

REPORTE DE CASO

Diagnóstico de neurolinfomatosis como complicación tardía de linfoma no Hodgkin por 18F-FDG PET-CT

Diagnosis of neurolymphomatosis as a late complication of non-Hodgkin lymphoma through 18F-FDG PET-CT

Maritza Pabón-Castilla^a, Melissa Álvarez^a, Yancy Erazo-Dorado^{a,b}, Martin Renjifo^c

a. Unidad de Medicina Nuclear Molecular, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

b. Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

c. Unidad de Imágenes Diagnósticas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Autor para correspondencia: Luz Maritza Pabón Correo electrónico: Impabon@yahoo.com.co; luz.pabon@fvl.org.co

Recibido el 2 de mayo de 2018; aceptado el 11 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Neurolinfomatosis;
Dolor oncológico;
Linfoma no Hodgkin;
Tomografía de emisión
de positrones

KEYWORDS:

Neurolymphomatosis;
Oncological Pain;
Non-Hodgkin's Lym-
phoma;
Positron-Emission
tomography

Resumen

La neurolinfomatosis (NL) es una condición poco frecuente que se caracteriza por la invasión de células B en los nervios craneales y las raíces nerviosas periféricas y generalmente está vinculada con leucemia o linfoma no Hodgkin (LNH). En el presente reporte se destacará la importancia de la sospecha diagnóstica en este grupo de pacientes y la importancia de ¹⁸F-FDG PET/CT en el diagnóstico diferencial con otras entidades causantes de síntomas similares. Se presenta el caso de una mujer de 63 años con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes, quien, en el tercer ciclo de quimioterapia DA-EPOCH-R, refiere dolor de tipo neuropático en miembro superior derecho, progresivo en severidad y en extensión con compromiso de la extremidad contralateral, convulsiones y parálisis facial periférica.

Abstract

Neurolymphomatosis (LN) is a strange condition, defined as Invasion of cranial nerves and peripheral nerve roots by leukemia or lymphoma. Most of the cases are caused by non-Hodgkin's lymphoma of B cells (BHL). The present paper aims to emphasize the importance of suspecting this entity in patients with NHL and neuropathic pain and the role of ¹⁸F-FDG PET-CT in the diagnosis. We present the case of a 63-year-old woman diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma, who in her third chemotherapy session DA-EPOCH-R of neuropathic pain in the right upper limb, with a poor clinical outcome, due to worsening pain, contralateral limb involvement, seizures and peripheral facial paralysis.

Introducción

La neurolinfomatosis (NL) se define como la invasión de los nervios craneales y las raíces nerviosas periféricas por leucemia o linfoma no Hodgkin (LNH) y se ha observado con mayor incidencia en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y en linfoma folicular (1). Rara vez co-

rresponde a la manifestación primaria de LNH y afecta: el sistema nervioso periférico (SNP), las raíces nerviosas, los plexos y los nervios craneales (2). Con una prevalencia no clara, se estima que se presenta en casi 0,2% de todos los pacientes con LNH (1,3).

El diagnóstico requiere una evaluación integral de la historia clínica del paciente, los estudios de imágenes y los análisis histopatológicos de los nervios comprometidos. La incidencia va en aumento por una mayor sospecha diagnóstica y la utilización de técnicas de imágenes como la resonancia magnética (RM) y ¹⁸F-FDG PET/CT, este último estudio es muy sensible en evaluación de linfoma y permite evaluar el compromiso de los nervios y la respuesta al tratamiento (4).

Las presentaciones más frecuentes son dolor por neuropatía periférica, radiculopatía, neuropatía craneal, polineuropatía o mononeuropatía única o múltiple, e incluye déficit sensitivo, motor, atrofia muscular, hipotonía, hiporreflexia y dolor espontáneo. Con frecuencia, el diagnóstico definitivo se establece en autopsia o en análisis histológico mediante biopsia (5), aunque el estudio anatomopatológico no siempre es posible ni concluyente y puede ser causa de resultados falsos negativos (6,7). En este punto el estudio metabólico con ¹⁸F-FDG PET/CT puede ser de gran utilidad, ya que ha demostrado ser una herramienta muy sensible, tanto para guiar la biopsia como para evitar su realización en muchos casos (2,8). El caso que se describe a continuación muestra la utilidad clínica de ¹⁸F-FDG PET/CT en la caracterización del compromiso de SNC en una paciente con LNH.

Caso clínico

Mujer de 63 años con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes activada doble expresor (60% linfocitos B maduros, CMYC positivo para 40% y BCL-2 positivo) en biopsia de ganglio linfático cervical. Completó 6 ciclos de quimioterapia (QT) protocolo DA-EPOCH-R (Dosis ajustada- etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab) entre octubre de 2015 y marzo de 2016. Luego del tercer ciclo, la paciente consulta por dolor neuropático en miembro superior derecho sin otros síntomas asociados.

El seguimiento, luego del tercer ciclo de QT con TAC de tórax y abdomen, evidenció la desaparición de las lesiones descritas en estudios previos, por lo que se consideró respuesta completa y se terminaron los 6 ciclos de QT definidas desde el inicio del tratamiento.

La paciente presenta progresión del dolor neuropático con compromiso de las cuatro extremidades asociada a parálisis facial periférica izquierda, por lo que se le realizó estudio de electromiografía (EMG) y neuroconducción (NC) en extremidades y se encontró polineuropatía sensitiva motora de predominio axonal severa. Se le suspendió la vincristina por sospecha de toxicidad, se ajustó manejo analgésico sin respuesta con empeoramiento del cuadro asociado además a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y compromiso progresivo del estado general, escala de ECOG de 4, evaluación del compromiso neurológico de acuerdo con la escala descrita por Grisariu *et al.* (8), grado 4: severa: paciente postrado con un dolor severo que no podía realizar sus actividades mínimas. Posteriormente, la paciente presenta cuadro local en región periorbitaria izquierda interpretada como celulitis, se inició manejo

antibiótico y al no obtener respuesta se decide realizar biopsia reportada como infiltración tumoral.

Con los hallazgos descritos se solicitaron estudios complementarios: TAC de cráneo: el cual mostró lesiones hipodensas de localización parieto-occipital; Citometría de flujo en punción lumbar, negativa para infiltración neoplásica, y citoquímico: pleocitosis linfocitaria (linfocitos: 100%), hipoglucorraquia (glucosa: 14mg/dl), hiperproteorraquia (proteínas: 201mg/dl); serología: no reactiva; bacteriológico: negativo; RM cerebral: hiperintensidades en Flair y T2; RM de columna total: Realce leptomeníngeo difuso de tallo cerebral y médula espinal, sin lesiones mielíticas, dentro del diagnóstico diferencial a considerar polineuropatía hipertrófica desmielinizante (CIDP) (fig. 1).

Dado a la baja sensibilidad de la punción lumbar y los hallazgos descritos en la RM, sumado a la alta sospecha de infiltración a SNC y periférico se solicitó estudio ¹⁸F-FDG PET-CT para evaluar el compromiso nodal y extranodal. En junio de 2016 se realizó estudio ¹⁸F-FDG PET-CT, previo ayuno de 4 horas y se administró 333 MBq (9 mCi) de ¹⁸F-FDG, con niveles de glicemia de 101 mg/dl. Las imágenes se adquirieron una hora después de la inyección del trazador y se obtuvieron imágenes de cuerpo entero y tardías de cerebro cuello con brazos abajo en un equipo PET/CT (Biograph True D w/ true V, Siemens 164 cortes). En el análisis de las imágenes se observó: hipermetabolismo en plexo braquial y lumbar, compromiso adenopático cervical, inguinal, paratraqueal, compatible proceso linfoproliferativo (fig. 2 y 3). El hipermetabolismo descrito en el plexo braquial y lumbar fue concordante con el realce leptomeníngeo reportado previamente en RM columna total (fig. 4). Se sugirió aproximación anatomopatológica, sin embargo, dado el compromiso de la paciente la familia no aceptó el procedimiento y la paciente continuó en manejo médico (quimioterapia).

Discusión

La neurolinfomatosis es una complicación hematológica poco frecuente y a menudo el diagnóstico se retrasa por lo que su incidencia real sigue siendo incierta, siendo su mayor asociación con subtipos agresivos de LNH y se ha descrito especialmente en pacientes con linfoma difuso de célula grande, en un 45% de los casos.

La neuropatía periférica como presentación inicial se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes con NL. Se definen cuatro presentaciones más frecuentes de NL, que incluyen polineuropatía dolorosa o polirradiculopatía, es el tipo más comúnmente reportado en el 31% de los casos; neuropatía craneal, polineuropatía indolora y mononeuropatía periférica (1,8). La paciente presentó polirradiculopatía dolorosa y compromiso de facial izquierdo; la incidencia de NL es más frecuente en pacientes con recaída o con progresión de la enfermedad.

Los hallazgos clínicos sugestivos de NL incluyen mononeuropatía múltiple con dolor severo y cuando hay compromiso de las cuatro extremidades la distribución es asimétrica y se asocia a evolución rápida (9). Se debe realizar diagnóstico diferencial NL con otras causas de

neuropatía en el paciente oncológico (neuropatía para neoplásica, inflamatoria o inducida por fármacos). El diagnóstico es difícil y frecuentemente se realiza por descarte, por lo que la mayoría de los estudios son presentaciones de casos; con pocos estudios sistemáticos donde se pueda evaluar respuesta a tratamiento y pronóstico.

El diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de neuropatía y el rendimiento diagnóstico con LCR es bajo (entre 20% y 29,1% en diferentes series) (1,9); la presencia de imágenes sugestivas de NL y, por último, la biopsia que tiene limitaciones por el acceso a los nervios comprometidos y el riesgo de complicaciones permanentes.

Los estudios de imagen (RM y ^{18}F -FDG PET/CT) a menudo ayudan a hacer el diagnóstico correcto. La RM revela el engrosamiento de nervios o raíces nerviosas con o sin hipercaptación del contraste en el 40,3% de los casos (8-10). Aunque estos hallazgos no son específicos y se describen en neuropatías inflamatorias agudas o crónicas, por lo que la interpretación debe realizarse en el contexto de la historia clínica del paciente y relacionándola con resultados de otros paraclínicos. Grisariu *et al.* (8) en una descripción de 50 pacientes realizada entre 1993-2008 con sospecha de NL, a quienes se les realizó RM y ^{18}F FDG-PET/CT, encontró un buen rendimiento en la evaluación de las imágenes con resultados anormales en 77% y 84%, respectivamente. En la RM se describieron diferentes patrones: engrosamiento de las raíces nerviosas en 22/41(53%), compromiso difuso en 7 (17%) y en 12 (30%) nodular. En este artículo los estudios ^{18}F FDG-PET/CT se realizaron solo después del 2004.

En el caso presentado no se logró documentar por ninguna de las técnicas de imágenes el compromiso de pares. En el reporte de casos de Canh *et al.*, los pacientes presentaron compromiso de pares craneales y tanto la RM como el PET no pudieron demostrar inicialmente el compromiso de estos, considerando que posiblemente los síntomas antecedían a los cambios en las imágenes (11). La ^{18}F -FDG PET/CT es actualmente la técnica de imagen más sensible para el linfoma. El rendimiento diagnóstico de ^{18}F -FDG PET/CT se estima en 84% (8), especialmente en compromiso de neuropatía periférica. Algunas presentaciones de casos han reportado el rendimiento del ^{18}F -FDG PET/CT en el diagnóstico y en la progresión o la respuesta a tratamiento, lo que permite una evaluación completa de cuerpo entero y definir las estructuras comprometidas (10, 12-15). La RM puede detectar con mayor certeza compromiso de los pares craneales, pero no siempre en neuropatía periférica.

Los hallazgos conjuntos en RM y ^{18}F -FDG PET-CT pueden definir mejor el diagnóstico de la NL, definir el sitio para biopsia y de no poderse realizar, como sucedió en el caso presentado, la NL puede diagnosticarse incluso en ausencia de una confirmación histopatológica y la quimioterapia puede comenzar empíricamente. El advenimiento de imágenes híbridas ^{18}F -FDG PET/RM abre las puertas a una opción de diagnóstico con una sola imagen.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Agradecimientos

A Roger Figueroa del Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili.

Bibliografía

- Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol.* 2003;5(2):104-15.
- Baehring JM, Batchelor TT. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *Cancer J.* 2012;8(5):463-8.
- Avila JD, Vivar C. Neurolymphomatosis: A review of 82 cases (P5. 141). *Neurology.* 2017;88(16 supplement).
- Kamiya-Matsuoka C, Shroff S, Gildersleeve K, Hormozdi B, Manning JT, Woodman KH. Neurolymphomatosis: a case series of clinical manifestations, treatments, and outcomes. *J Neurol Sci.* 2014;343(1-2):144-8.
- Rosso SM, de Bruin HG, Wu KL, Van den Bent MJ. Diagnosis of neurolymphomatosis with FDG PET. *Neurology.* 2006;67(4):722-3.
- Oztürk E, Arpacı F, Kocaoğlu M, Arslan N, Bulakbaşı N, Oztügen M. Detection of widespread neurolymphomatosis with ^{18}F -FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(8):975-6.
- Strobel K, Fisher K, Hany TF, Poryazova R, Hung Hans H. Sciatic nerve neurolymphomatosis-extent and therapy response assessment with PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2007;32(8):646-8.
- Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood.* 2010;115(24):5005-11.
- Shree R, Goyal MK, Modi M, Gaspar BL, Radotra BD, Ahuja CK, et al. The diagnostic dilemma of neurolymphomatosis. *J Clin Neurol.* 2016;12(3):274-81.
- Toledano M, Siddiqui MA, Thompson CA, Garza I, Pittock SJ. Teaching NeuroImages: diagnostic utility of FDG-PET in neurolymphomatosis. *Neurology.* 2013;81(1):e3.
- Canh NX, Tan NV, Tung TT, Son NT, Maurea S. (^{18}F -FDG PET/CT in neurolymphomatosis: Report of 3 cases. *Asia Oceania J Nucl Med Biol.* 2014; 2(1):57-64.
- Salm LP, Van der Hiel B, Stokkel MP. Neurolymphomatosis diagnosed by (^{18}F -FDG PET-CT. *Clin Nucl Med.* 2013;38(6):e261-2.
- Sideras PA, Matthews J, Sakib SM, Ofikwu F, Spektor V. Neurolymphomatosis of the peripheral nervous system: a case report and review of the literature. *Clin Imaging.* 2016;40(6):1253-6.
- Trevisan AC, Ribeiro FB, Itikawa EN, Alexandre LS, Pittella FA, Santos AC, et al. ^{18}F -FDG PET/CT/MRI Fusion images showing cranial and peripheral nerve involvement in neurolymphomatosis. *Indian J Nucl Med.* 2017; 32(1):77-8.
- Kinoshita H, Yamakado H, Kitano T, Kitamura A, Yamashita H, Miyamoto M, et al. Diagnostic utility of FDG-PET in neurolymphomatosis: report of five cases. *J Neurol.* 2016;263(9):1719-26.