

*Casos Clínicos***CARCINOMA EPIDERMOIDE EN SENOS PARANASALES CON EPISTAXIS, SUPONE SCHWANNOMA VESTIBULAR****Epidermoid carcinoma in paranasal sinuses with epistaxis pretends vestibular schwannoma**

Leonardo Flavio Medina Guillen¹, Juan Alexander Dicunta Alvarado², Carlos Arian Chávez Herrera²,
Gustavo Jared Quintanilla Ferrufino², Zoila María Padilla Lainez³

RESUMEN

El carcinoma epidermoide es un tumor maligno, infiltrante y destructor, que origina metástasis por vía linfática, hemática e invasión directa; en la zona nasosinusal es relativamente poco frecuente. **Objetivo:** identificar las características clínicas de esta patología para el correcto abordaje y tratamiento. **Presentación de caso clínico:** paciente femenina con carcinoma epidermoide en senos paranasales, 36 años, procedente de Villa de San Antonio, Honduras. En febrero de 2016 acude al Hospital Colonial de Comayagua por una obstrucción nasal derecha, concomitante epistaxis recurrente con coágulos del lado derecho. Posteriormente se presentaron dos episodios graves de epistaxis; después es referida a la Consulta Externa del Hospital Escuela Universitario, donde se encontró a la exploración física: órbita inflamada del ojo derecho, acompañada de pérdida de la sensibilidad superficial y profunda del lado derecho de la cara. Se realizó estudio histopatológico, que reportó tejido conectivo infiltrado por nidos neoplásicos con características malignas, formando agregados con apariencia epitelial. Se

diagnosticó carcinoma epidermoide en fosa nasal derecha y región pterigomaxilar. Finalizados los procedimientos quirúrgicos recibió a 37 días de radioterapia profiláctica, con control posterior en oncología del Hospital General San Felipe. **Conclusión:** ante un paciente que presenta sangrado nasal constante con obstrucción, lagrimeo y una masa en senos paranasales, se debe sospechar de una patología neoplásica de acuerdo a los tipos más frecuentes en el área anatómica de origen; por lo tanto, una vez identificado, se debe realizar biopsia y marcadores tumorales para establecer de forma oportuna diagnóstico, pronóstico, presencia de metástasis y el tratamiento a seguir.

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas, epistaxis, neuroma acústico.

ABSTRACT

Epidermoid carcinoma is a malignant, infiltrating and destructive tumor that causes metastasis through lymphatic, blood and direct invasion; in the sinonasal area it is relatively rare. **Objective:** to identify the clinical characteristics of this pathology for the correct approach and treatment. **Clinical Case Presentation:** A 36 years old female patient with paranasal sinuses epidermoid carcinoma, coming from Villa de San Antonio, Honduras. In February 2016 visits the Hospital Colonial de Comayagua due to a right nasal obstruction concomitantly with recurrent right side epistaxis with clots and later two serious episodes of epistaxis occurred. Subsequently it is referred to the External Consultation of the Hospital Escuela Universitario where it was found in the physical examination right eye-orbit inflamed and loss of the superficial and deep sensitivity of the right side of

¹ Estudiante de 5to año de medicina Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras (FCM-UNAH). Presidente y fundador de la Sociedad de Liderazgo e Investigación Científica en Salud (SOLICS).

² Estudiante de 5to año de medicina Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras (FCM-UNAH) Miembro de la Sociedad de Liderazgo e Investigación Científica en Salud (SOLICS).

³ Docente de Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras (FCM-UNAH).

Autor de correspondencia: Gustavo Quintanilla gustavoquintanilla35@gmail.com

Recibido: 31/03/17

Aceptado: 19/04/2018

the face. A biopsy of the histopathological tissue was performed in which connective tissue was infiltrated by neoplastic nests with malignant characteristics forming aggregates with epithelial appearance. It concludes with a diagnosis of epidermoid carcinoma in the right nostril and pterygomaxillary region. Finished surgical procedures undergo 37 days of prophylactic radiotherapy, with subsequent control in oncology at the Hospital General San Felipe. **Conclusion:** In the case of a patient with constant nasal bleeding with obstruction, tearing and a mass in the sinuses, a neoplastic pathology should be suspected considering the most frequent types in the anatomic area of origin, therefore, once identified, perform biopsy and tumor markers to establish in a timely manner diagnosis, prognosis, presence of metastases and the treatment to follow.

Keywords: Carcinoma, squamous cell; epistaxis; neuroma, acoustic

INTRODUCCIÓN

Los senos paranasales son cavidades aéreas ubicadas dentro de los huesos del cráneo y la cara. Existen cuatro pares de senos paranasales que reciben su nombre de acuerdo al hueso que los rodean: maxilares, frontales, esfenoidales y etmoidales ⁽¹⁾. Como toda parte del organismo, en ellos se puede desarrollar cáncer, en este caso, un carcinoma epidermoide. El carcinoma de células escamosas o epidermoide, es un tumor maligno, infiltrante y destructor; derivado de los queratinocitos epiteliales (de la piel y membranas mucosas) que origina metástasis por vía linfática, hemática e invasión directa ⁽²⁾. Aparece en varias formas con diferentes grados de malignidad, sus características más importantes son: anaplasia, rápido crecimiento, destrucción tisular local y capacidad para hacer metástasis ⁽³⁾.

En el estudio histológico, las lesiones escamosas queratinizantes se parecen a los carcinomas escamosos habituales bien diferenciados y poco diferenciados originados en otros lugares. La variante indiferenciada está integrada por células epiteliales grandes con núcleos vesiculares redondos u ovalados, nucléolos destacados y bordes celulares imprecisos dispuestos en una matriz de tipo sincitial. Mezclados con las células epiteliales hay abundantes linfocitos maduros T ⁽⁴⁾.

Los tumores malignos nasosinuales son relativamente poco frecuentes, entre el 0.2 y 0.8% de los tumores malignos del organismo, el 3% de los tumores del tracto respiratorio superior y un 80% de los casos de tumores de senos paranasales ⁽⁵⁾. Son más frecuentes en hombres que en mujeres en proporción de 2:1; habitualmente se presentan en edades medias de la vida (cuarta década), la incidencia está alrededor de 1 caso nuevo/100 000 – 250 000 habitantes por año y con una supervivencia a los 5 años de 20% ⁽²⁾. Existe mayor frecuencia en algunas áreas geográficas como Asia y África. Según su localización el 40% son de origen ocupacional, expuestos a polvillos y se desarrollan en el seno etmoidal; en cambio, de 20 a 50% de los esporádicos, surgen en el seno maxilar ⁽¹⁾.

Aproximadamente el 85% de las neoplasias antromaxilares corresponden a carcinomas epidermoides y 5-15% a carcinoma adenoquístico ⁽⁵⁾.

No se encontró datos sobre carcinoma epidermoide en Honduras en las bases epidemiológicas revisadas.

La mayoría de los pacientes presentan un estado avanzado de la enfermedad al momento de presentar el primer signo clínico, cuando el tumor es de pequeño tamaño, puede ser mal diagnosticado como sinusitis crónica, pólipo nasal, obstrucción del ducto lagrimal, entre otros. Los factores que incrementan el riesgo para padecer carcinoma epidermoide en la mucosa de la cabeza son: tabaquismo, alcoholismo; exposición a sustancias como el níquel, e infección por virus de Ebstein-Barr, herpes e inmunodeficiencia humana ⁽²⁻⁶⁾. Como se desarrollan en cavidades aéreas, suelen adquirir un gran tamaño antes de originar alguna sintomatología. Los síntomas habituales son: obstrucción nasal unilateral, sangrado nasal constante o epistaxis, lagrimeo constante por obstrucción del conducto lagrimal, aumento de tamaño del puente nasal o de la órbita si existe crecimiento del tumor, dolor y movilidad dentaria ⁽⁷⁾. El tratamiento se basa en la cirugía seguida de radioterapia; posteriormente debe realizarse seguimiento con estudios de imagen cada 4-6 meses, comenzando a las 6-8 semanas después de completar el tratamiento ⁽²⁾.

Los schwannomas son neoplasias benignas que se originan de las células de Schwann, constituyen la vaina nerviosa y producen mielina ⁽⁸⁾; nacen de las raíces de nervios raquídeos y pares craneales, representando cerca del 9% de los tumores cerebrales primarios ⁽⁹⁾, entre el 25 y 40% se presentan en cabeza y cuello, aunque puede haber otras localizaciones, 4% nariz y senos paranasales

1% bucal^(10,11). El schwannoma vestibular corresponde al tumor más frecuente del conducto auditivo interno y ángulo pontocerebeloso, llegando a cifras cercanas al 10% de todos los tumores endocraneanos⁽¹²⁾. Debido a su localización y sintomatología compartida se debe de suponer diagnóstico diferencial de carcinoma epidermoide en senos paranasales. El objetivo del estudio de este caso clínico fue identificar las características clínicas de esta patología para el correcto abordaje y tratamiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 36 años, procedente de la Villa de San Antonio, Comayagua, Honduras. En febrero de 2016 acude al otorrinolaringólogo del Hospital Colonial de Comayagua, el cual la atendía desde la infancia por antecedentes de infecciones auditivas recurrentes sin mayores complicaciones. En esta nueva consulta se presentó por obstrucción nasal derecha y episodios de epistaxis del lado derecho con presencia de coágulos. Luego decide consultar a médico internista del Hospital Siguatepeque Medical Center, quien le realiza un hemograma, su resultado fue: Hemoglobina (Hb) de 7g/dl, glóbulos rojos microcíticos hipocrómicos y trombocitosis. No se observó alteraciones en glóbulos blancos.

Se realizó Tomografía Axial Computarizada (TAC) en esta no se obtuvieron resultados concluyentes y el médico refirió «daño en el oído». Con los resultados obtenidos se remitió a un otorrinolaringólogo del mismo hospital, asistiendo 5 meses después por el empeoramiento de los síntomas y por presentar dos episodios graves de epistaxis. En otorrinolaringología se realizó laringoscopia diagnóstica (Figura 1).

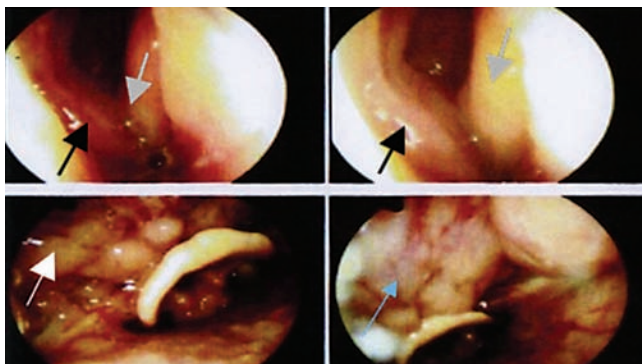


Figura 1. Laringoscopia diagnóstica de laringe y cuerdas bucales. Se observa mucosa nasal congestiva y desviación septal izquierda (flecha gris), cornete inferior edematoso (flecha negra), con características polipoides. No se logró visualizar nasofaringe por obstrucción proximal (flecha blanca), lado izquierdo normal. Faringe e hipofaringe granular. Laringe sin alteraciones.

Luego se le realizó otra TAC de senos paranasales en fase simple con cortes de 5 mm y barrido helicoidal (Figura 2 y 3).

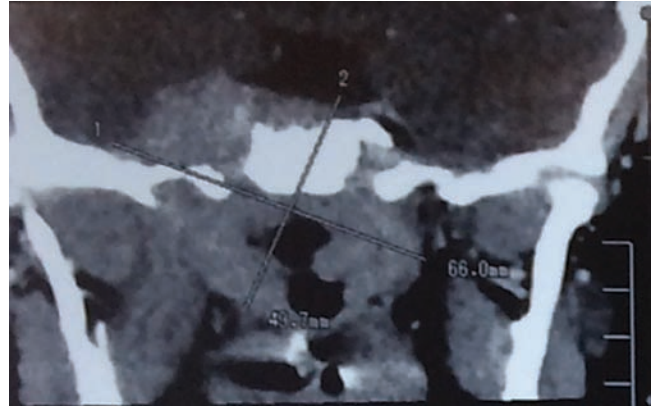


Figura 2. Tomografía Axial Computarizada de senos paranasales.

Los resultados de la tomografía mostraron infiltración de masa a la bóveda craneana y acumulo en seno maxilar derecho (Figura 2 y 3).

Con estos resultados se consideró el diagnóstico presuntivo de un schwannoma vestibular. En diciembre del 2016 fue referida a la consulta externa de otorrinolaringología del Hospital Escuela Universitario (HEU) con inflamación del ojo derecho, parestesia de la hemicara derecha y lengua (presentándose como síntoma prodrómico), espasmos musculares en hemicara derecha, dolor del hemicráneo derecho, pérdida de peso progresiva, alteración de sensibilidad auditiva y otalgia posterior.

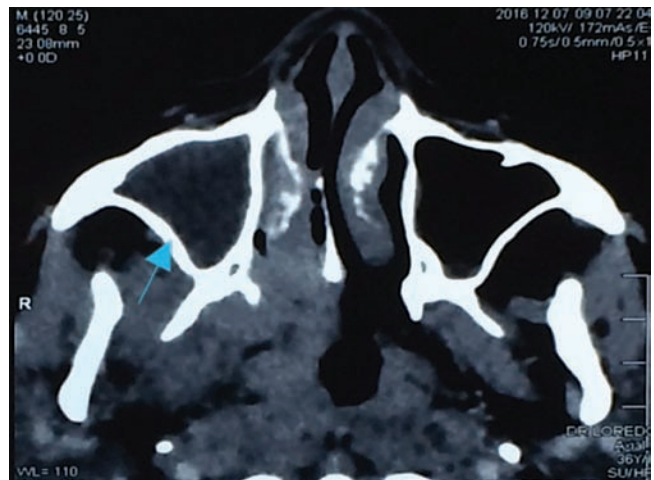


Figura 3. Tomografía Axial Computarizada de senos. Se señala un acumulo de secreción en seno maxilar derecho.

Ala exploración física se encontró, pérdida de la simetría facial por edema, órbita del ojo derecho inflamada junto

con pérdida de la sensibilidad superficial y profunda de la hemicara derecha, además, disminución de la fuerza muscular facial y anosmia.

Posteriormente se le realizaron pruebas serológicas para Virus del Epstein Barr IgG: 13.7 UI/ml; hemograma con resultados de Hb 8.2g/dL, Hematocrito (Htc) 28.6%, Volumen Corpuscular Medio (VCM) 68.6fl y Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) de 19.8pg. Debido al procedimiento quirúrgico a realizar, los médicos debían descartar el compromiso de un vaso sanguíneo, por lo que se indicó angiografía cerebral (figura 4) y Resonancia Magnética (RM) al ingreso del paciente al HEU confirmando la presencia de extensa masa tumoral (Figura 5).

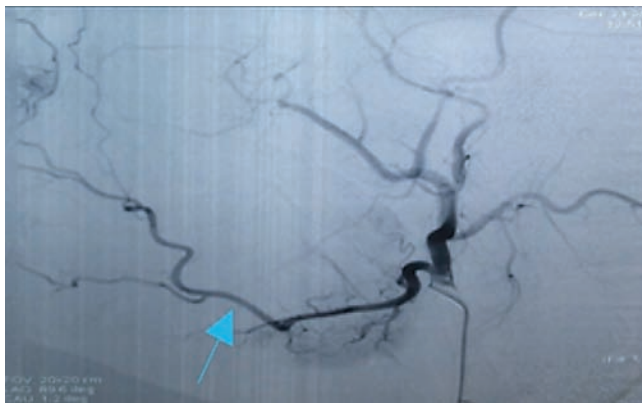


Figura 4. Angiografía cerebral. Se observa un ligero aumento de irrigación vascular por probable tumoración.

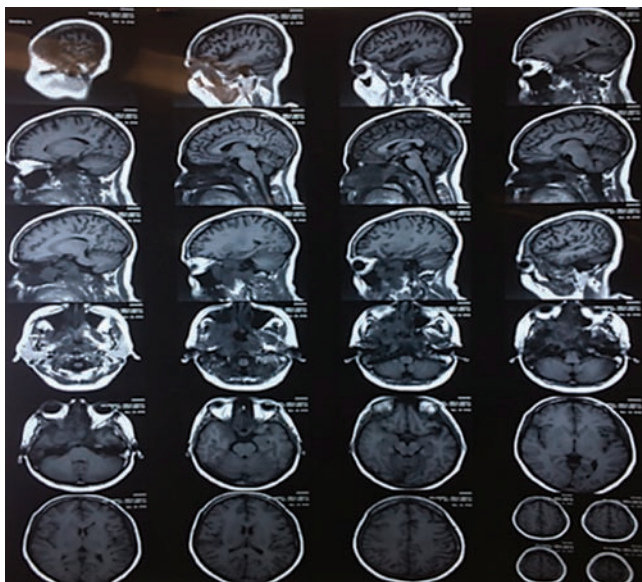


Figura 5. Resonancia magnética cerebral. Se confirma la presencia de extensa masa tumoral que involucra la región nasofaríngea y que se extiende anteriormente invadiendo las estructuras del macizo craneo facial, piso de la órbita derecha y regiones pterigopalatinas.

Para confirmar el diagnóstico se realizó biopsia incisional del tejido histopatológico, que reportó; tejido conectivo infiltrado por nidos neoplásicos con características malignas formando agregados con apariencia epitelial. Se observaron fragmentos de mucosa conservada con inflamación crónica; se concluyó con el diagnóstico de carcinoma epidermoide de fosa nasal derecha y región pterigomaxilar, posteriormente se solicitó marcadores de inmunohistoquímica pankeratina, Antígeno Epitelial de Membrana (EMA) y Antígeno Leucocitario Común (LCA), estos últimos no se realizaron.

Dos semanas después la paciente es sometida a cirugía en el servicio de neurocirugía y dos días después en el Departamento de Otorrinolaringología, a los 3 días se realiza otra TAC (Figura 6) para comprobar la ausencia de residuos tumorales posteriores a ambas cirugías.

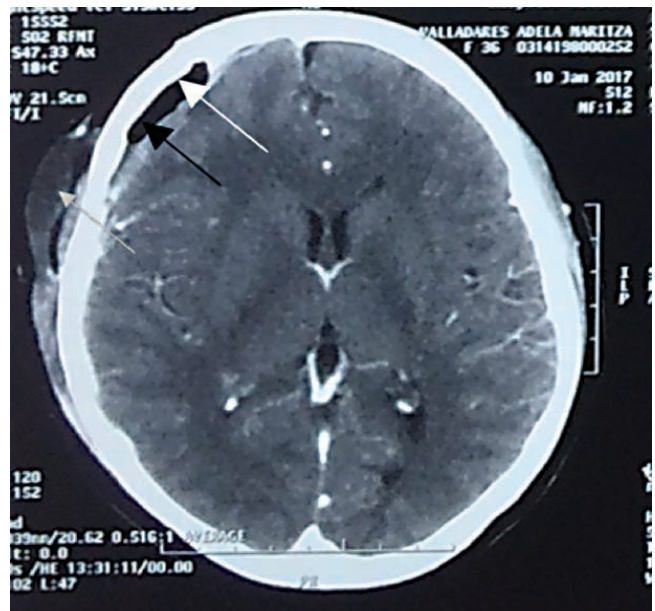


Figura 6. TAC de cabeza post cirugía. Flecha blanca: neumoencéfalo posterior al procedimiento quirúrgico, flecha gris: presencia de masa por inflamación en lugar de procedimiento y afección. Flecha negra señala pequeña hemorragia postquirúrgica.

Después de los procedimientos quirúrgicos se sometió a 37 ciclos de radioterapia, la paciente actualmente recibe control en el Hospital General San Felipe en el servicio de oncología.

DISCUSIÓN

El carcinoma indiferenciado de las fosas nasales y sus cavidades accesorias no siempre puede ser clasificado

y con frecuencia se presenta como una degeneración virulenta de un tumor primario local o como metástasis de uno primitivo distante, lo que constituye una entidad clínica rara ⁽¹³⁾.

Los síntomas más frecuentes son dolor facial o dental, obstrucción nasal y epistaxis. Los síntomas orales están presentes en 25 a 30% de los pacientes. El dolor con obstrucción nasal unilateral o síntomas oculares se observan en 25 a 50% de los pacientes con enfermedad antral y etmoidal. La triada clásica de asimetría facial, tumor palpable o visible de la cavidad oral y tumor intranasal visible están en 40 a 60% de los pacientes con enfermedad avanzada. Al menos uno de estos signos se presenta en 90% de los casos ⁽¹⁴⁾. Estos síntomas y signos estuvieron presentes en la paciente, por lo cual se muestra relación entre los datos teóricos y su cuadro clínico.

El diagnóstico clínico es difícil y es fácil confundirlo con otras patologías, en este caso con schwannoma vestibular, donde es raro encontrar epistaxis como síntoma principal. La pérdida auditiva es el síntoma más frecuente, llegando a estar en el 95% de los casos, siendo en la mayoría unilateral y lentamente progresiva. Los síntomas derivados de los nervios facial y trigémino, ocurren temporalmente después de las fallas auditivas y vestibulares, en general corresponden a tumores grandes de más de 2cm de diámetro. Los pacientes tienen habitualmente parestesias faciales e incluso ausencia del reflejo corneal. Espasmos o pérdida de la fuerza en los músculos faciales está presente en 17% de los casos ⁽¹²⁾. Hay signos que se presentan con mayor frecuencia en el schwannoma, por lo cual se necesita descartar esta patología como posible diagnóstico. La radiografía simple tiene valor diagnóstico al precisar la localización, extensión y presencia de destrucción ósea en las paredes nasosinusales ⁽¹³⁾.

De acuerdo a la literatura el caso se presentó de una forma similar a otros estudios, ya que se observan la mayoría de los síntomas característicos de esta enfermedad; cabe destacar que esta es una patología común en hombres en proporción de 2:1, con respecto a las mujeres ⁽¹⁵⁾, lo que difiere con este caso, ya que se presentó en una mujer. La edad de presentación más frecuente es entre la 6ta y 7ma década de vida. Siendo extremadamente infrecuente su presentación antes de la segunda década de vida ⁽¹⁶⁾. En un estudio hecho en Chile, se encontró que la edad promedio de

aparición del carcinoma epidermoide era 67 años y que los diagnósticos en pacientes menores de 50 años correspondían sólo al 8% de los casos ⁽¹⁷⁾. El cual, al compararlo con este caso, se observa que en la paciente el carcinoma epidermoide apareció en una edad menor a la media mundial, haciendo de éste aún más raro.

Es de destacar que un síntoma tan general como la epistaxis es común en el carcinoma epidermoide ⁽¹⁴⁾, este síntoma es raro en el schwannoma ⁽¹³⁾, razón por la cual es un síntoma de importancia en la orientación diagnóstica de la enfermedad.

La Tomografía Computarizada (TC), es la prueba diagnóstica y se puede emplear ante la sospecha de un tumor sinusal o paranasal ⁽¹⁵⁾. La RM, ofrece mejor evaluación de la infiltración tumoral a tejidos blandos adyacentes como la duramadre y el seno cavernoso, por lo que cortes sagitales de RM permiten una evaluación óptima de la placa cribiforme, base del cráneo y piso de la fosa craneal media ⁽¹⁴⁾. En la TC de la paciente se observó presencia de extensa masa la cual ocupaba la fosa nasal derecha y se extendía hacia el seno maxilar del mismo lado, senos esfenoidales, celdillas etmoidales, extendiéndose además hacia la órbita lo que viene a ser útil como prueba de evaluación diagnóstica.

La biopsia de la zona tumoral para el estudio histopatológico siempre será imprescindible para confirmar el diagnóstico de un carcinoma epidermoide ⁽¹³⁾, la cual fue utilizada como prueba diagnóstica en este caso.

El tratamiento de elección es la cirugía radical, esta debe ir acompañada de radioterapia o quimioterapia cuando hay intención curativa ⁽¹⁵⁾. En el caso expuesto se siguieron los pasos de acuerdo a lo estipulado para el correcto abordaje y tratamiento de la paciente.

Pese al avance actual en las técnicas de imágenes y técnicas quirúrgicas combinadas, la primera causa de muerte continúa siendo la falta de control tumoral local, ⁽¹⁸⁾ agregado a lo expuesto el paciente acude en estadios avanzados de la enfermedad por la sintomatología inespecífica.

Este caso generó conocimiento sobre el correcto abordaje de pacientes que llegan a consulta con síntomas inespecíficos como epistaxis, pero que, al ir acompañado de otra sintomatología, como disminución

de la audición, parestesia, etcétera. Pueden orientar hacia un diagnóstico presuntivo, el cual se confirma con biopsia, como se observó en el caso, la impresión diagnóstica de inicio fue schwannoma, el cual fue descartado con la biopsia que confirmó carcinoma epidermoide.

Conclusión

Ante un paciente que presenta sangrado nasal constante con obstrucción, lagrimeo y masa en senos paranasales, se debe sospechar de una patología neoplásica considerando los tipos más frecuentes en el área anatómica de origen, por lo tanto, una vez identificado, se debe realizar biopsia y marcadores tumorales para establecer de forma oportuna diagnóstico, pronóstico, presencia de metástasis y tratamiento a seguir.

BIBLIOGRAFÍA

- Rojas García Y, Peñalver Paolini A. Exposición ocupacional a polvo de madera y cáncer de senos paranasales. *Med Segur Trab* [Internet] 2015[consultado el 29 de enero de 2017];61(238):112-124. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/mesetra/v61n238/revision2.pdf>
- Jeyakumar A, Brickman T, Jeyakumar A, Doerr T. Review of nasopharyngeal carcinoma. *Ear Nose Throat J*. 2006;85(3):168-170,172-173, 184.
- Ysla M, Valle I, Benítez J. Carcinoma Epidermoide. *MediCiego* [Internet]. 2007 [consultado el 29 de enero de 2017];13(supl 1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_sup11_07/revisiones/r3_v13_sup1107.html.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins & Cotran. *Patología estructural y funcional*. 8a ed., Madrid: Elsevier Saunders; 2010.
- Hernández S, Donoso M, Hernández C, Vásquez L. Cáncer de senos paranasales y sus manifestaciones orales: reporte de dos casos clínicos. *Int J Odontostomat*. 2013; 7(1):53-57.
- Gallegos J. El cáncer de cabeza y cuello: factores de riesgo y prevención. *Cir Cir*. 2006;74(4):287-293.
- Hitt R, López Martín A, Ballesteros A. Tumores de cabeza y cuello: O.R.L. [Internet] Madrid: SEOM; 2015. [consultado el 29 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-orl/orl?start=11>
- Sánchez R. Schwannoma de la porción cervical del nervio frénico. Presentación de caso clínico. *Rev Venez Oncol*. 2015 27(2):104-108.
- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de medicina interna. 19ª ed. parte 7 capítulo 118, p.603. Mexico: McGraw'Hill; 2015.
- Morales de Angel J, Montemayor Peña N, González-Andrade B, Treviño-González JL, de la Garza Giacomani R. Schwannoma nasal. *Arch Neurocienc*. 2014;19(2):107-109.
- Sarracent Y. Schwannoma de región geniana presentación de un caso. En: Congreso Internacional de Estomatología 2015. La Habana 2 al 6 de noviembre de 2015. [consultado en enero 2017]. Disponible en: <http://estomatologia2015.sld.cu/index.php/estomatologia/nov2015/paper/view/35/53>
- Stott C, Albertz N, Aedo C. Neurinoma del acústico (schwanoma vestibular): revisión y actualización de la literatura. *Hospital Clínico Universidad de Chile. Rev Otorrinolaringol. Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2008[consultado el 29 de enero de 2017];68(3):301-308. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/orl/v68n3/art12.pdf>
- Luna J, Bestard I, de la Fe A, Ramírez Y, Suarez C. Carcinoma epidermoide diferenciado nasosinusal MEDISAN[Internet]. 2012[consultado el 29 de enero de 2017];16(5):811. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16_5_12/san18512.htm.
- Aranís J, Oporto C, Caro L. Cánceres de cavidades paranasales. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2008 [consultado el 29 de enero de 2017];68(1): 80-90. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162008000100012&lng=es

15. Gonzales B, Sotolongo O, Cruz A. Carcinoma de seno maxilar, Presentación de caso. Medisur[internet]. 2007 [citado 2017 Ene 29];5(2):aproxim 4 pantallas Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/2951177.pdf>
16. Hernández VS, Donoso ZM, Hernández AC, Vásquez SL. Cáncer de senos paranasales y sus manifestaciones orales: reporte de dos casos clínicos. Int J Odontostomat [Internet]. 2013 [consultado el 14 de julio de 2017];7(1):53-57. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2013000100009&lng=es.
17. Guzmán GP, Villaseca HM, Antonio PL, Araya OJ, Aravena MP, Cravero PC, et al. Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo: Estudio clínico-patológico. Rev Chil Cir [Internet]. 2011[consultado el 14 de julio de 2017];63(3):250-256. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262011000300003&lng=es.
18. Hurtado G. Carcinoma epidermoide primario del seno frontal con extensión intracranial: reporte de un caso. Neuroeje [internet]. 2006 [consultado el 29 de enero de 2017];20(1). Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/neuroeje/20n1/art5.pdf>