

Artículo original

## LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES: NUESTRA EXPERIENCIA

Augusto Gonzalvo<sup>1</sup>, Diego Hernández<sup>1</sup>, Juan Zaloff Dakoff<sup>1</sup>, Matteo Baccanelli<sup>1</sup>, Roberto Rosler<sup>1</sup>, Marcelo Pietrani<sup>2</sup>, Silvia Christiansen<sup>3</sup>, Mabel Sardi<sup>4</sup>, Francisco Eleta<sup>2</sup>, Alejandra Rabadán<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Neurocirugía; <sup>2</sup>Servicio de Diagnóstico por Imágenes; <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>4</sup>Servicio de Terapia Radiante. Hospital Italiano de Buenos Aires.

### RESUMEN

**Objetivo.** Presentar 5 casos de linfomas primarios del sistema nervioso central. (LPS) en pacientes inmunocompetentes.

**Método.** Se consideraron estas variables: presentación clínica, Karnofsky preoperatorio, topografía y multiplicidad lesional, confirmación histopatológica (cirugía versus biopsia) y sobrevida.

**Resultados.** Cuatro pacientes presentaron un foco neurológico y uno un síndrome depresivo; todos presentaron un Karnofsky > de 70. Las imágenes mostraron cuatro lesiones supratentoriales y una cerebelosa, todas bien delimitadas y captando homogéneamente el contraste; tres se resecaron, dos se biopsiaron estereotácticamente. El tratamiento se realizó con metotrexate aplicando radioterapia conformada en las recaídas. A largo plazo un paciente vive libre de enfermedad, tres con enfermedad y uno falleció al cuarto mes.

**Conclusión.** Los LPS no presentan características clínicoimagenológicas particulares para diferenciarlos de otros tumores pero su incidencia en aumento y el peor pronóstico asociado a la resección parcial versus biopsia estereotáctica, hace importante considerarlos como diagnóstico diferencial al evaluar pacientes con masa expansiva intracerebral.

**Palabras clave:** biopsia estereotáctica, linfoma primario del sistema nervioso central, paciente inmunocompetente, tumor cerebral.

### INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPS) se definen como linfomas malignos extranodales que aparecen en el sistema nervioso central (SNC) en ausencia de enfermedad sistémica al momento del diagnóstico. El compromiso aislado de las meninges y de los ojos también es considerado como LPS<sup>1</sup>.

Los LPS constituyeron hasta la década del 70 una entidad que, debido a su escasa frecuencia y a la dificultad para caracterizarlo con los métodos de imágenes disponibles en ese momento, se

presentaban como una curiosidad clínica sin un mayor impacto epidemiológico.

El advenimiento de la epidemia del SIDA, las terapias inmunosupresoras y el aumento de la frecuencia de LPS en pacientes inmunocompetentes, junto a la generalización del uso de la resonancia magnética (IRM) para el estudio del SNC, ha aumentado la cantidad de casos diagnosticados con la consiguiente aplicación de nuevos protocolos de tratamiento basados en la quimioterapia<sup>2-6</sup>.

Estos tumores representan menos del 2% de las neoplasias intracraneales y del 0,7 al 1,7% de los linfomas no Hodgkin. En su gran mayoría (96,4%) se trata de linfomas no Hodgkin de células B y el promedio de edad de aparición es de 61 años, con predominio masculino<sup>3-6</sup>.

El objetivo del presente trabajo es comunicar nuestra experiencia en el manejo global de esta patología en un grupo de pacientes inmunocompetentes, analizando las dificultades asociadas a su presunción diagnóstica y el método para obtener la confirmación histopatológica mediante biopsia estereotáctica o resección quirúrgica ya que este punto impacta directamente sobre el pronóstico de la enfermedad<sup>7,8</sup>.

### MATERIAL Y MÉTODO

Desde febrero de 2000 a julio de 2002 fueron diagnosticados cinco pacientes sin déficit inmunitario portadores de LPS y tratados en nuestra institución. Fueron 4 mujeres y 1 varón con un rango de edad de 65 a 80, con una mediana de 68 años. En todos los casos se analizaron las siguientes variables: historia personal y familiar de cáncer, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, HIV, terapias inmunosupresoras, síntomas y signos de presentación de la enfermedad, estado neurológico medido según la escala de Karnofsky (KPS) al momento del diagnóstico, características de las lesiones en IRM (localización, tamaño, captación de contraste, edema y necrosis intratumoral), método de diagnóstico/tratamiento inicial (cirugía/biopsia estereotáctica), examen histológico de las lesiones, screening oncológico para descartar otras neoplasias –tomografía computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso– y tratamiento y supervivencia desde el diagnóstico.

La cirugía se realizó a cielo abierto mediante craneotomía y microcirugía (3 casos) o en caso de lesiones profundas o múltiples por biopsia estereotáctica.

Todas las muestras se procesaron para microscopía previa fijación en formol al 10%; se

realizaron cortes de inclusión en parafina teñidos con hematoxilina-eosina y estudios inmunohistoquímicos para antígeno común leucocitario y CD20 (marcador de la población B) y CD45RO (marcador de la población T). En todos los casos se llevó a cabo una estadificación luego del diagnóstico mediante IRM craneoespinal, lámpara de hendidura y punción de la médula ósea.

El protocolo de tratamiento utilizado para 3 de los pacientes consistió en la aplicación de quimioterapia (QT) con metotrexate a una dosis de 7 gr/m<sup>2</sup> durante seis ciclos y rescates con leucovorina. Las recaídas se trataron con radioterapia estereotácticamente conformada (RT) con dosis comprendidas entre 3.600 y 5.200 cg (Fig. 1).

De los dos pacientes restantes, en uno no se indicó quimioterapia a causa de una disfunción renal, realizándose únicamente radioterapia (caso 3). En una paciente (caso 5) se realizó una radiocirugía por una nueva recaída 15 meses después de finalizado el tratamiento radiante.

### RESULTADOS

La sintomatología de presentación fue la de déficit focal neurológico en 4 pacientes (tres casos de déficit motor y uno de síndrome cerebeloso) y síntomas psiquiátricos (depresión) en el restante.

Ninguno de los pacientes presentó serología positiva para HIV o algún otro tipo de inmunosupresión ni historia previa de neoplasias malignas. El KPS al momento del diagnóstico fue igual o mayor de 70% en todos los casos.

La presencia de lesiones múltiples fue observada en un caso. En cuatro pacientes las lesiones presentaron ubicación supratentorial y en uno el tumor se localizó en un hemisferio cerebeloso. Todas las lesiones presentaron bordes bien delimitados y captación homogénea de contraste, obser-

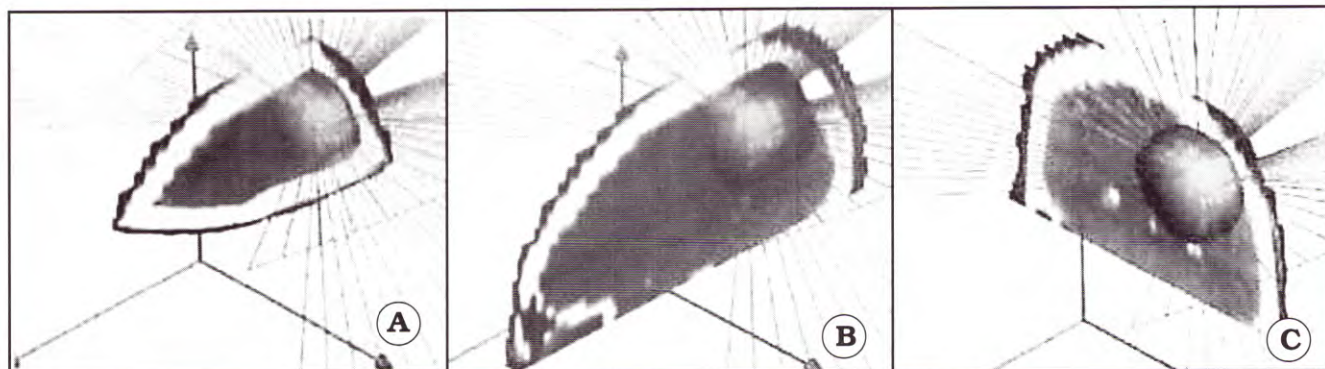


Fig. 1. Tratamiento conformado tridimensional radiante (caso 4). A. Ubicación espacial de la lesión. B. Imagen 3D sobre corte parasagital. C. Imagen 3D sobre corte coronal

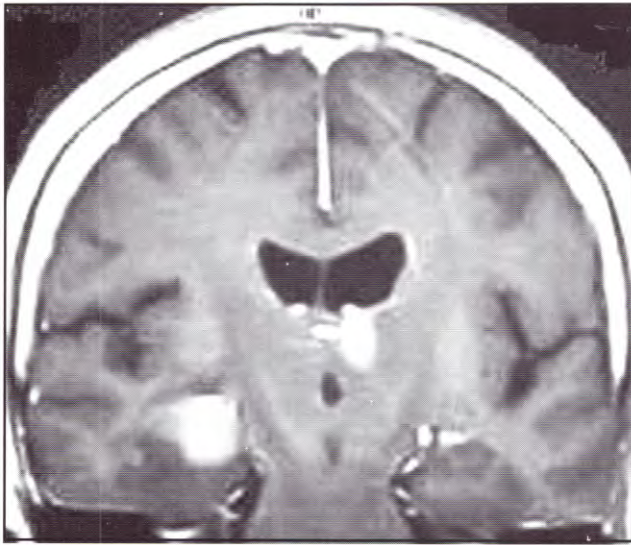


Fig. 2. RMI corte coronal T1 con gadolinio (caso 5)

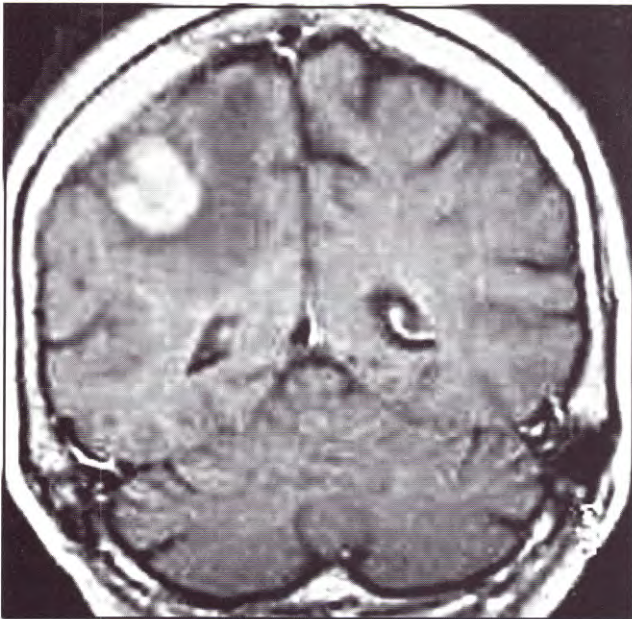


Fig. 3. RMI corte coronal T1 con gadolinio (caso 4)

vándose edema peritumoral en cuatro de ellas (Figs. 2 y 3). En un paciente (caso 4) se constató compromiso ocular por uveítis previo al diagnóstico y luego de realizado el tratamiento con radioterapia se confirmó la presencia de linfoma ocular.

El material histológico que posibilitó el diagnóstico se obtuvo en dos de los pacientes mediante biopsia estereotáctica y en tres por cirugía a cielo abierto, dos de las cuales se realizaron con asistencia de neuronavegación debido a la localización de las lesiones cerca de áreas elocuentes. No hubo complicaciones postoperatorias.

En el análisis histológico de estas lesiones se encontró una proliferación neoplásica con patrón de infiltración angiocéntrica constituida por collares de células grandes de núcleos esféricos hiper cromáticos variablemente pleomorfos y escaso citoplasma.

Desde esta localización perivascular las células mostraron invasión del parénquima neural en forma de agregados celulares compactos de límites netos y bajo la forma de células difusamente infiltrantes. La necrosis no fue constante en todos los casos. El 100% de las lesiones tuvo expresión inmunohistoquímica de antígeno común leucocitario y de CD20 (marcador de población B) por lo que se diagnosticaron como linfomas B de células grandes. El parénquima adyacente evidenció una respuesta astrogliar y microglial reactiva focalmente prominente. Además se detectaron macrófagos e infiltrados linfoides reactivos en el área tumoral, más prominente en uno de los casos y de inmunofenotipo T.

En cuanto a la sobrevida, de los cinco pacientes tratados, uno vive libre de enfermedad, tres se encuentran vivos con enfermedad luego de un seguimiento de 20 a 29 meses y un paciente falleció 4 meses después del diagnóstico por un cuadro de neumonía (Tabla 1).

**Tabla 1. Serie de pacientes inmunocompetentes con linfoma primario del SNC**

(n=5)	Edad	Sexo	KPS	Número de lesiones (ubicación)	Tratamiento	Sobrevida (seguimiento)
1	77	F	70%	Única (Lob. Frontal)	Cirugía + QT + RT	VLE (22 meses)
2	65	M	70%	Única (Cerebelo)	Cirugía + QT + RT	VCE (20 meses)
3	80	F	70%	Única (Cápsula interna)	Biopsia + RT	Fall. (4 meses)
4	68	F	90%	Única (Lob. parietal)	Cirugía + RT + QT	VCE (29 meses)
5	67	F	70%	Múltiple (Lob. temporal + tálamo contralateral)	Biopsia + QT + RT + RC	VCE (24 meses)

Edad: años, KPS: estado neurológico medido según la escala de Karnofsky, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, RC: radiocirugía, VLE vive libre de enfermedad, VCE: vive con enfermedad, fall: fallecida, F: femenino, M: masculino

## DISCUSIÓN

Epidemiológicamente, la edad promedio de presentación en este tipo de patología, similarmente a nuestra serie, es de 61 años<sup>3</sup>. En cuanto al sexo, cuatro de nuestros cinco pacientes fueron mujeres, mientras que en la bibliografía existe una predominancia masculina de aproximadamente 1,8:1<sup>2,7</sup>.

En nuestra serie la presentación clínica fue en todos los casos indistinguible de la de otras neoplasias, tanto primarias como secundarias, del SNC; y al igual que en la mayoría de los casos publicados, el déficit neurológico constituyó el motivo más frecuente de consulta, seguido por la presencia de trastornos psiquiátricos. Ninguno de nuestros pacientes presentó actividad comicial, si bien la misma se reporta en el 8 al 14% de los casos publicados. La baja frecuencia de crisis convulsivas con respecto a otras neoplasias está relacionada probablemente con la localización subcortical que suelen presentar estas lesiones<sup>3,6,7</sup>.

La asociación de los LPS con compromiso ocular del tipo de la uveítis se manifiesta habitualmente en el 4% de los pacientes, pudiendo preceder al diagnóstico o desarrollarse con posterioridad como sitio de recurrencia de la enfermedad, como ocurrió en un paciente de esta serie. Debido a esta estrecha asociación entre ambas patologías se recomienda descartar LPS en los pacientes con uveítis o vitreítis rebelde al tratamiento y, de la misma manera, todos los pacientes con LPS deben estudiarse con lámpara de hendidura. El tratamiento del linfoma ocular es similar al LPS (QT + RT) debiendo incluirse la región posterior de la órbita en el campo a irradiar. Su asociación no influye mayormente en la supervivencia a largo plazo<sup>3,9,10</sup>, como puede observarse en la paciente de nuestro caso 4, viva con enfermedad 29 meses luego del diagnóstico.

En cuanto a las imágenes, los LPS se observan en la IRM como lesiones hipointensas en T1 y frecuentemente hiperintensas en T2, como ocurrió en todos nuestros casos (Figs. 4 y 5). Son supratentoriales en un 79,6%, generalmente únicas y de localización hemisférica (62,5%). En el 31,4% de los casos los LPS presentan ubicación profunda: 15,7% a nivel del cuerpo caloso y 15,7% en ganglios basales. De manera muy similar a lo reportado en la literatura, el 80% de las lesiones presentadas por nuestros pacientes resultaron supratentoriales y únicas con un 66% de lesiones hemisféricas.

El tamaño promedio de los LPS es de 30 mm y debido a su carácter infiltrativo, el efecto de masa

de estas neoplasias es habitualmente menor al esperado para el tamaño de la lesión. Se visualiza edema perilesional en el 87,5% de los casos y el 95,3% de los LPS presentan una importante captación del contraste endovenoso. La distribución del mismo es homogénea con bordes que se observan nítidamente (Fig. 1 y 2), remedando un meningioma cuando se hallan en contacto con las meninges. La presencia de necrosis intratumoral es un hallazgo poco frecuente<sup>9,11,12</sup>. Todos nuestros pacientes presentaron imágenes con una importante y homogénea captación de contraste y edema perilesional.

En la TAC los LPS se observan como lesiones iso, hipo o frecuentemente hiperdensas (hasta 70% en algunos estudios) y al igual que en la IRM

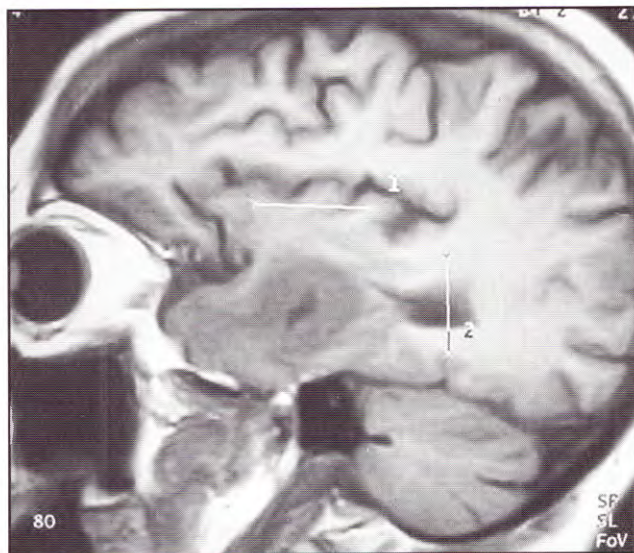


Fig. 4. RMI corte parasagital T1 sin gadolinio (caso 5)

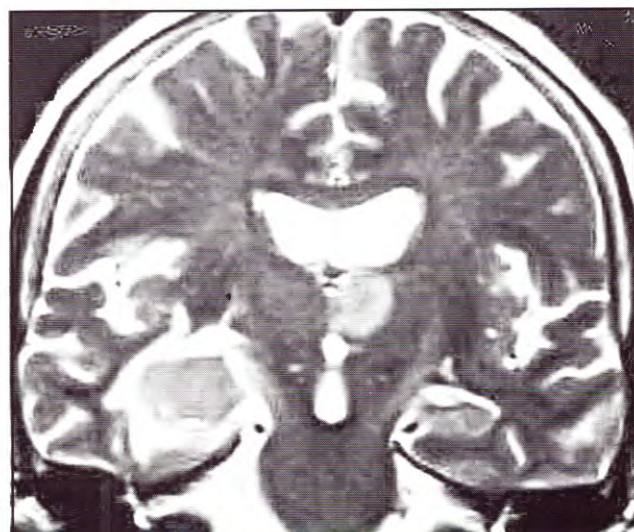


Fig. 5. RMI corte coronal T2 (caso 5)



Fig. 6. TAC con contraste (caso 1).

presentan bordes nítidos y toman el contraste con gran avidez (Fig. 6)<sup>9,11,12</sup>.

La estadificación de los LPS en algunas series incluye la citología del LCR<sup>7,14</sup>. Sin embargo, al utilizar esquemas terapéuticos como el que utilizamos en nuestros pacientes, este examen sólo muestra una utilidad pronóstica, sin modificar la conducta terapéutica.

El diagnóstico histológico puede realizarse por cirugía o por biopsia estereotáctica, siendo el segundo método el de elección por su baja morbi-mortalidad y mejores resultados a largo plazo, ya que la resección parcial de la lesión ensombrece el pronóstico<sup>3,7,8</sup>.

En nuestra serie, tres pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente con un diagnóstico preoperatorio de tumor primario de cerebro, sin sospecharse LPS. En los restantes dos casos se eligió la biopsia estereotáctica debido a la localización de la lesión en un área elocuente (cápsula interna) en uno y a la multiplicidad de las lesiones en el otro. Al sospechar LPS es conveniente no indicar corticoides antes de obtener la muestra de tejido, por la posibilidad de inducir necrosis de la lesión, con el consecuente error diagnóstico al confundir el LPS con lesiones desmielinizantes, encefalitis viral, infiltración policlonal benigna (pseudotumor, también llamada lesión centinela), o incluso puede producir una desaparición completa de la lesión (tumor fantasma)<sup>11,13,15</sup>.

Durante mucho tiempo el tratamiento conven-

cional de elección para los LPS fue la RT, con un impacto muy favorable en la sobrevida, sobre todo asociándola con quimioterapia previa con metotrexate<sup>3,8,16</sup>. Actualmente, este concepto se encuentra en revisión, ya que el tratamiento agresivo con metotrexate está mostrando resultados muy favorables, reservándose la radioterapia como medida de segunda línea para las recaídas<sup>7</sup>.

Los protocolos combinados como el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), han sido desplazados a favor del metotrexate, ya que éste posee mejor permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica. Las dosis varían de 3,5 a 7 gr/m<sup>2</sup> reportándose tasas de sobrevida media de 60 meses en pacientes menores de 60 años<sup>3,5,8,17,18</sup>.

Tres de nuestros pacientes recibieron tratamiento con metotrexate de entrada, mientras que un caso comenzó con quimioterapia luego de la radioterapia por la negativa del paciente a realizarla en un principio y su aceptación posterior cuando se confirmó el compromiso ocular (caso 4).

En otro paciente, al detectarse una recaída 15 meses después de finalizado el tratamiento radiante, se indicó radiocirugía. La utilización de esta terapéutica oncológica no convencional se basó en la imposibilidad de realizar un tratamiento estándar debido a la edad avanzada y al mal estado clínico de la paciente.

El seguimiento de nuestros pacientes es de aproximadamente 2 años, con un paciente fallecido por intercorrencias, un paciente libre de enfermedad y tres que viven con enfermedad controlada.

## CONCLUSIÓN

La presunción diagnóstica de los LPS en pacientes inmunocompetentes sigue siendo un desafío ya que, a diferencia de otros tumores del SNC, estas lesiones no presentan características clínicas ni imagenológicas que permitan sospecharlos antes del diagnóstico histológico.

Esta situación repercute sobre la sobrevida de los pacientes debido a que los LPS resecados parcialmente presentan peor pronóstico que los biopsiados o resecados en forma macroscópicamente completa<sup>3,7,8</sup>.

Ambos hechos mencionados junto al aumento en la frecuencia de casos comunicados, determina que en la evaluación de pacientes portadores de masas expansivas intracerebrales, los LPS sean tenidos en cuenta como un posible diagnóstico diferencial<sup>4,5</sup>.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Mirta Varela, de la Sección Oncología del Hospital Italiano, la colaboración en el tratamiento y seguimiento de nuestros pacientes y la revisión de este trabajo.

## Bibliografía

1. Raizer J, DeAngelis LM: Primary central nervous system lymphoma. In: Bernstein MS editors. *Neuro-Oncology. The Essentials*. New York (NY): Thieme Medical Publishers; 2000. p. 377-83.
2. Bashir R, Chamberlain M, Ruby E, Hochberg Fh. T-cell infiltration of primary CNS Lymphoma. **Neurology** 1996; 46: 440-4.
3. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. **J Neurosurg** 2000; 92: 261-6.
4. Corn B, Marcus S, Topham A, Hauck W, Curran W. Will Primary Central Nervous System Lymphoma Be the Most Frequent Brain Tumor Diagnosed in the year 2000?. **Cancer** 1995; 79: 2.409-13.
5. Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC Jr, Vogel FS, Bueger PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. **Cancer** 1998; 62: 2461-5.
6. Tomlinson F, Kurtin J, Suman V, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: a clinicopathological study of 89 patients. **J Neurosurg** 1995; 82: 558-66.
7. Glass J, Gruber M, Cher L, Hochberg F. Preirradiation methotrexate Chemoterapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. **J Neurosurg** 1994; 81: 188-95.
8. Pollack I, Lunsford L, Flickinger J, Dameshek H. Prognostic Factors in the Diagnosis and Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. **Cancer** 1989; 63: 939-47.
9. Buhning U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Kuker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. **Neurology** 2001; 57: 393-6.
10. Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, De Angelis LM. The clinical spectrum of ocular lymphoma. **Cancer** 1993; 72: 843-9.
11. Bricchetti D, Burry G, Curcio H, Carril N, Pepa D, Isasi W. Linfomas primarios de cerebro que semejan meningiomas. **Rev. Neurocir** 1999; 2: 70-2.
12. Erdag N, Bhorade R, Alberico R, Yousuf N, Patel M. Primary Lymphoma of the Central Nervous System: Typical and Atypical CT and MR Imaging Appearances. **AJR** 2001; 176: 1319-26.
13. De Angelis LM. Primary central nervous system lymphoma: An Update. In: American Society of Clinical Oncology. Educational book; 2001. pp. 277-80.
14. Rock JP, Cher L, Hochberg FM, Rosenblum ML. Primary central nervous system lymphoma. In: Youmans JR editor. *Neurological Surgery*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1996. Vol. 4 ; p. 2685-99.
15. Coca A, Goday A, Font J, Ingelmo M, Balcells A. Primary cerebral lymphoma: "the ghost tumor". **J Neurosurg** 1984; 61 (1): 202-3.
16. Fine H, Mayer R. Primary central nervous system Lymphoma. **Ann Intern Med** 1993; 119: 1093-104.
17. Abey LE, Yahalom J, De Angelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. **J Clin Onc** 2000; 18: 3144-50.
18. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, Nussenblat R, Whitcup SM, Brouwers P et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular Lymphoma. **J Clin Onc** 1998; 16:3000-6.

## ABSTRACT

**Objectives:** To present 5 cases of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in immunocompetent patients.

**Method:** Variables considered were: clinical findings, preoperative Karnofsky, lesions' s number and location, histologic confirmation (surgery/stereotactic biopsy) and survival.

**Results:** Four patients presented a focal deficit and one a neuropsychiatric symptom. Karnofsky was always over 70. Images showed four supratentorial and one cerebellar well delimited lesions with homogeneous contrast enhancement: 3 were resected, two stereotactically biopsied. All patients received metotrexate; one recurrence

received conformal radiation therapy. At long-term follow-up, one patient was free of disease, 3 patients were alive with illness and one died after 4 months.

**Conclusions:** PCNLS does not show specific clinical or imaging features to distinguish it from other tumors. However, due to its increasing incidence and the worse prognosis associated with partial resection versus stereotactic biopsy, is important to consider these lesions as differential diagnoses when evaluating patients with intracranial masses.

**Key words:** brain tumor, central nervous system primary lymphoma, immunocompetent patient, stereotactic biopsy.

## COMENTARIOS

En este trabajo los autores presentan su casuística de cinco pacientes inmunocompetentes con linfoma primario de SNC (LPSNC). El LPSNC, descrito en 1929 por Bailey como sarcoma perivascular, era una entidad rara que aumentó su incidencia a partir del advenimiento del SIDA. Sin embargo, la misma debe ser considerada en individuos inmunocompetentes ante lesiones primarias de sistema nervioso. Los autores describen el cuadro clínico (4 déficit focales motores y uno neuropsiquiátrico) de los pacientes, el cual sólo lleva a sospechar la presencia de una neoplasia en SNC pero no permite pensar, en base a la clínica, en esta patología. Desde el punto de vista neurorradiológico (IRM), las lesiones presentaban bordes bien delimitados, captación homogénea del contraste, en la mayoría edema peritumoral, supratentoriales (n=4) y de localización única (n=4), no alcanzando esto, para los autores, como sospecha diagnóstica. Esta situación repercutiría en la sobrevivencia de los pacientes, dado que la falta de la misma determinaría conductas neuroquirúrgicas menos adecuadas o el uso de corticoides complicando el manejo de los pacientes.

Si bien este trabajo refiere que las caracterís-

ticas clínicas y neurorradiológicas no son suficientes para diferenciarlos de otros tumores de SNC, otros autores como Buhning et al (2001), en una serie de 40 pacientes estudiados con IRM, resaltan que la presencia de lesiones que realzan con el contraste en contacto con el espacio subaracnoideo y sin necrosis son característicos para pensar en LPSNC. Esto último debería ser evaluado en nuestro medio con una casuística mayor a la presente. Otro dato práctico es que la reaparición de lesiones que realzan con el contraste luego de una respuesta inicial al tratamiento se interpreta en la literatura como signo de recurrencia.

La importancia de este trabajo, el cual realiza una minuciosa descripción de las características clínicas, neurorradiológicas, evolutivas y de tipo de tratamiento realizado, radica en una clara llamada de atención para pensar en el diagnóstico diferencial de un LPSNC en sujetos inmunocompetentes con lesiones expansivas intracraneales.

*Ricardo F. Allegri*

*Servicio de Investigaciones Neurológicas  
del CONICET, CEMIC*

Los autores describen una interesante pero corta serie de pacientes estudiados y tratados en un lapso de 28 meses, prácticamente el mismo del seguimiento. Los trabajos en que el número de eventos son pequeños, tienen como inconveniente que su intervalo de confianza no es bueno; en el caso que nos ocupa un solo caso de mortalidad representa el 20% de la muestra(!) Por ello es recomendable que las series de un número limitado de casos sean comunicadas como experiencias, sin pretender realizar análisis estadísticos que son poco demostrativos por el tamaño de la muestra.

Los casos aquí presentados no han sido correctamente evaluados en su faz clínica porque, como admiten los autores, el linfoma primario del Sistema Nervioso Central (LPS) no fue considerado entre los diagnósticos diferenciales, explicándose así que tres de los casos hayan sido intervenidos con resección parcial del tumor, lo cual no es una opción aceptada cuando se sospecha esta patología.

Llama la atención que los autores concluyan

que la presunción diagnóstica de LPS sea "controvertida", cuando tanto el cuadro clínico como el diagnóstico por imágenes en la bibliografía citada por ellos está claramente descrito.

Recientemente otros autores<sup>1-3</sup> también refieren que los LPS se presentan generalmente como nódulos solitarios, profundos, generalmente paraventriculares o de ganglios basales, que por TAC sin contraste muestran alta densidad y que ante el contraste aparecen como masas que refuerzan homogéneamente. En las IRM se presentan como imágenes de baja o intermedia señal en tiempos T1, como asimismo señales iso o hipo intensas en T2, con efecto de masa y edema perilesional y que luego de la infusión de contraste paramagnético muestran un refuerzo intenso, homogéneo en el 75% de los casos, con límites netos característicos. La atenuación referida en T2 se debería a la intensa celularidad y a la relación nucleocitoplasmática que presentan los linfomas<sup>4</sup>.

Si a estas características de los estudios por imágenes, le sumamos que predominan en pacientes mayores de 60 años, hecho que también

se observa en todos los casos comunicados, estimado que de la correlación clínica y de imágenes la consideración de un LPS debería haberse evaluado entre los posibles diagnósticos diferenciales.

*Jorge D. Oviedo*  
*Jefe de Neurocirugía*  
*Hospital Alemán, Buenos Aires*

1. Johnson BA, Frank EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the

central nervous system: comparison with histopathologic features. **AJNR** 1997; 18: 563-72.

2. Kaufmann TJ, Lopes MBS, Laws Jr ER, Lipper MH. Primary Sellar Lymphoma: Radio logic and Pathologic Findings in two Patients. **AJNR** 2000; 23: 364-7.
3. 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** 2001; 176: 1319-26.
4. Thurnher MM, Rieger A, Kleibl-Popov C, Settinek U, Henk C, Haberler C, Schindler C. Primary central nervous system lymphoma in Aids: a wider spectrum of CT and MRI findings. **Neurology** 2001; 43: 29-35.

Los linfomas No-Hodgkin del SNC constituyen una entidad compleja cuya incidencia se ha incrementado en los últimos tiempos. Recientemente se han revisado los consensos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos<sup>1</sup>.

Gonzalvo et al han sintetizado los casos de su experiencia clínica y quirúrgica en pacientes inmunocompetentes, planteando en su serie los problemas más habituales de manejo, los cuales podrían sintetizarse en la mejor elección de procedimiento para obtener diagnóstico de certeza, la interpretación de la histopatología y las subclasificaciones, el rol de las técnicas complementarias en ese contexto así como en el tratamiento. Gonzalvo et al apuntan correctamente que la cirugía "oncológica" no está indicada en estos pacientes, pudiendo incluso ser, como lo refieren los autores, desaconsejable. Este concepto relativamente novedoso replantea las aproximaciones convencionales para obtener diagnóstico histológico en estos pacientes. Como postulan los autores, la utilización de la biopsia estereotáxica es el método de elección en ese sentido. Algunos complementos, de descripción más reciente, amplían y mejoran la precisión diagnóstica, tales como la asociación de la biopsia estereotáctica a la detección del genoma viral del virus Epstein Barr por PCR en el líquido cefalorraquídeo o en el material de parafina de la muestra<sup>2,3</sup>, lo que contribuye al diagnóstico tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, en situaciones en que la morfología puede ser no conclusiva. También el análisis de la muestra con citometría de flujo puede brindar información adicional en la tipificación de la monoclonalidad lesional. Este aspecto es un elemento crítico en la interpretación de biopsias de morfología compleja. Esta situación, como los autores destacan, suele estar vinculada a la administración prequirúrgica de corticoides, la que puede inducir a errores diagnósticos dado que el efecto citolítico de los esteroides es predominante sobre los linfocitos B

tumorales, quedando en la biopsia los elementos de estirpe T reactivos, no neoplásicos<sup>4</sup>.

Las aproximaciones terapéuticas de Gonzalvo et al reflejan los conceptos de tratamiento más actuales con metotrexate que intentan minimizar los efectos neurocognitivos de la radioterapia sin disminuir la eficacia terapéutica. Lamentablemente aún faltan estudios prospectivos multicéntricos con seguimientos a 5 años que confirmen estos datos.

La reciente descripción de la delección del cromosoma 6q<sup>5</sup> en linfomas primitivos del SNC muestra similitud con los hallazgos en los linfomas testiculares, donde esta delección es característica y plantea la posibilidad que genes supresores puedan jugar un rol en el desarrollo de linfomas en sitios inmunoprivilegiados.

Sin embargo, es evidente que aún falta, sobre todo en nuestro país, mucha información clínico-patológica sobre esta compleja entidad. El trabajo de Gonzalvo et al es un aporte fundamental en ese sentido.

*Gustavo Sevlever*  
*Servicio de Neuropatología, FLENI*

### Bibliografía

1. Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, Borisch B, Hochman J, Neuwelt EA et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from Eight International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Suiza, julio 2002.
2. Weinberg A, Li S, Palmer M, Tyler KL. Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. **Ann Neurol** 2002; 52: 543-8.
3. Peh SC, Kim LH, Poppema S. Frequent presence of subtype A virus in Epstein-Barr virus-associated. **Pathology** 2002; 34: 446-50.
4. Geppert M, Ostertag CB, Seitz G, Kiessling M. Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma. **Acta Neuropathol** (Berlin) 1990; 80: 629-34.
5. Boonstra R, Koning A, Mastik M, Van Den Berg A, Poppema, S. Analysis of chromosomal copy number changes and oncoprotein expression in primary central nervous system lymphomas: frequent loss of chromosome arm 6q. **Virchows Arch**, 2003 (en prensa)