

Informe de un caso interesante

Linfoma primario del cuarto ventrículo en una niña

Dr. José Raúl Avilez-Rivera,* Dr. Gilberto Gómez-Garza,** Dr. Pedro Mario Pasquel-García,*** Dr. Alfonso Marhx-Bracho,**** Dr. Rocío Cárdenas-Cardós, ***** Dra. Sara A. Solórzano-Morales**¹

RESUMEN

Presentamos el caso de una niña de diez años previamente sana. Fue traída de urgencia por presentar vómitos de contenido gastroalimentario de 20 días de evolución, acompañados de cefalea diaria, sin relación con actividad física. A su ingreso presenta marcha atáxica, debilidad muscular y lateralización derecha. Una tomografía computada (TAC) de cráneo mostró una masa que ocupaba el cuarto ventrículo. Se hizo estudio de resonancia magnética cerebral para precisar las características de la masa así como su extensión antes del tratamiento quirúrgico. La paciente fue operada; se resecó el 90% del tumor. El estudio histopatológico reveló un linfoma difuso de células grandes B. Actualmente la paciente recibe primer protocolo de quimioterapia.

Palabras clave: Linfoma, Linfoma primario del sistema nervioso central, cuarto ventrículo.

ABSTRACT

We report a 10-year old previously healthy girl, who was brought to the Emergency Room because of gastric-content vomit, accompanied by daily headache not associated with physical activity. Her gait was ataxic; there was muscle weakness and right-sided lateralization. A cranial computed tomography showed a mass in the fourth ventricle. A brain magnetic resonance was performed to obtain information on the characteristics and size of the mass prior to surgical treatment. The patient was operated; 90% of the tumor was removed. Histopathologically the tumor was reported a diffuse B-cell lymphoma. The patient is currently under a chemotherapy protocol.

Keywords: Lymphoma, Primary lymphoma of the central nervous system, fourth ventricle.

Los linfomas primarios intracerebrales son muy raros; representan menos del 1% del total de tumores primarios del sistema nervioso central. Son linfomas no Hodgkin, la mayoría provie-

ne de las células B; 13 a 25 % se localizan en la región infratentorial y usualmente involucran al cerebelo y el tallo cerebral.⁵

El grupo colaborativo internacional del linfoma primario del sistema nervioso central (IPCG por sus siglas en inglés) señaló que solamente nueve de 596 casos de linfoma del sistema nervioso central registrados en Japón entre 1969-1990 se vieron en niños. En Norteamérica se estima que se ven 15 a 20 casos por año en jóvenes menores de 19 años. Los pacientes con alteraciones congénitas o adquiridas tienen un mayor riesgo de presentar linfoma primario del sistema nervioso central; sin embargo, más de 50 casos pediátricos descritos en la última década ocurrieron en pacientes inmunocompetentes.¹¹

No se sabe cómo se desarrolla el linfoma primario en el sistema nervioso central. Los signos y síntomas que causa reflejan la localización neuroanatómica de la lesión, que puede ser en cuatro diferentes áreas anatómicas tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeficientes:

1. Solitario o múltiple, masa intracraneal discreta o difusa.

* Residente de Radiología Pediátrica.

** Departamento de Radiología.

*** Departamento de Patología.

**** Departamento de Neurocirugía.

***** Departamento de Oncología.

Instituto Nacional de Pediatría

¹ Los autores agradecemos a la Dra. Solórzano-Morales su colaboración en la revisión de las imágenes.

Correspondencia: Dr. José Raúl Avilez-Rivera. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México D.F. 04530 Tel: 10 84 09 00 ext. 1238-1240. Cel. 55 14 85 25 12 Correo electrónico: draviles8@yahoo.com
Recibido: septiembre, 2011. Aceptado: noviembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Avilez-Rivera JR, Gómez-Garza G, Pasquel-García PM, Marhx-Bracho A y col. Linfoma primario del cuarto ventrículo en una niña. Acta Pediatr Mex 2012;33(1):52-57.

2. Lesión leptomeningea.
3. Linfoma ocular con o sin otras lesiones.
4. Lesiones en medula espinal (muy raras).

En pacientes inmunocompetentes las formas de presentación más comunes son: déficit neurológico focal (56 a 70%); cambios de conducta (32 a 43%); signos y síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos y papiledema (32 a 33%); convulsiones (11 a 14%). El periodo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central es tres meses en pacientes inmunocompetentes y dos meses en pacientes con alguna inmunodeficiencia.⁸

El linfoma pediátrico del sistema nervioso central puede ser una masa solitaria o un tumor multifocal. La localización más frecuente es en los lóbulos parietal y frontal, cerebelo, tallo pituitario e hipotálamo. La tomografía computada con contraste usualmente muestra un patrón heterogéneo, marcado edema y un acentuado efecto de masa, con un patrón de realce en anillo periférico. Ocasionalmente se observa predominio de participación leptmeníngea sin evidencia de masa intracraneal.¹⁰

El linfoma primario y el secundario del sistema nervioso central son morfológicamente indistinguibles por tomografía computada o por resonancia magnética. En la TAC se observa una lesión iso o hiperdensa con respecto a la sustancia gris, con poco efecto de masa, las calcificaciones son un hallazgo muy raro. En estos estudios de imagen se observa realce cuando se administra medio de contraste. La mayoría de los casos muestra realce homogéneo y denso; la frecuencia del realce en anillo es rara en pacientes inmunocompetentes antes del tratamiento. Este patrón de realce es más común en la fosa posterior y en pacientes inmunocomprometidos. Con resonancia magnética, la mayoría de las lesiones son hipointensas en la secuencia T1, iso o hiperintensas en la secuencia T2 y el realce después de la administración de medio de contraste varía de moderado a intenso.⁶⁻⁸

Debido a lo infrecuente de la enfermedad y a la falta de grandes series de estudios prospectivos, aun no ha sido determinada la terapia más apropiada para el linfoma primario del sistema nervioso central. Hay informes esporádicos de casos que muestran resultados con el uso de quimioterapia solamente. Las grandes series de casos de linfomas primarios del sistema nervioso central sugieren que la mayoría de los niños podrían lograr remisión con regímenes basados en quimioterapia sin radioterapia de

todo el cerebro; sin embargo, este estudio estuvo limitado por el poco número de pacientes¹², por su naturaleza retrospectiva, por la heterogeneidad de los pacientes (un tercio eran inmunodeficientes) y por los regímenes individualizados de tratamiento.¹¹

Debido a que la supervivencia general postoperatoria exclusivamente es sólo de tres a cinco meses. Su utilidad está limitada a la toma de biopsia. La resección completa ha demostrado que empeora el déficit neurológico sin incrementar la sobrevida. Por lo tanto el enfoque recomendado para el diagnóstico es el análisis del líquido cefalorraquídeo cuando no haya contraindicación para realizarlo, seguido por una biopsia por estereotaxia si los datos del líquido cefalorraquídeo son negativos.¹⁰

INFORME DEL CASO

Niña de diez años de edad previamente sana, sin antecedentes de importancia. Su padecimiento actual se inició 15 días antes de su ingreso al Instituto Nacional de Pediatría debido a que sufría cefalea, vómitos y mareos.

Al ingreso al Servicio de Urgencias la paciente tenía marcha atáxica, debilidad muscular y lateralización derecha. Se realizó una tomografía axial computada (TAC) de cráneo que mostró una masa en el cuarto ventrículo; estaba bien delimitada, hiperdensa en la fase simple, y reveló mínimo reforzamiento después de administrar medio de contraste; tenía discreto edema perilesional. (Figura 1)

Una resonancia magnética cerebral mostró las características y el tamaño de la lesión; era una lesión lobulada más o menos homogénea en el cuarto ventrículo, que moldeaba el parénquima cerebeloso circundante y de una

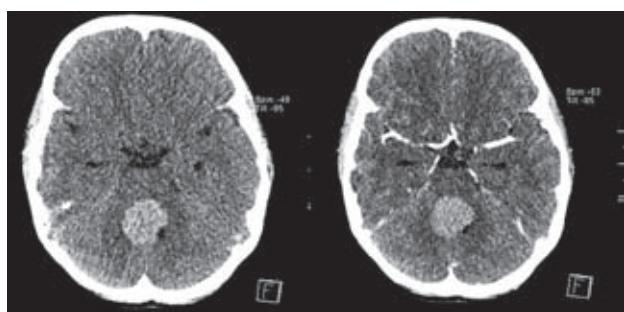


Figura 1. Tomografía axial computada. **A.** simple y **B.** contrastada. Se observa una lesión en el interior del cuarto ventrículo, homogénea, hiperdensa, de contornos regulares, que realza de forma leve con el contraste.

porción posterior del puente. Da la impresión que depende de la porción inferior del vermix cerebeloso; mide 24 x 25 x 32 mm. Se produce reforzamiento intenso más o menos homogéneo después de la administración de gadolinio. No aumenta el volumen de perfusión al interior de la lesión cuando se compara con el parénquima cerebeloso de aspecto sano. La espectroscopía univoxel en el centro de la lesión muestra disminución del NAA (n-acetil aspartato) y creatina, con aumento considerable en el nivel máximo de colina. La lesión presenta restricción a la difusión, con disminución en el ADC (secuencia de RM). (Figuras 2, 3 y 4)

El hemocultivo y un cultivo de líquido cefalorraquídeo, así como estudio de HIV 1-2 fueron negativos. Una biopsia de medula ósea fue negativa para infiltración neoplásica.

Fue operada mediante craniectomía suboccipital. Se hallaron dos zonas de adherencias, una a la parte posterior del cuarto ventrículo. Se reseco el 90% del tumor. (Figura 5)

El Departamento de Patología informó que el tumor era una neoplasia compuesta por células de mediano tamaño, ovoides o poligonales, escaso citoplasma, núcleo central, con cromatina densa y nucléolo poco visible. La

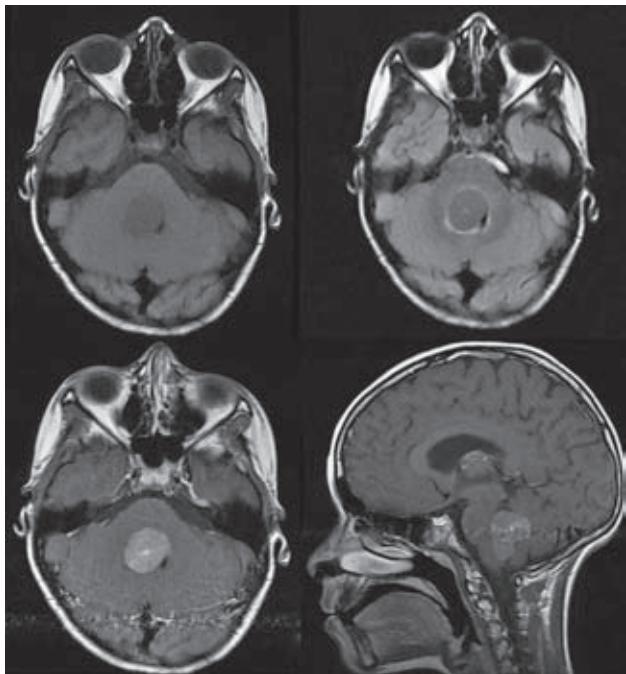


Figura 2. A. T1 axial simple. B. T2 FLAIR axial. C. T1 axial con contraste. D. T1 sagital con contraste. Lesión intraventricular isointensa que condiciona obliteración parcial de la luz del cuarto ventrículo, así como compresión del puente y bulbo raquídeo, con realce de forma homogénea posterior a la administración del contraste.

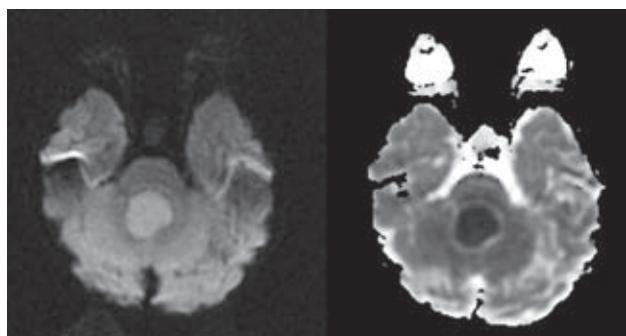


Figura 3. A. Difusión. B. Mapa de ADC. La lesión presenta restricción a la difusión.

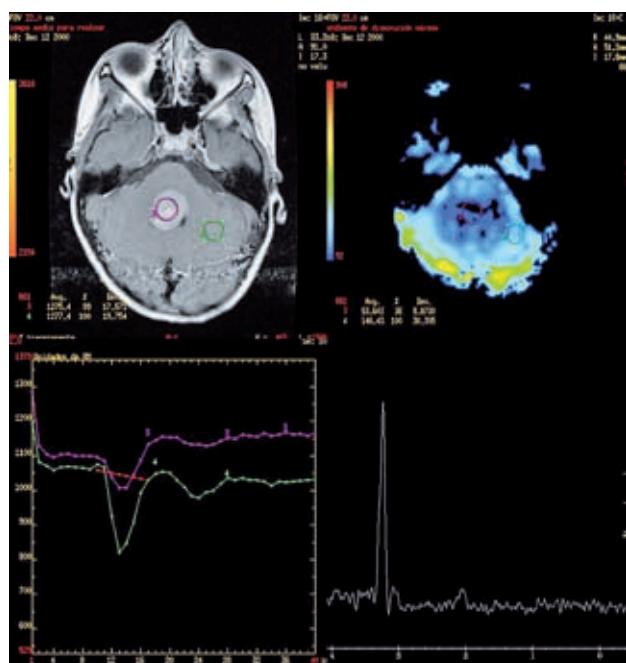


Figura 4. Perfusión y espectroscopía univoxel. La lesión no presenta aumento en la perfusión en relación al parénquima cerebeloso sano. La espectroscopía univoxel en el centro de la lesión muestra disminución del NAA y creatina, con gran aumento de colina.

inmunohistoquímica resultó CD15: (+), CD 20: (+), CD 45 (+), CD3: (-), TdT: (-), enolasa: (-), sinaptofisina (-), LMP: (-). Se concluyó que era un linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. (Figuras 6 y 7)

La paciente fue tratada en el Servicio de Oncología, donde se ha visto que los linfomas de estirpe B responden a la quimioterapia con dosis altas de metotrexate, sin necesidad de radiación cerebral total, como lo ha demostrado el Grupo de Fab con el protocolo de tratamiento LMB-96 con sobrevida de hasta 70%.

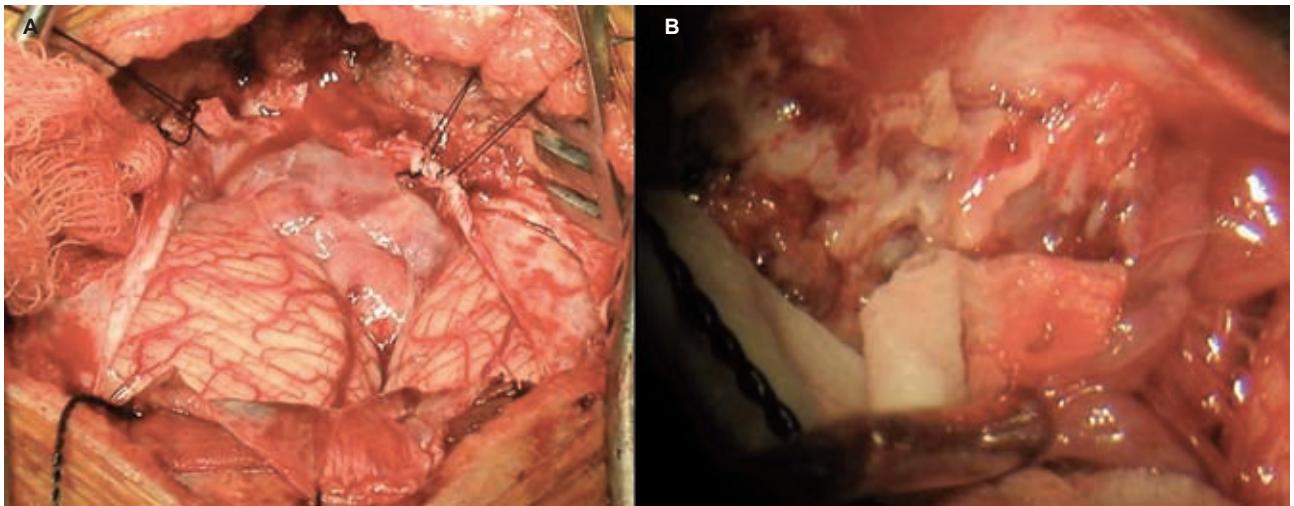


Figura 5. A. Vista del abordaje quirúrgico telo-velar donde se observa la porción externa del tumor. B. Vista neuroquirúrgica de la lesión con infiltración del piso del cuarto ventrículo.

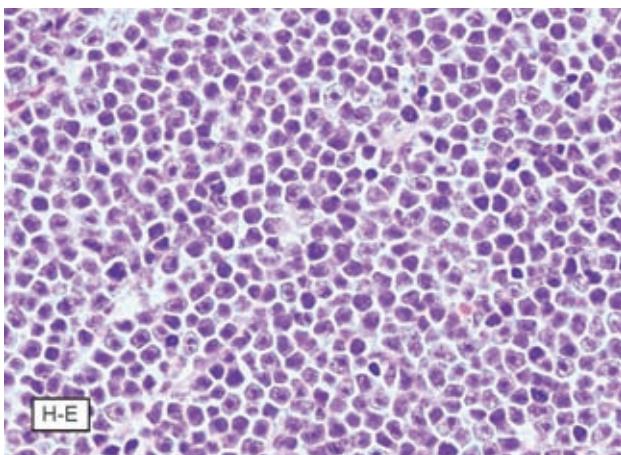


Figura 6. Tinción de Hematoxilina-Eosina. Se observa una neoplasia de células medianas y grandes, uniformes en su disposición y con ocasionales nucléolos prominentes.

Actualmente la paciente recibe terapia intratecal con metotrexate, hidrocortisona y Ara C. Al mismo tiempo recibe ciclofosfamida y vincristina y no ha tenido complicaciones.

ANALISIS

El linfoma primario del sistema nervioso central representa de 0.7-1.7% de todos los linfomas y es más frecuente en pacientes immunocompetentes.⁵ Es una enfermedad infrecuente, especialmente en niños. Aproximadamente 75% de

los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central son inmunocomprometidos, pero también se puede desarrollar en pacientes con sistema inmune intacto. Usualmente su origen es de células B.⁴ Nuestra paciente no tenía antecedentes patológicos de interés y los exámenes realizados descartaron un compromiso inmunológico. Los signos y síntomas iniciales son diversos: convulsiones, cefalea, y disfunción neurológica focal. Sin embargo, la única manifestación puede ser cambios de conducta sutiles.⁸ Este caso únicamente tuvo vómitos acompañados de cefalea diaria, además de los problemas neurológicos.

El linfoma primario del sistema nervioso central es un linfoma no Hodgkin extranodal que se origina del neuroaxis. Representa el 3 a 4% de todas las neoplasias primarias del cerebro y se localiza sobre todo en las regiones profundas supratentoriales.⁸ El linfoma primario solitario rara vez involucra las cavidades ventriculares. Sólo se han descrito siete casos: dos casos en los ventrículos laterales, dos en el tercer ventrículo y tres en el cuarto ventrículo, un adulto y dos niños. En todos, la forma de presentación clínica fue inespecífica, con cefalea, déficit neurológico focal o deterioro neurológico global. El primer caso pediátrico de linfoma solitario primario del cuarto ventrículo fue publicado en 1977, en una paciente de 17 años con datos clínicos de meningitis que inicio cuando recibía quimioterapia antituberculosa. En su curso clínico, se encontraron células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo. El estudio neuroradiológico no dio el diagnóstico

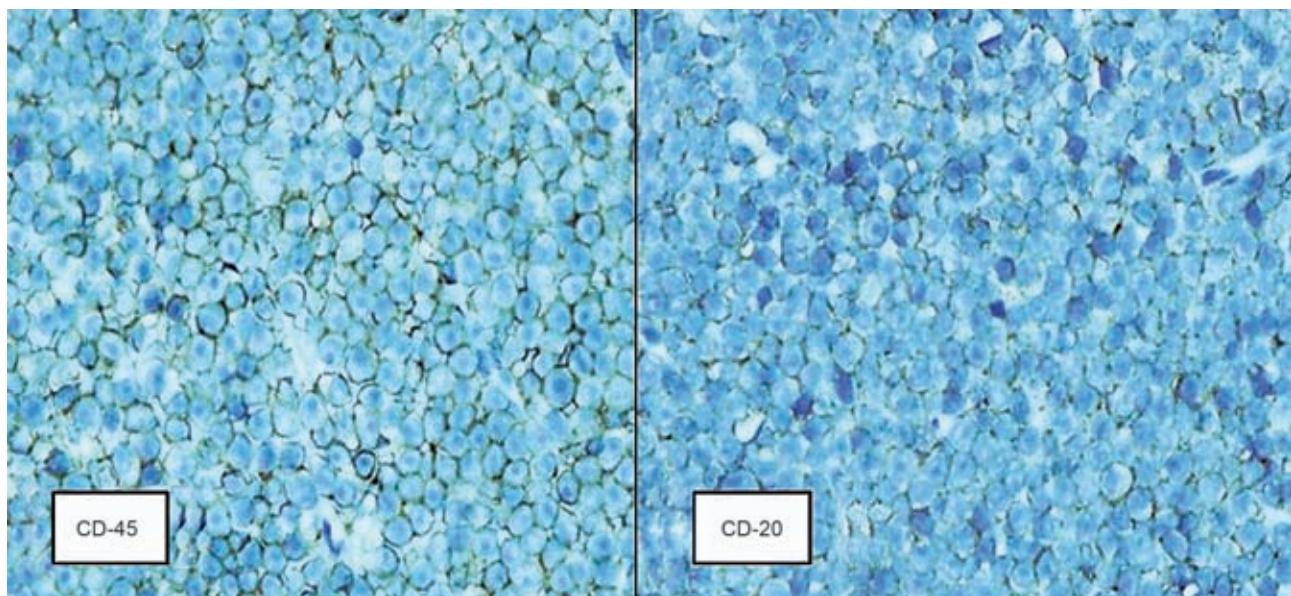


Figura 7. La inmunohistoquímica es positiva en patrón de membrana para antígeno leucocitario común (CD 45) y células B (CD 20).

y el tumor se halló en el examen postmorten.⁵ El segundo caso pediátrico fue descrito en 2001 y fue el primero en contar con estudio de resonancia magnética; sin embargo, al igual que en nuestro caso el diagnóstico definitivo no se hizo antes de la cirugía.

El clásico linfoma primario cerebral en pacientes con inmunidad normal es una masa solitaria con realce homogéneo. El patrón de realce difiere entre los inmunocompetentes y los inmunocomprometidos. En los inmunocompetentes la TAC con contraste muestra una lesión hiperdensa de localización hemisférica central, a menudo desplaza o cruza la línea media. La hemorragia dentro del tumor es rara, es más común en el linfoma asociado a SIDA. Los datos clásicos son de una lesión que ocupa espacio, que tiene efecto de masa y edema vasogénico rodeando la lesión; estos hallazgos se presentan en más de la mitad de los pacientes.⁸ En nuestra paciente, la TAC mostró una lesión ocupante en el cuarto ventrículo, hiperdensa en la fase simple, con mínimo reforzamiento con la administración de medio de contraste; tenía discreto edema perilesional. En la literatura consultada no hallamos descripciones con resonancia magnética de los casos de linfoma publicados, por lo cual hacemos hincapié en mostrar los hallazgos de nuestro caso; tenía una lesión lobulada más o menos homogénea, con reforzamiento intenso después de la administración de gadolinio. No

aumentó el volumen de perfusión al interior de la lesión cuando se comparó con el parénquima cerebeloso de aspecto sano. La espectroscopía univoxel en el centro de la lesión mostró disminución del NAA y de la creatina, con gran elevación en el nivel máximo de colina. La lesión mostró restricción a la difusión, con disminución del ADC.

Debido a que el linfoma es un tumor con infiltración difusa, su resección quirúrgica no es un tratamiento eficaz, pero la enfermedad puede ser controlada con quimioterapia o radioterapia. Cuando se sospecha un linfoma, únicamente la biopsia confirma el diagnóstico⁵. En nuestra paciente se resecó el 90% del tumor; el material obtenido se envió a estudio histopatológico para el diagnóstico. Actualmente la paciente recibe terapia intratecal con metotrexate, hidrocortisona y Ara C. Simultáneamente se le administra quimioterapia con ciclofosfamida y vincristina. No ha tenido complicaciones.

CONCLUSIONES

El linfoma primario del sistema nervioso central representa un reto diagnóstico clínico, imagenológico y quirúrgico ya que debido a su infrecuencia hay el riesgo de no tomarlo en cuenta, menos cuando se trata de una paciente inmunocompetente con una lesión en el cuarto ventrículo.

Se ha observado en los últimos años que el linfoma primario del sistema nervioso central ha aumentado tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes, lo cual obliga a que forme parte de las posibilidades diagnósticas.

La presentación clínica de los pacientes es muy inespecífica y diversa, se puede manifestar con vómitos, cefaleas e incluso leves cambios conductuales. El diagnóstico en definitiva lo establece el estudio histopatológico. Sin embargo, debe existir un alto índice de sospecha para agotar las posibilidades diagnósticas. La TAC es muy útil para un primer abordaje de una masa ocupante intracerebral, pero antes de optar por un abordaje quirúrgico se debe realizar una resonancia magnética, estudio que proporciona valiosos informes como ubicación anatómica exacta, características y el grado de avance del tumor, lo cual permite establecer una diferenciación diagnóstica.

Un estudio valioso para establecer el diagnóstico es el análisis del líquido cefalorraquídeo; si es negativo, se debe realizar una biopsia por estereotaxia. Una vez que se obtiene al diagnóstico histopatológico, se debe establecer un esquema quimioterapéutico con dosis altas de metotrexate. No es necesaria la radiación cerebral total.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barkovich J. Diagnostic Imaging Pediatric Neuroradiology. Salt Lake City Utah: Amirsys; 2007.
2. Donnelly L. Diagnostic Imaging Pediatrics. Salt Lake City Utah: Amirsys; 2005.
3. Grossman and Youssem. Neuroradiología. Madrid España: Edit Marban; 2007.
4. Al-Ghamdi H. Primary T-Cell lymphoma of the brain in children. A case report. Division of pediatric hematology oncology, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia 2000.
5. Haegelen C. Primary isolated lymphoma of the fourth ventricle: case report. J Neuro-Oncol 2001;51:129-31.
6. Jing-Qi Zhu. Multiple calcified primary central nervous system lymphoma with immunodeficiency in a child. World J Pediatr 2011;7(3):277-9.
7. Koeller KK. Medulloblastoma a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. RSNA RadioGraphics 2003.
8. Aavari SS, Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Mahvelati F, Khatami AR, Gharib A, et al. Case report primary central nervous system lymphoma. Iran J Child Neurology 2009;6:45-50.
9. Levy AD. Radiologic Pathology, Neuroradiology and Pediatric. Washington D.C: 2006.
10. Oussama A. Primary central nervous system lymphoma in children. Am Assoc Neurol Surg 2006;17:346-52.
11. Oussama A. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: A descriptive analysis from international primary CNS lymphoma collaborative group (IPCG). Clin Cancer Res 2011;21:1-12.
12. Osborn AG. Diagnostic imaging brain. Salt Lake City Utah: Amirsys; 2004.
13. Porto L. Central nervous system lymphoma in children. Pediatr Hematol Oncol 2005;22:235-46.
14. Toma P. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. RSNA RadioGraphics 2007;5:1335-54.
15. Weissleder R. Primer of diagnostic imaging. Massachusetts: Mosby; 2003.