

# Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central: Reporte de Caso

## Primary central nervous system lymphoma: Case report

Jose Garcia R<sup>1</sup>, Marco Mejía T<sup>1</sup>, William Anicama L.<sup>2</sup>

Departamento de <sup>1</sup> Neurocirugía y <sup>2</sup> Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara I.

### RESUMEN

El Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC) es una forma rara de Linfoma no Hodgkin (LNH) que puede afectar el cerebro, médula espinal, leptomeninges y ojos. Las características clínicas y radiológicas difieren en los pacientes inmunocompetentes y aquellos no inmunocompetentes, en especial en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Al mismo tiempo de la sospecha diagnóstica se debe realizar una prolija evaluación, la misma que debería incluir un adecuado examen clínico, evaluación oftalmológica, tomografía tóraco abdomino pélvica, test de ELISA para HIV y una resonancia magnética (RM) con contraste. La imagen típica en RM consiste en una o más lesiones en la sustancia blanca profunda, próxima a los ventrículos, con compromiso del cuerpo caloso. La biopsia cerebral es el estándar de oro para el diagnóstico. El tratamiento que mejores resultados ha demostrado es el tratamiento combinado usando Metotrexate en altas dosis seguida de radioterapia. Se presenta el caso de una paciente de 44 años que presentó una tumoración múltiple con remisión aparentemente espontánea que reapareció tras dos años de seguimiento, con biopsia inicial negativa a tumor y una segunda que demostró un LPSNC.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma cerebral primario - SIDA - Resonancia magnética.

Rev Peru Neurocir 2009;4(1): Pag. 29-32

### ABSTRACT

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare form of non-Hodgkin lymphoma (NHL) which affects brain, spinal cord, leptomeninges and eyes. Its clinical course and radiological features are different in immunocompetent patients compared with immunocompromised patients, especially in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The diagnosis should be followed for a detailed evaluation, including a carefully physical examination, ophthalmologic evaluation, a chest/abdomen/pelvis computed tomography (CT) scan, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, human immunodeficiency virus (HIV) testing and a contrast enhanced brain magnetic resonance image (MRI). MRI usually shows one or more enhanced paraventricular lesions, deep in the white matter, spanning the corpus callosum. Stereotactic brain biopsy sampling is the gold standard for the diagnosis. The use of Metotrexate in high doses followed by radiotherapy has demonstrated the best results in the treatment of PCNSL. A 44 years old woman, with apparently spontaneous remission of multiple brain lesions demonstrated in MRI plus initial negative biopsy sampling for PCNSL, showed tumoral enlarging after a follow up of 2 years.

**KEYWORDS:** Primary central nervous system lymphoma - AIDS - Magnetic resonance image.

**E**l Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una rara forma extra nodal de Linfoma no Hodgkin que puede aparecer en el cerebro, leptomeninges, médula espinal y el ojo, en ausencia de enfermedad sistémica<sup>1</sup>. Representa un 3 a 4% aproximadamente de los tumores intracraneales y clásicamente se pueden dividir dos grupos de pacientes: Inmunocompetentes y no Inmunocompetentes, siendo factores de riesgo para el segundo grupo aquellos con HIV-SIDA, inmunodeficiencias hereditarias (Ataxia telangiectasia, Sd. Wiskott-Aldrich), tratamiento inmunosupresor (transplantados, miastenia gravis, artritis reumatoide, LES, etc.)<sup>1,2</sup>. Se trata de uno de los tumores cerebrales que causan problema diagnóstico, tanto por su presentación clínica y hallazgos neuroradiológicos, casi indistinguible de otras patologías, siendo la orientación diagnóstica fundamental para el

tratamiento y manejo oportunos<sup>3</sup>. Se presenta el caso de una paciente que ingresó a nuestro hospital.

### REPORTE DE CASO:

**Historia clínica y examen:** Paciente mujer de 44 años de edad natural y procedente del Cusco, sin antecedentes patológicos previos, inicia su sintomatología en enero del 2007 con cefalea, náuseas y vómitos. Al examen clínico no se evidenciaron signos de focalización neurológica, se le realiza TAC cerebral y posterior resonancia magnética con contraste (Figura 1.A), evidenciando proceso expansivo parieto occipital izquierdo que infiltra el hemisferio contralateral a través del esplenio del cuerpo caloso. Paciente es derivada a nuestro hospital donde se inició curso de corticoides con Dexametasona 4mg EV c/6Hrs y manitol, mejorando sus síntomas. Se le realiza estudio para TBC: BK

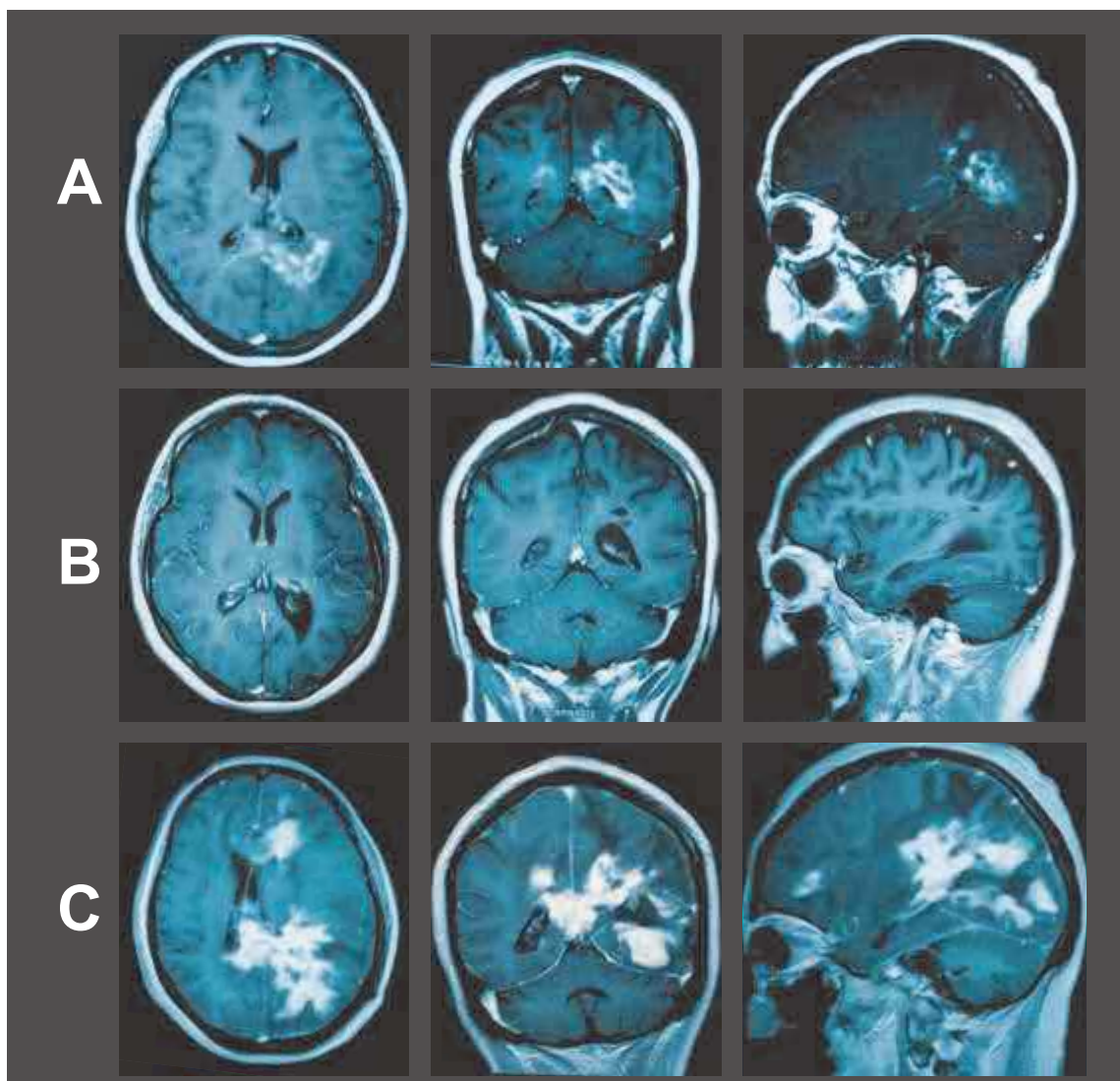


Fig. 1. A: RMN Feb. 2007 demostrando proceso expansivo parieto occipital izquierdo profundo, captador de contraste, que infiltra el cuerpo calloso atravezándolo hacia el hemisferio contra lateral (flecha), con escaso efecto de masa. B: RMN May. 2008 que demuestra desaparición de la lesión previamente vista, se nota huella de biopsia (flecha) por esterotaxia. C: RMN Ene. 2009 mostrando reaparición del proceso expansivo visto en A, captando contraste uniformemente, esta vez con mayor efecto de masa, desviación de línea media, edema cerebral y con extensión hacia lóbulo frontal homolateral (flecha).

en esputo y aspirado gástrico (-), TAC tóraco abdomino pélvica (-), ELISA para HIV (-), perfil TORCH (-); marcadores tumorales, hemograma, perfil hepático, perfil de coagulación, glucosa, úrea y creatinina normales, la punción del LCR mostró: 1 célula/mm<sup>3</sup>, 100% mononucleares; glucosa 45mg/dL y proteínas 52mg/dL, PAP en LCR para células neoplásicas (-).

**Procedimiento:** Paciente fue programada para biopsia estereotáxica con la imagen tomada en marzo del 2007 (Figura 1.A). Se realizó la biopsia en el supuesto lugar del tumor inicial, siendo el resultado inicialmente reportado como gliosis reactiva. Finalmente se concluyó el diagnóstico como probable Leucoencefalopatía crónica difusa siendo la paciente dada de alta sin complicaciones con corticoterapia vía oral.

**Evolución:** Caso es seguido en consultorio externo de

Neurología, con control de RM en mayo del 2008 evidenciando remisión tumoral (figura 1.B), manteniéndose asintomática hasta enero del 2009 tiempo en el que presenta nuevamente cefalea, náuseas, vómitos y convulsión tónico clónica; al examen: despierta, bradipsíquica, hemiparesia derecha leve (4-/5), afasia comprensiva y síndrome de Gerstman; esta vez RM de enero 2009 (figura 1.C) evidenció proceso expansivo parieto occipital que realza con el contraste, con extensión frontal izquierda y hacia hemisferio contralateral, en la misma localización que RM inicial. Se repite estudio en búsqueda de secundarismo, ELISA para HIV (-), TAC tóraco abdomino pélvica (-), marcadores tumorales (-), LCR: 2 células, glucosa 58 mg/dL, proteínas 90mg/dL, BK en esputo, LCR con cultivo (-). Caso es presentado en el servicio de Neurocirugía, acordándose en junta médica, realizar biopsia estereotáxica, guiada por TAC,

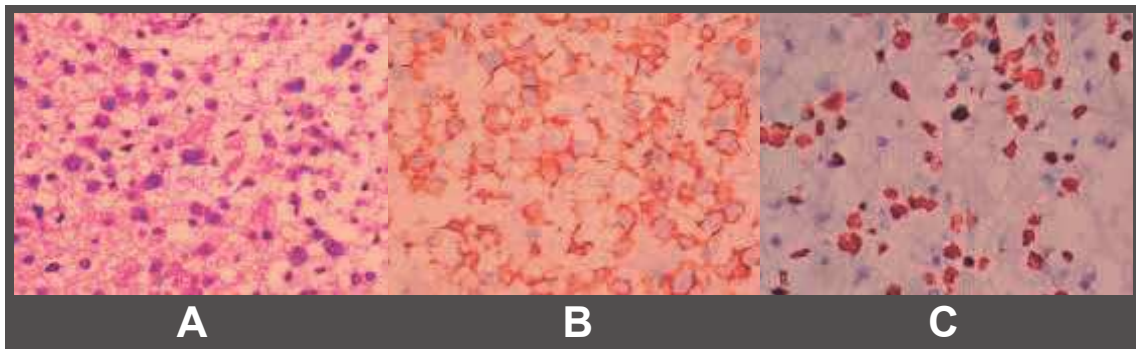


Fig. 2A. Presencia de células redondas malignas correspondientes a linfocitos HE 40x. B: muestra con tinción positiva para ACL(40x). C: Positividad para P53 (40x).

esta vez con la sospecha de Linfoma cerebral primario. Se realiza el procedimiento obteniéndose esta vez 8 muestras, las cuales fueron informadas como: Presencia de células linfoides malignas ACL (+), Ki 67 (+), P53 (+), compatibles con Linfoma cerebral (Figuras 2.A, B y C).

#### DISCUSIÓN:

El LPSNC ha cobrado interés debido al incremento de su incidencia en las últimas 2 décadas, principalmente a expensas de los pacientes con SIDA<sup>5,8,9</sup>. La edad promedio de aparición puede variar desde los 60 años hasta los 35 años en pacientes inmunocompetentes y no inmunocompetentes y la relación varón/mujer puede ser desde 1.2/1 a 7.3/1 en ambos grupos respectivamente<sup>1,2,9</sup>. En un estudio de 248 pacientes inmunocompetentes con LPSNC, los síntomas más frecuentes fueron: focalización neurológica (afasia, hemiparesia, ataxia, etc.) en un 70%, síntomas neuropsiquiátricos (apatía, depresión, bradipsiquia) en un 43%, cefalea-nauseas-vómitos en 33%, convulsiones en un 14% y síntomas oculares en un 4%<sup>1,7</sup>. La progresión de éstos difiere en pacientes inmunocompetentes, la cual se desarrolla en semanas a meses, mientras que en pacientes con SIDA, el desarrollo de los síntomas progresa en días a semanas, principalmente con convulsiones y trastornos mentales<sup>8,11</sup>.

El LPSNC puede afectar y desarrollarse en orden de frecuencia a nivel parenquimal, de forma difusa principalmente en la sustancia blanca periventricular, lo cual explica la baja incidencia de convulsiones, su localización supratentorial ocurre en 85% de los casos e infratentorial en 15%<sup>9</sup>; puede afectar las leptomeninges comportándose de forma asintomática en su mayoría; afectar los ojos manifestándose con disminución de la agudeza visual, dolor ocular, ojo rojo<sup>12</sup> y puede afectar raramente la médula espinal (<1%) dando síntomas compresivos medulares y pudiendo diseminarse vía LCR<sup>13,17</sup>.

La presentación radiológica en pacientes inmunocompetentes es por lo general como una masa difusa o única hipointensa en T1, hiperintensa en T2, que se realza con la inyección de gadolinio, a nivel paraventricular, que infiltra el cuerpo calloso y con leve a moderado edema cerebral<sup>4,14</sup>. Por otro lado en pacientes con SIDA, se visualizan lesiones multifocales que realzan heterogéneamente tras inyección de gadolinio, y/o captadoras de contraste en anillo semejante a lo visto en la Toxoplasmosis cerebral<sup>11,19</sup>.

En cuanto al diagnóstico, los hallazgos del estudio del líquido céfalo raquídeo (LCR) por lo general son normales, encontrándose casos con leve pleocitosis (>7 células/mm<sup>3</sup>), hipoglucorraquia y proteínas elevadas<sup>1</sup>. En casos de infiltración leptomenígea se pueden encontrar células linfoides atípicas<sup>3,9</sup>. Si los resultados del LCR son negativos, se puede además realizar biopsia del vítreo en aquellos pacientes con compromiso ocular<sup>12</sup>, sin embargo el estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia cerebral, especialmente la biopsia esterotóxica, por su baja tasa de complicaciones y morbimortalidad postquirúrgica comparado con la biopsia por craneotomía<sup>10,22</sup>. En un estudio de 96 pacientes inmunocompetentes, el diagnóstico fue realizado por biopsia (78%), estudio de LCR (15%) o biopsia del vítreo (5%)<sup>1,15</sup>.

El rol de la cirugía es básicamente para la obtención de la muestra a través de la biopsia, los casos de resección tumoral son reservados para pacientes con deterioro neurológico rápido por hipertensión endocraneana<sup>22</sup>. En relación al tratamiento, no hay consenso aún en dilucidar cuál es el mejor esquema, sin embargo hay diferentes estudios fase II, que demuestran buenos resultados en las terapias con Metotrexate. El uso de la radioterapia como monoterapia fue abandonada tras la publicación del RTOG (Grupo Oncológico de Radioterapia) donde se demostró supervivencia de 11.6 meses en pacientes que sólo recibieron radioterapia holocraneal<sup>16</sup>. Los tratamientos basados en la combinación de quimioterapia con Metotrexate en altas dosis vía endovenosa e intratecal, seguida de radioterapia han demostrado mejorar la supervivencia hasta en 3 años; por otro lado la neurotoxicidad tardía (demencia, incontinencia y gatismo urinario) se constituye como fuente de morbi mortalidad para estos pacientes<sup>16,18,20,21</sup>.

La paciente descrita se ajusta al caso de un LPSNC en el contexto de una paciente inmunocompetente, los hallazgos en búsqueda de secundarismo tumoral, HIV, TORCH, el LCR normal, así como la imagen en la sustancia blanca profunda que infiltra el cuerpo calloso denotan sus características típicas. Inicialmente la primera biopsia esterotóxica demostró gliosis reactiva, probablemente por el uso previo de corticoides endovenosos. La paciente regresó a su lugar de origen acudió a dos controles previos hasta mayo del 2008 con nueva RM (figura 1.B), donde no se evidenció tumor. Posteriormente no acudió a sus controles por encontrarse asintomática hasta enero del 2009, donde



presenta nuevamente síntomas de hipertensión endocraneana. La comparación de la evolución de las imágenes en los tres años, la imagen de una tumoración fantasma que desapareció con el uso de corticoides y los resultados de los exámenes auxiliares conllevaron a la sospecha de Linfoma cerebral primario, por lo que se evitó el uso de corticoides desde el inicio, realizándose nueva biopsia esterotáxica, evidenciando al final los hallazgos descritos (Figuras 2 A, B y C).

En la biopsia remitida se observaron células malignas redondas en escasa cantidad correspondientes a linfocitos con positividad para ACL, las mismas que no llegaron a observarse en las tinciones de CD20 y CD3, por lo escaso de la muestra. La tinción p53 y Ki 67 mostraron alto índice, indicando el alto grado de malignidad.

### CONCLUSIONES:

El LPSNC, es una patología que puede afectar el sistema nervioso central y el ojo. El cuadro clínico, su progresión y los hallazgos en neuroimágenes diferirán dependiendo del estado inmunológico del paciente. El análisis diagnóstico requiere estudio del LCR, fondo de ojo y/o biopsia del vítreo, siendo el estándar de oro, la biopsia cerebral. El tratamiento de primera intención es la combinación de quimio y radioterapia. La sospecha diagnóstica en una paciente con las características mencionadas puede llevar al paciente a un adecuado manejo y tratamiento.

### BIBLIOGRAFIA:

1. April F. Eichler, M.D., and Tracy T. Batchelor, M.D., M.P.H. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis, and staging *Neurosurg Focus* 21 (5):E16, 2006.
2. Matthew A. Hunt, M.D., Kristoph Jahnke, M.D., Tulio P. Murillo, M.D., and Edward a. Neuwelt, M.D. Distinguishing primary central nervous system lymphoma from other central nervous system diseases: a neurosurgical perspective on diagnostic dilemmas and approaches. *Neurosurg Focus* 21 (5):E3, 2006.
3. Deborah L. Commins, M.D., PH.D. Pathology of primary central nervous system lymphoma *Neurosurg Focus* 21 (5):E2, 2006.
4. Kuker W, Nagele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, et al: Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 72: 169177, 2005.
5. Ferreri Aj, Blay Jy, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 21:266272, 2003.
6. Nasir S, Deangelis LM: Update on the management of primary CNS lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 14:228242,244, 2000.
7. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al: Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 92:261266, 2000.
8. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Murri R, Scoppettuolo G, et al: Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 48:687694, 1997.
9. Batará Jf, Grossman Sa. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Opin Neurol* 2003;16:671675.
10. Feuerhake F, Baumer C, Cyron D, Illerhaus G, Olschewski M, Tilgner J, et al: Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients from 1989 to 2001: a retrospective analysis of 164 cases uniformly diagnosed by stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 148:831838, 2006.
11. Wolf T, Brodt Hr, Fichtlscherer S, Mantzsch K, Hoelzer D, Helm Eb, et al: Changing incidence and prognostic factors of survival in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Leuk Lymphoma* 46:207215, 2005.
12. Buggage Rr, Chan Cc, Nussenblatt Rb: Ocular manifestations of central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol* 13:137142, 2001.
13. Caruso Pa, Patel Mr, Joseph J, Rachlin J: Primary intramedullary lymphoma of the spinal cord mimicking cervical spondylotic myelopathy. *AJR Am J Roentgenol* 171:526527, 1998.
14. John L. Go, M.D., Sandy C. Lee, and Paul E. Kim, M.D. Imaging of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 21 (5):E4, 2006.
15. Camilleri-Broet S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Henin D, Gontier Mf, et al: Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d'etude des Leucenies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Am J Clin Pathol* 110:607612, 1998.
16. Nelson Df, Martz Kl, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:917.
17. Herrlinger U, Weller M, Kuker W: Primary CNS lymphoma in the spinal cord: clinical manifestations may precede MRI detectability. *Neuroradiology* 44:239244, 2002.
18. Omuro Amp, Taillandier L, Chinot O, Carnin C, Barrie M, Soussain C, et al: Methotrexate (MTX), procarbazine and CCNU for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in patients younger than 60: can radiotherapy (RT) be deferred? *J.Clin Oncol* 24:1551, 2006.
19. Kuker W, Nagele T, Korfel A, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005; 72:169177.
20. Scott R. Plotkin. Update on primary central nervous system lymphoma. *Current Opinion in Neurology* 2005, 18:645653.
21. Antonio M. P. Omuro, M.D., and Lauren E. Abrey, M.D. Chemotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 21 (5):E12, 2006.
22. James B. Elder, M.D., and Thomas C. Chen, M.D., PH.D. Surgical interventions for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 21 (5):E13, 2006.

Enviado : 25 de Febrero 2009

Aceptado : 15 de Marzo 2009

Correspondencia a: José García Reyes. Residente de Neurocirugía. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Av Grau Nro 800. Lima-Perú. garejos@gmail.com