

# Linfoma Primario del SNC

ATENEO NEUROINFECTOLOGIA

DRA. THERY ALVAREZ  
DR. JOSE MANUEL GÓMEZ



# Caso Clínico 1

- SF, 35 años, Montevideo, situación de calle.
- Tabaquista
- VIH diagnosticado 2013 en contexto de embarazo.
  - CD4: 720 CV: 31,900 copias.
  - Inicia TARV: AZT/3TC/LPV-RTV adherente durante el embarazo, logrando CV indetectable.
- Seguimiento posterior en centro de primer nivel ( La Teja), se rota TARV a AZT/3TC/EFV con mala adherencia.
- Último control Junio 2019: CD4: 51 Carga viral VIH: 1 070 000 copias Log.6.03
- No coinfecciones ni EO previas.



# Caso Clínico 1

- FI: 20/06/19
- Cuadro de tres meses de evolución de cefalea hemicraneana a derecha, de inicio insidioso, tipo opresivo, de intensidad progresiva que se vuelve 9/10, no calma con AINES ni tramadol, con componente nocturno, aumento con maniobras de valsalva, acompañado de visión borrosa a derecha, fotosensibilidad, parestesias en ambas manos, predominio a derecha, sin náuseas, ni vómitos, sin otros elementos de focalidad neurológica. Refiere olvidos frecuentes. Amnesia total de días previos al ingreso.
- Examen físico en la emergencia: Lúcida, en apirexia, eupneica, FC: 88 cpm, RR. No rigidez de nuca, sin focalidad.
- TAC cráneo 20/06/19: Varias imágenes supratentoriales ubicadas en la unión sustancia gris y blanca, nodulares con realce intenso y homogéneo con el medio de contraste.



# Caso Clínico 1

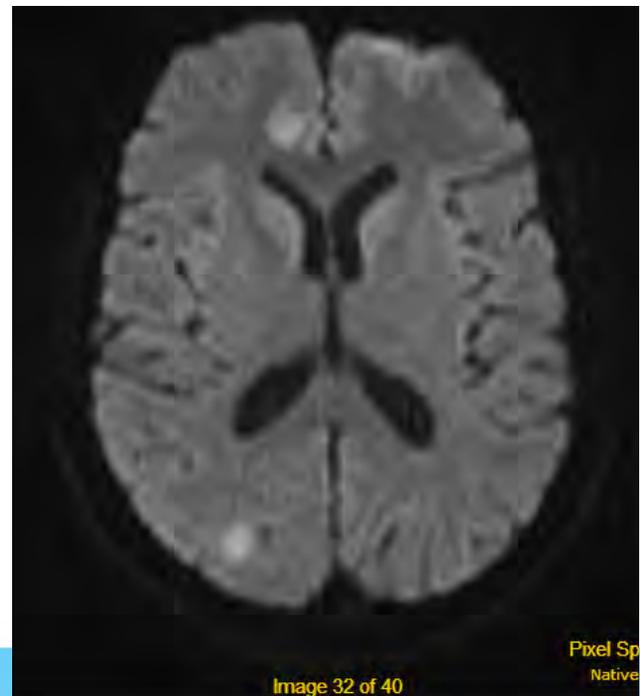
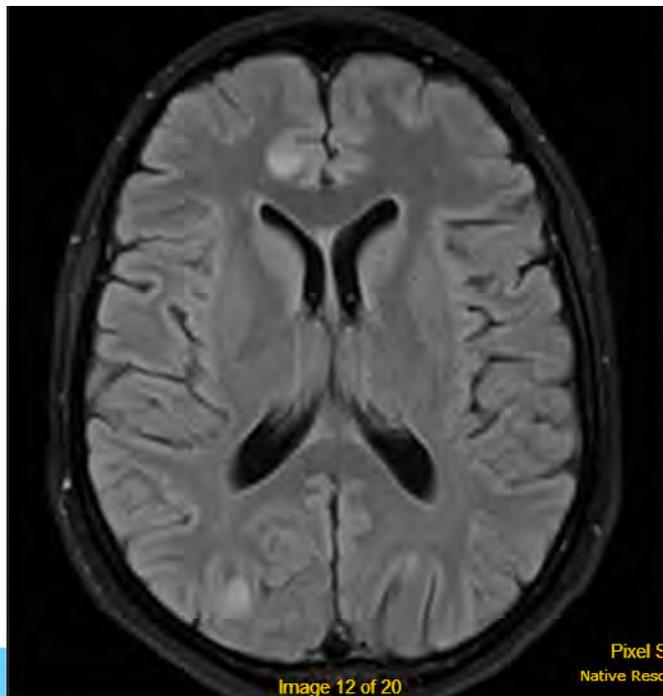
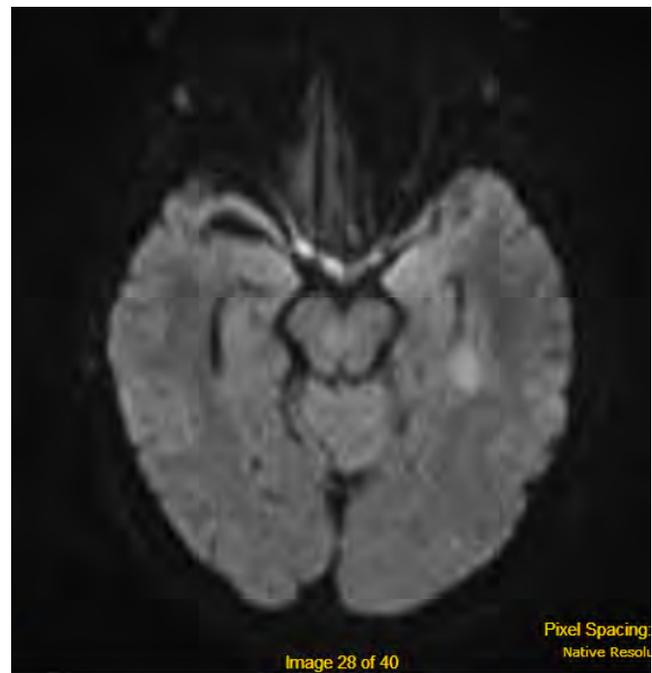
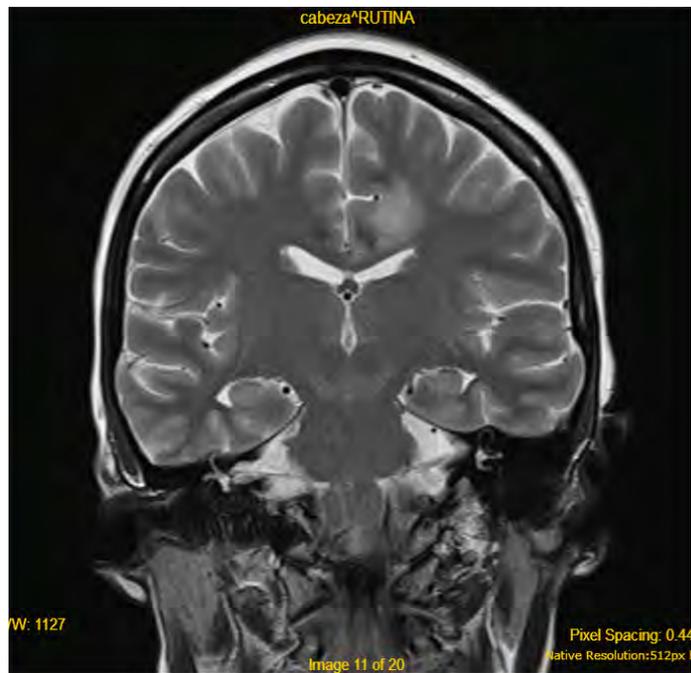
## Planteos diagnósticos:

- Lesión ocupante de espacio en paciente VIH+ severamente inmunosuprimida:
  - Neurotoxoplasmosis
  - Linfoma (LPSNC, LNH)
  - Otras: Criptococoma, tuberculoma, chagas, etc.

## Conducta:

- Se inicia tratamiento para neurotoxoplasmosis con Pirimetamina + Sulfadiazina + Ácido folínico
- Se solicita RMN para completar valoración de la LOE
- Se plantea realización de PL para búsqueda de etiologías y diferenciales
- Solicitud de serologías





# Caso Clínico 1

- RMN cráneo 27/06/19: Múltiples lesiones intraaxiales, supratentoriales, corticosubcorticales bilaterales y periventriculares, hiperintensas en T2 y FLAIR, restringen en difusión, con realce homogéneo con el medio de contraste en fase tardía. No presentan efecto de masa significativo.
- Serologías para Toxoplasmosis IgG + y VEB IgG y anti EBNA +
- 01/07/19 Punción Lumbar (poca cantidad LCR):
  - ICF: Sin evidencia de infiltración por LNH

## Evolución:

- RMN cráneo control (21 días tto anti toxoplasmosis): Discreta disminución del tamaño de las lesiones ya conocidas, sin identificarse nuevas lesiones.



# Caso Clínico 1

- Planteos: LOE en VIH+ inmunosupresión severa con tratamiento anti toxoplasmosis con pobre respuesta imagenológica
  - Linfoma
  - Otras: Criptococoma, tuberculoma, chagas, etc.
- Conducta:
  - Biopsia de lesión encefálica: ICF: Biopsia infiltrada por LNH-B maduro  
AP definitiva: Linfoma difuso grande células B
- Diagnóstico final: VIH+ inmunosupresión severa, Linfoma difuso grande de células B de SNC
- 10/07/19: Inicia TARV: TDF/3TC/DTG
- Pendiente: Inicio de quimioterapia.



## Caso Clínico 2

- SF, 37 años, Montevideo, tareas domésticas.
- Tabaquista
- VIH diagnosticado en 2003 en contexto de embarazo. (Desconocemos historia de TARV en embarazo) Abandona tratamiento y controles posterior al parto.
- Dic/2017 reinicia TARV: TDF/3TC/NVP con mala adherencia posterior.

Fecha	CD4	CV	TARV
Dic-2003		6,143	Embarazo
Nov-2011	441	14,881	
Feb-2015	650	34,500	
Dic-2018	127	83,500	TDF/3TC/NVP
Jul-2019	120	83,000	TDF/3TC/NVP



## Caso Clínico 2

- AEA:
- Noviembre 2017: Ingresa a H. Clínicas con cuadro de cefalea y déficit motor a derecha.
- Se realiza TAC y RMN de cráneo que reflejaban una lesión parietal izquierda, redondeada con realce en anillo y realce nodular excéntrico. Asocia área hipodensa periférica de aspecto digitiforme, y dos lesiones de la sustancia blanca subcortical frontales y temporales, hiperintensas en FLAIR sin realce de aspecto inespecífico.
- Planteo diagnóstico: VIH+ inmunodepresión severa con LOE
- Conducta: Se realiza tratamiento con Pirimetamina + Sulfadiazina + Ácido folínico
- Buena evolución clínica
- Alta médica con 3 semanas de tratamiento anti toxoplasmosis, inicio de TARV y estudio de imagen por ambulatorio.
- Abandono de medicación, pérdida de seguimiento.



## Caso Clínico 2

- Agosto 2018: Reconsulta por cuadro de cefalea y déficit motor a derecha.
  - TAC cráneo: Lesiones ya conocidas, destacándose además la aparición de una nueva lesión a nivel de línea media de similares características, con edema vasogénico y leve efecto de masa dado por borramiento de surcos adyacentes y compresión del asta frontal del ventrículo lateral derecho.
  - Planteos: VIH+ inunosupresión severa + neurotoxoplasmosis
  - Conducta: Reinicio de tratamiento anti toxoplasmosis que cumple una semana (Solicita alta médica)
- 
- Diciembre 2018: Persistencia de cefalea
  - TAC cráneo: Lesiones ya conocidas de iguales características. No se observan nuevas lesiones.



## Caso Clínico 2

- 09 Julio 2019: Ingreso a Hospital de Clínicas con cuadro de cefalea progresiva de 4 días de evolución hemicraneana derecha, pulsátil, intensa, acompañada de fotofobia y acusofobia. En la evolución agrega vómitos en chorro. Además náuseas, pérdida de fuerza en MSD progresiva.
- EF emergencia: Facies de dolor, apirética, FC:80 cpm, eupneica, bien hidratada y perfundida. No rigidez de nuca, pupilas simétricas, reactivas. Fuerza y sensibilidad disminuída en MSD y MID. Marcha con dificultad. Tono muscular normal.
- TAC cráneo al ingreso: Aumento del tamaño del área de realce patológico a nivel de cuerpo del cuerpo calloso presente en estudio previo. Persisten similares características las múltiples imágenes nodulares del lóbulo frontal y temporal derecho, que no determinan efecto de masa significativo.



## Caso Clínico 2

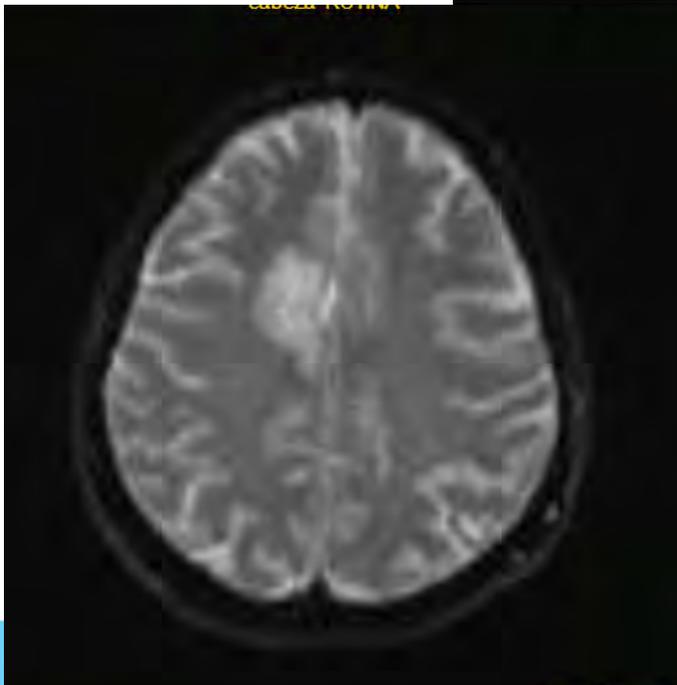
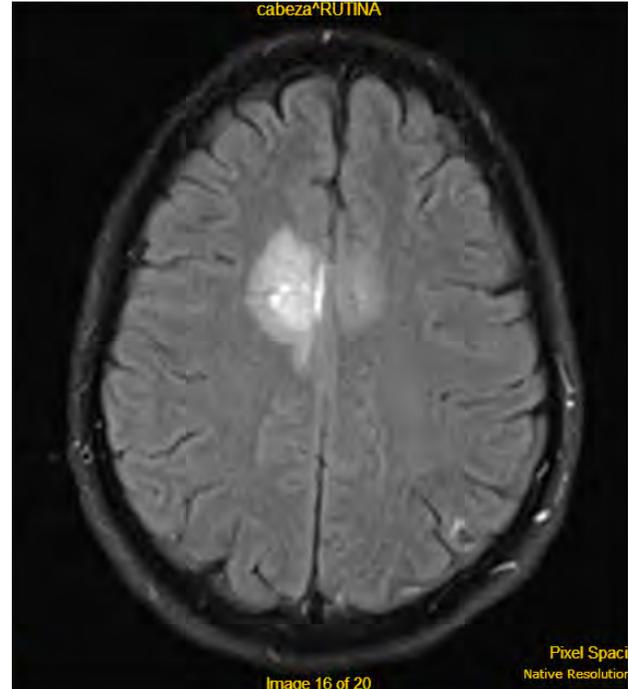
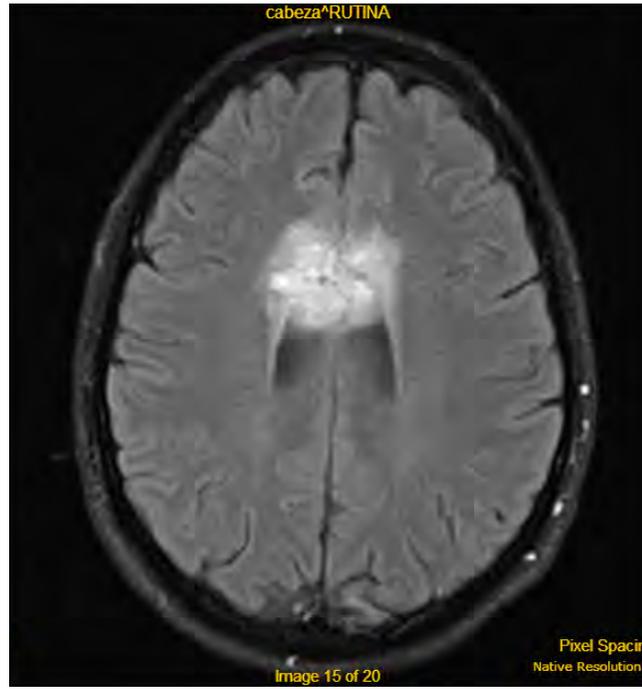
### Planteos diagnósticos:

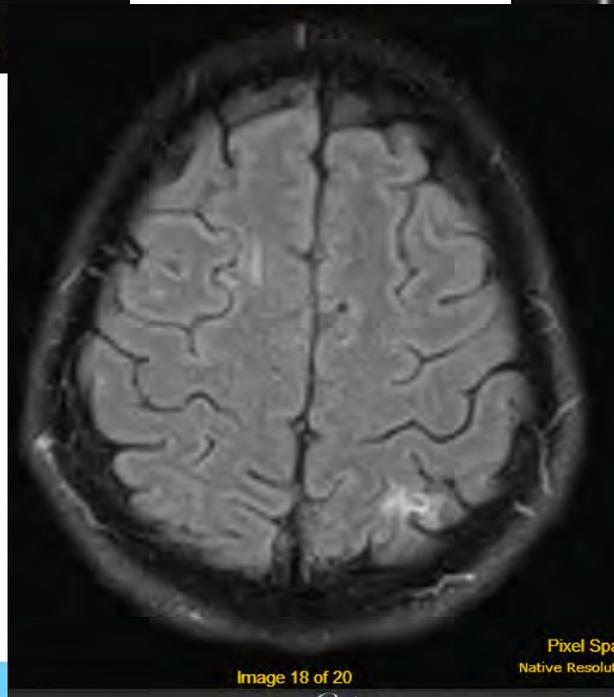
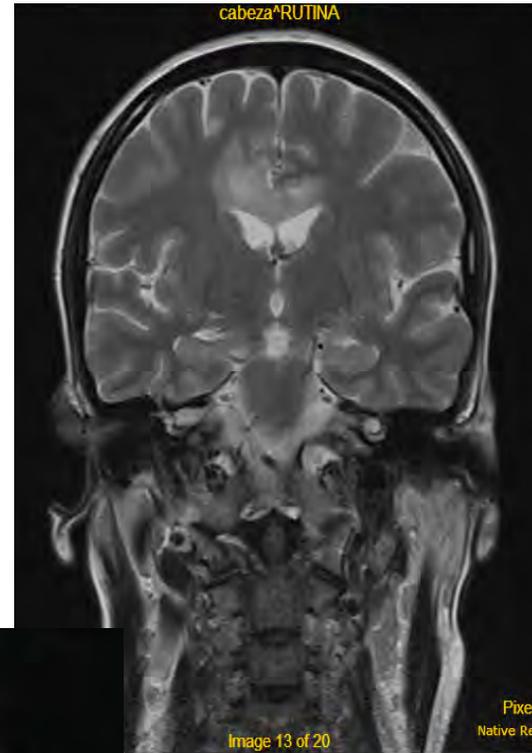
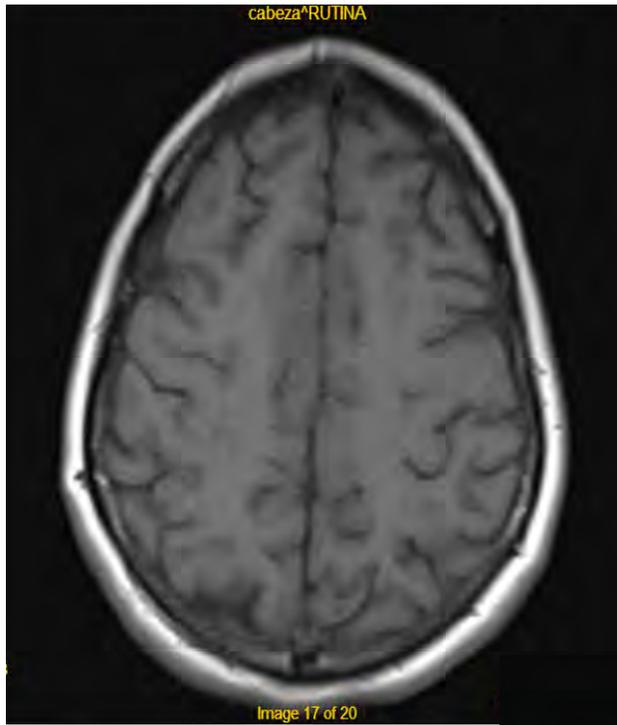
- Lesión ocupante de espacio en paciente VIH+ severamente inmunosuprimida:
  - Neurotoxoplasmosis
  - Linfoma (LPSNC, LNH)
  - Otras: Criptococoma, tuberculoma, chagas, etc.

### Conducta:

- Se inicia tratamiento para neurotoxoplasmosis con Pirimetamina + Sulfadiazina + Ácido folínico
- Se solicita RMN para completar valoración de la LOE







## Caso Clínico 2

- RMN cráneo 15/07: Lesión supratentorial periventricular y de cuerpo calloso, hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y FLAIR, que presenta realce intenso y heterogéneo post gadolinio. Genera discreto efecto de masa y edema perilesional. Se observan además otras tres lesiones nodulares, localizadas en el fondo de los surcos con el aspecto de lesiones focales leptomeníngicas a nivel parietal izquierdo y frontal derecho.
- Conclusión: Lesión periventricular con características imagenológicas sugestivas de linfoma primario

### Conducta:

- Interconsulta con neurocirugía por imagen altamente sugestiva de linfoma SNC
- Se plantea realización de PL para búsqueda de etiologías y diferenciales
- Valoración de realización de biopsia de la lesión de cuerpo calloso



# Caso Clínico 2

## Conducta:

- 16/07/19 Punción Lumbar
  - Citoquímico: Proteínas 0.62 g/L, Glucosa 0.39 g/L, GB: 2 xmm<sup>3</sup>: 100%MNN GR: 310 xmm<sup>3</sup>
  - ICF: LCR alta celularidad sin evidencia de síndrome linfoproliferativo.
  - Panel: Negativo (CMV, HSV1 y HSV2, HHV 6, VZV), Epstein Barr negativo
- 26/07/19: Biopsia de lesión encefálica
  - ICF: No se evidencia infiltración por LNH.
  - AP extemporánea: Citología evocadora de proceso linfoproliferativo. (Reporte oral de AP a cirujano)
  - Pendiente AP
- Realización de test de resistencia para optimización de TARV y cambio empírico con TDF/AZT/3TC/DTG
- Paciente solicita alta médica cumpliendo 3 semanas tratamiento anti toxoplasmosis con seguimiento ambulatorio.



# LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

- Es un linfoma raro y agresivo no Hodgkin
- La tasa de incidencia es 0,43 x 100 mil habitantes en EE.UU<sup>1</sup>
- Es una patología diferente en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos
- Es una enfermedad marcadora de SIDA

1. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, et al. American Brain Tumor Association adolescent and young adult primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2016; 18(suppl 1):i1Yi50. doi:10.1093/neuonc/nov297



# EPIDEMIOLOGIA

- Es la segunda causa mas común de una lesión solida en pacientes con SIDA
- Ocurre hasta en 5 % de pacientes con SIDA<sup>2</sup>
- En 1 % de los casos de sida es la forma de presentación

2. F thomas. Central Nervous System Lymphoma in HIV, 2018. Neurology



# ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

- Típicamente es un linfoma de células B
- Se desarrolla especialmente en pacientes con linfocitos CD4 menores a 100 cel/ul
- 100 % de pacientes con evidencia de infección por EBV en lesiones linfomatosas o LCR<sup>2</sup>



F thomas. Central Nervous System Lymphoma in HIV, 2018. Neurology

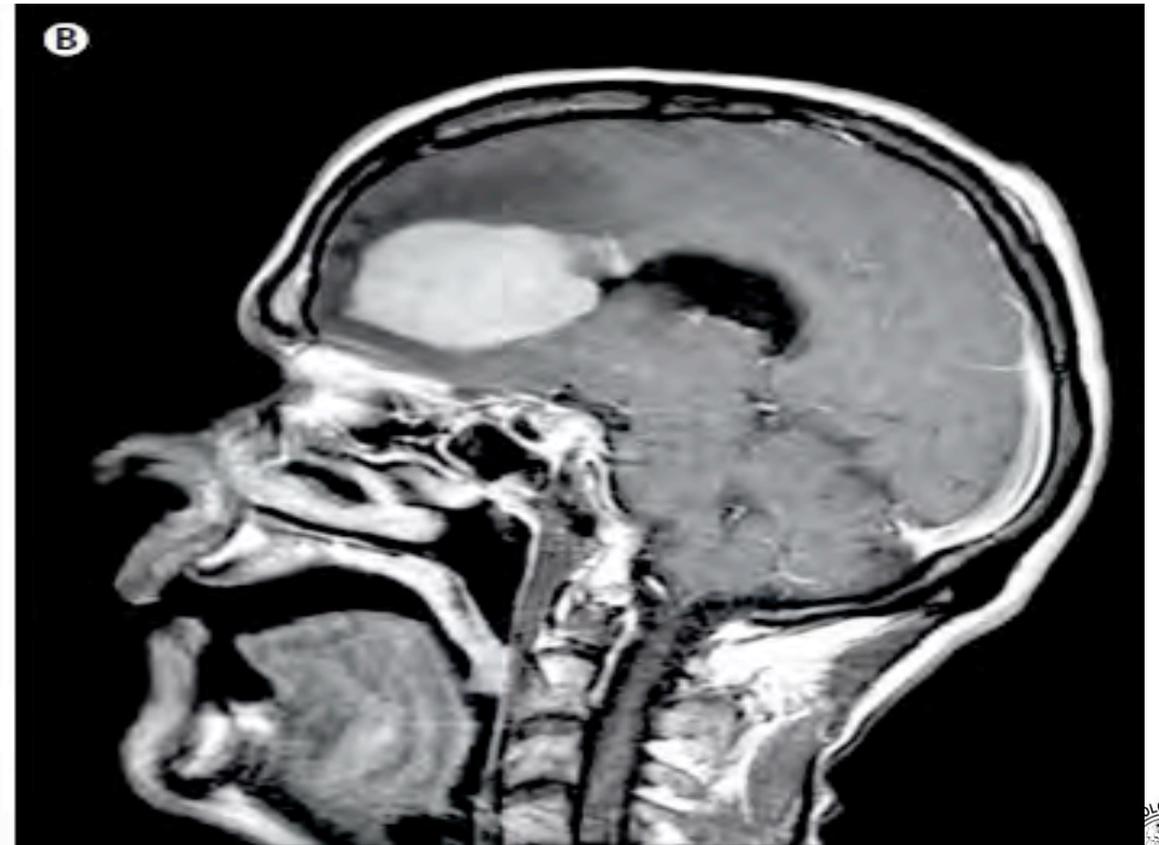


# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

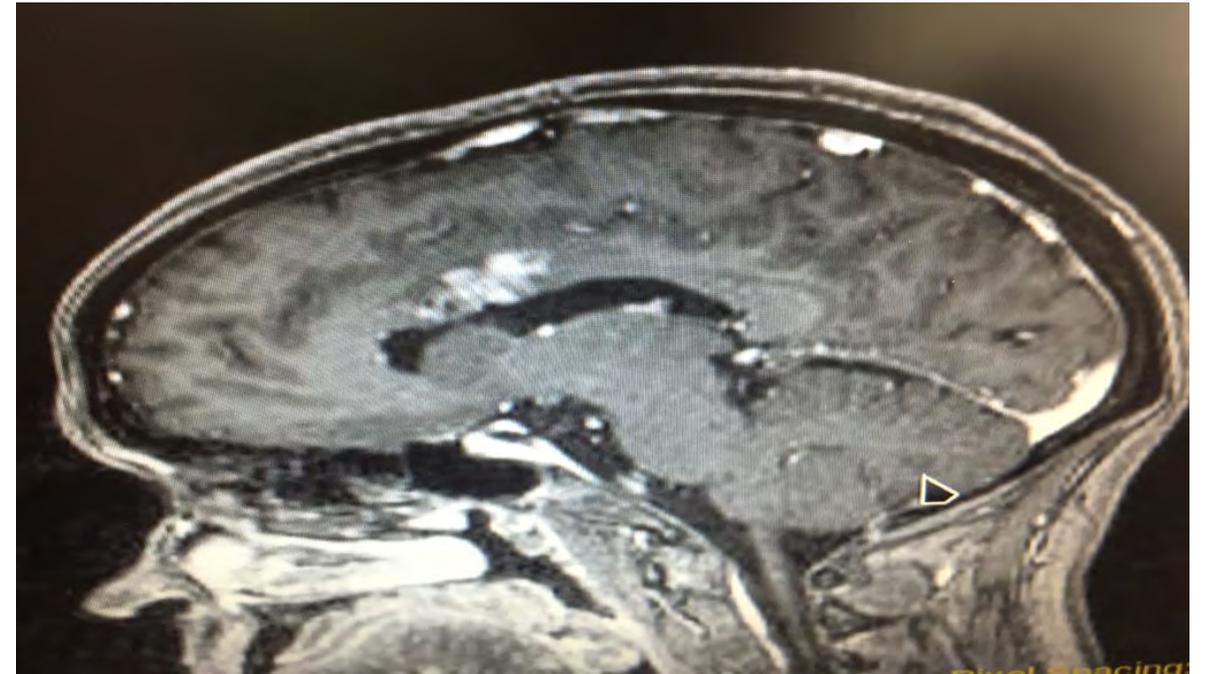
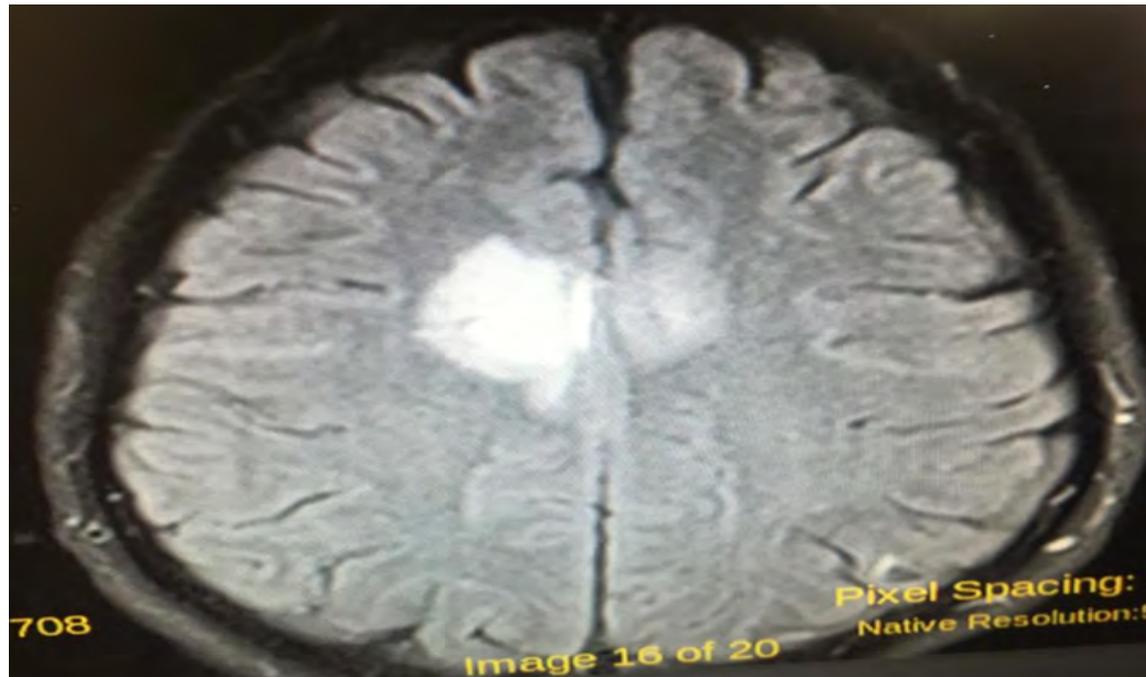
- Comúnmente cuadro confusional, cognitivo con cambios de comportamiento
- Síntomas de hipertensión intracraneana
- Convulsiones infrecuentes
- Clínica mas insidiosa que la de la toxoplasmosis



# ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

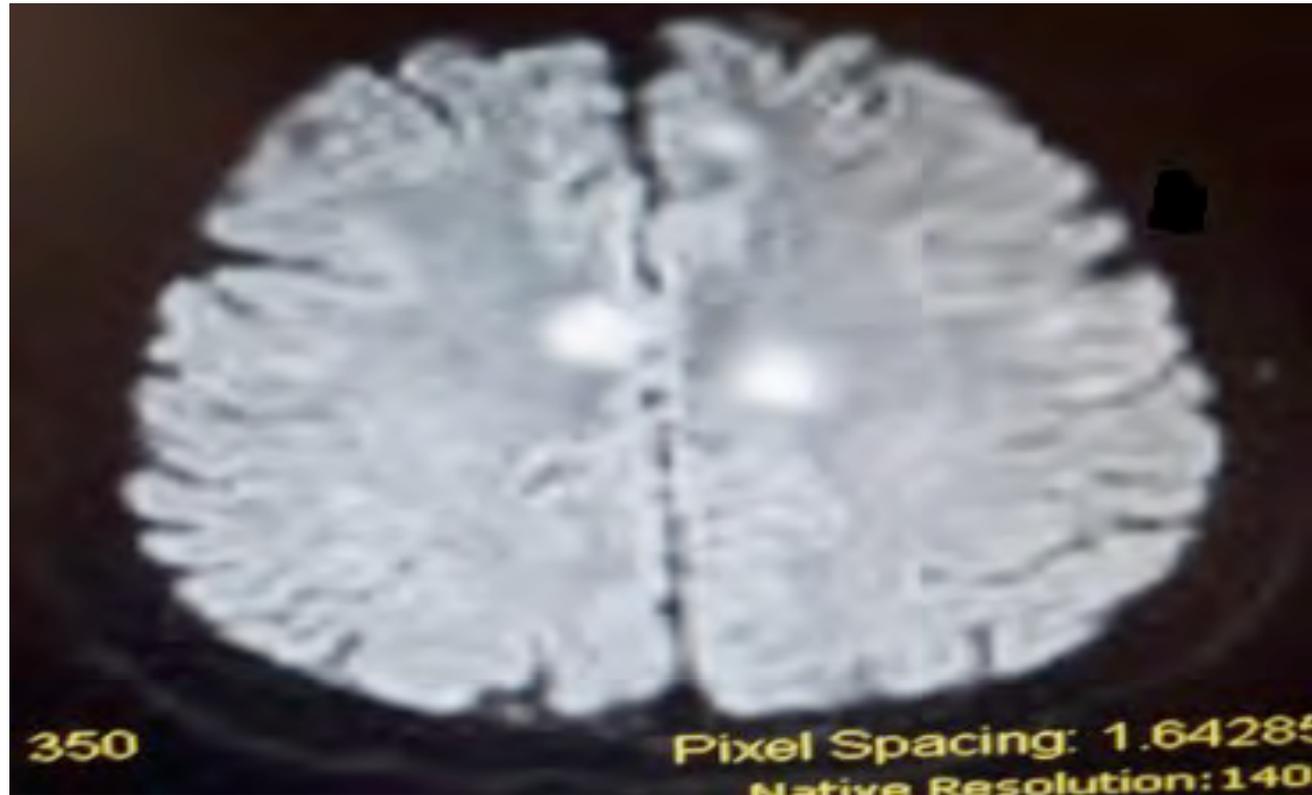


# ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

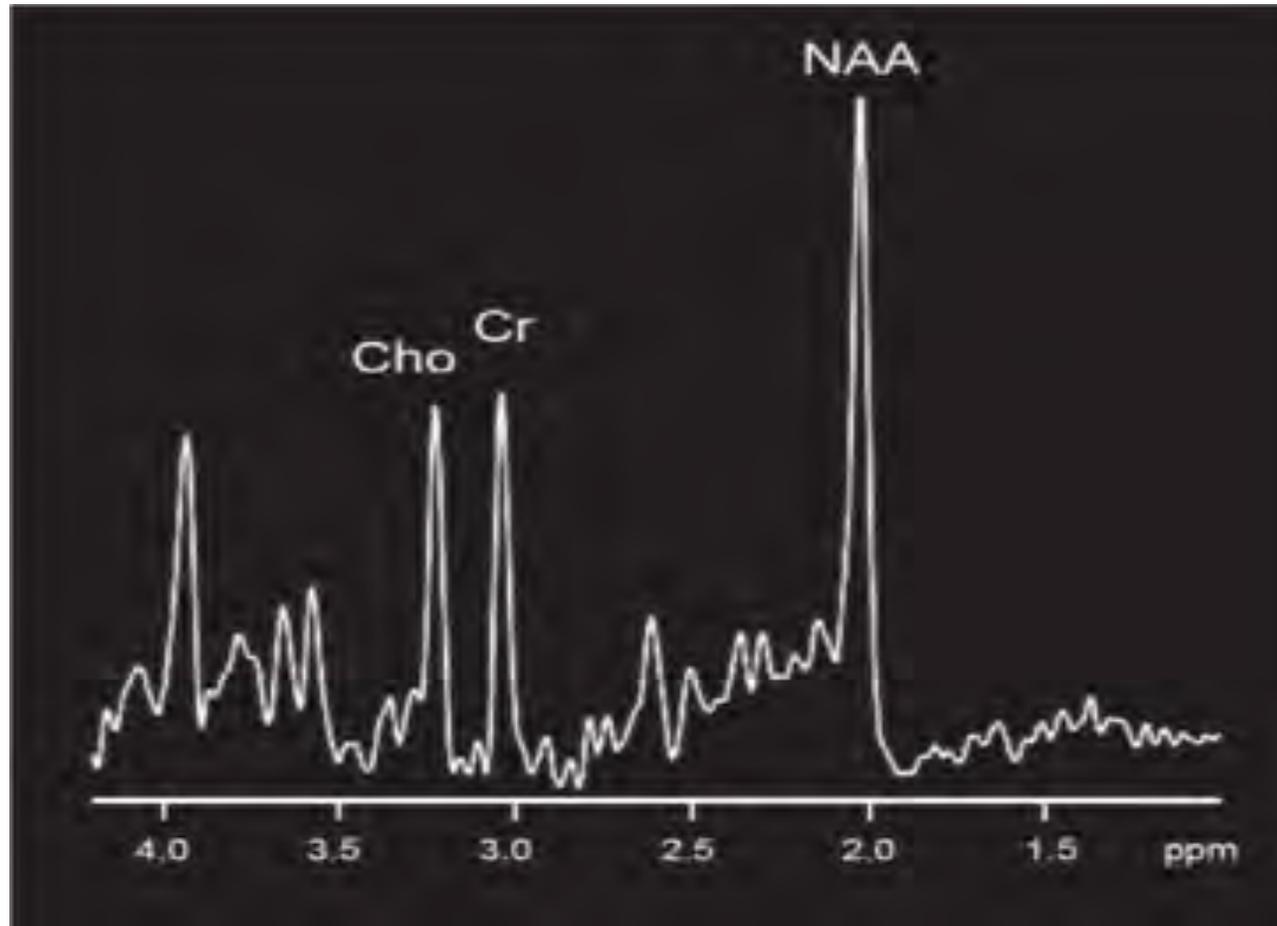


# ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

## RMN difusión



# ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS



# ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

- **LCR:** leve pleocitosis linfocítica y leve elevación de proteínas
- **PCR** para EBV altamente sugestiva en el contexto
- **Citología** con baja sensibilidad
- **Biopsia** necesaria para el diagnóstico definitivo. Considerarla tempranamente

Importante evitar corticoides antes de biopsia

La biopsia generalmente se hace después de un trial de tratamiento para toxoplasmosis



# DIAGNOSTICO

- Se sospecha especialmente cuando las lesiones no mejoran con tratamiento empírico para toxoplasmosis
- La mayoría de pacientes se dx por biopsia
- Considerar la triada:
  1. Imagen con difusión y espectroscopia compatibles
  2. PCR en LCR positiva para EBV
  3. No respuesta al tratamiento 2 a 3 semanas para toxoplasmosis



# ESTADIAJE

- Si diagnóstico confirmado con biopsia no es necesario
- Dentro de SNC puede diseminarse a:
  - Meninges
  - Ojo
  - Medula espinal (la localización mas infrecuente)



# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

## Si CD4 menor a 100 cel/ul

- Toxoplasmosis (Masa solitaria es usualmente linfoma primario)
- CMV
- Tuberculoma

## Si CD4 mayor a 500 cel/ul

- Glioma de alto grado
- Enfermedad metastásica
- Absceso intracraneal



# TRATAMIENTO

- Rol importante del tratamiento empírico para toxoplasmosis
- Evitar este tratamiento en pacientes con lesiones solitarias mayores a 4 cm



# TRATAMIENTO

## Falso o verdadero?

1. Debe retrasarse la TARV por riesgo de SIRI
2. Debe iniciarse ganciclovir para el tratamiento del EBV



# Ganciclovir Is Associated with Low or Undetectable Epstein-Barr Virus DNA Load in Cerebrospinal Fluid of Patients with HIV-Related Primary Central Nervous System Lymphoma

Simona Bassolaseo,<sup>1</sup> Kerstin I. Falk,<sup>2,4</sup> Maurilio Ponzone,<sup>2</sup> Norberto Ceserani,<sup>1</sup> Fulvio Crippa,<sup>3</sup> Adriano Lazzarin,<sup>1</sup> Annika Linde,<sup>2,4</sup> and Paola Cinque<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Infectious Diseases and <sup>2</sup>Department of Pathology, San Raffaele Hospital, Milan, Italy; and <sup>3</sup>Department of Virology, Swedish Institute for Infectious Disease Control, and <sup>4</sup>Microbiology and Tumor Biology Center, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

**Background.** Epstein-Barr virus (EBV) is pathogenically linked to human immunodeficiency virus (HIV)-related primary central nervous system lymphoma (PCNSL) and is found in virtually all HIV-related PCNSL cases. The objective of this study was to assess the effect of ganciclovir on EBV DNA replication in patients with HIV-related PCNSL.

**Patients and methods.** EBV DNA was measured by real-time polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid and plasma samples from 25 patients with HIV-related PCNSL. Eight of these patients were receiving ganciclovir for concurrent cytomegalovirus infections.

**Results.** EBV DNA was detected in cerebrospinal fluid samples obtained from 15 (88%) of 17 ganciclovir-untreated patients and 4 (50%) of 8 ganciclovir-treated patients ( $P = .028$ ). EBV DNA load was significantly lower for treated patients, compared with untreated patients (median value, 2.15 vs. 4.16 log copies/mL;  $P = .001$ ). Analysis of sequential cerebrospinal fluid samples from 7 patients showed that EBV DNA decreased in samples

# TRATAMIENTO

## Terapia de primera línea:

- Metotrexato IV 3 a 8 g/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, 6 a 8 dosis
- Rol del rituximab poco claro

## Si paciente no elegible para metotrexato:

- Considerar rituximab o temozolamida
- Considerar radioterapia total del cerebro

Cuidado paliativo



# SEGUIMIENTO

- Evaluación de respuesta cada 2 a 3 ciclos de metotrexato con RMN

## **Después de completar tratamiento:**

- RMN cada 3 meses en el primer año y cada 4 meses durante el segundo año

**Y si la enfermedad recurre?**



# PRONOSTICO

- Ha mejorado con los nuevos tratamientos antiretrovirales
- 1 mes de sobrevida sin tratamiento
- 2 a 5 meses de sobrevida con protocolo de radioterapia



# Neuro-Oncology

19(1), 99–108, 2017 | doi:10.1093/neuonc/now155 | Advance Access date 30 August 2016

## Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma

Neel K. Gupta, Amber Nolan, Antonio Omuro, Erin G. Reid, Chia-Ching Wang, Gabriel Mannis, Michael Jaglal, Julio C. Chavez, Paul G. Rubinstein, Ann Griffin, Donald I. Abrams, Jimmy Hwang, Lawrence D. Kaplan, Judith A. Luce, Paul Volberding, Patrick A. Treseler, and James L. Rubenstein

### Abstract

**Background.** The optimal therapeutic approach for patients with AIDS-related primary central nervous system lymphoma (AR-PCNSL) remains undefined. While its incidence declined substantially with combination antiretroviral therapy (cART), AR-PCNSL remains a highly aggressive neoplasm for which whole brain radiotherapy (WBRT) is considered a standard first-line intervention.

**Methods.** To identify therapy-related factors associated with favorable survival, we first retrospectively analyzed outcomes of AR-PCNSL patients treated at San Francisco General Hospital, a public hospital with a long history of dedicated care for patients with HIV and AIDS-related malignancies. Results were validated in a retrospective, multicenter analysis that evaluated all newly diagnosed patients with AR-PCNSL treated with cART plus high-dose methotrexate (HD-MTX).

**Results.** We provide evidence that CD4+ reconstitution with cART administered during HD-MTX correlates with long-term survival among patients with CD4 <100. This was confirmed in a multicenter analysis which demonstrated that integration of cART regimens with HD-MTX was generally well tolerated and resulted in longer progression-free survival than other treatments. No profound differences in immunophenotype were identified in an analysis of AR-PCNSL tumors that arose in the pre- versus post-cART eras. However, we detected evidence for a demographic shift, as the proportion of minority patients with AR-PCNSL increased since advent of cART.

**Conclusion.** Long-term disease-free survival can be achieved in AR-PCNSL, even among those with histories of opportunistic infections, limited access to health care, and medical non-adherence. Given this, as well as the long-term toxicities of WBRT, we recommend that integration of cART plus first-line HD-MTX be considered for all patients with AR-PCNSL.



# CONCLUSIONES

- FALSO O VERDADERO?
  1. Es una enfermedad con alto riesgo de diseminación sistémica
  2. A diferencia del paciente inmunocompetente, es mas común que se presente como una lesión solitaria
  3. Frecuentemente las lesiones realzan homogéneamente con contraste



# CONCLUSIONES

- F O V
4. La radioterapia es el tratamiento de elección
  5. La patogenia esta fuertemente ligada al EBV
  6. El rituximab es el tratamiento de elección





A que periodo del arte corresponde la pintura

- a. Barroco
- b. Cubismo
- c. Surrealismo
- d. Impresionismo
- e. Postimpresionismo

