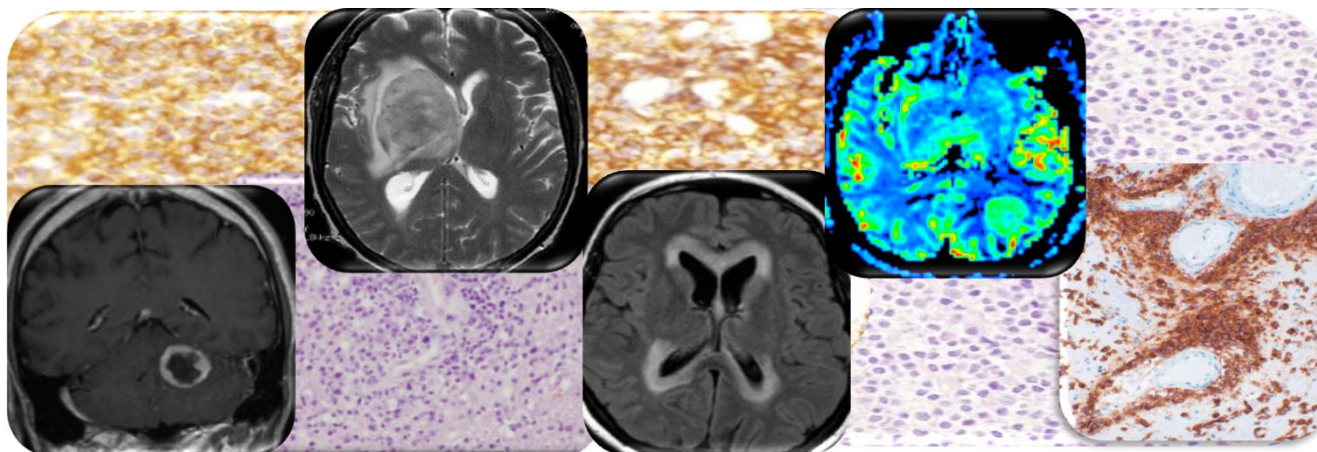


XVI CURSO NACIONAL DE
NEURORRADIOLOGÍA

Neurorradiología en la Patología Tumoral Cerebral



LINFOMAS DE SNC cerebrales

Elena Salvador Álvarez

20.02.20

  Hospital Universitario
12 de Octubre

CLASIFICACIÓN

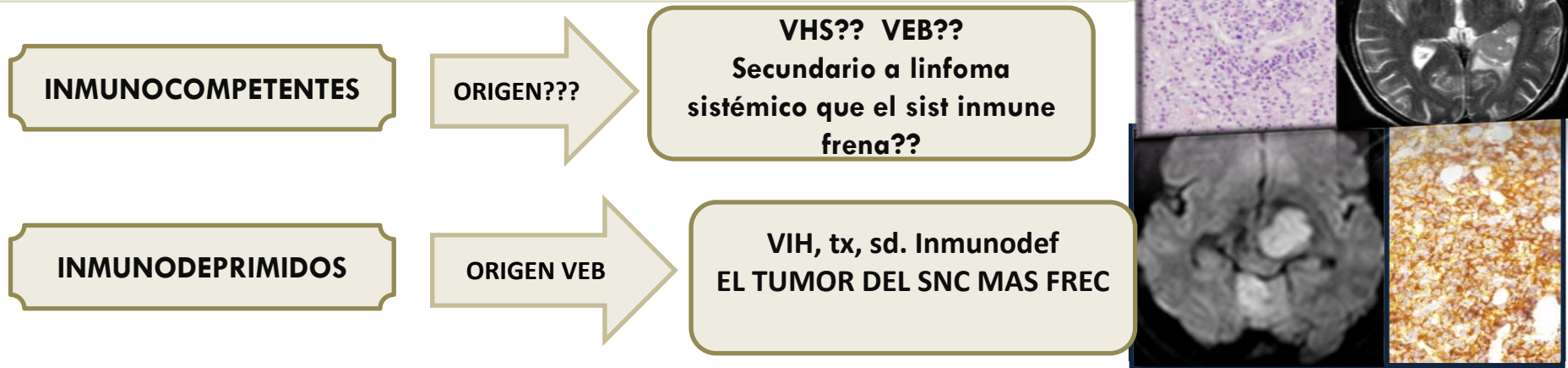
PRIMARIOS

- **Afectación EXCLUSIVA SNC**
- 1500 nuevos casos al año
- 2% tumores malignos cerebrales
- 4-12% afectac sistémica oculta
- LNH. Fenotipo B. Céls grandes
- <4% Fenotipo de cél T (Burkitt) (LH es extremadamente raro)
- **FdR: Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas**
- 20% en paciente VIH (**obliga a descartar VIH**)

SECUNDARIOS

- **Afectación del SNC en el contexto de la afectación sistémica**
- Raro (10-15% en pacientes con LNH)
- Mas frecuente en **subtipos agresivos**
- 80% aparecen en las **recidivas**, y mas frec en estadios avanzados
- + frec cuando la localización es extranodal
(órbita, hígado, senos, testículos)
- **FdR:** VIH y afectación sistémica extranodal

LINFOMA PRIMARIO



- Enfermedad frecuente en los diagnósticos diferenciales
- **Enfermedad multifocal:** Extensa infiltración microscópica superando los límites de la lesión
- **No hay neovascularización** → Fármacos antiangiogénicos no son efectivos en el linfoma del SNC
- El comportamiento es diferente en **immunocompetentes** e **immunodeprimidos**
- El pronóstico es peor que el linfoma sistémico
- Los nuevos ttos QT +/- RT han aumentado la media de supervivencia de 2-3 años.

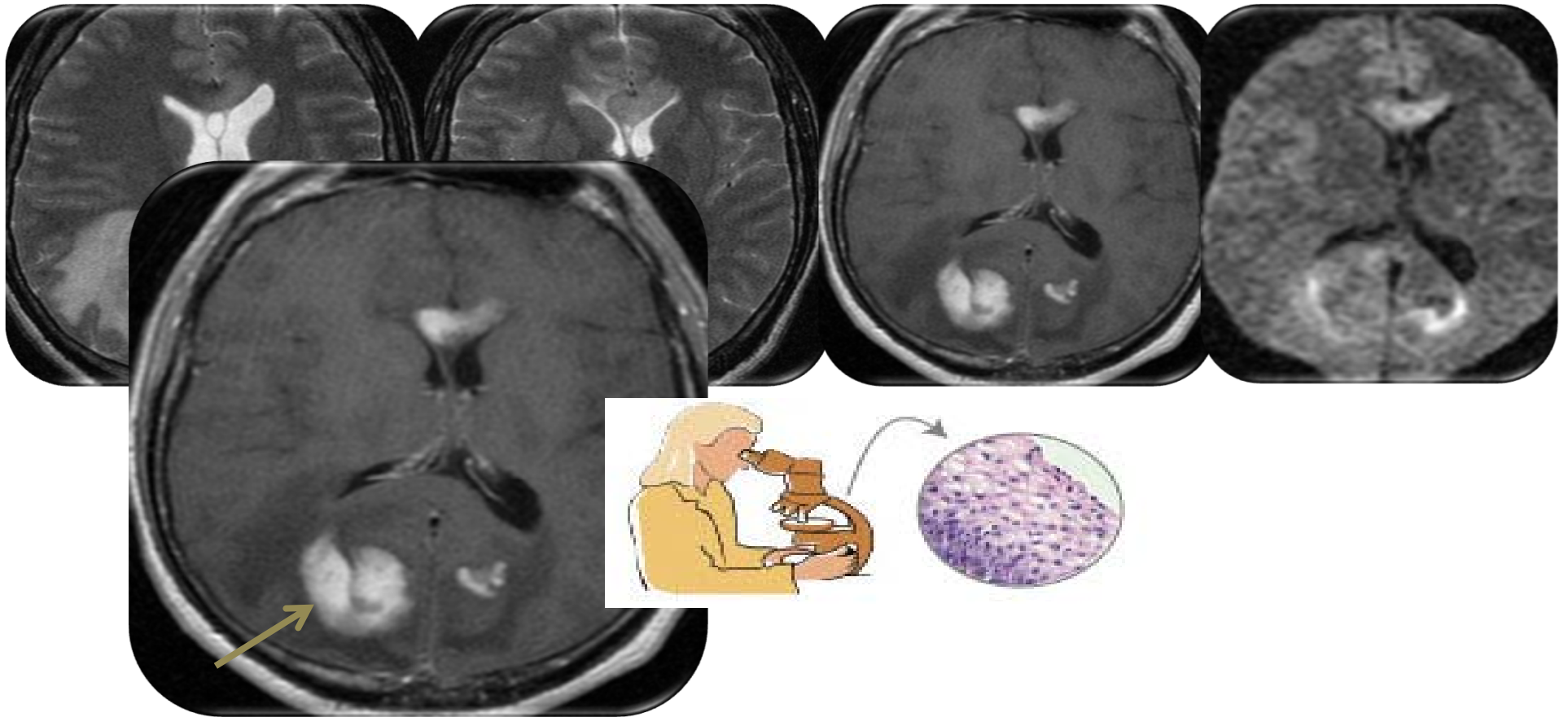
DIAGNÓSTICO

- La histología es el diagnóstico definitivo
- El estudio mediante imagen papel importante
- El LPSNC tiene una respuesta a los corticoides en **menos de 48h: EFECTO CITOTÓXICO SOBRE LOS LB**

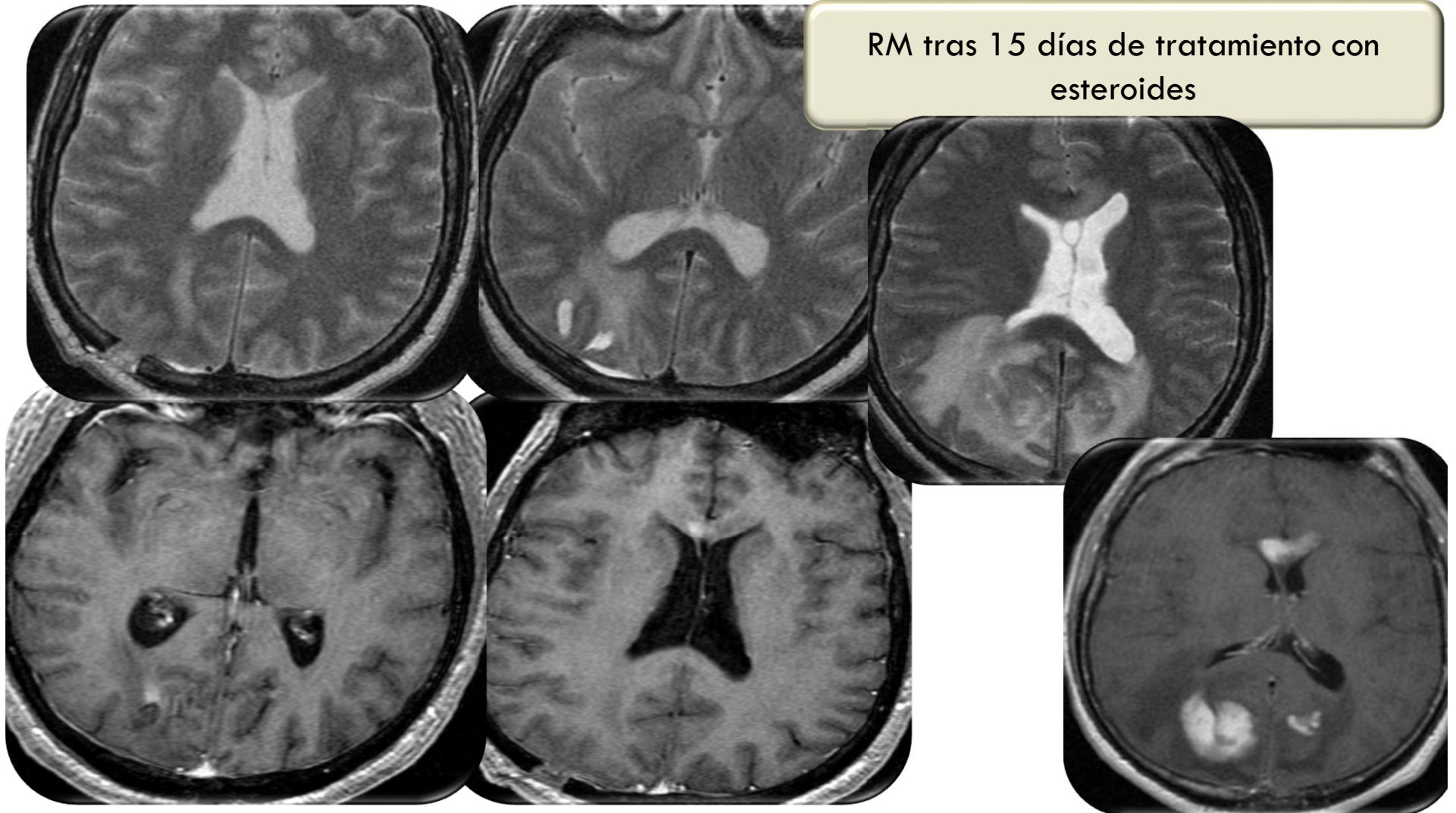
- Marcada reducción del tamaño tumoral y del edema peritumoral
- Mejoría clínica espectacular
- El tiempo de remisión es variable y se han publicado de hasta 2.5 años.
- **La respuesta inicial a los esteroides, está asociado a un mejor pronóstico**

LOS ESTEROIDES ALTERAN LA MORFOLOGÍA CELULAR Y PUEDEN PROVOCAR FALSOS NEGATIVOS EN LA BIOPSIA!!

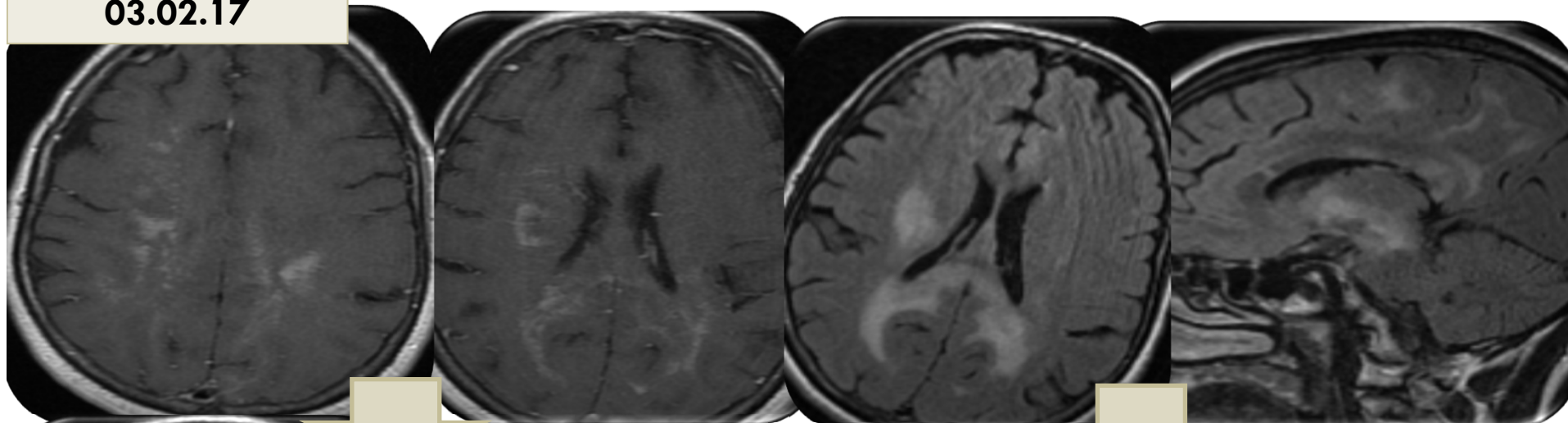
Varón de 40 años con LOES cerebrales portador de VIH con mal control



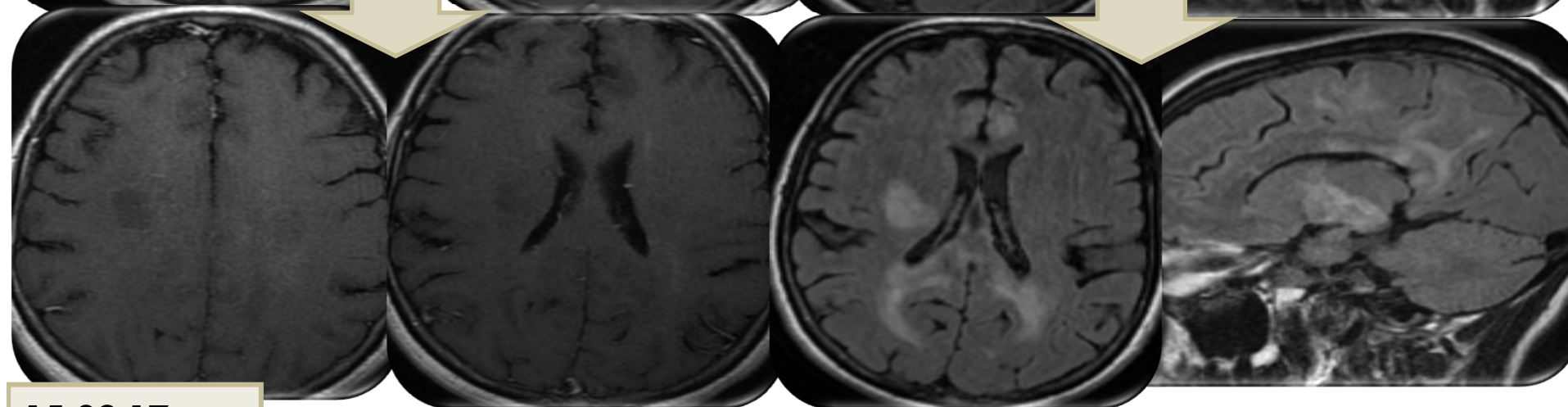
RM tras 15 días de tratamiento con esteroides



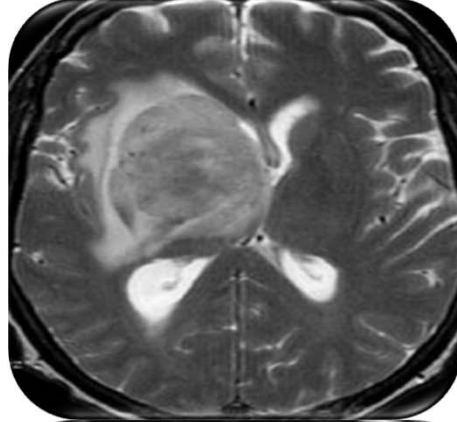
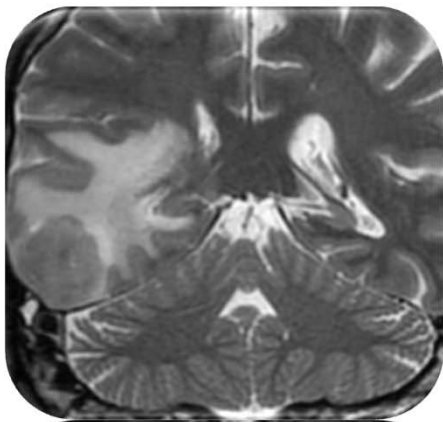
03.02.17



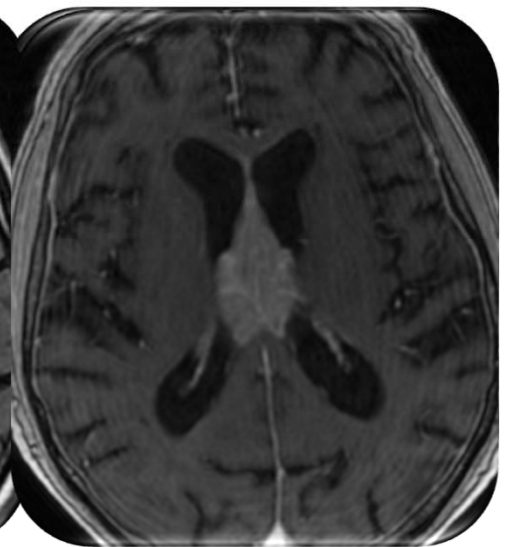
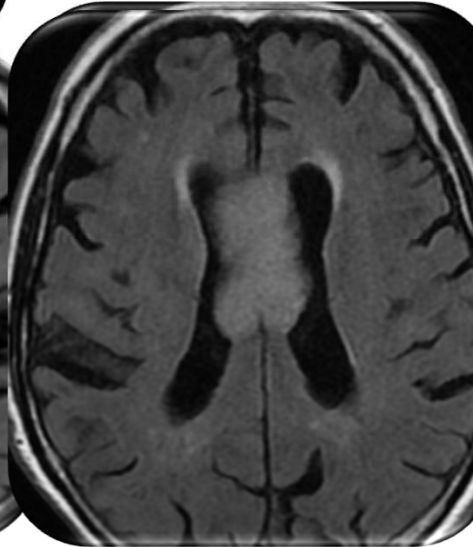
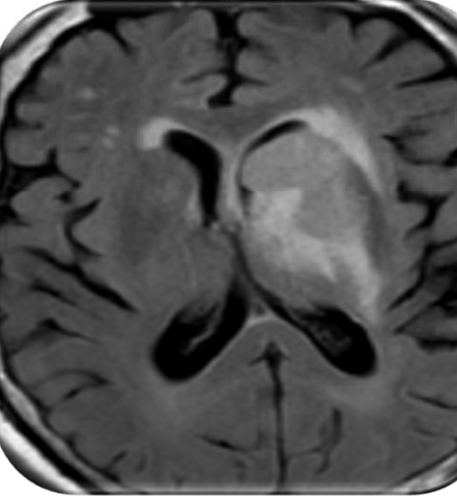
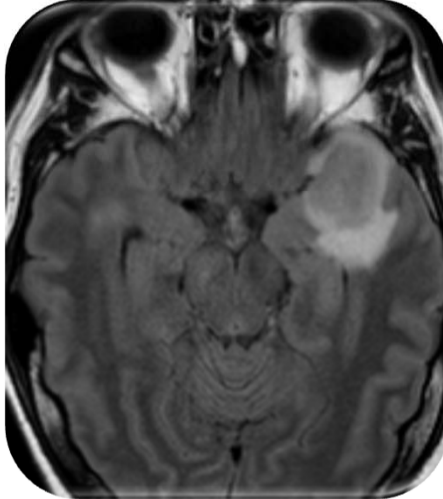
15.02.17



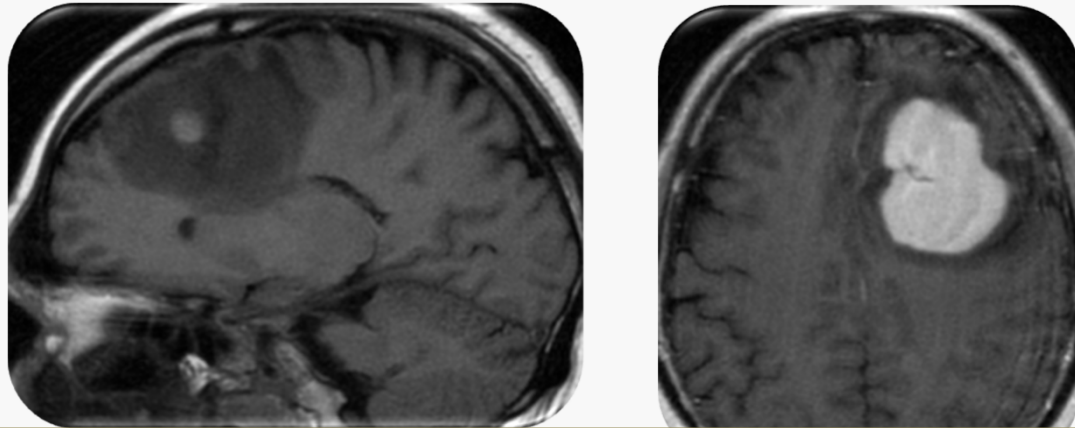
RM EN INMUNOCOMPETENTES



- **LES. SUPRATENTORIALES Y ÚNICAS** (40% múltiples)
- Hemisféricas: 38% (++frontal)
- Ganglios basales y talámicas 16%
- Cuerpo Calloso 16%
- Cerebelo y tronco 20%
- Ventriculos 9%



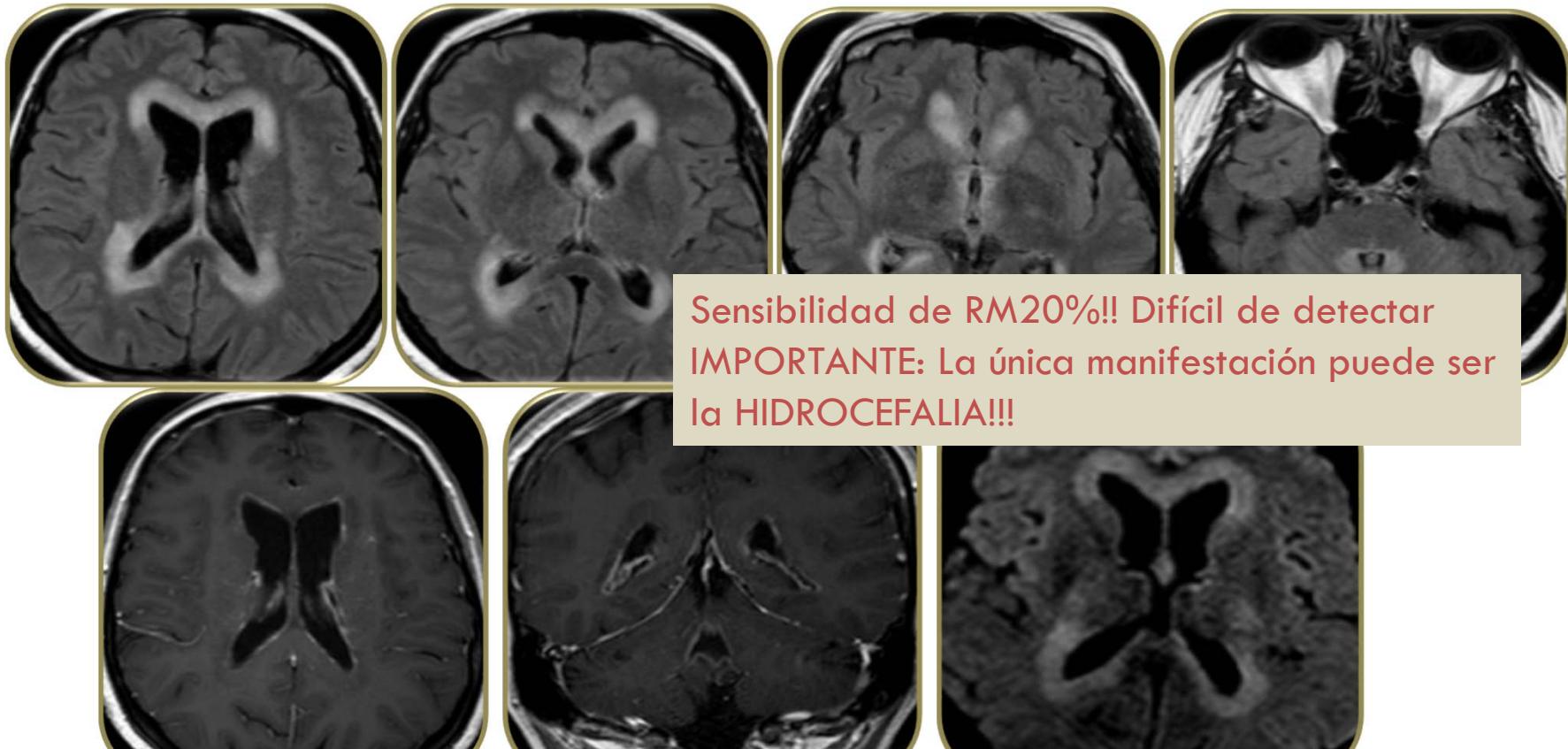
RM EN INMUNOCOMPETENTES



En pacientes inmunocompetentes (no VIH) con LPSNC, **VEB positivo** presentan signos atípicos en MRI (**necrosis y hemorragia**)

AJNR Am J Neuroradiol 2013

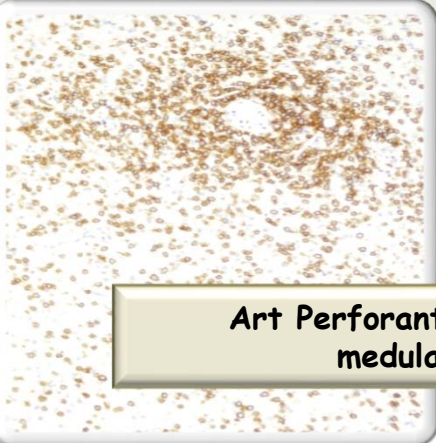
RM EN INMUNOCOMPETENTES



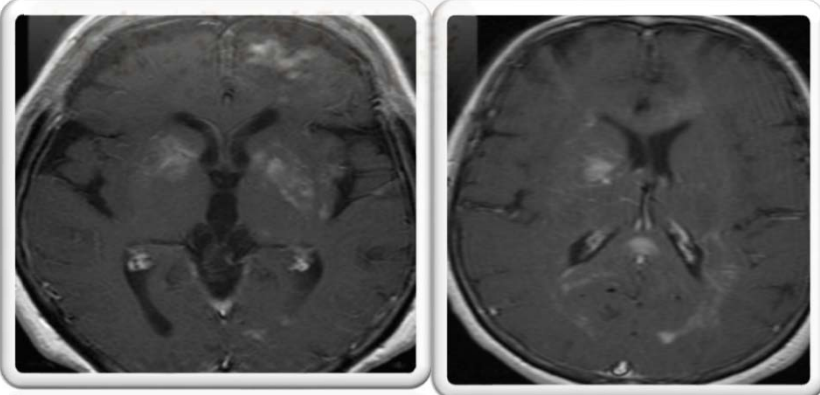
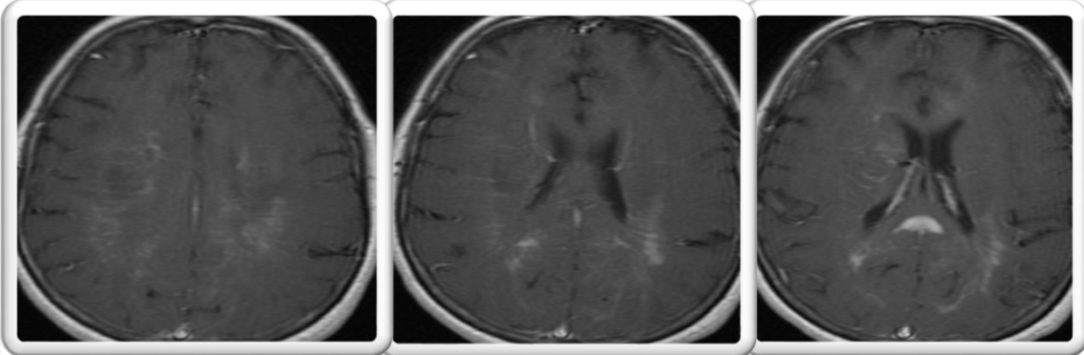
Sensibilidad de RM 20%!! Difícil de detectar
IMPORTANTE: La única manifestación puede ser
la **HIDROCEFALIA!!!**

La diseminación endodimaria que es **muy característica de linfoma**, el linfoma es el tumor que con más frecuencia hace diseminaciones endodimarias

EXTENSIÓN PERIVASCULAR

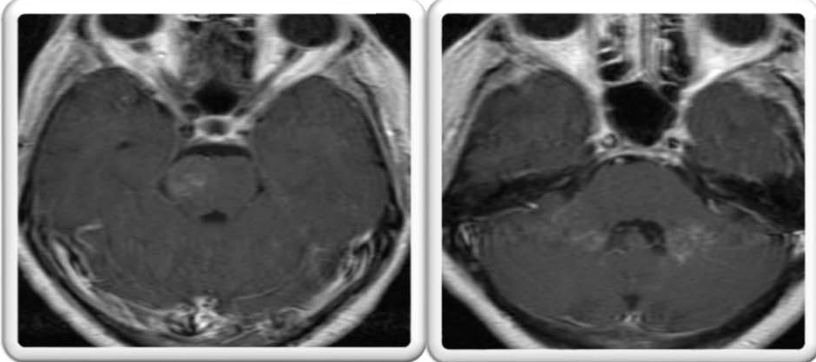


Art Perforantes medulares

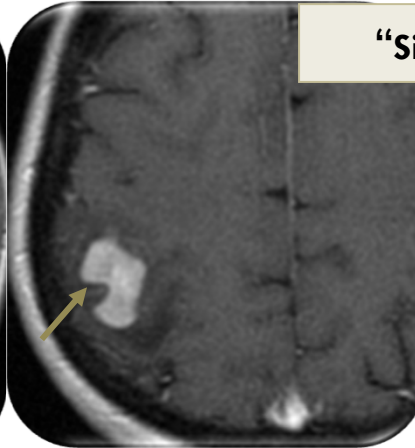
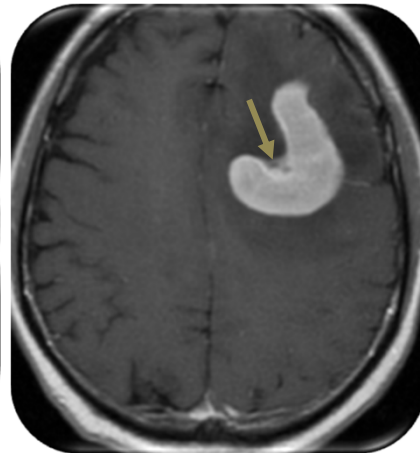


Art lenticuloestriadas

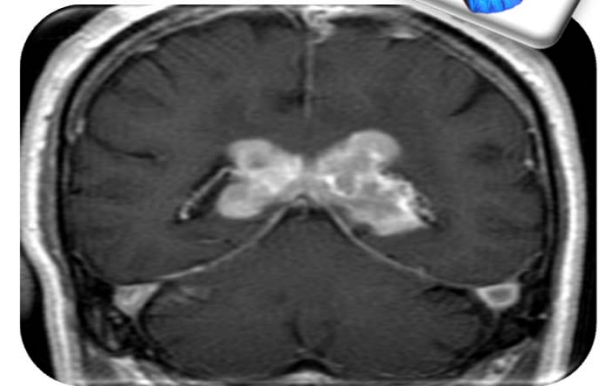
Mesencéfalo



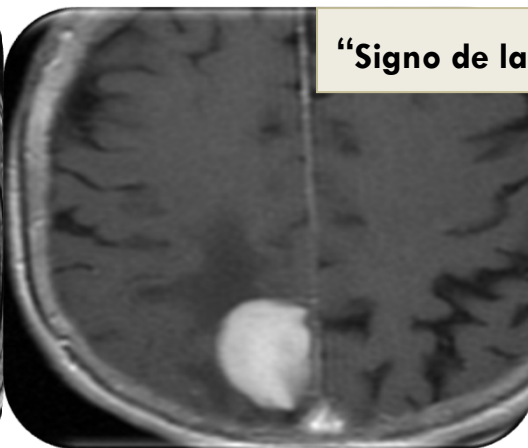
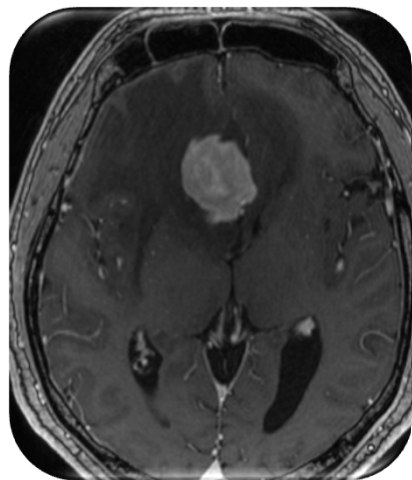
RM EN INMUNOCOMPETENTES



“Signo del timbre”



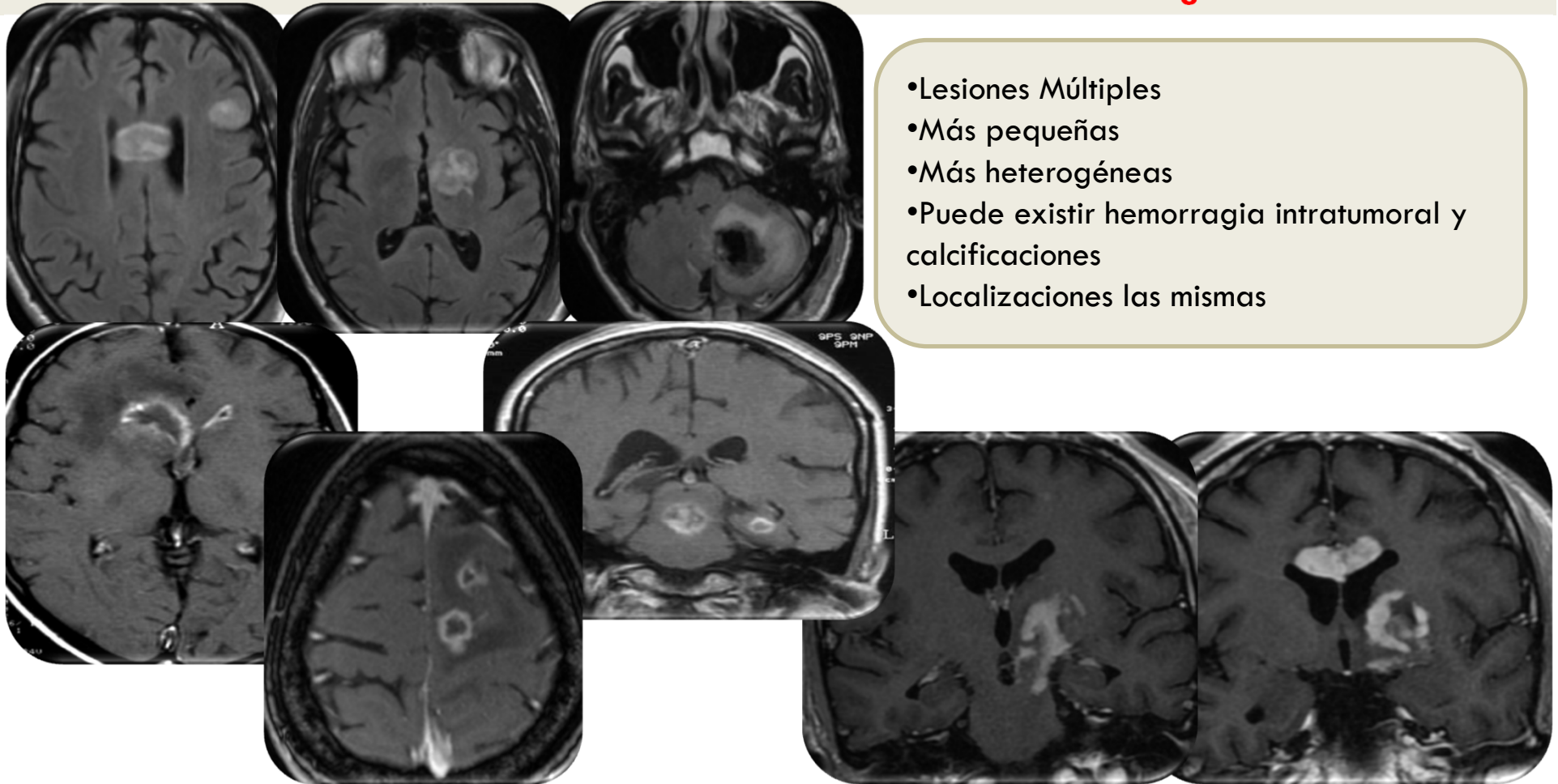
“Signo de la mariposa”



“Signo de la bola de nieve”

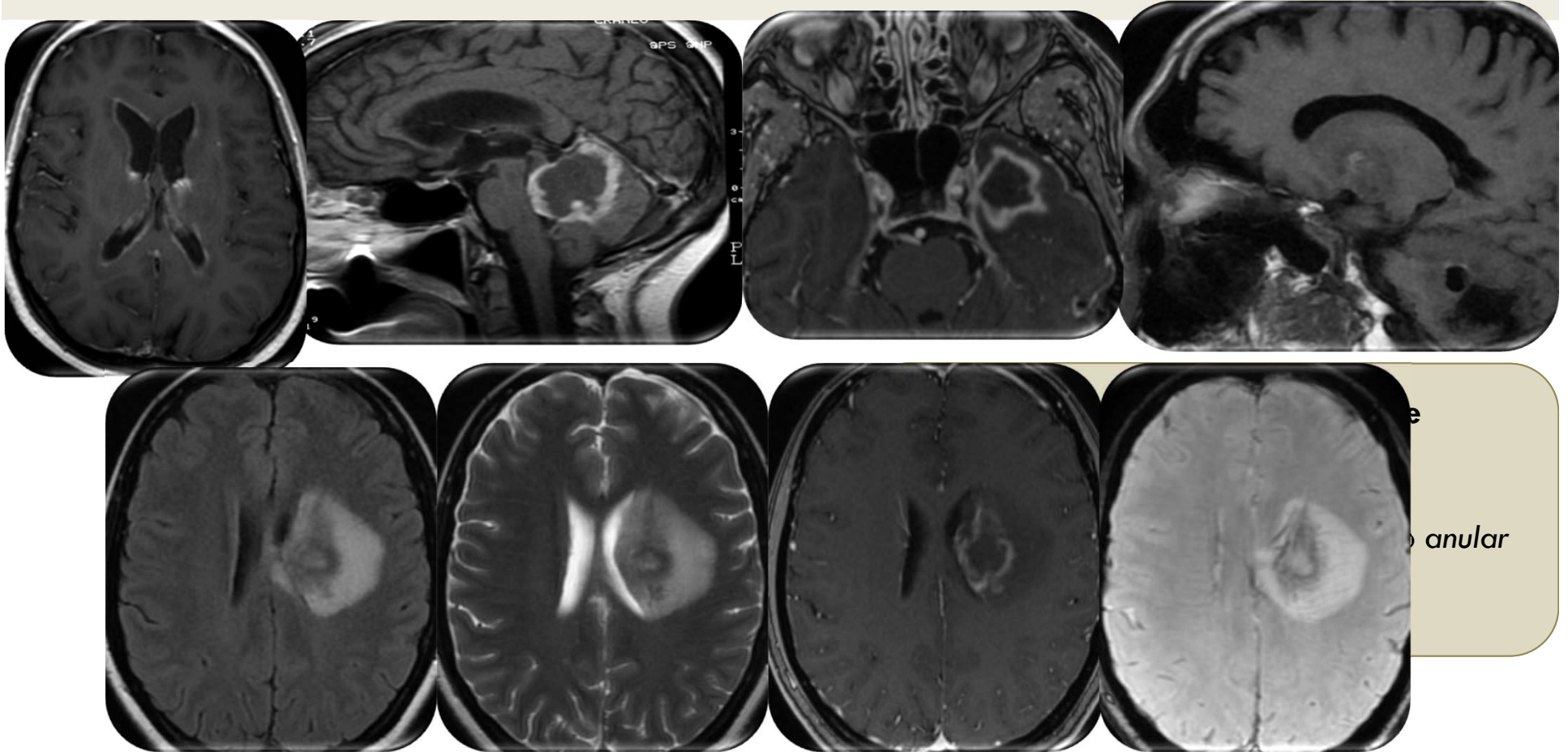
RM EN INMUNODEPRIMIDOS

Hallazgos mas variables!!!!

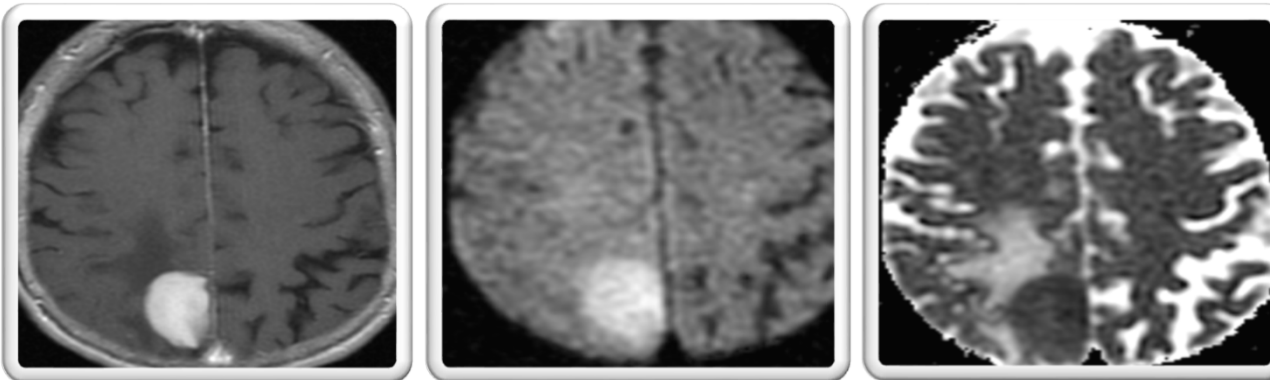


- Lesiones Múltiples
- Más pequeñas
- Más heterogéneas
- Puede existir hemorragia intratumoral y calcificaciones
- Localizaciones las mismas

RM EN INMUNODEPRIMIDOS



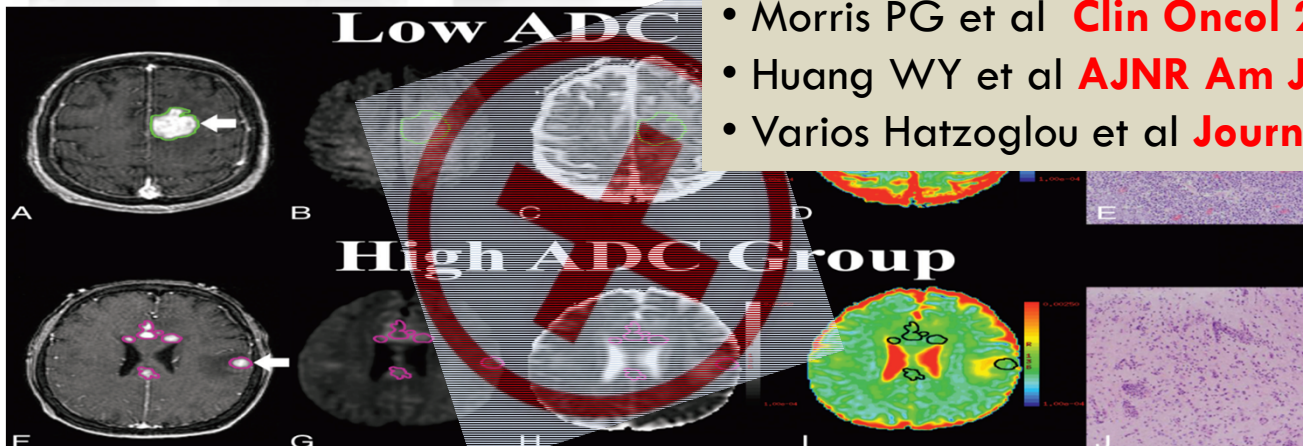
RM DIFUSIÓN EN LPSNC



ADC < 0,9 en linfomas
(ADC: $0.71 \pm 0.13 \times 10^{-3}$ m²/s)

Guo y col. Radiology 2002
Hoger y col. AJR 2009.
Saraswathy y col. J Neuroonc 2009
Alvarez-Linera y col. J Neuroimaging 2008

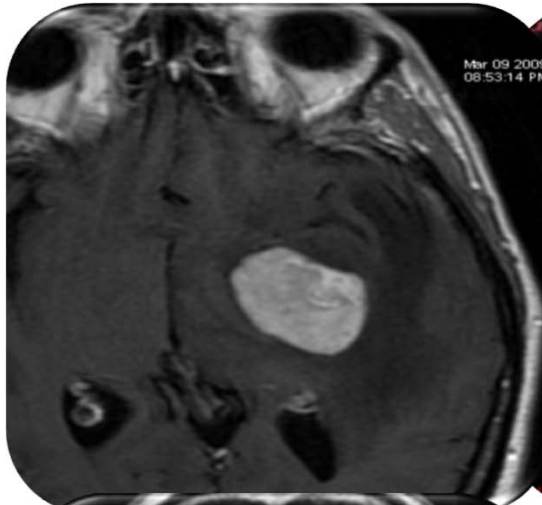
• **Hiper celularidad:** ↑ ratio núcleo/citoplasma



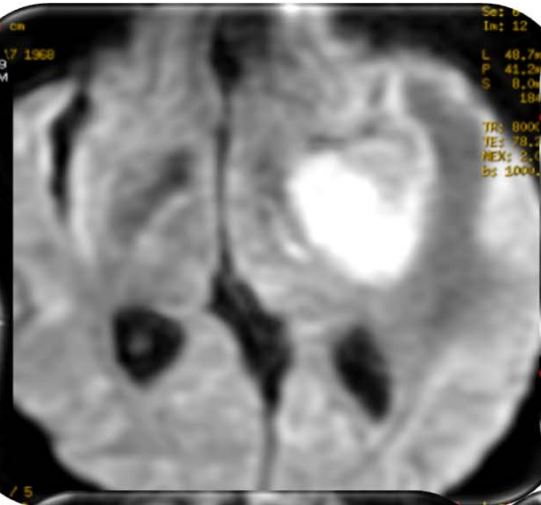
- Morris PG et al **Clin Oncol 2013**
- Huang WY et al **AJNR Am J Neuroradiol 2016**
- Varios Hatzoglou et al **Journal of Neuro-Oncology 2018**

• ADC 25% < 692×10^{-6} mm²/s
• ADC min < 384×10^{-6} mm²/s

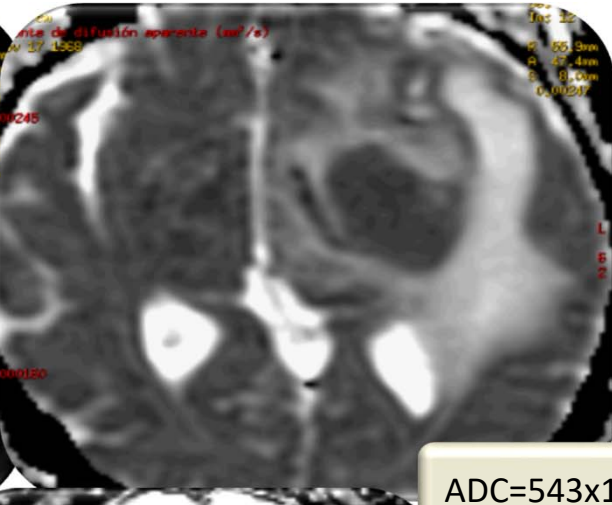
Barajas et al. AJNR 2010



Mar 09 2009
08:53:14 PM

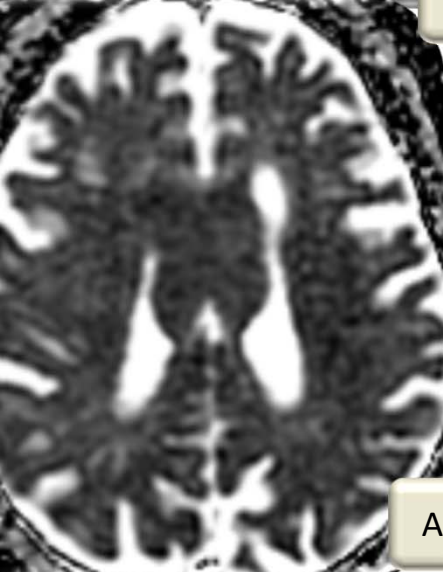
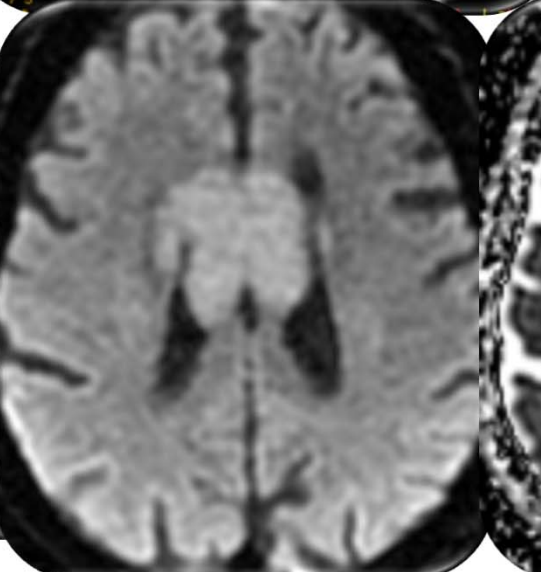
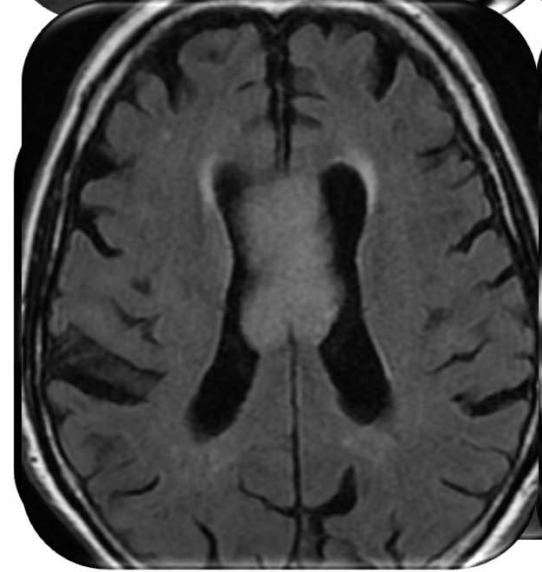


Set: 6
In: 12
40.7cm
41.2cm
0.0cm
184
TR: 800
TE: 78.1
MEX: 2.1
bs: 1000



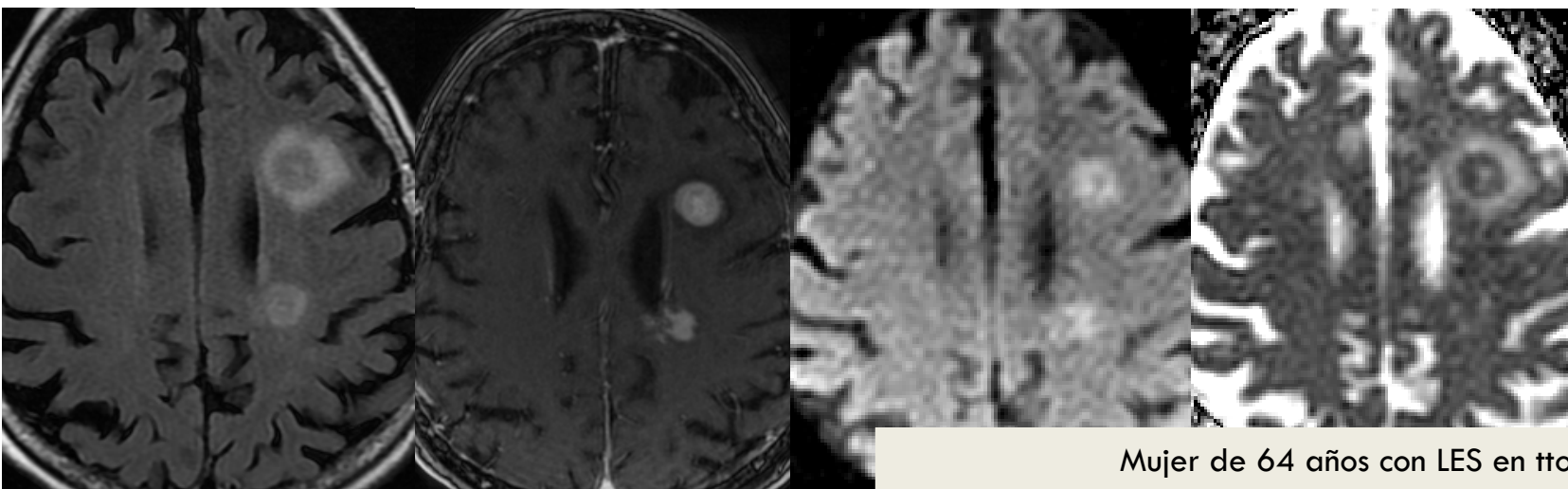
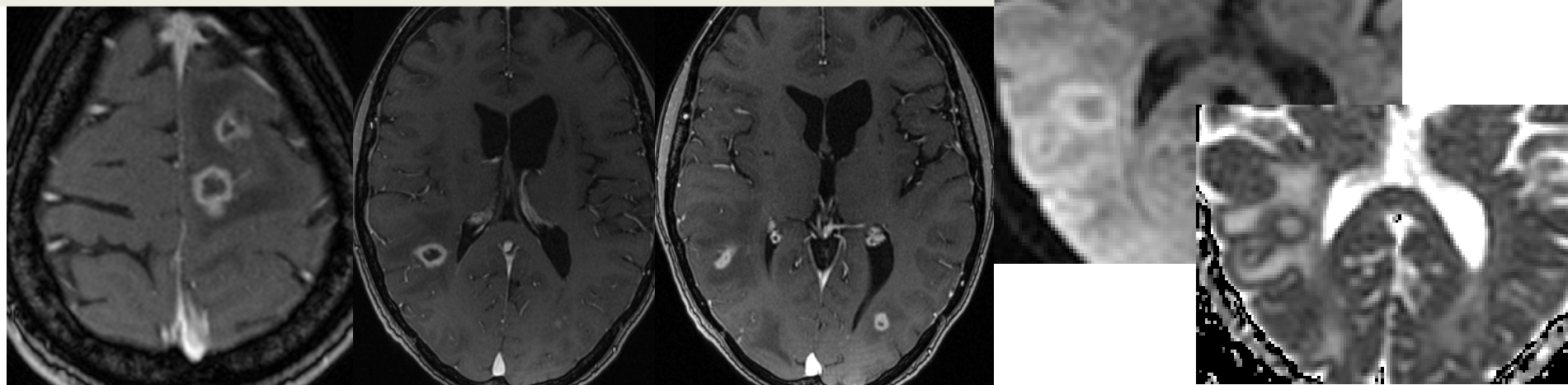
Coeficiente de difusión aparente (mm²/s)

ADC=543x10⁻⁶mm²/s



ADC=654x10⁻⁶mm²/s

Mujer de 50 años con LES en tto inmunosupresor



Mujer de 64 años con LES en tto inmunosupresor

↓ Valores de rCBV

RM PERFUSIÓN EN LPSNC

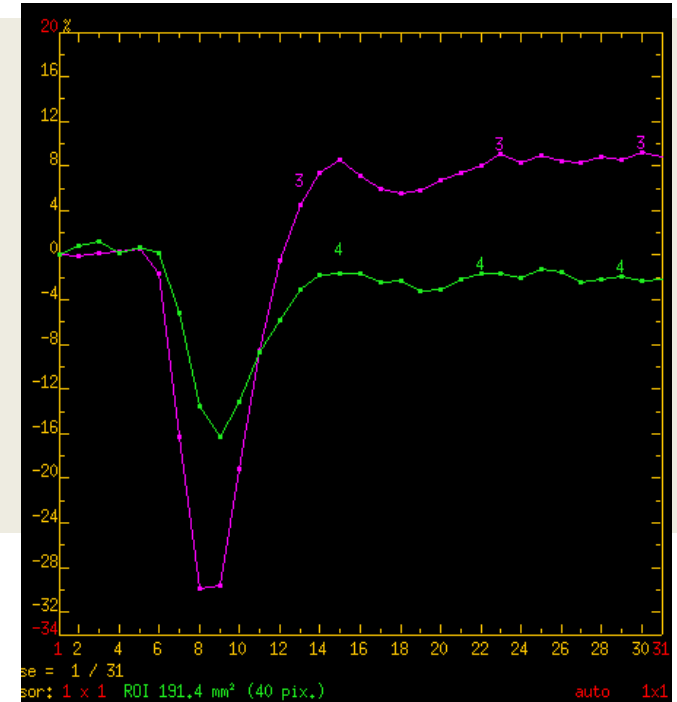
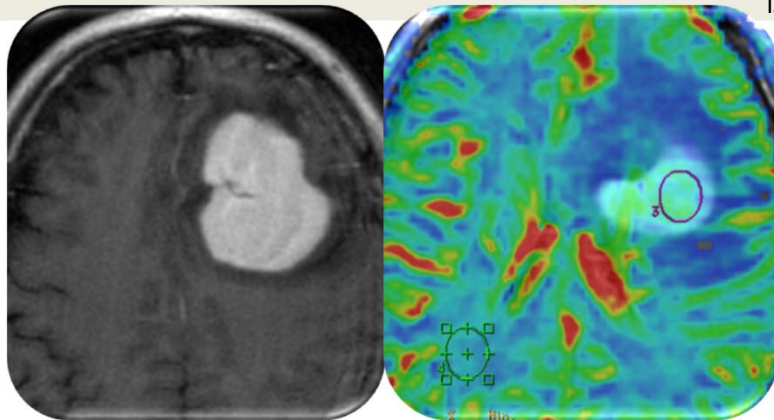
NO NEOVASCULARIZACIÓN

La perfusión en los linfomas es **baja** (rCBV 1- 2)

CURVA CARÁCTERÍSTICA:

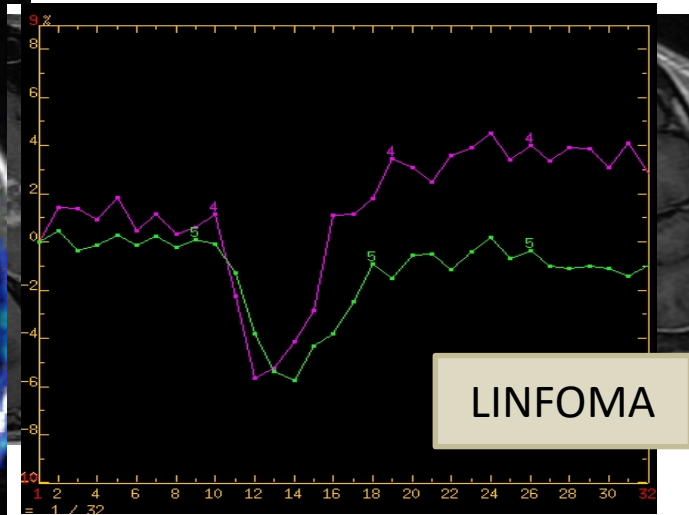
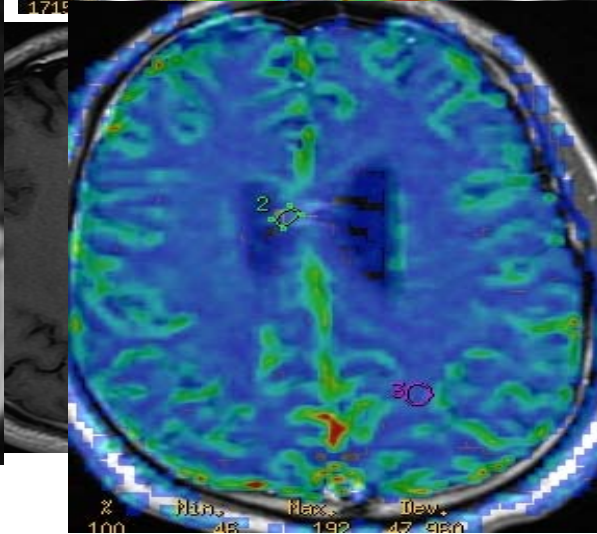
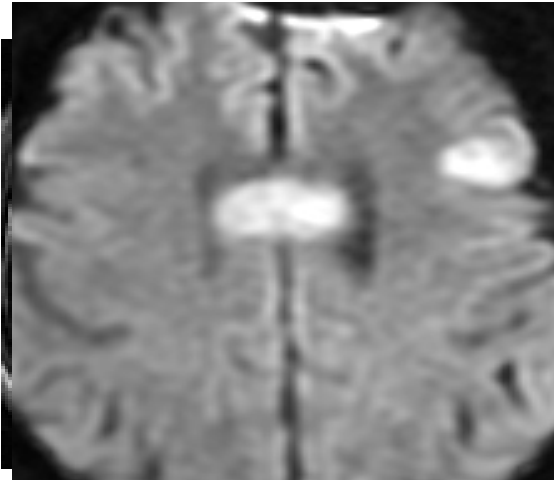
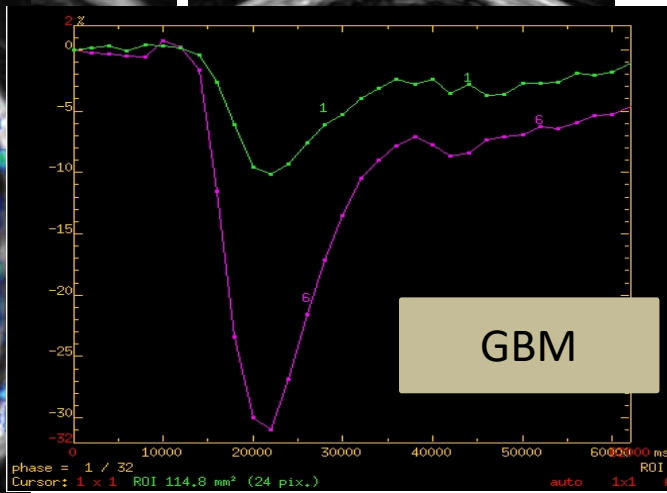
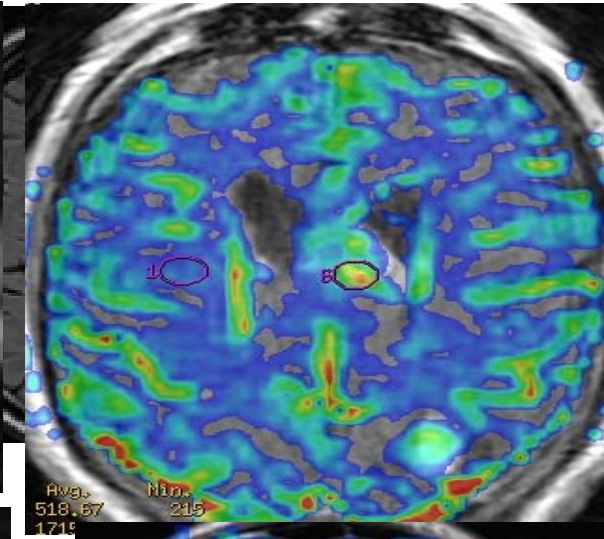
- Extravasado del contraste al espacio intersticial
- Aumento de la intensidad de señal por encima de la línea base
- Efecto de acortamiento del T1
- Infraestima el rVSC

Stella Blasel. Journal of Neurology 2018
I.S. Haldorsen. AJNR. Jul 2010



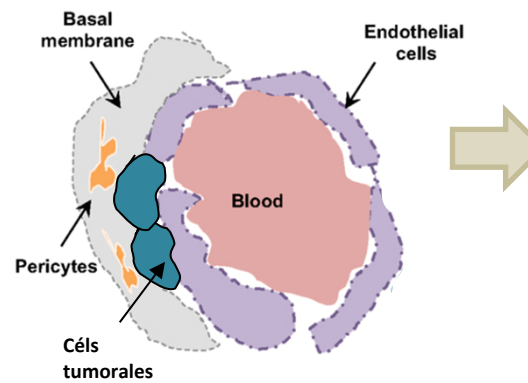
Histology	Number of patients	Maximum rrCBV _{ratio} ± std. dev.
PCNSL	12	1.29 ± 0.18*
GBM	12	4.99 ± 2.1*

* * < 0.001 (Student's t-test).



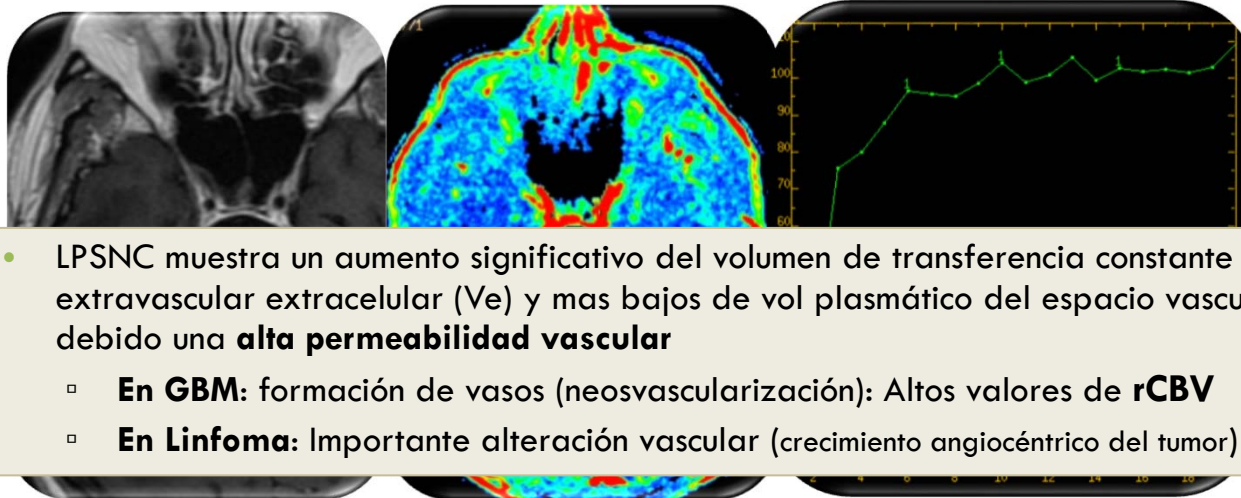
RM PERFUSIÓN EN LPSNC

- En el LPSNC los vasos intratumorales tienen una **mayor permeabilidad por su proliferación perivascular**.
- Las células tumorales proliferan e infiltran entre el endotelio del vaso y la mb. Basal
- La mb basal se separa del endotelio lo que condiciona una **destrucción de la integridad vascular**.



- Adelgazamiento céls endoteliales
- Fenestraciones en endotelio de capilares
- Ausencia de endotelio entre luz y la mb.basal

ALTA PERMEABILIDAD



Los valores de **Ktrans** y **Ve** (vol extravascular extracelular) ↑
el **Vp** (vol plasmático del espacio vascular) ↓

- LPSNC muestra un aumento significativo del volumen de transferencia constante (K_{trans}) y de los valores de vol extravascular extracelular (V_e) y mas bajos de vol plasmático del espacio vascular (v_p) , comparado con el GBM, debido una **alta permeabilidad vascular**
 - **En GBM:** formación de vasos (neovascularización): Altos valores de **rCBV**
 - **En Linfoma:** Importante alteración vascular (crecimiento angiocéntrico del tumor) **altos valores de K_{trans}**

Combined Diffusion and Perfusion MR Imaging as Biomarkers of Prognosis in Immunocompetent Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma

AJNR Am J Neuroradiol 2013

F.E. Valles, C.L. Perez-Valles, S. Regalado, R.F. Barajas, J.L. Rubenstein, and S. Cha

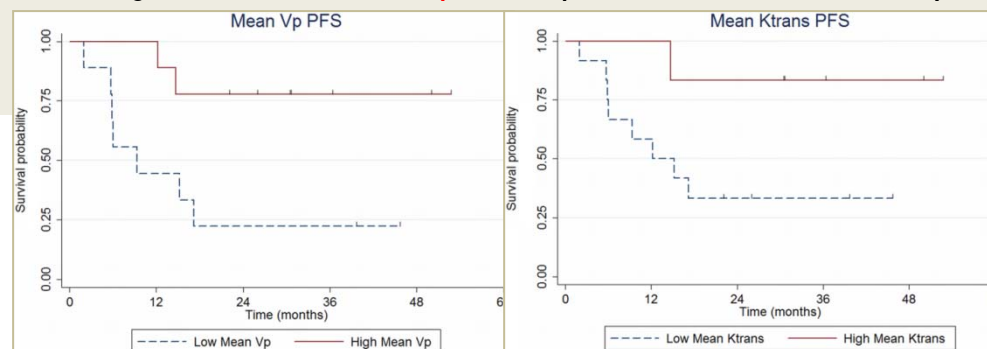
Pacientes con valores bajos de **rCBV < 1.43** pretto presentan una menor supervivencia y un menor periodo de tiempo libre de enfermedad.

- Reflejan la **falta de angiogénesis tumoral**
- Esto conlleva **falta de vascularización en el tumor**, dando lugar a un **ambiente hipóxico** que hace resistente al tto y que dificulta la llegada de MTX iv.

Journal of Neuro-Oncology (2018) 140:351–358
<https://doi.org/10.1007/s11060-018-2960-z>

CLINICAL STUDY

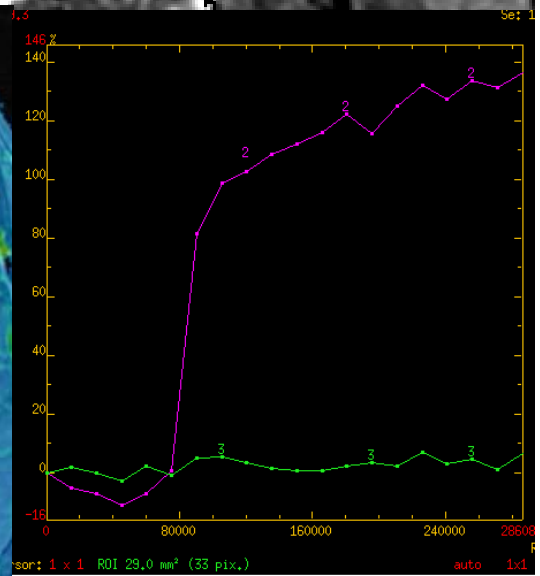
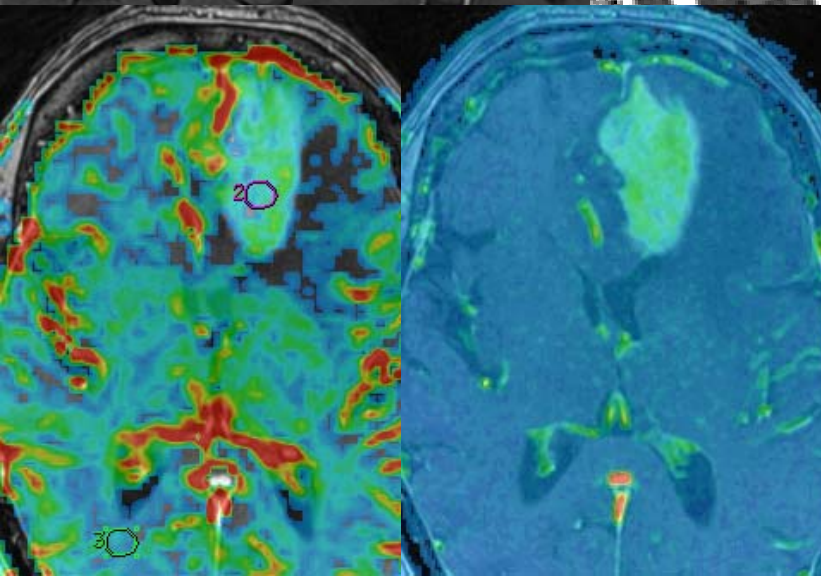
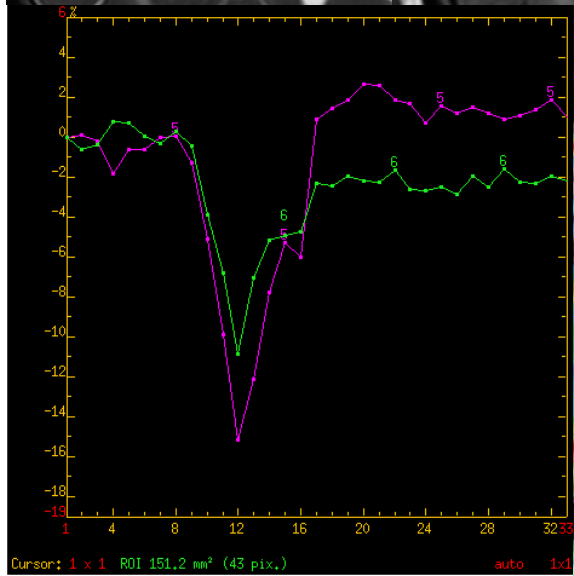
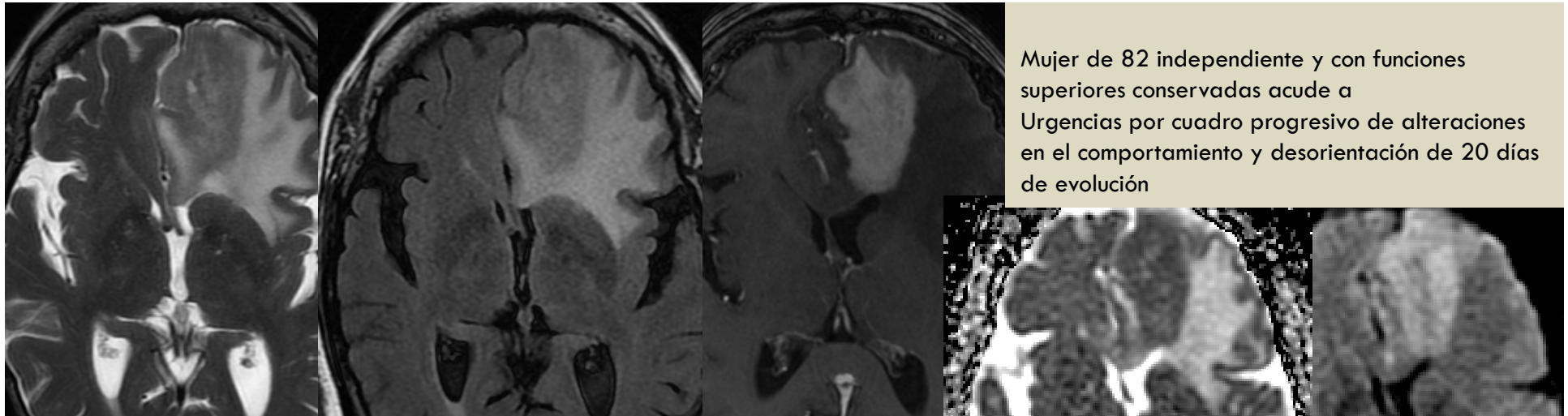
Pretreatment dynamic contrast-enhanced MRI biomarkers correlate with progression-free survival in primary central nervous system lymphoma



- Proponen como **biomarcadores pronóstico** los valores cuantitativo Vp medio y Ktrans medio para pacientes con LPSNC.
- Los pacientes **con valores bajos** (frente a pacientes con valores mas altos) presentan **periodos mas cortos libres de enfermedad** (16.3 meses frente 30.5 meses, y 17.2 meses vs 35.7 m respectivamente).
- La media de la población fue 19.6 m.

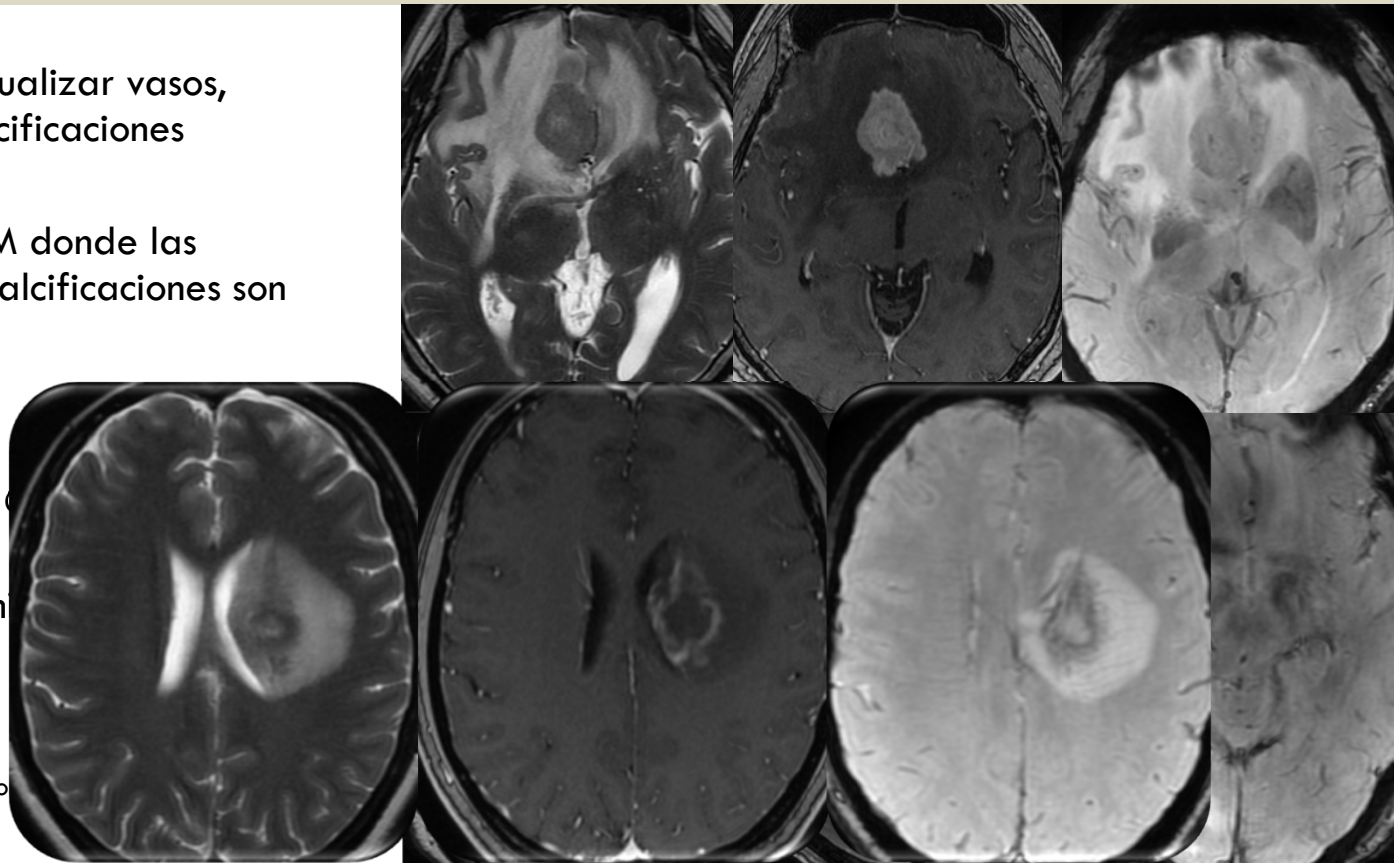
Varios Hatzoglou et al **Journal of Neuro-Oncology 2018**

Mujer de 82 independiente y con funciones superiores conservadas acude a Urgencias por cuadro progresivo de alteraciones en el comportamiento y desorientación de 20 días de evolución



SWI

- Alta sensibilidad para visualizar vasos, productos sanguíneos, calcificaciones
- Útil en el dx dife con GBM donde las microhemorragias y las calcificaciones son mas frec que en LPSNC.
- Problema:
 - En el dx diferenc de LPSN
 - LPS en inmunodeprim

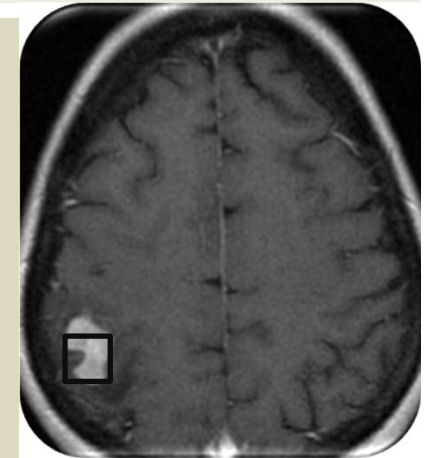


RM ESPECTROSCOPIA EN LPSNC

- Cuando los lípidos y el lactato se presentan en una masa sólida hay que pensar en Linfoma.
- El patrón es similar al de otros tumores malignos
- Aumento de los ratios:

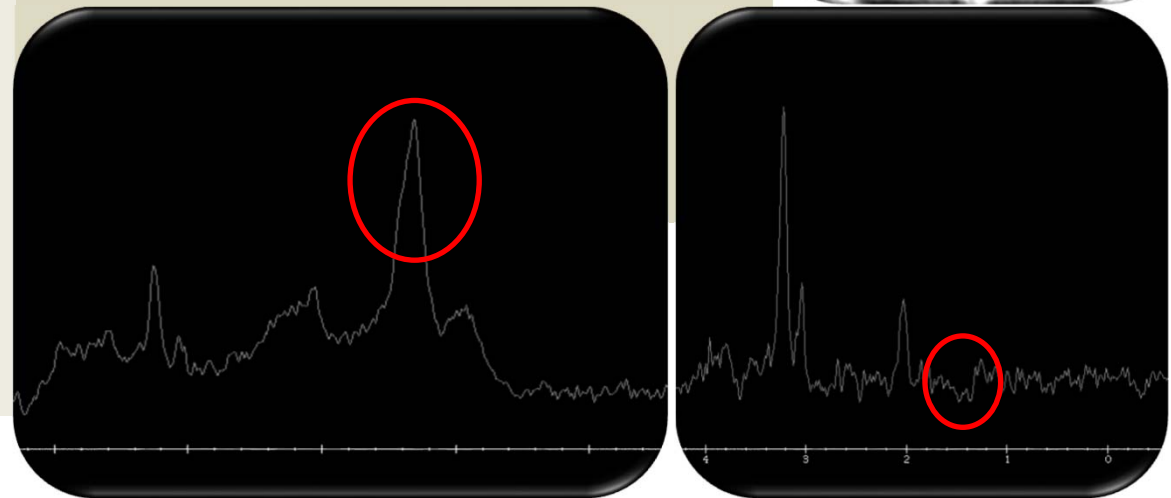
Lípidos/Lac
Col/Cre
Col/NAA

P. Mora et al. Eur Radiol 2014
Neuroimag Clin N Am 23 2013



- PCNSL valores más altos de los ratios:
 - Glu/Cr
 - Glu/Glu + Gln
 - Cho/Cr

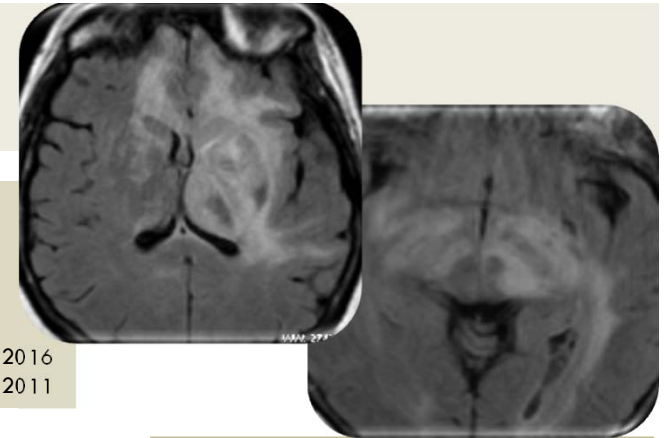
Aburano H Jpn J Radiol 2015
Xiaoyang Lu. Neurological Sciences 2019



LINFOMATOSIS CEREBRAL

- Variante RARA y difusa del LPSNC (menos del 1% de los linfomas)
- Edad media 64
- Afectación neurológica rápidamente progresiva: demencia, dificultad para la marcha...
- Pronóstico malo

Kelly K. Koeller, Radiol Clin N Am 2016
Haldorsen AJNR Am J Neuroradiol 2011



- **EN RM ausencia de masas sólidas definidas**

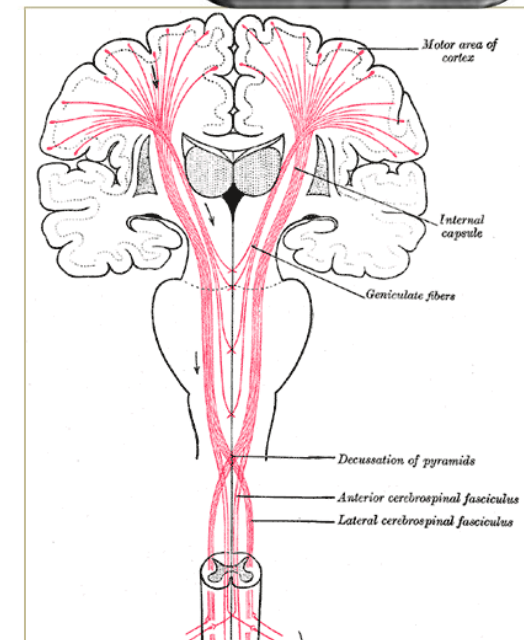
- Se muestra un patrón **no específico y mal definido de afectación difusa s. blanca +/- efecto de masa**

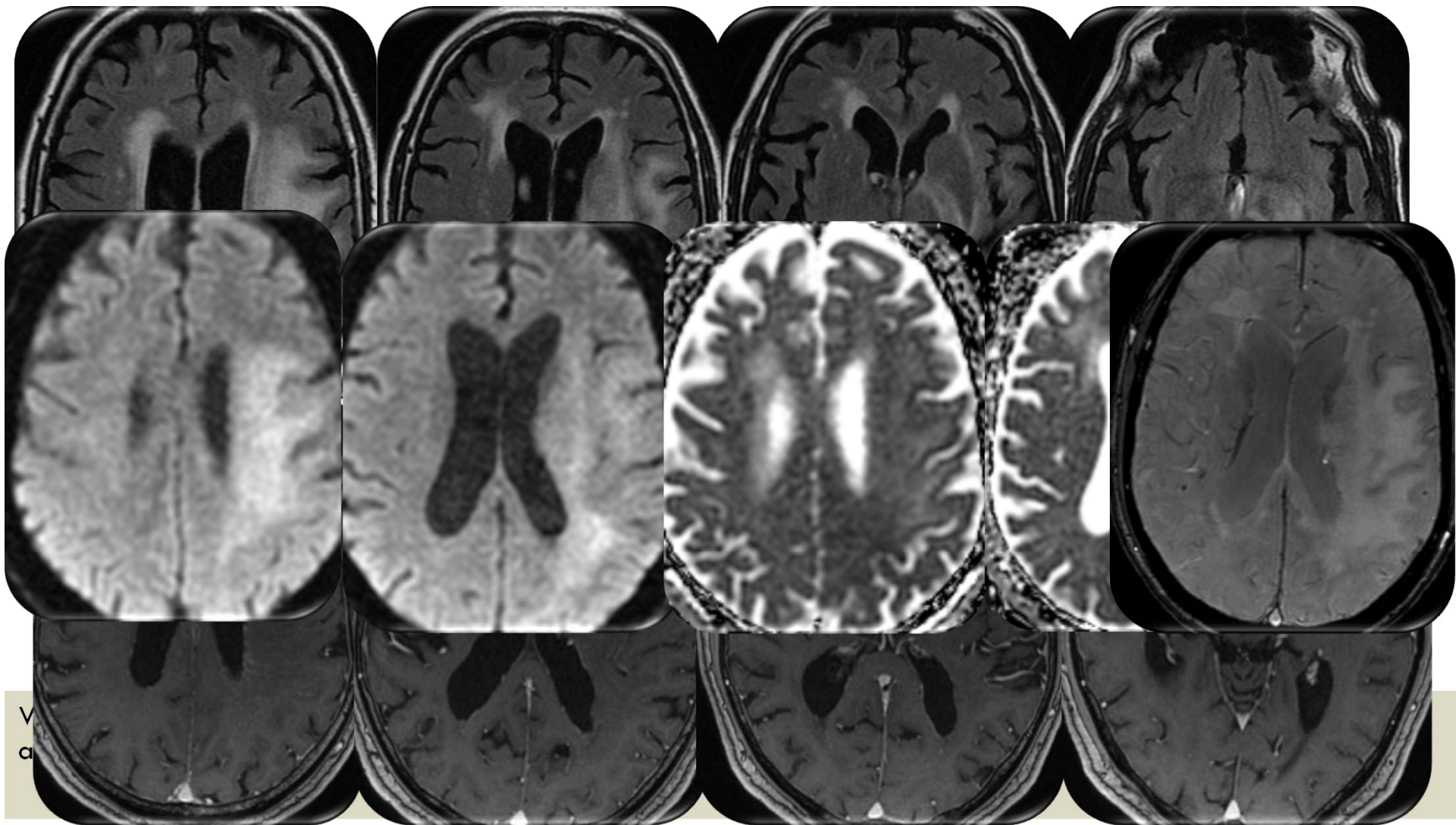
- Extensión a lo largo de los tractos corticoespinales tendiendo a infiltrar de una manera difusa desde la s. blanca subcortical a s. gris profunda y tronco

- **DWI no restricción**

- Ausencia de captación o realce sutil

Eytan Raz et al. J Neuroimaging 2011
LONG LI et al. Oncol Lett 2018

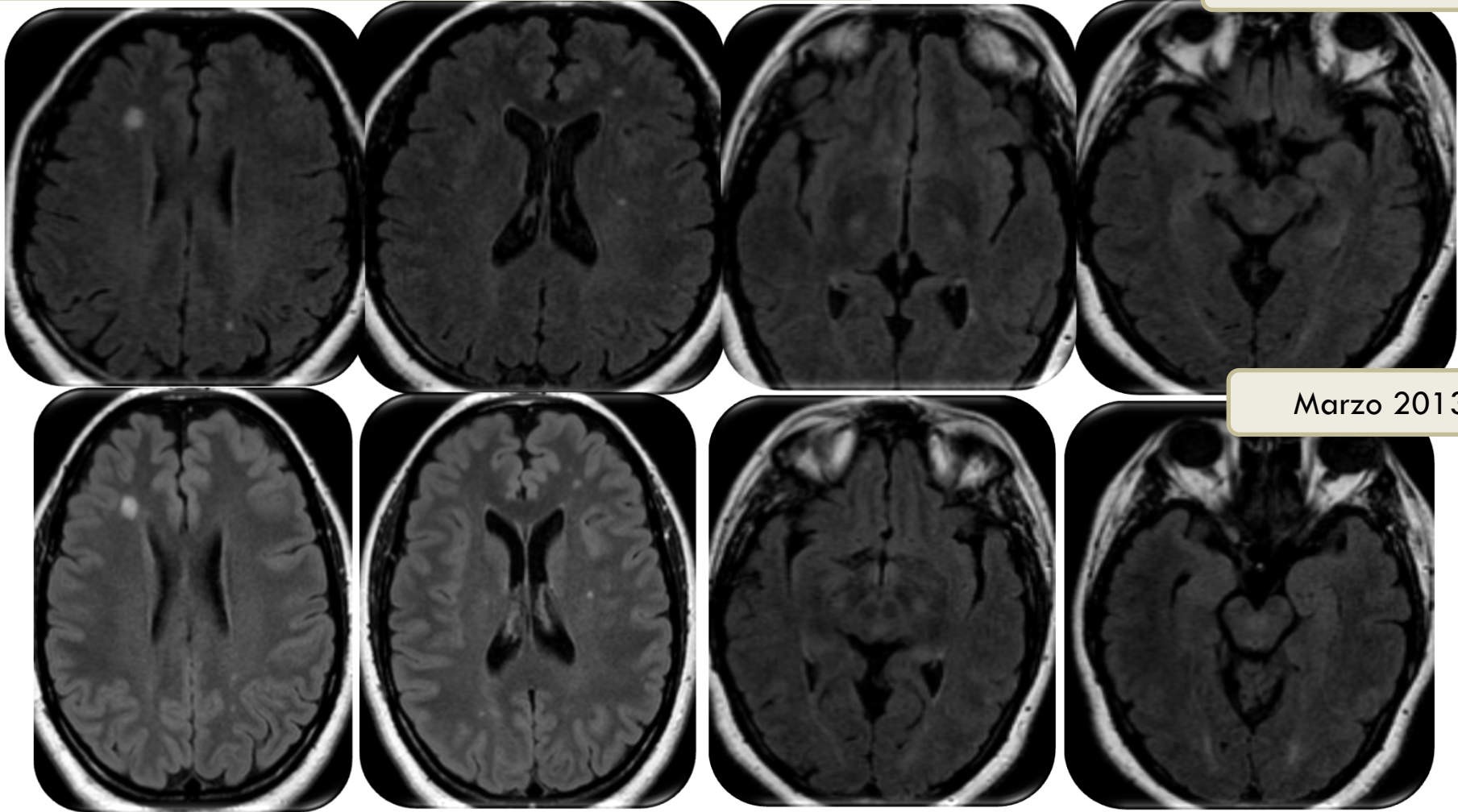




9 V

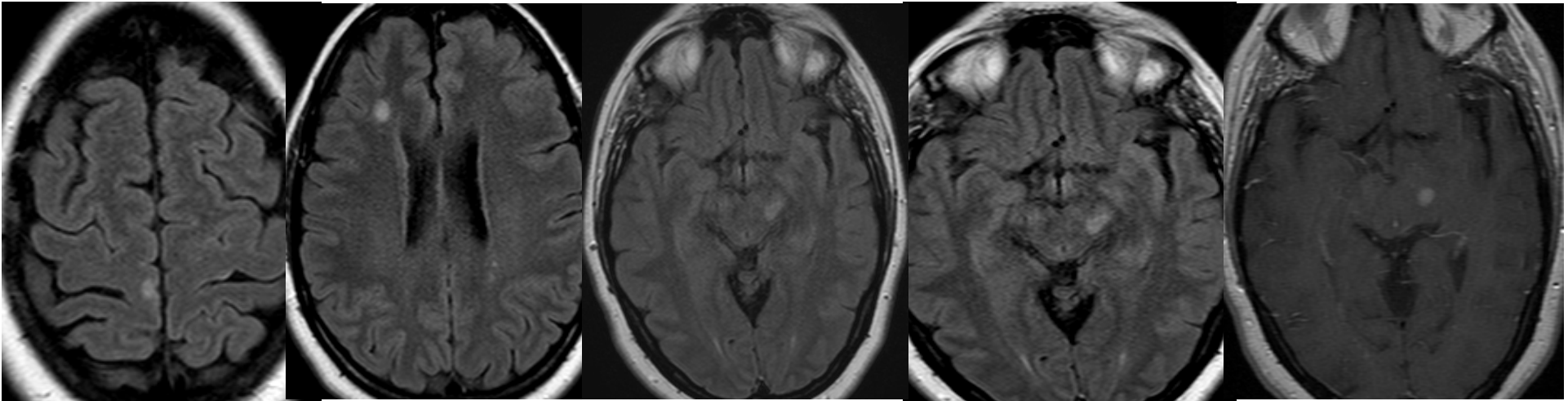
Mujer de 41 años con déficit sensitivo en hemicuerpo derecho

Noviembre 2012



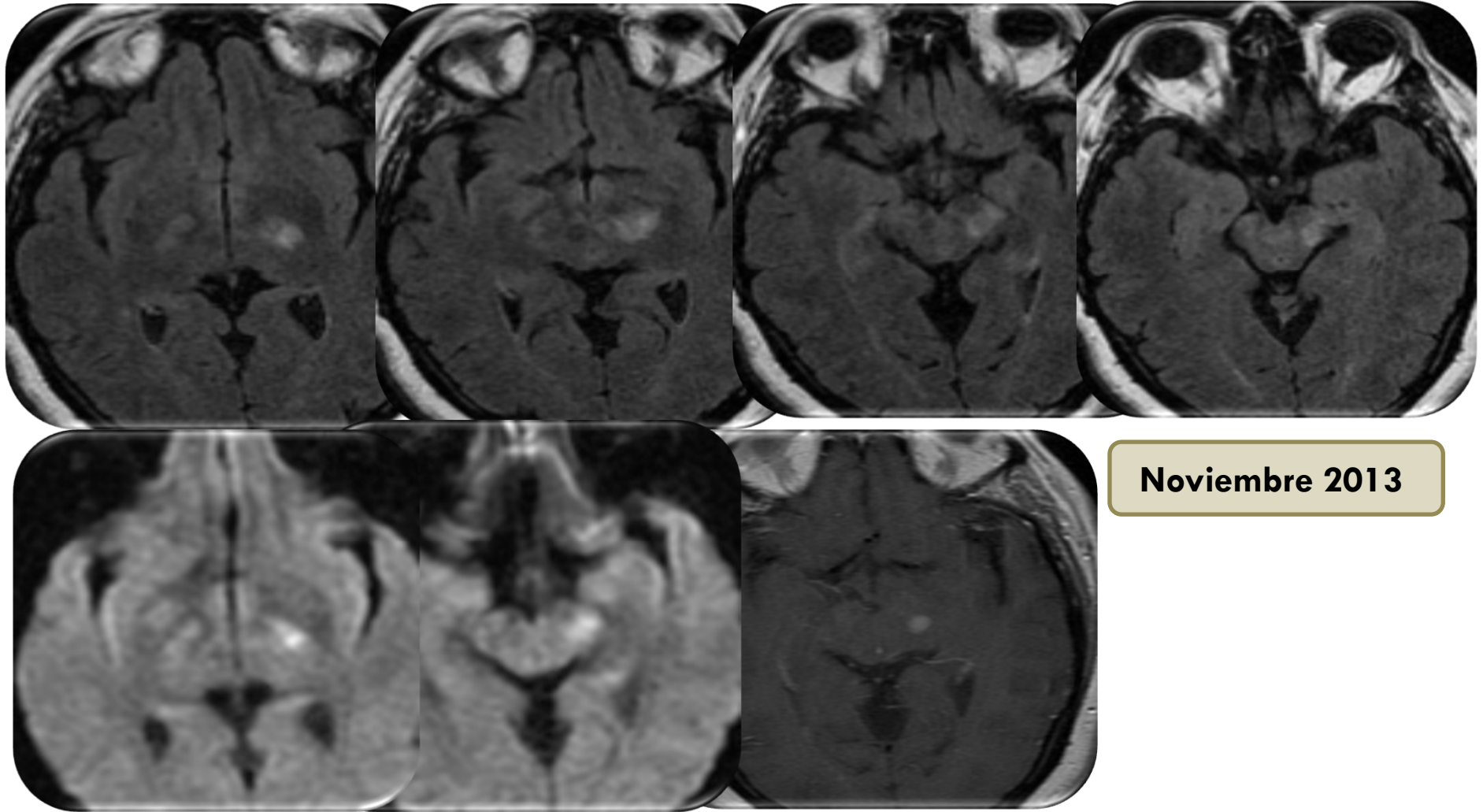
Marzo 2013

Octubre 2013

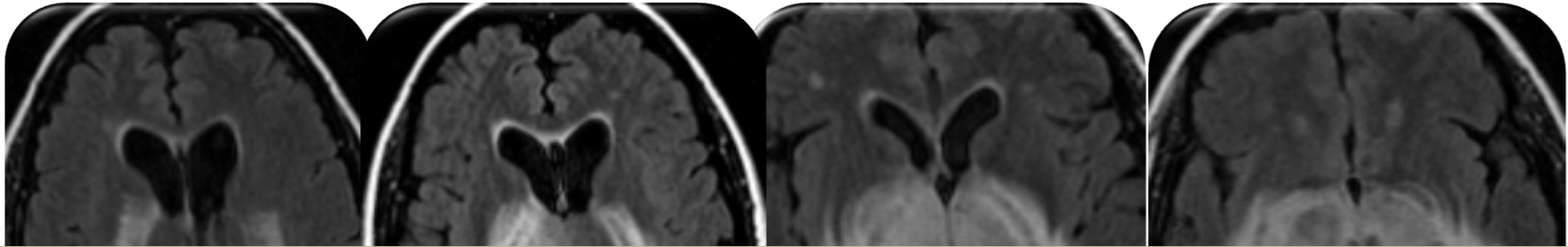


Enfermedad desmielinizante???

- Control de lesiones múltiples previas sin factores de riesgo vascular. Con mioclonías en cuello y MSD.
 - No datos de enfermedad desmielinizante.
 - Descartar vasculitis aislada del sistema nervioso.

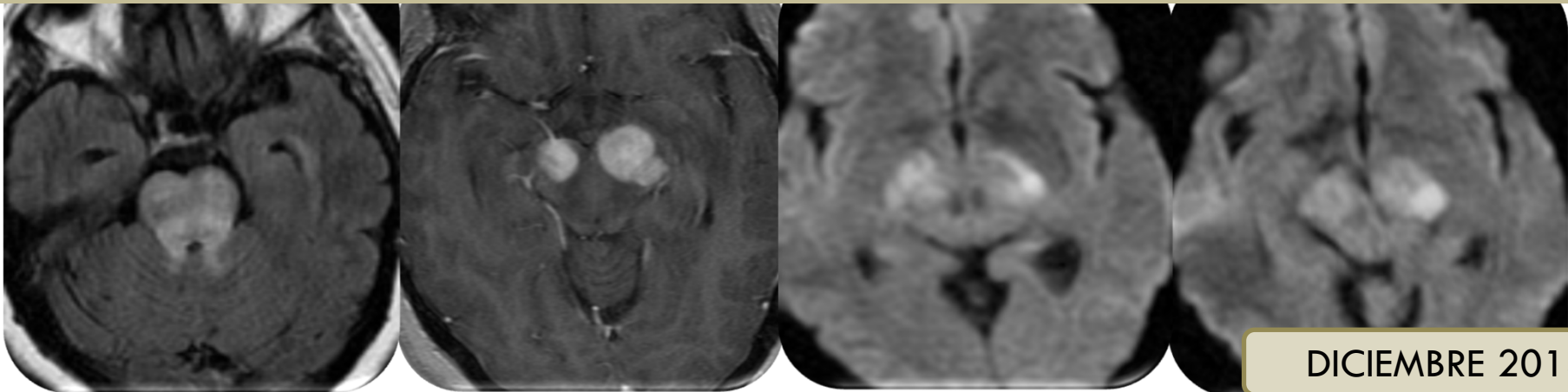


Noviembre 2013



IMPORTANTE!!!!

Afectación aislada consistente en hiperintensidad de señal de SB en T2 sin o con captación de contraste se ha descrito en casos de LPSNC.



DICIEMBRE 2013

LINFOMA INTRAVASCULAR

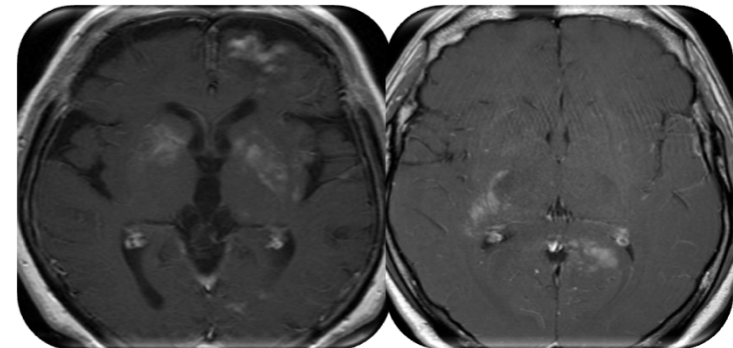
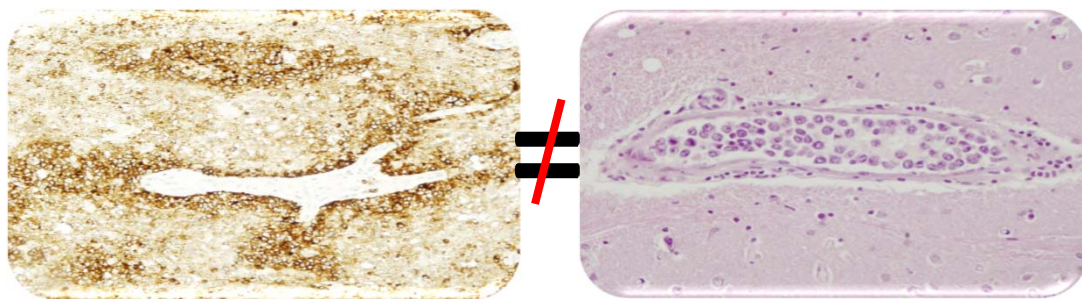
- Forma rara y agresiva de linfoma extranodal LNH
- Afecta al SNC y piel
- Incidencia menos de 1/ 1.000.000
- Crecimiento intimal intravascular masivo de linfocitos que afectan a vaso pequeño y mediano
- Dx es difícil debido a los hallazgos inespecíficos en clínica e imagen.

Yunce et al. Medicine 2018
Jeon et al. BMC Neurology 2019
Aradhana Verma . Perm J 2020

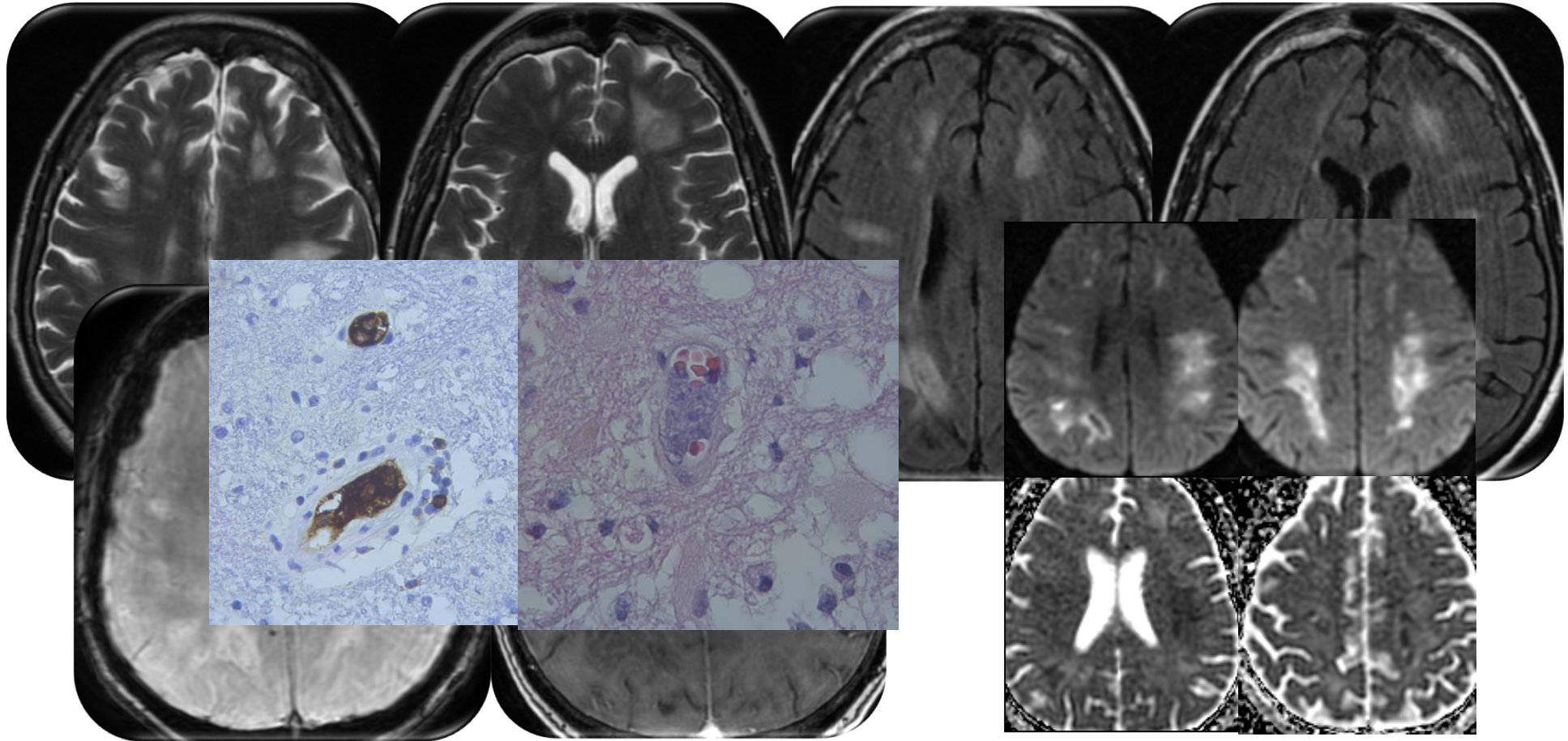
RM: los mas frec áreas de alterac de señal en T2 en s. blanca profunda (se correlaciona con edema y gliosis en AP)

- 36% son lesiones infarto like y menos frecuente lesiones sólidas con captación de civ.
- No suele existir captación (giral, anular, homogénea)
- Realce meníngeo puede existir secundario a la afectación vascular meníngea

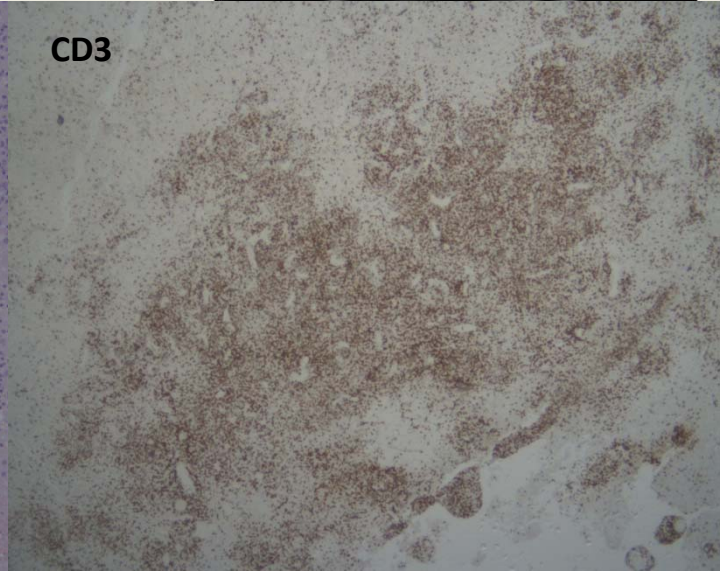
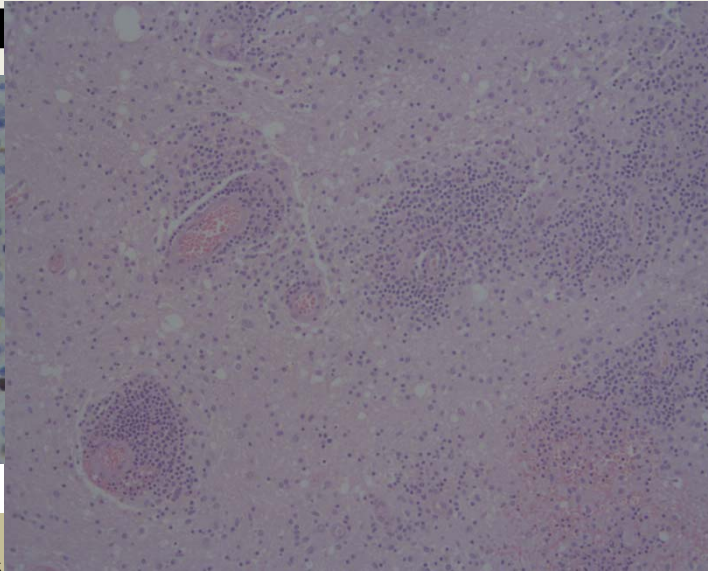
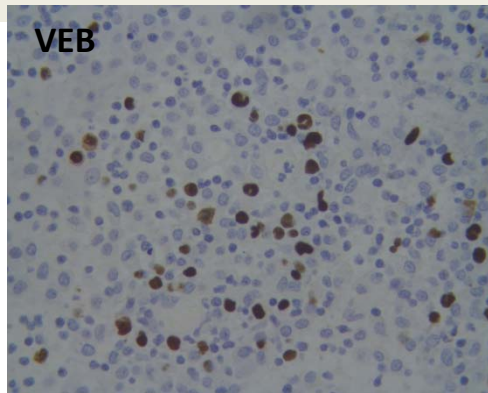
Kelly K. Koeller, Radiol Clin N Am 2016



Mujer de 50 años con trastorno de la marcha progresivo asociado a deterioro cognitivo de inicio subagudo 1.5 meses. Previamente independiente

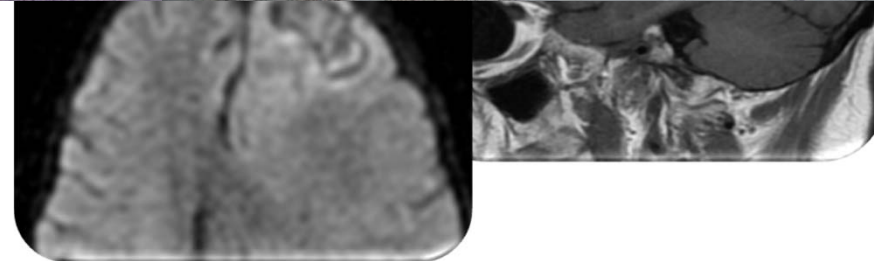


PROCESO LINFOP



En MR : lesiones parecidas al linfoma

- > edema, y captación variable (sólida, anular)
- + frec según las series múltiples lesiones
- + frecuente hemorragia
- + frec captación anular con necrosis central
- Swi +++ a diferencia del linfoma primario



White et al. Insights into Imaging 2019
Kelly K. Koeller, Radiol Clin N Am 2016
Abhishek R. Keraliya et al. AJR 2015

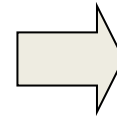
Paciente tx hepática en el año 2005 (10 años después) cuadro confusional 1.5ms

LINFOMA SECUNDARIO

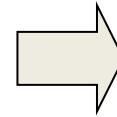
meninges > parénquima cerebral

- Existe una diseminación hematógica con una afectación meníngea,
- Hallazgos **derivado de una afectación meníngea:**

- Leptomeníngea
- Subependimaria
- Dural
- Con engrosamiento y captación
- Diseminación neural
- Lesiones superficiales
- Frecuente hidrocefalia!!!



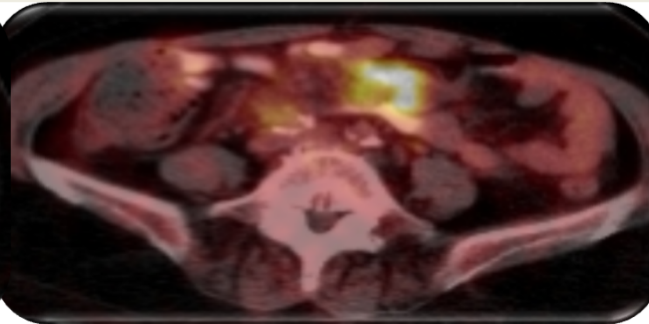
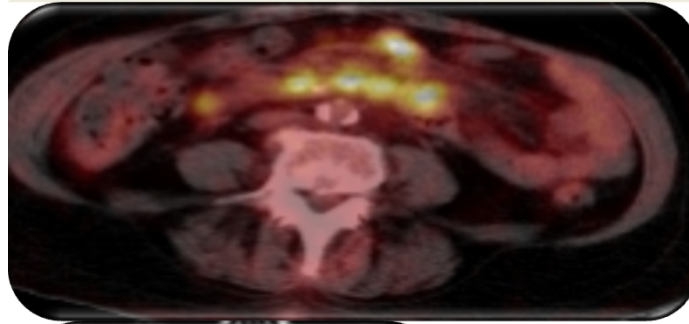
En 1/3 casos **afectación parenquimatosa central** (mayor frecuencia **múltiples**)



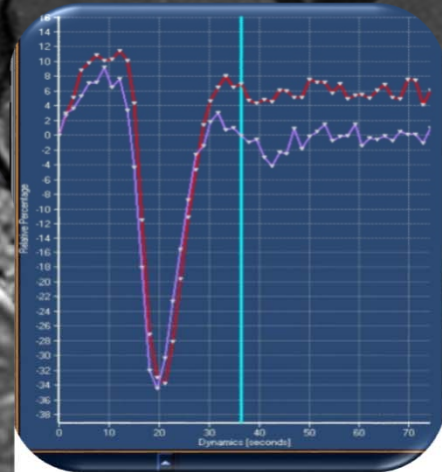
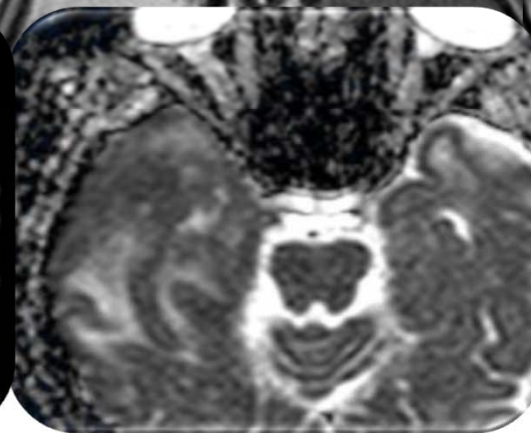
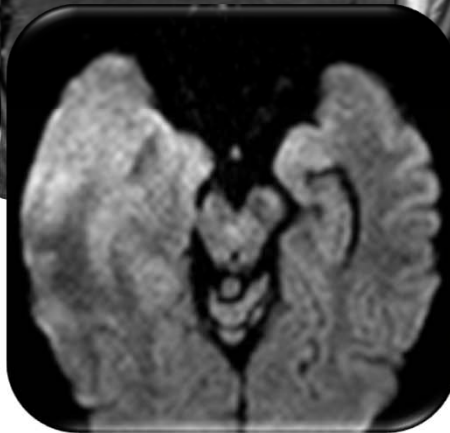
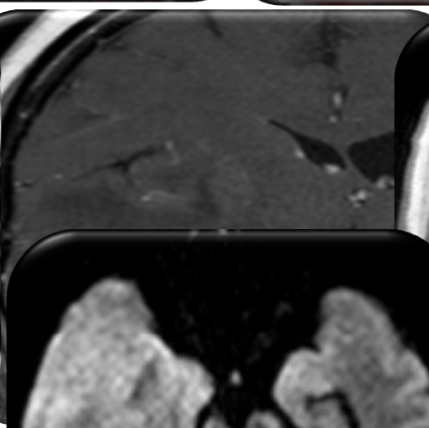
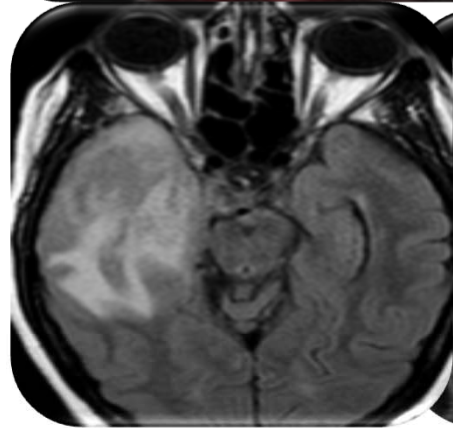
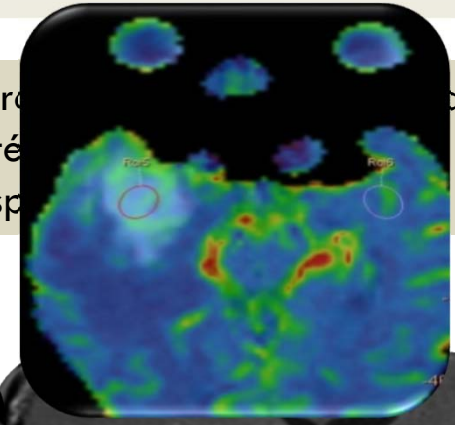
2/3 de los casos : **DISEMINACIÓN LEPTOMENINGEA**: **Indistinguible** de la diseminación metastásica leptomeníngea de otros tumores .

- Lesiones parenquimatosas igual comportamiento que en LPSNC (múltiples o únicas)

LBCG TRATADA CON RESPUESTA PARCIAL

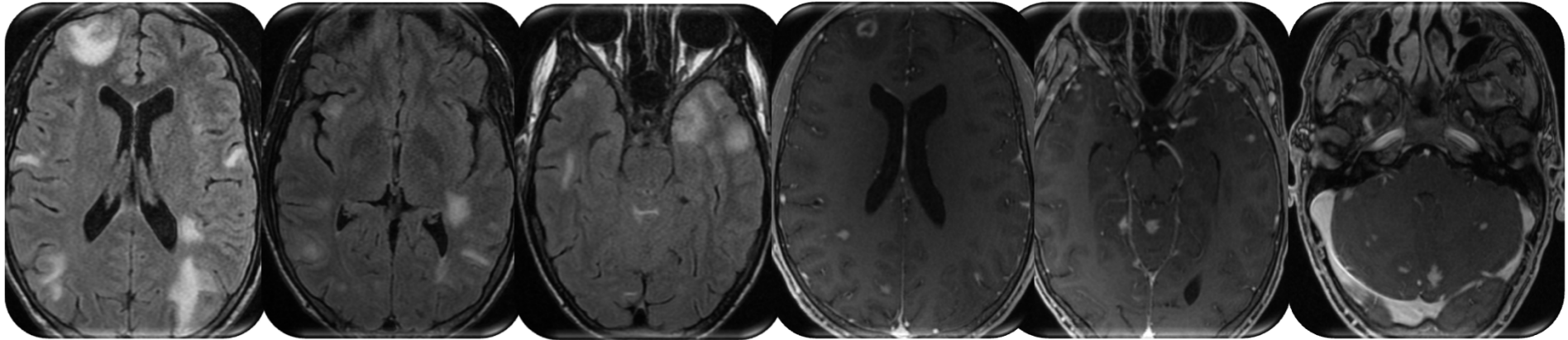


Var
sist
resp



GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE

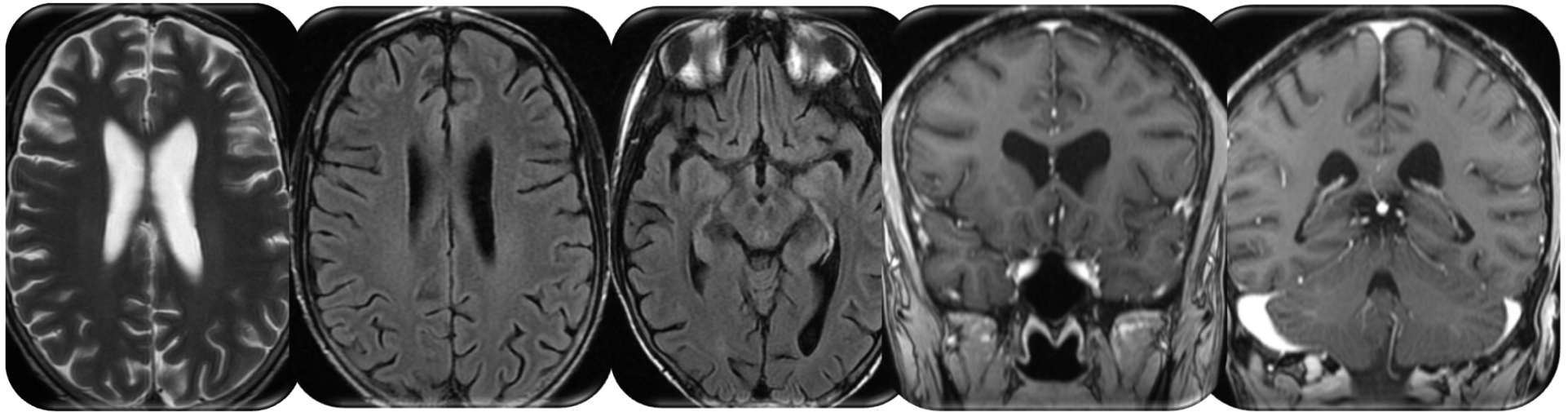
Paciente 20 años, LHB de alto grado EBV+, en segunda línea de tratamiento sin respuesta



- Proceso linfoproliferativo (raro) asociado al VEB (**Angiocéntrico y angiodestructivo**)
- Afecta a pacientes inmunodeprimidos
- El **pulmón** es el órgano más frecuentemente afectado
- La afectación del SNC (2ª localización más frecuente), siempre asociada a afectación pulmonar.
- Consiste en infiltrados con necrosis, con células B grandes atípicas y células T con variable número **de células B atípicas VEB+**

MRI:

- Afectación multifocal con hiperintensidades en s. blanca, s. gris profunda, infratentorial
- Captación puntiforme o lineal que traduce infiltración perivascular
- Puede verse captación leptomenígea y neural



CONTROL AL MES, tras tratamiento con Rituximab y corticoides (bajas dosis). Completa tto esteroideo (pauta descendente) + 4 dosis de rituximab IV semanal

Pacientes VIH positivos

• PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS:

- Les múltiples
- Captación anular
- +/- edema

Linfoma???

Toxoplasmosis?

??

No son factores diferenciales:

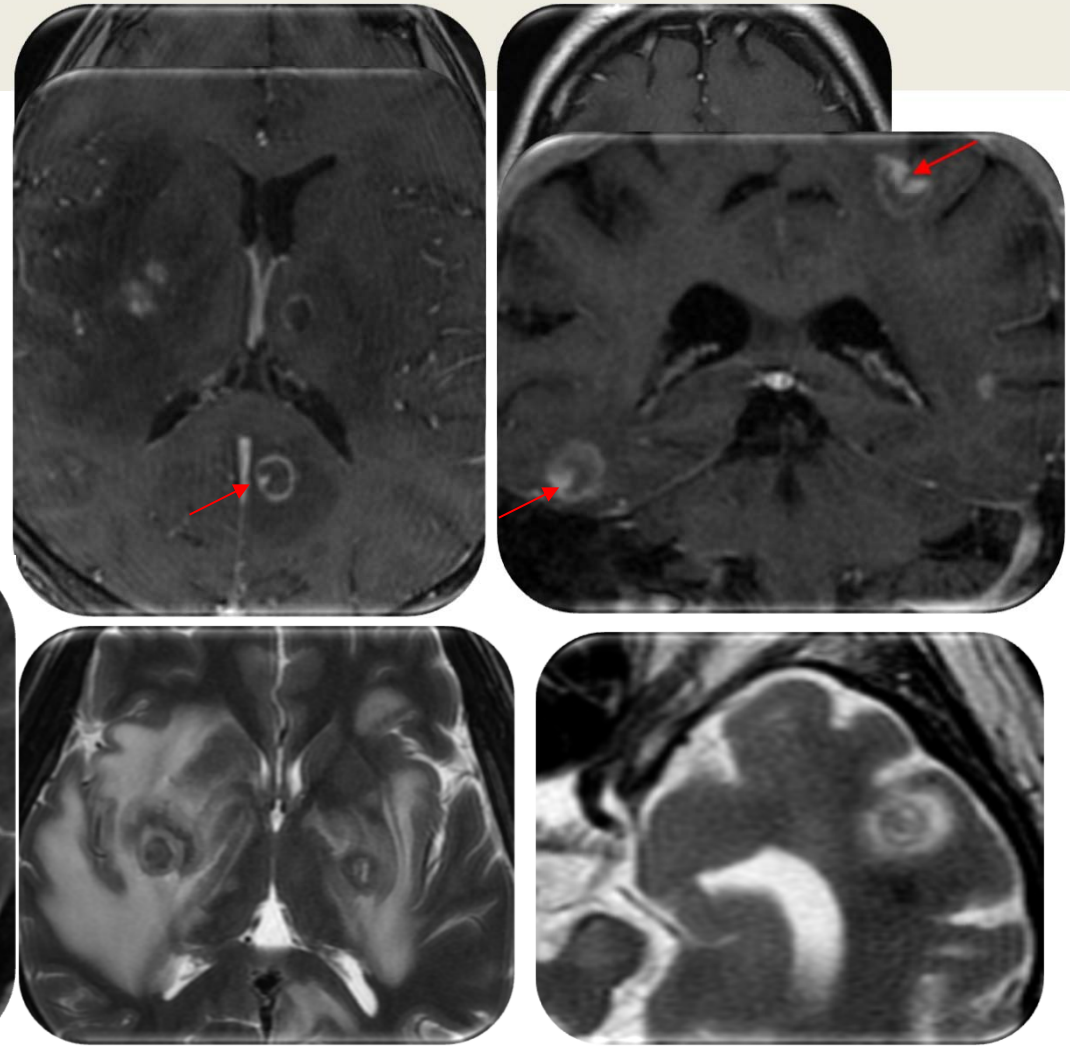
- Ni el nº
- Ni la localización
- Ni la captación
- Ni la intensidad de señal

TOXOPLASMOSIS VS LPSNC

- Hallazgos que apoyan el dx de toxoplasma:
 - Múltiples lesiones con captación anular
 - Localización en ggb y corticomedular
- Signo “**eccentric target sign**” en secuencias T1 con **civ** : muy sugestivo con especificidad del 95% y sensibilidad del 25%, aunque está solo presente en 30% de los casos.

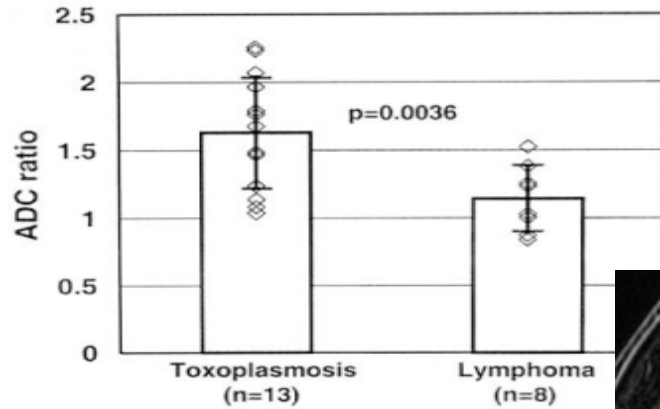
Roche Rep Neurol Med 2018

Signo “**concentric target sign**” en secuencias T2 (en alguna series los casos)



TOXOPLASMOSIS VS LPSNC

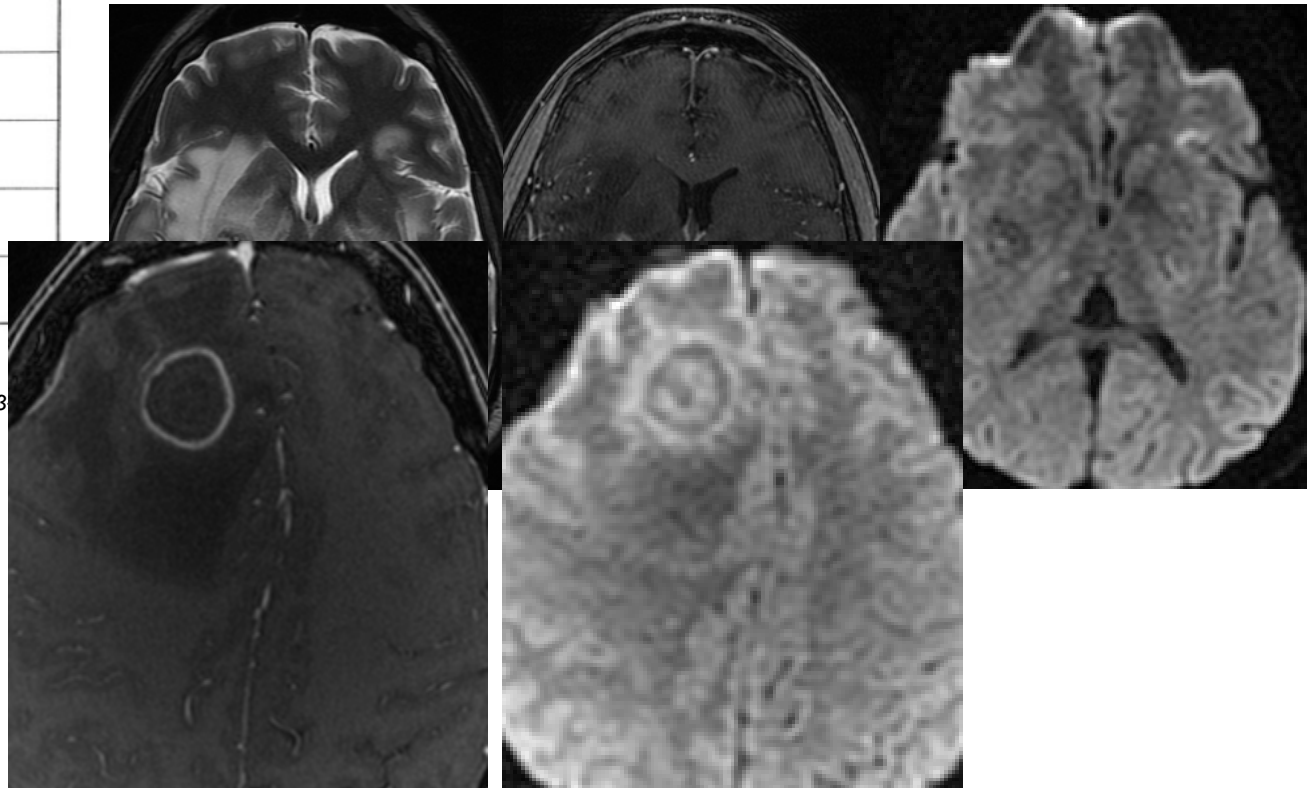
$r \text{ ADC} > 1.6$ solo en toxoplasmosis



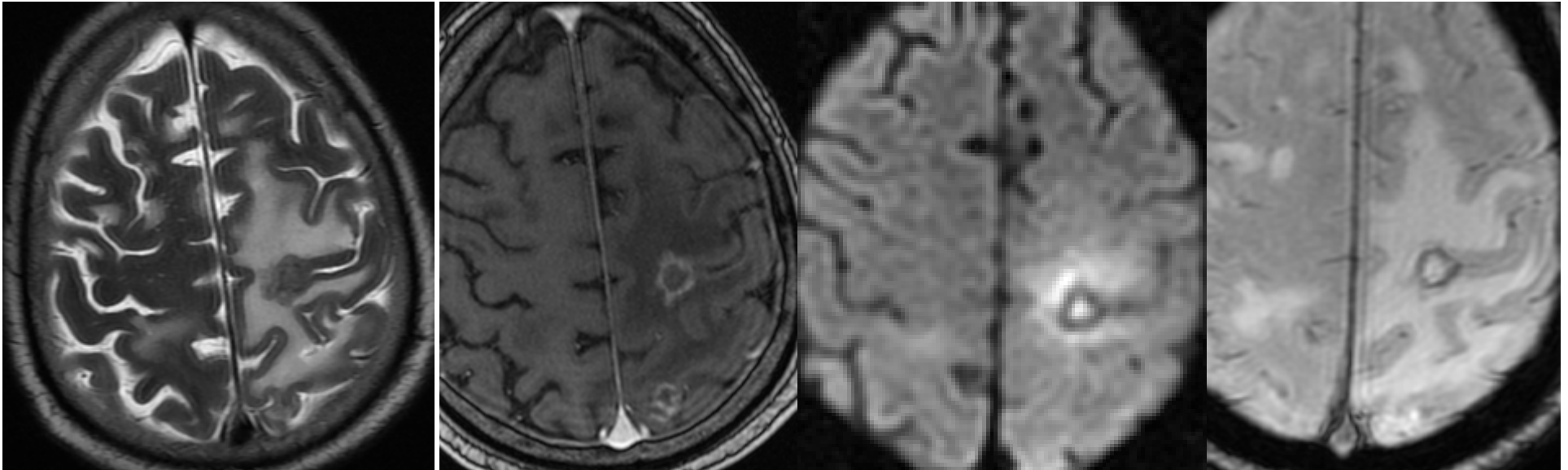
AJNR (2003) 24, 633

Aunque existe un gran solapamiento en los ratios de ADC, la DWI es la secuencia que más ayuda al diagnóstico diferencial!!

Haldorsen AJNR Am J Neuroradiol 2011



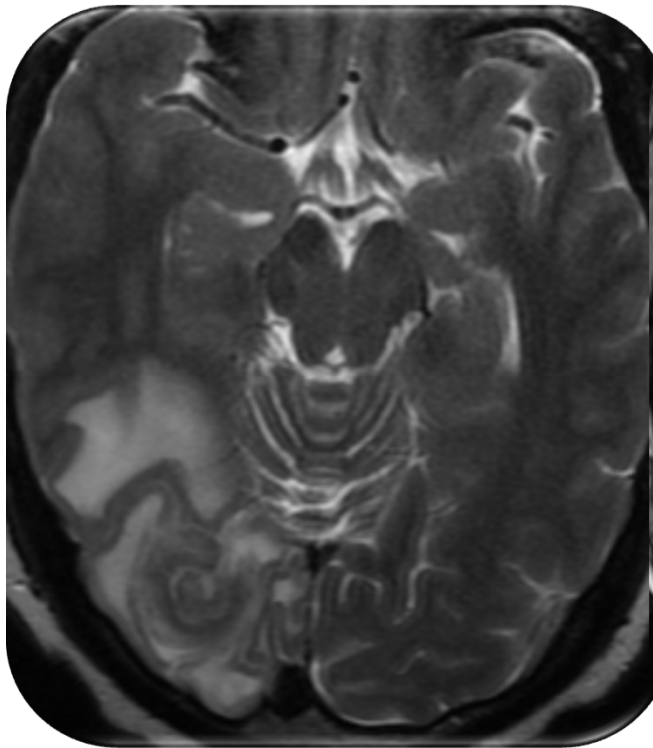
TOXOPLASMOSIS VS LPSNC



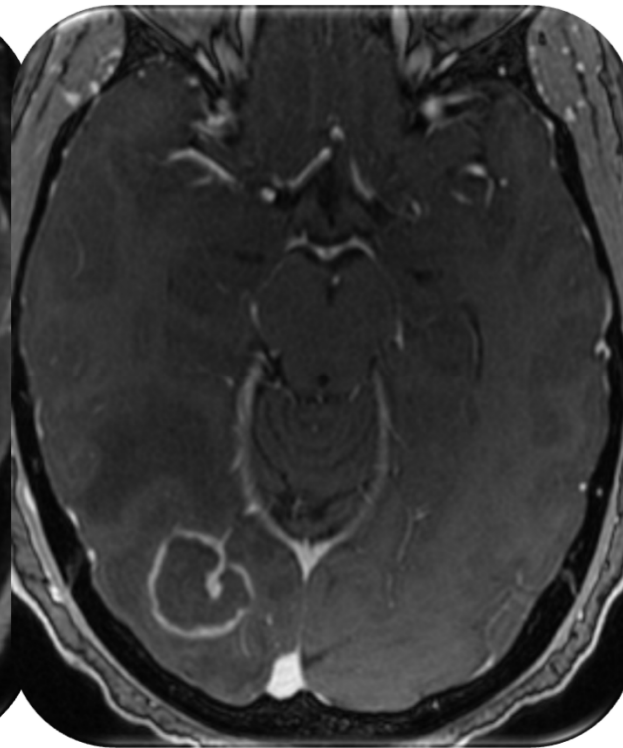
*Focos en SWI son frecuentes en las lesiones por toxoplasma
(atribuibles a hemorragia)*

Son frecuentes pero no específicos

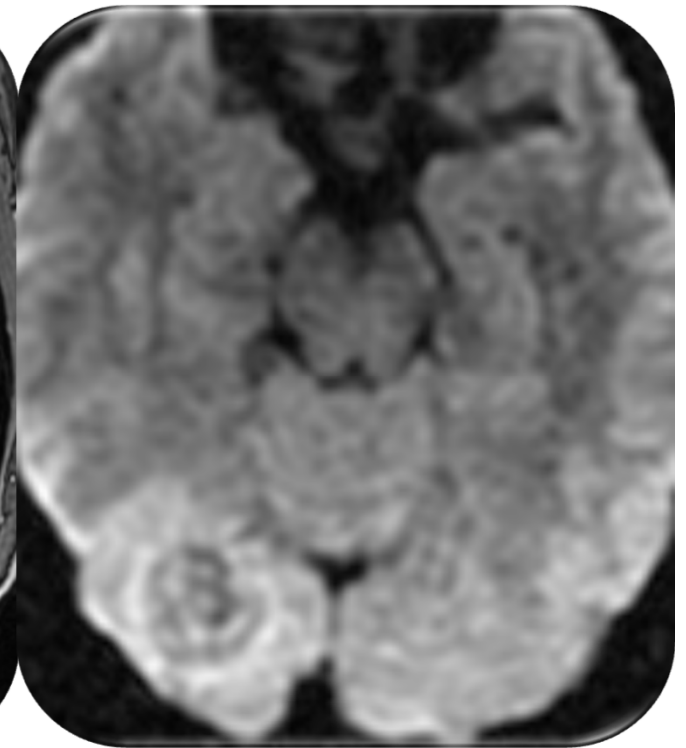
Mujer de 30 años. Paciente VIH + sin tratamiento



concentric target sign



eccentric target sign



NO restricción

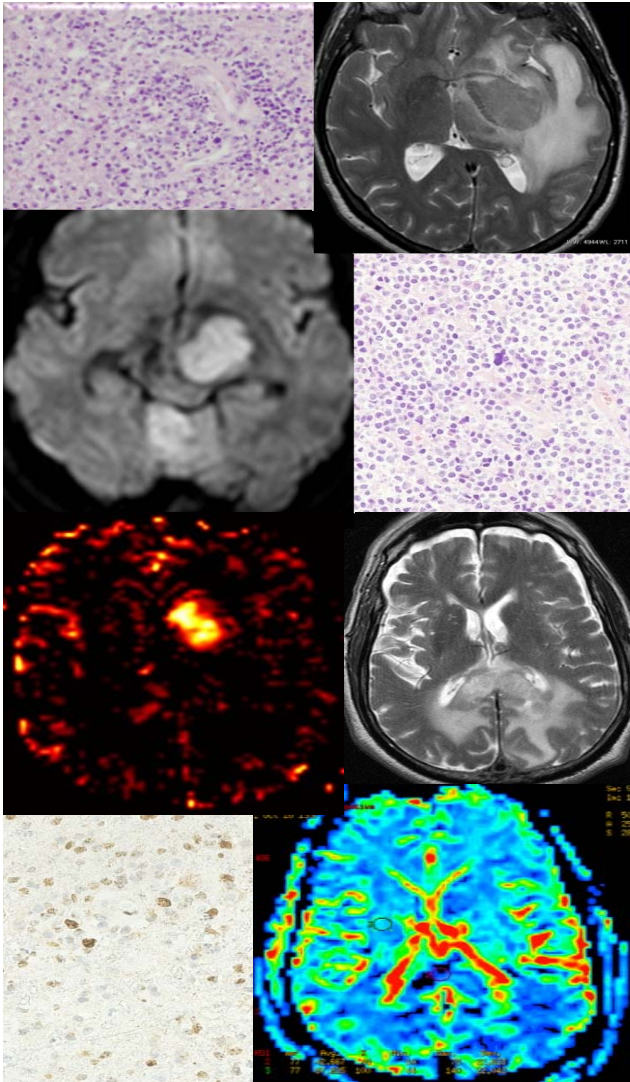
RESPUESTA AL TRATAMIENTO

TABLE 1 International PCNSL Collaborative Group Consensus Guidelines for the Assessment of Response in PCNSL⁵

Response	Brain Imaging	Steroid Dose	Ophthalmologic Examination	CSF Cytology
Complete response	No contrast enhancing disease	None	Normal	Negative
Unconfirmed complete response	No contrast enhancing disease	Any	Normal	Negative
	Minimal enhancing disease	Any	Minor RPE abnormality	Negative
Partial response	50% decrease in enhancement	NA	Normal or minor RPE abnormality	Negative
	No contrast enhancing disease	NA	Decrease in vitreous cells or retinal infiltrate	Persistent or suspicious
Progressive disease	25% increase in enhancing disease Any new site of disease	NA	Recurrent or new disease	Recurrent or positive
Stable disease	All scenarios not covered by responses above			

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; NA, not applicable; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; RPE, retinal pigment epithelium.

CONCLUSIONES



- Efecto citotóxico de los corticoides: RETIRAR ANTES DE LA BX
- RM convencional:
 - **Inmunocompetentes:** Masas únicas Hipointensas T2, con intensa captación
 - **Inmunodeprimidos: Múltiples**
 - **Secundarios: Leptomeníngeo**
- **DW:** Restringida la difusión
- **RM-Perfusión:** Hipoperfusión
- **Permeabilidad: Alta**
 - Las céls tumorales proliferan e infiltran entre el endotelio del vaso y la mb. Basal
 - Valores altos de **K_{trans}** y **V_e** (vol extravascular extracelular) y bajo el V_p (vol plasmático del espacio vascular)
 - Biomarcadores pronóstico
- **SWI:** Ausencia de microhemorragias y calcificaciones
- **Dx Diferencial Toxoplasmosis:**
 - Eccentric target sign
 - concentric target sign
 - NO restricción