

Tumores neuronales multinodulares y vacuolizantes: ¿Ya lo has visto todo?

Blanca Guirao Sandoval¹, Jessica Arocas Leal¹, Maria Mohedano Garcia¹, Jonathan Jiménez Aguilera¹,
Lucía Cobano Humanes¹, María Dolores Monedero Picazo¹, Luis Requeni Monfort¹

¹Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

Objetivos

Revisar y actualizar el conocimiento sobre los tumores neuronales multinodulares y vacuolizantes (TNMV), una entidad benigna y posiblemente infradiagnosticada, mediante el análisis de casos representativos diagnosticados en nuestro centro, así como la discusión de sus principales diagnósticos diferenciales.

Introducción

2013

Descritos en una serie de casos con correlación anatomopatológica

Huse et al. *Brain Patol* (2013)



2016

Clasificación OMS

Incluidos como subtipo de gangliocitoma

Louis et al. *Acta Neuropathol* (2016)



2021

Nueva Clasificación OMS

Reclasificados como tumores glioneuronales y neuronales (Grado I)

Bale et al. *Neuro Oncol* (2021)



Características histológicas

- **Células neuroepiteliales inmaduras y no completamente diferenciadas**, dispuestas en nódulos entre la corteza profunda y la sustancia blanca superficial y con **vacuolización estromal**.
- Probable origen en precursores neuronales o glioneuronales, localizados en las capas corticales profundas, y con un desarrollo parcialmente detenido y disregulado.
- **Ausencia de aumento de celularidad, atipia, actividad mitótica o mutaciones relevantes.**
- La composición celular mixta y la expresión de marcadores de inmadurez generan **debate sobre si se trata de una lesión neoplásica o malformativa/hamartomatosa**.

→ La ausencia de crecimiento o progresión descrita en controles de RM o tras resección quirúrgica apoya su naturaleza benigna.

Introducción



Epidemiología

- Incidencia desconocida (probablemente infradiagnosticados)
- Datos demográficos:
 - Edad media: 43 años (rango de 21 a 71 años)
 - Pocos casos reportados en niños y adolescentes
 - Sin predisposición significativa por un género



Clínica

- La mayoría son **asintomáticos**, y se identifican como hallazgos **incidentales** en pruebas de imagen.
- En algunos pacientes pueden provocar cefaleas o crisis epilépticas
 - En este último caso, cuando son farmacorresistentes, pueden requerir resección quirúrgica.



Por estas razones son consideradas generalmente: “*lesiones no tocar*”

Introducción

Diagnóstico final de los
TNMV

Mayoría de los
casos

CLÍNICO - RADIOLÓGICO

- Morfología y características de señal típicas
- Exclusión de sus diagnósticos diferenciales

Poco frecuente

HISTOLÓGICO

(en los casos resecaados)

Hallazgos radiológicos

Localización y morfología

Los tumores neuronales multinodulares y vacuolizantes (TNMV) tienen una localización preferentemente **supratentorial**, con mayor frecuencia en los lóbulos **temporal y parietal**, y con menor incidencia en las regiones frontal y occipital, así como en localización infratentorial. De forma excepcional, se han descrito casos en localizaciones atípicas, como los ganglios de la base y la médula espinal.

Se ubican en la **unión cortico-subcortical** o en la **sustancia blanca subcortical**, manteniendo la disposición giral normal y con frecuencia rodeando un surco cortical.

En resonancia magnética (RM), se presentan como lesiones **intraaxiales**, formadas por **múltiples nódulos**, redondeados u ovoideos agrupados (de 3 a más de 10) y con un diámetro de 10–15 mm, que confieren un aspecto característico de “**burbujas**”.

No presentan efecto de masa, edema ni desplazamiento de estructuras adyacentes.

En tomografía computarizada (TC), las lesiones no suelen ser visibles, aunque pueden observarse como áreas de discreta hipoatenuación en la sustancia blanca subcortical.



Figura 1. Esquema de la distribución y morfología de los TNMV

Hallazgos radiológicos

Características de señal

En secuencias anatómicas:

- **T1:** iso–hipointensas respecto a la corteza.
- **T2:** hiperintensas respecto a la corteza, aunque menos que el LCR.
- **FLAIR:** hiperintensas, sin anulación completa de la señal, probablemente por alto contenido proteico o componente sólido.

En equipos de 3T, algunas lesiones muestran hiperseñal puntiforme central en T1 e hiposeñal central en FLAIR, hallazgo atribuido al contenido proteico denso o áreas sólidas focales.

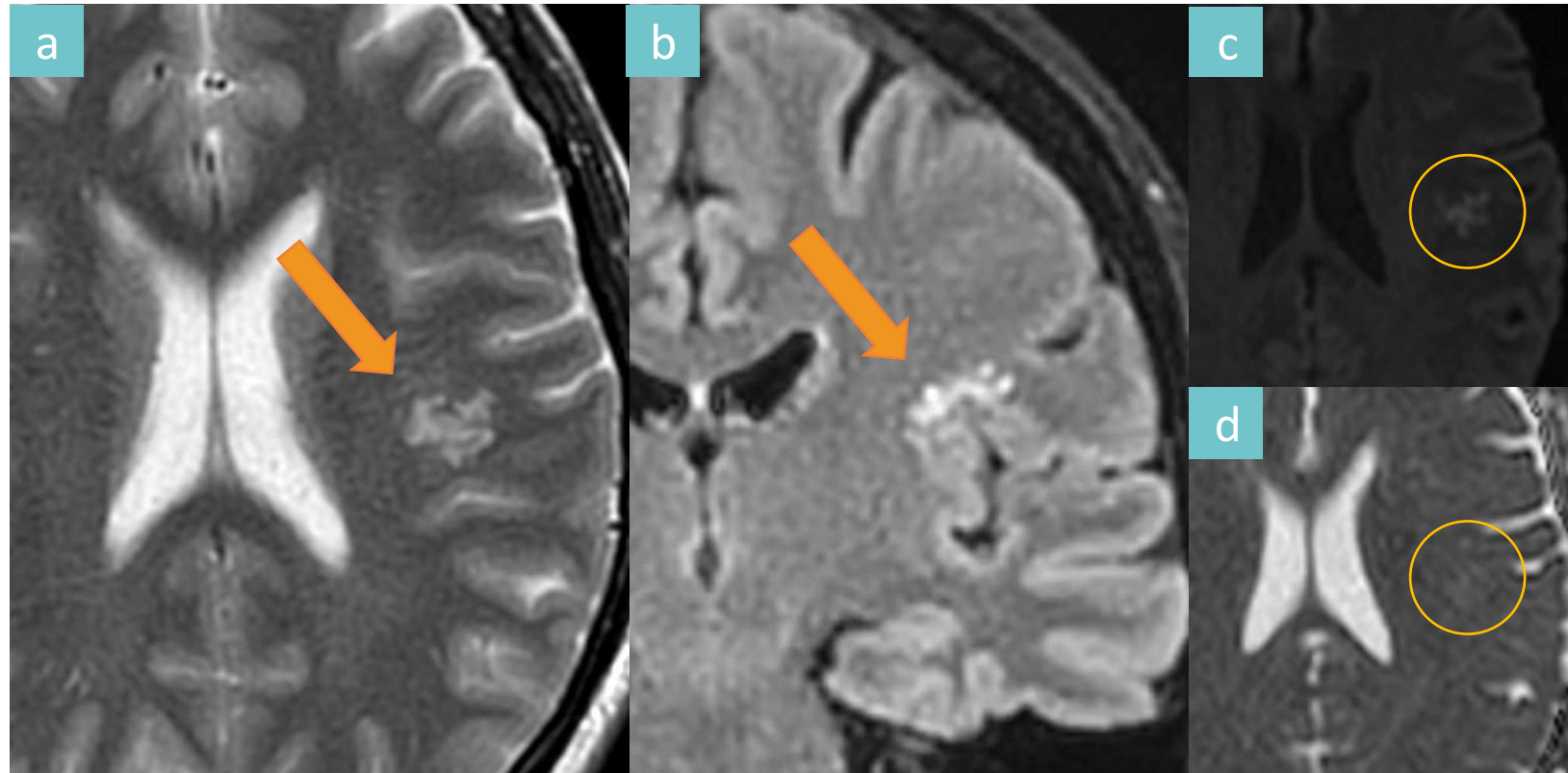


Figura 2. TNMV frontal izquierdo. Lesión multinodular con distribución giral en la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal izquierdo (flechas), hiperintensa en secuencia T2 (a), que no anula su señal en FLAIR T2 (b) y sin restricción a la difusión (círculos) (c, d).

Hallazgos radiológicos

Su comportamiento en otras secuencias de RM es:

Secuencia	Hallazgos
Difusión (DWI/ADC)	No restricción a la difusión → Valores ADC ligeramente elevados (media $\approx 1.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), compatibles con baja celularidad.
Susceptibilidad magnética (SWI)	Sin artefacto de <i>blooming</i> que sugiera focos hemorrágicos
Contraste	Sin realces anómalos
Perfusión (PWI)	Sin diferencias en volumen ni flujo cerebral respecto al tejido contralateral que sugieran neoangiogénesis
Arterial spin labeling (ASL)	Sin incremento de perfusión, confirmando la ausencia de proliferación microvascular
Espectroscopia	Perfil metabólico benigno: relación colina/N-acetil aspartato levemente aumentada (atribuida a la presencia de células displásicas inmaduras y una disminución local de densidad neuronal) y sin picos de colina, lípidos ni lactato que sugieran malignidad.

Hallazgos radiológicos

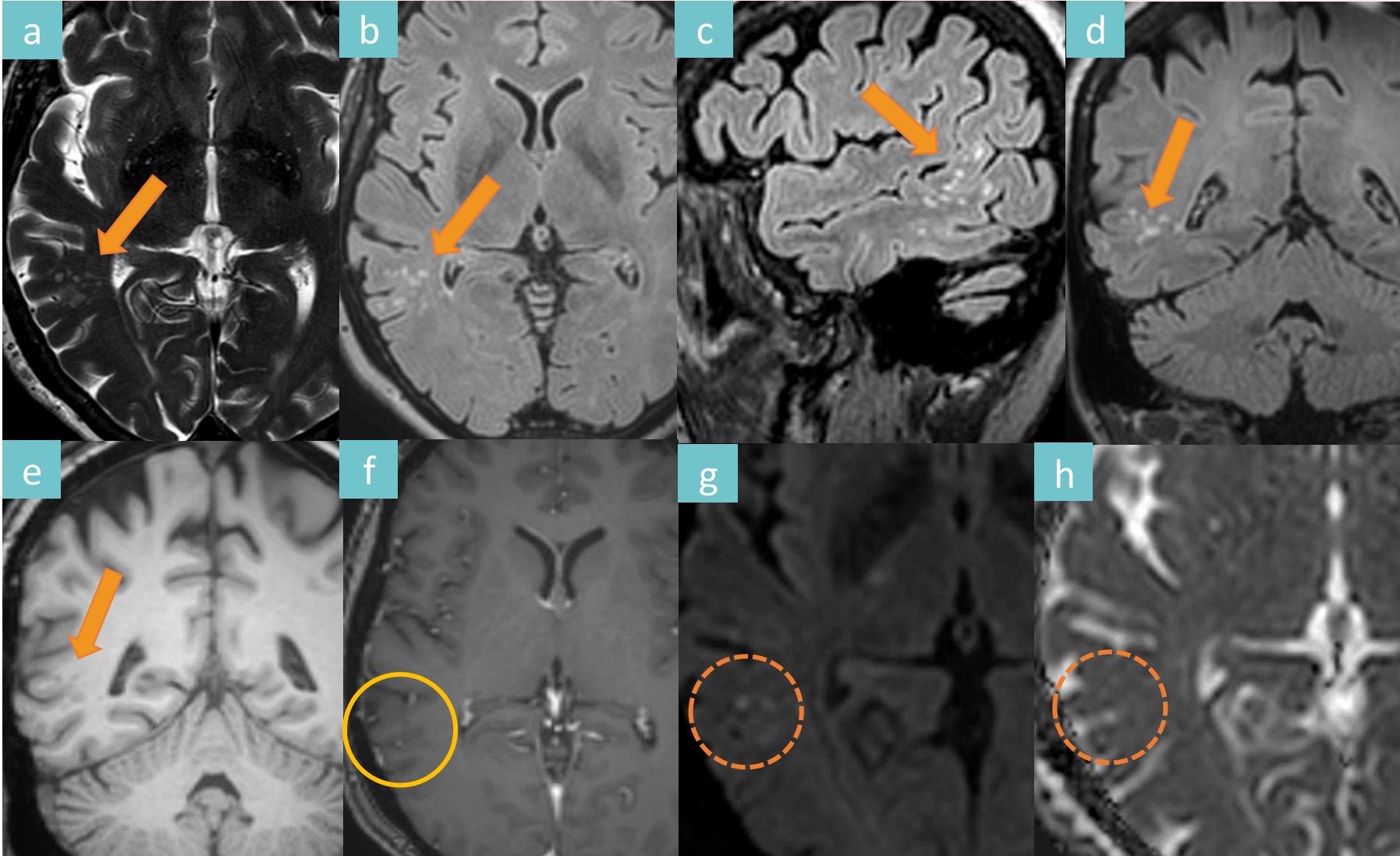


Figura 3. TNMV temporal derecho. Lesión multinodular de distribución giral en la sustancia blanca subcortical del lóbulo temporal derecho (flechas). Es hiperintensa en secuencia T2 (a), no anula su señal en FLAIR T2 (b–d), hipointensa en T1 (e), sin realce tras la administración de contraste (círculo) (f) y sin restricción a la difusión (círculo discontinuo) (g, h).

Hallazgos radiológicos

En algunos **TNMV mesiales temporales** que condicionan epilepsia farmacorresistente, se ha visto que la señal hiperintensa FLAIR puede extenderse desde el uncus hasta la comisura blanca anterior a través de la región sublenticular, adoptando una configuración en plano coronal denominada **“signo de la mano de Mickey Mouse”**.

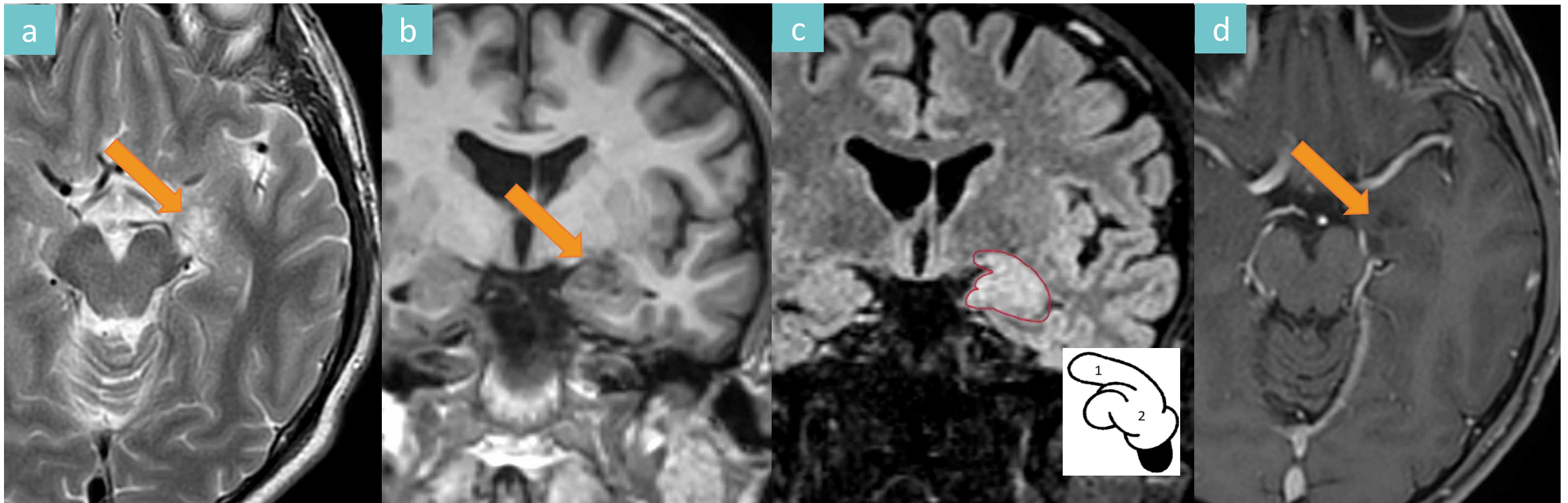


Figura 4. TNMV mesial temporal izquierdo. Lesión multinodular hipocampal izquierda (flechas) que se extiende hacia la comisura anterior (signo de la “mano de Mickey Mouse”). Es hiperintensa en secuencia T2 (a), no anula su señal en FLAIR T2 (b), hipointensa en T1 (c) y sin realce tras la administración de contraste (d).

Hallazgos radiológicos

Aunque su localización es típicamente supratentorial, también se han descrito lesiones con características radiológicas similares en el **cerebelo**, localizadas en vermis y región paravermiana y que pueden extenderse hacia los hemisferios cerebelosos.

Estas lesiones fueron inicialmente denominadas ***“multinodular and vacuolating posterior fossa lesions of unknown significance (MV-PLUS)”***. No obstante, dado que presentan hallazgos de imagen comparables y un comportamiento igualmente estable en el tiempo, se considera que podrían representar la misma entidad que las de localización supratentorial, por lo que se propone ampliar el término de TNMV para incluir también las localizaciones cerebelosas.

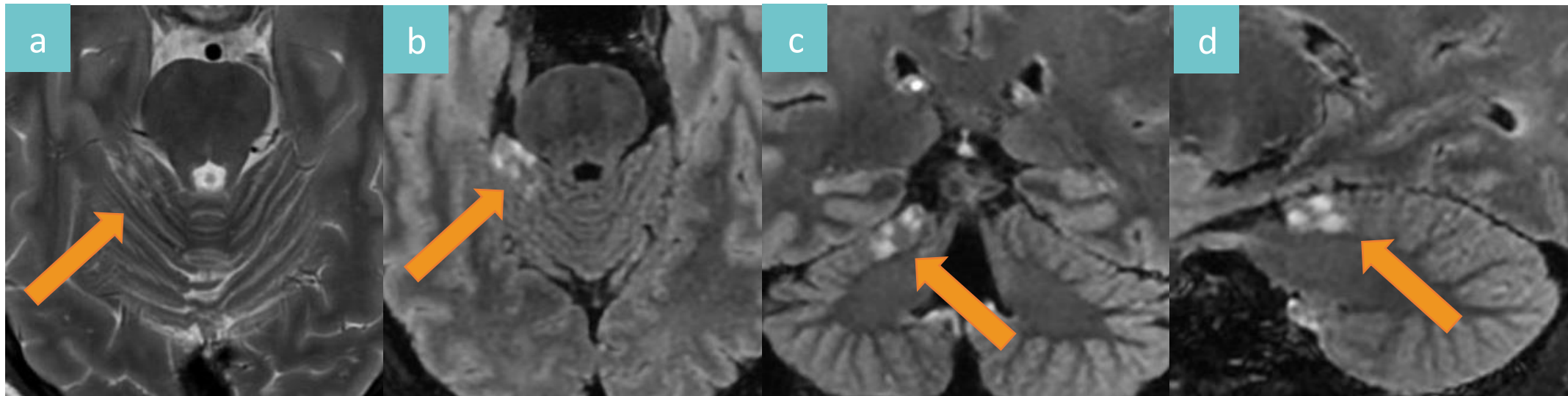


Figura 5. MV-PLUS/TNMV infratentorial paravermiano derecho (flechas). Lesión multinodular hiperintensa en T2 (a) y que no anula su señal en FLAIR T2 (b-d).

Hallazgos radiológicos

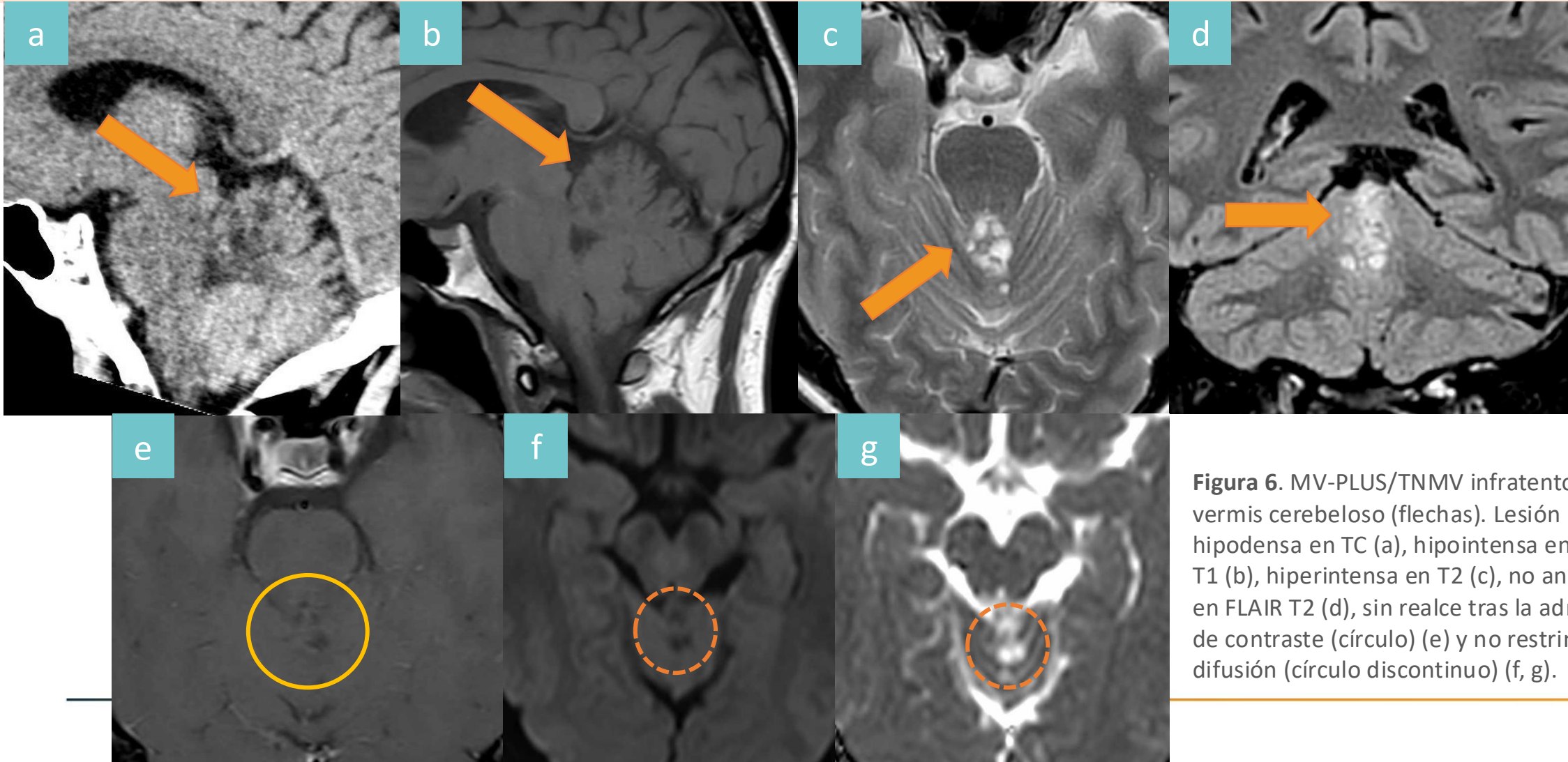


Figura 6. MV-PLUS/TNMV infratentorial en vermis cerebeloso (flechas). Lesión multinodular hipodensa en TC (a), hipointensa en secuencia T1 (b), hiperintensa en T2 (c), no anula su señal en FLAIR T2 (d), sin realce tras la administración de contraste (círculo) (e) y no restringe a la difusión (círculo discontinuo) (f, g).

Diagnóstico diferencial

DNET (Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor)

Clínica: más frecuentemente asociados a epilepsias farmacorresistentes en pacientes jóvenes.

Localización: principalmente **cortical**, puede involucrar sustancia blanca adyacente.

Características radiológicas:

- Bien delimitado, forma de cuña o lobulada
- Algunos pueden tener una apariencia de “burbujas” similar a los TNMV
- **Iso–hipointensos en FLAIR, con anillo hiperintenso circundante**
- Un tercio de los casos realza con contraste
- Algunos muestran calcificaciones

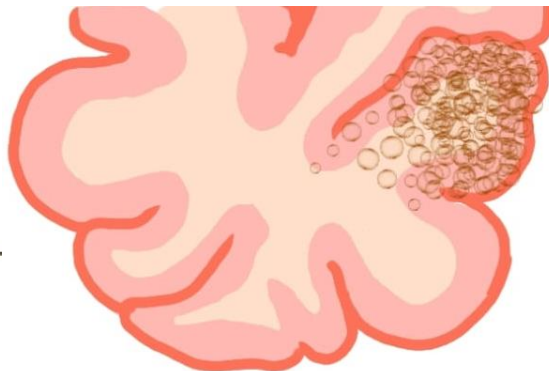


Figura 7. Esquema de la distribución de los DNET

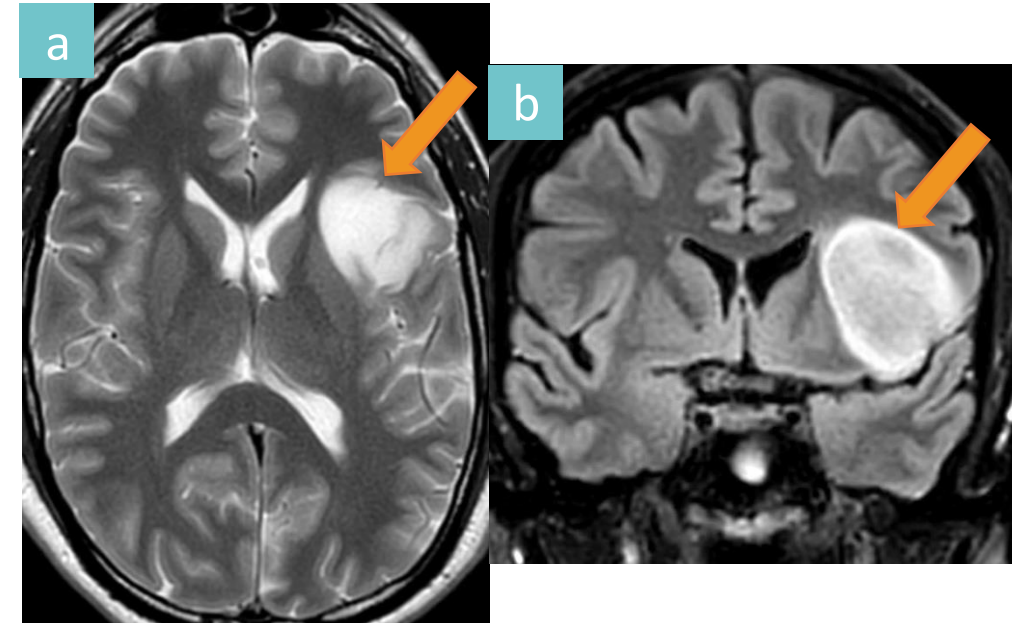


Figura 8. DNET del lóbulo frontal izquierdo. Lesión intraaxial sólida, de localización cortical, que se extiende hacia la sustancia blanca subcortical (flechas). Presenta hiperintensidad en T2 (a) y, en FLAIR T2, disminuye su intensidad de señal, conservando un anillo periférico hiperintenso (b). No se observa edema asociado ni efecto masa significativo.

Diagnóstico diferencial

Espacios perivasculares dilatados

Localización típica: región mesencéfalo-talámica y sustancia blanca subcortical del giro temporal anterosuperior.

Características radiológicas:

- **Distribución lineal** a lo largo del trayecto de vasos perforantes
- **Anulan la señal en FLAIR**

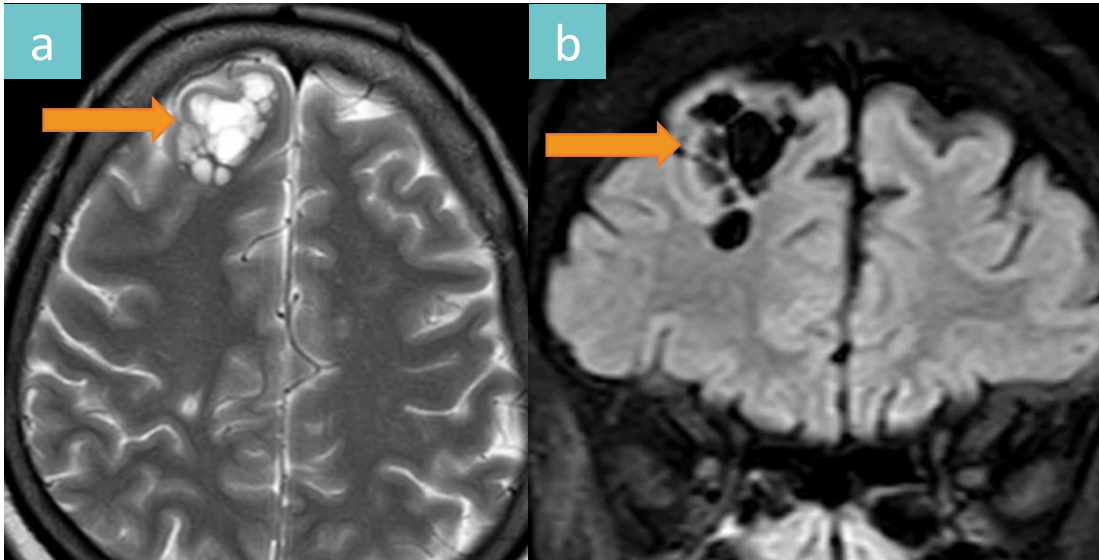


Figura 9. Espacios de Virchow Robin dilatados. Lesión multinodular en sustancia blanca yuxtacortical de lóbulo frontal izquierdo (flechas), hiperintensa en secuencia T2 (a) y que anula su señal en FLAIR T2 (b).

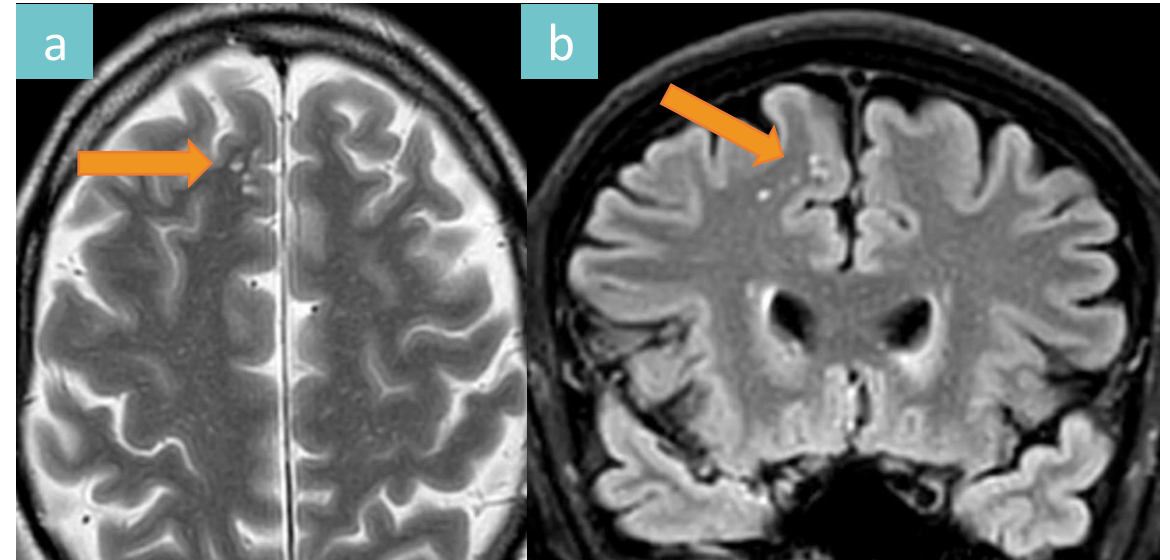


Figura 10. TNMV frontal izquierdo. Lesión multinodular en sustancia blanca yuxtacortical de lóbulo frontal izquierdo (flechas), hiperintensa en secuencia T2 (a) y persistencia de señal en FLAIR T2 (b).

Diagnóstico diferencial

Displasia cortical focal tipo II

Características radiológicas:

- **Engrosamiento cortical** focal
- Pérdida de diferenciación sustancia gris–blanca
- Patrón de sulcación anómalo
- **Signo del transmanto:** hiperintensidad lineal T2/FLAIR desde la corteza al ventrículo

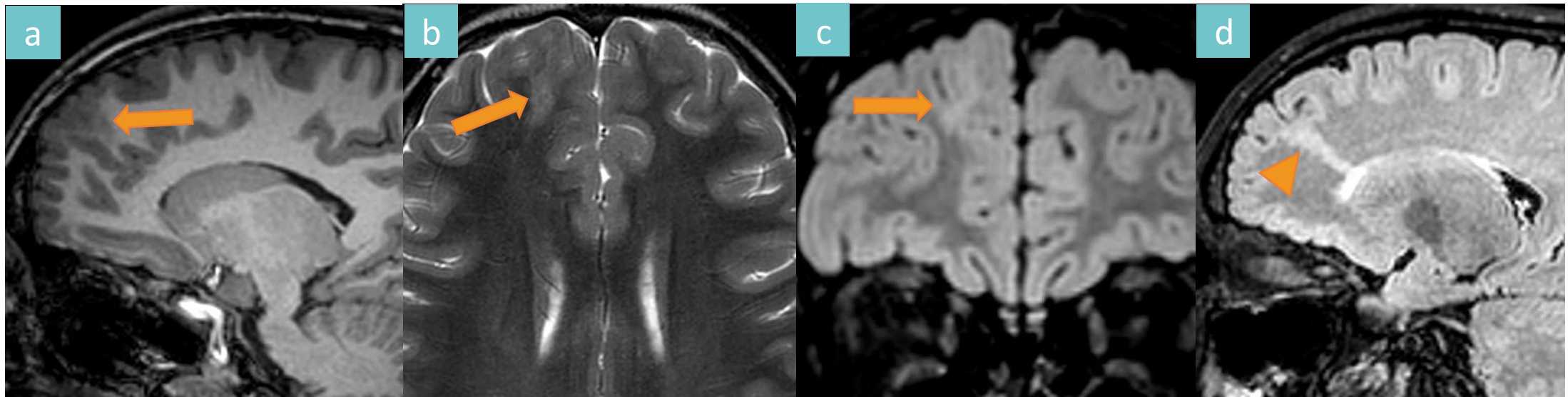


Figura 11. Displasia cortical focal tipo II. RM con secuencias T1 sagital (a), T2 axial (b), FLAIR T2 coronal (c) y FLAIR T2 sagital (d). Se observa engrosamiento cortical en el giro frontal superior derecho con pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y blanca (flechas). Se identifica un tracto lineal de alteración de señal que se extiende hasta el asta frontal del ventrículo lateral derecho (cabeza de flecha).

Diagnóstico diferencial

Ganglioglioma

Características radiológicas:

- Distribución cortical
- Dos patrones de presentación dominantes: lesión quística con nódulo mural sólido que realza con el contraste o masa sólida que se extiende por la corteza y con realce variable
- Suelen calcificar (35%)

→ Crecimiento lento con el tiempo

Gliomas de bajo grado

Pueden ser difíciles de diferenciar cuando los TNMV son grandes o los gliomas muy pequeños.

→ **Clave diagnóstica: crecimiento lento documentado con el tiempo**

→ Las secuencias de RM avanzada pueden ser de utilidad

Seguimiento



- Dado su comportamiento benigno y estabilidad en el tiempo, los TNMV no requieren tratamiento específico, pero sí un **seguimiento radiológico periódico para confirmar su estabilidad y descartar crecimientos atípicos**.
 - Se recomienda realizar un primer control con contraste a los 6–12 meses del diagnóstico inicial, seguido de revisiones a los 2–3 años y posteriormente a los 3–5 años.
 - En caso de que la lesión permanezca estable tras un control con contraste, los estudios de seguimiento pueden realizarse sin contraste, ya que el objetivo principal es verificar la ausencia de crecimiento o de cambios morfológicos.
-

Conclusiones

- Los TNMV constituyen una entidad **benigna**, recientemente reconocida y probablemente infradiagnosticada debido a su carácter **indolente** en la mayoría de los pacientes.
- Se localizan típicamente en la **unión cortico-subcortical** supratentorial, aunque también pueden aparecer en otras localizaciones como vermis y región paravermiana del cerebelo.
- Su apariencia en RM es la de lesiones **multinodulares** hipointensas en secuencias T1, **hiperintensas en secuencias T2, que no anulan su hiperseñal en FLAIR T2**, sin realce tras la administración de contraste y sin restricción a la difusión.
- Su correcta identificación en neuroimagen resulta fundamental para evitar errores diagnósticos y tratamientos innecesarios, ya que son consideradas **lesiones “no tocar”**.

Bibliografía

1. Huse JT, Edgar M, Halliday J, Mikolaenko I, Lavi E, Rosenblum MK. Multinodular and Vacuolating Neuronal Tumors of the Cerebrum: 10 Cases of a Distinctive Seizure-Associated Lesion. *Brain Pathology*. 2013 Sep;23(5):515–24. doi:10.1111/bpa.12035
 2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun 9;131(6):803–20. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
 3. Bale TA, Rosenblum MK. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: An update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Pathology*. 2022 Jul 25;32(4). doi:10.1111/bpa.13060
 4. Vlachos N, Lampros M, Alexiou GA, Styliara E, Xydis V, Voulgaris S, et al. Multinodular and Vacuolating Neuronal Tumors of the Cerebrum: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2025 Jan;193:1168–78. doi:10.1016/j.wneu.2024.12.007
 5. Calandrelli R, Mallio CA, Bernetti C, Pilato F. Multinodular and Vacuolating Neuronal Tumors: Imaging Features, Diagnosis, and Management Challenges. *Diagnostics*. 2025 Jan 31;15(3):334. doi:10.3390/diagnostics15030334
 6. Thom M, Liu J, Bongaarts A, Reinten RJ, Paradiso B, Jäger HR, et al. Multinodular and vacuolating neuronal tumors in epilepsy: dysplasia or neoplasia? *Brain Pathology*. 2018 Mar 19;28(2):155–71. doi:10.1111/bpa.12555
 7. Lecler A, Bailleux J, Carsin B, Adle-Biassette H, Baloglu S, Bogey C, et al. Multinodular and Vacuolating Posterior Fossa Lesions of Unknown Significance. *American Journal of Neuroradiology*. 2019 Sep 26;40(10):1689–94. doi:10.3174/ajnr.A6223
 8. Frazzini V, Mathon B, Shor N, Nichelli L, Bielle F, Navarro V. The Mickey Mouse's hand sign in brain MRI points out multinodular and vacuolating neuronal tumors in mesial temporal lobe structures. *J Neurooncol*. 2025 May 11;173(1):217–23. doi:10.1007/s11060-025-04962-w
 9. Lecler A, Broquet V, Bailleux J, Carsin B, Adle-Biassette H, Baloglu S, et al. Advanced multiparametric magnetic resonance imaging of multinodular and vacuolating neuronal tumor. *Eur J Neurol*. 2020 Aug 22;27(8):1561–9. doi:10.1111/ene.14264
 10. Gül B, Korkmazer B, Karaman AK, Kizilkiliç EK, Aykan ME, Özkara Ç, et al. Differentiation of multinodular and vacuolating neuronal tumor and dysembryoplastic neuroepithelial tumor based on MRI. *Turk J Med Sci*. 2025 Apr 17;55(2):443–50. doi:10.55730/1300-0144.5988
-