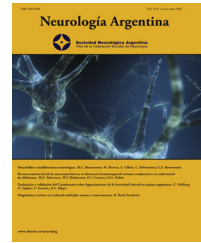




Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Caso clínico

# Linfoma intravascular: el gran simulador

Mónica Taborda\*, Noelia Braida, Irina Dachesky, Pablo Cortadi y Florencia Echeverría

Servicio de Neurología, Hospital «Eva Perón» Granadero Baigorria, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2021

Aceptado el 23 de julio de 2021

On-line el 7 de octubre de 2021

#### Palabras clave:

Linfoma intravascular

Células B

Demencia rápidamente progresiva

### R E S U M E N

**Introducción:** El linfoma intravascular es un raro subtipo de linfoma extranodal difuso de células B grandes caracterizado por la proliferación clonal de linfocitos en el interior de vasos de pequeño y mediano calibre. Su incidencia se estima en un caso por millón de habitantes. El cuadro clínico es muy variable, si bien las formas más frecuentes son las que comprometen la piel y el sistema nervioso central.

**Caso clínico:** Presentamos el caso de una mujer de 48 años con cuadro de deterioro cognitivo-conductual rápidamente progresivo, y déficit focal motor. Se arriba al diagnóstico por biopsia de linfoma intravascular de células B. Tratada con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) logrando remisión del cuadro durante 18 meses.

**Conclusiones:** El linfoma intravascular de células B es una entidad rara de comportamiento agresivo, difícil diagnóstico y alta mortalidad. Habiendo descartado las causas más frecuentes, debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial de cuadros de demencia rápidamente progresiva.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Intravascular lymphoma: A great pretender

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Intravascular lymphoma is a rare subtype of extranodal diffuse large B-cell lymphoma characterized by clonal proliferation of lymphocytes inside of small and medium caliber vessels. Its incidence is estimated at one case per million. The clinical picture is very variable, more frequently has skin and central nervous system involvement.

**Clinical case:** We report a 48 years old woman presenting with focal motor deficit and rapidly progressive cognitive- behavioral impairment. We arrive at the diagnosis by biopsy. She was treated with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine and prednisone (R-CHOP), achieving a remission that lasted 18 months.

#### Keywords:

Intravascular lymphoma

B-cell

Rapidly progressive dementia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tabordamonica@outlook.com](mailto:tabordamonica@outlook.com) (M. Taborda).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.07.006>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusions: Intravascular lymphoma is a rare, aggressive, high mortality and difficult clinical diagnosis entity. Discounting other frequent causes, intravascular lymphoma must be considered between differential diagnosis of rapidly progressive dementia.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La demencia rápidamente progresiva es un síndrome clínico que puede responder a múltiples etiologías, incluyendo causas metabólicas, infecciosas, inflamatorias y tumorales. Dentro de estas últimas, el linfoma intravascular, si bien poco frecuente, debe ser considerado en el diagnóstico diferencial.

El linfoma intravascular de células B es una entidad rara de comportamiento agresivo, difícil diagnóstico y alta mortalidad. El diagnóstico suele ser dificultoso por su baja frecuencia, presentación clínica heterogénea y compromiso extra-nodal. La frecuencia estimada en <1% de todos los linfomas y una incidencia reportada de 1.000.000 de habitantes. Afecta mayormente a pacientes de edad avanzada, con un rango desde 34 a 90 años, promedio de 70 años. No hay diferencias entre varón y mujer. Se desconocen los factores de riesgo<sup>1</sup>.

Pueden verse afectados simultáneamente múltiples órganos tales como sistema nervioso central (SNC), pulmón, riñón, glándula suprarrenal, hígado, bazo, glándula tiroideas, miocardio, piel y médula ósea. Es característica la ausencia de linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y células tumorales en sangre periférica, líquido cefalorraquídeo y médula ósea. El compromiso cutáneo es el más frecuente con lesiones únicas o múltiples maculo-papulosis hiperpigmentadas o ulceradas localizadas en regiones proximales de extremidades, abdomen inferior y áreas submamarías<sup>1</sup>.

El compromiso del SNC puede presentarse como: déficit motor o sensitivo, alteración del sensorio, demencia rápidamente progresiva, convulsiones, disartria, ataxia, vértigo o alteración visual<sup>1</sup>.

Otras formas de presentación poco frecuentes incluyen: alteración hepática (aumento de enzimas), insuficiencia suprarrenal, hipertensión pulmonar, síndrome nefrótico, infarto de miocardio y enfermedad pulmonar intersticial. Suele cursar con LDH y beta-2-microglobulina aumentadas, anemia y eritrosedimentación elevada. Se arriba al diagnóstico por biopsia o necropsia. La anatomía patológica de los tejidos afectados muestra infiltración por células neoplásicas linfoides de los capilares y vénulas poscapilares. Es infrecuente encontrar células malignas en LCR, sangre periférica o infiltración de médula ósea. La morfología celular es variable, frecuentemente se observan células linfoides grandes que presentan núcleo y nucléolo prominente. Se pueden ver abundantes figuras mitóticas ya que son de alta actividad proliferativa. El inmunofenotipo usualmente las identifica como células B maduras, considerándose una variante de linfoma difuso de células grandes B, presentando los siguientes antígenos de superficie: CD19, CD20, CD22 y CD79. La localización intravascular se explica por el defecto o ausencia en los linfocitos de las moléculas de adhesión CD29 (integrina beta 1) y CD54 (ICAM-15). Debido a la liberación de citoquinas se

observan síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna) en la mayoría de los pacientes<sup>2-4</sup>.

## Caso clínico

Una mujer de 48 años, fumadora de 30 paquetes/año, portadora de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, consulta a la guardia de urgencias por cuadro de mareos, náuseas, debilidad de miembros inferiores y cefalea, posterior a traumatismo de cráneo sin pérdida de conocimiento por riña callejera. La paciente se encontraba en situación de calle, consecuencia de conflicto familiar por cambio en su carácter en los últimos meses.

Al examen neurológico de ingreso se encontraba bradipsíquica, vigil, desorientada en tiempo y espacio. Se constata hemiparesia braquio-crural izquierda: 3/5. Babinski izquierdo. Hemianopsia homónima izquierda. Signos vitales: TA: 120/70; FC: 74; FR: 16; T: 36; SO<sub>2</sub> (%): 98.

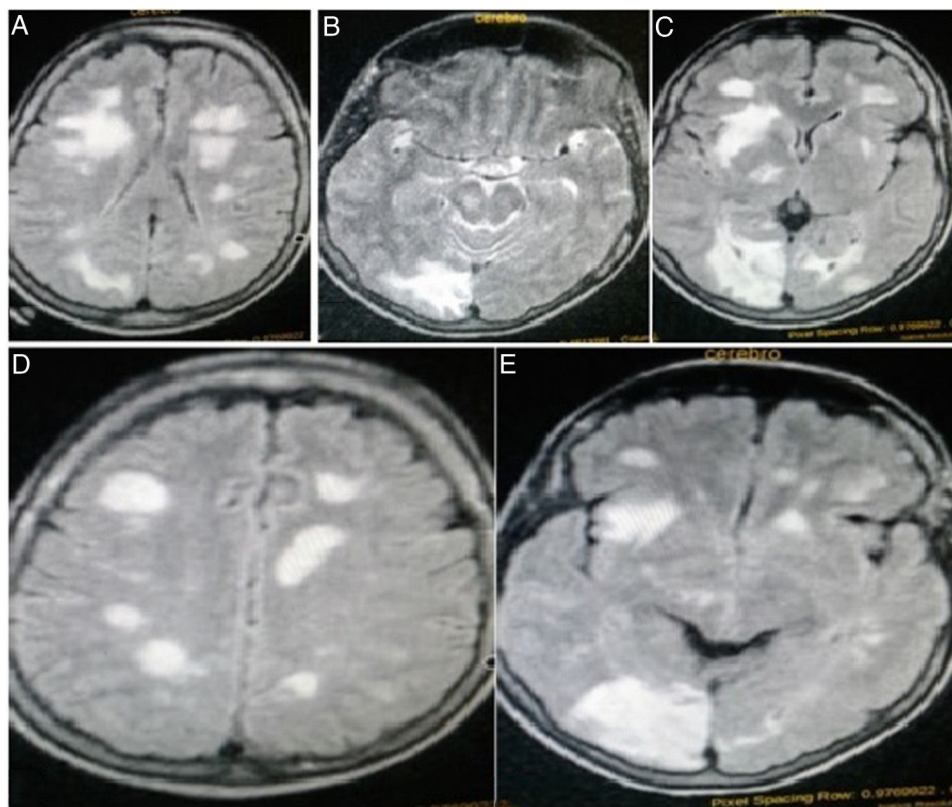
En el laboratorio destacan los valores de: hematocrito: 34,6%; Hb: 11,2 G%; VES: 38 mm; proteína c reactiva: 0,4; GB: 7.000/mm<sup>3</sup>; fórmula: 60/20/23/12; plaquetas: 233.000/mm<sup>3</sup>; uremia: 66 mg%; creatinemia: 1,7 mg%; clearance de creatinina: 31,9 ml/min; proteinuria: 3 g/dl. LCR: límpido, incoloro, proteinorraquia: 60 mg/dl; glucorraquia: 58 mg/dl; leucocitos: 6/mm<sup>3</sup>; VDRL: (-); VIH/VHB/VHC: (-). Anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii*: (-); IgG anti-*Toxoplasma gondii*: (+). Complemento C3: 106 mg/dl; C4: 23 mg/dl.

PCR y carga viral para HIV: no reactiva. PCR virales en LCR (CMV/VEB/enterovirus/virus JC): (-). Laboratorio inmunológico: FAN: 1/320 patrón moteado; Anticuerpos anti-DNA: (-); panel ENA: (-); crioglobulinemia: (-); Beta-2-microglobulina: 5,11 mg/l (N hasta 5,4); anticoagulante lúpico: (+) 1,04; anticuerpos anticardiolipinas: IgM: (+) 70 GPL/ml; IgG: (+) 604 GPL/ml; IgA (+): 265 GPL/ml; IgE: (+) 221 GPL/ml.

Orina de 24 h (diuresis 1.000): urea urinaria: 1.139 mg%; creatinina urinaria: 97 mg%; proteinuria: 1,60 g/l; microalbuminuria: 416,3 mg/l; Na + urinario: 127 mEq/l; K + urinario: 28 mEq/l; Cl-urinario: 151 mEq/l, compatible con insuficiencia renal parenquimatosa.

Rx tórax: índice cardiotorácico conservado. Botón aórtico prominente. Sin infiltrados pulmonares patológicos. EEG: foco lento theta centro temporal bilateral asincrónico. No presenta patentes epileptógenas. Compatible con injuria cortical multifocal.

Neuroimágenes: la tomografía de cráneo (TC) con contraste realizada a su ingreso, evidenció lesiones corticales hipodensas con edema en ambos hemisferios cerebrales, que no realizaban con contraste intravenoso, compatibles en primer lugar con proceso de índole inflamatorio. Ante estos hallazgos, se decidió completar el estudio con resonancia magnética (RM) encefálica con contraste. Este estudio mostró lesiones



**Figura 1 – RM encefálica (en A, C-E: secuencia FLAIR; en B: secuencia T2): Se observan lesiones multicéntricas a nivel supratentorial, bilaterales, que se manifiestan como procesos hiperintensos y heterogéneos. Son lesiones voluminosas y en algunos sectores, confluentes. Las de mayor tamaño se ubican a nivel subcortical, frontal bilateral, occipital derecho y en centros semiovaes. El tronco encefálico muestra lesiones a nivel de pedúnculos cerebelosos.**

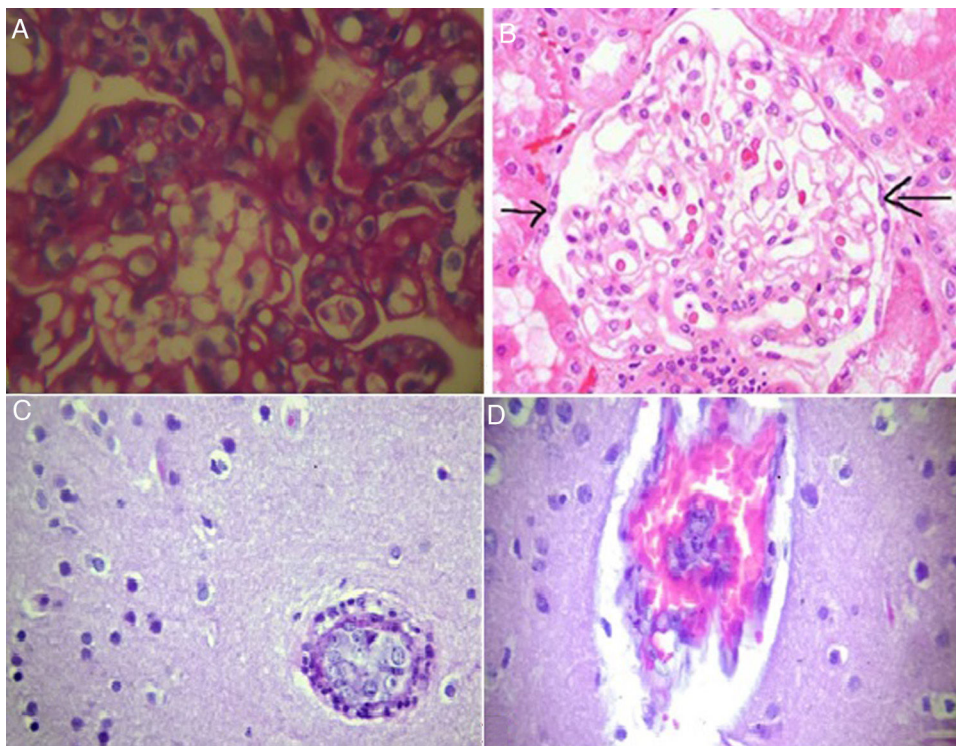
multicéntricas a nivel supratentorial, bilaterales, que se manifiestan como procesos hiperintensos y heterogéneos en las secuencias FLAIR y T2, e hipointensos y heterogéneos en T1. Lesiones voluminosas y en algunos sectores, confluentes. Luego de la administración de contraste intravenoso, se observó realce nodular a nivel occipital derecho. Las de mayor tamaño se ubican a nivel subcortical, frontal y en centros semiovaes. El tronco encefálico muestra lesiones a nivel de pedúnculos cerebelosos y protuberancia en sector posterior y medial sin realce con gadolinio (fig. 1).

Ante un cuadro de deterioro cognitivo-conductual rápidamente progresivo con déficit focal motor se consideraron los siguientes diagnósticos diferenciales: toxoplasmosis cerebral, linfoma cerebral primario y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si bien las imágenes no eran características de toxoplasmosis, la paciente recibió tratamiento empírico, sin mejoría del cuadro clínico/imagenológico. También se descartó el diagnóstico de linfoma primario del SNC, porque la paciente presentaba CD4:  $625/\text{mm}^3$  y la PCR para virus Epstein-Barr fue negativa. Con respecto al LMP, si bien presentaba hallazgos clínicos e imagenológicos compatibles: déficit focal, alteraciones del nivel de conciencia de rápida progresión, múltiples lesiones bilaterales, asimétricas, tendientes a confluir, que no captaban contraste en áreas periventriculares y zonas subcorticales de la sustancia blanca, la PCR para el virus JC arrojó un resultado negativo en LCR. Por

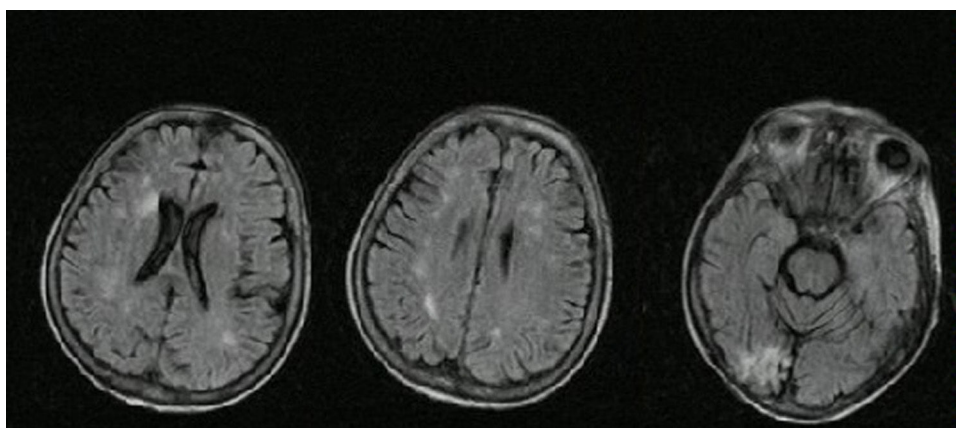
empeoramiento clínico del cuadro se repitió la neuroimagen que mostró incremento de lesiones corticales hipodensas con edema en ambos hemisferios cerebrales y aumento de tamaño en comparación al estudio previo. Se decidió realizar biopsia encefálica y renal (fig. 2).

Ante el coincidente resultado de ambas biopsias, que muestran linfomatosis intravascular, se inicia quimioterapia (sistémica e intratecal) con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) una sesión mensual durante 6 meses, controlada en forma ambulatoria, con buena respuesta clínica e imagenológica (fig. 3).

Un año y medio después del inicio del cuadro clínico la paciente asiste a control por consultorio externo de neurología por presentar episodios de alucinaciones visuales, con posterior desconexión. Se realiza EEG, que muestra espigas bitemporales de alta recurrencia por lo cual se inicia tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAES). Dos días después se decide su internación por depresión del sensorio. Análisis de LCR: normal. El cuadro clínico y los hallazgos en resonancia encefálica confirman la recaída de linfoma intravascular por lo cual onco-hematología decide iniciar nuevo ciclo de quimioterapia. Siendo una paciente sin cobertura médica, la auditoría hospitalaria exigió realizar nueva biopsia confirmatoria del diagnóstico para autorizar el tratamiento oncológico. En el transcurso de la intervención quirúrgica para toma de biopsia cerebral, la paciente sufre una complicación



**Figura 2 – A y B) Biopsia renal:** (coloración: hematoxilina eosina; número de ampliación en A:  $\times 60$ ; en B:  $\times 40$ ). Se observa cuadro histomórfico compatible con endoteliosis glomerular y signos de mesangiólisis (dilatación capilar). Proliferación linfoide intravascular con infiltrado inflamatorio intersticial mononuclear de carácter inespecífico. Atrofia tubular focal que no supera el 15% de la muestra y vasos arteriolares sin lesión. Se interpreta como lesión de injuria endotelial con significativa endoteliosis, no trombótica vs linfoma intravascular. **C y D) Biopsia encefálica:** (coloración: Giemsa; número de ampliación en C:  $\times 10$ ; en D:  $\times 40$ ). Se observa proliferación celular endocapilar, se plantea como primera hipótesis diagnóstica: linfomatosis intravascular (angioendeliomatosis proliferante). Inmunohistoquímica: estirpe linfoide de elementos endovasculares, consistente con la sospecha de linfoma b de células grandes intravascular, CD20<sup>+</sup>.



**Figura 3 – RM secuencia FLAIR de control posquimioterapia con mejoría evolutiva.**

hemorrágica intraparenquimatosa. Permanece internada en unidad de terapia intensiva hasta su deceso 6 días después.

### Discusión y conclusiones

Ante un cuadro de deterioro cognitivo-conductual rápidamente progresivo con déficit focal motor en una paciente en situación de calle, se consideraron los siguientes diagnósticos

diferenciales: toxoplasmosis cerebral, linfoma cerebral primario y LMP. Todas estas afecciones fueron descartadas, y ante el empeoramiento clínico e imagenológico de la paciente, se decidió realizar biopsia encefálica y renal arribando al diagnóstico de linfoma intravascular de células B.

Esta neoplasia presenta un curso agresivo con tasas de supervivencia a 3 años del 33%, generalmente asociado a un diagnóstico erróneo o tardío en el 70% de los pacientes, en

ocasiones únicamente diagnosticado luego de fallecidos. Se recomienda quimioterapia asociada, del tipo del R-CHOP, la cual no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que se recomienda terapia intratecal.

Se ven mayores recaídas en pacientes con compromiso del SNC que en pacientes con compromiso cutáneo aislado.

En el caso descrito, se logró buena respuesta a la quimioterapia, pero al presentarse la recaída, la subestimación de la clínica y la sobrevaloración de los estudios confirmatorios (exigencia de repetición de biopsia encefálica) agregaron riesgos innecesarios a la evolución de la paciente, que pudieron haberse evitado.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Young P, Massa M, Finn BC, Fleire G, Stemmelin GR, Ruades A, et al. Linfoma intravascular, un desafío diagnóstico. Caso clínico. *Rev Med Chile*. 2015;143:1076–80.
2. Arias JJ, Escobar L, Astorquiza MH. Compromiso sistémico por linfoma intravascular de célula grande. *Revista Med*. 2008;16:226–31.
3. Tapia O, Jiménez P. Linfoma intravascular de células B grandes: hallazgos clínicos y morfológicos en un caso con desenlace fatal. *Rev Med Chil*. 2012;140:225–30.
4. Parera MJ, Peressin Paz RM, Sutovsky DJ, Giordano A, Korin L, Stemmelin G, et al. Linfoma intravascular a células grandes B. *Hematología*. 2014;18:287–91.