

# Razonamiento Clínico: Mujer de 63 Años de Edad Presenta Trastornos del Habla, Trastornos del Lenguaje y Debilidad del Lado Derecho

Valeria Santibáñez-Briones, MD<sup>1</sup>; Rocío C García-Santibáñez, MD<sup>2</sup>

## Resumen

Se presenta un caso de una mujer de 63 años con problemas del habla, dificultad para comunicarse y debilidad del lado derecho de una semana de duración. Se revisa su historia, su examen físico y se realiza un análisis paso a paso del diagnóstico diferencial con las pruebas necesarias para llegar al diagnóstico final y tratamiento.

**Palabras clave:** diagnóstico diferencial, neurología, análisis.

## Abstract

A case of a 63-year-old woman with one week history of speech and language abnormalities as well as right-sided weakness is presented. The history and physical examination are reviewed and a stepwise approach to the differential diagnosis is made to reach the final diagnosis and treatment.

**Keywords:** differential diagnosis, neurology, analysis

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 24, N° 1-3, 2015

## Primera Parte

Una mujer diestra de 63 años, acude a la sala de emergencia por presentar problemas del habla, dificultad para comunicarse y debilidad del lado derecho. La paciente reporta que los síntomas empezaron una semana atrás agravándose en los dos últimos días. Sus antecedentes patológicos personales incluyen diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia junto con depresión y deterioro cognitivo que atribuye al fallecimiento de su esposo el año anterior. Niega cualquier cambio de personalidad, infecciones recientes, pérdida de peso, viajes o inmunizaciones recientes. La paciente reporta que todos sus exámenes de escaneo de malignidad están al día y han sido negativos al momento.

El examen físico general, incluyendo signos vitales, resultó sin novedades. Durante el examen neurológico se evaluó una paciente orientada en espacio y persona mas no en tiempo. Se evidenció además, dificultad para nombrar objetos y para obedecer órdenes complejas; signos de compromiso de memoria logrando registrar 3 objetos sin poder recordarlos a los 5 minutos y problemas de atención. El habla de la paciente era disártrica durante todo el examen neurológico. Se observó, así mismo, asimetría facial inferior y hemianopsia homónima derecha. El resto de pares craneales estaban normales. A la extensión de miembros superiores se evidenció pronación del brazo derecho y se notó debilidad del brazo y pierna derechos especialmente a nivel del tríceps, extensores de la muñe-

ca, iliopsoas y bíceps femoral con un puntaje de 4/5. La examinación de reflejos y sensibilidad demostró hiperreflexia derecha con respuesta plantar extensora y disminución de sensación al dolor a nivel de brazo y piernas derechos. La coordinación se encontraba intacta y la marcha parética favoreciendo el lado izquierdo.

### Preguntas a considerar

*¿Cual es el diagnóstico diferencial de este caso dada la información proporcionada?*

*¿Qué exámenes ordenaría a continuación?*

### **Segunda Parte**

La historia clínica y el examen neurológico de esta paciente son consistentes con una lesión del tracto corticoespinal izquierdo, tracto espinotalámico izquierdo, radiaciones ópticas izquierdas y de los centros de lenguaje. Los problemas de memoria, atención, y orientación observados en la paciente corresponden a compromiso de lóbulos frontales y temporales y pueden ser atribuidos al deterioro cognitivo diagnosticado previamente, a pseudodemencia de depresión o, incluso, al problema actual.

El diagnóstico diferencial incluye lesiones vasculares cerebrales (infarto o hemorragia cerebral), enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple o encefalomiélitis desmielinizante diseminada aguda), neoplasia y encefalopatía autoinmune o paraneoplásica .

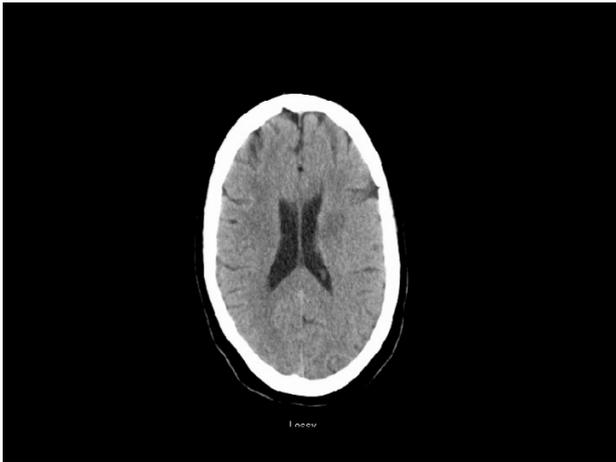
<sup>1</sup>Medico Residente -Medicina Interna, Mount Sinai St. Luke's/West Hospital, New York, USA

<sup>2</sup>Departamento de Neurología, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

Correspondencia:

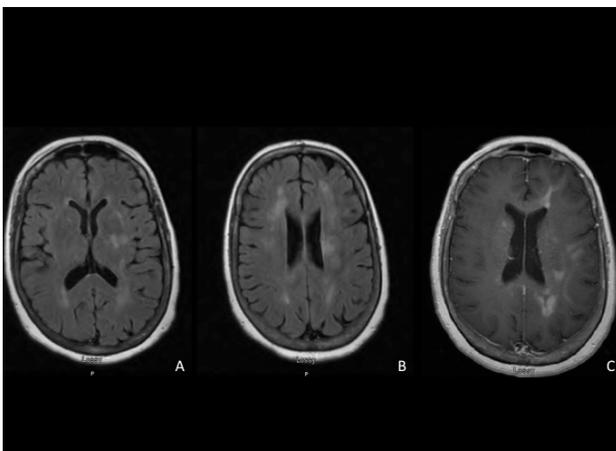
Valeria Santibáñez-Briones, MD  
vale.santibanez@gmail.com

Los exámenes de laboratorio iniciales incluyendo hemograma completo, panel metabólico, vitamina B12, ácido fólico y hormona tiroidea se encontraron dentro de límites normales. El perfil lipídico y la hemoglobina glicosilada estaban levemente elevados. La velocidad de eritrosedimentación se encontraba elevada a 48 mm/hr. La tomografía cerebral sin contraste mostró una hipodensidad en el centro semioval izquierdo, así como también hipodensidades a nivel de la cápsula interna derecha y tálamo derecho (Figura 1).



**Figura 1.** Tomografía cerebral

La resonancia magnética cerebral contrastada mostró áreas de hiperintensidad T2 en la sustancia blanca a nivel bilateral. Muchas de estas hiperintensidades se encontraban perpendiculares a los ventrículos laterales e involucraban el cuerpo calloso. Se observaron, además, lesiones hiperintensas más pequeñas en el tálamo izquierdo, el brazo posterior de la cápsula interna izquierda y el núcleo lenticular derecho. Estas lesiones hiperintensas se realzaron con el contraste. Cabe recalcar que no hubo restricción de difusión ni efecto de masa en las imágenes. (Figura 2).



**Figura 2.** Resonancia magnética contrastada de cerebro. A y B. Axial T2 FLAIR. C. Axial T1 contrastada.

### Preguntas a considerar

*¿Con esta nueva información, cómo se reduce el diagnóstico diferencial?*

*A estas alturas, ¿consideraría tratar empíricamente a la paciente u obtendría más pruebas?*

### **Tercera Parte**

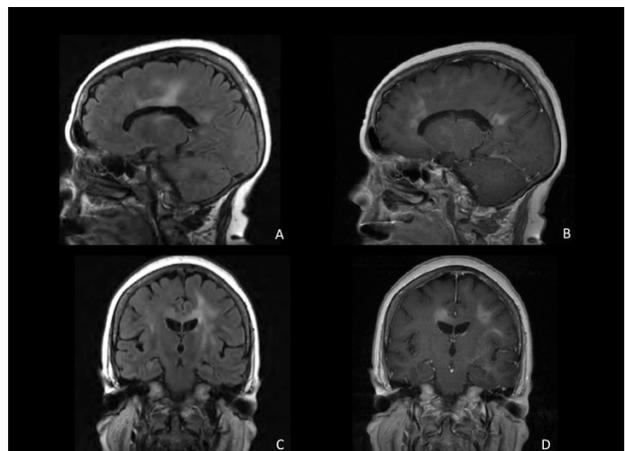
La falta de restricción de difusión, la multiplicidad de las lesiones y el realce por contraste hace que una lesión vascular sea menos probable. Aun están en consideración la posibilidad de una enfermedad desmielinizante o una encefalopatía autoinmune o paraneoplásica.

Los familiares de la paciente acudieron al hospital al día siguiente y se logró obtener más información con respecto a la historia clínica de la misma. Ellos reportaron que la paciente ha experimentado cambios de personalidad en los últimos 2 a 3 meses, que se encontraba más retraída de lo usual y que rara vez salía de casa.

Se realizó una punción lumbar que mostró un conteo de 51 glóbulos blancos (87% linfocitos), 2 glóbulos rojos, glucosa de 78 mg/dl y proteína de 59 mg/dl. El cultivo bacteriano, citología y citometría de flujo fueron negativos. Las reacciones en cadena de polimerasa (PCR) virales incluyendo HSV, EBV, CMV, VZV fueron negativas. Las bandas oligoclonales se encontraban aún pendientes.

Se le administró a la paciente un curso de un gramo de metilprednisolona intravenosa diario por 5 días. Al segundo día, la hemiparesia y afasia mostraron mejoría; sin embargo, a partir del tercero ambos signos volvieron a empeorar acompañándose, ahora, de debilidad 3/5. Se reordenó una resonancia magnética y un electroencefalograma adicional.

La segunda resonancia magnética cerebral mostró progresión de las lesiones hiperintensas en T2 afectando ahora la sustancia blanca con predominio izquierdo; el cuerpo calloso, la cápsula interna izquierda, la cápsula externa izquierda, los ganglios basales bilaterales y el lóbulo temporal izquierdo (Figura 3). El realce por kontras-



**Figura 3.** Resonancia magnética contrastada de cerebro. A. Sagital T2 FLAIR. B. Sagital T1 contrastada. C. Coronal T2 FLAIR. D. Coronal T1 contrastada

te se vio reducido en comparación a la resonancia magnética inicial. El electroencefalograma mostró ondas frecuentes en el hemisferio izquierdo, por lo que se inició levetiracetam intravenoso. Las bandas oligoclonales y los paneles autoinmunes y paraneoplásticos fueron negativos.

El mejoramiento inicial luego de los esteroides seguido de empeoramiento clínico y radiológico generaron la sospecha de una malignidad como el linfoma.

Se realizó tomografía contrastada de tórax, abdomen y pelvis que regresó negativa. Se consultó a neurocirugía para la realización de una biopsia esterotáctica la cual demostró un análisis histopatológico de linfoma difuso de células B grandes, positivo para CD20 y MUM1 (ambos marcadores de linaje B) y negativo para CD3, CD10 y EBER1 (RNA nuclear del virus Epstein Bar). Debido al patrón de infiltración se otorgó el diagnóstico de linfomatosis cerebral. Posteriormente, la paciente fue iniciada en quimioterapia. La afasia mejoró significativamente pero su hemiparesia persistió. La paciente fue luego transferida a un centro de rehabilitación física como parte de su tratamiento.

### Discusión

El linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) es una variante inusual extranodal del linfoma no-Hodgkin limitado específicamente al SNC, sin evidencia de enfermedad sistémica.<sup>1,2</sup> Corresponde al 3-4% de las neoplasias cerebrales y su incidencia es de 0-5 casos por 100.000 habitantes por año.<sup>1,3</sup> La edad promedio al momento del diagnóstico es de 60 años<sup>1</sup> en caso de pacientes inmunocompetentes y de 30-40 años en pacientes inmunocomprometidos.<sup>2</sup> La distribución por género es equitativa en pacientes inmunocompetentes con una relación hombre: mujer de 1.2:1.<sup>2</sup> Según la Organización Mundial de la Salud, el 90-95% de los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) se originan de linfocitos B y son del tipo difuso de células grandes.<sup>2</sup>

La presentación de LPSNC puede ser insidiosa con síntomas generalizados de dolor de cabeza, confusión, letargo en un 33%, cambios de personalidad o disfunción cognitiva progresiva en un 43%; o puede darse como déficits neurológicos focales en un 70% de los pacientes<sup>2</sup> con signos lateralizantes como hemiparesia, afasia y alteraciones de la sensación.<sup>1,2</sup> La presencia de síntomas B es poco común. La lesión es solitaria en el 60% de los pacientes y suele presentarse como lesión única supratentorial en pacientes inmunocompetentes, mientras que en inmunodeprimidos se manifiesta como lesiones difusas.<sup>2,4,5</sup> En el 60% de los casos, las lesiones de LPSNC se localizan a nivel de las áreas periventriculares involucrando el tálamo, ganglios basales y cuerpo caloso. Los lóbulos frontales están afectados en un 20% seguidos de los lóbulos parietales en un 18%.<sup>2</sup> El diagnóstico definitivo se

realiza por medio de biopsia cerebral o vitroretinal con una histopatología que revela marcadores de linaje de células B (C20, CD19, CD22, CD79a), marcadores de centros germinales (Bcl-6, IRF4/MUM1) y raramente CD10 (10%).<sup>1,3</sup> El diagnóstico se confirma una vez que se haya demostrado por imágenes que la enfermedad está limitada al SNC. El tratamiento incluye quimioterapia y radioterapia solas o en combinación.<sup>3</sup> No hay suficiente evidencia para recomendar la resección quirúrgica agresiva ya que no se ha demostrado prolongación de la supervivencia posterior a la misma. El tratamiento comúnmente utilizado es quimioterapia que incluya altas dosis de metotrexate y radiación cerebral global, los cuales han incrementado las tasas de supervivencia en los últimos 20 años.<sup>1,2</sup> Esta última oscila entre 10-20 meses.<sup>2</sup>

La linfomatosis cerebral (LC) es una variante rara del linfoma primario del sistema nervioso central que se manifiesta como una infiltración difusa sin evidencia de una masa. Se manifiesta usualmente como demencia rápidamente progresiva con alteraciones e inestabilidad de la marcha, como mencionado en reportes de casos.<sup>4,5,6</sup> Las alteraciones del habla y personalidad, y compromiso de pares craneales, exhibidas en esta paciente, también han sido descritas.<sup>5,6</sup> En las imágenes, como resonancia magnética, se observan hiperintensidades T2 difusas con realce variable al contraste, sin producir efecto de masa.<sup>5,7</sup> Los cambios difusos suelen localizarse a nivel de la sustancia blanca y suelen ser bilaterales comprometiendo lóbulos frontal, ganglios basales, tallo y tálamo.<sup>5,6</sup> La LC puede simular una enfermedad desmielinizante dada la distribución de las lesiones y la respuesta parcial a esteroides.<sup>5</sup> Esta inespecificidad clínica e imagenológica es una de las razones por las cuales esta patología es de difícil diagnóstico. La respuesta inicial a corticosteroides, que puede incluso mantenerse durante varios días, puede también confundir el diagnóstico final al catalogar a la LC como otra entidad.<sup>5</sup> Estudios sugieren que un PET-FDG con detección de hipermetabolismo subcortical puede ser un hallazgo importante que diferencie a esta entidad de una demencia vascular.<sup>4,5</sup> El pronóstico de la LC es bajo con respecto al linfoma cerebral clásico y la supervivencia luego del diagnóstico es de aproximadamente 6 meses,<sup>6</sup> viéndose limitada muchas veces por las devastadas consecuencias asociadas a la clínica de la enfermedad.<sup>1,6</sup>

Es importante concluir señalando la dificultad diagnóstica relacionada a la linfomatosis cerebral debido a sus similitudes con una variedad de condiciones clínicas como los son la demencia vascular o la encefalitis autoinmune. La LC, por lo tanto, debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial en estos casos, en especial si existe demencia progresiva y compromiso asociado de estructuras como los ganglios basales y el tálamo.<sup>4,5</sup>

## Referencias

1. Patrick LB, Mobile NA. Advances in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2015 Dec;17(12):60.
2. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:1830.
3. Schlegel U. Primary CNS lymphoma. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2009;2:93-104.
4. Lewerenz J, Ding X, Matschke J. et al. Dementia and Leukoencephalopathy due to lymphomatosis cerebri. *BMJ Case Rep.* 2009.
5. Pandit L, Chickabasaviah Y, Raghathan A, Mustafa S, Vasudevan A. Lymphomatosis cerebri--a rare cause of Leukoencephalopathy. *Journal of the neurological sciences* 2010;293:122-124.
6. Kitai R, Hashimoto N, Yamate K, et al. Lymphomatosis cerebri: clinical characteristics, neuroimaging, and pathological findings. *Brain tumor pathology* 2012;29:47-53.
7. Raz E, Tinelli E, Antonelli M, et al. MRI findings in lymphomatosis cerebri: description of a case and revision of the literature. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2011;21:e183-186.