

Gangliocitoma Displásico de Cerebelo

ENFERMEDAD de LHERMITTE - DUCLOS

Autor: *Dr. Enrique Orrego Puelles.
Coautores: *Dr. Hugo Heinicke Yáñez .
**Dr. Alfonso Chang Koo Sen
**Dr. Carlos Barrionuevo Cornejo.
**Dr. Sandro Casavilca Zambrano

*Departamento de Neurocirugía Oncológica. INEN.
**Departamento de Patología Oncológica. INEN.

RESUMEN

Describimos hallazgos clínicos, radiológicos y patológicos en un paciente de 31 años de edad con Enfermedad de Lhermitte-Duclos. En un periodo de dos meses, el paciente desarrolló una rápida progresión de síntomas cerebelosos e hipertensión intracraneana. La Resonancia Magnética de cerebro mostró un proceso expansivo con un patrón estriado en el hemisferio cerebeloso derecho, hipointenso en T1, hiperintenso en T2 y sin captación de contraste.

Se realizó resección subtotal de la lesión (12-03-1998). El examen histológico demostró reemplazo de la capa granular interna por células displásicas ganglionares inmersas en una sustancia pobremente fibrilar. Las células ganglionares y la sustancia fibrilar fueron positivas para sinaptofisina y neurofilamento y negativo para proteína ácida glial fibrilar, se diagnosticó Enfermedad de Lhermitte-Duclos o Gangliocitoma displásico de cerebelo.

El paciente estuvo asintomático durante ocho años, con estudios de RM cerebral de control anual que no mostraban recurrencia. En abril-2006 presentó sintomatología de incoordinación cerebelosa y una RM cerebral de abril-2006 evidenció crecimiento de la folia del cerebelo derecho, con efecto de masa y desplazamiento del tronco cerebral; fue reoperado (resección subtotal) en otra institución y actualmente se encuentra asintomático; tiene una RM de control postoperatorio que muestra estructuras en fosa posterior en línea media sin efecto compresivo ni edema.

Algunos autores piensan que esta enfermedad se trataría de una condición hamartomatosa del cerebelo. Un proceso degenerativo con inflamación puede ser responsable para la expansión de la lesión hasta convertirse en sintomático.

Palabras claves: *Enfermedad de Lhermitte-Duclos. Síndrome de Cowden. Gangliocitoma. Hamartoma. Displasia.*

ABSTRACT

We describe the clinical, radiological, and pathologic findings of a thirty-one-old male with Lhermitte-Duclos disease. Over a two-month period, the patient developed an unusual rapid progression of cerebellar symptoms and intracranial hypertension. The MRI revealed a right hemispheric cerebellar mass with striated pattern, which was hypointense in T1, hyperintense in T2, and non-enhancing with gadolinium. The lesion was almost subtotally removed (March-1998). The histological examination showed replacement of the internal granular layer by dysplastic ganglionic cells immersed in a loose fibrillary substance. Both, the ganglionic cells and the fibrillary substance were positive for synaptophysin and neurofilament, and negative for glial acidic fibrillary protein.

In april-2006, the patient developed sintomatology of progresion of cerebellar symptoms and intracranial hypertension, and the MRI of control, revealed recurrence of disease; then was almost subtotally removed in other institution.

The pathogenesis of this disease is unknown It is mostly considered a hamartomatous condition of the cerebellum. A degenerative process involving degeneration and swelling may be responsible for the expansion of the lesion until it becomes symptomatic.

Key words: *Lhermitte-Duclos disease. Cowden Syndrome. Dysplasia. Gangliocytoma. Hamartoma.*

INTRODUCCIÓN

En 1920, Lhermitte y Duclos reportaron una anomalía del cerebelo caracterizado por la pérdida de su arquitectura (1), el cual ha sido llamado como Enfermedad de Lhermitte-Duclos (ELD). Los hallazgos más significativos de esta lesión incluyen el reemplazo de la capa granular por neuronas ganglionares displásicas, pérdida de células de Purkinje y mielinización de la capa molecular. La enfermedad de Lhermitte-Duclos es considerada por la mayoría de patólogos como una displasia congénita o condición hamartomatosa. Bielchowsky y Simonds postularon que se trataba de una malformación congénita (2). Clínicamente, la enfermedad progresa en forma lenta. Los hallazgos más significativos en Resonancia Magnética (RM) de cerebro (3, 4, 5, 6), corresponden a folia agrandada y apariencia estriada de un hemisferio cerebeloso. La asociación de ELD con el síndrome de Cowden (SC) es considerado como facomatosis (7).

Hasta 1984 se habían publicado 37 casos en la literatura mundial, de los cuales 13 habían ingresado a resección quirúrgica y en 20 casos el diagnóstico se realizó en el postmortem, actualmente ya se han reportado 107 casos a nivel mundial; no se había precisado aún la naturaleza neoplásica o displásica de la lesión. La confusión debido a la naturaleza del proceso hizo que recibiera una variedad de nombres como: "Purkinjoma", "Gangliocitoma displásico", "Ganglioneuroma", "Hamartoma de cerebelo" y "Enfermedad de Lhermitte-Duclos".

Se trata de una enfermedad sin potencial neoplásico obvio y el único tratamiento efectivo es la resección quirúrgica. Nosotros reportamos los hallazgos clínicos, radiológicos, operatorios y patológicos en un paciente con enfermedad de Lhermitte-Duclos sometido a tratamiento quirúrgico y hacemos revisión de la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Comunicación del caso

Hallazgos clínicos, radiológicos y operatorios: Paciente de 31 años de edad, sexo masculino, admitido en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el mes de marzo de 1998.

Tenía un tiempo de enfermedad de dos meses. Inició con disminución de la agudeza visual; un mes antes se agregó náuseas, mareos, cefalea y alteración de la marcha. A su ingreso se encontró a un paciente despierto, lúcido, orientado, papiledema bilateral, nistagmo horizontal, incoordinación cerebelosa derecha y marcha atáxica.

La Tomografía Cerebral (TAC) mostró una masa hipodensa en cerebelo derecho, de bordes mal definidos, sin captación de contraste, con efecto de masa y desviación de la línea media, comprimía el cuarto ventrículo y producía hidrocefalia obstructiva.

La RM de cerebro evidenció una masa de 6 cm en cerebelo derecho, hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y no captadora de gadolinio, con efecto de masa sobre el cuarto ventrículo, más hidrocefalia (Fig. 1). Preliminarmente se sospechaba de un astrocitoma de bajo grado.

Operación: se realizó una craneotomía suboccipital derecha, se abrió la duramadre que se encontraba tensa, se observó una estructura anormal del cerebelo y cuando se procedió a su resección quirúrgica, el tejido era de consistencia dura, escasamente vascularizado, se realizó una resección subtotal de la lesión.



Figura 1.- La RM en T1 muestra una masa hipointensa en el hemisferio cerebeloso derecho, con pérdida de la folia y apariencia estriada (flechas). El cuarto ventrículo está comprimido y desplazado hacia la izquierda (cabezas de flecha). En la parte superior el corte axial y en la inferior el corte sagital.

En el postoperatorio, sólo había una discreta incoordinación cerebelosa derecha que mejoró cuatro semanas después.

El paciente estuvo asintomático durante ocho años, con estudios de RM cerebral de control anual que no mostraban recurrencia. En abril-2006 presentó sintomatología de incoordinación cerebelosa y una RM cerebral evidenció crecimiento de la folia del cerebelo derecho, con efecto de masa y desplazamiento del tronco cerebral; fue reoperado (resección subtotal) en otra institución y actualmente se encuentra asintomático; tiene una RM de control postoperatorio que muestra estructuras en fosa posterior en línea media sin efecto compresivo ni edema.

Hallazgos Patológicos: El examen macroscópico mostró una masa pálida, no encapsulada circunscrita de 6 cm, que se unía con imprecisión al tejido cerebeloso adyacente. Las muestras de tejido se pusieron en parafina y fueron coloreados en Hematoxilina y Eosina (H y E) en forma rutinaria.

La inmunohistoquímica incluyó sinaptofisina (SIN), neurofilamento (NF) y proteína glial ácida fibrilar (PGAF). La detección de la reactividad inmune se llevó a cabo con la técnica estándar de inmunoperoxidasa avidina-biotina.

Histológicamente la capa granular interna del cerebelo estaba reemplazada completamente por neuronas ganglionares displásicas inmersas en una sustancia fibrilar edematosa (Fig. 2A). Estas células eran variables en tamaño y se encontraban distribuidas en forma desordenada. La mayoría de sus núcleos eran vesiculares con un nucleolo grande. La sustancia Nissl era gruesa y marginal (Fig. 2B). Células degeneradas y picnóticas se observaban con frecuencia. Las neuronas ganglionares y la sustancia fibrilar fueron positivas para sinaptofisina, y neurofilamento (Figs. 3A, 3B) y negativo para PGAF.

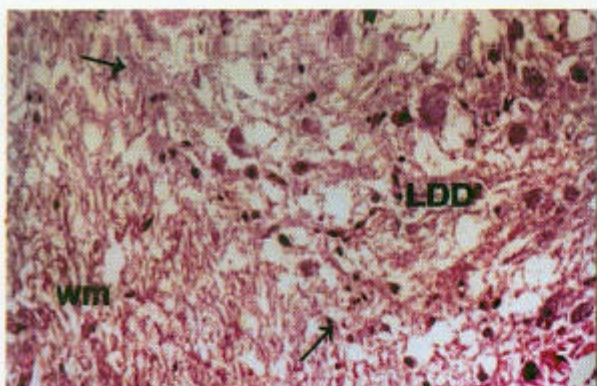


Figura 2A.- Las flechas indican la lesión (LDD) compuesta de neuronas ganglionares displásicas de diferentes tamaños y distribuidas al azar dentro de la escasa sustancia fibrilar. Los márgenes de la lesión no se distinguen con la sustancia blanca (wm) cerebelosa. (HE, 20X).

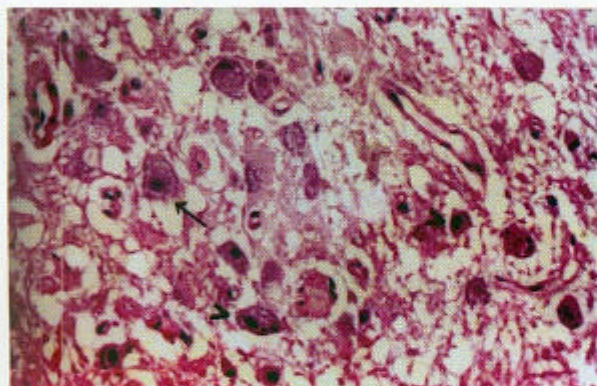


Figura 2B.- Las grandes neuronas ganglionares displásicas muestran núcleo vesicular, nucleolo prominente y sustancia de Nissl marginal (flechas). Células de tamaño intermedio a pequeñas también fueron observadas, algunas de ellas son picnóticas (cabezas de flechas). La sustancia fibrilar aparece edematosa. (HE, 40X).

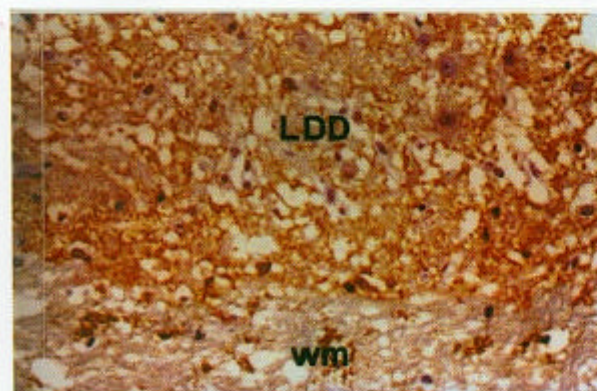


Figura 3A.- Las neuronas ganglionares displásicas y la sustancia fibrilar de la lesión (LDD) son positivas para sinaptofisina. La sustancia blanca (wm) profunda del cerebelo es esencialmente negativa para sinaptofisina. (avidina-biotina inmunoperoxidasa, 20X).

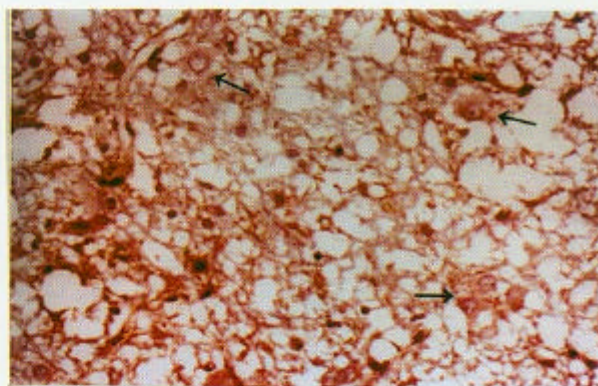


Figura 3B.- Las neuronas ganglionares displásicas y la sustancia fibrilar de la lesión son también positivas para neurofilamento. Se nota la apariencia edematosa y neuronas ganglionares degeneradas (flechas). (avidina-biotina inmunoperoxidasa, 20X).

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Lhermitte-Duclos es una rara anomalía caracterizada por pérdida de folia en el hemisferio cerebeloso. Previamente se han publicado 107 casos (8). Histológicamente, la lesión mostró un reemplazo de la corteza cerebelosa por neuronas ganglionares originadas en la capa granular. Generalmente se diagnostica durante la vida adulta. Raramente, está descrito a temprana edad, como el caso reportado en un recién nacido por Roesman (9), el de un niño de un año de edad, Vieco (10) y un niño de siete años, Da Silva (11).

Los síntomas más frecuentes son de hipertensión endocraneana, por hidrocefalia secundaria a obstrucción del drenaje de líquido cerebrospinal (11). Otros signos incluyen el compromiso del hemisferio cerebeloso, ataxia, dismetría (12), signos vestibulares (13), tinitus (14) e hipotensión ortostática (15). El presente caso mostró síntomas de hipertensión endocraneana y disfunción cerebelosa.

Sabin (16), Reeder (17) y Milbouw (3) en 1988, reportaron el primer caso de ELD estudiado con RM. Fallito (18), comunicó otro caso diagnosticado previamente por RM. Carter (19), remarcó la importancia del "girus" en RM. Ashley (20), describió la no captación de contraste en esta enfermedad. Clásicamente el diagnóstico por RM no es patognomónico, se encuentran los hemisferios cerebelosos agrandados, patrón estriado y pérdida de la folia, hipointenso en T1, hiperintenso en T2 y sin captación de gadolinio (3, 6). Aquellas características fueron notificados en nuestro caso. La RM es altamente confiable para el diagnóstico de la ELD, por tanto una biopsia pre operatoria no es necesaria (21, 22). La RM es importante no sólo para diagnóstico, sino también para planear la resección quirúrgica total o subtotal (6). En RM, variantes vascularizadas de la ELD han sido descritos por Ortiz (23), Awwad (24) e Ishizaki (25).

En un estudio de RM de cerebro, la tríada, hipointensidad en T1, hiperintensidad en T2 y no captación de gadolinio también fue reportado en gangliogliomas (26). La TAC cerebral tiene menos sensibilidad que la RM para el diagnóstico de ELD. Otras lesiones asociadas pueden encontrarse como siringomielia, siringobulbia (27), hernia de amígdalas cerebelosas (28) y en un caso se encontró un astrocitoma coexistiendo con la ELD (29). Ninguna otra anomalía del sistema nervioso central ha sido reconocida en el presente caso.

Histológicamente la ELD se caracteriza por neuronas ganglionares displásicas reemplazando la capa granular, ausencia de células de Purkinje y mielinización de la capa molecular (1). Cuadros histológicos similares fueron notificados en nuestro caso. In vitro la ausencia de proliferación celular fue descrita en un caso de ELD por Meyer (30). El aspecto maduro de las células y la ausencia de mitosis en el presente caso están a favor con tal observación. Se ha observado diferencias ultraestructurales significativas entre las células ganglionares del ganglioglioma y la ELD (31). Neuronas anormales grandes y pequeñas han sido descritas en ELD (32, 33). Tal vez estas observaciones indican un posible proceso degenerativo. En el presente caso, los hallazgos histológicos, pueden también reflejar un posible proceso degenerativo.

Pensamos que el edema intracelular e intersticial, desempeñan un importante rol en el crecimiento de la lesión.

La reactividad positiva para sinaptofisina (SIN) y neurofilamento (NF) han sido reportados en neuronas anormales de la ELD (34). La sobreexpresión del NF en estas células puede estar relacionada con la hipertrofia, con el agrandamiento axonal y con la mielinización de fibras paralelas en la capa molecular (35).

En nuestro caso las neuronas ganglionares fueron positivas para SIN y NF y la sustancia blanca del cerebelo fue positiva para la proteína ácida glial fibrilar (PAGF).

Ambler (36) en 1969, reportó el primer caso familiar de ELD asociado con el síndrome de Cowden (SC). Más tarde una fuerte asociación entre la ELD con el SC ha sido bien establecida. Paedberg (37) en 1991 reconoció esta asociación en dos pacientes. El mismo año 1991, King (38) reportó un tercer caso. En 1994, Rimbau (7) describió otra asociación, la cual fue considerada como un nuevo tipo de facomatosis. Wells (39), en 1994 reportó un caso de ELD con SC en una mujer de 16 años de edad.

En 1995, Lindboe (40) reportó el caso de un paciente de 43 años con ELD y un gigantesco meningioma que posteriormente desarrolló síndrome de Cowden. En 1998, Chapman (41) encontró un caso de ELD/SC con fibroma esclerótico. Cerca de 24 casos de ELD/SC se han publicado (42, 43, 44, 45). La línea germinal de mutación del gen TNEP/MMAC1, un gen supresor del tumor, fue notado en un caso ELD/SC, con miembros familiares sin ELD (46). Casos adicionales de ELD/SC con mutaciones en el gen TNEP han sido reportados (47, 48, 49, 50, 51, 52). Nuestro paciente no mostró cuadro de SC, pero continúa bajo control y seguimiento.

En el presente caso el rápido desarrollo clínico con un tiempo de enfermedad de dos meses es único. Este paciente debería haber presentado una instalación lenta de los síntomas por varios años antes de ser sintomático.

La rápida evolución de los síntomas de tres meses, en un adulto ha sido reportado por Rainov (12).

Daum (53) en 1967, reportó un caso de ELD con exitoso tratamiento quirúrgico. Otros autores también han reportado buenos resultados con tratamiento quirúrgico (12, 27, 54, 55). Un diagnóstico no sospechado o el desconocimiento de esta rara enfermedad puede ser la causa de una resección quirúrgica incompleta. En el presente caso, sin embargo la lesión fue casi totalmente resecada.

Hashimoto (56) en 1997, describió un caso de ELD incompletamente resecado que inicialmente fue diagnosticado como astrocitoma.

Al momento de la publicación de este artículo, el paciente no ha presentado recurrencia a siete años de seguimiento, controlado con estudios de RM de cerebro.

Reznik (57) en 1984, describió un caso de ELD sometido a resección quirúrgica, con buenos resultados y con una vida aparentemente normal después de cuatro años de la operación.

Sin embargo, sabemos de pacientes que presentaron recurrencia después de ocho y 20 años de la operación (58). En el presente caso la recurrencia se produjo después de ocho años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lhermitte J, Duclos P. A diffuse ganglioneuron of the cerebellar cortex. *Bull Assoc franc Cancer*. 1920; 9: 99-107.
2. Bielchowsky M, Simons A. Ueber diffuse hamartome (ganglioneurome) des kleinhirns und ihre genese. *J Psychol Neurol* 1930; 41: 1-5.
3. Milbouw G, Born JD, Martin D, Collignon J, et al. Clinical and radiological aspects of dysplastic gangliocytoma Lhermitte-Duclos disease: a report of two cases with review of the literature. *Neurosurgery* 1988; 22: 124-128.
4. Meltzer CC, Smirniotopoulos JG, Jones RV. The striated cerebellum: an MR imaging sign in Lhermitte-Duclos disease (dysplastic gangliocytoma). *Radiology* 1995; 194: 699-703.
5. Siddiqi SN, Fehlings MG. Lhermitte-Duclos disease mimicking adult-onset aqueductal stenosis. Case report. *J Neurosurg* 1994; 80:1095-1098.
6. Huicelle P, Dooms G, Vermoden . Lhermitte-Duclos disease. A case report. *J Neuroradiol* 1994; 21: 40-45.
7. Rimbau J; Isamat F. Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum (Lhermitte-Duclos disease) and its relation to the multiple hamartoma syndrome (Cowden disease). *J Neurooncol* 1994; 18: 191-197.
8. Pirote B, Goldman S, Baleriaux D, et al. Fluorodeoxyglucose and methionine uptake in Lhermitte-Duclos disease: case report. *Neurosurgery* 2002; 50: 404-407.
9. Roesman U, Wongmongkolrit T. Displastic gangliocytoma of cerebellum in a newborn. *J Neurosurg* 1984; 60: 845-847.
10. Vieco PT, Del Carpio-O' Donovan R, et al. Dysplastic gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease): CT and MR imaging. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 366-369.
11. Da Silva AA, Banerjee T, Coimbra RL. Lhermitte-Duclos disease (cerebellar gangliocytoma). *South Med J*. 1996; 89: 1208-1212.
12. Rainov NG, Holzhausen HJ, Burkert W. Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum (Lhermitte-Duclos disease). *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97: 175-180.
13. Lejeune JP, Blond S, Dupard T, et al. Lhermitte-Duclos disease. A propos of a case. *Neurochirurgie* 1987; 33: 408-411.
14. Lobo CJ, Mehan R, Murugasu E, et al. Tinnitus as the presenting symptom in a case of Lhermitte-Duclos disease. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 464-465.
15. Ruchoux MM, Gray F, Gherardi R, et al. Orthostatic hypotension from a cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease). Case Report. *J Neurosurg* 1986; 65: 245-248.
16. Sabin HI, Lidov HG, Kendall BE, et al. Lhermitte-Duclos disease (displastic gangliocytoma): a case report with CT and MRI. *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 93: 149-153.
17. Reeder RF, Sauders RL, Robert DW, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and treatment of Lhermitte-Duclos disease (displastic gangliocytoma of the cerebellum). *Neurosurgery* 1988; 23: 240-245.

18. Faillot T, Sichez JP, Brault JL, et al. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic gangliocytoma of the cerebellum). Report of a case and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 105: 44-49.
19. Carter JE, Merren MD, Swann KW. Preoperative diagnosis of the Lhermitte-Duclos disease by magnetic resonance imaging. Case report. *J Neurosurg* 1989; 70: 135-137.
20. Ashley DG, Zee CS, Chandrasoma PT, et al. Lhermitte-Duclos disease: CT and MRI findings. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 984-987.
21. Kulkarnakorn K, Awwad EE, Levy E, et al. MRI in Lhermitte-Duclos disease. *Neurology* 1997; 48: 725-731.
22. Grand S, Pasquier B, Le Bas JF, et al. Case report: magnetic resonance imaging in Lhermitte-Duclos disease. *Br J Radiol* 1994; 67: 902-905.
23. Ortiz O, Bloomfield S. Vascular contrast enhancement in Lhermitte-Duclos disease: case report. *Neuroradiology* 1995; 37: 545-548.
24. Awwad EE, Levy E, Martin DS, et al. Atypical MR appearance of Lhermitte-Duclos disease with contrast enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1719-1720.
25. Ishizaki K, Daita G, Yonemasu Y. Hypervascularity in Lhermitte-Duclos disease, case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997; 37: 403-406.
26. Hashimoto M, Fujimoto K, Shinoda S, et al. Magnetic resonance imaging of ganglion cell tumors. *Neuroradiology* 1993; 35: 181-183.
27. Roski RA, Roesmann U, Spetzler RF. Clinical and pathological study of dysplastic gangliocytoma. Case report. *J Neuroradiol* 1981; 55: 318-321.
28. Wolansky LJ, Malantich GP, Heary R, et al. Preoperative MR diagnosis of Lhermitte-Duclos disease: case report with associated enlarged vessel and syrinx. *Surg Neurol* 1996; 45: 470-475.
29. Domingo Z, Fisher-Jeffes ND, De Villiers JC. Malignant occipital astrocytoma in a patient with Lhermitte-Duclos disease. *Br J Neurosurg* 1996; 10: 99-102.
30. Meyer JS, Marchosky JA, Hickey WF. Cell kinetic classification of tumors of the nervous system by DNA precursor labeling in vitro. *Hum Pathol* 1993; 24: 1357-1364.
31. Ferrer I, Marti E, Gulionnet N, et al. Studies with the Golgi method in central gangliogliomas and dysplastic gangliocytoma of the cerebellum. *Histol Histopathol* 1990; 5: 329-336.
32. Beuche W, Wickboldt J. Lhermitte-Duclos disease: its minimal lesions: microscope data and CT findings. *Clin Neuropathol* 1983; 2: 163-170.
33. Prichet PS, King TI. Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum: an ultrastructural study. *Acta Neuropathol* 1978; 2: 1-5.
34. Papierz W, et al. Immunohistochemical study in two cases of dysplastic gangliocytoma of cerebellum. *Folia Neuropathol* 1994; 32: 233-235.
35. Yachnis AT, Trojanowski JQ, Memmo M, et al. Expression of neurofilament proteins in the hypertrophic granule cell of Lhermitte-Duclos disease: an explanation for the mass effect and the myelination of parallel fibers in the disease state. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988; 47: 206-216.
36. Ambler M, Pogacar S, Sidman R. Lhermitte-Duclos disease (granule cell hypertrophy of the cerebellum) pathological analysis of the first familial cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1969; 28: 622-647.
37. Padberg GW, Schot JD, Vielvoje GJ, et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: are single phakomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 517-523.
38. King MA, Coyne TJ, Spearrit DJ, et al. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: a third case. *Ann Neurol* 1992; 32: 112-113.
39. Wells GB, Lasner TM. Lhermitte-Duclos disease and Cowden Syndrome in an adolescent patient. Case report. *J Neurosurg* 1994; 81: 133-136.
40. Lindboe CF, Helseth E, Myhr G. Lhermitte-Duclos disease and giant meningioma as manifestations of Cowden's disease. *Clin Neuropathol* 1995; 14: 327-330.
41. Chapman MS, Perry AB. Cowden's Syndrome, Lhermitte-Duclos disease and sclerotic fibroma. *Am J Dermatopathol* 1988; 20: 413-416.
42. Thomas DW, Lewis MA. Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden disease. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 24: 369-371.
43. Kodousek R, Voyacek K, Houdek M, et al. Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum. *Cesk Pathol* 1996; 32: 89-96.
44. Yuasa H, Mokishita T. Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden's disease, case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997; 37: 697-700.
45. Amagasa M, Yuda F, Tsunoda T, Sato S. Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden disease. *Brian tumor Pathol* 1997; 14: 63-69.
46. Iida S, Tanaka Y. A heterozygous frameshift mutation of PNET/MMAC1 gene in a patient with Lhermitte-Duclos disease - only the mutated allele was expressed in the cerebellar tumor. *Int J Mol Med* 1998; 1: 925-929.
47. Braud AC, de Rocquancourt A, Marty M, et al. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease, markers of breast carcinoma: report of two patients. *Ann Oncol* 1999; 10: 1241-1243.
48. Koch R, Scholz M, Nelen MR, et al. Lhermitte-Duclos disease as a component of Cowden's syndrome, case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1999; 90: 776-779.
49. Murata J, Tada M, Sawamura Y, et al. Dysplastic gangliocytoma associated with Cowden's disease: report of a case and review of the literature for the genetic relationship. *J Neurooncol* 1999; 41: 129-136.
50. Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: characterization of a new phakomatosis. *Neurosurg* 2000; 46: 371-386.
51. Sutphen R, Diamon TR. Severe Lhermitte-Duclos disease with unique germline mutation of PTEN. *Am J Med Genet* 1999; 82: 290-293.
52. Choudhury AR. Pre-operative magnetic resonance imaging in Lhermitte-Duclos disease. *Br J Neurosurg* 1990; 4: 225-229.
53. Daum MS, Billet MR, Janau J, et al. Diffuse ganglioneuroma of the cerebellar cortex (Lhermitte-Duclos disease) operated on successfully. *Neurochirurgie* 1967; 13: 665-671.
54. Leech RW, Christopherson LA, Gilbertson RL. Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum. Case report. *J Neurosurg* 1977; 47: 609-612.
55. Di Lorenzo N, Lunardi P, Fortuna A. Granulomolecular Hypertrophy of the cerebellum. Case report. *J Neurosurg* 1984; 60: 644-646.
56. Hashimoto H, Ida J, Masui K, et al. Recurrent Lhermitte-Duclos disease. Case report. *Neurol Med Chir* 1997; 59: 88-94.
57. Reznik M, Schoenen J. Lhermitte-Duclos disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983; 59: 88-94.
58. Stapleton SR, Wiljins PR, Bell BA. Recurrent dysplastic cerebellar gangliocytoma presenting with subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1992; 6: 153-156.