

Comunicación

Linfoma leptomeníngeo en un niño con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Dras. Adriana Scrigni*, Mariana Natri*, Susana Rodríguez de Schiavi*, Liliana Czornyj**, María Felice[#] y Beatriz Mantese^{##}

RESUMEN

El linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes pediátricos VIH positivos es poco frecuente. Se presenta un paciente, de siete años de edad, de sexo masculino, con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que desarrolló un linfoma de células B con localización leptomeníngea. El niño inició el cuadro con síntomas de alteración del sensorio, hipertensión endocraneana y amaurosis bilateral. El diagnóstico se efectuó por biopsia cerebral, inmunofenotipo de las células B del líquido cefalorraquídeo, además de PCR positiva para virus de Epstein Barr en el líquido.

Realizó tratamiento con quimioterapia intratecal y sistémica. Mejoraron los síntomas durante quince meses y luego recidivó en la región talámica. Cumplió radioterapia craneoespinal y falleció cuatro meses después de la recidiva. En este artículo se realiza una revisión de la bibliografía sobre esta enfermedad, señalando el carácter excepcional de este paciente por tratarse de un linfoma localizado en forma exclusiva en el sistema nervioso central y, más precisamente, en la leptomeninges.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin en el sistema nervioso central, linfoma leptomeníngeo, SIDA.

SUMMARY

Primary non-Hodgkin lymphoma in the central nervous system is rare in children and in AIDS pediatric patients. We report a seven years old boy, HIV-positive, C3 stage, who developed a non-Hodgkin lymphoma in the central nervous system, with leptomeningeal location. The patient started with signs and symptoms related to increased intracranial pressure, his conscience worsened and he became blind. The diagnosis was made through brain biopsy, immunophenotype of B cells in cerebrospinal fluid, and PCR for Epstein Barr virus in the fluid. The boy was treated with intrathecal and systemic chemotherapy. His condition improved during fifteen months, and then he presented a talamic relapse. He was treated with radiotherapy and finally died four months later. In this article we review the literature about this disease, pointing to the exceptional nature of this patient because of his lymphoma exclusively located in the central nervous system, specifically leptomeningeal.

Key words: central nervous system non-Hodgkin lymphoma, leptomeningeal lymphoma, AIDS.

me de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se asocia con un amplio espectro de complicaciones infecciosas y tumorales, tanto en niños como en adultos.

El diagnóstico de cáncer en niños VIH-positivos es poco frecuente. En nuestro hospital se han observado 3 casos de linfoma no Hodgkin, 1 de leucemia, 2 de linfoma Hodgkin y 1 sarcoma de Kaposi, con una incidencia de 0,7%.¹

El linfoma primario del sistema nervioso central es relativamente común en adultos (6% en una serie de 153 adultos infectados con el virus VIH-1 en Nueva York)² pero infrecuente en niños. Existen pocos casos descritos en la literatura. En la rama pediátrica del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU., por ejemplo, se diagnosticó linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) en sólo dos de una serie de 350 niños VIH-positivos.² Menos frecuente aún es el linfoma con compromiso inicial exclusivo de leptomeninges.

El motivo de esta presentación es el diagnóstico de esta entidad en un niño de siete años infectado por el virus VIH, que fue el único caso diagnosticado hasta la fecha, en una serie de casi 1.000 niños VIH-positivos atendidos en el Hospital J. P. Garrahan desde 1988.

Se analizan el cuadro clínico, las dificultades para el diagnóstico, la evolución, el tratamiento y la asociación de esta neoplasia con la infección por el virus de Epstein Barr.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de sexo masculino, de 7 años de edad, con antecedentes de candidiasis oral persistente, anemia carencial, síndrome disentérico a los 18 meses, otopatía crónica supurada, supuración pleuropulmonar a los 3 años, desnutrición crónica y un nuevo episodio de neumonía a los 6

* Servicio de Clínica Médica.

** Servicio de Neurología.

[#] Servicio de Hematología y Oncología.

^{##} Servicio de Neurocirugía.

Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Dra. Adriana Scrigni.

ascrigni@intramed.net.ar

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), agente causal del síndrome

años 11 meses, cuando se diagnosticó infección por VIH de transmisión vertical y se lo clasificó en estadio C3 (SIDA con inmunocompromiso grave) según las guías de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.³ Inició el tratamiento antirretroviral de alta eficacia con zidovudina, didanosina y nelfinavir.

Al mes de comenzar el tratamiento consultó por cefalea, fotofobia y dolor retrocular, decidiéndose su internación. Al ingreso, se encontraba afebril, desnutrido en forma crónica, con hepatoesplenomegalia, poliadenomegalias y rigidez de nuca.

El examen neurológico era normal.

Se realizó examen oftalmológico con fondo de ojo normal. La tomografía computada de cerebro (TAC) mostró hipodensidad de la sustancia blanca con desmielinización periventricular. Se efectuó punción lumbar. La manometría y los resultados de los exámenes de líquido cefalorraquídeo (LCR) se detallan en la *Tabla 1*. A los 22 días del ingreso, se otorgó el alta con evolución clínica favorable, examen oftalmológico y neurológico normal y una resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro con hallazgos similares a los tomográficos. El cuadro se asumió como probable encefalopatía por VIH.

Un mes más tarde, el paciente se reinternó con dificultad respiratoria, depresión del sensorio, dolor retrocular, vómitos y lesiones vesiculosas de distribución metamérica en región lumbar, compatibles con herpes zóster. El examen oftalmológico mostraba edema de papila bilateral y aumento de la presión intraocular. La TAC mostró alteraciones compatibles con desmielinización de la sustancia blanca periventricular bihemisférica y de ambos pedúnculos cerebelosos. Se realizó una nueva punción lumbar (*Tabla 1*).

La hipertensión endocraneana se trató con punciones lumbares descompresivas periódicas y con dexametasona. Se agregó acetazolamida y manitol. El esquema antirretroviral se cambió a zidovudina, lamivudina, nelfinavir y nevirapina.

Luego de una mejoría transitoria de la sintomatología, reaparecieron bruscamente el dolor retrocular, la cefalea, y se agregó paraparesia de miembros inferiores y pérdida aguda y sostenida de la visión, hasta llegar a la amaurosis, sin edema de papila y con potenciales evocados visuales sin respuesta.

Se realizó una RNM de cerebro con progresión de la desmielinización (*Figura 1*) abarcando todo el centro oval, bihemisférico y ambas cápsulas internas. Esta desmielinización se extendía a tronco y cerebelo. Se pensó que era compatible con una encefalitis por HIV o una leucoencefalopatía multifocal progresiva (producida por el virus JC). Se decidió realizar una biopsia de cerebro con fines diagnósticos y en el mismo procedimiento se tomó una muestra de LCR para cultivo y búsqueda de virus neurotropos.

El examen anatomopatológico informó: extensa infiltración leptomenígea y de los espacios de Virchow-Robin por linfocitos poco diferenciados, con figuras mitóticas. Inmunomarcación: PAN B: en alto porcentaje de células de aspecto inmaduro en leptomeninges y espacio de Virchow-Robin. PAN T: marcación con menor porcentaje de células. Se interpretó como compatible con síndrome linfoproliferativo.

La inmunomarcación por citometría de flujo realizada en el LCR demostró un inmunofenotipo compatible con linfoblastos B maduros (*Tabla 2*) que, junto con los hallazgos de anatomía patológica, permitieron certificar el diagnóstico de linfoma no Hodgkin leptomenígeo. La PCR de LCR fue positiva para virus de Epstein Barr.

TABLA 1. Características del LCR, carga viral, poblaciones linfocitarias y examen oftalmológico

	1ª internación	2ª internación	
LCR: Presión inicial (mm Hg)	80	30	
Glucosa (mg %)	33	43	
Proteínas (mg %)	43	40	
Células (por mm ³)	47 (linfocitos)	90 (linfocitos)	
Células neoplásicas	negativas	negativas	
Cultivos bacterias, hongos, tinta china	negativos	negativos	
CMV, herpes (PCR)		negativos	
Epstein Barr (PCR)			positiva
Fondo de ojo	normal	edema de papila	sin edema
Presión intraocular	normal	aumentada	normal
Agudeza visual	normal	alterada	amaurosis
Carga viral VIH (copias/mm ³)	330.000	400.000	
Lo ₁₀	5,52	5,60	
CD ₄ %/mm ³	7/331	5/46	

Se evaluaron otros sitios de localización del linfoma por medio de biopsia de médula ósea y TAC de tórax y abdomen. Todas estas imágenes fueron normales, como así también el aspirado de médula ósea, lo que certificó la localización primaria del linfoma en el sistema nervioso central, específicamente en leptomeninges.

Se administró quimioterapia intratecal con metotrexato, citosina arabinósido y dexametasona en tres oportunidades, y dos ciclos de quimioterapia sistémica con ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, daunorrubicina, citosina arabinósido y dexametasona. La quimioterapia se interrumpió por los graves efectos colaterales y las complicaciones in-

fecciosas y hematológicas que presentó el paciente, así como por el deterioro neurológico y del estado general. A pesar de haberse suspendido el tratamiento, el niño evolucionó con mejoría gradual, aunque persistieron la paraparesia de miembros inferiores y amaurosis.

Luego de 15 meses, con el paciente sin signos de hipertensión endocraneana ni signos neurológicos focales, se hace TAC y RNM de cerebro de control en las que se observó una imagen talámica, con importante efecto de masa y refuerzo con la sustancia de contraste (*Figura 2*). Se realizó biopsia estereotáxica. El diagnóstico anatomopatológico fue linfoma de tálamo. Cumplió seis semanas de radioterapia: cráneo total 3.060 cGy, supratentorial (localizada en el tumor) 2.340 cGy, con un total de 5.400 cGy para el área tumoral y 3.060 cGy en raquis, con buena tolerancia al tratamiento.

Cuatro meses más tarde, comenzó bruscamente con cefalea y vómitos y falleció en su domicilio. No se realizó autopsia.

DISCUSIÓN

Los niños infectados por el VIH tienen mayor riesgo de presentar enfermedad del SNC. Ésta puede ser causada por la infección

TABLA 2. Inmunomarcación por citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo

CD45	93%
CD34	0%
CD2	42%
CD10	43%
CD19	53%
IgM sup.	57%
Cadena kappa	95%

FIGURA 1A Y B. RNM de cerebro. Imagen hipointensa en T1 (*Fig 1A*) e hiperintensa en T2 (*Fig 1B*) del centro oval bihemisférico y ambas cápsulas internas

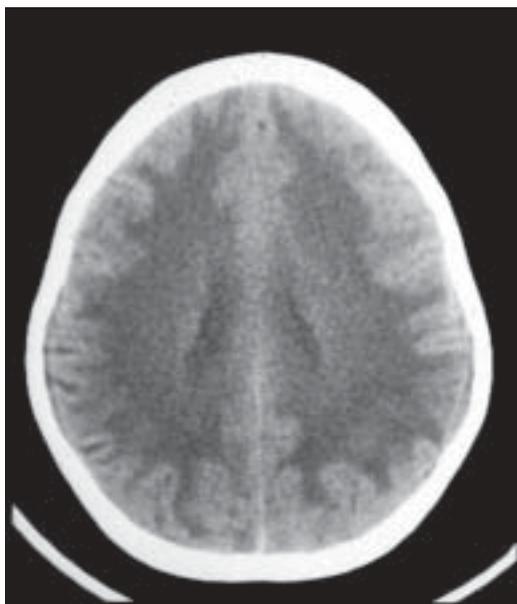


FIGURA 1A

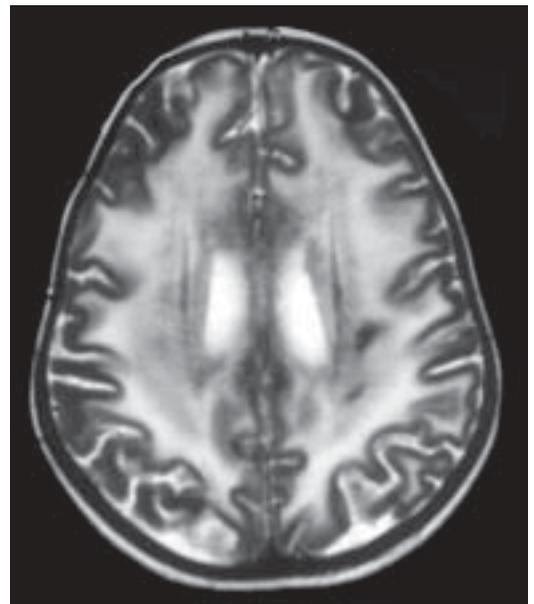


FIGURA 1B

directa por el virus VIH o como complicación secundaria a la deficiencia inmunológica, infecciones por gérmenes oportunistas o neoplasias.

A su vez, un 2 a 5% de estos niños, desarrollan enfermedades malignas; esto representa un riesgo 130 veces mayor que el de la población general.⁴ Las neoplasias más frecuentes son los linfomas Hodgkin y no-Hodgkin, leiomioma y leiomiosarcoma, leucemia y el sarcoma de Kaposi.⁵ Existen variaciones regionales en la frecuencia de algunos de ellos, como el sarcoma de Kaposi, asociado con infección por el virus herpes 8, altamente prevalente en África y extremadamente raro en niños de otras regiones.⁶ El cáncer más frecuentemente hallado en niños con SIDA es el linfoma no-Hodgkin, que se considera una enfermedad marcadora de SIDA.³ En nuestro Hospital, se ha diagnosticado linfoma no-Hodgkin en tres niños con SIDA. Ninguno de ellos presentaba compromiso de SNC. Todos respondieron adecuadamente al tratamiento citostático con remisión completa. Dos de ellos permanecen libres de enfermedad con seguimiento prolongado y el tercero falleció como consecuencia de un cuadro infeccioso respiratorio.

En relación con el linfoma de localización exclusiva en SNC, la literatura médica informa muy pocos casos en edad pediátrica. Anderson publicó el primero en 1987,⁷ y describe a un niño de 20 meses con espasticidad y convulsiones, que presentaba lesiones múltiples en cerebro con captación de contraste. La autopsia reveló un linfoma de tipo Burkitt, a células pequeñas. En 1988, Cocchi⁸ informó un niño de 12 meses, VIH-positivo, que desarrolló hemiparesia izquierda. La TAC de cerebro mostró una lesión frontal derecha y cápsula interna del mismo lado. El niño murió en poco tiempo y la autopsia informó linfoma difuso pobremente diferenciado en el SNC, sin otra localización sistémica.

En 1988, Epstein⁹ describió un niño de 2 años VIH-positivo, con cuadriparesia espástica, convulsiones, retraso madurativo, paresia de VI y VII pares craneanos y ceguera del ojo derecho. La TAC de cerebro mostraba una masa en el lóbulo frontal izquierdo. La autopsia reveló linfoma inmunoblástico de tipo B. Posteriormente, en 1989 y 1990 se diagnosticaron dos pacientes de 6 y 5 meses, respectivamente, con SIDA de transmisión

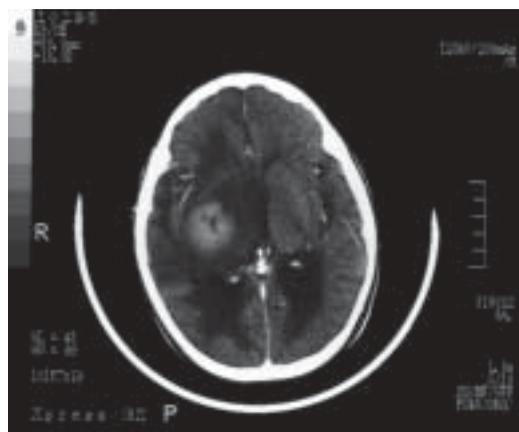
vertical, que desarrollaron linfoma el primero y linfoma difuso a células clivadas, el segundo. Nuestro paciente constituiría el sexto caso descrito en la literatura en niños VIH-positivos.

Respecto al linfoma de localización leptomeníngea, se han registrado tres casos en nuestro Hospital, pero en niños no infectados por VIH. Dos de ellos eran cuadros secundarios a una enfermedad sistémica y uno era una enfermedad primaria del SNC. En los tres, el inmunofenotipo era precursor B y actualmente se hallan en remisión completa, con supervivencia prolongada.¹⁰

Los síntomas y signos de presentación de esta enfermedad son variados e inespecíficos, y pueden incluir convulsiones, signos neurológicos focales, fiebre, alteración de la conciencia y síntomas y signos de hipertensión endocraneana.¹¹ En nuestro paciente predominaron la hipertensión endocraneana, el compromiso alternante del sensorio y la amaurosis bilateral, que apareció cuando ya la hipertensión endocraneana estaba controlada. Llamativamente, en el paciente descrito por Epstein se produjo la misma complicación y se interpretó como causada por infiltración linfomatosa del nervio óptico.⁹

También se describieron uveítis y vitreítis como forma de presentación o como complicación temprana en el curso de la enfermedad. Cabe preguntarse si se hubiera podido prevenir la amaurosis con un tratamiento más precoz.

FIGURA 2. Imagen talámica heterogénea, hiperintensa, en T1 que refuerza con el contraste con importante efecto de masa e hipointensidad de la sustancia blanca en el hemisferio derecho



En relación con las imágenes de TAC y RNM de cerebro, el paciente mostró desmielinización progresiva con múltiples focos en ambos hemisferios cerebrales y pedúnculos cerebelosos. El desarrollo de una leucoencefalopatía difusa al inicio del cuadro podría interpretarse de varias maneras: encefalitis HIV de desarrollo progresivo, una leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC, leucoencefalopatía por virus HTLV, esclerosis múltiple de comienzo o encefalomiелitis diseminada aguda. No se dispone de estudios específicos que demuestren o descarten estas entidades. Clásicamente se afirmaba que el linfoma cerebral primario raramente se inicia como una enfermedad de la sustancia blanca; sin embargo, Alderson¹² publicó cuatro pacientes inmunocompetentes que presentaban lesiones centinelas que simulan esclerosis múltiple y que luego desarrollaron linfoma cerebral primario; Brecher¹³ describió un paciente HIV-negativo, con encefalopatía progresiva, con RNM con lesiones focales que no se reforzaban con contraste y en quien, luego de 30 meses, apareció la imagen nodular insular correspondiente al linfoma, confirmado por biopsia y que la autopsia mostró como extensa infiltración neoplásica de la leptomeninge. Moulignier¹⁴ relató un paciente con SIDA y linfoma cerebral primario que se presentó inicialmente como leucoencefalopatía difusa. De acuerdo con esta información, nuestro paciente pudo haber desarrollado una leucoencefalopatía centinela previa al linfoma cerebral primario y esta posibilidad deberá tenerse en cuenta en otros niños con SIDA y desarrollo progresivo de leucoencefalopatía de etiología no aclarada.

Las imágenes no orientaron al diagnóstico en forma inicial, pero sí lo hicieron en la recidiva. La literatura señala que las imágenes radiológicas pueden mostrar lesiones nodulares, con edema perilesional, únicas o múltiples, superficiales (en la unión cortico-subcortical) o profundas (tálamo, ganglios de la base, cuerpo calloso). La fosa posterior puede estar comprometida (cerebelo), como así también los pares craneanos. En la RNM puede aparecer como lesión focal isoíntensa en T2. Los linfomas necróticos (frecuentes en pacientes con HIV) pueden tener un halo isoíntenso con un centro hiperíntenso en T2. En la lesión por linfoma de características no

necróticas, la TAC muestra una imagen hiperdensa. Los hallazgos que sugieren una localización primaria en el cerebro son: localización periventricular, compromiso subependimario y cuerpo calloso y el refuerzo ependimario. La progresión rápida en imágenes seriadas también habla a favor de linfoma. De todas maneras, las imágenes radiológicas no son patognomónicas, y el linfoma no puede diferenciarse de la infección por toxoplasmosis u otras enfermedades: absceso cerebral, tuberculoma, etc.^{11,15}

De especial interés es la asociación hallada entre la infección por virus de Epstein Barr (EBV) y el desarrollo de linfoma no-Hodgkin. Ya en 1992, Katz¹⁶ encontró una evidencia serológica y virológica que vinculaba el EBV con la neumonitis intersticial linfoide y el linfoma no-Hodgkin en pacientes con SIDA. El EBV puede causar una activación policlonal de células B y el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa en pacientes VIH-positivos. En contraste, el linfoma primario de SNC en pacientes inmunocompetentes raramente se asocia al EBV. La identificación de EBV en el líquido cefalorraquídeo de pacientes VIH-positivos ha sido informado como altamente sensible (100%) y específico (98,5%) para linfoma primario de SNC y se ha hallado PCR positiva para EBV entre 80 y 200 días antes de la evidencia radiológica de tumor.¹⁷ (El EBV nunca se detectó en el LCR de pacientes VIH positivos cuando no presentaban neoplasia).

El EBV se halla presente sólo en 7% de los pacientes con linfoma en SNC no inmunocomprometidos, mientras que se detecta en 29% de los pacientes con SIDA y linfoma sistémico y en 100% de los casos con linfoma primario de SNC y SIDA.¹⁸

En nuestro paciente, la detección de la PCR positiva para EBV en LCR fue concomitante a la biopsia cerebral y al examen del inmunofenotipo. Antinori¹⁹ ha planteado como alternativa a la biopsia cerebral para diagnóstico, la combinación de PCR para EBV en LCR con tomografía computada con emisión fotónica (SPECT con talio 201). La propuesta de estos autores es: si la PCR es positiva y el SPECT señala lesiones hiperactivas, puede evitarse la biopsia cerebral, porque la posibilidad de linfoma en el SNC es extremadamente alta.

De todos modos, debe señalarse que la

biopsia estereotáxica aún es un procedimiento útil y poco invasivo para el diagnóstico de lesiones focales en el SNC.²⁰ La biopsia se completó con la evaluación de marcadores inmunológicos en las células B del linfoma, que permitieron confirmar el estadio de maduración de las células (en este caso eran todas células B maduras).

Con relación al tratamiento, es escasa la información disponible en la bibliografía. Se ha descrito remisión espontánea y respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos a altas dosis o con radioterapia. Pero usualmente la enfermedad recae dentro de 4 a 6 meses y el pronóstico es malo, con una supervivencia media de 13,5 meses a partir del diagnóstico. La asociación de radioterapia y quimioterapia puede brindar una sobrevida de hasta dos años.²¹⁻²³ La estrategia terapéutica en estos pacientes es controvertida, ya que es difícil la administración completa de los esquemas de tratamiento con agentes citostáticos habituales debido a las complicaciones infecciosas y hematológicas graves que pueden presentarse. Otras estrategias, como el uso de anticuerpos monoclonales (anti-CD20), se han utilizado en los linfomas no-Hodgkin de pacientes HIV-positivos, pero su pasaje al SNC es controvertido, motivo por el cual no se administró en este caso.

Desde la introducción de los tratamientos antirretrovirales combinados, la sobrevida de los pacientes VIH positivos se ha incrementado significativamente. Sin embargo, no se ha evidenciado todavía una reducción en la incidencia de enfermedades neoplásicas, especialmente de los linfomas.²⁴ Probablemente la mejoría en la función inmunológica que estimulan estos tratamientos permitirá disminuir las complicaciones de la quimioterapia pero, a su vez, deberán tenerse en cuenta los riesgos de superposición de toxicidades y las interacciones farmacocinéticas que pueden llevar a situaciones de riesgo vital.

Como conclusión, se reitera la importancia de sospechar el diagnóstico de linfoma primario de SNC en todo paciente VIH-positivo, en edad pediátrica, con síntomas y signos neurológicos focales o de hipertensión endocraneana y lesiones únicas o múltiples en TAC o RNM de cerebro. La biopsia estereotáxica, la citología del LCR y la búsqueda de PCR para EBV permiten alcanzar el diag-

nóstico, cuando se hayan descartado las causas infecciosas más frecuentes.

Agradecimientos

Se agradece la colaboración de los servicios de Inmunología por su aporte en la tipificación celular, de Anatomía Patológica por colaborar con el diagnóstico y a los servicios de Infectología y Terapia Radiante por su participación en el tratamiento del paciente. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Informático del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, 2002.
2. Rodríguez M, Delgado P, Petito C. Epstein Barr Virus associated primary central nervous system lymphoma in a child with the acquired immunodeficiency syndrome. A case record and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1997; 121:1287-1291.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43:RR1.
4. Mueller BU, Pizzo PA. Malignancies in pediatric AIDS. Curr Opin Pediatr 1996; 8:45-49.
5. Abuzaitoun O, Hanson I. Manifestaciones específicas para órgano de la enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana. Clín Pediatr Norteam 2000; 1:132.
6. Moore PS, Chang Y. Detection of herpes virus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. N Engl J Med 1995; 332:1181-1185.
7. Anderson DW, Macher AM, Shanks D, et al. AIDS case for diagnosis series 1987 military medicine. Milit Med 1987; 152:M33-M40.
8. Cocchi P, Calabri G, Salvi G, et al. AIDS associated lymphoma of the brain in a child. Pediatrics 1988; 82 (4):678-9.
9. Epstein L, DiCarlo F, Vijay V, et al. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. Pediatrics 1988; (3):355-363.
10. Felice M, Zubizarreta P, Rossi J, et al. Brief report. Diagnosis and successful treatment of childhood primary leptomeningeal lymphoma. Med Pediatr Oncol 2000; 34:361-363.
11. Gilberto Gonzalez R, Ruiz A, Tracey I, Mc Connell J. Structural, functional and molecular neuroimaging in AIDS. En: Gendelman H, Lipton S, Epstein L, Swindells S. The neurology of AIDS. 1ª ed. London: Chapman and Hall Ed, 1998:339.
12. Alderson L, Fetell MR, Sisti M, et al. Sentinel lesions of primary CNS Lymphoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60(1):102-5.
13. Brecher K, Hochberg FH, Louis DN, et al. Case report of unusual leukoencephalopathy preceding primary CNS lymphoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65(6):917-920.
14. Moulignier A, Galicier L, Mikol J, et al. Primary cerebral lymphoma presenting as diffuse leukoencephalopathy. AIDS 2003; 17(7):1111-3.
15. Safriel Y, Haller J, Lefton D, Obedian R. Imaging of

- the brain in the HIV-positive child. *Pediatr Radiol* 2000; 30:725-732.
16. Katz B, Berkman A, Shapiro E. Serologic evidence of active Epstein Barr virus infection in Epstein Barr virus associated lymphoproliferative disorders of children with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1992; 120:228-232.
 17. Cinque P, Brytting M, Vago L, et al. Epstein Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993; 342:398-401.
 18. Mac Mahon E, Glass J, Hayward S, et al. Epstein Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* 1991; 338:969-973.
 19. Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, et al. Value of combined approach with thallium-201 single photon emission computed tomography and Epstein Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):554-560.
 20. Skolasky RL, Dal Pan GJ, Olivi A, et al. HIV associated primary CNS morbidity and utility of brain biopsy. *J Neurol Sci* 1999; 163(1):32-8.
 21. De Angelis LM, Yahalom J, Rosenblum M, et al. Primary CNS lymphoma: managing patients with spontaneous and AIDS related disease. *Oncology* 1987; 1(6):52-62.
 22. De Angelis LM. Primary brain tumors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Curr Opin Neurol* 1995; 8(6):419-423.
 23. Osborn A. Meningiomas y otras neoplasias no gliales. En: Osborn A. *Neuroradiología diagnóstica*. 1ª ed. Madrid: Mosby Inc, 1996:620-623.
 24. Fordyce EJ, Singh TP, Nash D, Gallagher B, Forlenza S. Survival rates in NYC in the era of combination ART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 1:30(1):111-8.

*La ciencia más útil es aquella
cuyo fruto es el más comunicable.*

LEONARDO DA VINCI