

Raro comportamiento de linfoma B de células gigantes en el seno cavernoso. Descripción del síndrome canalículo-cavernoso

Unusual behavior of diffuse large B-cell lymphoma at the cavernous sinus. Description of the canaliculum-cavernous syndrome

Juan Miguel Alemán-Iñiguez¹, Verónica Alexandra Alemán Iñiguez²

¹ Especialización en Neurocirugía, Universidad San Francisco de Quito, Ecuador.

² Neurocirugía, Hospital José Carrasco Arteaga, Quito, Ecuador.

Rev. Chil. Neurocirugía 44: 167-170, 2018

Resumen

Es escasa la literatura que asocie el síndrome del seno cavernoso, con los síndromes de mentón entumecido y de parálisis facial periférica. El linfoma no Hodgkin es una rara posibilidad, que podría explicarse por la diseminación neural desde el Cavum. El objetivo de este reporte de caso es presentar la relación de estos síndromes con la diseminación neural del linfoma no Hodgkin.

Palabras clave: Seno cavernoso, mentón entumecido, parálisis facial, linfoma.

Abstract

There is little evidence that associates cavernous sinus syndrome, with numb chin and peripheral facial paralysis syndromes. The etiology of non-Hodgkin's lymphoma is a rare possibility, which could be explained by neural dissemination from Cavum. The objective of this case report is to present a rare association to these syndromes with the neural dissemination of a non-Hodgkin lymphoma.

Key words: Cavernous sinus, numb chin, facial paralysis, lymphoma.

Introducción

El Síndrome de Seno Cavernoso (SSC) se define como el déficit de los nervios: III, IV, V y VI¹. La Oftalmoplejía Dolorosa (OPD), puede ser total o parcial de los músculos oculares que se acompaña de dolor retrocular o periorbitario, es el signo cardinal del SSC². La presencia de Linfomas no Hodgkin (LNH) en SC es una posibilidad poco frecuente, relacionada al Virus de In-

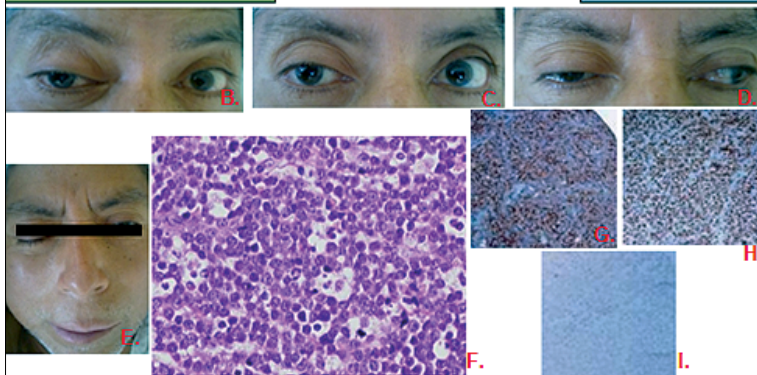
munodeficiencia Humana (VIH) y Virus Epstein-Barr (VEB)³; en las últimas décadas se ha propuesto la teoría de diseminación neural de los linfomas que explicaría la asociación con el Síndrome del Mentón Entumecido (SME) y la Parálisis Facial Periférica (PFP)⁴. Los estudios complementarios más importantes son la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y el estudio inmunohistopatológico⁵; a continuación, se explica la afectación múltiple de nervios

craneales por diseminación neural.

Presentación de caso

Paciente de 60 años, masculino, refiere hace dos meses fiebre con picos nocturnos; hace dos semanas del ingreso presenta cefalea periorbitaria derecha y diplopía horizontal ipsilateral; una semana después aparece anestesia facial ipsilateral en región maxilar y

OD	EXPLORACION NEURO-OFTALMOLOGICA	OI
20/50	AVMC/Snellen	20/50
20/40	Rosebaum	20/40
8/8	Ishihara	8/8
17mmHg	PIO	14mmHg
14mm	Exoftalmometría	12mm
Ptosís palpebral	Anexos	Normal
Ausencia de duciones horizontales, verticales y torsionales	Movimientos oculares	Normal
Hipoestesia corneal LIO en CP	Segmento anterior	Normal LIO en CP
Pupila areactiva y midriática derecha	Reflejos fotomotor	Normal
Con respuesta de pupila izquierda	Reflejos fotomotor consensuado	Sin respuesta de pupila derecha
Pupila areactiva y midriática derecha	Reflejo de acomodación	Normal
Con respuesta de pupila izquierda	Reflejo de acomodación consensuado	Sin respuesta de pupila derecha
Normal	Fondo de ojo	Normal
Perserva solo visión central	Campimetría por confrontación	preserva visión periférica y central



EXAMEN NEUROLÓGICO Y ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE GANGLIO CERVICAL.

Figura 1. 1-A: Registro neuro-oftalmológico del paciente (AVMC = agudeza visual mejor corregida; DPA = defecto pupilar aferente; LIO en CP = lente intraocular en cápsula posterior; OD = ojo derecho; OI = ojo izquierdo; PIO = presión intraocular). **1-B, 1-C, 1-D:** Examen de movimientos extraoculares. **1-E:** Parálisis Facial periférica derecha: ausencia de pliegues de frente, ptosis ceja, desviación comisura al lado sano, ausencia de surco naso-geniano y franca inexpressión facial de lado derecho. **1-F:** Microscopía de ganglio cervical, proliferación difusa de grandes elementos linfoides anaplásicos y con mitosis frecuentes, muy activos, núcleos vesiculares hendidos y no hendidos y escaso citoplasma no delimitado, el estroma es reticular, fibroso y congestivo con poca actividad de monocleares. **1-G:** Inmunohistoquímica de ganglio cervical, CD10 positivo. **1-H:** Inmunohistoquímica de ganglio cervical, BCL-6 positivo. **1-I:** Inmunohistoquímica de ganglio cervical, MIM-1 negativo (Fuente: Examen clínico y laboratorio de patología Instituto del Cáncer de Cuenca, Ecuador. Elaborado por: Autores).

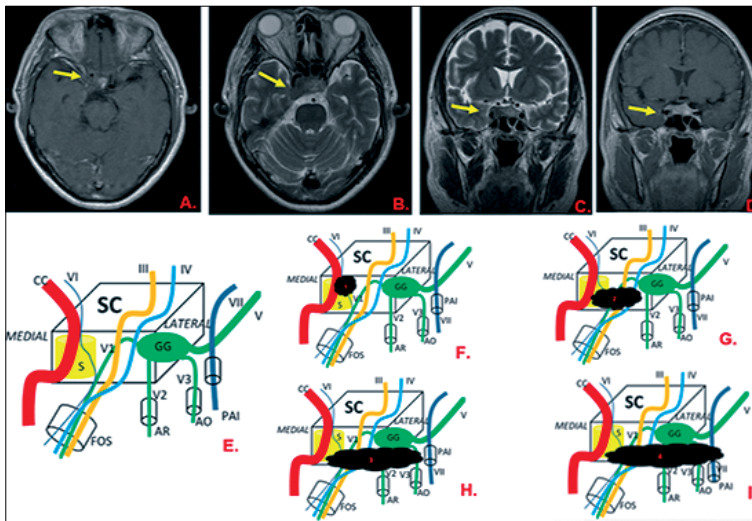
mandibular y disacusia; cuatro días antes del ingreso el cuadro empeora con ptosis palpebral. En el examen físico signos vitales en parámetros normales. En nivel cervical I derecho se palpan adenomegalias no dolorosas. No hubo alteración en funciones mentales superiores. En los nervios craneales en ojo derecho, parálisis III y VI nervios. La sensibilidad superficial y profunda estaba disminuida en región periorbitaria. Anodinia e hipoestesia a

nivel mentón derecho. Desviación de la comisura labial hacia el lado izquierdo, pérdida de surcos faciales y pliegues de frente derechos, reflejo estapedial derecho abolido (valores bajos en la impedanciometría acústica), en la revisión otorrinolaringológica se visualiza mucosa irregular en rinofaringe (Figura 1 A-E). El examen motor, de sensibilidad y de la marcha fueron normales. No existieron signos meníngeos, ni de liberación

frontal, ni disautonomismo. Para estudiar el seno cavernoso se empleó RMN, que evidenció proceso ocupativo en mencionada zona (Figura 2 A-D). El líquido Cefalorraquídeo (LCR) fue de aspecto normal, pH alcalino (8), LDH alto (44 mg/dl), proteínas normales sin pleocitosis; se realizó baciloscopía y cultivo para mycobacterias y hongos con resultados negativos; no se evidenciaron células neoplásicas en el estudio citológico. Se realizó biopsia de ganglio cervical cuya inmuno-citopatología concordó con Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Gigantes B (LDCGB) tipo centrogerminal (CG) y presencia de ARN del VEB (Figura 1 F-I). Paciente en su segundo ciclo de quimioterapia fallece por disfunción multiorgánica.

Discusión

El SC es una localización de gran importancia por sus componentes vasculo-nerviosos; sus límites son: anterior con la fisura orbitaria superior, posterior con el ápex petroso, medialmente: el cuerpo y seno esfenoidal y la fosa hipofisaria, lateralmente está el uncus del lóbulo temporal. Sus elementos nerviosos se disponen, inmersos en la sustancia, la carótida interna rodeada por el plexo simpático e infero-lateralmente a ella el VI nervio; mientras que en la pared lateral se sitúan, en orden cráneo-caudal, los nervios: III, IV, rama oftálmica del V nervio (V1), rama maxilar del V nervio (V2)⁶. El contenido del cavum se relaciona al SC a través de la irrigación, innervación y la cercanía óseo-meníngea⁶. La presentación clínica del SC depende de las estructuras que alberga. La OPD es la expresión de compresión de los nervios VI, III, IV y V1; la hipoestesia unilateral o parestesia en el labio inferior, el mentón y la mucosa gingival por daño en V2 y V3 justifican el SME⁷. La PFP consiste en daño del VII nervio que puede ser desde su emergencia en la protuberancia hasta distal a su salida del agujero estilomastoideo⁷. La coexistencia de OPD y SME esta reportada en LNH Burkitt en VIH⁸. Por sí solo la OPD tiene diversidad de etiologías, pero la evidencia de SME orienta a investigar causas malignas ya que está relacionado a linfomas en el 57%



ESTUDIO DE IMAGEN Y FASES DEL COMPORTAMIENTO DEL LDCGB EN EL SENO CAVERNOSO.

Figura 2. 2-A: RMN contrastada con Gadolinio, T1, corte axial; se observa asimetría de la región paraselar derecha y obliteración de seno cavernoso derecho con ocupación iso-intensa a tejidos blandos. 2-B: RMN T2 FSE, corte axial; se denota ocupación granulomatosa en seno cavernoso derecho con crecimiento hacia posterior. 2-C: RMN T2 FSE, corte coronal; asimetría del seno cavernoso derecho, con desplazamiento hacia lateral. 2-D: RMN T1, corte coronal; seno cavernoso derecho desplazado hacia lateral con compresión de nervios craneales III, IV, V1 y V2. 2-E: Esquema del Seno cavernoso normal. 2-F: Ocupación de la sustancia del SC, lesión VI nervio, el elemento más medial del SC, primera fase, diplopía. 2-G: Ocupación SC que comprime VI, III, IV y V1, segunda fase, oftalmoplejía dolorosa. 2-H: Ocupación SC que comprime VI, III, IV, V1, V2 y V3; tercera fase, síndrome de mentón entumecido. 2-I: Ocupación SC que comprime VI, III, IV, V y hacia posterior el VII nervio, última fase, parálisis facial periférica. (SC = seno cavernoso, CC = carótida cavernosa, S = sustancia del SC, GG = ganglio de Gasser, FOS = Fisura orbitaria superior, AR = agujero redondo, AO = agujero oval, PAI = poro acústico interno) (Fuente: Departamento de Imagenología del Hospital Universitario del Río, Cuenca- Ecuador. Elaborado por: Autores).

de los casos⁷; en el caso el SME apareció después de la OPD, siendo un signo de alarma importante.

La asociación entre PFP y SSC es rara, el compromiso estapedial está a nivel del segmento distal canalicular y laberíntico del nervio facial⁷. En el caso la parálisis facial fue lo último referido por el paciente y demostraría extensión fuera del SC.

Los tres síndromes: OPD, SME y PFP no ha sido documentada en la literatura, sin embargo, la anatomía del SC permite esta posibilidad; existiendo reportes con variable clínica por ejemplo déficit del VIII nervio por extensión al ángulo ponto-cerebeloso⁹.

El examen de elección en SSC es la RMN contrastada con Gadolinio, el LNH tiene característica granulomatosa, rechaza los componentes del SC hacia lateral, deformando y obliterando el SC; tiende a captar gadolinio en T1 y tener igual intensidad de la señal que las partes blandas¹⁰. En el paciente la

RMN tuvo las mismas características mencionadas.

El estudio de LCR debe ser microbiológico, además investigación de marcadores tumorales y examen citológico en búsqueda de diseminación meníngea¹⁰. Los resultados del LCR en el paciente descartaron infección y vía de diseminación meníngea.

Los LNH infratentoriales son secundarios a otras localizaciones. La variedad más observada en el SC es el Linfoma de Burkitt en inmuodepresión⁸. En los escasos reportes de LNH sin antecedentes de inmunodepresión, el histotipo encontrado es el LDCGB y acompañado de adenopatías cervicales que demuestran el origen en rinofaringe¹¹. El paciente obedece a los escasos reportes de la literatura.

La expansión progresiva del LNH en SC, afecta en primera instancia al VI nervio por ser el más inmerso en la sustancia del SC, siendo el último V2¹². El primer síntoma que apareció en el

paciente fue de la diplopía por la oftalmoplejía del VI nervio.

La presencia del LDCGB en SC obedece a la diseminación meníngea, demostrado por citología tumoral en LCR y la invasión tumoral desde el cavum, donde se observa erosión y deformación del componente óseo meníngeo en imagen; sin evidencia de estos hallazgos se debe proponer la teoría de diseminación perineural, que consiste en el transporte de células neoplásicas a través de las ramas de V2 (infraorbitaria, palatina y alveolar superior) que inervan la cara, paladar duro, cavum y seno maxilar; la dirección inicialmente es retrograda sin déficit del V nervio, hacia la sustancia del SC, desde ahí se hace anterógrada produciendo sintomatología incluyendo infiltración del VII en su porción calcicular¹². El paciente tuvo lesiones a nivel de cavum, el V2 llevo el tumor a la sustancia del SC produciendo oftalmoplejía, posteriormente la infiltración anterógrada de V2 y VII desencadenó el SME y PFP (Figura 2 E-I).

La histopatología consiste en inmunofenotipización y estudio de VEB. Los marcadores que caracterizan al LDCGB son: CD 19, CD20, CD22, CD79 alfa, en menor cuantía CD30, CD3 y CD138 (10-50%)¹³. Para clasificar los LDCGB, para conocer el pronóstico y sensibilidad al tratamiento se utilizan otros marcadores: los tipo centrogerminal (CG) positivos a CD10 y BCL-6, y el otro grupo, los de células B activas, positivos a MUM-1, estos últimos tienden a ser más agresivos y aún más cuando son positivos a MIB-1 (Ki67), sin embargo el diagnóstico de agresividad es mediante la presencia de traslocación del c-MYC¹³. El estudio inmunohistoquímico demostró el tipo CG con positividad de CD10 y BCL-6 y negatividad en MUM-1, la positividad de Ki67 demuestra alta proliferación (el resto de marcadores fueron positivos en CD19, CD20 y CD79 alfa), la rápida evolución del tumor puede correlacionar clínicamente la traslocación del gen c-MYC. (Figura 1 F-I).

El principal factor de riesgo son las infecciones de VIH y VEB, la prevalencia de este último varía entre 65-78% en LDCGB, la técnica para detectar la infección latente del VEB es la hibridación *in situ* para la región EBER-1 del VEB¹⁴. Con ribosondas marcadas con biotina se realizó hidratación *in situ* del EBER-1 del VEB en adenopatías biop-

siadas, que mostró transcripción del RNA de VEB.

El tratamiento recomendado en LDCGB CG es rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorubicina), sulfato de vincristina (Oncovin) y prednisona (R-CHOP) 21 por 6 u 8 ciclos con seguimiento de PET-SCAN, en casos agresivos el rituximab se combina con dosis altas de metotrexato intravenoso y quimioterapia intratecal¹⁵. El paciente obedeció a un histotipo agresivo, durante su segundo ciclo de quimioterapia falleció por disfunción multiorgánica.

Conclusión

El LDCGB es causa poco frecuente de

SSC, la presentación clínica iniciará con OPD; la asociación de OFD y SME es un indicador clínico que debe llevar al médico a la búsqueda de malignidad, la asociación con PFP, es inusual, pero representa infiltración fuera del SC en la porción canalicular del VII nervio, expresando el atípico síndrome canalículo-cavernoso no reportado en la literatura. Las adenopatías y ocupación del SC son evidencia de linfoma en cavum; los exámenes en LCR e imagen descartan diseminación meníngea e invasión tumoral respectivamente, en estas situaciones se debe proponer la invasión perineural que justifica la afectación cronológica de los nervios craneales.

El estudio inmunohistoquímico clasifica al linfoma y su agresividad, mientras

que la presencia de ARN de VEB comprueba infección latente de este virus neurotrófico.

Es aún el examen neurológico y el conocimiento anatómico, los elementos más importantes en el diagnóstico del SSC; se deberá definir con exactitud la cronología y la cantidad de nervios craneales involucrados para tomar las decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Dedicatoria:

A la memoria del Paciente (†), quien fue el motivo mayor de nuestras investigaciones.

Recibido: 27 de mayo de 2018

Aceptado: 13 de julio de 2018

Referencias

1. Keane J. Cavernous sinus syndrome. Analysis of 151 cases. Arch Neurol 1996; 53: 967-971.
2. Lin C, Tsai J. Relationship between the number of involved cranial nerves and the percentage of lesions located in the cavernous sinus. Eur Neurol. 2003; 49(2): 98-102.
3. Javaloyas M, Martínez S, Huerta M, Martínez A. Síndrome del seno cavernoso bilateral por linfoma no Hodgkiniano como presentación de infección por VIH. Med Clín. 2001; 116(2): 87-98.
4. Kim Y, An J, Lee K, Sung H, Hong Y, Kang W. Numb chin syndrome with concomitant painful ophthalmoplegia leading to a diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. Cancer Res Treat. 2011;41(1):134-138 <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2011.43.2.134>
5. Amo Y, Tanei R, Yonemoto K, Katsuoka K, Mori M. Diffuse large B-cell lymphoma associated with skin, muscle and cranial nerve involvement. Eur J Dermatol. 2000 Jun;10(4): 306-8.
6. Valenzuela R, Ebensperger E. Base de cráneo: anatomía y patología tumoral. Revisión conceptual. Rev. Chil. Radiol. Santiago, 2002; 8(4):85-115. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082002000400006>
7. Fan Y, Luka R, Noronha A. Non-Hodgkin lymphoma presenting with numb chin syndrome. BMJ Case Rep. 2011 Apr 26; 2011. pii: bcr0120113712. doi: 10.1136/bcr.01.2011.3712.
8. Seixas D, Lobo A, Farinha N, Cavadas L, Campos M, Ayres-Basto M, Pimenta M. Burkitt leukemia with numb chin syndrome and cavernous sinus involvement. Eur J Paediatr Neurol. 2006; 10(3): 145-7. DOI:10.1016/j.ejpn.2006.02.009
9. Nakano M, Takase Y, Tatsumi C, Hanada M, Matsuyama T, Fujimura H. An autopsy case of malignant lymphoma who showed hearing loss and cavernous sinus syndrome in the first stage and hemophagocytic syndrome. Rinsho Shinkeigaku. 2000; 40(1): 34-8.
10. Lenz G, Staudt L. Aggressive lymphomas. N Engl J Med 2010; 362: 1417-29.
11. Arimoto H, Shirotani T, Nakau H, Hashizume K, Sakai Y, Matsukuma S. Primary malignant lymphoma of the cavernous sinus-case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2000; 40(5): 275-9.
12. Lee H, Choi K, Park M, Lee S, Baek S. Primary diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma of the paranasal sinuses presenting as cavernous sinus syndrome. J Craniofac Surg. 2014 Jul; 25(4): 338-9. doi: 10.1097/SCS.0000000000000597
13. Seegmiller A, Kroft S, Karandikar N, McKenna R. Characterization of immunophenotypic aberrancies in 200 cases of B acute lymphoblastic leukemia. Am J Clin Pathol. 2009; 132: 940-949.
14. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson W. Lymphomatoid granulomatosis and other Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative processes. Curr Hematol Malig Rep. 2012 Sep; 7(3): 208-15.
15. Pfreundschuh, M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2010; 116(24): 5103-5110.

Correspondencia a:

Dr. Juan Miguel Alemán-Ifiguez

tel.: +593 995534351

Dirección Postal: Benito Pérez Galdós 1-76 y Diego Barroso, Código Postal: 010205, Cuenca, Ecuador.

juanmig_18@hotmail.com