

Rolf Sander^{a,*}, Carlos Gómez^b y Luis Borderías^c

^a Servicio de Geriátrica, Hospital Sagrado Corazón de Jesús, Huesca, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Jorge, Huesca, España

^c Servicio de Neumología, Hospital San Jorge, Huesca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanderrolf14@gmail.com (R. Sander).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.03.009>

Síndrome neurológico progresivo inusual en adenocarcinoma de pulmón *epidermal growth factor receptor* mutado: carcinomatosis meníngea invasiva, un diagnóstico de autopsia



Unusual progressive neurological syndrome in epidermal growth factor receptor-mutated lung adenocarcinoma, diagnosed at autopsy as invasive meningeal carcinomatosis

Siendo relativamente frecuente en cáncer de pulmón, la carcinomatosis meníngea (CM) es la complicación neurológica más grave en nuestros pacientes, afectando aproximadamente al 5%, y en torno al 20% según series de autopsias¹.

Recientemente la mutación oncogénica *epidermal growth factor receptor* (EGFR) se ha relacionado con una mayor probabilidad de CM²; particularmente la delección en el exón 19 (del19), parece mostrar un mayor riesgo de diseminación neurológica difusa³. Sin embargo, los casos reportados de autopsias en pacientes portadores de mutaciones oncogénicas son inusuales.

Presentamos un caso poco habitual en una paciente no fumadora de 54 años portadora de un adenocarcinoma pulmonar (fig. 1A)

avanzado EGFR mutado, una delección en el exón 19 (del19), con buena tolerancia y respuesta parcial radiológica tras 6 meses de tratamiento dirigido con erlotinib, un inhibidor tirosina quinasa (ITK) oral.

La paciente ingresó por un cuadro neurológico de disartria, inestabilidad y alteración del comportamiento, siendo todas las pruebas de laboratorio, microbiología, líquido cefalorraquídeo y radiología normales. Presentó una rápida progresión hasta coma, falleciendo en 4 semanas.

La autopsia reveló una extensa progresión en forma de carcinomatosis meníngea, con una llamativa invasión en profundidad de todo el parénquima del neuro-eje cerebral (fig. 1A), cerebelar (fig. 1B) y medular, por un adenocarcinoma pulmonar (fig. 1D), con una apariencia macroscópica normal. Curiosamente, no se objetivó enfermedad extracráneo-espinal. El estudio molecular mostró la misma mutación de EGFR que al diagnóstico, del19, sensible a tratamiento con ITK y la mutación T790M, de resistencia adquirida al tratamiento con ITK⁴, fue negativa.

La CM consiste en la infiltración de las leptomeninges por células tumorales, pudiendo diseminarse a través del neuro-eje cráneo-espinal por el líquido cefalorraquídeo. Las manifestaciones clínicas

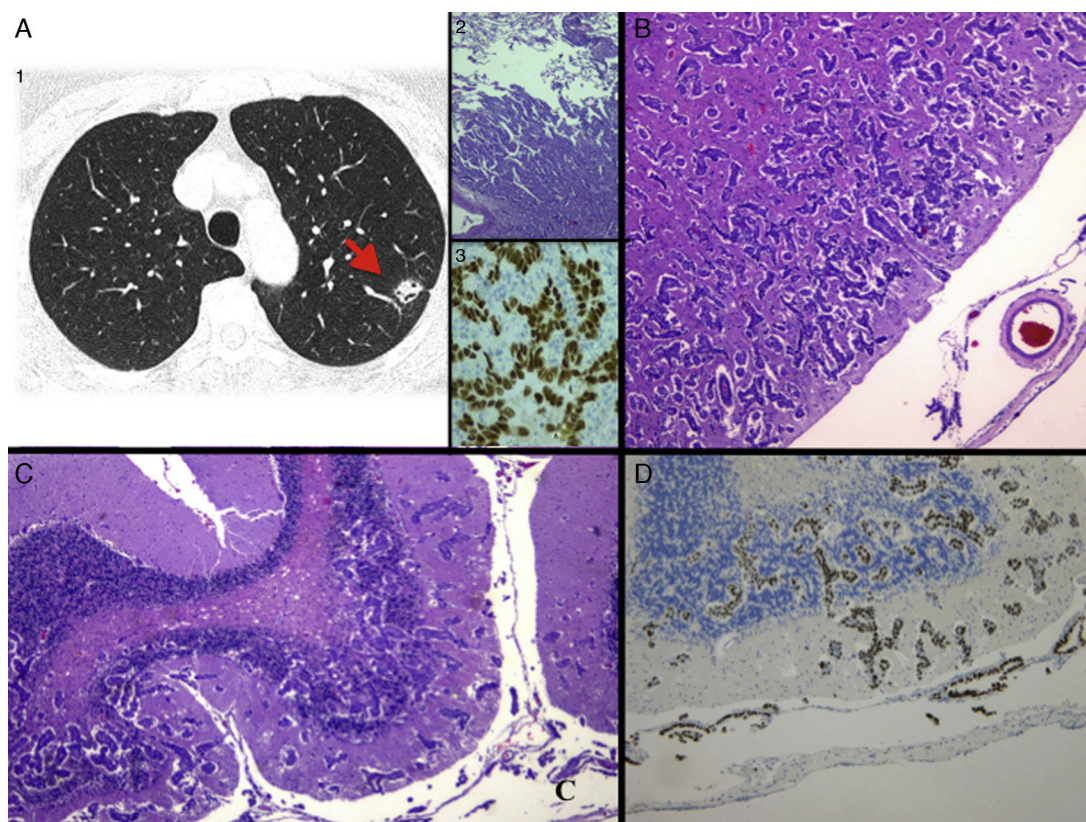


Figura 1. A) 1: TAC de tórax al diagnóstico, donde se objetiva un nódulo en lóbulo superior izquierdo sugerente de primario pulmonar; 2: imagen histológica con tinción de hematoxilina-eosina (H&E) de la biopsia del nódulo pulmonar, siendo compatible con adenocarcinoma ($\times 4$), y 3: tinción de inmunohistoquímica positiva de *thyroid transcription factor 1* (TTF-1), que confirma el origen primario pulmonar. B) Imagen histológica con tinción de H&E de la CM con extensa invasión en profundidad de la corteza frontal ($\times 2,5$) y C) cerebelo ($\times 4$). D) Tinción positiva de TTF-1, confirmando la infiltración por un adenocarcinoma de origen pulmonar.

son variables y no existen herramientas de diagnóstico específicas. La resonancia magnética cerebral puede objetivar realce meníngeo e hidrocefalia y el líquido cefalorraquídeo puede mostrar células malignas. Sin embargo, el diagnóstico suele ser tardío, cuando las opciones terapéuticas son escasas.

El pronóstico es extremadamente grave, con una supervivencia media de días a meses, dependiendo del tratamiento de la enfermedad subyacente. La quimioterapia intratecal, la radioterapia y el «re-tratamiento» con ITK en pacientes EGFR mutados, se han propuesto como tratamientos paliativos, pudiendo prolongar la supervivencia en casos seleccionados⁵.

En nuestro caso, la paciente mostró una extensa progresión neurológica en forma de una carcinomatosis meníngea invasiva, manteniendo una excelente respuesta sistémica, lo que podría mostrar una penetración del fármaco insuficiente, a través de la barrera hemato-encefálica.

Creemos que nuestro caso es interesante porque ilustra una presentación especialmente agresiva e inusual de progresión neurológica en una paciente portadora de mutación en EGFR del19, con una respuesta disociada y diagnóstico mediante autopsia.

Bibliografía

1. Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int.* 2013;4 Suppl 4:S265-88.

2. Ishikawa R, Yamazaki S, Mio T, Kawashima A, Masumoto A, Shiono A, et al. Carcinomatous meningitis and EGFR mutation. *Ann Cancer Res Ther.* 2015;23:14-8.
3. Sekine A, Kato T, Hagiwara E, Shinohara T, Komagata T, Iwasawa T, et al. Metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer with EGFR mutations: Distinguishing influence of exon 19 deletion on radiographic features. *Lung Cancer.* 2012;77:64-9.
4. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786-92.
5. Lee SJ, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Han JH, Sun JM, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: Impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:185-91.

Laura Mezquita-Pérez^{a,*}, Héctor Pian^b y Nuria García^c

^a *Medical Oncology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España*

^b *Pathology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España*

^c *Neurology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmezquitap@gmail.com (L. Mezquita-Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.03.010>