

## Correlación Cito-Histológica en Lesiones Pigmentadas del Sistema Nervioso Central: Melanosis Leptomeningea Asociado a Melanocitoma. Presentación de un Caso.

Rosa Angélica Barbella<sup>1</sup>, Virginia Adamoli.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Anatomopatólogo - Sección de Neuropatología, Servicio de Anatomía Patología del Hospital General de Albacete. Castilla La Mancha-España

<sup>2</sup> Anatomopatólogo - Sección de Citopatología, Servicio de Anatomía Patología del Hospital General de Albacete. Castilla La Mancha-España  
Correo Electrónico. rosa.barbella@gmail.com

Fecha de Recepción: 8/9/2015

Fecha de Evaluación: 15/12/2015

Fecha de Solicitud de Correcciones: 8/2/2016

Fecha de Aceptación: 24/2/2016

### Resumen:

Las lesiones pigmentadas del sistema nervioso central (SNC) se caracterizan por ser poco frecuentes y van desde lesiones circunscritas a difusas. Su reconocimiento desde el punto de vista clínico y de imagen radiológica dependerá de la presentación clínica y del grado en la cantidad de melanina que ellos contengan. Existen descritas lesiones histológicamente y biológicamente benignas: los melanocitomas. Estos tumores pueden estar asociados a entidades poco estudiadas como lo es la melanosis difusa o melanosis leptomeningea. Presentamos un caso de difícil diagnóstico en el que la evaluación de la citología, tanto por capa líquida como la impronta en la intraoperatoria, fue un aporte fundamental para el diagnóstico definitivo.

**Cyto-histological correlation in Pigmented Lesions from Central Nervous System: leptomeningeal melanosis Associated Melanocytoma. A case report.**

### Abstract :

Pigmented lesions of the central nervous system (CNS) are characterized by infrequent and ranging from circumscribed to diffuse lesions. Its recognition by the physicians and radiological imaging depends on the clinical presentation and the extent the amount of melanin they contain. There exist some lesions which their histological and biological behaviors are benign: melanocytomas. These tumors may be associated with poorly studied entities as leptomeningeal melanosis or diffuse melanosis. We present a difficult diagnosis case report through cytology evaluation, both liquid based cytology as well as intraoperative smear, was an important contribution to the final diagnosis.

### Introducción

Las lesiones pigmentadas primarias del SNC (sistema nervioso central) son de baja frecuencia, sin embargo existen descritas diferentes entidades. Entre las que se consideran benignas están los melanocitomas y la melanosis difusa o melanocitosis leptomeningea (MLD) y las entidades malignas: el melanoma y la melanomatosis. Las lesiones secundarias son las metástasis por melanomas de origen sistémico<sup>1-3</sup>. La incidencia real de las lesiones melanocíticas primarias del SNC no está bien definida por la escasez de información, sin embargo, está estimada la incidencia de los melanomas primarios del SNC en 0.005 casos por 100.000 habitantes, la de los melanocitomas es de 1 por cada 10 millones de habitantes y la incidencia de la MLD es desconocida<sup>2,4</sup>. Algunos autores consideran esta entidad como un tumor difuso, biológicamente benigno. Está descrita su asociación a patologías poco frecuentes como la melanosis neurocutánea (generalmente se presenta durante la infancia), neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Sturge-Weber y síndrome de Dandy-Walker<sup>5</sup>.

La MLD se caracteriza por una infiltración extensa de melanocitos en las meninges a lo largo del sistema nervioso central y es particularmente importante su concentración en cerebelo, tallo encefálico, medula y lóbulos temporales<sup>2</sup>. Aunque es considerada una lesión tumoral difusa, están descritas la presencia de los melanocitomas menígeos, que son tumores son intradurales y extramedulares con predilección en región cervical y torácica<sup>5</sup>; tienen un pico de aparición en la 5ta década de la vida, una ligera preponderancia en el sexo femenino y parece que están asociados a la melanosis difusa. Desde el punto de vista radiológico, las lesiones melánicas suelen ser fácilmente identificables, debido a que la melanina tiene propiedades paramagnéticas características que son visibles o reconocibles en la resonancia magnética<sup>6</sup>, sin embargo la cantidad de pigmento es variable en las melanosis y en los melanocitomas; de allí parte de la dificultad para su diagnóstico. Desde el punto de vista anatomopatológico, la confirmación de estas lesiones difusas han sido a través de la autopsia.

Desde el punto de vista histopatológico los melanocitomas son lesiones compuestas por células poligonales y elongadas, con núcleos ovales, monomorfos, cromatina blanda y en el citoplasma presenta variable cantidad de pigmento. Suelen ser tumores muy vascularizados y en general se orientan en sábanas o de manera uniforme, sin embargo está descrito que pueden presentar disposición en empalizada o inclusive patrones sincitiales en algunas ocasiones<sup>7,8</sup>. Presentan inmunoreacción frente a HMB45, p S100, wt1 y Vimentina, el índice de proliferación celular (ki67) es muy bajo (menos del 2%).

En cuanto a la evaluación de las citologías obtenidas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), se reconoce el carácter discretamente atípico de la lesión con presencia de pigmentos<sup>7</sup>, pero la mayoría de las veces no son diagnósticas por carecer de los criterios citológicos de malignidad.

CASO CLINICO: mujer de 34 años, quien presenta 6 meses antes de su ingreso trastornos de tipo neurológicos en diferentes áreas del organismo: debilidad de miembros inferiores, alteración de los reflejos osteo-tendinosos, hiposmia, hipoacusia del oído izquierdo y cefalea. Los mismos se presentaban sin causa aparente y desaparecían espontáneamente. La paciente inicia tratamiento hormonal para fertilidad y posterior al inicio

de la misma, existe exacerbación de la sintomatología. Se ingresa por cefaleas de fuerte intensidad con sospecha de meningitis. Se realiza primera punción lumbar, cuyos resultados se comentaran más adelante. Posteriormente se realizan estudios complementarios de imágenes, evidenciándose una lesión tumoral de 3cm a nivel de T12, que no puede discriminarse si es intra o extramedular, a parte se encuentran imágenes sugestivas de carcinomatosis meníngea y una malformación del 4to ventrículo tipo Dandy Walker. Se decide intervención quirúrgica con toma de muestra (biopsia), ya que no se pudo realizar exéresis de la lesión por estar intensamente adherida a la médula. En vista de resultados incongruentes con los hallazgos clínicos, el servicio de anatomía patológica sugiere obtención de segunda toma de LCR post quirúrgico. Realizándose la misma 6to día postoperatorio (se comentará resultados en párrafos posteriores)

### Anatomía patológica (Materiales y Métodos)

Citología de capa líquida (CIVAGEN®) con tinción de *Papanicolaou*: Se describen a continuación los hallazgos en el LCR postquirúrgico; muestra celular, en la que se observan células de gran tamaño con citoplasma claro (anofílicas), algunas presentan proyecciones citoplasmáticas (aspecto dendrítico). El núcleo es blando con discreto reforzamiento de la membrana y con nucléolo prominente, pero sin marcada atipia. Se observan dos células con pigmentos intracitoplasmáticos. Por la escasa cantidad de muestra no se puede realizar estudio inmunohistoquímico. En la primera citología obtenida, se observaron las mismas células pero carentes de pigmento, sin embargo por el restringido número de células se decidió realizar diagnóstico descriptivo y de valoración limitada.

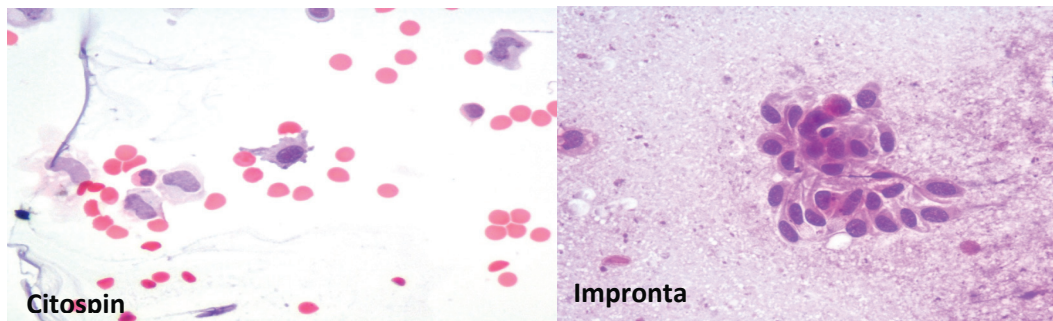
Intraoperatoria: Se recibe un fragmento carnoso pardo claro de 7x4mm. La impronta del material en fresco se colorea con Diff-Quick y se aprecian placas de células fusiformes con abundantes vasos. Las células con escasa atipia, núcleos ovalados, blandos y áreas con pigmento intracitoplasmático escaso que se catalogaron inicialmente como hemosiderina. En el corte congelado el tejido es hiper celular,

muy vascularizado, las células monomorfas, elongadas y algunas con nucléolo patente, se disponen formando en ciertas regiones rosetas y pseudorosetas. El diagnóstico intraoperatorio fue de ependimoma mixopapilar.

*Parafina*: Se procesa la biopsia por el mecanismo habitual, se fijó la muestra con formol al 10%, con cortes de 4µ y te tiñen con H.E. Las técnicas inmunohistoquímicas se realizan con anticuerpos de ratón de DAKO®, utilizados en Autostainer Link. Los anticuerpos utilizados fueron: CKAE1/AE3 (dilución 1:100), proteína S100 (policlonal, dilución 1:800), Antígeno Epitelial de Membrana (EMA, dilución 1:50) Proteína Ácida Glial Fibrilar (GFAP, policlonal, dilución 1:5000) y KI67 (dilución 1:100). En segundo tiempo: Vimentina (1:100), HMB45 (dilución 1:50), Melan A (clon A103) y Wt1 (clon 6F-H2), ambos reactivos no necesitan dilución.

Resultados: En la evaluación del tejido en parafina, se apreciaron las mismas características descritas en los cortes de la intraoperatoria, eran más notorias algunas zonas de pigmento pardo claro, que sin embargo no se interpretaron como melanina, sino como hemosiderina. La escasa atipia y la ausencia de mitosis, la focal expresión de EMA y S100, con un Ki67 menor al 2%, se concluye como meningioma de bajo grado. La incongruencia entre los hallazgos histológicos, los de imagen y el comportamiento clínico, obligaron a una segunda evaluación de la biopsia y a la solicitud de la repetición de toma de muestra del LCR. Una vez observado nuevamente el pigmento, se reconsidera ampliar panel inmunohistoquímico obteniéndose positividad frente a HMB 45, Melan A y Wt1. Diagnóstico definitivo: Melanocitoma.

Lamentablemente la paciente tuvo una evolución tórpida mes y medio después del diagnóstico, ingresa al servicio de urgencias en estatus epiléptico y fallece por hipertensión endocraneana. Resultado de la autopsia: Melanosis leptomeníngea asociado a Melanocitoma con focos de transformación maligna.



En la fotografía de la izquierda, se observa el material evaluado en la primera punción lumbar. En el centro una célula con proyecciones citoplásmicas (aspecto dendrítico) pero sin pigmento. En la fotografía de la derecha, material obtenido por impronta del estudio intraoperatorio donde se aprecian células monomorfas, alargadas, sin atipias y que contienen escasa cantidad de pigmento.

### Discusion:

La mayor dificultad para diagnosticar este tipo de lesiones es su baja tasa de frecuencia, lo que no obliga al patólogo ni al clínico a tenerla dentro de los diagnósticos diferenciales y por otro lado, las diferentes manifestaciones clínicas con las que debuta dentro del amplio espectro de patología neurológica. En la literatura existen más de 100 casos publicados de melanocitomas<sup>4</sup>; está perfectamente reconocido que cuando los pacientes inician sintomatología fallecen dentro de los siguientes seis meses. El mecanismo exacto de porque se produce la muerte no está bien determinado, sin embargo se asocian a los efectos compresivos y obstructivos que se producen dependiendo de la ubicación<sup>4</sup>. En cuanto a la melanosis difusa o melanosis leptomeníngea se ha asociado a patologías complejas sistémicas como la melanosis neurocutánea<sup>9</sup>.

En nuestro caso, la paciente presentaba una malformación de tipo Dandy Walker y durante la evaluación física postmortem se observaron múltiples nevus de diferentes tamaños y de distribución difusa en todo el cuerpo, sin embargo no se demostró que la paciente sufriera de esta enfermedad. Existe escasa información en la literatura donde se haga referencia a la citología como herramienta útil en esta patología y tampoco alguno donde

se haga la correlación cito-histológica. La utilización de la misma es crucial durante el planteamiento de diagnósticos diferenciales, evidenciado durante el proceso diagnóstico de esta paciente. Para el patólogo no es extraño ver que el resultado final en muestras de tamaño limitado, sometidas a congelación y posteriormente evaluadas en parafina muchas veces dista de lo esperado por los clínicos, sin embargo es de hacer notar que al compartir criterios histológicos con otras entidades tumorales del SNC como meningiomas de bajo grado y ependimomas además de presentar un comportamiento clínico poco habitual, incongruente con melanomas, carcinomatosis leptomeníngea o tumores primarios de otras estirpes, es muy probable que se emitan diagnósticos no certeros. Una vez replanteado el diagnóstico de melanocitoma, el servicio de neurocirugía solicita evaluación por un centro de referencia; el mismo corroboró el diagnóstico definitivo emitido en nuestro servicio.

### Conclusiones

Las lesiones pigmentadas del Sistema Nervioso Central tienen evolución tórpida y fatal a pesar del aspecto benigno de estas además no existen tratamientos estandarizados más que la cirugía, en caso de las lesiones circunscritas y esto es por lo infrecuente de la lesión<sup>5</sup>. Se ha utilizado radioterapia para estas lesiones, pero no se han obtenido resultados prometedores, ya que estamos frente a un tumor que biológicamente no es maligno, por lo tanto no existen terapias médicas dirigidas para células no proliferantes. Por otra parte, al no presentar cantidades suficientes de melanina son más difíciles de reconocer en la resonancia magnética.

La afectación difusa de las leptomeninges puede interpretarse como carcinomatosis, pero la evolución de esta enfermedad es más lenta quizás que una diseminación por otro tipo de tumor, además que lesiones metastásicas pueden hacer hemorragias y necrosis; por consiguiente clínica diferente. Creemos que es necesario reconsiderar estas lesiones como malignas a pesar de su histología benigna, por el comportamiento localmente agresivo, además de incluirlo en la categoría de simulador como lo son los melanomas y los linfomas<sup>10</sup>. Las melanosis producen obstrucción de los acueductos y producen efecto compresivo del sistema nervioso central, condicionando a hipertensión endocraneana y al resto de manifestaciones neurológicas como las presentadas por esta paciente. Recomendamos que en toda lesión con pigmento en el SNC, aunque presente características de benignidad, es necesario descartar lesiones malignas o lesiones difusas de origen melánico. El uso de la citología tanto por método tradicional, capa líquida o improntas aportan elementos de gran importancia para el diagnóstico de estas lesiones, ya sea por la presentación de pigmentos, el aspecto dendrítico de las células o fusiforme y la escasa atipia celular.

### Conflicto de intereses:

Declaramos que no existen.

### Referencias

1. Virchow R. Pigment und diffuse melanose der arachnoides. Virchow Arch. 1859;16:180-2.
2. Brat DJ., Perry A. WHO classification of tumours affecting the central nervous system. 1993 (corregir)
3. Brat DJ, Giannini C., Scheithauer BW, Burger PC. Primary melanocytic neoplasm of the central nervous system. Am J Surg Path 2000; 23:745-754

4. Liubinas SV, Maartens N., Drummond K. Primary melanocytic neoplasm of the central nervous system. Review. J Clin Neuroscience 2010; 17:1227-1237.
5. Gempt J., Buchmann N., Grams A y cols. Black brain: transformation of melanocytoma with diffuse melanocytosis into a primary cerebral melanoma. J Neurooncol 2011; 102:323-328.
6. Fukui MB., Meltzer CC., Kanal E. et al. MR imaging of the meninges. Part II. Radiology 1996; 201:605-12.
7. Huan X., Pan X., Huang H., Zhan R. Multiple spinal cord melanoma; case report with the emphasis on the difficult preoperative diagnosis. Turkish Neurosurgery 2013; Vol 23, No4, 534-538
8. M Cáceres, C Echevarría, B Reyes, MT Lista, E Gómez, E Riñones, A Velasco, M Claver. Melanomatosis leptomeníngea primaria. A propósito de un caso. Rev Española de Patología 2009; 42:Sup II, 132.
9. Ramaswamy V, Delaney H., Haque S, Marghoob A, Khakoo Y. Spectrum of central nervous system abnormalities in neurocutaneous melanocytosis. Developmental Medicine and Child Neu 2012;54:563-568. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04275x
10. Rosai J and Akckerman L, Surgical Pathology Ninth edition. 2009