Linfoma primario del sistema nervioso central

El Linfoma primario del sistema nervioso central se define como un linfoma de células B con características morfológicas de linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG), pero que se asocia con un peor pronóstico.

Historia

Se podían denominar en el pasado como sarcomas de células reticuladas y microgliomas.

Epidemiología

Poco común ocupando menos del 3% de los tumores cerebrales [CBTRUS, 2011].

Se encuentran en un 7 % de autopsias de pacientes con linfoma sistémico (Jellinger y Radiaszkiewicz, 1976).

Se presenta con una incidencia significativamente mayor en la población de inmunodeprimidos aunque su incidencia ha aumentado en las últimas dos décadas en pacientes inmunocompetentes (Smith y col., 2002; Hormigo y DeAngelis, 2003; Chan y Wallace, 2004), probablemente debido a la mejoría de la imagen de diagnóstico y biopsia disponibles en los últimos años.

Etiología

Primario

Secundario en estadíos avanzados de la enfermedad sistémica.

Aunque existe controversia si la mayoría son primarios o secundarios

Clínica

Se debe de descartar en pacientes de edad avanzada que sufren uveítis (Silvana y col., 2009).

Pueden presentar afectación de multiples pares craneales

Anatomía patológica

Además de afectar el parénquima cerebral, pueden invadir leptomeninges, ojos y médula espinal.

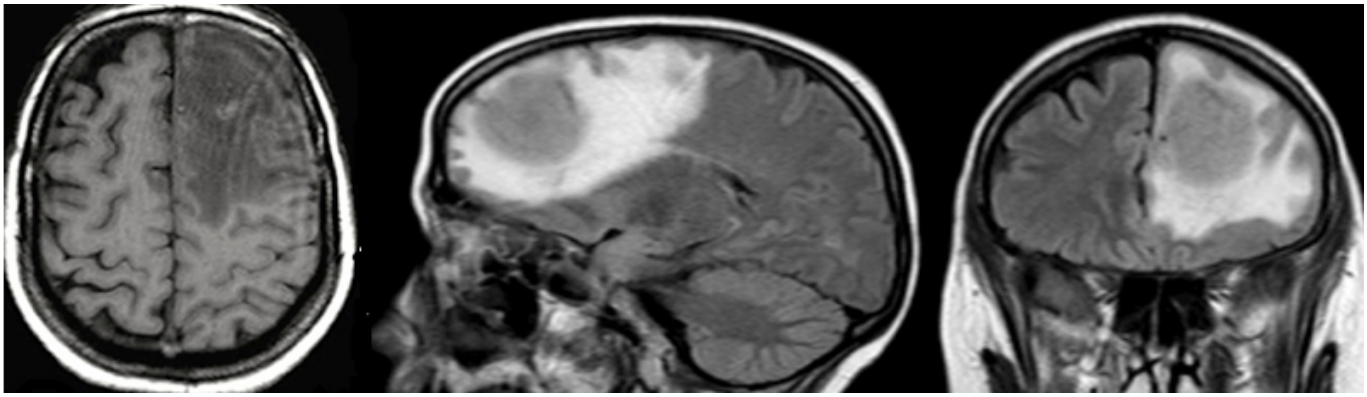
Los primarios y secundarios no presentan diferencias.

Diagnóstico

Altamente sospechoso con la presencia de uveitis

TAC: Lesiones que captan contraste de forma homogénea en sustancia gris

RM



El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia.

Pronóstico

Desfavorable lo cual ha estimulado ingentes esfuerzos para mejorar la terapia en recientes estudios clínicos, que abordan los diferentes regímenes de quimioterapia y radioterapia (Deckert y col., 2011).

A diferencia del linfoma sistémico, la remisión duradera es rara.

Tratamiento

Responden inicialmente muy bien a los esteroides.

El tratamiento estándar para el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), es la quimioterapia sistémica con o sin radioterapia holocraneal.

A diferencia del tratamiento de los demás tumores cerebrales, los esfuerzos por la resección no se recomiendan.

En el segundo análisis del Grupo de Estudio alemán LPSNC (un gran estudio aleatorizado de fase III que comprende 526 pacientes con LPSNC, la supervivencia libre de progresión (hazard ratio [HR]: 1,39, 95% intervalo de confianza [IC]: 1.10-1.74, p = .005) y la supervivencia global (HR: 1,33, IC 95%: 1.04-1.70, p = .024) fue significativamente menor en los pacientes biopsiados en comparación a los pacientes con resecciones totales o subtotales.

Esta diferencia en el resultado no fue debido a la edad o el estado funcional de Karnofsky (KPS).

Este análisis del ensayo más grande realizado hasta ahora desafía la idea tradicional de que la extensión de la resección no tiene impacto pronóstico en esta enfermedad. Por lo tanto Weller y col.,

proponen reconsiderar la afirmación de que los esfuerzos de resección debe ser desalentada, por lo menos si la resección parece segura, como ocurre a menudo en el tratamiento de lesiones únicas (Weller y col., 2012).

Mientras que el papel de la radioterapia para el tratamiento inicial es controvertido, los ensayos clínicos tratan de mejorar el índice terapéutico de esta modalidad.

Quimioterapia

Las vías de administración incluyen la vía intravenosa, intraocular, intraventricular o intra-arterial.

Múltiples estudios han descrito diferentes regímenes de metotrexato y se han utilizado técnicas para mejorar la administración local de fármacos.

Un reto importante en el manejo de pacientes sigue siendo la distribución de un tratamiento agresivo con la preservación de la función neurocognitiva.

Es importante llevar a cabo ensayos clínicos multicéntricos e incorporar medidas detalladas de toxicidad a largo plazo (Hashemi-Sadraei y col., 2010).

Bibliografía

CBTRUS (2011) http://www.cbtrus.org/2011-NPCR-SEER/WEB-0407-Report-3-3-2011.pdf (accedido el 11 agosto 2011).

Chan CC, Wallace DJ. Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. Cancer Control. 2004;11:285–295.

Deckert, M, A Engert, W Brück, A J M Ferreri, J Finke, G Illerhaus, W Klapper, et al. 2011. «Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma». Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K (Agosto 5). doi:10.1038/leu.2011.169. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21818113.

Hashemi-Sadraei, Nooshin, y David M Peereboom. 2010. «Chemotherapy in newly diagnosed primary central nervous system lymphoma». Therapeutic Advances in Medical Oncology 2 (4) (Julio): 273-292. doi:10.1177/1758834010365330.

Hormigo A, DeAngelis LM. Primary ocular lymphoma: clinical features, diagnosis and treatment. Clin Lymphoma. 2003;4:22–29.

Jellinger, K, y T Radiaszkiewicz. 1976. «Involvement of the central nervous system in malignant lymphomas». Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histology 370 (4) (Julio 21): 345-362.

Silvana, Guerriero, Lorenza Ciraci, y Domenico Santorsola. 2009. «Primary central nervous system lymphoma presenting as bilateral uveitis in an immunocompetent hepatitis C virus(+) patient: a case report». Cases Journal 2: 152. doi:10.1186/1757-1626-2-152.

Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA, Pe'er J. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Ophthalmology. 2002;109:1709–1716.

El tratamiento estándar para el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), es la quimioterapia sistémica con o sin radioterapia holocraneal.

A diferencia del tratamiento de los demás tumores cerebrales, los esfuerzos por la resección no se recomiendan.

En el segundo análisis del Grupo de Estudio alemán LPSNC (un gran estudio aleatorizado de fase III que comprende 526 pacientes con LPSNC, la supervivencia libre de progresión (hazard ratio [HR]: 1,39, 95% intervalo de confianza [IC]: 1.10-1.74, p = .005) y la supervivencia global (HR: 1,33, IC 95%: 1.04-1.70, p = .024) fue significativamente menor en los pacientes biopsiados en comparación a los pacientes con resecciones totales o subtotales.

Esta diferencia en el resultado no fue debido a la edad o el estado funcional de Karnofsky (KPS).

Este análisis del ensayo más grande realizado hasta ahora desafía la idea tradicional de que la extensión de la resección no tiene impacto pronóstico en esta enfermedad. Por lo tanto Weller y col., proponen reconsiderar la afirmación de que los esfuerzos de resección debe ser desalentada, por lo menos si la resección parece segura, como ocurre a menudo en el tratamiento de lesiones únicas.

Weller, Michael, Peter Martus, Patrick Roth, Eckhard Thiel, and Agnieszka Korfel. 2012. “Surgery for Primary CNS Lymphoma? Challenging a Paradigm.” Neuro-Oncology 14 (12) (December 1): 1481–1484. doi:10.1093/neuonc/nos159.

Linfoma cerebral primario: revisión bibliográfica y experiencia en el Hospital de Navarra en los últimos 5 años (2000-2004)

Primary CNS Lymphoma: bibliographical review and experience at the Hospital of Navarre in the last 5 years (2000-2004)

I. Zazpe1, P. de Llano2, A. Gorosquieta3, T. Cabada4, T. Tuñón2, A. Vázquez1, J. Azcona1, A. Gallo-Ruiz1, E. Portillo1

1. Servicio de Neurocirugía. Hospital de Navarra. Pamplona. 2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona. 3. Servicio de Hematología. Hospital de Navarra. Pamplona. 4. Servicio de Radiología. Hospital de Navarra. Pamplona.

INTRODUCCIÓN El linfoma cerebral primario (PCNSL, “Primary CNS Lymphoma”) es un linfoma no Hodgkin agresivo que se origina en el cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal sin evidencia de linfoma en otra localización en el momento del diagnóstico 1.

Se trata de neoplasias originadas normalmente por células de tipo B y que resultan indistinguibles microscópica e inmunológicamente de los linfomas sistémicos no Hogdkin.

En contraposición, los linfomas cerebrales secundarios resultan de la extensión al Sistema Nervioso Central (SNC) de un linfoma sistémico.

Determinados tipos histológicos de linfoma sistémico, como el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico del manto y linfomas de determinadas localizaciones, como el anillo de Waldeyer, mama, testículos y médula ósea, tienen especial tropismo para extenderse al SNC, siendo estos linfomas secundarios los linfomas más frecuentes a nivel del SNC.

Se desconoce por qué el PCNSL se desarrolla primariamente en un órgano que carece de sistema

linfático.

Se han postulado diversas hipótesis como: que las células tumorales se originen en un órgano linfoide y posteriormente se asienten en el SNC por determinadas moléculas de adhesión, que dichas células sean sistemáticamente erradicadas por un sistema inmune intacto, pero quedasen relativamente protegidas en el interior del SNC, o que un proceso inflamatorio policlonal intracerebral progrese a una expansión monoclonal neoplásica.

Los PCNSL fueron descritos por primera vez por Bailey en 1929 como “sarcoma peritelial”.

Hasta hace tres décadas se trataba de una entidad muy poco frecuente; constituían el 1% de de los tumores cerebrales primarios y el 1% de los linfomas.

Sin embargo, el gran ascenso de incidencia que está experimentando esta patología en la actualidad y que aún no ha sido explicado, hace necesario la existencia de más estudios para conocer mejor la etiopatogenia de esta entidad.

Su incidencia se ha duplicado en las últimas dos décadas, constituyendo en la actualidad un 2% de los linfomas malignos y un 3% de los tumores primarios del SNC2.

Su incidencia aproximada es de 30 casos de PCNSL por millón de habitantes y año y se han convertido en el segundo tumor maligno cerebral más frecuente en USA, sólo por detrás de los gliomas2.

Este aumento de la incidencia en las últimas décadas pudo ser debido, en gran parte, a la epidemia de VIH. Sin embargo, en la actualidad parece haber disminuido entre los individuos VIH positivos gracias a los avances en la terapia antirretroviral y se ha triplicado entre los individuos inmunocompetentes mayores de 60 años sin conocerse aún el motivo2,3.

Afectan más frecuentemente a los varones con una ratio 1,5:1.

El pico de incidencia se sitúa en la sexta década de la vida, siendo de aparición más precoz en pacientes inmunodeprimidos (primera década en inmunodeficiencias congénitas y cuarta década en pacientes transplantados y con SIDA).

Si bien los PCNSL pueden afectar tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos, determinadas condiciones asociadas a inmunosupresión conllevan un mayor riesgo de padecer un linfoma primario del SNC, como:

– Conectivopatías autoinmunes: Lupus eritematoso sistémico (LES), S. Sjögren, artritis reumatoide (AR).

– Pacientes transplantados, síndromes de inmunodeficiencia congénitos (S. Wiskott-Aldrich) y SIDA. El riesgo de padecer un PCNSL en un individuo transplantado es 100 veces mayor que el de la población inmunocompetente, debido al desarrollo de potentes agentes inmunosupresores para la prevención del rechazo en estos pacientes.

– Respecto al SIDA, la aparición de un PCNSL se da en los estadios de más severa inmunodepresión (CD4 <50/mm3)2.

– Infección por virus de Epstein-Barr4 (presente en las células tumorales en más del 95% de los casos en individuos inmunodeprimidos, frente a menos del 20% en inmunocompetentes).

Clínica

Pueden causar sintomatología clínica similar a cualquier otra lesión ocupante de espacio intracraneal. La forma clínica de debut más frecuente es la focalidad neurológica (50-80%). Otras formas de presentación clínica pueden ser: síntomas neuropsiquiátricos (20-30%), hipertensión intracraneal (10-20%) y crisis epilépticas (5-20%).

Pueden debutar con afectación ocular (uveítis o linfoma vítreo), la cual ocurre en alrededor de un 10% de los casos y puede anteceder a la afectación intracraneal5.

Debido a la tendencia de estos tumores a la invasión leptomeníngea, pueden producir déficit de múltiples pares craneales por meningitis carcinomatosa y clínica de compresión medular por afectación leptomeníngea a nivel espinal.

El tiempo medio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es de 2 meses.

Diagnóstico

Los PCNSL suelen presentarse más frecuentemente como lesiones intraparenquimatosas, en contraste con los linfomas secundarios que tienden a presentarse más frecuentemente con invasión leptomeníngea. Los linfomas primarios del SNC son supratentoriales en aproximadamente un 85% de los casos e infratentoriales en 15% de los casos.

Las localizaciones más frecuentes son los lóbulos frontales, los núcleos profundos de la base y a nivel periventricular.

Entre un 25 y un 50% de los pacientes pueden tener lesiones múltiples en el momento del diagnóstico; esta cifra puede alcanzar el 85% en individuos inmunodeprimidos.

Normalmente se presentan como lesiones hiperdensas que captan contraste (>90%) de forma homogénea (>70%), dando lugar en el tomografía computarizada (TC) a imágenes como “bolas de algodón volantes”.

En resonancia magnética nuclear (RMN) tienden a presentarse como lesiones isointensas o hipointensas en T2n6,7, en contacto con el espacio subaracnoideo y que se realzan con contraste8. Pueden presentar edema perilesional y efecto masa, normalmente menor que los gliomas malignos y las metástasis. Frecuentemente se hallan en contacto con la superficie del epéndimo o con las meninges, lo que unido a su tendencia a la captación homogénea de contraste puede dar lugar a un patrón “tipo meningioma”. A diferencia de los meningiomas, los linfomas no presentan calcificaciones y tienden a ser múltiples. Existe una tendencia a la resolución total o completa de las imágenes tras la administración de corticoides, por ello estos tumores han sido denominados “tumores fantasma” (“ghost tumors”)9.

EVALUACIÓN SISTÉMICA Todos los pacientes con diagnóstico o con sospecha diagnóstica de linfoma deben ser historiados, explorados y sometidos a test de laboratorio (incluida serología del virus de inmunodeficiencia humana¯VIH) para descartar la presencia de inmunosupresión. Asimismo debe descartarse la existencia de un linfoma sistémico, ya que los linfomas primarios del SNC son poco frecuentes y muchos pacientes con linfoma cerebral tienen un linfoma sistémico (linfoma cerebral secundario).

El examen incluirá idealmente: examen de nódulos linfáticos, examen de nódulos perihiliares y

pélvicos (TC toraco-abdomino-pélvico), analítica de sangre y orina, biopsia de médula ósea coxal y ecografía testicular en varones10.

Además todos los pacientes deben ser sometidos a un examen oftalmológico para descartar infiltración ocular, análisis de LCR (mediante punción lumbar si no existe efecto masa) para valorar posible infiltración leptomeníngea y RMN espinal para descartar infiltración a ese nivel11. Hasta en un tercio de los casos de PCNSL en pacientes inmunocompetentes pueden encontrarse células malignas en líquido cefalorraquídeo (LCR) tras punción lumbar11.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Las células neoplásicas son idénticas a las de los linfomas sistémicos. La mayoría son linfomas no Hodgkin de grado alto o intermedio de malignidad, de distribución perivascular y con marcadores de superficie de linfocitos tipo B12 . Excepcionalmente se han encontrado PCNSL originados a partir de células linfoides tipo T13 y casos de linfomas de bajo grado14.

Macroscópicamente se asemejan a los gliomas de alto grado, pueden tener carácter infiltrativo y zonas necróticas. Microscópicamente están constituidos por masas de células linfoides densamente pobladas, especialmente en el centro del tumor donde incluso llega a desaparecer la estructura del parénquima cerebral. Las células linfoides se disponen típicamente alrededor de los vasos (disposición perivascular) . Las células se asientan en los espacios de Virchow-Robin, donde separan las fibras de reticulina existentes a la vez que inducen la formación de nuevas fibras, dando lugar a múltiples anillos concéntricos de reticulina en los espacios perivasculares. Esta disposición se hace más evidente en la periferia del tumor, donde la densidad celular es menor. Aunque se trata de masas bien definidas, no es raro encontrar invasión tumoral más allá de los márgenes macroscópicos15. La necrosis coagulativa se da con mayor frecuencia en los casos asociados a inmunodepresión15.

GENÉTICA MOLECULAR En comparación con otros linfomas originados fuera del SNC, la biología molecular y la genética de los PCNSL no ha sido bien caracterizada16. Se desconoce con precisión el espectro mutacional de los oncogenes y genes supresores en el PCNSL17. Son pocos los estudios moleculares y de citogenética llevados a cabo en PCNSL18. Las pérdidas de material genético más frecuentes se sitúan en el cromosoma 6q18 y las ganancias más frecuentes a nivel de 12q18. Las ganancias cromosómicas son más frecuentes que las pérdidas18. Las pérdidas de material en la región cromosómica 6q se han relacionado con un peor pronóstico18. Asimismo se ha relacionado la metilación del promotor del gen del transportador del folato reducido con resistencia al metotrexate en PCNSL19. Algunos estudios han mostrado frecuentes anomalías (90%) e inactivación (40-60%) en el gen supresor p14, las cuales son infrecuentes en los linfomas sistémicos, lo cual sugiere un diferente mecanismo de carcinogénesis en los PCNSL y en los linfomas sistémicos20. El mecanismo etiopatogénico de los PCNSL también parece ser distinto en individuos inmunosuprimidos e inmunocompetentes21.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la corticoterapia, la quimioterapia y la radioterapia, puesto que se trata de tumores muy sensibles a estos tres tratamientos. Estos tumores responden bien inicialmente, pero recidivan al tiempo (hasta el 90% durante el primer año). La recidiva suele producirse dentro del SNC, pero, al contrario que en los gliomas, puede producirse a distancia del lugar de aparición inicial.

La biopsia estereotáctica es normalmente adecuada para el diagnóstico de estos tumores normalmente profundos22. Es conveniente realizar una biopsia precoz o retirar los corticoides previamente a la realización de una biopsia (excepto si existe riesgo de herniación cerebral) por la tendencia de estos tumores a producir remisiones con corticoides (“ghost tumors”)9. La resección

quirúrgica parcial o completa de estos tumores no cambia el pronóstico. La cirugía resectiva se realiza normalmente como forma de diagnóstico en caso de lesiones únicas accesibles quirúrgicamente, de las que normalmente no se sospechaba el diagnóstico de linfoma cerebral como primera opción diagnóstica o en casos de urgencia por gran efecto masa con herniación cerebral. La colocación de un sistema de acceso intraventricular con reservorio subcutáneo (Ommaya) para la administración de metotrexate (MTX) intraventricular forma parte del tratamiento de estos tumores y mejora el pronóstico23.

Se ha comprobado mayor supervivencia con tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia que con radioterapia sola y mejor pronóstico si, además de quimioterapia sistémica se emplea quimioterapia con MTX intraventricular mediante reservorio Ommaya y no simplemente intratecal (mediante punción lumbar)23. Gracias a este cambio en la línea de tratamiento la supervivencia media de estos pacientes se ha triplicado en la última década: de 1 año con radioterapia holocraneal a altas dosis a más de 3 años con los nuevos regímenes de tratamiento2, que además intentan minimizar al máximo la neurotoxicidad. Los fármacos quimioterápicos utilizados deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), como el MTX , la ciclofosfamida y el AraC24. Los protocolos estándar de tratamiento actual de los linfomas cerebrales primarios asocian altas dosis de MTX y radioterapia holocraneal25,26. Se basan, con más o menos variaciones, en el protocolo establecido por DeAngelis27,28 que es el utilizado en nuestro centro y que resumimos a continuación.

Tras la confirmación diagnóstica por biopsia y la colocación de un reservorio Ommaya, se instaura tratamiento con corticoides. Se inicia tratamiento quimioterápico con metotrexate iv (vía eficaz para el tratamiento de la afectación intraparenquimatosa) e intraventricular a través del reservorio Ommaya (vía eficaz para el tratamiento de la afectación meníngea). Es importante administrar el tratamiento quimioterápico con MTX29 antes de proceder al tratamiento radioterápico porque esta secuencia de administración minimiza los riesgos de leucoencefalopatía y neurotoxicidad tardía (deterioro cognitivo y ataxia) de la radioterapia asociada a MTX30. Se ha comprobado mayor deterioro cognitivo en los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia, que en aquéllos tratados únicamente con quimioterapia31. Dicha neurotoxicidad parece ser mayor en individuos mayores de 60 años (grupo de pacientes frecuentemente afectado por linfoma cerebral primario)32. Por ello, se están llevando a cabo ensayos clínicos de regímenes de poliquimioterapia complementarios al metotrexate a altas dosis33,34 (topotecan35, temozolamida, rituximab intratecal36…) sin radioterapia para estos pacientes37-39. Para los pacientes menores de 60 años, el tratamiento de consolidación de elección sería la radioterapia holocraneal39,40, ya que el retraso del tratamiento radioterápico podría conllevar un peor control de la enfermedad en estos pacientes más jóvenes32. La dosis estándar de radiación holocraneal es de 45 Gy. Aquellos pacientes con linfoma intraocular deben recibir entre 30 y 40 Gy de radiación intraocular37. Las dosis suelen ser menores que para otros tumores cerebrales. No se recomienda radiación profiláctica espinal, excepto en los raros casos de linfoma intramedular. Se ha descrito neurotoxicidad para dosis totales superiores a 36 Gy y dosis diarias fraccionadas superiores a 1,8 Gy40. Con todo las dosis suelen ser menores que para otros tumores cerebrales. Tres semanas tras concluir la radioterapia se instaura tratamiento quimioterápico con altas dosis de AraC iv.

El tratamiento del PCNSL plantea numerosas controversias en la actualidad, tales como el papel de la radioterapia y de la quimioterapia intratecal, la dosis y el momento de administración de la radioterapia y la protocolización de distintas pautas de tratamiento en función de la edad del paciente. Para resolver éstas y otras cuestiones se precisa ahondar en el estudio del PCNSL y la realización de potentes ensayos clínicos40,34

PRONÓSTICO

El pronóstico de los linfomas primarios de SNC es peor que el de los linfomas sistémicos41. La supervivencia media sin tratamiento es de 1,8-3,3 meses tras el diagnóstico. Con radioterapia, la supervivencia media es de 10 meses39 y con la adición de quimioterapia y MTX intratecal se consigue una tasa de respuesta inicial del 85% y las recurrencias suelen aparecer entre los 15 y 45 meses del tratamiento. En general, la supervivencia es mayor que en los gliomas de alto grado.

Entre los factores de mejor pronóstico se encuentran: lesión intracraneal única, ausencia de tumor meníngeo o periventricular, ausencia de inmunodeficiencia, edad menor de 60 años, Karnofsky superior a 70 y tratamiento radioterápico combinado con quimioterapia (antraciclinas y metotrexate). Se ha relacionado con peor pronóstico la resección quirúrgica parcial, los niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa, la hiperproteinorraquia y la afectación de estructuras cerebrales profundas42. No se ha demostrado valor pronóstico del subtipo histológico ni de los marcadores de proliferación. Se han relacionado las pérdidas en 6q con un peor pronóstico18. Se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre la expresión del antígeno bcl-6 y una mayor supervivencia en pacientes afectos de PCNSL43. Ninguna de las clasificaciones existentes de los linfomas sistémicos incluye específicamente a los linfomas primarios del SNC y no existe una clasificación específica de los mismos. Una clasificación basada en características genéticas (marcadores pronósticos), podría tener utilidad clínica en cuanto a pronóstico y tratamiento44,45.

LINFOMA PRIMARIO DE SNC Y SIDA Los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) son tumores agresivos tanto en pacientes con SIDA como en personas no infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Entre 1980 y 1989 la frecuencia de estas neoplasias se incrementó 9 veces, con una incidencia absoluta de 4,7 casos/1.000 personas/año en pacientes con SIDA. Suelen aparecer en fases avanzadas de la enfermedad (CD4<200/µl, estadio C3). Estos enfermos tienen un riesgo 2.600 veces mayor de padecer esta complicación en comparación con la población general. A partir de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, se ha modificado la historia natural de los linfomas no hodgkinianos (LNH) asociados con el SIDA, comprobándose una disminución en la incidencia de los LPSNC. Son tumores que muestran una fuerte asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB) y representan el 15% de todos LNH que se observan en los pacientes con SIDA, en comparación con el 1% en aquellos no infectados por el VIH-1.

Su incidencia oscila entre el 3 y el 4% de los casos infectados por VIH y constituye la neoplasia que con mayor frecuencia compromete el SNC por lo que se la incluye entre las patologías marcadoras del SIDA. La edad media de aparición son 39 años y el 90% de los casos son varones. Se trata de tumores de gran malignidad y multicéntricos, que muestran predilección por la localización en ganglios basales, cuerpo calloso, tálamo, sustancia blanca periventricular y región subependimaria. Los tipos histológicos predominantes no difieren de los observados en los inmunocompetentes, predominando los tumores de células grandes, inmunoblásticos y centroblásticos, cuyas células contienen el genoma del VEB, lo cual no sucede en otros linfomas sistémicos asociados a SIDA.

Difieren en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento respecto a los PCNSL en pacientes inmunocompetentes. Los linfomas primarios del SNC en pacientes con SIDA presentan más frecuentemente necrosis central y captación de contraste en anillo, lo que plantea el diagnóstico diferencial con toxoplasmosis cerebral46,47. La presencia de una lesión única sugiere más el diagnóstico de linfoma, mientras que la presencia de un número de lesiones superior a 4 hace que este diagnóstico sea más improbable. La toxoplasmosis cerebral se caracteriza por la presencia de una o más frecuentemente varias lesiones hipodensas que captan contraste en anillo y se acompañan de edema y de efecto masa. Las localizaciones más frecuentes son los ganglios de la base y los lóbulos frontoparietales. Aunque los hallazgos radiológicos de la toxoplasmosis cerebral son inespecíficos, la toxoplasmosis es la primera causa de lesiones ocupacionales intracraneales en pacientes con SIDA. La mayoría de los pacientes afectos de toxoplasmosis cerebral poseen serología

positiva antitoxoplasma, siendo poco frecuente el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral con serología negativa (menos del 20% de los casos). Aunque el diagnóstico definitivo de toxoplasmosis requiere la realización de una biopsia cerebral, ésta no está indicada como método diagnóstico inicial. En los centros que lo dispongan el PET-FDG48 (Positron Emision Tomography-fluorodeoxiglucosa), el Talio-201-SPECT (Single Photon Emision Computed Tomography) y la espectroscopia pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de lesiones cerebrales en pacientes con SIDA. Asimismo la detección mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) diferencial de ADN de VEB en LCR de pacientes con SIDA tiene elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de linfoma primario del SNC en estos pacientes49,50. En todo paciente VIH (+) en el que se objetiven lesiones cerebrales múltiples que capten contraste el primer diagnóstico de presunción es de enfermedad por Toxoplasma gondii y el paciente debe recibir tratamiento empírico antitoxoplasma y dexametasona para el edema cerebral. La biopsia cerebral queda reservada para aquellos casos que no respondan al tratamiento empírico administrado durante 10-14 días, a no ser que otros estudios, como la PCR de LCR o el SPECT, mostrasen suficiente evidencia diagnóstica.

En los casos afectos de SIDA el pronóstico de los PCNSL es peor51,52. El tratamiento activo antirretroviral (TARGA) de la infección VIH ayuda a prolongar la supervivencia53. La supervivencia media sin tratamiento es de 3-6 meses y de 13 meses con tratamiento. Esta supervivencia acortadada se debe normalmente a infecciones oportunistas.

En conclusión, si bien la biopsia cerebral estereotáxica y el estudio histológico son necesarios para el diagnóstico definitivo de estos tumores y la implementación de una terapia adecuada, las técnicas no invasivas como la SPECT y la RM con espectroscopia pueden ayudar al diagnóstico precoz evitando el rápido deterioro clínico que caracteriza a estos pacientes. Del mismo modo, la fuerte asociación del VEB con la patogenia de estos tumores obliga a incluir la detección del genoma de este virus en LCR y tejido cerebral en el algoritmo de diagnóstico de las masas cerebrales ocupantes en pacientes con enfermedad VIH/SIDA avanzada.

CONCLUSIONES El PCNSL es un tipo de linfoma no Hodgkin poco frecuente, cuya incidencia ha sufrido un gran aumento en los últimos 30 años. Al contrario que los linfomas no Hodgkin sistémicos extranodales, tiene una pobre respuesta al tratamiento. Sin embargo, el cambio en los regímenes de tratamiento, basados en la quimioterapia con metotrexate y la radioterapia holocraneal, ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. Desgraciadamente, la neurotoxicidad asociada a este tratamiento es muy elevada, especialmente en los pacientes mayores de 60 años. A pesar del progreso en el tratamiento de los PCNSL, existen aún numerosas controversias como la dosis y frecuencia óptimas de aplicación del metotrexate, el tratamiento de las recidivas54 y el establecimiento de protocolos de tratamiento más adecuados para cada edad. Estas cuestiones han propiciado la realización de diversos estudios clínicos buscando el modo de intensificar el tratamiento quimioterápico, limitar el uso de la radioterapia y disminuir así la potencial neurotoxicidad55. Los estudios de biología molecular buscan posibles oncogenes con valor pronóstico en el PCNSL, que ayudarían a desarrollar esquemas de tratamiento en función del riesgo de recidiva44. Una clasificación basada en características genéticas (marcadores pronósticos), podría tener utilidad clínica en cuanto a pronóstico y tratamiento45.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh AD, Lewis H, Schachat AP. Primary lymphoma of the central nervous system. Ofthalmol Clin North Am 2005; 18: 199-207.

2. Batara JF, Grossman SA. Primary central nervous system lymphomas. Curr Opin Neurol 2003; 16: 671-675.

3. Hao D, DiFrancesco LM, Brasher P.M, 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.

4. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, Seilhean D, Michiels JF, Brousset P et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French study group for HIV-associated tumors. Hum Pathol 1997; 28: 367-374.

5. Levy-Clarke GA, Chan CC, Nussenblatt RB. Diagnosis and management of primary intraocular lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 739-749. 6. 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: 329-340.

7. 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: 1319-1326.

8. 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: 169-177.

9. Vaquero J, Martinez R, Rossi E, Lopez R. Primary Cerebral Lymphoma: the ”Ghost Tumor”. J Neurosurg 1984; 60: 174-176. 10. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery (4th. Ed.). Greenberg Graphics, Lakeland, 1997; 294-297.

11. Howard A, Fine MD, Mayer RJ. Primary Central Nervous System Lymphoma. Ann Intern Med 1993; 119: 1093-1104.

12. Kleihues P, Cavenee WK. Tumours of the Nervous System. Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2000; 198-203. 13. Shenkier TN, Blay JY, O´Neill BP, Poortmans P, Thiel E, Jahnke K et al. PCNSL of T-cell origin: a descriptive analysis from the international PCNSL collaborative group. J Clin Oncol 2005; 23: 2233-2239.

14. Jahnke K, Thiel E, Schiling A, Herrlinger U, Weller M, Coupland SE et al. Low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. Br J Haematol 2005; 128: 616-624.

15. Guinto G, Felix I, Arechiga N, Arteaga V, Kovacs K. PCNSL in immunocompetent patients. Histol Histopathol 2004; 19: 963-972.

16. Nakamura M, Shimada K, Ishida E, Konishi N. Histopathology, patogénesis and molecular genetics in PCNSL. Histol Histopathol 2004; 19: 211-219. 17. Paulus W, Jellinger K, Morgello S. Malignant lymphomas. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Ed. by Kleihuis and P. Cavenee WK. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 1997; 154-159.

18. Rickert CH, Dockhorn-Dworniczak B, Simon R, Paulus W. Chromosomal imbalances in Primary Lymphomas of the Central Nervous System. Am J Pathology 1999; 155: 1445-1451.

19. Ferreri AJ, Dell´Oro S, Capello D, Ponzoni M, Iuzzolino P, Rossi D et al. Aberrant methylation in the promoter region of the reduced folate carrier gene is a potencial mechanism of resistance to methotrexate in PCNSL. Br J Haematol 2004; 126:657-664.

20. Zhang SJ, Endo S, Saito T, Kuono M, Kuroiwa T, Washiyama K et al. Primary malignant lymphoma of the brain: frequent abnormalities and inactivation of p14 tumor suppressor gene. Cancer Sci 2005; 96: 38-41.

21. Julien S, Radosavljevic M, Labouret N, Camilleri-Broet S, Davi F, Raphael M et al. AIDS primary central nervous system lymphoma: molecular analysis of the expressed VH genes and possible implications for lymphomagenesis. J Immunol 1999; 162: 1551-1558.

22. Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T. Clinical features and diagnosis of PCNSL. Hematol Oncol Clin North Am 2005; 19: 689-703.

23. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined Modality Therapy for Primary CNS Lymphomas. J Clin Oncol 1992; 10: 635-643.

24. Plotkin SR, Batchelor TT. Primary nervous system lymphoma. Lancet Oncol 2001; 2: 354-365.

25. Hoang-Xuan K, Camilleri-Broet S, Soussain C. Recent advances in primary CNS lymphoma. Curr Opin Oncol 2004; 16: 601-606.

26. Yamanaka R, Tanaka R. Advances for the treatment of primary central nervous system lymphoma (review). Oncol Rep 2004; 12: 563-568.

27. Shenkier TN, Blay JY, O´Neill BP, Poortmans P, Thiel E, Jahnke K et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. J Clin Oncol 2005; 23: 2233-2239.

28. DeAngelis LM, Yahalom J. Primary central nervous system lymphoma. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2233-2242.

29. Batchelor TT, 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: 1044-1049.

30. McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, Kraemer DF, Lacy CA, Crossen JR et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. Neurosurgery 2000; 46: 51-60.

31. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler H, Glass A, Abrey LE. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. Neurology 2004; 62: 532-533.

32. Deangelis LM, Hormigo A. Treatment of primary central nervous system lymphoma. Semin Oncol 2004; 31: 684-692.

33. Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herrlinger U, Schmittel A et al: on the behalf of the German Primary central Nervous System Lymphoma Study Group (G-PCNSL-SG). High-dose methotrexae toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. Ann Oncol 2005; 16: 445-449.

34. Hoang-Xuan K, Camilleri-Broet S, Soussain C. Recent advances in primary CNS lymphoma. Curr Opin Oncol 2004; 16: 601-606.

35. Fisher L, Thiel E, Klasen HA, Kirchen H, Jahnke K, Korfel A. Response of relapsed or refractory PCNSL to topotecan. Neurology 2004; 62: 1885-1887.

36. Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for PCNSL with a combination

of rituximab and temozolamide. Neurology 2005; 64: 934.

37. Lauren A, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol 2000; 18: 3144-3150.

38. Singh AD, Lewis H, Schachat AP. Primary lymphoma of the central nervous system. Ofthalmol Clin North Am 2005; 18: 199-207.

39. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 1507-1513.

40. Herrlinger U, Korfel A, Hebart H, Schlegel U, Plasswilm L, Illerhaus G et al. Meeting report: primary central nervous system lymphoma: standards of care and future perspectives. Onkologie 2005; 28: 109-111.

41. Kasalon YL, Ambinder RF. AIDS-related PCNSL. Hematol-Oncol-Clin North Am 2005; 19: 665-687.

42. Ferreri AJM, Blay J-Y, 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: 266-272.

43. 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: 1063-1069.

44. Ferreri AJ, Reni M. Establishing a prognostic score for primary CNS lymphomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 303-304.

45. Yamanaka R, Akutagawa S, Taguchi F, Yajima N, Tsuchiya N, Uzuka T et al. selection of surrogate marker genes in PCNSL for radio-chemotherapy by DNA array analysis. Int J Oncol 2003; 23: 913-923.

46. Ruiz A, Post MJD, Bundschu C, Ganz WI, Georgiou M. Primary central nervous system lymphoma in patients with AIDS. Neuroimaging Clin N Am 1997; 7: 281-296.

47. Berger JR. Mass lesions of the brain in AIDS: the dilemmas of distinguishing toxoplasmosis from primary CNS lymphoma. AJNR Am J Neuroradiol 2003; 24: 554-555.

48. Hoffman JM, Waskin HA, Schiffer T, Hanson MW, Gray L, Rosenfeld S et al. FDG-PET in differenciating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. J Nucl Med 1993; 34: 567-575.

49. Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, Cingolani A, Murri R, Di Giuda D et al. Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 1999; 17: 554-560.

50. Ivers LC, Kim AY, Sax PE. Predictive value of PCR of CSF for detection of EBV to establish the diagnosis of HIV-related PCNSL. Clin Infect Dis 2004; 38: 1629-1632.

51. Corti M, Villafone F, Trione N, Schtirbu R, Yampolsky C, Narbaitz M. PCNSL in AIDS patients. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 313-314. 52. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, DeGraaff B, Grulich AE, Bryant M et al. HIV-related PCNSL: factors influencing survival in 111 patients. Cancer 2004; 100:

2627-2636.

53. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with PCNSL. AIDS 2003; 17: 1787-1793. 54. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB et al. Treatment of relapsed PCNSL with high-dose methotrexate. Clin Cancer Res 2004; 10: 5643-5646.

55. Gavrilovic IT, Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. Curr Oncol Rep 2004; 6: 388-395.

From:
http://www.neurocirugiacontemporanea.com/ - **Neurocirugía Contemporánea ISSN 1988-2661**

Permanent link:
http://www.neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=linfoma_primario_del_sistema_nervioso_central

Last update: **2019/09/26 22:31**