada uno en la investigación, siendo el primero el que realizó la mayor parte del trabajo y así sucesivamente. Colocar un índice supernumerario al final del nombre de cada autor, y declarar la filiación institucional de cada uno debajo de la lista de autores, de acuerdo con la numeración.

Indicar el autor al que se le puede contactar como correspondencia: nombre, institución y forma como autoriza el contacto (apdo. postal, e-mail, teléfono o fax).

Resumen: Incluir un resumen en español y en inglés. Cada resumen no debe superar 250 palabras y debe estructurarse en 5 párrafos cortos que incluyan: Antecedentes, Metodología, Resultados, Conclusiones y Financiamiento. No usar abreviaturas.

Palabras clave: Usar de 3 a 5 palabras. Definir las palabras clave de acuerdo con el tesoro MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/video/>). Traducir el concepto equivalente en español.

Contenido general: Si se utilizan abreviaturas deben definirse con el término completo en la primera vez que aparecen en el texto y colocar la abreviatura entre paréntesis.

Sólo utilizar medidas del Sistema Internacional de Unidades, evitar el sistema anglosajón.

Utilizar el nombre genérico de medicamentos o equipos, no el nombre comercial o de marca. Revisar que las presentaciones, posologías, frecuencias y rutas de administración sean claramente indicadas.

En la Introducción plantear la situación actual del tema, la importancia de la investigación presentada y el objetivo de ésta.

En la Metodología se debe describir detalladamente el diseño del estudio y cómo se realizó el trabajo de investigación, de manera que pueda ser reproducible por otros investigadores. Se usan flujogramas en reclutamiento de pacientes, se describen instrumentos de recolección de datos, criterios de inclusión y exclusión, laboratorios y procedimientos realizados. Se describe el protocolo de investigación aprobado por comités de bioética, la forma de recolección de información y el método estadístico usado en el análisis de los datos recolectados.

En los Resultados se presentan de forma lógica los hallazgos del estudio, sin repetir datos presentados en forma de texto, cuadros, paneles o gráficos, ni se comentan dichos resultados.

En la Discusión de Resultados se discute el aporte nuevo del estudio con respecto a la situación previa a su realización. Es importante comparar y contrastar los hallazgos (sin repetir información descrita previamente) con información bibliográfica existente. Sólo se pueden declarar conclusiones de acuerdo con los datos obtenidos y que tengan lógica con el objetivo propuesto en el estudio. Se señalan además fuentes de error, limitaciones, repercusiones de la investigación y terrenos para futuros estudios.

Se puede rendir agradecimiento a colaboradores del estudio o de la revisión bibliográfica, así como a quienes dan apoyo económico (con previo consentimiento de ellos). También es recomendable en esta sección declarar los conflictos de interés, o si no los hay.

Referencias

Utilizar el estilo Vancouver, ampliamente aplicado en publicaciones médicas. Se mencionan las referencias de acuerdo con su orden de aparición en el texto, como un superíndice con orden secuencial y colocado después de los signos de puntuación. Ejemplo:

.... como es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁸

Si hay dos referencias al respecto de un párrafo, se separan por una coma. Tres o más referencias se separan por un guión.

.... es lo recomendable de acuerdo con las guías de práctica clínica actual.^{20,21}

.... lo anterior ha sido desarrollado ya previamente en estudios y revisiones ampliamente conocidas.¹²⁻¹⁷

Las referencias en tablas, figuras o paneles también se mencionan en forma secuencial de acuerdo con la aparición del ítem en el texto.

En la bibliografía el número de la referencia se separa por un punto y espacio de tabulación para iniciar con el nombre de los autores.

Los nombres de los autores se indican con el formato:

Apellido1(-Apellido2) Inicial, siguiente autor

Smith J, Clarke M

Pérez-Sánchez M, Vargas-Fernández J

Se mencionan hasta tres autores. Si hay cuatro o más autores se indican los tres primeros seguido por “et al”.

Para referencias de revistas, después de los autores se coloca el título completo del artículo incluyendo subpartes. Luego el nombre de la revista de acuerdo con su abreviatura aprobada en Index Medicus y en letra itálica, se deja un espacio y se coloca el año de la publicación. Inmediatamente después se coloca punto y coma, espacio, volumen en negrilla(número);, espacio y páginas separadas por un guión. Ejemplo:

• Dolenc VV, Skrap M, Sustersic J et al. A transcavernous-transellar approach to the basilar tip aneurysms. *Br J Neurosurg* 1987; 1: 251-259.

Para citar un libro se indica además el editorial, la ciudad de publicación y el año de la edición. Para un capítulo o sección de un libro se debe indicar los autores, el título de la sección, el libro, y el número de páginas.

Se puede citar material en línea, indicando el URL y la fecha en que se acceso esa dirección. Asimismo, se puede citar un artículo de una revista en línea si se coloca el DOI (direct

object identifier) u otro identificador de la cita.

• Artículos de Revisión: Los artículos de revisión deben ser de dos tipos: una actualización en un campo específico y delimitado de las neurociencias, o una revisión general del estado del arte de un tema principal en una de las disciplinas de las neurociencias.

Debe declararse la fuente de recolección de información y bibliografía bajo el subtítulo “Estrategia de Búsqueda y Criterios de Selección”, señalando las bases de datos usadas, las palabras clave seleccionadas, la forma de seleccionar los artículos, los idiomas elegidos y el período determinado.

Deben tener una extensión promedio de 3000 a 5000 palabras, con un máximo de 100 referencias (escogidas por relevancia en el tema revisado y facilidad de acceso al artículo citado).

Los artículos de revisión deben tener un resumen de un solo párrafo, que no supere las 200 palabras. Debe tener su traducción al inglés inmediatamente después.

Se recomienda además incluir en un artículo de revisión unas 5 imágenes ilustrativas (tablas, esquemas, fotos, paneles, gráficos o diagramas) que ayuden al lector a comprender mejor su contenido.

• Comentarios: Los comentarios enviados a Neuroeje pueden discutir artículos de esta revista o publicadas en otro medio. La mayoría de estos serán solicitados a expertos en cada campo, sin embargo los comentarios espontáneos son más que bienvenidos, aunque son susceptibles de revisiones de forma y estilo. Deben ser concisos y no superar las 600 palabras.

• Editoriales: Los editoriales propios son la voz de la ACCN y la revista y se firman “Neuroeje”. Los editoriales provenientes de individuos externos al CE de Neuroeje deben invitar a la discusión sobre temas relativos a las neurociencias, su impacto en el área de la investigación, de la clínica o su efecto en la realidad nacional. Deben ofrecer un punto de vista original y analítico de la situación o el tema específico. Pueden recibir revisión de forma y estilo. Las opiniones e ideas expresadas en los editoriales externos no necesariamente corresponderán a las de Neuroeje y así se explicará en una nota al pie. Estos editoriales se firman por su autor y no deben superar las 600 palabras.

• Cartas al Editor, reportes breves, biografías o culturales: Deben ser informaciones o correspondencia breves que no superen las 500 palabras, idealmente originadas como reacción a algún artículo o temática publicada en Neuroeje o con el quehacer cotidiano de las neurociencias.

• Reportes de caso clínico y neuroimágenes: Los reportes clínicos y las neuroimágenes deben ilustrar casos de alta relevancia académica y científica, sea por sus hallazgos clínicos o paraclínicos excepcionales o típicos, por ser patognomónicos en su presentación, por ser diagnósticos o demostrar respuesta terapéutica, y por facilitar el aprendizaje y el enriquecimiento clínico, fisiopatológico y terapéutico en el área de las neurociencias. Se recomienda no superar las cinco páginas ni más de cinco cuadros de imágenes, cuya calidad, definición y tamaño debe ajustarse a la recomendación previamente señalada en “Formatos”.

Neuroeje

Editorial / Fotografía
Randall Pérez

Diseñador Gráfico / Diagramación
Javier Montero Cortés

Revisora filológica
Licenciada Liza Pacheco

Coordinador de Edición Digital
Dr. Hernán Fernández

Volumen 27 (2) Julio - Diciembre, 2014 • San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.
Sin costo para asociados
Publicación Semestral
500 ejemplares

Hospital Cima San José, Mob 2º Piso, Oficina #12.
neuroeje.journal@gmail.com
asoneurocienciascr@gmail.com

Imprenta Faroga S.A.
Teléfono: (506) 2254-1500
ventas@faroga.com
Dirección: Hatillo Centro, de Clínica Solón Núñez,
50 Sur, 300 Este, 25 Norte y 50 Este.
San José, Costa Rica

Indexada al directorio Latindex

Se prohíbe la reproducción parcial o total de esta revista,
solo para fines educativos.

Indice

Editorial..... 6

Reporte de caso

Aneurisma Cirsoide 7
Manuel Gadea Nieto, Tze Yu Yeh Hsieh, Emmanuelle Vargas Valenciano

Tumor Glioneuronal formador de rosetas del cuarto ventrículo: reporte del primer caso en Costa Rica y
revisión bibliográfica 11
Viviana Calderón Molina, Fernando Alvarado Calderón

Xantogranuloma: reporte de caso y revisión bibliográfica 17
Viviana Calderón Molina, Fernando Alvarado Calderón

Estudios Clínicos

Epidemiología de las lesiones metastásicas cerebrales en los Servicios de Neurocirugía y Patología del Hospital
Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el período 2000 al 2012..... 23
Alexander Petgrave Pérez, Lindy González Solís, José Díaz Mazariegos, Fernando Alvarado Calderón,
Alejandro Vargas Román

Revisión Clínica

Abordaje presigmoideo como acceso quirúrgico para la región anterolateral pontina y el ángulo
pontocerebeloso 31
Manuel Gadea Nieto, Tze Yu Yeh Hsieh

Arteriografía Cerebral y sus Complicaciones..... 35
Alexander Petgrave Pérez, Jannina Álvarez Quesada, Alejandro Vargas Román

Craneotomía Pterional: una vía alternativa en el tratamiento de macroadenomas de hipófisis..... 43
Oriana Castro Leitón, Ronald Jiménez García

Distrofia Miotónica tipo 1: Fisiopatología y Avances en la Terapia Génica 51
Fernando Morales Montero

Información para Autores 71