



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“ Comportamiento de los linfomas primarios del sistema nervioso central y de la infiltración a sistema nervioso central de los linfomas sistémicos diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital General de México durante el período de Enero del 2004 a Enero del 2009”

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

H E M A T O L O G I A

PRESENTA:

DRA. MERIT DEL CARMEN HERNANDEZ SANCHEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO



México. DF.

Julio 2009



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.

TITULO DE TESIS

“ Comportamiento de los linfomas primarios del sistema nervioso central y de la infiltración a sistema nervioso central de los linfomas sistémicos diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital General de México durante el período de Enero del 2006 a Enero del 2009”

DRA. MERIT DEL CARMEN HERNANDEZ SANCHEZ

AUTOR

DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO

ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JUAN COLLAZO JALOMA

JEFE SEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

DEDICATORIA

ANA MERIT y EDUARDO

Por la comprensión y por el sacrificio de nuestro tiempo juntos, por enseñarme esa clase de amor incondicional. Los quiero, pronto estaremos juntos.

A MIS PADRES:

Por aplaudir día a día mis logros, por la paciencia y la espera, por cuidar de mis niños y guiarles de la misma manera que me han guiado a mí y por entregarme la mayor herencia de la vida: MI EDUCACION, sin ustedes esto no sería posible. Gracias.

A MI ESPOSO:

Por la paciencia, el apoyo moral y los estímulos brindados a lo largo de estos años de mi carrera.

AGRADECIMIENTOS

A MIS COMPAÑEROS: Christian, Odín, Ana, Humberto, Angélica, Lluvia, Andrés y Dianita.

Por la oportunidad de la amistad, el cariño, la diversión, los desvelos los regaños y las peleas durante las horas de trabajo juntos.

A MIS MAESTROS: Dr. Mario Gutiérrez, Dr. Juan Collazo, Dra. Lupita León, Dra. Etta Rozen, Dr. Efreén Montaña, Dr. Carlos Martínez, Dra. Silvia Rivas, Dra. Emma Gallardo, Dr. Juan J. Kassack, Dra. Elvira Aguilar: Por la oportunidad y la enseñanza que me brindaron, el sacrificio lejos de mi familia valió la pena.

LEMY: Gracias por la oportunidad de amistad y la complicidad, eres excelente persona.

INDICE

Portada.....	2
Título.....	3
Agradecimientos.....	4
Índice.....	5
Resumen.....	6
Introducción.....	7
Definiciones.....	21
Justificación.....	24
Planteamiento del Problema.....	25
Objetivos.....	26
Material y Métodos.....	27
Universo de Trabajo.....	28
Diseño Metodológico.....	28
Programa de Trabajo	29
Hoja de recolección de Datos.....	30
Resultados.....	31
Conclusiones.....	44
Discusión.....	45
Bibliografía.....	49

RESUMEN

Comportamiento de los linfomas primarios del sistema nervioso central y de la infiltración secundaria a sistema nervioso central de los linfomas sistémicos, diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital General de México.

El linfoma primario del sistema nervioso central es un tumor cerebral relativamente infrecuente, que representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias intracraneal. Actualmente su incidencia es mayor en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia. La infiltración linfomatosa secundaria a SNC se define como la afectación del SNC, no evidenciada al inicio del tratamiento de un linfoma sistémico. Ocurre entre el 4-29% de casos, dependiendo de la histología y la extensión de la enfermedad y su incidencia continua en incremento, a la par del diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos. El pronóstico de los pacientes con este diagnóstico que reciben tratamiento convencional, es muy desalentador, ya que la tasa de supervivencia es inferior al 10% a los 5 años. La toxicidad a largo plazo asociada a tratamiento representa una posible amenaza para los enfermos que han logrado la curación después del tratamiento multidisciplinario intensivo.

Objetivo: Evaluar el comportamiento clínico de los linfomas primarios del SNC y de la infiltración linfomatosa secundaria al SNC.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en 52 pacientes con sospecha diagnóstica de linfoma primario del SNC o de infiltración secundaria del SNC a partir de un linfoma sistémico pre-existente que fueron atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México O.D. de enero 2004 a enero del 2009. En 36 casos se corroboró enfermedad linfomatosa en el SNC. El análisis estadístico se realizó con el sistema SPSS versión 16.0 y la evaluación de sobrevida se realizó por método de Kaplan Meier.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes con edad media de 41 años. Debido al comportamiento clínico distinto fueron evaluados de manera separada: Linfomas primarios del SNC e infiltración linfomatosa secundaria. Siete casos fueron reportados como linfomas primarios del sistema nervioso central, 29 casos se documentaron como infiltración linfomatosa secundaria. Se observó una proporción de 1.4:1 a favor de género masculino en los linfomas primarios del SNC con una edad media de 50 años y respecto a infiltración linfomatosa a SNC fue de 3:1 a favor de género masculino con una edad media de 33 años. Se documentó co-infección por virus HIV (estadio C3) en 17%. Entre las manifestaciones clínicas de los linfomas primarios destacó la cefalea, la variedad histológica linfoma difuso de células grandes, y el patrón de infiltración masa única, en tanto que en infiltración linfomatosa secundaria las manifestaciones clínicas fueron más variadas, no existiendo un cuadro clínico típico, la variedad histológica más frecuente linfoma difuso de células grandes 35% y la forma de presentación encontrada fue la infiltración difusa. El tratamiento más utilizado en linfomas primarios fue a base de dosis altas de metotrexate, presentando como efecto tóxico aplasia medular grave y mucositis. En la infiltración linfomatosa secundaria el esquema más utilizado fue CHOP en combinación con QTx intratecal con aplicación de triple droga o RTx y el efecto tóxico relacionada a tratamiento fue aplasia medular. La sobrevida fue de 35% a 20 meses y de 10% a 60 meses.

Conclusiones: No se observó un patrón de comportamiento clínico característico, Al igual que en estudios pre-existentes la respuesta a tratamiento y los efectos tóxicos relacionados al mismo continúan siendo la meta a alcanzar. La infiltración a SNC continúa siendo un factor de pronóstico adverso para la sobrevida de pacientes con este tipo de padecimientos.

INTRODUCCION

El linfoma primario del sistema nervioso central se agrupa dentro de los tumores cerebrales. Al principio se describió como un tumor sarcomatoso de origen leptomeníngeo (1). En 1929 Bailey hizo la primera descripción de los linfomas primarios del sistema nervioso central denominándolos “sarcomas perivasculares” dado que las células tumorales tienden a rodear a los vasos sanguíneos. En 1938, Yuile los denominó sarcomas de células reticulares y. en 1943, Kinney y Adams publicaron el análisis patológico de dos tumores cerebrales que Bailey había descrito previamente como sarcoma epitelial considerando la posibilidad que estos tumores tuvieran origen mesenquimatoso y los denominó sarcomas perivasculares (2). Russel en 1948 introdujo el término de microgliomas. En la actualidad, se clasifican de acuerdo a Rappaport como linfomas no hodgkinianos.

De acuerdo con la clasificación de la Revised European and American Lymphoma, alrededor del 75% de los tumores provienen de células grandes de la estirpe B; con base en la clasificación de Kiel, el subgrupo más grande es el difuso y el centroblástico.

El linfoma primario del sistema nervioso central es raro, se reporta una incidencia anual de 0.43 casos por cada 100,000 personas (3). Cada año se reportan en Estados Unidos alrededor de 1000 casos; representan 4% de los tumores cerebrales primarios y el 1% de los linfomas no Hodgkin sistémicos (4). En las tres últimas décadas la incidencia a aumentado progresivamente en 1964 en Massachusetts se reportaba una incidencia entre 0.005 a 0.016% en los reportes autopsicos, y para 1975 éstos representan el 2.5% de los pacientes ingresados por neoplasia intracraneal (5). El incremento en la incidencia de esta enfermedad es de 300% y son más susceptibles los pacientes ancianos, los infectados con HIV y los pacientes transplantados que reciben terapia inmunosupresora, mayor incidencia en enfermos con otros tipos de cáncer o con padecimientos autoinmunitarios como artritis reumatoide y púrpura trombocitopénica (6). Se reporta una incidencia de 3% para pacientes seropositivos a HIV y en el 0.6% de éstos pacientes va a representar el primer diagnóstico.(4) La afectación sistémica secundaria es muy infrecuente. Horchberget (7), en una serie de 104 pacientes con LPSNC, consideran que es menor a un 10%, en éste tipo de casos se afecta más frecuentemente las vísceras, tejidos blandos, sistema óseo y en raras ocasiones los órganos linfáticos(8). Las causas son múltiples pero un factor que ha influido notablemente en el número de casos diagnosticados es la actual disponibilidad de métodos de diagnóstico de imagen.

La mayoría de los LPSNC tienen origen en las células B, el 80% es de alto grado, difuso y de células grandes. El LNH tipo T es una entidad clínica rara y hay un número reducido de casos en la literatura. (9)

Epidemiología:

No se encuentran diferencias significativas en cuanto a la incidencia en sexo, acaso hay una discreta predominancia por el sexo masculino, atribuido a la mayor incidencia de HIV en este sexo, destacando que en estirpe T la mayor proporción del sexo masculino en una relación 7:1. La aparición de infección por HIV influye en el descenso progresivo de la media de edad de presentación, ya que en el comportamiento de la enfermedad aparecen dos picos: en los mayores de 60 años y aparece otro pico de incidencia para los pacientes que se encuentran alrededor de los 30 años de edad y que además coinciden con infección por HIV. En la infancia es rara la presentación de este tipo de tumores y cuando lo hacen suelen acompañarse de alteraciones inmunológicas, ya sea de naturaleza congénita o adquirida (10).

Existen tres factores de riesgo para desarrollo de linfomas de sistema nervioso central:

- a) Las inmunodeficiencias congénitas como el Síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, inmunodeficiencia común grave, inmunodeficiencia ligada al cromosoma X, Síndrome de Wiskott-Aldrich y distintas vasculitis son las que se han descrito con mayor frecuencia como factores de riesgo (11, 12).
- b) La inmunosupresión a la que se somete a los pacientes trasplantados es un factor de riesgo para la aparición de estas lesiones, siendo la incidencia directamente proporcional con la duración del período de inmunosupresión. Se reporta una incidencia de LPSNC en los pacientes trasplantados, así el riesgo para desarrollo de esta lesión es hasta 350 veces mayor a la población sana y el riesgo para un trasplantado cardíaco es inclusive mayor (13).
- c) Infección por HIV. El porcentaje de pacientes con LPSNC y coinfección con HIV se eleva al 23.7%, siendo la incidencia de hasta 3%. El defecto de las células T producidas por el virus da lugar a una proliferación de células B posiblemente como consecuencia de infección por virus del Epstein-Barr, ya que se encuentran múltiples copias del genoma del VEB en linfomas cerebrales(14).

Fisiopatología: Enfermedad y biología molecular

La mayoría de los pacientes inmunocompetentes con linfomas de sistema nervioso central son negativos a virus de Epstein Barr y tienen linfomas difusos de células grandes, se han descrito 3 subgrupos:

- 1) Centro germinal
- 2) Células B activadas
- 3) Definitivos de la enfermedad

El posible origen, en el centro germinal, implica alteraciones en los genes que codifican las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas (15) y de otros genes que expresan hipermutación somática. Este tipo de alteraciones se han identificado hasta en 13% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, las cuales se expresan con mayor frecuencia que otros tipos de linfomas (5 a 6%).

El gen Bcl-6 se expresa fuertemente en las células B tumorales, las mutaciones en su región 5' se adquieren durante su transición hacia el centro germinal. Se ha confirmado la mutación y la expresión de la proteína Bcl-6 en 50 al 100% de los enfermos con este tipo de padecimiento (16,17)

Los linfomas del sistema nervioso central son más frecuentemente relacionados a células B de memoria que a células B del centro germinal. La determinación de inmunofenotipo es: CD19+(100%), CD 20+(100%), CD10+(10-40%), BCL-6+ (60-100%), IRF4/MUM+(90-100%), con presencia de rearrreglos de genes de inmunoglobulinas y mutaciones somáticas. Los más comunes de los desbalances genéticos son 18q21 y ganancias que incluyen genes de BCL-2 y MALT1. También se han encontrado mutaciones de oncogenes MYC, PAX-5, PIM1. Un estudio correlacionó la presencia de 6q en pacientes con linfomas de sistema nervioso central con una corta sobrevida.

Algunas hipótesis fisiopatológicas serían:

- a) falla en la apoptosis,
- b) la concentración de células B y T hiperactivas en los ganglios linfáticos de pacientes con enfermedades autoinmunes podría favorecer la transformación neoplásica por inmunotolerancia y
- c) la infección persistente por el virus de Epstein Barr, que está descrito como posible agente causal de ambas entidades (inmunológico-neoplásico) (18).

Cuadro clínico:

Las manifestaciones clínicas de los linfomas de sistema nervioso central son de tipo inespecíficos y suelen estar en relación a hipertensión intracraneal y específicos relacionados a la localización de las lesiones. Desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la lesión no suelen pasar más de 2 o 3 meses debido a la rápida y fatal progresión de este tipo de Tumores (19).

Se describen principalmente cuatro cuadros clínicos: (20)

- a) Síndrome de hipertensión intracraneal: manifestado como náuseas, vómitos y cefalea.
- b) Déficit por alteración de las funciones corticales
- c) Déficit neurológico por afectación de pares craneales
- d) Sintomatología en relación con el tamaño de la lesión

Desde el punto de vista histológico, macroscópicamente se encuentran tumoraciones circunscritas, homogéneas, coloración grisácea y de aspecto granular al corte, rodeadas por edema vasogénico, acompañadas de áreas de necrosis hemorragias Microscópicamente, aparecen agregados de células tumorales en un estroma de tejido conjuntivo con tendencia a la localización perivascular y a extenderse a los espacios de Virchow-Robin, también pueden invadir pared e inclusive la luz vascular, al contrario de los gliomas que no producen una elevada proliferación endotelial en el tumor o el tejido cerebral adyacente (21).

Patogénicamente se describen cuatro patrones: Se describen en orden de frecuencia (22)

- a) Nódulos solitarios (56%) o múltiples de localización intracraneal (22%)
- b) Afectación meníngea difusa con infiltración del espacio subaracnoideo (20-50%)
- c) Depósitos vítreos o uveales (25%)
- d) Masas espinales de localización intradural

La neurorradiología de estas lesiones dista mucho de ser definitiva y específica. En la TC se suelen comportar como lesiones grandes, de límites difusos, iso o hiperdensas que realzan considerablemente tras la administración de contraste intravenoso, probablemente por la ruptura de la barrera hematoencefálica en la contigüidad del tumor. Algunas veces la captación del contraste es en anillo por lo que deben diferenciarse de los gliomas, abscesos u otras lesiones. A diferencia de las metástasis y los gliomas, los linfomas cursan habitualmente con poco edema perilesional (23, 24).

En cuanto a la localización, tienden a localizarse en estructuras centrales profundas (60%), como el tálamo, ganglios basales y cuerpo calloso. En el LPSNC de estirpe T, la localización infratentorial se encuentra en paroximadamente 40% de los casos. Se muestran como tumoraciones únicas, bien delimitadas, redondeadas u ovaladas, hiperdensas por hiper celularidad y menos comunmente tienen un patrón isohipodenso. Los tumores de localización central tienen con mayor frecuencia, un realce homogéneo y los de localización periférica un realce en anillo, y esta forma es de captación más frecuente en los tumores de localización infratentorial. La hemorragia intratumoral es infrecuente y las calcificaciones internas se presentan únicamente en los pacientes previamente tratadas con quimioterapia o radioterapia. En los pacientes inmunodeprimidos, las localizaciones múltiples se observan en el 50% de los casos, en este tipo de pacientes las lesiones son más infiltrantes, y suelen localizarse en el cuerpo calloso y son de menor densidad radiológica.

En el 56% de los pacientes inmunocompetentes existen imágenes de difusión subependimaria, caracterizada por una tumoración periventricular isohipodensa que realza tras aplicación de medio de contraste. La infiltración de meninges se encuentra en 75% de los casos (25).

En la IRM aparecen como lesiones hipointensas en secuencias T1 e isohipointensas en T2, respecto a la sustancia gris debido a la gran celularidad que presentan. Tras la administración del medio de contraste es característico el realce, el contraste delimita los márgenes del tumor del tejido edematoso adyacente que no realza. Roman Goldstein describen como zona 1 el lecho tumoral que realza tras aplicación de contraste y como zona 2 la región adyacente peritumoral que no realza tras la administración de contraste y que aparece como hiperintensa en T2, por corresponder a edema, aunque en estas células también se encuentran células neoplásicas.

Los linfomas de sistema nervioso central también pueden mostrarse como una lesión difusa meníngea, peri intraventricular, caracterizada por un cuadro meníngeo con alteraciones analíticas en el LCR, donde aumenta la cifra de células y proteínas pudiendo encontrarse algunas células tumorales, sin embargo pacientes con lesiones cercanas al cuerpo calloso pueden manifestar síntomas de cambios de personalidad, agresividad, psicosis. Otra forma posible forma de aparición de estos linfomas es como depósitos de vítreo, coroides y retina que preceden a la aparición de lesiones en el parénquima cerebral hasta en un 5% de las lesiones se localizan a nivel raquídeo como pequeños nódulos intramedulares, sobre todo cervico-dorsales (26).

La utilidad de PET-FDG ha sido demostrada en varios estudios, para estadificación con una sensibilidad de más del 85%, una vez que ya ha sido documentada la neoplasia, sobre todo en aquellas situaciones en las que la infiltración es difusa y en donde la TC cerebral tiene falsos negativos (27).

En un estudio de 123 pacientes que presentaban linfomas de alto grado de malignidad, se realizó estudio de LCR para detectar actividad neoplásica a este nivel siendo sometidas las muestras a realización de citometría de flujo y a citología convencional, de las muestras analizadas por citometría de flujo se detectaron 27 casos positivos a infiltración (22%) mientras que por citología convencional solo fueron detectados 7 casos positivos (6%) y 3 casos sospechosos (2%), con una $P < 0.001$, correlacionándose con los niveles séricos de B2 microglobulina y la coexistencia de síntomas neurológicos. La citometría de flujo mejora significativamente la sensibilidad de la citología convencional en infiltración leptomeníngea de los linfomas no Hodgkin –B agresivos de alto riesgo (28).

DIFERENCIAS ENTRE LINFOMAS CEREBRALES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Linfomas Primarios del sistema Nervioso central:

En la afectación linfomatosa primaria de sistema nervioso central, predomina la afectación nodular ya sea única o múltiple. La afectación parenquimatosa con o sin participación meníngea supone el 60-70%, el 60% de ellas son supratentoriales con un 45% de afectación de los hemisferios cerebrales y un 10% de afectación de los ganglios basales, ventrículos y cuerpo calloso.

Los linfomas de afectación primaria más frecuente del sistema nervioso central son:

- a) Linfoma difuso de células grandes o linfomas centrocíticos-centroblásticos 40%
- b) Linfoma linfoplasmocítico 35%
- c) Linfoma difuso de células pequeñas hendidas 11%
- d) El resto, incidencia del 1-6%: Linfomas linfocíticos de células pequeñas tipo Burkitt

Afectación secundaria a sistema nervioso central

El involucro linfomatoso secundario del sistema nervioso central, fué primeramente reconocido en el siglo XIX cuando Murchinson describió un tumor invadiendo el foramen magno, que infiltraba también la duramadre. Los infiltrados extradurales fueron reconocidos años más tarde. Para mediados del siglo XX, el linfoma secundario del sistema nervioso central ha sido objeto de mucha discusión, debido a que no hay uniformidad de criterios de acuerdo al tratamiento.

El linfoma secundario se define como la afectación del SNC, no evidenciada al inicio del tratamiento de un linfoma sistémico. Ocurre entre el 4-29% de casos, dependiendo de la histología y la extensión de la enfermedad.

Los datos clínicos más frecuentes son cefalea, parálisis de pares craneales, compresión medular, alteración del estado mental. El diagnóstico se basa en los síntomas y el hallazgo de células linfomatosas en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y/o lesiones en el parénquima cerebral mediante TAC y/o RMN. También se pueden realizar determinaciones de inmunofenotipo.

Factores de Riesgo

Los linfomas de alto grado como son: Linfoma Burkitt y linfoma linfoblástico conllevan un alto riesgo de infiltración y/o recaída a SNC reportando hasta un 24.5%, sin embargo los subtipos de linfomas de grado intermedio como el linfoma difuso de células grandes es infrecuente pero no rara. El riesgo de infiltración/recaída en los linfomas de bajo grado es bajo pero no imposible reportándose una incidencia de 2.8% aproximadamente. Parece existir correlación con la afectación de gónadas y senos paranasales y con algunos tipos histológicos (Linfoma linfoblástico, Linfoma Burkitt). También se consideran factores de riesgo de recaída en SNC la elevación de LDH, presencia de síntomas B la afectación de más de un órgano extranodal y el IPI elevado. Algunos otros autores proponen albúmina sérica <3.5g/L, involucro retroperitoneal (29, 30)

Otro de los más comunes factores de riesgo encontrados es el sitio involucrado asociándose la afectación de senos paranasales en un 88%, testicular 85%, cavidad oral 78%, médula ósea 65% y hueso 28% (31). De los análisis realizados se deduce que en los linfomas de bajo grado el riesgo de infiltración del SNC es bajo (excepto cuando se transforman) y por lo tanto no está indicada la profilaxis. Los Linfomas linfoblásticos y Linfoma Burkitt deben recibir profilaxis con metotrexato intratecal y metotrexato a altas dosis o radioterapia craneal. Para los linfomas difusos de células grandes no hay criterios de uniformidad para establecer los factores de riesgo (32,33).

En una serie de 113 pacientes con recaída aislada en parénquima cerebral, la mediana de tiempo hasta la progresión y supervivencia (desde la recaída) fueron de 1 y 1.6 años respectivamente. En este mismo estudio, el tratamiento con metotrexato sistémico y la edad menor de 60 años comportaron mejor pronóstico en cuanto a supervivencia. El tratamiento con radioterapia no parece tener impacto sobre la supervivencia y probablemente deba reservarse para pacientes que no toleran o no responden a la quimioterapia.

Las localizaciones secundarias por procesos linfomatosos diseminados aparecen en el 20% de los casos y pueden ser:

a) Dependientes de afectación ósea:

Raquis: Se debe a afectaciones vertebrales por infiltración linfomatosa con aplastamiento y subsiguiente compromiso de la médula espinal o de los nervios periféricos y/o por infiltración directa del espacio epidural o raíces nerviosas.

Cráneo: La afectación más importante del cráneo por los linfomas es la base craneal que se afecta principalmente en las neoplasias procedentes del cavum faríngeo. Consecuentemente se establecen síndromes de Garcin puros o irregulares. Macroscópicamente se afecta el piso de la fosa media, alas del esfenoides y clivus conosteolisis y englobamiento de las estructuras vasculares y de los nervios craneales muy especialmente a su salida de los orificios craneales.

b) Dependientes de envolturas meníngeas

Raquis: Infiltraciones linfomatosas en el espacio epidural, sin participación ósea. Las lesiones son pequeñas menores a 1 cm y pueden extenderse hasta varias metámeras.

Cráneo: afectación de duramadre y leptomeninges. Las lesiones corresponden a placas linfomatosas de engrosamiento dural o a nódulos únicos confluentes. En las leptomeninges muestran un aspecto típico en “baño de azúcar” con placas variablemente extensas o granulosas en espacio subaracnoideo que emiten pequeñas prolongaciones intracorticales.

c) Afectación secundaria parenquimatosa

Las lesiones intraparenquimatosas por linfoma pueden tener la siguiente disposición:

- 1) Nódulos únicos de gran tamaño, ovoideo o redondo mal delimitadas y edema perilesional
- 2) Nódulos múltiples de diverso tamaño y de las mismas características
- 3) Extensiones paraventriculares tapizando las cavidades encefálicas (hipotálamo).
- 4) Crecimientos difusos apenas visibles acompañados de edema global y que dependen de infiltraciones perivasculares con ocupación del espacio de Virchow y moderada infiltración del parénquima

La recaída aislada a SNC que involucra a parénquima cerebral es una rara complicación de los linfomas no Hodgkin sistémicos. Se han analizado características de pacientes, manejo y resultados de esta complicación en diversos estudios. Después de presentar una respuesta completa a tratamiento inicial de linfoma no Hodgkin se estudiaron pacientes con recaída aislada a SNC manifestada como masa parquimatosa excluyéndose pacientes con solo citología positiva de LCR. Se evaluaron un total de 113 pacientes 94% tenían un linfoma difuso de células grandes tipo B. La mediana de recaída a SNC desde el diagnóstico inicial fue de 1.8 años (rango 0.25 a 15.9 años). La recaída fue documentada por neuroimagen y solo en un 48% de los pacientes se obtuvo muestra de histopatología . La mediana de sobrevida observada desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 1.6 años, el 23% sobrevivió más de 3 años (34).

Enfermedad de Hodgkin con afectación a sistema nervioso central:

La afectación de sistema nervioso central por enfermedad de Hodgkin es rara, se comportan como:

- a) Masas extradurales difusas
- b) Tumores duros
- c) Tumores con afectación simultánea del cerebro y de la dura
- d) Tumores puramente intracerebrales

Las estirpes histológicas más frecuentes relacionadas con son la celularidad mixta y la

depleción linfocítica.

El pronóstico de pacientes con linfoma de sistema nervioso central es equiparable a los pacientes con glioblastoma multiforme con un índice de supervivencia a 5 años del 10% después de quimioterapia y radioterapia. Los marcadores pronósticos desfavorables más frecuentes son: Edad mayor de 60 años, Estado general mayor de 2, función neurológica pobre, altos niveles séricos de DHL, gran extensión del tumor, proteínas en líquido cefalorraquídeo mayor de 0.6g/L, dependencia de corticosteroides y no administración de la quimioterapia (35).

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

La mayoría de las modalidades de tratamiento han fallado en mejorar la supervivencia a largo plazo y es difícil de declarar la efectividad de cada esquema de tratamiento por la rareza de la enfermedad y la falta de estudios prospectivos.

Chang 1989 realizó un estudio en el Colegio Universitario de Yonsei, donde estudio 12 casos de pacientes con linfomas del sistema nervioso central entre 19 y 63 años de edad durante el período de 1976 a 1987, de los cuales 6 pacientes presentaban lesiones solitarias y otros 6 presentaron lesiones múltiples. 5 pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica, 7 recibieron quimioterapia intratecal con Metotrexate a 12.5 mg/dosis semanalmente (5 ocasiones), y los 12 pacientes fueron sometidos a radiación craneal 4800 cGy presentando 91% de remisiones completas pero con una alta incidencia de leucoencefalopatía necrotizante 30%. La supervivencia general en este estudio fue de 42.3 meses (rango 3-132 meses) entre los pacientes sometidos a aplicación de quimioterapia intratecal con Metotrexate en conjunto con Radioterapia craneal la supervivencia fue de 36 meses (8 a 64 meses).

La radiación espinal solo se aplicó en pacientes con positividad a líquido cefalorraquídeo o evidencia de metástasis a médula espinal documentada por mielografía. La conclusión de este estudio fue que el linfoma responde bien a radioterapia utilizada a dosis de 4,000 cGy y a 5000 cGy al sitio primario es segura y recomendable para pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, y la administración de quimioterapia sistémica debe ser evaluada individualmente (36).

Poortman et al. Reporta resultados de esquema con Altas dosis de metotrexate, tenipósido, carmustine, quimioterapia intratecal (Metotrexate), previo a la administración de Radioterapia craneal a dosis de 40Gy, con 81% de respuesta global a 46 meses, sin embargo estos excelentes resultados fueron asociados con una alta incidencia de toxicidad aguda relacionada a quimioterapia y 10% de muerte relacionada a toxicidad, aun cuando en este estudio fueron excluidos los pacientes mayores de 65 años.

Pels et al. Con un esquema a base de altas dosis de metotrexate, altas dosis de citarabina, vincristina, ifosfamida, ciclofosfamida, videsine, dexametasona y aplicación de triple terapia intratecal, evaluó una respuesta de 71% de respuestas y una media de sobrevida de 50 meses, evaluaron la respuesta en dos diferentes grupos de acuerdo a la edad, reportando una sobrevida de 19% en los mayores de 60 años vs 75% en pacientes menores de 60 años, la supresión medular severa asociada a quimioterapia fue significativa y la muerte relacionada a toxicidad fue de 9%.

El Instituto Nacional del Cáncer las dosis altas de Metotrexate como único agente a razón de 8 gr/m² demostró un índice de respuesta de 74%, con mantenimiento a base de 6-mercaptopurina y bajas dosis de metotrexate a 2 años, pero la recaída fue en promedio a 12.8 meses, lo que significa que al menos la mitad de los pacientes recayeron cuando aun se encontraban recibiendo mantenimiento. Estos resultados son similares a los de Herrlinger que reporta un bajo índice de respuestas completas (29.7%) y una alta incidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento (37.8%) con una sobrevida libre de recaída de 13.7 meses. Estos dos estudios soportan que aún a dosis altas (8gr/m²) el metotrexate como agente único es insuficiente para tratar la afectación linfomatosa de sistema nervioso central (36).

Los agentes alquilantes son un componente principal en cada régimen de tratamiento diseñado para linfomas no Hodgkin sistémicos, sin embargo son inefectivos en atravesar la barrera hematoencefálica intacta.

La radioterapia es desplazada en los pacientes mayores de 60 años debido a que la neurotoxicidad permanente es inaceptablemente alta, sin embargo es un tratamiento activo vs linfomas de sistema nervioso central.

Illerhaus, et al. ajustaron un esquema de tratamiento para mayores de 60 años, utilizando altas dosis de metotrexate a razón de 3gr/m² en infusión durante 4 horas, los días 1, 15 y 30 , aplicando rescate con ácido folínico a razón de 15mg/m² cada 6 horas iniciando el rescate a las 24 horas de haberse iniciado la infusión de metotrexate y continuado hasta el aclaramiento total del mismo. La procarbazina 60mg/m² durante los días 1-10 y CCNU 110mg/m² en el día 1 administrado vía oral. Los ciclos de quimioterapia fueron aplicados cada 45 días y se planearon 3 ciclos. La radioterapia craneal fue reservada para aquellos pacientes que no respondieron a quimioterapia y se aplicaron 50Gy/día. La evaluación al tratamiento se realizó posterior a la segunda dosis de MTX del primer ciclo, antes del 3er ciclo y al final del tratamiento. La duración de las remisiones fue muy variable con media de 63.2 meses (2 meses a 108 meses) 44% presentaron respuesta completa y 25% evaluaron una respuesta parcial.

La respuesta a inmunoterapia ha sido evaluada en regímenes como R-MVP aplicando entre 5 a 7 ciclos bisemanalmente. Rituximab 500mg/m² IV (Día 1 de cada ciclo) en infusión de 5 horas con premedicación estándar. Metotrexate 3.5gr/m² en infusión de 2 horas (Día 2 de cada ciclo), rescate con ácido folínico 20-25mg/m² cada 6 horas iniciando a las 24 horas después de la infusión de Metotrexate y continuado al menos durante las siguientes 72 horas o hasta que haya aclaramiento de los niveles séricos, vincristina 1.4mg/m² (Día 2 de cada ciclo), Procarbazina 100mg/m²/día por 7 días. En los pacientes que presentaron remisión completa la radioterapia craneal fue iniciada dentro de las 3-5 semanas siguientes a la aplicación de quimioterapia recibiendo 1.8Gy/fracción x 13 diariamente). Como terapia de consolidación recibieron 2 ciclos de citarabina a 3gr/m²/día en infusión para 3 horas durante 2 días. 30 pacientes fueron evaluados, 57 años de edad como media, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad fueron de 67 y 57% respectivamente. En los pacientes con remisiones completas que recibieron RT craneal la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad fueron 89 y 79% respectivamente (37).

La infiltración a SNC de los linfomas no Hodgkin es usualmente fatal por lo que la terapia y la profilaxis efectiva son deseables, los pacientes considerados de alto riesgo usualmente reciben profilaxis con quimioterapia intratecal, sin embargo su eficacia no ha sido probada. Se analizaron pacientes con diagnóstico de LNH de grado intermedio alto que recibieron profilaxis durante el período de 1991 a 1999. 26 pacientes fueron identificados y analizados, los cuales estuvieron libre de enfermedad a SNC al momento del diagnóstico, al documentar infiltración a

SNC la citología de líquido cefalorraquídeo fue negativa, se estudiaron 7 pacientes con estadio IE y 19 en estadio IV con una media de al menos 2 sitios extranodales involucrados.

El nivel de DHL estaba elevada en 65% de los casos y el IPI fue en promedio de 3. Se utilizó esquema de quimioterapia basado en antraciclinas y todos los casos incluyeron administración de DA-MTX y/o DA Citarabina, los resultados con los esquemas de tratamiento utilizados fueron inadecuados debido a la persistencia de la enfermedad y efectos secundarios de la quimioterapia (38).

En otro estudio realizado en dos fases la primera de 1990 a 1997 un total de 312 pacientes menores de 60 años con DHL elevada fueron asignados a recibir CHOEP + RT de involucro de campo o 3 ciclos de CHOEP seguidos de esquema BEAM y posteriormente trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Y la segunda fase de 1993 a 2000, se estudiaron 1399 pacientes menores a 60 años con diagnóstico de Linfoma de alto grado (tratados con protocolo alemán DSHNHL) evaluando los factores pronósticos, se evaluó la respuesta de acuerdo a los siguientes esquemas de tratamiento: seis ciclos CHOP-21, CHOP-14 o seis ciclos de CHOEP-21. El tratamiento con etopósido fue asociado con una reducción significativa en la falla a tratamiento en pacientes con involucro del SNC. En tanto que la presencia de DHL elevada en conjunto con afectación de hígado, vejiga y glándulas adrenales se asoció a un riesgo relativo de 15 de padecer la enfermedad (39).

El uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) intratecal ha sido evaluado en pequeños estudios. La dosis varió de 10 a 40 mg/2-3 veces por semana aplicados al menos durante 2-3 semanas, se evaluaron 6 pacientes, de los cuales 4 tenían diagnóstico de Linfoma primario del sistema nervioso central, y de éstos 3 tuvieron remisión completa de las células tumorales cerebrales y de LCR, el otro paciente mostró progresión de la enfermedad, un caso más fue un linfoma de Burkitt que presentó remisión completa tras el tratamiento y el último paciente con linfoma difuso de células grandes presentó progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento (40, 41).

Datos de un estudio multicéntrico de Linfoma No Hodgkin en Alemania fueron reanalizados para evaluar el riesgo de recaída en Sistema Nervioso Central en relación a Índice Pronóstico Internacional para Linfomas No Hodgkin, evaluándose los estadios II a IV y en adición se evaluó la presencia de infiltración a Médula ósea al momento de la presentación. Se evaluaron

un total de 286 pacientes de los cuales 78 pacientes presentaron recaída y de éstos solo 10 pacientes presentaron recaída a nivel de SNC, de acuerdo a la estadificación de riesgo: Bajo riesgo: 34 recaídas con reporte de 0 casos , Riesgo intermedio-bajo 23 recaídas con 3 casos, Riesgo intermedio-alto con 37 recaídas y 6 casos, riesgo alto 4 recaídas con 1 caso que presentaban infiltración a sistema nervioso central respectivamente de acuerdo a las recaídas presentadas de acuerdo a IPI. 2 de los 10 pacientes presentaron infiltración aislada de sistema nervioso central y 8 tuvieron infiltración sistémica concomitante (42).

DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

DHL: Deshidrogenasa láctica

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Grado	ECOG
0	Completamente activo, Capaz de llevar a cabo todas las actividades como antes de la aparición de la enfermedad, sin restricción alguna.
1	Restricción en actividad física extenuante, pero es ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajo ligero, por ejemplo: trabajo de casa, o trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de cuidarse a sí mismo, pero incapaz de llevar a cabo actividades de trabajo. Más del 50% del tiempo en actividad
3	Capaz de cuidarse a sí mismo de manera limitada, confinado más del 50% a cama o silla
4	Totalmente incapaz, incapaz de cuidarse a sí mismo. Confinado todo el tiempo a silla o cama
5	Muerto

Infiltración linfomatosa a SNC: Se trata de la infiltración a sistema nervioso central a partir de un linfoma sistémico, no evidenciada al inicio del padecimiento, evidenciado por células blásticas en LCR o estudio histopatológico.

IPI: Internacional Prognosis Index

Asignar un punto por cada uno de los siguientes factores de riesgo presentes.

- Edad mayor de 60 años
- Estadio Clínico III o IV
- DHL elevada
- ECOG 2,3,4
- Más de un sitio extranodal afectado

La suma de los puntos se clasifica de acuerdo a los siguientes grupos de riesgo:

- Riesgo Bajo: 0-1 pts..... supervivencia a 5 años 73%
- Intermedio Bajo: 2 pts..... Supervivencia a 5 años 51%
- Intermedio Alto: 3 pts..... Supervivencia a 5 años 43%
- Alto Riesgo: 4-5 pts.....Supervivencia a 5 años 26%

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central: proceso linfoproliferativo del sistema nervioso central, en la que no se detecta actividad tumoral fuera de este sitio, evidenciado por biopsia esterotáxica.

QT IT: Quimioterapia intratecal

RMN/IRM: Resonancia Magnética Nuclear

SNC: sistema Nervioso Central.

TC: Tomografía computada

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA:

ABVD: Adriamicina 50mg/m² IV días 1 y 15

Bleomicina 10 U /M² IV días 1 y 15

Vinblastina 6mg/m² IV días 1 y 15

Dacarbazina 325 mg IV días 1 y 15

LAL-2007: Prednisona 60mg/m² días -7 a 22.

Doxorrubicina 50mg/m²/sem x 3 dosis

Vincristina 1.4mg/m² semanal x 4 dosis

Quimioterapia intratecal (QT) semanal con triple droga:

- Citarabina 40 mg
- Metotrexate 15 mg
- Dexametasona 8 mg

CHOP: Ciclofosfamida 750 mg IV (día 1)
Doxorrubicina 50 mg IV (día 1)
Vincristina 1.4 mg /m² (día 1)
Prednisona 60 mg/m² (días 1 a 5)

COP: Ciclofosfamida 750 mg IV (día 1)
Vincristina 1.4 mg /m² (día 1)
Prednisona 60 mg/m² (días 1 a 5)

DA-MTX: Metotrexate 3 gr/m² en infusión continua para 24 horas
Acido folínico 12 mg/m² a las 24 horas de haber terminado la infusión del metotrexate.

RT: Radioterapia holocraneana

JUSTIFICACION

El linfoma de sistema nervioso central ya sea primario o secundario es una enfermedad agresiva, para la cual todavía no existe consenso terapéutico.

En años recientes, la quimioterapia, en comparación con la radioterapia, ha incrementado la supervivencia en la mayoría de los pacientes con linfomas del sistema nervioso. Los esquemas de quimioterapia, con base en el tratamiento de metotrexato, se han relacionado con menos efectos tóxicos y mejores resultados. El pronóstico de dicho linfoma concomitante con el VIH ha mejorado con la terapia antirretroviral altamente efectiva y con la quimioterapia a base de metotrexato.

Gracias a los nuevos regímenes de tratamiento, el pronóstico de esta patología ha mejorado en los últimos años. Sin embargo, la expectativa de vida no ha mejorado significativamente, el tratamiento del linfoma cerebral primario continúa planteando numerosas controversias en la actualidad, debido a su elevada neurotoxicidad en los pacientes mayores de 60 años, grupo de pacientes frecuentemente afectado por esta patología.

Para resolver éstas y otras cuestiones es necesario continuar en el estudio del linfoma del sistema nervioso central, ajustar los factores pronósticos a cada caso en particular y la realización de potentes ensayos clínicos, es por esto que el presente trabajo está destinado a revisar la incidencia, el comportamiento clínico, los factores pronósticos relacionados y la respuesta a tratamientos instituidos en la experiencia del servicio de hematología en el Hospital General de México y en base a los resultados obtenidos proponer un esquema de tratamiento, que pueda tener repercusión en supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y minimizar los efectos tóxicos del tratamiento así como en la calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de hematología del Hospital General de México se maneja una gran cantidad de pacientes con linfomas, y de ellos un porcentaje hasta ahora desconocido, son linfomas primarios del sistema nervioso central y otro tanto representan la afectación secundaria al sistema nervioso central de linfomas ganglionares. No existe un estudio que evalúe la incidencia de este tipo de linfoma en nuestro hospital, la sobrevida y la respuesta a tratamientos instituidos.

De acuerdo a lo anterior surgen las siguientes interrogantes:

¿Qué porcentaje de pacientes con linfoma presentan enfermedad en el SNC en algún momento de su evolución?

¿Cuál es la estirpe histológica más frecuentemente relacionada con afectación de sistema nervioso central?

¿Cuáles son las modalidades de tratamiento más utilizadas?

¿Cuál es la respuesta a tratamiento?

¿Cuáles efectos secundarios a tratamiento son los más frecuentes?

¿Cuál es la sobrevida de pacientes con afectación a sistema nervioso central, ya sea primaria o secundaria, en nuestra población?

HIPOTESIS

Si los linfomas primarios del SNC tienen características clínicas definidas, entonces encontraremos diferencias con aquellos linfomas que infiltran el SNC en forma secundaria

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar la estirpe histológica más frecuente de los linfomas que afectan al sistema nervioso central en nuestra población de pacientes que pertenecen a Hospital General de México.

Identificar diferencias de comportamiento clínico y respuesta entre linfomas primarios de SNC e infiltración secundaria

Objetivos secundarios:

Evaluar el comportamiento clínico y neurológico al momento del diagnóstico

Evaluar los tipos de tratamiento administrados y la respuesta a cada uno de ellos

Evaluar la supervivencia global.

Evaluar los efectos tóxicos de los diferentes tipos de tratamiento

MATERIAL Y METODOS

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de linfoma primario de sistema nervioso central o infiltración linfomatosa secundaria a sistema nervioso central tratados en servicio de hematología.
- Infiltración documentada con: Biopsia esterotáxica y/o punción lumbar

Criterios de exclusión:

- Aquellos pacientes con sospecha de infiltración a sistema nervioso central que no fue documentada
- Aquellos pacientes que antes de esclarecer diagnóstico solicitaron su alta voluntaria, o realizaron trámites para cambio de hospital.

UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes del servicio de Hematología del Hospital General de México de pacientes con linfomas que tengan diagnóstico de linfoma primario de sistema nervioso central o bien que hayan desarrollado secundariamente infiltración a sistema nervioso central por linfoma que se encuentran en archivo durante el período de 2003- 2009.

DISEÑO METODOLOGICO

- Por interacción del investigador: Descriptivo
- Por la dirección: Retrospectivo
- Por los centros participantes: Unicéntrico

PROGRAMA DE TRABAJO

Durante los meses de junio del 2008 a enero del 2009, se llevó a cabo la revisión de expedientes, para recolección de datos. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma cerebral primario o infiltración secundaria a partir de un sistémico preexistente, diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital General de México.

Los datos fueron capturados en la Hoja de recolección de datos, cuya información fue obtenida de los expedientes clínicos.

ANALISIS ESTADISTICO:

Los datos fueron analizados por medio del programa estadístico SPSS versión 12.0. Se utilizó el Método de Kaplan Meier para valorar la sobrevida general y la sobrevida general.

VARIABLES

Dependientes

Estirpe histológica (De acuerdo a OMS)
Estadio de la enfermedad (ANN Arbor)
Coinfección por HIV (sí ,no)
(si,no)
Tiempo de evolución de la enfermedad (en meses)
Fecha de diagnóstico
Fecha de Recaída
Fecha de Progresión a SNC
Fecha de muerte

Independientes

Edad (en años cumplidos)
Género (masculino, femenino)
Exposición a Mielotóxicos

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE HEMATOLOGIA**

Fecha: _____

Ficha de Identificación:

Nombre: _____ No. Expediente: _____

Edad: _____ Género: F M Ocupación: _____ Escolaridad: _____

Lugar de Origen: _____

Lugar de residencia: _____

Antecedentes: Neoplásicos: _____

Exposición a mielotóxicos: Sí No Tipo: _____ Tiempo: _____

Tabaquismo: Sí No Alcoholismo: Sí No Drogas: Sí No Tipo: _____

Diabetes mellitus: Sí No Hipertensión Arterial: Sí No Tiempo: _____

HIV: Sí No Estado clínico: _____ Tiempo de evolución: _____ CD4+: _____

Tratamiento: _____

Hepatitis B/C: Sí No Tiempo de evolución: _____ Tratamiento: _____

Otras: _____

Padecimiento Actual:

Diagnóstico: _____ Estadío: _____

Tipo: Indolente Agresivo Muy agresivo Fecha de inicio: _____ Fecha de Dx: _____

Sitio de diagnóstico: _____ Areas Afectadas: _____

Inmunohistoquímica: _____

Masa Voluminosa: Sí No Localización: _____ Medidas: _____

Manifestaciones iniciales: _____

IPI: Bajo Intermedio-Bajo Intermedio- Alto Alto

ECOG: 0 1 2 3 4 5

Tratamiento: _____ No ciclos: _____ Fecha: _____

Respuesta: Mejoría Sin cambios Progresión/Deterioro

Manifestaciones Neurológicas:

a) Cefalea b) Pares craneales c) Paraplejía d) Det. FMS e) agitación Psicomotriz f) C. convulsivas

g) Hipertensión intracraneal h) Otras: _____

Inicio de manifestaciones neurológicas: _____

En el caso de infiltración secundaria: tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento hasta la

documentación de la infiltración: _____

LCR: Positivo Negativo Fecha: _____ Fecha 2: _____

Tratamiento: _____ No ciclos: _____ Fecha: _____

Respuesta: Mejoría Sin cambios Progresión/Deterioro

Estudios de laboratorio:

DHL: Normal Alta Valor: _____

B2 Microglobulina: Normal Alta Valor: _____

Albúmina: Normal Baja Valor: _____ TGO: _____ TGP: _____ FA: _____ GGT: _____

Leucocitos: _____ Neutrófilos: _____ Linfocitos: _____ Hb: _____ Plq: _____

Estudios de imagen:

TC cráneo: Infiltración difusa Masa única Lesiones Múltiples Sin evidencia de lesiones

Otros: _____

Estado Actual:

Vive: Sí Estado de la enfermedad: _____ Vive No Causa Defunción: _____

Fecha defunción: _____

RESULTADOS

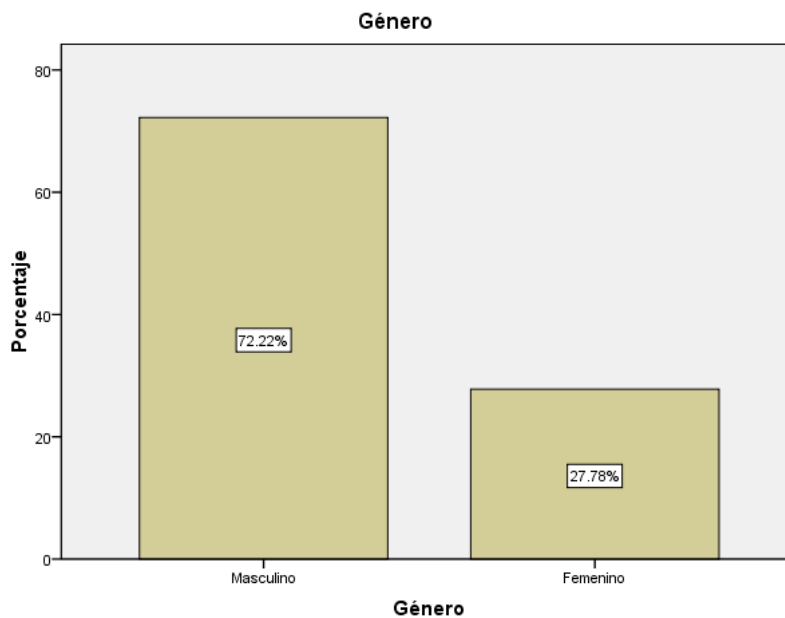
Se identificaron 52 casos de los cuales fueron evaluables 36 expedientes de pacientes con diagnóstico de linfoma del sistema nervioso central.

DATOS DEMOGRAFICOS

Las características demográficas de la población estudiada se muestran en cuadro No. 1.

Distribución por género:

Se incluyeron 36 casos, 26 eran de género masculino (72%) y 10 del género femenino (28%). Relación Hombre- Mujer 1: 2.6



Gráfica No.1: Gráfica correspondiente a distribución de la población estudiada de acuerdo a género.

Cuadro No. 1: DATOS DEMOGRAFICOS	
Edad (años)	41 años Rango: 16 a 73 años.
Género:	
Femenino	72%
Masculino	28%
Escolaridad	
Analfabeta	19.4% (7)
Primaria	30.6% (11)
Secundaria	19.4% (7)
Superior	30.5% (11)
Toxicomanías	
Alcoholismo	55.6% (23)
Tabaquismo	36.1%(12)
Consumo de Drogas	8.3% (3)
Ocupación	
Hogar	28%
Campo	22%
Desempleado	11%
Obreros	11%
Otras	28%
Lugar de Origen:	
DF y área conurbada	72.2%(26)
Provincia	27.3%(10)
AHF Neoplásicos	19.4% (7)
Co-infección por HIV	13.9% (5)
Exposición a Mielotóxicos	
Positivo	63.9% (23)
Negativo	36.1% (13)

Cuadro No. 1: Resumen de los datos demográficos de la población general de estudio.

Debido a que los linfomas primarios del SNC son estudiados de manera diferente a los linfomas que presentan infiltración secundaria a SNC, los resultados se comentaran de manera separada para cada grupo.

LINFOMAS PRIMARIOS DEL SNC

El número de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central se detectaron 7 casos, de los cuales 5 eran de localización cerebral y 2 a nivel de médula espinal.

La relación hombre-mujer fue de 1.4:1, con un promedio de edad de 50.1 años DE \pm 16.2 , encontrándose una mediana de 48 años (16 a 73 años).

METODOS DE DETECCION

Los métodos de imagen empleados en los linfomas primarios fueron 5/7 casos con tomografía de cráneo y 2/7 casos con resonancia magnética nuclear. El análisis de LCR en este grupo de pacientes se realizó en 4/7 casos, los cuales resultaron negativos a búsqueda de células linfomatosas.

SEROLOGIA PARA VIH:

La prueba se realizó en 5/7 casos, 2/5 casos fueron positivos, por causas ajenas a nuestro servicio la prueba no fue realizada en 2 pacientes.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Entre las manifestaciones clínicas de los linfomas con localización cerebral (N=5) destacó cefalea en 3/5 pacientes, alteración de funciones mentales superiores 1/5 y episodios de agitación psicomotriz 1/5.

En los pacientes con linfomas de localización en médula espinal (N=2) el síntoma predominante fue la paraplejía, cursando con alteraciones del hábito intestinal con períodos alternantes de constipación y diarrea en 1 caso y en otro caso con incontinencia de esfínter anal. (Ver cuadro No. 2)

Cuadro No. 2:
 Manifestaciones neurológicas encontradas en pacientes con linfomas primarios del SNC. FMS: Funciones Mentales Superiores

Manifestaciones neurológicas	No. De casos (N=7)	Localización
Cefalea	3	Cerebral
Paraplejía	2	Médula espinal
Deterioro de FMS	1	Cerebral
Agitación Psicomotriz	1	Cerebral

VARIEDAD HISTOLOGICA:

De los linfomas primarios de localización cerebral: 2 casos se reportaron como linfomas difusos de células grandes B, uno de los casos fue compatible con estirpe T, ya que se reportó positivos a CD3, y el resto de las muestras (2 casos) no fué posible realizar inmunohistoquímica debido a que por servicio de histopatología se reportó poca cantidad de material enviado, pero morfológicamente se evidenciaban focos linfoides compatibles con linfoma no Hodgkin del sistema nervioso central.

Los encontrados a nivel de médula espinal: Linfomas difusos de células grandes de estirpe B, con CD 20 +, Cd3+, los cuales fueron clasificados como Linfomas difusos de células grandes rico en linfocitos T. (cuadro No.3)

Cuadro No.3: Variedad histológica y localización de los linfomas primarios del SNC.

Variedad histológica	No. Casos (n=7)	Localización
Linfoma Difuso de Células Grandes B	2	Cerebral
Linfoma Difuso de Células Grandes B, rico en linfocitos T	2	Médula espinal
Linfoma T	1	Cerebral
Indefinida	2	Cerebral

FORMAS DE PRESENTACION EN SNC:

Cuatro de los cinco casos de localización cerebral se manifestaron como masa única habitualmente la localización fue frontoparietal y fueron documentados por tomografía, el otro caso presentó un patrón de infiltración en forma de lesiones múltiples a nivel del parénquima cerebral.

Los de localización medular (2 casos) fueron detectados mediante RMN y se presentaron a manera de lesiones múltiples con infiltraciones intradurales y con topografía toracolumbar. (cuadro No. 4)

Presentación a nivel de SNC	No. Casos (N=7)	Estudio de imagen	Localización
Masa única	4/7	Tomografía 4/4	Cerebral
Lesiones múltiples	3/7	Tomografía 1/3 Resonancia magnética 2/3	Cerebral Médula Espinal

Cuadro No.4: Forma de infiltración a nivel de SNC de los linfomas primarios

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

Cinco de siete pacientes recibieron tratamiento, de los cuales 3 casos fueron tratados con dosis altas de metotrexate, 2 casos recibieron tratamiento con esquema de quimioterapia a base de CHOP combinado con QTx intratecal en un caso y en el otro en combinación con RTx. Dos casos no recibieron tratamiento solo a base de esteroide a razón de 8 mg cada 12 horas como medidas antiedema, no recibieron algún esquema de quimioterapia en forma. (**Gráfica No. 2**)

Gráfica 2.- Diversos tipos de esquema de quimioterapia utilizados en pacientes que presentaron linfoma primario de SNC.

RESPUESTA A TRATAMIENTO

La respuesta de los linfomas primarios del sistema nervioso central que recibieron tratamiento con DA-MTX (3 de 7 casos), 2 casos mostraron deterioro neurológico tras aplicación del tratamiento y un caso no mostró cambios significativos de su condición neurológica.

LINFOMAS SISTEMICOS CON INFILTRACION SECUNDARIA A SNC

Se estudiaron 29 casos de infiltración secundaria partir de linfomas sistémicos, entre los cuales predominaron varones con una relación 3:1 con una media de 39 años ± 16 y mediana 33 años (16 a 79 años).

METODOS DE DETECCION:

De los linfomas con infiltración secundaria a SNC la TC de cráneo se realizó en 23/29 casos y en 6/29 casos el diagnóstico fue realizado exclusivamente con análisis del LCR los cuales resultaron positivos a búsqueda de células linfomatosas o de aspecto neoplásico.

SEROLOGIA PARA VIH:

La prueba se realizó en 25 pacientes, de los cuales 3 resultaron positivos a VIH. En 4 pacientes no fue posible realizar la prueba.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, fueron la presencia de adenopatías en 14 pacientes (49%), dolor lumbosacro en 5 casos (17%), manifestaciones respiratorias (disnea de medianos a pequeños esfuerzos, insuficiencia respiratoria, episodios de disnea paroxística) los cuales se tradujeron radiológicamente como derrame pleural se presentó en 5 casos (17%), linfedema de extremidades inferiores con presencia de grandes conglomerados ganglionares inguinales en 2 casos (7%), en 3 casos (10%) se encontraron alteraciones digestivas que fueron relacionadas a la presencia de masas voluminosas retroperitoneales.

Las manifestaciones clínicas neurológicas de este grupo de pacientes fueron diversas, en comparación a los linfomas primarios del SNC, en este grupo de pacientes predominó afectación de pares craneales, seguido de cefalea y paraplejía según se discute en el cuadro No. 5.

Cuadro No. 5:
Manifestaciones clínicas neurológicas en linfomas de infiltración secundaria

Manifestaciones clínicas	Infiltración linfomatosa SNC (n=29) No. Casos (%)
Pares craneales	8 (28%)
Cefalea	6 (21%)
Paraplejía	5 (17%)
Deterioro FMS	3 (10%)
Agitación psicomotriz	2 (7%)
Otras	5 (17%)

VARIEDAD HISTOLOGICA:

La variedad histológica que se relacionó con mayor frecuencia a infiltración del sistema nervioso central fue linfoma difuso de células grandes en 10 casos (35%), 5 casos se reportaron como linfomas difusos de células grandes ricos en linfocitos T (18%), lo cual se aprecia con mayor detalle en el cuadro No.6

Variedad Histológica	Grado de malignidad	No. de casos (%)	Características especiales	Sitio de infiltración de SNC	Momento del diagnóstico
Difuso de células Grandes B	Alto	10 (35%)	Masa voluminosa cervical Hepatoesplenomegalia	Cerebral Médula espinal	Progresión 8/10 Recaída 2/10
DCG B rico en células T	Alto	5 (18%)	Masa voluminosa retroperitoneal	Médula espinal Cerebral	Recaída 2/5 Progresión 3/5
Linfoma de células pequeñas	Intermedio	2 (7%)	Médula ósea Hepato-esplenomegalia	Cerebral	Recaída1/2 Progresión1/2
Inmunoblástico	Alto	1 (3%)	Masa voluminosa retrofaringe	Cerebral	Progresión
Linfoblástico	Muy alto	1 (3%)	Médula ósea, infiltración hepato-esplénica	Cerebral	Recaída
Burkitt	Muy alto	2 (7%)	Masa voluminosa cervical	Cerebral	Recaída 2/2
Angiocéntrico	Alto	1 (3%)	Médula ósea	Cerebral	Progresión
T-cutáneo	Alto	1 (3%)	Médula ósea Masa voluminosa	Cerebral	Recaída
T-NK nasal	Alto	2 (7%)	Lesiones osteolíticas calota	Cerebral	Progresión 2/2
Folicular	Intermedio	1 (3%)	Masa voluminosa cervical	Cerebral	Progresión
Linfoplasmablástico	Muy alto	2(7%)	Lesiones osteolíticas calota	Cerebral	Progresión 2/2
Linfoma Hodgkin	NA	1 (3%)	Masa voluminosa mediastinal, Paravertebral	Médula espinal	Recaída

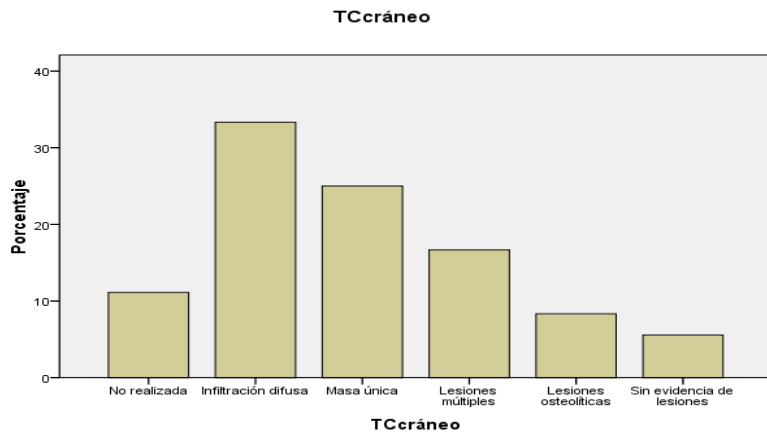
Cuadro No. 6: Relación de las variedades histológicas más frecuentemente encontradas en infiltración linfomatosa de SNC.

PATRON DE INFILTRACION EN SNC:

Los patrones de infiltración más frecuentemente encontrados en los linfomas secundarios a SNC relacionados a estirpe histológica se muestran en el cuadro no. 7. La infiltración difusa del parénquima cerebral se encontró con una frecuencia de 41% sin demostrar un patrón de infiltración característico en torno a variedad histológica. (Gráfica No 3)

Patrón de infiltración	No. Casos	Variedad histológica
Masa única	5 (17%)	LNHDCG 3/5 Linfoma linfoplasmablástico 1/5 Linfoma T-NK 1/5
Lesiones múltiples (base de cráneo, ganglios basales)	4 (14%)	Linfoma de Hodgkin 1/4 Linfoma Rico en células T 3/4
Infiltración difusa	12 (41%)	LNHDCG 4/12 Linfoma Rico en Cél. T 2/12 Linfoma de linfocitos pequeños 1/12 Linfoma linfoblástico 1/12 Linfoma Inmunoblástico 1/12 Linfoma T cutáneo 1/12 Linfoma angiocéntrico 1/12 Linfoma de Burkitt 1/12
Lesiones osteolíticas	3 (10%)	Linfoma linfoplasmablástico 1/3
Ausencia de lesiones	2 (8%)	LNHDCG 2/2
No Realizada	3 (10%)	Linfoma linfocitos pequeños 1/3 Linfoma de Burkitt 1/3 LNHDCG 1/3

Cuadro No. 7.- La tabla muestra la forma de presentación a nivel de sistema nervioso central de los linfomas primarios y de la infiltración secundaria.



Gráfica No.3: La gráfica muestra los patrones de infiltración a SNC más frecuentemente encontrados, documentados por Tomografía Craneal (TC)

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

Los esquemas de tratamiento utilizados en infiltración linfomatosa secundaria de SNC se distribuyeron de la siguiente manera (Cuadro 8)

Esquema de Quimioterapia	Infiltración secundaria a SNC N=29
DA-MTX	1 (3.4%)
CHOP	
RT	5 (17.2%)
QT IT (3 droga)	12 (41.4%)
Radioterapia	2 (6.9%)
LAL-07	2 (6.9%)
EPOCH	2 (6.9%)
Otros	4 (13.8%)
Ninguno	1 (3.4%)

Cuadro No. 8- Relación de esquemas de quimioterapia utilizados en linfomas de infiltración secundaria a SNC.

RESPUESTA A TRATAMIENTO:

De los linfomas con infiltración secundaria a SNC, se trataron 28 de 29 pacientes, 1 paciente no recibió tratamiento y sólo el 10% (n=3) mostraron mejoría con los diversos tipos de tratamiento, 17 pacientes fueron tratados con CHOP, 5 en combinación con radioterapia holocraneana de los cuales 3 casos no mostraron cambios tras la aplicación del medicamento, 1 caso mostró mejoría, 1 caso presentó deterioro neurológico. De los casos tratados en combinación con QT intratecal (12 pacientes), 9 casos evolucionaron sin cambios, 2 casos presentaron deterioro neurológico y solo un caso se evidenció mejoría del estado neurológico.

De los casos tratados con esquema LAL-07 con aplicación de quimioterapia intratecal dos veces por semana (2 casos), 1 caso mostró mejoría significativa del estado neurológico y 1 caso se mantuvo sin cambios. Con esquema de DA-MTX se trató un solo paciente y no hubo mejoría del estado neurológico.

Aplicación de radioterapia como única opción terapéutica se utilizó en un caso que no mostró mejoría.

EFFECTOS TOXICOS ASOCIADOS A TRATAMIENTO

La evaluación de los efectos tóxicos de los tratamientos utilizados de la población en general se relacionaron más frecuentemente a la administración de CHOP en combinación con QT IT triple droga: 10 de 13 casos tratados con este tipo de quimioterapia presentaron mucositis (2 casos), aplasia medular severa (5 casos) y toxicidad neurológica (3 casos). En el caso de CHOP en combinación con RT holocraneana 6 de los 6 pacientes presentaron efectos tóxicos: mucositis en 2 casos, aplasia medular en 2 casos y toxicidad neurológica en 2 casos. Los detalles de los efectos tóxicos en relación a los diferentes tipos de quimioterapia se muestran en la gráfica No 5.

Gráfica 5.- Esquema de muestra la relación de efectos tóxicos asociados a los diversos tipos de tratamiento.

SOBREVIDA GENERAL.

La sobrevida general a 20 meses fue de 35% y la sobrevida 60 meses fue de 10%. Los casos de sobrevivientes de acuerdo a estirpe histológica: 2 casos de Linfoma primario del sistema nervioso central, y respecto a infiltración cerebral secundaria: 2 casos de linfoma difuso de células grandes, 1 caso de linfoma de Burkitt y 1 caso de linfoma Folicular grado III. De acuerdo a los tipos de tratamiento utilizados los sobrevivientes pertenecían al grupo tratado con quimioterapia a base de CHOP en combinación con QT IT triple droga (2 casos), CHOP combinada con RT holocraneana (2 casos), LAL-2007 (1 caso) y DA-MTX en un caso (Cuadro No. 9)

	Estado actual		Total
	VIVO	Defuncion	
ninguno	0	3	3
LAL-07	1	1	2
DA-MTX	1	3	4
RT	0	2	2
CHOP+RT	2	4	6
CHOP+QT+IT	2	11	13
EPOCH	0	2	2
OTROS	0	4	4
	6	30	36

Cuadro No. 9: Relación del estado actual de los pacientes respecto a los tratamientos utilizados.

Gráfica No. 4: Se muestra la curva de sobrevivencia general evaluada en meses

CAUSAS DE MUERTE:

Las causas de muerte se distribuyeron de la siguiente manera: en 10 casos (27.8%) se debió a procesos infecciosos secundarios a aplasia medular severa, 13 casos (38.9%) la causa de fallecimiento fue atribuida a datos de actividad tumoral sistémica y en 10 casos (25%) se atribuyó a deterioro neurológico (atribuido a manifestación de actividad tumoral a nivel de sistema nervioso central).

CONCLUSIONES:

No existe un patrón de comportamiento clínico definido en la infiltración de sistema nervioso central ya sea primaria o secundaria.

El síntoma más frecuente Cefalea, seguido de alteración de los pares craneales.

Existe correlación con el estadio avanzado, afectación de más de un órgano extranodal y el IPI elevado.

La respuesta a tratamiento es variable y no guarda relación con algún factor definido.

La sobrevida es baja y la toxicidad neurológica asociada a los diversos tipos de tratamiento continúa siendo un factor de peso importante. El número de linfocitos <500 es un factor determinante que influye en la sobrevida.

DISCUSION:

El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento clínico habitual de los linfomas de sistema nervioso central o de la infiltración linfomatosa a sistema nervioso central y la respuesta a los diversos tipos de tratamiento y los efectos tóxicos asociados a los mismos. No encontrando un patrón clínico definido y una gran variabilidad en cuanto a tratamientos y respuestas a los mismos.

La frecuencia de presentación respecto del género en cuanto a los linfomas primarios del SNC fue de 1.4:1 relación hombre: mujer, de manera similar a la literatura mundial donde se reportan incidencia de 1.5:1 (6 a) , respecto de la frecuencia de presentación de infiltración linfomatosa secundaria a SNC varía en distintas series reportándose desde 4 al 29%, la frecuencia de presentación en nuestra población respecto a esta entidad relación hombre: mujer fue de 3:1, tal vez influenciado por la variabilidad en el número de pacientes que se manejan en cada centro de atención y a la incidencia variable de ciertos tipos histológicos en cada región y al tiempo de evolución del padecimiento.

La edad promedio de presentación respecto a los linfomas primarios de SNC fue de 50.1 años lo cual difiere de la literatura en donde el pico máximo de presentación es de 39 años (6 a). La edad promedio de presentación de los linfomas con infiltración secundaria a SNC fue de 33 años, con predominio de varones relación 3:1 respecto de las mujeres.

Respecto a ocupación, el 61.1% de la población eran amas de casa, dedicados a las labores del campo y asalariados, lo cual representa la característica de nuestra población con ingresos económicos bajos que pudieran contribuir a los efectos de los diversos tratamientos, por la falta de oportunidad de tratamientos efectivos y seguros y la disponibilidad de recursos en nuestra institución para tratar las complicaciones a los mismos condicionados porque los pacientes no pueden solventar el tratamiento preventivo de las complicaciones esperadas.

El comportamiento clínico de linfomas primarios del SNC difirió de la presentación de los linfomas sistémicos con infiltración secundaria al SNC, donde los primeros el síntoma principal fue cefalea de difícil manejo en 60% vs 20% respectivamente. La alteración principal de los linfomas con infiltración secundaria a SNC fueron la parálisis de pares

craneales en 27.6%, y la presencia de paraplejía en 17.2%. No existiendo un patrón clínico definido para infiltración secundaria del SNC.

Los hallazgos encontrados en los estudios de imagen (TC cráneo) en linfomas primarios la detección de masa única se presentó en 57.1% vs 17.2% de los linfomas con infiltración secundaria, la masa en el 80% de los casos fue de localización frontoparietal. Lo cual comparativamente con lo reportado en la literatura la forma de presentación respecto de los linfomas primarios es de 56%.

La presencia de lesiones múltiples a nivel de ganglios basales predominantemente, se detectó en 28.6% de los linfomas primarios vs 13.8% de los casos con infiltración secundaria, en comparación con lo reportado en la literatura la presencia de lesiones múltiples se reporta en un 22%. (22)

La forma de presentación más frecuentemente observada en los linfomas sistémicos con infiltración secundaria al sistema nervioso central fue la infiltración difusa del parénquima cerebral, con reforzamiento de estructuras leptomeníngeas en 41.1%, lo cual se encuentra dentro de los parámetros de la literatura en donde se reporta una frecuencia en este tipo de presentación de 20 al 50%. La ausencia de lesiones se reportó en 6.9%, seguramente no evidenciadas ya que el método de imagen utilizado fue TC cráneo y no Resonancia magnética de cráneo o PET-CT que se reportan como el mejor método diagnóstico para la detección de lesiones de sistema nervioso central (27).

Los linfomas primarios del sistema nervioso central fueron clasificados como linfomas difusos de células grandes en los encontrados a nivel de médula espinal y linfomas difusos de células grandes de estirpe B ricos en linfocitos T en los encontrados a nivel cerebral, lo cual no varía en relación a los descritos en la literatura.

El 34.5% de los casos que presentaron infiltración linfomatosa secundaria a SNC provenían de linfomas difusos de células grandes.

En relación al tratamiento que recibieron el 60% de los pacientes con linfomas primarios SNC fueron tratados con DA-MTX y el 40% restante fue tratado con esquemas de CHOP en combinación con RT o QT Intratecal triple droga, sin embargo en este grupo hubo dos pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento, debido al estadio avanzado de la enfermedad al momento de la valoración, atribuyéndose a diagnóstico tardío.

Los tratamientos aplicados a los pacientes con infiltración linfomatosa secundaria a SNC, fueron variados, pero predominó esquema de quimioterapia con CHOP con aplicación de

QT IT con triple droga. La respuesta a tratamiento solo el 10% mostró mejoría con los diversos tipos de tratamientos aplicados y la toxicidad presentada fueron con mayor frecuencia la presencia de aplasia medular grave, que condicionó procesos infecciosos que finalmente contribuían a la muerte de los pacientes, atribuidos a la falta de recursos económicos para disponer de antibióticos adecuados y/o apoyo de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

La infiltración de sistema nervioso central por procesos linfoproliferativos (ya sea primario o secundario) es una complicación infrecuente y de mal pronóstico. La heterogeneidad clínica queda reflejada por la diversidad en los patrones de infiltración, la inexistencia de un patrón clínico definido, la variabilidad en la respuesta a tratamiento y la toxicidad relacionada a los esquemas de tratamiento. Debido a estas razones proponer un esquema de profilaxis o de tratamiento de infiltración neuromeningea efectivo y seguro es difícil, ya que no existe un factor predictivo constante para infiltración a sistema nervioso central. Sin embargo los factores de riesgo conocidos deberán tomarse en consideración estricta, aún en ausencia de manifestaciones neurológicas o de lesiones evidentes del sistema nervioso central.

El diagnóstico se basa en los síntomas y el hallazgo de células linfomatosas en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y/o lesiones en el parénquima cerebral mediante TAC y/o RMN. Sin embargo es necesaria la combinación de varios métodos diagnósticos para detectar datos de actividad linfomatosa a nivel de sistema nervioso central.

Cabe hacer mención que en el presente estudio no fueron incluidos un buen número de pacientes infectados con VIH que desarrollaron masas intracraneales o síntomas neurológicos, con alta sospecha clínica de actividad linfomatosa a nivel de sistema nervioso central debido a la ausencia de reporte histopatológico que corroborara esta entidad, ya que seguramente esta entidad se encuentra sub diagnosticada en este tipo de pacientes.

La propuesta del presente estudio:

- 1) Analizar el impacto pronóstico de la expresión en LCR en los enfermos mediante citología y citometría de flujo
- 2) Evaluar a largo plazo los factores determinantes de la infiltración del SNC en pacientes con linfomas sistémicos.
- 3) En pacientes con infección por HIV que desarrollan una masa intracerebral y/o alteraciones neurológicas es indispensable descartar como una de las primeras entidades etiológicas la actividad linfomatosa, ya sea por medio de estudios combinados de LCR y/o biopsia esterotáxica de manera oportuna, dado que este tipo de padecimientos tienen una evolución rápida, progresiva y fatal.
- 4) Realizar profilaxis de SNC en pacientes que presenten más de 1 afectación extraganglionar, DHL elevada, IPI >2, enfermedad voluminosa, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

DISCUSION:

El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento clínico habitual de los linfomas de sistema nervioso central o de la infiltración linfomatosa a sistema nervioso central y la respuesta a los diversos tipos de tratamiento y los efectos tóxicos asociados a los mismos. No encontrando un patrón clínico definido y una gran variabilidad en cuanto a tratamientos y respuestas a los mismos.

La frecuencia de presentación respecto del género en cuanto a los linfomas primarios del SNC fue de 1.4:1 relación hombre: mujer, de manera similar a la literatura mundial donde se reportan incidencia de 1.5:1 (6 a) , respecto de la frecuencia de presentación de infiltración linfomatosa secundaria a SNC varía en distintas series reportándose desde 4 al 29%, la frecuencia de presentación en nuestra población respecto a esta entidad relación hombre: mujer fue de 3:1, tal vez influenciado por la variabilidad en el número de pacientes que se manejan en cada centro de atención y a la incidencia variable de ciertos tipos histológicos en cada región y al tiempo de evolución del padecimiento.

La edad promedio de presentación respecto a los linfomas primarios de SNC fue de 50.1 años lo cual difiere de la literatura en donde el pico máximo de presentación es de 39 años (6 a). La edad promedio de presentación de los linfomas con infiltración secundaria a SNC fue de 33 años, con predominio de varones relación 3:1 respecto de las mujeres.

Respecto a ocupación, el 61.1% de la población eran amas de casa, dedicados a las labores del campo y asalariados, lo cual representa la característica de nuestra población con ingresos económicos bajos que pudieran contribuir a los efectos de los diversos tratamientos, por la falta de oportunidad de tratamientos efectivos y seguros y la disponibilidad de recursos en nuestra institución para tratar las complicaciones a los mismos condicionados porque los pacientes no pueden solventar el tratamiento preventivo de las complicaciones esperadas.

El comportamiento clínico de linfomas primarios del SNC difirió de la presentación de los linfomas sistémicos con infiltración secundaria al SNC, donde los primeros el síntoma principal fue cefalea de difícil manejo en 60% vs 20% respectivamente. La alteración principal de los linfomas con infiltración secundaria a SNC fueron la parálisis de pares

craneales en 27.6%, y la presencia de paraplejía en 17.2%. No existiendo un patrón clínico definido para infiltración secundaria del SNC.

Los hallazgos encontrados en los estudios de imagen (TC cráneo) en linfomas primarios la detección de masa única se presentó en 57.1% vs 17.2% de los linfomas con infiltración secundaria, la masa en el 80% de los casos fue de localización frontoparietal. Lo cual comparativamente con lo reportado en la literatura la forma de presentación respecto de los linfomas primarios es de 56%.

La presencia de lesiones múltiples a nivel de ganglios basales predominantemente, se detectó en 28.6% de los linfomas primarios vs 13.8% de los casos con infiltración secundaria, en comparación con lo reportado en la literatura la presencia de lesiones múltiples se reporta en un 22%. (22)

La forma de presentación más frecuentemente observada en los linfomas sistémicos con infiltración secundaria al sistema nervioso central fue la infiltración difusa del parénquima cerebral, con reforzamiento de estructuras leptomeníngeas en 41.1%, lo cual se encuentra dentro de los parámetros de la literatura en donde se reporta una frecuencia en este tipo de presentación de 20 al 50%. La ausencia de lesiones se reportó en 6.9%, seguramente no evidenciadas ya que el método de imagen utilizado fue TC cráneo y no Resonancia magnética de cráneo o PET-CT que se reportan como el mejor método diagnóstico para la detección de lesiones de sistema nervioso central (27).

Los linfomas primarios del sistema nervioso central fueron clasificados como linfomas difusos de células grandes en los encontrados a nivel de médula espinal y linfomas difusos de células grandes de estirpe B ricos en linfocitos T en los encontrados a nivel cerebral, lo cual no varía en relación a los descritos en la literatura.

El 34.5% de los casos que presentaron infiltración linfomatosa secundaria a SNC provenían de linfomas difusos de células grandes.

En relación al tratamiento que recibieron el 60% de los pacientes con linfomas primarios SNC fueron tratados con DA-MTX y el 40% restante fue tratado con esquemas de CHOP en combinación con RT o QT Intratecal triple droga, sin embargo en este grupo hubo dos pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento, debido al estadio avanzado de la enfermedad al momento de la valoración, atribuyéndose a diagnóstico tardío.

Los tratamientos aplicados a los pacientes con infiltración linfomatosa secundaria a SNC, fueron variados, pero predominó esquema de quimioterapia con CHOP con aplicación de

QT IT con triple droga. La respuesta a tratamiento solo el 10% mostró mejoría con los diversos tipos de tratamientos aplicados y la toxicidad presentada fueron con mayor frecuencia la presencia de aplasia medular grave, que condicionó procesos infecciosos que finalmente contribuían a la muerte de los pacientes, atribuidos a la falta de recursos económicos para disponer de antibióticos adecuados y/o apoyo de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

La infiltración de sistema nervioso central por procesos linfoproliferativos (ya sea primario o secundario) es una complicación infrecuente y de mal pronóstico. La heterogeneidad clínica queda reflejada por la diversidad en los patrones de infiltración, la inexistencia de un patrón clínico definido, la variabilidad en la respuesta a tratamiento y la toxicidad relacionada a los esquemas de tratamiento. Debido a estas razones proponer un esquema de profilaxis o de tratamiento de infiltración neuromeningea efectivo y seguro es difícil, ya que no existe un factor predictivo constante para infiltración a sistema nervioso central. Sin embargo los factores de riesgo conocidos deberán tomarse en consideración estricta, aún en ausencia de manifestaciones neurológicas o de lesiones evidentes del sistema nervioso central.

El diagnóstico se basa en los síntomas y el hallazgo de células linfomatosas en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y/o lesiones en el parénquima cerebral mediante TAC y/o RMN. Sin embargo es necesaria la combinación de varios métodos diagnósticos para detectar datos de actividad linfomatosa a nivel de sistema nervioso central.

Cabe hacer mención que en el presente estudio no fueron incluidos un buen número de pacientes infectados con VIH que desarrollaron masas intracraneales o síntomas neurológicos, con alta sospecha clínica de actividad linfomatosa a nivel de sistema nervioso central debido a la ausencia de reporte histopatológico que corroborara esta entidad, ya que seguramente esta entidad se encuentra sub diagnosticada en este tipo de pacientes.

La propuesta del presente estudio:

- 1) Analizar el impacto pronóstico de la expresión en LCR mediante la combinación de citología y citometría de flujo
- 2) Evaluar a largo plazo los factores determinantes de la infiltración del SNC en pacientes con linfomas sistémicos.
- 3) En pacientes con infección por HIV que desarrollan una masa intracerebral y/o alteraciones neurológicas es indispensable descartar como una de las primeras entidades etiológicas la actividad linfomatosa, ya sea por medio de estudios combinados de LCR y/o biopsia esterotáxica de manera oportuna, dado que este tipo de padecimientos tienen una evolución rápida, progresiva y fatal.
- 4) Utilización del PET-SCAN para localizar los sitios de infiltración y realizar biopsia dirigida de la lesión.
- 5) Realizar profilaxis de SNC en pacientes que presenten más de 1 afectación extraganglionar, DHL elevada, IPI >2, enfermedad voluminosa, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. Arch Surg 1929; 18:1359-402.
- 2) Kinney TD, Adams RD. Reticulum cell sarcoma of the brain. Arch Neurol Psychiat 1943; 50:552-64.
- 3) CBTRUS. 1997 Annual report. 1998 Central Brain tumor registry of the United States
- 4) Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC, et al. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. Cancer 1988; 62:2461-5.
- 5) Keppes JJ, Chen W, Pang IC. Tumors of the central nervous system in Taiwan. Surg Neurol 1984;22:149-56
- 6) Eby NL, Grufferman S. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. Cáncer 1988;62:2461-65
- 7) Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 1988;68:835-53
- 8) Jack CR, O'Neil BP, Banks PM, Central Nervous system lymphoma: histologic types and CT appearance. Radiology 1988; 167:211-5
- 9) Díaz Silva JJ, Maestre A, Díaz Valiño J, López Facal S. Linfoma cerebral primario de Fenotipo T en paciente inmunocompetente. Rev Neurología 1997;25:550-2
- 10) Magallón R. Metástasis cerebrales y leptomeningeas. Linfomas primarios de del sistema nervioso central. Neurología quirúrgica Vaquero, Madrid 1988p 279-290.
- 11) LipsMeyer EA. Development of malignant cerebral lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. Arthritis Rheum 1972;15: 183-6
- 12) Tomlinson FH, Kurtin PJ, Suman V, Scheitauer BW, O'Fallon JR, Kelly PJ. Primary intracerebral malignant lymphoma clinicopathological study of 89 patients. J Neurosurg 1995;82:558-66.
- 13) Weintraub J. Lymphoma in cardiac allotransplant recipients. Clinical and histological features and immunological phenotypes. Transplantation 1982;33:347-51
- 14) Hui AN, Koss MN, Meyer PR. Necropsy findings in acquired immunodeficiency syndrome: a comparison of premortem diagnosis with postmortem findings. Hum Pathol 1984;7: 670-681.

- 15) Montesinos-Rongen M, Kueppers R, Schlutter D, Schluter D, et al. Primary central nervous system lymphomas and derived from germinal center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *Am J Pathol* 1999;155:2077-86.
- 16) Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: Lessons from prospective trials. *Ann Oncol* 2000;11:927-37.
- 17) Jiménez VH, et al Linfoma primario del sistema nervioso central: epidemiología, biología, diagnóstico y tratamiento. *Med Int Mex* 2007;23:66-77.
- 18) Xu Y, Wiernik PH. Systemic lupus erythematosus and B cell hematologic neoplasm. *Lupus* 2001; 10: 841-50.
- 19) Calderon GA. Et al. *Revista de Neurología*. Vol. 46, Nº. 2, 2008 , pags. 84-88
- 20) García Pravos A, Gelabert M. Linfomas primarios de sistema nervioso central Revisión de la casuística. *Rev Neurol* 1998;27:577-81.
- 21) Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of tumors of the nervous system*. London: Edward Arnold; 1929.
- 22) Watanabe M, TanakaR, Takeda N, Wakabayashi K, Takahashi H. Correlation of computed tomography with the histopathology of primary malignant lymphoma of the brain.. *Neuroradiology* 1992;34:36-42
- 23) Rappaport H. *Tumors of the hematopoietic system*. Atlas of tumor pathology, series 2, section 3, Washington: Armed Forces Institute of Pathology.3era ed. Berlín 1986.
- 24) Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC. CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980;45:545-52
- 25) Jack CR, O'Neil BP, Banks PM, Reese DF. Central nervous system lymphoma: histologic types and CT appearance. *Radiology* 1988; 167:211-215
- 26) Freilich RJ, De Angelis LM. Primary central nervous system lymphoma. *Neurol Clin NA* 1995; 13: 901-14.
- 27) Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* 2008 113: 578-580
- 28) Quijano S, et al. Identification of Leptomeningeal Disease in Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Improved Sensitivity of Flow Cytometry *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 9 (March 20), 2009: pp. 1462-1469
- 29) Van Besien K. et al. Secondary lymphomas of the central nervous system: risk, prophylaxis and treatment. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 52- 58.

- 30) Hollender A. et al Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Annals of Oncology* 13:1099-1107, 2002
- 31) Cheung CW. Et al. Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin lymphoma: current practice in the UK. *Br J Haematol* 2005; 1315: 673.
- 32) Van Besien K. et al. Secondary lymphomas of the central nervous system: risk, prophylaxis and treatment. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 52- 58.
- 33) Hill QA et al. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood* 2006; 20: 316-319.
- 34) Doolittle ND et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. 2008 Feb 1;111(3):1085-93.
- 35) Ferreri AJM, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas. The international extranodal lymphoma study group experience. *J Clin Oncol* 21: 266-272. 2003
- 36) Angelis et al. Primary central Nervous System Lymphoma: A Curable Brain Tumor. *Journal of Clinical Oncology* 2003: 21; 1200-1203
- 37) Gaurav et al. Combined Immunochemotherapy With Reduced Whole-Brain Radiotherapy for Newly Diagnosed Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25;4730-4735.
- 38) Chua SL et al. Intrathecal chemotherapy alone is inadequate central nervous system prophylaxis in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma *Leuk Lymphoma* 2002, 43 (9): 1783-1788
- 39) Boehme V. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007; 18(1):149-57.
- 40) Schulz H. et al Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica* 2004; 88: 753-754
- 41) Rubenstein J. et al. Phase I Study of Intraventricular Administration of Rituximab in Patients With Recurrent CNS and Intraocular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007: 25; 1350-1356
- 42) For which patients **with** aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system **disease** mandatory? *Annals of Oncology* 9:191-194, 1998

