

Linfoma cerebral en paciente postrasplante renal

Primary brain lymphoma in a patient after renal transplantation

CARLOS ARTEAGA, MÓNICA DUARTE, HERNÁN BAYONA, RAFAEL ANDRADE, ROCÍO LÓPEZ, SONIA BERMÚDEZ • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) ha tenido un aumento en la incidencia en los últimos 40 años asociado con estados de inmunosupresión, principalmente en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y con trasplante de órganos. La tumorigénesis se relaciona con el virus de Epstein Barr (VEB). El inmunofenotipo más frecuente es el linfoma de células B. Las manifestaciones clínicas son dependientes de la localización de la masa tumoral, principalmente trastornos del comportamiento y síndrome de hipertensión endocraneana. El diagnóstico diferencial etiológico se hace con procesos infecciosos, enfermedad cerebrovascular (ECV), tumores primarios gliales del sistema nervioso central y metástasis cerebrales. Al diagnóstico se llega a través de imágenes diagnósticas principalmente resonancia magnética (RM) cerebral y con estudio histopatológico. Es importante descartar infección por VIH al hacerse diagnóstico de LPSNC. En esta revisión reportamos un linfoma primario del SNC en una paciente con antecedente de trasplante renal por enfermedad poliquística ocho años antes. (*Acta Med Colomb 2009; 34: 33-37*).

Palabras clave: *linfoma sistema nervioso central, inmunosupresión, VEB, trasplante de órganos.*

Abstract

The incidence of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) has increased during the past 40 years. This has been associated with immunodeficiency, mainly in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) and in transplant patients. Tumor genesis is related with the Epstein-Barr virus (EBV). The most frequent PCNSL immunophenotype is B-cell lymphoma. Clinical manifestations depend on tumor localization, and are usually behavior dysfunctions and intracranial hypertension syndrome. Differential diagnosis must take into consideration infectious processes, stroke, primary brain tumors, and metastases. The diagnosis of PCNSL requires brain MRI and brain biopsy. It is important to assess HIV infection when diagnosing PCNSL. This review reports a case of primary brain lymphoma in a patient who underwent renal transplantation due to polycystic kidney disease 8 years before. (*Acta Med Colomb 2009; 34: 33-37*).

Key words: *Central nervous system lymphoma, immunosuppression, EBV, organ transplant.*

Dr. Carlos Arteaga: Residente Medicina Interna, Universidad El Bosque, Fundación Santafé de Bogotá. Dra. Mónica Duarte: Hematóloga, Departamento Medicina Interna. Fundación Santafé de Bogotá. Docente Universidad de los Andes; Dr. Hernán Bayona: Neurólogo, Departamento Neurología. Fundación Santafé de Bogotá. Docente Universidad de los Andes; Dr. Rafael Andrade Pérez: Patólogo, Departamento de Patología y Laboratorio Clínico. Fundación Santafé de Bogotá. Docente Universidad Nacional de Colombia y Universidad de los Andes; Dra. Rocío López: Patóloga, Departamento de Patología y Laboratorio Clínico, Fundación Santafé de Bogotá, Profesora Universidad de los Andes; Dra. Sonia Bermúdez: Radióloga. Departamento de Imágenes Diagnósticas. Fundación Santafé de Bogotá. Profesora Asociada Universidad El Bosque. Bogotá, D.C.

Correspondencia. Dr. Carlos Arteaga: Residente Medicina Interna, Universidad El Bosque – Fundación Santafé de Bogotá. E-mail: cauniga@gmail.

Recibido: 08/V/08 Aceptado: 23/X/08

Caso clínico

Mujer de 25 años, con historia de trasplante renal (donante cadavérico) hace ocho años por enfermedad renal poliquística. Desde hace un mes presenta cefalea occipitotemporal, irradiada a región cervical posterior, que aumenta progresivamente en intensidad y frecuencia, se intensifica con maniobras de valsalva, sin mejoría con uso de analgésicos, en los últimos ocho días presenta diplopía binocular.

Ha venido en inmunosupresión con prednisolona 10 mg día y micofenolato mofetil 1gr cada 12 horas.

Al ingreso se observa en regulares condiciones generales, pálida, con fascies cushingoide, TA 120/80, FC 82 FR 20, IMC 23.2, con endotropía y papiledemia, hemianopsia homónima derecha sin déficit motor o sensitivo, ni signos meníngeos, resto del examen físico es normal. Leucocitos 5.270 mm³, neutrófilos 58.6%, linfocitos 25,1%, monocitos

13,5%, Hb 11,8 gr/dl, Hto 35,8%, plaquetas 189.000 mm³, creatinina 1,71 mg/dl, nitrógeno ureico 38.4 mg/dl.

Considerando el estado de inmunosupresión se plantea la posibilidad de neuroinfección vs neoplasia de SNC, se realiza resonancia magnética (RM) cerebral (Figuras 1a y 1b) en la que se aprecia ampliación de espacio subaracnoideo, y subdural en regiones frontoparietales y temporales con múltiples lesiones redondeadas intraaxiales, supra e infratentoriales, que realzan con el medio de contraste y se asocian a edema vasogénico. Se considera como primera posibilidad diagnóstica un proceso infeccioso. Se inician estudios para descartar *Toxoplasma*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Criptococco* o mycobacterias vs proceso neoplásico. Los marcadores serológicos para estos gérmenes son reportados posteriormente como negativos. Se inicia antibioticoterapia con pirimetamina, clindamicina, caspofungina, voriconazol y fluconazol.

Se decide realizar biopsia abierta temporal derecha. El estudio de patología informa una neoplasia hematolinfóide, de células grandes, núcleos lobulados, algunas con nucléolo prominente, acompañadas de escasos linfocitos pequeños, con importante proliferación vascular (Figura 2) (microfotografías A, B, C) la inmunohistoquímica demuestra reactividad focal para los marcadores de células B CD20 y CD79, (fotografía D) así mismo para Bcl-6, Bcl-2, MUM1, con intensa y difusa reactividad para LMP (fotografía E) y CD30 (fotografía F). Fueron negativos para CD3, CD10, CD138 y CD7. Se diagnostica un desorden linfoproliferativo postrasplante "PTLD", de tipo linfoma monomórfico de células grandes B, LMP positivo y de fenotipo activado.

Los estudios complementarios de linfoma: deshidrogenasa láctica, electroforesis de proteínas, β 2microglobulina, VIH; tomografías computarizada (TC) de cuello, tórax y abdomen, y estudio de medula ósea, son normales.

Con lo anterior inicia esquema de quimioterapia con dexametasona 40 mg IV día (4 días) altas dosis y citarabina 1.5g/m² cada 12 horas días 1-3-5, teniendo en cuenta la imposibilidad de administrar metotrexato a altas dosis por el compromiso de la función renal. Además tratamiento sistémico e intratecal con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), tres ciclos (700 mg) de quimioterapia sistémica, múltiples dosis intratecales de rituximab (25 mg cada 48h por cuatro semanas) y se complementa el tratamiento con temozolamida 150mg/m² por cinco días cada 28 días y rituximab sistémico. Soporte con filgrastim (por dos ciclos).

La respuesta inicial al tratamiento antineoplásico fue muy satisfactoria con rápida remisión de los síntomas. Se obtiene excelente respuesta parcial al terminar los tres primeros ciclos de quimioterapia sistémica y actualmente se encuentra completando el tratamiento oral en combinación con rituximab intratecal. El seguimiento a cuatro meses demuestra remisión de las masas cerebrales en RM (Figura 3), sin manifestaciones neurológicas, en buenas condiciones generales, con actividad física normal y función renal conservada con creatinina de 1.68 mg/dl y nitrógeno ureico de 28.8 mg/dl.

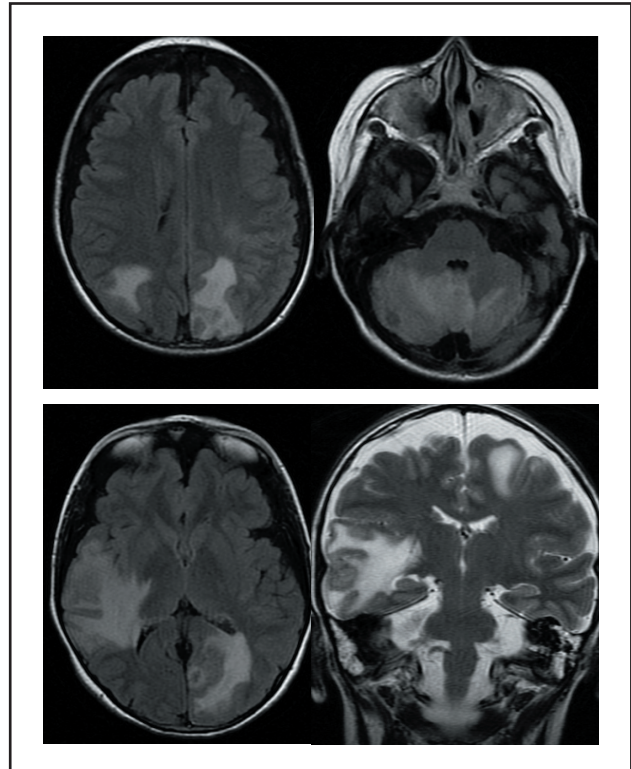


Figura 1a. RM FLAIR (plano axial) y eco de espín (plano coronal) con información T2: lesiones nodulares de señal intermedia con edema vasogénico en cerebelo, lóbulo temporal derecho región parietal bilateral y occipital derecha.

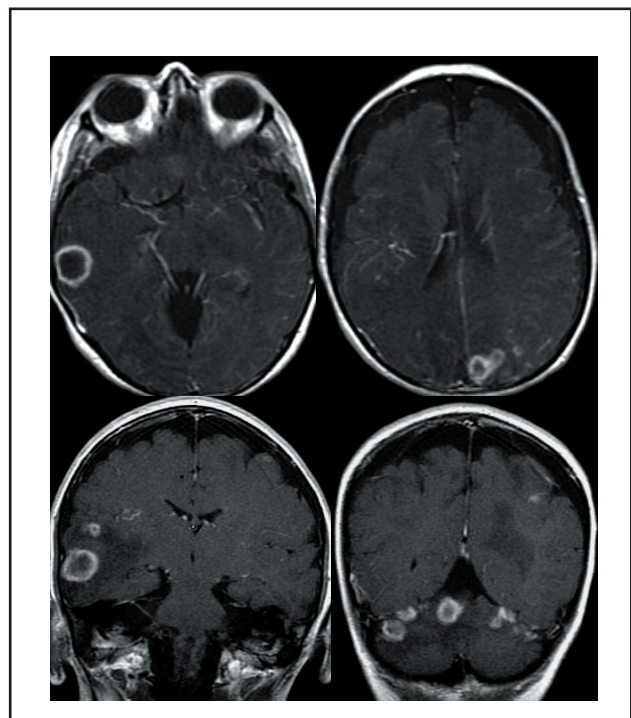


Figura 1b. RM secuencia eco de espín con información T1 y administración de medio de contraste, gadolinio planos axial y coronal. Realce en anillo de las múltiples lesiones supra e infratentoriales.

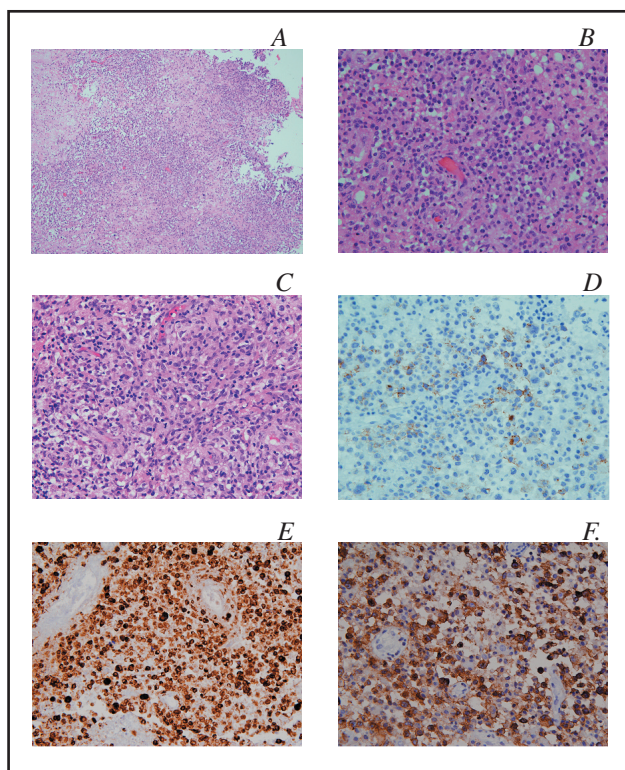


Figura 2. Imágenes de estudio histopatológico de biopsia cerebral.

A. B. C. marcadores para linfocitos B, CD20 CD79 • D. Bcl-6, Bcl-2, MUM1 • E. LMP • F. CD30 (Ver descripción dentro del texto).

Discusión

En los últimos 30 años y en especial en la última década el linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) ha venido en aumento. Con incidencia de 0,46 casos por 100.000 personas al año (1), en relación con la infección por VIH, el trasplante de órganos y el envejecimiento de la población, evidencia que el LPSNC es un tumor dependiente del estado inmunológico del huésped.

El linfoma en general es frecuente en pacientes con trasplante de órganos (hígado, corazón, médula ósea y menos común riñón). La localización más frecuente es la ganglionar, en abdomen 69%, tórax 50% y en cabeza y cuello 25%. Menos de 5% corresponden a LPSNC; el que está en relación con la terapia de inmunosupresión e infección de EBV, HTLV-1 y HTLV-8. El 85% corresponden de células B, 14% de células T y 1% células NK. La mortalidad de los desórdenes linfoproliferativos postrasplante en recipientes de órganos sólidos es de aproximadamente 60% a cinco años (1-4).

Los PTLD se presentan con una morfología muy heterogénea, lesiones como la hiperplasia plasmocítica y cambios histológicos que semejan a la mononucleosis con preservación de arquitectura, en forma parcial o total donde se documenta policlonalidad en las células B, que tienden a regresar espontáneamente con la reducción de la inmunosupresión. Las formas polimórficas con lesiones

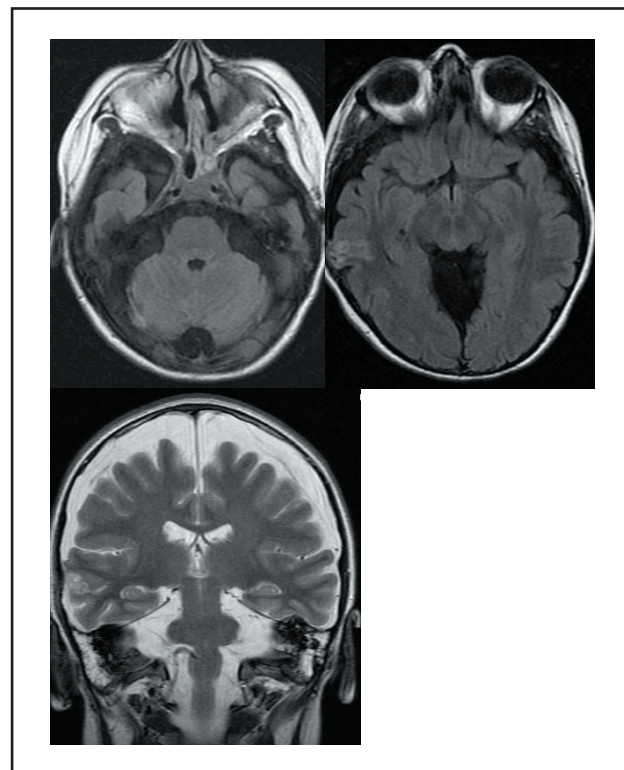


Figura 3. Control postratamiento RM FLAIR (plano axial) y eco de espín con información T2 (plano coronal), Disminución significativa en número y tamaño de lesiones.

destruictivas, necrosis y mezcla de linfocitos de fenotipo B y T, expresan las proteínas tempranas y tardías del virus de Epstein-Barr (EBV-LMP1 y EBNA2) en los inmunoblastos en la mayoría de casos, y muestran rearrreglos clonales para los genes IG y/o genomas EBV. Usualmente no presentan mutaciones de los oncogenes *MYC* y *RAS* ni *P53*; pero en 40% hay mutaciones que involucran el Bcl-6. Finalmente los PLTD monomórficos, en los que hay tanto alteración de la arquitectura como atipia citológica se clasifican en el 90% como linfomas con expresión de antígenos B (CD20, CD19, CD79) como el observado en esta paciente. El otro 10% se encuentra con células T, que sólo en 25% son VEB (+). Las mutaciones del Bcl-6 se encuentran cercanas a 90% de los pacientes y expresan en la mayoría de los casos EBV-LMP, así como CD30 aún sin presentar morfología anaplásica (5-9).

El LPSNC se manifiesta con síntomas de compromiso del SNC variables, dependiente de la localización de la masa tumoral. Las principales manifestaciones son síntomas de focalización neurológica, aumento de la presión intracraneana, cefalea y debutan con alteraciones del comportamiento o demencia (en personas jóvenes). En localizaciones inusuales como el cordón espinal o leptomeninges, se manifiesta con síndrome de hipoventilación alveolar, panhipopituitarismo, diabetes insípida y esporádicamente con isquemia cerebral.

En paciente con VIH, la localización es atípica, simulando procesos inflamatorios o infecciosos, esclerosis múltiple, neurosarcoidosis, histocitosis, encefalomielitis aguda diseminada u otros tumores (meningiona, adenoma de hipófisis) (10-12).

El diagnóstico se hace con estudios de neuroimágenes, el más específico la RM craneoespinal. Las localizaciones más frecuente son los núcleos de la base, cuerpo calloso y las regiones periventriculares especialmente en las regiones frontoparietales, esta última generalmente cursa con trastornos de personalidad y alteraciones cognitivas. Las localizaciones infratentoriales del tallo cerebral y de los hemisferios cerebelosos las intraventriculares son menos comunes, pueden ser lesiones únicas o múltiples. Generalmente las lesiones son intraaxiales, en contraste con el linfoma secundario donde predominan las lesiones extraaxiales leptomeníngeas (21-24).

Por su alta celularidad pueden presentar alta densidad en estudios de tomografía computarizada (TC) simple, baja señal en secuencias con información T2 y restricción en secuencias de difusión (21), especialmente cuando no presentan necrosis a diferencia de otros tumores primarios del SNC. Usualmente realzan con el medio de contraste, comportamiento que puede desaparecer cuando se administran corticoesteroides al paciente antes del examen. Este realce puede ser sólido o irregular y en anillo, estos últimos relacionados con zonas de necrosis.

La biopsia estereotáxica se realiza para determinar las características histológicas del tumor y orientar el manejo de quimioterapia. Los estudios para determinar la extensión tumoral son TC de cuello, tórax y abdomen, fondo de ojo, y estudio medular. Además de descarta infección por VIH (13).

Los corticoesteroides realizan un papel muy importante dentro del manejo por el efecto apoptótico en las células tumorales y la regulación de los protooncogenes BCL-2. La quimioterapia de mayor impacto en el momento, es el metotrexate a altas dosis ($> 1.5\text{g/m}^2$), con lo que se ha visto que hay mayor concentración en el LCR y por ende mayor respuesta, se requiere ácido folínico, hidratación adecuada y diuresis osmótica para prevenir la toxicidad por metotrexate y conservar la función renal.

Nuevos esquemas de tratamiento están en investigación para atravesar la barrera hematoencefálica, con infusión de manitol.

Mezclas de metotrexate a altas dosis, con thiotepa y citarabina, han demostrado en 73% remisión completa con 3% de toxicidad letal. Temozolomide ($150\text{ mg/m}^2/\text{d1-d5}$), disminuye metilguanil-ADN aminotrasferasa, rituximab, en tumores CD 20+, se detecta niveles de medicamento altos en LCR, y últimamente se viene utilizando intratecal, sobre todo cuando existe compromiso leptomeníngeo. Topotecan ($1.5\text{ mg/m}^2/\text{d1-d5}$) (inhibidor de la topoisomerasa II) en combinación con citarabina y metotrexate. En esta paciente se decidió citarabina dada la alta toxicidad renal

que el metotrexate presenta, observando una excelente respuesta en la regresión tumoral con preservación de la función renal (14-19).

La radioterapia aumenta la sobrevida de 12-26 meses, con cinco años libre de enfermedad 10-29% a una dosis de 60 Gy. Quimioterapia y radioterapia han demostrado mejores resultados a corto plazo, pero los estudios han reportado que entre 5 y 83% presentan después de radioterapia: demencia, atrofia cerebral, leucoencefalopatía, por lo cual se elige con cuidado (20).

El trasplante de células progenitoras autólogo, como consolidación posterior a la quimioterapia intensiva, se utiliza en LPSNC refractario o en intraocular. Para la quimioterapia de condicionamiento se aplica uno de estos esquemas de manejo: TBC (thiotepa, busulfan, ciclofosfamida) o BEAM (carmustine, etopósido, citarabina, melfalan).

Por último el pronóstico del LPSNC está dado por la edad del paciente, el estado general y patología base, el inmunofenotipo, la presencia de VIH y la respuesta a terapia antirretroviral. Los niveles de LDH, creatinina, concentración de proteínas en LCR, reflejan el grado de compromiso tumoral. Se debe recordar que el LPSNC es un tumor dependiente del estado inmunológico del paciente: a mayor inmunosupresión mayor sintomatología y menor respuesta al tratamiento.

Referencias

1. Castellano-Sanchez AA, Li S, Qian J, Lagoo A, Weir E, Brat DJ. Primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2004; **121**: 246-53.
2. Saadati A, Einollahi B, Ahmadzad-Asl MA, Moradi M, Nafar M, Pourfarzani V, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in renal transplant recipients: report of over 20 years of experience. *Transplant proc* 2007; **39**: 1071-3.
3. Su IC, Lien HC, Chen CM. Primary brain T-cell lymphoma after kidney transplantation: a case report. *Surg Neurol* 2006; **66**: 60-3.
4. Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; **63**: 257-68.
5. Omori N, Narai T, Tanaka H, Tanaka S, Yamadori I, Ichimura K, et al. Epstein-Barr virus-associated T/NK cell-type central nervous system lymphoma which manifested as a post-transplantation lymphoproliferative disorder in a renal transplant recipient. *J Neurooncol* 2008; **87**: 189-91.
6. Higuchi M, Hata T, Furuya S, Hosaka S, Kamijo Y, Kiyosawa K, et al. Epstein-Barr virus-related primary central nervous system lymphoma after cadaveric renal transplantation improved by treatment with high-dose methotrexate followed by irradiation. *Nephrology (Carlton)* 2005; **10**: 321-24.
7. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; **343**: 481-92.
8. Rubenstein JL, Treseler P, O'Brien JM. Pathology and genetics of primary central nervous system and intraocular lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; **19**: 705-17.
9. Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, Knowles DM. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of tumours. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: pathology and genetics. Lyon: IARC Press; 2001.p.264-9.
10. Shenkier TN. Unusual variants of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; **19**: 651-64.
11. Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; **19**: 689-703.
12. Bierman P, Giglio P. Diagnosis and treatment of central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; **19**: 597-609.
13. Cabrera S, Krygier G, Dutra A, Sosa A, Lombardo K, Savio E, et al. Linfoma primario de sistema nervioso central en paciente con SIDA. *Rev Med Uruguay* 2005; **21**: 68-74.

14. Shah GD, DeAngelis LM. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; **19**: 611–27.
15. Mohile NA, Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. *Semin Radiat Oncol* 2007; **17**: 223–9.
16. Soussain C, Hoang-Xuan K, Doolittle ND. New treatment approaches in primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; **19**: 719–28.
17. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; **346**: 235–42.
18. Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma: biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 1141–52.
19. Traum AZ, Rodig NM, Pilichowska ME, Somers MJ. Central nervous system lymphoproliferative disorder in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr transplantat* 2006; **10**: 505–12.
20. Mohile NA, Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. *Neurol Clin* 2007; **25**: 1193–207.
21. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2002; **224**: 177–83.
22. Koeller KK, Smirniotopoulos JG, Jones RV. Primary central nervous system lymphoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1997; **17**: 1497–526.
23. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; **18**: 563–72.
24. Yang PJ, Knake JE, Gabrielsen TO, Latack JT, Gebarski SS, Mehta BA, et al. Primary and secondary histiocytic lymphoma of the brain: CT features. *Radiology* 1985; **154**: 683–6.