

CASO CLÍNICO

Enfermedad de Lhermitte-Duclos.
Informe de un caso y revisión de la literatura

Dr. Héctor Ricardo Lara-Torres¹, Dr. Miguel A. Sandoval-Balanzario², Dr. Juan Rodríguez-Cervantes²,
Dr. Noé Barroso-Rodríguez³, Dra. Ana María Gómez-Ramírez^{1,4}, Dra. María Magdalena Becerra-Lomelí¹

Servicios de ¹Anatomía Patológica, ²Neurocirugía y ³Neurología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social; ⁴Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., México.

Resumen

Introducción. El gangliocitoma displásico del cerebelo fue descrito originalmente en 1920 por Lhermitte y Duclos, autores a quienes se les debe el epónimo de esta enfermedad. Es una entidad rara, caracterizada por ser una masa tumoral unilateral de la corteza cerebelosa, de crecimiento muy lento, que produce un aumento de la presión intracraneana. En 1991 Padberg y col. describieron la asociación de la enfermedad Lhermitte-Duclos y el síndrome de Cowden (SC). Aún no se ha comprendido completamente la biología molecular que asocia a estas enfermedades, sin embargo se ha comprobado en estudios modelos animales (ratones) mutaciones del gen homólogo de fosfatasa y tensina suprimido del cromosoma 10 (PTEN). Las imágenes de resonancia magnética son características de esta entidad, de tal manera que permiten hacer el diagnóstico preoperatorio sin la necesidad de estudios histopatológicos, permitiendo una evaluación y manejo neuroquirúrgico adecuados.

Caso clínico. Se informa el caso de una mujer de 17 años con enfermedad de Lhermitte-Duclos del hemisferio cerebeloso derecho no asociado a SC, en quien el diagnóstico se estableció en el transoperatorio con improntas de la lesión cerebelosa.

Conclusión. No existen publicaciones previas que describan las características citológicas de la lesión, y en este caso sí fue posible estudiarlas.

Palabras clave. Enfermedad de Lhermitte-Duclos; gangliocitoma displásico del cerebelo; síndrome de Cowden.



Solicitud de sobretiros: Dra. María Magdalena Becerra Lomelí, Servicio de Patología, Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza, Deleg. Azcapotzalco, C.P. 02090, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 27-09-2005.

Fecha de aprobación: 02-02-2007.

Introducción

La enfermedad de Lhermitte Duclos (ELD) o gangliocitoma displásico del cerebelo es una entidad rara. Se presenta como un tumor de la corteza cerebelosa de crecimiento muy lento, que produce un efecto de masa en la fosa posterior, causando síntomas de disfunción cerebelosa, hidrocefalia no comunicante y disfunción de nervios craneanos. Debido a este comportamiento, se suele diagnosticar en alrededor de la tercera y cuarta década de la vida.¹

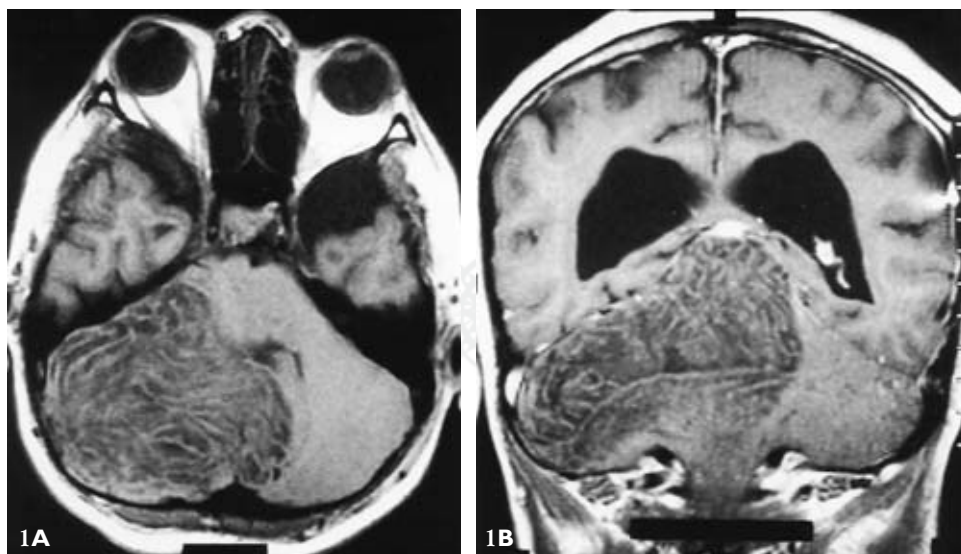
La naturaleza del gangliocitoma displásico del cerebelo había sido controvertida, aunque recientemente en base a estudios de biología molecular hechos en un modelo de ratón, se ha sugerido que se trate más bien de una lesión hamartomatosa^{2,3} y no de una neoplasia; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo integró en el grado I de su clasificación de tumores del sistema nervioso central (SNC).^{4,5} Esta entidad se puede presentar de manera aislada o asociada al síndrome de Cowden (SC).⁶

Presentación del caso clínico

Mujer de 17 años, con historia de cefalalgia holocraneana de moderada a severa intensidad de cuatro años de evolución, a la que se agregó debilidad

de la extremidad pélvica derecha dos años después de iniciado el cuadro. Fue atendida en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico “La Raza”, enviada de su Hospital Regional, por presentar datos clínicos de hipertensión intracraneana. A su ingreso se encontró con funciones mentales superiores normales, disartria, marcha atáxica, nistagmo horizontal, fondo de ojo con papiledema bilateral, hiperreflexia, y paresia del miembro pélvico derecho. Los estudios de tomografía computada y resonancia magnética de cráneo mostraron hidrocefalia supratentorial secundaria a una lesión localizada en el hemisferio cerebeloso derecho (Figs. 1A y 1B).

Se le realizó derivación ventrículo-peritoneal frontal izquierda con una válvula de presión alta el mismo día de su ingreso. Dos días después de la derivación se le practicó craneotomía occipital media con el diagnóstico preoperatorio de astrocitoma del cerebelo. Durante el acto quirúrgico se observó que el hemisferio cerebeloso derecho presentaba un importante engrosamiento de las folias, con estriaciones que se extendían a las capas profundas de la corteza cerebelosa. Se solicitó estudio transoperatorio de la lesión cerebelosa, se hicieron algunas improntas y uno de los autores (MBL) dio el diagnóstico de compatibilidad con



Figuras 1A y 1B. Cortes axiales de resonancia magnética (ponderados en T1 y T2 respectivamente), muestran el aspecto rayado de la lesión cerebelosa; ésta comprime y desplaza el cuarto ventrículo hacia el lado izquierdo.

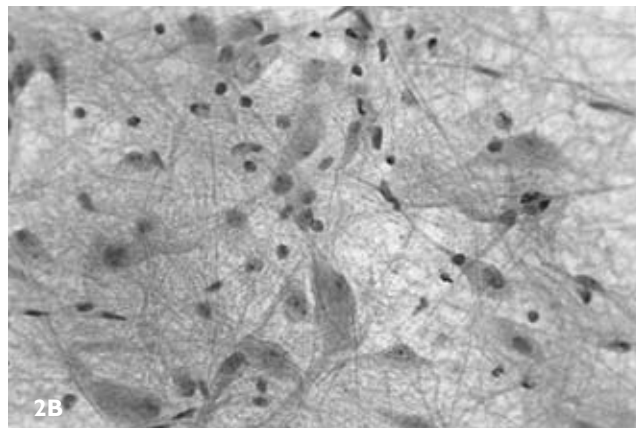
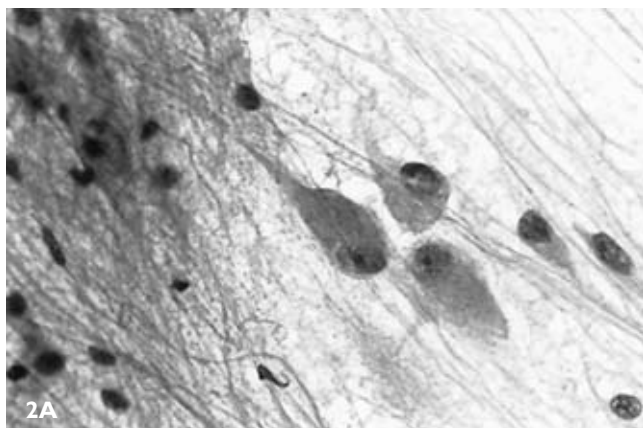
gangliocitoma displásico del cerebelo. Se realizó resección parcial de la lesión y se dio por terminada la cirugía. El resto del tejido fue enviado al Servicio de Anatomía Patológica para su posterior estudio. La evolución de la paciente hasta el momento de ser dada de alta de la unidad fue satisfactoria. Se buscará hacer control periódico en Consulta Externa de Neurocirugía.

Hallazgos histopatológicos

Para el estudio transoperatorio se recibieron siete fragmentos de tejido, que en conjunto medían 0.9

x 0.8 x 0.6 cm, blanco grisáceos y de consistencia blanda. Se realizaron varias improntas por aplastamiento de la lesión, que mostraron neuronas grandes y medianas, atípicas, de citoplasma abundante y eosinófilo con núcleo vesiculoso (Figs. 2A y 2B).

El resto del tejido obtenido de la resección tenía un volumen de 3 cc. Ambos especímenes fueron fijados en formol al 10% e incluidos en parafina. Los cortes obtenidos mostraron que la capa granular del cerebelo presentaba abundantes neuronas grandes y medianas, redondeadas, de características similares a las ya descritas, que sustituyen en algunas áreas la totalidad de las neuronas



Figuras 2A y 2B. Se observan varios aspectos de las neuronas displásicas en las improntas de la lesión. Las grandes con sus característicos núcleos con macronucleolo. Las neuronas de tamaño mediano tienen núcleos con cromatina densa (tinción de hematoxilina y eosina. A 40x, B 20x).

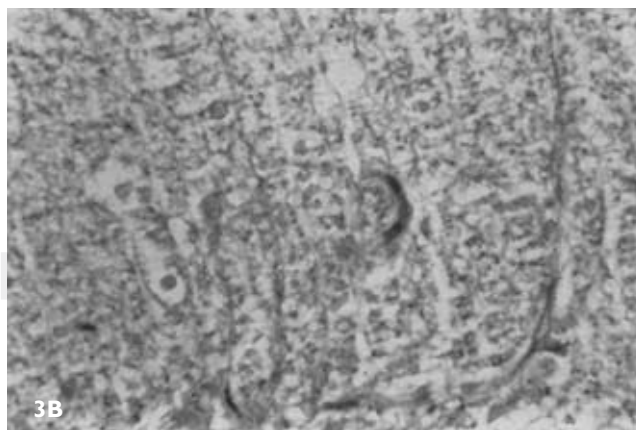
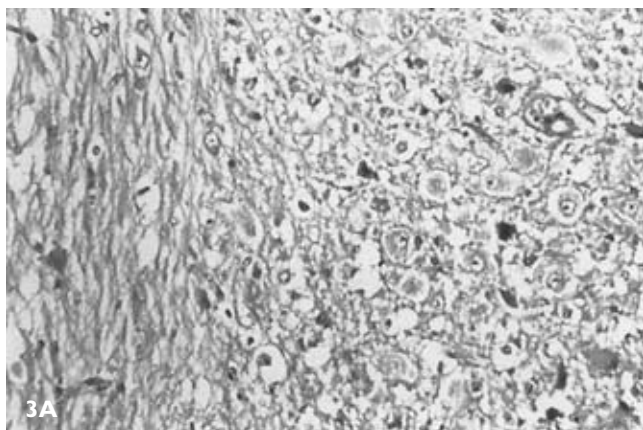


Figura 3 A. En los cortes histológicos se observa sustitución de la capa granular por neuronas displásicas (tinción de hematoxilina y eosina, 20x). **3 B.** Se identifica un axon irregularmente mielinizado en la capa molecular (tinción de *Luxol Fast Blue*, 20x).

pequeñas normales de esta zona. La capa molecular estaba engrosada con presencia de axones gruesos irregularmente mielinizados (Figs. 3A y 3B). Las neuronas displásicas fueron positivas para las tinciones de inmunohistoquímica de sinaptofisina y neurofilamentos.

Discusión

En 1920, Lhermitte y Duclos describieron el caso de autopsia de un hombre de 36 años, quien presentaba una lesión cerebelosa, y la informaron con el nombre de "*ganglioneurome myélinique diffus de l'écore cérébelleuse*". Desde entonces, a esta entidad se le ha denominado con diferentes sinónimos: ganglioneuroma difuso de la corteza cerebelosa, hipertrofia del cerebelo, Purkinjeoma, hamartoma del cerebelo, gangliocitoma mielinizado difuso de la corteza cerebelosa, gangliocitoma displásico del cerebelo, hipertrofia de células granulares del cerebelo o simplemente con el epónimo de ELD.^{1,6,7}

En cuanto a su patogenia, los estudios de biología molecular sugieren que esta enfermedad es un hamartoma^{2,3} y no una malformación o un tumor, como han propuesto algunos autores.^{1,4,6,7} Los estudios sugieren que la pérdida parcial del gen PTEN (localizado en el cromosoma 10q22-23 y que tiene función de supresor tumoral, cuando se encuentra mutado se asocia a tumores como glioblastoma, melanoma, y carcinomas de endometrio y próstata) altera la migración, crecimiento y supervivencia de las células precursoras neuronales.^{1-3,7} Esto explica también la asociación de la ELD con el SC, ya que en éste se presentan mutaciones del gen PTEN en 80% de los casos.^{2,3,8} Desde que se describiera el primer caso de SC en 1981 y de que en 1991 se reconociera esta asociación, se ha hecho mayor énfasis en descartar ambas entidades cuando se descubre alguna de ellas.^{1-3,6,8} También se han descrito algunas malformaciones asociadas a la ELD, algunas de éstas como: megalocefalia (en la mitad de los casos), megalencefalia, siringomielia, anomalías del esqueleto

(polidactilia, sindactilia y asimetría facial), hemangiomas múltiples y lesiones mucocutáneas.¹ El caso aquí presentado fue evaluado exhaustivamente para excluir alguna de las malformaciones o de los criterios del SC descrito por el *International Cowden Consortium*, tales como: triquilemomas, papilomatosis oral, queratosis acral, pápulas cutáneas faciales, macrocefalia, cáncer de mama o enfermedad fibroquística, cáncer de tiroides, bocio multinodular, tumores o malformaciones genitourinarias, lipomas, fibromas o retardo mental.⁸

El gangliocitoma displásico del cerebelo es una lesión de la corteza del cerebelo de crecimiento muy lento, más frecuentemente diagnosticado en la tercera o cuarta década de la vida. Causa un efecto de masa progresivo y eventualmente obliteración del cuarto ventrículo, con la consecuente obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo que origina hidrocefalia no comunicante, con la presentación de síntomas clínicos de hipertensión intracraneana, trastornos cerebelosos y, en algunos casos, compresión de nervios craneanos.¹⁻⁹ En el presente caso, los datos clínicos que predominaron fueron los asociados a la hidrocefalia y los trastornos cerebelosos.

En cuanto a los estudios de imagen, la resonancia magnética es actualmente el más sensible y específico para el diagnóstico de la entidad,¹⁻¹⁰ aunque existe un caso de meduloblastoma que presentaba una lesión similar a la ELD.¹¹ En estos estudios es posible observar una lesión generalmente unilateral, con engrosamiento de las folias cerebelosas que son hipo o hiperintensas en las imágenes ponderadas en T1 y T2 respectivamente, y no refuerzan a la administración de medio de contraste.¹⁻¹¹

El aspecto macroscópico de la lesión es el de una masa mal limitada, que produce asimetría importante de los hemisferios cerebelosos, al corte las capas molecular y granular están engrosadas, mientras que la sustancia blanca está adelgazada. El aspecto microscópico es característico, la capa granular y de células de Purkinje presentan

sustitución de sus células por dos poblaciones de neuronas displásicas: una gran cantidad de neuronas pequeñas con núcleos hiper cromáticos y una menor cantidad de neuronas grandes poligonales con núcleos excéntricos y nucléolo prominente. La capa molecular, también engrosada, presenta axones gruesos irregularmente mielinizados derivados de las neuronas displásicas.^{5,11} Estas células displásicas son positivas para las tinciones de inmunohistoquímica de enolasa neurona específica

y neurofilamentos.^{5,9,12} No existen publicaciones previas que describan las características citológicas de la lesión y en el presente caso sí fue posible estudiarlas.

El tratamiento curativo es la resección total del tumor sin que sea necesaria alguna otra medida terapéutica. Sin embargo, en algunos pacientes se ha observado recurrencia, e incluso en dos casos hubo desarrollo de neoplasias supratentoriales.¹³

LHERMITTE-DUCLOS DISEASE. CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Introduction. Dysplastic cerebellar gangliocytoma was first described in 1920 by Lhermitte and Duclos, authors who gave their name to the entity. It is a rare condition, which is characterized by a very slowly growing unilateral tumor mass of the cerebellar cortex, producing increased intracranial pressure. In 1991 Padberg et al. described the association of Lhermitte-Duclos disease and Cowden syndrome. The relationship between these 2 entities has been associated with mutations of the phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome (PTEN) gene. Magnetic resonance imaging findings are the hallmark of this entity, and the diagnosis is established without histopathologic studies.

Case report. We inform a case of a 17 years old girl with Lhermitte-Duclos of the right cerebellar hemisphere without Cowden syndrome.

Key words. Lhermitte-Duclos disease; cerebellar dysplastic gangliocytoma; Cowden's syndrome.

Referencias

1. Nowak DA, Trost HA. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic cerebellar gangliocytoma): a malformation, hamartoma or neoplasm? *Acta Neurol Scand.* 2002; 105: 137-45.
2. Kwon CH, Zhu X, Zhang J. Pten regulates neuronal soma size: a mouse model of Lhermitte-Duclos disease. *Nat Genet.* 2001; 26: 404-11.
3. Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: an update. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2006; 20 (1 E6): 1-6.
4. Demaerel P, Calenbergh FV, Wilms G. Lhermitte-Duclos disease: a tumour or not a tumour. *Acta Neurol Scand.* 2003; 108: 294-5.
5. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. WHO Classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2000. p. 235-7.
6. Vantomme N, Calenbergh FV, Goffin J, Sciot R, Demaerel Ph, Plets C. Lhermitte-Duclos disease is a clinical manifestation of Cowden's syndrome. *Surg Neurol.* 2001; 56: 201-5.
7. Barone F, Noubari BA, Torrisi A, Lanzafame S, Tropea R, Mancuso P. Lhermitte Duclos disease and Cowden disease: clinical, pathological and neuroimaging study of a case. *J Neurosurg Sci.* 2000; 44: 234-7.
8. Derrey S, Proust F, Debono B, Langlois O, Layet A, Layet V, et al. Association between Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease: report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 2004; 61: 447-54.

9. Lei X, Pei-yi G, Yan L. Magnetic resonance imaging findings in Lhermitte-Duclos disease: reports of three cases. *CMJ*. 2005; 118: 1933-6.
10. Lee, Tan SY. An unusual but distinctive cerebellar formation. *Pathology*. 2003; 35: 256-7.
11. Chen KS, Hung PC, Wang HS, Jung SM, Ng SH. Medulloblastoma or cerebellar dysplastic gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)? *Pediatr Neurol*. 2002; 27: 404-6.
12. Lantos PI, Louis DN, Roseblum MK, Kleihues P. Tumors of the nervous system. En: Graham I, Lantos P, editores. *Greenfields neuropathology*. 7th ed. London, Eng.: Arnold; 2002. p. 767-1052.
13. Domingo Z, Fisher-Jeffes ND, de Villiers JC. Malignant occipital astrocytoma in a patient with Lhermitte-Duclos disease (cerebellar dysplastic gangliocytoma). *Br J Neurosurg*. 1996; 10: 99-102.

