

# ENFERMEDAD DE LHERMITTE-DUCLOS ASOCIADA A SÍNDROME DE COWDEN: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

## LHERMITTE-DUCLOS DISEASE ASSOCIATED WITH COWDEN'S SYNDROME: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Michel Hernández Restrepo<sup>1</sup>

Fabián Neira Escobar<sup>2</sup>

Alejandra Borbón Garzón<sup>3</sup>

Óscar Javier Rincón Cárdenas<sup>4</sup>

Pedro Pablo Osejo Diago<sup>5</sup>

### PALABRAS CLAVE (DeCS)

Síndrome de hamartoma múltiple  
Enfermedades cerebelosas  
Neoplasias cerebelosas  
Imagen por resonancia magnética

### KEY WORDS (MeSH)

Hamartoma syndrome, multiple  
Cerebellar diseases  
Cerebellar neoplasms  
Magnetic resonance imaging

### RESUMEN

El gangliocitoma cerebeloso o enfermedad de Lhermitte-Duclos es una patología poco frecuente, con escasos reportes en la literatura médica. Es una lesión tumoral de tipo hamartomatoso que afecta la corteza de uno de los hemisferios cerebelosos con manifestaciones por efecto de masa en la fosa posterior. En algunos casos se asocia con el síndrome de neoplasias hamartomatosas múltiples o síndrome de Cowden. Se incluye en este reporte la descripción de un caso evaluado en el Hospital Universitario de La Samaritana, su confirmación histopatológica y una revisión sobre sus características semiológicas y clínicas más relevantes.

### SUMMARY

Cerebellar gangliocytoma or Lhermitte-Duclos disease is an unusual pathology, with few reports in the medical literature. It is a tumoral lesion of hamartomatous origin located on the cerebellar cortex, with clinical manifestations related to mass effect at the posterior fossa. In some cases, it is associated with multiple hamartomatous neoplasms or Cowden's syndrome. This report describes a case assessed at Hospital Universitario de la Samaritana and its histopathological confirmation, and includes a review of its more relevant semiological and clinical features.

### Introducción

La enfermedad de Lhermitte-Duclos es una patología poco frecuente, caracterizada por un crecimiento displásico de la corteza del cerebelo, con efecto de masa en la fosa posterior y características imaginológicas típicas, especialmente en resonancia magnética (RM). Esta entidad se presenta de forma aislada o asociada al síndrome de Cowden, como manifestación principal de esta facomatosis en el sistema nervioso central.

Con el caso reportado, revisamos aspectos históricos de estas dos entidades, su asociación y las

características clínicas, radiológicas y patológicas más relevantes para el diagnóstico.

### Caso clínico

El caso presentado corresponde al de un adulto joven de 25 años de edad, que acude inicialmente a la consulta de neurología clínica por presentar sintomatología de tres años de evolución consistente en cefalea occipital de moderada intensidad, asociada a tremor generalizado y visión borrosa. El examen físico mostró únicamente tremor leve en manos. Se inició un manejo médico con

<sup>1</sup>Médico radiólogo, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

<sup>2</sup>Médico radiólogo, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia-Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

<sup>3</sup>Médica radióloga, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup>Médico residente Radiología e Imágenes Diagnósticas, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

<sup>5</sup>Médico patólogo, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá, Colombia.

betabloqueador. Ante la no mejoría, en la consulta de control se solicitó una tomografía computarizada (TC) cerebral simple e interconsulta a neurocirugía. El paciente asistió a la consulta de neurocirugía con el resultado de la TC cerebral simple. En el examen físico se documentó tremor generalizado en reposo, macrocefalia, papiledema derecho, dismetría derecha y Romberg positivo derecho.

Además, la TC cerebral simple mostró una lesión que ocupaba espacio, de baja densidad en el hemisferio cerebeloso derecho de  $5 \times 5$  cm, con efecto compresivo sobre el cuarto ventrículo, y signos de hidrocefalia no comunicante (figura 1). Ante los hallazgos clínicos e imaginológicos, el paciente fue hospitalizado en la institución para una tercera ventriculostomía endoscópica de urgencia. Una vez estabilizado el cuadro agudo, se le realizó una RM con gadolinio, en la que se observó una lesión focal en el hemisferio cerebeloso derecho, de patrón laminar de baja intensidad en T1 y de alta intensidad en T2, compatible con gangliocitoma displásico cerebeloso (figuras 2a, 2b y 2c).

Con diagnóstico presuntivo de gangliocitoma cerebeloso o enfermedad de Lhermitte-Duclos, el caso fue presentado en una junta quirúrgica, donde se decidió resear completamente la lesión. Dada la relación entre el gangliocitoma cerebeloso y el síndrome de Cowden, se realizaron estudios complementarios en búsqueda de criterios que la respaldaran, entre ellos colonoscopia con biopsia—que reveló poliposis rectal e histología compatible con pólipos hiperplásicos—y ecografía de tiroides—que evidenció nódulos bociógenos en el lóbulo derecho y quistes simples bilaterales—, con confirmación histológica para bocio y un pequeño lipoma en región dorsal.

El paciente fue llevado a cirugía, donde se reseó la lesión cerebelosa. El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de gangliocitoma displásico del cerebelo o enfermedad de Lhermitte-Duclos (figuras 3 y 4). La evolución postoperatoria fue satisfactoria y actualmente el paciente se encuentra asintomático.

## Discusión

La enfermedad de Lhermitte-Duclos o gangliocitoma cerebeloso displásico es una entidad poco frecuente, caracterizada por un crecimiento displásico focal o difuso de la corteza cerebelosa (1). Fue descrita por primera vez en 1920, por los neurólogos franceses Jacques Jean Lhermitte y P. Duclos en un artículo titulado: “Sur un ganglioneurome diffus du cortex du cervelet” (2). El gangliocitoma cerebeloso displásico se presenta aislado o como parte de una entidad más compleja de carácter autosómica dominante, denominada *síndrome de Cowden* o *neoplasia-hamartoma múltiple*, descrito por Lloyd y Denis en 1963, el cual recibe su nombre por la primera paciente que lo presentó, Rachel Cowden (3).

El síndrome de Cowden es un tipo de facomatosis caracterizado por la ocurrencia de múltiples hamartomas y tumores con potencial maligno de origen endodérmico, mesodérmico y ectodérmico. La asociación entre enfermedad de Lhermitte-Duclos y el síndrome de Cowden la reportaron por primera vez Russel Jones y cols., en 1981, con mayor frecuencia en mujeres (3).

## Enfermedad de Lhermitte-Duclos

El gangliocitoma cerebeloso displásico es una lesión inusual de tipo hamartomatoso, con aproximadamente 225 casos reportados en la literatura, que macroscópicamente se manifiesta con hipertrofia global del cerebelo, engrosamiento distorsionado de las folias y el patrón típico de “corteza invertida” (2,4,5). Se reporta en todos los grupos

etáreos, pero se presenta principalmente en adultos jóvenes, con una edad promedio de 34 años y especialmente en mujeres (4,5).

## Manifestaciones clínicas

Los pacientes refieren desde síntomas neurológicos pobremente localizados de larga data hasta manifestaciones relacionadas con el efecto de masa en la fosa posterior e hidrocefalia obstructiva secundaria. El síndrome de hipertensión endocraneana con cefalea (70%) y ataxia son las manifestaciones más frecuentes. En el 40%-50% de los pacientes se observan signos y síntomas cerebelosos como inestabilidad en la marcha. Otras manifestaciones menos frecuentes son parálisis de pares craneanos (30%), alteraciones visuales, acúfenos, vértigo, síntomas psiquiátricos, hemorragia subaracnoidea aguda e hipotensión ortostática extensa (2,6).

## Características histopatológicas

La arquitectura de la corteza cerebelosa se observa desorganizada, con ensanchamiento y ocupación de la capa molecular por células ganglionares anormales, con aumento de la mielinización, ausencia de la capa de células de Purkinje e hipertrofia y engrosamiento de la capa de células granulares. Las células de Purkinje son escasas y hay una marcada reducción en la mielinización de la sustancia blanca central de las folias cerebelosas. La lesión se mezcla sutilmente con el tejido cerebeloso normal, lo que dificulta establecer un plano quirúrgico claro para su completa resección (2,5). No se ha observado

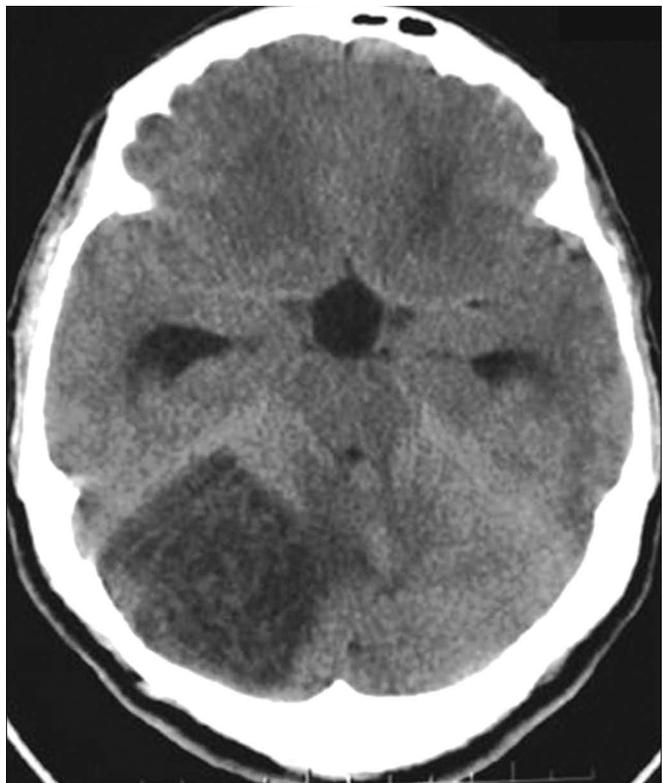


Figura 1. TC cerebral simple. Lesión focal circunscrita en el hemisferio cerebeloso derecho, de baja atenuación, sin edema perilesional. Efecto de masa moderado que comprime el IV ventrículo y produce hidrocefalia activa de patrón no comunicante.

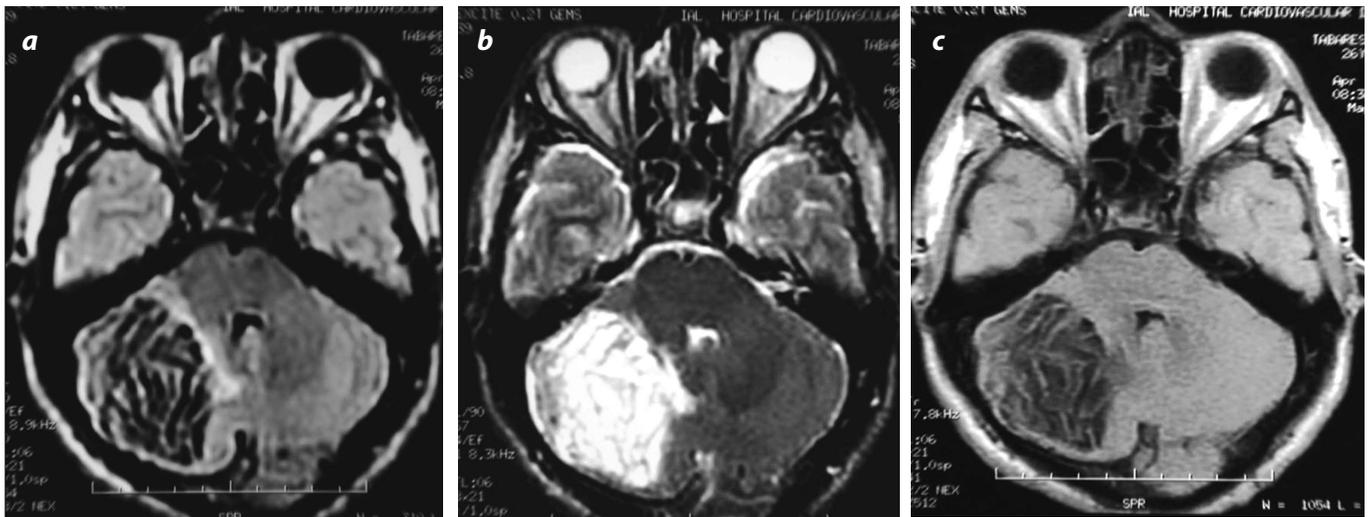


Figura 2 (a, b y c). RM con gadolinio, secuencias con información T1, T2 y FLAIR. Lesión focal circunscrita en el hemisferio cerebeloso derecho con patrón laminar de baja intensidad en T1, de alta intensidad en T2, con bandas interpuestas de intensidad media en FLAIR. No hay edema perilesional. El efecto compresivo sobre el IV ventrículo está dado por el crecimiento expansivo de la lesión.

transformación maligna de un gangliocitoma cerebeloso displásico a la fecha (5).

### Diagnóstico radiológico

Sus características imaginológicas reflejan su comportamiento benigno. Puede observarse adelgazamiento de la tabla ósea del cráneo en radiografía simple y en TC. Por lo general, la masa se localiza en uno de los hemisferios cerebelosos, con predilección por el izquierdo, ocasionalmente se extiende al vermis. La TC, aunque no es específica para su diagnóstico, muestra una lesión iso o hipodensa, por lo general, sin calcificaciones, que no realza tras la administración de medio de contraste (5).

La RM se considera actualmente la modalidad diagnóstica de elección, debido a que el artefacto de endurecimiento del haz, que se presenta con las imágenes de TC, impide la óptima valoración de la fosa posterior. Los cambios morfológicos del cerebelo en la enfermedad de Lhermitte-Duclos le dan un aspecto típico en las imágenes de RM. La masa presenta un patrón foliar muy característico (también denominado laminar, en tela de pana, lamelar o estriado), que consiste en bandas de alta intensidad de señal en T2 y baja intensidad de señal en T1, que alternan con bandas de intensidad media a la sustancia gris del cerebelo (2,4,5).

El patrón de intensidad de señal en la secuencia específica representa el engrosamiento de la capa de células granulares y de la capa molecular externa junto con la pérdida de mielinización de la sustancia blanca central dentro de las folias, cambios vistos en el análisis histológico. La mayoría de las lesiones no realzan. Cuando se observa realce, se considera secundario a proliferación vascular o a la presencia de venas anómalas (5).

El clásico aspecto en “rayas de tigre” se muestra mejor en la secuencia inversión-recuperación (TIR) (4). Hay reportes de herniación de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magno con siringohidromelia asociada o sin esta (5). En otras modalidades diagnósticas funcionales, como la tomografía por emisión de positrones, se observa hipermetabolismo tumoral por captación de 2-Deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucosa. En espectroscopia por RM se evidencia elevación del lactato y concentraciones disminuidas de colina y mioinositol (2).

### Tratamiento

Hay quienes favorecen la conducta conservadora, especialmente en casos incidentales; sin embargo, aunque se trata de una lesión benigna, su crecimiento progresivo precisa una resección quirúrgica. A pesar de que la RM es la modalidad diagnóstica de elección, porque permite caracterizar adecuadamente la lesión y favorecer el planeamiento quirúrgico, se han observado casos de recurrencia, debido a que la escisión completa es difícil, dados los márgenes mal definidos entre el tejido cerebeloso displásico y el sano (2,6). Cuando los pacientes presentan hidrocefalia aguda, requieren manejo con ventriculostomía endoscópica de urgencia y, eventualmente, una posterior derivación ventrículo-peritoneal, en caso necesario.

### Síndrome de Cowden

Se trata de un síndrome autosómico dominante asociado al gen PTEN/MMAC1, localizado en brazo largo del cromosoma 10 (10q23). Se caracteriza por una variedad de lesiones mucocutáneas, macrocefalia y alta frecuencia de hamartomas y neoplasias en seno, tiroides, colon, órganos genitourinarios y sistema nervioso central, donde pueden originarse meningiomas y gliomas. Se manifiesta clínicamente entre la segunda y la tercera décadas de la vida, con un rango entre los 4 y los 75 años y una edad promedio al diagnóstico de 22 años (3,5).

Los hamartomas son tejido no neoplásico desorganizado que sobrecrece en múltiples sistemas, incluidos los triquilemomas, entre el 80% y el 100% de los pacientes; fibroadenomas mamarios, en el 70% de las mujeres; adenomas tiroideos y bocio multinodular, en el 40%-60%, y pólipos digestivos en el 35%-60%, de los cuales el 27% es colorrectal (7). Los criterios diagnósticos del síndrome de Cowden fueron definidos por primera vez por Salem y Steck, en 1983, y clasificados como patognomónicos, mayores y menores. Hoy permanecen vigentes de acuerdo con el Internacional Cowden Consortium (3,7,8).

#### Patognomónicos:

- Seis pápulas faciales (tres deben ser triquilemomas).
- Pápulas faciales y papilomatosis de la mucosa oral.
- Papilomatosis oral y queratosis acral.
- Seis queratosis palmoplantares.

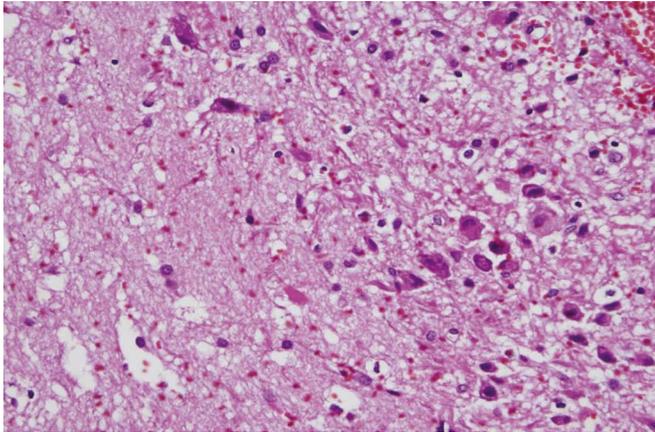


Figura 3. Lesión hamartomatosa con displasia de las células ganglionares cerebelosas y desorganización del parénquima glial.

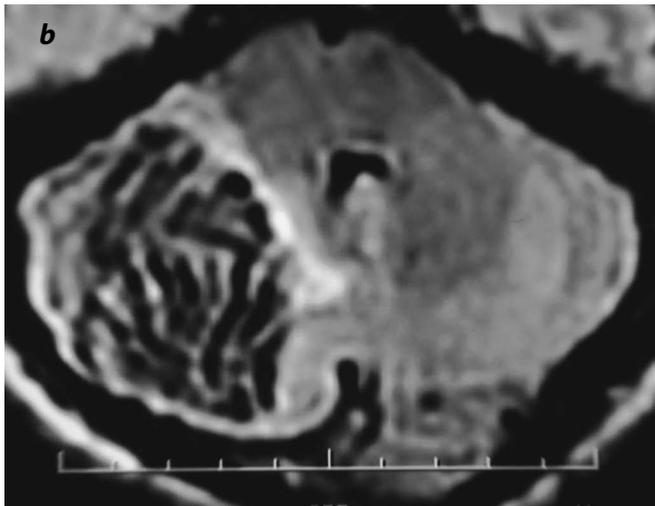
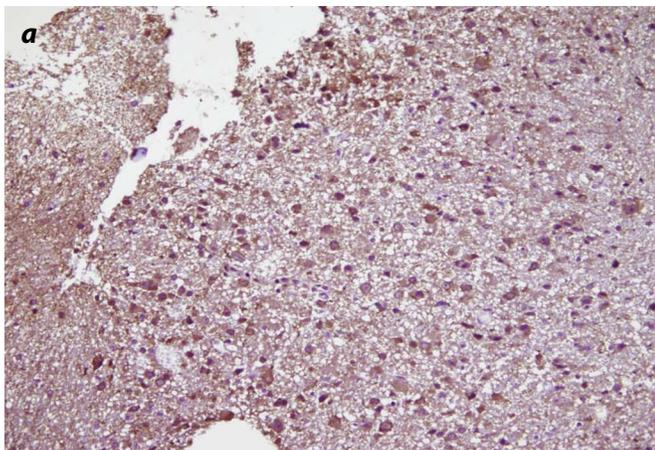


Figura 4. Inmunoperoxidasa sinaptofisina positiva.

Mayores:

- Cáncer de seno.
- Cáncer de tiroides (folicular).
- Macrocefalia (> percentil 97).
- Enfermedad de Lhermitte-Duclos.
- Carcinoma endometrial.

Menores:

- Lesiones tiroideas (adenoma/bocio).
- Retardo mental (coeficiente intelectual < 75).
- Hamartomas del tubo digestivo.
- Condición fibroquística del seno.
- Fibromas, lipomas.
- Tumores o malformaciones de las vías urinarias.

Si el paciente no tiene criterios patognomónicos para hacer el diagnóstico, se requieren dos criterios mayores (bien sea uno el síndrome de Lhermitte-Duclos o macrocefalia), uno mayor y tres menores o cuatro menores (8). Las lesiones mucocutáneas son variadas—triquilemomas, papilomatosis oral y queratosis palmoplantar—. Usualmente, se manifiestan antes del desarrollo de las neoplasias asociadas al síndrome de Cowden, que implican la evaluación detallada de la glándula tiroides, los senos y el tubo digestivo (3,7).

Por lo general, los pólipos digestivos son asintomáticos y de pequeño tamaño. Su análisis histológico revela un espectro patológico que incluye hamartomas, pólipos juveniles, inflamatorios, hiperplásicos, linfomatosos y ocasionalmente adenomatosos (7). En la glándula tiroides se pueden encontrar lesiones que incluyen bocio, adenomas, carcinoma folicular y, en menor frecuencia, tiroiditis y quiste del conducto tirogloso (7,8).

El cáncer de seno es la neoplasia maligna que más frecuentemente se asocia al síndrome de Cowden. Su ocurrencia se calcula en el 25%-50% de las mujeres que padecen este síndrome. Es usual encontrar cambios fibroquísticos de la glándula mamaria en este grupo de pacientes, por lo que se requiere que el análisis y el seguimiento de la lesión sea estricto, para descartar malignidad (7,8).

En menos del 10% de los pacientes se observan tumores del sistema nervioso central, como meningiomas, macrocefalia y retardo mental leve. La circunferencia cefálica, aunque puede ser normal al nacimiento, usualmente aumenta de manera notable en el primer año de vida (7).

El riesgo de desarrollar cáncer en el síndrome de Cowden no está claramente establecido; sin embargo, se han descrito casos comunes de cáncer de seno, tiroides y vías urinarias, y menos frecuentemente melanoma, carcinoma renal, osteosarcoma, meningiomas y gliomas (3). Aunque no se ha documentado la transformación maligna de los pólipos colorrectales, se recomienda remover los sospechosos y hacer seguimiento con colonoscopia cada tres a cinco años.

El tamizaje para cáncer de seno requiere autoexamen mensual, examen clínico anual después de la adolescencia y mamografía a partir de los 25 años de edad. Para evaluar la glándula tiroides se recomienda un examen clínico anual y ecografía cada uno o dos años después de los veinte años (7).

### Asociación entre la enfermedad de Lhermitte-Duclos y el síndrome de Cowden

La enfermedad de Lhermitte-Duclos tiene una fuerte relación con el síndrome de Cowden, incluso hace parte de sus criterios mayores. La asociación entre estas dos entidades es más frecuente en mujeres y fue reconocida por primera vez por Russel Jones y cols. (3), en 1981. El reporte de casos ha aumentado, gracias a que mediante las imágenes por RM puede detectarse con certeza la enfermedad de Lhermitte-Duclos y el diagnóstico del síndrome de Cowden se confirma buscando las mutaciones del gen PTEN.

Aunque se ha considerado que pueden presentarse aisladamente como entidades independientes, estas dos patologías son más frecuen-

temente vistas como parte de un complejo sindromático en el que hay afectación de un gen común (6,7). En 1991, Padberg y cols. (7) describieron esta asociación genética, agrupándolas como un tipo específico de facomatosis. En el 70% de los casos de asociación, la enfermedad de Lhermitte-Duclos se diagnostica primero que el síndrome de Cowden, en la cual se establece, por lo general, en los siguientes diez años.

En presencia de la enfermedad de Lhermitte-Duclos, el diagnóstico de síndrome de Cowden se completa si hay otro criterio mayor o tres menores (1). Los pacientes con síndrome de Cowden y los familiares de los pacientes con enfermedad de Lhermitte-Duclos deben tener siempre tamizaje con RM cerebral (5).

## Conclusiones

La enfermedad de Lhermitte-Duclos es poco frecuente, y aunque puede presentarse de forma aislada, a menudo, se encuentra dentro del contexto del síndrome de Cowden. Cuando se hace el diagnóstico de enfermedad de Lhermitte-Duclos, es mandatorio investigar una posible asociación con el síndrome de Cowden, con el fin de detectar y tratar de manera temprana las posibles neoplasias relacionadas.

Los cambios morfológicos del cerebelo en la enfermedad de Lhermitte-Duclos le dan un aspecto típico en las imágenes de RM, considerada actualmente la modalidad diagnóstica de elección, al observarse una masa con patrón foliar o estriado, que representa el engrosamiento de la capa de células granulares y de la capa molecular externa junto con la pérdida de mielinización de la sustancia blanca central dentro de las folias, cambios que se correlacionan en el análisis histológico. Se requiere seguimiento del paciente a largo plazo, e idealmente hacer extensivo el estudio a su familia, debido a la asociación genética descrita.

## Referencias

1. Vantomme N, Van Calenbergh F, Goffin J, et al. Lhermitte-Duclos disease is a clinical manifestation of Cowden's syndrome. *Surg Neurol.* 2001;56:201-4.
2. Kumar R, Vaid VK, Kalra SK. Lhermitte-Duclos disease. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:729-32.
3. Derrey S, Proust F, Debono B, 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.
4. Nowak DA, Trost HA, Porr A, et al. Lhermitte-Duclos disease (Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum). *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103:105-10.
5. Koeller KK, Henry JM. From the archives of the AFIP: superficial gliomas: radiologic-pathologic correlation. *Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics.* 2001;21:1533-56.
6. Pérez-Núñez A, Lagares A, Benítez J, et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: clinical and genetic study in five patients with Lhermitte-Duclos disease and literature review. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146:679-90.
7. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, et al. Cowden syndrome report of two cases and review of clinical presentation and management of a rare colorectal polyposis. *Curr Surg.* 2006;63:15-9.
8. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am.* 2008;88:779-817.

## Correspondencia

Alejandra Borbón Garzón  
Hospital Universitario de La Samaritana  
Carrera 8 No. 0-55 Sur  
Bogotá, Colombia  
alejandraborbon@yahoo.com

Recibido para evaluación: 23 de mayo del 2010  
Aceptado para publicación: 18 de octubre del 2010