

Linfoma primario del sistema nervioso central asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Experiencia de 10 años en un hospital de referencia

Gijón-Mitre Vicente,* Reyes-Melo Isael,* Chiquete Erwin,* Crabtree-Ramírez Brenda,**
González-Duarte Alejandra,* García-Ramos Guillermo*

* Departamento de Neurología y Psiquiatría INCMNSZ, ** Departamento de Microbiología Clínica INCMNSZ.

Revista Mexicana de Neurociencia

Julio-Agosto, 2011; 12(4): 187-194

INTRODUCCIÓN

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un subtipo raro de linfoma no Hodgkin (LNH) extranodal confinado al SNC (cerebro, médula espinal, ojos o meninges) sin evidencia de linfoma en otra localización en el momento del diagnóstico.¹ Constituye 1-6% de los tumores malignos del SNC. Se asocia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1-6% y es la neoplasia más frecuente del SNC en estos pacientes. Aparece en pacientes con estadios avanzados, casi siempre con cuentas de CD4 < 50 células/mm³.^{2,6} Las manifestaciones neurológicas pue-

den ser inespecíficas, como cefalea, alteración de la conciencia y de las funciones cognitivas o déficit neurológicos focales, incluyendo hemiparesia, afasia, convulsiones y/o neuropatía craneal.⁷⁻⁹

A partir de la introducción del tratamiento antirretroviral altamente efectivo (TARAE) en 1996, se ha modificado la historia natural del LNH asociado a SIDA, reportándose una disminución en la incidencia del LPSNC.¹⁰⁻¹⁴ En este artículo se informa sobre la prevalencia de esta condición y se describen las manifestaciones neurológicas de pacientes con LPSNC y SIDA, en un periodo de diez años, en un hospital de referencia de la Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción: El linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) se considera infrecuente, aún en los casos de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, se conoce poco sobre la frecuencia de esta asociación en México. **Objetivo:** Determinar la prevalencia y manifestaciones neurológicas de pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central y el complejo VIH/SIDA, en un periodo de diez años en un hospital de referencia de la Ciudad de México. **Métodos:** En este estudio retrospectivo, se revisaron expedientes de los casos de LPSNC e infección por VIH del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de enero de 2001 a enero de 2011. **Resultados:** En este periodo de diez años, la prevalencia de LPSNC en pacientes con infección por VIH fue de 0.2% (cinco casos, rango de edad: 30-39 años): tres hombres (60%) y dos (40%) mujeres. Tres casos contaron con reporte histopatológico (linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes), en el resto, el diagnóstico se basó en la presentación clínica, imagen sugerente y serología negativa para toxoplasmosis. Los signos y síntomas principales fueron cefalea (100%), crisis convulsivas (80%), papiledema (60%), neuropatía craneal múltiple (60%) y hemiparesia (60%). Durante los

Primary central nervous system lymphoma associated with acquired immunodeficiency syndrome: A 10-year experience in a referral hospital

ABSTRACT

Introduction: Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is considered infrequent, even in cases of human immunodeficiency virus (HIV) infection. However, little is known about the frequency of this association in Mexico. **Objective:** To determine the prevalence and neurological manifestations of patients with PCNSL and the HIV/AIDS complex, in a 10-year period in a reference hospital of the Mexico City. **Methods:** In this retrospective study, clinical records of PCNSL cases in patients with HIV infection were reviewed from the clinical database of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, from January 2001 to January 2011. **Results:** In this 10-year period, the prevalence of PCNSL in patients with HIV infection was 0.2% (5 cases, age range: 30-39 years): 3 (60%) man and 2 (40%) women. Histopathological analysis was achieved in 3 cases (all diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma); in the rest, diagnosis was based on the clinical presentation, suggestive neuroimaging and negative serology for toxoplasmosis. Main sign and symptoms were

primeros seis meses posteriores al diagnóstico, 60% de los pacientes falleció por actividad tumoral. **Conclusiones:** El LPSNC es un reto diagnóstico. La baja prevalencia aquí encontrada, en comparación con series relativamente viejas, puede ser resultado de la terapia antirretroviral altamente efectiva, como se ha reconocido en otras partes del mundo.

Palabras clave: Linfoma primario, prevalencia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sistema nervioso central, virus de inmunodeficiencia humana.

*headache (100%), seizures (80%), papilledema (60%), multiple cranial neuropathies (60%) and hemiparesis (60%). During the first 6 months after diagnosis, 60% of the patients died due to disease activity. **Conclusions:** Diagnosis of PCNSL is challenging. The low prevalence here reported, as compared with relatively old series, could be a consequence of the use of highly active antiretroviral therapy, as it has been recognized in other parts of the world.*

Key words: Acquired immunodeficiency syndrome, central nervous system, prevalence, primary lymphoma, prevalence.

PACIENTES Y MÉTODOS

Éste es un estudio descriptivo y retrospectivo en el que se revisaron expedientes de pacientes con LPSNC e infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de la base de datos del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el periodo comprendido entre enero de 2001 a enero de 2011. Por la naturaleza del estudio, no se requirió aprobación especial por el Comité de Ética Institucional, o consentimiento bajo información de los pacientes aquí descritos.

En el periodo de diez años que comprendió este estudio, se registraron un total de 2,380 pacientes que tenían el diagnóstico de infección por VIH. Asimismo, se revisó la base de pacientes con diagnóstico de linfoma en sistema nervioso central, y se encontraron 14 pacientes que contaban con ambos diagnósticos (infección por VIH y LPSNC) registrados en la base de datos de expedientes clínicos. Se excluyeron nueve casos: cuatro correspondían a infiltración secundaria a SNC; cuatro se localizaban en un sitio diferente sin afección a SNC (LNH faríngeo, boca, intestinal, pleural); uno se determinó finalmente que se trataba de tuberculosis.

RESULTADOS

De enero de 2001 a enero de 2011 se registraron en nuestro instituto 2,380 pacientes, de los cuales cinco (0.21%) correspondieron a casos de LPSNC. En tres pacientes se llegó al diagnóstico definitivo de LPSNC mediante biopsia cerebral guiada por estereotaxia. El reporte histopatológico en los tres, fue de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes (dos tenían además determinación positiva de virus del Epstein Barr [VEB] en el LCR). En el resto el diagnóstico se basó en la presentación clínica, ima-

gen sugerente y serología para toxoplasmosis (IgG e IgM) negativa (Tabla 1).

Características clínicas y de imagen

La media de edad al momento del diagnóstico de LPSNC fue de 35 años con un rango de 30 a 39 años. Tres pacientes correspondieron al género masculino, dos de ellos eran hombres que tenían sexo con hombres (HSH). En tres pacientes el diagnóstico de LPSNC se realizó al mismo tiempo que la infección por VIH, uno lo presentó ocho meses después al diagnóstico de VIH y otro 20 años después. Ambos pacientes cuyo diagnóstico de LPSNC ocurrió después del diagnóstico de infección por VIH tenían mal apego al tratamiento antirretroviral (uno de ellos lo había abandonado por cuatro años). La carga viral se reportó > 100,000 copias/mL en cuatro individuos, y la cuenta de CD4+ en todos los pacientes fue < 100 células/mm³ (cuatro con cuenta de CD4+ ≤ 50 células/mm³) (Tabla 2).

Las manifestaciones neurológicas fueron tanto difusas como focales: todos los pacientes presentaron cefalea, alteración del estado de alerta desde somnolencia a estupor y los cinco pacientes también presentaron alteración del lenguaje (disfasia, disartria, lenguaje farfullante). En cuatro pacientes se encontraron datos de síndrome de hipertensión endocraneana, cuatro presentaron crisis convulsivas, dos de ellos con crisis parciales y dos con crisis tónico-clónicas generalizadas. En tres pacientes se observó neuropatía craneal (dos pacientes con parálisis facial central), tres presentaron hemiparesia. Tres pacientes presentaron trastornos neuropsiquiátricos (uno con síndrome frontal orbitario, otro con alteraciones en la personalidad y conducta y otro delirium) (Tabla 3).

Desde el punto de vista imagenológico, cuatro pacientes presentaron lesión única, uno con lesio-

Tabla 1
Características demográficas, diagnóstico y evolución de los cinco pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central asociado a infección por VIH

Paciente	Género	Edad	Diagnóstico de LPSNC	Evolución
1	F	39	Probable	Finado
2	M	36	Probable	Desconocida
3	M	34	Definitivo	Vivo
4	M	38	Definitivo	Finado
5	F	30	Definitivo	Finado

Tabla 2
Estudios paraclínicos de los cinco pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central asociado a infección por VIH

Paciente	Cuenta de linfocitos T CD4+, cell/mL	Carga viral, copias/mL	VEB	Toxo	Células malignas en LCR	Biopsia
1	50	40,100	NR	N	N	NR
2	24	100,000	NR	N	N	NR
3	40	131,000	P	N	N	P
4	55	348,610	NR	N	P	P
5	5	100,000	P	N	N	P

LCR: Líquido cefalorraquídeo. N: Negativo. NR: No realizada. P: Positivo. Toxo: Serología IgG e IgM para *Toxoplasma gondii*. VEB: Virus Epstein Barr en LCR, identificado mediante PCR.

Tabla 3
Manifestaciones neurológicas de los cinco pacientes con linfoma primario de sistema nervioso central asociado a infección por VIH

Manifestaciones clínicas	n (%)
Alteración de la consciencia	5 (100)
Alteración del lenguaje	5 (100)
Cefalea	5 (100)
Convulsiones	4 (80)
Hipertensión endocraneana	4 (80)
Síntomas B	4 (80)
Hemiparesia	6 (60)
Neuropatía craneal	6 (60)
Trastornos neuropsiquiátricos	6 (60)
Meningismo	2 (40)
Síndrome cerebeloso	1 (20)

nes multifocales y dos pacientes con afectación a meninges. Cuatro pacientes tuvieron lesiones supratentoriales (localización más frecuente afectando ganglios de la base y estructuras periventriculares) un paciente presentó lesión única infratentorial (pontomesencefálica). En un paciente se observaron lesiones en la sustancia blanca profunda en "alas de mariposa". Las lesiones eran hipodensas en la tomografía axial computarizada en todos los casos, con reforzamiento ligero con el medio de contraste.

En secuencia ponderada en T1 de resonancia magnética nuclear (RMN) se observaron la mayoría de las lesiones hipointensas, e hiperintensas en T2 (además de edema perilesional) con bordes mal definidos. Todos presentaron desviación de la línea media y con realce a la administración del gadolinio en la secuencia ponderada en T1 (tres en forma de anillo, uno en forma irregular y uno en de "alas de mariposa") (Figura 1).

Tratamiento y sobrevida

El tratamiento se basó además de iniciar terapia antirretroviral, en quimioterapia con metotrexato a altas dosis en cuatro pacientes y tres de ellos además recibieron radioterapia holocraneal. Un paciente no aceptó ninguna modalidad de tratamiento, se dio de alta voluntaria por lo que se desconoce su evolución clínica. Tres pacientes fallecieron dentro de los seis meses del diagnóstico de LPSNC, uno por progresión del tumor, dos a causa de infecciones (uno por choque séptico con neutropenia grave y otro por histoplasmosis diseminada), un paciente se encuentra cumpliendo los 30 meses de sobrevida, con carga viral < 100,000 copias/mL y última cuenta de CD4+ de 245 células/mm³, en el momento en que

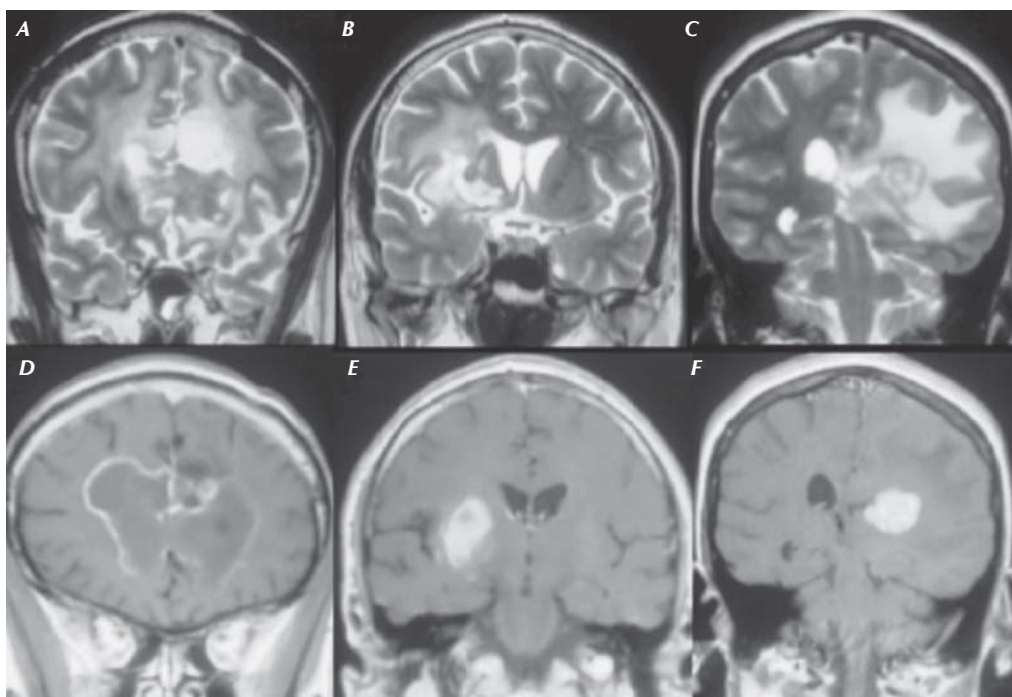


Figura 1. Estudios de resonancia magnética (cortes coronales) de tres pacientes. **A-C.** Imágenes ponderadas en T2 en donde se muestra de izquierda a derecha una lesión en alas de mariposa, las otras dos muestran lesiones periventriculares con edema peritumoral. **D.** Imágenes ponderadas en T1 con gadolinio en donde se demuestra el realce en alas de mariposa. **E y F.** Realce en anillo.

se escribió este reporte. Éste último paciente considera refractario a radioterapia y se encuentra en valoración para elegir terapia de rescate.

DISCUSIÓN

La prevalencia encontrada en este estudio es muy baja, lo que concuerda con un informe de nuestro Instituto publicado en 2003 por G. Hernández, *et al.*,¹⁴ en donde se observó una reducción de 65% en el número de casos nuevos de LNH en pacientes con VIH en la era post-TARAE. Dichos autores encontraron en la era pre-TARAE (1984-1996) cinco pacientes con LPSNC entre 1,000 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA (0.5%), mientras que en la era post-TARAE (1997-2003) sólo se identificó un paciente entre 1,319 casos de VIH/SIDA (0.1%).¹⁴ Este fenómeno se ha observado también en otras partes del mundo.^{12,13} Encontramos que la mayoría de los pacientes fueron hombres, tal como se menciona por otras series.¹⁵

Las manifestaciones clínicas aquí encontradas no fueron muy diferentes a lo que se ha reportado con anterioridad. En un estudio de 248 pacientes con LPSNC, los síntomas fueron de incremento en la presión

intracraneal, déficit focales, convulsiones y síntomas oculares y neuropsiquiátricos. Los "síntomas B" (fiebre, pérdida de peso y diaforesis) fueron infrecuentes en otro estudio de 466 pacientes.^{12,13} En nuestro estudio se encontró una alta prevalencia de crisis convulsivas e hipertensión endocraneana (ambas 80%), y a diferencia de otras series,^{12,13} todos estos pacientes presentaron síntomas B.

Actualmente existen cuatro neoplasias malignas definitorias de SIDA: sarcoma de Kaposi, LNH, LPSNC y el carcinoma invasivo del cuello uterino. Después del sarcoma de Kaposi, el LNH es la neoplasia más frecuente en pacientes con SIDA. El diagnóstico de SIDA precede al inicio de LNH en 57% de los pacientes, mientras que en el 30% el diagnóstico de SIDA se realiza al mismo tiempo del diagnóstico de LNH.^{16,17}

Existen tres categorías de linfoma asociado a VIH según la clasificación de la OMS:

- Los que ocurren en pacientes inmunocompetentes (80%): linfoma de células B grandes difuso centroblástico e inmunoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma de células T, linfoma clásico de Hodgkin.

- Los que ocurren más específicamente en pacientes con VIH: linfoma primario de cavidades y linfoma plasmoblástico de la cavidad oral.
- Los que ocurren en pacientes con otras formas de inmunosupresión: linfoma de células B polimórfico.^{16,17}

Todos ellos con una asociación variable con el VEB.

En los registros de cáncer y SIDA de EEUU, Italia y Australia los riesgos relativos (RR) para LNH en personas con SIDA se encontraba en un rango entre 15 para LNH de bajo grado y LNH de células T y hasta de 400 para LNH de alto grado. Además, estos tumores se asocian con una importante morbilidad y mortalidad.¹⁸⁻²³ El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) representa aproximadamente 5% de todos los tumores malignos cerebrales, menos común que la afectación secundaria por linfoma sistémico, y es la neoplasia primaria más frecuente del SNC en pacientes con SIDA. Es además la principal causa de lesiones cerebrales focales después de la toxoplasmosis. Su incidencia se ha reportado entre 1-6% en los individuos infectados con VIH, existiendo informes de 9-14% en series de autopsias de pacientes con SIDA.^{2-5,25-27} El riesgo de desarrollar LNH relacionado a SIDA es mayor en estadios avanzados, cuando la cuenta de linfocitos T CD4+ son menores a 50 células/mm³.⁶ Otros factores que contribuyen al desarrollo de linfoma son la estimulación antigénica crónica, la liberación y alteración en la regulación de citocinas, asociado con el desarrollo de expansiones de células B monoclonales que muestran una variedad de lesiones genéticas (infección por VEB, reordenamiento del gen *MYC* y el gen *BCL6*, deleciones y mutaciones del gen *P53* y mutaciones del gen *RAS*). Los casos de LPSNC en pacientes con VIH muestran una asociación de co-infección con VEB en virtualmente 100% de los casos. No se ha definido completamente el mecanismo exacto por el que el VEB aumenta el riesgo de LPSNC, pero se han encontrado secuencias génicas de este virus en cerebros y tejido tumoral de pacientes con LPSNC y SIDA.²⁸⁻³²

El LPSNC usualmente es de células B grandes difuso en más de 95% de los casos (variedad inmunoblástica) y usualmente de alto grado de malignidad. Otros tipos histológicos son el linfoma de Burkitt y linfoma de células T. Las manifestaciones neurológicas del LPSNC pueden ser signos focales o no focales, lo síntomas usualmente han estado presentes por lo menos tres meses antes del diagnóstico. Los pacientes con SIDA son más propensos a presentar alteración del estado mental y convulsiones

que pacientes sin VIH (50 vs. 35%) y menos propensos a presentar aumento de la presión intracraneal (14 vs. 32%).^{33,34} Las lesiones son primordialmente de localización supratentorial (ganglios basales, periventriculares, cuerpo caloso, tálamo, sustancia blanca periventricular y región subependimaria), pero también afecta cerebelo y tallo encefálico. Se presentan como lesiones de masa cerebral ocupante, por lo general únicas y con menor frecuencia múltiples. Las células linfomatosas tienden a distribuirse a lo largo de los canales vasculares (perivasculares).^{35,36} El cerebro, los ojos y las meninges pueden estar afectadas en forma aislada o en varias combinaciones. El LPSNC limitado a la médula espinal es infrecuente. La diseminación meníngea se reporta en 16-42%, dependiendo del procedimiento diagnóstico utilizado. En estos casos, en 20% de los pacientes se detectan células linfoides atípicas en el LCR. La infiltración ocular se estima en 15-25% al momento del diagnóstico del LPSNC.^{16,17} Las características de las imágenes en los pacientes con VIH son más variables y a diferencia de los pacientes inmunocompetentes las lesiones múltiples son más comunes (60 vs. 38%), de menor tamaño (diámetro medio de 1.6 vs. 2.4 cm) y de rápido crecimiento con centro necrótico que da realce con la administración de medio de contraste (en forma de anillo que puede ser irregular y nodular), la necrosis puede dar también otros patrones heterogéneos, en ocasiones se puede observar hemorragia intratumoral, lo cual es raro en pacientes inmunocompetentes.³⁵⁻³⁷

El diagnóstico diferencial entre LPSNC y toxoplasmosis (las dos entidades cerebrales más comunes en pacientes con VIH) puede ser difícil, ya que ambos causan lesiones que realzan con el contraste en anillo, con efecto de masa y edema perilesional (sin embargo, lesiones de linfoma suelen ser más periventriculares) y la tasa de falsos negativos de serologías para toxoplasmosis es de 15%.³⁸⁻⁴³ El estándar de oro continúa siendo la histología de la lesión mediante biopsia cerebral, pero debe ser ponderado con el riesgo inherente al procedimiento (mortalidad 1-2%).⁴⁴ El rendimiento diagnóstico es mayor con la RMN contrastada. La sensibilidad para detectar diseminación leptomeníngea por RMN es baja (20%), por lo que de no estar contraindicado se debe realizar de forma rutinaria punción lumbar para el análisis citológico del LCR.^{31,39,40} En la secuencia de difusión (DWI, por sus siglas en inglés) por RMN se muestra hiperintenso (ya que el LPSNC es hiper celular) e hipointenso en la imagen de coeficiente de difusión aparente (ADC, por sus siglas en inglés). Los es-

tudios con perfusión demuestran tasas más bajas de volumen sanguíneo cerebral comparado con el glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico y metástasis cerebrales. En la espectroscopia por RMN el hallazgo más específico observado es un pico de lípidos.⁴⁵⁻⁵⁰ La medicina nuclear juega un papel importante en el diagnóstico del LPSNC. La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) puede ser de ayuda para distinguir el LPSNC de la toxoplasmosis cerebral, sobre todo en casos atípicos. En la toxoplasmosis existe disminución de captación de fluorodeoxiglucosa en contraste con la alta captación de LPSNC. Habitualmente los pacientes reciben tratamiento empírico contra toxoplasmosis durante dos semanas y si las lesiones resuelven se presume que es toxoplasmosis. Esto actualmente es cuestionable, dado que la demora en el diagnóstico reduce significativamente la sobrevida. La tomografía por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) también puede diferenciar las dos enfermedades.⁵¹⁻⁵⁴ Para mejorar la especificidad, se recomienda la combinación con la PCR para VEB y debe ser una alternativa a la biopsia cerebral, pero necesita ser validado en el futuro. Algunos estudios han reportado que con la detección del VEB en el LCR en pacientes con VIH y lesiones en el SNC se debe inferir un diagnóstico de linfoma.⁵⁵⁻⁵⁹

Se sabe que los esteroides alteraran la morfología celular y puede causar resultados falsos negativos por lo que prácticamente están contraindicados previo a la biopsia, a menos que el edema cerebral ponga en peligro la vida del paciente. La respuesta inicial del linfoma del SNC a los esteroides es espectacular, lo que ocurre después de tan sólo 48 h. La imagen demuestra la marcada reducción en el tamaño del tumor y edema peritumoral muy claramente, sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan recaídas.⁶⁰⁻⁶² Notablemente, no existe un tratamiento estándar para el LPSNC. La radiación holocraneal logra una remisión completa en sólo un 20-50%; sin embargo, esto no se traduce en un incremento significativo de la sobrevida (media de 13.5 meses) y no todos los pacientes toleran la dosis completa de radiación. Las muertes son por lo general relacionadas con las infecciones oportunistas debido a la inmunosupresión en el momento del diagnóstico. Los predictores más importantes de respuesta son el estado funcional previo y la capacidad de tolerar una mayor dosis de radiación efectiva.⁶³⁻⁶⁷ Históricamente, el tratamiento más eficaz ha sido la combinación de quimioterapia basada en altas dosis de metotrexato y la radiación holocraneana; sin embar-

go, estos regímenes no son curativos y en la mayoría de los pacientes están frecuentemente asociados con una neurotoxicidad excesiva (suele atribuirse sobre todo a la radioterapia), por ello actualmente se realizan estudios para evaluar el papel de la quimioterapia seguida de radioterapia de rescate diferida o con dosis bajas. Hasta la mejor opción parece ser TARAE, radiación holocraneana, esteroide o alternativamente altas dosis de metotrexato, con opción de consolidar con radiación holocraneal posteriormente.⁶⁸⁻⁷⁸

El LPSNC se caracteriza por un pronóstico pobre comparado con LNH sistémico de histología similar. La sobrevida media reportada en LPSNC asociado a SIDA es de 1-2.5 meses con cuidados de soporte solamente, y de 2-18 meses con radioterapia. La rápida recurrencia es la regla y una larga sobrevida es excepcional. La mayoría de los pacientes con LPSNC mueren dentro de los dos años del diagnóstico debido a progresión o recurrencia de la enfermedad en SNC.⁷⁹⁻⁸²

Este estudio tiene limitaciones que deben advertirse para la correcta interpretación de los resultados. Primeramente, el diseño es retrospectivo sobre la experiencia de pacientes consecutivos de un solo centro, lo que podría establecer importantes sesgos si se considera que existen otros centros de referencia neuro-oncológicos. Además, en sólo tres pacientes se contó con diagnóstico histopatológico, debido a que en los dos pacientes en quienes no se obtuvo biopsia, ni ellos ni los familiares aceptaron el procedimiento. Ambos pacientes murieron en las semanas siguientes. Proponemos por lo tanto que en casos muy particulares podría ser razonable asignar el diagnóstico de LPSNC a través de estudios no invasivos como la determinación del ADN de VEB en LCR, imagen sugerente y serología negativa para toxoplasmosis, lo que llevaría a iniciar un tratamiento más oportuno, lo cual es de suma importancia para la sobrevida. Adicionalmente, las técnicas de imagen molecular PET y SPECT podrían agregar valor al diagnóstico. Debido a la falta del desarrollo de exámenes *post mortem* no se descarta que la verdadera prevalencia del LPSNC en nuestra serie sea subestimada.

En conclusión, en la era post-TARAE la prevalencia del diagnóstico de LPSNC asociado a SIDA en nuestra institución es baja. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son inespecíficas.

REFERENCIAS

1. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1093-104.

2. Coté TR, Biggar RJ, Rosenberg P, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, Lemp G, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 1997; 73: 645-50.
3. 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.
4. Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 665-87.
5. Flinn IW, Ambinder RF. AIDS primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 373-6.
6. Northfelt DW, Volberding P, Kaplan LD. Degree of immunodeficiency at diagnosis of AIDS associated non-Hodgkin's lymphoma in San Diego. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 176: 855-60.
7. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H. Pathology with clinical correlation of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994; 74: 1383-97.
8. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 261-6.
9. Hayabuchi N, Shibamoto Y, Onizuka Y. Primary central nervous system lymphoma in Japan: a nationwide survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 265-72.
10. Cingolani A, Fratino L, Scoppettuolo G, Antinori A. Changing pattern of primary cerebral lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol* 2005; 11: 38-44.
11. Goplen AK, Dunlop O, Liestol K, Lingjaerde OC, Bruun JN, Maehlen J. The impact of primary central nervous system lymphoma in AIDS patients: a population-based autopsy study from Oslo. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 351-4.
12. Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA: Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000; 14: 69-74.
13. Ammassari A, Scoppettuolo G, Murri R, Pezzotti P, Cingolani A, Del Borgo C, De Luca A, et al. Changing disease patterns in focal brain lesion-causing disorders in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 365-71.
14. Hernández-Rivera EG, Roel-Gómez X, Villasís-Keever A. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: 1. Evolution during the 20 years of the epidemic. 2. The experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán: 1986-2003. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 186-92.
15. Kadan-lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002; 95: 193-202.
16. Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005; 130: 662-70.
17. Spano JP, Costagliola D, Katlama C, Mounier N, Oksenhendler E, Khayat D. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4834-42.
18. Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, Kaplan RS, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002; 95: 1504-10.
19. Dal Maso L, Francesch S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003; 4: 110-19.
20. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe ES, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351: 1833-9.
21. Franceschi S, Dal Maso L, Arniani S, Crosignani P, Vercelli M, Simonato L, Falcini F, et al. Risk of cancer other than Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in persons with AIDS in Italy. *Br J Cancer* 1998; 78: 966-70.
22. Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999; 13: 839-43.
23. Biggar RJ, Curtis RE, Cote TR, Coates M, Kaldor JM. Risk of other cancers following Kaposi's sarcoma: relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 362-8.
24. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992; 80: 8.
25. Biggar RJ, Rabkin CS. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 997-1010.
26. Remick SC, Diamond C, Migliozi JA, Solis O, Wagner H, Haase RF, Ruckdeschel JC. Primary central nervous lymphoma in patients with and without the acquired immune deficiency syndrome. *Medicine* 1990; 69: 345-60.
27. Gill PS, Levine AM, Meyer PR, Boswell WD, Burkes RL, Parker JW, Hofman FM, et al. Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunologic, and pathologic features. *Am J Med* 1985; 78: 742-8.
28. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 785-820.
29. Bibas M, Antinori A. EBV and HIV-Related Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009; 29;1: e2009032.
30. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becker PS, Charache P, McArthur JC, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 969-73.
31. Bellan C, Lazzi S, DeFalco G, Nyongo A, Giordano A, Leoncini L. Burkitt's lymphoma: new insights into molecular pathogenesis. *J Clin Pathol* 2003; 56: 188-93.
32. Corti M, de Dios Soler M, Bare P, Villafañe MF, De Tezanos PM, Perez BR, Narbaitz M. AIDS related lymphomas: Histopathological subtypes and association with Epstein Barr virus and Human Herpes virus type-8]. *Medicina (B Aires)*. 2010; 70: 151-8.
33. DeMarioMD, Liebowitz D. Lymphomas in the immunocompromised patient. *Sem Oncol* 1998; 25: 492-502.
34. Gill PS, Levine A, Meyer RP, Boswell WD, Burkes RL, Parker JW, Hofman FM, et al. Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunologic and pathologic features. *Am J Med* 1985; 78: 742-8.
35. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 261-6.
36. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 1994; 15: 74: 1383-97.
37. Küker W, Nägele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, Weller M, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005; 72: 169-77.
38. 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.
39. Zhang D, Hu LB, Henning TD, Ravarani EM, Zou LG, Feng XY, Wang WX, et al. MRI findings of primary CNS lymphoma in 26 immunocompetent patients. *Korean J Radiol* 2010; 11: 269-77.
40. Thurnher MM, Rieger A, Kleibl-Popov C, Settinek U, Henk C, Haberler C, Schindler E. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuroradiology* 2001; 43: 29-35.
41. Dina TS. Primary central nervous system lymphoma versus toxoplasmosis in AIDS. *Radiology* 1991; 179: 823-8.
42. Utsuki S, Oka H, Abe K, Osawa S, Yamazaki T, Yasui Y, Fujii K. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome mimicking toxoplasmosis. *Brain Tumor Pathol* 2011; 28: 83-7.
43. Senocak E, O uz KK, Ozgen B, Kurne A, Ozkaya G, Unal S, Cila A. Imaging features of CNS involvement in AIDS. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16: 193-200.
44. Antinori A, Ammassari A, Luzzati R, Castagna A, Maserati R, Rizzardini G, Ridolfo A, et al. Role of brain biopsy in the management of focal brain lesions in HIV-infected patients. Gruppo Italiano Cooperativo AIDS & Tumori. *Neurology* 2000; 54: 993-7.
45. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Pefusion and diffusion in MR imaging in enhancing malignant cerebral tumours. *Eur J Radiol* 2006; 58: 394-403.
46. Hartmann M, Heilanda S, Harting I, Tronnier VM, Sommer C, Ludwig R, Sartor K. Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade

- glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 2003; 338: 119-22.
47. Tallibert S, Guillevin R, Menuel C, Sanson M, Hoang-Xuan K, Chiras J, Duffau H. Brain lymphoma: usefulness of the magnetic resonance spectroscopy. *J Neurooncol* 2008; 86: 224-9.
 48. Harting I, Hartmann M, Jost G, Sommer C, Ahmadi R, Heiland S, Sartor K. Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localised proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* 2003; 342: 163-6.
 49. Haldorsen IS, Kråkenes J, Krossnes BK, Mella O, Espeland A. CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 744-51.
 50. Tang YZ, Booth TC, Bhogal P, Malhotra A, Wilhelm T. Imaging of primary central nervous system lymphoma. *Clin Radiol*. 2011;66:768-77.
 51. Erdag N, Bhorade RM, Alberico R, Yousuf N, Patel MR. Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MRI imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1319-26.
 52. Jack Jr CR, O'Neill BP, Banks PM, Reese DF. Central nervous system lymphoma: histologic types and CT appearance. *Radiology* 1988; 167: 211-5.
 53. Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, So YT, Wara W, Ziegler JL. Primary central nervous system lymphomas in patients with AIDS. *Ann Neurol* 1988; 23: 13-6.
 54. Kessler LS, Ruiz A, Donovan Post MJ, Ganz WI, Brandon AH, Foss JN. Thallium-201 brain SPECT of lymphoma in AIDS patients: pitfalls and technique optimization. *AJNR Am J Roentgenol* 1998; 19: 1105-9.
 55. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Murri R, Scoppettuolo G, Fortini M, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997; 48: 687-94.
 56. Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, Cingolani A, Murri R, Di Giuda D, De Luca A, et al. Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary. *CNS Lymphoma* 1999; 17: 554-60.
 57. Cinque P, Vago L, Dahl H, Brytting M, Terreni MR, Fornara C, Racca S, et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid for diagnosis of virus-associated opportunistic diseases of the central nervous system in HIV infected patients. *AIDS* 1996; 10: 951-8.
 58. Cingolani A, De Luca A, Larocca LM, Ammassari A, Scerrati M, Antinori A, Ortona L. Minimally invasive diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 364-9.
 59. Ivers LC, Kim AY, Sax PE. Predictive value of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid for detection of Epstein-Barr virus to establish the diagnosis of HIV-related primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1629-32.
 60. Castagna A, Cinque P, d'Amico A, Messa C, Fazio F, Lazzarin A. Evaluation of contrast-enhancing brain lesions in AIDS patients by means of Epstein-Barr virus detection in cerebrospinal fluid and 201thallium single photon emission tomography. *AIDS* 1997; 11: 1522-3.
 61. Guidelines on the diagnosis and management of adult patients with primary CNS lymphoma (PCNSL) and primary intra-ocular lymphoma (PIOL). British Committee for Standards in Haematology 2007.
 62. De Angelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, Cirincione C, Thaler HT, Krol G. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40: 80-6.
 63. Damek D. Primary central nervous system lymphoma. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5: 213-22.
 64. Glass J, Shustik C, Hochberg FH, Cher L, Gruber ML. Therapy of primary central nervous system lymphoma with preirradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and dexamethasone (MCHOD). *J Neurooncol* 1996; 30: 257-65.
 65. Dent S, Eapen L, Girard A, Hugenholtz H, DaSilva V, Stewart DJ. PROMACE-MOPP and intrathecal chemotherapy for CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1996; 28: 25-30.
 66. Ng S, Rosenthal MA, Ashley D, Cher L. High dose methotrexate for primary CNS lymphoma in the elderly. *Neuro Oncol* 2000; 2: 40-4.
 67. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3144-50.
 68. DeMario MD, Liebowitz DN. Lymphomas in the immunocompromised patient. *Semin Oncol* 1998; 25: 492-502.
 69. Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology* 1994; 44: 1473-9.
 70. O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, Colgan JP, Brown LD, Krigel RL. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 663-73.
 71. Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 666-78.
 72. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary CNS lymphoma: Long-term outcome. *J Neurosurg* 1994; 81: 188-95.
 73. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58: 1513-20.
 74. Jiménez VH, Domínguez V, Karpovitch XL. Linfoma primario del sistema nervioso central: epidemiología, biología, diagnóstico y tratamiento. *Med Int Mex* 2007; 23: 66-77.
 75. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Röth A, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1036-47.
 76. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3144-50.
 77. Gavriloic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4570-4.
 78. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4730-5. Erratum in: *J Clin Oncol* 2008; 26: 340.
 79. Nasir S, DeAngelis LM. Update on the management of primary CNS lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2000; 14: 228-34.
 80. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003; 21: 266-72.
 81. Pollack IF, Lunsford LD, Flickinger JC, Dameshek HL. Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 1989; 63: 939-47.
 82. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, Schultz C, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5711-5.



Correspondencia: Dr. Vicente Gijón-Mitre
Departamento de Neurología y Psiquiatría; Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán,
Vasco de Quiroga, D.F., México.
C.P. 14000. Tel.: 5487-0900 Ext. 5052. Fax: 5655-1076.
Correo electrónico: vicente_gijonmitre@yahoo.com