

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

CECILIA N. PISONI¹, ALEJANDRO R. GRINBERG², JOSE L. PLANA³, ROBERTO D. FREUE²,
JORGE A. MANNI¹, LEONARDO PAZ⁴

¹Servicios de Inmunología, ²Clínica Médica, ³Hematología, ⁴Anatomía Patológica,
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Buenos Aires

Resumen Se presenta una paciente de 36 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico tratada con prednisona y ciclofosfamida que se internó por cefalea, hemiparesia y hemianestesia braquiocrural derecha de dos semanas de evolución. Se realizó una tomografía computada y una resonancia magnética nuclear de cerebro que mostraron una lesión nodular frontal izquierda. Se efectuó una biopsia a cielo abierto de la lesión cerebral cuyo diagnóstico histopatológico fue linfoma B de células grandes, difuso. Se inició radioterapia, no completó el tratamiento por complicaciones y falleció. Son muy pocos los casos publicados de linfoma primario del sistema nervioso central asociado a lupus eritematoso sistémico.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, linfoma primario SNC, inmunosupresión

Abstract *Primary central nervous system lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus.*

A 36 year-old woman with systemic lupus erythematosus was admitted to our hospital with headache, brachio-crural hemiparesis and hemianesthesia. She had been treated with prednisone and cyclophosphamide. CT scan and MRI revealed a 15 mm nodular mass enhanced with gadolinium in left frontal convexity. CNS biopsy was performed and a diffuse large B-cell lymphoma was diagnosed. She was treated with radiation therapy without response and died. There are few reports of erythematosus systemic lupus associated with primary central nervous system lymphoma.

Key Words: systemic lupus erythematosus, primary central nervous system lymphoma, immunosuppression

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es una entidad relacionada con inmuno-interacción y deficiencias inmunológicas, que ha aumentado su incidencia en los últimos años debido al SIDA^{1, 2}. Existen muy pocos casos informados de LPSNC en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otras enfermedades autoinmunes³⁻⁷. Presentamos una paciente de 36 años con diagnóstico de LES que recibió tratamiento inmunosupresor con esteroides y ciclofosfamida y desarrolló un LPSNC.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 36 años de edad a quien en 1992 se le diagnosticó LES con los siguientes criterios del

Recibido: 23-IX-2002

Aceptado: 30-X-2002

Dirección Postal: Dr. Alejandro R. Grinberg, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina.
Fax: (54-11)4514-8708. e-mail: alejandrogrinberg@yahoo.com

Colegio Americano de Reumatología: poliartritis, *rash malar*, fotosensibilidad, úlceras orales y factor anti-núcleo positivo. En 1995 desarrolló una dermatitis de Dühring. En 1996 se le diagnosticó glomerulonefritis proliferativa difusa tipo IV (clasificación OMS) y recibió tres gramos en pulsos mensuales endovenosos de ciclofosfamida que debió suspender debido a infecciones recurrentes; posteriormente se estableció insuficiencia renal crónica con creatininas plasmáticas de 3 mg/dl y *clearance* de creatinina de 30 a 40 ml/minuto. En abril del 2001 se internó por edema agudo de pulmón y durante la internación presentó hemorragia alveolar. Se evidenció que cursaba con actividad lúpica, por lo que recibió tres gramos en pulsos endovenosos de metilprednisolona en tres días, y nuevamente ciclofosfamida, un gramo endovenoso (recibiendo una dosis total 4 gramos de ciclofosfamida). En mayo del 2001 se internó nuevamente con cefalea, parestesia y paresia braquiocrural derecha de dos semanas de evolución. La tomografía computada (TAC) de cerebro mostró una imagen hipodensa frontal superior izquierda, que fue confirmada con una resonancia nuclear magnética (RMN) (Fig. 1). Se efectuó una biopsia a cielo abierto cuyo diagnóstico fue linfoma B de células grandes, difuso, que presentaba una distribución angiocéntrica con infiltración perivascular y de la pared de los vasos por células linfoides con núcleos grandes, lobulados, y nucléolos prominentes (Fig. 2), cuyo inmunofenotipo fue B (CD20 +). Se realizó TAC de cuello, abdomen,

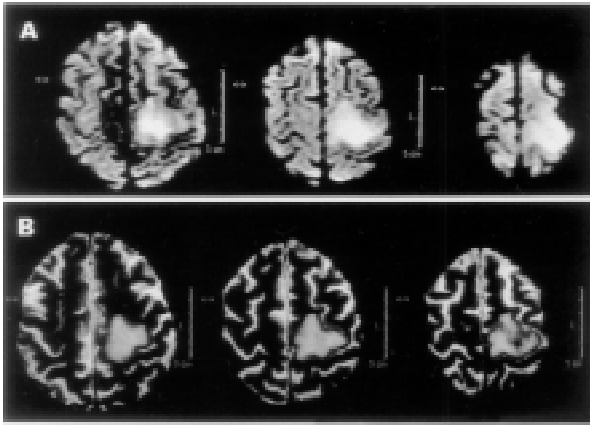


Fig. 1.— Resonancia nuclear magnética cerebral: Lesión nodular de 15 mm de diámetro, rodeada por edema, en la convexidad frontal izquierda a nivel del giro paracentral en T1 (A) y T2 (B). La lesión produce efecto de masa y colapsa los espacios subaracnoideos corticales adyacentes.

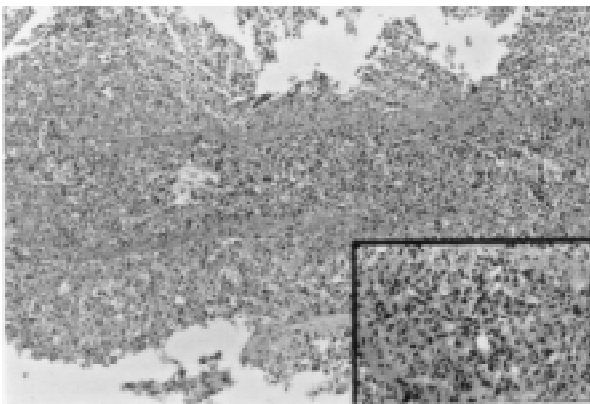


Fig. 2.— Infiltración vascular y perivascular por linfoma (PAS, 40X). Recuadro: detalle de las células linfocíticas grandes y pleomórficas (H y E, 400X).

pelvis, estudio de líquido cefalorraquídeo y biopsia de médula ósea, no evidenciándose linfoma fuera del sistema nervioso central. Inició radioterapia y luego de la primera aplicación presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Al día siguiente repitió las convulsiones y posteriormente desarrolló *status* epiléptico refractario al tratamiento y falleció.

Discusión

La incidencia del LPSNC se triplicó en las últimas dos décadas en pacientes inmunosuprimidos debido al SIDA y a los tratamientos inmunosupresores, como los utilizados para el trasplante de órganos o para las enfermedades autoinmunes^{1,2}. El riesgo relativo para desarrollar LPSNC es de 2 a 6% en pacientes con SIDA, 1 a 5% en pacientes transplantados, 4% en las inmunodeficiencias

congénitas y no hay datos concluyentes sobre su asociación con desórdenes autoinmunes^{8,9}. La mayoría de los LPSNC tienen origen en las células B, el 80% es de alto grado, difuso y de grandes células como en el caso de nuestra paciente. Se ubican en la región supratentorial, periventricular o en la convexidad cortical. La mayoría de los pacientes inmunosuprimidos tienen lesiones múltiples, a diferencia del huésped inmunocompetente, en que son únicas¹⁰. El diagnóstico se realiza mediante imágenes (TAC y RMN), estudio del LCR y por biopsia². Los diagnósticos diferenciales incluyen: tumores primitivos o metastásicos del sistema nervioso central e infecciones como la toxoplasmosis². Se ha reportado en pacientes con LES mayor incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH) y la razón por la cual esto ocurre no se conoce¹¹⁻¹⁵. Estudios previos postulan una asociación con el uso de inmunosupresores, pero esto no se ha podido demostrar¹¹. Otras hipótesis fisiopatológicas serían: a) falla en la apoptosis, b) la concentración de células B y T hiperactivas en los ganglios linfáticos de pacientes con LES podría favorecer la transformación neoplásica por inmunotolerancia y c) la infección persistente por el virus de Epstein Barr, que está descrito como posible agente causal de ambas entidades (LES y LNH)¹⁵. En la literatura existen muy pocos casos publicados de asociación entre LES y LPSNC³⁻⁷. En una serie de 109 pacientes con LPSNC, el 7.3% tenían historia de enfermedad autoinmune¹, y en otro estudio clínico - patológico sobre LPSNC se describieron seis de 89 pacientes con LPSNC que tenían enfermedad autoinmune⁹. En ninguna de las dos series se especificó cuántos de estos pacientes tenían LES. Hay cinco casos comunicados de LPSNC y LES, tres de ellas recibían tratamiento con esteroides, otra paciente recibía azatioprina por nefropatía y otra ciclofosfamida³⁻⁷. En tres de los casos se aclara cuál fue el procedimiento diagnóstico; en uno se realizó por biopsia, y en los otros dos fue mediante autopsia³⁻⁷. Concluimos que esta paciente lúpica, tratada con corticoides e inmunosupresores, desarrolló un LPSNC, que es un tumor raramente asociado a esta entidad y que debiera ser sospechado en todo paciente inmunosuprimido que desarrolla síntomas neurológicos.

Bibliografía

1. Schiff D, Suman VJ, Yang P, Rocca WA, O'Neill B. Risk factors for primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1998; 32: 975-82.
2. Freilich RJ, De Angelis LM. Primary central nervous system lymphoma. *Neurol Clin NA* 1995; 13: 901-14.
3. Tomabechi M, Daita G, Ohgami S, Yonemasu Y, Maekawa I. A case of primary intracerebral malignant lymphoma in systemic lupus erythematosus. *No Shinkei Geka* 1992; 20: 429-32.
4. Woolf AS, Conway G. Systemic lupus erythematosus and primary central lymphoma. *Postgrad Med* 1987; 63: 569-71.

5. Lipsmeyer FA. Development of malignant cerebral lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arthritis Rheum* 1972; 15: 138-6.
6. Cras P, Francks C, Martin JJ. Primary intracerebral lymphoma in systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *Clin Neuropathol* 1989; 8: 200-5.
7. Matsuura T, Nakabayashi H, Yanagisawa T, et al. Primary malignant lymphoma of the brain following immunosuppressive therapy of systemic lupus erythematosus. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989; 76: 730-5.
8. Schabet M. Epidemiology of primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 1999; 43 (3): 199-201.
9. Tomlinson FH, Kurtin P, Suman V, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: a clinicopathological study of 89 patients. *J Neurosurg* 1995; 82: 558-66.
10. 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.
11. Shakra MA, Gladman D, Urowitz M. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1050-4.
12. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and risk of malignancy. *Lupus* 2001; 10: 349-400.
13. Mellekjaer L, Andersen V, Linet MS, Gloria Gridley, Robert Hoover, Jorgen H Olsen. Non Hodgkin lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 761-68.
14. Nived O, Bengtsson A, Josen A, Sturfelt G, Olsson H. Malignancies during follow up in a epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus* 2001; 10: 500-4.
15. Xu Y, Wiernik PH. Systemic lupus erythematosus and B cell hematologic neoplasm. *Lupus* 2001; 10: 841-50.

There is no form of prose more difficult to understand and more tedious to read than the average scientific paper.

No hay forma de prosa más difícil de entender y más tediosa de leer que el artículo científico promedio.

Francis Crick