

Linfoma primario del sistema nervioso central

Enrique Romero Romero, José Halabe Cherem,
Alberto Lifshitz, Centro-Médico Nacional, IMSS.

Resumen

La presencia de un linfoma en el Sistema Nervioso Central, la mayoría de las veces, es consecuencia de la diseminación de un linfoma extracraneano. Sólo de 0.85% a 1.5% de las neoplasias intracraneanas son linfomas primarios, los cuales generalmente se asocian con deficiencias inmunológicas, sin embargo también pueden ocurrir como entidad aislada. Con la epidemia de SIDA, la frecuencia de estos linfomas va en aumento y la búsqueda de infección por virus de la inmunodeficiencia humana en los casos de linfoma primario del SNC, es una práctica aceptada hoy en día.

El propósito de este informe es presentar dos casos de linfoma primario del SNC, uno de ellos asociado a inmunodeficiencia por SIDA y el otro sin tal asociación.

Summary

The presence of a lymphoma in the Central Nervous System (CNS) is due frequently to dissemination of an extracranial one. Only 0.85 to 1.5% of the intracranial tumors are primary lymphomas, usually associated with immunodeficiency; however, they can occur as an isolated entity. With the AIDS epidemic, the frequency of this lymphoma is increasing, and has become an accepted practice to be on the outlook for infection with human immunodeficiency virus in patients presenting primary lymphoma in the CNS.

This paper reports two cases of primary lymphoma in the CNS; one associated with immunodeficiency due to AIDS, and the other without such an association.

Introducción:

Las neoplasias malignas de origen linforreticular pueden involucrar al sistema nervioso central (SNC) como parte de su diseminación, pero también pueden ocurrir como un proceso primario, lo que es menos frecuente. El linfoma primario del SNC representa sólo 0.85 a 1.5% de todas las neoplasias cerebrales. (2-6). La mayoría de los casos han ocurrido en individuos con deficiencia inmunitaria; por ejemplo, en los que reciben quimioterapia anti-neoplásica, los que se someten a tratamiento para evitar rechazo de transplante de órganos, los que reciben inmunodepresores diversos, como ocurre en el lupus eritematoso, o los que tienen alguna infección por un virus inmunodepresor como el de Epstein-Barr. (2). Sin embargo, también, han habido casos aislados de linfoma primario del sistema nervioso central en individuos aparentemente inmunocompetentes.

En los últimos años, se ha apreciado un aumento en la incidencia de linfomas primarios del SNC y se espera un incremento aún mayor, en relación con la frecuencia creciente de deficiencia inmunitaria como resultado de la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que se vive hoy día (7,11); ya es una práctica común que, en cuanto se diagnostica un linfoma primario del sistema nervioso central, se haga una investigación de inmunodeficiencia, incluyendo la búsqueda de factores de riesgo y de indicios serológicos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por otro lado, en los pacientes con infecciones por VIH, que presenten manifestaciones neurológicas, es obligado buscar intencionadamente un linfoma primario del SNC.

El propósito de este trabajo es ilustrar el problema del linfoma primario del SNC mediante dos casos, uno de ellos asociado con infección por VIH y el otro sin indicios de inmunodeficiencia, como prototipos de los individuos

en los que ocurre la neoplasia.

Presentación de los casos:

Caso No. 1. Hombre de 36 años de edad que ingresó con diarrea de 9 meses de evolución; sus evacuaciones tenían características de síndrome de absorción intestinal deficiente alta, con pérdida de 17.5 kg de peso, sin fiebre ni adenomegalias o crecimiento del hígado o del bazo. Después de los estudios encaminados a investigar la causa de la absorción deficiente, incluyendo biopsia intestinal peroral, se diagnosticó enteropatía por gluten, que pareció confirmarse con la respuesta a la dieta baja en gluten, al grado que pudo egresarse con mejoría de la diarrea y del estado de nutrición. Sin embargo, una semana después aparecieron datos de neuropatía periférica asimétrica, cefalea frontoparietal intensa y estado nauseoso con papiledema; un aspirado de médula ósea mostró cambios reactivos con hiperplasia de células plasmáticas y una tomografía computarizada de cráneo demostró una imagen hipodensa de 8 cm de diámetro en región parietal derecha, con gran edema perilesional (fig. 1). Fue

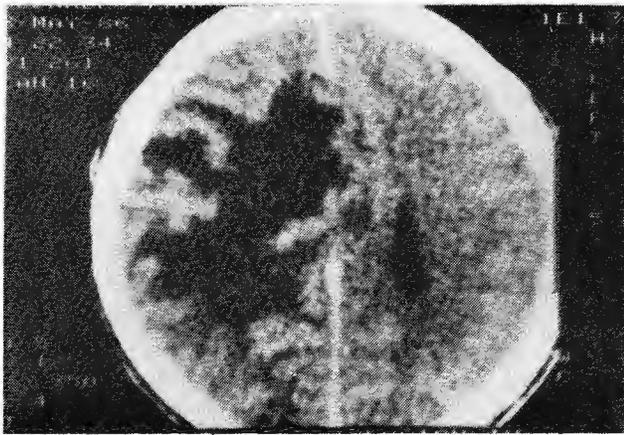


Fig. 1 Tomografía computarizada de cráneo en donde se aprecia una imagen hipodensa de aproximadamente 8 cm de diámetro en región parietal derecha, con gran edema perilesional.

intervenido quirúrgicamente, encontrándose un linfoma de células grandes no hendidas. Para entonces, y bajo interrogatorio intencionado, el paciente aceptó su hábito homosexual y se demostró en suero anticuerpos contra VIH por la técnica de ELISA. Recibió dos ciclos de quimioterapia con COP (ciclofosfamida 400 mg/m² de superficie corporal, vincristina 2 mg IV/dosis y prednisona 100 mg/día) por 4 días y radioterapia a cráneo con

2000 rads. Durante su estancia hospitalaria presentó neumonía, aunque no se logró identificar el germen causal; ante la sospecha de que fuese por *Pneumocystis carinii* se administró trimetoprim-sulfametoxazol con lo que se obtuvo buena respuesta. Los estudios de extensión descartaron la presencia de linfoma en cualquier otro sitio del organismo.

Caso No. 2. Hombre de 44 años de edad que recibió tratamiento contra tuberculosis a los 20 años de edad. Presentaba síntomas de 8 meses de evolución con cefalea frontoparietal intensa, acompañada de náusea; cuatro días antes de su ingreso se agregó estado confusional, vómito y debilidad de miembros inferiores. A su ingreso se encontró desorientado, con dificultad para el cálculo, el juicio y la ideación; el fondo de ojo no mostraba edema de papila; sin embargo, ante la sospecha de hipertensión endocraneana se efectuó una tomografía computarizada de cráneo, que mostró una lesión parietal izquierda, ocupante de espacio, isodensa con respecto al resto del tejido cerebral, con importante edema perilesional y efecto de masa con compresión del ventrículo lateral (fig 2). Fue intervenido quirúrgicamente y se encontró

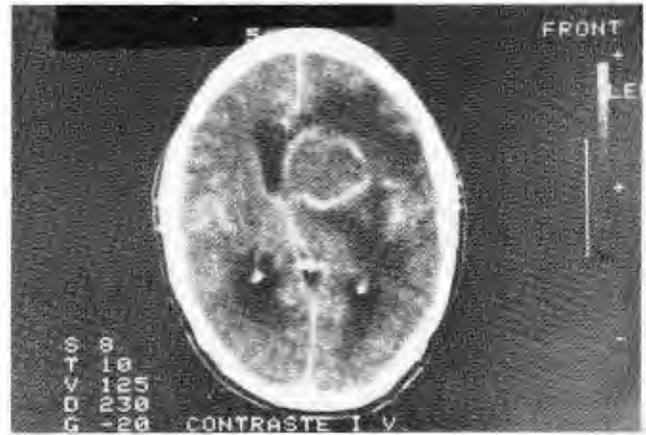


Fig. 2 Tomografía computarizada de cráneo en donde se aprecia una lesión parietal izquierda, ocupante de espacio y efecto de masa con compresión de ventrículo lateral. La lesión es isodensa con importante edema perilesional.

un linfoma de células grandes (histiocítico); la prueba de ELISA para VIH se informó como negativa y el paciente no era de alto riesgo para SIDA. Se inició tratamiento con dexametasona a dosis elevadas, a pesar de lo cual mostró deterioro rostrocaudal progresivo, con herniación del uncus y falleció a los 22 días de estancia hospitalaria. Se descartó linfoma en cualquier otro órgano.

DISCUSION:

El linfoma primario del sistema nervioso central ha recibido varios nombres; se le ha llamado microglioma, sarcoma periepitelial y sarcoma de células reticulares. Se origina a partir de células periadventicias de los vasos leptomeníngeos que invaden el tejido cerebral adyacente y se extienden a los espacios perivasculares de donde se disemina a otras estructuras cerebrales (3-5).

El mecanismo patogénico de la proliferación neoplásica en el linfoma, como en casi todas las neoplasias, no es bien conocido; en una época se pensó en una proliferación descontrolada de células B por estimulación antigénica crónica para explicar los linfomas asociados con el trasplante de órganos. También se han propuesto: una disminución de los mecanismos de defensa contra el desarrollo de linfomas, la emergencia de virus oncogénicos, el daño cromosómico y, a partir de la asociación con SIDA, una deficiencia funcional de los linfocitos T cooperadores ante una proliferación descontrolada de células B (8,11,12).

El linfoma primario del SNC ha ocurrido en pacientes desde la edad de 5 años hasta la de 68, pero es más frecuente en las décadas primera y sexta de la vida; probablemente la distribución por edades sea en función del uso cada vez más frecuente de radioterapia y quimioterapia en edades más tempranas de la vida; esta distribución puede modificarse por la epidemia de SIDA. Algo similar puede decirse de la distribución por sexos, pues mientras que ahora predomina en el hombre en una proporción de 2:1, se prevé un incremento en este cociente si es que el SIDA sigue predominando tan fuertemente en los varones. La sospecha de linfoma del SNC no se debe restringir a los pacientes con SIDA y con síntomas neurológicos, sino que se debe extender a los que tienen estos últimos y factores de riesgo para SIDA, aunque no haya otras manifestaciones de este último.

La mayor parte de los linfomas primarios del SNC corresponden a la estirpe linfocítica de Rappaport, o bien

a la histiocítica difusa o inmunoblástica; no obstante, se han informado también linfoblásticos, indiferenciados y mixtos. Todos los linfomas descritos hasta la actualidad han sido del tipo difuso y ninguno del tipo nodular. Prácticamente, todos se originan a partir de células B, que muestran positividad para tinciones específicas para inmunoglobulina G y M. (1,3).

Hasta en 40% de los casos se localizan en un lóbulo frontal; la localización parietotemporal, como la que tuvieron estos dos casos, ha ocurrido en 17% de los casos. Hasta en 40% de los casos existen lesiones múltiples. Los síntomas dependen de la localización del tumor, pero no son diferentes de los que ocurren con otros tumores de la misma localización. (8,13).

La apariencia en la tomografía computarizada es variable: en 63% de los casos, las lesiones han sido ligeramente hiperdensas y, en 30%, isodensas con respecto al tejido cerebral adyacente; habitualmente se rodean de una zona de menor densidad que corresponde a edema perilesional. En 90% de los casos, este contraste se refuerza cuando se inyecta material radiopaco endovenoso. La gammagrafía cerebral y la angiografía prácticamente han sido desplazadas por la tomografía computarizada en estos casos. (9,10)

El pronóstico del linfoma primario del SNC es muy desfavorable, aun con los diversos tratamientos que se han intentado; el más aceptado ha sido la resección quirúrgica seguida de radioterapia, pero el escaso número de casos no ha permitido evaluar los diferentes tratamientos con estudios controlados. La quimioterapia tiene una utilidad limitada, pues la mayor parte de los fármacos tienen una deficiente penetración en el SNC, mientras que el empleo de metotrexate intratecal acarrea el riesgo del leucoencefalopatía necrosante postradiación (10,13).

Es conveniente permanecer alerta ante la posibilidad de que los linfomas primarios del SNC incrementen su frecuencia en los siguientes años, y mantener actualizados los conocimientos relacionados con su diagnóstico, tratamiento y comportamiento biológico; este trabajo pretende contribuir a ambos propósitos.

Referencias

1. Ezrin-Waters C, Klein M, Deck J, Lang AE: Diagnostic importance of immunological markers in lymphoma involving the Central Nervous System. *Ann Neurol* 16:668-672, 1984
2. Hochberg FH, Miller G, Schooley RT, Hirsch MS, Feorino P, Henle W. Central-Nervous System Lymphoma related to Epstein-Barr virus. *N Engl J Med* 309:745-8, 1983
3. Hobson D, Anderson B, Carr I, West M.: Primary Lymphoma of the Central Nervous System: Manitoba Experience and Literature Review. *Can J Neurol Sci* 13: 55-61, 1986.
4. Helle T., Britt RH, Colby TV: Primary lymphoma of the central system. Clinicopathological study of experience at Stanford. *J Neurosurg* 60: 94-103, 1984.

5. Jiddane M, Nicoli F, Díaz P, y cols. Intracranial malignant lymphoma report of 30 cases and Review of the literature. *J Neurosurg* 65: 592-599, 1986.
6. Kawakami Y, Tabuchi K, Ohnishi R, Asari S, Nishimoto A: Primary Central Nervous System Lymphoma. *J Neurosurg* 62: 522-527, 1985.
7. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML: Neurological manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J. Neurosurg* 62: 475-495, 1985.
8. Letendre L, Bamks PM, Reese DF, Miller RH, Scalon PW, Kely JM: Primary lymphoma of the central nervous system. *Cancer* 49: 939-943, 1982.
9. Lee Y, Bruner JM, Tassel PV, Libshitz HI. Primary Central Nervous System Lymphoma: CT and pathologic correlation. *AJR* 147: 747-752, 1986.
10. Neuwelt EA, Frenkel EP, Gumerlock MK, Brazier R, Dana B, Hill SA: Developments in the diagnosis and treatment of Primary CNS lymphoma A Prospective series. *Cáncer* 58: 1609-1620, 1986.
11. Rosenblum ML, Levy JE, Bredesen DE, So YT, Wara W, Ziegler JL: Primary Central Nervous System Lymphomas in Patients with AIDS. *Ann Neurol* 14: 403-418, 1983.
12. Snider WD, Simpson DM, Nieben S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB: Neurological complications of Acquired Immune Deficiency Syndrome. Analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 14: 403-418, 1983.
13. Zárate MM, Costero CB, Gómez F, Rodríguez JR: Linfoma primario del sistema nervioso central. *Neurol Neurosurg Psiq.* 27: 15-19, 1987.