

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**LOCALIZACION INFRATENTORIAL Y PROLONGADA SOBREVIDA****ALEJANDRO GRINBERG, SALOMON MUCHNIK, LEILA CURA, IGNACIO CASAS PARERA***Departamento de Clínica Médica, Sección Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

Resumen Se describe el caso de una paciente de 35 años de edad, con linfoma primario del sistema nervioso central de localización infratentorial. Una inicial resonancia magnética (RM) reveló la lesión en bulbo, protuberancia, pedúnculos cerebelosos y vermis cerebeloso. Aunque durante el 1er año no se efectuó tratamiento, una posterior RM mostró menor extensión del tumor. Posteriormente la paciente recibió corticoides y 12 meses después, ya aceptada la biopsia estereotáxica, pudo comprobarse un linfoma B difuso no Hodgkin. Se instituyó tratamiento radiante, llegando a una dosis total de 50 Gy. Durante 5 años la paciente tuvo una buena calidad de vida, con una sobrevida actual de 79 meses.

Los linfomas primarios (LP) del sistema nervioso central (SNC) representaban el 1% de los tumores intracraneales, constituyendo el 1,6% de los linfomas extranodales¹. La prevalencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) modificó la incidencia de este tipo de tumores, elevándola al 6% en esta población^{2,3}.

La localización más frecuente es la supratentorial y habitualmente son únicos. En cuanto a la localización infratentorial, presenta una baja incidencia con peor pronóstico. El promedio de sobrevida es variable dependiendo del tratamiento instituido^{4,5}.

Se presenta el caso de una paciente HIV negativa con LP del SNC de localización infratentorial, con prolongada sobrevida a pesar de no haber sido precozmente tratada.

Caso clínico

Paciente femenino de 35 años de edad, que inició su enfermedad en noviembre de 1989 con astenia, pér-

Recibido: 17-IV-1996

Aceptado: 21-VIII-1996

Dirección postal: Dr. Alejandro Grinberg, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Donato Alvarez 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina.

dida de peso de 7 kg, inestabilidad en la marcha y lateropulsión a izquierda. Presentaba lesiones de tipo cicatrizal en cara, tórax y región lumbar; las observadas en cuero cabelludo tenían alopecia definitiva; el diagnóstico histopatológico fue lupus discoide. El estudio inmunológico sanguíneo fue negativo, a excepción de positividad débil para anticuerpos anti-cardiolipinas. En enero de 1990 se quejó de diplopía y visión borrosa, observándose nistagmus horizontal izquierdo. La resonancia magnética de cerebro (RM) mostró una imagen hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 que reforzó en forma heterogénea con la inyección del contraste. Esta se ubicaba en bulbo, protuberancia y raíces de pedúnculos cerebelosos medios, mayor a izquierda, y vermis cerebeloso (Fig. 1a-b). El IV ventrículo estaba permeable. El electromiograma, los potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensitivos, y una tomografía computada (TC) de abdomen fueron normales. En ese momento la paciente se negó a una biopsia estereotáxica. Durante 11 meses la paciente no presentó cambios neurológicos significativos, pese a no recibir tratamiento. En diciembre de 1990 otra RM mostró una lesión hipointensa en T1 localizada en vermis cerebeloso con extensión a ambas regiones para-vermales, pero mayor a izquierda, que reforzaba parcialmente con gadolinio endovenoso. Esta lesión era de menor extensión que la previa (Fig. 2). En marzo de 1991 se reinternó por síntomas vestibulares y cerebelosos, iniciándose tratamiento empírico con pulsos de corticoides

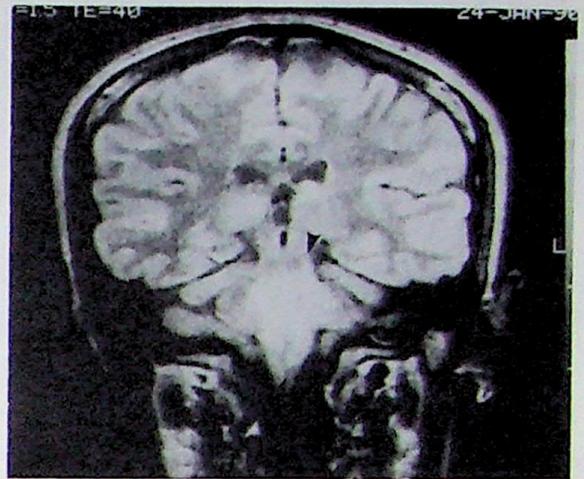


Fig. 1 (a-b): a) Corte axial de RM tiempo de relajación T2 (TR3000 TE55), observándose hiperintensidad en protuberancia, pedúnculos medios y vermis cerebelosos. b) Corte coronal que muestra la misma hiperintensidad con extensión en mesencéfalo y bulbo (punta de flechas).

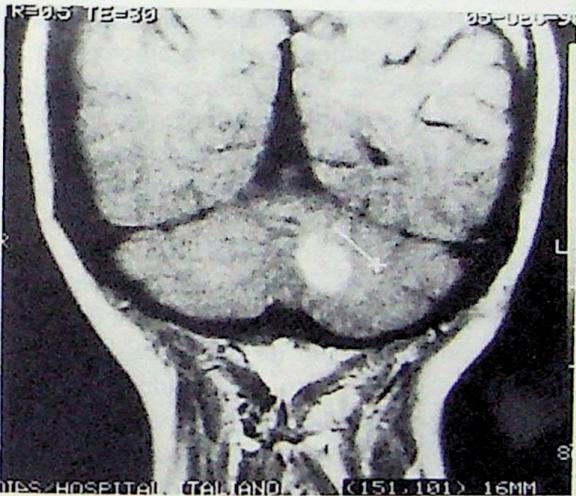


Fig. 2.— Control por RM tiempo de relajación T1 (TR500 TE30) con gadolinio, que muestra refuerzo nodular en vermis y región paravermal izquierda, de menor tamaño.

per os (metilprednisona 200 mg día por medio) hasta completar 2 gr, continuando con descenso gradual del mismo. El estudio de líquido cefalorraquídeo mostró proteinorraquia de 0,70 g/l en tanto que el inmunológico y el electroforético fueron normales. Una tercera RM de cerebro mostró aumento moderado del tamaño de las lesiones. Evolucionó sin progresión de los síntomas neurológicos hasta agosto de 1992, fecha en la que se constató agravamiento del síndrome cerebeloso, aparición de oftamoplejía internuclear bilateral, temblor y rigidez en miembro superior y Babinski derechos. La RM

mostró mayor extensión de la lesión en tronco y cerebelo (Fig. 3). En diciembre de 1992 fue aceptada una biopsia estereotáxica de la lesión cerebelosa, cuyo examen mostró en la sustancia blanca, manguitos linfoides perivasculares con células de núcleos hiper cromáticos de tamaño mediano, pleomórficos e irregulares; estos elementos eran confluentes por sectores, con infiltración de parénquima y paredes vasculares; en suma, el diagnóstico era compatible con un linfoma B difuso no Hodgkin (Fig. 4). Al mes recibió radioterapia con acelerador lineal llegando a una dosis total de 50 Gy. Un



Fig. 3.— RM T2 (TR2950 TE50) que evidencia hiperintensidad (nueva extensión linfomatosa) esta vez mayor a derecha, pedúnculo cerebeloso medio y hemiprotuberancia derechos.

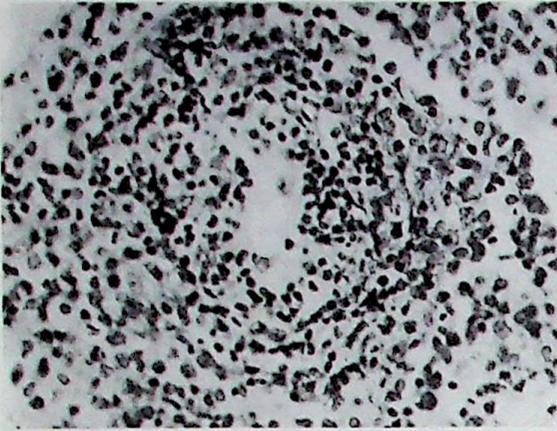


Fig. 4.— Histopatología de tejido cerebeloso, que muestra células linfoides tumorales de ubicación perivascular: linfoma no-Hodgkin del SNC (HE x400).

control neurológico en noviembre de 1993 mostró un síndrome cerebeloso bilateral moderado a severo; continuó con 8 mg/día de prednisona. El cuadro clínico se mantuvo sin variantes significativas hasta noviembre de 1995, en que debió internarse por cuadriparesia de instalación rápida, síndrome bulbar y deterioro de la mecánica respiratoria. Egresó con traqueostomía y continúa con cuidados médicos domiciliarios.

Discusión

La primera descripción sobre LP del SNC fue hecha por Bailey en 1929 como sarcoma «perithelial» del cerebro⁶. Esta patología fue infrecuente hasta la última década, en la que su incidencia aumentó en forma significativa vinculada al incremento de los síndromes inmuno-deficitarios, especialmente en la población joven^{2, 3}. Desde el punto de vista histológico⁷, entre los LP del SNC asociados a HIV predominan los de células pequeñas no clivadas (Burkitt) y los inmunoblásticos de grandes células⁸; en el grupo no HIV la variedad histológica más frecuente está dada por el difuso de células grandes fenotipo B (mayor del 50%)⁹. Por su topografía, los LP del SNC supratentoriales ocupan el 52,1%, los infratentoriales un 14,4% y el resto son de ubicación múltiple bihemisféricos o supra e infratentorial⁵.

Esta paciente evolucionó sin cambios clínicos significativos y sin tratamiento durante 15 meses, y a pesar de ello la imagen tumoral por RM redujo su tamaño y cambió infratentorialmente de localización. Estas modificaciones radiológicas es-

tán descriptas como «comportamiento radiológico fantasma», ya que algunos linfomas desaparecen en la TC o se modifican simulando una esclerosis múltiple, al recibir corticoterapia^{10, 11}. Esto se explicaría por una modificación favorable sobre la actividad biológica del tumor y por el efecto citotóxico directo de los corticoides^{12, 13}. El referido «comportamiento radiológico fantasma» corresponde a lo observado en nuestra paciente, con la diferencia que el método de imágenes utilizado fue la RM y las lesiones disminuyeron de tamaño o se modificaron topográficamente sin tratamiento corticoideo. Creemos que esto último pudo depender del estado inmunológico del huésped¹⁴, y pone en duda si algunos casos similares respondieron por coincidencia al tratamiento esteroideo. Al iniciar la terapéutica corticoidea se mantuvo estable por otros 19 meses, recayendo clínicamente recién entonces, con aumento de las imágenes patológicas en el cerebelo. Las imágenes por RM se presentaron hipointensas en tiempos de relajación T1 e hiperintensas en T2, con refuerzo intenso y homogéneo en T1 con la administración de gadolinio (ver figuras), aunque se han descrito imágenes heterogéneas en T1, por necrosis tumoral, y refuerzo anular³.

En los pacientes con LP no HIV, en una serie publicada en 1974, la sobrevida media comparando los no tratados, los quirúrgicos, y los que recibieron radioterapia, fue de 3,3 meses para los primeros, 4,6 meses para el segundo grupo y de 15,2 meses para el último⁴. En nuestro caso, luego de 19 meses de tratamiento esteroideo y a 39 meses del inicio de los síntomas, se diagnosticó linfoma difuso no Hodgkin y recién en ese momento recibió terapia radiante hasta un total de 50 grays. A este respecto, hasta el año 1986 se publicaron 693 casos de LP del SNC; solamente 21 de ellos (3 %) tuvieron una sobrevida de 5 años; estos pacientes recibieron una dosis total o mayor de 50 grays. Diez de los 21 pacientes (47,6%) recayeron entre los 5 y 12,5 años del diagnóstico. Analizando la sobrevida global a 5 años de varias series, en los pacientes que recibieron más de 50 grays fue de 42,3%, en tanto que en aquellos que recibieron menos de 50 grays fue de 12,8%⁵. Recientemente, se han publicado resultados preliminares alentadores con metotrexate intraventricular o sistémico, difiriendo la radioterapia para una etapa más avanzada¹⁵.

Otra opción terapéutica para el tratamiento del LP es provocar la disrupción de la barrera hematoencefálica con diuréticos osmóticos seguida de quimioterapia; este esquema aumentó la sobrevida media de 17,8 meses a 44,5 meses, recurriéndose a la radioterapia adyuvante si ocurría progresión o recurrencia tumoral¹⁶.

Concluimos que la paciente aquí descrita, mostró una evolución atípica, según resulta de: a) la ubicación infratentorial del linfoma, que es localización infrecuente; b) el «comportamiento fantasma» del tumor que fuera evidenciado por RM, aunque no existía corticoterapia previa; c) la larga sobrevida, a pesar del inicio tardío del tratamiento. Probablemente, la paciente se benefició con el tratamiento combinado de esteroides y radioterapia igual o mayor a 50 Gy.

Agradecimientos. Los autores agradecen la inestimable colaboración del Dr. Gustavo Sevlever para la publicación de este trabajo.

Summary

Primary CNS lymphoma. Infratentorial localization and prolonged survival.

A case of a 35-year-old woman presenting infratentorial CNS lymphoma is reported. In 1990 she complained of diplopia, blurred vision and left horizontal nistagmus. An MRI disclosed a lesion in the medulla, pons, and cerebellar vermis and peduncles. Although no treatment was administered, a later RMI showed less extension of the tumor. One year after clinical diagnosis, she received corticosteroids; during the second year a stereotaxic biopsy of the cerebellar lesion was done showing a diffuse B cell non-Hodgkin's lymphoma. A whole brain irradiation was given (50 Gy). She did well for five years, and remains alive (79 months).

Bibliografía

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
2. Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, et al. Primary central nervous system lymphoma in patients with AIDS. *Ann Neurol* 1988; 23 (Suppl): S13-6.
3. Master LT, Zimmerman RD. Imaging of supratentorial brain tumors in adults. In: *Neuroimaging Clinics of North America*, 1993; 649-69.
4. Henry JM, Heffner RR, Dillard SH et al. Primary malignant lymphoma of the SNC. *Cancer* 1974; 34: 1293-302.
5. Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986; 65: 600-7.
6. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929; 18: 1359-402.
7. Dorfman RF, Burke JS, Berard, CW. A working formulation of non-Hodgkin's lymphomas: Background, recommendations, histologic criteria, and relationship to other classifications. In: *Malignant Lymphomas: Etiology, Immunology, Pathology, Treatment*. SA Rosenberg, HS Kaplan (eds). Bristol-Myers Cancer Symposia, Vol. 3. San Francisco: Academic Press, 1982, pp 351-68.
8. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990; 73: 206-11.
9. O'Neill BP, Kelly PJ, Earle JD, et al. Computer-assisted stereotaxic biopsy for the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 1987; 37: 1160-4.
10. Vaquero C, Martínez R, Rossi E, López R. Primary cerebral lymphoma: The «ghost tumor». *J Neurosurg* 1984; 60: 174-6.
11. Ruff RL, Petito CK, Rawlinson DG. Primary Cerebral Lymphoma Mimicking Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1979; 36: 598.
12. Baxter JD, Harris AW, Tomkins GM, et al. Glucocorticoid receptors in lymphoma cells in culture: relationship to glucocorticoid killing activity. *Science* 1971; 171: 189-91.
13. Claman HN. Corticosteroids and lymphoid cells. *N Engl J Med* 1972; 287: 388-97.
14. Williams RS, Crowell RM, Fisher CM, et al. Clinical and radiologic remission in reticulum cell sarcoma of the brain. *Arch Neurol* 1979; 36: 206-10.
15. Cher L, Glass J, Harsh GH, Hockberg FH. Therapy of primary CNS lymphoma with metotrexate-based chemotherapy and deferred radiotherapy: preliminary results. *Neurology* 1996; 46: 1757-9.
16. Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, et al. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: Prolonged survival and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1580-90.