

# CORRELACIÓN GENO-FENOTÍPICA DE MEDULOBLASTOMAS POR RM

Marcos Sánchez Martínez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Victoria Vázquez Sáez<sup>1</sup>,  
José Juan Molina Najas<sup>1</sup>, Juan Ramón Martínez  
Martínez<sup>1</sup>, Marc Agudelo Cifuentes<sup>1</sup>, Ana Ato González<sup>1</sup>,  
Javier Hernández Olivares<sup>1</sup>, Pedro Ruiz Bernal<sup>1</sup> y Pedro  
Robles Manzanares<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

## OBJETIVO

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 provienen del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, centro de referencia en oncología pediátrica en la Región de Murcia.

## INTRODUCCIÓN

1. El meduloblastoma es un tumor de **origen embrionario**, **grado IV**, de la clasificación de tumores del sistema nervioso central (SNC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
2. Se origina en **cerebelo** y es el 2º tumor pediátrico más frecuente del SNC, sólo por detrás del astrocitoma pilocítico.
3. Es **más frecuente en niños**, aunque los adultos representan entre el 15-20% del total de casos.
4. Muestra ligera predominancia en **varones**, con una proporción de 1,5:1 frente a las mujeres.
5. La **diseminación leptomenígea** (propagación a través del LCR) ocurre en el 15-35% de los casos al diagnóstico y en un 50% a lo largo de la evolución.
6. Aunque las **metástasis a distancia** son raras, pueden afectar áreas como los huesos (metástasis escleróticas), ganglios linfáticos y pulmones.

## INTRODUCCIÓN

Desde la última actualización 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 (desmoplásico nodular, clásico, nodularidad extensa y células grandes) para hablar de uno único, el **meduloblastoma histológicamente definido**.
- Por otro lado, sí que persisten los cuatro subtipos moleculares definidos en la última actualización de 2016; **vía WNT, vía SHH, no WNT/no SHH (grupo 3 y grupo 4)**.

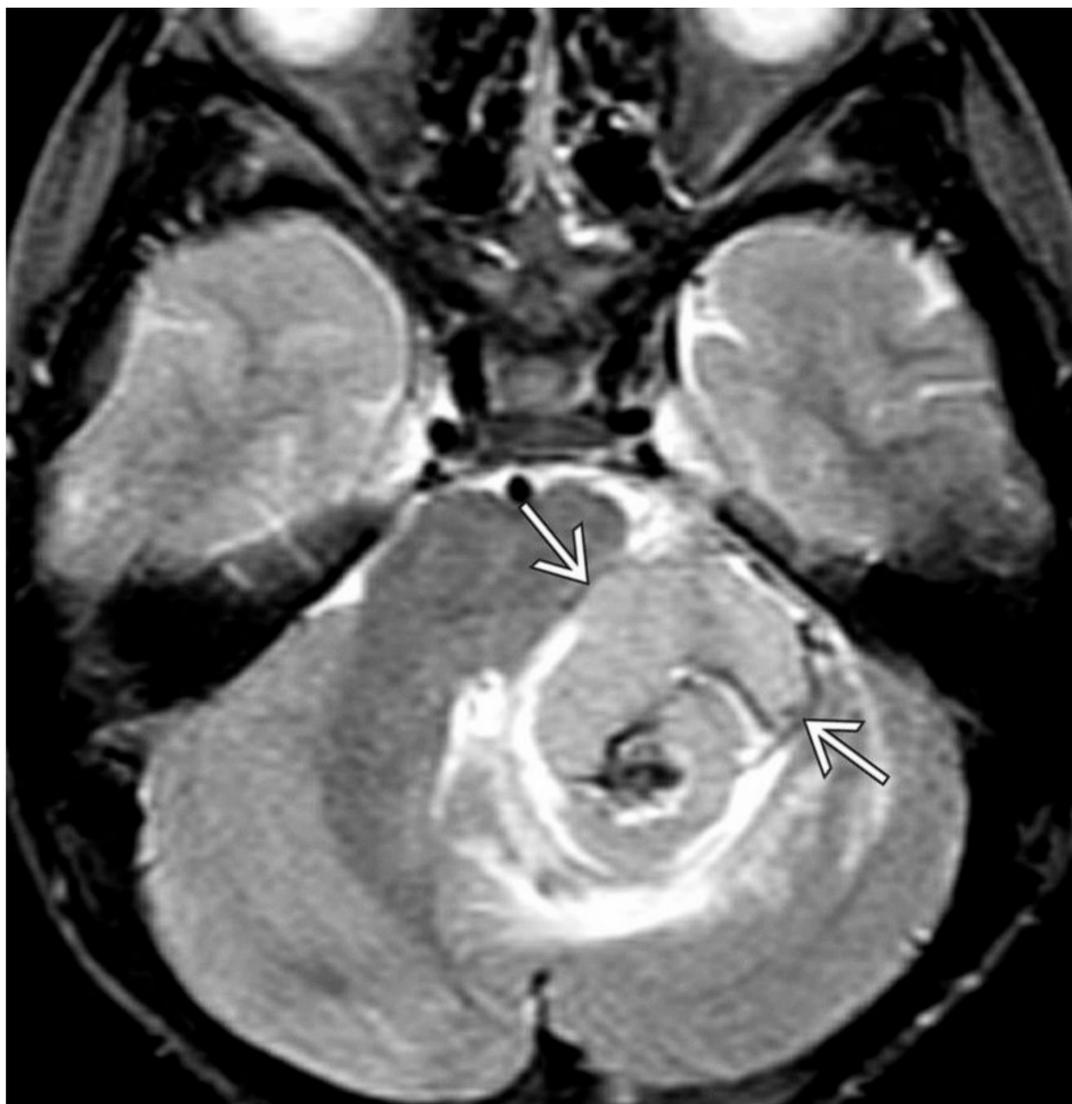
## LOCALIZACIÓN

Una de las principales características que nos permiten acercarnos al subgrupo molecular, es la localización dentro de las estructuras de la fosa posterior:

1. **Subgrupo SHH**: hemisferio cerebeloso (menos frecuente en vermis o ángulo ponto-cerebeloso (APC)) (fig. 1).
2. **Subgrupo WNT**: pedúnculo cerebeloso, línea media y APC (fig 2).
3. **Grupo 3/grupo 4**: línea media o vermis (fig 3).



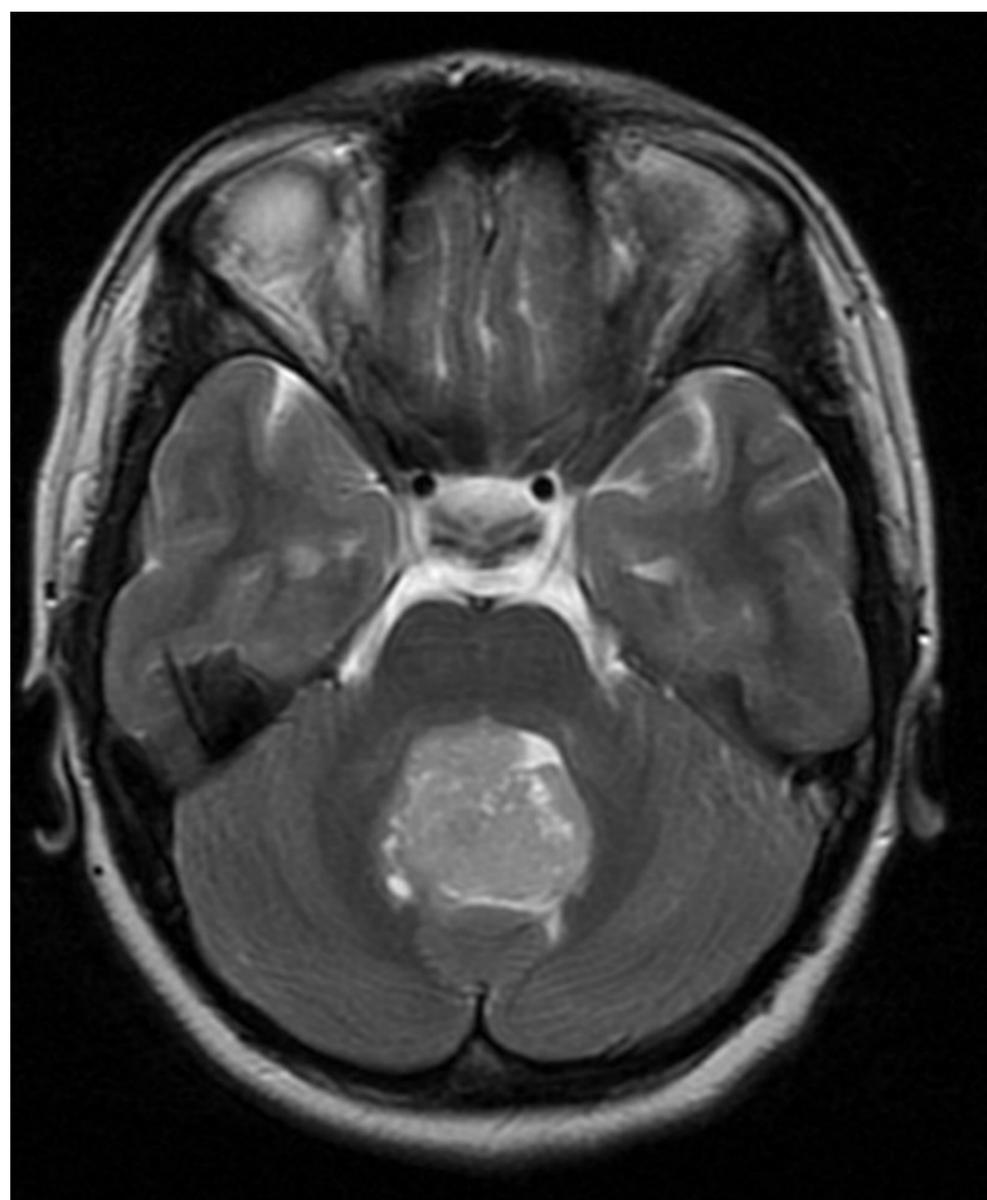
**Fig 1**: Imagen axial en secuencia potenciada en T2 de un meduloblastoma **SHH**, de aspecto sólido-quístico, centrado en hemisferio cerebeloso derecho.



**Fig 2:** Imagen axial T2W de un medulloblastoma **WNT** en pedúnculo cerebeloso izquierdo.

Caso cortesía de "Medulloblastoma, Histologically-Defined". Disponible en: <https://app.statdx.com/image/0e2659e2-2925-42ef-999a-335e78d11c16>

**Fig 3:** Imagen axial T2W de un medulloblastoma **grupo 3/grupo 4** en línea media, que oblitera completamente el IV ventrículo

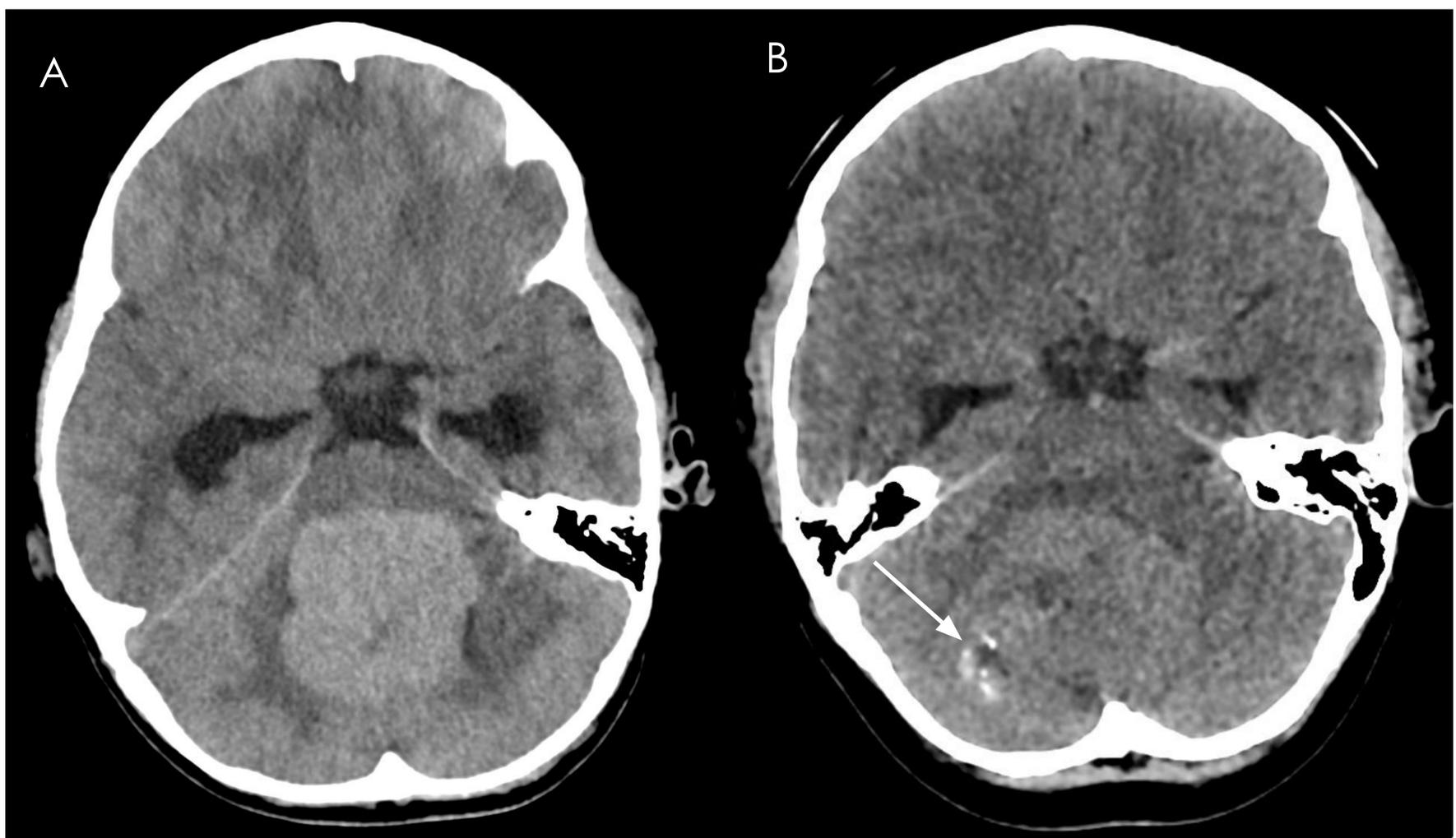


**Por tanto, ante un tumor que muestre las características típicas del meduloblastoma, y que se localice en hemisferio cerebeloso, lo más probable es el subgrupo SHH, mientras que si se localiza en línea media, lo más frecuente es el grupo 3/grupo 4.**

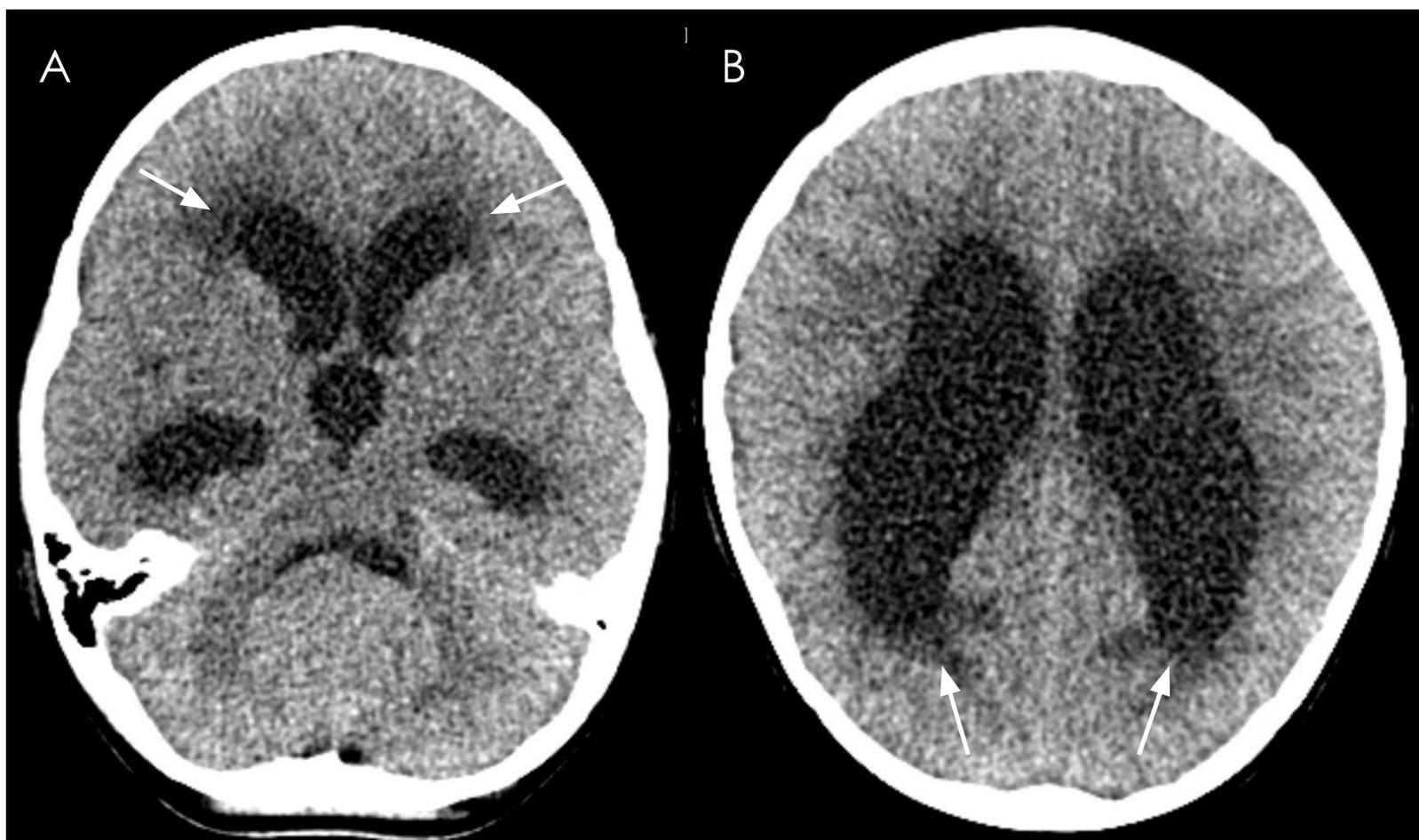
## CARACTERÍSTICAS POR TC

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** (fig. 4).

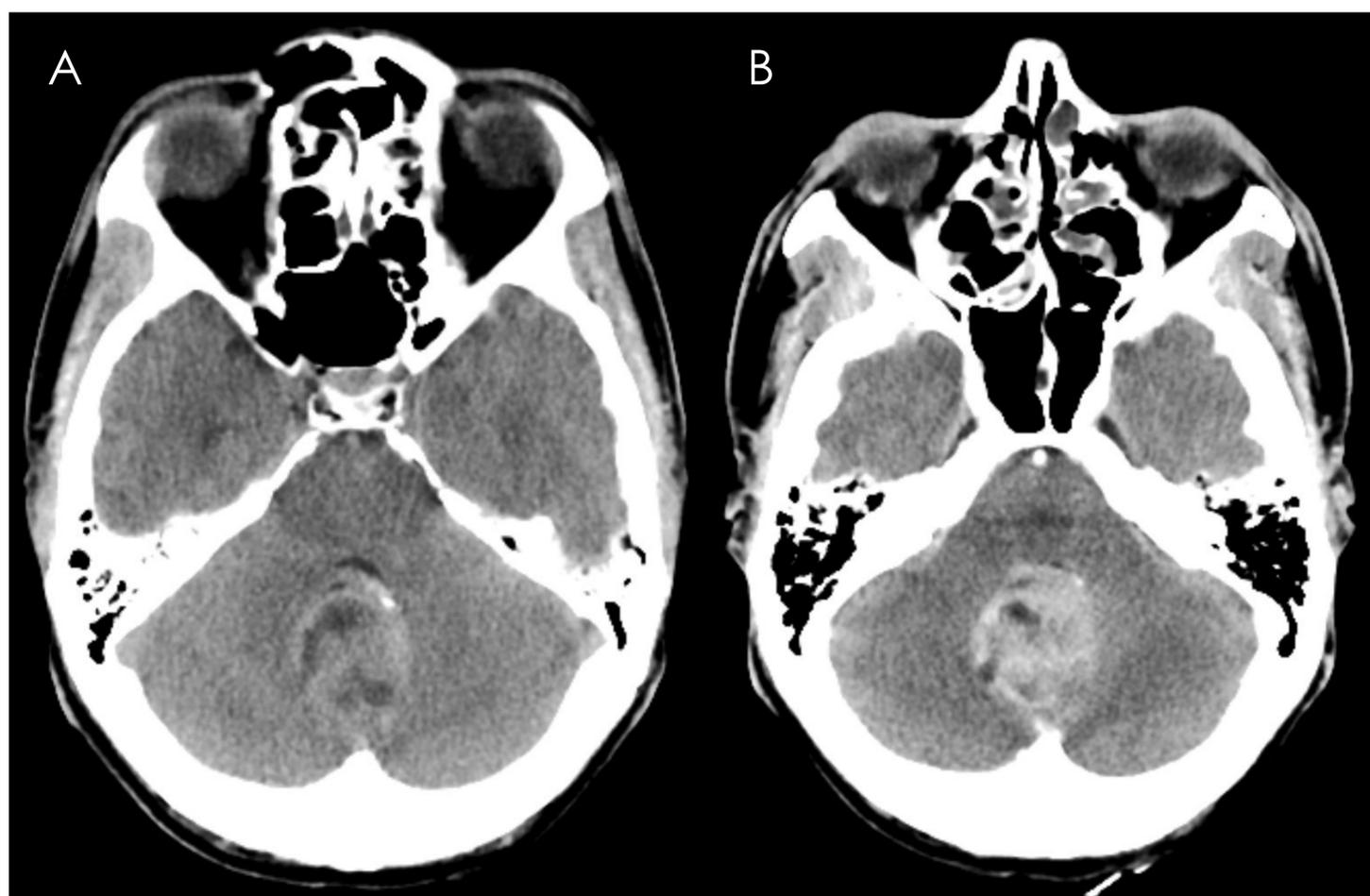
Además, debido al efecto de masa sobre el IV ventrículo pueden condicionar una **hidrocefalia supratentorial** (ventrículos laterales y 3er ventrículo) con signos de actividad (fig. 5). En caso de administrar contraste yodado intravenoso, pueden mostrar un **grado variable de realce** (fig. 6).



**Fig 4:** TC simple A) Lesión cerebelosa **hiperdensa** en línea media (gr. 3/gr. 4). B) Lesión cerebelosa en línea media con pequeñas **calcificaciones** en su margen derecho.



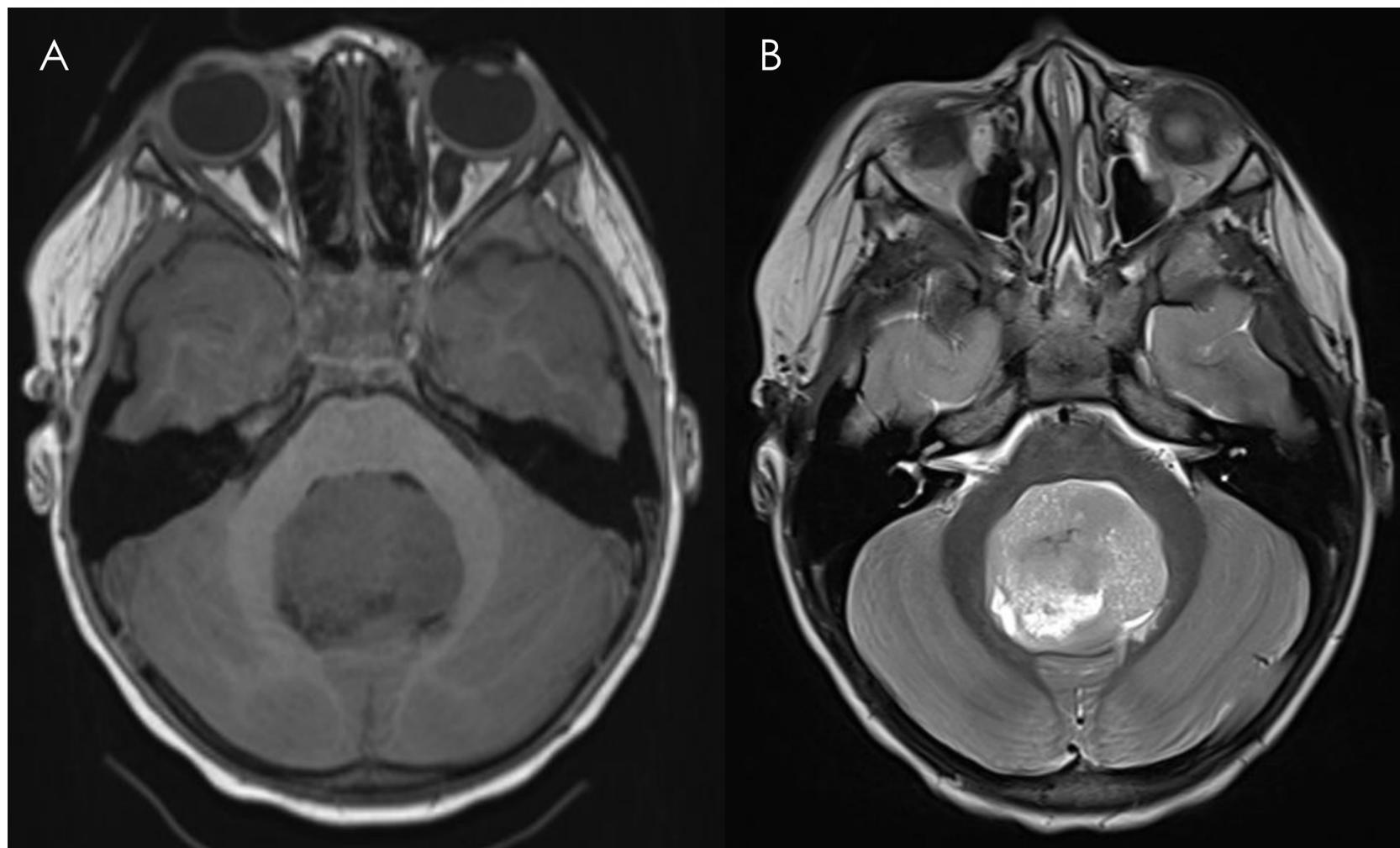
**Fig 5:** TC simple. Lesión cerebelosa en línea media (gr. 3/gr. 4) con efecto de masa sobre el IV ventrículo, que condiciona hidrocefalia supratentorial con edema transependimario (flechas) y obliteración difusa del patrón de surcos (**hidrocefalia activa**).



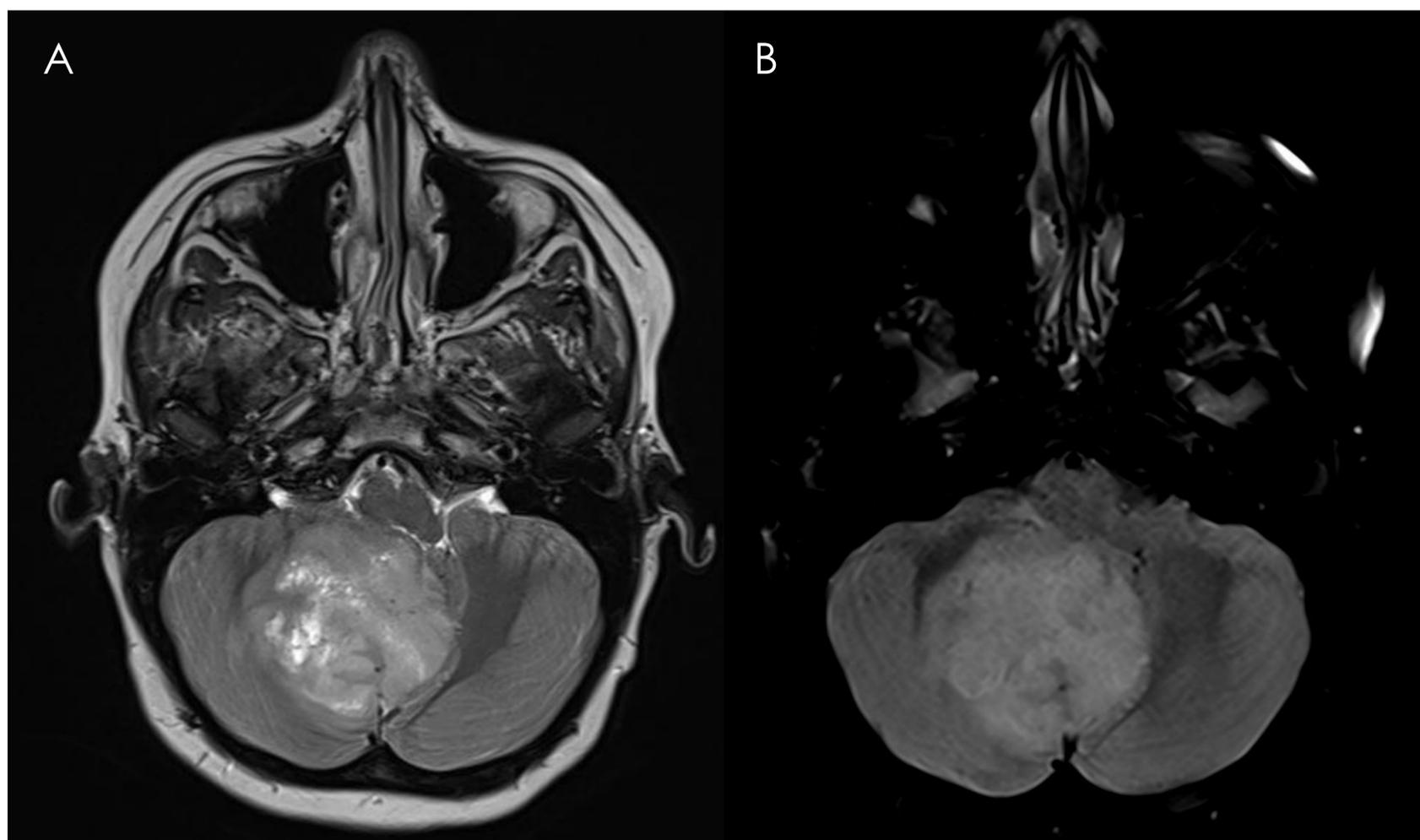
**Fig 6:** A) TC simple. Lesión cerebelosa en línea media, con pequeñas áreas quísticas (SHH). B) TC con contraste iv. Realce homogéneo del componente sólido y ausencia de realce del componente quístico interno.

## CARACTERÍSTICAS POR RM

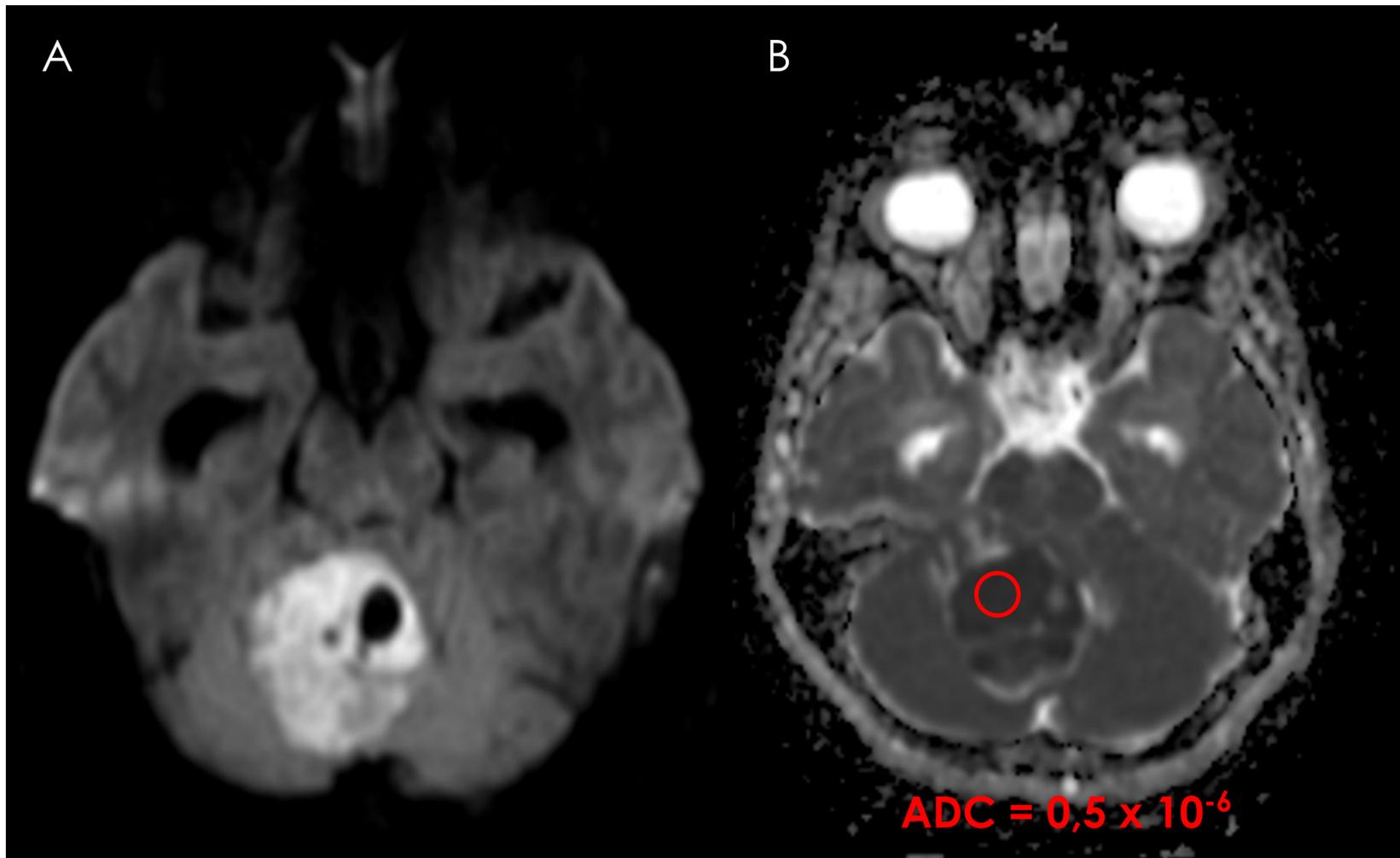
1. En RM suele mostrarse **iso/hipointenso** en secuencias T1W e **hiperintensa** en T2/FLAIR (fig. 7). No muestra el signo del T2/FLAIR mismatch (fig. 8).
2. **Restringe en difusión**, dada su naturaleza hipercelular, con valores en mapas de ADC inferiores a  $0,8 \times 10^{-6}$  (fig. 9). Esto nos permite distinguirlo de otros tumores como el astrocitoma pilocítico, que no suele restringir en difusión y tiene valores de ADC más altos (fig. 10).
3. El **realce post-contraste i.v. es variable** (fig. 11). Se hipotetiza que los meduloblastomas del grupo 3 suelen mostrar un realce intenso y homogéneo, frente a un nulo/escaso realce del grupo 4 (fig. 12).
4. En la **espectroscopia** suelen mostrar un pico de colina, con descenso del NAA, y característicamente muestran un pico de taurina, algo que se describe con más frecuencia en el grupo 3/grupo 4 (fig. 13).
5. En los **mapas de perfusión**, puede mostrar un aumento del VSCr variable, al igual que el grado de realce post-contraste i.v (fig. 14).



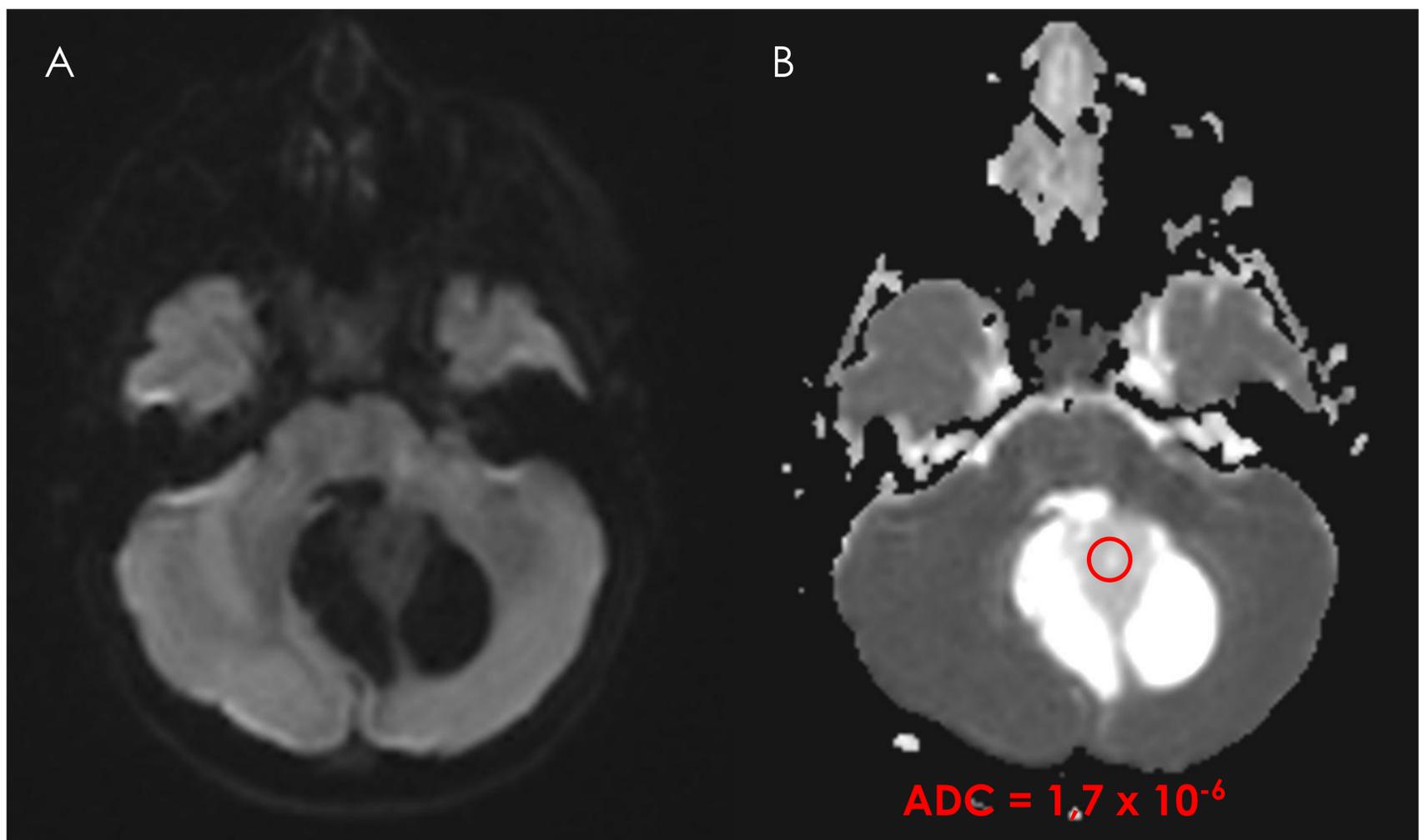
**Fig 7:** A) Lesión hipointensa en secuencia T1W. B) Lesión hiperintensa en secuencia T2W. En este caso se trataba de un meduloblastoma grupo 3/grupo 4.



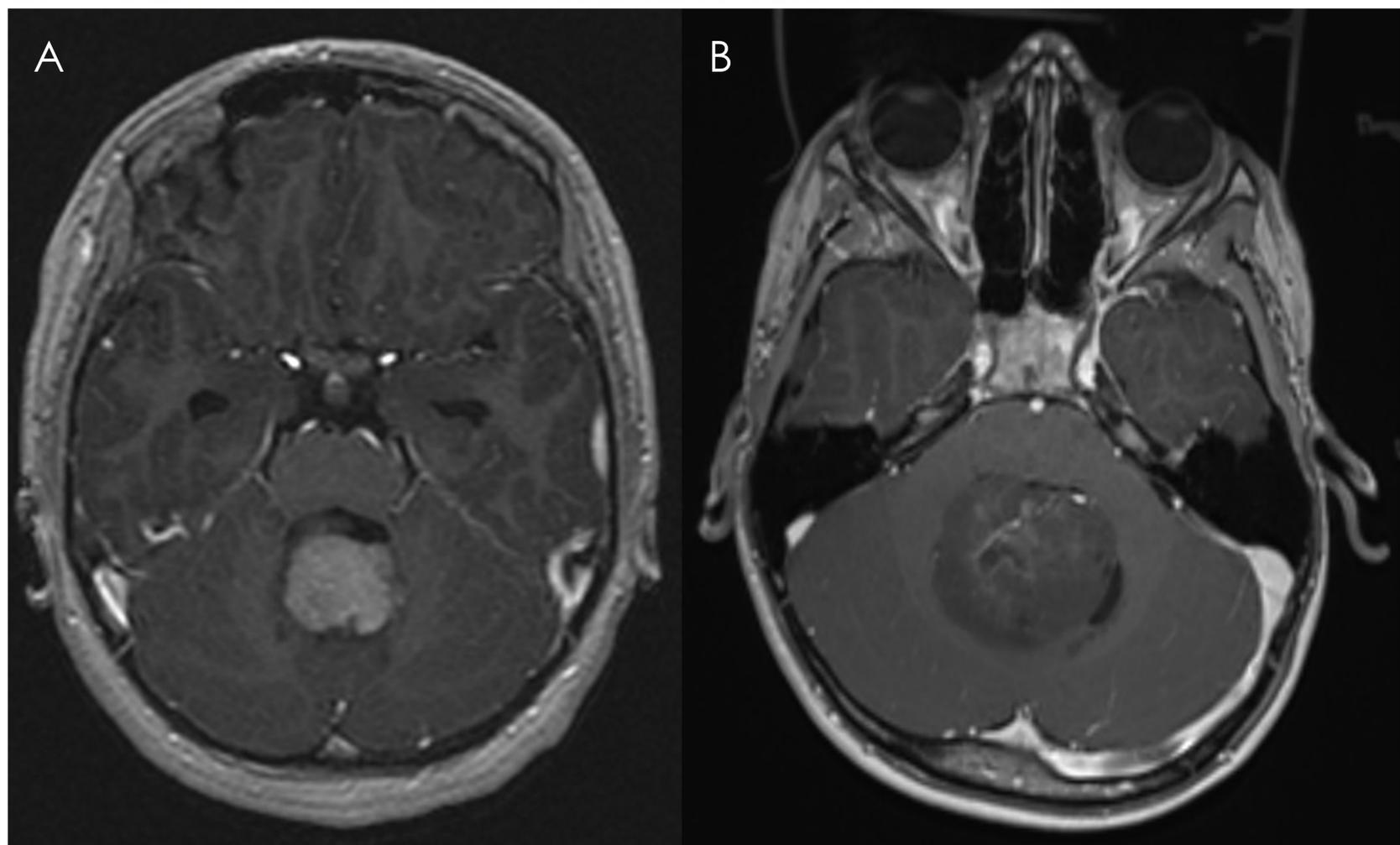
**Fig 8:** Persiste hiperseñal de la lesión en secuencia FLAIR (B) respecto de la secuencia T2W (A). Esto **descarta** el signo del T2/FLAIR mismatch, descrito en los astrocitomas IDH mutados, sin la codeleción 1p/19q.



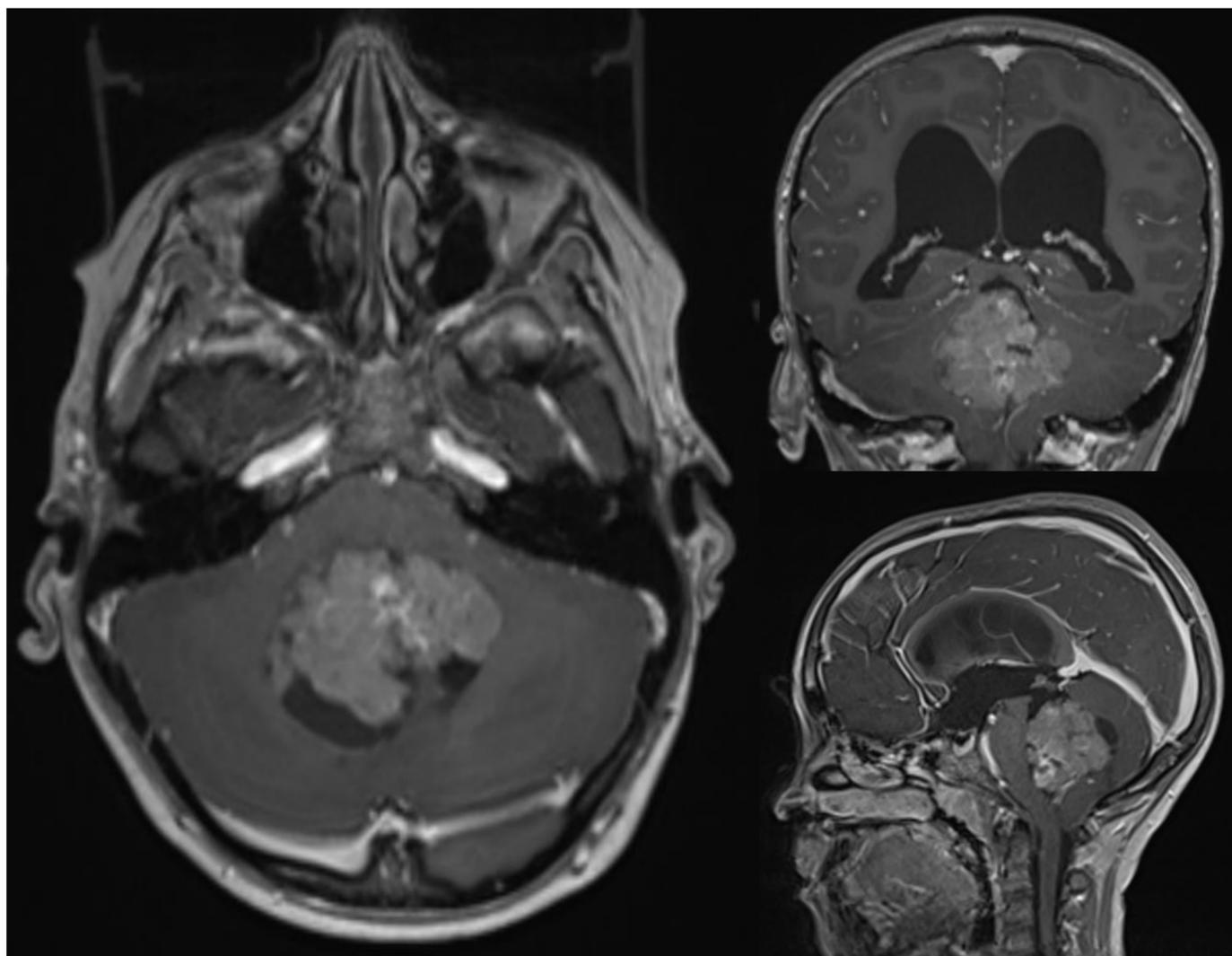
**Fig 9:** Medulloblastoma que muestra hiperseñal en secuencia DWI (A) y caída de señal en mapas de ADC (B), en relación con restricción en difusión.



**Fig 10:** Astrocitoma pilocítico cerebeloso, sólido-quístico, cuyo componente sólido no restringe en difusión (A) y muestra valores altos en mapas de ADC.

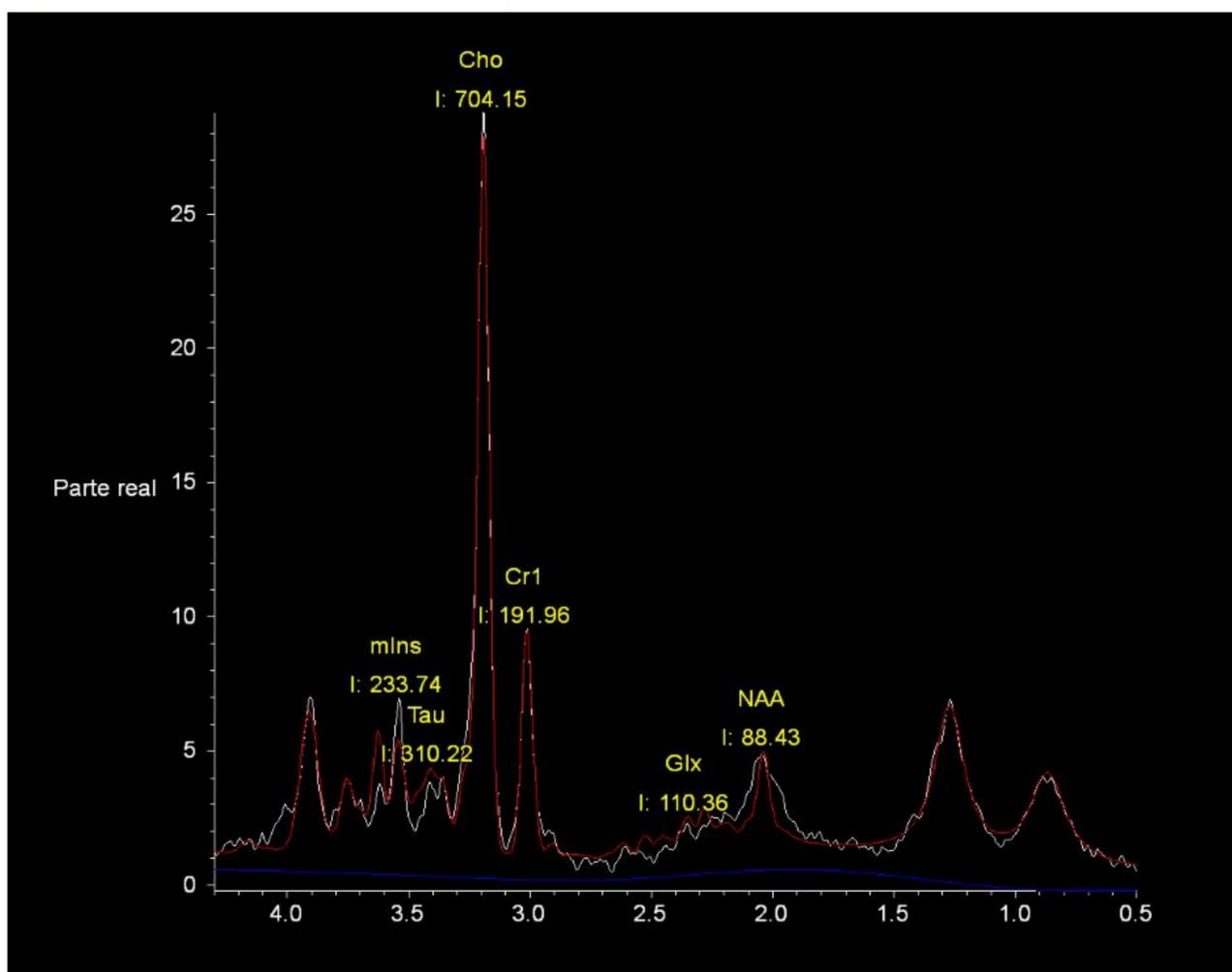


**Fig 11:** Secuencia T1W supresión grasa con contraste iv. A) Realce homogéneo central. B) Realce ausente/muy escaso. Ambos, meduloblastomas grupo 3/grupo 4.

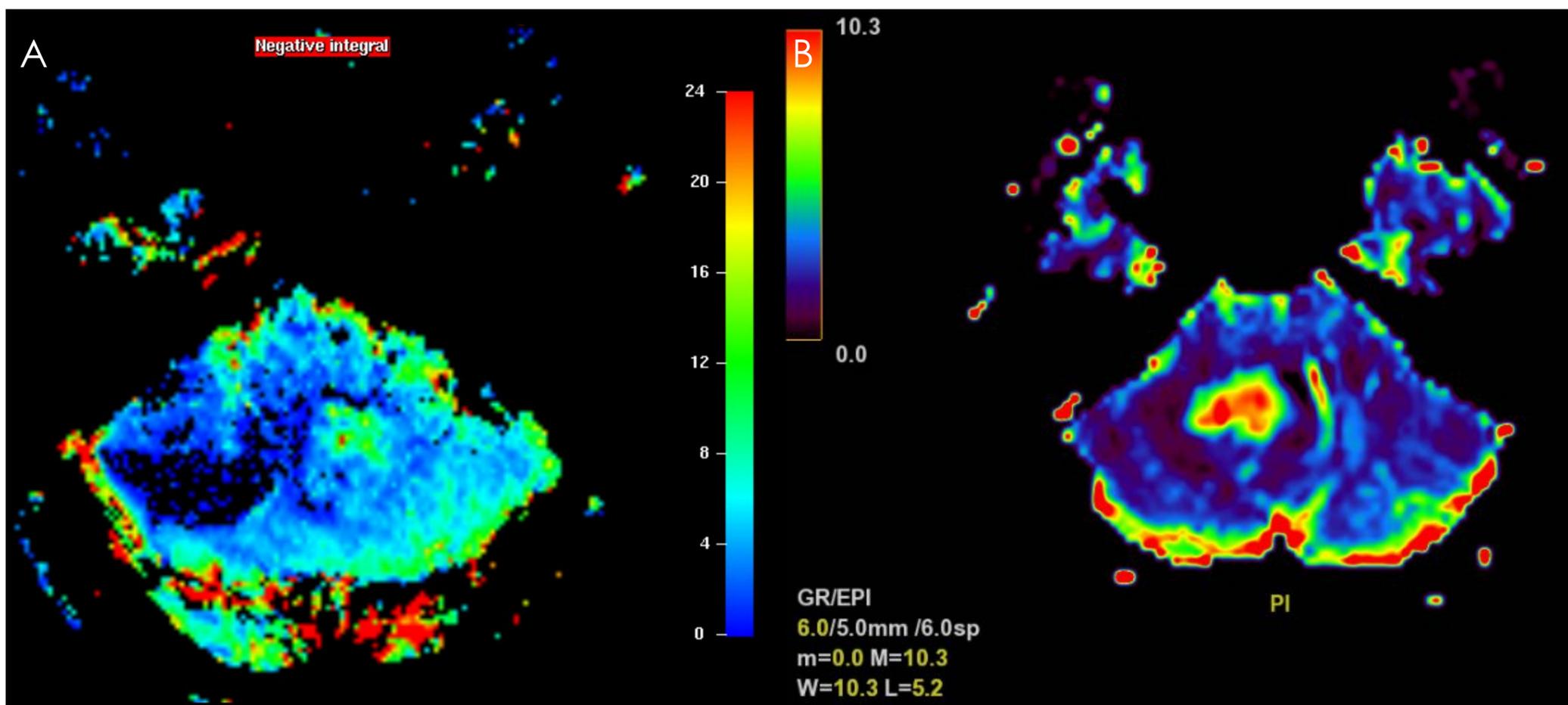


**Fig 12:** Secuencia T1W supresión grasa con contraste iv. Meduloblastoma confirmado por AP, en el que el estudio de metilación en tejido congelado se confirma el **subgrupo 3**.

**Por tanto, ante un tumor que muestre características sugestivas de meduloblastoma, que se localice en línea media y que presente un realce homogéneo en secuencias post-contraste iv, podemos pensar en el subgrupo 3.**



**Fig 13:** Espectroscopia univoxel en TE largo (144ms). Se aprecia  colina,   NAA,  lípidos/lactato y un pico de **taurina** en 3,3ppm. Hallazgos típicos de meduloblastoma.



**Fig 14:** Mapas de perfusión. A) Meduloblastoma SHH hemisférico cerebeloso derecho sin aumento significativo del VSCr. B) Meduloblastoma grupo 3/grupo 4 con  del VSCr en su componente sólido central.

## DISEMINACIÓN LEPTOMENÍNGEA

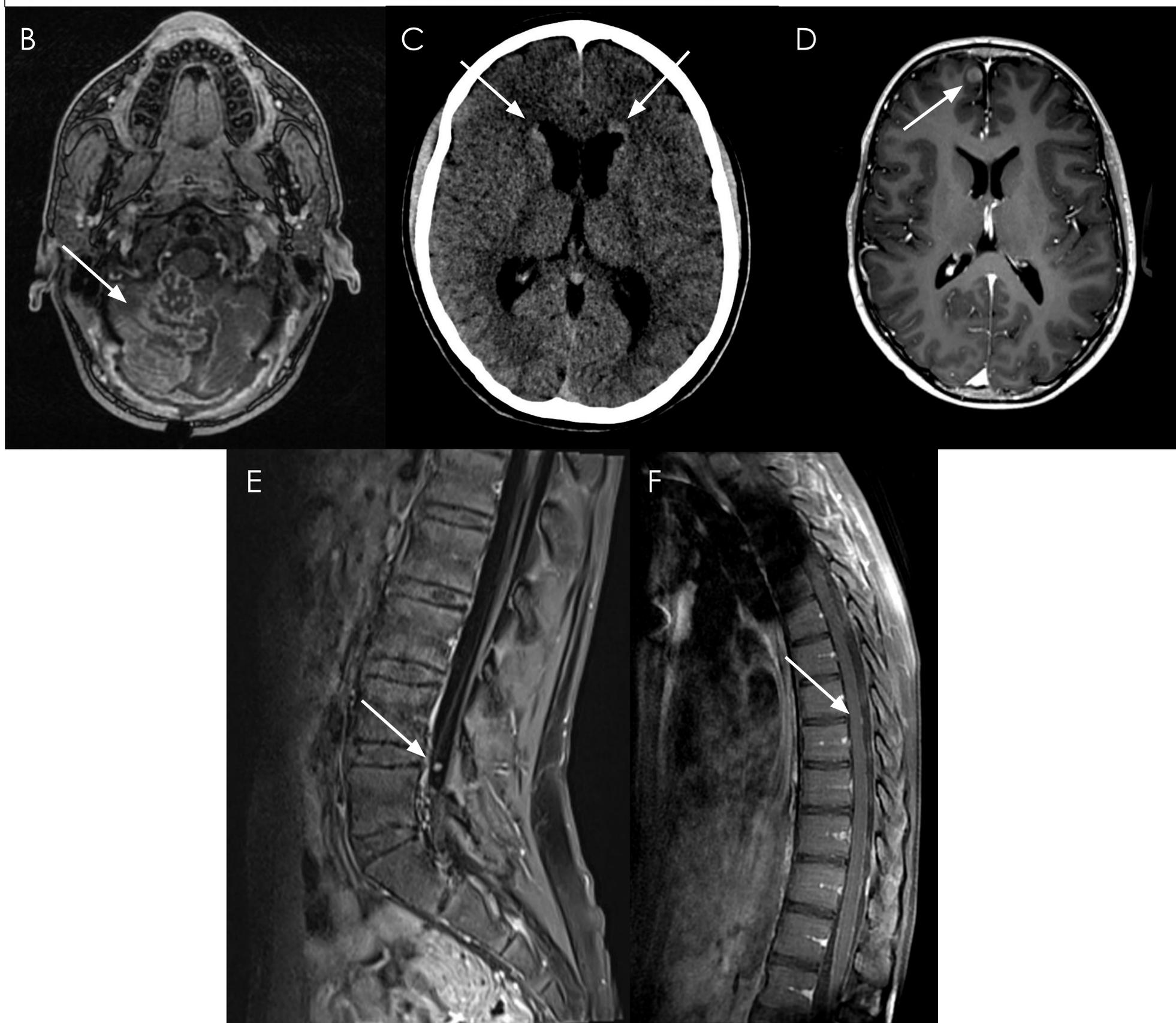
1. Se produce al diagnóstico (15-35%) → 50% durante la evolución.
2. Más frecuente en **Gr3/Gr4** y en subgrupo  $\beta$  de SHH.
3. **Localización:**
  - Microscópicas: LCR+.
  - Fosa posterior.
  - Supratentoriales.
  - Espinales.
4. **Extensión** (fig. 15):
  - M0: Sin diseminación.
  - M1: Citología + en LCR.
  - M2: Diseminación macroscópica craneal.
  - M3: Diseminación macroscópica espinal.
  - M4: Metástasis extraneurales.

**Diagnóstico:**

**CELULARIDAD ATÍPICA COMPATIBLE CON MEDULOBLASTOMA.**

Órgano: A - Citología líquido cefalorraquídeo(LCR)

A



**Fig 15:** Grado de extensión. A) Citología + en LCR (**M1**). B) Realce giriforme de folias cerebelosas sugestivo de diseminación macroscópica craneal en fosa posterior (**M2**). C) Nódulos subependimarios en astas frontales (**M2**). D) Nódulo sólido extraaxial frontal parasagital derecho (**M2**). E y F) Nódulos sólidos espinales indicativos de diseminación leptomeníngea (**M3**).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (fig. 16)

### 1. TUMOR TERATOIDE RABDOIDE ATÍPICO:

- Principal diagnóstico diferencial (indistinguible por imagen).
- Mucho menos frecuente que el meduloblastoma.
- Típico de la infancia temprana (3-4 años).

### 2. EPENDIMOMA:

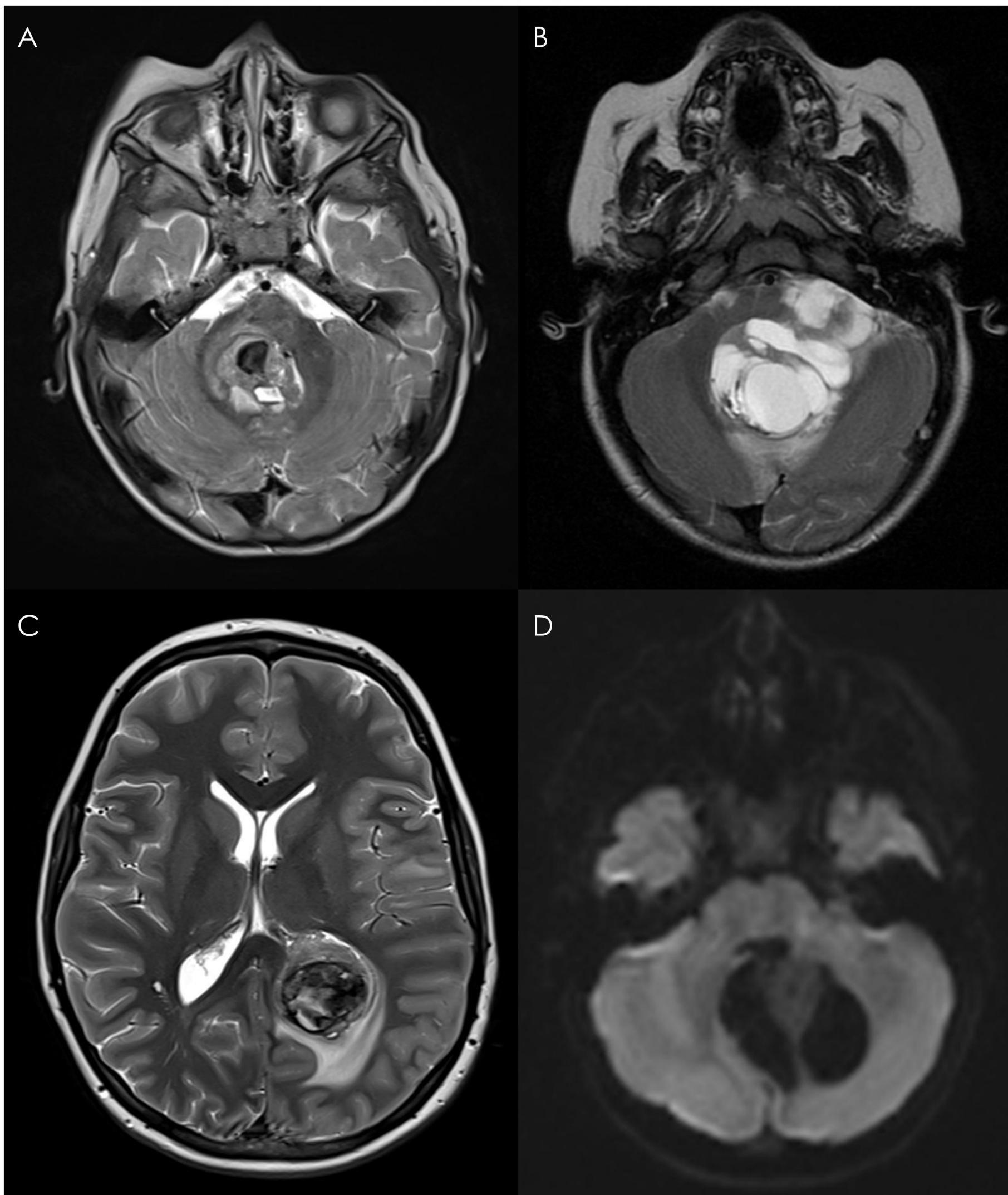
- Similitudes en cuanto a edad, localización y presentación clínica.
- Extruye a través de los forámenes del IV ventrículo.
- Más heterogéneo (Ca<sup>2+</sup> y hemorragia frecuentes).
- Valores más elevados de ADC (menos celularidad).

### 3. ASTROCITOMA PILOCÍTICO:

- Típico de niños más mayores.
- Hemisferio cerebeloso > 4º ventrículo.
- Quiste con nódulo sólido mural realzante.

### 4. PAPILOMA DEL PLEXO COROIDEO:

- Menos frecuente en IV ventrículo.
- Realce marcado y homogéneo.
- Menor efecto de masa.



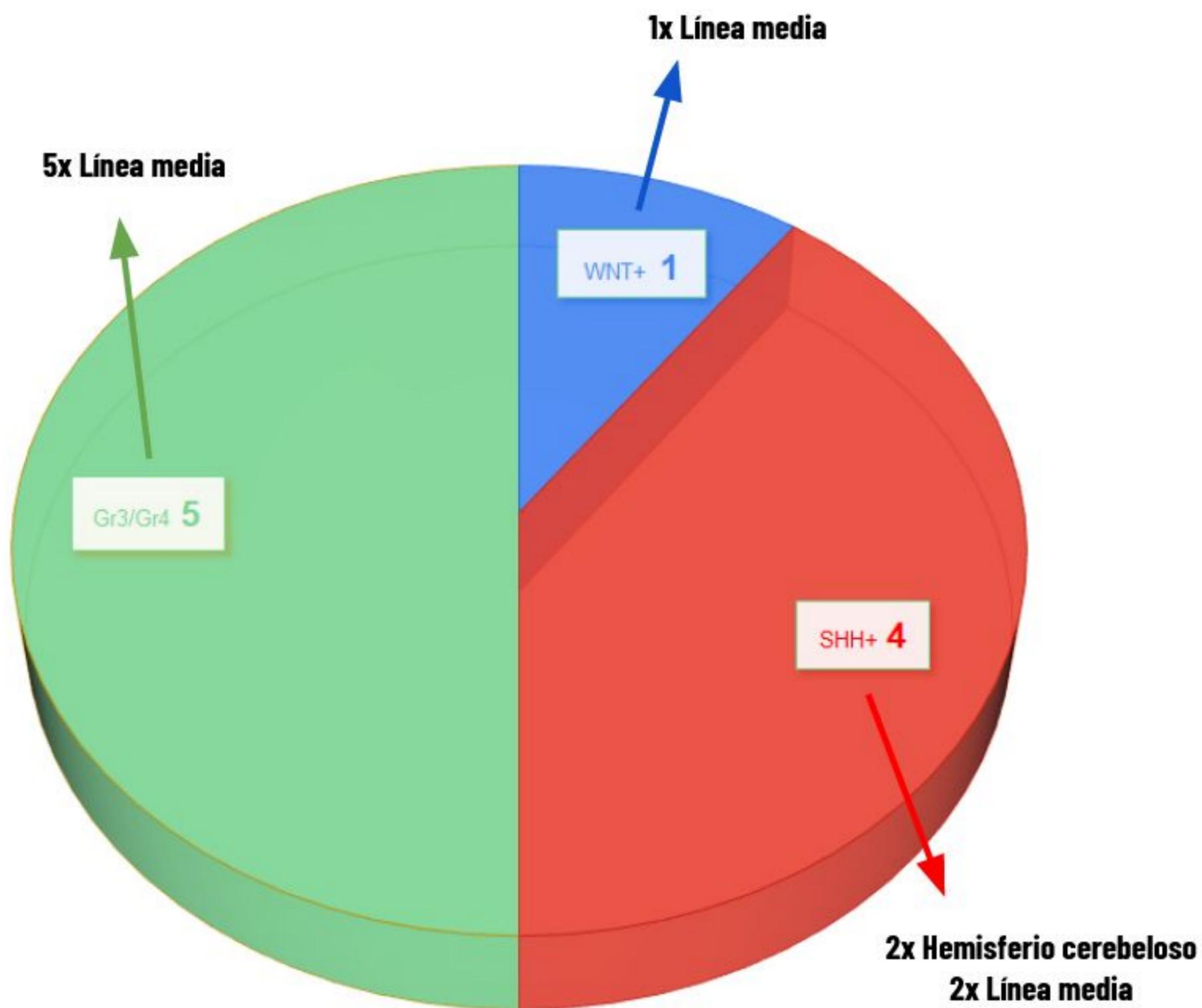
**Fig 16:** Diagnóstico diferencial. A) Tumor teratoide/rabdoide atípico. B) Ependimoma infratentorial. C) Papiloma de los plexos coroideos supratentorial. D) Astrocitoma pilocítico.

## CASOS HUVA 2021 - ACTUALIDAD

	n = 11
	n (%)
<b>Edad</b>	
- Media	16.3 años.
- Rango	4 - 38 años.
<b>Sexo</b>	
- Hombres	9 (81.8%).
- Mujeres	2 (18.2%).
<b>Subgrupo molecular</b>	
- SHH activado.	4 (36.3%).
- TP53 nativo.	3
- TP53 mutado.	1
- WNT activado.	1 (9.1%).
- Grupo 3/Grupo 4	5 (45.4%).
<b>Localización</b>	
- Línea media/vermis	9 (81.8%).
- Hemisferio cerebeloso	2 (18.2%).
- Ángulo pontocerebeloso	0
<b>Complicaciones</b>	
- Hidrocefalia	6 (54.5%).
- Hemorragia	1 (9.1%).
<b>Diseminación al diagnóstico</b>	
- Leptomeningea	2 (18.2%).
- Subependimaria	1 (9.1%).

**Tabla 1:** Características epidemiológicas, clínicas y características por imagen de una cohorte de 11 pacientes con diagnóstico histológico de meduloblastoma en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (2021-actualidad).

## CASOS HUVA 2021 - ACTUALIDAD



**Figura 17:** Distribución anatómica de los distintos casos de meduloblastoma en función del **subtipo molecular**.

## CASOS HUVA 2021 - ACTUALIDAD

- 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 enmarcan dentro del grupo 3/grupo 4. 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/grupo 4, 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).

## CONCLUSIÓN

1. **No** hay marcadores radiológicos fiables que nos orienten hacia el subgrupo molecular del tumor, a excepción de la localización en hemisferio cerebeloso, orientativos del subtipo molecular **SHH**.
2. La **RM** tiene un papel fundamental en el diagnóstico y diseminación leptomeníngea, en la valoración de restos tumorales postquirúrgicos, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y en la recidiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Cotter JA, Hawkins C. Medulloblastoma: WHO 2021 and beyond. *Pediatr Dev Pathol*. 2022;25(1):23–33.
3. 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.
4. Miranda Kuzan-Fischer C, Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the molecular era. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018;61(3):292–301.
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.
6. Chang F-C, Wong T-T, Wu K-S, Lu C-F, Weng T-W, Liang M-L, et al. Magnetic resonance radiomics features and prognosticators in different molecular subtypes of pediatric Medulloblastoma. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255500.
7. Garcia-Lopez J, Kumar R, Smith KS, Northcott PA. Deconstructing sonic hedgehog medulloblastoma: Molecular subtypes, drivers, and beyond. *Trends Genet*. 2021;37(3):235–50.