

Evaluación no invasiva mediante resonancia magnética del meduloblastoma desmoplásico. A razón de un caso

Palmero Camejo R,¹ Jiménez Conde A,² Rodríguez Rojas R,³
Hernández Zayas H,⁴ Galarraga J,⁵ Machado C⁶

RESUMEN

Introducción: Los meduloblastomas son neoplasias malignas e invasivas localizadas preferentemente en fosa posterior del cráneo y representan aproximadamente 25% de todas las neoplasias intracraneales en infantes y niños. Pueden ocurrir en adultos, aunque son poco comunes en estas edades. Existen diversas variantes de meduloblastomas reconocidas. El meduloblastoma desmoplásico es una variante con abundante colágeno y reticulina. **Caso clínico.** Paciente femenina de 30 años de edad con antecedentes de infertilidad la cual llevó tratamiento con contraceptivos orales, acude por cefalea fronto-orbitaria izquierda de aproximadamente cinco meses de evolución y presentación inespecífica, se irradiaba a hemicránea ipsilateral y posteriormente se generalizaba, aumentaba con la defecación y la deambulacion. Examen neurológico negativo. Estudios hematológicos negativos. TAC simple de cráneo: lesión hipodensa en hemicerebelo izquierdo que tomaba vermis cerebeloso con dilatación ventricular, sin captación de contraste. RMN de cráneo: T2, lesión heterogénea, ligeramente hiperintensa en relación con la sustancia gris, con degeneraciones quísticas y necróticas, irregular, en el hemisferio cerebeloso izquierdo, próximo a línea media, infiltrando vermis y hemisferio cerebeloso contralateral, con área irregular de edema vasogénico en línea media y hemisferio cerebeloso derecho en las imágenes de difusión y el mapa del coeficiente de difusión aparente. En imágenes ponderadas en T1 se precisó la misma lesión hipointensa de aspecto tumoral. El estudio espectroscópico demostró patrón típico de los tumores malignos. Biopsia: meduloblastoma desmoplásico. **Conclusiones:** La aplicación de técnicas no invasivas mediante RMN aporta información de gran valor en la evaluación *IN VIVO* de los tumores cerebrales.

Palabras clave: Coeficiente de difusión aparente, espectroscopia protónica, imagen de difusión, meduloblastoma desmoplásico, resonancia magnética nuclear.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(6): 635-640

Non-invasive evaluation by magnetic resonance of desmoplastic medulloblastoma. A case report.

ABSTRACT

Introduction: Medulloblastomas are malignant and invasive neoplasms mainly located in posterior fossa. They represent about 25% of all intracranial neoplasms in infants and children. Medulloblastomas can be presented in adults but they are uncommon in this group of age. There are several variants of recognized medulloblastomas. Desmoplastic medulloblastoma is a variant with abundant collagen and reticuline. **Case report:** Female 30 years old patient with antecedent of infertility who was treated with oral contraceptives. She presented left frontal-orbitary headache with approximately of evolution and inespecific symptomatology, with irradiation to ipsilateral hemicranium and posterior general irradiation. The pain increased with defecation and deambulation of patient. Neurological examination: negative. Hematological tests: negatives. CAT of head: Hypodense lesion in left hemicerebellum that

1. Clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

2. Servicio de Neurología. Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN).

3. Laboratorio de Neuroimágenes, CIREN.

4. Servicio de Neurocirugía, INN.

5. Servicio de Anatomía Patológica, INN.

6. Servicio de Neurofisiología Clínica, INN.

Correspondencia: Dr. Rolando Palmero Camejo.

Oeste # 8 entre 37 y Parque. Nuevo Vedado. Plaza de la Revolución. Ciudad de la Habana. Cuba. Correo electrónico: rolando.palmero@infomed.sld.cu

involved cerebellar vermix with ventricular dilatation without contrast media capitation. MR imaging of cranium: T2 with heterogeneous lightly hyperintense lesion in relation with gray substance, with cystic and necrotic degenerations, irregular, in the left cerebellar hemisphere, nearly to medial line, with infiltration of vermix and contralateral cerebellar hemisphere, with an irregular area of vasogenic edema in medial line and right cerebellum hemisphere in diffusion images and apparent diffusion coefficient map. The obtained images in T1 demonstrated the same hypointense lesion of tumoral aspect. Spectroscopic study showed typical pattern of malignant tumors. Biopsy: Desmoplastic meduloblastoma.

Conclusions: Utilization of non-invasive techniques by means of MR imaging offers very important information in the in vivo evaluation of brain tumors.

Key words: Apparent diffusion coefficient, protonic spectrometry, diffusion image, desmoplastic meduloblastoma, nuclear magnetic resonance.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(6): 635-640

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales presentan una incidencia aproximada en la población general de cinco casos nuevos /100,000 habitantes/año. Ocasionan 0.5% de todas las muertes y 2.7% de las muertes por cáncer. Por lo general son más frecuentes en varones que en mujeres. Hay tumores que tienen predilección por el varón, como los tumores neuroectodérmicos primitivos entre los que se encuentra el meduloblastoma con una proporción de 3:1.

Los meduloblastomas son neoplasias malignas e invasivas que se localizan preferentemente en la fosa posterior del cráneo y representan aproximadamente 25% de todas las neoplasias intracraneales en infantes y niños.¹⁻⁵ Estas neoplasias pueden ocurrir también en adultos,^{3,6-8} aunque son poco comunes en los mismos, correspondiéndose con 0.4% aproximadamente, de los tumores cerebrales en este grupo etario.⁹ Su diseminación más frecuente es a través del sistema de circulación del LCR^{1-3,10,11} y ocasionalmente metastatizan en hueso y otros sitios fuera del sistema nervioso central (SNC).

Existen varias variantes de meduloblastomas reconocidas por la clasificación de la OMS. Entre ellos encontramos el meduloblastoma clásico, compuesto por células estrechamente unidas de forma redondeada con un núcleo hiper cromático redondeado u ovalado; el meduloblastoma desmoplásico, el cual representa una variante con abundante colágeno y reticulina y el meduloblastoma de células grandes, el cual es una variante rara compuesta de células con grandes núcleos redondeados.

En este artículo nos centraremos en las características imagenológicas de un meduloblastoma desmoplásico estudiado a través de un protocolo no invasivo mediante imágenes por tomografía axial computarizada (TAC), imágenes por resonancia magnética (IRM), estudio de difusión del agua (DWI) y mapa del coeficiente de difusión aparente (ADC) y espectroscopia protónica (ERM-H¹).

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años de edad con antecedentes de infertilidad para lo cual llevó trata-

miento con anticonceptivos orales, la cual acude por cefalea fronto-orbitaria izquierda de aproximadamente cinco meses de evolución y presentación inespecífica posterior al uso de los medicamentos que le llevaron a suspender dicho tratamiento. La cefalea se irradiaba a hemicránea ipsilateral y posteriormente se generalizaba, aumentaba con la defecación y la deambulacion. Examen neurológico negativo. Se le realizaron estudios hematológicos los cuales fueron negativos.

Se ingresó e inició tratamiento con manitol, furosemida y acetazolamida y presentó mejoría parcial. Posteriormente se adicionó dexametasona y mejora la cefalea evidentemente. Durante el ingreso se le realizaron estudios imagenológicos.

En la TAC simple se evidenció lesión hipodensa en hemicerebelo izquierdo que tomaba vermis cerebeloso con dilatación ventricular importante, que no captaba contraste en el posterior estudio contrastado.

En la RMN se evidenció en las imágenes ponderadas en T2, una lesión ligeramente hiperintensa con relación a la sustancia gris, de aspecto heterogéneo debido a la presencia de degeneraciones quísticas y necróticas, de forma irregular, localizada en el hemisferio cerebeloso izquierdo hacia la periferia, próximo a la línea media, infiltrando estructuras de la línea media y hemisferio contralateral (Figura 1a, b y c), asociado a un área irregular de edema vasogénico en línea media y hemisferio cerebeloso derecho, como lo demuestran las imágenes de difusión y el mapa del coeficiente de difusión aparente (Figura 2a y b). En las imágenes ponderadas en T1 se precisó la misma lesión hipointensa con aspecto tumoral (Figura 1d). Se le realizó un estudio espectroscópico el cual informó una disminución de la concentración del N-Acetil Aspartato (NAA, valor de la integral -2.00-) y la creatina (Cr, valor de la integral -1.82-), un elevado incremento de la colina (Cho, valor de la integral -21.00) e inositol (Ins, valor de la integral -11.3-) y de forma menos acentuada del lactato (Lac, valor de la integral -6.01-) (Figura 3). Al realizar análisis cualitativo de estos metabolitos mostró una disminución de

los índices NAA/Cho (0.095) y NAA/Ins (0.17) con una elevación del índice Cho/Cr (11.53) comparado con una base de sujetos normales.

Se le realizó biopsia prequirúrgica de la masa tumoral basada en la información de las imágenes de difusión realizadas, la cual arrojó un meduloblastoma desmoplásico con posterior resección quirúrgica en un mismo tiempo operatorio (Figura 4). La evolución posquirúrgica fue satisfactoria. No presentó complicaciones ni defectos neurológicos. Se irradió durante 10 sesiones con cobalto.

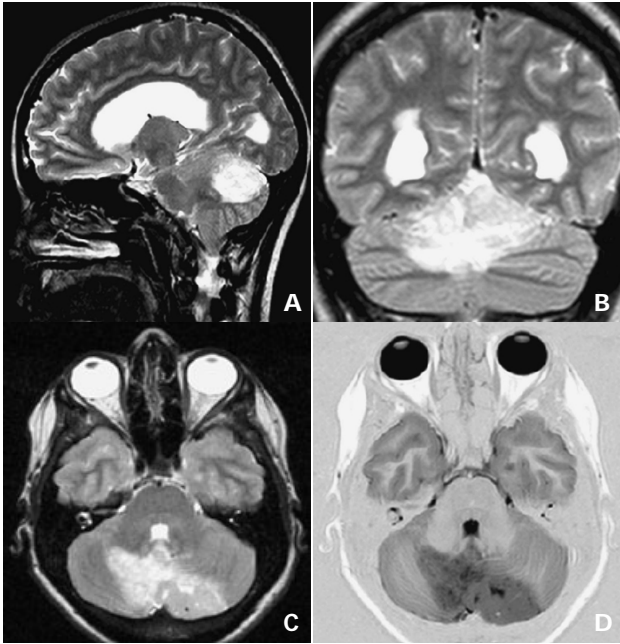


Figura 1. Imágenes de RMN anatómicas ponderadas en T2 (A, B y C), vistas sagital, coronal y axial, respectivamente. Imagen axial ponderada en T1 IR (D). Se muestra el área tumoral hemisférica infiltrando vermis y hemisferio contralateral.

DISCUSIÓN

La variante desmoplásica del meduloblastoma es típicamente vista en adolescentes y adultos jóvenes y tiende a favorecer uno de los hemisferios cerebelosos y se corresponde aproximadamente con 20% de los meduloblastomas.

El término desmoplasia en la clasificación histológica de los tumores implica la presencia de un componente medible de tejido conectivo colágeno dentro de la neoplasia. En el meduloblastoma desmoplásico, una variable pero apreciable cantidad de tejido conectivo reactivo está presente además de las células neoplásicas del meduloblastoma. Las células del meduloblastoma forman nodulos o trabéculas lineales separadas por bandas de colágeno visibles en una tinción de reticulina. En adición, islotes tumorales libres de reticulina pobremente teñidos pueden ser vistos a continuación de células tumorales ricas en reticulina con una disposición celular lineal más compacta. Éste es un tumor altamente celular, compuesto de células pequeñas, de escaso citoplasma y núcleo hipercromático, generalmente con abundantes mitosis cuya microarquitectura simula unaseudorroseta (Figura 1).

Los meduloblastomas son más frecuentes en la línea media, ocupando el vermis cerebeloso y el cuarto ventrículo, el cual se dilata y se ocupa totalmente por la masa tumoral, resultando en una hidrocefalia. El tumor es casi invariablemente sólido, en ocasiones es friable y presenta necrosis y puede tener unaseudocápsula. El meduloblastoma en ocasiones invade uno o los dos pedúnculos cerebelosos. El tallo cerebral (piso del IV ventrículo) está casi invariablemente comprimido ventralmente y quizás pueda ser invadido por infiltraciones tumorales. Ocasionalmente (50-60% de los casos en adolescentes y adultos) los meduloblastomas están

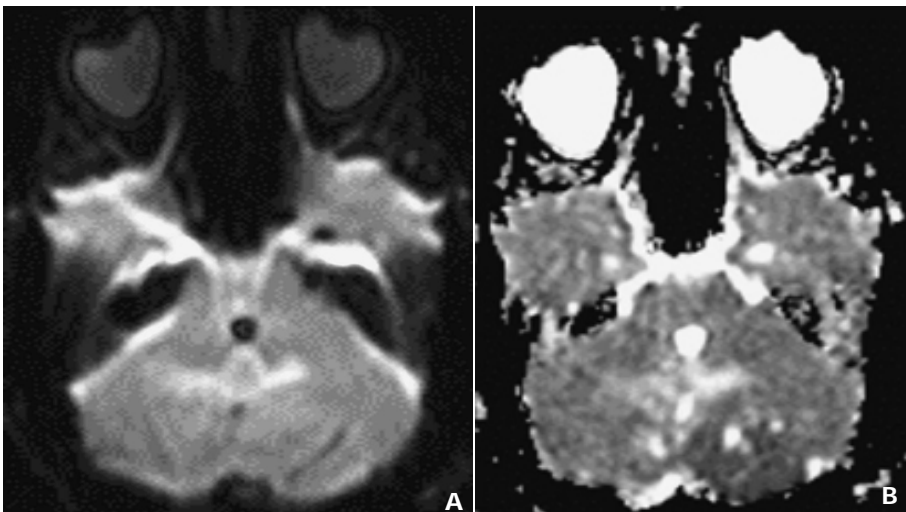


Figura 2. Imágenes de difusión: (A) en la cual no se evidencian alteraciones y mapa del coeficiente de difusión aparente (ADC), (B) donde se observa una disminución de la difusión en la región del tumor con un aumento de la misma hacia el vermis y hemisferio cerebeloso contralateral.

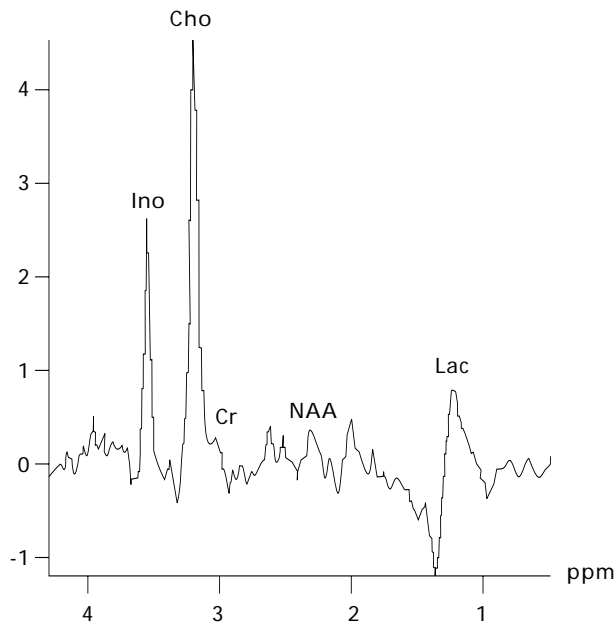


Figura 3. (TE 30ms, SE). Espectro protónico del tejido tumoral, con un incremento de la Cho e Ino, presencia de Lac y disminución del NAA.

primariamente localizados en el hemisferio cerebeloso, el cual es el caso particular del tipo desmoplásico.^{12,13}

En nuestro caso encontramos un proceso tumoral con las características de una masa hemisférica cerebelosa con buena delimitación, asociada a áreas quísticas y necróticas, que infiltra el tejido cerebeloso, sin compromiso evidente del IV ventrículo, con otra área de edema peritumoral (Figura 1).

En el estudio tomográfico axial (TAC) se mostró como un proceso hipodenso sin captación de contraste, lo cual está en discrepancia con lo reportado por otros estudios,^{12,14,15} los cuales refieren una lesión isodensa o hiperdensa comparado con la sustancia gris cerebelosa en los estudios precontraste. Esto ofrecía duda con el diagnóstico diferencial de un astrocitoma cerebeloso debido a que este último es invariablemente hipodenso en los estudios simples de TAC. En el caso de los meduloblastomas del adulto es frecuente que presenten escasa o poca captación de contraste.¹² Por lo anterior, decidimos realizar estudios de resonancia magnética.

Las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) están ampliamente difundidas como método diagnóstico en los centros neurológicos sobre todo en el caso de la patología tumoral. Los meduloblastomas tienen un aspecto variado en los exámenes de resonancia magnética tanto en niños como en adultos. Pueden presentarse hipointensos (aspecto más frecuente) o isointensos en las secuencias ponderadas en T1, al ser comparados con la sustancia gris normal. En las secuencias ponderadas en T2 es-

tos pueden mostrarse hiper, hipo o isointensos en relación con la sustancia gris. En los adultos tienden a ser más heterogéneos debido a la mayor incidencia de degeneraciones quísticas y necróticas. El reforzamiento por agentes paramagnéticos (gadolinio) en los exámenes de RM, los muestran típicamente intensos y heterogéneos, pero en el adulto son menos acentuados. Esto se debe, probablemente, a una mayor prevalencia de lesiones desmoplásicas en ese grupo. El resultado de las imágenes anatómicas ayudó a esclarecer el diagnóstico topográfico y delimitar las características de la masa tumoral, pero no para precisar los bordes tumorales, ni el grado de celularidad, así como el estado metabólico del tumor, para lo cual decidimos realizar estudio de difusión del agua y análisis espectroscópico protónico de dicha tumoración.

Las imágenes de difusión por resonancia magnética están basadas en la difusión molecular browniana de las moléculas del agua en el tejido examinado.¹⁶ En los fluidos con difusión no restringida, la fase de RM estará fuertemente dispersa. Correspondientemente, cualquier reducción de la difusión se mostrará como un incremento relativo de la señal en las imágenes ponderadas en difusión y como una disminución de la misma en los mapas del ADC.¹⁷

Las imágenes de difusión son sensibles al edema citotóxico, el cual fisiopatológicamente se produce cuando se altera el mecanismo energético de la bomba de sodio, resultando en una alteración en la permeabilidad de la membrana, con un atrapamiento del agua intracelular. En el caso de los tumores, la masa tumoral ejerce un efecto de masa que compromete el libre paso de la sangre a través de los vasos sanguíneos aledaños a la tumoración aumentando la presión hidrostática dentro de los mismos y extravasándose líquido al espacio extracelular con un aumento de sus dimensiones, además de la formación de nuevos vasos sanguíneos que traen como consecuencia, en su conjunto, la formación de edema vasogénico. Las imágenes sensibles a la difusión no son capaces de evaluar el edema vasogénico, sin embargo, los mapas del ADC sí lo son. De esta manera, como muestra la figura 2, se observa una sustancial disminución del ADC en el área ocupada por la lesión tumoral. Como el ADC está relacionado con el cambio de volumen del espacio extracelular (EEC),¹⁸ un incremento de la tortuosidad del EEC llevará a un incremento de la longitud y una disminución del diámetro de la vía para las moléculas de agua y la disminución de su movilidad. De ahí una reducción del ADC. La alta celularidad de los meduloblastomas¹⁹ pudiera muy probablemente explicar la tortuosidad del EEC. Todo lo contrario ocurre en el área periférica a la tumoración o de infiltración en la cual aumenta la difusión del agua mostrándo-

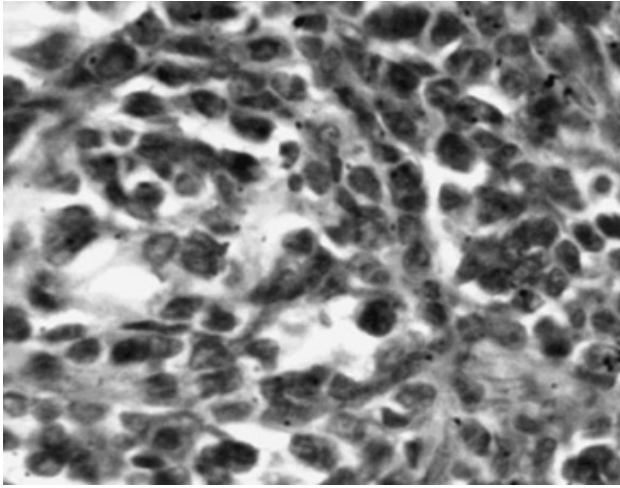


Figura 4. (HE) Tumor hipercelular con elementos pequeños, con núcleos hiper cromáticos, citoplasmas pobres, cuyas prolongaciones se entrelazan en regiones para formar rosetas pequeñas. Índice mitótico elevado y numerosos vasos pequeños con paredes delgadas.

se un incremento de la señal en los mapas del ADC. Al igual que las regiones con necrosis quísticas dentro de la masa tumoral donde el movimiento de las moléculas de agua, en ellas es libre. Lo anteriormente planteado facilitó la localización prequirúrgica del *target* durante la biopsia como refieren otros autores.*)

Por otra parte, la RMN espectroscópica hoy en día está considerada como el método no invasivo que permite estudiar más adecuadamente el metabolismo de los seres vivos.²⁰ Esta metodología puede determinar cualitativa y cuantitativamente una gran variedad de metabolitos en cada tejido, proporcionando una información extensa sobre su metabolismo. Los espectros de 1H RMN de tumores cerebrales *in vivo* son de gran ayuda para determinar algunas de las características principales de los diversos tipos tumorales,²¹⁻²⁴ a pesar de la escasa resolución de los espectros de 1H RMN obtenidos *in vivo* y las dificultades encontradas en la cuantificación de metabolitos.

Usando la 1H RMN pudimos demostrar el patrón típico de los tumores malignos, dada la reducción en el NAA, el incremento de la colina y el inositol y la presencia de lactato y lípidos libres (Figura 3). Por otro lado, la disminución del índice NAA/Cho es sugestivo de una pérdida neuronal importante

con una actividad de síntesis o recambio de membrana elevada y la elevación del índice Cho/Cr confirma que el alto metabolismo de las células de Purkinje, las cuales son las responsables de valores elevados de creatina y fosfocreatina en el cerebelo según estudios normativos cuantitativos,²⁵ ha disminuido considerablemente debido a la pérdida de estas neuronas. A su vez, el índice NAA/Ins elevado refleja proliferación o ruptura de células gliales, así como aumento del tejido colágeno.²⁶ Estos cambios se supone que expresen los procesos fisiopatológicos de base en esta patología.

Por lo anteriormente expuesto pensamos que la aplicación de estas técnicas no invasivas, en este caso, aportaron información de gran valor durante la evaluación prequirúrgica o *in vivo* del mismo.

REFERENCIAS

1. Rorke LB. *The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumours.* *J Neuropathol Exp Neurol* 1983; 42: 1-15.
2. Becker LE, Hinton D. *Primitive neuroectodermal tumours of the CNS.* *Hum Pathol* 1983; 14: 538-50.
3. Russell DS, Rubinstein LJ. *Medulloblastomas.* In: *Pathology of Tumors of the Nervous System*, 5th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1989, P 251-79.
4. Arseni C, Ciurea AV. *Statistical survey of 276 cases of medulloblastoma (1935-1978).* *Acta Neurochir* 1981; 57: 159-66.
5. Pollack IF. *Brain tumours in children.* *N Engl J Med* 1994; 331: 1500-7
6. Koci TM, Chiang F, Mehringer CM, et al. *Adult cerebellar medulloblastoma: imaging features with emphasis on MR imaging findings.* *AJNR. Am J Neuroradiol* 1993; 14: 929-39.
7. Bourgouin PM, Tampieri D, Grahovac SZ, Le'ger C, Carpio RD, Melancon D. *CT and MR imaging findings in adults with cerebellar medulloblastoma: comparison with findings in children.* *AJR. Am J Roentgenol* 1992; 159: 609-12.
8. Meyers SP, Kemp SS, Tarr RW. *MR features of medulloblastomas.* *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 859-65.
9. da Silva CJ. *Medulloblastoma cerebelar en adultos.* *Jornal Da Imagen* 2001; 276.
10. Kochi M, Mihara Y, Takada A. *MRI of subarachnoid dissemination of medulloblastoma.* *Neuroradiology* 1991; 33: 264-8.
11. Meyers SP, Wildenhain S, Chess MA, Tarr RW. *Postoperative evaluation for intracranial recurrence of medulloblastoma: MR imaging findings with gadopentetate dimeglumine.* *AJNR. Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1425-34.
12. Bourgouin PM, Tampieri D, Grahovac SZ. *CT and MRI imaging finding in adults with cerebellar medulloblastoma: Comparison with finding in children.* *AJR* 1992; 159: 609-12.
13. Koci TM, Chiang F, Mehringer CM. *Adult cerebellar medulloblastoma: Imaging features with emphasis on MR findings.* *AJNR. Am J Neuroradiol* 1993; 14: 929-39.

* Tadeusz W, Stadnik, Cristo Chaskis, Alex Michotte, Wael M. Shabana, Katrijn van Rompaey, Robert Luybaert, Lubos Budinsky, Vladimir Jellus, and Michel Osteaux. *Diffusion-weighted MR Imaging of Intracerebral Masses: Comparison with Conventional MR Imaging and Histologic Findings.* *AJNR* 2001; 22: 969-76.

14. Tsuchida T, Tanaka R, Fukuda M. CT findings of medulloblastoma. *Child's Brain* 1984; 11: 60-8.
15. Weisberg LA. Computerized tomographic findings in medulloblastomas. *Comput Radiol* 1982; 6: 83-91.
16. Conturo TE, McKinstry RC, Aknudak E, Robinson BH. Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients. A general mathematical diffusion formalism and experimental results. *Magn Reson Med* 1996; 35: 399.
17. Kotsenas AL, Roth TC, Manness WK, Faerber EN. Abnormal diffusion-weighted MRI in medulloblastoma. Does it reflect small cell histology? *Pediatr Radiol* 1999; 29: 524.
18. van der Toorn A, Sykova E, Dijkhuizen RM. Dynamic changes in water ADC, energy metabolism, extracellular space volume and tortuosity in neonatal rat brain during global ischemia. *Magn Reson Med* 1996; 36: 52.
19. Packer RJ. Childhood medulloblastoma. Progress and future challenges. *Brain Dev* 1999; 21: 75.
20. Andrew ER, Bydder G, Griffiths J, Iles R, Styles P. *Clinical Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy*. New York: Eds. John Wiley & Sons; 1990.
21. Arnold DL, Emrich JF, Shoubridge EA, Villemure JG, Feindel W. Characterization of astrocytomas, meningiomas, and pituitary adenomas by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 1991; 74: 447-53.
22. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R, Hamburger C. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: Initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989; 172: 541-8.
23. Frahm J, Bruhn H, Hänicke W, Merboldt KD, Mursch K, Markakis E. Localized proton NMR spectroscopy of brain tumors using short-echo time STEAM sequences. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 915-22.
24. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, Villemure JG, LeBlanc R, Olivier A, Pokrupa R, Arnold DL. Accurate non invasive diagnosis of human brain tumors by using ¹H magnetic Resonance Spectroscopy. *Nature Medicine* 1996; 2: 323-5.
25. Jacobs M, Horska A, van Zijl PCM, Barker PB. Quantitative proton MR spectroscopic imaging of normal human cerebellum and brain stem. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001; 46: 699-705.
26. Ott D, Hennig J, Ernst T. Human brain tumors. Assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993; 186: 745.

