

## REPORTE DE UNA CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

### HIDROCEFALIA Y CARCINOMATOSIS LEPTOMENINGEA SECUNDARIA A ADENOCARCINOMA PULMONAR

*Jose Alexis Quesada S.<sup>1</sup>*

*Maikel Vargas S.<sup>2</sup>*

*Fernando Gonzalez S.<sup>3</sup>*

*Eva Moreno<sup>4</sup>*

#### RESUMEN:

La carcinomatosis leptomenígea se diagnostica en aproximadamente un 5% al 7% de los tumores malignos, dentro de los cuales, el más frecuente es el Carcinoma pulmonar en todos sus subtipos histológicos. Presentamos un caso clínico en el cual el paciente se presenta con un cuadro cefalea, visión borrosa e hidrocefalia de origen idiopático como síntoma inicial. Meses después de la colocación de una derivación Ventriculo-peritoneal, reingresa con un síndrome de desgaste, pérdida de peso, hiporexia, astenia y adinamia, en donde el estudio de necropsia reveló un adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado con micrometastasis cerebrales y carcinomatosis leptomenígea.

#### ABSTRACT:

Leptomeningeal carcinomatosis is usually diagnosed in 5% to 7% of the malignant tumors, which lung cancer is the most common cause in all its histological types. We present a clinical case, where the patient complaints of head ache, blurred vision and where idiopathic hydrocephalus was diagnosed. Months after de Ventricular peritoneal shunt was placed, the patient comes back with lost of weight, astenia, dysphagia and sensorial disturbances. Autopsy revealed a lung adenocarcinoma with micrometastasis to the brain and leptomeningeal carcinomatosis.

#### PALABRAS CLAVE:

Carcinomatosis leptomenígea, Adenocarcinoma pulmonar, Hidrocefalia, Derivación ventrículo peritoneal

1. *Médico Residente cuarto año Neurocirugía Hospital México*
2. *Médico Forense y Anatomopatólogo, correo electrónico: mvargassa@gmail.com*
3. *Médico Asistente Especialista en Neurocirugía Hospital México*
4. *Jefe de Servicio de Anatomía Patológica Hospital México*

*Recibido para publicación el 25 de noviembre de 2014*

*Aceptado el 30 de diciembre de 2014*

## Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 42 años vecino de Heredia, el cual se dedica al negocio inmobiliario, sin antecedentes patológicos previos y presenta al servicio de Emergencias del Hospital México por historia de 1 mes de cefalea persistente de difícil manejo, visión borrosa y vómitos. Mediante tomografía de cráneo (Imagen 1), se determina la existencia de dilatación tetraventricular con leve exudado trans endocranial y papiledema en el fondo de ojo. Se lleva a sala de operaciones y se coloca una derivación ventrículo peritoneal. En el post operatorio inmediato cursa consciente alerta y orientado, con alivio de los síntomas y reducción del tamaño ventricular (imagen 2), por lo que se decide egreso con control en consulta externa de neurocirugía para valorar la Resonancia Magnética.

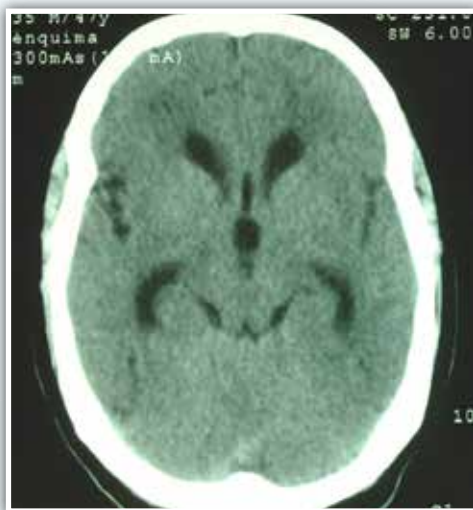


Imagen 1

El mismo paciente se presenta 3 meses después con historia de pérdida de peso progresiva de aproximadamente 12 kilogramos, además de astenia, adinamia, disfagia, sin alteración del estado de despierto. Se descarta disfunción valvular pero la radiografía de tórax muestra una neumonía basal derecha (imagen 3) por lo que ingresa con tratamiento antibiótico y estudios complementarios.



Imagen 2

Se realizan estudios por serologías virales por VIH, los cuales resultan negativos. Estudios de Líquido cefalorraquídeo demostraron un líquido sin células, con glucosa en 15mg/dl con proteínas en 210mg/dl. Estudios moleculares por tuberculosis en LCR y plasma resultaron negativos.



*Imagen 3*

Se solicitan estudios tomográficos de abdomen y pelvis resultaron sin alteración. EL TAC de tórax fue reportado con proceso bronconeumónico en segmento postero basal derecho con cavitación de 2cm de diámetro, sin evidencia de masas ni adenopatías.

Durante su estancia hospitalaria, el paciente sufre un deterioro ventilatorio por lo que amerita ventilación mecánica asistida y soporte inotrópico debido a un estado de shock séptico. El paciente fallece en el día 12 de estancia hospitalaria.

### **Análisis Anatomopatológico**

Al momento de efectuar la autopsia, que correspondió a la número 246 del año 2012 efectuada en el Servicio de Patología del Hospital México, se documentó un cadáver masculino, cuya edad aparente coincidía con su edad cronológica, visiblemente adelgazado. Macroscópicamente las lesiones que llamaron la atención fueron las que habían sido descritas previamente en las tomografías, de aspecto cavitado, paredes de aspecto necrótico, multiloculadas, ubicadas en lóbulo inferior del pulmón derecho (imagen 4).

A nivel microscópico se evidenció la presencia de fibras vegetales rodeadas de infiltrado inflamatorio mixto con células gigantes multinucleadas y extensas áreas necróticas (imagen 5), en relación con el diagnóstico de broncoaspiración, consistente esto último con la región anatómica más afectada en este fenómeno, por la verticalidad del bronquio principal derecho (Moore, 2012).



*Imagen 5: nótese las lesiones cavitadas, de paredes necróticas, multiloculadas en algunos sitios, ubicadas en las regiones más declives del lóbulo pulmonar inferior derecho*

Sin embargo, en uno de los cortes de dicho pulmón, posterior a su fijación en formalina, se encontró una lesión nodular, blanquecina, de centro necrótico, consistencia aumentada, de aspecto geográfico y adyacente a los bronquios lobares, que no había sido documentada en los estudios de imagen que se le realizaron durante su internamiento (imagen 6), la cual microscópicamente correspondía con una proliferación celular de arquitectura papilar y que formaba lúmenes glandulares, de patrón de crecimiento invasivo y cuya citología orientaba a una neoplasia maligna.

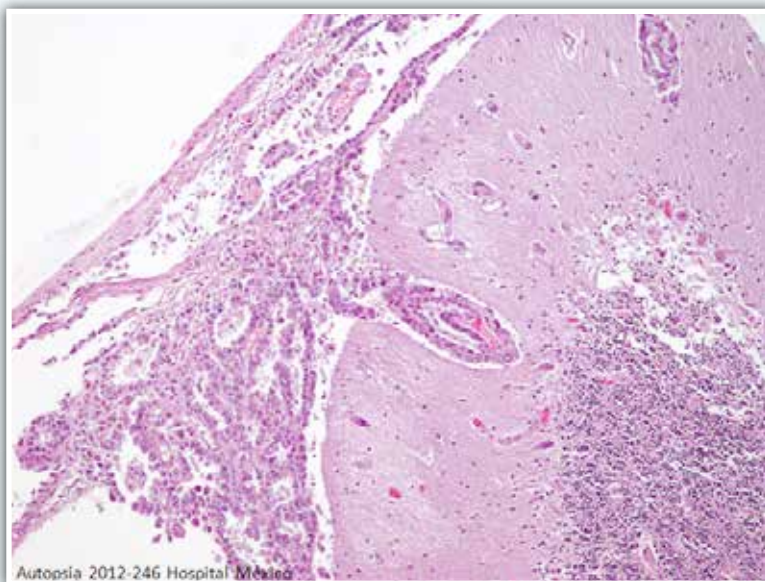
Al ser el pulmón uno de los principales sitios de metástasis del organismo (Kummar et al, 2012), había que determinar si se trataba de un tumor primario de pulmón o precisamente una diseminación de otro sitio anatómico. Para ello se le realizaron estudios inmunohistoquímicos que confirmaron su origen pulmonar, gracias a la positividad para TTF-1 (factor de transcripción tiroidea) y citoqueratina 7 (Lester, 2011)



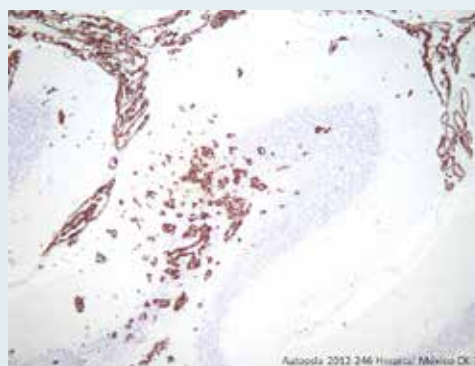
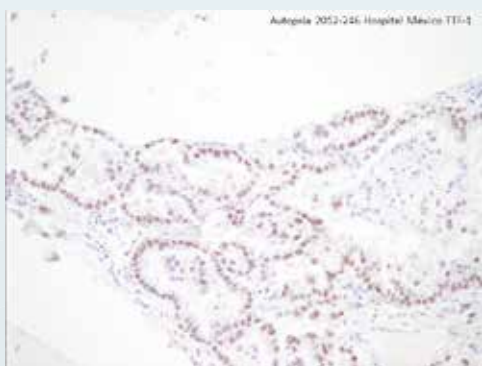
*Imagen 6: lesión nodular, blanquecina, de centro necrótico, adyacente al bronquio lobar medio derecho, que no fue visible en las tomografías*

Su motivo de consulta inicial y su cirugía estaban en relación con sintomatología y alteraciones neurológicas, tal y como se describió. Ante esto el análisis macroscópico del cerebro no mostró más que un edema moderado, opacidad leve de las leptomeninges y por supuesto el trayecto de la derivación ventrículo peritoneal que se le había efectuado.

Se tomaron las muestras de rutina y al analizarlas microscópicamente se observó la presencia en el espacio subaracnoideo de células muy similares a las descritas en la neoplasia pulmonar que formaban de la misma manera lúmenes y papilas y que invadían superficialmente el parénquima cerebral a través del espacio de Virchow-Robin (imágenes 7 y 8), en relación con el mecanismo de producción y el diagnóstico de carcinomatosis leptomeníngea (Martins et al, 2011)



*Imagen 7: en el centro de la microfotografía se observa cómo las estructuras neoplásicas localizadas en el espacio subaracnoideo van invadiendo a través del espacio de Virchow-Robin*



*Imagen 8: a la izquierda la tinción inmunohistoquímica de citoqueratina 7 (de membrana) y a la derecha el TTF-1 (nuclear) que confirman el origen pulmonar de la carcinomatosis leptomeníngea*

## Revisión Bibliográfica

La carcinomatosis leptomeningea es una entidad que se llega a identificar a tiempo en el 5% al 7% de las personas con alguna enfermedad neoplásica sistémica. Cabe destacar de estos pacientes, alrededor de un 30% de manera concomitante, presentan metástasis a sistema nervioso central. Cerca de un 5%-10% de los análisis de LCR puede ser completamente normales. El líquido cefalorraquídeo servirá para el diagnóstico certero (Chamberlain et al, 2009) en apenas el 45% de los casos. Por lo tanto, el poder determinar la existencia de esta enfermedad dependerá de la unión de la sospecha clínica en conjunto con el análisis citológico y el estudio de imágenes.

El pronóstico de estos casos es muy pobre. Al momento del diagnóstico existe una sobrevida que va de las 4 a las 16 semanas, aun cuando se han incluido quimioterapia como manejo coadyuvante.

Estadísticamente, la causalidad de la carcinomatosis leptomeningea va de la mano con los tumores que también mas frecuentemente provocan metástasis a sistema nervioso, siendo entonces el carcinoma pulmonar (Lee et al, 2013) en todas sus variantes histopatológicas la principal causa, seguido por el cáncer de mama, cáncer colorrectal y melanoma. Mención aparte merecen los linfomas, los cuales, al tratarse de una enfermedad neoplásica hematológica y sistémica, tiene una frecuencia de aparición en leptomeninges, principalmente el linfoma Burkitt (Soletormos et al, 2001).

El mecanismo fisiopatológico a través del cual las células malignas penetran hacia el espacio subaracnoideo es ampliamente debatido. La penetración de la barrera hematoencefálica representa en principal punto de inflexión de las teorías. Se cree que a través del espacio perivascular virtual de Virchow-Robin estas células son capaces de atravesar hacia el líquido cefalorraquídeo (Morris, 2010).

Otras teorías incluyen la penetración a través de las arterias y venas radicales y la diseminación a través del plexo venoso vertebral de Batson ya que a nivel periférico no existe barrera. Sin embargo tal no se encuentran totalmente comprobadas (Morris, 2010).

Clínicamente, el espectro de signos y síntomas de la enfermedad es muy amplio e inespecífico (Wolfgang et al, 1998), por lo tanto, no existe un cuadro clásico que ayude a identificar este cuadro. Los síntomas estadísticamente más frecuentes son cefalea (70%) y cambios del estado mental (25%). Característicamente algo que puede llamar la atención es la afectación simultánea de pares craneales sin que exista una explicación de compresión vista en los estudios de imágenes.

Con respecto al uso de derivación ventriculoperitoneal en los casos de carcinomatosis leptomeningeas, ha existido debate debido a la teoría de que esto favorecería la diseminación peritoneal, y por lo tanto ampliaría a la enfermedad primaria (Seung et al, 2011).

Sin embargo Seon et al<sup>1</sup> en el 2011 reportaron una mejoría importante en la sintomatología de la carcinomatosis debida a la hipertensión endocraneana. Esto se tradujo en una mejor calidad de vida cuando se comparó con el manejo conservador sin derivación. Además este autor demostró que la sobrevida acumulada de esta patología, iba de la mano con las mediciones obtenidas de los monitoreos de presión intracraneana (Seung et al, 2011).

El tratamiento coadyuvante que tal vez tiene un poco más de impacto, es la quimioterapia (vía intratecal) (Stemler et al, 2009). Los fármacos mas utilizados e investigados en estos casos son el metrotexate y el trastuzumab (Hertceptin) (Stemler et al, 2009). Sin embargo, instaurar esta terapéutica estará de acuerdo con el estado funcional del paciente. Cuanta mayor funcionabilidad tenga, mejor candidato lo será para recibir el tratamiento. Los estados de Karnofsky menores al 60% y los pacientes con enfermedad primaria descontrolada, no representan los mejores tributarios para el tratamiento (Tetef et al, 2000).

## Bibliografía

1. Morris, D. (2010). *The pathogenesis of neoplastic meningitis. Current Oncology Reports*, 5, 15- 20
2. Seung, H. (2011). *Ventriculoperitoneal Shunt for hydrocephalus causes by central nervous system metastasis. J. Neurooncol*, 31, 340-48.) 104
3. Nakamura, M., Shimada, K., Ishida, E. & Konishi, N. (2004). Histo- pathology, pathogenesis and molecular genetics in primary central nervous system lymphomas. *Histol Histopathol*, 19, 211–219.
4. Chan, J. K. (2000). Advances in immunohistochemistry: impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol*, 17, 170-7.
5. Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratham, K., Sobin, L., Parkin, D. M., et al., (Eds.). (2000). *International classification of diseases for oncology*, U.S. Interim Version, (3° ed). Geneva, Italy: World Health Organization.
6. Lee, S. J., Lee, J. I., Nam, D. H., Ahn, Y. C., Han, J. H., Sun, J. M., et al. (2014, Feb). Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol*, 8, 2, 185-9.
7. Chamberlain, M. C. (2009, 4 Sep). Leptomeningeal metastasis. *Curr Opin Neurol*.
8. Stemmler, H. J., Mengele, K., Schmitt, M., Harbeck, N., Laessig, D. & Herrmann, K. A. (2008, Sep). Intrathecal trastuzumab (Herceptin) and methotrexate for meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a case report. *Anticancer Drugs*, 19, 8, 8326.
9. Chamberlain, M. C., Kormanik, P. A. & Glantz, M. J. (2001, Jan) A comparison between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *Neuro-oncol*, 3, 1, 42-5.
10. Posner, J. B. (1995). *Leptomeningeal metastases*. In: Neurologic Complications of Cancer. Oxford, England: Oxford University.
11. Recht, L. & Phuphanich, S. (2004, Jul). Treatment of neoplastic meningitis: what is the standard of care?. *Expert Rev Neurother*, 4, 4 Suppl, S11-7. Recuperado de: [[Medline](#)].
12. Roy, S., Josephson, S. A., Fridlyand, J., Karch, J., Kadoch, C. & Karrim, J. (2008, 1° Jan). Protein biomarker identification in the CSF of patients with CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 26, 1, 96-105. Recuperado de: [[Medline](#)].
13. Soletormos, G. & Bach, F. (2001). Cerebrospinal Fluid Cytokeratins for Diagnosis of Patients with Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. *Clinical Chemistry*, 47, 948- 950.
14. Tedef, M. L., Margolin, K. A., Doroshow, J. H., et al. (2000). Pharmacokinetics and toxicity of high-dose intravenous methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 46, 1, 19-26. Recuperado de: [[Medline](#)].
15. Wolfgang, G., Marcus, D. & Ulrike, S. (1998, Jun-Jul). LC: clinical syndrome in different primaries. *J Neurooncol*, 38, 2-3, 103-10. Recuperado de: [[Medline](#)].
16. Dettmeyer, R. B. (2011). *Forensic Histopathology: Fundamentals and Perspectives*. London: Springer.

17. Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. Robbins y Cotran. (2005). *Patología Estructural y Funcional*, (7º ed). Madrid, España: Elsevier.
18. Lester, S. C. (2010). *Manual of Surgical Pathology*, (3º ed). USA: Elsevier Health Sciences.
19. Martins, S. J., Azevedo, C. R., Chinen, L. T., Cruz, M. R., Peterlevitz, M. A. & Gimenez, D. L. (2011, Dec). *Arq Neuropsiquiatr*, 69, 6, 973-80.
20. Moore, K. L., Daley, A. F. y Agur, A. M. (2011). *Anatomía con orientación clínica*, (6º ed). USA: Lippincott, Williams & Wilkins.
21. Oehmichen, M., Auer, R. N. & König, H. G. (2006). *Forensic Neuropathology an Neurology*. Berlín, Alemania: Springer.