

ORIGINAL

Espectroscopia y difusión por resonancia magnética para la caracterización del linfoma del sistema nervioso central



M. Migliaro* y C. Besada

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 21 de febrero de 2014; aceptado el 7 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 17 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Sistema nervioso central;
Linfoma;
Resonancia magnética;
Espectroscopia;
Difusión;
Lípidos

Resumen

Objetivo: Mostrar los hallazgos de la resonancia magnética (RM) de cerebro, convencional y con técnicas funcionales (difusión y espectroscopia), del linfoma del sistema nervioso central (SNC), haciendo énfasis en los aportes que permiten aproximarse al diagnóstico y diferenciar la entidad de otros tumores.

Materiales y métodos: Desde junio de 2008 hasta enero de 2012, se estudiaron 26 pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de tumor del SNC, confirmado por anatomía patológica. En todos los casos se realizó, antes de la cirugía o de la toma de biopsia, una RM convencional de cerebro con gadolinio y técnicas funcionales.

Resultados: Se incluyeron 26 pacientes inmunocompetentes: 13 hombres y 13 mujeres. Ocho tuvieron diagnóstico de linfoma primario del SNC y los 18 restantes presentaron otros tumores: glioblastoma con centro necrótico (n=9), oligoastrocitoma anaplásico (n=3), metástasis con necrosis (n=4) y meduloblastoma (n=2). De las 26 lesiones, 10 (8 linfomas y 2 meduloblastomas) mostraron restricción de la difusión, en coincidencia con la alta celularidad tumoral de ambas entidades histológicas. En el análisis espectral de los tumores, todos tuvieron un incremento de la curva de lípidos. El pico en los linfomas y meduloblastomas ocurrió en los sitios sólidos, mientras que en las demás lesiones los lípidos se observaron en los sitios de necrosis tumoral.

Conclusión: El análisis de las secuencias de RM convencional sin y con contraste endovenoso, junto con las técnicas de difusión y espectroscopia, permite aproximarse al diagnóstico de linfoma de SNC.

© 2014 Sociedad Argentina de Radiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmigliaro@hotmail.com (M. Migliaro).

KEYWORDS

Central Nervous System;
Lymphoma;
Magnetic Resonance Imaging;
Spectroscopy;
Diffusion;
Lipids

Central nervous system lymphomas characterization by MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging

Abstract

Purpose: To show the imaging findings in cases of central nervous system (CNS) lymphoma with conventional and functional (diffusion and spectroscopy) magnetic resonance imaging (MRI) techniques, emphasizing the contributions that advanced imaging techniques provides to improve the diagnostic accuracy and rule out other tumors.

Materials and methods: Between June 2008 and January 2012 we studied 26 immunocompetent patients with diagnosis of central nervous system tumor, confirmed by pathology. These patients performed a brain MRI with conventional and functional techniques (diffusion and spectroscopy) and with gadolinium before surgery or biopsy.

Results: We included 26 immunocompetent patients, 13 men and 13 women. Eight patients with diagnosis of primary CNS lymphoma and 18 with other tumors: glioblastoma (n=9), anaplastic oligoastrocytoma (n=3), metastases with necrosis (n=4), and medulloblastoma (n=2). Ten of the 26 lesions showed restricted diffusion, this happened in all lymphomas and in both medulloblastomas. This is due to the high cellularity of the tumors. Spectroscopy showed increased lipids in all tumors. The difference among the tumors was the place of the measurement of lipids. Both medulloblastoma and lymphomas showed a lipid peak in the solid portion of the tumor while the remaining tumors showed lipids in the necrotic areas.

Conclusion: The combination of conventional and functional MRI techniques with intravenous contrast improve the diagnostic accuracy of CNS lymphoma.

© 2014 Sociedad Argentina de Radiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, el linfoma del sistema nervioso central (SNC) ocupa el tercer lugar en frecuencia entre los tumores primarios del SNC (cerca del 5%) y va en aumento debido, principalmente, a los estados de inmunodepresión¹. Se dividen en dos subtipos: el linfoma primario del SNC y el sistémico, que compromete de forma secundaria al SNC (forma más frecuente).

El linfoma primario del SNC tiene una frecuencia del 1 al 5% entre todos los tumores cerebrales y aproximadamente del 1% entre los linfomas no Hodgkin. En los pacientes inmunocompetentes típicamente se presenta como una masa intraparenquimatosa solitaria, aunque con menor frecuencia pueden ser múltiples.

Entre los linfomas que afectan secundariamente al SNC, aproximadamente 2/3 se presentan como una diseminación leptomenígea y un 1/3 muestra compromiso parenquimatoso. En este último, el comportamiento por imágenes es similar al del linfoma primario del SNC, por lo que es imposible discriminar entre el primario y el secundario solo en base a las neuroimágenes².

La resonancia magnética (RM) convencional puede mostrar hallazgos característicos, pero no son concluyentes en el linfoma del SNC cuando hay compromiso parenquimatoso. Se suele observar una lesión bien demarcada, oval o redondeada, de ubicación periventricular. En las secuencias ponderadas en T1 es ligeramente hipointensa o isoíntensa, en comparación con la sustancia gris, y produce un escaso efecto de masa en relación con su tamaño; a la vez que en las secuencias ponderadas en T2 suele presentar una

señal iso/hipointensa. El refuerzo con contraste endovenoso (EV) es característico, aunque puede variar: si se trata de un paciente inmunocompetente, en aproximadamente el 90% muestra un realce homogéneo, mientras que los restantes evidencian un realce en anillo. En pacientes inmunocomprometidos, el 75% muestra un realce en anillo².

A pesar de las características descritas, ninguno de estos hallazgos permite diferenciar categóricamente los linfomas del SNC de otras neoplasias. Por ello, las técnicas funcionales, específicamente la difusión y la espectroscopia, resultan de gran utilidad. Con las secuencias de difusión los linfomas suelen restringir, ya que se trata de tumores densamente celulares: tienen mayor intensidad de señal que el parénquima encefálico contralateral sano y, a su vez, son hipointensos en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC). Por su parte, en la espectroscopia los linfomas, al igual que otras lesiones neoplásicas, revelan un patrón neoproliferativo característico que consiste en el aumento de colina (Cho) (relacionado con el recambio de membrana) y en la disminución del N-acetil aspartato (NAA) (marcador de integridad neuronal). Este patrón espectroscópico sugestivo de lesión neoplásica³ no es histológicamente específico de una estirpe tumoral. El hallazgo más significativo, tanto para los linfomas primarios como para los secundarios, es el aumento del pico de lípidos. Este resuena entre las frecuencias 0,8 y 1,3 ppm. Se puede observar en la porción sólida de los linfomas y en la porción necrótica de los glioblastomas y de las metástasis. Se cree que los lípidos están vinculados con el alto recambio de membranas, por lo que su hallazgo en un tumor sólido con refuerzo poscontraste y ausencia de necrosis es altamente sugestivo de linfoma^{4,5}.

El propósito de este estudio es demostrar que con un correcto análisis de las técnicas convencionales y funcionales (difusión y espectroscopia) de la RM de cerebro se puede realizar un aporte en la diferenciación entre el linfoma del SNC en pacientes inmunocompetentes y otro tipo de tumores.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo y analítico de corte transversal.

Población

Pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de tumor del SNC, confirmado por anatomía patológica, que se hubiesen realizado antes de la cirugía o de la toma de biopsia una RM de cerebro convencional con gadolinio y espectroscopia, con curva positiva de lípidos.

Período

Desde junio de 2008 hasta enero de 2012.

Técnicas de estudio

Los estudios fueron hechos en equipos de resonancia magnética de 1.5T (Siemens Avanto y Philips Achieva). Se realizaron las secuencias del protocolo tumoral del SNC de nuestra institución: FLAIR con corte axial, secuencia ponderada en T2 corte axial, eco de gradiente (GRE) corte axial, secuencia ponderada en T1 corte sagital y una secuencia volumétrica ponderada en T1 con contraste endovenoso. Las secuencias de difusión tuvieron un coeficiente b_0 y b_{1000} , y un mapa de ADC. En todos los casos, como contraste, se usó gadolinio intravenoso (inyección de 20 ml), y las secuencias de espectroscopia empleadas fueron multivoxel y monovoxel (esta última para tumores infratentoriales) con secuencias PRESS y tiempos de eco intermedios (135 ms) y cortos (30 ms). Se colocaron los voxels de tal manera que se pudo comparar el sitio tumoral con el parénquima contralateral sano (en caso del monovoxel se puso otro voxel en el lado contralateral sano).

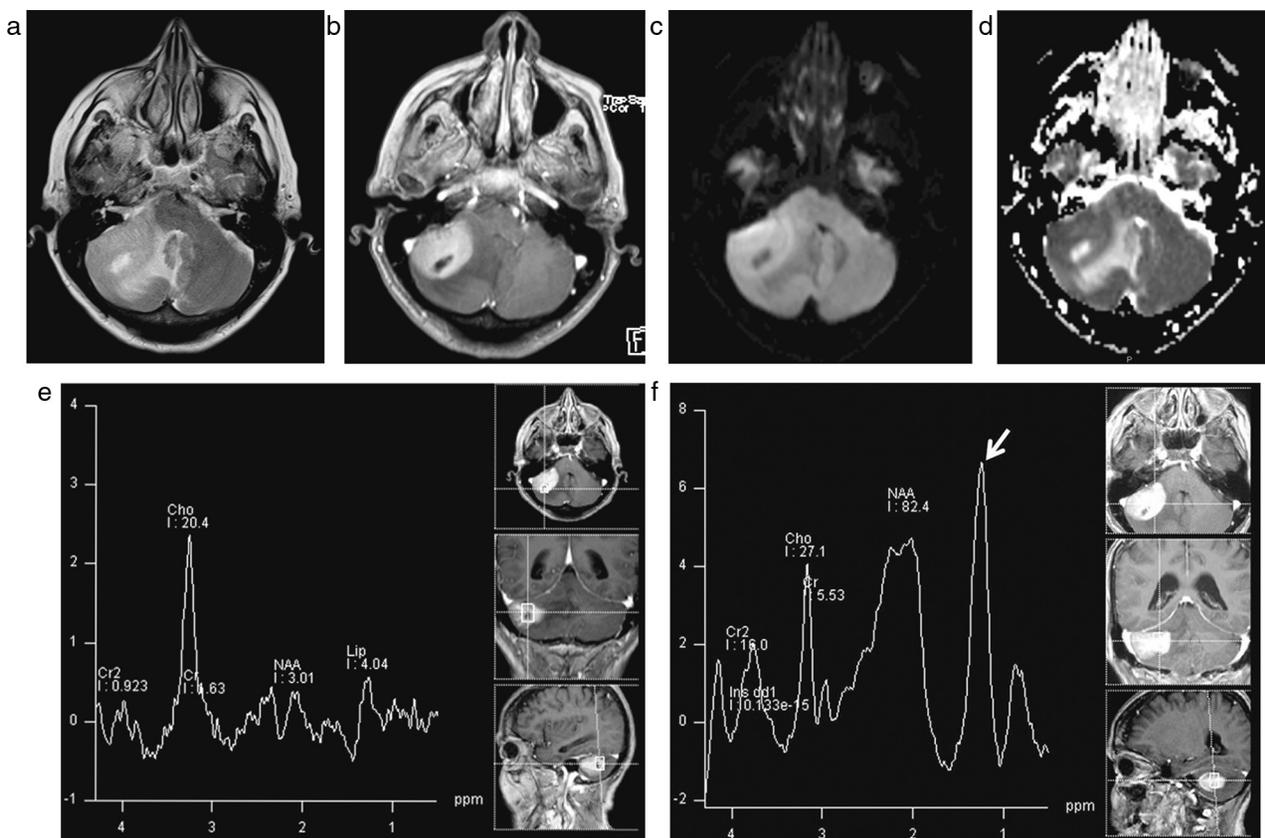


Figura 1 (a) Secuencia ponderada en T2, corte axial; (b) secuencia ponderada en T1 con contraste endovenoso, corte axial; (c) coeficiente de difusión b_{1000} ; (d) mapa de coeficiente de difusión aparente; y espectroscopia con (e) tiempo de eco intermedio y (f) tiempo de eco corto. Se muestra un linfoma primario del SNC en un paciente inmunocompetente femenino de 73 años. Se observa una formación sólida con un sector necrótico y un escaso edema perilesional en el hemisferio cerebeloso derecho. La lesión es isointensa en la secuencia en ponderación T2, con realce homogéneo poscontraste endovenoso, y presenta restricción de la difusión. La espectroscopia medida en la porción sólida del tumor muestra un marcado incremento de la colina y los lípidos (flecha), junto con un descenso de los niveles del N-acetil aspartato.

Análisis de las imágenes

Un médico radiólogo especialista en Neurorradiología analizó las imágenes obtenidas.

En primera instancia, se evaluaron las propiedades morfológicas de la lesión. Las secuencias ponderadas en T1, T2 y FLAIR aportaron datos sobre la forma, el tamaño, la ubicación, la presencia de edema perilesional y las características del componente intratumoral (sólido, necrótico o mixto); mientras que la secuencia GRE se utilizó para evidenciar el componente hemático de la lesión.

La difusión se interpretó como positiva (también denominada restricción de la difusión) cuando mostró mayor señal en las imágenes con coeficiente b1000, en comparación con el parénquima encefálico contralateral sano, y se correspondió a baja señal en el mapa de ADC. Si este último no manifestó caída de señal, la difusión se consideró negativa.

Las secuencias con contraste endovenoso fueron analizadas en base a la existencia o no de realce de la masa en estudio.

Luego, se analizaron los datos obtenidos con la espectroscopia. Los informes se realizaron tomando en cuenta las curvas de Cho y NAA en el tiempo de eco intermedio y la curva de lípidos en el tiempo de eco corto. El incremento de la curva de Cho y el descenso del pico de NAA, comparados con el lado contralateral sano, fueron indicadores de patrón tumoral. Después se interpretaron por separado los

resultados de la curva de lípidos, para lo cual se tuvo en consideración el sitio morfológico donde se colocó el voxel para obtener dicha curva (porción necrótica o sólida del tumor). La presencia de la curva se definió como positiva para lípidos y su ausencia, como negativa.

Anatomía patológica

Un anatomopatólogo especialista en Neuropatología estudió las muestras obtenidas por punción en algunos casos y la pieza quirúrgica en otros.

Método estadístico

Se describieron las variables continuas con medias, según la distribución con desvío estándar o intervalo intercuartil, y las variables categóricas con porcentajes (con su intervalo de confianza de 95%). Además, se compararon las variables numéricas con la prueba T o de Mann-Whitney y las categóricas con la Chi-cuadrado o de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

Resultados

Desde junio de 2008 hasta enero de 2012 se estudiaron 26 casos (13 hombres y 13 mujeres) con diagnóstico de

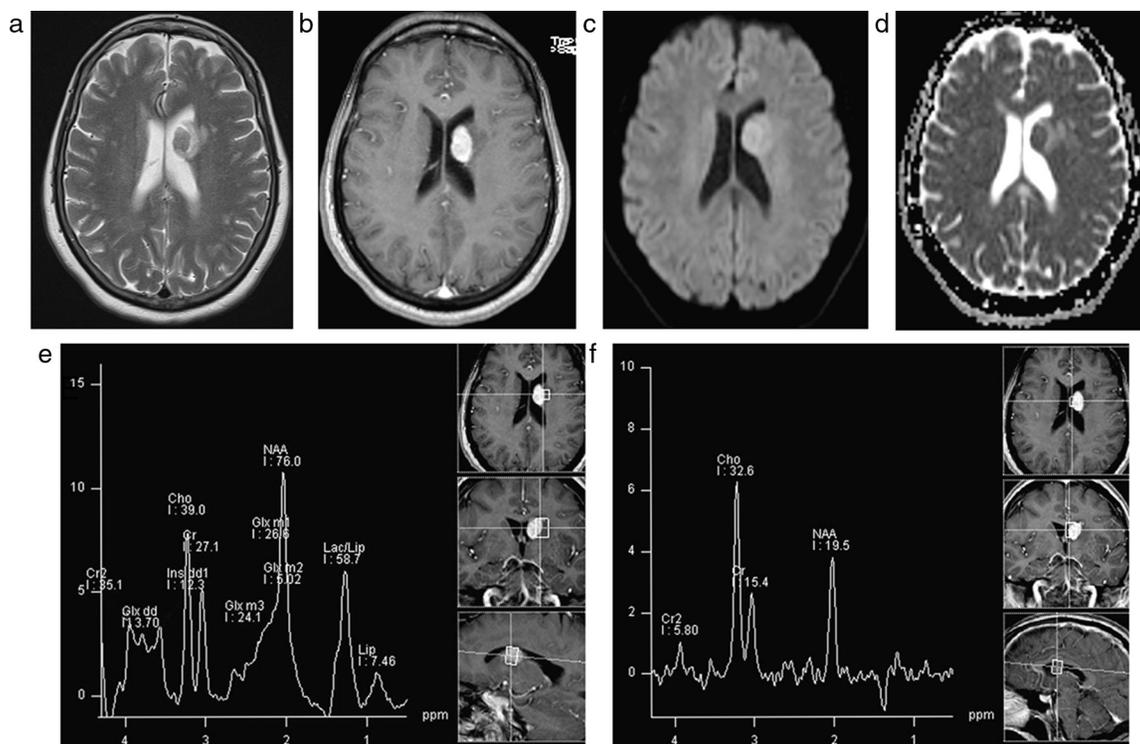


Figura 2 (a) Secuencia ponderada en T2, corte axial; (b) secuencia ponderada en T1 con contraste endovenoso, corte axial; (c) coeficiente b1000 de difusión; (d) mapa de coeficiente de difusión aparente; y espectroscopia con (e) tiempo de eco corto y (f) tiempo de eco intermedio. Se evidencia un linfoma primario del sistema nervioso central en un paciente femenino inmunocompetente de 70 años. La lesión, que compromete parcialmente la cabeza del núcleo caudado, presenta una ubicación intra y extraventricular, es isointensa en la secuencia ponderada en T2 y muestra un intenso realce homogéneo luego de la administración del contraste endovenoso, con restricción de la difusión. La espectroscopia en tiempo de eco corto revela la curva de lípidos, mientras que el tiempo de eco intermedio muestra un patrón neoproliferativo con incremento de la colina y descenso de los niveles del N-acetil aspartato.

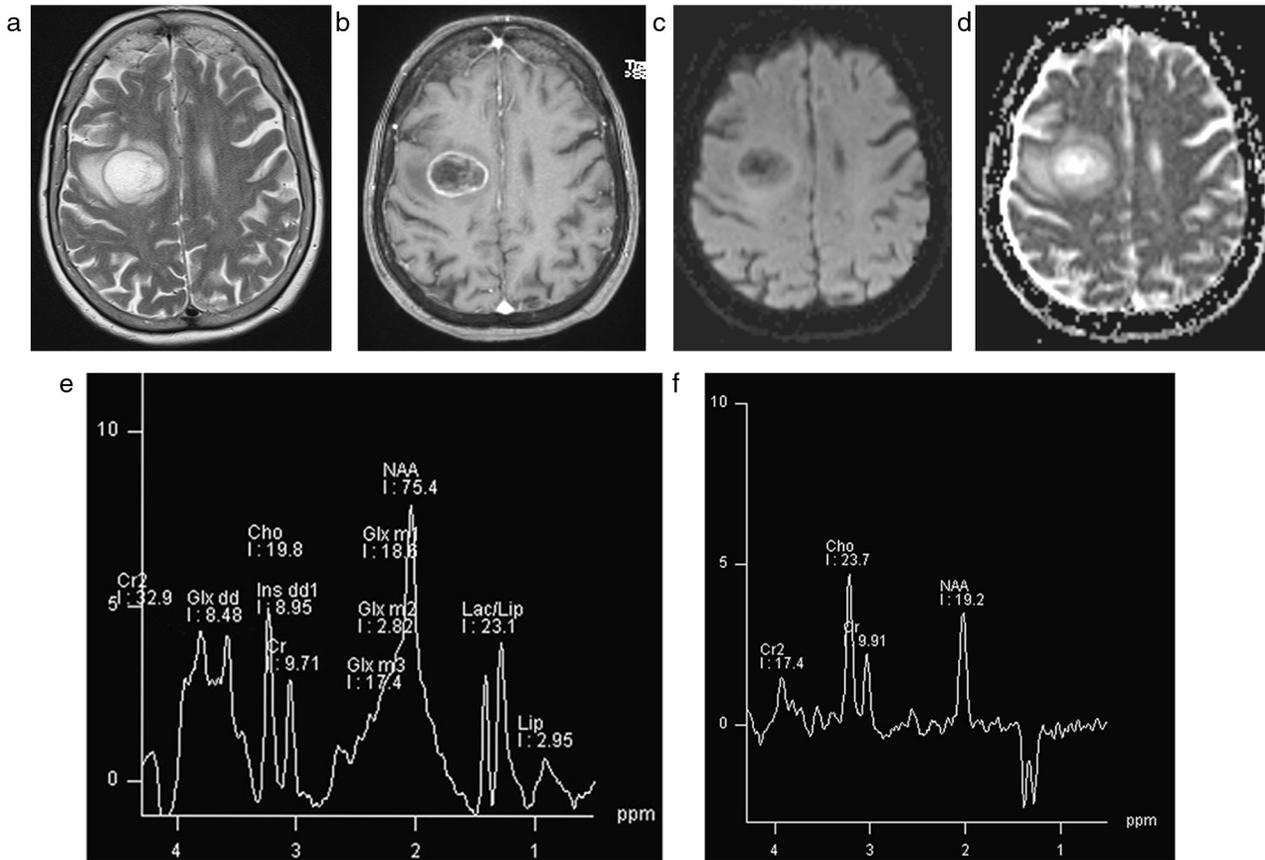


Figura 3 (a) Secuencia ponderada en T2, corte axial; (b) secuencia ponderada en T1 con contraste endovenoso, corte axial; (c) coeficiente b1000 de difusión; (d) mapa de coeficiente de difusión aparente; y espectroscopia con (e) tiempo de eco corto y (f) tiempo de eco intermedio. Se observa un glioblastoma multiforme en un paciente masculino de 54 años. La lesión expansiva frontal dorsal y posterior derecha, de aspecto necrótico con refuerzo periférico, presenta edema perilesional. La secuencia de difusión muestra una facilitación de la misma en el interior de la lesión, a la vez que la espectroscopia en tiempo de eco corto revela una curva de lípidos en el área necrótica del tumor y en el tiempo de eco intermedio evidencia un patrón neoproliferativo con un incremento de la colina y un descenso de los niveles del N-acetil aspartato.

tumor del SNC confirmado por anatomía patológica. Estos pacientes se habían realizado una RM de cerebro convencional con gadolinio y técnicas funcionales de difusión y espectroscopia, antes de la cirugía o de la toma de biopsia.

En 5 de los 26 pacientes no se obtuvo el motivo del estudio, pero en los 21 restantes la causa fue: afasia (n=3), ataxia (n=3), epilepsia (n=3), foco neurológico (n=8) y hallazgos sin manifestación clínica (n=4).

Se analizaron 8 pacientes inmunocompetentes con linfomas primarios del SNC (figs. 1 y 2), 3 hombres y 5 mujeres, con edades comprendidas entre los 21 y 92 años (media: 71 años). Los otros 18 pacientes, 10 hombres y 8 mujeres, tenían entre 19 y 63 años (media: 51 años). Los diagnósticos fueron: glioblastomas con centro necrótico (n=9) (fig. 3), oligoastrocitoma anaplásico (n=3), metástasis con necrosis (n=4) y meduloblastoma (n=2) (fig. 4).

La ubicación de los linfomas fue: periventricular (n=3), subcortical (n=2), en el espleno del cuerpo caloso (n=1), en el cuerpo estriado y el tálamo (n=1), y en el hemisferio cerebeloso (n=1); mientras que los demás tumores se localizaron en: hemisferios cerebrales (n=12), sustancia gris

profunda (n=1), cuarto ventrículo (n=1), hemisferio cerebeloso (n=1), tronco cerebral (n=1) y lesiones múltiples supra e infratentoriales (n=2).

Se hallaron dos patrones imagenológicos: 9 neoplasias mostraron lesiones sólidas (7 linfomas y 2 meduloblastomas), mientras que las 17 restantes fueron mixtas (sólidas con áreas de necrosis).

Todas las lesiones mostraron realce con el contraste EV. Se encontraron áreas con restricción de la difusión en 10 de las 26 lesiones estudiadas: todos los linfomas (incluso el que mostró patrón mixto, ya que los sitios sólidos manifestaron difusión positiva) y los 2 meduloblastomas. Las demás no solo no tuvieron áreas de restricción de la difusión, sino que, por lo contrario, aquellas con centro necrótico revelaron difusión facilitada.

La espectroscopia expresó incremento de Cho, caída del NAA y aumento de la curva de lípidos en las 26 lesiones. Este último metabolito fue encontrado en el área sólida del tumor en 10 de las 26 neoplasias (8 linfomas y 2 meduloblastomas), mientras que en las otras 16 fue un hallazgo relacionado con el sitio de necrosis tumoral. Los resultados del análisis estadístico se muestran en la tabla 1.

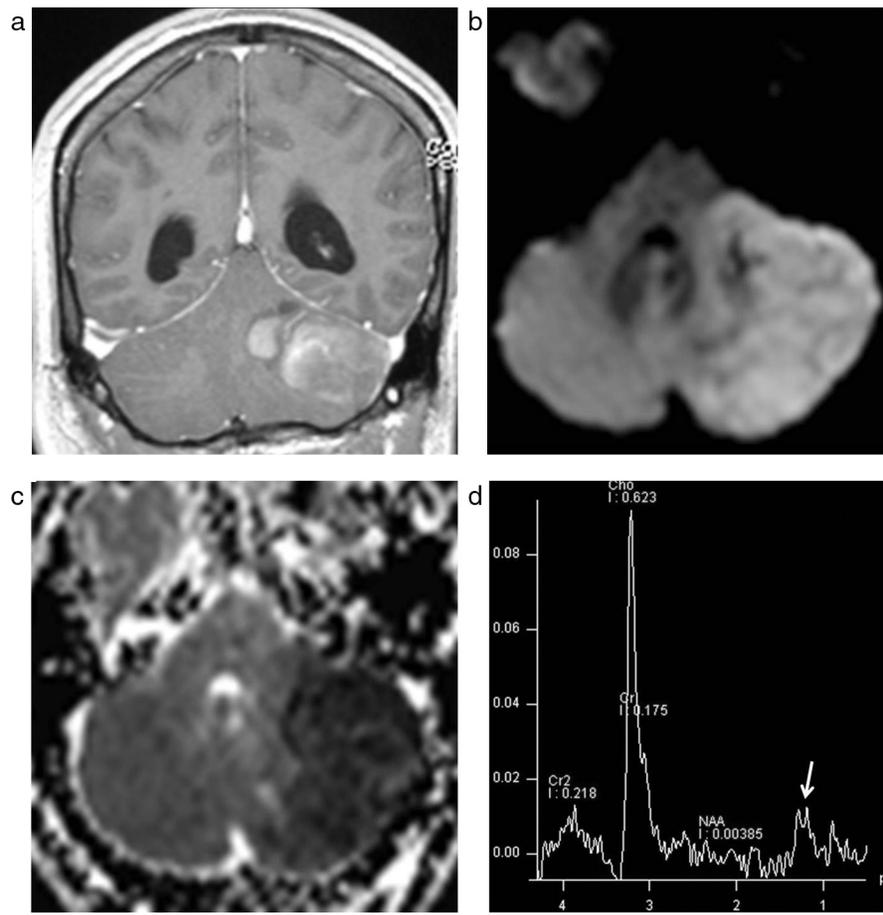


Figura 4 (a) Secuencia ponderada en T1 con contraste endovenoso, corte coronal; (b) coeficiente b1000 de difusión; y (c) mapa de coeficiente de difusión aparente. Se muestra un meduloblastoma del adulto en un paciente masculino de 26 años. La lesión sólida en el hemisferio cerebeloso izquierdo tiene refuerzo poscontraste. La secuencia de difusión muestra restricción de la misma, mientras que (d) la espectroscopia señala un incremento de la colina y un marcado descenso de los niveles del N-acetil aspartato. Se identifica una curva de lípidos (flecha).

Discusión

El diagnóstico de linfoma del SNC es importante entre otras neoplasias porque su terapéutica y pronóstico son diferentes. La RM convencional, aunque orienta al diagnóstico, no tiene suficiente especificidad para categorizarlo.

La secuencia de difusión aporta información sobre la celularidad tumoral, debido a que la célula en sí misma

actúa como barrera para la libre difusión del agua. Es por esto que los tumores altamente celulares, como el linfoma, muestran restricción de la difusión.

Nuestra serie coincidió con lo descrito por la literatura⁶, ya que todos los linfomas mostraron restricción de la difusión, incluso aquel con componente mixto (que reveló difusión positiva en los sitios sólidos). No obstante, este hallazgo no es una característica privativa de los linfomas;

Tabla 1 Características basales y resonancia magnética

	Linfoma (n = 8)	No linfoma (n = 18)	p
Sexo*	F = 5, M = 3	F = 8, M = 10	0,673
Edad (años) ^a	71	51	0,08
RM lesión sólida*	7	2	< 0,01
RM lesión mixta*	1	16	< 0,01
RM difusión positiva*	8	2	< 0,01
Espectroscopia positiva para lípidos*	8	18	NS
Sitio donde se encontraron lípidos*	S = 8	S = 2, N = 16	< 0,01
RM realce con contraste EV*	8	18	NS

F (femenino); M (masculino); S (sólido); N (necrosis); NS (no significativo).

* Frecuencia absoluta.

^a Mediana.

los meduloblastomas también mostraron restricción de la difusión en este trabajo (un hallazgo esperable, si se tiene en cuenta que son tumores con alta celularidad intrínseca, disminución del espacio extracelular y alta proporción núcleo-citoplasma)⁷.

La espectroscopia por RM mostró en todas las lesiones un patrón neoproliferativo (de acuerdo con lo establecido por la literatura)^{3,8}, con un aumento de los niveles de Cho y reducción del NAA. Si bien la relación Cho/NAA puede predecir el grado de malignidad, no diferencia la estirpe histológica, tal como ocurrió en este estudio. Con respecto a la curva de lípidos, todas las lesiones mostraron un incremento, pero se pudo establecer un diferencial histológico porque se analizó el sitio donde se midió el pico de lípidos: mientras los tumores de estirpe glial y las metástasis evidenciaron un incremento de la curva en las áreas necróticas, los linfomas y meduloblastomas lo hicieron en los sectores sólidos.

Los linfomas y meduloblastomas presentaron características muy similares. Se manifestaron como lesiones sólidas con restricción de la difusión (ambos son hiper celulares), por lo que la difusión no ayudó en el diagnóstico diferencial. A su vez, mostraron un incremento de la curva de lípidos (siendo ambas lesiones sólidas), así que tampoco pudimos basarnos en el tiempo de eco corto de la espectroscopia para diferenciar una entidad de la otra. A pesar de estas semejanzas, existen otros hallazgos que ayudan a discernir entre ambas lesiones: el meduloblastoma es un tumor de la edad pediátrica típicamente de la fosa posterior⁷.

Conclusión

El análisis de las secuencias de RM convencional sin y con contraste endovenoso, junto con las técnicas de

difusión y espectroscopia, cuando nos encontramos ante una masa parenquimatosa sólida que realza con contraste EV y muestra restricción de la difusión y pico de lípidos en la espectroscopia, nos permite aproximarnos al diagnóstico de linfoma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Erdag N, Bhorade RM, Alberico RA, Yousuf N, Patel RM. Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MR imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1319–26.
2. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:984–92.
3. Al-Okaidi RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics.* 2006;26:S173–89.
4. Besada C, Schwartzman P, Paganini L, Santa Cruz D, Funes J. Neuroimágenes estructurales y funcionales en la caracterización del linfoma del SNC. *Rev Argent Radiol.* 2010;74:147–53.
5. Blay JY. Primary cerebral non-Hodgkin lymphoma in non-immunocompromised subjects. *Bull Cancer.* 1997;84:976–80.
6. Zacharia TT, Law M, Naidich TP, Leeds NE. Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *J Neuroimaging.* 2008;18:411–7.
7. Martínez León MI. Meduloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día. *Radiología.* 2011;53:134–45.
8. Brandao LA. *MR spectroscopy of the brain.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.