

Presentación de caso

LINFOMA "T" PRIMARIO CEREBRAL

J.M. Salvat¹, B. Diez², G. Sevlever³, J.C. Salaberry¹, S. Condomí Alcorta¹,
F. Piedimonte¹, A. Cervio¹ y E. Tenca¹

¹Departamento de Neurocirugía., ²Servicio de Oncología Clínica., ³Servicio de Anatomía Patológica. Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea - FLENI, Buenos Aires.

RESUMEN

Los linfomas primarios del Sistema Nervioso Central constituyen aproximadamente el 2,2% de todas las neoplasias intracraneales. En su gran mayoría son linfomas no Hodgkin de tipo B, siendo los de estirpe celular tipo T de baja frecuencia.

Presentamos una paciente de 70 años de edad con diagnóstico de linfoma primario cerebral tipo T, su diagnóstico, tratamiento y evolución.

Palabras clave: linfoma primario tipo T, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Primary lymphomas of the Central Nervous System represent less than 2,2% among all intracranial neoplasias. They are mainly B type non Hodgkin lymphomas. The T-cell type, are infrequent. We present a 70 year old female patient, with primary brain T type non Hodgkin lymphoma, including her diagnosis, treatment and evolution.

Keywords: primary lymphoma, type T, central nervous system

INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios del Sistema Nervioso Central (LPSNC) representan aproximadamente el 2,2% de todas las neoplasias intracraneales¹¹, con una incidencia de 0,3 por 100.000 habitantes¹. En las últimas dos décadas se ha descrito un incremento en la incidencia de los mismos, no solo en la población inmunocomprometida sino también en pacientes inmunocompetentes, sin conocerse en este último subgrupo la causa de dicho aumento⁶. Desde el punto de vista anatomopatológico constituyen linfomas no Hodgkin difusos, en su gran mayoría de tipo B⁹. El motivo de esta comunicación es presentar el caso de una paciente con diagnóstico de linfoma primario cerebral tipo T, su cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente diestra de 70 años de edad, quien se presentó tres meses previos a la consulta con disminución de la memoria reciente, desorientación témporoespacial, apatía e introversión. El examen físico y neurológico mostró, como único hallazgo, déficit atencional y score de MMSE 28%30 por discalculia. La tomografía axial computada evidenció la existencia de una lesión expansiva frontal izquierda, con edema perilesional y discreto efecto de masa (Fig. 1), y la resonancia magnética nuclear mostró el refuerzo homogéneo de dicha lesión después de la administración de contraste (Fig. 2). Fue intervenida quirúrgicamente mediante abordaje frontal izquierdo, practicándosele resección tumoral subtotal. La IRM de control postquirúrgica mostró residuo tumoral menor de 1,5 cm.

Informe anatomopatológico: el material re-



Fig. 1. TAC sin contraste. Lesión expansiva frontal izquierda, con edema perilesional, que ejerce efecto de masa con desplazamiento de estructuras de línea media.

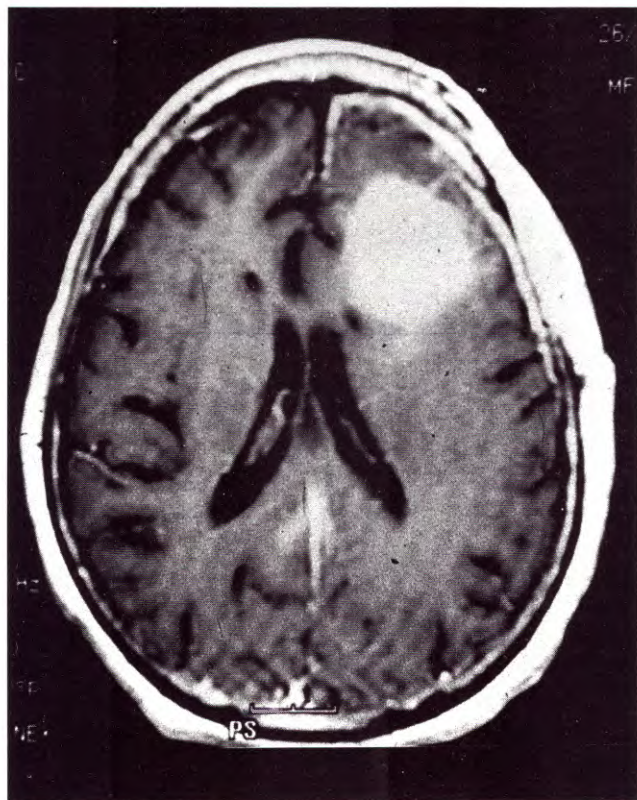


Fig. 2. RMN corte axial T1. Lesión expansiva frontal izquierda, con refuerzo homogéneo post gadolinio, y edema perilesional.

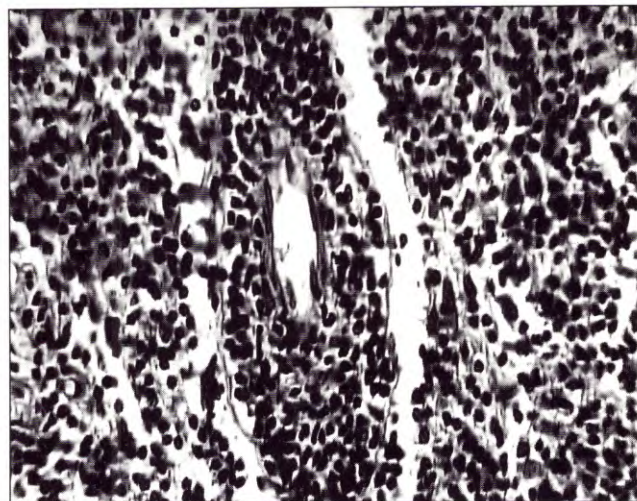


Fig. 3. Linfocitos pequeños neoplásicos en ubicación perivascular (HE-400x).

mitido mostró una proliferación neoplásica constituida por linfocitos pequeños con núcleos de contorno irregulares, que en algunos sectores adoptaban una ubicación perivascular (Fig. 3) y en otros más difusa con incremento de la trama reticulínica a ese nivel. La inmunomarcación mostró reactividad citoplasmática de membrana en los linfocitos pequeños para el antígeno común leucocitario (CD 45) y Pan T (CD 45 RO) generalmente en los elementos de ubicación perivascular. Esta inmunomarcación era positiva en la mayor parte de la población neoplásica. El diagnóstico histológico fue linfoma de células pequeñas pleomórficas, fenotipo T de bajo grado de malignidad.

El screening utilizado para descartar compromiso sistémico incluyó tomografía de tórax, abdomen y pelvis con contraste, examen oftalmológico, punción biopsia de médula ósea y punción lumbar no detectándose compromiso linfomatoso en ninguno de ellos.

El perfil inmunológico abarcó análisis de ELISA para HIV, proteinograma inmunoelectroforético, factor reumatoideo y antígeno antinuclear sin evidenciarse patologías inmunodeficitarias.

A las tres semanas de postoperatorio la paciente se reinternó por cuadro de crisis parciales complejas motoras de miembro superior derecho y discreta disartria. Se le administró una carga de Difenilhidantoína y se realizaron estudios por imágenes (IRM/TC con contraste) que evidenciaron una colección extraaxial subfrontal izquierda, con edema perilesional y discreto efecto de masa. Con el diagnóstico de absceso epidural se intervino quirúrgicamente con evacuación de dicha co-

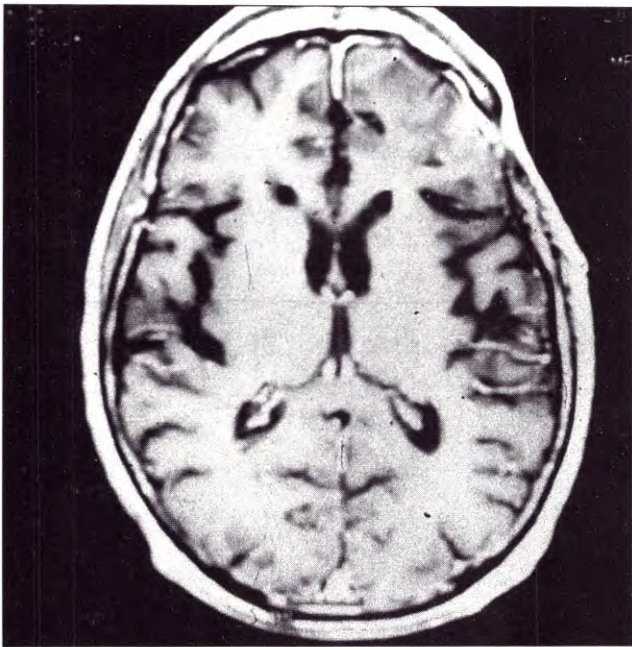


Fig. 4. RMN corte axial T1 al tercer mes postoperatorio sin evidencia de lesión residual linfomatosa.

lección epidural y desplacquetamiento. El análisis bacteriológico informó infección por *Staphylococcus aureus*, cumplimentando la paciente 4 semanas de tratamiento antibiótico parenteral. El análisis del líquido cefalorraquídeo de control evidenció la existencia de células neoplásicas tipo T. Se inició tratamiento quimioterápico sistémico con Ciclofosfamida (750 mg/m^2), Procarbazina (60 mg/m^2), CCNU (40 mg/m^2) y Solumedrol (120 mg/m^2). Se administró por vía intratecal Metotrexate (12 mg), Citosina Arabinósido (30 mg) y Dexametasona (4 mg) en 4 ciclos.

A los 5 meses de seguimiento la paciente se encuentra asintomática con buena tolerancia al tratamiento quimioterápico. La IRM de control, al tercer mes de cirugía no evidenció recurrencia linfomatosa (Fig. 4).

DISCUSIÓN

Los linfomas se originan en los ganglios linfáticos y órganos somáticos, y se diseminan al sistema nervioso central (SNC). Dicha diseminación ocurre en un 25 a 30% de los linfomas no Hodgkin sistémicos. Infiltran las leptomeninges y se diseminan al parénquima cerebral y a la médula espinal.

Se desconoce la etiología de los PLSNC. Si bien se ha postulado que podrían ser la localización cerebral de un linfoma sistémico oculto, esta

teoría se descartó ya que la gran mayoría de las mismas son leptomeníngicas espinales epidurales, con baja afectación del parénquima cerebral. Por otro lado dicha diseminación ocurre en pacientes con enfermedad sistémica avanzada, afectación de médula ósea o ganglios linfáticos retroperitoneales y no en pacientes con linfoma primario oculto. Se ha discutido el probable papel etiológico de los virus de Epstein Barr y HTLV-1 en el desarrollo de los PLSNC en pacientes inmunodeprimidos, no así en pacientes inmunocompetentes. Se ha publicado que los mismos podrían producirse cuando el SNC se infecta por el virus directamente o cuando una población de linfocitos reactivos se transforman en células neoplásicas¹⁰. En la nomenclatura moderna, las proliferaciones malignas linfomatosas de células T se dividen en aquellas relacionadas o no a una infección por HTLV-1. Aquellos linfomas que no demuestran infección se denominan linfomas periféricos de células T, definidos por la combinación de marcadores de células T maduras y falta de elementos clínicos y serológicos vinculables¹¹ a HTLV-1. Históricamente se pensaba que las células de origen eran los reticulocitos o las células microgliales, de allí la denominación de *reticulum cell sarcoma* o *microglioma*^{9, 15}, actualmente clasificados como linfomas extranodales.

En general los PLSNC se presentan en distintos grupos etarios de acuerdo a su estado inmunológico. La edad promedio de máxima incidencia en pacientes inmunocomprometidos es de 30,8 años y de 55,2 años en la población inmunocompetente³.

En el grupo de pacientes inmunocomprometidos se han descrito pacientes con diagnóstico de SIDA, transplantados renales, pacientes con déficit inmunológico congénito como el Síndrome de Wiskott Aldrich o alteraciones en el sistema inmunorregulador como el síndrome de deficiencia de IgA e IgE, pacientes con artritis reumatoidea, lupus eritematoso, síndrome de Sjogren, vasculitis necrotizante y púrpura trombocitopénica idiopática^{9, 15}. A los fines de establecer el estado inmunológico de los pacientes se ha propuesto el screening con análisis de HIV, HTLV-1, Factor Reumatoideo, Antígeno Antinuclear y proteinograma inmunoelectroforético⁸. En pacientes inmunocompetentes, la historia de inmunodeficiencias previas parecería ser el predictor de supervivencia más importante¹³.

La localización más frecuente de la lesión es cerebral supratentorial, siguiendo en orden de frecuencia el cerebelo, tronco cerebral y por último la médula espinal.

A nivel cerebral el lóbulo frontal es el más afectado. Las lesiones son en general periventriculares, profundas a nivel de los ganglios de la base y tálamo, con mayor incidencia de multifocalidad en pacientes inmunodeprimidos.

Las lesiones periventriculares favorecen la diseminación subependimal y la siembra leptomenígea, haciendo necesario el análisis citológico del líquido cefalorraquídeo en pacientes con LSNC.

Los cuadros clínicos predominantes se caracterizan por cambios neuropsicológicos, como apatía, disminución del estado de alerta, cambios de personalidad, trastornos de memoria secundarios a la mayor afectación de los lóbulos frontales o a la afectación de la sustancia blanca periventricular. Esta ubicación profunda de las lesiones explica la baja frecuencia de eventos comiciales.

La topografía de la lesión origina signos y síntomas focales en aproximadamente el 50% de los pacientes y tanto el aumento de la presión intracraneana como la diseminación leptomenígea producen cefaleas, náuseas, vómitos, somnolencia, disminución del estado de alerta, parálisis de pares craneales y disfasia^{3, 9 13}.

Los LPSNC pueden producir diseminación leptomenígea que debe investigarse realizando análisis fisicoquímico y citológico de muestras de líquido cefalorraquídeo. El análisis citofisicoquímico revela en general aumento en el nivel de proteínas, eventual hipoglucoorraquia y pleocitosis linfocitaria en más del 50% de los pacientes. En un primer momento dicho aumento linfocitario fue interpretado como reactivo pero la posterior implementación de técnicas inmunohistoquímicas revelaron la existencia de marcadores de superficie monoclonales (Ig) que determinaron la estirpe maligna de dichas células⁹.

Los marcadores tumorales más buscados son B2 microglobulina, LDH y B glucuronidasa. El análisis citológico es positivo en un 30% de los pacientes.

La enfermedad ocular ocurre en un 12 a 18% de los LPSNC siendo el cuerpo vítreo, coroides y retina los sitios involucrados. Generalmente el linfoma ocular precede a la lesión cerebral. Los pacientes pueden presentarse asintomáticos, con visión borrosa, disminución de la agudeza visual o uveítis inespecífica. El diagnóstico se sustenta en el examen oftalmológico con lámpara de hendidura y funduscopia indirecta. Si el examen con lámpara de hendidura es positivo está indicada la punción del cuerpo vítreo³.

La diseminación de los LPSNC a otros órganos es rara y generalmente está precedida por la

recurrencia local o la diseminación vía líquido cefalorraquídeo al neuroaxis. Sin embargo se han descrito casos de diseminación a ganglios linfáticos, testículos, riñones y pulmones¹⁵.

La metodología de diagnóstico por imágenes abarca la tomografía computada, en la cual los linfomas son isodensos o hiperdensos sin contraste en relación a la sustancia gris y refuerzan homogéneamente después de la administración del mismo². En la resonancia magnética nuclear, las secuencias T1, evidencian lesiones ligeramente hipointensas, siendo en T2 y densidad protónica discretamente hiperintensas en relación a la sustancia gris, con refuerzo homogéneo postcontraste. En general existe poco edema perilesional, con efecto de masa en relación al tamaño de la lesión. Puede observarse señal heterogénea por necrosis central. Suelen ser múltiples y de límites no bien demarcados⁶.

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen las metástasis cerebrales en primer lugar, que presentan en general mayor edema perilesional y mayor efecto de masa. En segundo lugar las infecciones, de difícil diferenciación en pacientes inmunocomprometidos ya que la respuesta inflamatoria es menor, y en tercer lugar los tumores gliomatosos, que pueden evidenciar mayor necrosis.

La evaluación de los pacientes con LPSNC incluye el análisis citológico del líquido cefalorraquídeo y la evaluación oftalmológica para detectar diseminación dentro del SNC. Si bien se ha sugerido que la búsqueda de una fuente primaria en los casos de LPSNC⁵ generalmente es negativa, se puede descartar un origen sistémico mediante punción biopsia de médula ósea y tomografía de tórax, abdomen y pelvis.

Dentro del manejo clínico de los pacientes con LPSNC, cabe destacar los efectos oncolíticos transitorios de los corticoides. La acción de los mismos se debe a una verdadera acción lítica correlacionada con la existencia de receptores corticoesteroides en la superficie celular y no como resultado de la estabilización de la barrera hematoencefálica. Dicha respuesta lítica puede modificar no solo las imágenes sino también negativizar el examen oftalmológico e impedir el diagnóstico anatomopatológico de la muestra quirúrgica¹⁷.

La indicación quirúrgica en los LPSNC está limitada a la obtención de material para diagnóstico, ya sea por punción biopsia estereotáctica o a cielo abierto⁴.

El escaso número de pacientes con LPSNC tipo T publicados, no permite establecer un pronóstico clínico en base a la histología tumoral¹⁴.

La expectativa de vida de los pacientes con LPSNC sin tratamiento es de 1,8 a 3,3 meses. La misma se prolongó a 5 meses con tratamiento quirúrgico³. La sobrevida descrita en casos tratados solo con radioterapia es de 10 a 18 meses. Teniendo en cuenta que la recurrencia linfomatosa, a diferencia de los gliomas, se produce a cualquier nivel del parénquima cerebral, se utiliza la radioterapia craneal total, en dosis de 40 a 50 Gy cuyo principal efecto indeseable son las alteraciones de las funciones mentales superiores. La irradiación del neuroaxis puede reemplazarse con la administración de quimioterapia intratecal. Los distintos protocolos de tratamiento con radioterapia más quimioterapia sistémica e intratecal prolongan la sobrevida de los pacientes con linfomas de bajo grado de malignidad a un promedio de 42,5 meses⁵. En pacientes inmunocompetentes, la administración de drogas quimioterápicas, antes de la irradiación, mejoró la sobrevida, a expensas de una menor neurotoxicidad. Actualmente se recomienda la utilización de quimioterapia sin radioterapia en pacientes mayores de 60 años de edad, grupo etario en el cual la toxicidad de la radioterapia, expresada con trastornos cognitivos, es mayor⁷.

La droga más utilizada es el Metrotexate, asociada a otras drogas de acuerdo al protocolo de tratamiento. El Metrotexate se utiliza en altas dosis (>1 g/m²) en forma endovenosa. Estas dosis penetran el parénquima cerebral pero permanecen en el líquido cefalorraquídeo por poco tiempo. La administración intratecal, permite la disponibilidad de la misma en el LCR durante 48 horas, pero su penetrancia en el tejido cerebral no excede los 3 milímetros, de allí la necesidad de administrar el Metrotexate por ambas vías.

Uno de los protocolos de tratamiento más utilizado recomienda la administración de Metrotexate sistémico a dosis de 1 g/m², más Metrotexate intratecal 12 mg por dosis. Se continúa con la irradiación craneal total (5000 cGy) y la administración de Citosina Arabinósido a altas dosis (3 g/m²) postradioterapia¹².

A pesar de todos los avances en el tratamiento quimioterápico, el pronóstico de los LPSNC sigue siendo peor que el de los linfomas no Hodgkin sistémicos.

Bibliografía

1. CBTRUS. Central Brain Tumors Registry of the EE.UU. 1995. First annual report.
2. Clifford J, O'Neill B, Banks P, Reese D.: Central Nervous System Lymphoma; Histologic types and CT appearance. **Radiology** 167: 211-215, 1988.
3. De Angelis L: Primary Central Nervous System Lymphoma. **Neurologic Clinics of North America**. Brain Tumors in Adults 1995 Nov; 901-915.
4. De Angelis L: Primary Central Nervous System Lymphoma: A new clinical challenge. **Neurology** 41: 619-621, 1991.
5. De Angelis L, Yahalom J, Heinemann M: Primary CNS Lymphoma. Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. **Neurology** 40: 80-86, 1990.
6. Grove A, Vyberg M: Primary leptomenigeal T-cell lymphoma: a case and a review of primary T-cell lymphoma of the CNS. **Clinical Neuropathology** 12: 7-12, 1993.
7. Hanauske A, Depenbrock H, Thodtmann R: Therapeutic approaches to primary CNS lymphoma. **Crit Rev Neurosurg** 7: 193-197, 1997.
8. Herman M, Gordon L, Kaul K: Systemic T-cell lymphoma presenting with isolated neurological dysfunction and intraparenchymal brain lesions. **J Neurosurg** 78: 997-1001, 1993.
9. Hochberg F, Miller D: Primary Central Nervous System Lymphoma. **Neurosurg** 68: 835-853, 1988.
10. Inoue M, Kawaguchi T: Primary T-cell lymphoma with mielopathy associated with HTLV-1. **Neurosurg** 27: 148-151, 1990.
11. Lantos P, Vanderberg SD, Kleihus P: Tumors of the CNS. En: D. Grahan, P. Lantos (Ed): Greenfield's Neuropathology. Sixth Edition. Oxford University Press. 1997, Vol. 2, pp 766-775.
12. Martin S, De Angelis L: Lymphomas. En: Thomas B, Capaln L, Dichgans J (De). Neurological Disorders. Course and Treatment. Academic Press, 1996, 595-0604.
13. Morgello S: Pathogenesis and Clasification of Primary Central Nervous System Lymphoma: An Update: **Brain Pathology** 5: 383,393, 1995.
14. Morgello S, Maiese K, Petito C: T-cell lymphoma in the CNS. Clinical and pathologic geatures. **Neurology** 39: 1190-1196, 1989.
15. Murray K, Kun L, Cox J: Primary malignant lymphoma of the CNS. **Neurosurg** 65: 600-6007, 1986.
16. Schwaighofer B, Hesselink J, Press G: Primary intracranial CNS Lymphoma: MR manifestations. **A J N R** 10: 725-799, 1989.
17. Singh A, Strobos R: Steroid induced remissions in CNS lymphoma. **Neurology** 32: 1267-1271, 1982.