

Ferritina en el líquido cefalorraquídeo como indicador temprano de afección neuromeningea en pacientes con linfoma maligno

AGUSTIN AVILES
RAFAEL GOMEZ
JOSEFINA SALAS

Con el fin de evaluar si la determinación de ferritina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser útil como indicador temprano de afección neuromeningea en pacientes con linfoma maligno, se llevó a cabo un estudio clínico prospectivo en el que se efectuaron determinaciones de ferritina en el LCR de 30 pacientes con linfoma, sin tratamiento previo y sin evidencia de infiltración al sistema nervioso central (SNC). Los seis pacientes que tuvieron determinaciones elevadas de ferritina en el LCR tuvieron infiltración a ese sitio anatómico 2 a 6 meses después de hecho el estudio; en contraste los 24 pacientes con niveles normales no han presentado dicha complicación. Dos grupos controles, uno positivo con pacientes con infiltración al SNC que tuvieron niveles elevados de ferritina en el SNC y otro de pacientes sin afección neurológica tuvieron niveles normales, confirmaron la validez de la prueba. Se puede concluir que la determinación de ferritina en el LCR es un estudio útil ya que puede indicar infiltración al SNC en forma temprana y por lo mismo identificar pacientes con alto riesgo de esta complicación, por lo que estos pacientes deben recibir profilaxis. La determinación de ferritina en el LCR se debe considerar entre los estudios iniciales para evaluar pacientes con linfoma maligno.

CLAVES: Linfoma maligno, linfoma no Hodgkin, ferritina, linfoma.

SUMMARY

In order to evaluate wheather cerebrospinal fluid (CSF) ferritin could be useful to determine early infiltration of central nervous system (CNS) in patients with malignant lymphoma, the ferritin concentration was measured in 30 previously untreated patients with malignant lymphoma without evidence of neurologic infiltration. Six patients showed elevation of CNS ferritin 2 to 6 months after clinical and cytologic diagnosis of CNS involvement was confirmed. Twenty-four patients with normal CSF ferritin did not show involvement of CNS 6 to 23 months after the study was done. Measurement of CNS ferritin appears to be important in the early detection of CNS involvement of malignant lymphoma and should be included in the clinical evaluation to detect patients at high-risk to develop this complication and prophylaxis could be done to avoid it.

KEY WORDS: Malignat lymphoma, non-Hodgkin's, ferritin, lymphoma.

Introducción

La infiltración del sistema nervioso central (SNC) durante el curso clínico de pacientes con linfoma maligno es un evento relativamente común. Su incidencia se considera del 20 al 40 por ciento.¹⁻⁵ Si bien se han tratado de identificar factores que puedan predecir su aparición,

como por ejemplo su histología, infiltración de la médula ósea, elevación de la deshidrogenasa láctica, la masa tumoral e inmunofenotipo T⁶, hasta el momento no existe consenso acerca de cuales son los que tienen importancia pronóstica para predecir dicha complicación. Por lo tanto, y a diferencia de la leucemia linfocítica aguda, no existen criterios definidos para indicar profilaxis al SNC en pacientes con linfoma maligno.

Esto tiene mayor importancia, porque la infiltración del SNC en pacientes con linfoma maligno se acompaña

Todos los autores. Departamento de Hematología. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

de gran morbilidad y mortalidad. Por eso se considera necesario contar con recursos diagnósticos que permitan identificar estos pacientes.

La ferritina es una proteína que se encuentra en el suero de los seres humanos y en pequeñas cantidades en el líquido cefalorraquídeo (LCR).⁵ Por considerársela una proteína de fase aguda, se encuentra elevada en procesos inflamatorios o neoplásicos que afectan el SNC. De aquí que algunos estudios propongan que pueda ser útil para diagnosticar neoplasias con afección neurológica.⁷⁻¹⁰

Sin embargo, no se ha contemplado la posibilidad de que esta proteína se pueda usar en el diagnóstico temprano de infiltración linfomatosa al SNC. Por esta razón se proyectó un estudio clínico prospectivo con esta finalidad, teniendo por objeto final el identificar cuáles pacientes se beneficiarían con la profilaxis al SNC. Los resultados de ese estudio son el motivo del presente informe.

Material y métodos

Los grupos para el presente estudio se integraron bajo los siguientes criterios:

A. Pacientes con diagnóstico de linfoma de histología grado intermedio o alto, sin tratamiento previo, con médula ósea infiltrada y sin evidencia clínica, neurológica o citológica de infiltración al SNC. En este grupo se analizaron 30 casos.

B. Control positivo con 15 casos que incluye pacientes con diagnóstico de linfoma, sin tratamiento previo y con manifestaciones clínicas o neurológicas de infiltración al SNC, la cual debería ser corroborada mediante citología positiva para células tumorales.

C. Control negativo con 25 pacientes, sin patología neurológica o neoplásica, en los que por diferentes motivos (generalmente para anestesia), se practicó punción

lumbar y se les tomó LCR para el presente estudio.

En todos los casos la punción lumbar se hizo según técnica habitual. Se determinaron glucosa, cloro, proteínas y se sembraron cultivos para bacterias, hongos y micobacterias. Se determinaciones de ferritina en el LCR se hicieron por duplicado con la técnica de radioinmunoensayo.

Los pacientes del grupo A se trataron con diversos enfoques terapéuticos de acuerdo con la clasificación de riesgo clínico vigente en nuestra unidad.¹¹ En ellos se mantuvo la vigilancia clínica y neurológica cada cuatro semanas; en caso de sospechar infiltración al SNC se determinaba nuevamente ferritina en el LCR se buscaban otra vez células tumorales en él o bien se sacaba una tomografía computarizada de cráneo subsecuente. Para considerarse positivo habrían de aparecer células o masa tumorales en LCR o encefalo. Los pacientes del grupo B, con afección del SNC fueron tratados con radioterapia al cráneo: (2400 cGy) y quimioterapia intratecal (metotrexato 15 mg cada 5 días) hasta que el LCR se negativizara por cuanto a células de linfoma. En caso de que alguno de los pacientes del grupo A tuviera signos de recurrencia se iniciaba el mismo tratamiento que para los pacientes del grupo B.

Resultados

Del grupo A en seis casos con niveles elevados de ferritina en el LCR, la búsqueda de células neoplásicas fue negativa, incluso en una segunda determinación efectuada 10 días después; glucosa, proteínas y cloro resultaron normales; y los cultivos positivos. Estos seis pacientes tuvieron recurrencia en el SNC 2 a 6 meses después de que se les había encontrado la ferritina elevada. Sus características se encuentran en el cuadro I. Todos ellos fueron tratados con el esquema de radioterapia y quimioterapia antes mencionado.

Cuadro I

Características clínicas de los seis pacientes con ferritina elevada en líquido cefalorraquídeo e infiltración neuromeningea

Nº	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico histológico	Clasificación por riesgo*	Ferritina en LCR**	Tiempo para infiltración
1	Femenino	60	Células grandes	alto	310.6	6 meses
2	Masculino	22	Linfoblástico	alto	104.0	3 meses
3	Masculino	51	Células grandes	alto	46.9	2 meses
4	Masculino	35	Immunoblástico	alto	76.0	3 meses
5	Femenino	42	Células grandes	alto	181.3	4 meses
6	Masculino	50	Células grandes	alto	91.4	5 meses

* Referencia 11

** Líquido cefalorraquídeo, normal 0 a 20 ug/ml

La ferritina aumentada en el LCR se continuó midiendo y persistió elevada, pero es conocido que ante este tipo de fenómenos puede seguir elevada por más de 3 meses aunque la causa desaparezca. En este grupo cuatro pacientes hicieron recurrencia sistémica y fallecieron por actividad tumoral; los dos casos restantes están vivos y sin evidencia de actividad linfomática 8 y 11 meses después de la infiltración al SNC. De los otros 24 casos del grupo A que tuvieron ferritina normal en el LCR (0.0 A 11.9 ug/ml), ninguno ha documentado infiltración al SNC 8 a 23 meses después del estudio; 11 pacientes han fallecido ya sea por actividad neoplásica o por complicaciones del tratamiento, sin que hasta el momento de su muerte hubieran presentado manifestaciones de infiltración al SNC. En los casos con punciones lumbares repetidas por sospecha clínica de infiltración, tanto la ferritina en el LCR como la búsqueda de células neoplásicas fueron persistentemente normales o negativas.

En los pacientes del grupo B cuyas edades fueron de 36 a 56 años (media 49), hubo evidencia de infiltración al SNC con presencia de células tumorales, glucosa baja, proteínas elevadas y cultivos negativos. En todos ellos la ferritina estuvo elevada, con cifras de 69.4 a 386.8 ug/ml (media de 187.7 ug/ml). Como ya se ha comentado que la ferritina puede persistir elevada a pesar de que ya no haya infiltración neoplásica, no se hicieron determinaciones seriadas de la misma. De estos pacientes, 14 respondieron al tratamiento de la infiltración del SNC, uno falleció por enfermedad progresiva. De los 14 que respondieron, diez tuvieron recurrencia sistémica 3 a 11 meses después del evento neurológico; de ellos sólo cuatro respondieron a la quimioterapia de rescate.

Los pacientes del grupo C cuyas edades fluctuaron entre 47 y 60 años (media 51), tuvieron ferritina en el LCR de 0.7 a 7.81 ug/ml con una media de 5.2 ug/ml, considerada normal en todos los casos. Las determinaciones de glucosa, proteínas, cloro, así como los cultivos fueron todos normales o negativos.

Discusión

Se considera que la detección de células tumorales en el LCR es la única y más precisa manera para establecer el diagnóstico de infiltración del SNC por cualquier neoplasia.¹²⁻¹⁴ Sin embargo, la demostración de células neoplásicas no siempre es positiva, aún cuando exista evidencia clínica suficiente para fundamentar ese diagnóstico.^{12,13} Esto ha impulsado la búsqueda de marcadores biológicos que pudieran ofrecer mayor posibilidad diagnóstica. El problema es que algunas técnicas son muy sofisticadas y no están al alcance de todos los laboratorios, lo que las hace poco reproducibles.¹⁵⁻¹⁷

La ferritina en el LCR es un marcador biológico, de fácil determinación, resultados reproducibles, y en ocasiones útil para demostrar infiltración neurológica de diversas neoplasias.^{8,9}

Los resultados aquí informados señalan a la ferritina en el LCR como un indicador muy temprano de infiltración central en pacientes con linfoma, probablemente porque cuando se da la migración de células neoplásicas hacia las leptomeninges es en cantidades tan pequeñas que no suelen producir ni alteraciones clínicas ni de laboratorio y por eso es prácticamente imposible detectarlas por medio de la citología. En cambio, estas células neoplásicas si provocan cambios inflamatorios en las meninges y como la ferritina es una proteína de fase aguda que reacciona ante diversos estímulos, resulta elevada en el LCR. Por lo tanto se puede considerar que el diagnóstico de infiltración al SNC sería indirecto. Llama la atención la alta sensibilidad de la prueba, pues los seis pacientes con niveles elevados más adelante tuvieron infiltración pero esto se puede deber a dos hechos: primero lo reducido del grupo y, lo más importante, segundo se trataba de un grupo selecto, con factores de alto riesgo para desarrollar esta complicación, como la histología, un riesgo clínico elevado, así como médula ósea infiltrada. Posiblemente cuando esta prueba se haga en grupos más numerosos su índice de sensibilidad decaiga.

El tratamiento actual del linfoma maligno incluye quimioterapia combinada en forma agresiva y sólo en los linfomas linfoblásticos se considera necesario la profilaxis del SNC. Esto, a pesar de la alta prevalencia de recurrencia neuromeningea, tal vez debido a que se considera que cuando hay dicha complicación, ésta es fácilmente controlada o bien a los efectos secundarios que el uso de dicha profilaxis pudiera condicionar en los pacientes (la profilaxis que se menciona consiste en el uso de radioterapia a cráneo: 2400 cGy en 20 sesiones, así como la aplicación simultánea de 5 dosis de metotrexato intratecal). Sin embargo, esta confianza pudiera ser falsa, ya que la biología de la célula neoplásica en el linfoma es muy diferente a la de la leucemia linfocítica aguda y los resultados del tratamiento no son siempre satisfactorios,³ como lo comprueba el hecho de que cuatro de los seis pacientes con recurrencia neurológica tuvieron el mismo fenómeno en forma sistémica y que hayan fallecido por progresión de la neoplasia a pesar del tratamiento instituido.

Conclusiones

A. La infiltración del SNC por células tumorales en pacientes con linfoma es relativamente frecuente.

B. La determinación de ferritina en el LCR puede indicar de manera muy temprana la posibilidad de dicha complicación.

C. Pacientes con niveles elevadas de ferritina en el LCR deben ser considerados de alto riesgo para recurrencia en el SNC y por lo mismo deben recibir profilaxis del mismo.

Referencias

- Herman TS, Hammond N, Jones SE, Butler JJ, Byrne GE, McKelvey Em. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979; 43: 390-397.
- Law IP, Dick FR, Bloom J, Bergevin PR. Involvement of the central nervous system in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1975; 36: 225-233.
- Lokich J, Galbo C. Leptomeningeal lymphomas. Perspectives on management. *Cancer Treat Rev* 1984; 8: 103-110.
- Bigner SH, Johnston WW. The cytology of cerebrospinal fluid. *Acta Cytol* 1981; 25: 335-350.
- Fehling C, Qvist I. Ferritin concentration in cerebrospinal fluid. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 510-512.
- Litam JP, Cabanillas F, Smith TL, Bodey GP, Freireich EJ. Central nervous system relapse in malignant lymphoma. Risk factors and implications for treatment. *Blood* 1979; 54: 1249-1257.
- Milman N, Vig L, Pedersen NS, Olsen TS. Cerebrospinal fluid ferritin in patients with leukemia and malignant lymphoma. *Scand J Haematol* 1985; 35: 132-136.
- Dillman E, López-Karpovich X, Alvarez-Hernández X, Díaz-Maqueo JC, Labardini J. Ferritin and malignant hemopathies. I Ferritin in cerebrospinal fluid as indicator of central nervous system involvement. *Rev Invest Clin (Méx)* 1982; 34: 95-98.
- Zandman-Goddard G, Matzer Y, Konijn A, Herschko C. Cerebrospinal fluid ferritin in malignant CNS involvement. *Cancer* 1986; 58: 1346-1349.
- Sindic CJM, Coleet-Cassart P, Cambiaso CL, Masson PL, Laterre EL. The clinical relevance of ferritin concentration in the cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Phys* 1982; 44: 329-333.
- Díaz-Maqueo JC, Avilés A, Rodríguez L, López-Vancell D, García EL, Guzmán R. Establecimiento de riesgo en pacientes con linfoma maligno. *Rev Invest Clin (Méx)* 1989; 41: 235-239.
- Borowitz M, Bigner SH, Johnston WW. Diagnostic problems in the cytology evaluation of cerebrospinal fluid for lymphoma and leukemia. *Acta Cytol* 1981; 25: 655-674.
- Bigner SH, Johnston WW. The cytopathology of cerebrospinal fluid in metastasis cancer, meningeal carcinomatosis and primary central nervous system neoplasms. *Acta Cytol* 1981; 25: 461-479.
- Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF). The meaning for positive CFS cytology. *Neurology* 1979; 29: 1369-1375.
- Li CY, Witzing TE, Phylity RL, Ziesmer SL, Yam TL. Diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system by immunocytochemical analysis of cerebrospinal fluid lymphocytes. *Cancer* 1986; 57: 737-744.
- Casper JT, Laver SJ, Kirchner PA, Gottschall JL, Camita BM. Evaluation of cerebrospinal fluid mononuclear cells obtained from children with acute lymphocytic leukemia. Advantages of combining cytology and terminal deoxynucleotidyl transferase. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 666-670.
- Kranz RR, Thiel E, Thierfelder S. Immunocytochemical identification of meningeal leukemia and lymphoma. Poly-C-Lysine coated slides permit multimarkers analysis event with minute cerebrospinal fluid cell specimen. *Blood* 1989; 73: 1942; 1960.

