

Linfomatosis intravascular cerebral como causa de demencia rápidamente progresiva. Reporte de un caso

Cerebral intravascular lymphomatosis as cause of subacute dementia. Report of a case

Paula Jiménez P.¹, Oscar Jiménez L.², y Pía García F.¹

Cerebral Intravascular Lymphomatosis is a type of non Hodgkin Lymphoma, generally composed with B cells, its occurrence is infrequent, clinically progressive and has a fatal course. Vascular damage is related with tumoral infiltration and small caliber occlusion, with results in multi infarcts. Neurological symptoms and signs are frequently the first clinical manifestation, which include sub acute encephalopathy, cognitive impairment, delirium, aphasia, hemiparesis, visual disturbances, paraplegia, paresthesia and cranial nerves involvement. MRI shows images of vasculitis from CNS. Cerebral Intravascular Lymphomatosis must be considered in differential diagnosis of rapid and subacute dementias, and clinical cases with small vessel recurrent multi infarct of unusual etiology. We present the clinical case of a patient with rapid progressive dementia and systemic disease manifestation. The CNS involvement was characterized as a subacute encephalopathy, with confusion and agitation, seizures, motor disturbances, bilateral plantar extensor reflexes and cerebellar signs. The clinical symptomatic course was progressive, with weight loss and fluctuant fever. The patient had a fatal course after he was treated with Methylprednisolone. Postmortem pathologic examination revealed a diffuse non Hodgkin lymphoma of B cells, intravascular variant, with brain compromise, cerebellum, suprarenal glands, pancreas, myocardium, thyroid gland, lung kidney and the liver.

Key words: Intravascular lymphomatosis, subacute dementia, CNS vasculitis.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2013; 51 (1): 32-37

Introducción

La linfomatosis intravascular es un tipo de Linfoma no Hodgkin generalmente de células B de presentación infrecuente^{1,2}. La localización angiocéntrica de las células neoplásicas linfocitoculares se traduce en infiltración y destrucción de los vasos sanguíneos, los cuales son rodeados por

infiltrados pleomórficos y granulomas. El daño vascular puede determinar múltiples pequeños infartos por oclusión destructiva de vasos de pequeño calibre. Las manifestaciones neurológicas, que pueden ser la forma de presentación inicial o la manifestación clínica predominante de la enfermedad¹, pueden estar presentes en alrededor de un 20% de los pacientes. Conocida también como an-

Recibido: 22/10/2012
Aceptado: 28/03/2013

Conflictos de interés: Ninguno; Fuentes de financiamiento: Ninguno.

¹ Médico neurólogo Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

² Médico neurólogo Clínica Alemana de Temuco.

gioendoteliomatosis hasta el año 1985, se demostró a través de estudios de inmunohistoquímica proliferación de células neoplásicas linfoides más que células endoteliales dentro del lumen de los vasos comprometidos. Las células tumorales reaccionan positivamente a los antígenos asociados a linfocitos B como CD19, CD20, CD22 y CD79-a³. La mayoría de los casos de linfomatosis intravascular son diagnosticados post-mortem^{3,4}. Sin intervención terapéutica, el compromiso neurológico es rápidamente progresivo e inevitablemente fatal¹. La serie más numerosa de linfomatosis intravascular publicada, revisa 66 casos⁴, de los que un 73% fueron diagnosticados por necropsia. La edad media de presentación fue de 61 años con una predominancia por el género masculino (2:1). Las manifestaciones neurológicas suelen ser la forma de presentación del linfoma, acompañadas de alteraciones cutáneas^{3,4}, habitualmente en ausencia de evidencia hematológica, incluso en estudios biológicos de médula ósea². El compromiso del SNC se expresa en un amplio espectro de anomalías, que incluyen encefalopatía progresiva de perfil subagudo¹⁻⁴, manifestada como síndrome confusional o demencia rápidamente progresiva asociada a cefalea, focalidad neurológica, crisis convulsivas, afasia, hemiparesia, ataxia, trastorno visual, paraplejía, parestesias, y compromiso de pares craneanos. Las imágenes por Resonancia magnética muestran múltiples áreas de señal anormal en T2 en la corteza y sustancia blanca subcortical, por multi infartos, traducción de la oclusión de pequeñas arterias, capilares y vénulas. Éstos hallazgos neuro radiológicos son inespecíficos y compartidos con otras vasculitis del SNC⁵.

El objetivo de esta presentación es ser un aporte en la mirada del neurologo clínico frente a un escenario de una demencia rápidamente progresiva no prionica. La linfomatosis intravascular cerebral es una condición, cuyo diagnóstico es habitualmente *post-mortem*, en autopsia por la bajísima frecuencia de sospecha clínica.

Caso Clínico

Paciente de 61 años, sexo masculino, casado, comerciante, laboralmente activo con antecedentes de

tabaquismo crónico suspendido hace 10 años y hábito etOH ocasional. Ingresó al hospital de Temuco con historia de 2 meses de baja peso 10-15 kg, fiebre fluctuante y síndrome confuso-demencial. Sus signos vitales eran: Presión arterial: 151/84 mm Hg; Pulso: 122 por min ritmo regular; temperatura axilar 37 °C; eupneico; Sat: 95% con O₂ ambiental. Al examen neurológico: confuso, agitado y agresivo. Ausencia de signología meníngea y flapping negativo. Fondo de ojos normales, campo visual conservado, oculomotilidad normal, sin nistagmus espontáneo, resto de pares craneanos normales. Al examen motor sólo destacaba arreflexia miotática de EEII con reflejos cutáneo plantares indiferentes. Examen cerebeloso normal.

Entre los exámenes de laboratorio destaca (anexo 1): Hemograma con bicitopenia: anemia normocítica normocrómica (Hemoglobina: 9,9 g/dl) con plaquetopenia discreta (recuento: 106.000 x mm³), VHS: 74 mm/h; Fosfatasas alcalinas: 269 U/L (40-150); LDH: 417 U/L (110-210); Beta 2 microglobulina: 6,09 mg/l (1-3), Elisa para VIH negativo. TAC cerebral mostró imagen de abiotrofia difusa moderada e hipodensidad única de sustancia blanca frontoparietal izquierda (Figura 1). LCR sin células, proteínas: 59 mg% y glucorraquia: 44 mg% (glicemia plasmática simultánea: 79 mg%). Cultivo bacteriano negativo. Durante la hospitalización se descartó razonablemente encefalopatía tóxica y/o metabólica. Se solicitó hemograma, perfil bioquímico completo, exámenes de orina, amoníaco en sangre, Radiografía y TAC de tórax, ecografía abdominal y pelviana. Con el fin de complementar con estudio de neoplasia oculta se solicitó antígeno prostático específico, endoscopia digestiva alta, resultando esta última con várices esofágicas grado I y gastropatía hipertensiva. Tras dos semanas fue dado de alta en relativas buenas condiciones, con indicación de control ambulatorio.

Reingresa luego de una semana, por compromiso de conciencia y fiebre: 37,5°C. Al examen alerta, confuso, ausencia de signología meníngea. Reflejos cutáneo plantares extensores bilaterales y dismetría bilateral. Se realizó TAC cerebral que mostró hipodensidades cerebelosas bilaterales y pequeñas lesiones hipodensas cortico-subcorticales (Figura 2). Evoluciona con paraparesia flácida,

arreflexia miotática, cutáneo plantar extensor bilateral y presentó dos crisis convulsivas generalizadas.

Se repitió punción lumbar con 10 leucocitos: 99% mono nucleares; proteínas: 98,7 mg%; glucosa: 64 mg%. VDRL y ADA fueron negativos. RNM cerebro más AngioRM

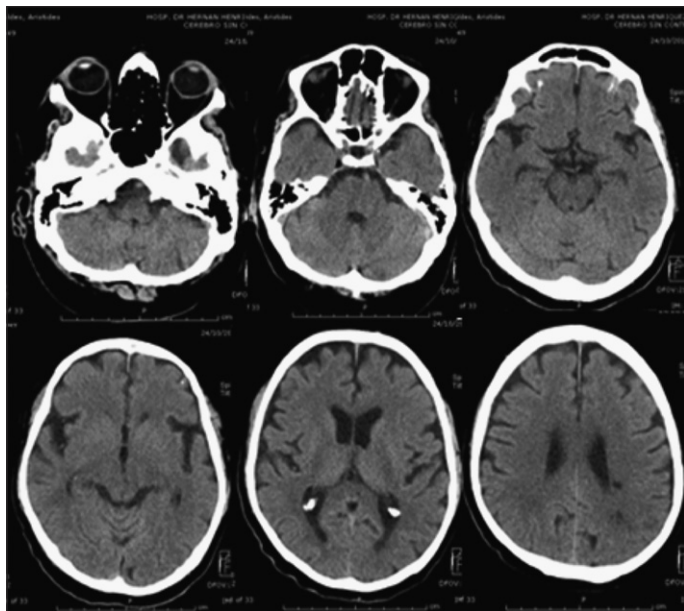


Figura 1. TAC cerebral 24 de octubre de 2010. Lesión isquémica en centro semi-oval parietal izquierdo e hipodensidad en transición cortico-subcortical parieto-occipital izquierda.

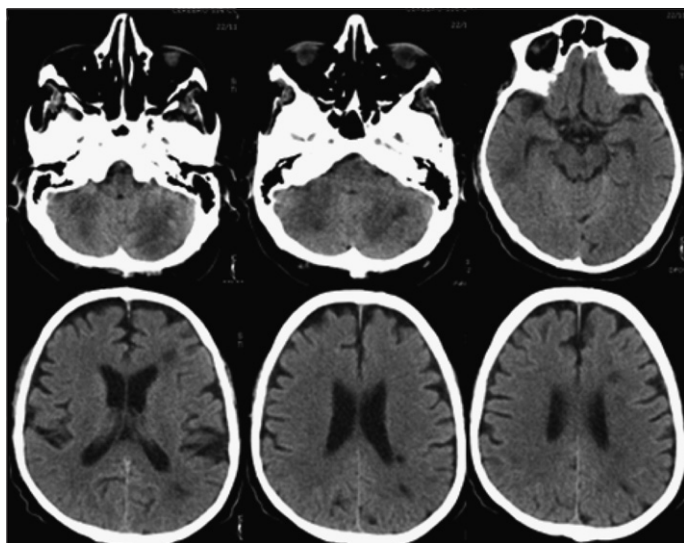


Figura 2. TAC cerebral 13 de noviembre de 2010. Hipodensidades en ambos hemisferios cerebelosos correspondientes a lesiones isquémicas en etapa aguda; aumento del número de lesiones isquémicas en límite cortico-subcortical a nivel de centro semi-oval izquierdo.

cerebro y cuello informada como: Imágenes de infartos cerebelosos bilaterales y bulbar lateral izquierdo en etapa subaguda. Múltiples lesiones focales cortico-subcorticales bilaterales a nivel frontal, periventriculares, centros semiovais y regiones posteriores principalmente a izquierda. Arteria vertebral izquierda hipoplásica. (Figura 3). Ecocardiograma de superficie: normal. Batería inmunológica: ANA, anticuerpos anti ENA, antinucleares, anti DNA, cuantificación de complemento, ANCA C y P, con resultados normales.

Se solicitó angiografía cerebral. Se obtuvo consentimiento familiar para efectuar procedimiento biopsia cerebral estereotáxica. Se realiza interconsulta a Servicio de Neurocirugía. Tras descartar infección del SNC, se inició tratamiento con Metilprednisolona EV 1 gm al día por 5 días. Fallece dos semanas después de su ingreso. Necropsia: Informe macroscópico: neoplasia maligna indiferenciada, avanzada con infiltración de páncreas, ganglios linfáticos peri pancreáticos y glándulas suprarrenales. Necrosis cerebelar hemisférica bilateral. Informe microscópico: Encéfalo de arquitectura parcialmente conservada. La mayoría de los vasos sanguíneos con lumen relleno por células de tamaño mediano-grande, pleomórficas en partes angulosas y con escaso citoplasma y núcleos hiper cromáticos que presentan positividad intensa para CD45, CD20 y CD79-a (Figura 4 A, B, C y D). Diagnóstico anatomopatológico: Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, variante intravascular con compromiso de cerebro, cerebelo, glándulas suprarrenales, páncreas, ganglios peri pancreáticos, miocardio, tiroides, pulmón, riñón e hígado. Infarto cerebral temporal izquierdo. Infarto cerebeloso bilateral.

Discusión

Se presenta un paciente que ingresa por cuadro de alteración cognitiva de perfil evolutivo subagudo asociado a síntomas y

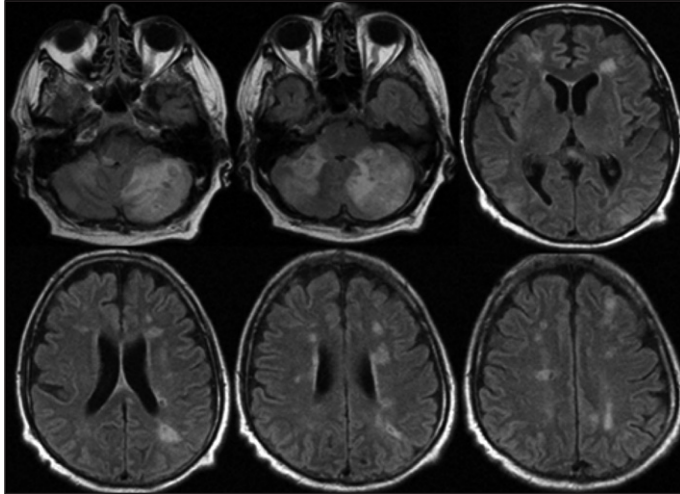


Figura 3. RNM 23 de noviembre de 2010: Flair. Infarto de ambos hemisferios cerebelosos mayor a izquierda con un multi-infarto cerebral de sustancia blanca subcortical bilateral por compromiso de vaso de pequeño calibre. Nótese ausencia de compromiso de ganglios basales y cápsulas internas.

signos de enfermedad sistémica, baja de peso y fiebre. Su diagnóstico diferencial consideró en su primera hospitalización descartar las causas más frecuentes de demencia subaguda, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, TBC, VIH y sífilis meningoencefálica, encefalitis límbica paraneoplásica, trastorno de función hepática, renal, endocrina, del equilibrio hidroelectrolítico, y compromiso vascular cardioembólico, descartándose además endocarditis infecciosa. Su evolución progresiva determina su reingreso, por encefalopatía subaguda con manifestaciones sistémicas e imágenes con lesiones encefálicas multifocales. Revisadas y comparadas las imágenes se constata la localización subcortical, la presencia de múltiples y nuevas lesiones cerebrales, correspondientes a lesiones vasculares de varios territorios y diferente estadio evolutivo en la RNM, además de extenso compromiso bilateral del cerebelo, en ausencia de factores de riesgo cerebro vascular tradicionales.

Se consideró que el paciente padecía una enfermedad neurológica en el contexto de una enfermedad sistémica generalizada, con demencia no priónica rápidamente progresiva, no degenerativa, infecciosa, ni tóxica metabólica, no tumoral ni paraneoplásica, con crisis convulsivas, alteraciones motoras piramidales y cerebelosas. La enfermedad sistémica se consideró por pérdida de peso, fiebre fluctuante, VHS y LDH elevadas. Es posible que su cuadro clínico se explique por dos causas diferentes, sin embargo, la unidad

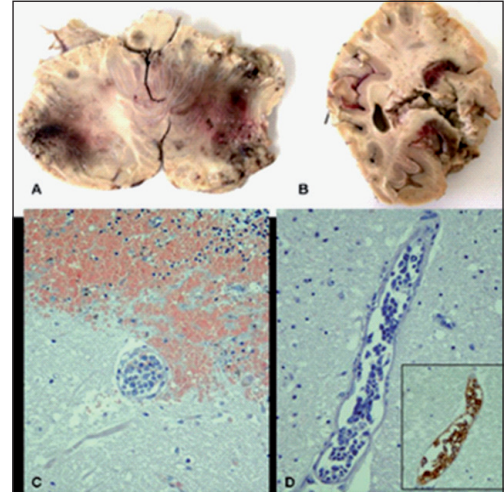


Figura 4. Imágenes necrópsicas y microscopía. Macroscopía muestra infartos cerebelosos bilaterales y cerebrales. Microscopía: vasos sanguíneos con su lumen relleno por linfocitos.

diagnóstica es preferible. La mejor explicación unitaria para este paciente es una vasculopatía. Los tipos de vasculitis que comprometen el SNC incluyen arteritis granulomatosa, arteritis con células gigantes o arteritis de la temporal, enfermedad de Behcet, microangiopatía leucocitoclastica llamada también poliarteritis nodosa, lupus eritematoso diseminado, granulomatosis de Wegener, vasculitis primaria⁸ y granulomatosis linfoide llamada también linfomatosis intravascular o angioendoteliomatosis. La arteritis de células gigantes incluye la enfermedad de Takayasu, que compromete vasos de grueso calibre, reconocida por la pérdida del pulso en las extremidades superiores, y la arteritis de la temporal. Ésta es la arteritis más frecuente del SNC, con característica elevación de VHS, cuyos síntomas de presentación suelen ser cefalea, fiebre, pérdida de peso. Pueden presentar claudicación de la mandíbula y disfagia, inflamación palpable del cordón arterial, y trastorno visual atribuible a neuropatía óptica isquémica. La ausencia de compromiso de arteria carótida externa

hace muy improbable éste diagnóstico. Si bien el lupus eritematoso sistémico se presenta más frecuentemente en mujeres jóvenes, no tiene por ello exclusión por sexo ni por edad, y puede tener diversas manifestaciones neurológicas. Sus características más comunes son artritis, fiebre, erupción cutánea, linfadenopatías, compromiso renal, serositis y compromiso del SNC. Éste compromiso neurológico incluye manifestaciones focales atribuibles a vasculitis, crisis convulsivas, delirio, hemiplejía, trastornos del movimiento, compromiso de pares craneanos, mielitis y neuritis; y al compromiso inflamatorio de la mielina por lo que el lupus representa un desafío en el diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple. El compromiso vasculítico inflamatorio de pequeño vaso en el SNC es muy infrecuente⁸. La negatividad de los exámenes de anticuerpos antinucleares y la normalidad del complemento representan una baja posibilidad diagnóstica para este paciente. La siguiente enfermedad considerada fue la poliarteritis nodosa o microangiopatía leucocitoclástica, que compromete arterias de mediano y pequeño calibre, con predilección por los sitios de bifurcación. Su diagnóstico es difícil cuyos síntomas iniciales sistémicos son fiebre, baja de peso, astenia y mialgias, asociadas frecuentemente a lesiones cutáneas e hipertensión arterial al menos en la mitad de los casos, pudiendo presentar además compromiso renal, articular con poliartralgias, y ocasionalmente compromiso gastrointestinal y cardíaco. El compromiso del sistema nervioso más frecuente asociado a poliarteritis nodosa, corresponde a neuropatías y neuropatía multifocal, presentes en 50 a 60% de los pacientes. El SNC está comprometido hasta en un 20% de los pacientes, pudiendo presentarse como encefalopatía con cefalea, delirio alucinaciones y deterioro cognitivo, con síntomas y signos que traducen el compromiso multifocal de los hemisferios cerebrales, del tronco y el cerebelo. El compromiso del SNC es precedido habitualmente por dos o tres años de enfermedad, y por tanto agregado a las manifestaciones de compromiso sistémico, cutáneo y de SNP, por lo que es muy improbable sea la causa del cuadro clínico de éste paciente. La enfermedad de Behcet, que podría determinar vasculitis con compromiso de vasos de pequeño calibre en el SNC, puede ser descartada por la ausencia de artritis, de

lesiones cutáneas y de úlceras recurrentes orales y genitales. La enfermedad de Wegener se sospecha ante la presencia de compromiso de vías respiratorias superiores, que resulta típicamente en sinusitis u otitis media serosa, con o sin glomerulonefritis, habitualmente con compromiso pulmonar. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son el compromiso de pares craneanos o neuropatía multifocal, hechos clínicos no observados en este paciente. La enfermedad de Churg-Strauss, en ausencia de asma, eosinofilia y ANCA P y C negativos, no merece mayor consideración diagnóstica, como causa de angeitis de pequeño vaso. En la exclusión de una enfermedad infecciosa, encefalopatías metabólicas, enfermedad por prión, descartada la endocarditis bacteriana y las vasculitis relacionadas a enfermedad del tejido conjuntivo, restan solamente la angeitis granulomatosa por herpes Varicella-Zoster, la angeitis cerebral por amiloide y la vasculitis primaria del SNC. Estas entidades no explican la enfermedad sistémica concomitante del paciente. Reconsiderado los hechos clínicos y exámenes practicados, se reconsideró la presencia del alza de Beta 2 microglobulina, como marcador de enfermedad linfoide en el contexto de un paciente con baja de peso de tres meses de evolución, con fiebre VHS y LDH elevadas, síndrome delirioso, demencia rápidamente progresiva, paraparesia, alteraciones encefálicas multifocales atribuibles a enfermedad de vasos de pequeño calibre, sin mejor explicación que una vasculitis del SNC como manifestación de un linfoma intravascular. Llegados a este punto de reflexión se solicitó a los familiares el consentimiento para practicar biopsia diagnóstica y se inició tratamiento con esteroides.

Se presenta este caso clínico por constituir un interesante desafío diagnóstico, y una causa infrecuente de demencia subaguda, entre las que los linfomas merecen mención^{1,2,8}.

Agradecimientos

Al Dr. Óscar Tapia E. Anatómopatólogo del hospital Hernán Henríquez de Temuco, por su cooperación en los aspectos neuropatológicos del caso.

Resumen

La linfomatosis intravascular cerebral es un tipo de Linfoma no Hodgkin generalmente de células B, de presentación infrecuente, curso clínico progresivo y fatal. El daño vascular es producto de oclusión de vasos de pequeño calibre por infiltración tumoral, con resultado de múltiples infartos. Las manifestaciones neurológicas suelen ser la forma de presentación clínica inicial, caracterizadas por un amplio espectro que incluye encefalopatía subaguda, deterioro cognitivo, delirio, afasia, hemiparesia, trastornos visuales, paraplejia, parestesias y compromiso de pares craneanos. Los estudios de RNM evidencian alteraciones indistinguibles de las vasculitis del SNC. La linfomatosis intravascular debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las demencias rápidamente progresivas y en los cuadros de multi infarto cerebral de pequeño vaso de etiología inusual y recurrente. Se presenta el caso de un paciente con demencia rápidamente progresiva, con manifestaciones neurológicas de deterioro cognitivo y enfermedad sistémica. El compromiso del SNC se expresó como encefalopatía subaguda con confusión, agitación, y crisis convulsivas, trastornos motores con reflejo cutáneo plantar extensor bilateral y compromiso cerebeloso, de curso clínico sintomático progresivo, con baja de peso y fiebre fluctuante. El paciente fue sometido a tratamiento con metilprednisolona a pesar del cual falleció. El estudio necrópsico demostró alteraciones por Linfoma no Hodgkin difuso de células B, variante intra vascular, con compromiso del cerebro, cerebelo, glándulas suprarrenales, páncreas, miocardio, tiroides, pulmón riñón e hígado.

Palabras clave: *Linfomatosis intravascular, demencia subaguda, vasculitis SNC.*

Referencias bibliográficas

1. Gioluis M, Ben G, Iuzzolino P, De Biasi F, Marchini C, Zambito S. Subacute cognitive disorders as initial presentation of intravascular lymphoma: a case report and review of literature. *Neurol Sci* 2010; 31: 369-72.
2. Arboix A, Costa I, Besses C. Linfomatosis intravascular: una etiología infrecuente de isquemia cerebral recurrente. *Rev Neurol* 2000; 30: 1188-90.
3. Yung-Hsiang Hsu, Bo-Yuan Tseng, Woei-Cherng Shu, Pao-Sheng Yen. Intravascular Lymphomatosis Mimicking Acute Disseminated Encephalomyelitis. A Case Report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005; 21: 93-7.
4. Chapin JE, Davis LE, Kornfeld M, Mandler RN. Neurologic manifestations of intravascular lymphomatosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 494-9.
5. Song DK, Boulis NM, McKeever PE, Quint DJ. Angiotropic Large Cell Lymphoma with Imaging Characteristics of CNS Vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 239-42.
6. Case Record of The Massachusetts General Hospital (Case 39-1986). *N Engl J Med* 1986; 315: 874-85.
7. Case Record of The Massachusetts General Hospital (Case 10-2000). *N Engl J Med* 2000; 342: 957-65.
8. Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, Molly E, Calabrese LH. Primary angitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011; 10: 561-72.

Correspondencia:

Paula Jiménez Palma

E-mail: paujimdemon@yahoo.es