

Síndrome de Evans y neuralgia trigeminal en paciente de 78 años con linfoma difuso de células grandes

Trigeminal neuralgia and Evans Syndrome in a 78 year-old patient with diffuse large B-cell lymphoma

Sr. Editor:

Presentamos el caso de un varón de 78 años que ingresa por deterioro del estado general durante el mes previo. Refería astenia, anorexia y pérdida de unos 8 kg. Coincidiendo con el empeoramiento del cuadro presentaba dolor lancinante en la arcada dentaria inferior a nivel encía irradiado a trago homolateral, intermitente y que empeoraba con las comidas frías, teniendo un punto gatillo. Presentó ocasional sudoración nocturna y sensación distérmica. Como único antecedente personal destacaba leve hipercolesterolemia. Había trabajado en el campo, donde puntualmente estuvo expuesto a herbicidas. Su situación basal era excelente y no presentaba deterioro cognitivo. En la exploración física destacaba una ligera taquicardia. No presentaba rash, cianosis, acropaquias ni hemorragias en astilla. Era palpable una adenopatía axilar derecha firme de unos 2,5 cm de diámetro y no dolorosa, así como esplenomegalia. A nivel neurológico presentaba una leve paresia facial central izquierda. En la radiografía de tórax había un leve ensanchamiento mediastínico y el electrocardiograma mostraba una taquicardia sinusal a 120 latidos por minutos. La analítica de urgencias era normal salvo hematocrito 22,8%, AST 73 U/l y bilirrubina total 2,5 mg/dl y en la analítica en planta destacaban reticulocitos 22.000/ μ l (normal 5.000-20.000), β -2-microglobulina 11,9 mcg/ml (normal 0,8-2,2), LDH 1.064 U/l, además de crioglobulinas, coombs directo e indirecto +, ausencia de banda monoclonal, anticuerpos anti SLA, ANA, ANCA, Sm, Ro, SS-B, Scl-70, RNP, ANTI-Jo1 y antiplaquetares negativos. Una RM cerebral con contraste no identificó patología significativa. Se realizó un TAC toraco-abdomino-pélvico (fig. 1) en el que se visualizaban en el tórax nódulos pulmonares y múltiples adeno-

patías mediastínicas y axilares. En el abdomen también había adenopatías peripancreáticas, inguinales y un conglomerado adenopático retroperitoneal de 9 $\times$ 6 $\times$ 14 cm. Existía hepatoesplenomegalia con múltiples nódulos hepáticos y esplénicos. Una biopsia del ganglio axilar fue compatible con Linfoma B de células grandes, rico en células T y en histiocitos, de origen centrofolicular, con el siguiente perfil inmunohistoquímico: CD 45, CD-20, Pax 5; CD-45 Ra, CD-79A, CD-10, Bcl-6, Mum 1, P-16 y CD-38. Estos datos estadificaban al paciente en un grado IV-B, con un riesgo alto según el Índice Pronóstico Internacional, escala utilizada habitualmente para el pronóstico de linfomas no Hodgkin (LNH). Durante su ingreso, el paciente desarrolló anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y trombopenia progresiva, identificadas como Síndrome de Evans (SE). Se inició tratamiento con inmunoglobulinas y esteroides y posteriormente quimioterápico con un ciclo R-CHOP (una combinación de ciclofosfamida+doxorubicina+vincristina+prednisona al que asoció Rituximab en 2 ocasiones). La mejoría de los síntomas fue evidente pero como consecuencia del tratamiento el paciente sufrió una pancitopenia, motivo por el que se pautó factor estimulante de colonias. Previo al alta y seguimiento por hematología, se realizó un TAC de control en el que se objetivó la gran disminución del conglomerado adenopático retroperitoneal, y de las diversas lesiones nodulares (fig. 1). La evolución analítica correspondiente con los diferentes tratamientos se puede ver en la figura 2.

Comentario

Los LNH constituyen un grupo diverso de tumores sólidos malignos originados en el tejido linfóide. Su incidencia se incrementa de manera progresiva asociándose a la edad¹, siendo hasta el 70% de los pacientes diagnosticados mayores de 60 años. La presentación clínica es muy variable dependiendo del tipo de linfoma y mientras algunos casos son asintomáticos otros son extremadamente agresivos, provocando la muerte en pocas semanas



Figura 1. TC, estudio al diagnóstico, (reconstrucción coronal y corte axial), estudio control postratamiento (corte axial): masa de densidad tejidos blandos (flecha) en retroperitoneo englobando a estructuras vasculares que corresponde a conglomerado de adenopatías con marcada disminución en estudio de TC de control. También se aprecia disminución de la esplenomegalia y de las lesiones focales esplénicas (cruz) y desaparición del líquido ascítico intraabdominal (círculo).

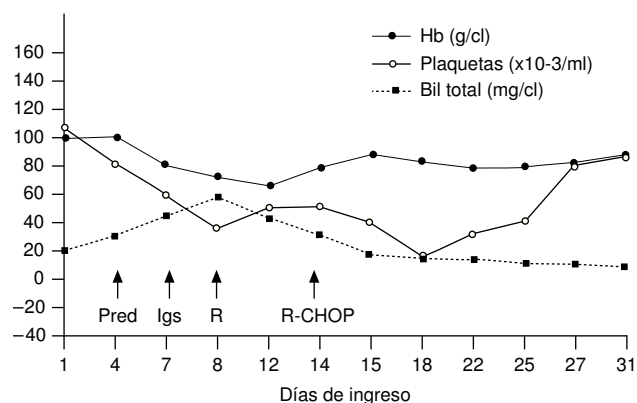


Figura 2. Evolución de los parámetros analíticos y cronología de los distintos tratamientos. Bil: bilirrubina; Hb: hemoglobina; Igs: Inmunoglobulinas; Pred: prednisona; R: rituximab; R-CHOP: Rituximab+ciclofosfamida+doxorubicina+vincristina+prednisona.

si no reciben tratamiento. En el anciano habitualmente tiene características clínicas y factores pronósticos similares a los pacientes jóvenes². El linfoma difuso de células grandes fenotipo B (DLBCL) constituye aproximadamente el 30-40% de los casos del LNH. Puede manifestarse como linfadenopatía única o generalizada, síntomas de tipo B, esplenomegalia o hepatomegalia y puede ser el resultado de la transformación de un linfoma de bajo grado.

El tratamiento de elección en el anciano debe basarse en el tipo de linfoma, su agresividad y en la existencia de factores pronósticos. En el Estadio III o IV de la clasificación de Ann-Arbor (como corresponde a nuestro paciente-IV B) el tratamiento de los pacientes mayores de 60 años se basa (en ausencia de problemas cardíacos) en ciclos de quimioterapia con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) y Rituximab, con radioterapia en los sitios de enfermedad voluminosa inicial o en sitios con enfermedad residual. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal que ha supuesto una revolución en el tratamiento de los LNH de células B³. Cuando el LNH invade el sistema nervioso central puede provocar una clínica muy variable. En el caso que presentamos es probable que el paciente presentara neurolinfomatosis siendo lo característico en estos casos un dolor pobremente localizado en ausencia de lesiones parenquimatosas a nivel cerebral o médula espinal que a menudo respeta las meninges por lo que los estudios del LCR pueden no ser diagnósticos. La RM cerebral con contraste es la técnica de imagen de elección y aunque hay diferentes patrones radiológicos, en nuestro paciente no se llegaron a evidenciar. De hecho la neurolinfomatosis es una complicación metastásica rara del linfoma DLBCL⁴. Se han descrito casos de reversibilidad de la clínica neurológica tras quimioterapia en pacientes con neurolinfomatosis con BCL-6 positivo, como es nuestro caso⁵. Dicho marcador suele indicar un pronóstico global de supervivencia mejor en linfomas del SNC⁶.

El SE fue descrito por primera vez en 1951⁷. Es una enfermedad autoinmune caracterizada por el desarrollo simultáneo o secuencial de anemia hemolítica autoinmune (AHAI), trombocitopenia inmune (TAI) y/o neutropenia inmune en ausencia de una etiología subyacente. Aunque desde el inicio se consideró una entidad idiopática, se asocia a enfermedades como el Lupus eritematoso

sistémico, enfermedades linfoproliferativas o inmunodeficiencias primarias. Es una entidad rara, pues solo se diagnostica en 0,8-3,7% de todos los pacientes con AHAI o TAI y hay pocos datos al respecto en la literatura médica, la mayor parte refiriéndose al paciente pediátrico. Además como no hay ensayos controlados aleatorizados o prospectivos, su manejo se basa en datos empíricos y se extrapola de datos del cuidado convencional de AHAI o TAI⁸. Los esteroides son la piedra angular del tratamiento, y la pauta convencional inicial es una dosis de 1-2 mg/kg por día de prednisona con descenso progresivo durante varias semanas en el caso de TAI o durante meses en el de AHAI. Hasta 2/3 de los pacientes requieren una segunda línea terapéutica. En aquellos que no responden a esteroides una opción es la esplenectomía y otra cada vez más utilizada es el uso de Rituximab debido a su relativo bajo perfil de riesgo⁹. La resistencia de la anemia hemolítica a diferentes tipos de tratamiento es consistente con la presencia de linfoma subyacente, ya que la AHAI asociada con el linfoma puede no mejorar hasta que se resuelve la enfermedad basal. Este fue el caso de nuestro paciente, cuyos parámetros analíticos no mejoraron significativamente hasta el inicio del tratamiento etiológico (fig. 2).

Bibliografía

- Balducci L, Ballester OF. Non-Hodgkin's Lymphoma in the Elderly. *Cancer Control*. 1996;3(5 Suppl 1):5-14.
- Thieblemont C, Grossouvre A, Houot R, Broussais-Guillaumont F, Salles G, Traullé C, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. *Ann Oncol*. 2008;19:774-9.
- Cheson DC, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2008;359:613-26.
- Chamberlain MC, Fink J. Neurolymphomatosis: a rare metastatic complication of diffuse large B-Cell lymphoma. *J Neurooncol*. 2009;95:285-8.
- Peruzzi P, Ray-Chaudhuri A, Slone WH, Mekhjian HS, Porcu P, Chiocia EA. Reversal of neurological deficit after chemotherapy in BCL-6-positive neurolymphomatosis. Case report. *J Neurosurg*. 2009;111:247-51.
- Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, et al. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci*. 2009;100:1842-7.
- Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired haemolytic anemia: evidence for a common etiology. *Arch Intern Med*. 1951;93:341-4.
- Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;114:3167-72.
- Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1340-6.

Nicolás Martínez Velilla^{a,*}, Mercedes Rodríguez Calvillo^b,
Helena Gómez Herrero^c, Álvaro Casas Herrero^a y
Fernando Idoate Saralegui^d

^a Servicio de Geriátría, Hospital de Navarra, Pamplona, España

^b Servicio de Hematología, Clínica San Miguel, Pamplona, España

^c Sección de Radiología Ambulatoria, Pamplona, España

^d Servicio de Radiología, Clínica San Miguel, Pamplona, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nicolas.martinez.velilla@cfnavarra.es
(N. Martínez Velilla).