

CORRELACIÓN GENO-FENOTÍPICA POR RM DE MEDULOBLASTOMAS

Marcos Sánchez Martínez¹, M^a Victoria Vázquez Sáez¹.
Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca¹
marcos.sanmar.19@gmail.com

RESUMEN

El meduloblastoma, un tumor del sistema nervioso central (SNC) clasificado como grado IV de la OMS, es prevalente en la infancia y se localiza principalmente en el cerebelo. La última actualización de la clasificación de tumores de la OMS en 2021 redefinió el meduloblastoma en función de sus subgrupos moleculares (SHH, WNT y grupo 3/grupo4), eliminando los subtipos histológicos. Cada subgrupo muestra perfiles demográficos, genéticos, clínicos y pronósticos distintos. Desde entonces, la atención se ha centrado en intentar correlacionar estos subgrupos con las características radiológicas, fundamentalmente con su aspecto por resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC).

INTRODUCCIÓN

El meduloblastoma es un tumor de origen embrionario, clasificado como grado IV según la clasificación de tumores del sistema nervioso central (SNC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se origina en el cerebelo y es el segundo tumor pediátrico más frecuente del SNC, superado solo por el astrocitoma pilocítico. Este tipo de tumor maligno es más común en niños y presenta un doble pico de incidencia, siendo más frecuente entre los 3-4 años y los 8-9 años de edad. Aunque constituye solo alrededor del 1-2% de los tumores del SNC en adultos, representa entre el 15% y el 20% de todos los meduloblastomas. Muestra una ligera predominancia en los varones, con una proporción de 1.5 a 1 en comparación con las mujeres^{1,2}.

La diseminación leptomeníngea, es decir, la propagación a través del líquido cefalorraquídeo, ocurre en aproximadamente el 15-35% de los casos al momento del diagnóstico y en un 50% a lo largo de la evolución de la enfermedad. Aunque las metástasis a distancia son raras, pueden afectar áreas como los huesos, con la característica de metástasis escleróticas, ganglios linfáticos y pulmones^{1,2}.

Desde la última actualización de la clasificación de tumores del SNC de la OMS en 2021 este tumor ha sufrido varias modificaciones.

Por un lado, desde el punto de vista histológico, desaparecen los cuatro subtipos clásicos, para hablar de uno único en la actualidad (meduloblastoma histológicamente definido). Por otro lado, sí que persisten los cuatro subtipos moleculares definidos en la última actualización; vía WNT, vía SHH, no WNT/no SHH (grupo 3 y grupo 4)³.

CONTENIDO

OBJETIVOS

1. Explorar las características clínicas, epidemiológicas, fisiopatológicas y los hallazgos por imagen característicos del meduloblastoma, un tumor frecuente de fosa posterior.
2. Determinar la posible correlación entre los distintos subgrupos moleculares del meduloblastoma (SHH – WNT – Grupo3/Grupo4), con determinadas características por imagen en RM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recoge una serie de casos de pacientes con diagnóstico histológico confirmado de meduloblastoma, desde 2021, momento en el que se actualiza y renueva la clasificación de la OMS de tumores del SNC, hasta la actualidad. Todos los pacientes recogidos provienen del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, centro de referencia en oncología pediátrica en la Región de Murcia.

RESULTADOS

El meduloblastoma, a pesar de lo que se pueda pensar, no es una entidad única. Cada uno de los distintos subgrupos moleculares (SHH/WNT/Gr3-Gr4) presentan un perfil demográfico, genético, clínico y pronóstico diferente como se resume en la figura 1.

Una de las principales características que nos permiten acercarnos al subgrupo molecular, por imagen, es la localización predominante dentro de las estructuras de la fosa posterior. Típicamente se describe en el subgrupo SHH la localización en el hemisferio cerebeloso, aunque menos frecuentemente puede alojarse en el vermis o el ángulo ponto-cerebeloso (figura 2). En el caso del subgrupo WNT se describe clásicamente la localización en pedúnculo cerebeloso, aunque también puede ubicarse en línea media y en el ángulo ponto-cerebeloso (figura 3). Por último, en cuanto al subgrupo 3/4 es mucho más frecuente la localización en línea media o vermis (figura 4)⁴.

Por tanto, ante un tumor que por imagen muestre las características típicas del meduloblastoma, y que se localice en el hemisferio cerebeloso, lo más probable es el

subgrupo SHH, mientras que, si se localiza en línea media, lo más frecuente es el subgrupo 3/4.

En cuanto a las características por tomografía computarizada (TC), destacar que se trata de una lesión hiperdensa (dada su naturaleza hipercelular), que puede mostrar pequeños quistes o calcificaciones y suele asociar edema perilesional. Además, debido al efecto de masa sobre el IV ventrículo pueden condicionar una hidrocefalia supratentorial (ventrículos laterales y 3er ventrículo) con signos de actividad. En caso de administrar contraste yodado intravenoso, pueden mostrar un grado variable de realce (figura 5)⁴.

En RM suele mostrarse iso/hipointensa en T1 e hiperintensa en T2/FLAIR. Característicamente restringe en difusión, dada su naturaleza hipercelular, con valores en mapas de ADC inferiores a $0,8 \times 10^{-6}$. Estos valores nos permiten distinguirlo de otros tumores de fosa posterior, como el astrocitoma pilocítico, que no suele mostrar restricción en difusión y presenta valores de ADC más altos (figura 6)⁵.

El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con otros tumores de fosa posterior. En niños el tumor teratoide/rabdoide atípico, el ependimoma o el astrocitoma pilocítico, entre otros. En adultos, con las metástasis, dado que se trata del tumor más frecuente de fosa posterior en edades más avanzadas⁵.

Una vez descritas las características principales de este tumor y su aspecto general por imagen, vamos a intentar destacar si alguna de ellas muestra asociación con el subgrupo molecular. En primer lugar, vamos a destacar las características de nuestra cohorte de pacientes, con diagnóstico histológico de meduloblastoma desde 2021. Tenemos un total de 11 pacientes, con una edad media de 16,3 años (rango entre 4-38 años), de ellos 9 son hombres y 2 son mujeres. En cuanto al perfil molecular, 4 se adherían al subgrupo SHH, 1 al WNT y 5 se enmarcaban dentro del grupo 3/grupo4. Del último paciente no se pudo obtener su subgrupo molecular.

Es de destacar que, del total de pacientes, en 9 de ellos el tumor se encontraba en línea media (5 del grupo 3/grupo4, 1 del WNT y 2 del SHH), frente a 2 pacientes con un tumor en hemisferio cerebeloso (ambos del subgrupo SHH). Como podemos ver la variabilidad molecular dentro de los tumores que se presentan como una lesión en línea media es muy alta, mientras que los que se presentan como un tumor en hemisferio cerebeloso corresponden al subgrupo SHH.

Más de la mitad de los pacientes, un total de 7, debutaron con una complicación (hidrocefalia o hemorragia), y en 3 pacientes el tumor se encontraba diseminado en el momento del diagnóstico (lo más frecuente la diseminación leptomeníngea).

FIGURAS Y/O ILUSTRACIONES Y/O IMÁGENES






	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Age group 				
Gender ratio (♂:♀)	1 : 1	1 : 1	2 : 1	3 : 1
Outcome	Very good	Infants good, others intermediate	Poor	Intermediate
Anatomic location	Brainstem, 4th ventricle	Cerebellar hemispheres	Midline, 4th ventricle	Midline, 4th ventricle
Metastasis at diagnosis	5-10%	15-20%	40-45%	35-40%
Pattern of recurrence	Rare. Can be local or metastatic	Local	Metastatic	Metastatic
Genetic alterations	<i>CTNNB1</i> , <i>DDX3X</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>TP53</i> mutation	<i>PTCH1</i> , <i>SMO</i> , <i>SUFU</i> , <i>TP53</i> mutation <i>GLI2</i> , <i>MYCN</i> amplification	<i>GLI1</i> , <i>GFL1B</i> activation, <i>MYC</i> , <i>OTX-2</i> amplification, <i>SMARCA4</i> mutation	<i>KDM6A</i> mutation, <i>SNCAIP</i> duplication <i>CDK6</i> , <i>MYCN</i> amplification
Cytogenetic aberrations	Monosomy 6	3q gain 9q, 10q, 17p loss	i17q 1q, 7, 18 gain 10q, 11, 16q, 17p loss	i17q 7q, 18q gain 8p, 11p, X loss

Figura 1. Características demográficas, genéticas, clínicas y pronósticas de los diferentes subgrupos moleculares del meduloblastoma.

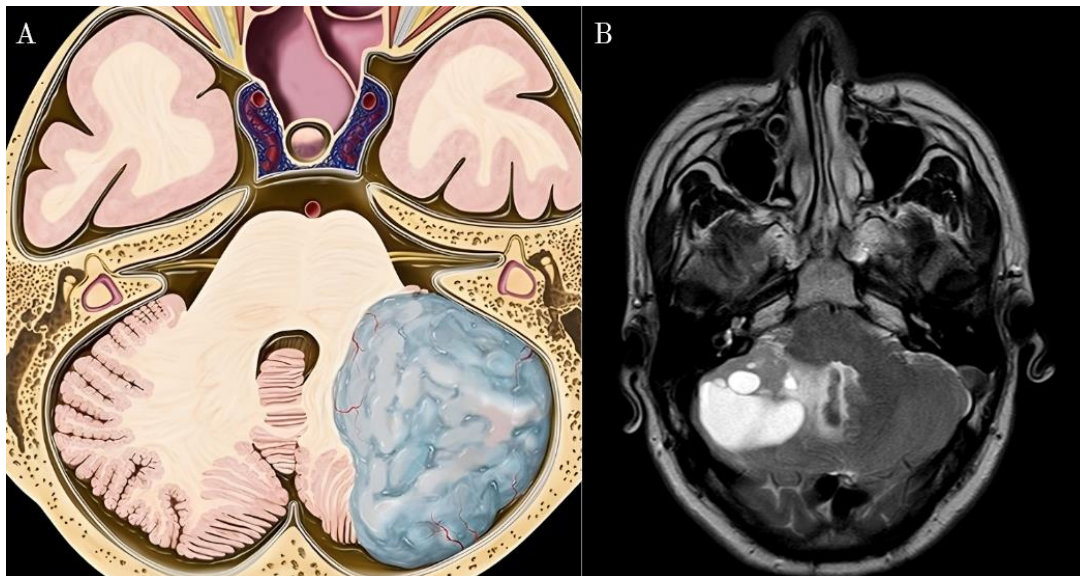


Figura 2. A) Representación esquemática de la localización teórica del subgrupo SHH en el hemisferio cerebeloso. B) Imagen axial en secuencia T2 de un meduloblastoma SHH, de aspecto sólido-quístico, centrado en el hemisferio cerebeloso derecho.

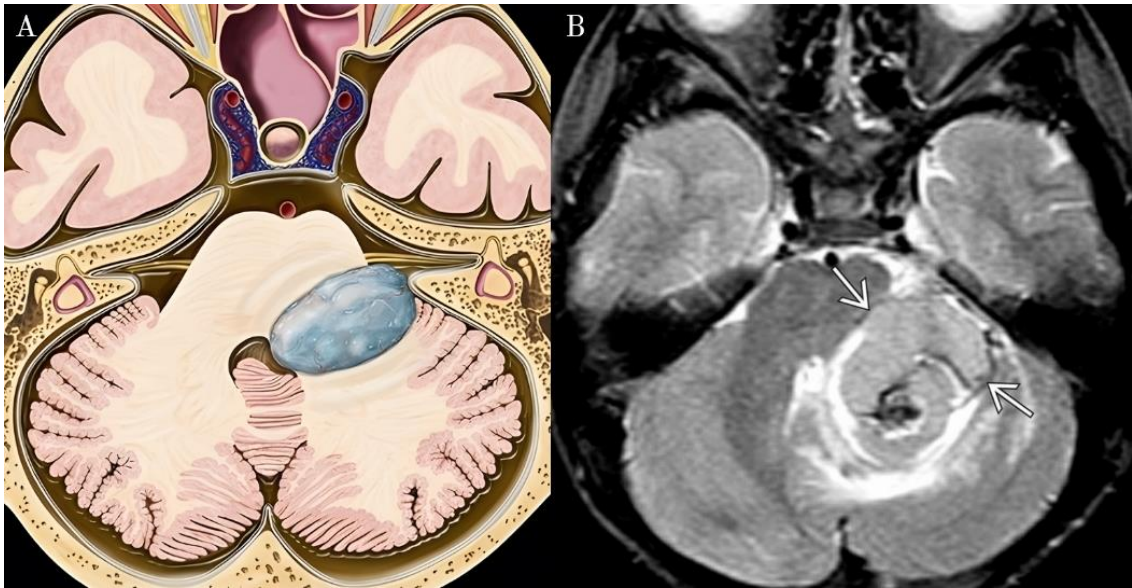


Figura 3. A) Representación esquemática de la localización teórica del subgrupo WNT en pedúnculo cerebeloso. B) Imagen axial en secuencia T2 de un meduloblastoma WNT en el pedúnculo cerebeloso izquierdo.

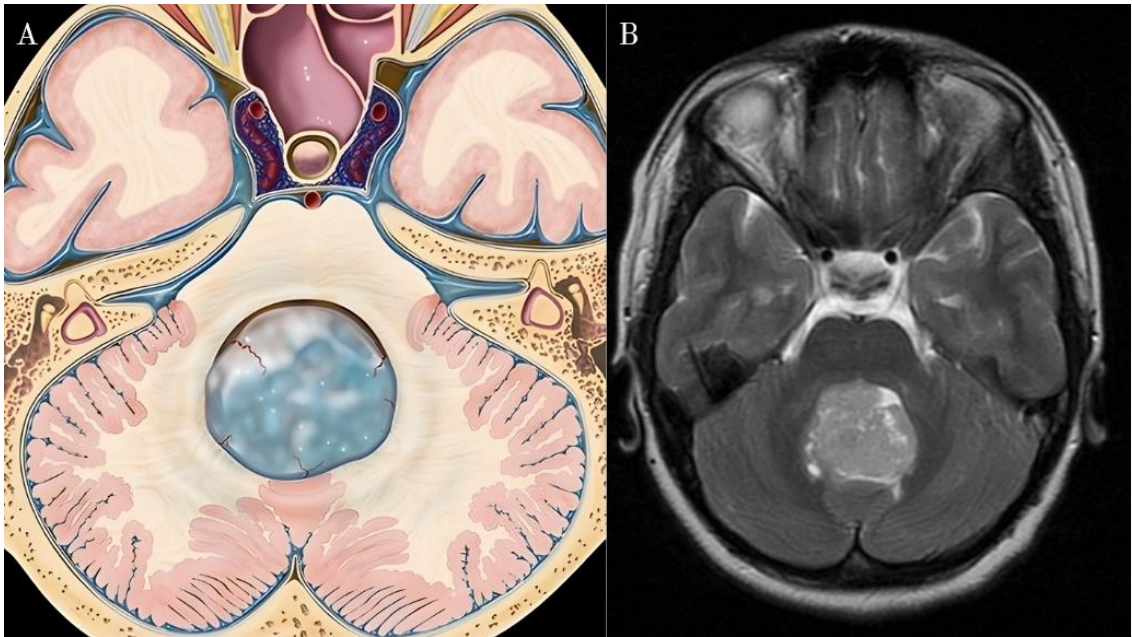


Figura 4. A) Representación esquemática de la localización teórica del subgrupo 3/4 en línea media. B) Imagen axial en secuencia T2 de un meduloblastoma grupo 3/4 en línea media, que oblitera el IV ventrículo.

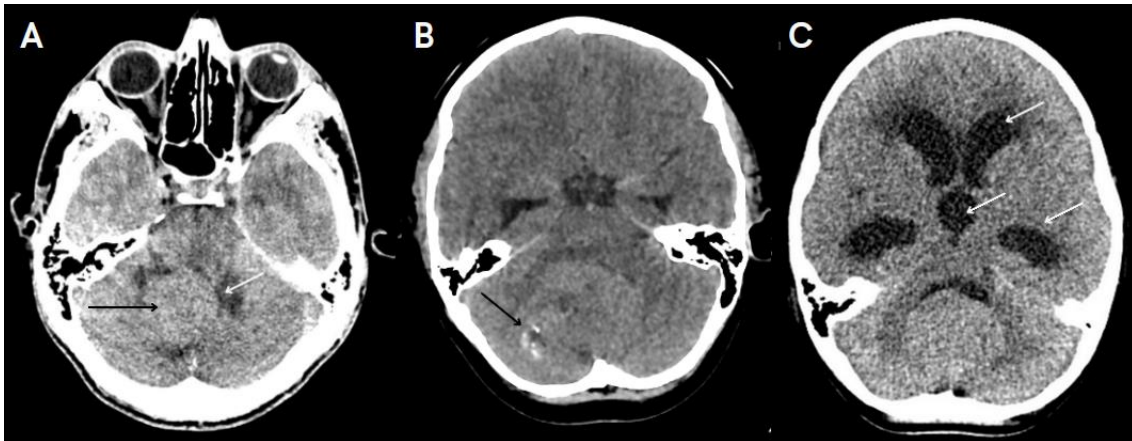


Figura 5. Imágenes axiales de TC simple. A) Lesión discretamente hiperdensa (flecha negra) con edema perilesional. B) Pequeños quistes y microcalcificaciones. C) Dilatación del sistema ventricular supratentorial (astas frontales, III ventrículo y astas temporales), sugestiva de hidrocefalia.

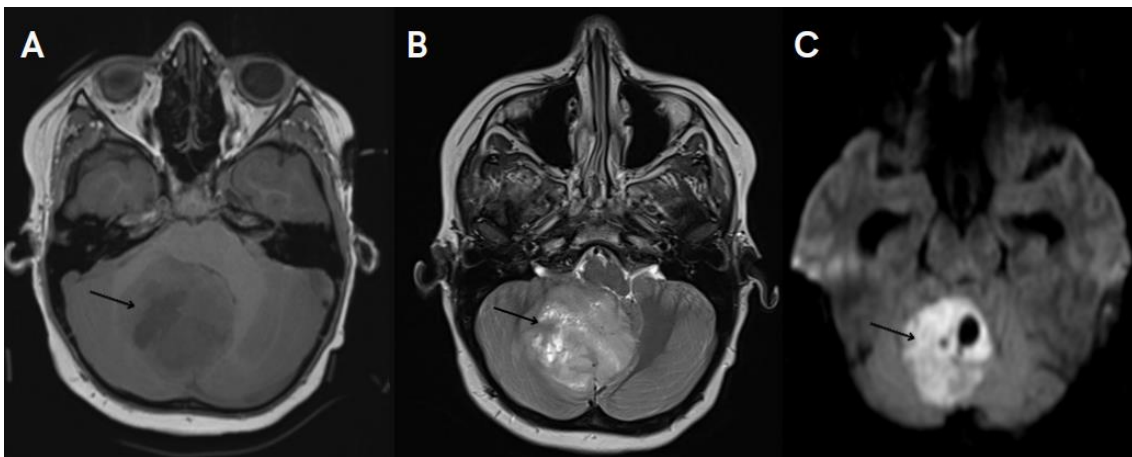


Figura 6. A) Imagen axial en secuencia T1 donde la lesión se muestra hipointensa. B) Secuencia T2, discretamente hiperintensa. C) Restricción en secuencia de difusión.

CONCLUSIONES

1. El meduloblastoma es un tumor genéticamente heterogéneo, compuesto por varios subgrupos moleculares cada uno con un origen embriológico distinto, con diferente comportamiento radiológico y pronóstico.
2. Existen cuatro subgrupos moleculares reconocidos: WNT, SHH y grupos 3 y 4.
3. No hay marcadores radiológicos que nos permitan orientar de forma fiable hacia la determinación molecular del tumor, a excepción quizás, de la localización en hemisferio cerebeloso, orientativos de SHH.
4. La RM tiene un papel fundamental en el diagnóstico y en la diseminación leptomenígea, en la valoración de restos tumorales y en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ray S, Chaturvedi NK, Bhakat KK, Rizzino A, Mahapatra S. Subgroup-specific diagnostic, prognostic, and predictive markers influencing pediatric medulloblastoma treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2021;12(1):61.
2. Miranda Kuzan-Fischer C, Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the molecular era. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018;61(3):292–301.
3. Cotter JA, Hawkins C. Medulloblastoma: WHO 2021 and beyond. *Pediatr Dev Pathol*. 2022;25(1):23–33.
4. Reis J, Stahl R, Zimmermann H, Ruf V, Thon N, Kunz M, et al. Advanced MRI findings in medulloblastomas: Relationship to genetic subtypes, histopathology, and immunohistochemistry. *J Neuroimaging*. 2021;31(2):306–16.
5. Colafati GS, Voicu IP, Carducci C, Miele E, Carai A, Di Loreto S, et al. MRI features as a helpful tool to predict the molecular subgroups of medulloblastoma: state of the art. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418775375.