



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**LINFOMAS PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.
DESCRIPCIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE TRES CASOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
SUBESPECIALISTA EN PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. LAURA BECERRIL CHOLULA**

**TUTOR:
DRA. CECILIA RIDAURA SANZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

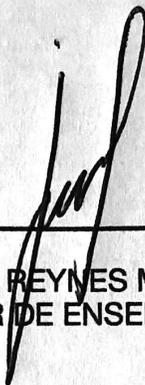
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE LA TESIS

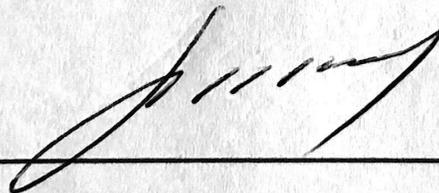
"LINFOMAS PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. DESCRIPCIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE TRES CASOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA"



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSÉ M. PÉREZ PEÑA DÍAZ CONTI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA



DRA. CECILIA RIDAURA SANZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PATOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS

INVESTIGADORES

TESISTA

Dra. Laura Becerril Cholula
Médico Patóloga- Grado a obtener: Médico Subespecialista en Patología Pediátrica

TUTOR

Dra. Cecilia Ridaura Saenz
Médica Adscrita al Departamento de Anatomía Patológica
Profesor Titular del Curso de Patología Pediátrica
Instituto Nacional de Pediatría
Av. Insurgentes Sur N° 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán

“¿Acaso mi falta de conocimiento de su ausencia, demuestra que están presentes?”

Preludio a la Fundación , Isaac Asimov

Existen personas que todo dan o todo lo quitan.

A mi tutora Dra. Cecilia Ridaura Sanz

ÍNDICE

I.RESUMEN.....	5
II.MARCO TEÓRICO	
-GENERALIDADES DE LOS LINFOMAS PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LPSNC).....	6
-LINFOMAS PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LPSNC) EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	7
III.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
IV.JUSTIFICACIÓN.....	9
V.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
VI.OBJETIVOS	
-GENERAL.....	9
-ESPECÍFICOS.....	9
VII.DISEÑO.....	9
VIII.POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	9
IX.CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
X.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	10
XI.MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
XII.ASPECTOS BIOÉTICOS.....	10
XIII.RESULTADOS	
CASO 1.....	11
CASO 2.....	12
CASO 3.....	13
XIV.DISCUSIÓN.....	13
XV.CONCLUSION.....	14
XVI.ANEXOS	
-ABREVIACIONES.....	16
-TABLAS.....	17
-IMÁGENES.....	18
XVII.BIBLIOGRAFÍA.....	19

I.RESUMEN

Título	LINFOMAS PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL. Descripción clínica-patológica de tres casos en población pediátrica.
Autor y tutor	AUTOR: Dra. Laura Becerril Cholula. Tutor: Dra. Cecilia Ridaura Sanz.
Introducción	<p>Los linfomas primarios de Sistema Nervioso Central ocurren en: cerebro, leptomeninges, médula espinal y ojos; excluyendo: linfomas de la duramadre, linfomas intravasculares, linfomas asociados a inmunodeficiencias, linfomas secundarios y sin evidencia de enfermedad sistémica^(1,2). El más frecuente es el Linfoma difuso de células grandes B(LDCGB) siendo menos del 1 % de todos los linfomas no Hodgkin y representa el 2.4-3% de todos los tumores del sistema nervioso central^(1,2).</p> <p>Esta neoplasia es rara en la población pediátrica, por lo que la incidencia, el pronóstico y el tratamiento no están bien definidas.</p>
Justificación	El Instituto Nacional de pediatría es un hospital de referencia con un material abundante de neoplasias siendo una neoplasia poco frecuente en niños, se requiere aportar más información para definir su frecuencia, distribución geográfica y características características clínica patológicas.
Planteamiento del problema	En el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con tres casos con diagnóstico de Linfoma de Sistema Nervioso Central que representan la experiencia, en esta rara entidad.Siendo una neoplasia muy rara se conoce poco de sus características clínico-patológicas.
Objetivo general y específicos	GENERAL: presentar una serie de Linfomas primarios de sistema nervioso central. ESPECÍFICOS: conocer la frecuencia relativa y las características clínico patológicas.
Tipo de estudio	Estudio observacional, retrospectivo, transversal.
Criterios de selección	Casos con el diagnóstico histopatológico de linfoma en sistema nervioso central de 1973 al 2019, colectados en el departamento de patología del Instituto Nacional de Pediatría.
Análisis estadístico	No aplica

II.MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES DE LOS LINFOMAS PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL(LPSNC).

Los linfomas primarios del Sistema Nervioso Central (LPSNC) ocurren en: cerebro, leptomeninges, médula espinal y ojos; excluyendo linfomas de la duramadre, linfomas intravasculares, linfomas asociados a inmunodeficiencias, linfomas secundarios y sin evidencia de enfermedad sistémica^(1,2).

Frecuencia: son una neoplasia rara maligna. Representan en 3-4% de todos los tumores de SNC y del 4-6% de todos los linfomas extranodales con una incidencia de 0-5 casos por 100 000 personas ^(3,4).

Histología: el tipo histológico mas frecuente es el Linfoma difuso de células grandes B(LDCGB) y comprende el 2.4-3% de todos los tumores cerebrales⁽²⁾. El resto, son linfomas de células T(LCT)<5% y otros (linfoma anaplásico de células grandes B, linfomas de células B de la zona marginal, granulomatosis linfomatoide, linfoma de Hodgkin, linfomatosis cerebri y Linfoma de Burkitt (LB))^(11,18).

Edad y relación H/M: presentan un predominio en la 5^a-6^a década de la vida y la relación hombre:mujer es 3:2⁽¹⁾.

Localización: cerca del 60% de los LDGCB primarios del SNC son supratentoriales, con afección del lóbulo frontal 15%, lóbulo temporal 8%, lóbulo parietal 7%, lóbulo occipital 3%, ganglios basales y parénquima periventricular 10% y cuerpo calloso 5%. La fosa posterior se ve afectada en un 13% de los casos y la médula espinal un 1 %. En un 60-70% se presenta como tumor único y el resto es multifocal, el involucro de las meninges es poco frecuente y la afección de única de estas es excepcional. El 20% de los pacientes presentan afección ocular, el 80-90% de estos pacientes con afección intraocular desarrollan tumor contralateral y parenquimatosa. La invasión a hueso es rara, siendo mas frecuente la diseminación a testículos ^(1,2).

Clínica: con frecuencia se presentan con disfunción cognitiva, retraso psicomotor, cefalea, crisis convulsivas, parálisis de nervios craneales y visión borrosa.

Imagenología: la Resonancia magnética (RM) es la técnica mas sensible para su diagnóstico, la cual muestra hipointensidad en T1 y en T2 puede mostrar isointensidad o hiperintensidad, típicamente muestra realce postcontraste, con limitado edema peritumoral y el involucro meníngeo puede ser focal.

Método diagnóstico: el estándar de oro para establecer el diagnóstico es el estudio histológico obtenido por biopsia estereotáctica⁽¹⁾.

Características anatomopatológicas.

Macroscópicamente: pueden ser lesiones únicas o múltiples en el parénquima cerebral, frecuentemente adyacentes al sistema periventricular; pueden ser: firmes, friables, granulares, hemorrágicos, gris-amarillentos, con necrosis central o pueden estar bien delimitados.

Microscópicamente: son muy celulares, con crecimiento difuso, necrosis geográfica, con islas de linfoma con disposición perivascular (que es un patrón muy frecuente) y presencia de infiltración a vasos sanguíneos que causa fragmentación de la malla argentafin⁽³⁾. La infiltración al parénquima adyacente se acompaña de activación microglial y astrocítica (gliosis), linfocitos B/T e histiocitos. Morfológicamente los LDCGB son células atípicas de moderado a gran tamaño, núcleo variable (redondo/ovalado/irregular o pleomórfico) y nucleolo evidente que corresponden a centroblastos o inmunoblastos. El angiotropismo es una característica de los LDCGB tanto en los primarios del SNC como en los metastásicos, lo que sugiere su contribución a la patogénesis ya que se ha encontrado expresión de IL-4 y STAT6 en los vasos sanguíneos de ganglios linfáticos con este tipo de linfoma ⁽³⁾.

Pronóstico: en adultos es malo, con una supervivencia a los 5 años del 25-40%⁽¹⁴⁾.

LINFOMAS PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL(LPSNC) EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

El espectro de presentación de los LPSNC esta muy bien representado en una serie de casos de Abla et al. ⁽¹⁸⁾ donde presentan 29 casos con enfermedad confinada a cerebro o meninges, 73% hombres y 27% mujeres, con una edad promedio de 14 años de edad. De los cuales tres de ellos con inmunodeficiencia, uno con inmunodeficiencia combinada congénita que desarrollo LPSNC a los cuarto meses de tener un trasplante renal y por último un paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en tratamiento con micofenolato desarrollando LPSNC. En el momento del diagnóstico 11(38%) pacientes presentaron lesiones múltiples, doce (41%) tenían involucro de ganglios basales, cerebelo y tallo cerebral. Solo tres tenían involucro meningeo. Todos los pacientes tuvieron diagnóstico de LNH, 20 (69%) fueron LDCGB, 5(17%) Linfoma de células grande T anaplásico, 2 (7%) linfoma linfoblástico B y 2 (7%) LB.

Thorer et al. ⁽¹⁵⁾ presentan una serie 17 pacientes con diagnóstico de LPSNC, con predominancia del género masculino (58%), con un rango de edad de 1.6 a 17.9 años de edad; solo tres de ellos presentaron síntomas B, con niveles serios de LDH de 110 a 463, con un tiempo de evolución de 2 a 20 semanas, 6 de ellos con lesiones múltiples en SNC por estudio de imagen, 12 con localización supratentorial. De los LPSNC siete(41%) fueron LDCGB, cinco (29%) con LCGA, uno (5%) con LB, uno (5%) con linfoma T periférico y tres (17%)con LDCGB NOS.

En general los niños los LPSNC son extremadamente raros y tienden a ocurrir con mayor frecuencia en niños con inmunodeficiencia. El 1% se encuentra asociado a infección por virus de inmunodeficiencia humana (la asociación de los LPSNC con infección por VIH aumento hasta casi tres veces entre los años 1973-84 coincidiendo

con el aumento de la tasa de esta infección en ese tiempo ⁽¹³⁾, el 4% en pacientes con inmunodeficiencia congénita y 1-5% en pacientes transplantados(renal 1-2% y corazón, pulmones, hígado y otros 2-7%)(³⁰).

Edad y relación: la edad promedio de presentación al diagnóstico es 9 años (con un rango de 2 a 18 años), aunque también han sido reportados en recién nacidos de 1 mes de vida. Muestra una ligera tendencia al género masculino(¹⁴).

Frecuencia : en Japón se tiene un registro de 596 casos de LPSNC de 1969 a 1990 de los cuales solo 9 casos, son en población pediátrica que corresponde a 1.5%, similar a Estados Unidos que en un registro de 1973 a 1998 encontraron que 1% de todos los LPSNC fueron en menores de 19 años de edad, dando una incidencia estimada de 15 a 20 casos por año en Norteamérica.

De la Torre et al. ⁽⁹⁾ en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de México reclasificaron histológicamente 560 tumores primarios del sistema nervioso central de 1970 a 1989. La frecuencia relativa según estirpe histológica fue astrocitomas (29%), meduloblastoma (18%) y ependimoma (11%), el resto fueron: craneofaringioma (10%), PNET(7%), glioblastoma(6%) , tumor de células germinales (5%), meningioma (2%), tumor de plexos coroides (2%), oligodentroglioma (0.7%), otros(2%)(neurofibroma y schwannoma, sarcoma meningeo, hemangioblastoma, quiste dermoide, adenoma pituitario, fibrosarcoma y tumor rabdoide maligno). En esta revisión no señalan ningún caso de Linfoma, sin embargo refieren un grupo no clasificados (6%) que requerirían inmunohistoquímica no disponible en esa época(⁷) por lo que es posible que algunos linfomas hayan quedado incluidos en ese grupo.

Etiología: Ostrom et al. ⁽²⁹⁾ describen que los únicos factores de riesgo bien demostrados para tumores cerebrales son: radiación ionizante (que aumenta el riesgo en adultos y niños) y la historia de alergias (que disminuye el riesgo). Realizaron estudios amplios del genoma donde asociaron 32 variantes genéticas heredadas específicas de histología asociadas con un mayor riesgo de estos tumores en específico para LPSNC asocian los genes ANO19, EXOC2 e IRF4.

Existe una asociación entre el virus de Epstein Barr y los LPSNC en pacientes inmunocomprometidos, pero no se ha identificado una etiología en específica para los pacientes inmunocompetentes.

Kim et al. ⁽¹¹⁾ estudiaron de 42 casos de LPSNC LDCGB, 30 hombres y 12 mujeres, con edad promedio de 54.5 años de edad, con un rango de 16 a 84 años de edad, encontrándose la presencia del gen ATM en 21 de ellos y ausencia en la otra mitad, en los casos de LDGCB extra SNC ninguno tuvo ausencia del gen ATM, lo correlacionan con otros estudios donde encuentran que 13-20% de los LPSNC LDCGB muestran ausencia del gen ATM.

Manifestación clínica: hay aumento de la presión intracraneal (cefalea, vómito y papiledema), parálisis facial, diplopia, disartria, ataxia, parálisis bulbar, quadriparesia y obnubilación. Con menos frecuencia mareo, pérdida súbita de la visión, proptosis, debilidad muscular de extremidades superiores e inferiores, nistagmus, parestesia, cambios de personalidad, letargo, somnolencia. Los niños con LPSNC pueden presen-

tar diabetes insípida y panhipopituitarismo progresiva por involucro de hipotálamo y glándula pituitaria

Imagenología: en tomografía computada con contraste muestra un patron heterogéneo, con marcado edema y refuerzo en anillo en la periferia, ocasionalmente los casos pediátricos pueden tener involucro de lento meninges sin evidencia de masa intracraneal ⁽¹⁴⁾.

La tomografía computarizada no es especifica, pero los LSNC se presentan como grandes masas, hiperintensas o isointensas, con refuerzo postcontraste con edema variable. Las localizaciones las comunes son estructuras profundas centrales, sustancia blanca cercana al cuerpo calloso y fosa posterior, del 11 al 50% pueden tener lesiones múltiples. Los diagnósticos diferenciales incluyen gliomas de alto grado, tumor neuroendocrino primitivo, abscesos o infartos⁽²⁰⁾.

En lesiones de hipotálamo se traslapan patologías de la glándula pituitaria que pueden ser de origen infeccioso, infiltrativo y neoplasias. En el rubro de lesiones infeccioso/infiltrativo se incluyen tuberculosis, sarcoidosis e Histiocitosis de células de Langerhans, las cuales por lo general muestran afectación a otros sitios⁽²⁹⁾.

Tipo histológico: Abla et al. ⁽¹⁴⁾ presentan 43 casos pediátricos con LPSNC: el mas frecuente es el LDCGB (30%), después: Linfoma de células grandes anaplásico (LCGA) (21%), linfoma linfoblástico(16%), LB (12%), histiocítico (5%) y otros(6%).

Pronóstico: en niños los LPSNC tiene mejor pronóstico que en adultos, la mayoría de niños pueden alcanzar remisiones con quimioterapia intensa, el 70% sobrevive a los 5 años. La supervivencia en niños es de 1 año 5 meses aproximadamente (con un rango de 0.3 a 78 meses) en casos tratados con quimioterapia y radioterapia, con una mejoría de supervivencia los 5 años del 70% en pacientes tratados únicamente con quimioterapia basada en ADM+ altas dosis de AraC. Sin embargo la supervivencia y la frecuencia de recaídas varia en función del tratamiento empleado.

Históricamente los pacientes eran tratados con radioterapia en todo el cerebro, resultando en una supervivencia media de 10-18 meses. Las recaídas eran frecuentes y muchos pacientes presentan disfunción neurocognitiva que resulta en una baja calidad de vida. El uso de altas dosis de metotrexate (ADM) ha mejorado la supervivencia, cuando él metotrexate es usado en dosis mayores de 3g/m² intravenoso, las concentraciones en líquido cefalorraquídeo terapéuticas son alcanzadas. Otros agentes utilizados son citarabina, rituximab, temozolamida, dexametasona, metilprednisolona, ifosfamida, procabazina, lomustina, alcaloides vinca y ciclofosfamida con respuesta completa del 30 al 65%. Se ha intentado incorporar la quimioterapia intratecal que no ha demostrado una mejoría en la supervivencia de loa pacientes⁽¹³⁾. Los avances terapéuticos en las neoplasias pediátricas han mejorado el pronóstico y aumentado el riesgo de desarrollar segundas neoplasias malignas (SNM). Las neoplasias primarias asociadas a ADM incluyen linfomas, retinoblastoma, meduloblastoma, neuroblastoma y leucemia. Las SNM mas frecuentes son tumores de SNC, sarcomas, carcinomas de tiroides y paratiroides, leucemias y particularmente leucemia mieloblástica aguda. Los tumores de SNC inducidos por radiación son meningiomas, sarcomas, gliomas de alto grado,ependimoma y tumores neuroendocrinos primitivos.

El riesgo de SNM es mayor en pacientes menores de 5 años de edad, con una prevalencia 10 veces mayor que la población en general. El periodo de latencia varia de 8 a 15 años después de recibir quimioterapia para el desarrollo de SNM.

Genes susceptibles están presentes en tumor de Wilms (WT1), Poliposis adenomatosa de coli (APC), ataxia telangiectasia (ATM) y otros síndromes⁽¹⁷⁾.

Recurrencia: los LPSNC recurren frecuentemente en SNC mientras que la recurrencia extra SNC es rara. La identificación de células comunes precursoras en las recurrencias intra y extra SNC derivan de mutaciones en MYD88 en la mayoría de los LPSNC, estas mutaciones intervienen en la diferenciación de la célula B en la médula ósea.

La mutación MYD88 resulta de la conversión de leucina a prolina en la posición número 265 y tiene una alta prevalencia en pacientes con LPSNC (38%-85.4%), que se ha demostrado que se detecta en células mononucleares de sangre periférica, sugiriendo que esta mutación ocurre extra SNC ⁽⁶⁾.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con tres casos con diagnóstico de Linfoma de Sistema Nervioso Central que representan la experiencia, en esta rara entidad. Siendo una neoplasia muy rara se conoce poco de sus características clínico-patológicas.

IV. JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de pediatría es un hospital de referencia con un material abundante de neoplasias siendo una neoplasia poco frecuente en niños, se requiere aportar mas información para definir su frecuencia, distribución geográfica y características características clínica patológicas.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son las características clínico-patológicas de los Linfomas Primarios de Sistema Nervioso Central en la población pediátrica?

VI. OBJETIVOS

GENERAL: presentar una serie de Linfomas primarios de sistema nervioso central.

ESPECÍFICOS: conocer la frecuencia relativa y las características clínico patológicas.

VII. DISEÑO

Estudio observacional, retrospectivo, transversal.

VIII. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Casos con el diagnóstico histopatológico de linfoma en sistema nervioso en el Departamento de Patología del instituto Nacional de Pediatría de 1973 a diciembre del 2019.

IX.CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos con el diagnóstico histopatológico de linfoma en sistema nervioso central de 1973 al 2019 registrados en los archivos del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría.

X.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Casos con evidencia histológica de enfermedad sistémica de leucemia o linfoma.

Casos que no cuenten con laminillas o bloques de parafina en el archivo de Patología.

XI.MATERIAL Y MÉTODOS

Del archivo del Departamento de Patología se obtuvieron los reportes, las preparaciones histológicas y las fotomicrografías. Se complementaron los estudios de inmunohistoquímica (CD10) e hibridación in situ(EBER), para la detección de virus de Epstein Barr.

En una base de datos se consignaron las variables clínicas y anatomopatológicas: edad al inicio del padecimiento, género, antecedentes personales y familiares, signos y síntomas al ingreso, estudios de imagen, exámenes de laboratorio (pruebas serológicas de cargas virales, biopsias de médula ósea y citologías de líquido cefalorraquídeo), enfermedades asociadas, tratamientos instaurados, evolución y defunción de cada caso.En el Instituto se cuenta con 3 casos con diagnóstico de Linfoma primario de SNC, estos se tipificaron usando como referencia la terminología de la Clasificación de tumores hematopoyéticos y de tejido linfoide de la Organización mundial de la salud 2017 y Clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central 2016.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se considera una investigación sin riesgo, ya que solo se obtendrá información ya colectada. En todo momento se mantendrá la confidencialidad de lo datos, y la información solo será conocida por lo investigadores participantes. Los datos de los pacientes serán almacenados por el investigador principal en un formato electrónico.

XIII. RESULTADOS

CASO NÚMERO 1.

Niña de 1 año y 4 meses de edad, originaria de Oaxaca. Antecedentes heredofamiliares: madre de 25 años y padre de 22 años de edad, ambos sanos. Antecedentes personales no patológicos: desarrollo neurológico sin alteraciones. Antecedentes perinatales: control prenatal en tres ocasiones, producto de la primera gesta, se obtiene por vía abdominal a las 39 SDG. Peso 2400g, talla 49cm, APGAR desconoce, con egreso al tercer día como binomio sano. Antecedentes patológicos: hospitalización por GEPI y crisis convulsivas seis meses previos. Padecimiento actual: fiebre con crisis convulsivas con un mes de evolución, con referencia del Hospital de Huejutla , Oaxaca con TAC con lesión en región parieto-occipital derecha posteriormente trasladada al Hospital General de Valdivieso en Oaxaca, donde realizan RM con diagnóstico de

probable tumor intracraneal. Ingresa al INP dos meses después de ser valorada en el hospital de Oaxaca. Exploración física: desnutrición severa con disminución de la talla (peso: 6.1kg, talla:69cm) no presenta lenguaje correspondiente a la edad, pupilas anisocóricas, fascias asimétrica, Babinsky derecho presente. Ingreso a quirófano a los pocos días de haber ingresado al INP, con realizaciones craneotomía para resección tumoral del 80%. VIH negativo y cargas virales serológicas para Virus Epstein Barr de 1646 CP/mL.

RM: Lesión hipertensa de bordes bien definidos, contenido heterogéneo, compromete ventrículo lateral derecho, ganglios basales, con extensión a mesencéfalo derecho que refuerza con la administraciones medio de contraste (figura 1).

Procedimiento quirúrgico realizado: Resección quirúrgica del 80% por craneotomía.

Histológicamente: Es muy celular, con crecimiento difuso, necrosis geográfica, con islas de linfoma con disposición perivascular, la infiltración a vasos sanguíneos causa fragmentación de la malla argentafin. La infiltración a parénquima acompañado de activación microglial y astrocítica, linfocitos B/T e histiocitos. Estas células son positivas para CD45 (difuso), CD20(difuso), BCL2 (difuso), MUM1(30-40%) y EBER (difuso); con un Ki67 del 40-50%. Negativas para CD10, BCL6, CD5, CD30, CD15, CD163, EMA, SYN, DESMINA, AML, PAFG, ENS, CQ'S, VIMENTINA, CD99 e INI1.

DIAGNÓSTICO: TUMOR OCCIPITO-PARIETAL-TALÁMICO DERECHO:

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B, EBV(+), NOS; CON EXTENSA NECROSIS (figura 2). Como parte del estudio de extensión, cuenta con citología de líquido cefalorraquídeo: acelular y biopsia de médula ósea: negativa para infiltración neoplásica, hipoplasia leve (celularidad del 70%). También se realizó PET: negativo para actividad neoplásica fuera del sistema nervioso central.

Tratamiento: quimioterapia con protocolo LBM 96 (rituximab) e inducción con metotrexate y Ara C.

Complicaciones desarrolladas: hemiparesia izquierda.

Con desarrollo de las siguientes comorbilidades intrahospitalarias: neumonía asociada a ventilador, infección crónica por norovirus y BAAR positivo en secreción gástrica.

Se realizó estudio genético para la asociación de inmunodeficiencia combinada severa, el cual reporto mutación en el gen RMRP.

Evolución: Tórpida. La paciente estuvo en estado vegetativo a los 5 meses del diagnóstico con quimioterapia y falleció a los 8 meses del diagnóstico.

CASO NÚMERO 2.

Niña de 10 años 8 meses de edad, con tumor en cuarto ventrículo, se realizó resección suboccipital del 80% del tumor.

Histológicamente: neoplasia sólida, con disposición perivascular y necrosis en parches.

Inmunohistoquímica: CD20 y CD10:positivos difusos, Ki67:5% y EBER: negativo.

DIAGNÓSTICO: TUMOR DE CUARTO VENTRÍCULO:

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B. De los estudios de extensión se cuenta con cuatro citologías de LCR, tres biopsias de medula ósea todas negativas para células neoplásicas, por último una biopsias endoscópicas de esófago con esofagitis moderada y una biopsia de mucosa gástrica con cambios reactiva leves, estas dos últimas sin evidencia de microorganismos, importantes ya que la demostración de hongos, bacterias o virus podrían orientar hacia inmunocompromiso, no demostrado de otra forma.

Tratamiento: metotrexate y ara-c, más radioterapia a craneo 11/11sesiones: 25 GY y 15 Gy neuroeje.

Con desarrollo de las siguientes comorbilidades intrahospitalarias: LCR Klebsiella Blee, leucoencefelopatia y edema, infección asociada a catéter: S.epidermidis, crisis convulsivas, sangrado de tubo digestivo secundario a esofagitis y choque séptico probable foco pulmonar.

Evolución: tórpida, con múltiples complicaciones. Estuvo en tratamiento durante cuatro meses con progresión de la enfermedad. Se desconoce fecha de defunción.

CASO NÚMERO 3.

Masculino de 10 años de edad, con tumor frontotemporal derecho.

Histológicamente: neoplasia sólida, con disposición perivascular y necrosis en parches.

Inmunohistoquímica: CD20 y CD10:positivos difusos, Ki67:5% y EBER: negativo.

DIAGNÓSTICO: TUMOR FRONTOTEMPORAL DERECHO:

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.

Se cuenta con dos citologías de Líquido cefalorraquídeo: negativos para células neoplásicas.

Estuvo en tratamiento durante tres meses. Dado de alta y falleciendo en su domicilio. Se desconoce fecha de defunción.

XIV. DISCUSIÓN

El presente estudio confirma lo expresado en la literatura sobre la rareza de estas neoplasias en la población pediátrica La frecuencia estimada en este Instituto de referencia es de menos del 1% de los tumores primarios del Sistema nervioso central.

Dos de los casos son similares a otras series publicadas en niños escolares y adolescentes. Sin embargo llama la atención el primer casos por sus características especiales en su ocurrencia en un lactante con crisis convulsivas como presentación clínica. Además se documentó una forma de inmunodeficiencia congénita con mutación en el gen RMRP. Esta mutación no es especifica de inmunodeficiencia ya que puede presentarse en otras patologías tales como: Enfermedad de Hirschsprung, inmunodefici-

ciencia en grado variable, displasia de médula ósea, inflamación granulomatosa y predisposición a malignidad.

Llama la atención que en la definición de la OMS de LPSNC se excluyan , como LPSNC aquellos asociados a inmunocompromiso ya que al ser esta situación frecuente en la edad pediátrica se limitara aún mas el reconocimiento de estas neoplasias.

Otra situación interesante en este caso es la infección por virus Epstein Barr detectado por EBER en el material histológico. La presencia de virus de EB en linfoma es frecuente y ya ha sido descrita en los LPSNC , sin embargo se desconoce su significado tanto etiológico como en términos de progresión de la enfermedad en casos detectados ´por hibridación in situ en tejidos neoplásicos.

Desafortunadamente en ninguno de los tres casos se hizo estudio postmortem por lo que quedan algunas interrogantes como la de la presencia de BAAR en secreción gástrica en el Caso #1 supuestamente inmunodeficiente ni la causa de las crisis convulsivas y estado vegetativo posquirúrgico ni tampoco el efecto del tratamiento sobre las neoplasias o el efecto de dicho tratamiento sobre el tejido nervioso . El pronóstico en los LPSNC en niños es mejor que en los adultos En nuestros casos todos falleciendo por la enfermedad y o la comorbilidad en el manejo intrahospitalario niños

En ningún caso se demostró síndromes que predisponen a linfoma de SNC como: Síndrome de Wiskott-Aldrich ⁽¹¹⁾ o ataxia- telangiectasia⁽¹⁾.

CONCLUSIÓN

Las actualizaciones de las clasificaciones, limitan la clasificación de este tipo de tumores ya que en muchos casos se requiere de técnicas auxiliares no diagnósticas y que no influyen directamente en el tratamiento.

XV. ANEXOS

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

SNC: Sistema Nervioso Central

LPSNC: Linfomas primarios de Sistema Nervioso Central

LDCGB: Linfoma difuso de células grandes B

LNH: Linfoma no Hodgkin

LACGB: Linfoma anaplásico de células grandes B

LB: Linfoma de Burkitt

RM: Resonancia magnética

ADM: Altas dosis de metotrexate

TCM: Transplante de células madre

HCC: Hipoplasia cabello-cartílago

FIGURAS

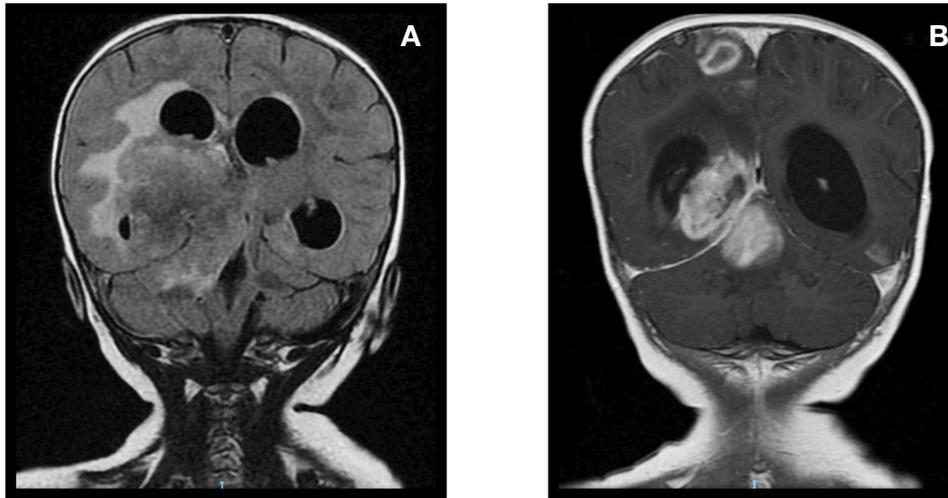
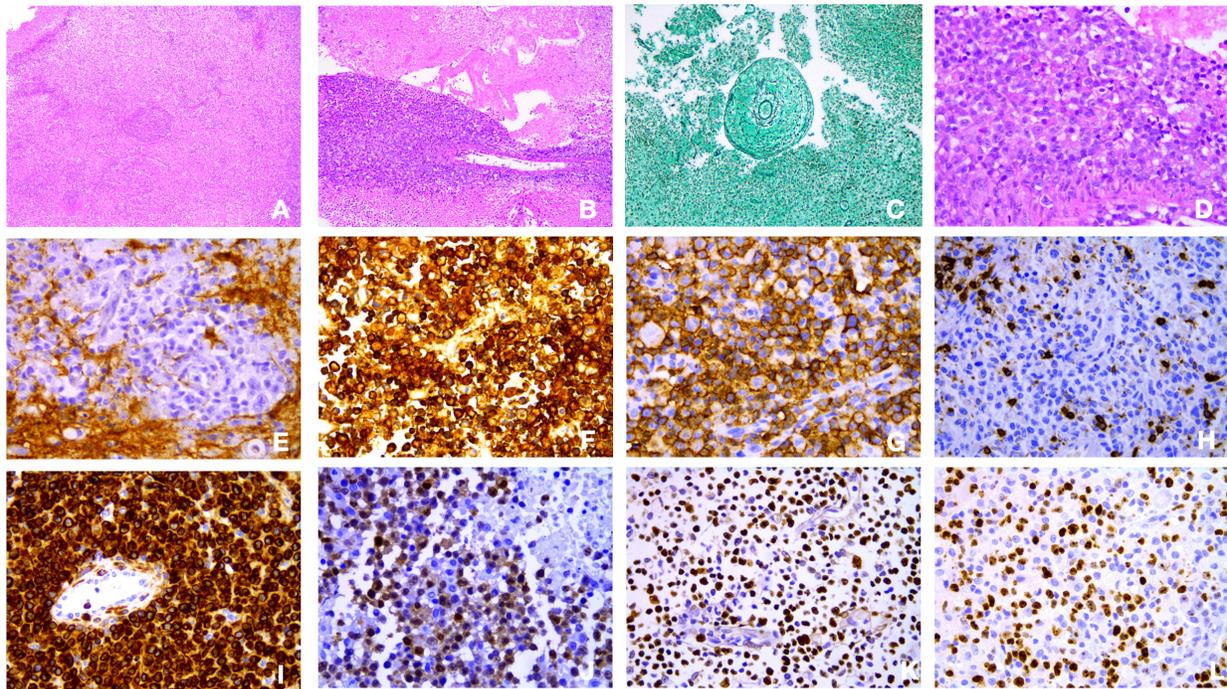


Fig. 1.RM en cortes coronales: A) secuencia FLAIR que muestra lesión que afecta ganglios basales derechos y se extiende a mesencéfalo y cerebelo, con edema peritumoral, que causa desplazamiento de la línea media y ventriculomegalia . B)T2 que demuestra reforzamiento heterogéneo que delimita áreas de necrosis demostrando una segunda zona de reforzamiento



TABLAS

Tabla 1.

CASO	SEXO	EDAD	LOCALIZACIÓN	DX	GENÉTICA	CLASIFICACIÓN OMS 2016
CASO1	F	1 año	Occipito-parieto-talámico derecho	LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO	Mutación en el gen de RMRP	Linfoma difuso de células grandes B, asociado a VEB
CASO 2	F	10 años	cuarto ventrículo	LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B	*	Linfoma difuso de células grandes B
CASO 3	M	10 años	fronto-temporal derecho	LINFOMA NO HODGKIN	*	Linfoma difuso de células grandes B

Tabla 2.

Marcador	CASO 1	CASO 2	CASO 3
CD20	+ DIFUSO	+ DIFUSO	+ DIFUSO
MUM1 Ó CD10	+ DIFUSO	+DIFUSO	+DIFUSO
Ki67	40-50%	<5%	<5%
EBV	+ DIFUSO	-	-

Tabla 3.

CASO	PORCENTAJE DE NECROSIS
1	70%
2	<5%
3	<5%

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Louis DN et al. World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System. 4th. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
2. Swerdlow SH et al. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
3. Rubenstein JL et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *BLOOD*. 2006.107(9):3716-3723.
4. Wang H et al. Primary central system lymphoma: retrospective analysis of 34 cases in a single center. *Journal of International Medical Research*. 2018.46(2):883-894.
5. Hattori K. et al. Genetic evidence implies that primary and relapsed tumors arise from common precursor cells in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Science*. 2019.110:401-407.
6. Winnie Ip et al. Variable Phenotype of Severe Immunodeficiencies Associated with RMRP gene mutations. *J Clin Immunol*. 2015.
7. Ortiz Hidalgo C. Breve nota sobre la historia de la inmunohistoquímica. *Patología Rev Latinoam*. 2018; 56(2): 46-59.
8. De la Torre M. L., Ridaura C., Reyes M. et al. Central nervous system tumors in Mexican children. *Child's Nerv Syst* (1993)9:260-265.
9. Hoon K., et al. Comparison of Ataxia-Telangiectasia Mutated Protein Expression in diffuse Large B-Cell Lymphomas of Primary Central Nervous System and Non-Central Nervous system Origin. *Arch Pathol Lab Med* (2007), 457-467.
10. Samir Dalia, et al. Primary B-cell CNS lymphoma clinicopathologic and treatment outcomes in 89 patients from a single tertiary care center. *Int J Hematol* (2014).
11. O. Ablá, et al. Primary central nervous system lymphoma in children. *Neurosurg Focus* 21(2006), (5):E8.
12. Thorer H. et al. Primary central nervous system lymphoma in children and adolescents: low relapse rate after treatment according to non-hodgkin-lymphoma Berlin-Frankfurt-Münster protocols for systemic lymphoma. *Haematologica* (2014).
13. Vásquez E. et al. Second malignancies in pediatric patients: imaging findings and differential diagnosis. *Radiographics* (2003) 23:1155-1172.
14. Ablá O. et al. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group (IPCG). (2011) 17:346-352.

15. Egelfoff J. et al. Primary B cell lymphoma of the CNS in an infant. *Pediatric radiology*(1989).19: 204-205.
16. Yoon J. et al. Successful treatment of primary central nervous system lymphoma without irradiation in children: single center experience. *J Korean Med Sci* (2012).27:1378-1384.
17. Lueth M. First case report of a peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified, of the central nervous system in a child.*J Pediatr Hematol Oncol*(2012). 34: E66-E68.
18. Feng S. et al. Primary anaplastic large cell lymphoma of the central nervous system in a child. A case report. *MD-Journal*.(2020). 99:29.1-5.
19. Menon M et al. Primary CNS T cell lymphomas: a clinical, morphologic, immunophenotypic and molecular analysis. *AM J Surg Pathol* (2015).39:12-1719-1729.
20. Layden T. et al. Primary with bilateral symmetric hypothalamic lesions presenting with pan-hypopituitarism and diabetes insipidus. *Pituitary*(2011) 14(2): 194-197.
21. Walker E. et al. Malignant brain and other central nervous system tumors diagnosed in Canada from 2009 to 2013.*Neuro-oncology*(2019) 21(3):360-369.
22. Ostrom Q. et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-oncology* (2019). 21(11):1357-1375.
23. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *Journal of neuro-oncology* (1999). 43:199-201.