

Linfoma primario del sistema nervioso central en un paciente con sida

Primary lymphoma of the central nervous system in an AIDS patient.

Víctor Mechán,¹ Julio Ramirez,² Gustavo Wong,³ Elías Quispe,⁴ Gustavo Cerrillo⁵ y Luis Campos⁶

RESUMEN

Varón de 36 años con diagnóstico de infección VIH-1 por siete años y sin tratamiento que presentó convulsiones generalizadas en los últimos cinco meses y marcada baja de peso. Se le halló hemiparesia izquierda y rigidez de nuca moderada, disartria y un tumor palpable frontoparietal derecho. La tomografía reveló un tumor de 11 x 9 cm en la zona frontal, con edema peritumoral que comprimía los ventrículos laterales y desviaba la línea media en más de 5 mm. La biopsia reveló un linfoma primario difuso, a células B grandes, VEB (+), CD 20 (+), Ki 67:80%. El conteo de CD4 fue 9 células/mm³ y la carga viral VIH fue 54 352 copias/mL. Fue tratado con TARGA, mejorando su condición general y disminuyendo las convulsiones.

Palabras claves. Linfoma primario, sistema nervioso central, sida, virus de inmunodeficiencia humana, antirretroviral, TARGA.

ABSTRACT

A 36 year-old man with a 7-year diagnosis of HIV infection and without treatment had generalized seizures during the last five months and, besides, marked weight loss. On examination, he had a left hemiparesis and nuchal rigidity, dysarthria and a palpable tumor in the right frontoparietal area. CT-scan revealed a right front-parietal tumor of 11 x 9 cm in the frontal area with peritumoral edema compressing the lateral ventricles and more than 5 mm midline deviation. A brain biopsy showed a primary lymphoma (diffuse large B-cell), EBV (+), CD20 (+), Ki 67:80%, CD4: 9 cells/mm³, HIV viral load: 54 352 copies/mL. He was treated with highly antiretroviral therapy (HAART) alone and his general condition improved and the seizures diminished.

Key words. Primary lymphoma, diffuse B large cell lymphoma, AIDS, human immunodeficiency virus, antiretroviral drug, HAART.

INTRODUCCIÓN

En personas inmunocompetentes, los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) son usualmente linfomas no Hodgkin (LNH), extranodales de células B de alto grado de malignidad con células grandes inmunoblásticas presentes en cerebro, leptomeninges, médula espinal y ojos, confinados al sistema nervioso central (SNC) y raramente fuera de él.¹ La incidencia absoluta de LPSNC en personas inmunocompetentes es 0,28/100 000² y en inmunodeficientes es 4,7/1 000.³

Más del 90% de los LPSNC son linfomas difusos de células B grandes (LDCBG), correspondiendo el 10% restante a linfomas de Burkitt, de células T y otros pobremente caracterizados. Un 80% de los LPSNC nace en la periferia corporal y el 20% en el SNC.⁴

El LPSNC, con predilección por ciertas áreas cerebrales, presenta apariencia característica en las neuroimágenes.⁵

La identificación del virus de Epstein-Barr (VEB) en el tejido cerebral en personas inmunodeficientes con LPSNC sugiere reactivación viral e inducción de clonas

1. Médico Hematólogo del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) de Lima. Profesor Principal de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).

2. Profesor Asociado de Medicina de la UNMSM.

3. Servicio de Neurología del HNDM.

4. Interno de Medicina de la UNMSM.

5. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del HNDM.

6. Jefe del Servicio de Imagenología del KOICA-HNDM.

tumorales.^{4,6-8} Tienen tendencia a desarrollar LPSNC los inmunodeficientes VIH positivos con cuentas de células CD4+ menores a 50 células/mL (fase tardía de infección VIH).⁴ Algunos individuos tratados continúan siendo inmunodeficientes aún con cuentas de CD4+ normales.⁹⁻¹¹

Se presenta este caso para:

- Difundir las peculiaridades de este tipo de linfomas.
- Notar que el LPSNC en inmunocompetentes puede ser tratado con radioterapia y/o metrotexato intratecal^{12,13} pero en los inmunodeficientes el empleo exclusivo de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) puede ser la opción más recomendable dada la posibilidad de restablecer la inmunidad perdida^{14,15} a la vez que se evitan efectos neurotóxicos cerebrales severos.
- Someter a discusión la posibilidad de que ciertos episodios febriles asociados a terapia con TARGA en pacientes con sida, VIH-VEB positivos son consecuencia de reacciones inflamatorias agudas mediadas por células y citocinas en pacientes que pugnan por mejorar parcialmente su inmunidad celular frente a las células tumorales.

REPORTE DEL CASO

Varón de 36 años, mestizo, procedente de Lima, quien hace cinco meses presentó un primer episodio convulsivo, que empezó en la mano izquierda y luego se generalizó, sin recordar el paciente el evento durante el periodo posconvulsivo. Una semana después acudió a un hospital donde tras realizarse una tomografía (TAC) craneocerebral le prescribieron fenitoína oral y le comunicaron que presentaba un tumor cerebral.

Tres días antes de su ingreso al hospital presentó tres episodios convulsivos en un día, de unos cinco minutos de duración cada uno.

En el hospital le diagnosticaron un tumor frontotemporal derecho captador de contraste, de gran tamaño con efecto de masa que requería tratamiento quirúrgico urgente al constatar una hemiparesia izquierda leve.

Tenía diarreas periódicas en los últimos tres años. Sueño incrementado. Peso disminuido en 25 kg en el último año.

El paciente era un delincuente, consumidor de alcohol, tabaco y drogas ilícitas, A los 28 años sufrió una herida punzopunzante en el tórax anterior izquierdo y un

hemotórax. 'Psoriasis' desde hace un año, tratada con prednisona y, ocasionalmente cuando se infectaba, con clindamicina y cotrimoxazol. Fue diagnosticado de infección por VIH-1 en el 2004, sin recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Padre diagnosticado de tuberculosis pulmonar hacía siete años. Madre de 57 años, con diabetes mellitus.

Examen físico

Presión arterial, 120/80 mmHg; pulso, 96 latidos/min; frecuencia respiratoria, 24 resp./min; temperatura, 37,3 °C (axilar). Peso, 57 kg; talla, 1,63 cm; IMC, 21,4. En mal estado general, de nutrición y de hidratación.

Piel: tibia, elástica, múltiples pústulas y costras en rodilla izquierda y área frontotemporal derecha. Lesiones eritematosas, de bordes definidos y circinados, de diferentes tamaños, sin comprometer la cabeza, compatibles con dermatomicosis. Onicomosis en uñas de pies.

Tatuajes en el hombro derecho y en el tórax anterior izquierdo. Hipotrofia e hipotonía muscular.

Tumoración de 3 x 5 cm a nivel frontotemporal derecho.

Boca: placas blanquecinas en los dos tercios posteriores de la lengua (muguet).

Pulmones, cardiovascular y abdomen sin alteraciones significativas.

En el examen neurológico se halló a un paciente despierto, confuso, desorientado en tiempo y espacio. Lenguaje disártrico, lacónico; responde con monosílabos y frases cortas. Poco colaborador con el examen físico, especialmente de su deformidad craneal temporoparietal derecha. Reconoce los objetos de uso habitual; recuerda tres palabras después de un minuto, aunque no puede concentrarse en las operaciones de cálculo. Movimientos oculares normales, pupilas de 3 mm de diámetro, reactivas a la luz. Fondo ocular derecho: edema de papila. Hemiparesia izquierda directa, con presencia de signo de Babinski. Hipostesia e hipopalestesia de hemicuerpo izquierdo. Hipertonía bilateral a predominio izquierdo. Reflejos osteotendinosos disminuidos a excepción de los patelares, siendo de mayor intensidad en el lado izquierdo. Reflejo palmomentoniano presente bilateral. Reflejos cutáneo-abdominales presentes en el lado derecho. Rigidez de nuca moderada. Ausencia de signos de Kernig y Brudzinsky. Coordinación lenta y torpe bilateral, de mayor intensidad en el lado izquierdo.



Figura 1. TAC cerebral en T2 (24/07/2011). Tumor fronto-parietal, único, circundado por edema y áreas centrales necróticas. Refuerzo periférico de sustancia de contraste.

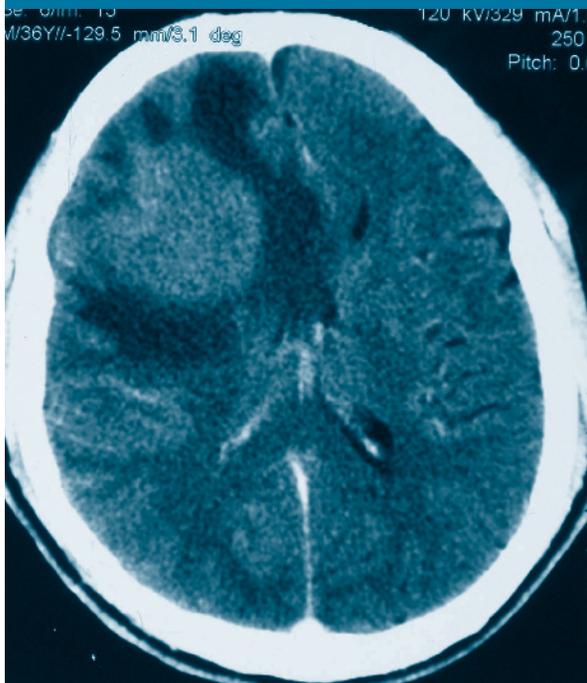
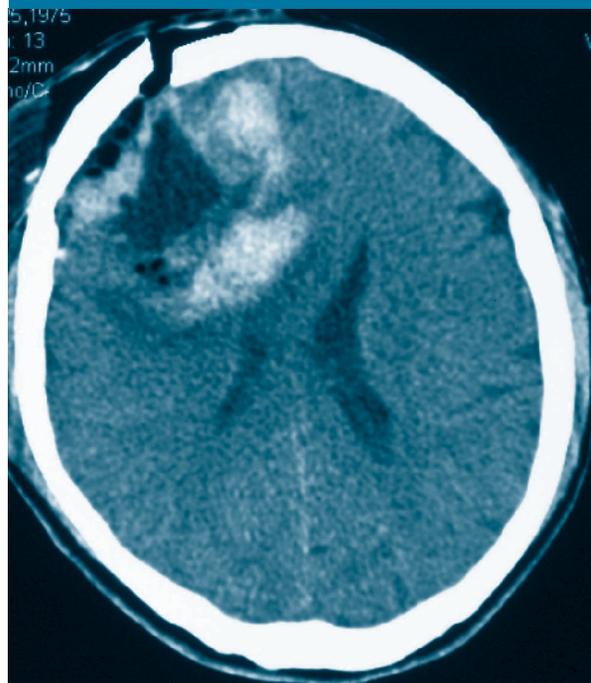


Figura 2. TAC cerebral (25/08/2011). Ocho días después de la biopsia cerebral. Fístula intra-extracranial y comunicación ventrículo-médulo-espinal, restos de linfoma cerebral, tejido glial cerrando la herida operatoria y necrosis periférica.



Exámenes auxiliares

Hemoglobina, 14,5 g/dL; leucocitos, 4 070/mm³ (segmentados, 77%; linfocitos, 15%; monocitos, 8%); plaquetas, 77 000/mm³.

Orina: leucocitos, 10-15 x campo; creatinfosfocinasas-MB, 51 UI/mL (normal, 0-16 UI/mL).

Proteínas totales, 7,7 g/dL; albúminas, 3,8 g/dL.

Bilirrubina total, 0,5 mg/dL; fosfatasa alcalina, 181 UI/mL (normal, 38-126 UI/mL).

Tomografía cerebral (24/07/2011): tumor frontal derecho de 11 x 9 cm, captador de contraste, con base aparente en hueso frontal; edema peritumoral que comprime ventrículos laterales y desvía la línea media en más de 5 mm (Figura 1).

El paciente fue intervenido quirúrgicamente para una biopsia cerebral.

Tomografía cerebral posquirugía (04/10/11): imagen hipodensa de bordes irregulares y festoneados, desde el cuerno anterior del ventrículo lateral hasta la periferia; asimismo, fístula en región temporoparietal derecha (Figura 2).

Resonancia magnética cerebral (12.11.2011): lesión sólida heterogénea, quística; áreas de sangrado en región frontal derecha extendida al cuerpo calloso y zona periventricular de núcleos grises profundos, con realce periférico sugestivo de linfoma cerebral primario (Figura 3).

En la histo-inmunoquímica del tumor cerebral, se halló linfoma difuso de células B grandes (Figuras 4 y 5); virus de Epstein-Barr (VEB) (+). EBER: positivo para VEB. Inmunofenotipo: CD20 (+), MUM1 (+), EBV-LMP1 (+/-), BCL6 (-), ciclina D1 (-), CD3 (-), Ki 67: 80%.

En la citometría de flujo (14/10/2011): leucocitos, 1 760/mm³. CD4+CD3 (%) 0,5: 8,80 células/mm³. CD8+CD3+ (%): 20,6: 362,56 células/mm³. Relación linfocitos CD4/CD8: 0,02. Carga viral VIH: 54 352 copias/mL.

DISCUSIÓN

Considerando el escaso número de células CD4+, trombocitopenia, complicaciones infecciosas, micóticas y neurológicas, se trata de un paciente con sida, VIH-1/VEB positivo, en estadio tardío: III (según clasificación

Figura 3. RM cerebral con contraste en T1. Posible absceso cerebral en resolución, realce periférico, cicatrización glial y lesión cerebral con áreas de sangrado fronto-parietal derecho, en cuerpo calloso y zona periventricular.

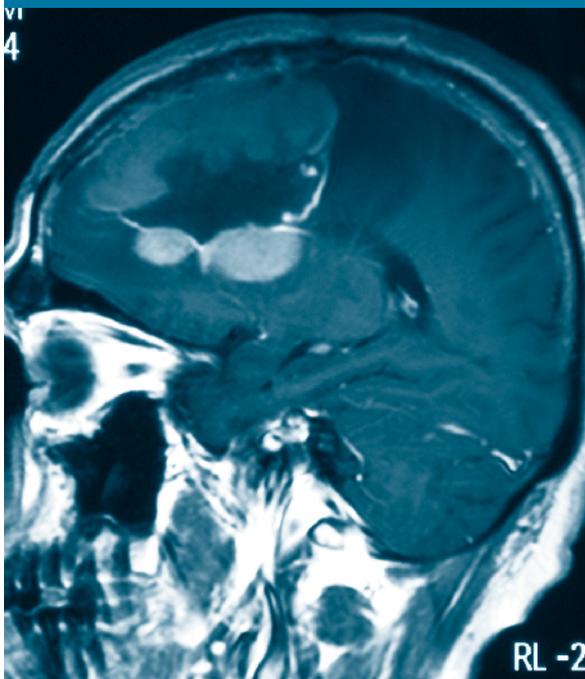
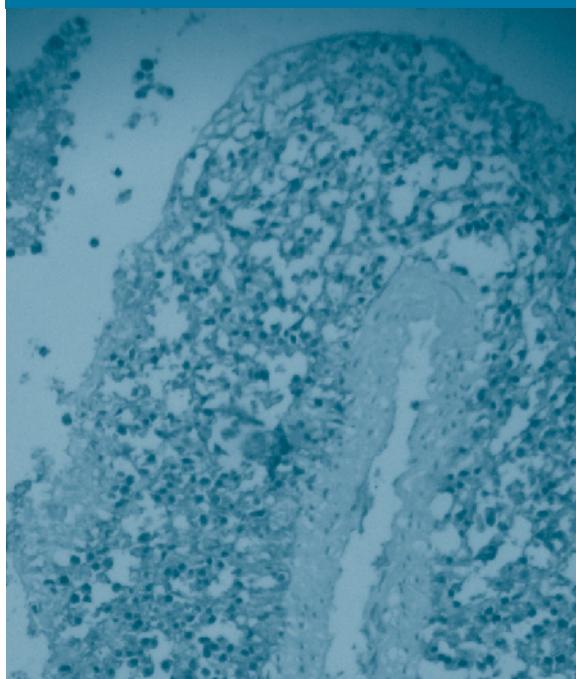
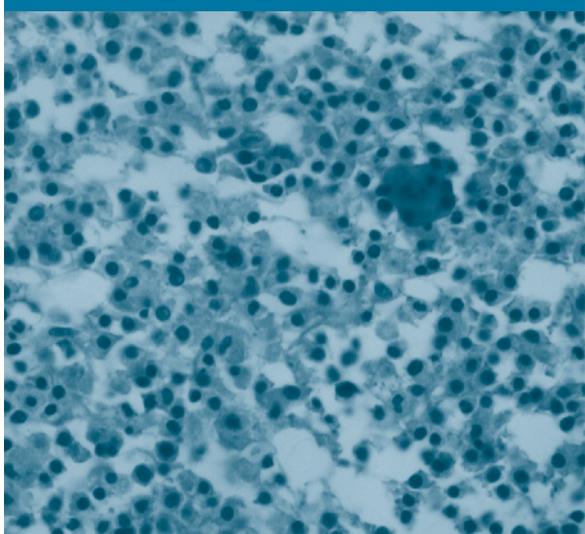


Figura 5. Inmunohistoquímica de tumor cerebral. Masivos anticuerpos antiCD20, con patrón de crecimiento predominantemente vasocéntrico. (Cortesía Dr. G.Cerrillo).



del CDC)¹⁶ complicado con un tumor primario del sistema nervioso central a consecuencia de la disminución de sus defensas celulares.⁴ Su cuadro neurológico se

Figura 4. Biopsia de tumor cerebral. Cordones de células B grandes, atípicas, monomórficas al lado de células inmunoblásticas, histiocíticas e inflamatorias.



debe al efecto de masa de un linfoma frontal derecho difuso, a células B grandes (LDCBG), no convolutas, monomórficas asociada a células inmunoblásticas y plasmocíticas.^{12,13} El infiltrado de células linfoides atípicas presenta un patrón perivascular, angiocéntrico y angiodestructivo típico.

Mezclada con las células malignas existía una población menor de células linfoides reactivas de linaje B (CD20+, CD30+)⁴, con fuerte reactividad a VEB (hibridización in situ) y EBV-RNA presente en el núcleo de las células neoplásicas. La hibridización in situ es una técnica que identifica ADN o ARN viral en cortes de tejido incluidos en parafina.^{7,8} El VEB infeccioso permanece en más del 90% de la población adulta, después de una infección subclínica ocurrida en la infancia temprana. El VEB que infecta linfocitos B de tejidos linfoides adyacentes nunca es erradicado completamente.⁶ Los LDCBG dan cuenta del 95% de linfomas asociados a VIH-1, son tumores de alto grado de malignidad que comprometen a los pacientes con infección VIH -1 avanzada, con recuentos de linfocitos CD4+ menores a 50 células/ mm³, que evolucionan rápidamente hacia un deterioro clínico y neurológico con medianas de supervivencia de 75 días.



Una importante hipótesis para el desarrollo de estos linfomas es la falta de vigilancia inmune permitiendo la proliferación de linfocitos B-VEB transformados. Inicialmente existe una proliferación policlonal de la que emergerá en forma predominante una clona más proliferativa, a partir de la cual derivarán tumores monoclonales. Algunas personas mueren por proliferaciones linfoides policlonales y otras por neoplasias monoclonales.¹⁷

Aunque en la mayoría de cerebros de pacientes infectados por VIH (incluyendo los LPSNC), se detecta un número disminuido de linfocitos B, respecto a personas normales o infectadas por VIH asintomáticos, un subgrupo de cerebros con VIH/sida presentan un número incrementado de linfocitos B en sus espacios perivasculares, con riesgo incrementado de desarrollo de linfomas. La positividad del EBV parece ser un prerrequisito para el desarrollo de PCNSL.¹⁸

Según Killebrew y Bruce,⁴ el mecanismo generador de linfomas asociado a infección VIH tiene que ver con génesis de clonas de macrófagos que albergan VIH integrados a células B policlonales que originaran estados linfoproliferativos o linfomas. Estas clonas de macrófagos jugarían un rol central en la génesis temprana de linfomas. El mismo VIH contribuiría a este proceso promoviendo estadios tempranos de linfomagénesis con expansiones clonales de macrófagos y proliferaciones de células B estimuladas antigénicamente. La pérdida del control de maduración de las células B ha sido demostrada mediante estudios de inmunoglobulinas de linfomas asociados a sida. La inmunodeficiencia inducida por infección VIH jugaría un rol en la génesis de linfomas ya que algunos PCNSL revierten al recibir TARGA. La mayoría de linfomas asociados a sida son sobrecrecimientos de células B inducidas antigénicamente influenciadas por células T y procesos de presentación de antígenos celulares anómalos.

En este paciente su tomografía (TAC) cerebral inicial demostró un tumor frontoparietal derecho en la sustancia blanca periventricular, único, heterogéneo circundado por edema y áreas hipodensas centrales necróticas, sugerentes de LPSNC,^{19,20} con efecto de masa y refuerzo irregular de la sustancia de contraste en la periferia. A partir del segundo día postoperatorio, el drenaje por la sonda Nelaton intracerebral fue purulento y desde el tercer día fue amarillento. Una TAC cerebral posterior, sin recibir TARGA, mostró material purulento intra-extracraneal y comunicación ventrículo-médulo-espinal, con LCR enquistado e infectado, restos del linfoma cerebral, tejido

glial cerrando la herida operatoria y necrosis periférica.

Una nueva TAC reveló persistencia de la comunicación ventrículo-medula espinal, mayor proliferación del tejido glial y escasos restos del linfoma, planteándose la posibilidad de una infección en el lecho tumoral y en el LCR, como complicación quirúrgica. Una resonancia magnética (RM) cerebral con contraste en T1 (10.11.2011), mostró un posible absceso cerebral en resolución con realce periférico, cicatrización glial y lesión cerebral quística, con áreas de sangrado frontoparietal derecho, extendida al cuerpo calloso y zona periventricular de los núcleos grises profundos.

Al respecto, la RM con contraste es la técnica más sensible y específica para identificar LPSNC. El 75% de pacientes inmunocompetentes presenta lesiones únicas de gran tamaño con celularidad densa, con imágenes isodensas o hiperdensas en TC no reforzada e hipointensas en RM-T1. En TC o RM contrastado con gadolinio casi todos los LPSNC se refuerzan homogéneamente. En la RM, las imágenes T1 son isointensas en relación al parénquima cerebral e hiperintensas en T2 y Flair.²¹

Existen diferencias en el tratamiento de LPSNC seropositivos y seronegativos a VIH. En inmunocompetentes el tratamiento estándar incluye radioterapia con sobrevidas de 11 meses. La quimioterapia incluyendo metotrexato intratecal y radiación cerebral total, prolonga la vida hasta 36 meses. En inmunodeficientes, la neurotoxicidad al SNC inducida por radiación cerebral total limita esta opción terapéutica.^{22,23}

En un estudio, los pacientes VIH-positivos que recibieron TARGA, tuvieron mejores respuestas, observándose que el tumor regresionaba al retirarse la medicación inmunosupresora.^{12,13} Algunos autores han reportado tratamientos antirretrovirales exitosos en LPSNC relacionados a VEB en pacientes con SIDA que adquirieron perinatalmente la infección VIH relacionada a DLBLC, cuya condición mejoró al tratarlo con TARGA maximizado, sin radiación.^{14,15}

Basados en la literatura previa, se inició en este paciente tratamiento exclusivo con TARGA a inicios de noviembre de 2011. La evolución del paciente a lo largo de estos tres meses fue la siguiente:

- a. Cursaba con procesos febriles (tres episodios de 30, 6 y 4 días, respectivamente), sin foco infeccioso aparente, hemogramas normales y cultivos negativos.
- b. Cuando está afebril, camina, conversa y duerme poco.

c. Cuando cursa con fiebre (manejada siempre con antibióticos de amplio espectro), incrementa el número de sus convulsiones, duerme mucho y come poco. Aunque una posibilidad para el síndrome febril fue la de un absceso cerebral en proceso de remisión, otra fue que los episodios febriles eran consecuencia de procesos inflamatorios y lucha celular contra las células neoplásicas intracerebrales a efectos del TARGA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Franzmann MB, Karkov J, Black F, Skinhoj P, Pedersen C. AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol.* 1991;138(1):149-63.
- Kristal AR, Nasca PC, Burnett WS, Mikl J. Changes in the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma associated with epidemic human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Epidemiol.* 1988;128(4):711-8.
- Coté TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Nat Cancer Inst.* 1996;10:675-679.
- Killebrew D, Shiramizu B. Pathogenesis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Curr HIV Research* 2004;2:215-221.
- Orron DE, Kuhn MJ, Malholtra V, Mildvan D, Leeds NE. Primary cerebral lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-CT manifestations. *Comput Med Imag Graph.* 1989;2:207-214.
- Pattle SB, Farrell PJ. The role of Epstein-Barr virus in cancer. *Exp Opin Biol Ther.* 2006;6(11):1193-205.
- Bashir R, Hochberg F, Singer RH. Detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. Progress toward development of a nonisotopic diagnostic test. *Am J Pathol.* 1989;135(6):1035-1044.
- Mabruk MJ. In situ hybridization: detecting viral nucleic acid in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue samples. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004;4(5):653-656.
- Grulich AE, Li Y, McDonald AM, Correll PK, Law MG, Kaldor JM. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS.* 2001;15(5):629-33.
- Gasser O, Bihl FK, Wolbers M, Loggi E, Steffen I, et al. (2007) HIV patients developing primary CNS lymphoma lack EBV-specific CD4+ T cell function irrespective of absolute CD4+ T cell counts. *PLoS Med* 2007;4:556-561.
- Arteaga C, Duarte M, Bayona H, Andrade R, López R, Bermúdez S. Linfoma cerebral en paciente postrasplante renal. *Acta Med Colomb.* 2009;34:33-37.
- Agarwal PA, Menon S, Smruti BK, Singhal BS. Primary central nervous system lymphoma: a profile of 26 cases from Western India. *Neurol India.* 2009;57(6):756-63.
- Yi JQ, Lin TY, He YJ, Huang HQ, Xia ZJ, Xia YF, Xu RH, Guo Y, Guan ZZ. Primary central nervous system lymphoma -a report of 32 cases with literature review. *Ai Zheng.* 2006;25(4):476-80.
- Abouafia DM, Puswella AL. Case report: highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. *AIDS Patient Care & STDs.* 2007;21(12):900.
- Al-Yamany M, Lozano, A Nag S, Laperriere N, Bernstein M. Spontaneous remission of primary central nervous system lymphoma: report of 3 cases and discussion of pathophysiology. *J Neuro-Oncol.* 1999;42(2):151-159.
- CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR.* 1992;41(N.º RR-17):1-17.
- Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA, Montgomery PG, Warnke RA, Dorfman RF. Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;328:1317-1321.
- Anthony LC, Crawford DH, Bell JE. B lymphocytes in the normal brain: contrasts with HIV-associated lymphoid infiltrates and lymphomas. *Brain* 2003;126:1058-1067.
- Sibtain NA, Schinn RJ. Imaging of the central nervous system in HIV infection. *Br Instit Radiol* 2002;14:49-59.
- Raez LE, Angulo J, Restrepo A. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSN) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). *Rev Med Hered.* 1999;10:96-104.
- Besada C, Schwartzman P, Paganini L, Santa Cruz D, Funes J. Neuroimágenes estructurales y funcionales en la caracterización del linfoma del SNC. *RAR (Neuroradiología).* 2010;74(2):143-152.
- Guinto-Balanzar G, Félix-Espinoza I, De Anda Ponce-de-León S, Aréchiga-Ramos NC, Arteaga-Larios V, Kovacs K. Linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes. *Gac Méd Méx.* 2005;141(6):469-475.
- Zazpe I, De Llano P, Gorosquieta A, Cabada T, Tuñón T, Vázquez A, Azcona J, Gallo-Ruiz A, Portillo E. Linfoma cerebral primario: revisión bibliográfica y experiencia en el Hospital de Navarra en los últimos 5 años (2000-2004). *An Sist Sanit Navar.* 2005;28(3):367-377.
- Tam K, Johnson RT. Immunodeficiency syndrome responsive to highly active primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol.* 2011;101(2):257-65.

Correspondencia a: Dr. Victor Mechán Méndez, victor.mechan@gmail.com

Agradecimientos: al Dr. Jorge Yarinsueca, jefe del Servicio de Medicina Santo Toribio del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés y que la publicación de las imágenes fue conocida y consentida por el paciente a quien manifestaron el deseo de publicarlas.

Fecha de recepción: 08-02-2012.

Fecha de aceptación: 20-02-2012.