

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.

1. Autor de correspondencia: E-mail: juanmig_18@hotmail.com, telf.: +593 995534351, Dirección Postal: Benito Pérez Galdós 1-76 y Diego Barroso, Código Postal: 010205, Cuenca, Ecuador, Especialización Neurocirugía, Universidad San Francisco de Quito, Ecuador.

2. Neurocirugía Hospital José Carrasco Arteaga.

Juan Miguel Alemán-Iñiguez¹
Verónica Alexandra Alemán Iñiguez²

Resumen

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

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 is to present a rare association to these syndromes with the neural dissemination of a non-Hodgkinian lymphoma.

Palabras Claves

Seno cavernoso, mentón entumecido, parálisis facial, linfoma.

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 VI. La Oftalmoplejía Dolorosa (OPD), puede ser total o parcial de los músculos oculares que se acompaña de dolor retroocular o periorbitario, es el signo cardinal del SSC. La presencia de Linfomas no Hodgkinianos (LNH) en SC es una posibilidad poco frecuente, relacionada al Virus de Inmunodeficiencia 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 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 (Fig.1A-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 (Fig.2A-D).

El Líquido Cefalorraquídeo (LCR) fue de aspecto normal, pH alcalino (8), LDH alto (44 mg/dl), proteínas normales sin pleocitosis; se realizó baciloscopia 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 inmunocitopatología concordó con Linfoma no Hodgkiniano Difuso de Células Gigantes B (LDCGB) tipo centrogerminal (CG) y presencia de ARN del VEB (Fig.1F-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 ínfero-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, inervación 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 V; 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% 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 inmunodepresión⁸. 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 calicular¹². 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 (Fig.2E-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. (Fig.1F-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 biopsiadas, 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 neurotrópico.

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.

Referencias Bibliográficas:

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, Ebensperguer 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, Shirota 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.