

Reporte de caso

Carcinomatosis meníngea como primera manifestación de carcinoma gástrico

Meningeal carcinomatosis as first manifestation of gastric carcinoma

Alfredo Ernesto Romero Rojas¹, Julio César Mantilla Hernández², Mario Alexander Melo-Uribe², Paula Alejandra Barajas Solano², Sandra Isabel Chinchilla Olaya¹

¹ Grupo de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá. Colombia.

² Grupo de patología, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. Colombia.

Resumen

La carcinomatosis meníngea se define como la infiltración maligna y generalizada de las meninges debido a la siembra y crecimiento de células cancerígenas dentro del espacio leptomeníngeo. Se presenta más a menudo en pacientes con enfermedad neoplásica diseminada, pero se puede presentar después de un intervalo libre de enfermedad e, incluso, ser la primera manifestación de cáncer. Los tumores primarios más habituales en la población adulta son los de mama (30%-50%), pulmón (15%-25%), melanoma (11%) y cáncer gástrico (0,16%-0,69%); ello, en marcado contraste con la población pediátrica, en la cual la leucemia linfocítica aguda es más común. Se describe un caso de autopsia realizada a un paciente con síntomas psiquiátricos, sin antecedentes de importancia, que cursa con deterioro neurológico progresivo y fatal, y en quien los estudios anatomopatológicos realizados evidencian carcinomatosis meníngea por un adenocarcinoma gástrico avanzado que es descubierto *de novo post mortem*.

Palabras clave: carcinomatosis meníngea, neoplasias gástricas, autopsia, inmunohistoquímica.

Abstract

Meningeal carcinomatosis is defined as the malignant and widespread infiltration of the meninges due to the planting and growth of cancer cells within the leptomeningeal space. It occurs more frequently in patients with disseminated neoplastic disease, but it may occur after a disease free interval and may even be the first manifestation of cancer. The most common primary tumors in adults are breast (30-50%), lung (15-25%), melanoma (11%) and gastric cancer (0.16-0.69%); in marked contrast with pediatric cases in which lymphocytic leukemia is the most common. The following article describes an autopsy case of a patient with psychiatric symptoms, with no antecedents of importance, with progressive and fatal neurological impairment, whose pathological studies show meningeal carcinomatosis attributable to advanced gastric adenocarcinoma discovered *de novo post mortem*.

Key words: meningeal carcinomatosis, stomach neoplasms, autopsy, immunohistochemistry.

Correspondencia:

Alfredo Ernesto Romero Rojas, Grupo de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Av. 1ª No. 9-85, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: aromero@cancer.gov.co

Fecha de recepción: 8 de febrero del 2010. Fecha de aprobación: 18 de mayo del 2010.

Introducción

La carcinomatosis meníngea se define como la infiltración maligna difusa o generalizada de la duramadre y del aracnoides, debido a la siembra y crecimiento de células cancerígenas dentro del espacio leptomeníngeo (1). La CM se presenta en fases avanzadas del cáncer y su asiduidad ha aumentado durante los últimos años por la mayor longevidad de los pacientes con esta enfermedad; tiene un pronóstico ominoso, con una supervivencia media sin tratamiento de 4 a 6 semanas (1), por lo cual se convierte en una de las más serias complicaciones que pueden desarrollarse en pacientes con cáncer.

La CM fue informada por primera vez por Eberth en 1870 (2). Saenger (1900) informó sobre un caso de CM como manifestación de sordera súbita, progresiva y bilateral en un paciente a quien se le había hecho una resección quirúrgica de un cáncer gástrico (3).

La incidencia de la CM es del 5% al 8% en pacientes con cáncer; se la observa con más a menudo en los casos de enfermedad diseminada y progresiva. Los tumores primarios más habituales en la población adulta son el de mama (30%-50%) y el de pulmón (15-25%) —principalmente, el adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas—, seguidos por el melanoma (11%) y el cáncer gástrico (0,16%-0,69%) (4), en marcado contraste con la población pediátrica, donde la leucemia linfocítica aguda es la causa más común de la CM, seguida por los tumores neuroectodérmicos primitivos, incluidos el meduloblastoma y las neoplasias de origen germinal (5). Aunque el primer informe de CM fue descrito en un paciente con cáncer gástrico (2), ha habido sólo unos pocos informes publicados sobre casos de CM secundarios a dicha neoplasia, lo cual lo hace un fenómeno poco usual.

A continuación se describe un caso de autopsia realizada a un paciente con síntomas psiquiátricos, sin antecedentes de importancia, que cursa con deterioro neurológico progresivo y fatal, y en quien los estudios anatomopatológicos realizados evidencian CM por metástasis de adenocarcinoma gástrico avanzado, que es descubierto *de novo post mortem*.

Caso clínico

Paciente de 38 años de edad, con síntomas clínicos súbitos de 5 días de evolución, caracterizados por cefalea frontotemporal bilateral, marcha atáxica y desorientación en tiempo y espacio, y quien refiere, además, ánimo triste por abandono de su esposa. Ingresa al Hospital Universitario de Santander (HUS) desorientado, con agitación psicomotora, marcha atáxica, aumento del ángulo de sustentación, hiporreflexia en miembros inferiores y fuerza muscular conservada, sin signos de irritación meníngea.

Se realizó TAC cerebral simple, que no evidenció anomalías. Ecocardiograma *doppler* carotideo sin alteraciones. Dos horas después del ingreso el paciente presenta paro cardiorrespiratorio sin respuesta a las maniobras de reanimación. Se solicita autopsia médico-científica.

Estudio anatomopatológico

Al examen macroscópico, la duramadre y sus repliegues con la hoz del cerebro y tienda del cerebelo muestran características normales; se evidencia un gran surco de presión sobre las amígdalas cerebelosas. En el estómago se identifica, a la altura del antro gástrico, un área aplanada mal definida, de bordes irregulares, ulcerada, que mide 5 x 4 cm, con presencia de áreas de atrofia en la mucosa de la vecindad (Fig. 1).

Los cortes de las meninges, especialmente las que recubren el cerebelo, presentan infiltración difusa por lesión tumoral maligna, compuesta por células de tamaño intermedio a grande de bordes celulares bien definidos, citoplasma eosinófilo, núcleo con gran polimorfismo y nucléolo prominente, y en algunos casos, con vacuolas citoplasmáticas que desplazan el núcleo hacia la periferia y le confieren un aspecto de “anillo de sello”.

El parénquima cerebeloso no muestra signos de infiltración por la lesión tumoral (Fig. 2). Los cortes microscópicos del estómago muestran la presencia de lesión tumoral maligna de origen epitelial, de características citológicas idénticas a las descritas en

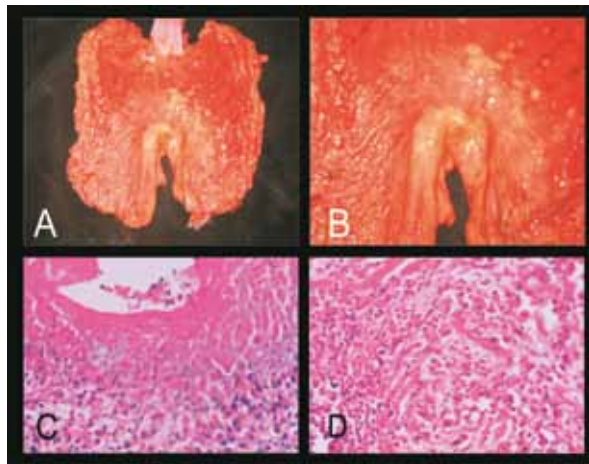


Fig. 1 (A). Se reconoce pared gástrica con lesión mal definida (B), con bordes irregulares y áreas de ulceración. Al estudio histológico se observan (C) células en aspecto de "anillo de sello" que crecen en un patrón difuso (D). HE 40x

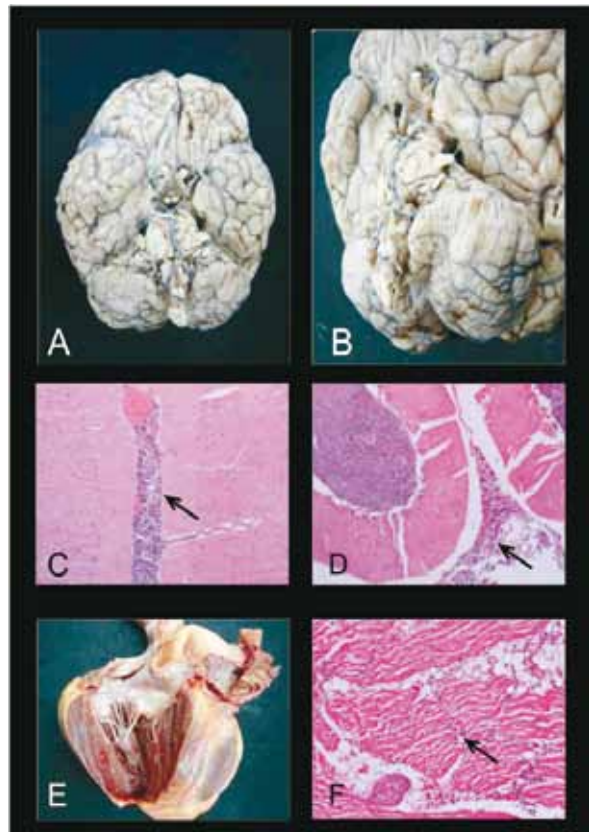


Fig. 2 (A y B). Identifíquese cerebro sin compromiso tumoral macroscópico, pero con surcos de presión sobre las amígdalas cerebelosas. Meninges (C y D) con presencia de células en "anillo de sello" (flecha). Corazón (E) sin alteraciones evidentes, pero con células tumorales (F) entre las fibras miocárdicas (flecha). HE 40x

las meninges. La lesión ulcera el epitelio superficial e infiltra difusamente todo el espesor de la pared gástrica hasta la serosa, con evidencia de invasión vascular linfática (Fig. 2). Los ganglios linfáticos perigástricos se encontraban infiltrados por la lesión tumoral.

Macroscópicamente, el corazón no presentaba alteraciones; sin embargo, el estudio microscópico mostraba fibras musculares estriadas cardiacas con infiltración difusa por células tumorales malignas de características similares a las descritas en el estómago y las meninges. (Fig. 2).

El estudio de inmunohistoquímica fue positivo para los marcadores AE1/AE3, CK20, y, de forma focal, para CK7, tanto en la lesión meníngica como en la gástrica y la cardiaca (Fig. 3). El CDX2 y TTF1 fueron negativos. El MUC1, MUC5AC y MUC6 fueron positivos, mientras que el MUC2 fue negativo en la lesión gástrica. Las características más relevantes de los marcadores de inmunohistoquímica se encuentran resumidas en la Tabla 1. Estos hallazgos en conjunto se interpretaron como un adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado, de tipo difuso, con células en "anillo de sello", metastásico a las leptomeninges y el miocardio. El mecanismo de muerte fue interpretado como secundario a la herniación de las amígdalas cerebelosas.

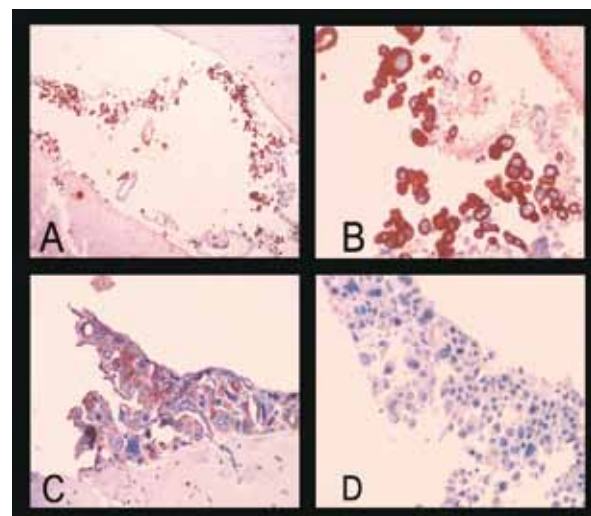


Fig. 3. Obsérvense células tumorales infiltrando las meninges positivas para citoqueratinas (A), citoqueratina 20 (B) y citoqueratina 7 (C). El CDX2 es negativo (D). HE 40X

Tabla 1. Resumen de condiciones inmunohistoquímica

Anticuerpo primario	Clonalidad	Laboratorio	Dilución
AE1AE3	Monoclonal	Dako	1:100
CK7	Monoclonal	Dako	1:100
CK20	Monoclonal	Dako	1:25
TTF1	Monoclonal	Dako	1:50
CDX2	Monoclonal	Novocastra	1:50
MUC1	Monoclonal	Novocastra	1:50
MUC2	Monoclonal	Novocastra	1:50
MUC5AC	Monoclonal	Novocastra	1:50
MUC6	Monoclonal	Novocastra	1:50

Discusión

La CM se presenta más usualmente en pacientes con enfermedad neoplásica diseminada (70%), pero se puede presentar después de un intervalo libre de enfermedad (20%), e incluso, ser la primera manifestación de cáncer (5%-10%). De igual forma, diversos estudios de autopsias indican que hasta el 19% de los pacientes con cáncer asociado a signos y síntomas neurológicos tienen evidencia de afectación meníngea debido a CM (6), como en el caso que se informa.

El cáncer gástrico es el segundo tumor maligno de mayor incidencia en el mundo después del cáncer del pulmón, al alcanzar cifras tan altas como 900.000 casos nuevos por año. En Latinoamérica, y en especial en Colombia, la incidencia en algunos estudios, como el realizado en Cali, fue de 18,5 por 100.000 habitantes durante el periodo comprendido entre 1987 y 1991 (7). En la unidad de oncología del Hospital Universitario de Santander se diagnostican mensualmente entre cuatro y cinco casos nuevos de cáncer gástrico (8), y en Bogotá, hasta 386 casos nuevos al año para 2006, según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología (9).

Las células tumorales pueden penetrar las leptomeninges a través de diferentes mecanismos: a) diseminación hematogena por vía arterial desde metástasis parenquimatosas o de los plexos coroideos, o a través del plexo venoso paravertebral de Batson; b) extensión directa del tumor debido a ruptura de metástasis parenquimatosas al espacio subaracnoideo

o a los ventrículos, así como diseminación desde metástasis óseas adyacentes a través de anastomosis venosas; c) invasión tumoral retrógrada a lo largo de las raíces espinales y de los nervios craneales, o a través de los espacios perivasculares (1).

En un estudio necrópico de 28 casos de CM pura (10) se postuló un modelo centrípeto secuencial de invasión de las leptomeninges a partir de metástasis craneales o de los cuerpos vertebrales, con extensión a lo largo de los espacios perivasculares de las venas intravertebrales y penetración en las vainas meníngeas de las raíces nerviosas, para llegar al espacio subaracnoideo. Una vez que las células tumorales han entrado en dicho espacio, son transportadas por el flujo del líquido cefalorraquídeo, lo que da lugar a nuevos núcleos metastásicos en las leptomeninges, y hace que la infiltración tumoral sea más prominente en las zonas de estasis, como la base del cerebro, la superficie dorsal de la médula espinal y, en particular, la cola de caballo.

La afectación simultánea de diversos niveles del sistema nervioso central confiere a esta enfermedad manifestaciones clínicas polimórficas que abarcan signos y síntomas en tres esferas de las funciones neurológicas: a) hemisferios cerebrales (15% de todos los pacientes); b) nervios craneales (35%), y c) médula espinal y raíces nerviosas (60%) (6).

Las manifestaciones cerebrales consisten en cefalea, alteración de la marcha, trastornos psiquiátricos, crisis epilépticas, hemiparesia y síndrome meníngeo. Los nervios craneales se pueden encontrar alterados en una alta proporción de pacientes (10). La diplopía es el síntoma de disfunción de los nervios craneales más usual, lo que se traduce en una afectación preferente del VI par craneal, seguido por los pares craneales III y IV (6).

Hasta en un 80% de los casos se presenta un déficit sensitivomotor radicular lumbosacro como el primer síntoma de una CM, con afectación de la médula espinal y las raíces nerviosas, y ello genera debilidad de las extremidades, sobre todo en las inferiores, hipoestesia segmentaria y trastornos de esfínteres. Algunas manifestaciones mucho menos comunes incluyen síndrome de hipoestesia del mentón, anormalidades endocrinas y disfunción cerebelosa (11).

La prueba diagnóstica más útil es el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico de la CM se sustenta en la demostración de células malignas en dicho líquido; aun así, una citología negativa no descarta el diagnóstico, pues sólo se obtiene positividad en el 45% al 77% de los casos después de la primera punción lumbar, de tal forma que las punciones repetidas aumentan su rendimiento casi hasta en el 100% al tercer intento (12).

Todo paciente con hallazgos clínicos sugestivos de CM requiere inicialmente una tomografía axial computarizada (TAC) con contraste del cerebro y la médula espinal, con el fin de descartar metástasis cerebrales y para estimar el riesgo de hernia después de la punción lumbar. Menos del 20% de los pacientes tendrán una TC normal; sin embargo, para detectar CM la resonancia nuclear magnética con gadolinio es más sensible (casi un 70%) que la TC (alrededor del 30%), por lo cual se convierte en la herramienta de elección (13).

Recientemente se han postulado nuevas técnicas imagenológicas como la tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT), y, en especial, el Talio-210 SPECT, como herramienta útil para la detección de la CM; particularmente, cuando este padecimiento es secundario a un carcinoma gástrico con patrón de células en anillo de sello, como lo es en nuestro caso. No obstante, su utilidad aún debe ser confirmada en estudios posteriores (14).

El manejo terapéutico de estos pacientes no ha sido bien establecido, situación que ha perpetuado la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos antineoplásicos eficaces para el control de la CM (15). Anatómicamente, el sistema nervioso proporciona un refugio relativo para las células malignas, a las que protege de algunos tratamientos antitumorales, y por lo cual se presente una supervivencia global de sólo 4 a 16 semanas en pacientes con neoplasias malignas que desarrollan CM (16).

En la actualidad el tratamiento implica quimioterapia intratecal y radioterapia, teniendo en cuenta que por la afectación de todo el neuroeje se debe dirigir el tratamiento a la totalidad del espacio subaracnoideo, incluyendo el sistema ventricular, las cisternas de la base craneal y el espacio subaracnoideo espinal (12).

La CM a partir de cáncer gástrico es una patología letal. En ausencia de tratamiento se produce un deterioro neurológico progresivo con una supervivencia corta. El tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia consigue una mejoría sintomática en el 30% al 70% de los casos, asociada a un aumento de la supervivencia media a 6 meses, con un 10% de supervivientes a un año (17). Se hace importante el reconocimiento de esta entidad como una complicación posible y fatal en los pacientes con cáncer, y son necesarios su estudio y su consideración.

Referencias

1. Baiges-Octavio JJ, Huerta-Villanueva M. Carcinomatosis meníngica. *Rev Neurol*. 2000;31:1237-8.
2. Eberth CJ. Zur Entwicklung des Epitheliomas (Cholesteatomas) dur Pia under der Lungs. *Virchow's Arch*. 1870;49:51-63.
3. Baba S, Matsuda H, Gotoh M, Shimada K, Yokoyama Y, Sakanushi A. A case of meningeal carcinomatosis presenting with the primary symptoms of facial palsy and sensorineural deafness. *J Nippon Med Sch*. 2006;73(4):240-3.
4. Lee JL L, Kang YK, Kim TW, Chang HM, Lee GW, Ryu MH, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. *J Neurooncol*. 2004;66(1-2):167-74.
5. Lisenko Y, Kumar AJ, Yao J, Ajani J, Ho L. Leptomeningeal carcinomatosis originating from gastric cancer. Report of eight cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(2):165-70.
6. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Oncologist*. 2008;13(9):967-77.
7. Camacho DE, Rengifo Y, Hurtado H, Collazos T. Incidencia de carcinoma gástrico en Cali. *Colombia Médica*. 1995;26:146-9.
8. Bermúdez C, Insuasty J, Gamarra G. Grupo sanguíneo A y riesgo de cáncer gástrico en el Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga, Colombia). *Acta Med Colomb*. 2006;31(4):400-10.
9. Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Colombiano de Cancerología. Anuario estadístico 2006. Bogotá: Ministerio de la Protección social, Instituto Nacional de Cancerología; 2007.
10. Kokkoris CP. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the pia-arachnoid? *Cancer*. 1983;51(1):154-60.
11. Demopoulos A. Leptomeningeal metastases. *Current neurology and neuroscience reports*. 2004;4(3):196-204.
12. Wasserstrom WR, Glass J, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49(4):759-72.

13. Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol.* 2004;15(4):285-91.
14. Tonomura Y, Kataoka H, Terashima M, Shinkai T, Ueno S. Detection of neoplastic meningitis in a patient with gastric cancer by thallium-201 SPECT. *Radiology Case.* 2009; 3(4):9-13.
15. Giglio P, Weinberg JS, Forman AD, Wolff R, Groves MD. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer.* 2005;103(11):2355-62.
16. Raj KP, Sanati H, Mehta RS, Zell JA. Need for a new treatment strategy: leptomeningeal carcinomatosis from gastric cancer. *Anti-Cancer Drugs.* 2009;20(4):301-4.
17. Waki F, Ando M, Takashima A, Yonemori K, Nokihara H, Miyake M, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol.* 2009;93(2):205-12.