Neurolinfomatosis.
Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura.

Autores :
Dr. Carlos Noboa B. (Médico del Departamento de Neurología del Hosp. SOLCA Gquil).
Dr. Gerson Espinoza V. (Médico Residente de Medicina Interna del Hosp. SOLCA Gquil.).
Dra. María Poveda A. (Médico Residente de Medicina Interna del Hosp. SOLCA Gquil.).
Dra. Mónica Alvarez O. (Médico Residente de Anatomopatología del Hosp. SOLCA Gquil).

Abstracto:

Describimos a un paciente con neuropatía periférica sensora motora y neuropatía craneal debido a neurolinfomatosis y definida por la infiltración de nervios periféricos por células tumorales y hacemos una revisión de hallazgos en 39 pacientes previamente descritos a traves de confirmaciones de autopsia de casos examinados dentro de los archivos del centro presbiteriano de Columbia. La causa de la neuropatía es desconocida. La asociación con estados de inmunodeficiencias sugieren una patogenesis mediada por virus posiblemente retrovirus.

Palabras claves: Neuropatía periférica, Neurolinfomatosis, Líquido cefaloraquídeo, Electromiografía, Polineuropatía.

Abstract:

We describe a patient with sensorimotor peripheral neuropathy and cranial neuropathy proven neurolymphomatosis defined by infiltracion of peripheral nerves by tumor cells and review the findings in 39 previously reported patients. The cause of the neuropathy is not known. The association with immune-deficient states suggest virally mediated pathogenesis, possibly a retrovirus.

key word: Peripheral Neuropathy, Neurolymphomatosis

Introducción

En 1907 **Marek** describió una enfermedad en gallos orpingtong en donde los nervios periféricos habian sido infiltrados por linfocitos. Veintidos años mas tarde Pappenheimer y colaboradores describieron acerca de la enfermedad descrita por Marek. Las características patológicas sobresalientes, como hemos visto, son infiltraciones linfoideas de los nervios periféricos y asociadas frecuentemente, con crecimientos linfomatosos en otras situaciones.

En 1934 **Lhermitte y Trelles** usaron el termino de neurolinfomatosis periférica humana para describir los hallazgos en un paciente con infiltraciones linfomatosas de los nervios periféricos. Pero ha habido un debate acerca de la propiedad de este termino por ello nos hemos vistos inmersos dentro de este debate al estudiar al paciente que a continuación reportaremos.

Correspondencia y separatas:
Dr. Carlos Noboa B..
Servicio de Neuro Oncología.
ION-SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la resvista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Como antecedente examinamos la literatura y hallamos casos similares de infiltración linfomatosa de nervios reportada bajo títulos como: "Reticulosis del Sistema Nervioso», «Polirradiculoneuritis con Infiltrados Celulares «, «Neuropatía Linfomatosa» y « Leptomeningitis Linfomatosa», por mencionar algunos.

Presentamos el caso de un paciente femenino de 35 años de edad, conocida por el servicio de oncología clínica del Instituto Oncológico de Guayaquil descrito en noviembre de 1994; con presencia de masa tumoral abdominal de 9 años de evolución. Sin detectarse adenovisceromegalias, se constata gran masa en hemiabdomen superior derecho, asi como otra lesión tumoral a nivel de fosa iliaca izquierda.

Se realizó tratamiento de quimioterapia y de radioterapia y su diagnóstico fue comprobado con estudio histopatológico revelando Linfoma No Hodgkin estirpe de células B con expresión del marcador L-26 (lnh-b), al igual que estudio citológico de líquido cefalorraquídeo y electromiografía interpretadas como infiltración del sistema nervioso central.

Reporte de caso clínico

Paciente femenino de 35 años de edad, sin antecedentes personales, ni familiares de importancia. Refiere que su cuadro clínico empezó hace 9 años, con crecimiento de masa tumoral en hemiabdomen superior derecho, asi como otra lesión tumoral a nivel de fosa iliaca izquierda, no detectandose adenovisceromegalias. Se le realiza punción de aspirado con aguja

fina cuyo diagnóstico fue compatible con LNH-B, tratada con 8 ciclos de quimioterapia tipo Chop (Cyclophosphamide-Doxorrubicina-Vincristina-Prednisona). Luego de tac torax-abdominopelvico de control se encuentra presencia de masa supra e infraclavicular izquierda por lo que en consideración por antecedentes previos se decide tto con radioterapia 24 gy con dosis de fraccionamiento de 200 cgy/día

Pasados 4 meses de su cuadro clínico evolutivo y tto recibido refiere parestesias en el pie y marcha inestable. En los siguientes meses noto diplopía y disminución visual del ojo derecho con ptosis del parpado derecho. Los hallazgos incluyeron manifestaciones de un sindrome de **apex** orbitario derecho, fijación del globo ocular y pupila, ptosis, ceguera, ausencia de respuesta corneal y perdida del sensorio en la distribución de división oftálmica del nervio trigemino. Otras anormalidades incluyeron debilidad facial derecha, disartria, debilidad flacida distal severa de miembro inferior con fasciculación en los músculos de los brazos y de las piernas, disminución de la sensibilidad cutánea con distribución en calcetín y en guante, con ausencia de reflejos. Los reflejos maxilares se hallaban presentes pero no había signo de Babinski, Clonus ni signo cerebelares. La tomografía de cerebro mostró una masa orbital derecha que invadía el nervio óptico y los musculos extraoculares extendiéndose hacia el seno cavernoso derecho por lo que se programó tratamiento paliativo sobre encefalo hasta *C2* y orbita con Co 60 en fraccionamiento de 300 cgy /día hasta 30 gy.
El fluido cerebro espinal contenía 38 linfocitos y 2 células polimorfonucleares, el contenido de proteínas era de 174 mg/dcl, con contenido normal de glucosa, citología positiva para células linfomatosas malígnas. Por lo que recibió 12 dosis de quimioterapia intratecal por 6 ciclos con la administración de arabinosido de citocina.

Los estudios de conducción nerviosa mostraron la pantorrilla derecha normal, sensibilidad y motor mediana, sensibilidad motora ulnar y amplitudes y velocidades sensibles nerviosas superficiales peroneas. La velocidad nerviosa peroneal motora derecha fue de 38 m/sg (nl 41 m/sg) con una respuesta a 1 mlv (nl 2,2 mlv). La respuesta motora nerviosa peroneal motora izquierda no pudo ser obtenida. La velocidad nerviosa motora tibial derecha fue de 35 m/sg (nl 41 m/sg) con una respuesta de amplitud normal.

Las respuesta F, medianas, ulnares, peroneas y tibiales no pudieron ser obtenidas. No hubo evidencia de bloqueo en la conducción nerviosa. La electromiografía mostró fibrilaciones de ++ a +++, ondas positivas agudas y fasciculación en los músculos de las tres extremidades con un patrón de reclutamiento neurogénico.

Biopsia de médula osea y la electroforesis por inmunofijación sérica de proteínas, las inmuglobulinas cuantitativas, función tiroidea, y asi como el recuento hemático completo fueron normales. El mielograma completo fue también normal. Fue tratado con prednisona a dosis de 80 mg / día.
Se realiza scan de galio que muestra actividad linfomatosa en región cervical izquierda.

Cinco meses después presentaba cuadriparesia flácida y queratitis expuesta del ojo derecho.

El paciente fallece 10 meses después del inicio del desorden neurológico, la orbita no fue examinada, la evidencia del linfoma fue de otro modo restringida al sistema nervioso involucrando estudios *viscerales* de la médula ósea o de los nódulos linfáticos. Hubieron características histológicas de un linfoma histiocitico difuso mixto de células largas que también presentó tinción positiva para l-26. Fig 1.

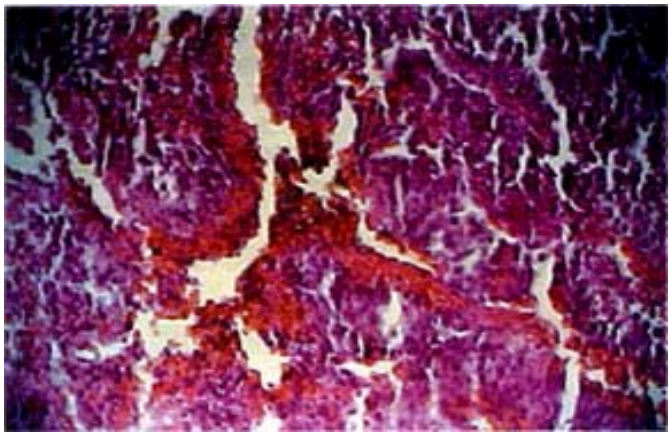

Fig 1.: Biopsia punción de masa retroperitoneaal: la imagen muestra proliferación desordenada de células tumorales de estirpe linfoide, acompañadas de extensas áreas de hemorragia y necrosis.

Discusión

Las manifestaciones clínicas de nuestro paciente fueron similares a aquellas reportadas en 39 pacientes. La neuropatía periférica sensora motora fue aguda y rapidamente progresiva en 5 pacientes. Recordando el sindrome de guillain barre, neuropatía progresiva subaguda en 28 pacientes con recaída de neuropatía en un paciente, neuropatía ciatica o peroneal en cuatro y sindrome de cauda equina en uno, siendo solo en un paciente sintomático. 19 pacientes equivalentes al 48% presentaban un linfoma sistémico ya conocido.

Frecuencia de la neuropatia periferica en linfomas.
En una series de autopsias y/o biopsias la evidencia histopatológica de la invasión linfomatosa de los nervios periféricos fue demostrada en un 5% de pacientes con enfermedad de Hodgkin y en 15 de 41 (37%) de pacientes con Linfoma No Hodgkin. pero los datos clínicos *no se ofrecieron*. *Contrariamente* en otros análisis de autopsias de 52 casos de linfomas ninguno presentó infiltración nerviosa neoplásica.
Las evidencias histológicas de neuropatía periférica sin invasión tumoral fue notada en 28 de 30 pacientes (93%) con enfermedad de Hodgkin y en 17 de 22 pacientes (78%) de enfermedad No Hodgkin. Los infiltrados de células mononucleares no específicos se hallaban presentes en 5 de 30 (16%) de pacientes con enfermedad de hodking, comparados a un 12 de 22 pacientes (55%) con linfoma No hodgkin.

Linfoma orbitario.

En nuestro paciente el Síndrome de Apex Orbitario precedió clínicamente al hallazgo de la neurolinfomatosis y de linfoma orbitario. En otro paciente no hubo infiltración linfomatosa de nervios ciliares ni de ganglios ciliares en autopsias, con signos pupilares de Argyll Robertson bilateral, ataxia de extremidad y arreflexia tendinosa.

En otro paciente con Linfoma No Hodgkin, el linfoma orbitario precedió analogamente al descubrimiento del linfoma leptomeníngeo por cinco años. Aquel paciente también presentaba evidencia clínica y de biopsia de esclerosis lateral amiotrófica con paraproteinemia de inmunoglobulina M.
En autopsias el linfoma fue restringido a las leptomeninges y a las raíces sin invasión del parenquima o de nervios periféricos.

Síndrome de Guillain-Barre.

La neuropatía fue denominada Síndrome de Guillain-Barre en cinco pacientes y no de neurolinfomatosis debido a que se presentó una debilidad rapidamente progresiva en extremidades en alredor de 15 a 42 días, que progresó a paraplejía flácida arrefléxica cuadriplejía con variable pérdida de sensibilidad, incontinencia de esfínteres e insuficiencia respiratoria. El fluído cerebro espinal fue completamente normal. En un solo caso, tres pacientes presentaban 15 o menos células y uno presentaba 80 células, todos los cuatro presentaban aumento del contenido de proteínas con una media de 610 mg/dl la muerte resultó de 4 a 12 semanas con una media de 8 semanas posterior a la aparición de los síntomas y fue atribuído a complicaciones cardiopulmonares en la autopsia. La evidencia de la neurolinfomatosis fue hallada en todo los 5, los cuatro pacientes con contenidos anormales en líquido cerebroespinal presentaban infiltración difusa leptomeníngea.
Un paciente con fluído espinal normal presentó infiltrados tumorales en los nervios periféricos. (referencia 9)

Relación con el Linfoma Primario Leptomeníngeo.

Algunos pacientes con neurolinfomatosis pueden ser clínicamente indistinguibles de pacientes con linfomas leptomeníngeos llamado Linfoma Primario Leptomeníngeo. De aquellos 9 pacientes, 7 presentaban paraplejía subaguda y arreflexia en asociación con parálisis de los nervios craneales, pérdida de la sensibilidad, aumento del contenido proteico cerebro espinal por encima de 100 mg/dl y pleocitosis cerebroespinal linfocítica. Estos hallazgos fueron típicos de la neurolinfomatosis. Todos tenían estudios electrodiagnósticos que demostraban polirradiculopatías. Ninguno tenía estudio de autopsia y los nervios periféricos no fueron estudiados. Patológicamente, y debido a esto, es imposible estimar la frecuencia de la invasión nerviosa directa en aquellas series.

Algunos pacientes con linfomas leptomeníngeos pueden presentar evetualmente evidencia patológica de neurolinfomatosis aún cuando la neuropatía es asintomática, por ejemplo los infiltrados tumorales de nervios periféricos extensamente y leptomeníngeos fueron hallados en autopsias en pacientes con linfomas leptomeníngeos los cuales tenían dolor de cabeza, papiledema, y parálisis nerviosa del VI par, pero no hubo manifestaciones clínicas de neuropatías hasta el término de curso de su enfermedad tanto en la neurolinfomatosis y en el linfoma leptomeníngeo primario. Existe una alta frecuencia de expresión tumoral de celulas B incluidos 9 de los 12 pacientes con neurolinfomatosis, es decir, 75% de aquellos estudiados para marcadores celulares y en los 4 estudiados con linfoma leptomeníngeos primarios. Esto llevó a las posibilidades de una patogénesis común la cual incluye la predilección de áreas superpuestas del sistema nervioso. Otra similaridad en ambos desórdenes es la relativa diseminación en el parénquima cerebral. Las lesiones cerebrales fueron halladas en solo dos de los 39, es decir, 5% de los pacientes con neurolinfomatosis caso 1 de la referencia 14 en nuestro paciente con citología positiva.

Neuronopatía.-

Tres pacientes tenian fasciculaciones clínicas visibles, aumentando la posibilidad de una enfermedad concomitante del pericarion, enfermedad de la neurona motora a la que se añadio la neuropatía periférica.(13). En 20 pacientes se halló cromatolisis de la célula del cuerno del cordón espinal anterior en estudios postmorten, otro paciente presento una disminucion moderada en el numero de estas células. Estos hallazgos no pueden claramente discriminar entre los cambios hormonales de la degeneracion walleriana o de un desorden del pericarion.

Patogénesis de la infiltración tumoral en la neurolinfomatosis.-

Existen al menos dos formas de que el linfoma pueda ganar acceso a los nervios periféricos (referencias 2,11):
Primero, el linfoma sistémico puede metastatizar por ruta hematógena. En dos pacientes se evidenció histológicamente invasión a los vasos sanguíneos epineuronales, y en un paciente con angioendoteliomatosis maligna hubo metastasis tumoral intraluminal.

Segundo, el linfoma puede disecarse a lo largo de las fibras nerviosas de las leptomeninges de los ganglios de las raíces dorsales, y de las raices espinales nerviosas tal como fue postulado en un paciente con Linfoma Leptomeníngeo Difuso. La infiltración tumoral focal puede resultar en una compresión focal la cual conlleva a isquemia, degeneración o desmielinización pudiendo las células secretar linfoquinas nocivas. (6,15).

Mecanísmos paraneoplásicos

El moderno interes de los desordenes neurologicos paraneoplasicos comenzo con los tempranos reportes de Denny-Brown y Wyburn-mason, ambos describieron similares pacientes con neuropatia sensitiva y con carcinoma pulmonar broncogénico. Guichard y colaboradores introdujeron el término paraneoplásico en consideracion a tres pacientes con carcinomas sistémicos y con Neuropatia Subaguda Sensora Motora, la enfermedad paraneoplásica neurológica fue atribuída a una patogénesis autoinmune o mediadas por un virus; por consiguiente excluyendo los posibles efectos directos de una infiltración tumoral. Existen tres posibles consideraciones para la patogénesis de la neuropatía a la neurolinfomatosis.

1. La neuropatía periférica puede ser causada por un anticuerpo el cual es generado contra el antígeno tumoral específico y que reacciona cruzadamente con componentes nerviosos periféricos. Por ejemplo: el anticuerpo anti-hu es hallado en pacientes con neuronopatía sensitiva subaguda, un síndrome usualmente asociado con cáncer pulmonar de células pequeñas pero que también ha sido visto en pacientes con linfoma. (1,3)

2. La neuropatía periférica puede ser causada por un anticuerpo o paraproteina la cual es secretada por el linfoma . En 5 pacientes con neurolinfomatosis se hallaron células malignas de estirpe b en la superficie de inmunoglobulinas citoplasmáticas las cuales pueden ligar los antígenos nerviosos de un paciente con linfoma maligno que tenia neuropatía sensitiva, paraproteinemia, inmunoglobulina M de tipo kappa, paraglicoproteínas asociadas

a mielinas y dos paraglicolípidos ácidos .
En otro paciente con llc, hubo neuropatías motora con conducción bloqueada y paraproteinemia Ig G kappa. El tratamiento del tumor resulto con una mejoría sustancial de desorden neurológico. (16)

3. La neuropatía y el tumor pudieron tener un orígen común debido a un retrovirus o a otro virus neurotrópico y oncogénico. Por ejemplo: dos pacientes con neurolinfomatosis fueron seropositivos para el virus HIV, incluído uno con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y uno con complejo relacionado al sida, en otro hubo sero positividad para el virus tipo uno linfotrópico T humano. La inmunodeficiencia viralmente inducida pudo haber sido el huesped susceptible para otro virus oncogénico o neurotrópico.(7)

Bibliografía

1. Gemignani F, Marchesi G, Di Giovanni G, et al. Low grade non Hodgkin B-cell lymphoma presenting as sensory neuropathy. Eur Neurol 1996; 36 (3): 138-141.

2. Gherardi R, Gaulard P, Prost C, et al. T-cell lymphoma revealed by neuropathy: a report of two cases with an inmunohistologic study on lymph node and nerve biopsies. Cancer 1986; 58: 2710-2716.

3. Gordon PH, Younger DS. Neurolymphomatosis. Neurology 1996; 46 (4): 1191-1192.

4. Krendel DA, Stahl RL, Chan WC. Lymphomatous polyneuropathy: biopsy of clinically involved nerve and successful treatment. Arch Neurol 1991; 48: 330-332.

5. Kuroda Y, Nakata H, Kakigi R, et al. Human neurolymphomatosis by adult T-cell leukemia. Neurology 1989; 39: 144-146.

6. Grisgold W, Jellinger K, Lutz D. Human neurolymphomatosis in a patient with chronic lymphatic leukemia. Clin Neuropathol 1990; 9: 224-230.

7. Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: report of 9 cases, diagnosis with inmunocytochemical analysis, and review of the literature. Neurology 1991; 41: 95-100.

8. Mauney M, Sciotto CG. Primary malignant lymphoma of the cauda equina. Am J Surg Pathol 1983; 7: 185-190.

9. Purohit DP, Dick DJ, Perry RH, et al. Solitary extranodal lymphoma of sciatic nerve. J Neurol Sci 1986; 74: 23-24.

10. Quinones A, Friedlander RM, Boyer PJ. Solitary sciatic nerve lymphoma as an initial manifestation of diffuse neurolymphomatosis: case report and review of the literature. J Neurosurg 2000; 92 (1): 165-169.

11. Shoenfeld Y, Aderka D, Sandbank U, et al. Fatal peripheral neurolymphomatosis after remission of histiocytic lymphoma. Neurology 1983; 33: 243-245.

12. Sumi SM, Farrell DF, Knauss TA. Lymphoma and leukemia manifested by steroid responsive polyneuropathy. Arch of Neurology 1983; 40: 577-582.

13. Van den Bent MJ, De Bruin HG, Beun GD, et al. Neurolymphomatosis of the median nerve. Neurology 1995; 45 (7): 1403-1405.

14. Van den Bent MJ, De Bruin HG, Bos GM, et al. Negative sural nerve biopsy in neurolymphomatosis. J Neurol 1999; 246 (12): 1159-1163.

15. Younger DS, Rowland LP, Latov N, et al. Lymphoma, motor neuron diseases, and amyothropic lateral sclerosis. Ann Neurol 1991; 29: 78-86.

16. Zuber M, Gherardi R, Imbert M, et al. Peripheral neuropathy with distal nerve infiltration revealing a diffuse pleiomorphic malignant lymphoma. J Neurol 1987; 235: 61-62.