

COMPLICACIONES NEUROLOGICAS DE LAS ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS. ANEMIAS Y ENFERMEDADES ONCOHEMATOLOGICAS

Dr. José Fernández, Dr. Dardo A. Riveros

.....

SECCIONES DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS
DR. RAÚL CARREA. FLENI. CENTRO DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIONES CLÍNICAS
"NORBERTO QUIRNO" Y CORPORACIÓN MÉDICA DE GRAL. SAN MARTÍN.

INTRODUCCION

La gran mayoría de las enfermedades hematólogicas (EH) pueden provocar complicaciones neurológicas (CN), ya sea porque estas participan de manera distintiva en su cuadro clínico, o por que induzcan trastornos secundarios como trombocitopenia o neutropenia que pueden contribuir a provocar hemorragias o infecciones del sistema nervioso. Si a lo mencionado agregamos el sinnúmero de síntomas y lesiones neurológicas que pueden acompañar a las distintas terapéuticas de las EH (quimioterapia, radioterapia, inmunoglobulinas EV, inmunosupresores, etc.) es difícil abarcar esta miríada en una única presentación. Es por ese motivo que separaremos este trabajo en cuatro partes: 1) CN de las EH donde se incluirán anemias y enfermedades oncohematológicas, 2) CN de las EH donde se incluirán enfermedades hemorrágicas y púrpura trombótica trombocitopénica, 3) CH de las terapéuticas de las EH y 4) CH de los trasplantes autólogos y alogénicos de células progenitoras de sangre periférica y/o de médula ósea. Además, se excluirán de éstos artículos las CN provocadas por los síndromes de hipercoagulabilidad hereditarios y adquiridos y por su tratamiento, los que serán referidos en otro trabajo en esta misma publicación.

ANEMIA

Generalidades

La función cerebral depende de un adecuado aporte de oxígeno. La interrupción total de la circulación cerebral provoca inconsciencia en pocos segundos y daño cerebral permanente entre los cuatro y ocho minutos. Comparado con otros órganos el cerebro requiere una desproporcionada cantidad de oxígeno; si bien su masa es de aproximadamente el 2% del peso corporal, el aporte de oxígeno supera la quinta parte y en los niños puede alcanzar la mitad del aporte corporal total. En condiciones de tensión arterial normal y vasos indemnes, la concentración de hemoglobina ([Hg]) es el factor más importante en el gobierno del transporte y liberación de oxígeno, a pesar que existan numerosas situaciones en que la liberación de O₂ por parte de la hemoglobina dependa de factores que modifican su curva de disociación, fundamentalmente: la temperatura, el Ph y el contenido de 2,3 difosfoglicerato del hematíe; además existe un intento fisiológico de desviar el flujo sanguíneo hacia órganos más vitales. Es por ello que la presencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos relacionados con la anemia no se halla correlacionada de manera estricta con la [Hg] y en general dichos síntomas son vagos e inespecíficos. Dexter y Hindman refieren que cuando existe is-

quemia focal por disminución de flujo, la capacidad de extracción de oxígeno del tejido cerebral se halla casi exhausta con [H_g] inferiores a 10 g/dl y recomiendan utilizar dicha [Hb] como gatillo transfusional en dicha circunstancia (1).

Anemia ferropénica

Los síntomas y signos neurológicos (SSN) secundarios a anemia ferropénica son idénticos a los provocados por otros tipos de anemia y sin ninguna característica que implique la asociación de un determinado SSN con este tipo particular de anemia. Sin embargo, se han descrito SSN, fundamentalmente trastornos de conducta y de la capacidad cognoscitiva asociados a deficiencia de hierro sin anemia, más habitualmente en niños (2-5). Un estudio irlandés comparó 130 niños de 8 años con dificultades leves a moderadas en el aprendizaje, con 130 niños sin ellas; no se observaron diferencias en el examen físico y no se detectaron casos de fragilidad del X, enfermedades neuro-metabólicas o trastornos en el laboratorio de las hormonas tiroideas; los niños con dificultad de aprendizaje presentaron valores de ferremia y porcentaje de saturación de la transferrina significativamente menores que el grupo control (6). Pese a existir referencias de trombosis de carótida en 3 mujeres con trombocitosis (7) y de stroke en 6 niños (8) con anemia ferropénica en ausencia de trombocitosis, a diferencia de lo que afirman los autores, no creemos que debieran suponerse causalidades puesto que el número es extremadamente bajo; no olvidemos que se calcula que 20% a 30% de la población mundial presenta deficiencia de hierro.

Anemia sideroblástica

Este tipo de anemia se clasifica habitualmente como hereditaria o adquirida. La primera presenta en su inmensa mayoría herencia ligada al X y las segundas son habitualmente mielodisplasias. Existe una entidad de inicio en la infancia, el Síndrome de Pearson, que presenta vacuolización de los precursores de médula ósea, insuficiencia exócrina pancreática, neutropenia y anemia sideroblástica y se incluye dentro del grupo de las enfermedades degenerativas mitocondriales; los enfermos exhiben trastornos en el desarrollo neuropsiquiátrico y se ha descrito asociación con la enfermedad de Leigh o encefalopatía necrotizante subaguda al punto

que algunos autores sugieren que en pacientes con este *desorden neurológico se investigue la inversión/duplicación del cromosoma 9*, hecho característico del Síndrome de Pearson (9).

Anemia megaloblástica

El cuadro de anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de cobalamina (Cbl) o de ácido fólico es indistinguible desde el punto de vista de la morfología de las células hemáticas. Sin embargo, la carencia de Cbl provoca desmielinización, la que está expresada clínicamente como anormalidades neuropsiquiátricas y como degeneración combinada subaguda de la médula espinal (10). No se halla totalmente definido el papel preciso de la Cbl en el mantenimiento de la integridad del sistema nervioso. Originariamente se argumentó que la disfunción de una enzima dependiente de la Cbl, la methylmalonyl-CoA mutasa, provocaba la imposibilidad de un adecuado metabolismo del propionato con consecuente acumulo de éste, el cual competía con el Acetil Co A en la síntesis de ácidos grasos ocasionando el ulterior deterioro de los lípidos mielínicos (11). Más tarde, el óxido nítrico fue reconocido como un inductor de la deficiencia funcional de Cbl al observarse que mamíferos expuestos a ese gas desarrollaban trastornos hematológicos y neurológicos similares a aquellos con deficiencia de Cbl (12); el óxido nítrico provocaría una oxidación irreversible de la Cbl (13). La metionina mejoraba la disfunción neurológica en monos por lo que se supuso una disminución de ésta provocada por una carencia de Cbl, principal coenzima de la metionin sintetasa. La administración de metionina preoperatoria en humanos ha demostrado proteger de los efectos adversos provocados por el óxido nítrico (14). En humanos se conoce que defectos hereditarios de la metionin sintetasa se asocian a disfunción neurológica (15). El óxido nítrico también inhibe por sí mismo la acción de la metionin sintetasa (16). Al presente se reconoce que la indemnidad cuantitativa y funcional de esta enzima y de su coenzima, la Cbl, son fundamentales para mantener la integridad de la mielina (17). Por otra parte la disminución de la Cbl provoca un incremento de la homocisteína, uno de los substratos sobre el que actúa la metionin sintetasa. En qué medida el incremento de homocisteína, conocido responsable de inducir enfermedad tromboembólica y defectos congénitos en la formación del tubo neural es capaz de

coadyuvar en la lesión desmielinizante, es motivo de controversia (18).

Previamente demostrado en animales (19-21) y luego verificado clínicamente en humanos, parece no existir una estrecha relación entre los niveles séricos de Cbl y el grado de compromiso neuropsiquiátrico y más aún, pareciera existir una relación inversa entre el deterioro neurológico y el hematológico (22, 23). Existen estudios que han demostrado la gran sensibilidad de las células de la glia humana en cultivo, a la carencia transitoria y breve de Cbl (24). El proceso de desmielinización se inicia con edema en parches de la mielina, seguida por su interrupción y posterior degeneración axonal. Al principio se observa una apariencia esponjosa de la médula espinal y luego degeneración walleriana. La desmielinización en parches se inicia generalmente en las columnas dorsales de la médula torácica, posteriormente se afectan los tractos corticoespinales y más tarde los espinotalámicos y los espinocerebelosos. Este proceso de desmielinización puede extenderse al cerebro, a los ganglios dorsales, a los ganglios celiacos, a los plexos de Auerbach y Meissner y a los nervios periféricos; por ello la gran variabilidad de la expresión clínica (10, 25), la cual presenta SSN que pueden consistir de perversiones del gusto, olfato y visión, pérdida del sentido vibratorio (heraldo es la pérdida a 256 cps a predominio distal de miembros inferiores), propioceptivo y de posición, dificultad en la marcha por debilidad o ataxia y disfunción vesical o anal.

La determinación de los niveles séricos de vitamina B12 son generalmente recomendados como parte de los exámenes de laboratorio en pacientes con demencia. Teunisse y col. estudiaron los efectos de la terapia de reemplazo con B12 en 170 enfermos con demencia. El 32 % presentaba niveles séricos subnormales de vitamina B12 y la administración de dicha vitamina no produjo detención o retraso en la progresión del cuadro de demencia. Los autores concluyen que, contrariamente a lo mayoritariamente aceptado, la corrección de los niveles séricos disminuidos de Cbl no ocasiona reversibilidad de la demencia (26).

El grupo del Bronx Longitudinal Aging Study estudia la correlación entre niveles séricos bajos de vitamina B12 y la incidencia de demencia; luego de valorar 410 individuos entre 75 y 85 años por un lapso de 5 años concluyeron que niveles disminuidos de vitamina B12 no constitu-

yen un factor de riesgo para inducir demencia en general y enfermedad de Alzheimer en particular (27). No obstante, se ha criticado la determinación sérica de vitamina B12 por su baja especificidad, aconsejando algunos autores la determinación de homocisteína y ácido metilmalónico como medidas de la verdadera carencia de B12 (28, 29). Algunos autores refieren a estas determinaciones como capaces de detectar sutiles deficiencias de CBL y describen estas deficiencias como de alta prevalencia (39 % de la población mayor de 65 años) (30). Estos datos no son confirmados por otros estudios (31).

Una particular alteración neurológica de la deficiencia de Cbl es la neuritis óptica. Es un fenómeno infrecuente, caracterizado por escotoma cecocentral y grados variables de restricción del campo visual periférico. En la epidemia de neuritis óptica y polineuropatía periférica en Cuba que afectó a más de 50.000 personas entre 1991 y 1993, se identificó, entre otros factores, que la ingesta elevada de vitamina B12 y metionina ejercían un efecto protector (32). Existe similitud clínica de la ambliopía inducida por déficit de Cbl, la asociada a tabaco y la hereditaria de Leber habiéndose sugerido que la deficiencia de adenosin trifosfatasa podría ser el factor común que justifique dicha semejanza (33).

Existen descripciones aisladas de CN secundarias al déficit de ácido fólico. Una de ellas refiere un caso típico de degeneración combinada subaguda con remisión completa luego de la administración de folato (34). Uno de los diagnósticos diferenciales es el paciente alcohólico con deficiencia combinada de folato y tiamina que presente encefalopatía tipo Wernicke y polineuritis (35).

Es reconocida desde mucho tiempo atrás la posibilidad de enmascarar el cuadro hematológico por deficiencia de Cbl con el suministro de folato. Ello provocaría mayores chances de progresión de la lesión neurológica por retrasarse la consulta o el diagnóstico y por el empeoramiento que esta vitamina produciría en ausencia de Cbl (36, 37) Es por dicho motivo que existen controversias en los sistemas de salud de muchos países para fortificar con ácido fólico alimentos de alto consumo y demanda inelástica. (38-43). En nuestra opinión se hallaría justificada considerando la relación costo beneficio y que en general se ha valorado exclusivamente la disminución que dicha fortificación provocaría en las lesiones congénitas del

tubo neural y no se ha agregado la muy probable disminución de la enfermedad tromboembólica secundaria al cada vez más detectado incremento de homocisteína.

No se han referido imágenes características en la deficiencia de B12. Stojasavljevic y col. describieron un paciente con áreas múltiples y confluentes hiperintensas en T2 en la sustancia blanca cerebral con una llamativa reducción luego de 4 meses de tratamiento con hidroxicobalamina (44). Similares imágenes son referidas por Chatterjee y col. en un paciente con déficit de Cbl y trastornos neuropsiquiátricos, con remisión parcial luego de la administración de B12 (45).

Anemias hemolíticas

Las anemias hemolíticas son capaces de provocar CN en diversas condiciones. La primera son SSN no específicos asociados a anemia, la segunda es la asociación de SSN en pacientes con algunas anemias hemolíticas enzimopáticas hereditarias, la tercera es la neuroacantocitosis, la cuarta es la inducción en neonatos de kernicterus debido a incremento de la bilirrubina no conjugada y por último los eventos trombóticos observados en la anemia drepanocítica y en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

1) Anemias hemolíticas enzimopáticas hereditarias.

La deficiencia de fosfogliceratokinasa, con herencia ligada al sexo presenta anemia hemolítica, retardo mental y alteraciones neuromusculares. Su frecuencia mayor es en China y se produce una sustitución Asp/Val en posición 163 de la enzima. El genotipo familiar prenatal es recomendable para brindar el consejo genético adecuado (46).

La deficiencia de fosfotriosaisomerasa, con herencia autosómica recesiva presenta anemia hemolítica moderada y severos disturbios neuromusculares que ocasionan muerte temprana (47).

Las deficiencias en la síntesis de glutatión provocada por carencias hereditarias en alguna de las tres enzimas que la regulan inducen además de hemólisis, CN, especialmente procesos degenerativos en los tractos espino cerebelosos (48).

2) Neuroacantocitosis

La acantocitosis es la alteración de la membrana hemática que se asocia a CN. Diferentes

entidades presentan SSN y acantocitos en el extendido de sangre periférica y designadas genéricamente con el nombre de neuroacantocitosis: 1) abetalipoproteinemia, 2) el síndrome coreaacantocitosis, 3) síndrome de McLeod y 4) asociación demencia-acantocitosis.

La hipo y abetalipoproteinemia es un desorden autosómico recesivo. En general la destrucción prematura de eritrocitos es leve y los trastornos neurológicos y de mala absorción de grasa por el intestino son los que marcan la severidad del cuadro clínico. La retinitis pigmentaria lleva a la ceguera a temprana edad y se desarrolla ataxia progresiva entre los 5 y 10 años de edad con temblor intencional que invalidan al paciente; los enfermos finalmente mueren entre la segunda y tercera década (49). Orrell RW y col. han descrito una variedad de la enfermedad de Hallervorden-Spatz, el síndrome HARP, caracterizado por hipo betalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentaria y degeneración palidial con variable expresión de la clínica neurológica entre diferentes miembros de una familia y postulan que las diferentes combinaciones de componentes de este síndrome podría hallarse en relación con diversas enfermedades genéticas o más probablemente por defectos génicos contiguos (50).

Numerosas publicaciones describen un síndrome, de instauración entre los 30 y 50 años, de herencia autosómica recesiva y caracterizado por manifestaciones neurológicas múltiples, fundamentalmente corea, diskinesias oro-faciales e hipotonía y posterior atrofia lingual. Las manifestaciones hematológicas son mínimas, excepto la presencia de significativa cantidad de acantocitos en sangre periférica (51, 52). Se han observado menos frecuentemente, parkinsonismo, retinitis pigmentaria y acidosis láctica por anomalías en la cadena respiratoria en la mitocondria muscular (53, 54). En la actualidad se considera que la corea-acantocitosis se halla genéticamente relacionada al cromosoma 9 en su pars q21 (54).

El Síndrome de McLeod se caracteriza por una disminución o ausencia del antígeno Kell del eritrocito, especialmente la proteína Kx a la cual se cree de fundamental importancia para la integridad del striatum, y acantocitosis (55). Se lo ha descrito asociado a distrofia de Duchenne, corea y retinitis pigmentaria (56). Se cree que esta asociación se relaciona a la marcada

cercanía del locus genético responsable de estas enfermedades en el p21 del cromosoma X (el exón 2 para el fenotipo McLeod), con lo cual una delección de una mayor porción de material genético podría coligar a varios de estos desordenes (57).

Se ha descripto recientemente una forma clínica de demencia asociada a acantocitosis. Kartsounis y Hardie revisaron el compromiso neuropsiquiátrico de pacientes con neuroacantocitosis. Más de la mitad de los enfermos presentaron deterioro intelectual o compromiso de la memoria o déficits visuo-perceptivos; los autores concluyen que la neuroacantocitosis provoca un tipo fronto- subcortical de demencia (58).

3) Kernicterus

Esta es en la actualidad una complicación infrecuente del incremento de la bilirrubina no conjugada en el período neonatal. No obstante poco se conoce acerca del ingreso de la bilirrubina al cerebro, de los mecanismos de su citotoxicidad y del porqué de su predilección por determinadas localizaciones en el SNC (59). Cualquier etiología de hemólisis severa en el período neonatal tiene la posibilidad de producir kernicterus. Varios autores marcan la necesidad de monitorear en años subsiguientes a los pacientes con severa hiperbilirrubinemia neonatal aunque no hubieran desarrollado kernicterus; la resonancia magnética y los potenciales evocados auditivos son los estudios recomendados (60, 61).

4) Drepanocitosis y hemoglobinuria paroxística nocturna

La anemia drepanocítica o anemia por sickle cells es una anemia característica de la raza negra e infrecuente en nuestro medio. La forma más frecuente en la Argentina es la doble heterocigosidad para HbS/ β Talasemia y no el genotipo HbS/ HbS, no observándose CN en ningún paciente en la descripción más reciente producida en nuestro país (62). De allí que nos limitaremos a referir los conceptos más actuales de las CN en esta patología. Las CN ocurren en el 25% de los pacientes e incluyen TIA, infarto y hemorragia cerebral, convulsiones, infarto o compresión medular e infecciones del SNC (63). La complicación más frecuente es el infarto ce-

rebral, producto de la oclusión arterial inducida por la Hb S contenida en el hematíe drepanocítico. Esta Hb se polimeriza y produce agregados eritrocitarios con pobre deformabilidad, induce interrelaciones entre el eritrocito y la célula endotelial, aumentan la reactividad vascular y el acercamiento de moléculas de adhesión (64 -66) y estos efectos se exageran si se halla inhibida la síntesis de óxido nítrico (67). Todas estas circunstancias incitan los eventos trombóticos en todos los órganos, fundamentalmente hueso, pulmón y cerebro.

Los pacientes con déficits neurológicos bruscos deben ser valorados prontamente con TAC o RMN a efectos de diferenciar eventos de trombosis o hemorragia (63). En caso de presentar trombosis debe realizarse recambio intensivo de glóbulos rojos hasta alcanzar una Hb S menor de 20%. En pacientes que han padecido un infarto cerebral se recomienda mantener cifras de Hb S no mayores a 30% con transfusiones periódicas pues la incidencia de recurrencia es elevada (68) y al presente resulta controvertido el momento de la suspensión del aporte de eritrocitos carentes de Hb S (69).

En el 30% de los pacientes con trombosis de vasos grandes se observa la formación de circulación colateral friable de aspecto angiográfico "moya-moya", propensa a hemorragias o nuevas oclusiones (63). En pacientes con trastornos neuropsiquiátricos o del desarrollo neurológico deben investigarse infartos cerebrales "silentes" (70). El estudio con Doppler transcraneano es útil para determinar pacientes con mayor riesgo de eventos trombóticos cerebrales; un estudio longitudinal de 120 niños con una media de 5 años de seguimiento demostró que la velocidad de flujo de 250 cm/ seg. o mayor en la arteria cerebral media se hallaba significativamente asociada a incremento de episodios de stroke (71).

Los factores de riesgo clínico más reconocidos para la ocurrencia de stroke son: 1) TIA previo, 2) elevadas concentraciones de Hb S y 3) presencia reciente de episodio pulmonar agudo atribuible a Drepanocitosis (72).

La hemoglobinuria paroxística nocturna es un desorden clonal de la stem cell hematopoyética ocasionado por mutaciones de un gen ligado al cromosoma X, el PIG-A que codifica una enzima requerida en la biosíntesis del glicosilfosfatidilinositol. Ello conlleva aumento de la sensibi-

lidad a la lisis por complemento con el consiguiente acortamiento de la supervivencia de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Además estas células son más resistentes a la muerte apoptótica por lo que guardan ventaja proliferativa y puede transformarse esta enfermedad en otros desórdenes hematológicos más agresivos por ej. leucemia aguda (73,77).

El 40% de 80 pacientes observados en 30 años en el Hammersmith Hospital presentó eventos trombóticos, casi exclusivamente venosos y no desarrollaron CN (75). La serie francesa del Hospital Saint Louis describe 220 pacientes observados en 46 años; el 28% desarrolló trombosis, en su gran mayoría venosas y 6 pacientes desarrollaron cuadros de déficit neurológico entre los 20 y 24 años (76). En la única serie publicada en Argentina, fueron analizados 22 pacientes observados en 12 años. Diez presentaron cuadros trombóticos y en cinco de ellos fue la causa de muerte (trombosis de venas mesentéricas: 1; trombosis de suprahepática: 1; trombosis de seno venoso cerebral: 1 y stroke: 2) (77). Recientemente se han descrito la combinación de trombosis venosas y arteriales cerebrales (78). A pesar de que la mayoría de los episodios trombóticos afectan territorios venosos se ha detectado activación plaquetaria en forma característica y no se ha hallado evidencia de activación de la coagulación, disminución de los inhibidores naturales o trastornos de la fibrinólisis (79).

CN EN ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS

Síndromes mieloproliferativos

Los síndromes mieloproliferativos clásicos son la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE), la mielofibrosis (MF) con metaplasia mieloide extramedular y la leucemia mieloide crónica (LMC), las alteraciones asociadas a esta última se describirán en el apartado correspondiente a leucemias.

Policitemia vera y Trombocitemia esencial

La causa más frecuente de mortandad en enfermos con PV es la trombosis tanto arterial como venosa, y el 10,35 % de las muertes de 1213 pacientes en 20 años obedeció a eventos vasculares en el sistema nervioso (80), especialmente de pequeños vasos (81). El incremento de la tendencia trombótica se halla relacionado a diver-

sos factores. En primer lugar, la expansión de la masa de células eritroides que caracteriza a este desorden y a otras poliglobulias (82) provocan un aumento en la viscosidad sanguínea: se ha demostrado que el flujo sanguíneo cerebral disminuye significativamente con hematocritos entre 53% y 63% (83,84). Tanto en PV como en TE otros factores son la trombocitosis (85, 86), máxime si el paciente ha sido tratado exclusivamente con flebotomías en caso de PV, el incremento de tromboxano A₂ (87), la reducción de AT III o proteína C o proteína S y de la resistencia a la proteína C activada (88, 89), la edad mayor a 70 años particularmente si existió trombosis previa (90) y la duplicación respecto de controles de los niveles de CD36, en el cual se encuentran las glicoproteínas de membrana plaquetaria; el CD36 ha sido propuesto como el receptor de trombospondina, una proteína de adhesión que es liberada por las plaquetas activadas y promueve la agregación plaquetaria (91). En nuestra experiencia hemos constatado incrementos de von Willebrand y fibrinógeno intraplaquetarios en los síndromes mieloproliferativos, especialmente PV y TE, los cuales aumentaban aún más en aquellos pacientes con antecedentes trombóticos (92).

Las referencias del Polycythemia Vera Study Group relatan no demostrar utilidad en administrar 900 mg/d de aspirina más 225 mg/día de dipyridamol en la prevención de eventos trombóticos en enfermos con PV y se observó aumento de la frecuencia de hemorragia (93). En contraposición, el grupo italiano no comprobó incremento de la frecuencia de sangrado con dosis de 40 mg/d de aspirina y demostró inhibición completa de la ciclo oxigenasa. Pese a que no existe ningún estudio randomizado, los autores sugieren que esta dosis de aspirina diaria podría ser de utilidad en la prevención de la trombosis en enfermos con PV (94).

Otras CN en PV descritas con frecuencia variable fueron trombosis aséptica de senos cerebrales (83, 95), incremento de la presión del LCR, hemorragia cerebral (96), y compresión medular secundaria a hematopoyesis extramedular (97, 98) o a hematoma subdural espinal (99). En algunas ocasiones los eventos hemorrágicos podrían haber estado propiciados por el uso de medicamentos anti inflamatorios (93).

En TE los eventos neurológicos son comunes afectando al 30% de los pacientes y habitualmen-

te asociados a episodios oclusivos. Cortelazzo y col. han demostrado que la reducción del número de plaquetas por debajo de 600.000 por mm³ con la administración de hidroxurea fue útil en la prevención de la trombosis, tanto cerebral como de otros territorios. Luego de 27 meses de tratamiento promedio se observó una incidencia de 3,6% en el grupo tratado contra 24% en el grupo control, obteniéndose significación estadística (100). Debe apreciarse, no obstante que otros autores insisten en la necesidad de reducir el número de plaquetas por debajo de 300.000 por mm³ para obtener una mejor profilaxis (101). Otros autores llaman la atención respecto de sospechar la presencia de trombocitosis en pacientes con stroke, pues no es infrecuente este evento como primera manifestación de TE (102).

Mielofibrosis

En este raro síndrome mieloproliferativo, las CN son sumamente infrecuentes y de existir se hallan asociadas hematopoyesis extramedular o a hemorragias por trombocitopenia secundaria a la insuficiencia medular. En la primera circunstancia se han descrito masas en cerebro (103) y otras que ocasionaron compresión de la médula espinal (98, 104).

LEUCEMIAS, LINFOMAS, ENFERMEDAD DE HODGKIN Y GAMMAPATIAS MONOCLONALES

Síndromes causados por la presencia intravascular de células tumorales

En las enfermedades oncohematológicas pueden ocurrir dos entidades como resultado de la presencia de células tumorales dentro de los vasos sanguíneos. La primera, denominada leucostasis es observado con mayor frecuencia en las leucemias agudas (LA), principalmente mieloblásticas y en la LMC; su hallazgo en el resto de las leucemias crónicas es un evento extremadamente raro. La leucostasis se halla provocada por el incremento en la viscosidad de la sangre por cifras elevadas de leucocitos. La leucostasis provoca sus mayores alteraciones en el ámbito pulmonar y en el SNC. En este último produce alteraciones que conducen a cefalea intensa, confusión, ataxia, edema de papila y eventualmente coma. A la leucostasis se puede agregar

hemorragia en el SNC y los pacientes progresar a la muerte si no se instaura un tratamiento precoz y intenso (105). Este síndrome debe sospecharse en pacientes con cualquiera de los síntomas antes citados y, más de 50.000 leucocitos por mm³ (106). El incremento de blastos intravasculares se halla asociado a émbolos leucocitarios en los pequeños vasos que causan hemorragia por infiltración y disrupción de la pared.

La leucostasis es un hallazgo común post mortem (aproximadamente en el 40%) de pacientes con LA y LMC especialmente si ésta se encuentra en su etapa de crisis blástica. Este evento es menos frecuente en las LA y crónicas de estirpe linfoides probablemente porque estas células son de significativo menor tamaño y más deformables provocando menor disminución del flujo cerebral (103). Bunin et al. observaron en 234 pacientes con más de 100.000 leucocitos al diagnóstico, que la muerte temprana fue significativamente mayor en leucemia mieloblástica aguda (LMA) que en leucemia linfoblástica aguda (LLA) (23% vs. 5%) (107). El grupo alemán refiere que de 294 niños ingresados en el protocolo Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) el 10% fallecieron como consecuencia de hemorragia del SNC y/o leucostasis en los primeros 12 días luego del tratamiento inicial; los factores de riesgo para morir en este lapso, estadísticamente significativos, fueron: hiperleucocitosis (más de 100.000 por mm³), subtipo FAB M4 y M5 (leucemia mielomonocítica y monocítica aguda), compromiso extramedular y trombocitopenia (108). Estudios más recientes demostraron que traslocaciones en el gen MML ubicado en el cromosoma 11, pars q23 se halla fuertemente relacionado a la presencia de subtipos FAB M4 y M5 y a hiperleucocitosis (109). Por el contrario deleciones o inversiones de idéntico sitio cromosómico son más habituales en LLA, no se acompañan de hiperleucocitosis y conllevan mejor pronóstico (110).

Ya sea relacionada a hiperleucocitosis o no, la trombocitopenia característica se acompaña en ocasiones de otros trastornos de la hemostasia (pe CID en el subtipo FAB M3 - leucemia promielocítica aguda-) es la principal responsable de hemorragia del SNC (HSNC) en LA. Yamachi y Umeda refieren los estudios de TAC y autopsia de 38 de 194 pacientes con LMA y que presentaron HSNC. Tuvieron hemorragia suba-

racnoidea 22 pacientes y en 16 de ellos existió hemorragia subcortical. En 24 pacientes existieron hematomas únicos, múltiples o confluentes siendo estos dos últimos predominantemente subcorticales (111).

El tratamiento de los pacientes con síntomas o signos de hiperviscosidad secundarios a hiperleucocitosis deben ser tratados con leucoaféresis repetidas y de inicio precoz. La leucoaféresis tiene la ventaja de su inmediato efecto además de disminuir, en caso de combinarse con quimioterapia citorreductiva, el síndrome de lisis tumoral a los que se hallan más propensos los pacientes con hiperleucocitosis (112, 113). Actualmente, en pacientes sintomáticos se recomienda la secuencia de leucoaféresis, posterior quimioterapia gentil (habitualmente hidroxiurea o Ara-C a dosis intermedias) y por último, una vez alcanzados recuentos leucocitarios menores a 20.000 por mm³ iniciar tratamiento con quimioterapia definitiva (114). Cualquiera sea el tratamiento de la hiperleucocitosis deben asegurarse cifras de plaquetas entre 20.000 y 50.000 por mm³ en forma constante durante este período a efectos de evitar HSNC (113). No es recomendable, en estas circunstancias, la transfusión de glóbulos rojos, excepto que se torne hemodinámicamente imprescindible, por el aumento en la viscosidad que ocasiona (115). En pacientes asintomáticos y sin signos de leucostasis puede suprimirse la leucoaféresis e iniciar tratamiento con hidroxiurea y Ara-C a dosis intermedias con adecuada profilaxis del síndrome de lisis tumoral (116).

Existe una segunda manera en que las células tumorales intravasculares pueden intervenir provocando efectos deletéreos en el SNC y en otros órganos. En estas circunstancias las células tumorales se adhieren primero al endotelio vascular y luego crecen dentro de la luz de los vasos, ocasionando la formación de tumores macroscópicos que luego presentan en forma secundaria trombosis y hemorragia. Esto ocurre en LMA y en un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin con gran cantidad de sinonimias - linfoma de células grandes B angiotrópico (LCGA), angioendoteliosis maligna, linfomatosis intravascular, etc. El LCGA ha provocado lesiones intracraneanas (117, 118) así como en neurona motora (119), médula espinal, nervios periféricos y músculo (120, 121). En ocasiones se ha mimetizado con la púrpura trombótica

trombocitopénica (PTT) (122) y con vasculitis del SNC (123, 124) y puede presentarse con cuadros de deterioro intelectual y demencia (125, 126), panhipopituitarismo (125) o simulando la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (117). Sus formas más comunes de presentación son las lesiones neurológicas y/o pulmonares y/o cutáneas. En ocasiones se presenta como fiebre sin foco ostensible (125, 127, 128). No se ha detectado p53, Bcl-2 ni genoma de Epstein Bar (117). Pese a tener mal pronóstico, los tratamientos combinados de linfocitoféresis y quimioterapia agresiva han provocado remisiones (127, 128).

Síndromes causados por incremento de la viscosidad del plasma

Se presenta más habitualmente en la enfermedad de Waldenström (EW) y con menor frecuencia en mieloma (MM) y en crioglobulinemias de Tipo II y III (el tipo I es patrimonio de la EW y del MM). Se caracteriza por un cuadro neurológico muy similar al de leucostasis con examen fundoscópico en ristra de salchichas característico. Otros síntomas son la gingivorragia, la epistaxis y la falla cardíaca. En la experiencia de la Mayo Clinic el 30% de los pacientes con EW tenían hiperviscosidad mayor de 4 cP (normal: menor de 1,8 CP) (129). La inmensa mayoría de los pacientes con viscosidad mayor a 5 cP presentan síntomas, sin embargo, la correlación entre viscosidad y clínica no es estrecha (130).

El síndrome de hiperviscosidad se observa entre 5% y 10% de pacientes con MM. En MM con paraproteína Ig A ésta tiende a polimerizarse y formar multímeros de alto peso molecular con lo que se incrementa la viscosidad plasmática (131).

En las crioglobulinemias tipo II y III el incremento de la viscosidad es moderado y en general no ocasiona perjuicio neurológico (132). Se halla indicado el tratamiento con plasmaféresis en todo cuadro clínico de hiperviscosidad independientemente de su cuantificación. En general se utiliza el recambio plasmático intensivo con reposición de albúmina y solución salina hasta que desaparezca el cuadro clínico y habitualmente junto con drogas citotóxicas. El uso de doble filtración no ha demostrado beneficios sobre la terapia convencional (131). Se calcula que luego de un recambio plasmático de 3 L se produce una disminución de 30% de la paraproteína, una caída de 55% en la viscosidad y

un incremento del 70% en la velocidad del flujo cerebral (133).

Masas encefálicas

La causa más habitual de tumor cerebral de origen hematológico es el linfoma no Hodgkin. La lesión puede estar asociada a linfoma sistémico o puede ser un linfoma primario del SNC (LPSNC). Existe una creciente incidencia (3 a 10 veces) de LPSNC tanto en individuos inmunodeficientes como inmunocompetentes (134-137) además de haber desaparecido los tipos histológicos de grado intermedio (138). Un solo trabajo plantea que el HIV constituiría un importante contribuyente de este aumento (138). Los pacientes con inmunodeficiencia por HIV o asociada a otras causas como trasplantes, Wiscott-Aldrich o enfermedad de L. Bar presentan un riesgo relativo 15 veces mayor para desarrollar linfoma no Hodgkin que la población general. El 22% de 1338 pacientes que recibieron trasplante de órganos presentaron linfoma no Hodgkin del SNC en un lapso promedio de 33 meses con un 55 % de enfermos con lesión exclusiva del SNC. El 88% de las lesiones fueron exclusivamente cerebrales y a menudo multicéntricas (139). En otras inmunodeficiencias este riesgo disminuye. El 15%- 20% de los linfomas en pacientes HIV positivos son LPSNC, y la epidemiología y patogenia en pacientes HIV de los LPSNC y los linfomas sistémicos son distintas. Los LPSNC asociados a HIV se presentan en general en pacientes con conteos de CD4 menores (media: 30 por mm³) (139), tienen una alta frecuencia histológica de linfoma a grandes células o inmunoblástico y en casi el 100% se detecta el genoma del virus de Epstein Barr (VEB) en la célula neoplásica; idénticas circunstancias han sido descritas en los raros linfomas asociados a HIV referidos en niños (140, 141). El grupo francés estudió 51 pacientes con LPSNC. En todos existió expresión del VEB, se observó un elevado nivel de AR-PBL sobre moléculas de activación y adhesión y ninguno de los casos estudiados demostró bcl-2 o p53 (142). Recientemente se ha involucrado al Herpesvirus 8 (HHV 8) en la patogenia del LPSNC en pacientes inmunodeficientes por HIV u otras causas (143-145). No obstante, Gaidano y col. en un elegante trabajo sobre 31 pacientes con LPSNC (relacionados a HIV: 16, no relacionados a HIV: 15) utilizando PCR concluyen que los bajos niveles de infección excluyen al HHV 8 en la patogénesis del LPSNC y su ha-

llazgo es consistente con contaminación de células que acompañan al clon tumoral (146).

Schiff y col. estudiaron los factores de riesgo para presentar LPSNC en pacientes sin inmunodeficiencias heredadas o adquiridas; en 109 pacientes los únicos factores de riesgo con significación estadística fueron la ingesta de anticonceptivos y la ausencia de amigdalectomía. Este último constituye un dato intrigante pero pudiera estar relacionado al gran tráfico de VEB por la linfa tonsilar (147). De todas formas el factor pronóstico adverso independiente con más significación para la supervivencia global en pacientes con LPSNC fue la asociación con HIV (148). En pacientes no inmunodeficientes con LPSNC, el grupo francés de GOELAMS describe tres factores pronósticos adversos: LDH elevada, performance status mayor de 2 y edad mayor de 60 años. Con esquema combinado de quimio y radioterapia, la supervivencia libre de enfermedad esperada fue de 30% a 7 años (149).

Los linfomas de células grandes T y los linfomas Ki-1, pese a constituir una muy pequeña porción de los linfomas no Hodgkin del SNC se describen como LPSNC con cada vez mayor frecuencia (150-154). La micosis fungoide metastatiza al SNC en el 10% a 15% de los casos (155).

Aproximadamente el 20% de los linfomas del manto presenta localización en el SNC en un lapso no mayor de 18 meses desde el diagnóstico. En este linfoma dicho compromiso rara vez se manifiesta como masa encefálica (156).

Los pacientes con recaídas por Linfoma no Hodgkin en el SNC, tienen en general, muy pobre pronóstico. De acuerdo con el estudio del grupo holandés, en el que se valoran las recaídas de 532 enfermos, el 19% de ella fue en el SNC y en su mayoría por linfomas de intermedio o alto grado teniendo los estadios avanzados mayores posibilidades de recaer en SNC, siendo infrecuente la recaída como masa encefálica (157). En los pacientes recaídos existen evidencias que la quimioterapia a altas dosis puede lograr remisiones prolongadas. No existen evidencias que diferentes acondicionamientos, trasplante autólogo o trasplante alogénico constituyan mejores terapéuticas una que otra (158). El grupo del MD Anderson constató que la recurrencia en el SNC de Linfoma no Hodgkin se hallaba relacionada a dos factores pronósticos

independientes: LDH elevada y compromiso de más de un sitio extrapolada (159).

Los linfomas no Hodgkin se presentan con masas en cualquier lugar del encéfalo y muy rara vez tienen una presentación hemorrágica (160) o clínica de compresión de senos o del cavum de Meckel indistinguibles de schwannoma en dicha topografía (161-163). En circunstancias excepcionales puede presentarse un cuadro de diabetes insípida por compromiso hipotalámico (164) y en otras, las masas afectan al encéfalo desde una lesión primitiva de los huesos del cráneo (165).

Algunos autores refieren que luego de evaluar a pacientes con SIDA y masas intracerebrales con respuesta clínica, biopsia cerebral o autopsia, el estudio previo con tomografía de emisión de positrones permitió diferenciar lesiones secundarias a linfoma o toxoplasmosis en pacientes con tomografías que incrementaban la densidad de la lesión con el contraste. La totalidad de los pacientes con linfoma presentaban lesiones hipermetabólicas mientras que todos los pacientes con toxoplasmosis tenían lesiones hipometabólicas. Los autores concluyen que este estudio podría obviar biopsias cerebrales en pacientes con masas intracerebrales y SIDA (166). Otros autores argumentan la imposibilidad de diferenciar linfoma de toxoplasmosis utilizando RM con spin-eco espectroscopia (167). Lorberboym y col. refieren que el SPECT cerebral 201 TI posee una sensibilidad del 100 % para la detección de tumor encefálico y una especificidad del 90 % para distinguir entre linfoma y toxoplasmosis (168). El grupo italiano estudió con RMN el sitio, el número, y el tamaño y distribución de las lesiones por LPSNC. Las características fueron: ubicación en general profunda o periventricular, marcado incremento con contraste, bordes pobremente definidos, edema peritumoral moderado y habitual diseminación periventricular. En el 50% de los casos la lesión fue unifocal y en el 30% de los casos de ubicación subtentorial; en sólo el 11% de los casos la masa presentaba diámetro mayor de 4 cm. y en el 50 % de los casos no excedía los 2 cm. Las lesiones eran en casi el 100% de los pacientes iso o hipointensas en T1 y todas incrementaban su densidad post-gadolinio (169).

Al momento se considera que probablemente el esquema más apropiado para la caracterización de una lesión intracerebral en pacientes

con SIDA consista en realizar biopsia cerebral en toda masa con incremento de densidad en la TC o la RMN que no responda a un tratamiento anti-toxoplasmosis, en dosis adecuadas en el lapso de 15 días, o en aquellos pacientes con deterioro clínico rápido y en quienes las imágenes y la serología no sugieran toxoplasmosis (170).

En pacientes con HIV, la detección por PCR del ADN del Epstein-Barr en LCR está fuertemente asociada a LPSNC y en algunos casos se anticipa a toda evidencia clínica o de imágenes (171). Algunos autores consideran que presenta la suficiente especificidad que permitiría reemplazar a la biopsia cerebral en circunstancias donde ésta presentase contraindicaciones relativas (172). Otros autores describen que la determinación de Beta-2-microglobulina en LCR (173) o la detección de células linfomatosas y leucemias podría ser de utilidad incluso en pacientes con masas cerebrales sin compromiso anatómico meníngeo, para el diagnóstico precoz y tendrían valor pronóstico (174).

El tratamiento del LPSNC se basa en esquemas de poliquimioterapia habitualmente acompañados de radioterapia. Estas combinaciones han obtenido sobrevividas libres de enfermedad a 5 años en el 22 % de pacientes no-HIV contra 3%-4% de los controles históricos tratados exclusivamente con radioterapia. No obstante, la toxicidad neurológica es significativa especialmente en los mayores de 60 años (175).

En pacientes no inmunodeficientes el grupo del Hospital St. Jude valoró el compromiso del SNC (CSNC) en 445 niños con Linfoma no Hodgkin sistémico al diagnóstico. El 8,1% presentó CSNC, el cual constituyó un factor de pronóstico adverso para la sobrevida global. Ninguno de los niños se manifestó con masas encefálicas (176).

Los linfomas no Hodgkin de órbita constituyen el 10% de las neoplasias orbitarias, son habitualmente de difícil diagnóstico con una media de 22 meses entre el inicio de los síntomas y el inicio de la terapéutica. Son más habituales las formas histológicas difusas y de linfocitos pequeños (177) y no es infrecuente el hallazgo de células linfomatosas en LCR lo que en algunos casos evitaría la vitrectomía e incluso la enucleación (178). Actualmente se reconocen muchos linfomas que afectan el ojo como linfomas de tipo MALT (mucosal-associated-lymphoid tissue)

(179) y también que la incidencia de linfoma ocular es mayor en pacientes HIV (180, 181) y receptores de órgano (182). Al igual que las meninges el ojo también es un "santuario" donde la penetración de la quimioterapia es pobre y puede ser único sitio de recaída en leucemias agudas (183). Otras enfermedades oncohematológicas que pueden afectar la órbita y el ojo son el plasmocitoma (184), la leucemia de células vellosas (185), los linfomas T (186), el linfoma de Burkitt (187), la enfermedad de Hodgkin (188), y la enfermedad de Waldstrom (189).

La enfermedad de Hodgkin se presenta excepcionalmente como un linfoma primario encefálico pese a hallarse relacionada con el VEB y ser más frecuente en pacientes con el HIV. También es rara la localización encefálica en pacientes con enfermedad sistémica. Es mucho más frecuente el compromiso medular desde vértebras o masas paravertebrales. Existen también ocasionales referencias de compromiso por lesión ocupante de senos cavernosos ocasionando síndrome de Tolosa-Hunt (190, 191). De todos modos el compromiso del SNC en enfermedad de Hodgkin es sumamente raro con sólo 48 casos descritos en la literatura hasta 1995 y una incidencia que oscila entre el 0% y el 0,02 % en las series publicadas (192, 193). El compromiso dural es más habitual y también es más frecuente por recaída o progresión de enfermedad. La variante esclerosis nodular es la más observada. La respuesta a la terapia es pobre. No obstante, tratamientos combinados neuroquirúrgicos con quimio y radioterapia, han logrado largas sobrevivencias libres de enfermedad (194).

La histiocitosis de células de Langerhans afecta rara vez al SNC aunque es muy frecuente el compromiso óseo cráneo facial (195) y han sido descritas masas tumorales en cerebro, cerebelo y meninges con infiltrados de histiocitos, macrófagos y eosinófilos. En los estudios histoquímicos y ultraestructurales se detectaron los característicos gránulos de Birbeck y expresión de CD1a, S100 y células reticulares con positividad para Ki-M4P y X12 (196, 197) Es más habitual el compromiso del SNC desde estructuras óseas vecinas, fundamentalmente en la variedad de granuloma eosinófilo y puede presentarse en forma de masas multifocales (198). En la RMN se observan imágenes de baja intensidad en T1 y de alta intensidad en T2 con incremento heterogéneo post-gadolinio (199). La diabetes insípida con evidencia de tumor o no, ocurre con frecuencia en esta enfermedad (200).

La histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva es una rara enfermedad. Cuando afecta el SNC lo hace con tumores indistinguibles de meningiomas (201-203).

Como referimos anteriormente, el sarcoma granulocítico (SG) o la leucemia tumoral del SNC se inicia desde las células tumorales endovasculares. Es más habitual en niños menores de 1 año, en leucemia mielomonocítica y monocítica aguda y confiere pobre pronóstico. Su incidencia es particularmente elevada en pacientes en ciertos subgrupos que incluyen aquellos con t(8;21)(q22;q22) (204) y en niños turcos e hindúes con leucemia mielomonocítica aguda (204). La anomalía cromosómica t(8;21)(q22;q22) ocurre en el 8% de los pacientes con leucemia no linfoblástica aguda (LNLA) y es de relativo buen pronóstico. Sin embargo la t(8;21) es también la anomalía citogenética más habitual en los pacientes con SG particularmente cuando afectan cerebro, espacio epidural y órbitas. El grupo del CALG B demostró también una incidencia de SG mayor en inv(16) pero con menor afectación del SNC y su ausencia en leucemias con t(15-17) (205). En Turquía e India la incidencia de SG de la órbita en niños con LNLA al diagnóstico es tan elevada como del 30% (206, 207). En adultos el SG se observa en leucemias mieloides agudas (también con preferencia en leucemias con componente monocítico) y crónicas. La incidencia de SG del SNC no sobrepasa el 0.5% y la mayoría de las series lo considera un factor pronóstico adverso (208-213).

El SG muestra una imagen indistinguible de los meningiomas en el TAC. En RMN, el SG es isoíntenso con relación a la sustancia gris en T1 en isoíntenso en T2 con relación a la sustancia blanca y presenta refuerzo homogéneo con gadolinio (214, 215). Referencias recientes admiten buen pronóstico en aquellos casos de SG aislados sin evidencia de leucemia en médula ósea, con quimioterapia intensiva y temprana (216).

Las células plasmáticas malignas pueden afectar el encéfalo con tumores de crecimiento intracerebral o desde tumores originados en el hueso craneano o en la duramadre. Ello puede ocurrir en el contexto de la enfermedad sistémica mieloma múltiple o como plasmocitoma solitario. Es muy infrecuente el compromiso del SNC siendo el plasmocitoma solitario de origen dural la forma más habitual (217). En algunas ocasiones el compromiso intracerebral es múlti-

ple y también puede acompañarse de localización meníngea espinal (218).

Se ha descrito en plasmocitomas duros imágenes en la RNM imágenes isointensas en T1 y T2 que aumentan con gadolinio y el signo "dural tail" considerado altamente específico de meningioma (219). En nuestro país se han descrito 2 casos: uno con invasión del SNC desde los huesos frontal y temporal en el contexto de mieloma múltiple, sin respuesta a radioterapia y excelente respuesta a dexametasona (220) y otro catalogado como plasmocitoma óseo solitario, que afectó la región fronto parietal izquierda y obtuvo recuperación neurológica con la exéresis y radioterapia posterior (221). Los autores afirman la importancia de distinguir el plasmocitoma óseo craneano del plasmocitoma intracerebral debido a la mayor incidencia de progresión a mieloma múltiple del primero (221). El plasmocitoma, ya sea originado en el interior del cerebro, en la dura o el hueso deben ser tratados con resección quirúrgica completa de ser posible y radioterapia posterior (222). Si el tratamiento es adecuado rara vez progresan a mieloma múltiple (222).

El amiloidoma del SNC es infrecuente. Recientemente Laeng y col. describieron siete amiloidomas, cuatro cerebrales y tres en nervios periféricos sin acompañarse de amiloidosis sistémica. Las tumoraciones amiloides en la RMN se hallaban contiguas a los plexos coroideos y se extendían a la sustancia blanca secundariamente, presentaban hiperdensidad homogénea que se incrementaba con gadolinio y sin edema acompañante. Los autores consideran a los amiloidomas cerebrales como neoplasias clonales de células B, con capacidad de diferenciación terminal y con capacidad de producir amiloide de cadenas livianas lambda. El curso clínico es indolente y los autores lo homologan al linfoma de nodular de bajo grado o al linfoma asociado a mucosas (MALT). Siempre que sea posible está indicada la resección quirúrgica (223).

Compromiso meníngeo

Las meninges son una localización habitual de células neoplásicas principalmente en leucemias agudas y en linfoma no Hodgkin. Los síntomas en esta localización pueden variar desde la absoluta carencia de (224) ellos hasta un síndrome meníngeo franco. Aproximadamente el 20% de los pacientes con síndrome meníngeo presentan parálisis de nervios craneanos (225). El compro-

misio del nervio óptico es infrecuente y causa ceguera incluso como manifestación inicial (226). El compromiso del nervio trigémino puede provocar el síndrome "numb chin". La infiltración hipotalámica, sin masa detectable, ocasiona desde hiperfagia y obesidad hasta anomalías en la secreción de insulina y somatotrofina (227, 228). No es infrecuente la diabetes insípida, ya anteriormente referida, pero con ausencia de tumor demostrable. Es más frecuente en leucemia aguda que en cualquier otra enfermedad oncohematológica (229). En nuestra experiencia, hemos descrito 2 casos de diabetes insípida genuina, sin evidencia de tumor en la TAC, en leucemia monocítica aguda y con poliuria como primera manifestación de la enfermedad (230). Algunos autores relacionan la diabetes insípida en leucemia monocítica con la presencia de monosomía del 7 (231) y no se detecta relación temporal entre la aparición de una y otra patología (232). En este último artículo se refiere que el 73% de 39 pacientes referidos en la literatura presentaba LNLA y la monosomía del cromosoma 7 fue la anomalía citogenética más frecuente (232).

El SNC constituye un "santuario" dentro del cual la penetración de las drogas citostáticas es pobre y las recaídas meníngeas aisladas ocurrían incluso luego de terapia sistémica agresiva (233). Desde la década del 70 se han utilizado diversas medidas profilácticas, principalmente en leucemia linfoblástica aguda (LLA) y en menor grado en LNLA y algunos tipos de linfoma no-Hodgkin, con el objetivo de prevenir la recurrencia meníngea de la enfermedad. Dichas medidas fueron la quimioterapia intratecal con metotrexato y dexametasona primero y el agregado de Ara-C más tarde, la radioterapia cráneo-espinal y altas dosis sistémicas de metotrexato (234).

El compromiso meníngeo es muy común en LLA y puede presentarse al diagnóstico o en cualquier momento de la enfermedad, aunque va decayendo con los años si el paciente se mantiene en remisión sistémica de la enfermedad; a comienzos del 60 (sin profilaxis del SNC) pasa de 3.8% mensual en el primer año a 2% mensual en el segundo y tercer año (235). A principios del 90 la recaída meníngea no superaba el 10% gracias a las medidas antecitadas de profilaxis (236). Hasta la fecha se ha avanzado en la detección de la enfermedad neoplásica residual mínima, en la determinación de grupos de mayor o menor riesgo y en el intento de restar neu-

rotoxicidad por el tratamiento, pero el avance para disminuir la fracción de 10% de recaídas ha sido pobre.

En LNLA la incidencia de recaída meníngea es menor aunque determinados subgrupos, especialmente aquellos con componente monocítico (237) y más aún los que presentan invasión (16) con eosinofilia tienen localización meníngea de manera característica (238). Los blastos que expresan CD7 y CD56 (molécula de adhesión a células neurales) tienen también elevada incidencia de CSNC y es mandatorio realizar profilaxis pues la leucemia meníngea e incluso la presencia de masas cerebrales o cerebelosas es la regla en la recaída (239). Independientemente que presenten CSNC las leucemias agudas con t(8;21) que expresen CD56 tienen más cortas remisiones y sobrevividas (240). Recientemente se ha descrito leucemia meníngea con la alteración cromosómica 4q+, 10 q- y 16q-, sin estas anomalías en los blastos medulares; este caso es importante pues puede reflejar inestabilidad y agregados de alteración cromosómica en la meninge sin que provengan de la médula ósea (241). En adultos, existe leucemia meníngea al diagnóstico en el 6% de los pacientes, con mayor incidencia en LLA -T (8%) y LLA.B (13%). La revisión de más de 4.000 pacientes adultos con LLA muestra que los diferentes tipos de profilaxis influyen en la cantidad de recaídas en las meninges (242). Con quimioterapia intratecal recaen en las meninges el 13% de los pacientes, con terapia intratecal y radioterapia cráneo-espinal el 15%, y con altas dosis de quimioterapia sistémica más quimioterapia cráneo-espinal el 8% (p menor 0.04) y con las tres terapias el 5% (p menor de 0.02). La profilaxis de la recaída debe realizarse con quimioterapia intratecal y sistémica con o sin radioterapia. Si el paciente recae en las meninges el pronóstico es malo con sobrevivida prolongada en no más del 10% de los pacientes. Los autores especulan que el trasplante de médula ósea podría ser un intento curativo, pese a no haberse demostrado fehacientemente su eficacia (242). Constituye un hecho de singular significación diferenciar la linfocitosis reactiva que se puede observar en el LCR, fundamentalmente secundaria a drogas intratecales de la verdadera infiltración por células leucémicas. En este aspecto puede ser de ayuda la demostración en LCR de blastos CD10 positivos en la LLA común de los niños (243), la presencia de alteraciones citogenéticas en célu-

las blásticas en LNLA, mielodisplasia y LLA (244) y especialmente la detección TdT positivo en blastos de LLA (245). Kersten y col. enfatizan la importancia de determinar el CD27 soluble en el LCR de pacientes con LLA y Linfoma no Hodgkin. En 104 muestras de LCR el CD 27 soluble mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 82% siendo negativo en todos los casos de pacientes control con hernia discal, en enfermos con LNLA y en todos menos 1 caso de tumores sólidos (246). Sin embargo se debe ser cuidadoso en la interpretación de resultados con células malignas en el LCR pero que no superen los valores de 5 por mm³ (247). Algunos autores no justifican cambios terapéuticos en LLA en remisión hematológica (247). Es importante recalcar la importancia de una punción lumbar atraumática. La contaminación de LCR por células leucémicas circulantes en sangre confiere peor pronóstico, similar al de presentar blastos al inicio en las meninges; los autores sugieren la sedación en niños, la inyección intratecal de quimioterapia inmediatamente después en la primera punción lumbar y que sea efectuada por un operador experimentado (248). En nuestras experiencias personales en el Instituto de Investigaciones Hematológicas, por imposibilidades operativas (carencia de anestesia e infraestructura) realizamos las punciones lumbares sin sedación y siempre suministramos la dosis intratecal de drogas en la primera punción lumbar. Obviamente desconocíamos la importancia de ello y sí esta conducta influyó en la evolución posterior de los enfermos (249).

En leucemia mielóide crónica en fase estable, la invasión meníngea es un evento excepcional; en crisis blástica es más habitual especialmente si ésta es linfoblástica (250).

En leucemia linfática crónica (LLC) el compromiso del SNC es absolutamente infrecuente. Bower y col. luego de revisar las historias de 962 enfermos concluyeron que las CN no herpes zoster constituyen solo el 5% de las CN (251). La invasión del SNC por esta leucemia provoca casi exclusivamente compromiso meníngeo con estado confusional y compromiso de pares craneales y habitualmente acontece en estadios avanzados (252). El examen del LCR muestra pleocitosis linfocitaria de células monoclonales con igual marcación que las de sangre periférica, habitualmente CD5+, CD20+ y CD23+ y en ocasiones aunque conserven este inmunofenoti-

po poseen morfología que impresiona transformación a linfoma de alto grado en la meninge tipo Richter. Se han referido en la literatura 6 casos con este tipo de transformación en meninges, inclusive en estadios 0 de LLC. (252, 253). La LLC presenta rearrreglos del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina por PCR (254). Son excepcionales las CN en leucemia prolinfocítica (255). En ambas se pueden obtener largas sobrevividas con el control de la enfermedad sistémica y quimioterapia intratecal (252, 255). En nuestro conocimiento se ha descrito un solo caso de infiltración leucémica por células vellosas (256).

La infiltración de las meninges acontece con predominancia en ciertos tipos de linfoma no Hodgkin. La recaída por linfoma en las meninges es más característica de los linfomas de alto grado especialmente si se hallan asociados a otras ubicaciones extrapoladas y es particularmente habitual en el linfoma linfoblástico de origen T en el cual la profilaxis de enfermedad en el SNC forma parte de los protocolos terapéuticos (257, 258).

El grupo del Instituto Nacional del Cáncer en EUA refiere un 24% de compromiso meníngeo en pacientes con linfoma de Burkitt asociado o no a compromiso mandibular (259). Es controvertido si el linfoma del manto provoca significativo compromiso meníngeo (156) o no (260, 261).

El linfoma Ki-1 se presenta rara vez en SNC, siendo más infrecuente el compromiso meníngeo que el intracerebral (262).

Al igual que en las leucemias, la citomorfología del LCR es de la mayor importancia para el diagnóstico de meningitis linfomatosa. El uso de determinaciones de mayor sensibilidad y especificidad (estudio cromosómico, inmunotipificación, detección de rearrreglos por PCR, determinación de CD27 soluble) pueden ser de utilidad en circunstancias tales como citología no concluyente para el diagnóstico diferencial, detección de enfermedad residual mínima e investigación de monoclonalidad (243, 245, 246, 263). El compromiso linfomatoso de las meninges es más frecuente en pacientes HIV-positivos (264) y en receptores de trasplante de órganos (139).

Según el Gruppo Italiano Cooperativo AIDS & Tumori también existe, aunque raramente,

enfermedad de Hodgkin meníngeo en pacientes HIV-positivos (266).

La linfocitosis hemofagocítica en SNC fue valorada en un artículo reciente; de 34 pacientes, el 73% evidenciaron CSNC al diagnóstico y cuatro pacientes lo evidenciaron posteriormente. Veinte de los 25 enfermos con CSNC presentaron meningitis linfocitaria (267). Esta enfermedad de herencia autosómica recesiva puede presentar, especialmente en niños SSN sumamente variados que incluyen convulsiones, parestias de nervios craneanos, ataxia, plejías y trastornos de la conciencia (268). Los infiltrados de linfocitos y macrófagos inicialmente comprometen las meninges con hemofagocitosis en dicha localización; más tarde los infiltrados son perivasculares y en las etapas más avanzadas existe infiltración tisular difusa y necrosis multifocal (268). Una vez lograda la remisión, el trasplante alogénico de M.O. fue el único recurso terapéutico que logró largas remisiones con potencial cura (268).

La granulomatosis linfomatoidea (linfoma T angiocéntrico) puede presentarse con SSN variados con habitual localización meníngeo, parálisis de pares craneanos y neuropatía óptica retrobulbar (269). En excepcionales ocasiones puede presentar masa endocraneana con compromiso de senos (269) y diabetes insípida por infiltración hipotalámica o neurohipofisaria (270). En las biopsias meníngeas realizadas se constataron infiltrados linfoides y formación de granulomas con rearrreglo genético de las células T que informaban de su monoclonalidad (269).

En raras ocasiones, mieloma, leucemia de células plasmáticas y plasmocitoma comprometen las meninges (271). En caso de plasmocitomas el tratamiento con cirugía y radioterapia ha demostrado ser efectivo (272) y la quimioterapia intratecal en leucemia a células plasmáticas ha provocado desaparición de dichas células (273). Se ha referido mieloma meníngeo en ausencia de enfermedad sistémica y como acontecimiento inicial de progresión de la enfermedad (274).

Compresión medular

El compromiso medular compresivo constituye una emergencia médica y debe sospecharse

en oncohematología en todo paciente que se presente con dolor en columna o radicular. Ello ocurre cuando una neoplasia hematológica compromete la meninge, la dura o la vértebra con compresión medular (CM) subsecuente. Esta complicación ocurre en mieloma y no es infrecuente en pacientes con linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. La CM puede ser un evento en cualquier momento de la evolución de las enfermedades oncohematológicas. En niños el linfoma no Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin son los principales responsables de las compresiones medulares luego del neuroblastoma (275). Además de la afectación por enfermedades oncohematológicas ya se ha referido la compresión medular por focos de hematopoyesis ectópica. Los síntomas y signos más habituales son dolor, debilidad, que puede ser más manifiesta en la musculatura proximal de los miembros inferiores, síntomas urinarios y constipación, paresia, hiperreflexia, signo de Babinski y eventualmente nivel sensitivo. Los pacientes con dolor marcado deben ser rápidamente estudiados para indicar terapia de urgencia y en caso de alto nivel de sospecha clínica y demora en realizar RNM es aconsejable iniciar esteroides a altas dosis (276, 277). La RMN ha reemplazado en muy gran medida a la TAC y la mielografía como método de diagnóstico por imagen (278). Resulta conveniente realizar RNM de toda la columna pues no son infrecuentes compresiones múltiples (279).

En mieloma múltiple las fracturas vertebrales son las principales responsables de la CM y la RNM no es demasiada utilidad para diferenciar una fractura por mieloma de las provocadas por porosis (280). El tratamiento con pamidronato ha demostrado utilidad en reducir los eventos esqueléticos (fracturas patológicas y CM) en pacientes con mieloma múltiple en estadio III (281). Se han descrito 7 casos de CM por tumores amiloideos del espacio epidural o prove-

nientes de la vértebra, sin evidencias de mieloma acompañante o de aparición posterior y de localización mayoritariamente torácica (282).

En linfoma no Hodgkin la invasión del espacio epidural acontece entre el 0,1% y 6,5% de las series publicadas, siendo más habitual la histología de linfoma difuso de células grandes (283). En enfermedad de Hodgkin la CM ocurre en aproximadamente el 5% de los casos y generalmente acontece en el contexto de enfermedad progresiva y avanzada siendo excepcional como manifestación inicial (284).

La CM secundaria a sarcoma granulocítico es rara y también se han descrito compresiones de la cauda equina (285-287). En algunas ocasiones no existió evidencia de leucemia aguda previa (285, 287).

La terapéutica de la CM consiste en terapia inicial con corticosteroides, preferentemente dexametasona a dosis de 96 mg en bolo continuada por 96 mg/día por 3 días (288, 289). Otros autores proponen dosis menores, 10-100 mg en bolo seguida por 16 mg/día (290) por la elevada incidencia de graves complicaciones gastrointestinales (291) y síndrome de lisis tumoral en caso de linfomas no Hodgkin (292). Posteriormente la radioterapia y la cirugía descompresiva son los tratamientos electivos. La cirugía debe utilizarse cuando se desea una descompresión rápida por no existir respuesta a esteroides o en sitios previamente irradiados o cuando no exista diagnóstico. Con radio y/o quimioterapia los pacientes con mieloma y linfoma pueden tener largas sobrevivencias sin compromiso funcional (293-296).

Los cuadros paraneoplásicos de neuropatía periférica y del SNC han sido objeto de una exhaustiva revisión por Correale J., recientemente en esta misma publicación (297) lo que justifica no explayarnos acerca de dichos puntos.

REFERENCIAS

1. Dexter F., Hindman B.J. Effect of haemoglobin concentration on brain oxigenation in focal stroke: a mathematical modeling study. *Br. J. Anesth.*, 1997, 79: 346
2. Cook J.D., Lynch S.R. The liabilities of iron deficiency. *Blood* 1986, 68: 803
3. Walter T. Impact of iron deficiency on cognition in infancy and childhood. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1993, 47: 307
4. Lozzoff B., Jimenez E., Wolff A.W. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 687

5. Dallman P.R. Iron deficiency: does it matter? *J Intern. Med.* 1989; 226: 367
6. Corrigan N., Stewart M., Scott M., Fee F. Fragile X, iron and neurodevelopmental screening in 8 years old children with mild to moderate learning difficulties. *Arch. Dis. Child.* 1997, 76: 264
7. Akins P.T., Glenn S., Nemeth P.M., Derdeyn C.P. Carotid artery thrombus associated with severe iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1996, 27: 1002
8. Hartfield D.S., Lowry N.J., Keene D.L., Yager J.Y. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr. Neurol.* 1997, 16: 50
9. Blatt J., Katerji A., Barmada M. et al. Pancytopenia and vacuolation of bone marrow precursors associated with necrotizing encephalopathy. *Br. J. Haematol.* 1994, 86: 207.
10. Agmanopolis D., Green R., Harris J.B.. Neuropathology of vitamin B12 deficiency. In Deostri I.E., Smith R.M. (eds). *Neurobiology of the Trace Elements.* Humana Clifton. 1993, pag. 293.
11. Cardinali G.J., Carty J., Abeles R.H. Effect of methylmalonyl coenzyme A, a metabolite which accumulates in vitamin B12 deficiency, on fatty acid synthesis. *J. Biol. Chem.* 1972, 247: 4270.
12. Kondo H., Osborne M.L., Kolhouse J.F. et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian dependent cobalamins in rats. *J. Clin. Invest.* 1981, 67: 1270.
13. Rochelle L.G., Morana S.J., Kruszyna H. et al. Interactions between hydroxycobalamin and nitric oxide: evidence of redox reaction between NO and reduced cobalamin and reversible NO binding to oxidized cobalamin. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1995, 275: 48.
14. Christensen B., Guttormsen A.B., Schneede J. et al. Preoperative methionine loading enhances restoration of the cobalamin-dependent enzyme methionine synthase after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994, 80: 1046
15. Carmel R., Watkins D., Goodman S.I., Roseblatt D.S. Hereditary defect of cobalamin metabolism (Cbl. G mutation) presenting as a neurologic disorder in adulthood. *N. Eng. J. Med.* 1988, 318: 1738
16. Brouwer M., Chamulitrat W., Ferruci G. et al. Nitric oxide interactions with cobalamins: biochemical and functional consequences. *Blood* 1996, 88: 1857
17. Tefferi A., Pruthi R.K. The biochemical basis of cobalamin deficiency. *Mayo Clin. Proc.* 1994, 68: 181
18. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr. Rev.* 1996, 54: 382
19. Green R., van Tonder, S.V., Oatle G.J. et al. Neurological changes in fruit bats deficient in vitamin B12. *Nature* 1975, 254: 148
20. Agamanolis DP, Chester DM, Victor M et al. Neuropathology of experimental vitamin deficiency in monkeys. *Neurology* 1976, 26: 905.
21. Weir D.G., Keating S., Molloy A. et al. Methylation deficiency causes vitamin B12-associated neuropathy in pigs. *J. Neurochem.* 1988, 51: 1949
22. Lindembaun J., Healton E.B., Savage D.G. et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318: 1720.
23. Healton E.B., Savage D.G., Brust J.C.M. et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991, 70: 229.
24. Pezacka E.H., Jacobsen D.W., Luce K., Green R. Glial cells as a model for the role of cobalamin in the nervous system: impaired synthesis of cobalamin coenzymes in cultured human astrocytes following short term cobalamin-deprivation. *Biochem Biophys Res. Commun.* 1992, 184: 832.
25. Kondo H., Kolhouse J.F., Allen R.H. Presence of cobalamin analogues in animal tissues. *Procl. Natl. Acad. Sci. USA* 1980, 77: 817.
26. Teunisse S., Bollen A.E., van Gooi W.A., Walstra G.J. Dementia and subnormal levels of vitamin B 12: effects of replacement therapy on dementia. *J. Neurol. (Germany)* 1996, 243: 522.
27. Crystal H.A., Ortof E., Frishman W.H. et al. Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in healthy elderly population: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J. Am Geriatr. Soc.* 1994, 42: 933.
28. Should serum vitamin B 12 be measured, routinely? A prospective study of vitamin therapy in subjects with a low serum vitamin B12 from a community population. American Society of Hematology. 40 th Annual Meeting. December, 1998. Miami. Fla. USA. Abst. 3072.
29. Delva M.D. *Vitamin B12 replacement. To B12 or not to B12?* *Can Fam Physician* 1997,43: 917.
30. Joosten E., Van der Berg A., et al. Metabolic evidence that deficiency of vitamin B12, folate and B6 occur commonly in elderly people. *Am J. Clin. Nutr.* 1993, 58: 468.
31. Lesho E., Hyder A. Prevalence of subtle cobalamin deficiency. *Arch. Intern. Med.* 1999; 122.
32. The Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba: clinical characterization and risk factors. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333: 1176.
33. Rizzo J.F. III. Adenosin triphosphate deficiency: a genre of optic neuropathy. *Neurology* 1995,45: 11.
34. Case report: Subacute combined degeneration of the spinal cord with cobalamin deficiency. *Am J. Med. Sci.* 1995, 310: 214

35. Antony A.C. Megaloblastic Anemias. In: Hoffman R, Benz EJ et al. (Eds). *Hematology. Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone. 1995, pag. 547.
36. Carmel R. Subtle cobalamin deficiency. *Ann Inter Med*, 1996, 124: 338.
37. Tucker K.L., Mahnken B, Wilson PW et al. Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. *JAMA* 1997, 277: 714.
38. Folic acid fortification. *Nutr. Rev.* 1996, 54: 94
39. Daly S., Mills J.L., Molloy A.M. et al. Minimum effective dose of folic acid for fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997, 350: 1666
40. Rosenblatt D.S., Fraser F.C., Roy D.J. Folic acid to prevent neural tube defects: time for food fortification (editorial). *Clin. Invest. Med.* 1996, 19: 202
41. Oackley G.P., Adams M.J., Dickinson C.M. More folic acid for everyone, now. *J Nutr* 1996, 126: 751.
42. Malinow M.R., Duell P.B., Hess D.L. et al. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338: 1009.
43. Koehler K.M., Pareo- Tubbeh S.L., Romero L.J. et al. Folate nutrition and older adults: challenges and opportunities. *J. Am Diet. Assoc.* 1997, 97: 167
44. Stojsavljevic N., Levic Z., Drulovic J., Dragutinovic G. A 44 month clinical- brain MRI follow up in a patient with B12 deficiency. *Neurology* 1997, 49: 878.
45. Chatterjee A., Yapundich R., Palmer C.A. et al. Leukoencephalopathy associated with cobalamin deficiency. *Neurology* 1996, 46: 832.
46. Turner G., Fletcher J., Elber J. et al. Molecular defect of a phosphoglycerate kinase variant associated with haemolytic anaemia and neurological disorders in a large kindred. *Br J. Haematol.* 1995, 91: 60.
47. Hollan S, Magocsi M, Fodor E et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 10362.
48. Beutler E. The molecular biology of enzymes of erythrocyte metabolism. In *Stomatoyannopulus G, Nienhus AW, Varmus H. (eds). The molecular basis of blood disease*. WB Saunders, Philadelphia, 1993
49. Orrell R.W., Amrolia P.J., Heald A. et al. Acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration: a report of three patients, including de second reported case with hypoprebetalipoproteinemia (HARP syndrome). *Neurology* 1995, 45: 487.
50. Sotaniemi K.A. Chorea- acanthocytosis: neurological disease with acanthocytosis. *Acta Neurol. Scand.* 1983, 68: 53.
51. Serra S., Xerra A., Arena A. Amyotrophic choreo-acanthocytosis: a new observation in southern Europe. *Acta Neurol Scan* 1986, 73: 481.
52. Spitz M.C., Jankovic J., Killian J.M. Familial tic disorder, parkinsonism, motor neuron disease and acanthocytosis: a new syndrome. *Neurology* 1985, 35: 1985.
53. Mukoyama M., Kazul H., Sunohara N. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke- episodes with acanthocytosis: a clinical pathology study of an unique case. *J. Neurol.* 1986, 233: 228.
54. Rubio J.P., Danek A., Stone C. et al. Chorea-acanthocytosis: genetic linkage to chromosome 9q21. *Am J. Hum. Genet.* 1997, 61: 899.
55. Danek A., Uttner I., Vogl T. et al. Cerebral involvement in McLeod syndrome. *Neurology*, 1994, 44: 117.
56. Francke V., Ochs H.D., De Martinville B. et al. Minor Xp21 chromosoma deletion associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa and McLeod syndrome. *Am J. Hum. Genet.* 1995, 37: 250.
57. Ho M.F., Chalmers R.M., Davis M.B. et al. A novel point mutation in the McLeod syndrome gene in neuroacanthocytosis. *Ann Neurol.* 1996, 39: 627.
58. Kartsounis L.D., Hardie R.J. The pattern of cognitive impairments in neuroacanthocytosis. A fronto-subcortical dementia. *Arch. Neurol.* 1996, 53: 77.
59. Gourley G.R. Bilirubin metabolism and kernicterus. *Adv. Pediatr.* 1997, 44:173
60. Hansen T.W. Bilirubin in the brain. Distribution and effects on neurophysiological and neurochemical process. *Clin. Pediatr.* 1994, 33: 452.
61. Watchko J.F., Classen D. Kernicterus in premature infants: current prevalence, and relationship to NICHD Phototherapy Study exchange criteria. *Pediatrics* 1994, 93: 996.
62. Feliu A., Cygler A.M., Sciuccati G., Bonduel M. Sickle cell disease: experience of an Argentine pediatric hospital. American Society of Hematology. 39TH Meeting. December 1997, San Diego Ca. USA. Abs. 2803
63. Embury, S.H. Sickle cell disease. In: *Hematology. Basic Principles and Practice*. Hoffman R, Benz E.J., Shattil, SJ et al. (eds.). Second edition. Churchill Livingstone. USA. 1995, pag 611.
64. Poillon W.N., Kim B.C., Castro O. Intracellular hemoglobin S polymerization and the clinical severity of sickle cell anemia. *Blood* 1998, 91: 1777.
65. Solovey A., Lin Y., Browne P. et al. Circulating activated endothelial cells in sickle anemia. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337: 1584.
66. Bunn H.F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337: 762.
67. French J.A., Kenny D., Scott J.P. et al. Mechanisms of stroke in sickle cell disease: sickle

- erythrocytes decrease cerebral blood flow in rats after nitric oxide synthase inhibition. *Blood* 1997, 89: 4591.
68. Pegelow C.H., Adams R.H., McKie V. et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J. Pediatr.* 1995, 126: 896.
69. Rana S., Houston P.E., Surana N. et al. Discontinuation of long term transfusion therapy in patients with sickle cell disease and stroke. *J. Pediatr.* 1997, 131: 757
70. Cohen M.J., Branch W.B., McKie V. et al. Neuropsychological impairment in children with sickle cell anemia and cerebrovascular accidents. *Clin. Pediatr.* 1994, 33:517
71. Adams R.H., McKie V., Carl E.M. et al. Log-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol.* 1997, 42: 699.
72. Ohene-Frempong K., Weiner S.J., Sleeper L.A. et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998, 91: 288.
73. Nakakuma H. Mechanism of intravascular hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J. Hematol.* 1996, 53: 22
74. Brodsky R.A., Vala M.S., Barber J.P. et al. Resistance to apoptosis caused by PIG-A gene mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94: 8756.
75. Hillmen P., Lewis S.M., Bassier M. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 1995, 333: 1253.
76. Socie G., Mary J.Y., de Gramont A. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow up and prognostic factors. French Society of Hematology. *Lancet* 1996, 384: 573.
77. Fernández J., Bengió R., Nicastro A. et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Analysis of 22 patients. Congress of the International Society of Hematology. Sep. 1984. Buenos Aires. R.A. Abst. 786.
78. al-Samman M.B., Cuetter A.C., Guerra L.G. et al. Cerebral arterial thrombosis as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *South Med. J.* 1994, 87: 765.
79. Galnick H.R., Vail M., McKeown L.P. et al. Activated platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* 1995, 91: 697.
80. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Int. Med.* 1995, 123: 556.
81. Pearch J.M.S., Chandrasekera C.P., Ladusans E.J. Lacunar infarcts in polycythemia with raised packed cells volumes. *Br. Med. J* 1983, 287: 935.
82. Jaillard AS, Hommel M, Mazzetti P. Prevalence of stroke at high altitude (3.380 m) in Cuzco, a town of Perú. A population based study. *Stroke* 1995, 26: 562.
83. Todd M.M., Wu B., Maktabi M. et al. Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content. *Am J. Physiol.* 1994, 257: 2025.
84. Blaber A.P., Bondar R.L., Stein F. et al. Complexity of cerebral artery blood flow velocity: effects of tilt and autonomic failure. *Am J. Physiol.* 1997, 273: 2209.
85. Landolfi R., Marchioli R., Patrono C. Mechanism of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb. Haemost. (Germany)* 1997, 78: 617.
86. Sussman J., Leach M., Greaves M. et al. Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1997, 62: 229.
87. Rocca B., Ciabattoni G., Cortelazzo S. et al. Increased thromboxano biosynthesis in essential thrombocytopenia. *Thromb. Haemost. (Germany)* 1995, 74: 1225.
88. Buccalossi A., Marotta G., Bigazzi C. et al. Reduction of antithrombin III, protein C, and protein S levels and activated protein C resistance in polycythemia vera and essential thrombocytopenia in patients with thrombosis. *Am J. Hematol.* 1966, 52: 14
89. Wickzoreck I., Mc Gregor I.R., Ludlam C.A. Low protein C and S and activation of fibrinolysis in essential thrombocytopenia. *Am J. Hematol.* 1995, 49: 277.
90. Neayan Y., Dresch C., Rain J.D. The very long-term course of polycythemia: a complement to the previously published data of the Polycythemia Vera Study Group. *Br J. Haematol.* 1994, 86: 233.
91. Thibert V., Bellucci S., Gluckman E. et al. Increased platelet CD36 constitutes a common marker in myeloproliferative disorders. *Br J. Haematol.* 1995, 9: 618.
92. Meschengieser S., Fernández J., Dupont J. et al. Intraplatelet levels of vWF: Ag and fibrinogen in myeloproliferative disorders. *Thrombosis Research* 1987, 48: 311.
93. Murphy S., Peterson P., Iland H. et al. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocytopenia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Sem Hematol.* 1997, 34: 29.
94. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Low dose aspirin in polycythemia vera: a pilot study. *Br J. Haematol.* 1997, 97: 453.
95. Melamed E., Rachmilewitz E.A., Reches A. et al. Aseptic cavernous sinus after internal carotid occlusion in polycythemia vera. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1976, 39: 320.

96. Silverstein A., Gilbert H., Wasserman L.R. Neurologic complications of polycythemia. *Ann Intern. Med.* 1982, 57: 909.
97. Kalina P., Zaheer W., Dreholb K.E. Cord compression by extramedullary hematopoiesis in polycythemia vera. *AJR Am J. Roentgenol* 1995, 164:1027.
98. de Morais J.S., Spector N., Lavrado F.P. et al. Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis in the proliferative phase of polycythemia vera. *Acta Haematol.* 1996, 96: 242.
99. Kalina P., Dreholb K.E., Black K. et al. Spinal cord compression by spontaneous subdural haematoma in polycythemia vera. *Postgrad Med. J.* 1995, 71: 378.
100. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggieri M. et al. Hidroxiurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *New E. J. Meed* 1995, 332: 1132.
101. Regev A., Stark, Blickstein D. et al. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relative low platelets counts. *Am J. Hematol* 1997, 56: 168.
102. Arboix A., Basses C., Acin P. et al. Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. Report of six cases. *Stroke*, 1995, 26: 1463.
103. Ohtsubo M., Hayashi K., Fukushima T. et al. Intracranial extramedullary hematopoiesis in post polycythemic myelofibrosis. *Br J. Radiol.* 1994, 67: 229.
104. Cook G., Sharp R.A. Spinal cord compression due to extramedullary hetopoiesis in myelofibrosis. *J. Clin. Pathol.* 1994, 47: 474.
105. Kelly K.M., Langy B. Oncologic emergencies. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1997, 44: 809.
106. Litchman M.A., Rowe J.M. Hyperleucocytic leukemias. Rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood* 1982; 60:279.
107. Bunin N.J. Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute nonlymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1985, 3: 1590.
108. Creutzig U., Ritter J., Budde M. et al. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer* 1987, 60: 3071.
109. Sorensen P.H., Chen C.S., Smith F.O. et al. Molecular rearrangements of MLL gene are present in most cases of myeloid leukemia and are strongly correlated with monocytic and myelomonocytic phenotypes. *J. Clin. Invest.* 1994, 93: 429.
110. Raimondi S.C., Frestedt J.L., Pui C.H. et al. Acute lymphoblastic leukemias with deletion of 11q23 or a novel inversion 11(p13 q23) lack MLL gene rearrangements and have favorable clinical features. *Blood* 1995, 84: 1881.41
111. Yamauchi K., Umeda Y. Syntomatic haemorrhage in acute nonlymphoblastic leukemia: analysis of CT and autopsy findings. *J. Neurol.* 1997, 244: 94.
112. Bunin N.J., Kunkel K., Callihan T.R. Cytoreductive procedures in the early manegment in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children. *Med. Pediatr. Oncol.* 1987, 15: 232.
113. Basade M., Dahar A.K., Kulkarni S.S. et al. Rapid cytoreduction in leukemic hyperleukocytosis with conservative therapy. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995, 25: 204.
114. Wurthner J.U., Kohler G., Mertelsmann R. et al. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 1999, 85: 368.
115. Harris AL. Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukemia. *Br Med. J.* 1978,1:1169.
116. Nelson S.C., Bruggers C.S., Kurtzberg J. et al. Manegment of leukemic hyperleukocytosis with hydration, urinary alkalinization, and allopurinol. Are cranial irradiation and invasive cytoreduction necessary? *Am J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1993, 15 : 351.
117. Bergmann N., Terjiza-Wessel U., Blasius S. et al. Intravascular lymphomatosis of the CNS: clinicopathologic study and search for expression of oncoproteins and Epstein Barr virus. *Clin. Neurol Neurosurg.* 1994, 96: 236.
118. Collins K.A., Davis G.J. Angiotropic large cell lymphoma. *South Med. J.* 1995, 88: 235.
119. Rubio A., Poole M.R., Brara H.S. et al. Motorn neuron disease and angiotropic lymphoma. *Arch. Neurol.* 1997, 54: 92.
120. Levin K.H., Lutz G. Angiotropic large cell lymphoma with peripheral nerve and muscle involvement: early diagnosis and treatment. *Neurology* 1996, 47: 1009.
121. Roux S., Grossin M., De Bandt M. et al. Angiotropic large cell lymphoma with mononeuritis multiplex mimicking systemic vasculitis. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1995, 58: 363.
122. Sill H., Hofler G., Kauffman P. et al. Angiotropic large cell lymphoma as thrombotic thrombocitopenic purpura. *Cancer* 1995, 75: 1157.
123. al-Chalabi A, Abbott RJ. Angiotropic lymphoma in the differential diagnosis of systemic vasculitis. *J. Neurol. Neurosur. Psychiatry* 1995, 59: 219.
124. Sinknetch C.W., Whetsell W.O., Pollock P. Intravascular malignant lymphoma mimicking primary angeititis of the central nervous system. *J. Rheumatol.* 1995, 72: 1769.

125. Demirer T., Dail D.H., Aboulafia D.M. Four varied cases of intravascular lymphomatosis and a literature review. *Cancer* 1994, 73: 1778
126. Ip M., Chan K.W., Chan I.K. Systemic inflammatory response syndrome in intravascular lymphomatosis. *Intensive Care Med.* 1997, 23 783.
127. Snowden J.A., Angel C.A., Winfeld D.A. et al. Angiotropic lymphoma: report of a case with histiocytic features. *J. Clin. Pathol.* 1997, 50: 67.
128. Harris C.P., Sigman J.D., Jaeckle K.A. Intravascular malignant lymphomatosis: amelioration of neurological symptoms with plasmapheresis. *Ann Neurol.* 1994, 35: 357.
129. Kyle R.A., Garton J.P. The spectrum of monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1987, 62: 719.
130. Crawford J., Cox M.B., Cohen H.B. Evaluation of hyperviscosity in monoclonal gammopathies. *Am J. Med.* 1985, 79: 13.
131. Hashimoto T. Hyperviscosity syndrome. *Nippon Rinsho* 1995, 53: 695.
132. Russo G.E., Caramiello M.S., Vitaliano E. et al. Haemorheological changes in mixed cryoglobulinaemia during apheresis treatment. *Transfus Sci* 1997, 17: 499.
133. Reinhart W.H., Lutolf O., Nydegger U.R. et al. Plasmapheresis for hyperviscosity syndrome in macroglobulinemia Waldenström and multiple myeloma: influence on blood rheology and the microcirculation. *J. Lab. Clin. Med.* 1992, 119: 69.
134. Eby N.L., Grufferman S., Flanelly C.M. et al. Increasing incidence of primary brain lymphoma in US. *Cancer* 1998, 12: 294.
135. Gutman J., Kendall B. Unusual appearance of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma. *Clin. Radiol.* 1994, 49: 696.
136. Lutz J.M., Coleman M.P. Trends in primary cerebral lymphoma. *Br J. Cancer* 1994, 70: 716.
137. Corn B.W., Marcus S.M., Topham A. et al. Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer* 1997, 79: 2409.
138. Miller D.C., Hochberg F.H., Harris N.L. et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer*, 1994, 74: 1383.
139. Penn I., Porat G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation* 1995, 59: 240.
140. Levine A.M., Sullivan Halley J., Pike M.C. et al. HIV-related lymphomas: prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1993, 68: 2466.
141. Rodriguez M.M., Delgado P.I., Petito C.K. Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system in a child with the acquired immunodeficiency syndrome. 1997, 121: 1287.
142. Camillieri-Broet S., Davi F., Feuillard J. et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-Associated Tumors. *Hum. Pathol.* 1997, 28: 367.
143. Luppi M., Barozzi P., Marasca R. et al. HHV-8-associated primary cerebral B-cell lymphoma in HIV-negative patients after long-term steroids. *Lancet* 1996, 347: 980.
144. Luppi M., Barozzi P., Marasca R. et al. Polymerase chain reaction detection of human herpesvirus sequences in primary central nervous system lymphoma. *J. Infect. Dis.* 1998, 177: 520.
145. Epstein L.G. Does human herpesvirus 8 have a pathogenetic role in primary CNS lymphoma? *Neurology* 1998, 50: 322.
146. Galdano G., Capello D. Pastore C. et al. Analysis of HHV 8 infection in AIDS-related and AIDS-unrelated primary central nervous system lymphoma. *J. Infect. Dis.*, 1997, 175: 1193.
147. Schiff D., Suman V.J., Yang P. et al. Risk factors for primary central nervous system: a case-control study. *Cancer* 1998, 82: 975.
148. Racz L., Patel P., Rauw W. et al. Prognostic factors for survival in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and non AIDS related patients with primary central nervous system lymphoma. American Society of Hematology. 39 th Meeting. December 1997. Abstract 3943. San Diego.Ca.USA.
149. Desambles B., Francois S., Rodier J.M. et al. Prognostic factors in HIV negative primary CNS NHL: analysis from 135 patients treated by the LCP 88 trial. American Society of Hematology. 39 th Meeting. December 1997. Abstract 3942. San Diego. Ca.USA.
150. Goldbrunner R., Warmuth-Metz M., Tonn J.C. et al. Primary Ki-1-positive T-cell lymphoma of the brain—an aggressive type of lymphoma: case report and review of the literature. *Surs. Neurol* 1996, 46: 37.
151. Tutt A.N., Brada M., Sampson S.A.. Enteropathy associated T-lymphoma presenting as an isolates CNS lymphoma three years after diagnoses of coeliac disease: T cell receptor PCR studies failed to show the original enteropathy to be a clonal disorder. *Gut* 1997, 40: 801.
151. Paulus W., Ott M.M., Strik H. et al. Large anaplastic (Ki-1) brain lymphoma of T- genotype. *Hum. Pathol.* 1994, 25: 1235.
152. Haviouglu N., Manapalli A., Galindo L. et al. Primary Ki-1 (anaplastic large cell) lymphoma of the brain and spinal cord. *Am J. Clin. Pathol.* 1995, 103: 496.

153. Taskin M., Wahl S.J., Amatulle P. Primary T-cell lymphoma of the acoustic nerve. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 1997, 116: 674.
154. Novak J.A., Katzin W.E. Primary central nervous system T-cell lymphoma with a predominant CD8 immunophenotype. *Cancer* 1995, 75: 2180.
155. Tacconi L., Eccles S., Johnston F.G. et al. Mycosis fungoide with central nervous involvement— a case report: T-cell lymphoma of the brain.
156. Montserrat E., Bosch F., López-Guillermo A. et al. CNS involvement in mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14: 941.
157. Bollen B.L., Brower R.E., Hamers S. et al. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single center study of 532 patients. *Arch. Neurol.* 1997, 54: 854.
158. van Besien K., Forman A., Champlin R. Central nervous system relapse of lymphoid malignance in adults: the role of high dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 1997, 8: 515.
159. van Besien K., Ha C.S., Murphy S. et al. Risk factors, treatment, and outcome of CNS recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998, 91: 1178.
160. Fukui M.B., Livstone B.J., Meltzer C.C. et al. Hemorrhagic presentation of untreated primary CNS lymphoma in a patient with AIDS. *AJR Am J. Roentgenol* 1998, 170: 1114.
161. Kasner S.E., Galetta S.L., Vaughn D.J. Cavernous sinus syndrome in Hodgkin's disease. *J Neuroophthalmol* 1996, 16: 204.
162. Doberson MJ, Kleinschmidt-De Master BK. Superior sinus sagittal thrombosis in a patient with AIDS. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994, 118: 844.
163. Abdel Aziz K.M., van Loveren H.M. Primary lymphoma of Meckel's cave mimicking trigeminal schwannoma: case report. *Neurosurgery* 1999, 44: 859.
164. Balmaceda C.M., Fetell R., Selman J.E. et al. Diabetes insipidous as first manifestation of primary central nervous system lymphomas. *Neurology* 1994, 44: 358.
165. Landy K.E., Berg G.E., Torgerson J.S. et al. Bulky centroblastic non-Hodgkin lymphoma of the cranium vault mimicking brain involvement managed with chemotherapy. *Cancer* 1995, 76: 1261.
166. Pierce M.A., Johnson M.D., Maciunas R.J. et al. Evaluating contrast-enhancing lesions in patient with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern. Med.* 1995, 123: 594.
167. Chinn R.J., Wilkinson I.D., Hall-Crags M.A. et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 1995, 197: 694.
168. Lorberboym M., Estok L., Machac J. et al. Rapid differential diagnosis of cerebral toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma by Thallium-201 SPECT. *J. Nucl. Med.* 1996, 37: 1150.
169. Floris R., Crecco M., Gagliarducci L. et al. Magnetic resonance features in cerebral primary lymphomas in non-immunocompromised subjects. *Radiol. Med.* 1997, 93: 236.
170. Iacoangeli M., Roselli R., Antinori A. et al. Experience with brain biopsy in AIDS-related focal lesions of the central nervous system. *Br. J. Surg.* 1994, 81: 1508.
171. Brink N.S., Sharvell Y., Howard M.R., et al. Detection of Epstein Barr virus and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA in CSF from persons infected with HIV who had neurological disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998, 65: 191.
172. De Luca A., Antinori A., Cingolani A. et al. Evaluation of CSF EBV-DNA and IL 10 as markers for in vivo diagnosis of AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Br J. Haematol.* 1995, 90: 1844.
173. Hansen P.B., Kjedsen L., Dalhoff et al. Cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin in adult patients with acute leukemias or lymphoma: an useful marker in early diagnosis and monitoring of CNS-involvement. *Acta Neurol. Scand.* 1992, 85: 224.
174. Galois S., Daste G., Apoil P.A. et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid cells in the detection of leptomeningeal involvement by B-cell lymphoma and leukemia: a novel strategy and its implications. *Br J. Haematol.* 1997, 99: 122.
175. Abrey L.E., De Angelis L., Yahalom J. Long term survival in primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1998 16: 859.
176. Sandlund J.T., Murphy S.B., Santana B.M. et al. Central Nervous System involvement in children with newly diagnosed Non Hodgkin Lymphoma. American Society of Hematology. 40 th Meeting. December 1998. Abstract 997. Miami, FL, USA.
177. Zerga M., Saavedra J., Cicco J. et al. Linfomas de órbita. Subtipos histológicos frecuentes. Congreso Argentino de Hematología, 1996. Resumen 4.
178. Withcup S.M., de Smet M.D., Rubin B.I. et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 1993, 100: 1399.
179. Bailey E.M., Ferry J.A., Harris N.L. et al. Marginal zone lymphoma (low grade B-cell lymphoma of MALT-type of skin and subcutaneous tissue: a study of 15 patients. *Am J. Surg. Pathol.* 1996, 20: 1011
180. Stanton C.A., Sloan B.D., Slusher M.M. et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related primary intraocular lymphoma. *Arch. Ophthalmol.* 1992, 110: 1964.

181. Matzkin D.C., Slamovits T.L., Rosebaun P.S. Simultaneous intraocular and orbital non-Hodgkin lymphoma associated with AIDS. *Ophthalmology* 1994, 101: 850.
182. Johnson B.L. Intraocular and CNS lymphoma in a cardiac recipient. *Ophthalmology* 1992, 99: 987.
183. Primack J.D., Smith M.E., Tychsen L. Retinal detachment in a child as the first sign of leukemic relapse: histopathology, MRI findings, treatment and tumor-free follow-up. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1995, 32: 253
184. Aboud N., Sullivan T., Whitehead K. Primary extramedullary plasmocytoma of the orbit. *Australian & New Zeland Journal of Ophthalmology* 1995, 23: 235.
185. Savir H. Ocular manifestation of hairy cell leukemia with dramatic response to 2-chloro-deoxy-adenosine. *Am J. Ophthalmol.* 1996, 121: 97.
186. Yamamoto N., Kiyosawa M., Kawasaki T. et al. Successfully treated optic nerve infiltration with adult T-cell lymphoma. *J. Neuroophthalmol.* 1994, 14: 81.
187. Weisenthal R.W., Streeten B.W., Dubansky A.S. et al. Burkitt lymphoma presenting as a conjunctival mass. *Ophthalmology* 1995, 102: 129.
188. Sahjapaul R., Elisevich K., Allen L. Hodgkin's disease of the orbit with intracranial extension. *Ophthalmic. Surg. Lasers* 1996, 27: 239.
189. Ettl A.R., Birbamer G.G., Phillip W. Orbital involvement in Waldstrom's macroglobulinemia: ultrasound, computed tomography and magnetic resonance findings. *Ophthalmologica* 1992, 205: 40.
190. Sakamoto N., Aoyagi Y., Ozaki Y. et al. Hodgkin's disease associated with Tolosa-Hunt syndrome. *Rinsho Ketsueki* 1990, 31: 172.
191. Sapoznick M.D., Kaplan H.S. Intracranial Hodgkin's disease. A report of 12 cases and review of the literature. *Cancer* 1983, 52: 1301.
192. Anselmo A.P., Proia A., Cartoni C. et al. Meningeal localization in a patient with Hodgkin's disease. Description of a case and review of the literature. *Ann of Oncol.* 1996, 7: 1071.
193. Cavalli F. Rare syndromes in Hodgkin disease. *Ann Oncol.* 1998, 9 (Supp. 5): 109
194. Ashigi M.Y., Vecatraj U., Awargual V. et al. Intracranial Hodgkin's disease in two patients with familiar Hodgkin's disease. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997, 28: 255.
195. Martínez Perez D., Mulliken J.B., Arceci R.J. Langerhans cell histiocytosis: an uncommon disease commonly manifesting in the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr. Suf.* 1996, 98: 212
196. Bergmann M., Yuan Y., Bruck W. et al. Solitary Langerhans cell histiocytosis lesion of the parieto-occipital lobe. A case report and review of the literature. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1997, 99:50.
197. Vital A., Loiseau H., Kantor G. et al. Primary Langerhans' cell histiocytosis of the central nervous system with fatal outcome. Case report. *J. Neurosurg.* 1996, 85: 1156.
198. Fukazawa T., Yanagihara T., Hamada K. et al. Multifocal eosinophilic granuloma presenting as progressive brainstem and cerebellar dysfunction. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994, 57: 980.
199. Brisman J.L., Feldstein N.A., Tarbell N.J. et al. Eosiniphilic granuloma of the clivus: case report, follow-up of previously reported cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1997, 41: 273.
200. d'Avella D., Giusa M., Blandino A. et al. Microsurgical excision of a primary isolated hypothalamic eosinophilic granuloma. Case report. *J. Neurosurg.* 1997, 85: 768.
201. Clark W.C., Berry A.D. Extranodal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: isolated CNS involvement mimicking meningioma. *South Med. J.* 1966, 89: 621.
202. Kitai R., Sato K., Kubota T. et al. Meningeal sinus histiocytosis mimicking lymphoplasmocyte-rich meningioma. *J. Neurosurg.* 1996, 84: 1051.
203. Kim M., Provias J., Bernstein M. Rosai Dorfman disease mimicking multiple meningioma. *Neurosurgery* 1995, 36: 1185.
204. Cavdar A.O., Babacan E., Gozdasoglu S., et al: High risk subgroup of acute myelomonocytic leukemia with orbito-ocular granulocytic sarcoma in Turkish children. *Acta Haemato.* 1989, 1 81:80.
205. Byrd J.C., Edenfield W.J., Arthur D.C. et al. Extramedullary leukemia is associated with pre-treatment cytogenetic abnormalities with acute myeloid leukemia: results from CALG B 8461. Congress of the International Society of Hematology. Julio de 1998. Abstract P-161. Amsterdam The Netherlands.
206. Shome D.K., Gupta N.K., Prajapati N.C., et al: Orbital granulocytic sarcomas in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 1992,70: 2298.
207. Tallman M.S., Hakimian D., Shaw J.M., et al: Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1993,11:690.
208. Schwartz R.S., Mackintosh R., Halpern J., et al: Multivariate analysis of factors associated with outcome of treatment for adults with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1984, 54: 1672.
209. Embury S.H., Laurence E., Heller P.H., et al: Remission maintenance therapy in acute myelogenous leukemia. *West J. Med.* 1977,126: 267.
210. Rohatiner A.Z.S., Gregory W.M., Bassan R., et al: Short-term therapy for acute myelogenous leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1988, 6: 218.
211. Cheson B.D., Cassileth PA, Head DR, et al: Report of the National Cancer Institute-sponsored

- workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 813.
212. Delmar A., Marie J.P., Thevenin D., et al: Multivariate analysis of prognostic factors in acute myeloid leukemia: Value of clonogenic leukemic cell properties. *J. Clin. Oncol.* 1998; 7:738.
213. Dillman R.O., Davis R.B., Green M.R., et al: A comparative trial of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: A phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1991; 78: 2520.
214. Pui M.H., Fletcher B.D., Langston J.W.: Granulocytic sarcoma in childhood leukemia: Imaging features. *Radiology* 1994; 190: 698.
215. Wright D.H., Hise J.H., Bauserman S.C., et al: Intracranial granulocytic sarcoma: CT, MR and angiography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1992; 16: 487.
216. Imrie K.R., Kovacs M.J., Selby D., et al. Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. *Ann Intern. Med.* 1995; 123: 351.
217. Benli K., Inci S. Solitary dural plasmocytoma: case report and review. *Neurosurgery* 1995; 36: 1206.
218. Turhal N., Henehan M.D., Kaplan K.L. Multiple myeloma: a patient with unusual features including intracranial and meningeal involvement, testicular involvement, organomegaly, and plasma cell leukemia. *Am J. Hematol.* 1998; 57:51.
219. Nakai Y., Yanaka K., Iguchi M., et al. A case of multiple myeloma presenting with a subcutaneous mass: significance of "dural tail sign" in the differential diagnosis of the meningeal tumors. *No Shinkei Geka* 1999; 27:67.
220. Rodríguez Pelliza M., Ardaiz M., Huberman A., y col. Mieloma múltiple con gran invasión tumoral en el sistema nervioso central. Congreso Argentino de Hematología. 1997. Resumen 12.
221. Oliveros J., Reyna K., Nenkies M. y col. Plasmocitoma solitario de cráneo con predominantes manifestaciones neurológicas. Congreso Argentino de Hematología. 1997. Resumen 8.
222. Bindal A.K., Bindal R.K., van Loveren H. et al. Management of intracranial plasmocytoma. *J. Neurosurg.* 1995; 83: 218.
223. Laeng R.H., Altermatt H.J., Scheithauer B.W. et al. Amyloidomas of the nervous system: a monoclonal B-cell disorder with monotypic amyloid light chain lambda amyloid production. *Cancer* 1998; 82:362.
224. Meyer R.J., Ferreira P.P., Cuttner J. et al. Central nervous system involvement at presentation in acute granulocytic leukemia. A prospective cyto-centrifuge study. *Am J. Med.* 1980; 68: 691.
225. Aysun S., Topcu M., Gunay M. Neurologic features as initial presentation of childhood malignance. *Pediatr. Neurol.* 1994; 10: 40.
226. Sakai C., Takagi T., Wakatsuki S. Primary meningeal lymphoma presenting solely with blindness: a report of an autopsy case. *Int. J. Hematol.* 1996; 63: 325.
227. Schiliro G., Russo A., Sciotto A. et al. Insulin and growth hormone secretion in a leukaemic girl with hypothalamic syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1977; 66: 261.
228. Greydanus D.E., Burgert D.O., Gilchrist G.S. Hypothalamic syndrome in children with acute lymphocytic leukemia. *Mayo Clin. Proc.* 1978; 53: 220.
229. Levin A., Klassen J., Halperin M.L. Challenging consults: application of principles of physiology and biochemistry to the bedside. Osmotic diuresis: the importance of counting the number of osmoles excreted. *Clin. Invest. Med.* 1995; 18: 401.
230. Fernández J., Mendez P., Cichetti G. Diabetes insípida neurogénica como primera manifestación de leucemia monocítica aguda. VII Jornadas Interhospitalarias de la zona Norte. 1986. Resumen 144.
231. Mozerski R.P., Bahl B.K., Meisner D. et al. Diabetes insipidous, acute myelogenous leukemia, and monosomy 7. *J. Am Osteopath. Assoc.* 1996; 96: 116.
232. Ra'anani P., Sphiberg O., Berezin M. et al. Acute leukemia relapse presenting as central diabetes insipidous. *Cancer* 1994; 73: 23.
233. Bleyer W.A., Poplack D.G. Prophylaxis and treatment of leukemia the central nervous system and other sanctuaries. *Sem. Oncol.* 1985; 12: 131.
234. Steinhertz P.G. CNS leukemia. Problem of diagnosis, treatment, and outcome (Editorial). *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 310.
235. Evans A.E., Gilbert E.S., Zsandra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. *Cancer* 1970; 26: 404.
236. Steiherz P.G. Radiotherapy versus intrathecal chemotherapy for central nervous prophylaxis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncology* 1989; 3: 47.
237. Cuttner J., Conjalka M.S., Reilly M. et al. Association the monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. *Am J. Med.* 1990; 69: 555.
238. Holmes R., Keating M.J., Cork A. et al. A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22). *Blood* 1985; 65: 1071.
239. Hatano Y., Miura I., Horiuchi T. et al. Cerebellar myeloblastoma formation in CD7 positive, neural cell adhesion molecule (CD 56) positive acute myelogenous leukemia (M1). *Ann Hematol.* 1997; 75: 125.
240. Baer M.R., Stewart C.C., Lawrence D. et al. Expression of the neural adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Blood* 1997; 90: 1634.

241. Hayashi T., Onodera J., Mochizuki H. et al. Primary central nervous system leukemia with a novel chromosomal traslocation. *J. Neurol. Sci.* 1997, 151: 107.
242. Gokbuget N., Hoelzer D. Meningiosis leukemica in adults lymphoblastic leukemia. *J Neurooncol.* 1998, 38: 167.
243. Tani E., Costa I., Svedmyr E. et al. Diagnosis of lymphoma, leukemia and metastatic tumor involvement of the CSF by citology and immunocytochemistry. *Diagn. Cytopathol.* 1995, 12:14.
244. Wong E.T., O'Brien S. Leptomeningeal disease in pre-leukemic syndrome: cytogenetic abnormality versus cellular morphology. *Oncol. Rep.* 1998, 5: 493.
245. Hooijkaas H., Hahlen H.J., Adriansen H.J. et al. Terminal deoxynucleotidyl transferasa (TdT)-positive cells in cerebro spinal fluid and development of overt CNS leukemia: a 5-year follow-up study in 113 children with a TdT- positive leukemia or non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1989, 74: 416.
246. Kersten M.J., Evers L.M., Dellelijn P.L. et al. Elevation of CSF soluble CD27 levels in patients with meningeal localization of lymphoid malignances. *Blood* 1996, 87: 1985.
247. Tubergen D.G., Cullen J.W., Boyet J.M. et al. Blast in CSF with a normal cell count do not justify alteration of therapy for acute lymphoblastic leukemia in remission: a Children Cancer Group study. *J. Clin. Oncol.* 1994,12: 273.
248. Gajjar A., Harrison P.L., Rivera G.K. et al. Traumatic lumbar puncture adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *American Society of Hematology. 40th Annual Meeting.* 1998. Abstract 2107. Miami, Flo., USA.
249. Dupont J., Garay G. Comunicación personal.
250. Saikia T.K., Dhabhar B., Iyer R.S. et al. High incidence of meningeal leukemia in lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1993,43: 10.
251. Bower J.H., Hammack J.E., McDonell S.K. et al. The neurologic complications of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Neurology* 1997, 48:407.
252. Cramer S.C., Glaspy J.A., Efird J.T. et al. Chronic lymphocytic leukemia and the central nervous system. *Neurology* 1996, 46: 19.
253. Miller K., Budke H., Oraci A. Leukemic meningitis complicating early stage chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1997, 121: 524.
254. Garicochea B., Cliquet M.G., Melo N. et al. Leptomeningeal involvement in chronic lymphocytic leukemia identified by polymerasa chain reaction in stored slides: a case report. *Mod. Pathol.* 1997, 10: 500.
255. Hoffman M.A., Valderrama E., Fusch A. et al. Leukemic meningitis in B-cell prolymphocytic leukemia. A clinical, pathologic, and ultrastructural case study and a review of the literature. *Cancer* 1995,75: 1100.
256. Wolfe D.W., Scopelliti J.A., Boselli B.D. Leukemic meningitis in a patient with hairy cell leukemia. A case report. *Cancer* 1984, 54: 1085.
257. Sweetenham J.W., Mead G.M., Whitehouse JM. Adult lymphoblastic lymphoma: high incidence of central nervous system relapse in patients treated with the Stanford University protocol. *Ann Oncol.* 1995, 3: 839.
258. Bernasconi C., Brusamolino E., Lazzarino M. et al. Lymphoblastic lymphoma in adults patients: Clinicopathological features and response to intensive mutiagent chemotherapy analogous to that use in lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 1990, 1: 141.
259. Haddy T.B., Adde M.A., Magrath I.T. CNS involvement in small noncleaved-cell lymphoma: is CNS disease per se a poor prognostic sign? *J. Clin. Oncol.* 1991, 9: 1973.
260. Argatoff L.H., Connors J.M., Klasa R.H. et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997, 89:2067.
261. Veders G.A., Kluin-Nelemans J.C., De Boer C.J. et al. Mantle cell lymphoma: A population-based clinical study. *J. Clin. Oncol.* 1996, 14: 1269.
262. Chen H.S., Shen M.C., Tien H.F. et al. Leptomeningeal seeding with acute hydrocephalous. Unusual CNS presentation during chemotherapy in Ki-1 positive anaplastic large-cell lymphoma. *Acta Hematol.* 1996, 95: 135.
263. Rodhes C.H., Glantz M.J., Glantz L. et al. A comparison of polymerase chain reaction examination of CSF and conventional cytology in the diagnoses of lymphomatous meningitis. *Cancer* 1996, 77: 543.
264. Bilgrami S., Shafi N., Pesanti E.L. et al. Mantle cell lymphoma in a patient with HIV infection. *Acta Hematol* 1995, 93: 101.
265. Enting R.H., Esselink R.A., Portegies P. Lymphomatous meningitis in AIDS-related sistemic non Hodgkin lymphoma: a report of eight cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994, 57: 150.
266. Monfardini S., Tirelli U., Vaccher E. et al. Hodgkin's disease in 63 intravenous drug abusers infected with HIV. Gruppo Italiano Cooperativo AIDS & Tumori. *Ann Oncol.* 1991,2: 201.
267. Haddad E., Sulis M.L., Jabado N. et al. Frecuency and severity of central nervous lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 1997, 89: 794.
268. Henter J.I, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic syntoms in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Pediatr.* 1997, 103:158.
269. Brazis P.W., Menke D.M., McLeish W.M. et al. Angiocentric- T-cell lymphoma presenting with mul-

tiple cranial nerve palsies and retrobulbar optic neuropathy. *J. Neuroophthalmol.* 1995, 15: 152.

270. Bushunow P.W., Casas V., Duggan D.B. Lymphomatoid granulomatosis causing central diabetes insipidous: case report and review of the literature. *Cancer Invest.* 1966, 142: 112.

271. Cavanna L., Invernizzi R., Berte R. et al. Meningeal involvement in multiple myeloma: report of a case with cytologic and immunocytochemical diagnosis. *Acta Cytol.* 1996, 40 : 571.

272. Lebrum C., Chanalet S., Paquis P. et al. Solitary meningeal plasmocytomas. *Ann Oncol.* 1997, 8: 1997.

273. Sekikawa T., Iwase S., Kawano T. et al. A case of aggressive myeloma with abnormal plasmocytes in pleural effusion and cerebrospinal fluid. *Rinsho Ketsueki* 1999, 40: 22.

274. Sommers L.J., Shaw B., Lyn B.E. et al. Meningeal myeloma in the absence of systemic disease, and as the initial feature of disease progression. *Clin. Lab. Haematol.* 1998, 20: 189.

275. Aysun S., Topcu M., Gunay, M. et al. Neurological features as initial presentations of childhood malignances. *Pediatr. Neurol.* 1994, 10: 40.

276. Helweg-Larsen S., Sorensen P.S. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J. Cancer* 1994, 30A: 396.

277. Turner S., Marosszeky B., Timms I. et al. Malignant spinal cord compression: a prospective evaluation. *Int J. Radiat. Oncol. Biol Phys* 1993, 26:141.

278. Jordan J.E., Donaldsson S.S., Enzmann D.R. Cost effectiveness and outcome assessment of magnetic resonance imaging in spinal cord compression. *Cancer* 1995, 75 : 2579.

279. Bonner J.A., Lichter A.S. A caution about the use of MRI to diagnose spinal cord compression. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322: 556.

280. Lecouvert F.E., Vande Berg B.C., Maldague BE et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology* 1997, 204: 195.

281. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patient with advanced multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334: 448.

282. Villarejo F, Perez Díaz C., Perla C. et al. Spinal cord compression by amyloid deposits. *Spine* 1994, 19: 1178.

283. Salvati M., Cervoni L., Artico M. et al. Primary spinal epidural non-Hodgkin lymphomas: a clinical study. *Surg. Neurol.* 1996, 46: 339.

284. Higgins S.A., Perchei R.E. Hodgkin's disease with spinal cord compression. A case report and review of the literature. *Cancer* 1995, 75: 94.

285. Deme S., Deodhare S.S., Tucker W.S. et al. Granulocytic sarcoma of the spine in non-leukemic patients: report of three cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1997, 40: 1283.

286. Wide J.M., Curtis J. Granulocytic sarcoma as a cause of cord compression. *Clin. Radiol.* 1997, 52: 803.

287. Sajjad Z., Haq N., Kandula V. Case report: granulocytic sarcoma presenting as acute cord compression in a previous undiagnosed patient. *Clin. Radiol.* 1997, 52: 69.

288. Sorensen S. Helweg-Larsen S., Mouridsen H., et al. Effect of high dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. *Eur. J. Cancer* 1994, 30A: 22.

289. Loblaw A., Laperriere N.J. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. 1998, 16: 1163.

290. Byrne T.N. Spinal cord compression from epidural metastasis. *New Engl. J. Med.* 1992, 327: 614.

291. Heimdal K., Hirschberg H, Slettebo H et al. High incidence of serious side effects of high dose dexamethasone treatment in patient with epidural spinal cord compression. *J. Neurooncol.* 1992, 12: 141.

292. Malik I.A., Abubakar S., Alan F. et al. Dexamethasone-induced tumor lysis syndrome in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *South Med. J.* 1994, 87: 409.

293. Spiess J.L., Adelstein D.J., Hines J.D. et al. Multiple myeloma presenting with spinal cord compression. *Oncology* 1988, 45: 88.

294. Delauche Cavallier M.C., Laredo J.D., Wibier M et al. Solitary plasmocytoma of the spine. Long-term clinical course. *Cancer* 1998, 61: 1707.

295. Eales R.A., O'Brian P., Horwich A. et al. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with extradural cord compression: functional, outcome and survival. *Br. J. Cancer* 1991, 63: 126.

296. Laing R.J., Jakubowski J., Kunkler I.H. et al. Primary spinal presentation of non-Hodgkin's lymphoma. A reappraisal of management and prognosis. *Spine* 1992, 17: 117.

298-Correale J. Aspectos inmunológicos de los síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Archivos de Neurología, Neurocirugía y Neuropsiquiatría*, 1998, 2: 2.