

Linfoma cerebral primario en una paciente inmunocompetente: presentación de un caso y revisión de la literatura.

Daniel Martínez-Martínez¹, Jacobo García-Fernández¹, Taysa Benítez-Delgado¹, Rosa Rodríguez-Rodríguez², Emilio González-Arnay², Carmen Nieves Pérez Brito³, Iballa Jiménez-Cabrera¹, Emilio González-Reimers¹.

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife.

²Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife.

³Servicio de Resonancia Magnética (IMETISA). Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife.

*Correspondencia: Daniel Martínez Martínez. E-mail: dmm.niel@gmail.com

Recibido 18-julio-2016; revisado 16-agosto-2016; aceptado 18-agosto-2016

Resumen

Linfoma cerebral primario en una paciente inmunocompetente: presentación de un caso y revisión de la literatura.

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un linfoma no Hodgkin de células B grandes que afecta al encéfalo o la médula sin afectación en otras localizaciones. La mayoría se asocian con VIH/SIDA. En los últimos años se está observando con frecuencia creciente en pacientes inmunocompetentes de edad avanzada.

Una mujer de 73 años de edad con antecedentes de adenocarcinoma de mama en remisión completa acude por desorientación, disnea y caídas. Presentaba hipoxemia y un dímero-D elevado. Una tomografía torácica (TC) reveló un tromboembolismo pulmonar, por lo que fue ingresada con tratamiento anticoagulante. Dos días después sufrió un episodio neurológico agudo con estupor y hemiparesia derecha. Un TC de cráneo urgente mostró múltiples lesiones hipodensas. Dado los antecedentes oncológicos se sospechó afectación metastásica cerebral y se administró tratamiento corticoesteroideo, con una marcada mejoría clínica. Una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral evidenció varias áreas de alteración de la señal con captación patológica de contraste. El estudio espectroscópico mostró hallazgos fuertemente sugestivos de linfoma cerebral primario. La serología de VIH fue negativa. Se retiraron los corticoides para la realización de una biopsia cerebral, obteniéndose el diagnóstico de linfoma cerebral primario. La paciente sufrió un

gran deterioro con la retirada del tratamiento, con escasa respuesta a su reintroducción y falleciendo finalmente.

Este caso, de presentación atípica, destaca la importancia de sospechar esta patología incluso cuando no existan datos de inmunosupresión, y subraya la necesidad de evitar o minimizar el uso de corticoides, que pueden reducir la sensibilidad de la biopsia.

Palabras clave

Neoplasias cerebrales. Neoplasias del Sistema nervioso Central. Inmunocompetencia. Linfoma No-Hodgkin. Linfoma de Células B. Tromboembolismo pulmonar.

Abstract

Primary central nervous system lymphoma in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature.

Primary central nervous system lymphoma is a non-Hodgkin B-cell lymphoma that affects the brain or spinal cord without evidence of systemic disease. Its main risk factor is immunodeficiency such as HIV/AIDS, but over the past few years it is becoming increasingly more common among immunocompetent aged patients.

A 73-year-old woman with a history of breast cancer in complete remission presented with disorientation, dyspnea and a history of falls. A chest CT was performed, revealing a pulmonary embolism. She was admitted to our unit and received anticoagulant therapy. Two days later she presented acute altered mental status and right

hemiparesis. An urgent CT brain scan was requested, which showed multiple hypodense lesions. Given the previous history of cancer, brain metastases were suspected and the patient was placed on corticosteroid treatment, followed by a remarkable clinical improvement. A brain MRI showed several areas of altered signal with pathological contrast enhancement. The spectroscopic study was strongly suggestive of primary brain lymphoma. HIV serologic tests were negative. Steroid therapy was discontinued in order to perform a brain biopsy, with the histopathologic examination confirming the diagnosis of a primary brain lymphoma. After corticosteroid discontinuation, the patient suffered a noticeable clinical deterioration, with little to no response to its reintroduction, and she finally died.

This case, of atypical clinical presentation, highlights the importance of considering this diagnosis even in immunocompetent patients, and underlines the fact that corticosteroids should be avoided or used at the smallest effective dose, as they can reduce biopsy sensitivity.

Key words

Brain Neoplasms. Central Nervous System Neoplasms. Immunocompetence. Lymphoma, Non-Hodgkin. Lymphoma, B-cell. Pulmonary embolism.

Introduction

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un linfoma no Hodgkin con afectación encefálica, medular u oftálmica sin evidencia de enfermedad sistémica. La mayoría se consideran linfomas de células B grandes y habitualmente se asocian a situaciones de inmunosupresión grave, típicamente en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)[2].

La incidencia del LPSNC aumentó en las últimas décadas del siglo XX coincidiendo con el auge del VIH para posteriormente disminuir de manera global, en probable relación con el desarrollo de la terapia antirretroviral [3, 13, 9, 7, 14, 10, 16]. Por causas aún no muy bien definidas la incidencia también aumentó en pacientes inmunocompetentes (Corn et al, 1997) [3] y en los años siguientes se observó que, pese a la caída general de la incidencia, ésta se incrementaba entre los grupos de edad mayores de 65 años [16, 14].

El LPSNC representa aproximadamente el 4% de los tumores del sistema nervioso central y entre el 1 y el 2% de todos los linfomas [6]. Los síntomas de debut más frecuentes son focalidad neurológica, síntomas neuropsiquiátricos, hipertensión craneal y crisis comiciales [1]. La localización más frecuente es la supratentorial, presentándose habitualmente como masas paraventriculares o adyacentes a las estructuras meníngeas [5]. En el caso de pacientes inmunocompetentes, las lesiones suelen ser solitarias en un 66% [1]. El diagnóstico se realiza mediante tomografía computarizada (TC) craneal,

resonancia magnética nuclear (RMN) y análisis citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque la mayoría de pacientes precisan biopsia estereotáxica para análisis anatomopatológico [2]. El tratamiento incluye la quimioterapia y la radioterapia, o la combinación de ambas. El pronóstico es pobre, aunque en los últimos años ha existido una mejoría, siendo el factor más importante la situación preoperatoria del paciente [6].

Descripción del caso

Presentamos el caso de una mujer de 73 años de edad con antecedentes de diabetes tipo 2, asma bronquial y adenocarcinoma de mama diagnosticado 8 años antes que fue tratado con quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia, sin datos de recidiva de la enfermedad.

Acudió a las urgencias de nuestro centro por traumatismo craneoencefálico y lumbar tras sufrir una caída en su domicilio. Según sus familiares, en las semanas previas había presentado inestabilidad de la marcha y al menos otros dos episodios de caídas. En las pruebas de neuroimagen no se observaron hallazgos significativos. Fue diagnosticada de fractura de L1 y dada de alta con tratamiento conservador.

En las dos semanas siguientes presentó de forma insidiosa confusión, lenguaje incoherente e inapropiado, así como aumento de la inestabilidad de la marcha. A dichos síntomas se asocia en los últimos días disnea de aparición subaguda, motivo por el cual acude de nuevo a urgencias.

A su llegada presentaba hipoxemia y en el análisis destacaba un dímero-D elevado. Se realizó una tomografía computarizada (TC) que objetivó múltiples defectos de repleción en arteria pulmonar y arterias lobares derechas en relación con tromboembolismo pulmonar (TEP). La paciente se encontraba estable a nivel cardiorrespiratorio, ingresando en nuestro servicio con tratamiento anticoagulante.

Tras 48 horas de ingreso, presentó un episodio agudo de deterioro del nivel de consciencia consistente en estupor, hemiplejía, hemianopsia y reflejo cutáneo-plantar extensor derechos. Inicialmente se interpretó su cuadro como una hemorragia intracraneal secundaria al tratamiento anticoagulante. Se realizó una TC de cráneo urgente, observándose varias lesiones hipodensas mal definidas de localización frontoparietal izquierda parasagital así como interhemisférica en cuerpo calloso, con afectación de rodilla y espleno. Tras la administración de contraste se observó captación patológica a dichos niveles. Dado su antecedente oncológico, la paciente recibió tratamiento con corticoides a dosis altas, con buena respuesta y desaparición de la focalidad neurológica, aunque persistió un cierto grado de desorientación leve.

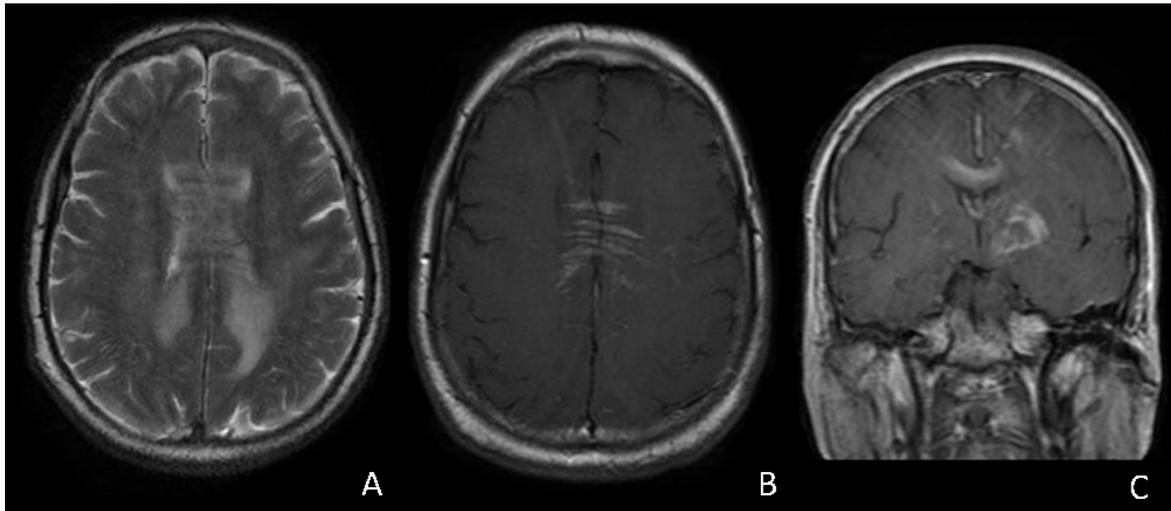


Figura 1: T2 axial (A): hiperintensidad del cuerpo calloso. T1 axial (B) y coronal (C): realce marcado del cuerpo calloso, ganglios basales y lóbulo frontal izquierdo.

Una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral evidenció varias áreas de alteración de la señal que afectaban al cuerpo y esplenio del cuerpo calloso, así como a ganglios de la base izquierdos y región frontal bilateral, con aumento de señal en secuencia T2 y FLAIR e isointensa en T1. Tras la administración de contraste intravenoso se observó captación patológica en región frontal bilateral, cuerpo y vertiente posterior del esplenio del cuerpo calloso, ganglios de la base izquierdos y vertiente anterior del pedúnculo cerebral izquierdo. No presentó restricción significativa de la difusión. En el estudio vascular no se observaron datos de isquemia aguda y no se evidenciaron alteraciones vasculares a nivel del polígono de Willis ni de troncos supraaórticos. Se descartó la presencia de sangre en parénquima. El estudio espectroscópico mostró un pico anormal de lípidos y otro de lactato, incremento de colina y disminución de N-acetil aspartato (NAA). Estos hallazgos, en ausencia de necrosis y sumados a una hipovascularización en secuencia de perfusión tumoral, son altamente sugestivos de un linfoma cerebral primario multifocal.

La serología de VIH fue negativa. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró hiperproteinorraquia (60 mg/dL), 9 células/mm³ y microscópicamente se observaron linfocitos de aspecto maduro junto con alguno aislado de aspecto semimaduro. Se realizó citometría de flujo del LCR, con resultado negativo.

Los corticoesteroides fueron suspendidos temporalmente de manera progresiva para la realización de una biopsia cerebral, con empeoramiento clínico tras la retirada completa de los mismos. Presentó un nuevo episodio de deterioro del nivel de consciencia con reaparición de la focalidad neurológica, por lo que se decidió

reintroducir el tratamiento a la mínima dosis posible.

Se realizó una biopsia de una de las lesiones frontales. El análisis anatomopatológico mostró proliferación tumoral linfoide, células con evidentes atipias y mitosis. Con técnicas inmunohistoquímicas se demostró positividad para CD20 con celularidad T acompañante, así como positividad para BCL6 y MUM1, siendo CD10 negativo. Estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de linfoma B de células grandes no centrogerminal.

La respuesta a la reintroducción del tratamiento esteroideo fue escasa, sufriendo la paciente un marcado deterioro clínico posteriormente. Falleció finalmente tres semanas después.

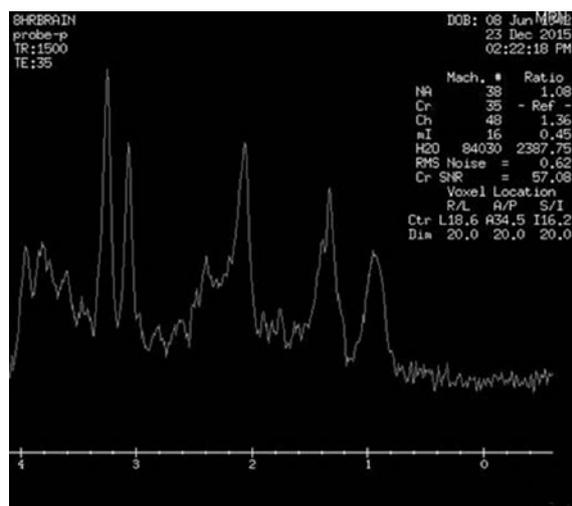


Figura 2: Espectroscopia de 1H-RMN: pico anormal de lípidos y de lactato, incremento de colina y disminución de NAA.

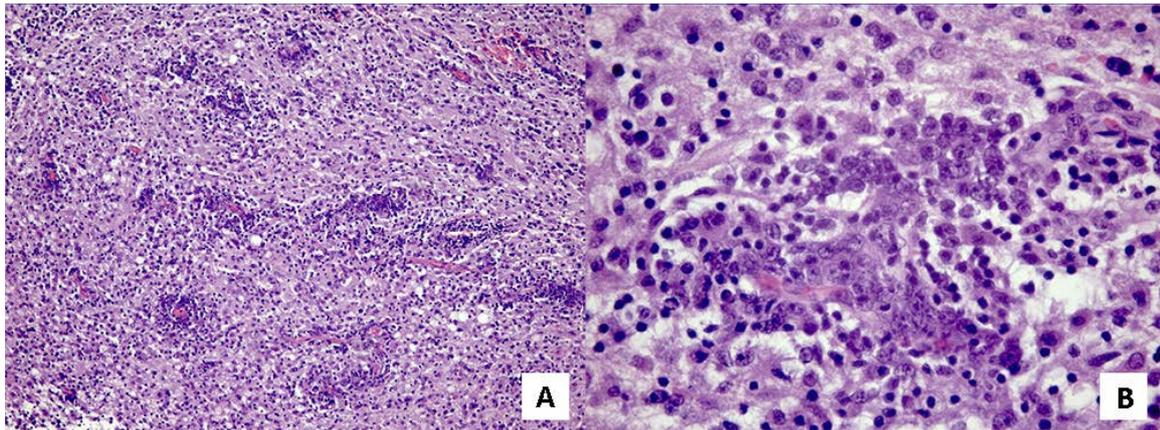


Figura 3: Proliferación en sábana de linfocitos atípicos de citoplasma amplios (A) con infiltrado inflamatorio acompañante y nucléolos evidentes (B). HE.

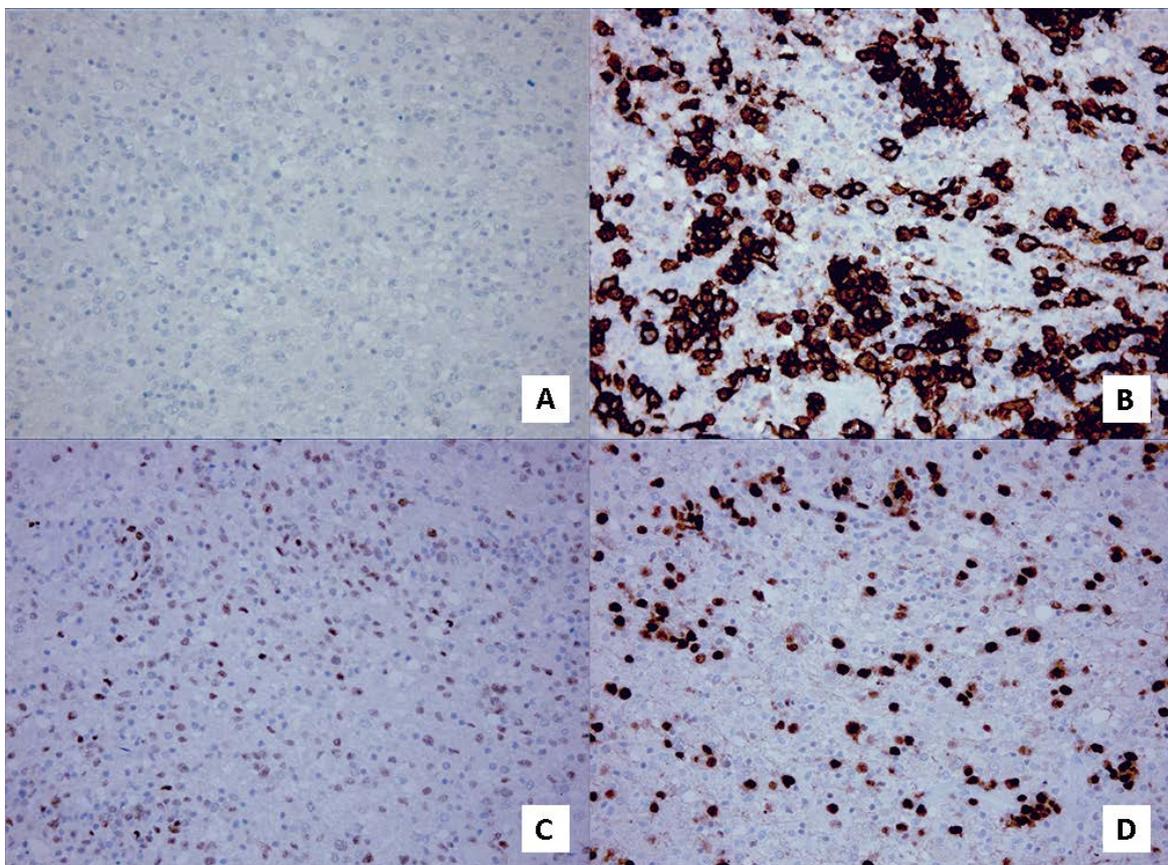


Figura 4: Estas células muestran negatividad para CD10 (A), con inmunorreactividad de membrana para CD 20 (B), BCL6 (C) y MUM1 (D).

Discusión

En el caso que exponemos, la paciente había presentado una clínica insidiosa consistente en inestabilidad de la marcha y caídas a lo largo de las semanas previas al ingreso, con una TC de cráneo en la que no se hallaron alteraciones tan solo quince días antes. Finalmente acude por disnea como manifestación clínica de un TEP. El episodio de deterioro neurológico agudo que sufrió tras comenzar el tratamiento anticoagulante hizo que su

cuadro fuera interpretado en un primer momento como una hemorragia intracraneal. El estudio de TC craneal urgente mostró lesiones hipodensas diseminadas, que sumadas a los antecedentes oncológicos sugirieron la presencia de metástasis cerebrales de un adenocarcinoma de mama. Este hecho retrasó el diagnóstico definitivo de la paciente.

Dada la ausencia de datos de inmunodeficiencia, la sospecha de LPSNC no toma auténtica relevancia

hasta la realización de la RMN. Las lesiones múltiples hiperintensas en T2 e isointensas en T1 son compatibles con un linfoma cerebral multifocal. Es infrecuente encontrar hemorragia, calcificación o necrosis [5].

La ausencia de sangre en parénquima en el estudio descartó definitivamente la posibilidad de que el episodio neurológico agudo fuera expresión de una hemorragia intracraneal secundaria al tratamiento anticoagulante. La hemorragia intratumoral es relativamente común en otros tumores cerebrales, como el glioblastoma multiforme, pero es rara en el LPSNC. Sin embargo, la presencia de hemorragia intratumoral no permite descartar plenamente el diagnóstico de linfoma [15].

En este caso son de especial interés los resultados observados en el estudio espectroscópico, con un pico anormal de lípidos y de lactato, incremento de la colina y disminución del NAA. Estos hallazgos son un ejemplo representativo del patrón típico del LPSNC[12, 5].

El estudio del LCR generalmente muestra pleocitosis linfocítica leve e hiperproteinorraquia, como en este caso, así como disminución de los niveles de glucosa respecto a los séricos. El resultado positivo del análisis citológico puede ser diagnóstico y permite evitar la biopsia cerebral, pero la sensibilidad es baja. Se ha sugerido que la obtención de muestras de LCR seriadas o el empleo de técnicas como la citometría de flujo podrían aumentar el rendimiento de la prueba[2, 5]. La terapia corticoesteroides previa podría influir en la sensibilidad de la prueba, pues la mayoría de los pacientes ya han recibido dicho tratamiento antes de realizar el estudio[5]. También se ha propuesto que el estudio de la clonalidad del gen IgH mediante PCR en LCR podría aumentar la sensibilidad [4]. En la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo requiere el examen anatomopatológico de una muestra obtenida mediante estereotaxia [5].

Se ha sugerido la relación del virus de Epstein-Barr (EBV) con la patogenia del LPSNC, especialmente en pacientes inmunocomprometidos por infección por VIH, habiéndose hallado material genómico de EBV en lesiones tumorales de pacientes tanto inmunocomprometidos como inmunocompetentes, sobre todo en los primeros. Sin embargo, la etiopatogenia del LPSNC en los segundos y su relación con el EBV sigue siendo mucho más oscura [11].

El tratamiento actual se basa en la quimioterapia con metotrexato, a veces combinado con citarabina. También se emplea la radioterapia holocraneal, que generalmente solamente se recomienda en pacientes menores de 60 años, con menos riesgo de desarrollar efectos neurotóxicos [8].

Este caso pone de manifiesto la importancia de evitar el tratamiento corticoideo durante el manejo

inicial y el diagnóstico, pues la alta sensibilidad del tumor a la terapia esteroidea podría enmascarar el resultado del análisis anatomopatológico y provocar un falso negativo de la biopsia [8] y probablemente también del estudio citológico [5], que en este caso resultó negativo. No obstante, el tratamiento puede mejorar los síntomas debido a su efecto sobre el edema vasogénico peritumoral y posiblemente también por efecto antitumoral directo. En este caso, el gran deterioro que sufrió la paciente con la reducción y suspensión del tratamiento esteroideo obligó a mantenerlo a la mínima dosis posible clínicamente para la realización de la biopsia cerebral, la cual confirmó el diagnóstico.

Conclusiones

La presentación atípica de este caso retrasó la obtención del diagnóstico definitivo. El deterioro subagudo previo sufrido por la paciente había pasado desapercibido, no encontrándose alteraciones en una TC de cráneo realizada tan solo dos semanas antes (tras la caída que motivó la fractura lumbar). La aparición de un cuadro neurológico agudo coincidiendo con el inicio de la terapia anticoagulante para el TEP sugirió la posibilidad de una hemorragia intracraneal, la cual posteriormente quedó descartada mediante las pruebas de neuroimagen. Por último, el antecedente oncológico de la paciente y la ausencia de datos de inmunosupresión hicieron a priori más probable el diagnóstico de metástasis cerebrales múltiples, contribuyendo la introducción del tratamiento esteroideo a obstaculizar todavía más el proceso.

El caso presentado destaca la importancia de la RMN en el diagnóstico de esta patología y subraya la necesidad de sospechar esta patología incluso cuando no existan datos de inmunosupresión evidentes. Se debe evitar o minimizar en lo posible el uso de corticoides, que pueden reducir la sensibilidad de la biopsia.

Bibliography

1. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg.* 2000; 92: 261–6.
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1281–8.
3. Corn BW, Marcus SM, Topham A, Hauck W, Curran WJ. Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer.* 1997; 79: 2409–13.
4. Ekstein D, Ben-Yehuda D, Slyusarevsky E, Lossos A, Linetsky E, Siegal T. CSF analysis of IgH gene rearrangement in CNS lymphoma: relationship to the disease course. *J Neurol Sci.* 2006; 247: 39–46.
5. Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary

- central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005; 19: 689–703.
6. Gelabert-González M, Castro Bouzas D, Serramito-García R, Friero Dantas C, Aran Echabe E. Linfomas primarios del sistema nervioso central. *Neurología.* 2013; 28: 283–93.
 7. Hao D, DiFrancesco LM, Brasher PM, deMetz C, Fulton DS, DeAngelis LM, et al. Is primary CNS lymphoma really becoming more common? A population-based study of incidence, clinicopathological features and outcomes in Alberta from 1975 to 1996. *Ann Oncol.* 1999; 10: 65–70.
 8. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol.* 2015; 16: e322-332.
 9. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro-oncology.* 2006; 8: 27–37.
 10. Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2002; 95: 193–202.
 11. Krogh-Jensen M, Johansen P, D'Amore F. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent individuals: histology, Epstein-Barr virus genome, Ki-67 proliferation index, p53 and bcl-2 gene expression. *Leuk Lymphoma.* 1998; 30: 131–42.
 12. Majós C. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. *Radiología.* 2005; 47: 1–12.
 13. Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer.* 2002; 95: 1504–10
 14. O'Neill BP, Decker PA, Tieu C, Cerhan JR. The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.* 2013; 88: 997–1000.
 15. Sakata A, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Dodo T, et al. Primary central nervous system lymphoma: is absence of intratumoral hemorrhage a characteristic finding on MRI? *Radiol Oncol.* 2015; 49: 128–34.
 16. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer.* 2011; 105: 1414–8.