

## ESTUDIO RESTROSPECTIVO DE 48 CASOS DE LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

LUCAS ALESSANDRO<sup>1</sup>, JOSÉ M. PASTOR RUEDA<sup>1</sup>, JUAN F. VILLALONGA<sup>2</sup>, VERÓNICA A. BRUNO<sup>1</sup>, FEDERICO CARPANI<sup>1</sup>, JUAN B. BLAQUIER<sup>3</sup>, SOFÍA TOGNARELLI<sup>3</sup>, FRANCISCO J. VARELA<sup>1</sup>, ALEJANDRO MUGGERI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, <sup>2</sup>Servicio de Neurocirugía, <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>4</sup>Servicio de Neuroncología. Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) son neoplasias infrecuentes confinadas al SNC. Más del 90% son de tipo B y afectan principalmente a pacientes entre 50-70 años. La inmunodeficiencia es el factor de riesgo más importante. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar las características demográficas, estado inmunológico y los hallazgos en los estudios complementarios de pacientes con LPSNC. Se realizó el análisis retrospectivo de 48 casos estudiados en nuestro centro desde enero 1992 a mayo 2015. La edad mediana de presentación fue 61 años (25-84); la relación hombre:mujer 2.1:1. El 85% (41 casos) fueron inmunocompetentes al momento del diagnóstico. El 94% (45 casos) tuvo compromiso parenquimatoso, 4% (2 casos) meníngeo y 2% (1 caso) ocular. El lóbulo más afectado fue el frontal (43%) y 35% tuvieron compromiso ganglio basal. En RM, el 89% mostró realce con contraste y 55% restricción en difusión. El síndrome piramidal fue la manifestación inicial más frecuente (56%). El LCR fue inflamatorio en el 72%, aunque solo 11.1% presentó examen citológico positivo. El tipo más frecuente de LPSNC fue no-Hodgkin B (96%) y el subtipo difuso de células grandes el más habitual (83%). En nuestra serie la ausencia de inmunocompromiso fue una característica frecuente y la presentación clínico-radiológica fue muy pleomórfica. La sospecha inicial permitiría arribar a un diagnóstico temprano, evitando tratamientos empíricos que puedan confundir o retrasar el diagnóstico.

**Palabras clave:** linfoma, pacientes inmunocomprometidos, sistema nervioso central, HIV

**Abstract** *Retrospective study of 48 cases of primary central nervous system lymphoma.* Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is an infrequent form of non-Hodgkin lymphoma restricted to the CNS. More than 90% are type B and mainly affect patients aged 50-70 years. Immunodeficiency is the most important risk factor. The aim of our study was to evaluate the immune status, clinical presentation and findings in complementary studies of PCNSL patients. A retrospective analysis of 48 cases treated in our center between January 1992 and May 2015 was performed. Median age at diagnosis was 61 years (range 25-84); with male predominance (2.1:1). Forty one cases (85%) were immunocompetent patients. Brain MRI findings showed parenchymal involvement in 45 cases (94%), 43% with frontal lobe and 35% basal ganglia, 4% had meningeal involvement and 2% had ophthalmic involvement at diagnosis. Fifty-five percent had restricted signal on diffusion weighted imaging and contrast enhancement was found in 89%. Pyramidal syndrome was the main initial clinical manifestation (56%). There were abnormal findings in 62% of CSF samples, but in only 11.1% positive cytology results were detected. The most frequent type was diffuse large B-cell lymphoma (83%), being B-cell type the most common form between them (96%). In our series PCNSL was more frequent in immunocompetent elderly male subjects. At initial evaluation, clinical manifestations and MRI findings were variable. The initial suspicion of this entity would allow an early diagnosis, avoiding empirical treatments that may confuse or delay diagnosis.

**Key words:** central nervous system, HIV, immunocompromised patients, lymphoma

Los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) son una infrecuente variante de linfoma no-Hodgkin (LNH) extranodal que pueden afectar distintas estructuras del SNC (encéfalo, médula espinal, meninges y ojos) en ausencia de compromiso sistémico demost

trada. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1929 por Bailey, quien lo denominó inicialmente sarcoma perivascular<sup>1</sup>. Fue a partir de 1974 cuando esta neoplasia fue reconocida como una entidad patológica distinta<sup>2</sup>. La incidencia global es de 0.47 casos por cada 100 000 personas al año<sup>3</sup>. Representan el 3% de todas las neoplasias intracraneales, el 1% de todos los linfomas y el 4-6% de los linfomas extranodales<sup>4</sup>. El factor de riesgo más relacionado es la inmunodepresión<sup>5</sup>. Luego de un aumento en la incidencia de LPSNC durante 1980-1990, los datos epidemiológicos actuales muestran un descenso de la

Recibido: 25-I-2016

Aceptado: 29-VII-2016

**Dirección postal:** Lucas Alessandro, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina

e-mail: lucas.alessandro.1987@gmail.com

misma a expensas de pacientes inmunocomprometidos (en particular, HIV/sida)<sup>6</sup>, aumentando en la población inmunocompetente de edad avanzada<sup>3</sup>. Otras formas de inmunocompromiso relacionadas a LPSNC menos frecuentes son: pacientes trasplantados, inmunodeficiencias cognitivas y enfermedades autoinmunes<sup>7</sup>.

El pleomorfismo de presentación clínico-imagenológica plantea diferentes diagnósticos diferenciales: enfermedades desmielinizantes, infecciosas, autoinmunes, paraneoplásicas y otros tumores del SNC<sup>8</sup>.

El tratamiento incluye la combinación de corticoides, quimioterapia y radioterapia. Muchas de las drogas útiles para el tratamiento de linfomas fuera del SNC no son eficaces en los LPSNC por su escaso pasaje por la barrera hematoencefálica. La droga más útil para tratar los LPSNC es el metotrexato en dosis altas (> 1 g/m<sup>2</sup>), permitiendo alcanzar concentraciones terapéuticas en el SNC. En el pasado, los enfermos eran tratados solo con radioterapia, lográndose supervivencias que no superaban los 18 meses, con efectos adversos importantes vinculados principalmente a la esfera neurocognitiva. Es por esto, que no es el tratamiento de elección, aunque sigue siendo una opción para pacientes que no estén en condiciones de tolerar quimioterapia o para aquellos que no alcancen remisión completa con los antineoplásicos.

Actualmente, la supervivencia media en inmunocompetentes es de 17-45 meses, siendo más pobre en inmunocomprometidos (supervivencia media de 13.5 meses)<sup>9, 10</sup>.

El objetivo de este trabajo fue analizar los casos de LPSNC diagnosticados y tratados en nuestro centro, haciendo hincapié en la presentación clínica y por estudios de imágenes, complementando en cada uno de los tópicos con revisión de la literatura, a fin de poder aumentar la sospecha diagnóstica para realizar un tratamiento precoz. Dada la gran diferencia entre el número de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, la evaluación estadística puede ser inestable, por lo que debe considerarse tan solo como orientación o tendencia.

## Materiales y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 48 pacientes con diagnóstico de LPSNC evaluados en la Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, desde enero de 1992 hasta mayo del 2015.

La mayoría de los casos fueron diagnosticados mediante el análisis anatomopatológico del tejido afectado obtenido por: biopsia estereotáxica (n = 20); resección total (n = 11); biopsia a cielo abierto (n = 7); y resección parcial (n = 6). En 3 casos el diagnóstico fue efectuado mediante citometría de flujo en muestra de líquido cefalorraquídeo, LCR, (n = 2) y cuerpo vítreo (n = 1).

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, tipo histológico, presentación clínica y por imágenes. En todos los pacientes en los que se realizó punción lumbar (n = 18),

se evaluaron las características del LCR (físico-químico y citológico). A todos se les realizó serología para evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura y RM de cerebro y columna.

Solo se incluyeron en el análisis aquellos pacientes que presentaron linfoma únicamente a nivel del SNC al momento del diagnóstico. En 32 (67%) casos, se descartó el compromiso sistémico a través de tomografía computarizada (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis con doble contraste, mientras que en los 16 (33.3%) restantes, se realizó TC con emisión de positrones (PET) con fludeoxiglucosa (FDG) corporal total. Se recurrió a punción-aspiración de médula ósea únicamente ante la sospecha de compromiso sistémico.

Con el fin de comparar diferencias entre las variables en estudio entre los grupos LPSNC inmunocompetentes versus inmunocomprometidos, se realizaron test no paramétricos (Wilcoxon-rank test/Mann Whitney), utilizando nivel de significancia estadística p < 0.05. Dicho análisis se realizó con el programa Stata 13v.

## Resultados

La edad mediana de presentación fue de 61 años (rango 25-84 años); 32 hombres (relación hombre: mujer 2.1:1). Los LNH de tipo B fueron los más frecuentes (46, 96%), la mayoría difuso de células grandes (83%). El 13% restante no fueron tipificados. Solo se registró un caso (2%) de linfoma T y uno (2%) de linfoma *natural killer* (NK) (Tabla 1).

El 85% (41 casos) fueron inmunocompetentes al momento del diagnóstico; el 15% (7 casos) restante presentó algún grado de inmunocompromiso: enfermedades autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor (n = 3), antecedentes de cáncer previamente tratados con quimioterapia (n = 2), trasplantado en tratamiento inmunosupresor (n = 1) y HIV (n = 1); diagnosticado concomitantemente al LPSNC. Once pacientes presentaban historia previa de cáncer, algunos de éstos más de una enfermedad oncológica: adenocarcinoma de próstata (n = 4), carcinoma basocelular (n = 2), adenocarcinoma de mama (n = 2), papilar de tiroides (n = 1), adenocarcinoma de páncreas (n = 1), esófago (n = 1) y gástrico (n = 1).

El 56% presentó síndrome piramidal como manifestación inicial. Otras formas de presentación fueron: deterioro cognitivo rápidamente evolutivo (33%); neuropatía craneana (21%); trastornos psiquiátricos (12.5%); síndrome cerebeloso (10%); trastornos campimétricos (10%); hipertensión endocraneana (8%); síndrome comicial (8%); y síntomas sensitivos (8%).

De los pacientes en los cuales el LCR fue analizado por punción lumbar (n = 18) (Tabla 2), el físico-químico fue inflamatorio en 13 (72%). El hallazgo más frecuente (61%) fue hiperproteinorraquia (rango 31-656 mg/dl); 5 (27%) tuvieron pleocitosis (rango 0-80 mm<sup>3</sup>) y 2 (11%) hipoglucoorraquia. Solo dos (11%) presentaban células tumorales en el LCR demostradas por citología/citometría de flujo.

Con respecto a las características imagenológicas (Tabla 3), el 94% (45) tuvo compromiso parenquimatoso, 4% meníngeo y 2% ocular al diagnóstico. El lóbulo más

TABLA 1.— Datos demográficos, anatomopatológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos de 48 casos de linfoma primario del SNC

	Totales (48)	Inmunocompetentes (n = 41)	Inmunocomprometidos (n = 7)	p
Edad de presentación; años ± DE (rango)	61 ± 14 (25-84)	61 ± 14 (35-84)	52 ± 18 (25-80)	0.13
Hombres; n (%)	32 (67)	29 (71)	3 (43)	0.15
Tipo de linfoma				
-B difuso de células grandes	40 (83)	34 (83)	6	0.85
-B no tipificados	6 (13)	6 (15)	0	0.33
-T	1 (2)	0 (0)	1	0.01
-NK	1 (2)	1 (2)	0	0.67
Patrón; n (%)				
Parenquimatoso	45 (94)	38 (93)	7	0.34
Meníngeo	2 (4)	2 (5)	0	0.15
Ocular	1 (2)	1 (2)	0	0.67
Ubicación; n (%)				
Gangliobasal	17 (35)	15 (37)	2	0.68
Frontal	21 (43)	15 (37)	6	0.02
Temporal	14 (29)	12 (29)	2	0.97
Parietal	14 (29)	11 (27)	3	0.39
Occipital	8 (17)	5 (12)	3	0.046
Fosa posterior	11 (23)	10 (24)	1	0.56
Médula espinal	6 (13)	6 (15)	0	0.59
Cuerpo caloso	10 (20)	8 (20)	2	0.65
Fórnix	3 (6)	2 (5)	1	0.34
Multicéntrico	12 (25)	11 (27)	1	0.48
Manifestaciones; n (%)				
Piramidal	27 (56)	23 (56)	4	0.95
Sensitivo	4 (8)	2 (5)	2	0.038
Cerebeloso	5 (10)	5 (12)	0	0.33
Comicial	4 (8)	3 (7)	1	0.54
Neuropatía craneana	10 (21)	7 (17)	3	0.12
Hipertensión endocraneana	4 (8)	2 (5)	2	0.038
Trastornos cognitivos	16 (33)	13 (32)	3	0.56
Psiquiátricos	6 (13)	6 (15)	0	0.28
Campimétricos	5 (10)	4 (10)	1	0.72
Trastornos visuales	2 (4)	2 (5)	-	0.55
Evolución				
ECOG de inicio (mediana)	1 ± 1.1	1 ± 1.1	1 ± 1.4	0.72
ECOG de egreso (mediana)	5 ± 1.7	5 ± 1.7	5 ± 1.7	0.59
Supervivencia global; mediana (meses)	27 ± 47	27 ± 50	26.5 ± 15	0.36
Fallecidos; n (%)	25 (52)	21 (51)	4 (57)	0.79

afectado fue el frontal (43%), seguido del temporal (29%), parietal (29%) y occipital (17%). El 35% tuvo compromiso gangliobasal, siendo el tálamo afectado en el 29%. El 23% presentó compromiso de fosa posterior y solo el 4% de médula espinal. El 20% mostró compromiso en el cuerpo caloso (12% esplenio y 8% cuerpo) y 6% de fórnix. El 25% tuvo compromiso multicéntrico y 12.5% decusación a través de la línea media. En cuanto a las

características particulares: 89% presentaron realce con contraste (43% homogéneo, 35% heterogéneo, 8% anillo y 5% meníngeo), 55% restricción en la difusión y 42% efecto de masa.

En el análisis comparativo entre la población de pacientes con LPSNC inmunocompetentes versus inmunocomprometidos, los linfomas de tipo-T (0% vs. 14%;  $p = 0.01$ ), la localización frontal (36% vs. 86%;  $p = 0.02$ ) y occipital

TABLA 2.– Características del LCR

Examen	Totales	Inmunocompetentes	Inmunocomprometidos	p
Realizado; n (%)	18 (38)	16 (39)	2	0.60
Patológico	13 (72)	11 (69)	2	0.36
Pleocitosis	5 (28)	4 (25)	1	0.47
Hiperproteorraquia	11 (61)	9 (56)	2	0.24
Hipogluorraquia	2 (11)	2 (13)	0	0.60
Citológico	2 (11)	2 (13)	0	0.60

TABLA 3.– Características imagenológicas en Resonancia Magnética

	Totales	Inmunocompetentes	Inmunocomprometidos	p
Realce gadolinio; n (%)	33 (89)	27 (87)	6	0.35
Homogéneo	16 (43)	14 (45)	2	0.77
Heterogéneo	13 (35)	11 (35)	2	0.92
Anillo	3 (8)	1 (3)	2	0.009
Meníngeo	2 (5)	2 (6)	0	0.55
Restricción en DWI	20 (55)	16 (53)	4	0.37

DWI: técnica de difusión por resonancia magnética

(12% vs. 43%;  $p = 0.046$ ), y el realce con contraste en anillo (3% vs. 33%;  $p = 0.009$ ), fueron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tablas 1, 2 y 3). No hubo diferencias significativas en cuanto a morbimortalidad y supervivencia.

## Discusión

En las últimas dos décadas ha disminuido la incidencia de LPSNC en pacientes inmunocomprometidos y aumentado en pacientes de edad avanzada, siendo el rango más afectado entre los 50-70 años<sup>3,11</sup>; ambos datos son coincidentes con los hallazgos obtenidos en nuestra población. En cuanto a la distribución por sexos, la relación hombre: mujer es similar en inmunocompetentes (1.2:1), mientras que se ha observado un claro predominio masculino (7.4:1) en pacientes con HIV/sida<sup>12</sup>. En nuestro trabajo observamos una mayor prevalencia en hombres (H: M 2.1:1).

La inmunosupresión es el factor de riesgo más relacionado en el desarrollo de estos linfomas<sup>13</sup>, pudiendo aumentar hasta unas 300 veces el riesgo de padecer LPSNC. De las causas de inmunocompromiso, el HIV/sida es la de mayor importancia, teniendo dichos pacientes un riesgo del 20% de desarrollar LPSNC a lo largo de sus vidas, principalmente aquellos con menor número de CD<sub>4</sub> (más frecuente con  $< 200/\text{mm}^3$ )<sup>5</sup>. Sin embargo, desde la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la frecuencia de LPSNC asociado a HIV ha disminuido<sup>14</sup>. En nuestro trabajo, el porcentaje

de pacientes con inmunocompromiso fue del 15% y solo uno presentó HIV. Cabe mencionar que nuestro centro recibe en general escasa población con HIV con algún compromiso de SNC, lo cual implica un sesgo en estos resultados.

En nuestro trabajo, la gran mayoría de los LPSNC fueron LNH de tipo B difusos de células grandes (83%), con casos aislados de tipo-T ( $n = 1$ ) y tipo-NK ( $n = 1$ ), coincidiendo con lo reportado en la literatura<sup>15-19</sup>. En 13% de los pacientes con LNH de tipo-B no se tipificó la variedad histológica, teniendo en cuenta que en 3 de estos casos el diagnóstico fue realizado por el examen citológico/citometría de flujo ( $n = 2$  LCR y  $n = 1$  cuerpo vítreo). La toma de muestra de la lesión se realizó analizando cada caso en particular, dado que la conducta actual sobre la realización de resección o biopsia en este tipo de tumores se encuentra en discusión<sup>20</sup>. En general, se prefirió la resección parcial o total en las lesiones únicas potencialmente resecables, mientras que en aquellas irresecables se prefirió biopsia (estereotáxica, en lesiones únicas y a cielo abierto en las multicéntricas).

La manifestación clínica de los LPSNC depende en parte del sitio del SNC afectado, con escasa repercusión sistémica. La forma de presentación más frecuente (70%) fue la presencia de un déficit neurológico focal, lo que concuerda con otros trabajos<sup>21</sup>. Debido a que muchos de estos tumores tienen un patrón de compromiso infiltrativo difuso, los síntomas psiquiátricos (43%) y los trastornos cognitivos son otros síntomas frecuentes de presentación<sup>21-23</sup>. En nuestro análisis, el 33% de los pacientes

tuvieron trastornos cognitivos y/o psiquiátricos (12.5%). Además de la infiltración tumoral, los efectos adversos del tratamiento (anticomunal, corticoides y quimio-radio-terapia)<sup>24</sup>, influyen en la disfunción cognitiva.

Según lo reportado en las distintas series, y también en nuestro trabajo, aproximadamente el 80% de los exámenes físico-químicos en LCR analizados al momento del diagnóstico son patológicos<sup>25</sup>. Sin embargo, el recuento de leucocitos y la proteinorraquia pueden ser normales en un 33-60% y 33-55%<sup>25-26</sup>, respectivamente. Generalmente la glucorraquia es normal, aunque puede estar disminuida, principalmente ante la presencia de compromiso meníngeo<sup>27-28</sup>. (10-54% pueden presentar hipoglucorraquia leve)<sup>26, 29, 30</sup>. La sensibilidad del estudio citológico en LCR para la detección de células tumorales también es variable (2-32% según las series)<sup>26, 31</sup>. Los factores metodológicos que influyen en la sensibilidad son el volumen de LCR obtenido, la demora en su análisis, la interpretación anatomopatológica y el tratamiento corticoideo previo a la toma. La sensibilidad puede mejorarse analizando mayor volumen de LCR ( $\geq 10.5$  ml), disminuyendo el tiempo desde su obtención hasta el análisis y no administrando tratamiento con corticoides previamente<sup>26, 32</sup>. La citometría de flujo del LCR aumenta la capacidad de detectar células de linfoma, siendo su poder diagnóstico más del doble que la de citomorfología<sup>25</sup>.

El 70% de los pacientes inmunocompetentes con LPSNC presentan una única lesión, mientras que el

compromiso multicéntrico es más frecuente en inmunocomprometidos (en especial, HIV/sida)<sup>21</sup>. La mayoría de las lesiones (85%) son supratentoriales, siendo el compromiso medular muy infrecuente (1%)<sup>33</sup>. La incidencia de compromiso meníngeo no es del todo conocida, con una frecuencia entre 7-42% según lo reportado en las distintas series<sup>34</sup>. Otras formas de presentación menos frecuentes son la ocular<sup>35</sup> e intravascular<sup>36</sup>. Algunos pacientes pueden presentar afectación transcalsosa, pudiendo comprometer ambos hemisferios, dando el aspecto de "alas de mariposa", patrón similar al hallado en los gliomas de alto grado<sup>37</sup> (Fig. 1). En nuestro trabajo no observamos mayor compromiso multicéntrico en inmunocomprometidos, detectando que el compromiso frontal y occipital en estos pacientes fue significativamente mayor ( $p = 0.02$  y  $0.046$ , respectivamente) (Tabla 1).

El estudio de mayor sensibilidad para la detección de los LPSNC es la RM con contraste, utilizándose únicamente la TC en aquellos pacientes con contraindicaciones para RM<sup>38</sup>. Los hallazgos imagenológicos clásicos son la hiperdensidad lesional en TC e hipointensidad en las secuencias T1 y T2 de RM, con moderado edema perilesional (hipodenso en TC e hiperintenso en T2 y FLAIR)<sup>38-39</sup>. La hiperdensidad en TC e hipointensidad en T2 de la lesión son atribuidas a la gran densidad celular que tienen estos tumores (Fig. 2). En algunas ocasiones puede no observarse edema o éste ser leve, general-

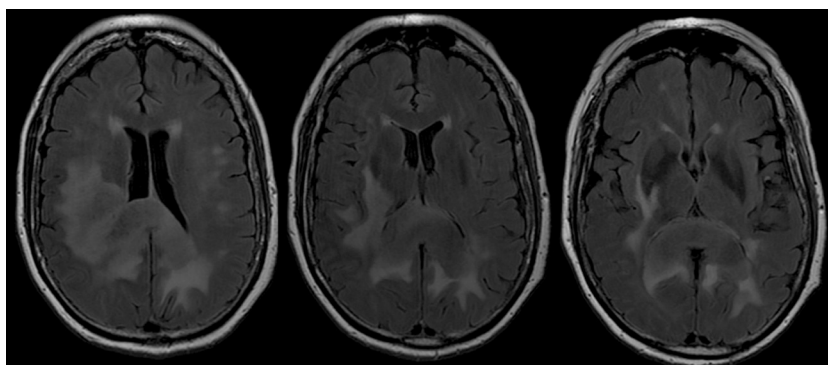


Fig. 1.- RM de cerebro (FLAIR): imagen hiperintensa que compromete ambos occipitales desusándose por esplenio de cuerpo calloso ("alas de mariposa").

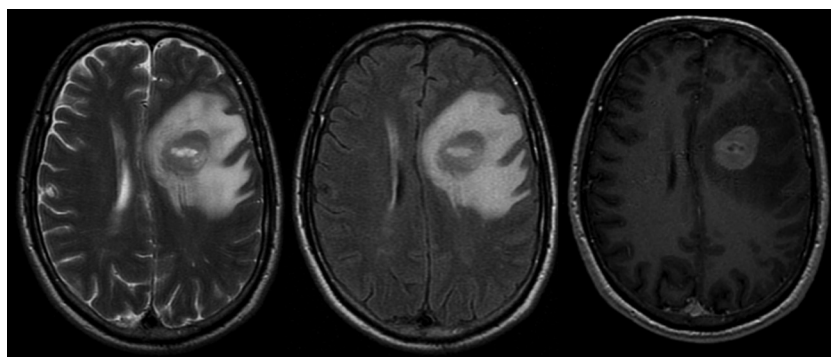


Fig. 2.- RM de cerebro (T2, FLAIR y contraste): imagen hipointensa en T2 y FLAIR de aspecto nodular, rodeada de edema perilesional y realce con contraste homogéneo.

mente siendo de menor cuantía que el presentado por los gliomas o metástasis<sup>38</sup>. El realce con contraste es un hallazgo casi constante (> 90%)<sup>40-41</sup>. Los patrones de realce pueden ser variados (heterogéneos, homogéneos y en anillo). El realce en anillo es más frecuente en inmunocomprometidos, siendo raro en inmunocompetentes, debiendo descartarse gliomas, metástasis o abscesos<sup>42</sup>. En nuestro trabajo, los inmunocomprometidos presentaron realce en anillo de forma significativa (33.3%;  $p = 0.009$ ) (Tabla 2). Una característica que aparece con frecuencia en los LPSNC es la restricción en difusión<sup>43</sup> y la caída de la fracción de anisotropía, que traducen la hiper celularidad de estos tumores<sup>44</sup>, al igual que lo ocurrido en otros tumores hiper celulares (ej., glioblastomas multiformes –GBM–). Sin embargo, en un trabajo se demostró que la caída de la fracción de anisotropía y en el mapa de ADC presentada por los LPSNC es significativamente inferior a los del GBM<sup>45</sup>. Otro aspecto importante a destacar, es que puede existir una tendencia a la resolución parcial o total de las imágenes tras la administración de corticoides (hasta 40%), siendo dicho efecto en general rápido (24-48 horas), por lo que estos tumores han sido denominados “tumores fantasmas”<sup>46</sup>. Los corticoides también pueden mejorar las lesiones de SNC producidas por patologías autoinmunes como esclerosis múltiple o neurosarcoidosis. Es muy importante remarcar que la biopsia o el LCR deben ser obtenidos antes de administrar corticoides y que la RM de columna debe hacerse antes de la punción lumbar.

Siempre debe descartarse que el compromiso del SNC sea secundario a un linfoma sistémico, siendo de gran utilidad el PET-TC con FDG<sup>47</sup>; en caso de no contar con éste, otras opciones son la TC corporal total con doble contraste y el centellograma con galio corporal total. El Talio-201 es otro tipo de trazador utilizado en centellograma, especialmente útil en pacientes con HIV/sida, para diferenciarlos de otras patologías (ej., toxoplasmosis)<sup>48</sup>. Otro aspecto a mencionar, es que según algunos reportes 3 a 5% de los pacientes con LPSNC desarrollan compromiso metastásico sistémico a lo largo de la evolución.

En conclusión, la población más afectada fueron los pacientes de edad avanzada, principalmente hombres, lo que refleja el aumento de la incidencia en esta población en las últimas décadas. Además, la ausencia de inmunocompromiso fue una característica frecuente, existiendo solo un paciente con HIV, acorde a las tendencias actuales que indican que tras el inicio del TARGA ha disminuido la presencia de LPSNC en estos pacientes. Tanto la presentación clínica como la radiológica fueron muy pleomórficas, por lo que el conocimiento sobre dicha patología y las formas de comienzo más frecuentes son fundamentales para aumentar la sospecha inicial y así permitir arribar a un diagnóstico temprano, evitando tratamientos empíricos que puedan confundir o retrasar el diagnóstico. A pesar de que nuestra muestra cuenta con un limitado número de casos, observamos que los

inmunocomprometidos presentan formas histológicas atípicas (tipo-T), compromiso frontal-occipital y realce en anillo en RM, de forma estadísticamente mayor que los inmunocompetentes. La morbimortalidad y supervivencia no fue diferente entre ambos grupos, probablemente por el escaso número de pacientes con HIV incluidos. Consideramos importante referir a los pacientes con LPSNC a centros con experiencia en tratar estos tipos poco frecuentes de tumores.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 1929; 18: 1359-402.
2. Henry JM, Heffner RRJ, Drillard SH, Earle KM, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974; 34: 1293-302.
3. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 1414-8.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-32.
5. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999; 43: 199.
6. Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002; 95: 193-202.
7. Pisoni CN, Grinberg AR, Plana JL, Freue RD, Manni JA, Paz L. Linfoma primario del sistema nervioso central en una paciente con lupus eritematoso sistémico. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 221-3.
8. Hunt MA, Jahnke K, Murillo TP, Neuwelt EA. Distinguishing primary central nervous system lymphoma from other central nervous system diseases: a neurosurgical perspective on diagnostic dilemmas and approaches. *Neurosurg Focus* 2006; 21: 1-7.
9. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89: 1359-70.
10. Chamberlain MC. Long survival in patients with acquired immune deficiency syndrome related primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 1994; 73: 1728-30.
11. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1093-104.
12. Sharathkumar Bhagavathi JDW. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1830-4.
13. Phillips EH, Fox CP, Cwynarski K. Primary CNS Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9: 243-53.
14. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hall HI, et al. Proportions of Kaposi sarcoma, selected non-Hodgkin lymphomas, and cervical cancer in the United States occurring in persons with AIDS, 1980-2007. *JAMA* 2011; 305: 1450-9.
15. Deckert M, Engert A, Brück W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 2011; 25: 1797-807.
16. Preusser M, Woehrer A, Koperek O, et al. Primary central

- nervous system lymphomas: a clinic pathological study of 75 cases. *Pathology* 2010; 42: 547-52.
17. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
  18. Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP, 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: 2233-9.
  19. Liao B, Kamiya-Matsuoka C, Gong Y, Chen M, Wolf BA, Fowler NH. Primary natural killer/T-cell lymphoma presenting as leptomeningeal disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2014; 343: 46-50.
  20. Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro-oncology* 2012; 14: 1481-4.
  21. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 261-6.
  22. Herrlinger U, Schabath M, Bitzer M, Petersen D, Krause-neck P. Primary central nervous system lymphoma: From clinical presentation to diagnosis. *J Neuro-Oncol* 1999; 43: 219-26.
  23. Braus DF, Schwachheimer K, Muller-Hermelink HK, et al. Primary cerebral malignant non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective clinical study. *J Neurol* 1992; 239: 117-24.
  24. Correa DD, Maron L, Harder H, et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Annals of oncology* 2007; 18: 1145-51.
  25. Bromberg JE, Breems DA, Kraan J, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007; 68: 1674-9.
  26. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, Gluck JT, De Angelis LM. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995; 38: 202-9.
  27. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988; 68: 835.
  28. Rock JP, Cher L, Hochberg FH, et al. Central nervous system lymphomas in AIDS and non-AIDS patients. *Neurological Surgery* 1995, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders.
  29. Yoshida S, Morii K, Watanabe M, Saito T. Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement. *Surg Neurol* 2000; 53: 163-7.
  30. Quijano S, López A, Manuel Sancho J, et al; Spanish Group for the Study of CNS Disease in NHL. Identification of leptomeningeal disease in aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma: improved sensitivity of flow cytometry. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1462-9.
  31. Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496-502.
  32. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82: 733-9.
  33. Jellinger KA, Paulus W. Primary CNS lymphomas-an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119: 7-27.
  34. Korfel A, Weller M, Martus P, Roth P, et al. Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): experience from the G-PCNSL-SG1 trial. *Annals of oncology* 2012; 23: 2374-80.
  35. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium. *The oncologist* 2011; 16: 1589-99.
  36. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 2007; 109: 478-85.
  37. Georgy BA, Hesselink JR, Jernigan TL. MR imaging of the corpus callosum. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 949-55.
  38. Erdag N, Bhorade RM, Alberico RA, Yousef N, Patel MR. Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MR imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1319-26.
  39. Partovi S, Karimi S, Lyo JK, Esmaeili A, Tan J, Deangelis LM. Multimodality imaging of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Brit J Radiol* 2014; 87: 20130684.
  40. Bühring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Küker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001; 57: 393-6.
  41. Kuker W, Nagele T, Korfel A, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005; 72: 169-77.
  42. Jack CR Jr, Reese DF, Scheithauer BW. Radiographic findings in 32 cases of primary CNS lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146: 271-6.
  43. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* 2005; 235: 985-91.
  44. Stadlbauer A, Ganslandt O, Buslei R, et al. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2006; 240: 803-10.
  45. Toh CH, Castillo M, Wong AM, et al. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 471-5.
  46. Vaquero J, Martinez R, Rossi E, Lopez R. Primary Cerebral Lymphoma: the "Ghost Tumor". *J Neurosurg* 1984; 60: 174-6.
  47. Ayers EC, Fardin S, Gholami S, Alavi A, Mato AR. Personalized management approaches in lymphoma: Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging. *PET Clinics* 2016; 11: 209-18.
  48. Hussain FS, Hussain NS. Clinical utility of Thallium-201 single photon emission computed tomography and cerebrospinal fluid Epstein-Barr Virus detection using polymerase chain reaction in the diagnosis of AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Cureus* 2016; 8: e606.