

Paraparesia flácida subaguda progresiva y meningitis carcinomatosa como forma de presentación de recaída tardía de leucemia linfoblástica aguda de estirpe linfoide B BCR-ABL/Phi+

Progressive subacute flaccid paraparesis flaccida and subclinical carcinomatous meningitis as a presentation of late relapse of BCR-ABL/Phi+ B-lymphoblastic acute lymphoblastic leukaemia

Juan Francisco Garcia-Granado,¹ María del Pino Pérez-García²

Resumen

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación de células linfoides anormales en médula ósea (MO) y/o en territorios extramedulares.

Caso clínico: Varón de 20 años con LLA-B BCR-ABL en la infancia, que presenta paraparesia flácida subaguda (PFS) y parestesias en miembros inferiores. Presenta polineuropatía axonal motora, captación leptomenígea en surcos occipito-parietales izquierdos e infiltración extramedular intrarraquídeo D11-S1. Los inmunoblastos en sangre periférica y MO con mutación BCR-ABLp190 confirman recaída tardía de LLA.

Conclusiones: Se expone un caso raro de PFS y meningitis carcinomatosa como forma de presentación de recaída tardía de LLA-B BCR-ABL.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, meningitis carcinomatosa, paraparesia flácida subaguda

Abstract

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignant neoplasm characterized by the proliferation of abnormal lymphoid cells in bone marrow (BM) and/or extramedullary territories.

Case report: 20-year-old male with BCR-ABL B-ALL in childhood, presenting with subacute flaccid paraparesis (PFS) and paresthesias in the lower limbs. He presents with motor axonal polyneuropathy, leptomeningeal uptake in left occipito-parietal sulci and extramedullary intrathecal D11-S1 infiltration. Immunoblasts in peripheral blood and MO with BCR-ABLp190 mutation confirm late relapse of ALL.

Conclusions: We expose a rare case of PFS and carcinomatous meningitis as a form of presentation of late relapse of BCR-ABL ALL-B BCR-ABL.

Progressive subacute flaccid paraparesis flaccida and subclinical carcinomatous meningitis as a presentation of late relapse of BCR-ABL/Phi+ B-lymphoblastic acute lymphoblastic leukaemia.

Keywords: Acute lymphoblastic leukaemia, carcinomatous meningitis, subacute flaccid paraparesis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 33, N° 1, 2024

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides anormales en la médula ósea y/o en sitios extramedulares.^{1,2}

El Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) realizado entre los años 2000 a 2008 cal-

culó una incidencia de 45,7 casos por cada 1.000.000 de niños menores de 15 años por año.³ A pesar de afectar a infantes de todas las edades, la incidencia alcanza su punto máximo entre los 2 y 5 años, con un ligero predominio entre los varones.⁴

El daño del SNC al momento del diagnóstico ocurre en 5 a 8% de los pacientes y se presenta con mayor fre-

¹Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Canarias. España.

²Servicio de Medicina familiar y comunitaria. Las Palmas de Gran Canaria. Canarias. España.

Correspondencia:

Juan Francisco García-Granado.

Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Canarias. España.

E-mail: juanfra21@gmail.com

cuencia como alteración de nervios craneales o menin-gismo.⁵ La recaída del SNC ocurre en aproximadamente el 15% de los casos a pesar del tratamiento profilác-tico, manifestándose como infiltración intraaxial, afec-tación meníngea o infiltración de la médula ósea, o las tres.⁶ Hay que destacar que la carcinomatosis meníngea (CM) ocurre en aproximadamente el 8% de las neoplasias malignas, siendo la causa más frecuente los tumores hematológicos, fundamentalmente la leucemia linfoblás-tica aguda y el linfoma no Hodgkin de grado intermedio o alto, y asociándose a mal pronóstico, con una supervi-vencia media entre 3 y 6 meses.^{7,8}

El diagnóstico se establece por la presencia de 20% o más de linfoblastos en la médula ósea o la sangre perifé-rica.⁹ La evaluación de la morfología, citometría de flujo, inmunofenotipaje y pruebas citogenéticas son valiosas tanto para confirmar el diagnóstico como para la estrati-ficación del riesgo. La punción lumbar con análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el estándar de atención al momento del diagnóstico para evaluar el compromiso del SNC, estando indicado la realización de resonancia magnética cerebral y de neuroeje si el SNC está involucrado, sobre todo si existe CM asociada.¹ Asimismo, el diagnóstico de compromiso del SNC por LLA surge de la visualización mediante microscopía de células leucémicas en LCR por citología convencional, que es considerado el método patrón oro. La evaluación de la morfología, cito-metría de flujo, inmunofenotipaje y pruebas citogenéticas son valiosas tanto para confirmar el diagnóstico como para la estratificación del riesgo. La punción lumbar con análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el estándar de atención al momento del diagnóstico para evaluar el compromiso del SNC, estando indicado la realización de resonancia magnética cerebral y de neuroeje si el SNC está involucrado, sobre todo si existe CM asociada.¹⁰

El Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) recomienda realizar examen del LCR al diagnóstico por citología convencional/recuento en cámara y cito-morfología por cytospin (CC), junto a datos clínicos y/o de neuroimagen.¹¹

El compromiso del SNC al diagnóstico confiere un peor pronóstico a la enfermedad y un mayor requeri-miento de terapia dirigida a dicha localización. Además, las recidivas en SNC constituyen una de las razones prin-cipales de fracaso terapéutico durante el seguimiento a corto, mediano y largo plazo, estimadas entre 7-15%. Ciertas características de la neoplasia son consideradas factores de riesgo de compromiso del SNC al momento del diagnóstico, como el fenotipo B maduro, fenotipo T, BCR-ABL 1/Phi (+), hiperleucocitosis y LDH ele-vada, que permiten sospecharla, mientras que la recaída en SNC suele estar marcadamente asociada a fenotipo T, hiperleucocitosis, citogenético de alto riesgo como

t(9;22) (q34.1;q11.2), BCR-ABL1, t(v;11q23.3), reorde-namiento KMT2A, hipodiploidía, punción lumbar trau-mática y compromiso de SNC al diagnóstico.¹²

Caso clínico

Varón de 20 años con antecedentes de sobrepeso grado I y de leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) BCR-ABL positivo a los 4 años tratado con inhibidores de la tirosín-quinasa (ITK). El paciente con-sulta en octubre de 2022 por un cuadro clínico de paraparesia flácida progresiva y trastorno sensitivo consistente en parestesias en miembros inferiores (MMII) de apro-ximadamente tres meses de evolución, con limitación funcional asociada y para la deambulaci3n. El paciente niega síndrome febril, clínica respiratoria, abdominal ni otra focalidad neurológica asociada.

Exploraci3n somática dentro de la normalidad.

Exploraci3n neurológica:

- Balance motor según la Escala MRC (Medical Research Council) normal en miembros supe-riores. Balance motor por grupos musculares en miembros inferiores: en miembro inferior derecho cintura pelviana 2/5, bíceps semi-membranoso y semitendinoso 1/5 y tibial ante-rior y flexi3n plantar 0/0. En miembro infe-rior izquierdo a nivel de cintura pelviana 1/5, bíceps semimembranoso y semitendinoso 1/5 y tibial anterior y flexi3n plantar 0/5.
- Reflejos miotáticos rotulianos abolidos y aquileos hipoactivos. Reflejos cutáneo-plantares flexores.
- Trastorno sensitivo consistente en parestesias distales en cara externa de ambos miembros inferiores, asimétrico y de predominio izquierdo.
- Resto de exploraci3n neurológica dentro de la normalidad.

Pruebas complementarias:

Bioquímica con perfil glucémico, ionograma, fun-ci3n renal y hepática, vitamina B12, ácido fólico, pro-teína C reactiva y procalcitonina dentro de la norma-lidad. LDH 413 U/l (10-250) y VSG de 56.00 mm/h (0.00-20.00). Coagulaci3n normal.

Hematimetría con 7260 leucocitos/ul (3.00-12.00) con porcentaje de neutrófilos y linfocitos dentro de la normalidad.

Frotis de sangre periférica e inmunofenotipo con inmunoblastos de estirpe linfoide. Linfocitos acti-vados con algunos de aspecto inmaduro. Del total de los leucocitos, 1.5% de blastos CD34+/CD19+/CD10+/CD20+(50%)/Tdt+

Medulograma y estudio molecular: Presencia de hasta un 38% de blastos de fenotipo linfoide B aberrante. Médula ósea hiper celular con infiltraci3n marcada por

blastos de aspecto linfoide, compatible con infiltración por LLA preB y mutación BCR-ABLp190 (ver Figura 1). Mutación dominio ABL1 negativo. Cariotipo 46XY.

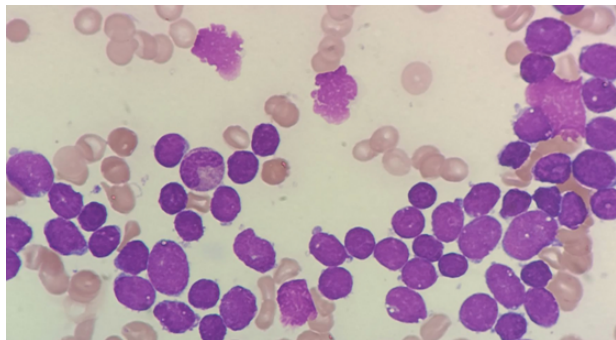


Figura 1. Estudio de extensión de médula ósea con tinción de Wright-Giemsa a 1000x donde se objetiva la presencia de células de gran tamaño con núcleo de cromatina laxa compatible con linfoblastos.

Resonancia magnética (RM) cerebral y de neuroeje: En el cráneo se observa captación leptomenígea en surcos occipito-laterales izquierdos (ver Figura 2). En neuroeje se observa alteración de señal con captación de los somas toracolumbares y de los arcos costales como alteración de la hematopoyesis probablemente en el contexto de recaída tumoral. Además, se aprecia desde T11 hasta región sacra S1 proceso infiltrativo extramedular intrarraquídeo. Hallazgos neurorradiológicos compatibles con meningitis carcinomatosa e infiltración intraxial extramedular intrarraquídeo de origen neoplásico.

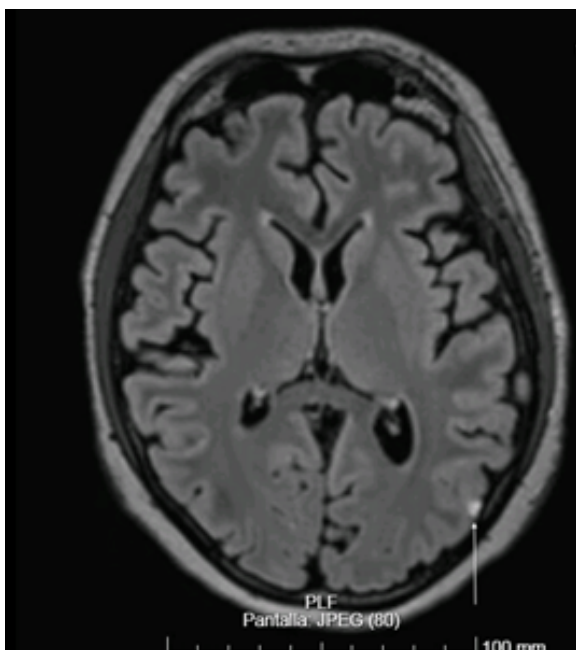


Figura 2. Resonancia magnética cerebral en secuencia FLAIR, corte axial. Captación hiperintensa a nivel leptomenígea en surcos occipito-laterales izquierdos.

PET-TC con 18F-FDG: Hallazgos que sugieren proceso linfoproliferativo con afectación nodal supra-diafragmática e infradiafragmática por presencia de foco hipermetabólico único peripancreático, así como afectación medular D11-S1 en contexto de neurolinfomatosis (ver Figura 3).

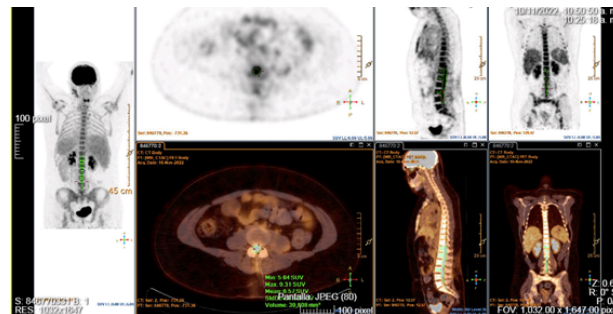


Figura 3. PET-TC con 18F-FDG con hallazgos con afectación medular D11-S1 en contexto de infiltración neoplásica axial extramedular intrarraquídea.

Electromiografía: datos compatibles con polineuropatía axonal motora, con afectación en miembros inferiores y presencia de denervación aguda.

Punción lumbar: ausencia de salida de LCR por infiltración medular metastásica en los 3 primeros intentos. Al cuarto intento LCR acelular sin presencia de blastos. BCR-ABL negativo. 69 copias de ABL.

Se confirma recaída de la enfermedad hematológica tras realización de aspirado de médula ósea, se informa al paciente de los hallazgos y se procede a traslado desde Neurología a cargo de Hematología.

Evolución clínica:

Ante la situación clínica urgente que presenta el paciente, se decide iniciar tratamiento quimioterápico con el Bloque A con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y dexametasona, según esquema HCVAD (inicio 15/11/22) y posteriormente con Bloque B con metotrexato y citarabina a altas dosis. Como complicaciones presenta síndrome febril sin aislamiento microbiológicos e hipertransaminasemia transitoria en contexto hepatitis tóxica de origen farmacológico por quimioterápicos, con posterior resolución sin afectación a la función hepática. En la reevaluación tras el primer ciclo se objetiva buena respuesta, por lo que se inicia nuevamente tratamiento con Bloque A (inicio 13/12/22) con buena tolerancia. Por mal acceso intratecal, se coloca Reservorio Omayá el 14/12/22 para continuar el tratamiento.

Durante su estancia en planta de Hematología, el paciente se mantiene clínica y hemodinámicamente estable. Se realiza nuevamente un PET-TC tras quimioterapia 1 mes después, con importante mejoría de la captación en canal medular. Asimismo, se realiza aspirado

de médula ósea de control 2 meses después del primer aspirado, que confirma remisión completa morfológica con 0.6% blastos y con BCR-ABL en sangre periférica y médula ósea negativos.

El paciente presenta una notable mejoría clínica neurológica, con capacidad autónoma para la deambulación y mejoría franca del balance motor, mejorando asimismo el trastorno sensitivo presente anteriormente.

Finalmente, el paciente recibe Dasatinib 140 mg de mantenimiento hasta nueva valoración por parte de Hematología.

Discusión

El caso clínico presentado destaca la complejidad y los desafíos que rodean el compromiso del sistema nervioso central (SNC) en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). La recaída en el SNC es una complicación crítica, y su diagnóstico temprano es fundamental para un pronóstico favorable. El paciente experimentó una paraparesia flácida subaguda y una carcinomatosis meníngea que condujeron a una evaluación exhaustiva, incluyendo pruebas de imagen y análisis de líquido cefalorraquídeo, que confirmaron la afectación del SNC.

El tratamiento agresivo con quimioterapia, a pesar de las complicaciones temporales, resultó en una mejora significativa en los síntomas neurológicos y una remisión completa. Esto subraya la importancia de una atención multidisciplinaria y la necesidad de estrategias terapéuticas adaptadas a casos de LLA con compromiso del SNC.

Conclusiones

El interés de nuestro caso radica en la forma de presentación como primera recaída tardía de una leucemia linfoblástica aguda de estirpe linfoide B BCR-ABL. La paraparesia subaguda flácida por infiltración axial extramedular intrarraquídeo y la meningitis carcinomatosa por compromiso leptomeníngeo sincrónicos en contexto de una recaída leucémica tardía en un paciente adulto constituye un hallazgo muy poco frecuente y no se ha descrito actualmente en la literatura.

Referencias

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017 Jun 30;7(6):e577. PMID: 28665419; PMCID: PMC5520400. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov;91(11):1645-1666. PMID: 27814839. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>
3. Moreno F, et al. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino: incidencia 2000-2009 supervivencia 2000-2007 tendencia de mortalidad 1997-2010. 1ª Ed. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2012.
4. Espinoza CI, et al. Leucemia linfoblástica aguda aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, vol. 38, núm. 6, 2019.
5. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015 Aug 1;121(15):2517-28. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25891003. <https://doi.org/10.1002/cncr.29383>
6. Kembhavi SA, Somvanshi S, Banavali S, Kurkure P, Arora B. Pictorial essay: Acute neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Radiol Imaging.* 2012 Apr;22(2):98-105. PMID: 23162250; PMCID: PMC3498649. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.101080>
7. Strik H, Prömmel P. Diagnosis and individualized therapy of neoplastic meningitis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Jul;10(7):1137-48. PMID: 20645702. <https://doi.org/10.1586/era.10.86>
8. Herrlinger U, Förschler H, Küker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, et al. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci.* 2004 Aug 30;223(2):167-78. PMID: 15337619. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.05.008>
9. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015 Oct;13(10):1240-79. PMID: 26483064. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0153>
10. Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, Sconocchia G, Cefalo M, De Santis G, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediter J Hematol Infect Dis.* 2014 Nov 1;6(1):e2014075. PMID: 25408861; PMCID: PMC4235468. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.075>
11. Parellada ME, Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento, Volumen 23 N° 2: 56-64, 2019.
12. le Viseur C, Hotfilder M, Bomken S, Wilson K, Röttgers S, Schrauder A, et al. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties. *Cancer Cell.* 2008 Jul 8;14(1):47-58. PMID: 18598943; PMCID: PMC2572185. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.05.015>