

CASOS CLÍNICOS

Linfoma primario del sistema nervioso central en una paciente inmunocompetente. Caso clínico

David Coronel F^{1a}, Cristián Gallardo V^{1a},
Claudia Gamargo G¹.

Primary central nervous system lymphoma in an immunocompetent patient. Report of one case

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare tumor. It occurs mainly in people aged 50 year-old or older and is more common among men. Immunodeficiency is the only established risk factor for PCNSL. We report a 35 year-old, immunocompetent woman who presented with a two weeks history of persistent headache. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) showed an expansive lesion in the right thalamus area. Immunohistochemical studies were consistent with the diagnosis of a diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The patient was treated with chemotherapy and whole brain radiotherapy, achieving complete remission of the tumor. This case is illustrative of PCNSL and contributes to update its diagnosis, management and prognosis (Rev Méd Chile 2008; 136: 491-5).

(Key words: Antineoplastic protocols; Brain neoplasms; Lymphoma, non-Hodgkin)

Recibido el 29 de diciembre, 2006. Aceptado el 27 de julio, 2007.

¹Departamento de Oncología, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago de Chile.

²Interno, Facultad de Medicina, Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo.

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un subtipo poco frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) que se origina en el cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal¹. Da cuenta de 3% de los tumores primarios del SNC² y 1%-2% de todos los linfomas extranodales³. El único factor de riesgo establecido para desarrollar LPSNC es la inmunodeficiencia, congénita o adquirida. Personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen incre-

mentado el riesgo de padecer LPSNC en 3.600 veces comparado con la población general⁴.

Comunicamos un caso de LPSNC difuso de células grandes B en un huésped inmunocompetente.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años de edad con antecedente de una tiroidectomía subtotal bilateral hacía 6 años, por bocio difuso hipertiroideo con mala respuesta a tratamiento médico, el día 13/12/2005 presentó un cuadro caracterizado por inicio súbito de cefalea holocránea y cervicalgia, asociado a obnubilación mental de segundos de duración. Desde esa fecha

Correspondencia a: David Coronel F. Jesús 705, casa 6. La Reina, Santiago, Chile. Fonos: 02-2660860 - 08-4294350. E mail: dcoronelf@gmail.com

evolució con cefalea persistente, lo cual la llevó a consultar al Servicio de Urgencia el día 02/01/2006.

Al ingreso al Servicio de Urgencia se encontraba afebril, hemodinámicamente estable, con un examen neurológico normal, fondo de ojo normal y sin historia de baja de peso. Se realizó una tomografía computada (TC) cerebral que reveló un proceso expansivo a nivel talámico derecho de 3,5 cm de diámetro. Se decidió hospitalizar. Se efectuó una resonancia magnética (RM) cerebral que confirmó la lesión expansiva talámica, con significativo edema perilesional y con mínimo efecto de masa sobre las estructuras de la línea media. Ambas imágenes (TC y RM) se reforzaron significativamente luego del medio de contraste, captándolo en forma heterogénea (Figura 1).

La TC de tórax, abdomen y pelvis no presentaban alteraciones. La biopsia de médula ósea estaba dentro de límites normales. La punción lumbar (PL) y posterior citometría de flujo evidenció líquido cefalorraquídeo (LCR) sin células linfocitosas y con proteína en rangos normales. Recuento sanguíneo y exámenes de laboratorio sin anormalidades, excepto por el ácido láctico

moderadamente elevado (23,6 mg/dl, rango normal 4,5-18 mg/dl). Virus de inmunodeficiencia humano (VIH) negativo. El 30/01/2006 se realizó una biopsia estereotáxica de la lesión. Los resultados, disponibles el día 03/03/2006, fueron compatibles morfológica e inmunohistoquímicamente con un LNH difuso de células grandes B. Los anticuerpos monoclonales en las células tumorales fueron negativos para fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) y CD 3 (Pan-T) e intensamente positivos para CD 20 (Pan-B) (Figura 2).

La inmunohistoquímica asociada a un examen de extensión negativo permitió diagnosticar un LPSNC difuso de células grandes B.

A la espera de los resultados de la inmunohistoquímica y sólo con tratamiento sintomático para su cefalea, con paracetamol 500 mg/8 h, la paciente no acude a sus controles preestablecidos, consultando el día 29/03/2006 por síndrome piramidal a izquierda (cuadro de 2 semanas de evolución con alteración del equilibrio, paresia braquiorumal izquierda armónica, reflejos osteotendíneos algo aumentados en dicha distribución y reflejo plantar extensor a izquierda), disminu-

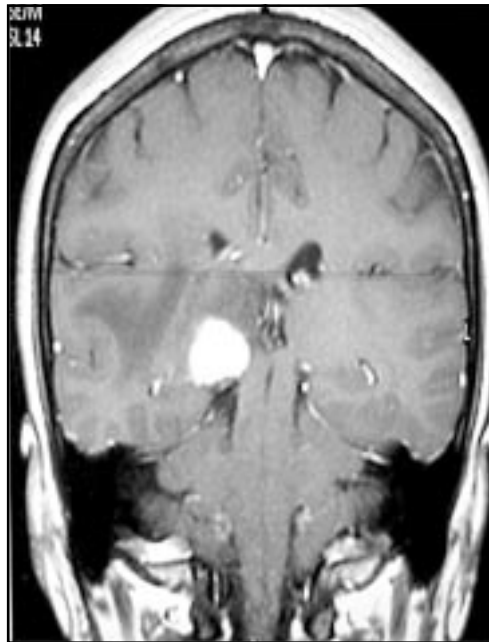


Figura 1. Corte coronal en secuencia SE potenciada en T1 tras la administración de gadolinio: se identifica una lesión hiperintensa a nivel talámico derecho, con mínimo efecto de masa sobre las estructuras de la línea media, que a su vez presenta un realce significativo tras la administración de contraste.

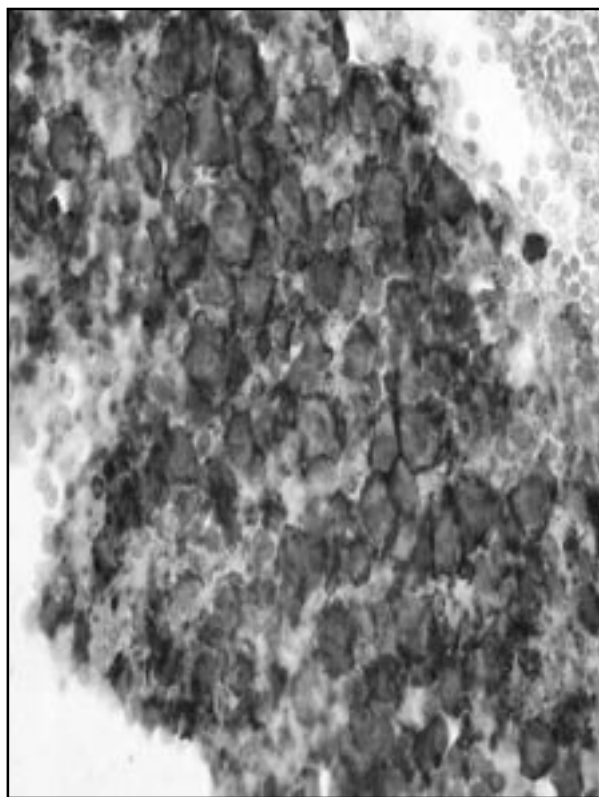


Figura 2. Microfotografía del tumor cerebral con tinción de CD 20 (400x). Los linfocitos tumorales expresan el antígeno CD 20 en su membrana, lo cual es marcador de linfocitos inmunofenotipo B.

ción de la agudeza visual del ojo izquierdo y cefalea holocránea persistente, por lo cual fue hospitalizada. Se inició quimioterapia según protocolo del hospital con metotrexato endovenoso 1,8 g/día los días 30/03/06 y 06/04/06, ácido fólico vía oral 15 mg/6 h los días 31/03/06 y 01/04/06, y dexametasona endovenosa 16 mg/día desde el día 30/03/06 hasta el 13/04/06. Evolucionó favorablemente, resolviéndose el síndrome piramidal, la disminución de la visión y la cefalea, por lo cual fue dada de alta luego de 15 días hospitalizada. En una TC cerebral de control 2 semanas posteriores al alta se observó franca regresión de la masa, pero aún con persistencia de hipodensidad. Se aplicó radioterapia externa holocraneal 3850 cGy con fraccionamiento estándar de 180 cGy/día, 5 sesiones/semana, desde el 05/06/06 hasta el 20/07/06. La valoración final de

respuesta mediante TC, el 24/08/06, fue de remisión completa radiológica. Inicialmente se le hizo seguimiento mensual, para luego ir distanciando los controles en relación con su evolución favorable. En su último control, el 21/03/07, la paciente se encontraba en buen estado general, hemodinámicamente estable, sin síntomas ni signos de focalización neurológica y con hemograma y perfil bioquímico en rangos normales.

DISCUSIÓN

El LPSNC es un LNH agresivo, causado por un linfoma difuso de células grandes B en aproximadamente 90% de los casos⁵. Resultan indistinguibles microscópica e inmunológicamente de los LNH sistémicos⁶. Se desconoce por qué se desarrolla primariamente en un órgano que carece de sistema linfático, aunque se piensa que es debido a un neurotropismo específico⁷. Su incidencia es 2% de todos los linfomas malignos y 3% de los tumores primarios del SNC¹. Afectan más frecuentemente a los varones con una razón de 1,2:1 a 1,7:1 y su máxima incidencia se sitúa en la sexta década de la vida⁸. Las condiciones asociadas a inmunodepresión aumentan el riesgo de padecer un linfoma primario del SNC³.

La forma clínica de aparición más frecuente es la focalidad neurológica (70%), seguida por síntomas neuropsiquiátricos (43%), hipertensión intracraneana (33%), crisis epilépticas (14%) y síntomas oculares como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y ojo rojo doloroso (4%)⁹. Las lesiones son solitarias en 65% de los pacientes y multifocales en 35%. Se localizan en los hemisferios (38%), tálamo/ganglios basales (16%), cuerpo caloso (14%), región ventricular (12%) y cerebelo (9%)¹⁰. La mayoría de las lesiones se ven isodensas o hiperdensas en la TC (92%), e isointensas o hipointensas en la RM en T2. Casi todas las lesiones captan contraste homogéneamente, excepto tras la administración de corticoides, los cuales pueden ser oncolíticos, haciendo desaparecer el tumor (tumores fantasma). Pueden presentar edema perilesional y efecto de masa¹¹. Los LPSNC se presentan mayoritariamente como lesiones intraparenquima-

tosas, en contraste con los linfomas secundarios que tienden a invadir las leptomeninges. La distribución periventricular con compromiso del epéndimo también favorece el diagnóstico de LPSNC¹². En la histología, las células linfoides se disponen típicamente perivasculares (en los espacios de Virchow-Robin) y aunque esto no es constante, es altamente específico¹³. Aunque se trata de masas bien definidas, no es raro encontrar invasión tumoral más allá de los márgenes macroscópicos¹⁴.

Al momento del diagnóstico, tal como se efectuó en nuestro paciente, lo primordial es diferenciar si es un LPSNC o es un tumor secundario, para ello todos los pacientes debieran tener un acabado examen médico, neurológico y oftalmológico que incluya fondo de ojo; RM cerebral con medio de contraste, TC de tórax, abdomen y pelvis; punción lumbar para citología y citometría de flujo; biopsia de médula ósea; ecografía testicular; hemograma, electrolitos plasmáticos, lactato deshidrogenasa sérica (LDH) y serología para VIH; *clearance* de creatinina en orina de 24 h a quienes serán sometidos a quimioterapia con metotrexato; y por último, biopsia estereotáxica de la lesión para confirmación histopatológica e inmunofenotipificación¹⁵.

En relación con el pronóstico, se han encontrado 5 variables que afectan negativamente la sobrevida: edad mayor a 60 años, *performance status* mayor a 1, niveles séricos de LDH elevados, hiperproteinorraquia y la afectación de estructuras

cerebrales profundas (regiones periventriculares, ganglios basales, troncoencéfalo y cerebelo). Pacientes con 0-1, 2-3, ó 4-5 de esos factores de riesgo, tienen una sobrevida de 80%, 48% o 15%, respectivamente¹⁶. Por contraparte, se ha visto una asociación estadísticamente significativa entre la expresión tumoral del antígeno BCL-6 y una mayor sobrevida (mediana de 101 meses de sobrevida versus 14,7 meses en quienes no lo expresan)¹⁷.

En relación al tratamiento, los esquemas más efectivos son los basados en altas dosis de metotrexato (3,5 g/m²) seguidas de radioterapia holocraneal (estándar 45 Gy), con lo cual se logra una tasa global de respuesta de 94%, una RC de 87% y una sobrevida media de 60 meses¹⁸. El gran inconveniente de la terapia son las altas tasas de neurotoxicidad, especialmente en los mayores de 60 años (hasta 100% versus sólo 30% de los menores de 60 años al usar radioterapia)¹⁹. La sobrevida media luego de diagnosticada la neurotoxicidad es de 12 meses y la mayoría fallece por complicaciones asociadas a ésta y no por linfoma activo⁷. Por lo anterior, se están intentando regímenes terapéuticos basados únicamente en quimioterapia, con lo cual hay reportes de estudios multicéntricos en fase II, que utilizando como único agente altas dosis de metotrexato (8 g/m²), se obtienen tasas de remisión completa de 52%, sobrevida libre de enfermedad de 12,8 meses y sobrevida global de 55,4 meses, con mínima toxicidad secundaria²⁰.

REFERENCIAS

1. SINGH AD, LEWIS H, SCHACHAT AP. Primary lymphoma of the central nervous system. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18: 199-207.
2. BÁTARA JF, GROSSMAN SA. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 671-5.
3. FINE HA, MAYER RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1093-104.
4. COTE TR, MANN S, HARDY CR, YELLIN FJ, HARTGE P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 675-9.
5. MILLER DC, HOCHBERG FH, HARRIS NL, GRUBER M, LOUIS DN, COHEN H. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994; 74: 1383-97.
6. ZAZPE I, DE LLANO P, GOROSQUIETA A, CABADA T, TUNON T, VÁZQUEZ A ET AL. Primary CNS Lymphoma: bibliographical review and experience at the Hospital of Navarre in the last 5 years (2000-2004). *An Sist Sanit Navar* 2005; 28: 367-77.
7. BATCHELOR T, LOEFFLER JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1281-8.
8. SCHABET M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999; 43: 199-201.
9. BATAILLE B, DELWAIL V, MENET E, VANDERMARCO P, INGRAND P, WAGER M ET AL. Primary intracerebral

- malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 261-6.
10. 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* 2005; 72: 169-77.
 11. COULON A, LAFITTE F, HOANG-XUAN K, MARTIN-DUVERNEUIL N, MOKHTARI K, BLUSTAJN J ET AL. Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Eur Radiol* 2002; 12: 329-40.
 12. ERDAG N, BHORADE RM, ALBERICO RA, YOUSUF N, PATEL MR. Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MR imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1319-26.
 13. ATLAS SW, LAVI E, FISHER PG. Intraaxial brain tumors, in Atlas SW (ed): *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine* (3rd ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp. 565-693.
 14. GUINTO G, FELIX I, ARECHIGA N, ARTEAGA V, KOVACS K. PCNSL in immunocompetent patients. *Histol Histopathol* 2004; 19: 963-972.
 15. ABREY LE, BATCHELOR TT, FERRERI AJ, GOSPODAROWICZ M, PULCZYNSKI EJ, ZUCCA E ET AL. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5034-43.
 16. 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* 2003; 21: 266-72.
 17. BRAATEN KM, BETENSKY RA, DE LEVAL L, OKADA Y, HOCHBERG FH, LOUIS DN ET AL. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1063-9.
 18. ABREY LE, YAHALOM J, DE ANGELIS LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3144-50.
 19. ABREY LE, DE ANGELIS LM, YAHALOM J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 859-63.
 20. BATCHELOR T, CARSON K, O'NEILL A, GROSSMAN SA, ALAVI J, NEW P ET AL. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1044-9.