

Linfoma primario del sistema nervioso central de células B difusas en paciente con neurofibromatosis tipo 1: reporte de caso

Ramirez-Loera Christopher ¹ | Sandoval-López Diego ¹ | Mejía-Pérez Sonia I. ¹✉

1. Departamento de Cirugía Neurológica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México, México.

Correspondencia

Sonia I. Mejía-Pérez. Departamento de Cirugía Neurológica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México, México.

✉ soniamejia@neurocirugia-innn.com

Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) comprende un espectro de lesiones malignas. Los tumores del sistema nervioso central (SNC), como los gliomas malignos, aparecen como manifestación clínica predominante. Los linfomas malignos constituyen una entidad rara en adultos con NF1, pero pueden existir presentaciones atípicas que simulen otros tumores cerebrales.

Presentación del caso: Reportamos el caso inusual de una mujer mexicana de 53 años con antecedentes de NF1, que desarrolló un linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) como primera lesión neoplásica. Inicialmente, la paciente presentó entumecimiento y debilidad subaguda y progresiva del lado izquierdo, lo que provocó hemiplejía. La resonancia magnética mostró una lesión heterogénea en el lóbulo central izquierdo con edema circundante. Después de la craneotomía centrada en la lesión para resección quirúrgica, la patología reveló células de linaje linfóide. La tinción inmunohistoquímica mostró positividad de CD20, PAX-5, Ki-67, lo que validó el diagnóstico de LPSNC. La resonancia magnética de seguimiento a los 6 meses no mostró masa residual. Dos meses después, el paciente se recuperó por completo.

Conclusión: El LPSNC es una grave afección neurológica maligna con síntomas similares a los de otros tumores cerebrales. Los pacientes con NF1 pueden presentar inicialmente estas lesiones. El diagnóstico debe plantearse dentro del espectro de la NF1 y, posteriormente, debe realizarse un estudio exhaustivo de esta entidad, ya que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes aún no están claros. Los estudios de prevalencia y otras directrices son obligatorios para evaluar críticamente su manejo médico y quirúrgico.

Palabras clave: NF1; linfoma; neurooncología

Introducción

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una variante rara de los linfomas no Hodgkin extraganglionares, con una tasa de incidencia anual de 4 casos por cada 106 adultos. El LPSNC representa el 2.4-3 % de todos los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC); 30-40 % de los casos diagnosticados consisten en linfoma difuso de células grandes B (LDCGB).^{1,2} Los pacientes inmunocomprometidos constituyen el único grupo identificado de mayor riesgo.³ La presentación clínica es muy variable, con un inicio subagudo e inespecífico, condicionado por el área cerebral afectada. De manera distintiva, los pacientes inmunocompetentes experimentan lesiones focales encefálicas, espinales, leptomeníngeas u oculares sin evidencia de enfermedad sistémica.⁴ En el contexto de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la mayoría de las lesiones malignas están marcadamente asociadas, predominando los

gliomas y los tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (TMVNP), con una edad promedio de diagnóstico entre 12-27 y 33 años, según corresponda.⁵ Sin embargo, el linfoma de células B ha sido reportado como una entidad poco relacionada con NF1, lo cual disminuye el índice de neoplasias malignas sospechosas durante el seguimiento.^{6,7} Describimos un LPSNC como la primera evidencia de una lesión maligna en un paciente inicialmente diagnosticado con NF-1. Hasta donde tenemos conocimiento, este es el tercer informe que detalla una coexistencia singular entre estas dos condiciones.

Presentación del caso

Historial del paciente

Una mujer de 53 años diagnosticada con NF1 se presentó con síntomas motores progresivos que continuaron agravándose. Inicialmente, había presentado de modo



“2022 © Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Esta obra está bajo una licencia de acceso abierto Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0) que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original sea correctamente citado. No se permite la reutilización comercial.”

repentino dificultades en tareas motoras finas un mes antes de la visita médica. La paciente identificó un esfuerzo particular para agarrar bolígrafos y tazas. En esta ocasión, sus síntomas alcanzaron una meseta con el descanso. Una semana antes de la consulta, la paciente presentó cefalea intensa con manifestaciones secundarias, EVA 8/10, asociada a náuseas y sin alivio con analgésicos. Posteriormente, se presentó a la sala de emergencias con entumecimiento y debilidad subaguda y progresiva del lado izquierdo. El examen clínico demostró hemiplejía izquierda (MRC 2/5), asociándose la progresión a un síndrome piramidal incompleto.

Neuroimagen y abordaje quirúrgico

La resonancia magnética (RM) mostró una masa en el lóbulo central izquierdo, heterogénea, realzada con gadolinio, con edema perilesional, de 30 mm de diámetro (Figura 1). La exploración PET con 19-FDG proporcionó información adicional sobre la actividad exclusivamente en el SNC. Una vez identificada, la masa se resecó quirúrgicamente mediante craneotomía con abordaje interhemisférico y evacuación quirúrgica asistida por monopuerto. En el intraoperatorio se identificó un espécimen redondeado muy vascularizado de aspecto amarillento. No hubo complicaciones postoperatorias.

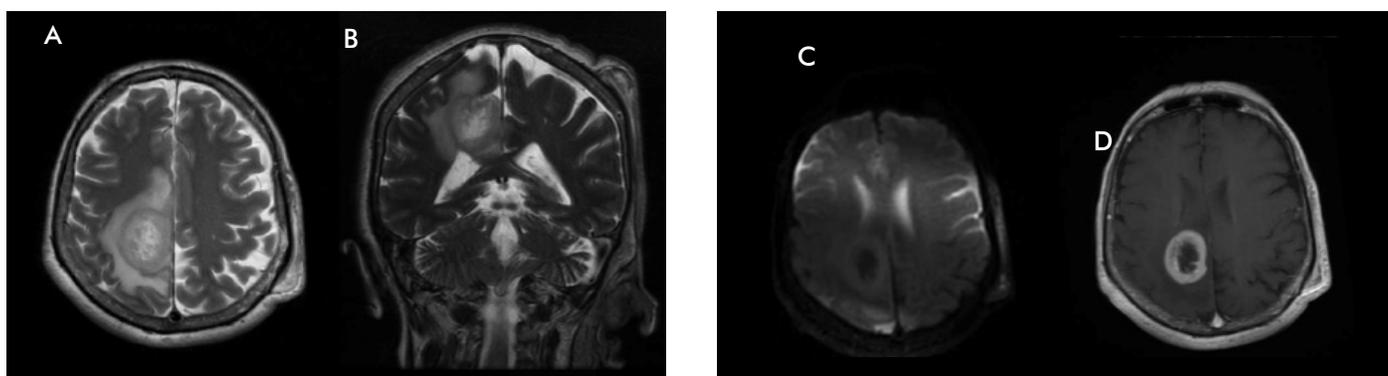


Figura 1. Imágenes por resonancia magnética. **A-D** Lesión cerebral identificada durante la evaluación diagnóstica. Imagen axial potenciada en T2 (A) que muestra una lesión intrínseca heterogénea localizada en el lóbulo central izquierdo, bien delimitada, con importante edema perilesional. Imágenes potenciadas en T1 con contraste (D) que muestran captación de contraste periférico, con borramiento de los surcos cerebrales circundantes. Coronal T2-DWI (B) sin restricción aparente.

Hallazgos histopatológicos

Se observaron células atípicas de forma ovoide, con escaso citoplasma y núcleos hiper cromáticos, compatibles con células de estirpe linfoide dentro del espacio de Virchow-Robin (Figura 2). Había cuerpos apoptóticos entre estos espacios. La tinción

immunohistoquímica fue positiva para CD20, PAX-5 y Ki-67, destacando células neoplásicas, asimismo, había tinción de CD3 en células T.

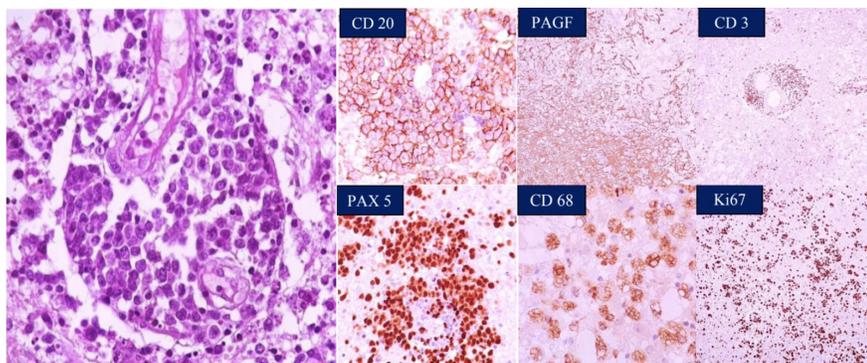


Figura 2. Tinciones inmunohistoquímicas de la biopsia de masa cerebral.

Se muestran células de linaje linfoide dentro del espacio de Virchow-Robin, con forma ovoide atípica, citoplasma escaso y núcleos hiper cromáticos. La mayoría de las células de la muestra eran células B positivas para CD20. Hay células T positivas para CD3 más pequeñas de fondo. PAX-5 y Ki-67 también fueron positivos, destacando células neoplásicas. En términos generales, los hallazgos son más consistentes con un linfoma difuso de células B grandes.

Curso postoperatorio

El movimiento de las extremidades mejoró gradualmente después de la operación. En el seguimiento, seis meses después de la intervención, la fuerza del paciente mejoró significativamente, alcanzando un grado MRC de 4/5.

Discusión

El LPSNC constituye un subgrupo excesivamente raro de neoplasias malignas con curso clínico inusual, comportamiento agresivo y baja expectativa de supervivencia en comparación con otros linfomas. El tratamiento actual ha mejorado significativamente en las últimas dos décadas —lo cual se asocia con el surgimiento de mejores estrategias terapéuticas—, pero tiene un impacto limitado en las tasas de supervivencia. El tratamiento de primera línea consiste en poliquimioterapia basada en dosis altas de metotrexato,^{8,9} la cirugía sigue siendo controvertida, ya que no conlleva un beneficio directo para el pronóstico. Sin embargo, son pequeños estudios observacionales los que respaldan dichos resultados, discordantes con las modernas técnicas de neurocirugía empleadas en investigaciones contemporáneas.^{10,11} Debido a los patrones específicos de esta neoplasia, es obligatorio reducir la brecha entre sospecha diagnóstica e intervención terapéutica temprana, especialmente en pacientes de alto riesgo.

Cabe señalar que nuestro paciente pertenece a una población de alto riesgo con antecedentes de NF1. Estudios previos han identificado a la NF1 como un factor significativo de riesgo de malignidad,⁵ por el contrario, existe evidencia en contra de la asociación del linfoma difuso de células B con la NF1.¹² Esta evidencia sin duda contribuye y ratifica la necesidad de una mayor comprensión de la NF1 asociada a malignidades. La patogenia del LPSNC aún no es clara, aunque existen algunas observaciones genéticas que plantean la hipótesis de una posible relación fisiopatológica con NF1.^{13,14}

La NF1 se origina a partir de mutaciones en el gen supresor de tumores NF1 en el cromosoma 17q11.2, lo que provoca la pérdida de producción o función. Este gen produce la proteína neurofibromina activadora de GTPasa, que estimula vías de señalización como el objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR), la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y el factor de células madre (CSF), a través de la familia RAS p21.¹⁵ Sin embargo, el riesgo de desarrollar alteraciones hematopoyéticas del linaje linfocitario en adultos no está bien investigado. Landry et al. estudiaron una cohorte de 1607 pacientes con NF1. Diferentes razones de probabilidad estimaron el riesgo de cáncer relacionado con NF1 en contraste con un grupo control.⁵ El linfoma no

Hodgkin (LNH) reportó un OR de 0.8, con una edad media de 48,9 años al momento de diagnóstico, lo que confirma una marcada asociación entre NF1 y neoplasias en comparación con la población general. La población pediátrica reportó un alto riesgo de leucemia linfocítica aguda (LLA) y linfoma no Hodgkin (LNH).¹⁶ Los mecanismos moleculares involucrados en la patogenia de este tipo de cáncer, especialmente en el contexto de adultos NF1, no han sido identificados. Las neoplasias hematopoyéticas, astrocitomas y TMVNP se asociaron con alteraciones genéticas cooperativas, como la inactivación bialélica de NF1 y la mutación de TP53.⁵ En consecuencia, existe un espectro hipotético de NF1 que contribuye a las neoplasias malignas, como este caso de LPSNC.

Dado que estos linfomas se originan principalmente en el cerebro, pueden afectar el tejido cerebral, leptomeninges, globo ocular y médula espinal, sin evidencia de enfermedad sistémica. La mayoría de los pacientes presentan déficits neurológicos focales asociados a efecto de masa y localización tumoral.¹ Las lesiones son típicamente simétricas, localizadas en la sustancia blanca periventricular profunda, con extensión subependimaria ocasional. El lóbulo frontal se ve principalmente afectado en 40% de los casos, con una menor incidencia en el cerebelo y el tronco encefálico.¹⁷ Las secuencias T1 de resonancia magnética nuclear (RMN) frecuentemente muestran lesiones hipointensas o isointensas, mientras que las T2 muestran lesiones isointensas o hiperintensas. Las lesiones muestran captación de contraste de moderada a alta y edema perilesional restringido a la difusión.⁴ Por lo tanto, el glioblastoma multiforme (GBM) se presenta entre los diagnósticos diferenciales. En este caso, el diagnóstico presuntivo fue inicialmente GBM, dada su alta incidencia en pacientes con NF1 en comparación con LNH.⁵ La justificación sugirió el manejo quirúrgico y, posteriormente, la resección máxima y segura sin mayores complicaciones. A pesar del abordaje terapéutico seleccionado, la evaluación histopatológica confirmó el diagnóstico.

Queda mucho por trabajar sobre nuestra comprensión y manejo de las variantes tumorales del SNC entre los pacientes con NF1. A pesar de las múltiples teorías propuestas para su patogénesis, los linfomas extraganglionares no Hodgkin como manifestación primaria dentro del espectro NF1 aún no se comprenden por completo y tienen una incidencia subestimada. El reconocimiento de los síntomas clave suele ser difícil, dada la naturaleza inespecífica de los síntomas de presentación. Una vez realizado el diagnóstico, las estrategias claras de manejo, así como procedimientos quirúrgicos actualizados, continúan siendo esquivos. Por lo

tanto, la notificación de estos casos es fundamental para que los especialistas mantengan un alto índice de sospecha de malignidades —no únicamente gliomas— durante el seguimiento de pacientes con antecedentes de NF1.

Conclusiones

El LPSNC es una forma rara de linfoma no Hodgkin con un inicio subagudo e inespecífico que se asemeja al de otros tumores cerebrales. La sospecha temprana y el diagnóstico

con resonancia magnética y otras técnicas de imagen avanzadas, especialmente FDG-PET, son fundamentales para prevenir la progresión. Resaltamos la importancia de este caso para lograr un diagnóstico correcto ante un escenario similar, ofreciendo un tratamiento oportuno y efectivo al paciente. Además, insistimos en el estudio de esta entidad ya que su incidencia real puede estar subestimada, y sus mecanismos genéticos y fisiopatológicos siguen sin aclararse.

Referencias

1. Citterio G, Reni M, Gatta G, Ferreri AJM. Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:97-110.
2. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. [French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects]. *Neurochirurgie*. 2012;58(1):4-13.
3. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol*. 2016;174(3):417-24.
4. Zacharia TT, Law M, Naidich TP, Leeds NE. Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *J Neuroimaging*. 2008;18(4):411-7.
5. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, et al. Comparison of cancer prevalence in patients with neurofibromatosis type 1 at an academic cancer center vs in the general population from 1985 to 2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210945.
6. Walker L, Thompson D, Easton D, Ponder B, Ponder M, Frayling I, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006;95(2):233-8.
7. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med*. 2010;12(1):1-11.
8. Deckert M, Engert A, Brück W, Ferreri AJ, Finke J, Illerhaus G, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(12):1797-807.
9. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1036-47.
10. Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, Gaab RM, Saini M. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(1):100-5.
11. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261-6.
12. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist*. 2000;5(6):477-85.
13. Ricciardone MD, Ozçelik T, Cevher B, Ozdağ H, Tuncer M, Gürgey A, et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type 1. *Cancer Res*. 1999;59(2):290-3.
14. Montesinos-Rongen M, Schmitz R, Brunn A, Gesk S, Richter J, Hong K, et al. Mutations of CARD11 but not TNFAIP3 may activate the NF-kappaB pathway in primary CNS lymphoma. *Acta Neuropathol*. 2010;120(4):529-35.
15. Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17004.
16. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer*. 1994;70(5):969-72.
17. Bühring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Küker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology*. 2001;57(3):393-6.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias