

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 4

Vasculitis, enfermedades genéticas y tumores

Lección 15

Linfoma primario del sistema nervioso central y otras neoplasias

Dras. María Luisa Martínez Ginés, Ana Gómez Roldós

Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

1. Linfoma primario del sistema nervioso central

1.1. Características generales

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un subtipo raro pero agresivo de linfoma extraganglionar no Hodgkin (LNH), que representa hasta el 1% de los LNH y aproximadamente el 4% de todos los tumores cerebrales primarios, con una incidencia de 0,4 a 0,5 por 100.000, con aproximadamente 1.500 casos nuevos al año, con una media de edad de 65 años en el momento del diagnóstico⁽¹⁾. Desde el año 2000, ha habido un aumento en la incidencia general del LPSNC, especialmente en los ancianos⁽²⁻⁵⁾.

Es una enfermedad multicompartimental que afecta a todos los aspectos del sistema nervioso central (SNC), incluidos el cerebro, los ojos, la médula espinal y las leptomeninges, en ausencia de LNH sistémico. El 90% de los casos de LPSNC son linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), con un porcentaje más pequeño que representa el linfoma de células T, el linfoma de Burkitt o el linfoma de bajo grado pobremente caracterizado⁽⁶⁾. A pesar de los esfuerzos para prolongar la supervivencia y reducir la neurotoxicidad de la terapia, menos del 50% de los pacientes lograrán una remisión duradera y la mitigación de los efectos tardíos del tratamiento, que sigue siendo una preocupación primordial.

1.2. Epidemiología y factores de riesgo

Históricamente, el principal factor de riesgo para el desarrollo de LPSNC ha sido la inmunodeficiencia adquirida o congénita. Durante el periodo pico del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el sida en las décadas de 1980 y 1990, la incidencia máxima de LPSNC se atribuyó principalmente al aumento de esta entre los hombres, de 20 a 64 años⁽⁵⁻⁷⁾. Otros estados inmunodeficientes que predisponen al LPSNC incluyen los siguientes: inmunosupresión iatrogénica y síndromes inmunodeficientes congénitos, como ataxia-telangiectasia e inmunodeficiencias combinadas graves, que confieren un riesgo del 4% de desarrollar LPSNC. Los pacientes con enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la sarcoidosis y otras enfermedades vasculíticas desarrollan LPSNC como consecuencia de los tratamientos modificadores de la enfermedad o de la enfermedad subyacente en sí.

En comparación con los pacientes inmunodeficientes, la incidencia de LPSNC en la población inmunocompetente ha aumentado lentamente y los pacientes de edad avanzada (> 65 años) explican en gran medida este aumento, probablemente relacionado con una reducción de la vigilancia inmunológica, en particular de los linfocitos T. La proliferación de linfocitos B producida por anomalías cromosómicas o por estimulación viral podría desarrollar una enfermedad monoclonal debido a la falta de actividad supresora de las células T. Esta proliferación se facilita particularmente en las áreas extraganglionares, que tienen características inmunológicas únicas, como el SNC^(2,3).

1.3. Patología y biología

La patogenia del LPSNC es poco conocida, particularmente en pacientes inmunocompetentes. Debido a que el SNC carece de células B, se desconoce el sitio de transformación maligna, ya sea dentro del SNC y sus linfocitos o en linfocitos sistémicos con propensión a la diseminación del SNC mediada por quimiocinas y moléculas de adhesión celular como MUM1, CXCL13 y CHI3L1⁽²⁾. La migración linfocítica dentro del tejido nervioso depende de una interacción selectiva de las moléculas linfocíticas de adhesión con el endotelio vascular del SNC^(8,9). Estas interacciones explicarían, al menos parcialmente, la relación de los linfocitos neoplásicos con los vasos y su sucesiva localización en los espacios perivasculares, determinando la característica proliferación vasocéntrica del LPSNC. Además, las células neoplásicas tienden a permanecer dentro del SNC, con la consecuente incidencia extremadamente baja de diseminación sistémica. Las características histológicas típicas incluyen la citología centroblástica y el tropismo perivascular.

Los linfomas de células B (LDCB) expresan marcadores de células B como CD20, CD19 y CD79a, así como cadenas ligeras de inmunoglobulina de superficie monotípicas, y corresponden al subtipo LDCB de centro no germinal (no GCB) con un patrón CD10-BCL6 + IRF4/MUM1 +. El LPSNC suele mostrar una actividad proliferativa muy alta con índices Ki67 del 70 al 90%. Los casos raros de LPSNC corresponden a linfoma de Burkitt, linfoma de células B de bajo grado o linfoma de células T⁽²⁾.

Las investigaciones moleculares identifican una hipermutación somática aberrante en los genes *VH* y en los genes *PAX5*, *TTF*, *MYC* y *PIM1*, así como una alta frecuencia de mutaciones somáticas en genes implicados en vías importantes como el receptor de células B (CD79A), el receptor *toll-like* (MYD88) y la vía NF-kappaB (CARD11), lo que sugiere que su desregulación implica mecanismos impulsores en la tumorigénesis del LPSNC. Los genes involucrados más prominentes son *SPP1* y *MAG*. La alteración de la expresión del gen *SPP1* en el LPSNC está

involucrada en la actividad biológica, como el tropismo del SNC, la migración de células B, la proliferación y el comportamiento clínico agresivo, mientras que MAG puede ser una molécula de adhesión importante que contribuye a la invasión del cáncer perineural⁽²⁾.

Las alteraciones moleculares tienen implicaciones terapéuticas para el LPSNC; por ejemplo, ibrutinib, un inhibidor oral de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), que integra BCR y TLR, ha mostrado actividad en pacientes con LPSNC recidivante/recurrente. Más recientemente, la ganancia en el cromosoma 9p24.1, que incluye el locus para el ligando de muerte programada 1 y 2, se ha identificado que representa un mecanismo potencial para la evasión y la modulación inmune en el LPSNC⁽³⁾.

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico del LPSNC requiere un alto índice de sospecha, porque los síntomas de presentación pueden ser inespecíficos. Paralelamente a la historia clínica, el examen físico y el examen neurológico completos, el Grupo Colaborativo Internacional LPSNC (IPCG) ha desarrollado pautas para la evaluación de la extensión de la enfermedad, que incluyen imágenes, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), análisis de sangre, examen oftalmológico y examen testicular, principalmente para hombres mayores. El *gold standard* para el diagnóstico es por anatomía patológica (Tabla 1).

1.4.1. Presentación clínica

El diagnóstico del LPSNC a menudo se retrasa⁽¹⁰⁾. A diferencia del LNH sistémico, los pacientes con LPSNC por lo general no presentan síntomas B (sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso)⁽¹¹⁾. Los síntomas de presentación inicial del LPSNC están determinados y varían enormemente según el compartimento del SNC que está afectado por la enfermedad⁽³⁾. Los síntomas de presentación pueden incluir, a menudo, un inicio subagudo, deterioro cognitivo y/o cambios de personalidad (32-43%), déficits neurológicos focales y aumento de la presión intracraneal (dolor de cabeza, náuseas, vómitos, papiledema –32-33%–)⁽²⁾.



Examen físico
Evaluación de los ganglios linfáticos
Examen testicular
Examen neurológico completo
Estudios de laboratorio
Hemograma completo
Panel metabólico completo
Nivel de lactato deshidrogenasa
Test serológico del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Líquido cefalorraquídeo (recuento de células, proteínas, glucosa, citología)
Citometría de flujo
Reordenamiento del gen IgH

Adaptada de Chukwueke & Nayak, 2019

Evaluación de la médula ósea
Aspirado y biopsia de médula ósea
Pruebas oftalmológicas completas
Prueba con lámpara de hendidura
Imagen
Resonancia magnética (RM): cerebral y medular (si los síntomas clínicos)
Tomografía por emisión de positrones (PET)-tomografía axial computarizada (TAC): torácica, abdomen y pélvica
Ecografía testicular
Evaluaciones cognitivas/funcionales
Examen minimental (Mini-Mental State Examination –MMSE–)
Estado funcional de Karnofsky o Grupo de Oncología Oriental

Tabla 1. Diagnóstico de extensión de la enfermedad y evaluación de la comorbilidad para el tratamiento del linfoma primario del sistema nervioso central.

Debido a que la corteza cerebral tiende a no verse afectada por la enfermedad, con afectación en gran medida de la estructura subcortical y profunda, las convulsiones son menos frecuentes (10%), en comparación con otros tumores cerebrales primarios o metastásicos. Entre el 15 y el 25% de los pacientes con LPSNC desarrollarán manifestaciones oculares debido a una afectación de la retina, la coroides o el vítreo, caracterizadas por disminución de la agudeza visual, visión borrosa o moscas volantes; pueden estar aislados (10%) o coexistir con síntomas cerebrales (10-20%). Sin embargo, hasta la mitad de los pacientes con LPSNC y afectación ocular no presentan síntomas visuales.

El inicio insidioso y el diagnóstico tardío del linfoma intraocular son comunes⁽²⁾. El cordón torácico es un lugar típico de afectación espinal intramedular. Si hay diseminación del LCR con afectación parenquimatosa, los síntomas son típicos de la enfermedad leptomeníngea

en el contexto de otras neoplasias malignas⁽³⁾. En raras ocasiones, los pacientes pueden desarrollar neurolinfomatosis o afectación de los nervios periféricos o raíces nerviosas por células linfomatosas malignas⁽¹⁰⁾.

1.4.2. Neuroimagen

La resonancia magnética (RM) con gadolinio sigue siendo la principal prueba de imagen ante la sospecha de LPSNC para definir el sitio y la extensión de la enfermedad; si hay contraindicaciones para la RM, se puede obtener una tomografía computarizada (TC) con contraste, aunque existen limitaciones en cuanto a lo que se puede detectar en la TC. Sin embargo, aunque sugestivos, todos los hallazgos de la RM no son específicos. El aspecto característico del LPSNC en pacientes inmunocompetentes en la RM es una lesión isointensa a hipointensa en imágenes ponderadas en T1 con realce homogéneo de contraste de gadolinio (70%), típicamente de carácter solitario o lesiones múltiples (30%) con edema circundante, que involucra la sustancia blanca profunda y la ubicación periventricular^(12,13).

Hay algunos hallazgos de RM “menos típicos”, como masa intraventricular que emana del plexo coroideo, enfermedad leptomeníngea exclusiva o infiltración del *cavum* de Meckel. Las lesiones del LPSNC no se asocian típicamente con hemorragia, calcificaciones, necrosis o realce en anillo, con excepción de los pacientes inmunodeprimidos, donde es más común un patrón multifocal. Las secuencias de imágenes ponderadas por difusión también pueden demostrar un aumento de la celularidad caracterizada por hiperintensidad, con hipointensidad acompañante^(2,3). En general, los linfomas son lesiones muy celulares con células muy compactadas, que se traducen en imágenes de alta densidad en la TC, baja señal en las imágenes ponderadas en T2 y difusión restringida en las imágenes ponderadas por difusión (Figuras 1 y 2).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con gliomas de alto grado, toxoplasmosis u otras enfermedades infecciosas (especialmente en pacientes inmunodeprimidos), infarto subagudo y lesiones desmielinizantes tumefactivas⁽²⁾.

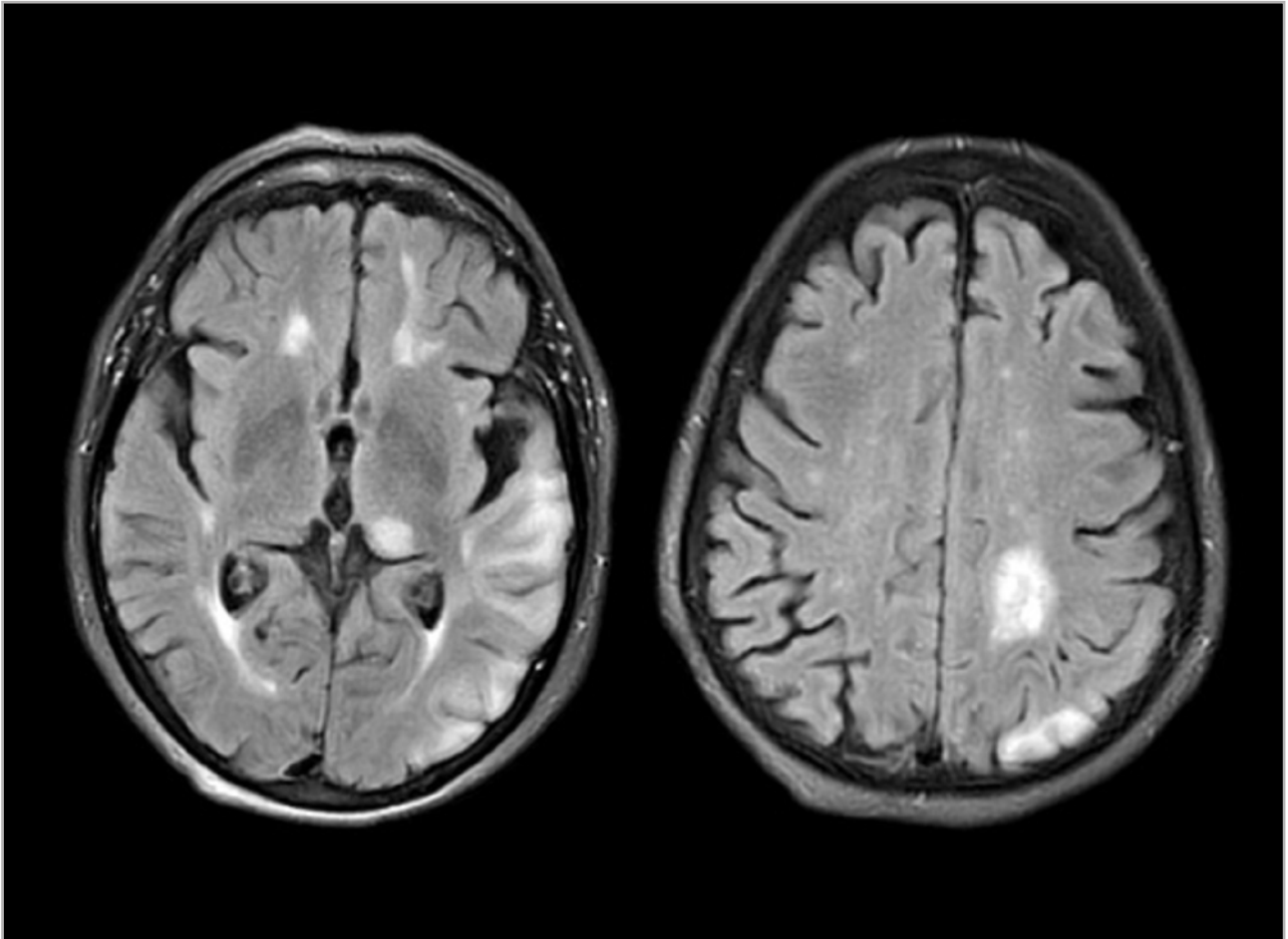


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética (RM) cerebral de un paciente con linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC): secuencias ponderadas en T2-FLAIR con focos de hiperintensidad heterogénea en la sustancia blanca hemisférica izquierda, de predominio yuxtacortical y centro semioval. Imagen proporcionada por la autora.

Técnicas de imagen avanzadas, especialmente la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), imágenes de tensor de difusión, RM de contraste de susceptibilidad dinámica (RM-DSC) y la espectroscopia de RM de protones pueden aumentar la precisión diagnóstica y ayudar a diferenciar el LPSNC de otros tumores cerebrales o lesiones no tumorales. Aunque las pruebas mencionadas son altamente sugestivas de LPSNC, especialmente cuando están presentes juntas, en la práctica no son lo suficientemente específicas como para reemplazar la confirmación patológica⁽²⁾.

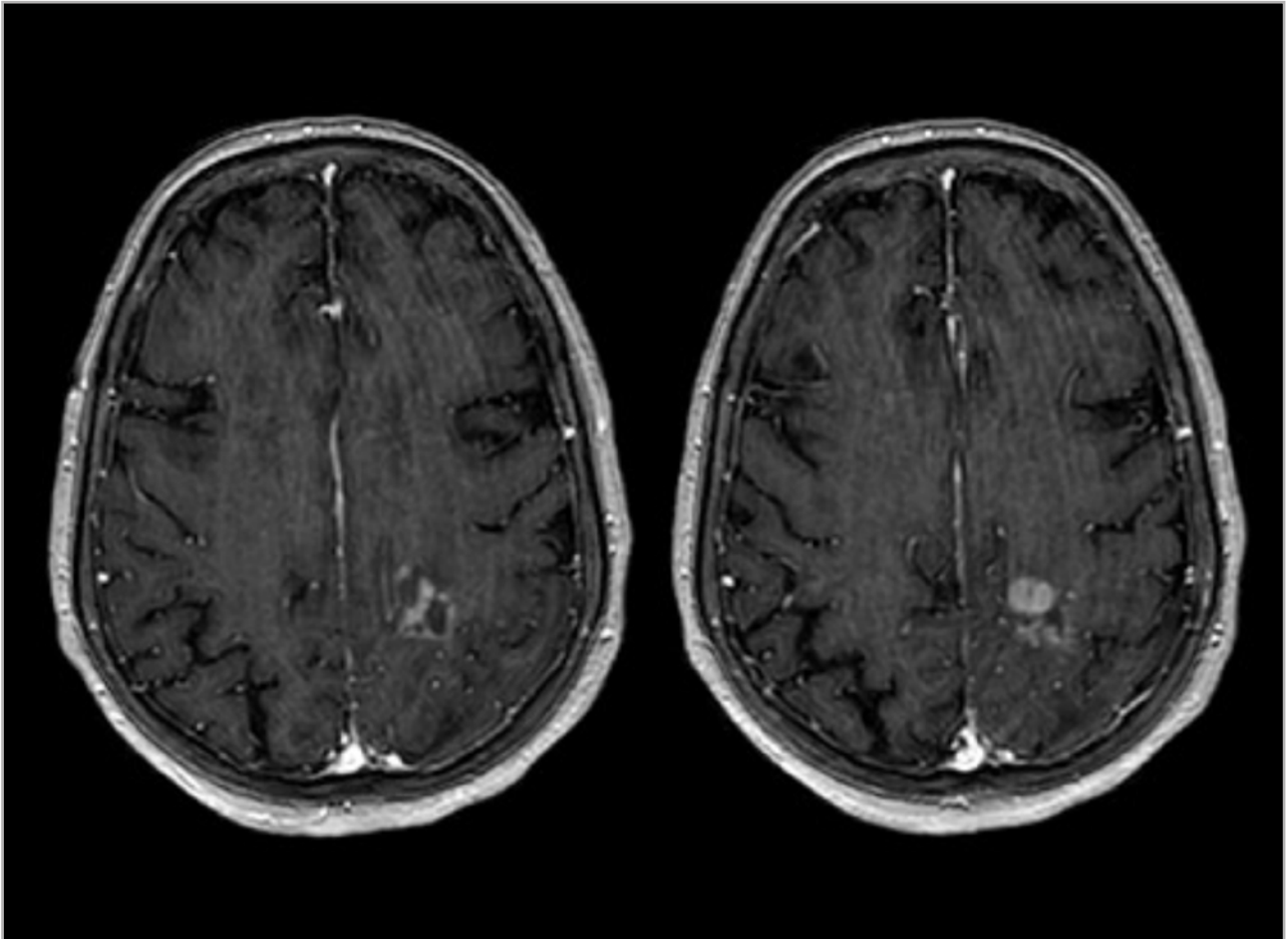


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética (RM) cerebral de un paciente con linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC). Secuencias ponderadas en T1 con contraste (gadolinio): foco de realce heterogéneo, con realce en anillo incompleto e irregular, coincidiendo la zona de realce con focos de restricción en difusión, en relación con lesión de alta celularidad. Imagen proporcionada por la autora.

1.4.3. Análisis del líquido cefalorraquídeo

La identificación de células de linfoma en el LCR o en una biopsia de vítreo es suficiente para realizar el diagnóstico sin necesidad de una biopsia cerebral. El LCR rara vez es normal y se caracteriza por niveles elevados de proteínas en un 75% y pleocitosis leve en un 50% de los pacientes. Las células de linfoma se detectan en un 10-30% en el LCR, lo que parece estar subestimado. La inmunofenotipificación celular por citometría de flujo en el LCR y el análisis de PCR de genes de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas pueden ayudar a distinguir las células malignas de los linfocitos reactivos mediante la identificación



de poblaciones de células B clonales incluso cuando el examen citológico es negativo. Sin embargo, con frecuencia se encuentran números bajos de células en la muestra de LCR y pueden dificultar el análisis de citometría de flujo. Diferentes proteínas y marcadores genéticos moleculares del LCR, incluidos el microARN (miR-21, miR-19b, 363 y miR-92), CD19 soluble, antitrombina III, cadenas ligeras de inmunoglobulina libre, interleucina-10 (IL-10) y CXCL13, son biomarcadores de diagnóstico potencialmente útiles para LPSNC, pero requieren más validación antes de su uso en la práctica habitual⁽²⁾.

1.4.4. Análisis vítreo

La evaluación oftalmológica incluye una fundoscopia y un examen con lámpara de hendidura. La angiografía con fluoresceína puede ser útil para la afectación linfomatosa de la retina⁽¹⁴⁾. La afectación oftalmológica debe confirmarse mediante biopsia vítrea cuando los ojos son el único sitio de la enfermedad. La citología positiva se obtiene en el 50% de los casos. Los niveles altos de IL-10 y/o la relación IL-10/IL-6 alta en los fluidos oculares son muy sugestivos de uveítis linfomatosa de células B, pero no son diagnósticos⁽²⁾.

1.4.5. Biopsia cerebral

El diagnóstico siempre debe confirmarse patológicamente, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la mayoría de los casos mediante biopsia estereotáctica⁽¹⁵⁾. El LPSNC es potencialmente muy sensible a los corticosteroides, que actúan no solo restaurando la barrera hematoencefálica deteriorada, sino también a través de una actividad citotóxica específica sobre las células del linfoma. La reducción del tumor o la desaparición del realce del contraste puede ocurrir incluso después de una corta exposición a los esteroides en aproximadamente el 40% de los LPSNC, junto con una mejora neurológica significativa. La biopsia estereotáctica o guiada por navegación en este contexto puede no ser diagnóstica, ya que muestra una infiltración prominente de macrófagos, linfocitos T y gliosis reactiva con falta de células grandes de linfoma. Por lo tanto, a menos que los pacientes se estén deteriorando rápidamente con características radiológicas sugestivas de LPSNC, generalmente se recomienda posponer los corticosteroides hasta que se haya obtenido la confirmación histológica. Sin embargo, si se han administrado corticosteroides con una respuesta objetiva posterior, disminuir los corticosteroides en una o dos semanas y retrasar la biopsia hasta que el tumor vuelva a crecer sería una opción razonable. Dado que, en la mayoría de los casos, el recrecimiento se produce unas pocas semanas después de la interrupción de los corticosteroides, se puede recomendar un seguimiento por RM con un intervalo de un mes⁽²⁾.

1.4.6. Estadificación

Los objetivos de la estadificación son especificar la extensión del linfoma dentro del SNC y excluir la presencia de enfermedad en otros lugares. La afectación sistémica está presente hasta en el 12% de los casos; dado que puede tener importantes implicaciones para la estrategia terapéutica, se debe realizar al menos una TC toracoabdominopélvica, una biopsia de médula ósea y una ecografía testicular en varones ancianos. La PET- *body* con FDG, más sensible que la TC-*body*, no es aún una prueba diagnóstica de rutina. Se debe completar el procedimiento diagnóstico con una analítica con VIH, una evaluación oftalmológica con fundoscopia y examen con lámpara de hendidura en todos los pacientes (incluso sin síntomas oculares)⁽²⁾.

1.5. Pronóstico

Se han propuesto muchos factores pronósticos, entre los cuales la expresión de bcl-6, MUM1 y Ki-67 parece ser particularmente interesante, aunque solo la edad y el estado funcional se han identificado como factores pronósticos independientes del tratamiento. Se recomienda evaluar el riesgo individual de un paciente con LPSNC antes del tratamiento de acuerdo con una de las puntuaciones pronósticas existentes, por ejemplo, la puntuación del International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), la del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) o la de Nottingham-Barcelona⁽²⁾. La supervivencia es mala para los pacientes con LPSNC. Sin tratamiento, la supervivencia es de aproximadamente 6 meses; con tratamiento, la tasa de respuesta es del 70-95%, con una mediana de supervivencia de 3-5 años (54% año), menor para los ancianos⁽²⁾.

1.6. Tratamiento

Definir la respuesta al tratamiento en el LPSNC requiere la evaluación de todos los sitios afectados por la enfermedad. El IPCG ha establecido criterios de respuesta que se han adoptado en la mayoría de los ensayos clínicos prospectivos (Tabla 2).

Respuesta	Imagen cerebral	Dosis esteroides	Examen oftalmológico	Citología LCR
Completa	No realce al contraste	Ninguno	Normal	Negativa
Completa no confirmada	No realce al contraste Mínimo realce al contraste	Cualquiera Cualquiera	Normal Mínima anormalidad del RPE	Negativa Negativa
Parcial	50% disminución de la mejora No realce al contraste	NA NA	Normal o mínima anormalidad RPE Disminución de las células vítreas o infiltrado retiniano	Negativa Persistencia o sospecha
Enfermedad progresiva	Aumento del 25% de la enfermedad en cualquier sitio nuevo	NA	Enfermedad recurrente o nueva	Recurrente o positiva
Enfermedad estable	Todos los escenarios no cubiertos por las respuestas anteriores			

Adaptado de T. Batchelor, 2019

LCR: líquido cefalorraquídeo; NA: no aplica; RPE: epitelio pigmentario de la retina

Tabla 2. Guía de consenso del grupo colaborativo internacional de linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) para la evaluación de la respuesta en el LPSNC.

Para la enfermedad recién diagnosticada, el tratamiento se sigue ofreciendo en 2 etapas: inducción y consolidación. El tratamiento del LPSNC contribuye a una supervivencia prolongada; sin embargo, la curación no se logra en la mayoría de los pacientes⁽³⁾. Los corticosteroides reducen el edema asociado al tumor y pueden producir una regresión radiográfica parcial. Una respuesta inicial a los corticosteroides se asocia con un resultado favorable en el LPSNC. Sin embargo, después de una respuesta inicial, casi todos los pacientes recaen rápidamente. Se deben evitar los corticosteroides antes de una biopsia, dado el riesgo de alterar la morfología celular, lo que puede resultar en una muestra patológica no diagnóstica⁽⁴⁾.

La resección quirúrgica no es parte del enfoque de tratamiento estándar para el LPSNC, dada la naturaleza multifocal de este tumor y las posibles morbilidades a largo plazo. El papel de la neurocirugía en el LPSNC es establecer un diagnóstico mediante biopsia estereotáctica⁽⁴⁾.

Aún no se ha definido el tratamiento estandarizado de inducción y consolidación para el LPSNC. Históricamente, el LPSNC se trataba solo con radiación holocraneal (*whole brain radiation therapy* –WBRT–) en dosis que oscilaban entre 36 y 45 Gy, lo que provocaba una alta proporción de respuesta radiológica, pero una recaída temprana. Dada la falta de respuesta

duradera a la radioterapia y el riesgo de neurotoxicidad asociado (deterioro cognitivo temprano sin aumento de la supervivencia global), la WBRT sola ya no es un tratamiento inicial recomendado para la mayoría de los pacientes, salvo para aquellos con contraindicaciones para el tratamiento sistémico, donde la WBRT consolidativa a dosis bajas puede tenerse en consideración^(3,4).

Un tratamiento eficaz para el LPSNC es el metotrexato intravenoso en dosis altas (HD-MTX), con dosis variables (1 a 8 g/m²), que generalmente se utiliza en combinación con otros agentes quimioterápicos o WBRT⁽⁴⁾. Dosis de MTX mayores o iguales a 3 g/m² administradas como un bolo inicial seguido de una infusión durante 3 horas, cada 10 a 21 días, dan lugar a concentraciones terapéuticas en el parénquima cerebral y el LCR, y, cuando se combinan con WBRT, conducen a más durabilidad en la respuesta al tratamiento.

Aunque casi el 60% de los pacientes que reciben HD-MTX como parte de su tratamiento de inducción son capaces de lograr la remisión completa, todavía existe la necesidad de un tratamiento adicional, dado el riesgo de recaída de la enfermedad. El rituximab se incorpora en regímenes combinados para el LPSNC. A pesar de la penetración limitada del LCR (0,1 al 4,4% de los niveles séricos), se han observado respuestas radiológicas en pacientes con recaída tratados con rituximab en monoterapia. Dada la durabilidad limitada de las respuestas observadas en muchos estudios de LPSNC, existe un interés creciente en la quimioterapia de alta dosis (*high-dose therapy* –HDT–) seguida de trasplante autólogo de células madre (*autologous stem cell transplant* –ASCT–) como tratamiento de consolidación de primera línea para el LPSNC. Los regímenes de acondicionamiento que incluyen tiotepa han demostrado resultados alentadores. El ensayo *IELSG32* demostró que tanto la WBRT de 36 Gy como HDT/ASCT son seguros y eficaces como consolidación después de 4 ciclos de MATRix (HD-MTX, citarabina, tiotepa, rituximab) u otros regímenes, mientras que la WBRT se asoció con una disminución significativa de algunas funciones cognitivas⁽⁴⁾.

Se ha identificado la vía BCR como un mecanismo clave para el uso de agentes novedosos, como el inhibidor de la BTK ibrutinib y los fármacos inmunomoduladores (IMiD) como lenalidomida y pomalidomida, hasta ahora limitados a pacientes con LPSNC recurrente y refractario. También, se investigan otras moléculas que incluyen inhibidores de puntos de control inmunológico, IMiD, BTK y PI3K/AKT/mTOR como pembrolizumab y nivolumab. Otra tendencia con gran potencial y tasa de respuesta mayor del 50% es la terapia CAR-T (células T con receptor de antígeno quimérico) dirigida a CD19⁽⁴⁾. Desafortunadamente, a pesar de los regímenes agresivos de inducción y consolidación, la mayoría de los pacientes presentarán una recurrencia de la enfermedad y la mayoría de las recaídas se producirán 5 años después del tratamiento⁽³⁾.

2. Otras neoplasias del sistema nervioso central

2.1. Introducción

Las neoplasias del SNC se dividen en tumores primarios del SNC y las metástasis cerebrales. Las metástasis representan el proceso neoplásico más frecuente en el SNC y los tumores primarios que más frecuentemente metastatizan son los de pulmón, mama, melanoma y tracto digestivo⁽¹⁶⁾.

La mayoría de los tumores cerebrales primarios son de origen glial, es decir, gliomas, una categoría que incluye astrocitomas (que se presentan en varios grados de malignidad), oligodendrogliomas, ependimomas y otros tipos más raros. En la **Tabla 3** se resume la frecuencia de los principales tumores primarios del SNC⁽¹⁷⁾.

La incidencia anual de todos los tumores cerebrales es de 46 por 100.000 habitantes al año y la de los tumores cerebrales primarios de 15 por 100.000 habitantes al año⁽¹⁷⁾. De los tumores cerebrales primarios, los malignos representan el 1% de los cánceres en general, pero representan la segunda causa de muerte en los niños y la quinta en adultos. En la edad pediátrica, los tumores cerebrales son la segunda clase de neoplasia más frecuente después de la leucemia⁽¹⁶⁾.

La presentación clínica dependerá de la localización en el SNC y de la velocidad de crecimiento del tumor, por lo que pueden producir síntomas generales tales como cefalea, alteraciones de la conducta o crisis epilépticas, así como síndromes topográficos dependiendo de la localización del tumor⁽¹⁶⁾.



Tumor	% del total
Gliomas	
Glioblastoma multiforme	20
Astrocitoma	10
Ependimoma	6
Meduloblastoma	4
Oligodendroglioma	5
Meningiomas	15
Adenoma pituitario	7
Schwannoma	7
Carcinoma metastásico	6
Tumores embrionarios	4
Angiomas	4
Sarcomas	4
No clasificables	5
Miscelánea (pinealoma, cordoma, granuloma, linfoma)	3
Total	100
Adaptado de Adams and Victor's Principles of Neurology, Capítulo 31. Intracranial Neoplasms and Paraneoplastic Disorders; pp. 639-71	

Tabla 3. Tipos de tumores intracraneales en las series de Zülch, Cushing y Olivecrona expresadas en porcentaje del total (aproximadamente 15.000 casos).

2.2. Clasificación

Desde el año 1979, la OMS publica periódicamente un consenso sobre la clasificación y la graduación de los tumores del SNC para garantizar unos criterios diagnósticos histopatológicos uniformes en todo el mundo⁽¹⁸⁾.

La quinta edición de la clasificación de los tumores del SNC de la OMS, publicada en 2021, es la sexta versión de la norma internacional para la clasificación de los tumores cerebrales y de la médula espinal, tras las publicaciones anteriores de 1979, 1993, 2000, 2007 y 2016^(19,20). En la **Tabla 4** se puede encontrar una adaptación en la que se resume la tabla original de dicha clasificación de 2021⁽²⁰⁾.

Gliomas, tumores neuronales y glioneuronales	Meningiomas
Astrocitoma IDH-mutado	Tumores mesenquimales
Oligodendroglioma IDH mutado y codeleción 1p/19q	Tumor fibroso solitario
Glioblastoma IDH-wildtype	Hemangioblastoma
Astrocitoma pilocítico	Rabdomiosarcoma
Xantastrocitoma pleomórfico	Tumores condroóseos
Astrocitoma subependimario de células gigantes	Condrosarcoma
Ganglioglioma	Cordoma
Ependimoma supratentorial, de fosa posterior o espinal	Tumores melanocíticos
Subependimoma	Tumores hematolinfoides
Tumores de plexo coroideo	Linfomas del SNC
Papiloma	Linfoma primario difuso de células B grandes
Carcinoma	Linfoma MALT de la duramadre
Papiloma atípico	Tumores histiocíticos
Tumores embrionarios	Tumores de células germinales
Meduloblastoma	Teratomas
Tumor rabdoide	Germinoma
Tumor neuroepitelial cribiforme	Coriocarcinoma
Tumores pineales	Carcinoma embrionario
Pineocitoma y pineoblastoma	Tumores de la región selar
Tumor papilar de la región pineal	Craneofaringioma adamantinomatoso
Tumores de nervios craneales y paraespinales	Craneofaringioma papilar
Schwannoma	Adenoma hipofisario
Neurofibroma	Metástasis del sistema nervioso central
Paraganglioma	Adaptada de Louis DN, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-51
Tumor melanocítico de la vaina nerviosa	

Tabla 4. Adaptación de la Clasificación de los Tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2021.

En esta lección, vamos a desarrollar un resumen de las principales neoplasias que afectan al SNC, centrándonos en aquellas más frecuentes y de mayor interés académico.

2.2.1. Tumores primarios del sistema nervioso central

2.2.1.1. Tumores gliales, glioneuronales y neuronales

- **Astrocitoma difuso y anaplásico.** Son tumores formados por células que recuerdan a los astrocitos; en torno a un 75% de los astrocitomas difusos y al 65% de los anaplásicos presentan mutaciones IDH1, lo que hace que tengan preferencia por los lóbulos frontales. Debutan con crisis epilépticas o síntomas deficitarios según su localización.

En la TC los más benignos producen una imagen hipodensa que no capta contraste, dada su escasa revascularización. Sin embargo, los anaplásicos muestran una imagen quística que capta contraste en la TC y la RM, como se aprecia en la **Figura 3**^(16,17). En recientes estudios se ha visto que el 90% presenta la mutación IDH, lo que les confiere un mejor pronóstico⁽²¹⁻²³⁾.

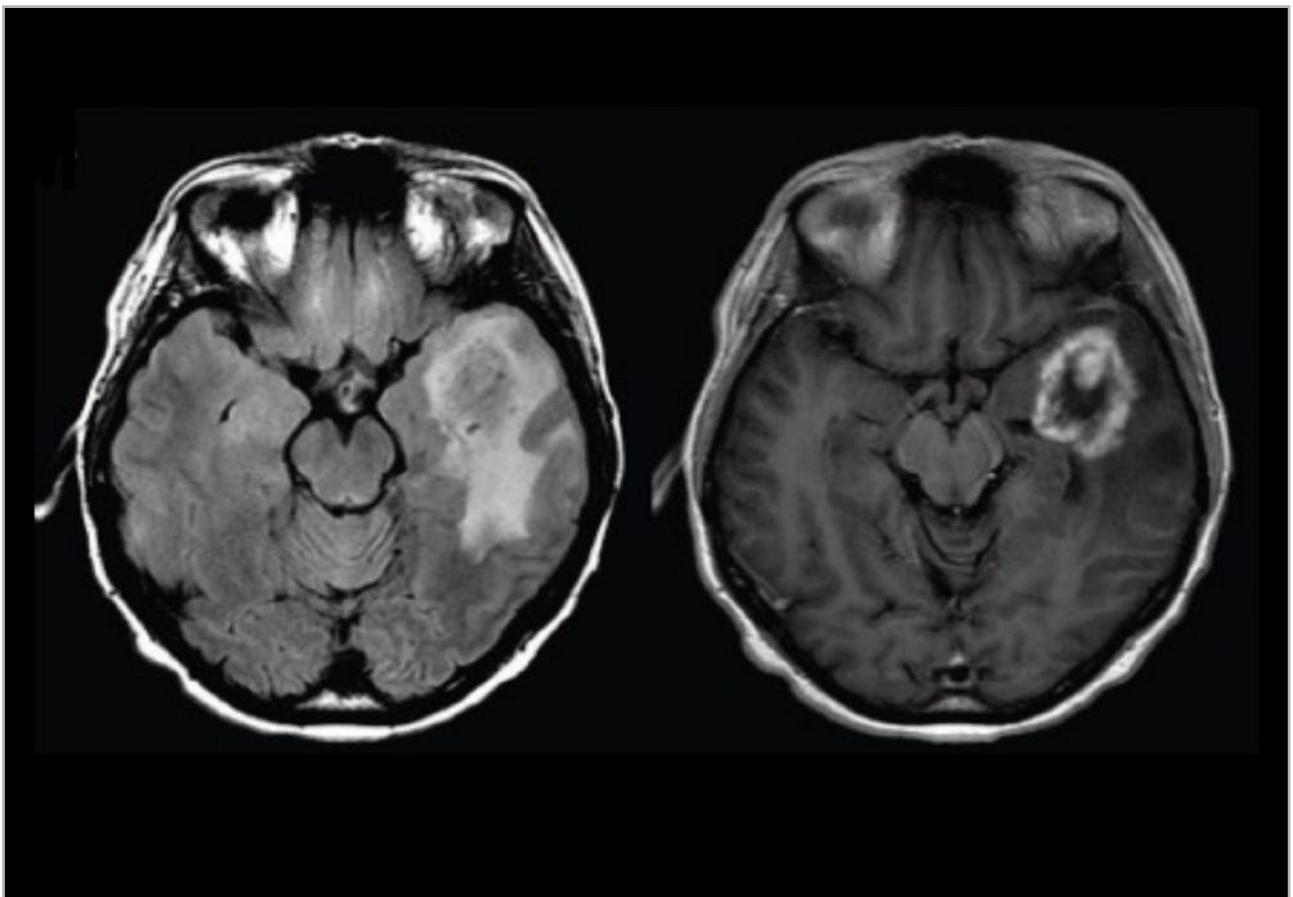


Figura 3. Astrocitoma anaplásico. Corte axial en secuencia de recuperación de inversión de fluidos (FLAIR) de resonancia magnética (RM) a la izquierda y, a la derecha, imagen en T1 poscontraste que muestra un tumor temporal izquierdo con realce. Tomada de: Wen PY, Huse JT. 2016 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. Continuum (Minneap Minn). 2017 Dec;23(6, Neuro-oncology):1531-47.

- **Glioblastoma.** El glioblastoma puede surgir *de novo* o ser una transformación maligna de un astrocitoma. Representa el tumor glial más frecuente en edades avanzadas. Es un tumor altamente infiltrante y destructivo que suele aparecer en los hemisferios cerebrales, donde pasa de uno a otro a través de las comisuras (glioma < en ala de mariposa > del cuerpo calloso).

Se caracteriza por los tipos celulares de gran variedad que lo conforman, la anaplasia y la necrosis intratumorales. El glioblastoma se presenta a menudo como un ictus hemorrágico, dada la importante neovascularización que le caracteriza. Es infrecuente que disemine por el LCR. En la TC y la RM aparece como masas lobuladas con áreas necróticas o quísticas que captan contraste en forma de anillo (**Figura 4**).

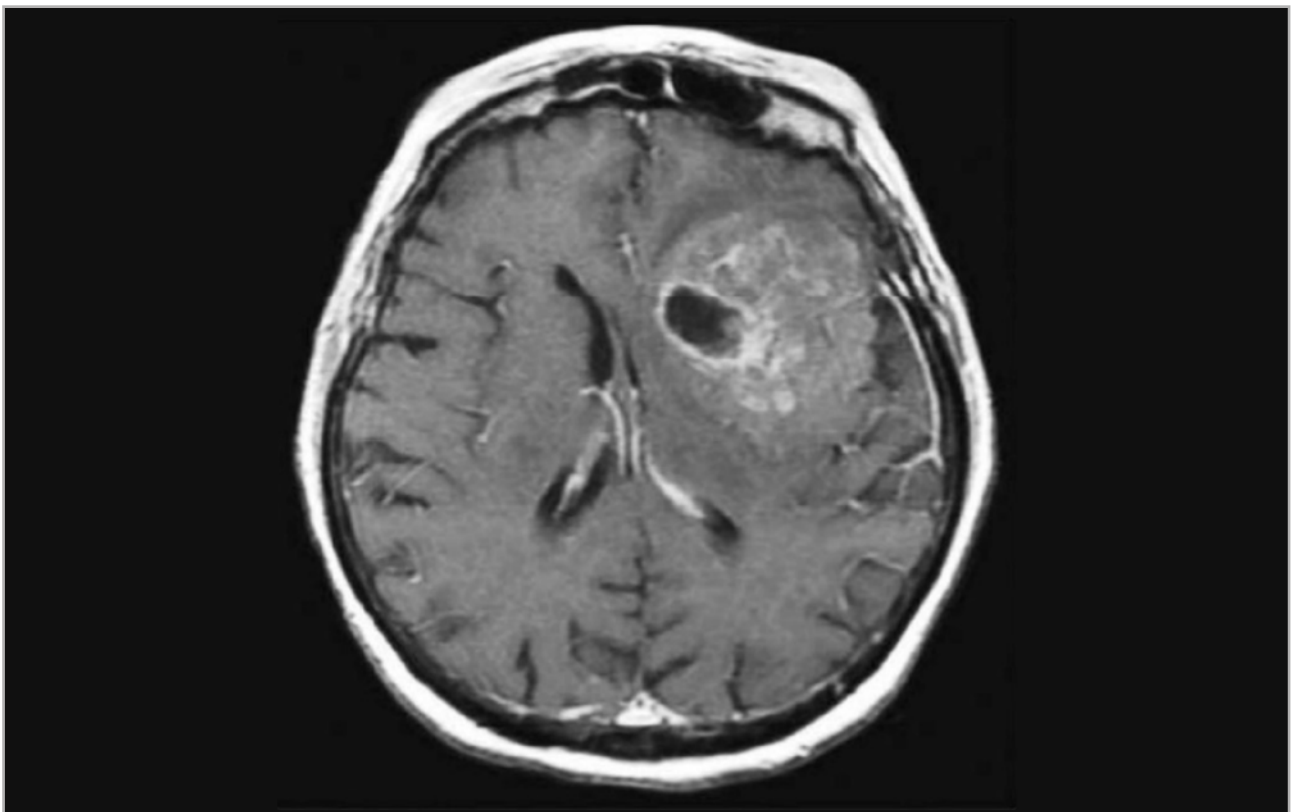


Figura 4. Glioblastoma multiforme en resonancia magnética (RM) craneal, secuencia T1 con contraste. Se aprecia captación irregular del contraste con fotos de necrosis interna en el hemisferio cerebral izquierdo. Tomada de Allan H. Roppe et al. Capítulo 31. Intracranial Neoplasms and Paraneoplastic Disorders. Adams and Victor's Principles of Neurology.

El índice de supervivencia de los pacientes tratados con quimio- o radioterapia es del 9,8%⁽¹⁶⁾. Los glioblastomas se dividen en glioblastoma de tipo IDH-salvaje, glioblastoma de tipo IDH-mutado y glioblastoma no especificado. El 90% de los glioblastomas son del tipo IDH-salvaje y tienen un peor pronóstico que el glioblastoma con mutación de IDH⁽¹⁸⁾.

- **Oligodendroglioma y oligodendroglioma anaplásico IDH mutado 1p/19q codeleciónado.** Representan el 10-17% de los tumores gliales y aparecen con frecuencia en los lóbulos temporales y frontales. Suelen formar masas calcificadas bien delimitadas que tienden a



invadir más la corteza. En la TC y en la RM presentan un aspecto redondeado, homogéneo, con una captación difusa o lobulada del contraste sin apenas edema vasogénico asociado. Las calcificaciones son el dato más orientador para el diagnóstico⁽¹⁶⁾. Se distinguen de los astrocitomas por la presencia de la coeliminación de cromosomas 1p/19q, lo que confiere mejor pronóstico dada la respuesta al tratamiento⁽²¹⁻²³⁾.

- **Astrocitoma pilocítico.** Son tumores típicos de la edad infantil con preferencia por el nervio óptico, el diencéfalo, el tronco cerebral y el cerebelo. Su crecimiento es lento y algunos regresan de forma espontánea. En la TC y la RM craneal captan mucho contraste, pese a su escasa vascularización histológica⁽¹⁶⁾.
- **Astrocitoma subependimario de células gigantes.** Son característicos de la esclerosis tuberosa. Son benignos y presentan una activación aberrante de la vía mTOR, por lo que responden al everolimus⁽¹⁶⁾.
- **Ependimoma.** Existen varios tipos histológicos con variantes benignas y malignas. La mayoría están bien delimitados y son curables quirúrgicamente. Representan el 4% de los tumores gliales y aparecen tanto a nivel supra- como infratentorial. Histológicamente, crecen formando rosetas o pseudorrosetas. El cuadro clínico varía según la localización; en adultos son más frecuentes en los hemisferios cerebrales y en jóvenes en la fosa posterior. En la TC y la RM son tumores con una imagen nodular con captación intensa y uniforme de contraste, a veces contienen hemorragias y calcificaciones⁽¹⁶⁾.

2.2.2. Tumores de los plexos coroideos

El papiloma, el carcinoma y el papiloma atípico con tumores que crecen en forma de coliflor en las cavidades ventriculares y el ángulo pontocerebeloso. Afectan a personas jóvenes. Se caracterizan por sus abundantes calcificaciones y su capacidad de diseminarse por el SNC⁽¹⁶⁾.

2.2.3. Tumores embrionarios

El meduloblastoma es un tumor típico de la infancia que afecta con más frecuencia a los varones, con una localización típica cerebelosa. Son tumores de rápido crecimiento y un carácter maligno. En la TC y la RM craneal se muestran como masas redondeadas con captaciones intensas de contraste de manera uniforme o multifocal⁽¹⁶⁾.

2.2.4. Tumores de la región pineal

Son tumores derivados de células intrínsecas de la pineal con capacidad para secretar melatonina y que, según su grado de diferenciación, se dividen en pineocitomas o pineoblastomas. Dada su localización, es frecuente el bloqueo precoz del acueducto de Silvio con clínica de hidrocefalia y síndrome pretectal, del mesencéfalo o de Parinaud. La RM es la prueba de elección para el diagnóstico de este tumor⁽¹⁶⁾.

2.2.5. Tumores de las vainas de los nervios

Los tumores de troncos nerviosos periféricos derivan o de las células de Schwann (schwannomas) o de los fibroblastos de la vaina neural (neurofibromas)⁽¹⁶⁾.

El 95% depende del VIII par craneal, siendo el V el segundo más frecuente. En imagen se comportan como masas extra axiales bien definidas y dependientes de un nervio craneal, hiperintensas en secuencias pT2/FLAIR y con marcado realce homogéneo.

2.2.6. Meningiomas

Los meningiomas son tumores de origen meningoepitelial más frecuentes en mujeres; contienen receptores de progesterona en el 76% y de estrógenos en el 20% de los casos. Se trata de un tumor encapsulado con un punto de adhesión a la duramadre y al hueso o a las células aracnoideas de los plexos coroideos. Suelen aparecer a ambos lados del seno longitudinal superior. Presentan una gran tendencia a la calcificación. Se han descrito varias anomalías genéticas, siendo la mutación NF2 y la pérdida del cromosoma 22 las más relacionadas con formas atípicas o malignas⁽¹⁶⁾.

Se dividen en típico y atípico. El típico (grado I de la OMS) representa el 95% de los meningiomas, más frecuente en mujeres, localizados alrededor de la convexidad o en la región parasagital. El atípico (grado II de la OMS) y anaplásico (grado III de la OMS) tienen márgenes peor definidos, con tendencia a la destrucción de la calota subyacente y a la invasión del parénquima⁽²¹⁻²³⁾ (Figura 5).

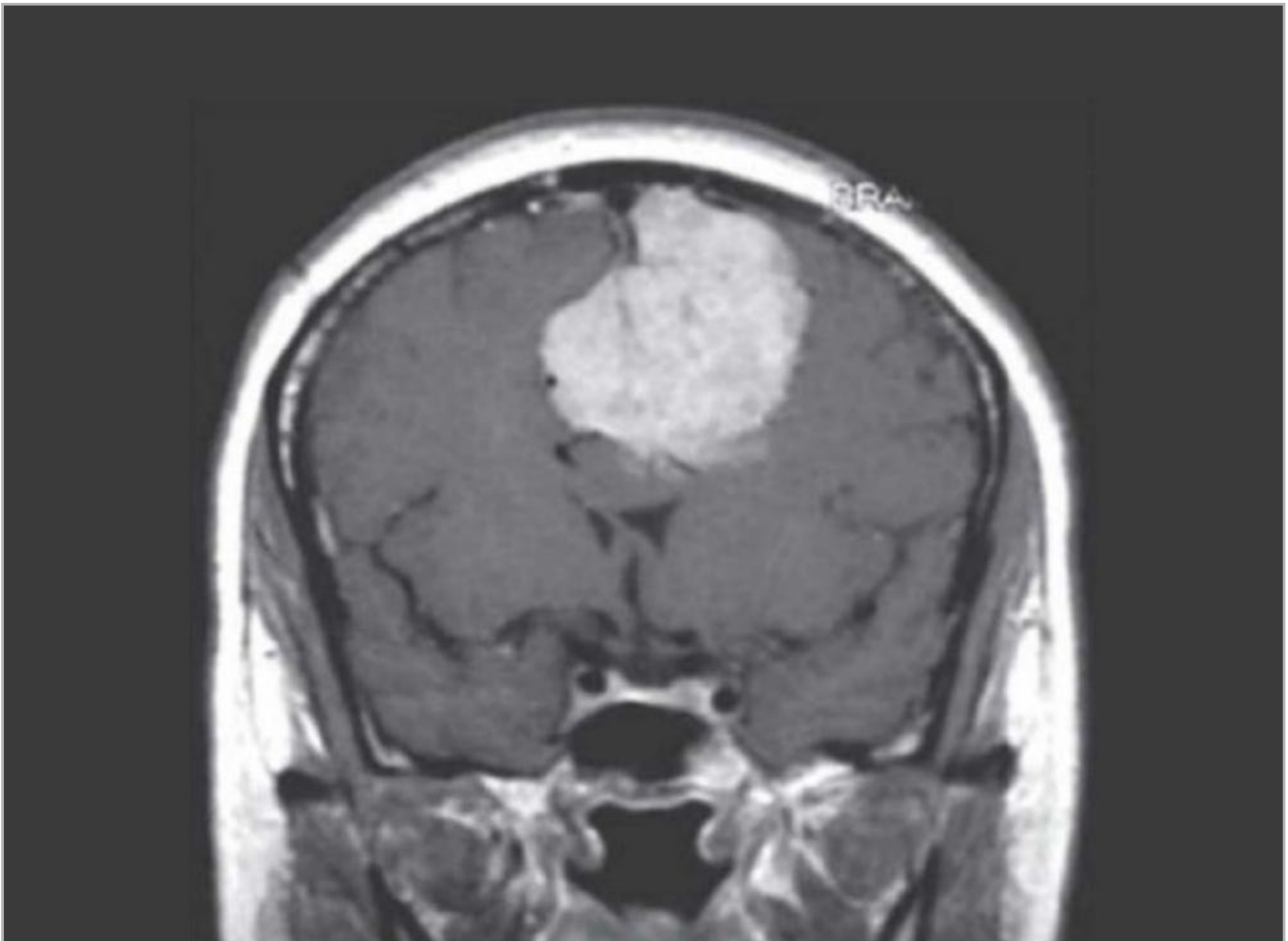


Figura 5. Meningioma. Corte coronal de resonancia magnética (RM) con gadolinio de un meningioma parafalcino con desplazamiento hacia la derecha de la arteria cerebral anterior. Tomado de Allan H. Roppe et al. Capítulo 31. Intracranial Neoplasms and Paraneoplastic Disorders. Adams and Victor's Principles of Neurology.

2.2.7. Tumores mesenquimales

El hemangioblastoma es un tumor infrecuente muy vascularizado típico de personas jóvenes y con un curso generalmente benigno. Forma parte de la enfermedad de Hippel-Lindau en un 19% de los casos. Es un tumor quístico bien delimitado con un nódulo tumoral fuertemente vascularizado en su pared. El 90% se encuentran en el cerebelo y presentan una parte sólida y otra quística que les permite ser fácilmente identificables por técnicas de imagen cerebral⁽¹⁶⁾.

2.3. Metástasis cerebrales

Las metástasis representan el proceso neoplásico más frecuente del SNC. En torno al 20% de los pacientes con cáncer desarrollarán metástasis cerebrales; la mayoría se producen en aquellos con cáncer de pulmón, mama, colorrectal, melanoma y carcinoma de células renales.

El desarrollo de metástasis cerebrales sigue contribuyendo de forma sustancial a la mortalidad general por cáncer en pacientes con cáncer en fase avanzada, ya que el pronóstico sigue siendo malo a pesar de los tratamientos multimodales y los avances en las terapias sistémicas, que incluyen una combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas^(24,25) (Figura 6).

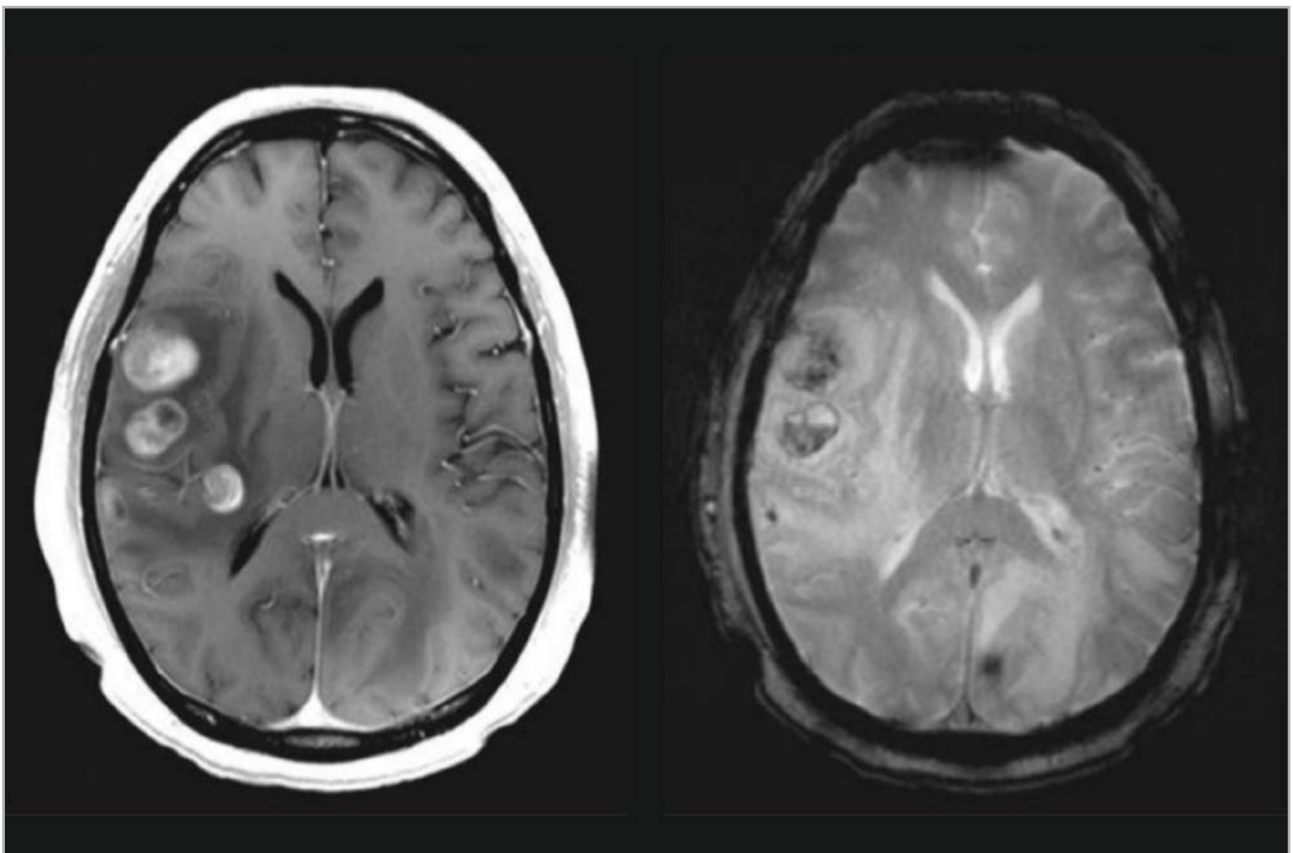


Figura 6. Metástasis de carcinoma de células renales. Resonancia magnética (RM) con contraste (izquierda): edema hipointenso rodeando a cada lesión. RM con ECO de gradiente (derecha): restos sanguíneos hipointensos. Tomado de: Allan H. Roppe et al. Capítulo 31. Intracranial Neoplasms and Paraneoplastic Disorders. Adams and Victor's Principles of Neurology.

Conclusiones

- Las neoplasias del SNC se dividen en los tumores primarios del SNC y las metástasis cerebrales. Las metástasis representan el proceso neoplásico más frecuente en el SNC. La presentación clínica puede ser extraordinariamente variable; dependerá de la localización en el SNC y de la velocidad de crecimiento del tumor.
- El LPSNC es poco frecuente como LNH extraganglionar, puede afectar cualquier compartimento dentro del SNC. Los síntomas de la enfermedad pueden ser inespecíficos, es necesaria una alta sospecha clínica para realizar una evaluación previa al tratamiento, los hallazgos de imagen contribuyen al diagnóstico. El diagnóstico se confirma con biopsia. La edad, el estado funcional y las comorbilidades son importantes para las decisiones de tratamiento.
- El tratamiento del LPSNC se establece en 2 etapas: inducción y consolidación. Contribuye a una supervivencia prolongada; sin embargo, la curación no se logra en la mayoría de los pacientes. Los regímenes de tratamiento óptimos aún no se han definido. Se debe tener en cuenta la toxicidad del tratamiento, especialmente en pacientes mayores. Las terapias más nuevas son prometedoras a este respecto.
- El diagnóstico de las neoplasias del SNC se ha facilitado gracias a las técnicas de imagen, lo que ha mejorado el pronóstico de alguna de ellas, accesibles a la cirugía o radiocirugía. El gran desafío lo siguen constituyendo los gliomas malignos, en particular el glioblastoma multiforme.
- La especial sensibilidad del tejido nervioso a toda clase de agresiones, derivadas del propio tumor, de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, hace que el margen terapéutico sea muy estrecho y que, a veces, los efectos indeseables del tratamiento limiten o sobrepasen sus efectos beneficiosos.

Bibliografía

1. Zhang Y, Zhou DB. Primary central nervous system lymphoma: status and advances in diagnosis, molecular pathogenesis, and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jun 20;133(12):1462-9. [\[Pubmed\]](#)
2. Citterio G, Reni M, Gatta G, Ferreri AJM. Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 May;113:97-110. [\[Pubmed\]](#)
3. Chukwueke UN, Nayak L. Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Aug;33(4):597-611. [\[Pubmed\]](#)
4. Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: a curable disease. *Hematol Oncol*. 2019 Jun;37 Suppl 1:15-8. [\[Pubmed\]](#)
5. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Volumen II: Trastornos Neurológicos. Parte 3. Enfermedades neurológicas. Capítulo 56. Cáncer y sistema nervioso. En: Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. Volumen II. 5.ª ed. Elsevier; 2015. pp. 1307-426.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. [\[Pubmed\]](#)
7. O'Neill BP, Decker PA, Tieu C, Cerhan JR. The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol*. 2013 Dec;88(12):997-1000. [\[Pubmed\]](#)
8. Constantin G. Chemokine signaling and integrin activation in lymphocyte migration into the inflamed brain. *J Neuroimmunol*. 2008 Jul 31;198(1-2):20-6. [\[Pubmed\]](#)
9. Venetz D, Ponzoni M, Schiraldi M, Ferreri AJ, Bertoni F, Doglioni C, Uguccioni M. Perivascular expression of CXCL9 and CXCL12 in primary central nervous system lymphoma: T-cell infiltration and positioning of malignant B cells. *Int J Cancer*. 2010 Nov 15;127(10):2300-12. [\[Pubmed\]](#)
10. Correia CE, Schaff LR, Grommes C. Central Nervous System Lymphoma: Approach to Diagnosis and Treatment. *Cancer J*. 2020 May/Jun;26(3):241-52. [\[Pubmed\]](#)
11. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(21):2410-8. [\[Pubmed\]](#)
12. Bühring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Küker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology*. 2001 Aug 4;57(3):393-6. [\[Pubmed\]](#)
13. Küker W, Nägele T, Thiel E, Weller M, Herrlinger U. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI response criteria revised. *Neurology*. 2005 Oct 11;65(7):1129-31. [\[Pubmed\]](#)
14. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589-99. [\[Pubmed\]](#)
15. Kluin PM, Deckert M, Ferry JA. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (eds.). World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. pp. 240-1.



16. Bruna J, Graus F, Fernández-Vega I, Mateos B, Zarranz JJ. Capítulo 21. Neurooncología. Tumores cerebrales. En: Zarranz JJ (coord.). Neurología. 6.ª ed. Elsevier; 2018. pp. 519-43.
17. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Capítulo 31. Intracranial Neoplasms and Paraneoplastic Disorders. En: Adams and Victor's Principles of Neurology. 10.ª ed. McGraw Hill; 2014. pp. 639-71.
18. Wen PY, Huse JT. 2016 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. Continuum (Minneapolis, Minn). 2017 Dec;23(6, Neuro-oncology):1531-47. [\[Pubmed\]](#)
19. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018 Feb;44(2):139-50. [\[Pubmed\]](#)
20. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-51. [\[Pubmed\]](#)
21. Wang KY, Chen MM, Malayil Lincoln CM. Adult Primary Brain Neoplasm, Including 2016 World Health Organization Classification. Radiol Clin North Am. 2019 Nov;57(6):1147-62. [\[Pubmed\]](#)
22. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. Neurol Med Chir (Tokyo). 2017 Jul 15;57(7):301-11. [\[Pubmed\]](#)
23. Gupta A, Dwivedi T. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. J Neurosci Rural Pract. 2017 Oct-Dec;8(4):629-41. [\[Pubmed\]](#)
24. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. Handb Clin Neurol. 2018;149:27-42. [\[Pubmed\]](#)
25. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jan 17;5(1):5. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Motivo de consulta

Alteración de la articulación del habla y empeoramiento de la dificultad para la deambulación basal de 3 semanas de evolución, así como episodios de minutos de duración de desconexión del medio y clonismos hemifaciales derechos.

Antecedentes personales

- **Esclerosis múltiple primaria progresiva** con diagnóstico en 2005. Comenzó con los síntomas en 1993 y progresó lentamente como una paraparesia espástica. El diagnóstico se completó en 2009 con una resonancia magnética (RM) craneal con lesiones desmielinizantes que cumplen criterios de diseminación en el espacio y el tiempo, y con la presencia de bandas oligoclonales positivas en el líquido cefalorraquídeo.
- Hipertensión arterial.
- Hernia de hiato.
- Lumbalgia crónica.
- Síndrome de Gilbert.
- Síndrome depresivo e insomnio.

Como **tratamiento previo**, toma: lisinopril 10 mg 1 comprimido al día, omeprazol 20 mg 1 comprimido al día, lorazepam 1 comprimido al día, baclofeno 5 mg 2 comprimidos cada 8 h y citalopram de 20 mg 1 comprimido al día.

Como **antecedentes familiares**, niega tener antecedentes de interés.



Exploración física

El paciente se muestra consciente, orientado en tiempo/espacio/persona, colaborador con órdenes sencillas y complejas. Comprende, nombra con leves bloqueos del lenguaje y leves parafasias semánticas. Las pupilas están isocóricas y normorreactivas. La campimetría por confrontación es normal. Los movimientos oculares internos son normales y los externos con *nistagmus* agotable tras 3-4 batidas en ambas miradas extremas, sin diplopía. No muestra asimetría facial. No presenta hipoestesia en el territorio trigeminal. La motilidad lingual está conservada, eleva la úvula de forma simétrica, con reflejo nauseoso presente. El resto de los pares bajos es normal.

Presenta paraparesia de predominio izquierdo con espasticidad de grado II del miembro inferior derecho y de grado III del miembro inferior izquierdo en la escala de Ashworth. Muestra reflejos de estiramiento muscular (REM) exaltados de forma generalizada y simétrica, *clonus* aquileo agotable bilateral y reflejo cutáneo plantar extensor izquierdo y flexor derecho. Presenta hipopalestesia severa hasta las clavículas y una sensibilidad tactoalgésica normal.

Camina unos 100 metros con necesidad de un apoyo (bastón). Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) de 6,0.

Exploraciones complementarias

La **RM craneal (Figura 1)** muestra una voluminosa lesión de morfología pseudonodular localizada en la sustancia blanca de la región anterior de la corona radiada izquierda que en su margen medial se extiende hacia la sustancia blanca periatrinal y el cuerpo calloso, sobrepasando la línea media, adoptando una morfología cónica. La lesión presenta una señal heterogénea, con un ribete periférico grueso de señal intermedia y una zona central de mayor hipersignal. Asocia un componente de edema vasogénico extenso que afecta la sustancia blanca yuxtacortical de los giros frontal superior, medio, precentral y subcentral de este lado.

El volumen sanguíneo cerebral está disminuido, la permeabilidad está alterada con una curva de captación con una morfología de tipo II. Se observan estructuras venosas atravesando la lesión, sin distorsión de estas.

Tras la administración de contraste, se aprecia un realce heterogéneo de la periferia de la lesión, con una captación en anillo incompleto, sin zona de realce en el margen próximo a la cortical.

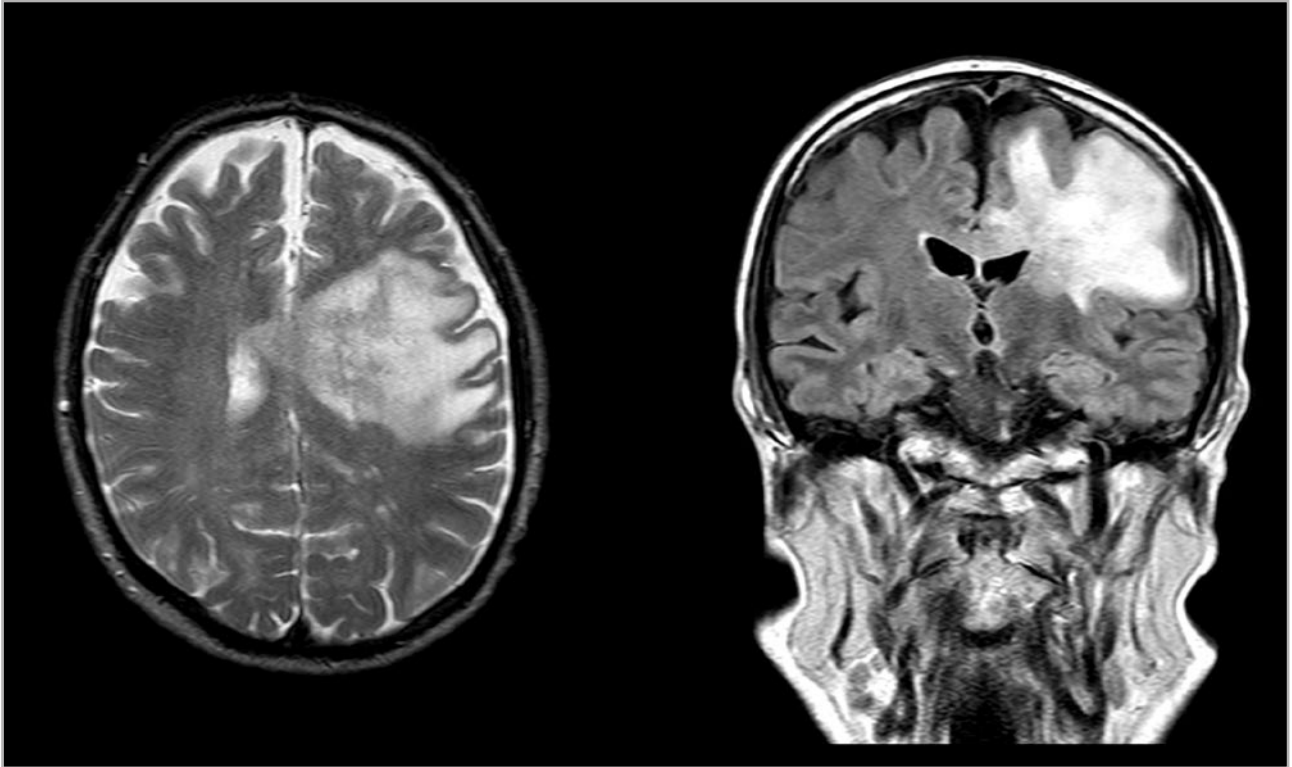


Figura 1. Resonancia magnética craneal.

Extensa afectación de la sustancia blanca de ambos polos temporales anteriores y múltiples lesiones en la sustancia blanca periventricular y juxtacortical en ambos hemisferios cerebrales.

Se identifican al menos 5 lesiones de nueva aparición con respecto al estudio previo de localización supratentorial. Una de ellas localizada la sustancia parietal profunda derecha muestra un realce sólido milimétrico.

Existen lesiones en la fosa posterior que afectan tanto al tronco como los hemisferios cerebelosos.

Retracción difusa del parénquima encefálico con mayor afectación temporal bilateral.

Tratamiento y evolución del caso

Ante la sospecha diagnóstica inicial de una placa tumefactiva en el contexto de su enfermedad desmielinizante, se inició tratamiento con 1 g de metilprednisolona intravenosa durante 3 días, con mejoría inicial de los síntomas. A la semana del cese del tratamiento con corticoides, el paciente volvió a presentar alteración del habla e inestabilidad de la marcha, por lo que se decidió realizar tratamiento con plasmaféresis, sin respuesta clínica. Las crisis epilépticas fueron controladas con levetiracetam 750 mg cada 12 horas.

Se realizó durante el ingreso una biopsia cerebral con hallazgo definitivo de linfoma B de grado bajo-intermedio primario del sistema nervioso central (SNC).

El paciente falleció unas 3 semanas después del ingreso por una parada cardiorrespiratoria en el contexto de insuficiencia respiratoria aguda por un tromboembolismo pulmonar masivo.

Juicio clínico

- Linfoma B primario del SNC.
- Crisis focales con alteración del nivel de consciencia de origen estructural.

Comentario

El linfoma primario del SNC representa el 4% de todos los tumores cerebrales y se presenta con una serie de signos y síntomas que incluyen alteraciones del comportamiento, trastornos de la memoria y el lenguaje, déficits motores focales y crisis epilépticas, entre otros⁽¹⁾.

Las lesiones tumefactivas desmielinizantes se han considerado una condición relativamente rara con una incidencia de 1-2/1.000 casos de esclerosis múltiple con una definición neurorradiológica que se refiere a la presencia de una gran lesión desmielinizante generalmente solitaria (diámetro ≥ 2 cm), imitando a un tumor cerebral que se acompaña de edema y efecto de masa^(2,3).

Tanto en el linfoma primario del SNC como en las lesiones desmielinizantes activas existe una buena respuesta clínica y radiológica al tratamiento con corticoides, por lo que se recomienda

evitar el uso de corticoides antes de la biopsia en pacientes con sospecha de linfoma cerebral, dada la posibilidad de falsos negativos⁽¹⁾.

El diagnóstico diferencial de un linfoma primario del SNC y una lesión tumefactiva desmielinizante puede representar un reto tanto a nivel clínico, radiológico como incluso histopatológicamente. Diversos estudios proponen técnicas avanzadas de imagen por RM para distinguir ambas entidades⁽⁴⁾.

Esta forma de esclerosis múltiple suele presentarse de forma aguda o subaguda con una progresión rápida de los síntomas. En el caso de nuestro paciente, inicialmente se trató como una lesión pseudotumoral.

Conclusiones

El linfoma primario del SNC comparte características con las lesiones desmielinizantes tumefactivas a nivel clínico y radiológico, así como con la buena respuesta terapéutica a los corticoides. Este caso ilustra la dificultad en el diagnóstico diferencial entre dichas entidades, así como la importancia de la biopsia cerebral que representa la clave para el diagnóstico definitivo.

Bibliografía

1. Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, et al.; British Society for Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2019 Feb;184(3):348-63. [\[PubMed\]](#)
2. Neuroimmunology Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association; Neuroimmunology Committee of Chinese Society for Immunology; Immunology Society of Chinese Stroke Association. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Management of Tumefactive Demyelinating Lesions of Central Nervous System. Chin Med J (Engl). 2017 Aug 5;130(15):1838-50. [\[PubMed\]](#)
3. Turatti M, Gajofatto A, Bianchi MR, Ferrari S, Monaco S, Benedetti MD. Benign course of tumour-like multiple sclerosis. Report of five cases and literature review. J Neurol Sci. 2013 Jan 15;324(1-2):156-62. [\[PubMed\]](#)
4. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. MRI Findings in Tumefactive Demyelinating Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2018 Sep;39(9):1643-9. [\[PubMed\]](#)