

Demencia Rápidamente Progresiva Como Manifestación de Recaída en Linfoma de Células Del Manto: Experiencia en Diagnóstico y Tratamiento

Rapidly Progressive Dementia As A Manifestation Of Relapse In Mantle Cell Lymphoma: Experience In Diagnosis And Treatment

Julian Gutiérrez Baquero,MD; Juan Pablo Duran Ayllon,MD; Miguel Silva Soler,MD

Resumen

Introducción: La demencia rápidamente progresiva es una entidad que tiene una etiología múltiple y heterogénea. Se caracteriza por la alteración de dos o mas dominios cognitivos en un periodo menor de 1 a 2 años. El compromiso del sistema nervioso central por el linfoma de células del manto es poco frecuente, de mal pronostico y debuta principalmente en las fases tardías de la enfermedad como una recaída. **Caso Clínico:** Varón de 61 años con antecedente de linfoma de células del manto quien presenta una recaída asociada al sistema nervioso central que debuta como demencia rápidamente progresiva y se confirma por estudios de citometría de flujo en liquido cefalorraquídeo. Presenta una adecuada respuesta al manejo con un inhibidor de la tirosina quinasa (Ibrutinib), resolviendo la sintomatología clínica y los hallazgos imagenológicos. **Discusión:** El compromiso del sistema nervioso central secundario al linfoma de células del manto es una complicación poco frecuente y debuta como una recaída con manifestaciones clínicas variables que requieren de una intervención oportuna con el objetivo de mejorar la supervivencia del paciente. La terapia con un agente único como el Ibrutinib parece ser una buena opción en casos de refractariedad y compromiso neurológico.

Palabras clave: Demencia, linfoma de células del manto, imagen por resonancia magnética, linfocitos B

Abstract

Introduction: Rapidly progressive dementia is an entity that has a multiple and heterogeneous etiology. It is characterized by the alteration of two or more cognitive domains in a period of less than 1 to 2 years. The involvement of the central nervous system attributed to mantle cell lymphoma is rare with a poor prognosis and mainly debuts in the late stages of the disease as a relapse. **Case Report:** A 61-year-old male with a history of mantle cell lymphoma who presents a relapse of the central nervous system, given by a clinical course compatible with a rapidly progressive dementia and which is confirmed by flow cytometry studies in cerebrospinal fluid. It presents an adequate response to management with a tyrosine kinase inhibitor (Ibrutinib), resolving clinical symptoms and imaging findings. **Discussion:** The involvement of the central nervous system secondary to mantle cell lymphoma is a rare complication and debuts as a relapse with variable clinical manifestations that requires a timely intervention with the aim of improving patient survival. Therapy with a single agent such as Ibrutinib seems to be a good alternative in cases of refractoriness and neurological involvement.

Keywords: dementia, mantle cell lymphoma, magnetic resonance imaging, B-lymphocytes

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 3, 2019

Introducción

La demencia rápidamente progresiva es una entidad multifactorial y heterogénea¹ que se define como una alteración en uno mas dominios cognitivos en un periodo menor de 1 a 2 años, pero que puede ser de semanas a meses.^{2,3} Dentro de las causas neoplásicas, la infiltración del sistema nervio central (SNC) por linfomas no es fre-

cuente y su tratamiento será específico para cada uno de estos.² El linfoma de células del manto es un linfoma no-Hodgkin que se caracteriza por el compromiso de nódulos linfáticos, bazo y médula ósea, sin embargo, se ha descrito compromiso extranodal como lo es en piel, glándulas lacrimales y en el SNC.⁴ La incidencia de compromiso del SNC varia entre el 4 % al 26 % según los diferentes

reportes de caso que se encuentran en la literatura y se asocian con un mal pronóstico dado a su baja respuesta al tratamiento.^{5,6} Finalmente, en este artículo presentamos el caso de un paciente con infiltración meníngea secundaria a linfoma de células del manto, con una progresión inusual y respuesta al manejo indicado con Ibrutinib.

Caso Clínico

Paciente masculino de 61 años de edad con diagnóstico de linfoma de células del manto en el 2008 con un compromiso ganglionar cervical con un índice de pronóstico en linfoma de células del manto (MIPI) de alto riesgo, quien recibe 4 ciclos de quimioterapia R-CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, sulfato de vincristina y prednisona) logrando un estado de remisión hasta el año 2011. En agosto de este año presenta una recaída por compromiso ocular dado por una masa intraconal en ojo izquierdo asociado a compromiso cervical, mediastinal, retroperitoneo y se indicó manejo por parte de servicio de hematología con terapia de rescate R-ESHAP (Rituximab, etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino), recibiendo 4 ciclos y logrado remisión. En el 2012 recibe trasplante de células progenitoras autólogas. Presenta en el 2014 una nueva recaída en globo ocular izquierdo y se realiza biopsia de esta lesión, en la cual por medio de Inmunoquímica se identifica reactividad a la ciclina, con población de linfocitos B reactivos con co-expresión de CD 43 y BCL6 focal, confirmando la infiltración por linfoma de células del manto. Recibe en ese momento 4 ciclos de terapia BORID (Bortezomib, rituximab, dexametasona), logrando la desaparición de la lesión ocular sólida.

En el 2017 es hospitalizado por el Servicio de Hematología quienes solicitan valoración por el Departamento de Neurología por historia de 8 meses de evolución consistente temblor de baja amplitud asimétrico en miembros superiores asociado a alteración en la marcha por pasos cortos y abasia. Con una progresión del cuadro clínico en los últimos 3 meses dado por desorientación temporo-espacial y compromiso cognitivo multi-dominio que genera dependencia para sus actividades diarias por lo que se sospecha de recaída con compromiso de sistema nervioso central. Se realiza resonancia magnética cerebral en la cual se evidencia dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo con aumento en la intensidad de la sustancia blanca peri ventricular en la secuencia T2/FLAIR por migración transependimaria sugestivo de hidrocefalia supratentorial activa, con realce leptomeníngeo y dural anormal de la hoz interhemisférica frontal y en las fosas temporales de predominio derecho luego de la administración del medio de contraste (Figura 1).

Se realiza MoCA (The Montreal Cognitive Assessment) con un resultado de 12/30 previo a punción lumbar que evidencio una hiperproteinorraquia (176 mg/dl) asociado a una pleocitosis linfocitaria (400 células x mm³), con discreta mejoría cognitiva posterior a procedimiento dado por

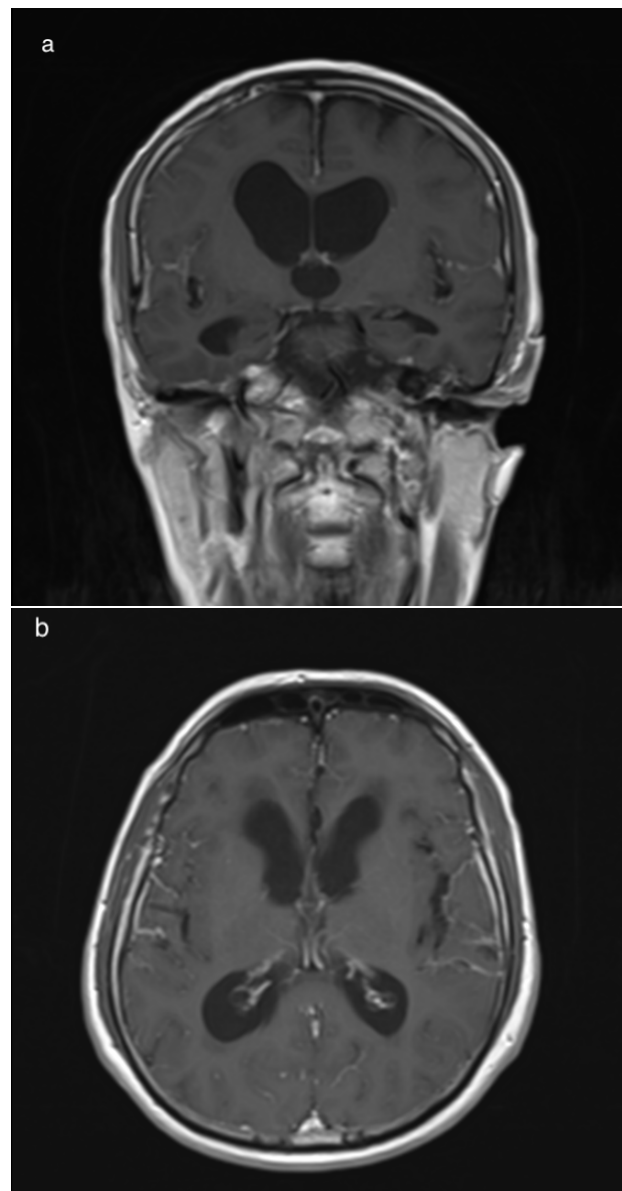


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en secuencia T1 con medio de contraste. (a) Dilatación de los ventrículos laterales y realce dural anormal de la hoz interhemisférica frontal, (b) Realce leptomeníngeo en las fosas temporales de predominio derecho.

MoCA con resultado de 17/30 y con estudios infecciosos negativos. Se indica estudio de Citometría de flujo que impresiona con un 53,8% de población linfocítica madura: CD45, CD19, CD20, HLA-DR, BCL2 por lo que se considera asociado a hallazgos imagenológicos proceso infiltrativo meníngeo secundario a linfoma. Servicio de hematología considera dado a nueva recaída iniciar tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (Ibrutinib) a dosis de 560 mg/día recibiendo 10 ciclos hasta octubre del 2018, presentado una recuperación neurológica con un MoCA control de 25/30; generando independencia funcional para sus actividades diarias y una resolución del realce leptomeníngeo y dural en estudio de resonancia cerebral control.

Discusión

En el curso del linfoma de células del manto el compromiso del SNC se considera un sitio inusual de alteración extranodal pero con pronóstico devastador.^{6,7} Los primeros reportes de esta complicación datan de hace 20 años, pero dado su baja incidencia no hace parte de la aproximación inicial de esta patología.⁸ Se ha descrito que las recaídas a nivel del SNC se presentan tanto a nivel parenquimatoso como leptomeníngeo presentando manifestaciones clínicas tales como cambios comportamentales, cefalea y parálisis de los nervios craneales.⁷ El diagnóstico del compromiso a nivel del SNC se debe a la demostración en el análisis del líquido cefalorraquídeo de células positivas para IgM/IgD, CD5 y reconocimiento de anticuerpos monoclonales (CD20, CD19, CD22), sin embargo, su característica diagnóstica más significativa es el reconocimiento de positividad celular para la Ciclina D1.^{9,10}

Entre los nuevos medicamentos para tratar a los pacientes que presentan recaídas recurrentes se ha estudiado un inhibidor de la tirosina quinasa (Ibrutinib) como agente único generando respuestas rápidas y actuando bloqueando la señalización del receptor de antígeno de células B, reduciendo así la proliferación maligna de células B e induciendo apoptosis.¹¹ Asociado a esto ha presentado una respuesta en el 68 % de los pacientes con características de refractariedad y recaídas persistentes.¹² En nuestro paciente se evidenció una mejoría dramática del cuadro compatible con una demencia rápidamente progresiva asociada a una hidrocefalia de presión normal posterior al manejo con el Ibrutinib y aumento la supervivencia mayor de los 3,7 meses que se ha descrito en la literatura posterior a la confirmación de compromiso del SNC.^{11,12}

En conclusión, el compromiso del SNC secundario al linfoma de células del manto es una complicación poco frecuente que se asocia con mal pronóstico a corto plazo y esto se puede explicar por los cambios sutiles en la clínica neurológica de los pacientes. El hecho de que se reporte en el curso tardío de la enfermedad nos hace pensar que se debe buscar e indagar de manera oportuna síntomas o signos sugestivos de compromiso neurológico con un seguimiento estricto. Finalmente, la terapia con Ibrutinib parece indicar una buena alternativa en pacientes con cuadro de refractariedad y persistencia de recaídas. Aún se requiere mayor evidencia en cuanto a su efectividad sobre el compromiso del SNC, pero los reportes de casos que se han publicado en la actualidad son prometedores como terapia única en esta complicación neurológica.

Referencias

1. Mejía Andrade P, Piedra Bravo L, Merchán del Hierro X. Demencia rápidamente progresiva y parkinsonismo asociados a múltiples fistulas arteriovenosas durales. *Revista de Neurología*. 2017;64(05):214.

2. Paterson R, Takada L, Geschwind M. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurology: Clinical Practice*. 2012;2(3):187-200.
3. Geschwind M. Rapidly Progressive Dementia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(2, Dementia):510-537.
4. Vose J. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(8):806-813.
5. Alonso J, Cánovas A, Riñón M. Late-onset meningeal lymphomatosis in mantle cell lymphoma controlled with chemotherapy. *Neurología (English Edition)*. 2018;33(3):201-202.
6. Cheah C, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans H, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network†. *Annals of Oncology*. 2013;24(8):2119-2123.
7. Gill S, Herbert K, Prince H, Wolf M, Wirth A, Ryan G. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *British Journal of Haematology*. 2009;147(1):83-88.
8. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutierrez G, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Annals of Oncology*. 2007;19(1):135-141.
9. Enciso L, Suarez M, Arango M. Resultados del tratamiento del linfoma de células del manto con varios regímenes de inmunoterapia: estudio retrospectivo. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2015;19(2):71-80.
10. Ladha A, Zhao J, Epner E, Pu J. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now?. *Experimental Hematology & Oncology*. 2019;8(1).
11. Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, Brice P, Briere J, de Kerviler E, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood*. 2015;126(14):1695-1698.
12. Wang M, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl B, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(6):507-516.
13. Mannina D, Loteta B. Ibrutinib Treatment of Mantle Cell Lymphoma Relapsing at Central Nervous System: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Hematology*. 2017;2017:1-4.

Conflicto de interés: Ninguno de los autores recibió alguna remuneración o ayuda financiera para desarrollar el trabajo. No existe ningún conflicto de intereses por parte de alguno de los autores.