

Homenaje al Dr. FRANCISCO JOSÉ MARTÍNEZ TELLO,
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario 12 de Octubre, en su 70 cumpleaños

Cordoma. Sus variantes y diagnóstico diferencial

Chordoma: its «variants» and differential diagnosis

Francisco José Martínez Tello¹, Esther Conde Gallego¹, Palmira Manjón Luengo²,
José Ramón Ricoy Campo¹, Andrés Pérez Barrios¹

INTRODUCCIÓN

El cordoma es una neoplasia de malignidad baja o intermedia que muestra una diferenciación notocordal. Se localiza casi exclusivamente en la línea media del esqueleto axial y se supone que se origina en restos de notocorda: En el núcleo pulposo de los discos intervertebrales, en restos ectópicos anormales que debían haber regresado, tales como en restos localizados en la región esfenooccipital (incluyendo la *ecchordosis physalifera* del clivus y la porción posterior de la nasofaringe) en los cuerpos vertebrales o en el tejido que los rodea (1). Se han descrito las siguientes variantes de cordoma: **1) Cordoma clásico; 2) Cordoma condroide; 3) Cordoma desdiferenciado; 4) Cordoma sarcomatoide; 5) Cordoma intradural; 6) Cordomas extrarraquídeos: Cordoma mediastínico.**

CORDOMA CLÁSICO

Es un tumor infrecuente (1-4% de todos los tumores óseos malignos). Afecta mayoritariamente a los extremos esfeno-occipital (25%) y sacro (60%) y en orden decreciente a las regiones cervical, lumbar y dorsal de la columna vertebral (2). Comúnmente los cordomas aparecen después de los 30 años de edad. Los craneales ocurren predominantemente en edades más tempranas (3.ª y 5.ª décadas, con una edad media de aparición a los 35 años) que los cordomas sacrococcígeos (edad media de aparición a los 50 años) (1). También se han descrito en niños. Matsuno refirió 58 casos en pacientes de menos de

16 años (3) y se ha publicado un caso de cordoma congénito (4). También se han descrito cordomas familiares, de herencia autosómica dominante, habiéndose detectado pérdida de heterocigosis en la banda 1p36, tanto en las formas esporádicas como en las familiares (5). Es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino (1,8-1) especialmente en los tumores sacrococcígeos (2).

En las radiografías simples los cordomas son lesiones líticas, solitarias y destructivas, en las que al descubrirse casi siempre se observa invasión de los tejidos y estructuras adyacentes. Pueden contener calcificaciones, especialmente los tumores del sacro. La resonancia magnética (RM) muestra mejor la extensión de la infiltración extraósea y su relación con otras estructuras, siendo la imagen hipo- o isointensa en T1 y marcadamente hiperintensa en T2 (2) (figs. 1 a 3). El tipo de señal en RM viene determinado por el alto contenido de líquido en las vacuolas citoplásmicas celulares, presentando señal similar a la del agua, esto es hiperintensa en T2, más brillante e hipo o isointensa en T1, respecto a la señal mostrada por los músculos adyacentes que se toman como referencia. El tumor presenta septos hipointensos que separan los lóbulos hiperintensos, confiriéndole un patrón lobular que se corresponde con el patrón de septos y lóbulos que se observa en la histología. La mayoría de los tumores presentan márgenes discretos y encapsulación de señal baja, debido a la pseudocapsula fibrosa presente en estas neoplasias.

Macroscópicamente el cordoma consiste en masas friables de tejido neoplásico, de configuración lobular, aspecto mixoide a gelatinoso, color blanco-azulado o grisáceo. Generalmente el tumor ha destruido la cortical e

Recibido el 13/4/07. Aceptado el 30/7/07.

Hospital Universitario «12 de Octubre»

¹ Departamento de Anatomía Patológica.

² Servicio de Radiodiagnóstico.

Correspondencia:

Francisco J. Martínez Tello

Hospital Universitario «12 de Octubre». Departamento de Anatomía Patológica. Ctra. de Andalucía, km 5.400. 28041 Madrid.

Tel.: 91 390 82 75 - Fax: 91 390 84 62

fmartinez.hdoc@salud.madrid.org



Fig. 1: *Cordoma de sacro.* A) Rx lateral de columna lumbosacra. B) TAC lumbar con reconstrucción en el plano sagital. C) RM: corte sagital potenciado en T1. D) RM: corte axial potenciado en T2. Se observa gran masa sacra con pequeñas calcificaciones (flecha hueca) que destruye los últimos segmentos sacros y el cóccix. En RM es hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, presenta los contornos bien delimitados por una pseudo-cápsula y en su interior se aprecian finas septaciones que le confieren estructura lobular (flecha negra). Comprime el recto (asterisco) e infiltra al músculo glúteo mayor (flecha blanca).

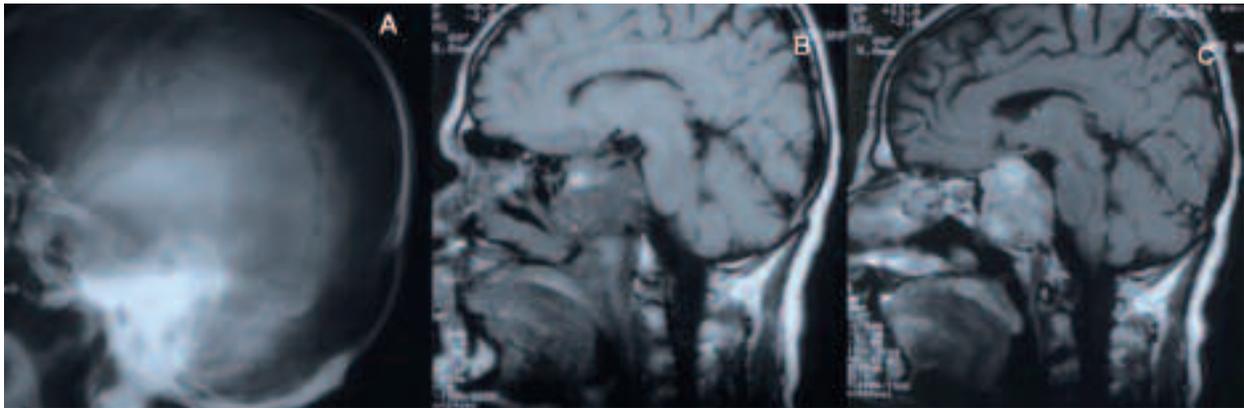


Fig. 2: *Cordoma de cráneo.* A) Rx lateral de cráneo. B) RM: Corte sagital potenciado T1. C) RM, corte sagital potenciado T1 tras la administración de contraste intravenoso. Masa en línea media, hipointensa en secuencia potenciada en T1, que capta contraste de forma heterogénea, destruye el clivus y comprime la protuberancia.

invade los espacios y estructuras adyacentes, pudiendo llegar a alcanzar hasta 15 cm. de diámetro.

Microscópicamente el cordoma muestra a la observación con pequeños aumentos típicamente un patrón lobu-

lar (fig. 4A). Los lóbulos se encuentran separados por un armazón de tabiques fibrosos, de variable grosor, que en los cortes aparecen como septos por los que discurren vasos de finas paredes. Presentan histológicamente un patrón sólido o cordonal, de cordones celulares anastomosados, estando las células neoplásicas inmersas en una matriz intercelular de características mixoides que puede ser escasa o abundante (figs. 4B y C). Las células tumorales suelen adoptar un patrón de finos cordones anastomosados o aparecer en grupos de dimensiones variables. Pueden mostrar características epitelioides con citoplasma amplio y eosinófilo (fig. 4D), o bien un citoplasma claro, multivacuolado (fig. 5A), contener una sola vacuola que rechaza al núcleo, ofreciendo una imagen de célula en anillo de sello o también una morfología fusiforme. El contenido de las vacuolas citoplásmicas y la sustancia mucoide intercelular es PAS positivo, diastasa resistente (fig. 5B). El estroma es también azul Alcian positivo. Además los citoplasmas de las células neoplásicas contienen glucógeno en cantidad variable,

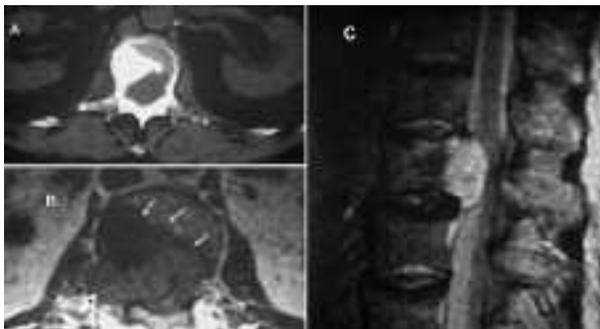


Fig. 3: *Cordoma de columna lumbar.* A) TAC de columna lumbar. B) RM: Corte axial potenciado T1. C) RM corte sagital potenciado T2. Lesión mixta, lítica y esclerosa del cuerpo vertebral, hipointensa en T1, (flechas blancas), hiperintensa en T2, que rompe la cortical posterior y produce masa que comprime la médula espinal.

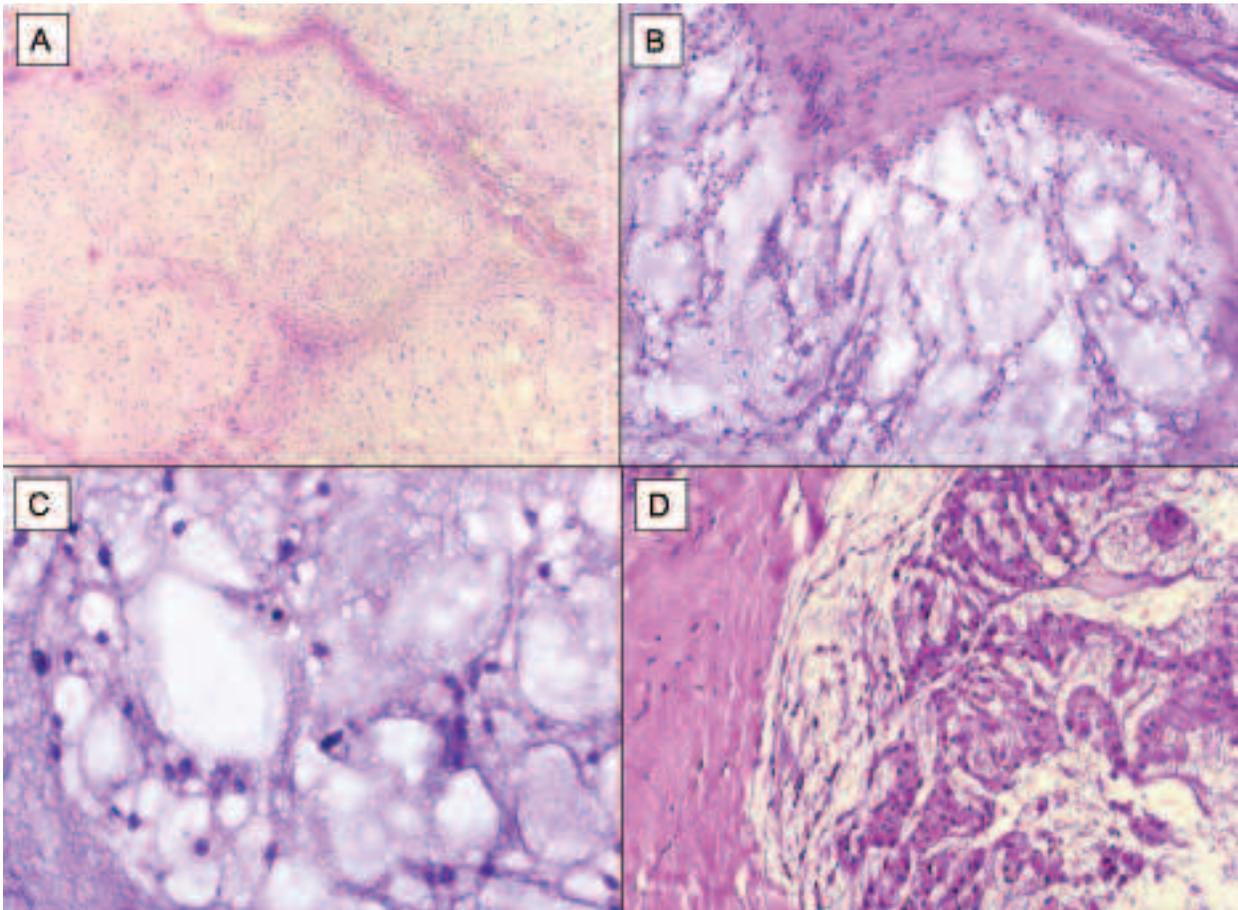


Fig. 4: A) Visión panorámica de cordoma convencional que muestra el patrón lobular del tumor, el cual aparece conformado por lóbulos separados por septos conectivos de distinto grosor (HE, 80x). B) Zona limitrofe de un lóbulo enmarcado por un septo fibroso. La neoplasia muestra células que constituyen finos cordones anastomosados, inmersos en una matriz mixoide débilmente basófila (HE, 160x). C) Detalle de la figura anterior. Las células muestran citoplasmas multivacuolados y algunas tienen dos o más núcleos, hiper cromáticos y discretamente irregulares, mostrando las características de las células fisalíforas (HE, 250x). D) Microfotografía a pequeño aumento en la que se aprecia que los cordones de células neoplásicas aparecen anastomosados, mostrando las células un aspecto de características epitelioides (HE, 120x).

PAS+, que se digiere con diastasa. Las llamadas células fisalíforas contienen múltiples vacuolas que rodean al núcleo, localizado en el centro de la célula. Pueden contener varios núcleos y presentar gran pleomorfismo nuclear. Son las células características del cordoma, que sin embargo pueden ser poco abundantes o incluso no encontrarse, por lo que no es necesario hallarlas para establecer el diagnóstico de cordoma. La celularidad de estos tumores varía notablemente de un caso a otro y entre los diferentes campos de un mismo tumor. Las mitosis no son frecuentes y generalmente no se encuentran figuras de mitosis atípicas.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) muestra un fondo mixoide característico que se tiñe metacromáticamente de color rosado intenso con la tinción de Giemsa, con numerosas células de citoplasma amplio, histiocitoide o multivacuolado, junto a otras células más fusiformes con escasa atipia; los nucléolos son prominentes con la tinción de Papanicolaou (figs. 10C y D).

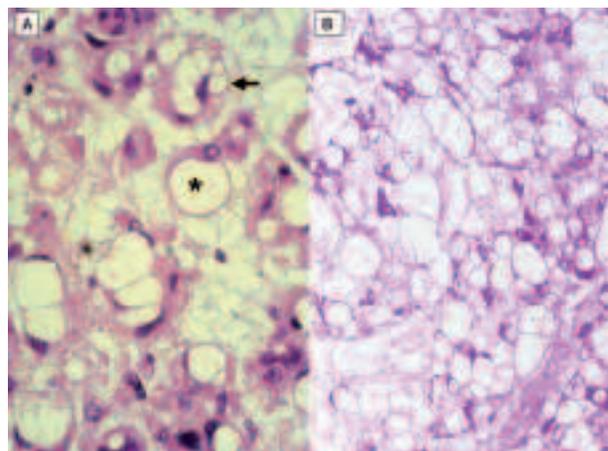


Fig. 5: A) Detalle de las células cordoides neoplásicas de aspecto epitelioides que presentan las características de células fisalíforas (flecha) o bien de una célula en anillo de sello (asterisco) (HE, 320x). B) Muestra la positividad de la tinción de PAS en los citoplasmas de las células neoplásicas y en la matriz mixoide intercelular (Hematoxilina-PAS, 220x).

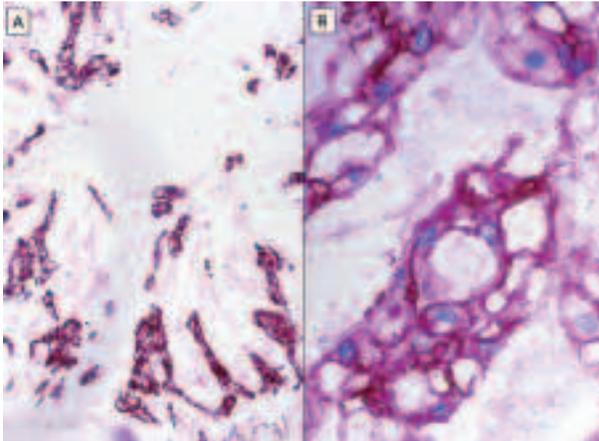


Fig. 6: A) Las células neoplásicas son positivas en la inmunotinción para citoqueratinas (AE1-AE3, 220x), B) Las células neoplásicas son positivas en la tinción para proteína S100 (proteína S100, 220x).

Ultraestructuralmente las células neoplásicas se asemejan a las células del núcleo pulposo y de la notocorda, lo que apoya la hipótesis de que derivan de la notocorda y su histogénesis epitelial. Se encuentran dos tipos de células: 1) Estrelladas, similares a los elementos de la notocorda; 2) células fisalíforas, existiendo abundantes formas intermedias. Presentan desmosomas y tonofilamentos. Las vacuolas observadas con el microscopio de luz se deben a dilataciones del retículo endoplásmico o a lisis enzimática de las mitocondrias. Las células tienen frecuentes invaginaciones de la membrana plasmática y proyecciones microvillositarias. La matriz mixoide extracelular se debe a la extrusión del material intracitoplasmático derivado de las organelas celulares (6,7).

Inmunohistoquímicamente las células neoplásicas del cordoma pueden presentar positividad para las siguientes queratinas: CK1, CK5; CK8, CK19, CK14, CK15, CK16, CK18 y CK19, siendo la CK5 la que se expresa predominantemente (fig. 6A). Son positivas característicamente las células del cordoma para EMA y HBME-1 así como para la proteína S-100 (fig. 6B). También se ha descrito positividad para CEA y neurofilamentos. Además, la N-cadherina se expresa virtualmente en las células neoplásicas del cordoma (8-11).

El diagnóstico histológico diferencial puede ser en algunos casos extremadamente difícil y será entonces necesario recurrir a la inmunohistoquímica (12). Especialmente puede serlo cuando el tejido tumoral a estudiar es escaso, como ocurre en el obtenido mediante técnicas de punción, con trocar o con aguja fina. Se puede plantear con la metástasis de un adenocarcinoma mucossecretor o con un tumor de estirpe condral, especialmente con el condrosarcoma. La inmunohistoquímica puede definir el tumor de que se trate ya que las células de metástasis de carcinoma son positivas para las citoqueratinas pero negativas para la proteína S-100; las células del condrosarcoma son positivas para la proteína S-100 pero negativas

para las citoqueratinas en tanto que las células del cordoma son positivas para ambos tipos de anticuerpos. La similitud histológica del cordoma con el condrosarcoma extraesquelético dio lugar a que esta neoplasia de tejidos blandos fuera denominada anteriormente sarcoma cordoide. Ambos tumores muestran un estroma que es azul Alcian positivo. En casos de duda diagnóstica la inmunohistoquímica aclara el diagnóstico ya que las células del condrosarcoma extraesquelético no presentan positividad para citoqueratinas ni para EMA (13).

El cordoma clásico es un tumor de lento crecimiento que invade y destruye localmente las estructuras vecinas. La presencia de células pleomorfas, con núcleos bizarros y cierta actividad mitótica, no se ha podido correlacionar con el ritmo de crecimiento del tumor ni con la frecuencia de aparición de metástasis. La morbilidad y mortalidad está más bien en relación con la progresión de la enfermedad que con la presencia de metástasis a distancia (14).

Dado que el cordoma es un tumor de lento crecimiento generalmente produce una sintomatología inespecífica durante mucho tiempo (meses o años) antes de que se establezca el diagnóstico. Los tumores localizados en la región eseno-occipital producen frecuentemente cefaleas y síntomas debidos a compresión de los nervios craneales. La afectación del nervio ocular es la más frecuente. La compresión y destrucción de la hipófisis puede ocasionar trastornos endocrinológicos. Si el tumor se extiende hacia abajo puede dar lugar a obstrucción nasal, epistaxis e incluso aparición de una masa tumoral nasal. Si la extensión del tumor es lateral puede producir sintomatología de tumor del ángulo cerebelo-pontino. Los tumores que se desarrollan en la columna móvil presentan síntomas debidos a compresión de las raíces nerviosas o de la médula espinal. El cordoma cervical puede presentarse como una tumoración parafaríngea y ocasionar trastornos de deglución. Los cordomas sacrococcígeos, que son los más frecuentes, producen estreñimiento y pueden ser detectados por tacto rectal (2).

El tratamiento es quirúrgico pero en muchos casos es imposible realizar una extirpación completa por haber infiltrado ya la neoplasia estructuras vecinas no reseables. Aun así, se producen remisiones de larga duración pero la aparición de recidivas es la regla. En estos casos la radioterapia a altas dosis, aunque no curativa, puede ser bastante paliativa y se obtienen remisiones del tumor. Las metástasis son raras y aparecen tardíamente, generalmente después de una larga evolución del tumor con recidivas repetidas. Se han descrito en prácticamente todos los órganos, siendo los más frecuentes en orden decreciente pulmones, hígado, ganglios linfáticos locorregionales y distantes, huesos, cerebro y piel. Casos raros muestran un curso agresivo con la aparición de metástasis y embolización tumoral diseminada tempranas (15).

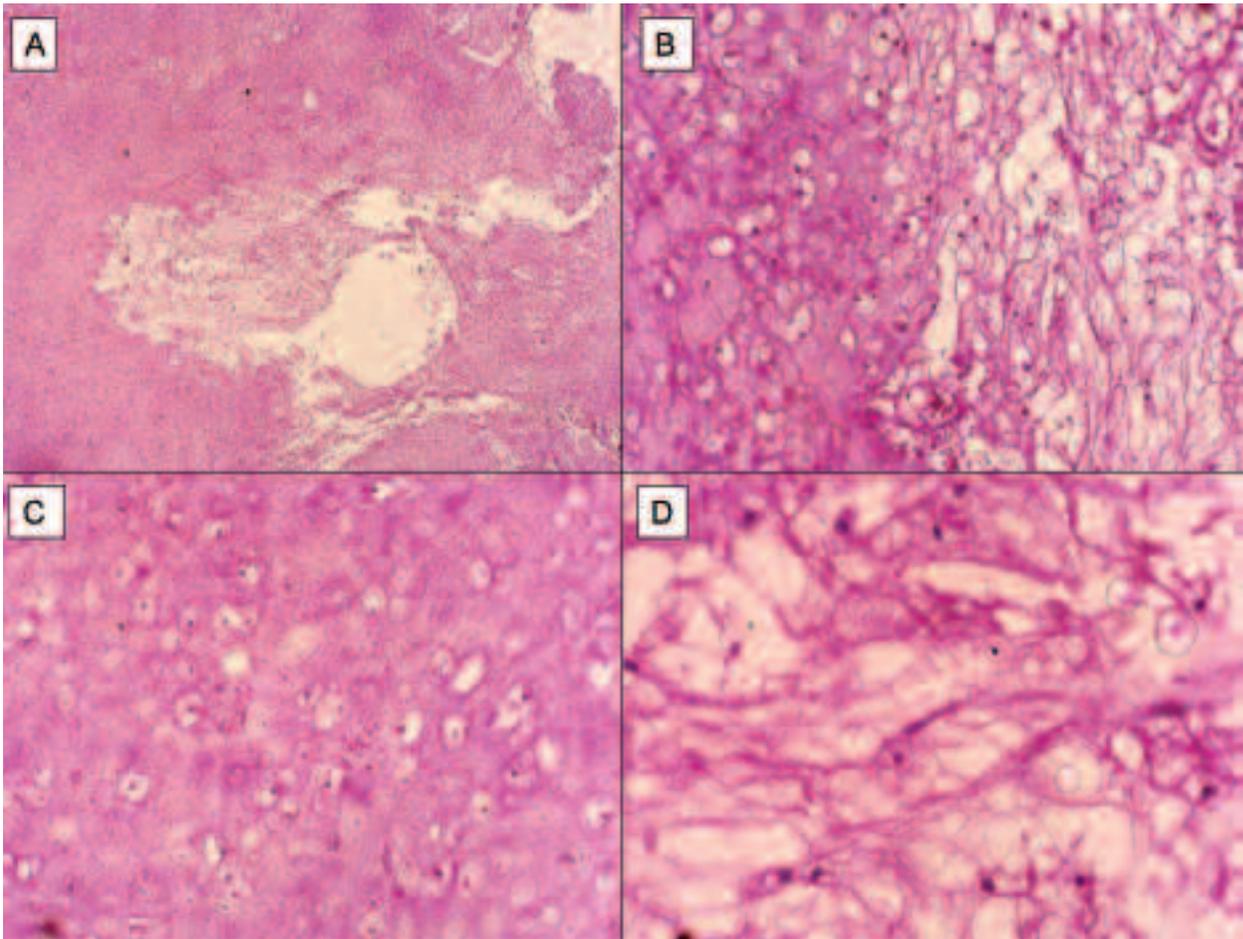


Fig. 7: *Cordoma condroide*. A) Visión panorámica en la que áreas condrales se encuentran a la izquierda de la imagen y áreas de cordoma se observan en el centro (HE, 80x). B) Límite entre un área condral (izq.) con un área de cordoma (dcha.) (HE, 120x). C) Área condral y D) área de cordoma (HE, 250x).

CORDOMA CONDROIDE

Heffelfinger y col., estudiando unos tumores localizados en la base del cráneo, en la región suboccipital, que habían sido diagnosticados de condrosarcomas, aislaron un grupo de ellos que reconocieron como cordomas y a los que denominaron cordomas condroides (16). En ellos observaron que se encontraban entremezcladas áreas que histológicamente mostraban características de condrosarcoma y otras de cordoma (fig. 7). En dicha publicación los autores refirieron que esta variante presentaba un mejor pronóstico que el cordoma clásico. Posteriormente se han descrito cordomas con las características del cordoma condroide en otras localizaciones distintas, en la columna móvil y en el sacro (17), de tal suerte que se dudó de que existiera realmente el cordoma condroide e incluso, tras los primeros estudios inmunohistoquímicos, se llegó a afirmar que en realidad el llamado cordoma condroide se trataba de un condrosarcoma (18,19). Sin embargo, estudios de la composición bioquímica de la matriz tumoral extracelular, así como del patrón de la expresión génica de

la matriz llevados a cabo en cordomas clásicos y cordomas condroides establecieron firmemente un fenotipo real condrocítico focal de las células neoplásicas en los cordomas y que el llamado cordoma condroide no es un condrosarcoma de bajo grado ni un término erróneo como había sido descrito anteriormente (20).

Ishida y Dorfman (21,22) verificaron en un amplio estudio inmunohistoquímico que se podían hallar tumores con componentes histológicos de cordoma y condrosarcoma en distintas proporciones. Según ellos, aquellos tumores en que ambos tipos de componentes fueran citoqueratina negativos serían condrosarcomas y serían cordomas aquellos en que alguno de sus componentes fuera citoqueratina positivo, independientemente de su extensión y características microscópicas. Si bien la ausencia de expresión de citoqueratinas en los condrosarcomas resolvió claramente el problema de distinguir los condrosarcomas de bajo grado de la base del cráneo respecto a los cordomas, sin embargo dicha distinción puede ser imposible en cilindros biopsicos obtenidos por punción o en células obtenidas por PAAF ya que la expresión

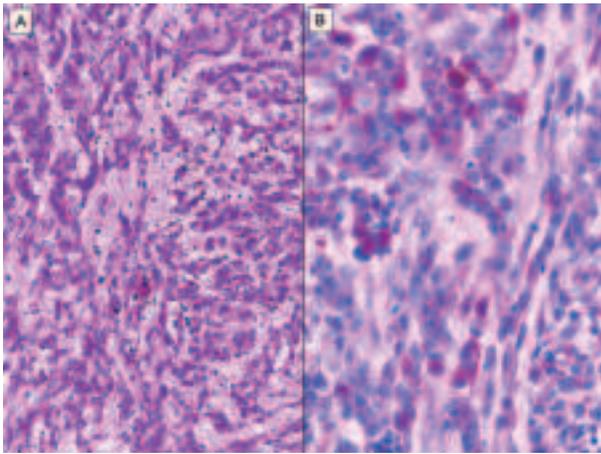


Fig. 8: *Glioma Cordoide*. A) La neoplasia aparece constituida por cordones anastomosados de células de aspecto epitelial, inmersas en una matriz mixoide. Obsérvese la semejanza con el cordoma de la Fig. 4A (HE, 200x). B) Positividad de las células neoplásicas para la inmunotinción con GFAP (220x).

de citoqueratina puede no estar presente en la muestra. Este problema se ha podido resolver recientemente. Vujovic y colaboradores (23,24) han demostrado que la expresión del gen *brachyury* es patognomónico de los cordomas. Dicho gen se expresa tanto en el cordoma clásico como en el cordoma condroide y no se expresa en los tumores cartilagosos. Sus hallazgos demostraron que la expresión del gen *brachyury* sólo se produce en la notocorda y tumores derivados de la notocorda. Por tanto, la utilización de *brachyury* como biomarcador específico podrá permitir una diferenciación entre cordomas y condrosarcomas (24). Dicha diferenciación, por otra parte, es de capital importancia ya que los condrosarcomas de bajo grado deben ser tratados mediante citorreducción quirúrgica radical usando acceso quirúrgico moderno a fin de minimizar los efectos colaterales perniciosos en

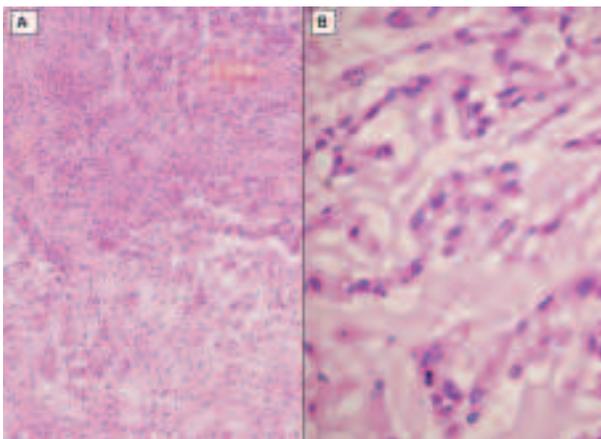


Fig. 9: *Meningioma Cordoide*. A) En la porción superior de la imagen se reconoce el meningioma que en la porción inferior tiene un aspecto cordoide (HE, 200x). B) Área del tumor con características histológicas que se asemejan a las de un cordoma (HE, 220x).

pacientes que potencialmente tienen una larga supervivencia (85% en 10 años). Por el contrario, los cordomas presentan peor evolución, especialmente en individuos de edades avanzadas, por lo que deben ser sometidos a cirugía radical y radioterapia adyuvante si no se puede lograr una total extirpación (25,26).

En cuanto al diagnóstico diferencial del cordoma en localización esfenoccipital hay que tener también en cuenta además dos tumores extremadamente raros: el «*glioma cordoide*» (fig. 8), descrito por Brat y col en 1998 (27) y el «*meningioma cordoide*» (fig. 9), descrito por Kepes y col en 1988 (28,29). El glioma cordoide consiste en grupos o cordones de células ovoides o alargadas, de citoplasma eosinófilo inmersas en una matriz mucinosa PAS+, aspectos microscópicos de cierta semejanza con los del cordoma. Este tumor se puede diferenciar inmunohistoquímicamente ya que las células tumorales son positivas para la proteína ácida gliofibrilar (GFAP+), además de ser positivas para citoqueratinas y proteína S-100 (28). El meningioma cordoide es un tumor que ocurre en individuos jóvenes. Histológicamente presenta infiltrados linfoplasmocelulares peritumorales y clínicamente causa manifestaciones sistémicas del síndrome de Castleman.

CORDOMA DESDIFERENCIADO

Dicho término fue postulado por Meis y col. (30) para aquellos cordomas que se caracterizan histológicamente por presentar dos componentes diferentes entre los cuales existe una transición abrupta. Un componente corresponde a un cordoma clásico y el otro componente es un sarcoma de alto grado, fusocelular o pleomorfo (figs. 10A y B). El fenómeno de desdiferenciación en este tumor es similar al que se describió por primera vez en el condrosarcoma. Esta variante es infrecuente, existiendo pocas publicaciones de casos aislados o de pocos casos. La desdiferenciación puede ocurrir en cordomas primarios o en recidivas de cordomas. El componente sarcomatoso puede ser predominante y existir escasos focos mínimos de cordoma convencional por lo que si no se realiza un extenso muestreo se puede no descubrir el componente de cordoma y diagnosticarlo como fibrosarcoma o como fibrohistiocitoma maligno. El cordoma desdiferenciado ocurre en edades y localizaciones similares a las del cordoma clásico. Radiológicamente muestra también características similares. No obstante se puede sospechar que se haya producido el fenómeno de desdiferenciación en un caso de cordoma en el que el tumor comienza a crecer progresiva y rápidamente. El pronóstico es extremadamente sombrío y tras el diagnóstico suele producirse una amplia diseminación metastásica, no pareciendo ser eficaces la radioterapia ni la quimioterapia. Se ha postulado que la desdiferenciación puede ser causada por la radioterapia (14).

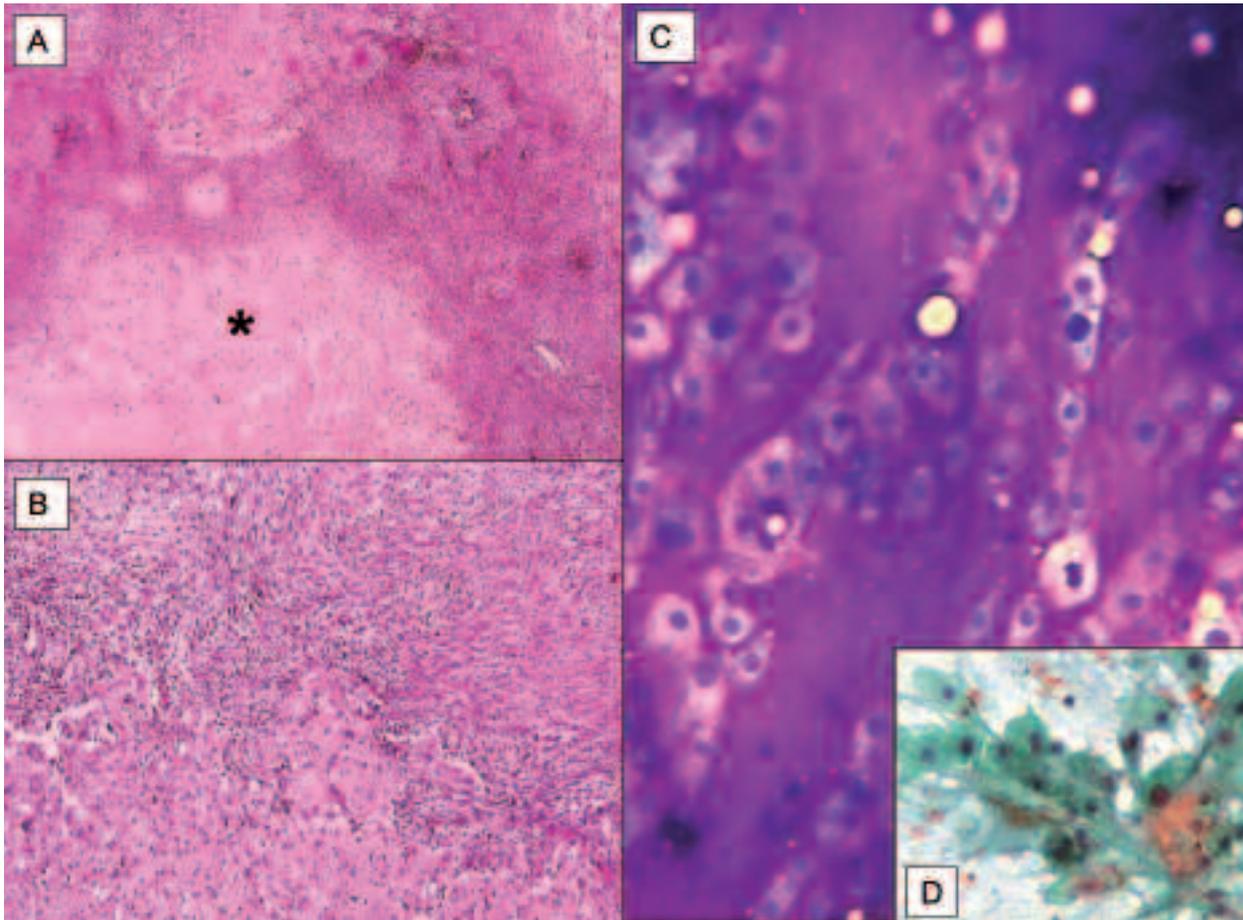


Fig. 10: *Cordoma Desdiferenciado.* A) Visión panorámica que muestra el cordoma en la porción inferior de la imagen (asterisco) apareciendo rodeada por el componente desdiferenciado sarcomatoso del tumor (HE, 80x) B) A mayor aumento se reconoce el cordoma en la porción inferior de la imagen y el componente desdiferenciado, que muestra características de fibrohistiocitoma maligno, en la superior (HE, 120x). C) Citología de cordoma convencional obtenida por PAAF. Las células tienen aspecto histiocitoide y aparecen inmersas en una matriz mixoide que se tiñe metacromáticamente de color rosado con la técnica de Giemsa. D) Los nucleolos son muy aparentes con la técnica de Papanicolaou.

CORDOMA SARCOMATOIDE

Es un cordoma con amplias áreas de sarcoma de alto grado, de patrón fusocelular o pleomórfico, íntimamente entremezcladas sin que se aprecie una transición abrupta (31). Inmunohistoquímicamente el componente sarcomatoide se tiñe intensamente con la vimentina y débilmente con citoqueratina, proteína S-100 y EMA, en tanto que las áreas de cordoma convencional se tiñen débilmente con vimentina e intensamente con los otros anticuerpos referidos. Por otra parte se ha referido que la aneuploidía es más común en los cordomas sarcomatoides que en los cordomas convencionales y que las células de los cordomas sarcomatoides son multipotenciales y capaces de diferenciarse a lo largo de vías epiteliales y mesenquimales (condral, osteoblástica) (8). En el cordoma desdiferenciado y en el cordoma sarcomatoide hay que considerar en el diagnóstico diferencial además de los tumores ya mencionados anteriormente al fibrosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, osteosarcoma y condrosarcoma.

CORDOMA INTRADURAL

Es un tumor con las características histológicas del cordoma clásico que constituye una masa tumoral, usualmente rodeada por una pseudocápsula fibrosa y sin tener conexión alguna con el hueso (32). Se ha discutido si el cordoma intradural es una «**ecchordosis gigante**».

CORDOMAS EXTRAESQUELÉTICOS

Existen aisladas publicaciones de cordomas surgidos en localizaciones no adyacentes a la región de la notocorda primitiva, tales como en maxilares, senos paranasales (33) o en la escápula (34). La mayoría son publicaciones antiguas, sin estudios inmunohistoquímicos y por tanto son cuestionables. Sin embargo la existencia de «**cordomas mediastínicos**» está bien sustentada mediante análisis inmunohistoquímicos. Se han escrito menos de una docena de casos (35). Los tumores presentaron las carac-

terísticas histológicas del cordoma clásico o del cordoma desdiferenciado o sarcomatoide. En dicha localización, en tejidos blandos, hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial otras neoplasias además de las ya mencionadas: Condrosarcoma mixoide; hemangioendotelio- ma epitelioido. El pronóstico de estos tumores es impre- decible, dependiendo de su localización, extensión y de su resecabilidad. La recidiva local es la regla y producen metástasis que son mayormente responsables de la alta mortalidad de estos tumores.

PATOGENIA DEL CORDOMA

En la actualidad no existen dudas de que el cordoma es una neoplasia que deriva de células notocordales. La notocorda es una estructura cilíndrica que se desarrolla en los embriones cordados constituyendo el eje del cuerpo. Se cree que actúa como un organizador que induce la condri- ficación y segmentación de los elementos mesenquimales de los cuerpos vertebrales, lo cual puede explicar la variante de cordoma condroide. La notocorda sufre un proceso de regresión durante la vida fetal, excepto en el lugar de los futuros discos intervertebrales donde contri- buye a la formación del núcleo pulposo (36). Sin embargo es conocido que en individuos adultos persisten restos notocordales desde las primeras descripciones de Luschka en 1856 (37) y Virchow en 1857 (38) que los malinterpre- tó creyendo que se trataba de un proceso degenerativo de la sincondrosis eseno-occipital, por lo cual los denominó «**ecchondrosis physaliphora**». Müller en 1858 (39) reco- noció su origen cordal y los denominó «**ecchordosis physaliphora**». Dichos restos se han hallado incidental- mente en las autopsias de adultos (40-43) en la base del cráneo, apófisis odontoides del axis y en el cóccix. La mayor frecuencia de los cordomas en ambos extremos del axis ha sido explicada a tenor de los estudios de recons- trucción tridimensional de la notocorda de embriones humanos (36) en que se demostró que los extremos crane-

al y caudal presentan estructuras más complicadas que el cilindro uniforme notocordal. En ambos extremos exis- ten bifurcaciones y se encuentran fragmentos separados del cuerpo notocordal. Presumiblemente los procesos de regresión y atrofia que se producen en toda la notocorda no ocurrirían de forma completa en estas localizaciones y podrían quedar restos de grupos de células notocordales. De esta suerte podría explicarse la mayor frecuencia de los cordomas en las regiones extremas del raquis y el cordo- ma intradural. El mecanismo patogénico del cordoma mediastínico es más controvertido. Una primera explica- ción es que el cordoma se haya originado de un resto de notocorda separado de las vértebras. La otra explicación posible, mucho menos verosímil, es que el tumor se haya originado de un pequeño tumor intravertebral, no detecta- do, que hubiera crecido exuberantemente infiltrando los tejidos blandos y formando una masa que luego quedara separada del hueso vertebral (35).

EL PROBLEMA DE LOS RESTOS NOTOCORDALES

Con el advenimiento de la técnica de la resonancia magnética (RM) se vienen descubriendo incidentalmente en estudios realizados con esta técnica por motivos no relacionados con ellos. Dichas lesiones han recibido distintas denominaciones y su correcta interpretación es de capital importancia, porque una interpretación errónea puede acarrear graves consecuencias, ya que se trata de distinguir entre una lesión benigna que, en principio, pre- cisa solamente observación y seguimiento, del cordoma, cuyo tratamiento quirúrgico es mandatorio. Ulich y Mirra publicaron una lesión vertebral que interpretaron como un resto de notocorda en la sustancia del hueso y que denominaron «**ecchordosis physaliphora vertebra- lis**» (44) y posteriormente ha recibido las denominacio- nes de «**giant notochordal rest**» y «**giant notochordal hamartoma of intraosseous origin**» (45). Este asunto ha sido debatido en sucesivas reuniones de la Internatio- nal Skeletal Society (ISS) de 1996 a 1999, por casos pre- sentados por miembros de la sociedad [Paris, 1996, Drs. Cassar-Pullicino y Darby, caso 44 (46) publicado poste- riormente (47); Dublín, 1998, Dr. MacCarthy, caso 35 (48), y Seattle 1998, Dr. Kyriakos, caso 11 (40), también publicado posteriormente (49)]. En dicha publicación Kyriakos y col. realizaron una revisión completa y análi- sis profundo de la entidad, en la que además de los casos citados refieren uno más de Dorfman y Czerniak (22). Como conclusión de estos debates se han definido dos tipos de lesiones (35):

1. «**Lesiones notocordales benignas**». Se trata de restos notocordales benignos, de pequeño tamaño, que miden como máximo 1 cm. y que no es probable que se encuentren en estudios radiológicos de rutina.



Fig. 11: Resto gigante de notocorda (RGN) A) Radiografías simples de la columna lumbosacra que no presenta alteraciones. B) TAC de la 4.ª vértebra lumbar que tampoco muestra cambios patológicos.

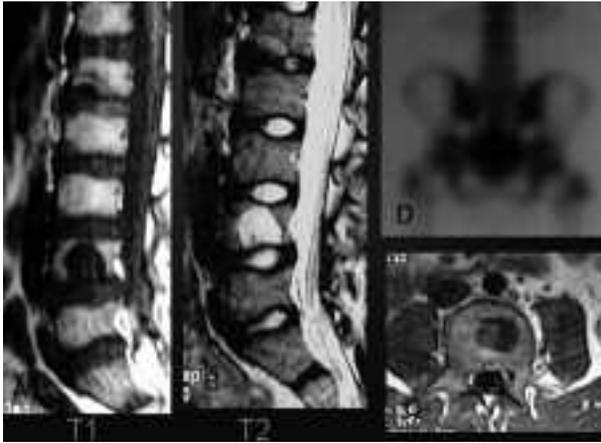


Fig. 12: RGN: RM: A) Corte potenciado en T1 que muestra una lesión hipointensa en L-4, circunscrita a la vértebra que en la imagen potenciada en T2 (B) aparece hiperintensa y que no capta contraste tras la administración de gadolinio (C). D) Gammagrafía ósea convencional sin cambios reseñables.

2. «Restos gigantes de notocorda» (RGN). Se descubren incidentalmente en estudios radiológicos de rutina. Pueden alcanzar gran tamaño, 1-4 cm, y ocupar todo el cuerpo vertebral, pero confinado al mismo. En la RM muestran una señal muy intensa en T2 y se descubren generalmente por presentar el paciente dolor de espalda o del cuello debido a otra causa. La escintigrafía ósea es normal y no existe evidencia de destrucción ósea o de afectación de tejidos blandos. La distinción entre estas lesiones y el cordoma es imposible de establecer mediante material obtenido por punción con aguja fina, ya que las tres contienen células fisalíforas. Para el diagnóstico diferencial entre el RGN y cordoma existen ciertas características clínicas, radiológicas e histológicas que ayudan a su diferenciación (tabla 1 y figs. 11, 12 y 13).

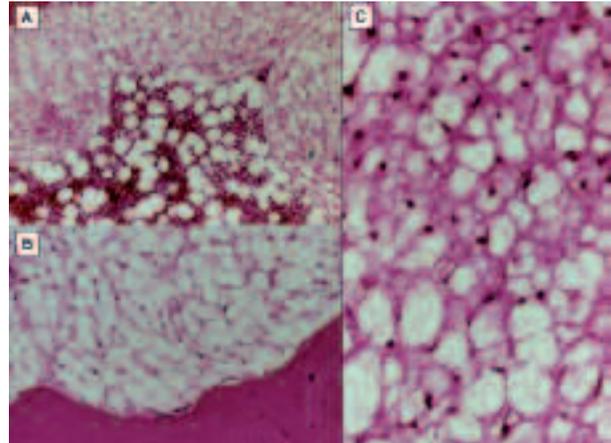


Fig. 13: RGN A) Visión panorámica que muestra tejido notocordal que rodea un área de médula ósea (HE). B) El tejido de resto notocordal a mayor aumento. La trabécula ósea no aparece afectada. C) Detalle del tejido notocordal que aparece conformado por células fisalíforas.

En relación con el tratamiento, los restos notocordales benignos no requieren tratamiento alguno ni seguimiento. El RGN no requiere tratamiento en principio pero sí es mandatorio realizar un seguimiento radiológico. Se ha sugerido por algún patólogo experto en esta patología que el RGN fuera un **cordoma in situ** (47), lo cual no ha sido aceptado porque los casos que han tenido un largo seguimiento no han progresado, permaneciendo la lesión radiológica inmutable. No obstante, Yamaguchi y col. presentaron un caso en la reunión de la ISS de 2000 en Barcelona (caso 30) publicado posteriormente (51) en el que se confirma histológicamente el origen de un cordoma en una lesión precursora notocordal benigna. Además el estudio inmunohistoquímico demostró que las células fisalíforas de la lesión benigna fueron positivas no solo para vimentina, proteína S-100, EMA,

TABLA 1

	Cordoma	RGN
Clinica	Dolor, hinchazón, y/o déficit neurológico progresivo e incapacitante	Asintomático o ligero dolor relacionado con otra causa
Rx	Tumor grande, > 5cm Muy destructivo y osteolítico Gran masa en tejidos adyacentes Crecimiento progresivo	Confinado al cuerpo vertebral Lesión blástica 1-3+, adaptada a la configuración del cuerpo vertebral No extensión extraósea No progresión
Histología	Patrón lobular Células fisalíforas inmersas en matriz mixoide Ausencia de médula adiposa Pleomorfismo variable y mitosis ocasionales Cordones sincitiales de las células fisalíforas Patrón destructivo Escasos restos o falta del armazón óseo	Áreas de células fisalíforas alternando con áreas de médula ósea, adiposa o hematopoyética Núcleos blandos Ausencia de mitosis No cordones sincitiales. Matriz granular antes que mixoide Armazón trabecular intacto Discreto engrosamiento de las líneas de cemento Escasa o nula actividad osteoblástica u osteoclastica

Modificado de J.M. Mirra y E.W. Brien (45).

A/E 1/3 y CAM 5.2 si no también para CK18. Naka y col. (52) hacen resaltar que el tejido fetal notocordal no presenta inmunorreactividad para CK18 en tanto que en 7 de 16 cordomas estudiados las células fisalíforas si fueron positivas para CK18 (52). En consecuencia, concluyen que las lesiones benignas notocordales, referidas previamente como ecchordosis physalifora, no son verdaderos restos notocordales, y ello, unido a las reacciones escleróticas que producen en el hueso huésped, sugieren que se trata de lesiones de lento crecimiento por lo que preconizan denominarlas «**lesión notocordal benigna**». El término **hamartoma gigante notocordal**, sugerido por Mirra (45), no encaja con las características de esta lesión ya que las células notocordales desaparecen a la edad de 1-3 años normalmente.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos profundamente al doctor Michael Kyriakos (Division of Surgical Pathology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA) que, amablemente, nos haya dado permiso para publicar las imágenes de *Resto Notocordal Gigante*, incluidas en las figuras 12, 13 y 14 del trabajo, correspondientes al material mostrado por él en el Closed Meeting de la International Skeletal Society de 1999, celebrada en Seattle (USA), así como por sus doctos consejos sobre esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Schajowicz F. Chordoma. En: Schajowicz F, editor. Tumors and tumorlike lesions of bone and joints. New York: Springer Verlag; 1981. p. 377-83.
- Mirra JM, Nelson SD, De la Roca C, Mertens F. Chordoma. En: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editores. Tumors of soft tissue and bone. Pathology and Genetics. World Health Organization. Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2002. p. 316-7.
- Matsunoto J, Towlin RB, Ball WS. Cranial chordomas in infancy and childhood: a report of two cases and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1989; 20: 28-32.
- Bjornsson J, Wold LE, Ebersold MJ, Laws RL. Chordoma of the mobile spine. A clinicopathologic analysis of 40 patients. *Cancer* 1993; 71: 735-40.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens. Tumors of soft tissue and bone. Pathology and Genetics. World Health Organization. Classification of Tumours F. Lyon: IARC Press; 2002. p. 350.
- Pena CE, Hovat BL, Fischer ER. The ultrastructure of chordoma. *Am J Clin Pathol* 1970; 53: 544-51.
- Ho KL. Echordosis physaliphora and chordoma: a comparative ultrastructural study. *Clinical Neuropathology* 1985; 4: 77-96.
- Meis JM, Giraldo AA. Chordoma. An immunohistochemical study of 20 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 553-6.
- Hruban RH, Traganos F, Reuter VE, Huvos AG. Chordomas with malignant spindle cell component. AND flow cytometric and immunohistochemical study with histogenetic implications. *Am J Pathol* 1990; 137: 435-7.
- Walker WP, Landas SK, Browley MC, Sturm MTM. Immunohistochemical distinction of classic and chondroid chordomas. *Modern Pathology* 1991; 4,5: 661-4.
- Cerilli LA, Mark RW. Immunohistology of soft tissue and osseous neoplasms. En: Dabs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 101-2.
- Martínez Tello FJ. Differential diagnosis of chordoma. *Osteologie* 2001; suppl 1, 10: 26.
- Kyriakos M, Coffin CM, Swanson PE. Diagnostic challenges in soft tissue pathology: A clinicopathologic review and selected lesions. En: Weidner N, editor. *The difficult diagnosis in surgical pathology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996. p. 738.
- Unni KK, Inwards CY, Bridge JA, Kindblom LG, Wold LE. Chordoma. En: Silverberg SG, editor. *Tumors of Bone and Joints. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Series 4*. Ed. Washington DC: ARP Press; 2005. p. 249-60.
- Auger M, Raney B, Callender B, Eifel P, Ordoñez Ng. Metastatic intracranial chordoma in a child with massive pulmonary tumor emboli. *Pediatric Pathology* 1994; 4: 763-80.
- Heffelfinger MJ, Dahlin DC, Mac Carthy CS, Beabout JS. Chordomas and cartilaginous tumours of the skull base. *Cancer* 1973; 32: 410-20.
- Wojno KJ, Hruban RH, Garin-Chesa P, Huvos AG. Chondroid chordomas and low grade chondrosarcomas of the craniospinal axis: an immunohistochemical analysis of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1144-52.
- Brooks JL, Li Volsi VA, Trojanowsky JQ. Does chondroid chordoma exist? *Acta Neuropathol* 1987; 72: 229-35.
- Brooks JL, Trojanowsky JQ, Li Volsi VA. Chondroid chordoma: a low grade chondrosarcoma and its differential diagnosis. *Curr Topics Pathol* 1989; 80: 165-181.
- Gottschalk D, Fehn M, Patt S, Saeger W, Kirchner T, Aigner T. Matrix gene expression analysis and cellular phenotyping in chordoma reveals focal differentiation pattern of neoplastic cells mimicking nucleus pulposus development. *Am J of Pathol* 2001; 158: 1571-8.
- Ishida T, Dorfman HD. Chondroid chordoma versus low-grade chondrosarcoma of the base of the skull: can immunohistochemistry resolve the controversy? *J Neurooncol* 1994; 18: 199-206.
- Dorfman HD, Czerniak B, editores. *Bone. Tumors*. St Louis: Mosby; 1997. p. 995-9.
- Henderson SR, Guiliano D, Prescau M, Mc Lean S, Frow R, Vujovic S et al. A molecular map of mesenchymal tumors. *Genome Biol* 2005; 6: R76.
- Vujovic S, Henderson S, Presneau N, Odell E, Jaques TS, Trabosco R, Noshoff C, Flanagan Am J Pathol 2006; 209: 157-65.
- Crockard HA, Steel T, Plowman N, Singh A, Crossman J, Revesz T, Holton JL, Cheeseman A. A multidisciplinary team approach to skull base chordomas. *J Neurosurg*. 2001; 95: 175-83.
- Crockard HA, Cheeseman A, Steel T, Revesz T, Holton JL, Plowman N, Singh A, Crossman J. A multidisciplinary

- team approach to skull base chondrosarcomas. *J Neurosurg* 2001; 95: 184-9.
27. Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Cortez SC, Brecher K, Burger PC. Third ventricular chordoid glioma: A distinct clinicopathologic entity. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 283-90.
 28. Kepes JJ, Chen WY, Connors MH, Vogel FS. Chordoid meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasmacellular infiltrates causing systemic manifestations of the Castleman syndrome. A report of seven cases. *Cancer* 1988; 62: 391-406.
 29. Ricoy JR, Lobato RD, Báez B, Cabello A, Martínez MA, Rodríguez G. Suprasellar chordoid glioma. *Acta Neuropathol* 2000; 99: 699-703.
 30. Meis JM, Raymond AK, Evans HL, Charles LE, Giraldo RA. «Dedifferentiated chordoma»: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 516-25.
 31. Morimitsu Y, Aoki T, Yokohama K, Hashimoto H. Sarcomatoid chordoma: chordoma with a massive malignant spindle-cell component. *Skeletal Radiol* 2000; 29: 271-5.
 32. Volpe R, Mazabraud A. A clinicopathologic review of 25 cases of chordoma (a pleomorphic and metastasizing neoplasm). *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 161-70.
 33. Berdal P, Mhyre E. Cranial chordomas involving the paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1964; 78: 906-19.
 34. Highinbotham NL, Philips RF, Farr HW, Hutsu HO. Chordoma. Thirty-five-year study at Memorial Hospital. *Cancer* 1967; 20: 1841-50.
 35. Suster S, Moran CA. Chordomas of the mediastinum: Clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of six cases presenting as posterior mediastinal masses. *Hum Pathol* 1995; 26: 1354-62.
 36. Salisbury JR, Deverell MH, Cookson MJ, Whimster WF. Three dimensional reconstruction of human embryonic notochords: clue to the pathogenesis of chordoma. *J Pathol* 1993; 171: 59-62.
 37. Luschka H. Die Altersveränderungen der Zwischenwirbelknorpel. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1864; 9: 311-27.
 38. Virchow R, editor. Untersuchungen über die Entwicklung des Schädelsgrundes im gesunden und krankhaften Zustände, und über den Einfluss des selben auf Schädelform, Gesichtsbildung und Gehirnbau. Berlin: G. Reimer; 1887. p. 47.
 39. Müller H. Ueber das Vorkommen von Resten der Chorda dorsalis beim Menschen nach der Geburt, und über ihr Verhältnis zu der Gallertgeschwüsten am Clivus. *Z Rat Med* 1858; 2: 202-29.
 40. Ribbert H. Ueber die Ecchondrosis physaliphora. *Ver Kong Inn Med* 1895; 13: 457-61.
 41. Stewart M, Burrow LF. Ecchordosis physaliphora sphenoccipitalis. *J Neurol Psychopathol* 1923; 4: 218-30.
 42. Willis RA, editor. Pathology of tumours. 4.^a ed. London: Butterworth & Co; 1968. p. 300-1.
 43. Wyatt RB, Schochert SS Jr. McCormick WF. Ecchordosis physaliphora an electron microscopic study. *J Neurosurg* 1971; 34: 672-7.
 44. Ulich TR, Mirra JM. Echordosis physaliphora vertebralis. *Clin Orthop* 1982; 163: 382-9.
 45. Mirra JM, Brien EW. Giant notochordal hamartoma of intraosseous origin: a newly reported entity to be distinguished from chordoma. Report of two cases. *Skeletal Radiol* 2001; 30: 698-709.
 46. Cassar-Pullicino VN, Darby AJ. Case 44. International Skeletal Society Meeting, Paris, France, 1996.
 47. Darby AJ, Cassar-Pullicino VN, McCall IW, Jaffray DC. Vertebral intraosseous chordoma or giant notochordal rest? *Skeletal Radiol* 1999; 28: 342-6.
 48. Mc Carthy E. Case 35. International Skeletal Society Meeting. Dublin, Ireland, 1998.
 49. Kyriakos M, Totty WG. Caso 11. International Skeletal Society Meeting. Seattle, Washington, USA, 1999.
 50. Kyriakos M, Totty WG, Lenke LG. Case report. Giant vertebral notochordal rest. A lesion distinct from chordoma: Discussion of an evolving concept. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 396-406.
 51. Yamaguchi T, Yamato M, Saotome K. First histologically confirmed case of a classic chordoma arising in a precursor benign notochordal lesion: differential diagnosis of benign and malignant notochordal lesions. *Skeletal Radiol* 2002; 31:413-8.
 52. Naka T, Iwamoto Y, Shinohara N, et al. Cytokeratin subtyping in chordomas and the fetal notochord: an immunohistochemical analysis of aberrant expression. *Mod Pathol* 1997; 10: 545-51.