

# Linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con sida

Marcelo Corti, Florencia Villafañe, Norberto Trione, Ricardo Shtirbu, Claudio Yampolsky y Marina Narbaitz

Unidad 10 y Laboratorio de Anatomía Patológica. Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J. Muñiz. Instituto de Investigaciones Oncohematológicas. Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Argentina.

**INTRODUCCIÓN.** El linfoma primario es la neoplasia más frecuente del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con sida.

**MÉTODOS.** Se analizaron de manera retrospectiva las manifestaciones clínicas, los hallazgos en las neuroimágenes, los métodos de diagnóstico, las características histológicas, la detección del ADN del virus de Epstein-Barr (VEB) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido cerebral y la evolución de 18 pacientes con sida y linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC).

**RESULTADOS.** La incidencia global de LPSNC fue de 2,6%; 15 eran varones, con una edad media de 33,6 años. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron los déficit neurológicos focales y las convulsiones. La media de linfocitos T CD4+ fue de 44 cél./ $\mu$ l. Los LPSNC se presentaron como lesiones grandes y únicas en 14 pacientes (77,8%). Todas presentaron efecto de masa y edema perilesional. La detección del ADN del VEB en biopsias de tejido cerebral fue positiva en 9 pacientes. En siete de estos 9 casos, además, se detectó el ADN del VEB por PCR en muestras de LCR. La mediana de supervivencia luego del diagnóstico fue de 75 días.

**CONCLUSIONES.** Este estudio confirma la asociación entre el VEB y estos tumores. Los LPSNC se asociaron con mal pronóstico y corta supervivencia en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** Sida. SNC. Linfomas.

Primary central nervous system lymphomas in AIDS patients

**INTRODUCTION.** Primary lymphoma is the most common neoplasm of the central nervous system (CNS) in AIDS patients.

**METHODS.** We retrospectively reviewed the clinical manifestations, neuroimaging findings, diagnostic methods used, histological characteristics, detection of Epstein-Barr virus (EBV) DNA by PCR in cerebrospinal fluid

(CSF) and brain smears, and outcome of 18 HIV/AIDS patients with primary CNS lymphoma.

**RESULTS.** The overall incidence of primary CNS lymphoma was 2.6%. Fifteen were men and mean age was 33.6 years. The most frequent clinical findings were focal neurological deficits and seizures. The mean CD4 T cell count at the time of diagnosis was 44 cells/ $\mu$ l. Primary CNS lymphoma presented as single, large (> 2.5 cm) lesions in 14 patients (77.8%). All the lesions were associated with a mass effect and surrounding edema. EBV DNA was detected in nine brain smears. In seven of these nine cases, EBV DNA was also found in CSF by PCR. Median survival after specific diagnosis was 75 days.

**CONCLUSIONS.** This study upholds a link between EBV and these tumors. Primary CNS lymphoma was associated with a poor prognosis and short survival in this cohort of patients.

**Key words:** Aids. CNS. Lymphomas.

## Introducción

Los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) son tumores agresivos tanto en pacientes con sida como en personas no infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Entre 1980 y 1989 la frecuencia de estas neoplasias se incrementó en 9 veces, con una incidencia absoluta de 4,7 casos/1.000 personas/año en pacientes con sida. Estos enfermos tienen un riesgo 2.600 veces mayor de padecer esta complicación en comparación con la población general<sup>1</sup>. A partir de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, se ha modificado la historia natural de los linfomas no hodgkinianos (LNH) asociados con el sida, comprobándose una disminución en la incidencia de los LPSNC. Son tumores que muestran una fuerte asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB) y representan el 15% de todos LNH que se observan en los pacientes con sida, en comparación con el 1% en aquellos no infectados por el VIH-1.

Su incidencia oscila entre el 3 y el 4% y constituye la neoplasia que con mayor frecuencia compromete el sistema nervioso central (SNC) por lo que se la incluye entre las patologías marcadoras del sida. Se trata de tumores de gran malignidad y multicéntricos, que muestran predilección por la localización en ganglios basales, cuerpo caloso, tálamo, sustancia blanca periventricular y región subependimaria<sup>2</sup>. Los tipos histológicos predominantes no difieren de los ob-

Correspondencia: Dr. M. Corti.  
Puan, 381, 2° c1406 CQG. Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: marcelocorti@ciudad.com.ar

Manuscrito recibido el 1-7-2002; aceptado el 5-6-2003.

servados en los inmunocompetentes, predominando los tumores de células grandes, inmunoblásticos y centroblasticos, cuyas células contienen el genoma del VEB<sup>3</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar las características clínicas, los hallazgos en las neuroimágenes, los métodos de diagnóstico, las características histológicas, la detección del ADN del VEB en líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido cerebral y la supervivencia en 18 pacientes con sida y LPSNC.

## Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 18 pacientes con diagnóstico de LPSNC, internados en el Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J. Muñiz entre enero de 1995 y diciembre de 2002. Se evaluaron las manifestaciones clínicas, los hallazgos en las neuroimágenes, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) con y sin espectroscopia y tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT) (número de lesiones, localización y aspecto de las mismas en relación con el refuerzo del contraste, la existencia de edema perilesional y efecto de masa), las características histológicas, la detección del ADN del VEB por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR y por PCR e hibridización *in situ* (detección de EBER, Epstein Barr Encoded RNA)<sup>4</sup> en muestras de tejido cerebral y la supervivencia a partir del momento del diagnóstico.

## Resultados

La incidencia global de estos tumores fue de 2,6%; 15 eran varones, con una edad media fue de 33,6 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron los déficit neurológicos focales y las convulsiones. La media de linfocitos T CD4+ fue de 44 cél./ $\mu$ l (límites, 2-107 cél./ $\mu$ l). En relación con los hallazgos obtenidos en las neuroimágenes, 14 pacientes (77,8%) presentaron lesiones únicas y mayores de 2,5 cm; los cuatro restantes (22,2%) tuvieron lesiones múltiples. Todas las lesiones presentaban efecto de masa y edema perilesional. Ocho pacientes (44,4%) tuvieron lesiones únicas con refuerzo periférico del contraste, localizadas en la sustancia blanca periventricular. El compromiso de los ganglios basales, tálamo y núcleos caudados fueron las otras localizaciones más comunes. En 16 pacientes (88,8%) las lesiones fueron supratentoriales; un paciente presentó una lesión única en el hemisferio cerebeloso izquierdo y otro lesiones múltiples infratentoriales a nivel del cerebelo y tronco cerebral. El diagnóstico se confirmó por las neuroimágenes y la biopsia estereotáxica en 9 casos (50%), por el cuadro clínico y SPECT en cuatro (22,2%) y por autopsia en cinco (27,7%). En las 5 autopsias efectuadas estas neoplasias fueron multifocales.

Desde el punto de vista histológico, las 14 muestras de tejido cerebral analizadas (nueve provenientes de biopsias y cinco de autopsias) fueron linfomas de alto grado, inmunoblásticos o centroblasticos y de fenotipo B. La mayoría de las lesiones se caracterizaron por la existencia de infiltrados perivasculares, de células linfoides atípicas con necrosis central. En nueve pacientes se llevó a cabo la detección del ADN del VEB por PCR e hibridización *in situ* en muestras del tejido cerebral; en todos ellos ambas técnicas resultaron positivas. En siete de estos casos, además, también se detectó el ADN del VEB por PCR en el LCR. En los otros 2 pacientes esta técnica no se llevó a

efecto. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico fue de 75 días.

## Discusión

Los LPSNC se presentan como lesiones de masa cerebral ocupante, por lo general únicas y con menor frecuencia múltiples, en las que el infiltrado de células linfoides atípicas tiene un patrón de distribución característicamente perivascular como pudimos apreciar en 14 de los pacientes de esta serie en los que se efectuó estudio histológico. En nuestra serie, 14 pacientes tuvieron lesiones únicas y de gran tamaño. La localización es por lo habitual supratentorial, pero puede ser infratentorial o comprometer ambos sectores del SNC. Dos de los casos que se presentan tuvieron lesiones de localización infratentorial. La infiltración de las meninges es poco frecuente, a diferencia de lo que ocurre con los LNH sistémicos que sólo rara vez forman masas cerebrales y que, en cambio, infiltran las leptomeninges de manera difusa y con frecuencia cursan de manera asintomática. Sólo uno de los pacientes de esta serie presentó infiltración de las meninges en el estudio de necropsia.

Desde el punto de vista histológico son tumores de células B, de tipo inmunoblástico o centroblastico y de alto grado de malignidad, como pudimos comprobar en los 14 pacientes de esta muestra en los que se realizó histopatología. Comprometen a pacientes con enfermedad VIH/sida avanzada y recuentos de linfocitos T CD4+ de menos de 50 cél./ $\mu$ l. En esta cohorte, la media de linfocitos T CD4+ al momento del diagnóstico fue de 44 cél./ $\mu$ l; sólo 2 pacientes presentaron niveles de CD4+ por encima de 50 cél./ $\mu$ l. Cursan sin fiebre y evolucionan rápidamente hacia el deterioro clínico y neurológico con alta mortalidad. La mediana de supervivencia en la cohorte analizada fue de 75 días.

Los estudios de neuroimágenes permiten sospechar el diagnóstico que sólo se confirmará a través de la biopsia estereotáxica y la histopatología. La TC evidencia lesiones por lo general únicas que localizan en la sustancia blanca periventricular, con efecto de masa y refuerzo irregular de la sustancia de contraste en la periferia<sup>5</sup>. En la RM las imágenes son isointensas con relación al parénquima cerebral en los pulsos T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR. En estudios que compararon ambas técnicas de neuroimágenes, la RM mostró una sensibilidad mayor para la detección de estas lesiones<sup>5</sup>. Sin embargo, en los pacientes de esta serie en quienes se efectuaron ambas técnicas, no se apreció diferente sensibilidad entre la TC y la RM en el número de lesiones observadas (tabla 1).

El diagnóstico diferencial más importante es con la toxoplasmosis cerebral y muchas veces resulta dificultoso por la similitud de la presentación clínica y de las características radiológicas de las lesiones. Sin embargo, el hecho de tratarse de lesiones solitarias, de gran tamaño (entre 2 y 6 cm) y localizadas en la sustancia blanca periventricular sugiere el diagnóstico de LPSNC, como pudimos comprobar en esta evaluación retrospectiva. El 77,8% de los pacientes evaluados tuvieron lesiones únicas, con refuerzo del contraste y mayores a 2,5 cm de diámetro. En 44,4% se localizaron en la sustancia blanca periventricular.

Dina<sup>6</sup>, en un estudio retrospectivo, comprobó que las lesiones focales con refuerzo del contraste y prolongación subependimaria en la TC o RM resultaron muy indicati-

TABLA 1. Comparación de los hallazgos en la neuroimágenes en 18 pacientes con sida y linfomas primarios del sistema nervioso central

Paciente	TC	RM	SPECT	Espectroscopia
1	Múltiples supratentoriales		NR	NR
2	Múltiples supratentoriales		NR	NR
3	Múltiples supratentoriales		NR	NR
4	Única infratentorial	Ídem a TC	NR	NR
5	Múltiples supratentoriales		NR	NR
6	Única supratentorial		Negativo	NR
7	Única supratentorial		NR	NR
8		Única supratentorial	Positivo	NR
9	Única supratentorial	Ídem a TC	Positivo	NR
10		Única supratentorial	NR	NR
11		Múltiples supra e infratentoriales	NR	NR
12		Única supratentorial	Positivo	NR
13	Única supratentorial		Positivo	NR
14		Múltiples supra e infratentoriales	NR	NR
15		Única supratentorial	NR	Pico de colina, déficit de NAA, lípidos (+)
16	Única supratentorial		NR	NR
17	Única supratentorial	Ídem a TC	NR	Pico de colina, déficit de NAA, lípidos (+)
18	Única supratentorial	Ídem a TC	NR	Pico de colina, déficit de NAA, lípidos (+)

TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones simples; NR: no realizado.

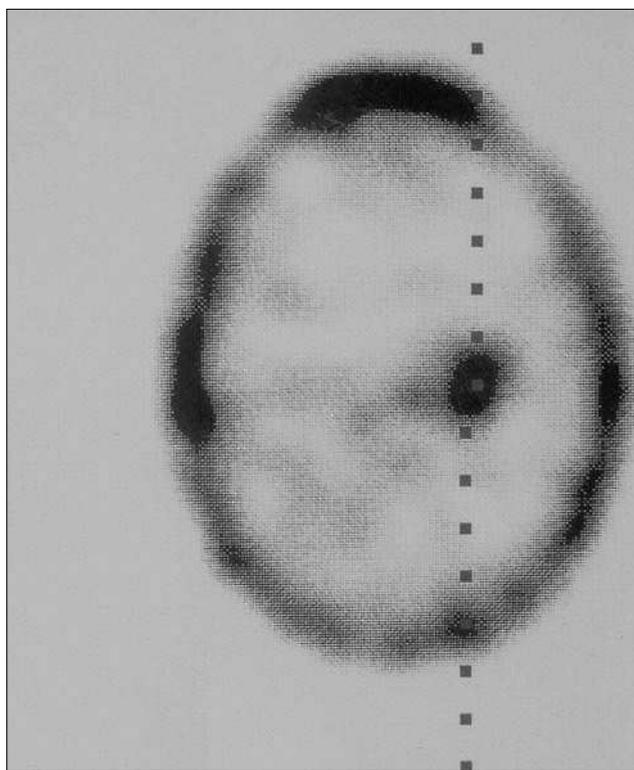


Figura 1. SPECT cerebral con  $^{201}\text{Tl}$ : marcada hipercaptación del radioisótopo compatible con lesión tumoral.

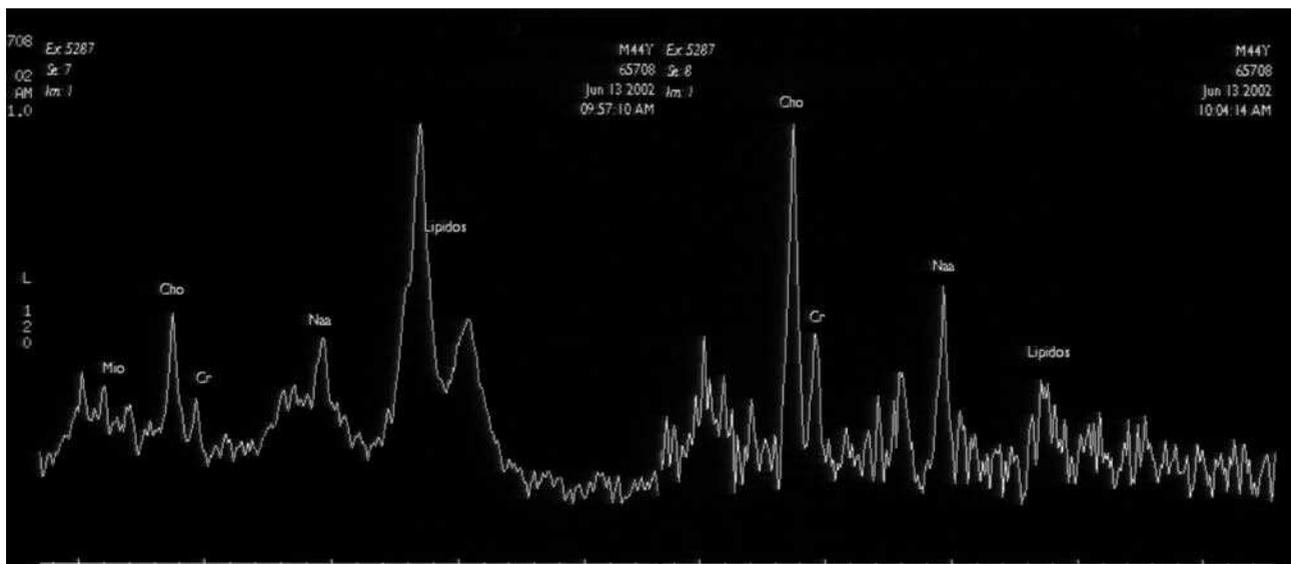
vas de LPSNC. Estos dos signos radiológicos fueron los más redituables para el diagnóstico diferencial entre los tumores y la toxoplasmosis.

Otras técnicas de diagnóstico por imágenes como la SPECT ayudan al diagnóstico diferencial entre LPSNC y

la toxoplasmosis u otras masas cerebrales de naturaleza infecciosa. La SPECT con  $^{201}\text{Tl}$  muestra una rápida y marcada captación del radioisótopo por los LPSNC y no en aquellas lesiones de causa inflamatoria o infecciosa<sup>7</sup> (fig. 1). De esta manera, se presenta como un método no invasivo para diferenciar LPSNC de aquellas lesiones no malignas. Antinori et al<sup>8</sup> comprobaron que SPECT con  $^{201}\text{Tl}$  tiene una sensibilidad del 92% y un valor predictivo positivo del 94% para el diagnóstico de LPSNC. Las causas de resultados falsos positivos de esta técnica incluyen criptocomas, tuberculomas y abscesos bacterianos. Uno de nuestros pacientes con diagnóstico confirmado de LPSNC por autopsia presentó SPECT negativa (tabla 1). Sanjaume et al<sup>9</sup> describen 6 pacientes con sida y lesiones cerebrales focales a los cuales se les practicó SPECT cerebral con  $^{201}\text{Tl}$ . En 2 pacientes en los que la SPECT mostró captación de la lesión, el diagnóstico anatomopatológico fue de LPSNC; en los cuatro restantes, con SPECT negativa, el diagnóstico fue de toxoplasmosis cerebral en tres y leucoencefalopatía multifocal progresiva en uno.

Otra técnica no invasiva que ayuda al diagnóstico diferencial entre lesiones de causa inflamatoria e infecciosa y lesiones tumorales es la RM con espectroscopia. Se trata de un método no invasivo y que a diferencia de otras técnicas de medicina nuclear como la SPECT no involucra el uso de radioisótopos y, por lo tanto, resulta más económico<sup>10</sup>. En los LPSNC el patrón característico muestra un incremento en los niveles de colina con disminución del N-acetilaspártato en relación con la elevada celularidad y la alteración de las membranas celulares, y presencia de lípidos y lactato por la existencia de fenómenos de necrosis y anaerobiosis en la lesión<sup>11</sup>. Este patrón pudimos apreciarlo en los 3 pacientes en quienes efectuamos esta técnica y en los que el diagnóstico histológico confirmó la existencia de LPSNC (fig. 2).

El papel del VEB en la patogenia de los LPSNC ha quedado definitivamente establecido. D'Arminio et al<sup>12</sup> com-



**Figura 2.** Espectroscopia por RM con aumento significativo de la concentración de colina, disminución marcada de N-acetil aspartato y presencia de lípidos por fenómenos de necrosis tisular focal en un patrón característico de lesión tumoral.

probaron la fuerte asociación que existe entre la detección del ADN del VEB en el LCR por PCR y el diagnóstico histológico de LPSNC. En este sentido, Antinori et al<sup>8</sup> sugieren que la utilidad de la detección del VEB en el LCR se incrementa cuando se asocia con SPECT con <sup>201</sup>Tl. En este estudio, la comprobación de una captación incrementada del radioisótopo en SPECT y la positividad de la PCR para VEB en LCR tuvo una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de LPSNC. Para los autores, el resultado negativo de ambos métodos excluye este diagnóstico. De esta manera, en aquellos pacientes con SPECT positivo y ADN positivo para VEB en LCR po-

dría evitarse la biopsia estereotáxica; aquellos con SPECT negativo y ADN negativo para el VEB deben recibir tratamiento empírico para toxoplasmosis y, finalmente, la biopsia estereotáxica estaría indicada en enfermos con resultados discordantes de SPECT y PCR. En este sentido, en nuestra serie se detectó ADN del VEB por PCR en LCR en los 7 pacientes en quienes se efectuó la técnica. Además, se demostró la presencia del genoma del VEB por PCR e hibridación *in situ* en el tejido cerebral de los 9 pacientes sometidos a biopsia estereotáxica (tabla 2).

La incidencia de LNH asociado con el sida podría incrementarse en relación con la mayor supervivencia y la re-

**TABLA 2. Resultados de la detección del ADN del VEB en LCR y tejido cerebral de 18 pacientes con sida y linfomas primarios del sistema nervioso central**

Paciente	Biopsia (B) o Autopsia (A)	PCR VEB/LCR	PCR VEB/Tejido cerebral
1	B: Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B	NR	Positiva
2	A: Linfoma inmunoblástico, difuso y multifocal	NR	NR
3	A: Linfoma inmunoblástico, difuso y multifocal	NR	NR
4	A: Linfoma de cerebelo, centroblástico, polimorfo	NR	NR
5	A: Linfoma inmunoblástico plasmocitoide de fenotipo B	NR	NR
6	A: Linfoma centroblástico de fenotipo B	NR	NR
7	B: Linfoma centroblástico polimorfo de fenotipo B	Positiva	Positiva
8	NR	NR	NR
9	NR	NR	NR
10	B: Linfoma de alto grado de malignidad	Positiva	Positiva
11	B: Linfoma difuso de alto grado de malignidad	NR	Positiva
12	NR	NR	NR
13	NR	NR	NR
14	B: Linfoma inmunoblástico de alto grado	Positiva	Positiva
15	B: Linfoma difuso de fenotipo B	Positiva	Positiva
16	B: Linfoma de alto grado de malignidad	Positiva	Positiva
17	B: Linfoma centroblástico, polimorfo, de alto grado	Positiva	Positiva
18	B: Linfoma de alto grado de fenotipo B	Positiva	Positiva

VEB: virus de Epstein-Barr; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NR: no realizado.

constitución inmunológica incompleta que alcanzan algunos pacientes. En contraste, la incidencia de LPSNC parece haber disminuido desde la introducción de la TARGA. Antinori et al<sup>13</sup> comprueban una declinación en la incidencia de estos tumores a partir de la introducción de la TARGA y Costagliola<sup>14</sup> señala una reducción en la incidencia de LNH y LPSNC del 44% a partir de la primera mitad del año 1997.

En conclusión, si bien la biopsia cerebral estereotáxica y el estudio histológico son necesarios para el diagnóstico definitivo de estos tumores y la implementación de una terapia adecuada, las técnicas no invasivas como la SPECT y la RM con espectroscopia pueden ayudar al diagnóstico precoz evitando el rápido deterioro clínico que caracteriza a estos pacientes. Del mismo modo, la fuerte asociación del VEB con la patogenia de estos tumores, como hemos podido comprobar en este estudio, obliga a incluir la detección del genoma de este virus en LCR y tejido cerebral en el algoritmo de diagnóstico de las masas cerebrales ocupantes en pacientes con enfermedad VIH/sida avanzada.

### Bibliografía

1. Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immune deficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:675-9.
2. So YT, Beckstead JH, Davis RL. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1986;20:566-72.
3. Rosenberg NL, Hochberg FH, Miller G, Kleinschmidt De Masters BK. Primary central nervous system lymphoma related to Epstein-Barr virus in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1986;20:98-102.
4. Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polimerase chain reaction study. *Am J Pathol* 1991;139:1259-65.
5. Ciricillo SF, Roseblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990;73:720-4.
6. Dina TS. Primary central nervous system lymphoma *versus* toxoplasmosis in AIDS. *Radiology* 1991;179:823-8.
7. García Alcaide F, Lomena F, Cruceta A, Rivera G, Miro JM, Graus F, et al. Predictive value of thallium-201 SPECT in the diagnosis of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in AIDS patients. 12<sup>th</sup> World AIDS Conference, Geneva, Switzerland. 1998 (Abstract 22291).
8. Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, Cingolani A, Murri R, Di Giuda D, et al. Value of combined approach with thallium-201 single emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:554-60.
9. Sanjaume M, Rodríguez-Carballeira E, Martínez-Lacasa J, García J, Garau J. SPECT cerebral con talio-201 en el diagnóstico diferencial de lesiones cerebrales focales en pacientes con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:28-31.
10. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: Diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 1995;197:649.
11. Chang L, Ernst T. MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in focal brain lesions in AIDS. *Neuroimag Clin North Am* 1997;3:409-26.
12. D'Arminio Monforte A, Cinque P, Vago L, Rocca A, Castagna A, Gervasoni C, et al. A comparison of brain biopsy and CSF-PCR in the diagnosis of CNS lesions in AIDS patients. *J Neurol* 1997;244:35-9.
13. Antinori A, Cingolani A, Ammassari P, Pezzotti R, Murri A, De Luca, et al. Aids related focal brain lesions in the era of HAART. 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, Chicago 1999 [Abstract 12345].
14. Costagliola D. Clinical manifestations of HIV infections in the era of HAART in France. 12<sup>th</sup> World Aids Conference, Genève 1998 [Abstract 413].