

Reporte de caso

Linfoma intravascular de células B grandes con afección cerebral

*Intravascular large b-cell Lymphoma with cerebral involvement***Gabriel Mayner-Tresol¹ ✉, Eduardo Reyna-Villasmil²****Fecha correspondencia:**

Recibido: enero 24 de 2019.

Revisado: diciembre 6 de 2019.

Aceptado: enero 22 de 2020.

Forma de citar:

Mayner-Tresol G, Reyna-Villasmil E. Linfoma intravascular de células B grandes con afección cerebral. Rev CES Med 2020; 34(1): 83-89.

[Open access](#)[© Derecho de autor](#)[Licencia creative commons](#)[Ética de publicaciones](#)[Revisión por pares](#)[Gestión por Open Journal System](#)DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.8)[cesmedicina.34.1.8](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil – Ecuador.

2. Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo - Venezuela.

Comparte

**Resumen**

El linfoma intravascular de células B grandes es una rara variante del linfoma no Hodgkin que se caracteriza por proliferación clonal de células linfoides neoplásicas que crecen dentro de la luz de la microvasculatura. La diversidad de su presentación clínica dada su posibilidad de aparición en cualquier órgano, a menudo lo convierte en un diagnóstico difícil. El espectro clínico es heterogéneo dominado por manifestaciones neurológicas y puede pasarse por alto o diagnosticarse erróneamente. El diagnóstico sigue siendo un reto, ya que no existen hallazgos patognomónicos de neuroimágenes y aún no se ha establecido un tratamiento óptimo. Presentamos el caso de una mujer de 38 años con linfoma intravascular de células B grandes con afección cerebral.

Palabras clave: Linfoma intravascular de células B grandes; Linfoma no Hodgkin; Linfoma; Células B; Sistema nervioso central.

Abstract

Intravascular large B-cell lymphoma is a rare variant of non-Hodgkin lymphoma characterized by clonal proliferation of neoplastic lymphoid cells that grow within lumen of the microvasculature. The diversity of the clinical presentation due to the possibility of its appearance in any organ often makes it a difficult diagnosis. Clinical spectrum is heterogeneous, dominated by neurological manifestations can be overlooked or misdiagnosed. Diagnosis remains a challenge, since there are no pathognomonic neuroimaging findings and optimal treatment has not yet been established. We present a 38-year-old female patient with intravascular large B-cell lymphoma with cerebral involvement.

Keywords: Intravascular large B-cell lymphoma; Non-Hodgkin lymphoma; lymphoma; B-cell; Central nervous system.

Introducción

El linfoma intravascular de células B grandes (LIVCB) es un subtipo muy raro con manifestaciones clínicas diversas del linfoma no Hodgkin de células B grandes, con una incidencia de menos de uno por millón en la población general. El crecimiento selectivo de células neoplásicas con preservación del tejido circundante y ausencia de células del linfoma en el sistema reticuloendotelial son las principales características de esta condición (1). La enfermedad se caracteriza por tropismo selectivo de linfocitos malignos dentro de la luz de

los vasos pequeños. La exclusiva localización intravascular de las células malignas puede deberse a la pérdida de la función de las moléculas de adhesión y la alteración de los receptores que llevan a un patrón de crecimiento intravascular de las células neoplásicas (2).

Al momento del diagnóstico hasta un tercio de los pacientes presenta síntomas neurológicos heterogéneos, que están relacionados con isquemia e infarto secundarios a la oclusión de la microvasculatura por las células tumorales (3). La ausencia de tumor, que suele caracterizar a los linfomas del sistema nervioso central, afecta la sospecha clínica. Además, los hallazgos inespecíficos de laboratorio e imágenes dificultan el diagnóstico (4). Se presenta un caso de linfoma intravascular de células B grandes con afección cerebral.

Resumen del caso

Se trataba de una mujer de 38 años quien fue llevada por sus familiares por presentar episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, acompañadas de anomalías de comportamiento (agresividad, arrebatos de ira y desinhibición) y alteraciones de la memoria, las cuales progresaron en la última semana. La paciente tenía antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y artritis reumatoide desde hacía aproximadamente cinco años. Los familiares negaban antecedentes de enfermedades neurológicas previas.

El linfoma intravascular de células B grandes es un subtipo muy raro con manifestaciones clínicas diversas del linfoma no Hodgkin de células B grandes.

Al ingreso, los exámenes cardiovasculares, respiratorios y abdominales no revelaron anomalías significativas. El examen neurológico mostró que la paciente estaba consciente aunque con alteraciones de la función mental superior. Las pupilas isocóricas bilaterales median 3 mm con reacción normal a la luz, los movimientos extra-oculares y el fondo de ojo estaban normales. No se identificaron alteraciones en nervios craneales, signos cerebelosos, alteraciones sensoriales o motoras. Los reflejos osteotendinosos profundos bilaterales fueron enérgicos, con reflejos plantares bilaterales flexores. La evaluación en busca de lesiones extra-piramidales, cerebelosas y autonómicas no reveló anomalías.

Los valores de laboratorio fueron: hemoglobina 7,6 g %, leucocitos 6 900 células/mL con porcentaje de neutrófilos normal, plaquetas 245 000 /mL, velocidad de sedimentación globular 20 mm/h y concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa láctica de 520 UI/L (valor normal 100 – 190 UI/L). Las pruebas de función hepática mostraron aumento de alanina-aminotransferasa (124 UI/L) y aspartato-aminotransferasa (205 UI/L). Las pruebas de funcionalismo renal y tiroideo fueron normales. Los cultivos de sangre, orina, esputo y heces, junto con prueba de hepatitis B y C, VIH y VDRL fueron negativos. Los anticuerpos para enfermedades autoinmunes estaban dentro de límites normales.

Una resonancia magnética cerebral mostró áreas con refuerzo y señales hiperintensas en la sustancia blanca de la región periventricular de ambos hemisferios cerebrales con restricción ligera de la difusión ([figura 1](#)). La angiografía por resonancia magnética no mostró ninguna anomalía en las principales arterias cerebrales. En el electroencefalograma se encontró actividad epileptiforme en la región temporal izquierda. La punción lumbar mostró leucocitosis y aumento de las concentraciones de proteínas totales con valores de glucosa normales. Las pruebas para antígenos, tinción de Gram y citología para neoplasia fueron negativas. El análisis de la reacción de cadena de polimerasas en el líquido cefalorraquídeo no fue realizado.

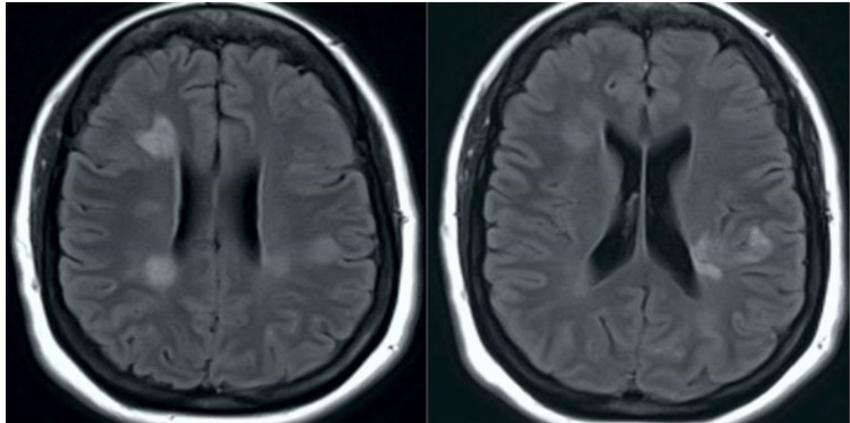


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética en las que se observa áreas con refuerzo y señales hiperintensas en la sustancia blanca de la región periventricular de ambos hemisferios cerebrales

En vista de los hallazgos se realizó resonancia magnética de región abdominopélvica que encontró tumor nodular en la glándula suprarrenal izquierda. La prueba para síndromes para-neoplásicos fue negativa. La tomografía con emisión de positrones demostró intensa acumulación de 18-fluorodeoxiglucosa en ambas glándulas suprarrenales, sin captación anormal en otras localizaciones ([figura 2](#)).

Hasta un tercio de los pacientes presenta síntomas neurológicos heterogéneos, que están relacionados con isquemia e infarto secundarios a la oclusión de la microvasculatura por las células tumorales.

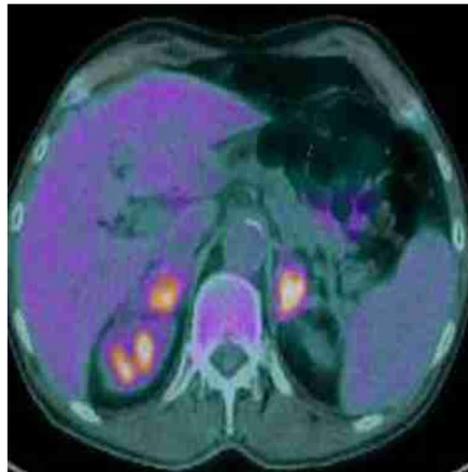


Figura 2. Imagen de la tomografía con emisión de positrones que muestra acumulación de 18-fluorodeoxiglucosa en ambas glándulas suprarrenales

Se decidió realizar biopsia de la glándula suprarrenal afectada por la lesión encontrando estructuras vasculares dilatadas con presencia de infiltración difusa por células B grandes con nucléolos prominentes ubicadas exclusivamente en el lumen del vaso sanguíneo ([figura 3](#)). La inmunotinción fue positiva para BCL2, CD20, CD31, CD45 PAX 5, CD79a y negativa para CD68, CD3 y mieloperoxidasa. El análisis citogenético demostró un cariotipo normal (46XX) y el análisis FISH fue negativo para BCL-1, BCL-2 y BCL-6. No se realizó la determinación de virus linfotropo humano 1 y 2. La biopsia de medula ósea no mostró afección linfomatosa. Basándose en los hallazgos, el diagnóstico anatomopatológico fue de linfoma intravascular de células B grandes.

La paciente se programó para recibir quimioterapia. No obstante, en los siguientes días se observó rápido deterioro general con encefalopatía progresiva y fallo sistémico multiorgánico, muriendo a los 20 días después del ingreso.

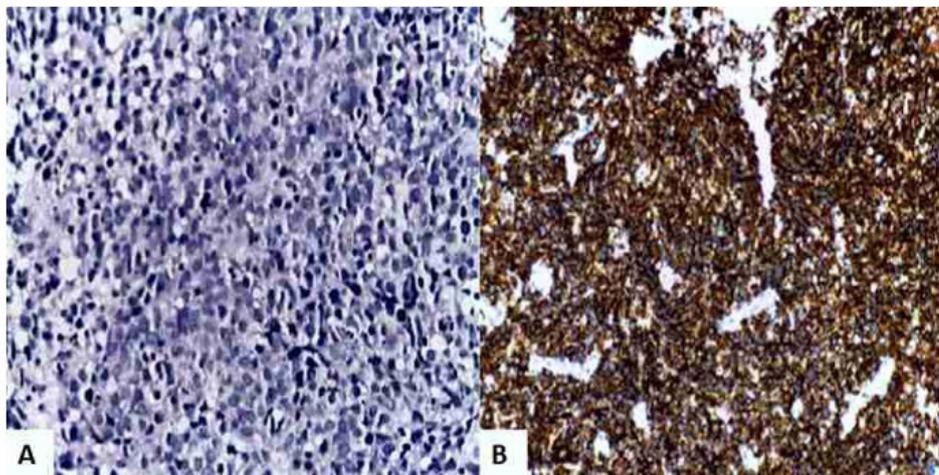


Figura 3. Análisis histopatológico de la glándula suprarrenal izquierda. A) Pequeñas células azules con citoplasma eosinofílico y núcleo grande, hiper cromático e irregular con nucleolo central prominente con cuerpos apoptóticos (coloración hematoxilina-eosina, 400x). B) Linfoma de células B grandes y difusas con fuerte inmunotinción para el marcador CD20 en las membranas y el citoplasma.

La oclusión vascular causada por el linfoma intravascular de células B grandes puede afectar sistema nervioso central, pulmón, piel, glándulas suprarrenales, hígado, riñones, bazo, médula ósea, tiroides, hipófisis y tracto gastrointestinal, produciendo lesiones isquémicas, hemorrágicas o necróticas.

Discusión

La oclusión vascular causada por el linfoma intravascular de células B grandes puede afectar sistema nervioso central, pulmón, piel, glándulas suprarrenales, hígado, riñones, bazo, médula ósea, tiroides, hipófisis y tracto gastrointestinal, produciendo lesiones isquémicas, hemorrágicas o necróticas (1).

La microangiopatía conduce a activación plaquetaria, trombocitopenia y fragmentación de los glóbulos rojos con formación de microtrombos. El daño endotelial puede ser inducido directamente por la interacción de las células neoplásicas con el endotelio o factores tumorales (4).

Existen dos variantes de la enfermedad: *hemofagocítico* (caracterizada por pancitopenia, insuficiencia multiorgánica, hepato-esplenomegalia, pancitopenia y síndrome hemofagocítico), observado generalmente en pacientes asiáticos y la variante *clásica* o *cutánea*, en la que se observa afección del sistema nervioso central y la piel (1).

El diagnóstico preciso y oportuno es difícil debido a las manifestaciones clínicas variables y no específicas y 60 % de los casos son diagnosticados post-mortem. Puede afectar a cualquier órgano, pero los sitios más comúnmente afectados son piel y sistema nervioso central, seguidos del bazo, pulmón y médula ósea.

La participación del sistema nervioso central en el diagnóstico inicial varía de 24 % a 33 % y las manifestaciones cutáneas son raras en pacientes con alteraciones neurológicas (4,5). Dos tercios de los pacientes tienen una o más de las siguientes presentaciones neurológicas: eventos cerebrovasculares multifocales progresivos (76 %), síndromes vasculares de la médula espinal y raíces nerviosas (38 %), encefalopatía

subaguda (27 %) y neuropatías periféricas o craneales (21 %) (5). Además, pueden observarse síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general, pérdida de peso y astenia en 50 % de los casos (5,6).

Los pacientes con linfoma intravascular de células B grandes muestran anomalías inespecíficas en las pruebas hematológicas. La combinación de disminución del conteo de células sanguíneas y de valores elevados de lactato deshidrogenasa contribuyen al diagnóstico (7). Existe aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa en 80 % de los casos (4). La anemia es la citopenia más frecuente (63 %) que puede acompañarse de leucopenia o trombocitopenia. Es común la aparición de citopenias, especialmente trombocitopenia, con afección de médula ósea, hepática y esplénica. El valor de la velocidad de sedimentación globular está aumentado en 40 % de los casos (8).

A pesar de la localización intravascular de las células del linfoma intravascular de células B grandes, es rara la determinación de células circulantes en sangre periférica y líquido cefalorraquídeo.

A pesar de la localización intravascular de las células del linfoma intravascular de células B grandes, es rara la determinación de células circulantes en sangre periférica y líquido cefalorraquídeo. El análisis de este último puede mostrar aumento de las concentraciones de proteínas y leucocitosis, aunque los hallazgos citológicos son inespecíficos. El análisis de monoclonalidad en líquido cefalorraquídeo debe considerarse en casos sospechosos, ya que la presencia de proliferación linfoide monoclonal puede respaldar el diagnóstico. En comparación con otras neoplasias malignas que afectan el sistema hematológico, la afectación de los ganglios linfáticos es mínima o nula (9). La biopsia de médula ósea es una herramienta de diagnóstico adecuada en un pequeño grupo de pacientes, especialmente en la variante hemofagocítica (10). La biopsia del órgano afectado es necesaria para realizar el diagnóstico demostrando la presencia de células del linfoma en la microvasculatura.

No existe una característica radiológica patognomónica en pacientes con afección cerebral y son similares a los observados en la vasculitis. Existen informes que las neuroimágenes no detectan lesiones cerebrales en 50 % de los casos (8). La tomografía computarizada craneal puede mostrar lesiones hipodensas multifocales en más del 80 % de los casos confirmados (11). Sin embargo, su utilidad diagnóstica es baja en la etapa temprana de la enfermedad cerebral, debido a los resultados falsos negativos (9). Los hallazgos de la resonancia magnética muestran lesiones hiperintensas de la sustancia blanca en imágenes T2 ponderadas que sugieren isquemia de la microvasculatura cerebrales similar a infartos cerebrales multifocales.

La tomografía computarizada craneal puede mostrar lesiones hipodensas multifocales en más del 80 % de los casos confirmados. Sin embargo, su utilidad diagnóstica es baja en la etapa temprana de la enfermedad cerebral, debido a los resultados falsos negativos.

Los diagnósticos diferenciales que deben considerarse son encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejías. Se ha informado que las imágenes con contraste potenciadas en T1 de resonancia aumentan la sensibilidad para detectar la afección cerebral (9,12).

El tratamiento óptimo del linfoma intravascular de células B grandes con afección cerebral aún no está bien establecido. El retraso, tanto diagnóstico como terapéutico, conduce a enfermedad terminal con muerte antes del inicio de la quimioterapia, ya que en la mayoría de los casos existe diseminación sistémica al momento del diagnóstico. Existen informes de quimioterapia estándar basado en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona y rituximab que mejoran los resultados clínicos y la supervivencia a tres años (33 %) (13). La plasmaféresis puede producir mejoría transitoria y significativa de los síntomas (14).

Los pacientes con afección del sistema nervioso responden pobremente y deben tratarse con un régimen similar al de los linfomas primarios / secundarios, ya que la quimioterapia estándar administrada por vía sistémica no penetra lo suficiente en dicho sistema y la recurrencia a tres años sigue siendo alta (25 %) (7).

La profilaxis varía según el sitio exacto de la enfermedad primaria y puede incluir quimioterapia intratecal y metotrexato sistémico a dosis altas (15). La quimioterapia de dosis alta y apoyada por el soporte de células madre autólogas parece una opción útil en pacientes jóvenes con características desfavorables (8,15). Su principal indicación para su uso es la consolidación de enfermedad recidivante quimio-sensible, como se ha propuesto en otros casos de linfoma intravascular de células B grandes.

Conclusión

El linfoma intravascular de células B grandes es un subtipo raro de linfoma en el que es rara la afección del sistema nervioso central. El diagnóstico oportuno y preciso puede ser difícil debido a que pueden ser confusos los síntomas y hallazgos de neuroimágenes y confundir con otras enfermedades del sistema nervioso central. La biopsia de los órganos afectados en forma primaria, incluso sin afectación cutánea aparente, puede ayudar en el diagnóstico temprano. Se debe iniciar el tratamiento lo más pronto posible para intentar detener el progreso de la enfermedad.

Bibliografía

1. Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3168-73.
2. Shah N, Cabanillas F, McIntyre B, Feng L, McLaughlin P, Rodriguez MA, et al. Prognostic value of serum CD44, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):50-6.
3. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018;132(15):1561-1567.
4. Abe Y, Narita K, Kobayashi H, Kitadate A, Takeuchi M, Kikuchi Y, et al. Clinical value of abnormal findings on brain magnetic resonance imaging in patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2018;97(12):2345-2352.
5. Yunce M, Muganlinskaya N, Selinger S. Intravascular large B-cell lymphoma presenting as multiple stroke: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12793.
6. Choi CY, Lee CH, Joo M. Lymphomatosis cerebri. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013;54(5):420-2.
7. Renjen PN, Khan NI, Gujrati Y, Kumar S. Intravascular large B-cell lymphoma confirmed by brain biopsy: a case report. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii: bcr2012007990.

Los pacientes con afección del sistema nervioso responden pobremente y deben tratarse con un régimen similar al de los linfomas primarios / secundarios.

8. Nguyen GH, Yassin AH, Magro CM. Unusual variants of intravascular malignant hematopoietic neoplasms: a report of 4 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(5):360-7.
9. Saad EJ, De Goycoechea D, Kurpis M, Albertini RA. Intravascular Lymphoma: A Diagnostic Challenge. *Conn Med.* 2017;81(5):281-284.
10. Matsue K, Asada N, Odawara J, Aoki T, Kimura S, Iwama K, et al. Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2011;90(4):417-21.
11. Chaturvedi S, Pant I, Kushwaha S, Jha DK. Intravascular lymphoma: an unusual cause of rapid cognitive decline and the role of brain biopsy. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. pii: bcr2014205835.
12. Hung LC, Tsai JH, Wu CS, Dai YC, Chen CC, Sung SF. Brain biopsy-proven intravascular lymphomatosis presenting as rapidly recurrent strokes-two case reports. *Acta Neurol Taiwan.* 2014;23(1):11-8.
13. Brunet V, Marouan S, Routy JP, Hashem MA, Bernier V, Simard R, et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(5):e5985.
14. Passarin MG, Wen PY, Vattedi E, Buffone E, Ghimenton C, Bontempini L, et al. Intravascular lymphomatosis and intracerebral haemorrhage. *Neurol Sci.* 2010;31(6):793-7.
15. Nishii-Ito S, Izumi H, Touge H, Takeda K, Hosoda Y, Yamasaki A, et al. Pulmonary intravascular large B-cell lymphoma successfully treated with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisolone immunochemotherapy: Report of a patient surviving for over 1 year. *Mol Clin Oncol.* 2016;5(6):689-692.