

Diagnóstico imagenológico de la enfermedad de Lhermitte-Duclos y síndrome de Cowden

Imaging diagnosis of Lhermitte-Duclos disease and Cowden's syndrome

Aracelis Salomón Vila¹ <https://orcid.org/0000-0001-5155-5303>

Luis César Acosta González¹ <https://orcid.org/0000-0002-6463-4243>

Ernesto Enrique Horta Tamayo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1292-1689>

Carlos García Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0001-9657-6351>

¹Hospital Clínico-Quirúrgico “Lucía Ñíguez Landín”. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ernestoht@infomed.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas e imagenológicas de un paciente adulto con síndrome de Cowden y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

Caso clínico: Paciente masculino de 53 años, con antecedentes de macrocráneo, retraso mental fronterizo y coeficiente de inteligencia de 75 con el test de Weil, que debutó con cefalea moderada holocraneal de aparición subaguda y progresiva, lateralización a la marcha y papiledema. Ante diagnóstico de hidrocefalia obstructiva, se le realizó derivación ventrículo-peritoneal, con reversión total de cuadro clínico inicial. El paciente ha recibido un tratamiento conservador, ante negativa de cirugía, sin empeoramiento ni aparición de neoplasias.

Conclusiones: La enfermedad de Lhermitte-Duclos es una enfermedad autosómica dominante muy infrecuente. El patrón en “rayas de tigre” en las imágenes de resonancia magnética, de una lesión unilateral cerebelosa, es un signo patognomónico de la enfermedad, y un criterio diagnóstico del síndrome de

Cowden. A pesar de que el tratamiento quirúrgico es ideal, ante la negativa del paciente, se ha manejado conservadoramente, con evolución favorable.

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

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and imaging characteristics of an adult patient with Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease.

Clinical case report: A 53-year-old male patient, with history of macrocranial, borderline mental retardation and IQ of 75 with the Weil test, debuted with moderate holocranial headache of subacute and progressive onset, lateralization when walking and papilledema. Given the diagnosis of obstructive hydrocephalus, a ventriculoperitoneal shunt was performed with total reversal of the initial clinical condition. The patient has received conservative treatment, before refusal of surgery, with no worsening or appearance of neoplasms.

Conclusions: Lhermitte-Duclos disease is a very rare autosomal dominant disease. The “tiger stripe” pattern on magnetic resonance imaging of a unilateral cerebellar lesion is a pathognomonic sign of the disease and a diagnostic criterion for Cowden syndrome. Despite the fact that surgical treatment is ideal, given this patient's refusal, it has been managed conservatively, with favorable evolution.

Keywords: Lhermitte-Duclos disease; dysplastic gangliocytoma of the cerebellum; Cowden's syndrome.

Recibido: 01/02/2021

Aprobado: 19/08/2021

Introducción

La enfermedad de Lhermitte-Duclos (ELD), gangliocitoma displásico del cerebelo, es una enfermedad muy infrecuente. Solo han sido reportados alrededor de 300 casos desde su descripción en 1920.^(1,2,3) Se observa, generalmente, en

pacientes entre la tercera y quinta década de vida. El cuadro clínico inicial está dado por cefalea y manifestaciones motoras, de las cuales la más representativa es la ataxia. La presentación está en relación con la localización del tumor y el efecto de masa producido por su crecimiento.⁽⁴⁾ El tumor está compuesto por displasia de las células de Purkinje y células ganglionares atípicas, consideradas benignas y de lento crecimiento.^(5,6)

La enfermedad se puede encontrar asociada al síndrome de Cowden, hasta en 50 % de los casos.⁽⁷⁾ Este desorden autosómico dominante es caracterizado por la presencia de múltiples hamartomas, y un incremento de la posibilidad de desarrollo de otras neoplasias.⁽⁸⁾ El síndrome de Cowden se caracteriza por lesiones mucocutáneas (queratosis acral, lesiones papilomatosas y triquilemomas) y la presencia de la enfermedad de Lhermitte-Duclos, que es establecido como criterio diagnóstico mayor, según el *International Cowden Consortium Criteria*, en 2004.^(9,10,11)

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas e imagenológicas de un paciente adulto con síndrome de Cowden y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

Caso clínico

Se presenta paciente masculino, de 53 años de edad, mestizo, casado, vinculado laboralmente, con diagnóstico de macrocráneo constitucional desde los tres años. Fue remitido al Hospital Clínico-Quirúrgico “Lucía Iñiguez Landín” por presentar cefaleas holocraneales, 5/10 en la escala analgésica del dolor, opresivas, permanentes, de aparición progresiva, de predominio nocturno, acompañadas de visión borrosa, náuseas y vómitos ocasionales, sin alivio con analgésicos opiáceos.

Examen físico

Cráneo: Circunferencia cefálica de 64 cm (por encima de 97 percentil)

Sistema nervioso: Consciente, orientado en tiempo, espacio y persona, que respondía al interrogatorio con lenguaje claro y coherente, de acuerdo con su nivel intelectual; ausencia de signos meníngeos; marcha lateralizada a la derecha

con intensificación a la privación visual; maniobra de Romberg simple con caída a la derecha; no afectación de la actividad motora volitiva, sensitiva, ni de nervios craneales.

Fundoscopia: Borramiento de los sectores nasales, con ausencia de latido venoso de la retina, con entrecruzamientos arteriovenosos sin elevación de los bordes del disco.

Evaluación neuropsicológica: En la esfera cognitiva, con el test de Weil, obtuvo un total de 14 puntos para el quinto percentil y 75 puntos de coeficiente intelectual, lo que resultó en un retraso mental fronterizo.

Exámenes complementarios:

Imágenes de tomografía axial computarizada simple: Imagen hipodensa en el hemisferio cerebeloso izquierdo, con límites mal definidos, con calcificaciones discretas (Fig. 1).



Fig. 1 - Imágenes de tomografía axial computarizada simple. Corte axial donde se aprecia lesión tumoral del hemisferio cerebeloso izquierdo.

Imágenes de tomografía axial computarizada contrastada: Imagen hipodensa, sin límites precisos a nivel del hemisferio cerebeloso izquierdo con extensión hacia el vermis y hemisferio contralateral, que desplaza y colapsa al cuarto ventrículo, con captación heterogénea del contraste yodado. Se visualizan astas temporales

con diámetro de 6 mm, aspecto balonado del tercer ventrículo que medía 12 mm de diámetro axial con índice de Evans de 0,35 (Fig. 2).

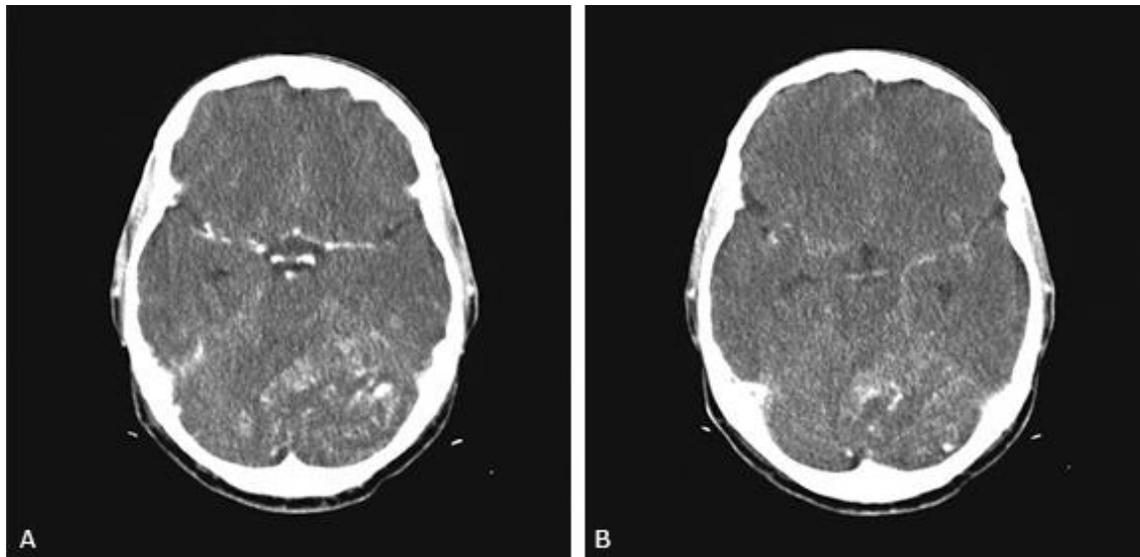


Fig. 2 - Imágenes de tomografía axial computarizada contrastada. A y B) Cortes axiales, donde se aprecia imagen tumoral hemisférica cerebelosa izquierda con realce heterogéneo.

Imágenes de resonancia magnética: Imagen heterogénea con típico patrón en “rayas de tigre”, a nivel de hemisferio cerebeloso izquierdo, con desplazamiento del cuarto ventrículo y herniación de las amígdalas cerebelosas en 3 mm por debajo de la línea *basion-opistion* (Fig. 3).

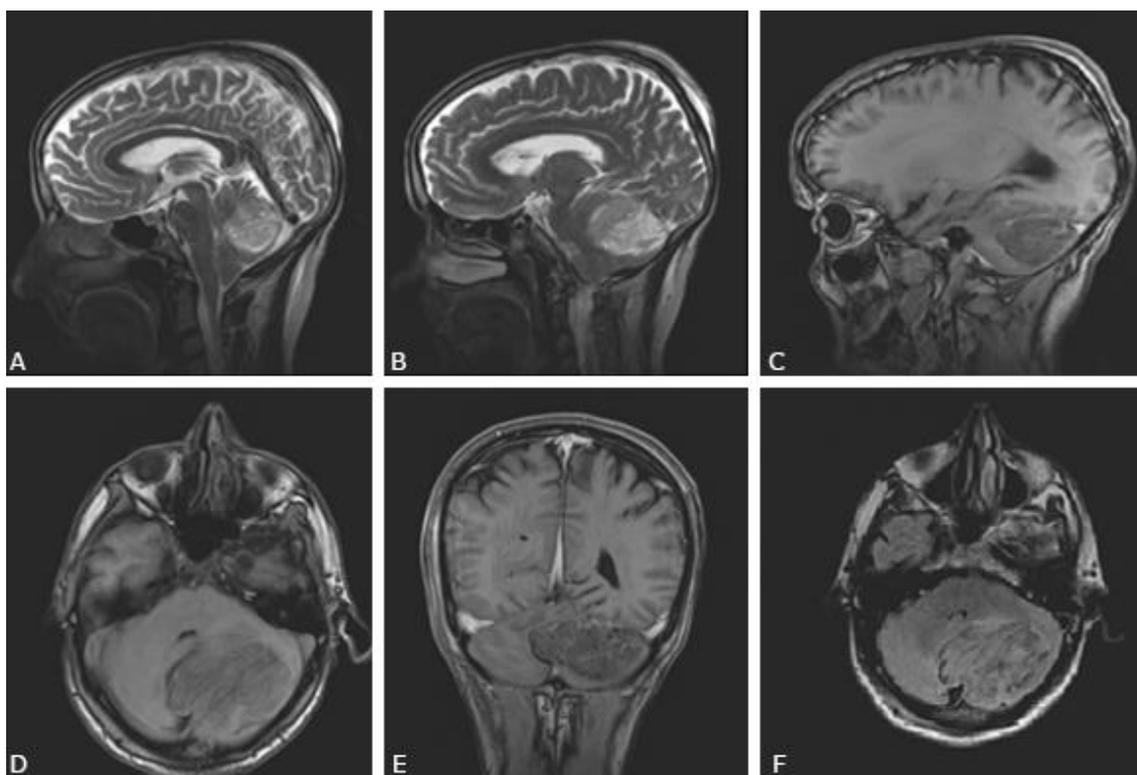


Fig. 3 - Imágenes de resonancia magnética. A y B) Cortes sagitales ponderados en T2. C) Corte sagital ponderado en T1. D y F) Cortes axiales ponderados en T1. E) Corte coronal ponderado en T1, donde se observa lesión tumoral en “rayas de tigre” a nivel del hemisferio cerebeloso izquierdo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se realizó entre los procesos tumorales primarios y secundarios del sistema nervioso. Entre los primeros se destacan los astrocitomas pilocíticos, que muestran una lesión generalmente quística con nódulo mural, y los meduloblastomas, con mayor incidencia en edades pediátricas. Las lesiones metastásicas, generalmente, presentan una gran área de edema cerebral que rodea a una lesión más pequeña, con realce anular al material de contraste. La característica imagen con patrón en “rayas de tigre”, a nivel de hemisferio cerebeloso izquierdo, es patognómica de la enfermedad de Lhermitte-Duclos.

Tratamiento

Ante hidrocefalia obstructiva, con signos de hipertensión intracraneal, al paciente se le colocó un *shunt* ventrículo-peritoneal, al no poder realizar una tercer-ventriculostomía endoscópica en nuestra institución por razones logísticas. Tuvo reversión completa del cuadro clínico inicial, y de las alteraciones al examen inicial del fondo de ojo.

Aspectos éticos

Se le explicó al paciente y familiares la necesidad del tratamiento quirúrgico, mediante craneotomía suboccipital y resección tumoral, la cual fue rechazada. El paciente fue sometido a tratamiento conservador y seguimiento imagenológico seriado cada seis meses (Fig. 4). No ha tenido cambios en los estudios evolutivos, ni aparición de neoplasias a otro nivel.

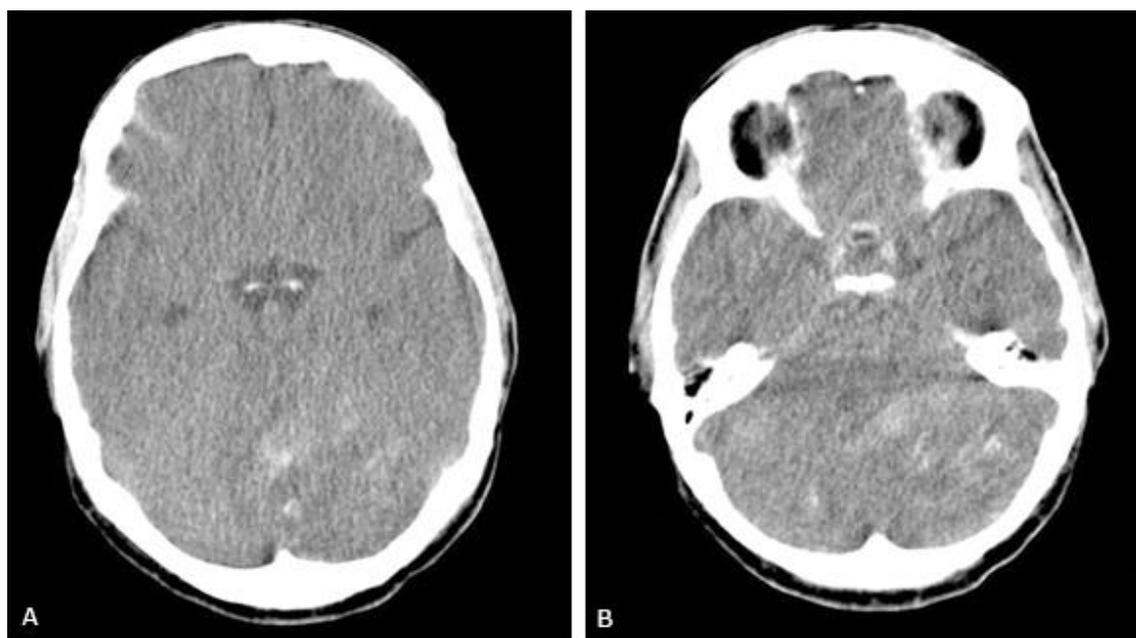


Fig. 4 -Imagen de tomografía axial computarizada realizada a los 12 meses luego del diagnóstico inicial. A y B) Cortes axiales. Se observa imagen tumoral cerebelosa izquierda sin cambios.

Discusión

La enfermedad de Lhermitte-Duclos o gangliocitoma displásico del cerebelo es una lesión tumoral de lento crecimiento de la corteza cerebelosa, y generalmente se diagnostica en la adultez.⁽⁴⁾ A pesar de ser descrito en 1920, aún existe gran controversia en cuanto a su origen.

Debido a su efecto expansivo, ocasiona hidrocefalia no comunicante por obstrucción del flujo de líquido cerebro espinal. Además, puede presentar síntomas cerebelosos, y afectación de nervios craneales.⁽¹²⁾ En 40 % de los casos se diagnostica como un síndrome cerebeloso de lenta progresión, con ataxia, elevación de la presión intracraneal y cefalea.⁽⁴⁾ Llama la atención en nuestro caso las manifestaciones del equilibrio contralaterales, con regresión luego del proceder derivativo, en relación con una posible afectación de vías de control supratentoriales en el marco de la hidrocefalia.

Los estudios imagenológicos son de vital importancia para el diagnóstico de la ELD. La tomografía axial computarizada muestra una imagen hipodensa, mal delimitada sin captación de contraste. En la resonancia magnética se observa una lesión ocupativa clásica con hipointensidad, en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2, con un patrón típico en “rayas de tigre”, en relación con surcos paralelos que ocurren por el engrosamiento y displasia de los folios cerebelosos, secundario al aumento de células corticales.^(4,13) Este patrón es considerado un signo patognomónico.^(9,14)

Al examen patológico, se evidencia una destrucción de la citoarquitectura de la corteza cerebelosa, con engrosamiento de la capa de células granulares y atrofia de la sustancia blanca; además, la presencia de displasia neuronal en la capa granular interna. La ausencia de necrosis, proliferación endotelial y actividad mitótica destacan la naturaleza benigna de la lesión.⁽⁹⁾

El síndrome de Cowden, descrito por Lloyd y Dennis en 1963, es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia de 1:250 000 nacidos vivos. La causa es una mutación en el gen que codifica para homólogos de la tensina y la fosfatasa, o en su región promotora en el cromosoma 10 (10q22-23), el cual es un importante supresor en la vía de la proliferación celular PI3K-AKT-mTOR.^(11,15,16)

Existe una fuerte asociación entre el síndrome de Cowden y una gran variedad de cáncer, incluyendo tiroides, mamas y cáncer uterino.⁽⁸⁾ Entre las manifestaciones en el sistema nervioso central del síndrome de Cowden están la macrocefalia, heterotopias, convulsiones, malformaciones vasculares y retraso mental. Su manifestación neoplásica más importante es la enfermedad de Lhermitte-Duclos.⁽⁹⁾

El diagnóstico clínico del síndrome de Cowden se realiza sobre la base de criterios mayores y menores (Cuadro).

Cuadro -Criterios diagnósticos del síndrome de Cowden⁽¹¹⁾

Criterios patognomónicos	Criterios mayores	Criterios menores
Lesiones mucocutáneas Triquilemomas faciales Queratosis acral Pápulas papilomatosas Lesiones mucosas	Cáncer de mama Cáncer tiroideo no medular Macrocefalia Cáncer de endometrio Enfermedad de Lhermitte-Duclos	Lesiones tiroideas benignas Retraso mental Pólipos intestinales hamartomatosos Lipomas Enfermedad fibroquística mamaria Fibromas Malformaciones o tumores genitourinarios

Criterios clínicos diagnósticos operacionales para un caso individual:

1. Lesiones mucocutáneas patognomónicas solitarias:

- Seis o más pápulas faciales, al menos tres de las cuales hayan sido triquilemomas confirmadas mediante biopsia
- Pápulas faciales cutánea más papilomatosis mucosa oral
- Papilomatosis mucosa oral más queratosis acral
- Seis o más queratosis plantar

2. Dos o más criterios mayores, uno de los cuales debe ser macrocefalia o enfermedad de Lhermitte- Duclos.

3. Un criterio mayor más tres criterios menores.

4. Cuatro criterios menores.

La presencia en nuestro caso de macrocráneo y enfermedad de Lhermitte- Duclos, como criterios mayores, y el retraso mental como criterio menor, hicieron posible el diagnóstico de síndrome de Cowden.

El tratamiento definitivo de la ELD es la resección quirúrgica con descompresión de la fosa posterior mediante la resección total o subtotal de la lesión. La resección completa de la lesión es difícil debido a la imposibilidad de definir sus planos limítrofes. A pesar del grado de resección, la recurrencia es infrecuente y el pronóstico es favorable.^(17,18) En los casos cuya presentación clínica sea asintomática y el diagnóstico incidental mediante estudios de imagen, es posible mantener un tratamiento conservador.^(19,20) En nuestro caso, en relación con la negativa del paciente, se adoptó una conducta conservadora, sin aparición de otros síntomas.

No existe evidencia de la radioterapia en el curso de la enfermedad, pero teniendo en cuenta la baja división mitótica, no ha sido recomendada, incluso, en resecciones subtotales.^(17,21)

Referencias bibliográficas

1. Farhad A, Atoosa G, Shirin B, Meysam EA. Intracranial hypertension and cerebellar symptoms due to Lhermitte-Duclos disease. Iran J Neurol. 4 de abril de 2015 [citado: 11/04/2020];14(2):113-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449393/>
2. Giorgianni A, Pellegrino C, De Benedictis A, Mercuri A, Baruzzi F, Minotto R, et al. Lhermitte-Duclos disease. A case report. Neuroradiol J. diciembre de 2013 [citado: 11/04/2020];26(6):655-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355184>
3. Murray C, Shipman P, Khangure M, Chakera T, Robbins P, McAuliffe W, et al. Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden's syndrome: case report and literature review. Australas Radiol. agosto de 2001 [citado: 11/04/2020];45(3):343-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531761>

4. 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.* mayo de 2004 [citado: 11/04/2020];61(5):447-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15120218>
5. Yang MS, Kim CH, Cheong JH, Kim JM. Lhermitte-Duclos Disease Presenting with Hydrocephalus. En: Aygok GA, Rekate HL, editores. *Hydrocephalus.* Vienna: Springer Vienna; 2012 [citado: 11/04/2020]. p. 161-5. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-0923-6_32
6. Huang S, Zhang G, Zhang J. Similar MR imaging characteristics but different pathological changes: a mis diagnosis for Lhermitte-Duclos disease and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 de junio de 2015 [citado: 11/04/2020];8(6):7583-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526007/>
7. Uppal S, Mistry D, Coatesworth AP. Cowden disease: a review. *Int J Clin Pract.* 2007 [citado: 11/04/2020];61(4):645-52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-1241.2006.00896.x>
8. Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: an update. *Neurosurg Focus.* enero de 2006 [citado: 11/04/2020];20(1):1-6. Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/neurosurg-focus/20/1/foc.2006.20.1.7.xml>
9. Nowak DA, Trost HA. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic cerebellar gangliocytoma): a malformation, hamartoma or neoplasm? *Acta Neurol Scand.* marzo de 2002 [citado: 11/04/2020];105(3):137-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886354>
10. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet.* noviembre de 2008 [citado: 11/04/2020];16(11):1289-300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18781191>
11. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst.* 6 de noviembre de 2013 [citado:

- 11/04/2020];105(21):1607-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136893>
12. Ideta MML, Paschoalino MCO, Oliveira LM, Santos NB, Sanz MRV, Amorim RLO. Lhermitte-Duclos Disease and Cowden Syndrome: A Case Report and Literature Review. Arq Bras Neurocir Braz Neurosurg. diciembre de 2019 [citado: 11/04/2020];38(4):319-23. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1693682>
13. Pezzolesi MG, Zbuk KM, Waite KA, Eng C. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. Hum Mol Genet. 1 de mayo de 2007 [citado: 11/04/2020];16(9):1058-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341483>
14. Delgado-Fortty NM, Chavez Guerra VM, Llovet-Miniet AM, Vasquez-Medina AL. Diagnóstico imagenológico de Lhermitte Duclos. Revista Dilemas Contemporáneos. 1 de abril 2020;Año VII (Edición Especial). Doi: <https://doi.org/10.46377/dilemas.v35i1.2264>
15. Weng L, Brown J, Eng C. PTEN induces apoptosis and cell cycle arrest through phosphoinositol-3-kinase/Akt-dependent and -independent pathways. Hum Mol Genet. 1 de febrero de 2001 [citado: 11/04/2020];10(3):237-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11159942>
16. Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. J Surg Oncol. 2015 [citado: 11/04/2020];111(1):125-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25132236>
17. Jiang T, Wang J, Du J, Luo S, Liu R, Xie J, et al. Lhermitte-Duclos Disease (Dysplastic Gangliocytoma of the Cerebellum) and Cowden Syndrome: Clinical Experience from a Single Institution with Long-Term Follow-Up. World Neurosurg. agosto de 2017 [citado: 11/04/2020];104:398-406. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479525>
18. Wang Q, Zhang S, Cheng J, Liu W, Hui X. Lhermitte-Duclos disease: Clinical study with long-term follow-up in a single institution. Clin Neurol Neurosurg. noviembre de 2017 [citado: 11/04/2020];162:53-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938107>

19. Marano SR, Johnson PC, Spetzler RF. Recurrent Lhermitte-Duclos disease in a child: Case report. J Neurosurg. 1 de octubre de 1988 [citado: 11/04/2020];69(4):599-603. Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/69/4/article-p599.xml>
20. Gramajo M, Parada-Roesch P. Gangliocitoma displásico del cerebelo (Enfermedad de Lhermitte-Duclos) asociado a Síndrome de Cowden. Rev. Med. (Col. Med. Cir. Guatem.). 22 de junio de 2020 [citado: 19/08/2021];159(1):38-40. Disponible en: <http://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/166>.
21. Khandpur U, Huntoon K, Smith-Cohn M, Shaw A, Elder JB. Bilateral Recurrent Dysplastic Cerebellar Gangliocytoma (Lhermitte-Duclos Disease) in Cowden Syndrome: A Case Report and Literature Review. World Neurosurg. 1 de julio de 2019 [citado: 11/04/2020];127:319-25. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875019308095>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Obtención de los datos: Aracelis Salomón Vila, Luis Cesar Acosta González, Ernesto Enrique Horta Tamayo

Análisis e interpretación formal de los datos del estudio: Aracelis Salomón Vila

Adquisición de financiamiento y supervisión: Aracelis Salomón Vila

Redacción del documento: Luis Cesar Acosta González, Ernesto Enrique Horta Tamayo

Ejecución de revisión y correcciones al documento: Aracelis Salomón Vila, Luis Cesar Acosta González, Ernesto Enrique Horta Tamayo, Carlos García Alonso