

Reporte de Caso

ENCEFALITIS LÍMIBICA Y GLIOBLASTOMA: ¿ASOCIACIÓN CAUSAL O TEMPORAL?

*Dr. Guido Falcone, Dra. Macarena De la Fuente, Dra. Natalia Paoli,
Dra. Naomi Arakaki, Dr. Angel Cammarota*

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA.
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA. FLENI

DIRECCIÓN: FLENI. MONTAÑESES 2325. C1428AQK. BUENOS AIRES //E-MAIL DE CONTACTO: gfalcone@fleni.org.ar

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos (SPs) constituyen un grupo de enfermedades generadas por respuestas inmunes frente a antígenos tumorales. A pesar de que, desde el punto de vista teórico, cualquier tumor podría causar un SP, en la práctica clínica se observa que algunas neoplasias, como aquellas originadas en el sistema nervioso central (SNC), nunca producen estos síndromes. Reportamos el caso de un paciente que presentó un cuadro clínico-radiológico compatible con encefalitis límbica (EL), uno de los SPs más frecuentes, y que poco tiempo después desarrolló un glioblastoma.

Palabras Clave: Glioblastoma. Encefalitis límbica. Síndromes paraneoplásicos

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes constitute a group of diseases produced by an immune response triggered by neoplastic antigens. Even though from a theoretical standpoint any tumor may produce a paraneoplastic syndrome, clinical observation suggests that some tumors, like primary neoplasias of the central nervous system, are never associated with these syndromes. We communicate the case of patient who met all the clinical and radiological criteria for the diagnosis of limbic encephalitis, one of the most frequent paraneoplastic syndromes, and who later on developed a glioblastoma.

Key Words: Glioblastoma, Limbic encephalitis, Paraneoplastic syndromes

Los síndromes paraneoplásicos (SPs) constituyen procesos patológicos producidos por reacciones inmunes generadas por antígenos tumorales. Poseen la característica distintiva de afectar tejidos que se encuentran alejados del tumor que genera la nombrada reacción inmune. Desde el punto de vista teórico, cualquier tumor podría generar SPs; sin embargo, en la práctica clínica se observa que existe un grupo de tumores que presentan SPs en forma frecuente, otro grupo que los presenta

de manera infrecuente, y un tercer grupo para el cual no existen reportes en la literatura médica de casos en los que se haya producido un SP.^{1,2} Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) se encuentran en esta última categoría.

Comunicamos el caso de un paciente que presentó en forma concomitante encefalitis límbica (EL), uno de los SP más frecuentes, y glioblastoma.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 66 años de edad, sexo masculino, con antecedentes personales de hipertensión, dislipidemia, ex tabaquismo, enfermedad coronaria, psoriasis y alergia al cloranfenicol, y sin antecedentes familiares de relevancia.

El paciente comenzó a principios de octubre del 2007 con trastornos de memoria, cefalea occipital y labilidad emocional, por lo que consultó a la guardia de Fleni donde se decidió su internación para estudios. En el examen físico de ingreso el paciente se encontraba vigil, parcialmente orientado en tiempo y espacio, con bradipsiquia, inatención y perseverancia moderadas, MMSE 25/30, y arreflexia generalizada.

Durante la evaluación de ingreso el paciente presentó múltiples episodios de comienzo brusco y pocos segundos de duración cada uno, caracterizados por sensación de malestar epigástrico, llanto y pilo-erección generalizada. Estos episodios se interpretaron como crisis parciales simples secundarias a probable compromiso de estructuras temporo-mesiales.

Se realizó una resonancia magnética de cerebro que mostró imágenes hiperintensas en Difusión, Flair y T2, e hipointensas en T1, con realce tenue luego de la administración de gadolinio, en topografía temporo-mesial bilateral con franco predominio izquierdo, y aumento de los picos de colina y ácido láctico en la espectroscopia (figura 1). A la luz de estos hallazgos radiológicos y en el contexto de los síndromes amnésico y convulsivo descriptos más arriba, se interpretó el cuadro del paciente como una posible EL. Se descartaron causas infecciosas mediante: cultivos negativos de sangre, líquido cefalo-raquídeo (LCR) y orina; métodos de detección genómica por PCR negativos para virus Herpes Simplex 1 y 2 en LCR; y serologías negativas para Mycoplasma y virus de la hepatitis B y C. Se descartó asimismo la presencia de neoplasias subyacentes mediante tomografía de tórax, abdomen y pelvis son contraste oral y endovenoso, y ecografía vesico-prostática y testicular, que no mostraron hallazgos relevantes. Desde el punto de vista de los estudios de laboratorio se buscó la presencia de anticuerpos anti-neuronales y de marcadores de autoinmunidad, sin hallazgos positivos.

EVOLUCIÓN

Durante la internación recibió tratamiento anti-comicial con dosis de carga y mantenimiento de ácido valproíco, luego de lo cual presentó franca mejoría de los episodios comiciales y de los trastornos de memoria. Luego de ser dado de alta, se mantuvo clínica y radiológicamente estable durante dos meses, no mostrando progresión en la resonancia magnética de control que se le realizó un mes después de ser externado. Al comenzar el tercer mes de seguimiento el paciente presentó marcado aumento del número de crisis parciales simples, agregó episodios de crisis tónico-clónicas generalizadas (que no había presentado previamente) y volvió a desarrollar trastornos de memoria, que evolucionaron rápidamente hacia un síndrome confusional franco.

El paciente fue internado nuevamente para evaluación, observándose en la resonancia de cerebro de ingreso dos lesiones ocupantes de espacio, la primera ubicada en el ángulo ponto-cerebeloso izquierdo y la segunda en topografía occipital izquierda, ambas con efecto de masa y realce heterogéneo luego de la administración de contraste; se observó además una colección subdural fronto-temporal izquierda y lesiones nodulares múltiples ubicadas en la hoz del cerebro (figura 2). Se realizó exéresis quirúrgica de la lesión tumoral occipital izquierda, siendo la anatomía patológica compatible con glioblastoma (figura 3). Luego de un breve período ambulatorio, el paciente debió ser internado nuevamente debido a urosepsis y status parcial complejo refractario a tratamiento, falleciendo dos días después de ser ingresado.

DISCUSIÓN

Los tumores primarios del SNC representan una patología frecuente en neurología con una incidencia anual en Estados Unidos de 5 a 5.4 casos por cada 100.000 habitantes³. El tumor maligno más frecuente dentro de este grupo es el glioblastoma, representado aproximadamente el 20% de los mismos y mostrando una incidencia creciente en los últimos años^{4,5}. Dicho tumor aparece habitualmente en la sexta y séptima década de la vida, es más frecuente en varones y se caracteriza por su marcada agresividad biológica y pronóstico sombrío, siendo los factores pronósticos más importan-

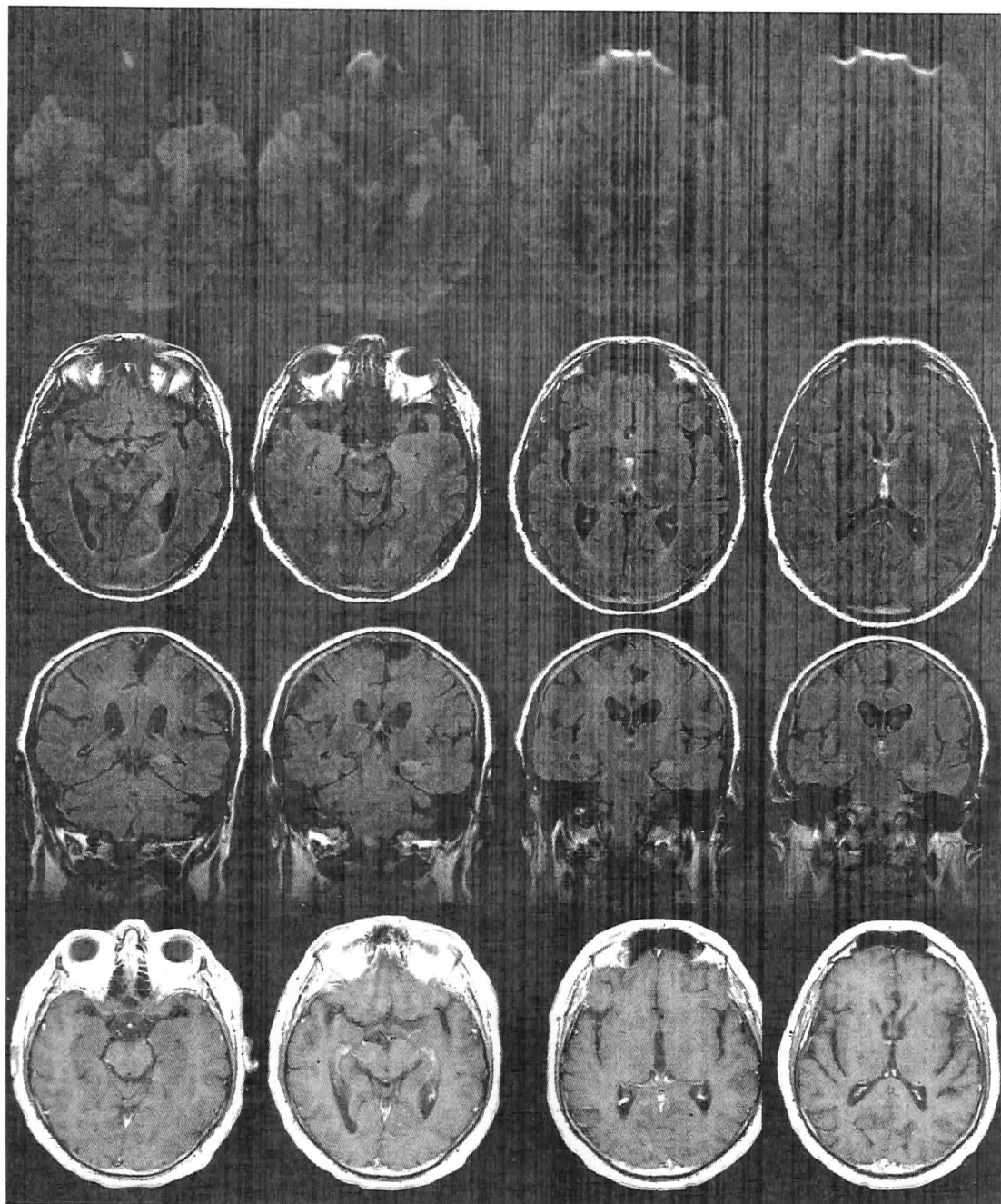


Figura 1. Resonancia magnética de cerebro realizada al ingreso en el que se observan imágenes hiperintensas en Difusión, Flair y T2 en topografía témporo-mesial bilateral con franco predominio izquierdo y realce tenue luego de la administración de gadolinio.

tes la edad, la histología, el índice de Karnofsky al momento del diagnóstico,^{6,7} la duración de los síntomas y la extensión de la resección quirúrgica.^{8,9} Habitualmente se presentan clínicamente a través de cefalea, crisis convulsivas y déficit motor^{10,11} y no existen reportes en la literatura médica que describan pacientes con glioblastoma y SPs.

La EL es un SP producido por compromiso de estructuras témporo-mesiales y que se caracteriza por presentar signos clínicos y radiológicos:^{12,13,14} 1) deterioro cognitivo rápidamente evolutivo (generalmente secundario a trastornos de memoria); 2) trastornos conductuales; 3) crisis comiciales, tanto parciales, simples o complejas, como gene-

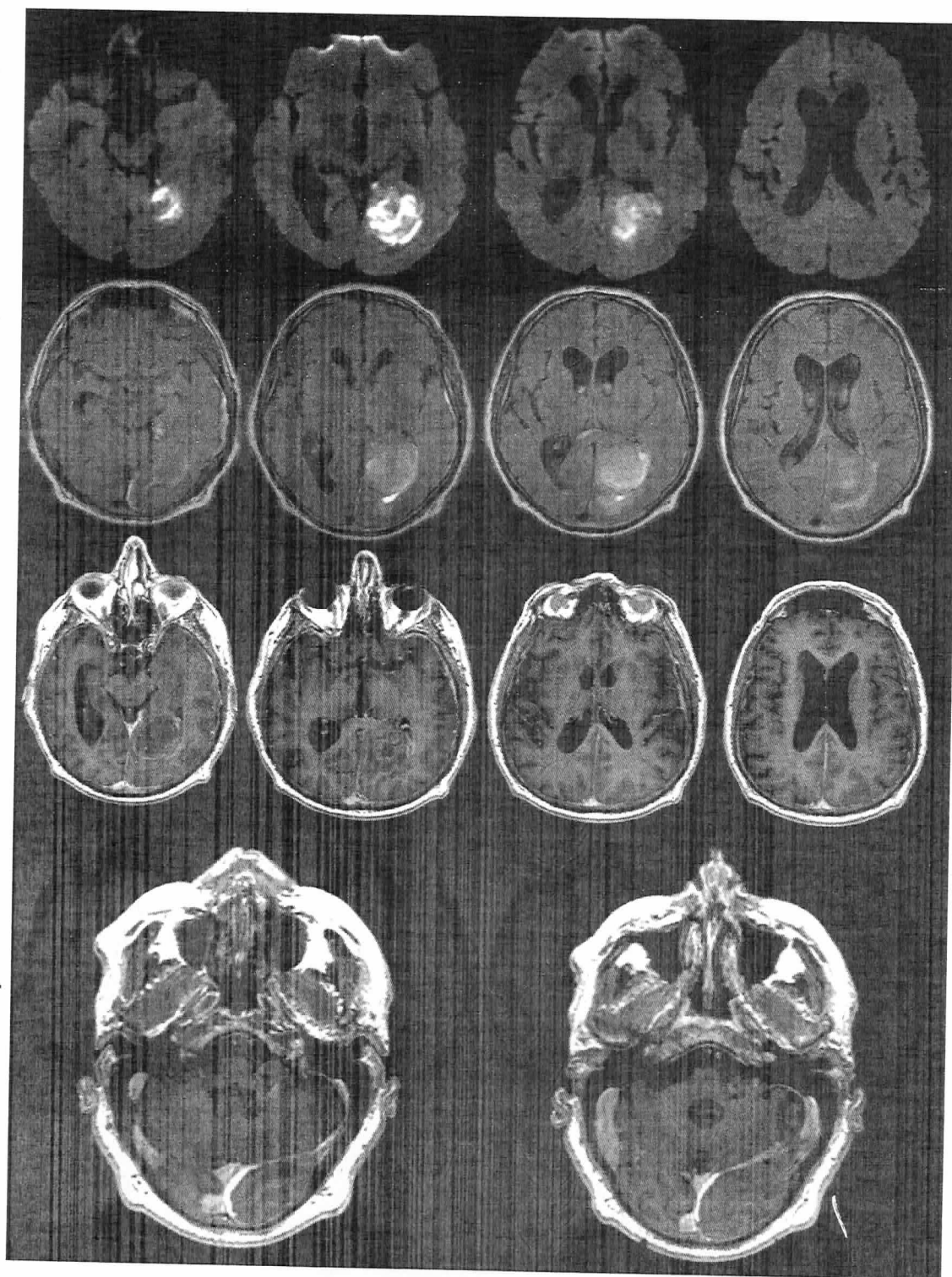


Figura 2. Resonancia de cerebro realizada tres meses después de comenzados los síntomas. Se observan dos lesiones ocupantes de espacio en topografías occipital y ponto-cerebelosa izquierda, hiperintensas en Difusión, Flair y T2, con realce heterógeno luego de administración de gadolinio.

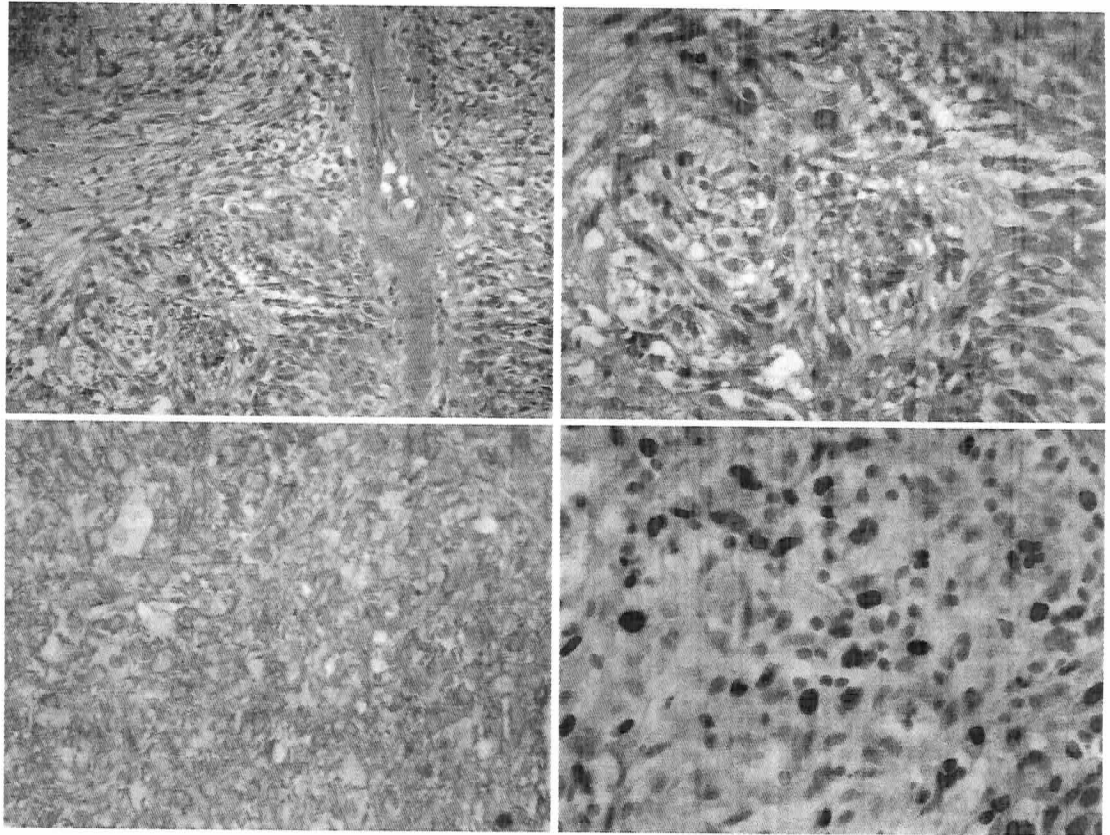


Figura 3.

Panel superior izquierdo: H&E 40x, proliferación de estirpe glial de células de núcleos ovales hiper cromáticos de moderado pleomorfismo.

Panel superior derecho: H&E 40x, aisladas células de marcado pleomorfismo.

Panel inferior izquierdo: Inmunomarcación con GFAP positiva (proteína gliofibrilar ácida).

Panel inferior derecho: inmunomarcación con Ki 67, positividad mayor del 30%.

realizadas; 4) imágenes temporo-mesiales en RM de cerebro, hiperintensas en Difusión, Flair y T2, e hipointensas en T1, que pueden o no realzar luego de la administración de gadolinio. Existen básicamente dos tipos de EL: el primero asociado a procesos neoplásicos¹⁵, habitualmente cáncer de pulmón de tipo células pequeñas y tumores germinales de testículo (es decir, la EL paraneoplásica propiamente dicha); y el segundo de mecanismo primariamente autoinmune, asociado a la presencia de anticuerpos contra canales de potasio voltaje-dependientes¹⁶. En pacientes que presentan EL (sea paraneoplásico o primariamente autoinmune) debe hacerse diagnóstico diferencial con encefalitis herpética, psicosis de Korsakoff y encefalopatía de Hashimoto .

El paciente descrito más arriba cumplía criterios clínicos y radiológicos de EL, por lo que se procedió a descartar procesos infecciosos y,

en particular, neoplasias subyacentes. Dado que la pesquisa de este tipo procesos fue negativa, se asumió que el paciente podría presentar una EL paraneoplásica asociada a un tumor primario subyacente de tamaño indetectable por los métodos realizados, o una EL primariamente autoinmune.

La aparición posterior de un tumor primario del SNC plantea las siguientes alternativas: 1) el paciente presentó una EL paraneoplásica y la misma fue producida por el glioblastoma que finalmente se encontró; 2) el paciente presentó una EL no asociada al glioblastoma, ya sea asociada a otro tumor oculto o de mecanismo primariamente autoinmune; 3) el síndrome clínico-radiológico que presentó este paciente correspondía en realidad a infiltración tumoral de estructuras temporo-mesiales por el tumor que luego fue encontrado. Lamentablemente no pudo realizarse autopsia al paciente para contestar esta pregunta, aunque la

relación temporal estrecha entre la aparición de ambas patologías (la EL y el glioblastoma), el orden en el que se manifestaron (primero el SP y luego el tumor) y el exhaustivo estudio sin hallazgos positivos al que se sometió al paciente

durante su primera internación, son sugestivos de que podría existir una relación causal entre ambos cuadros; es decir, que efectivamente este paciente haya presentado una EL secundaria a un proceso inmune producido por el glioblastoma.

REFERENCIAS

- 1 Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1543-54.
- 2 Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008 Apr;7(4):327-40.
- 3 Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, et al. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 1995;37:67-73.
- 4 Greig NH, Roes LG, Yancik R, et al. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1621-4.
- 5 Mao Y, Desmuelles MR, Semeneu R, et al. Increasing brain cancer rates in Canada. *Can Med Assoc J* 1991;145:1583-91.
- 6 Schold SC Jr, Herndon JE, Burger PC, et al. Randomized comparison of diaziquone and carmustine in the treatment of adults with anaplastic glioma. *J Clin Oncol* 1993;11:77-83.
- 7 Dinapoli RP, Brown LD, Arusell RM, et al. Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma. *J Clin Oncol* 1993;11:1316-21.
- 8 Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neurooncol* 2004;6(3):227-35.
- 9 Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ. Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 1993;78:767-75.
- 10 Roth JG, Elvidge AR. Glioblastoma multiforme: a clinical survey. *J Neurosurgery* 1959;17:236-50.
- 11 Frankel SA, German WJ. Glioblastoma multiforme. Review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. *J Neurosurg* 1958;15:489-503.
- 12 Brierley JB, Corsellis JA, Hierons R, et al. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357-68.
- 13 Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings, and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
- 14 Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003;78(11):1363-8.
- 15 Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt 3):701-12.
- 16 Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62(7):1177-82.