

Presentación leptomenígea primaria de tumores con restricción en difusión. Presentación de dos casos

Primary leptomeningeal presentation of tumors with diffusion restriction. Report of two cases

Jheison Vallejo Díaz¹
Francisco Maldonado²
Gabriela Lamas³
Lorena Baroni⁴
O Fabiana Lubieniecki³
Carlos Rugilo²



Palabras clave (DeCS)

Neoplasias del sistema nervioso central
Imagen por resonancia magnética
Pediatria

Key words (MeSH)

Central nervous system neoplasms
Magnetic resonance imaging
Pediatrics

<https://doi.org/10.53903/01212095.199>

Resumen

Los tumores leptomenígeos primarios en pediatría son entidades poco comunes. En su mayoría, se trata de tumores glioneuronales difusos, aunque también se han descrito algunos casos de tumores embrionarios. La complejidad del diagnóstico de esta presentación se debe a las manifestaciones clínicas atípicas y a las dificultades en el diagnóstico diferencial. La secuencia de imagen ponderada por difusión (DWI) es una modalidad de imagen altamente sensible que detecta el movimiento del agua en el espacio extracelular. En neurooncología, su utilidad radica en diferenciar entre tumores de baja densidad celular de aquellos con alta celularidad, particularmente de los que se encuentran compuestos por células “pequeñas, redondas y azules”. En este estudio se describen dos casos de tumores leptomenígeos primarios diseminados de origen embrionario, sin una masa cerebral primaria, con restricción en la secuencia de DWI (hipercelularidad). Los casos, estudiados en el Hospital Garrahan en los tres últimos años, y la revisión de la literatura indican que el hallazgo imagenológico más frecuente es el engrosamiento y realce nodular leptomenígeo intracraneal e intraespinal difuso. Sin embargo, no se encontraron informes sobre la utilidad de la secuencia de DWI para el diagnóstico de estas entidades. En el artículo se analizan los enfoques de neuroimagen y la confirmación diagnóstica con el fin de proporcionar oportunidades para un tratamiento efectivo de estas enfermedades en la práctica clínica.

Summary

Primary leptomeningeal tumors in pediatrics are uncommon entities. They mostly consist of diffuse glioneuronal tumors, although a few cases of embryonal tumors have also been reported. The complexity in diagnosing this presentation is due to atypical clinical manifestations and difficulties in the differential diagnosis. Diffusion-weighted imaging (DWI) is an imaging modality that is extremely sensitive in detecting water movement in the extracellular space. In neuro-oncology, its utility lies in differentiating between tumors with low cellular density and those with high cellular density, particularly those composed of “small, round, and blue” cells. In this study, we present two cases of disseminated primary leptomeningeal tumors of embryonal origin without a primary brain mass, showing restriction on DWI (hypercellularity). The cases, studied at Garrahan Hospital in the last 3 years, along with a literature review, indicate that the most common imaging finding is diffuse intracranial and intra-spinal leptomeningeal nodular thickening and enhancement. However, no reports were found on the utility of DWI in diagnosing these entities. The article analyzes neuroimaging approaches and diagnostic confirmation to provide opportunities for effective treatment of these diseases in clinical practice.

Introducción

La quinta edición de la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), presenta nuevas entidades y brinda orientación actualizada sobre los criterios

de diagnóstico para los tumores del sistema nervioso central (SNC) (1). Los tumores embrionarios (TE) del SNC pueden representar un desafío para los patólogos, ya que las características histológicas no siempre son específicas de una entidad en particular, y se requiere

¹Médico radiólogo
Departamento de Radiología,
Unidad de Neurorradiología,
Clínica Imbanaco Grupo
Quirónsalud. Cali, Colombia.

²Médico neuroradiólogo
Departamento de Radiología,
Unidad de Neurorradiología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr.
Juan P. Garrahan. Ciudad de
Buenos Aires, Argentina.

³Médica patóloga
Departamento de Patología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr.
Juan P. Garrahan. Ciudad de
Buenos Aires, Argentina.

⁴Médico oncólogo
Departamento de
Neurooncología, Hospital
de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan. Ciudad de Buenos
Aires, Argentina.

la integración de los hallazgos microscópicos y moleculares. Si, además, estas lesiones se presentan como un compromiso leptomeníngeo primario difuso sin una lesión primaria intraaxial, se dificulta aún más su diagnóstico.

Los tumores leptomeníngeos primarios en pediatría son entidades poco comunes (2). En su mayoría, se trata de tumores glioneuronales difusos primarios; aunque también se han documentado algunos casos de tumores embrionarios de alto grado (3-5).

Los TE del SNC son raros, ocurren predominantemente en niños y adolescentes y se caracterizan por un inicio temprano y un curso clínico agresivo. Pueden surgir en los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico y la médula espinal. La diseminación leptomeníngea es una complicación común, pero es extremadamente infrecuente el TE leptomeníngeo primario en ausencia de un tumor parenquimatoso sólido.

En los exámenes histopatológicos muestran una característica histológica común: células pequeñas, redondas, azules y densas. Estos tumores evidencian una superposición en la apariencia histológica y radiológica, que refleja su alta celularidad. Por lo tanto, se deben considerar TE cuando presentan hiperdensidad en la tomografía axial computarizada (TAC), baja intensidad de señal en las imágenes T2 y restricción en DWI (6).

En este artículo se informan las características clínicas y los hallazgos en imágenes e histopatológicos de dos pacientes con compromiso leptomeníngeo primario de tumores de alto grado sin masa intraparenquimatosas, compuestos por células “pequeñas, redondas y azules” y restricción en la secuencia de DWI.

Presentación de los casos

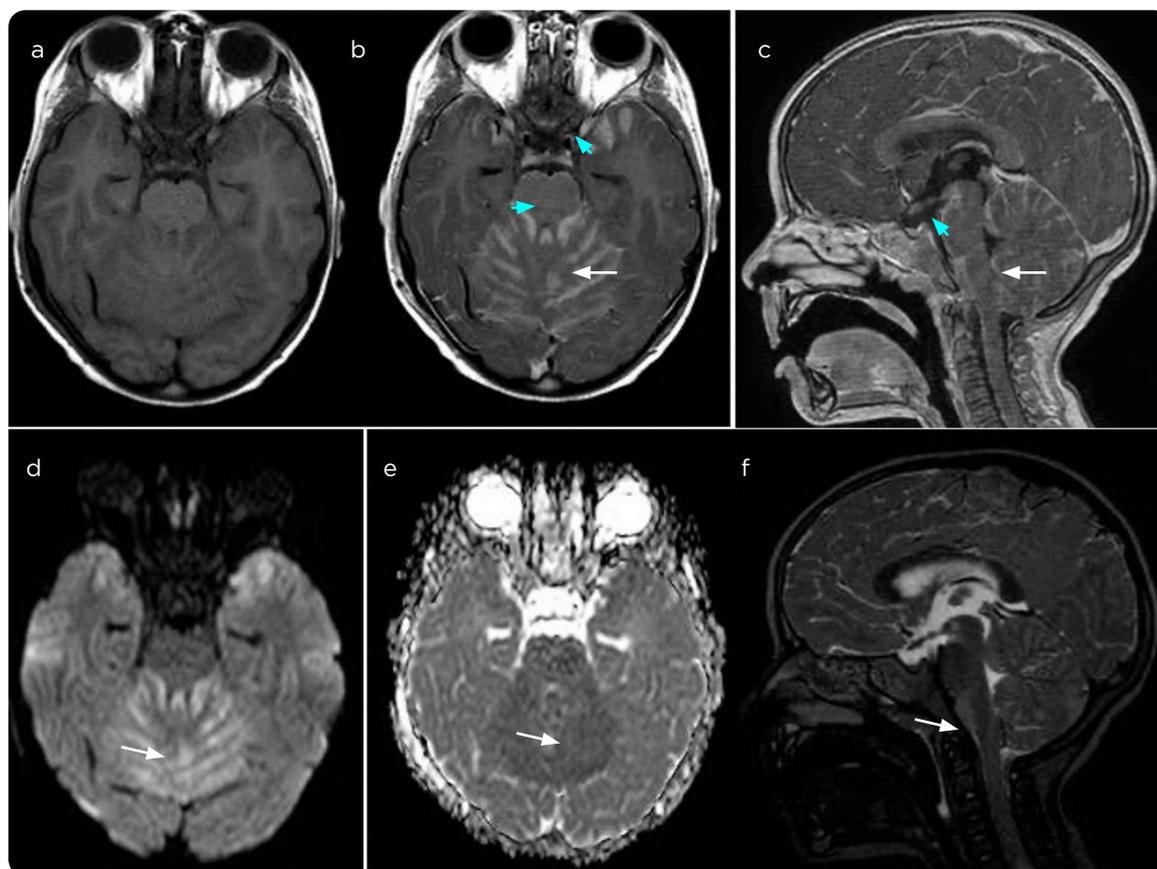
Paciente 1

Niño de 4 años de edad, consultó por cefalea persistente durante dos semanas, acompañada de vómito nocturno con poca respuesta a analgésicos y pérdida de peso. Posteriormente, desarrolló marcha atáxica.

Se le realizó una TAC en la que se identificaron hidrocefalia obstructiva y signos de hipertensión intracraneal persistente, a pesar de que se le puso una derivación ventriculoperitoneal, por lo que se decidió realizar una descompresión quirúrgica de la fosa posterior y toma de biopsia.

Posteriormente, se realizó una resonancia magnética (RM) con gadolinio en un equipo de 1.5T. Los resultados mostraron un compromiso difuso leptomeníngeo con lesiones levemente hiperintensas en secuencias con información T2, restricción en DWI (Difusion Weighted Image) y realce irregular después de la administración del medio de contraste endovenoso (figura 1).

En el examen histopatológico se observó una proliferación neoplásica con apariencia embrionaria, compuesta por células con núcleos redondos hiper cromáticos, pleomorfismo y escaso citoplasma. Se encontraban densamente agrupadas distribuidas en playas, con incremento de la trama reticulínica delineando nódulos. La mayor parte de la neoplasia se localizaba en el espacio leptomeníngeo entre las folias cerebelosas. La inmunohistoquímica mostró positividad para sinaptofisina, NEU-N, GFAP, P53 y BCOR, y negatividad para B-catenina. El índice de proliferación Ki67 fue del 70 %. También se identificó la amplificación positiva de N-MYC.



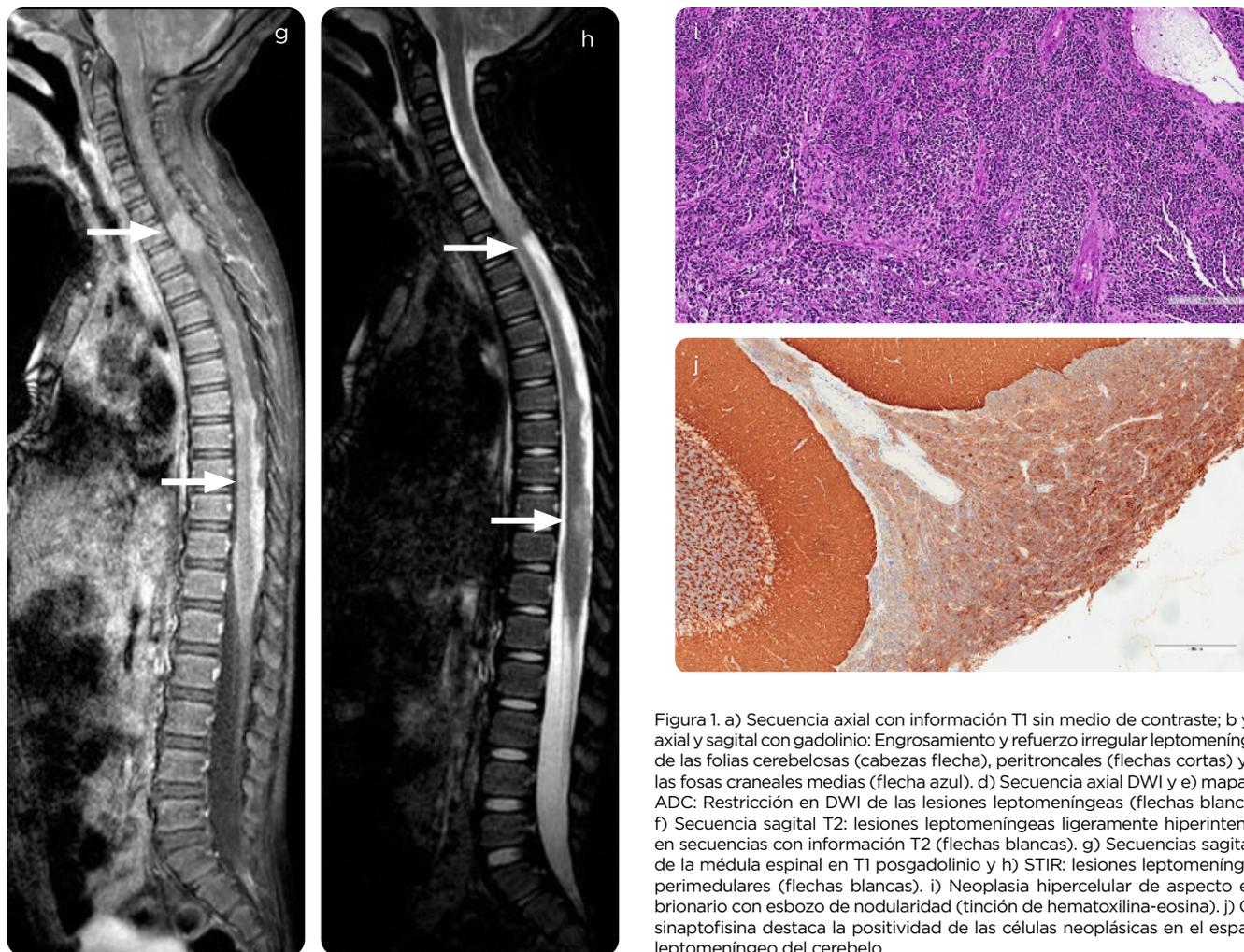


Figura 1. a) Secuencia axial con información T1 sin medio de contraste; b y c) axial y sagital con gadolinio: Engrosamiento y refuerzo irregular leptomeníngeo de las folias cerebelosas (cabezas flecha), peritroncales (flechas cortas) y en las fosas craneales medias (flecha azul). d) Secuencia axial DWI y e) mapa de ADC: Restricción en DWI de las lesiones leptomeníngeas (flechas blancas). f) Secuencia sagital T2: lesiones leptomeníngeas ligeramente hiperintensas en secuencias con información T2 (flechas blancas). g) Secuencias sagitales de la médula espinal en T1 posgadolinio y h) STIR: lesiones leptomeníngeas perimedulares (flechas blancas). i) Neoplasia hiper celular de aspecto embrionario con esbozo de nodularidad (tinción de hematoxilina-eosina). j) Con sinaptofisina destaca la positividad de las células neoplásicas en el espacio leptomeníngeo del cerebelo.

El diagnóstico final fue meduloblastoma desmoplásico nodular de grado 4, según la clasificación de la OMS.

El paciente presentó rápido deterioro neurológico, por lo que se le aplicó un ciclo de quimioterapia sistémica con carboplatino-etopósido. Posteriormente, se le realizó radioterapia que incluyó cráneo y raquis: 36 Gy con *boost* en columna completa seguida de 6 ciclos de quimioterapia con cisplatino-ciclofosfamida-vincristina. Hubo respuesta parcial al tratamiento oncológico con mejoría del estatus neurológico. Actualmente, el paciente continúa con enfermedad tumoral estable a los 12 meses del diagnóstico inicial.

Paciente 2

Niña de 2 años de edad que consultó por un cuadro clínico de tres semanas de evolución caracterizado por dolor e impotencia funcional en los miembros inferiores. En la RM se encontraron hallazgos similares a los observados en el paciente 1, incluyendo el engrosamiento nodular leptomeníngeo difuso supra e infratentorial con lesiones hiperintensas en secuencias con información T2, restricción en DWI y realce difuso

posgadolinio. En el canal medular presentaba extensas lesiones extramedulares intradurales con predominio lumbosacro (figura 2). Debido al desarrollo de un *shock* medular, la paciente fue sometida a cirugía descompresiva espinal con toma de biopsia.

El examen histopatológico reveló una proliferación neoplásica densamente celular con apariencia embrionaria, compuesta por células atípicas de tamaño pequeño, escaso citoplasma y núcleo redondo e hiper cromático. En la inmunohistoquímica, las células fueron negativas para vimentina, CD45, CD99, desmina y NB84, mientras que mostraron positividad para sinaptofisina y GFAP. La B-catenina fue negativa, INI-1 preservada y P53 negativa. El rearreglo para EWSR1 por técnica de FISH fue negativo, lo que permitió descartar sarcoma de Ewing. El diagnóstico final fue tumor embrionario NOS (no especificado).

La paciente recibió estrategia de tratamiento para TE (tumor embrionario) en infantes con quimioterapia de inducción (cisplatino-ciclofosfamida-etopósido-vincristina-metotrexato) por tres ciclos sin respuesta clínica ni imagenológica. Posteriormente, continuó con quimioterapia metronómica (temozolamida y etopósido) por seis ciclos hasta la progresión de enfermedad. La niña falleció a los 11 meses del diagnóstico inicial.

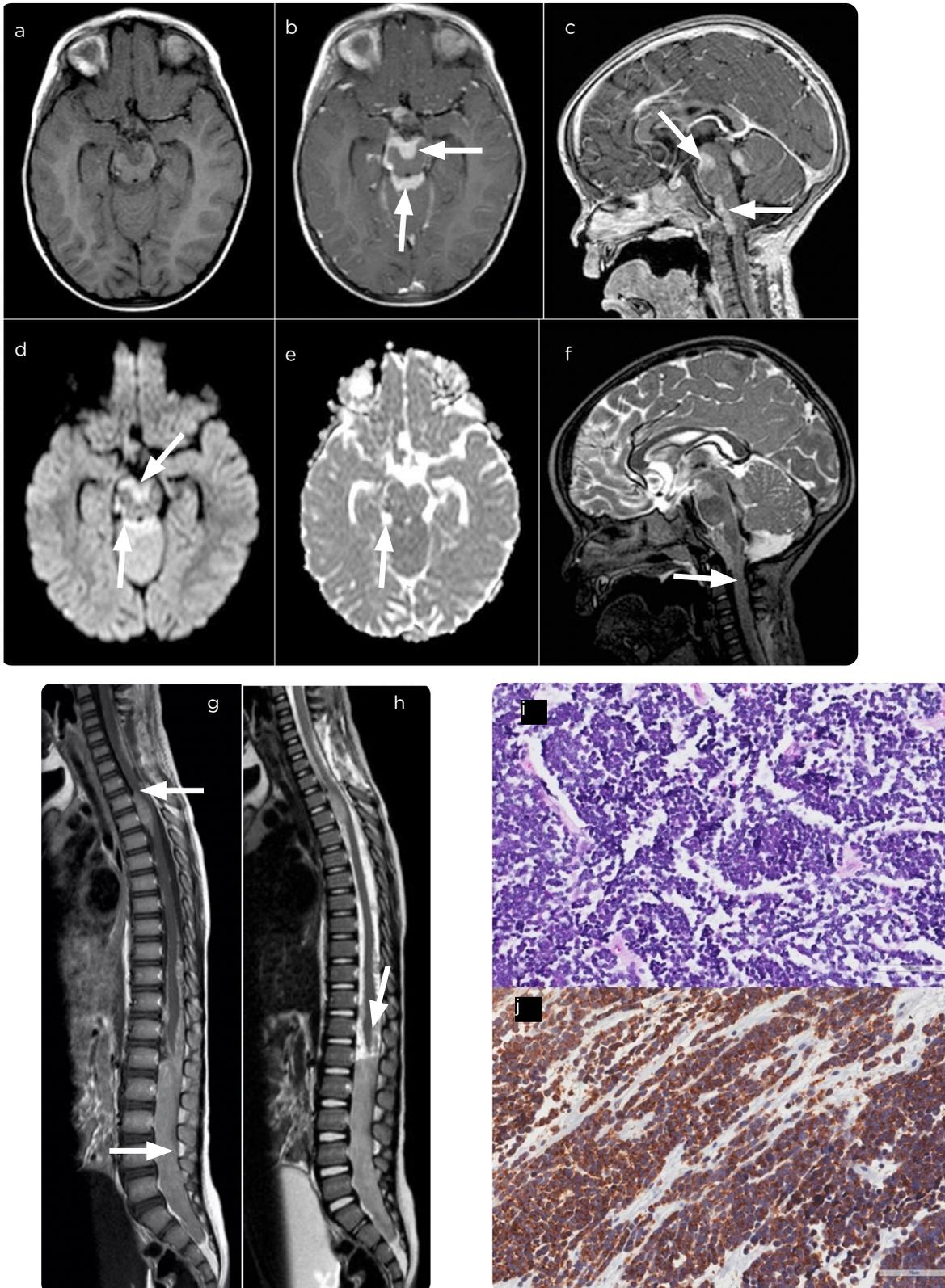


Figura 2. a) Secuencia axial con información T1 sin medio de contraste, b) secuencia axial T1 y c) sagital con medio de contraste endovenoso que muestra engrosamiento y realce nodular leptomeníngeo con predominio peritroncal (flechas blancas). d) Secuencia axial DWI y e) mapa de ADC: Restricción en DWI de las lesiones leptomeníngeas (flechas blancas). f) Secuencia sagital T2: Lesiones leptomeníngeas ligeramente hiperintensas en secuencias con información T2 (flechas blancas). g) Secuencias sagitales de la médula espinal en secuencias con información T1 posgadolinio y h) T2 que muestran extensas lesiones leptomeníngeas e intradurales con mayor compromiso lumbosacro (flechas blancas). i) Microscopía (tinción de hematoxilina-eosina): Las células son pequeñas y monomorfas, indiferenciadas, con núcleo redondeado y citoplasma escaso. j) Positividad difusa para sinaptofisina.

Discusión

La afectación leptomenígea del SNC en pacientes con TE se debe generalmente a diseminación de una lesión primaria intraparenquimatosa. La forma leptomenígea primaria diseminada de TE es extremadamente infrecuente y se asocia con un pronóstico desfavorable.

Según la literatura, se han descrito cinco casos de meduloblastomas con compromiso leptomenígeo primario en pacientes pediátricos (7-11). Al revisar los trabajos previos a la clasificación de la OMS de 2016, se encuentra la descripción de 19 casos similares, pero con diagnóstico de tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) (12). Los pacientes presentaron signos de hipertensión endocraneal, engrosamiento y realce leptomenígeo, al igual que en el caso aquí descrito. Además, se han informado cuatro casos de tumor teratoide/rabdoide atípico leptomenígeo difuso primario, que es otro TE de alto grado y con un mal pronóstico (13-16).

Los TE del SNC son un espectro de neoplasias altamente agresivas con una histología común compuestas de células pequeñas, redondas azules y presumiblemente de origen neuroectodérmico común, con peculiaridades morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares que permiten diferenciarlas.

La apariencia histológica y radiológica de estos tumores muestra una notable superposición, lo que refleja su alta celularidad. Por consiguiente, resulta crucial considerar esta categoría al analizar tumores del SNC y espinales con alta atenuación en la TAC, baja intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2 y restricción en las secuencias de DWI (6).

La evaluación cuantitativa mediante DWI se ha centrado, en gran medida, en la estimación de la celularidad al analizar la difusividad del agua en el compartimento extracelular. Por lo tanto, el coeficiente de difusión aparente (ADC) puede considerarse un biomarcador tumoral: a medida que aumenta el grado del tumor, se observa una disminución en los valores promedio de ADC (17). Los tumores de alto grado, tales como los TE, se caracterizan histopatológicamente por presentar elevada celularidad, un espacio extracelular reducido y células con una alta relación núcleo-citoplasma, lo cual disminuye la difusión. Para TE tales como el meduloblastoma, se han sugerido valores de corte $<0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ con alta especificidad (18).

El realce leptomenígeo difuso tiene un amplio diagnóstico diferencial. La meningitis es la causa más común, con etiologías diversas. Entre todas las causas, las meningitis bacteriana y viral son las más frecuentes y se caracterizan por un realce suave y lineal en los surcos cisternales, en lugar de ser nodular (19). En regiones endémicas, la meningitis tuberculosa es una causa frecuente y se observa un realce leptomenígeo confluyente de las cisternas basales sin restricción en DWI, junto con hidrocefalia y, eventualmente, vasculitis. La etapa vesicular de la neurocisticercosis puede presentarse con múltiples quistes con “puntos” internos característicos del escólex en lo profundo de los surcos cerebrales, con una intensa reacción inflamatoria en el parénquima adyacente.

El tumor glioneuronal leptomenígeo difuso (DLGNT, por sus siglas en inglés), es una neoplasia mixta neuronal y glial incorporada en la clasificación de tumores cerebrales de la OMS de 2016. El crecimiento leptomenígeo nodular anormal difuso sin evidencia de un foco intraparenquimatoso primario es la característica de imagen más común, particularmente alrededor de las cisternas basales, y que se extiende sobre la superficie del cerebro y la médula espinal (20); aunque,

a diferencia de los casos que se describen, no muestra restricción en DWI. Otro hallazgo, que se cree bastante específico de esta entidad, son los numerosos quistes subpiales pequeños (que posiblemente correspondan a dilatación de los espacios Virchow-Robin) (21,22), la expansión de las cisternas basales y de la *cavum* de Meckel (20). Estos hallazgos pueden estar presentes con o sin una masa medular aislada.

La siembra menígea neoplásica a menudo presenta un realce espeso y nodular, que muestra una variabilidad considerable en los hallazgos de imágenes. Los TE del SNC, el ependimoma, el germinoma, el pineoblastoma y el glioma de alto grado son causas comunes de meningitis carcinomatosa, aunque en la mayoría de los casos se reconoce una lesión primaria intraparenquimatosa (19).

La afectación secundaria de las meninges por enfermedades oncohematológicas puede mostrar un patrón similar al descrito, con refuerzo nodular leptomenígeo difuso y restricción a la difusión (23); aunque, en general, en el contexto de una enfermedad sistémica.

No se han encontrado en la literatura descripciones del comportamiento en la secuencia ponderada en difusión de tumores leptomenígeos primarios hiper celulares. En los dos casos descritos de tumores compuestos por “células redondas, pequeñas y azules” correspondientes a tumores embrionarios del SNC, se observó restricción en la secuencia de difusión. Este hallazgo podría tener utilidad en el diagnóstico de dichas entidades.

Conclusión

Los tumores leptomenígeos primarios son un grupo de neoplasias poco frecuentes que representan un desafío diagnóstico debido a los síntomas clínicos inespecíficos, y la variedad de presentaciones radiológicas que abarcan un amplio espectro de diagnósticos diferenciales. La secuencia de difusión permite identificar un subgrupo de tumores de alto grado compuestos por “células redondas, pequeñas y azules” que conllevan un pronóstico más grave.

Referencias

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab1063>
- Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, et al. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: What neuroradiologists need to know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43(7):928-37. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7462>
- Min L, Yuhao D, Wangming Z. Molecular determinants of medulloblastoma metastasis and leptomeningeal dissemination. *Mol Cancer Res*. 2021;19:743-52. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-1026>
- Ríos CI, De Jesus O. Primitive neuroectodermal tumor. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32965836.
- Tanaka H, Yamamoto D, Ikeda M, et al. Embryonal brain tumor with unknown primary lesion and massive cerebrospinal fluid dissemination: A case report. *J Clin Neurosci*. 2018;54:125-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.046>
- Shih R, Koeller K. Embryonal tumors of the central nervous system: From the radiologic pathology archives. *RadioGraphics*. 2018;38:2:525-41. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170182>
- Morgacheva D, Daks A, Smirnova A, et al. Primary leptomeningeal medulloblastoma in a child: Clinical case report and literature review. *Front Pediatr*. 2022;10:925340. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.925340>
- Ferrara M, Bizzozero L, Fiumara E, et al. “Primary” leptomeningeal dissemination of medulloblastoma. Report of an unusual case. *J Neurosurg Sci*. 1989;33:219-23. PMID: 2795197.
- Suman R, Santosh V, Anandh BA. Primary leptomeningeal medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg*. 2007;43:544-5. <https://doi.org/10.1159/000108806>

10. Mehta RI, Cutler AR, Lasky III JL, et al. "Primary" leptomeningeal medulloblastoma. *Hum Pathol.* 2009;40:1661-5. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.04.024>
11. Ghosh A, Slopis J, Koenig MK. Primary leptomeningeal medulloblastoma: a rare presentation. *AAN Ent.* 2018;6:105.
12. Sublett J, Davenport C, Eisenbrock H, et al. Pediatric primary diffuse leptomeningeal Primitive Neuroectodermal Tumor: A case report and literature review. *Pediatr Neurosurg.* 2017;52(2):114-21. <https://doi.org/10.1159/000452807>
13. Tomomasa R, Nakata S, Nobusawa S, et al. Primary diffuse leptomeningeal atypical teratoid/rhabdoid tumor diagnosed by cerebrospinal fluid cytology: case report with molecular genetic analysis. *Hum Pathol.* 2018;77:116-20. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.12.026>
14. El-Nabbout B, Shbarou R, Glasier CM, et al. Primary diffuse cerebral leptomeningeal atypical teratoid rhabdoid tumor: report of the first case. *J Neurooncol.* 2010;98:431-4. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-0094-z>
15. Gauvain KM, Durham BH, MuHugh M, et al. Rapidly progressive primary leptomeningeal Atypical teratoid/rhabdoid tumor: a report of 2 cases. *J Child Neurol.* 2012;27:1596-601. <https://doi.org/10.1177/0883073812436878>
16. Livermore LJ, Dabbous B, Hofer M, et al. Primary diffuse leptomeningeal atypical teratoid/rhabdoid tumour in an adolescent. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:2170-3. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.05.036>
17. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(35):59492-9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17752>
18. Rumboldt Z, Camacho DL, Lake D, et al. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(6):1362-9. PMID: 16775298; PMCID: PMC8133915.
19. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, et al. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *RadioGraphics.* 2007;27(2):525-51. <https://doi.org/10.1148/rg.272065155>
20. Gardiman MP, Fassan M, Orvieto E, et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors: a new entity? *Brain Pathol.* 2010;20(2):361-6. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00285>
21. Lakhani DA, Mankad K, Chhabda S, et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor of childhood. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(11):2155-9. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6737>
22. Peer S, Murumkar V, Kulanthaivelu K, et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor with high-grade features masquerading as tubercular meningitis—a case report. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2021;52:146. <https://doi.org/10.1186/s43055-021-00522-0>
23. Amer EM, Youssef AF, Romeih MA, et al. Role of magnetic resonance imaging in characterization of central nervous system lesions in pediatric patients with leukemia and post-treatment complications. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020;51:218. <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00337-5>

Correspondencia

Jheison Vallejo Díaz
 Clínica Imbanaco Grupo Quirónsalud
 Carrera 38 BIS # 5B2-04
 Cali, Colombia
jheison.vallejo@imbanaco.com.co

Recibido para evaluación: 16 de julio de 2022

Aceptado para publicación: 15 de noviembre de 2022