

TRABAJOS ORIGINALES

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON LINFOMAS

Dr. Nelson Gómez Viera, Dra. Marisol Monteagudo Torres, Dr. Raúl de Castro Arenas y Dra. Dania Ruiz García

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo en 270 pacientes con diagnóstico de linfoma ingresados en el Servicio de Hematología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" de Ciudad de La Habana, Cuba, en el período comprendido del 1ro de marzo de 1996 al 31 de diciembre de 1998, para conocer las complicaciones neurológicas. Se detectaron 26 pacientes con complicaciones neurológicas. De 188 enfermos con linfomas no-Hodgkin, el 12,2 % presentó manifestaciones neurológicas. En estos pacientes, la infiltración leptomeníngea fue la complicación neurológica más frecuente. En los 82 pacientes con enfermedad de Hodgkin, solamente 3,6 % tuvieron alteraciones neurológicas y la infección por *Herpes zoster* fue la más común. Se observó el mayor porcentaje de pacientes con síntomas y signos atribuibles a compresión de la médula espinal y a la alteración de pares craneales, la cefalea como el síntoma más común y el déficit motor, el signo más frecuente. Se comprobó que los pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad presentaron el mayor porcentaje de complicaciones neurológicas (28,7 %) y el tiempo promedio entre el diagnóstico del linfoma y el diagnóstico de la complicación neurológica fue menor en estos enfermos (5,5 meses). El tiempo de supervivencia después del diagnóstico de las manifestaciones neurológicas en la mayoría de los pacientes fue inferior a un año. De los 14 pacientes fallecidos, la complicación neurológica fue la principal causa directa de la muerte.

Descriptor DeCS: LINFOMA NO HODGKIN; LINFOMA/complicaciones; ENFERMEDAD DE HODGKIN; ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS Y LINFATICAS; MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS.

Los linfomas, considerados tradicionalmente como tumores del sistema linfático, se han definido más recientemente como tumores del sistema inmune. Aunque algunas formas permanecen como tumores localizados, otras se dispersan en la médula ósea y la sangre como progresión

de la leucemia.¹ El sistema nervioso puede estar afectado por estas neoplasias en algún momento del curso de la enfermedad, con una frecuencia del 5 al 29 %.²⁻⁴ La afectación del sistema nervioso en la enfermedad de Hodgkin es excepcional,^{4,5} sin embargo, en los linfomas no Hodgkin

(LNH), el daño del sistema nervioso alcanza una frecuencia entre el 5 y el 19 %.⁶⁻⁹

En los linfomas, el sistema nervioso puede afectarse por diversos mecanismos, ya sea por la invasión directa del tumor¹⁰⁻¹⁹ o indirectamente.²⁰⁻²⁵ En nuestro país existe referencia en la bibliografía revisada de un solo estudio relacionado con las alteraciones del sistema nervioso en pacientes con linfomas, realizado en 1964 por el Dr. *Roberto Sarmiento Castillo*,²⁵ cuando aún no existía la clasificación actual de los linfomas según su histología, ni disponíamos de tecnologías avanzadas para diagnosticar estas complicaciones, como la tomografía axial computadorizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).²⁶

Motivados por lo anteriormente expuesto y conociendo la atención que se brinda en nuestro centro a pacientes con estas enfermedades neoplásicas decidimos realizar esta investigación para conocer las complicaciones neurológicas en pacientes con linfomas lo cual permitiría ampliar nuestros conocimientos para prevenir, diagnosticar o tratar más adecuadamente a estos enfermos lo que mejoraría su calidad de vida y su tiempo de supervivencia.

MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional, descriptivo y prospectivo que incluyó a pacientes mayores de 15 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de linfoma, hospitalizados en el Servicio de Hematología del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras," en el período comprendido desde el 1^o de marzo de 1996 hasta el 31 de diciembre de 1998.

Excluimos del estudio a los pacientes que presentaran linfomas secundarios a retrovirus o SIDA, enfermos con linfoma

primario del sistema nervioso central, con enfermedades concomitantes que provocaran complicaciones neurológicas y los que no desearan participar en el estudio.

Los clasificamos en pacientes con LNH y pacientes con enfermedad de Hodgkin. Establecimos el grado de malignidad de los LNH según la fórmula de trabajo del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América.²⁷ Para reclutar los enfermos empleamos el registro de casos hospitalizados en el Servicio de Hematología con el diagnóstico de linfoma.

Con el propósito de detectar las complicaciones del sistema nervioso durante el curso de los linfomas hicimos un examen neurológico a todos los ingresados y, según el cuadro clínico, efectuamos los estudios complementarios para la confirmación diagnóstica. A los pacientes con complicaciones neurológicas fallecidos en este hospital les hicimos el estudio necrópsico, para conocer la causa directa de la muerte.

Confeccionamos un cuestionario que incluía las variables del estudio. Valoramos la fecha de diagnóstico del linfoma, fecha de diagnóstico de la complicación neurológica y el tiempo de supervivencia después de este último.

Las complicaciones neurológicas fueron divididas en directas (infiltración directa del linfoma al sistema nervioso) e indirectas (secundarias a inmunosupresión, uso de citostáticos, enfermedad cerebrovascular, trastornos metabólicos, así como yatrogenias).

La confirmación diagnóstica de la infiltración leptomeníngea la hicimos por punción lumbar con estudio citoquímico, bacteriológico y citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR). Comprobamos la presencia de células neoplásicas. El tumor intraparenquimatoso y la infiltración vertebral los detectamos mediante estudios imagenológicos como la radiografía sim-

ple, TAC y RMN; el linfoma epidural por RMN y la infiltración de la médula espinal, a través del estudio necrópsico.

Las complicaciones indirectas cerebrovasculares las corroboramos por medio de la TAC; las infecciosas, mediante estudio del líquido cefalorraquídeo, pero no aislamos los gérmenes causales, y las polineuropatías, por estudios neurofisiológicos de conducción nerviosa, electromiografía y pruebas metabólicas (ionograma, gasometría, glucemia, creatinina, urea y ácido úrico).

A todos les solicitamos su consentimiento para participar en la investigación.

Una vez obtenidos los resultados, confeccionamos tablas y figuras para su mejor comprensión. Realizamos el cálculo de porcentajes y el análisis de supervivencia a través de la curva de Kaplan-Meier.²⁸

RESULTADOS

De 270 pacientes con diagnóstico de linfoma, 26 (9,6 %) desarrollaron alteraciones secundarias del sistema nervioso. De los 270 enfermos, 188 tenían diagnóstico de LNH y los 82 restantes, de enfermedad de Hodgkin (tabla 1). La edad promedio de los 26 pacientes con complicaciones neurológicas fue de 41 años (rango de 18 a 83) de los cuales 20 eran del sexo masculino y 6 del femenino.

TABLA 1. Frecuencia de pacientes con complicaciones neurológicas según el tipo de linfoma

Tipo de linfoma	Complicaciones neurológicas		
	No.	No.	(%)
Linfoma no Hodgkin	188	23	(12,2)
Enfermedad de Hodgkin	82	3	(3,6)
Total	270	26	(9,6)

* Se refiere al número de pacientes con complicaciones neurológicas.

Como especificamos en la tabla 2, de los 3 pacientes con enfermedad de Hodgkin que tuvieron complicaciones neurológicas, solamente en uno el tumor infiltró directamente el sistema nervioso central (SNC), específicamente el espacio epidural, ninguno presentó infiltración leptomenígea, ni masas intraparenquimatosas. Las demás alteraciones fueron complicaciones indirectas de la neoplasia.

TABLA 2. Complicaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Hodgkin

Complicaciones neurológicas	(n=3)*	(%)
I. Directas		
- Infiltración epidural	1	(33,3)
II. Indirectas		
- Ganglionitis por <i>Herpes zoster</i>	2	(66,6)
- Meningoencefalitis por <i>Herpes zoster</i>	1	(33,3)
- Hematoma parieto-occipital	1	(33,3)

* Número de pacientes con enfermedad de Hodgkin.

En la tabla 3 expresamos las complicaciones neurológicas en los LNH según su mecanismo de acción y la mayoría corresponden a la infiltración directa del linfoma en el SNC, la más frecuente fue la infiltración leptomenígea que se presentó en 9 pacientes. Sólo detectamos un caso con infiltración de la médula espinal, diagnosticado *post mortem*.

Con respecto a las complicaciones indirectas, las más frecuentes correspondieron a las enfermedades cerebrovasculares (21,7 %), 4 pacientes tuvieron hemorragias intracraneales;¹ subaracnoidea y 1, infarto cerebral. También se detectó encefalopatía metabólica en 3 pacientes y uno tuvo una meningoencefalitis bacteriana. Diagnosticamos polineuropatía en 3 pacien-

TABLA 3. *Complicaciones neurológicas en pacientes con linfoma no Hodgkin*

Complicaciones neurológicas	(n = 23)*	(%)
I. Directas		
- Infiltración leptomenígea	9	(39,1)
- Infiltración vertebral	7	(30,4)
- Infiltración tumoral intracerebral	5	(21,7)
- Infiltración epidural	3	(13,0)
- Infiltración de la médula espinal	1	(4,3)
II. Indirectas		
- Enfermedad cerebrovascular	5	(21,7)
- Encefalopatía metabólica	3	(13,0)
- Polineuropatía	3	(13,0)
- Infecciosa	1	(4,3)
- Yatrogenias	1	(4,3)

* Número de pacientes con linfoma no Hodgkin.

tes. Uno de nuestros enfermos presentó parálisis facial periférica izquierda posterior a la exéresis de adenopatías cervicales de ese lado por lo que lo interpretamos como una complicación yatrogénica por el proceder quirúrgico. No detectamos complicaciones paraneoplásicas.

Los síntomas y signos encontrados en los pacientes con linfoma del SNC pueden observarse en la tabla 4. Los más comunes fueron por compresión de la médula espinal (42,3 %) y la alteración de los pares craneales (42,3 %). El nervio óptico fue el más afectado. El signo más comúnmente detectado en el examen neurológico en 15 pacientes fue el déficit motor, 10 por compresión de la médula espinal y 5, por enfermedad cerebrovascular.

En la tabla 5 mostramos el porcentaje de afectación del sistema nervioso en los pacientes con LNH, según el grado de malignidad.

TABLA 4. *Síntomas y signos en los pacientes con complicaciones neurológicas*

Síntomas y signos	(n = 26)*	(%)
1. Por compresión de la médula espinal		
- Déficit motor	11	(42,3)
- Trastornos sensitivos	10	(38,4)
- Trastornos esfinterianos	6	(23,0)
- Nivel sensitivo	4	(15,3)
2. Alteración de pares craneales		
- II óptico	4	(15,3)
- VII facial	7	(26,9)
- VI <i>abducens</i>	5	(19,2)
- III motor ocular común	4	(15,3)
- IV troclear	3	(11,5)
- XII hipogloso	2	(7,6)
- VIII vestibulo-coclear	2	(7,6)
- VIII vestibulo-coclear	1	(3,8)
3. Cefalea		
- Cefalea	8	(30,7)
4. Arreflexia		
- Arreflexia	7	(26,9)
5. Confusión mental		
- Confusión mental	6	(23,0)
6. Dolor en la espalda		
- Dolor en la espalda	6	(23,0)
7. Hemiplejía		
- Hemiplejía	5	(19,2)
8. Rigidez de nuca		
- Rigidez de nuca	3	(11,5)
9. Parestesias		
- Parestesias	3	(11,5)
10. Vómitos		
- Vómitos	3	(11,5)
11. Convulsiones		
- Convulsiones	2	(7,6)
12. Ataxia		
- Ataxia	1	(3,8)

* Total de pacientes con complicaciones neurológicas.

TABLA 5. *Relación entre el grado de malignidad de los linfomas no Hodgkin y la aparición de complicaciones neurológicas*

Grado de malignidad	Complicaciones neurológicas			
	Sí		No	
	No.	(%)*	No.	(%)*
Alto grado (n=66)	19	(28,7)	47	(71,2)
Intermedio (n=59)	2	(3,3)	57	(96,6)
Bajo (n=63)	2	(3,1)	63	(96,8)

* El porcentaje se obtuvo según el grado de malignidad.

La afectación del sistema nervioso se observó en cualquier momento del curso de la enfermedad neoplásica, tanto en la enfermedad de Hodgkin como en los LNH. En 7 pacientes (26,9 %) la presentación del linfoma fue por manifestaciones neuro-

lógicas de los cuales 6 eran LNH de alto grado de malignidad y sólo 1 de enfermedad de Hodgkin.

Existió relación en los LNH entre el grado de malignidad y el tiempo de diagnóstico de la complicación neurológica. El tiempo promedio del diagnóstico en los LNH de alto grado fue de 5,5 meses (rango 0-24 meses) mientras que en los de grado intermedio fue de 32 meses (rango 16-48 meses) y en los de bajo grado, de 48 meses (rango 24-72 meses).

Según los resultados obtenidos en el análisis de supervivencia mediante la curva de Kaplan-Meier, la probabilidad promedio de vida de los pacientes con alteraciones neurológicas después del diagnóstico fue de 9,7 meses.

En la tabla 6 se observa que de los 26 pacientes con complicaciones neurológicas, 14 fallecieron y de ellos, 8 fueron por causas neurológicas (57,1 %); la causa directa de la muerte más frecuente en este grupo de pacientes correspondió a la hemorragia cerebral intraparenquimatosa (35,7 %). En los 6 fallecidos restantes (42,8 %), las causas no neurológicas fueron las responsables de la muerte, en 2 de ellos fue imposible determinar su causa por haber fallecido en la casa.

TABLA 6. Causa directa de la muerte en los pacientes con linfoma y complicaciones neurológicas

Causa directa de la muerte	n = 14	(%)
I. Neurológicas	8	(57,1)
· Hemorragia cerebral intraparenquimatosa	5	(35,7)
· Infiltración del encéfalo	2	(14,2)
· Meningoencefalitis bacteriana	1	(7,1)
II. No neurológicas	6	(42,8)
· Estado terminal de su enfermedad	4	(28,5)
· Causa indeterminada	2	(14,2)

DISCUSIÓN

Cada año son diagnosticados 32 000 casos nuevos de linfomas en EUA y éstos pueden afectar al SNC tanto primaria como secundariamente.²⁹ Las publicaciones más recientes señalan hasta el 29 % de complicaciones neurológicas, aunque el porcentaje varía entre 5 y 29 %, ^{3,4,30-32} lo cual coincide con nuestros resultados (9,6 %).

Las manifestaciones neurológicas varían en dependencia del tipo de linfoma.² La mayoría de las investigaciones se han realizado en pacientes con LNH por ser mucho más frecuente en éstos la afectación del sistema nervioso, sin embargo, el porcentaje varía en diferentes estudios entre 5 y 30 %.^{33,34} En 1979, *Herman* y otros estudiaron 1 039 pacientes con LNH y hallaron un 5 % con complicaciones neurológicas.³⁵ En 1987, *Haerni* y otros estudiaron 498 pacientes en Francia y encontraron el 6,03 % de enfermos con alteraciones neurológicas.³⁶ La frecuencia de complicaciones neurológicas detectadas por estos autores fue más baja que la nuestra, pero ellos sólo consideraron las complicaciones por infiltración directa del linfoma al sistema nervioso. Sin embargo, *Bollen* y otros observaron complicaciones neurológicas en el 19,0 % de los enfermos, incluyendo las complicaciones directas e indirectas.³⁷ Esta variación también se explica porque el tiempo de supervivencia de los linfomas se incrementa constantemente con el avance de la quimioterapia y aumenta también el riesgo de alteración del sistema nervioso respecto a años anteriores,³⁸ además de los avances en las técnicas diagnóstica, sobre todo las imagenológicas que permiten detectar mejor las complicaciones.

El porcentaje de pacientes con alteraciones neurológicas en la enfermedad de

Hodgkin fue menor (3,6 %), lo que coincide con los reportes internacionales.³⁹

En nuestro estudio, un solo paciente con enfermedad de Hodgkin tuvo infiltración del SNC, específicamente el espacio epidural. Ninguno infiltró leptomeninges, diferencia importante con los LNH, donde la infiltración leptomeníngea fue la complicación más frecuente.

Los pacientes con linfomas de Hodgkin son especialmente susceptibles a las infecciones por el virus *Herpes zoster*.^{40,41} En nuestro estudio coincide que la infección hallada en la enfermedad de Hodgkin fue por este virus y provocó una ganglionitis torácica en 2 pacientes que se complicó con meningoencefalitis en uno de ellos.

La infiltración del sistema nervioso por los linfomas tiene una distribución muy particular, el primario del SNC en su mayoría produce lesiones cerebrales (93,0 %), sobre todo en los hemisferios cerebrales más que en fosa posterior, aunque pueden afectar leptomeninges en menor proporción (12,0 %) y raramente, la duramadre. Lo contrario ocurre en la afectación del sistema nervioso por los linfomas sistémicos que infiltran leptomeninges y duramadre mucho más que el parénquima cerebral. La enfermedad de Hodgkin raramente daña el SNC y, si lo hace, se localiza en duramadre.³⁹

En nuestra investigación, el linfoma meníngeo fue la infiltración más frecuente, diagnosticada en el 39,1 % de los pacientes con LNH. En la literatura antigua, la compresión de la médula espinal fue la complicación más frecuente de los LNH (1-3 %), mientras la afectación leptomeníngea era menos común. En nuestro país, *Roberto Sarmiento* hizo una revisión de 162 pacientes con linfomas recopilados en 5 hospitales de la capital durante los años 1962-1964, encontró 15 pacientes (9,2 %) con manifestaciones neurológicas, todos

con síndrome de compresión medular. No reportó infiltración meníngea, ni masas intraparenquimatosas.²⁶

Las publicaciones actuales reportan con más frecuencia el linfoma meníngeo.^{34,42} *Mackintosh* y otros, en la Universidad de Stanford, California, hicieron un análisis multivariado en 105 pacientes con LNH estudiados desde 1968-1979 y describieron la infiltración leptomeníngea como la más frecuente (76,0 %), seguida de la cerebral (31,0 %) y la afectación de la duramadre en el 14,0 % de los enfermos.³⁴

El incremento del diagnóstico del linfoma meníngeo se debe a la utilización de técnicas de detección de células tumorales en el líquido cefalorraquídeo.⁴³ Incluso, existen estudios como el realizado en Amsterdam por *Kersten*, en 70 pacientes para diagnosticar el linfoma meníngeo mediante un marcador tumoral: CD-27 en el LCR con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 82,0 %.⁴⁴

La infiltración linfomatosa ocurre casi exclusivamente en los LNH, se distribuye de forma no homogénea en las meninges y es más intensa en la base del cráneo,² la mayoría se produce por diseminación hematógena a las meninges desde otros sitios⁴⁵ y el diagnóstico se confirma por citología del LCR. Desafortunadamente, la TAC y la RMN ayudan muy poco, aunque existen signos indirectos como la hidrocefalia.⁴²⁻⁴⁶

Encontramos infiltración intraparenquimatosas cerebral en 5 (21,7 %) pacientes con LNH de alto grado. En aproximadamente el 25 % de los LNH se infiltra el sistema nervioso con una o múltiples lesiones intraparenquimatosas, pero en más de la mitad de los casos es una lesión única localizada en zonas profundas del cerebro.⁴⁷

La infiltración de la médula espinal es menos común y se diagnosticó en un

solo paciente *post mortem*. Todos los autores consideran que la médula espinal se afecta en los linfomas por compresión, pero casi nunca por infiltración,⁴⁸ aunque *Kelly* reporta el 1 % en los linfomas.⁵ Sin embargo, la incidencia de infiltración epidural es semejante en ambos tipos de linfomas, con una frecuencia de 2,0-6,5 %.^{45,49-52} En nuestro estudio, la observamos tanto en los LNH como en la enfermedad de Hodgkin, raramente es el único sitio de la enfermedad, constituye una mera extensión del linfoma vertebral.⁴⁹ Los tumores epidurales pueden desarrollarse de las metástasis de los cuerpos vertebrales o pedículos, y la mayoría se localiza en el nivel torácico (52,0 %), aunque también en la región lumbosacra (33,0 %) y en la cervical (15,0 %).⁴⁵

Nosotros encontramos 3 casos de tumores epidurales en la región dorsal y uno lumbosacro. *Wong* y otros realizaron un estudio retrospectivo en 140 pacientes con LNH e identificaron la enfermedad epidural en el 4,3 %, ninguno mostró células malignas en el LCR y plantearon que quizás la verdadera frecuencia de esta infiltración no está estimada, pues la RMN no es un estudio usual y la TAC no identifica la enfermedad epidural.⁵⁰ Para nosotros, la técnica diagnóstica de mayor utilidad fue la RMN que mostró imágenes hiperintensas y bloqueo de la circulación del LCR.

De nuestros pacientes con enfermedad epidural, 2 tuvieron infiltración vertebral. En una investigación que efectuaron *Kim* y otros, en 1990, en el Departamento de Oncología de la Universidad de Alabama,⁵¹ encontraron que en el 18,0 % de sus 136 pacientes estaba asociada la enfermedad epidural con la infiltración vertebral.

La infiltración vertebral que produce compresión de la médula espinal fue la segunda complicación neurológica de los LNH de nuestro estudio y se diagnosticó

en 7 pacientes (30,0 %), de ellos 3 presentaron fractura patológica vertebral con fragmentos óseos desplazados hacia el canal vertebral.

Friedman y otros analizaron una serie de 1 357 casos de linfomas malignos, encontraron compresión de la médula espinal por infiltración vertebral en el 6 % de los pacientes, sobre todo en el nivel dorsal y el lumbar.⁵²

Los linfomas producen también alteraciones neurológicas por mecanismos indirectos. Es importante diagnosticar estas complicaciones porque la mayoría son tratables, pueden confundirse con progresión del tumor y son similares a las producidas por otras neoplasias.²

En los pacientes con linfomas pueden presentarse enfermedades cerebrovasculares; de éstos, en dos tercios de los enfermos pueden ocurrir infartos cerebrales y en un tercio ocurren hemorragias cerebrales.⁵³ En nuestra investigación fueron más frecuentes las hemorrágicas que las isquémicas, aunque de los 5 pacientes con hemorragia cerebral intraparenquimatosa, 4 fueron LNH de alto grado de malignidad en fase leucémica en los cuales son más comunes estas alteraciones, pues pueden ocurrir múltiples coagulopatías por diferentes mecanismos (alteración de los factores de la coagulación y por efectos adversos de la quimioterapia). En estos pacientes puede suceder un trastorno en la coagulación que desencadena tanto un estado de hipercoagulabilidad como diátesis hemorrágica y sangrado en múltiples sitios incluyendo el SNC.⁵⁴

En la serie de pacientes con cáncer y hemorragias cerebrales reportada por *Graus* y otros, el 78,4 % de las hemorragias fueron atribuibles a coagulopatías, las cuales usualmente producen la muerte.⁵⁵ Las hemorragias generalmente son intraparenquimatosas, la subdural y la

subaracnoidea son menos comunes.⁵⁴ Nosotros diagnosticamos 5 pacientes con hemorragia cerebral intraparenquimatosa, 1 con hemorragia subaracnoidea y 1 con enfermedad cerebrovascular isquémica.

Los pacientes con lesiones malignas tienen mayor riesgo de infarto cerebral, puede ocurrir por varios mecanismos, aislados o en combinación, las principales causas son aterosclerosis, coagulación intravascular diseminada, oclusión venosa, embolismo tumoral y séptico.⁵⁴

Muchos autores mencionan la leucostasis en el SNC, término introducido por *Groch* en 1960 para determinar el acúmulo intravascular de células leucémicas. La leucostasis del SNC fue analizada por *Nowacki* y otros, quienes hicieron 133 necropsias en pacientes con LNH y concluyeron que la adhesión y la agregación de células leucémicas y linfomatosas son un factor anatómico local en los vasos del SNC y tienen una función importante en el desarrollo de los infartos cerebrales.³⁸

Los 3 pacientes que presentaron estados confusionales tenían infiltración de múltiples sistemas e insuficiencia renal, por lo cual pensamos que las encefalopatías fueron producto del trastorno metabólico y lo corroboramos con las alteraciones observadas en los exámenes complementarios. Se han reportado encefalopatías subagudas en pacientes con linfomas después de altas dosis de citostáticos,^{56,57} pero nosotros descartamos esa posibilidad.

En nuestra investigación, 3 enfermos presentaron polineuropatía sensitiva predominantemente axonal, quizás relacionada con el uso de citostáticos. En un estudio de 62 personas con linfoma, 22 tuvieron signos electrofisiológicos de polineuropatía, aunque sólo 5 mostraron manifestaciones clínicas.⁵⁸ *Bilinska* y otros estudiaron pacientes con LNH y encontraron polineuropatía sensitivomotora axonal en

15 % de ellos, concluyeron que el tratamiento con oncovín es un factor causal importante de polineuropatías y el grado de malignidad no se relaciona con la afectación o daño de los nervios periféricos.⁵⁹

También se han reportado polineuropatías por infiltración linfomatosa,⁶⁰ asociadas a glicoproteínas antimielina⁶¹ y producto de síndromes paraneoplásicos.⁶² Dichos estudios indican que en personas con cáncer puede surgir neuropatía periférica por muchas razones que no guardan relación obligada con el efecto a distancia de la neoplasia, muy probablemente los efectos de la pérdida ponderal, la malnutrición, la quimioterapia o insuficiencia de órganos contribuyen a la aparición de signos de neuropatías en tales enfermos.

En pacientes con enfermedad de Hodgkin se ha descrito un trastorno perfectamente definido, de síndrome de Guillain-Barré y los datos histológicos de nervios periféricos comprenden desmielinización segmentaria con infiltración perivascular de células mononucleares.⁶³ En los LNH puede producirse polineuropatía por varios mecanismos. *Vallant* y otros en su estudio, clasificaron los pacientes con LNH y polineuropatías en 4 grupos, según el mecanismo de acción, el primero incluía los de lesión del nervio periférico por propagación directa de células malignas, el segundo agrupó los pacientes con inmunoglobulina monoclonal (Ig M) en el suero con actividad antimielina y depósitos de Ig M en el endoneuro, el tercero los relacionados con trastornos inmunes responsables de síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y el último, agrupó las polineuropatías por mecanismos no demostrados, que pudieran ser paraneoplásicas o por invasión linfomatosa no demostrada.⁶⁴

La neuropatía sensitiva paraneoplásica, es uno de los síndromes neuromusculares paraneoplásicos más antiguos y se ha diagnosticado en numerosas investigaciones.⁶⁵⁻⁶⁹ Nosotros no detectamos pacientes con síndrome paraneoplásico y pensamos que esto se deba a su baja incidencia (1 %) en enfermos con cáncer.

Existen publicaciones de alteraciones neurológicas en los linfomas por la quimioterapia,⁷⁰ las radiaciones⁷¹ y los procedimientos quirúrgicos.² En uno de nuestros enfermos observamos parálisis facial periférica izquierda posterior a la exéresis de adenopatías cervicales, lo cual consideramos una complicación iatrogénica por el proceder quirúrgico que lesionó una rama del nervio facial después de su salida por el peñasco, en su recorrido por el vientre posterior del músculo digástrico.

Entre los síntomas y signos neurológicos encontrados en los 26 pacientes, los atribuibles a la compresión de la médula espinal (42,3 %) y la alteración de pares craneales (42,3 %) fueron los más comunes, la cefalea fue el síntoma más frecuente. En la serie realizada por *Recht* y otros,⁷² la cefalea fue también el síntoma más frecuente (23,0 %) y la alteración de pares craneales el signo más común (36,0 %). Sin embargo, *Mackintosh* y otros reportaron la alteración de pares craneales como el signo más común y la cefalea como infrecuente.³⁴

El riesgo de alteración del SNC según el grado de malignidad de los LNH se ha comentado en varios artículos. *Bollen* hizo un análisis retrospectivo en 532 pacientes con LNH y obtuvo que los de alto grado tenían el 39,0 % de riesgo, sobre todo en los primeros 14 meses, los de grado intermedio 22,0 % en un período de 6 años y los de bajo grado sólo el 7 % en estadios

finales de su enfermedad.³⁷ En nuestro estudio, los de alto grado presentaron complicaciones neurológicas en 28,7 % y los de grado intermedio y bajo de malignidad los porcentajes fueron 3,3 % y 3,1 % respectivamente.

En estudios preliminares se informó que el grado de malignidad tenía una fuerte influencia con el tiempo de desarrollo de la alteración neurológica. *Haerni* y otros estudiaron 498 pacientes con LNH durante 17 años en Francia, observaron que los pacientes con alto grado la desarrollaron entre 0 y 98 meses (promedio 10 meses) y entre 3 y 50 meses (promedio 31 meses) los de bajo grado.³⁶ En nuestro trabajo los resultados fueron similares, pues los de alto grado la presentaron entre 0 y 96 meses (promedio 5,5 meses), los de grado intermedio entre 16 y 48 meses (promedio 32 meses) y los de bajo grado mucho más tarde, de 24 a 72 meses (promedio 48 meses). El linfoma se presentó por manifestaciones neurológicas en 7 pacientes.

La alteración del sistema nervioso empobrece el pronóstico de vida. Se estima un tiempo de supervivencia de un año después del diagnóstico sólo para el 25,3 % de los enfermos.⁷³ En el análisis que realizaron *Haerni* y otros, todos los pacientes con complicaciones neurológicas fallecieron, con un tiempo de supervivencia después del diagnóstico de 3,5 meses (rango 1 semana- 26 meses),³⁶ nuestros pacientes tuvieron un tiempo de supervivencia mayor al reportado por este investigador (9,7 meses).

Con respecto a las causas de la muerte en estos enfermos, *Smith* y otros aplicaron un modelo de regresión multivariado en 21 pacientes con LNH y reportaron que la enfermedad neurológica contribuyó a la causa de muerte en 34 % de los pacien-

tes,³⁰ nosotros obtuvimos resultados superiores porque la complicación neurológica fue la causa del fallecimiento en el 57,1 %

de los enfermos. La hemorragia cerebral intraparenquimatosa constituyó la causa principal de muerte en este grupo.

SUMMARY

A prospective and descriptive study was carried out in 270 patients diagnosed of lymphoma, admitted in Hematology Service of "Hermanos Ameijeiras" Clinical Surgical Hospital in Havana City, Cuba, from March 1, 1996 to December 31, 1998, to assess neurologic complications. 26 patients presenting with neurologic complications were detected. From 188 sick persons with non-Hodgkin's lymphoma, 12,2 % had neurologic manifestations. In these patients, leptomeninges infiltration was the more frequent neurologic complication. In 82 patients with Hodgkin's disease, only 3,6 % had neurologic alteration and *Herpes zoster* infection was the commonest one. We found higher percent of patients with syndromes attributable to spinal cord compression and to cranean pars disturbance, headache was commonest and motor deficit the more frequent one. It was confirmed that patients carriers of high grade malinancy non-Hodgkin's lymphoma, had the great percentage of neurologic complications (28,7 %), and average time between diagnosis of lymphoma and that of neurologic complications was shorter in these patients was (5,5 months). Survival after diagnosis of neurologic manifestations in most patients was under 1 year. In 14 patients deceased, neurologic complication was main direct cause of death.

Subject headings: LYMPHOMA, NON-HODGKIN; LYMPHOMA/complications; HODGKIN DISEASE; NEUROLOGIC MANIFESTATIONS; HEMIC AND LYMPHATIC DISEASES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall A. Lymphocytic disorder malignant proliferative response lymphoma. En: Williams WJ. Hematology. 3 ed. New York:Mc Graw-Hill,1984:1003-25.
2. Lawrence DR. Neurologic complications of systemic lymphoma. *Neurol Clin* 1991;9:1001-11.
3. Cabanillas F, Litam JP, Smith TL. Central nervous system relapse in malignant lymphomas: Risk factor and implications for profilaxis. *Blood* 1979;45:1249-57.
4. García A, Gelabert M, García-Allut A. Linfomas primarios del sistema nervioso central: revisión de la casuística. *Revista de Neurología* 1998;27(158):577-81.
5. Kelly KK, Smirniotopoulos JP, Jones RV. Primary central nervous system lymphoma: Radiologic-Pathologic correlation. *Radiographic* 1997;17(6):1497-526.
6. Landys KE, Berg EB, Torgenson JS, Johansson BR. Bulky centroblastic non-Hodgkin's lymphoma of the cranium vault mimicking brain involvement managed with chemotherapy. *Cancer* 1995;76(7):1261-7.
7. García-Rayó S, Martínez-Monge R, Brugarolas A. Respuesta a la quimioterapia en el linfoma primario cerebral. *Revista de Neurología* 1998;27(160):992-4.
8. Lowenthal DA, Straus DJ, Campbell SW. AIDS-related lymphoid neoplasia. *Cancer* 1998;61:2325-32.
9. Monserrat E, Bosch F, Graus F, Terol MJ. CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3):941-4.
10. Formaglio F, Caraceni A. Meningeal metastases: Clinical aspects and diagnosis. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1998;19(3):133-49.
11. Elliot P, Ku NN, Werner MH. Neoplastic meningitis with normal neurological findings: Magnetic resonance imaging results. *J Neuroimaging* 1995;5(4):233-6.
12. Sakai C, Takagi T, Wakatsuki S. Primary meningeal lymphoma presenting solely with blindness. A report of an autopsy case. *Int J Hematol* 1996;63(4):325-9.
13. Salvati M, Cervoni L, Raco A, Delfini R, Ciappetta P. Primary spinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study. *Surg Neurol* 1996;46(4):339-43.
14. Perry JR, Deodhare SS, Bilbao JM, Murray D, Muller P. The significance of compression as the initial manifestation of lymphoma. *Neurosurgery* 1993;2(2):157-62.

15. Narberhaus B, Buxo J, Forcadas P, García B. Linfoma dural primario. *Rev Neurol* 1996;11(3):117-9.
16. Petiot P, Croisile B, Vighetto A, Bret P, Trillet M. An aspect of intracerebral lymphoma in scanner x mimicking meningioma. *Rev Neurol Paris* 1995;151(10):580-2.
17. Gemignani F, Marchesi G, Giovanni G, Quaini F. Low-grade non-Hodgkin B-cell lymphoma presenting as sensory neuropathy. *Eur Neurol* 1996;36(3):138-41.
18. Barth P, Roegel C, Flumio F, Geisler F. Subacute distal motor neuropathy disclosing malignant non-Hodgkin's lymphoma: improvement under chemotherapy. *Rev Neurol Paris* 1996;152(3):208-10.
19. Cancelas JA, López-Jimenez J, González C, Calbo MA. Cerebral toxoplasmosis with atypical presentation in a bone marrow transplant patient. *Med-Clin-Bar* 1994;103(10):383-4.
20. Rockman CB, Riles TS, Fisher FS, Adelman FS, Lamparello PJ. The surgical management of carotid artery stenosis with previous neck irradiation. *Am J Surg* 1996;172(2):191-5.
21. García TJ, Ferris J, Menor F. Intrathecal chemotherapy-related myeloencephalopathy in a young child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12(4):377-85.
22. Beretta F, Sanna P, Guielmini M, Cavalli F. Paraplegia following intrathecal chemotherapy. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126(25):1107-11.
23. Rubie H, Guillot S, Netter JC, Le Tallec C, Voig JJ, Olives JP. Acute hepatopathy compatible with Reye's syndrome in 3 children treated by chemotherapy. *Arch Pediatr* 1994;1(6):573-7.
24. Vogel H, Horoupian DS. Filamentous degeneration of neurons: A possible feature of cytosine arabinoside neurotoxicity. *Cancer* 1993;71(4):1303-8.
25. Harris GJ, Murphy ML, Schmidt EV, Dotson RM. Orbital myositis as a paraneoplastic syndrome. *Arch Ophthalmol* 1994;112(3):380-6.
26. Sarmiento Castillo R. Manifestaciones neurológicas de los linfomas. *Rev Cubana Med* 1985;10(2):15-9.
27. Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-35.
28. Kaplan EI, Meier P. Non-parametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:547-82.
29. Lyons MK, O'neil BP, Kurtin PJ, Marsh WR. Diagnosis and management of primary spinal epidural non-Hodgkin's lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1996;71:453-7.
30. Smith TL, Pérez RS, Cabanillas F. Central nervous system prophylaxis with combined intravenous and intrathecal methotrexate in diffuse lymphoma of aggressive histologic type. *Cancer* 1986;57:971-7.
31. Heffner R. Pathology of the nervous system. En: Bradley GW. *Neurology in clinical practice*. USA: Butterworth-Heinemann, 1991:991-1006.
32. Litam JP, Cabanillas F, Smith TL. Central nervous system relapse in malignant lymphomas: Risk factor and implications for prophylaxis. *Blood* 1979;45:1249-57.
33. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, Terreni MR, Villa E. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer* 1996;77(5):827-33.
34. Mackintosh FR, Colby TV, Podolski WJ, Burke JS, Hoppe RI, Rosenfelt FP, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: An analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586-95.
35. Herman TS, Hammond N, Jones ES, Butler JJ, Byrne GE. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979;43:390-7.
36. Haerni GS, Suchaud JP, Eghbali H, Coindre JM. Secondary involvement of the central nervous system in malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology* 1987;44:98-101.
37. Bollen EL, Brouwer RE, Hamers S, Hermans J, Kluin M. Central nervous system relapse in non-Hodgkin's lymphoma: A single center study of 532 patients. *Arch Neurol* 1997;54(7):854-9.
38. Nowacki P, Fryze C, Zyluk B. Central nervous system leukostasis in patients with leukemias and lymphomas. *Folia Neuropathol* 1995;33(1):59-65.
39. Koeller K, Smirniotopoulos J, Jones R. Primary central nervous system lymphoma: radiologic-pathologic correlation. From the Archives of the AFIP. *Radiographics* 1997;17:1497-526.
40. Goffinet DR, Glatstein EJ, Merigan TC. Herpes zoster-varicella infections and lymphoma. *Ann Intern Med* 1972;76:235-9.
41. Hughes BA, Kimmel DW, Aksamit AJ. Herpes zoster associated meningoencephalitis in patients with systemic cancer. *Mayo-Clin-Proc* 1993;68(7):652-5.
42. Zyluk B, Nowacki P. Lymphomatous infiltrates within leptomeninges and spinal root in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma after intrathecal methotrexate administration. *Folia Neuropathol* 1996;34(2):113-8.
43. Schuknecht B, Huber P, Buller B, Nadjimi M. Spinal leptomeningeal neoplastic disease: Evaluation by MR, myelography and CT myelography. *Eur Neurol* 1992;32(1):11-6.

44. Kersten MJ, Evers LM, DelleMijn PL, Portegies P. Elevation of cerebrospinal fluid soluble CD-27 levels in patients with meningeal localization of lymphoid malignancies. *Blood* 1996;87(5):1985-9.
45. Jaeckle KA. Clinical presentation and therapy of nervous system tumors. En: Bradley GW. *Neurology in clinical practice*. USA:Butterworth-Heinemann,1991:1008-29.
46. Rhodes CH, Glantz MJ, Lekos A. A comparison of polymerase chain reaction examination of cerebrospinal fluid and conventional cytology in the diagnosis of lymphomatous meningitis. *Cancer* 1996;77(3):543-8.
47. Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS. CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1980;45:545-50.
48. Grant JW, Kaech D, Jones DB. Spinal cord compression as the first presentation of lymphoma: A review of 15 cases. *Histopathology* 1986;10:1191-202.
49. Haddad P, Tharell JF, Kiely JM, Harrison EG, Miller RH. Lymphoma of the spinal extradural space. *Cancer* 1976;38:1862-6.
50. Wong ET, Portlock CS, O'Brien JP, De Angelis LM. Chemosensitive epidural spinal cord disease in non-Hodgkin's lymphoma. *Neurology* 1996;46(6):1543-7.
51. Kim RY, Smith JW, Spencer SA, Meredith RF, Salter MM. Malignant epidural spinal cord compression associate with a paravertebral mass: Its radiotherapeutic outcome on radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(5):1079-83.
52. Friedman M, Kim TH, Panahon AM. Spinal cord compression in malignant lymphoma:Treatment and results. *Cancer* 1976;37:1485-91.
53. Rogers LR, Posner JM. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Cancer* 1987;60:1452-63.
54. Ginsberg LE, Leeds EN. Neuroradiology of leukemias. *AJR* 1995;165:525-34.
55. Graus F, Rogers LR, Posner LB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985;64:16-35.
56. Ahsildar HI, Remler BF, Creger RJ, Cooper BW. Delayed transient encephalopathy after marrow transplantation: Case reports and MRI findings in four patients. *J Neur. Oncol* 1996;27(3):241-50.
57. Tomura N, Sashi R, Hashimoto M, Hirano H, Sato K, Watarai J. MRI abnormalities of the brain in neurologic complications following treatment of cancer in children. *No To Shinkei* 1996;48(7):623-30.
58. Walsh JC. Neuropathy associated with lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:42-50.
59. Bilinska M, Usnarka L, Ejma M, Martynow R. Polyneuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. *Neurol Neurochir Pol* 1995;29(3):343-52.
60. Van-der-Bent MJ, de-Bruin HG, Beun GB, Vecht CJ. Neurolymphomatosis of the median nerve. *Neurology* 1995;45(7):1403-5.
61. Ellie E, Vital A, Steck AJ, Vital C. High-grade B-cell cerebral lymphoma in a patient with anti-myelin-associated glycoprotein IgM paraproteinemic neuropathy. *Neurology* 1995;45(2):378-81.
62. Warzocha K, Krykowsk E, Gora-Tybor J, Robak T. Fulminant 2-chlorodeoxyadenosine-related peripheral neuropathy in a patient with paraneoplastic neurological syndrome associated with lymphoma. *Leuk-Lym* 1996;21(3-4):343-6.
63. Lisak RP, Mitchell M, Zweiman B. Guillain-Barre syndrome and Hodgkin's disease: 3 cases with immunological studies. *Ann Neurol* 1977;1:72-6.
64. Vallat JM, Mascarel HA, Bordessoule D, Gelot A. Non-Hodgkin's malignant lymphomas and peripheral neuropathies-13 cases. *Brain* 1995;118(5):1233-45.
65. Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can J Neurol Sci* 1992;19:346-50.
66. Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology* 1992;42(10):1938-42.
67. Campello Y, Moreno E, Capablo JL, Castellanos P. Miastenia gravis y linfoma no Hodgkin. *Neurología* 1995;10(6):246-8.
68. Argov Z, Shapira Y, Averbuch HL, Wirguin I. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome in association with lymphoproliferative disorders. *Muscle-Nerve* 1995;18(7):715-9.
69. Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Neurol Clin* 1991;9:919-23.
70. Gottlieb D, Bradstock K. The neurotoxicity of high-dose cytosine arabinoside is aged-related. *Cancer* 1987;60:1439-42.
71. Fallovollita J, Bleyer A. Intellectual dysfunction after cranial irradiation in young children with lymphoma. *Pro Am Soc Clin Oncol* 1987;6:257-62.
72. Recht L, Straus DJ, Cirrincione C. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med* 1988;84:425-38.

73. Murphy S, Ha CS, Romaguera J, Forman A, Cabanillas F. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate- grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91(4):1178-84.

Recibido: 14 de enero de 2000. Aprobado: 8 de febrero de 2000.

Dr. *Nelson Gómez Viera*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.