



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIDAD EN NEURORRADIOLOGÍA
INSITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“DR MANUEL VELASCO SUÁREZ”
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

**DIFERENCIACIÓN ENTRE TOXOPLASMOSIS Y LINFOMA PRIMARIO,
MEDIANTE LA MEDICIÓN DE LOS VALORES DEL COEFICIENTE DE
DIFUSIÓN APARENTE (ADC) EN SECUENCIA DE DIFUSIÓN.**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. CESAR ARTURO DOMINGUEZ FRAUSTO.
RESIDENTE DE NEURORRADIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN INN

TUTOR.
DR. ROGER CARRILLO MEZO



MEXICO, D.F.

ENERO DE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCORUGIA

“MANUEL VELASCO SUAREZ”

**Dr. Ricardo Colín Piana
Director de Enseñanza
INNN “MVS”**

**Dr. Jesús Rodríguez Carbajal
Profesor titular de la especialidad de
Neurorradiología
INNN “MVS”**

**Dr. Roger Carrillo Mezo
Neurorradiólogo INNN “MVS”
Tutor de tesis.**

**Dr. César Arturo Domínguez Frausto.
Neuroimagen INNN “MVS”
Autor.**

TESIS DE NEURORRADIOLOGIA.

TITULO:

Diferenciación entre toxoplasmosis y Linfoma primario, mediante la medición de los valores del Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) en secuencia de difusión.

INSTITUCION:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suarez” (INNN “MVS”).

AUTOR:

Dr. César Arturo Domínguez Frausto.
Departamento de Neuroimagen INNN “MVS”.

TUTOR:

Dr. Roger Carrillo Mezo
Neurorradiólogo, Departamento de Neuroimagen, INNN “MVS”.

COAUTORES:

M. en C. Oscar René Marrufo Meléndez
Departamento de Neuroimagen, INNN “MVS” (Resonancia Magnética)

DEDICATORIA.

Principalmente a mi madre Graciela Frausto Mares, quien fue un motor importante de estímulos para llegar hasta donde he llegado, y que en esta etapa de aprendizaje no pudo ver realizado mi sueño, ni compartir muy probablemente frutos venideros.

A mi padre Arturo Domínguez López, quien es mi brazo fuerte y la persona en quien más confío y admiro por su grandeza, Gracias por todo lo que me has dado.

A mi esposa Sandra Campos Otero por tu gran apoyo, comprensión, consejos y muestras de amor que me das a diario. Todo habría sido diferente y difícil si no estuvieras conmigo.

A mis hermanos León, Edna Fabiola y Ramsés Ulises Domínguez Frausto, a mi cuñada Sandra Pérez, a mis sobrinos José Arturo y Camila, gracias por todos los momentos juntos que hemos vivido, y sus muestras de apoyo incondicional, los quiero más de lo que se imaginan.

A mis compañeros residentes de neuroimagen, en especial Rodolfo y Chrystian que vivieron junto a mi emociones, tristezas, frustraciones y seguimos adelante.

A mis maestros del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “MVS” en especial al Dr. Roger Carrillo Mezo quien gracias a su enseñanza se pueden lograr objetivos y metas.

ABREVIATURAS.

ADC	Coeficiente de Difusión Aparente.
DW1	Difusión.
LPSNC	Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central
RM	Resonancia Magnética.
TC	Tomografía Computada.
HIV	Virus de Inmunodeficiencia Humana
ROI	Region of interest (siglas en anglès)
SBAS	Sustancia Blanca Aparentemente Sana.

INDICE:

RESUMEN.	7
INTRODUCCION.	8
ANTECEDENTES.	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÒN.	17
HIPOTESIS.	18
OBJETIVOS.	19
JUSTIFICACIÒN.	20
METODOLOGÌA.	21
ANALISIS ESTADISTICO.	23
RESULTADOS.	24
DISCUSIÒN.	28
CONCLUSION.	29
CASOS.	30
REFERENCIAS.	31

RESUMEN

El compromiso neurológico es una complicación frecuente de la enfermedad HIV/sida y se asocia con una elevada morbimortalidad. En la etapa final o de sida propiamente dicha, las infecciones oportunistas y los tumores que comprometen el sistema nervioso central son las causas más frecuentes del compromiso neurológico. (1)

La diferenciación radiográfica precisa de las masas cerebrales focales en pacientes con SIDA es esencial para el inicio oportuno del tratamiento adecuado. Las dos causas más frecuentes en esta población, la toxoplasmosis y el linfoma, a menudo tienen características similares tanto en la TC convencional y con contraste así como en las imágenes de RM.(2,5)

La incidencia del LPSNC se ha informado que ha aumentado en las últimas décadas, las tasas de incidencia. Representa el 2% -6% de todos los tumores primarios del cerebro y el 1% -2% de todos los linfomas no Hodgkin.(14,27) Se asocia fuertemente con la inmunosupresión inducida por HIV y tanto como el 6% de los pacientes desarrollarán LPSNC durante su vida. Estos linfomas ocurren típicamente en pacientes profundamente inmunosuprimidos con cuantas de linfocitos CD4 menores a 50 células/ul. (10)

La toxoplasmosis, la lesión tumoral más común en pacientes con SIDA, es causada por el parásito *Toxoplasma gondii*. Es un protozoo intracelular obligado que existe en tres formas: ooquistes, Taquizoítos y bradizoítos. Toxoplasmosis cerebral, es la infección oportunista más común del SNC en pacientes con SIDA. (12,20)

En resonancia magnética se ha propuesto una herramienta atractiva no invasiva para la evaluación de los estados fisiológicos y estructurales en los tejidos biológicos mediante la medición del proceso de difusión. (3)

La difusión (DWI) es el elemento esencial de la imagen que es térmicamente impulsado, por el movimiento al azar de las moléculas de agua, que son la única fuente de señal deseada. Recientemente se ha reportado que derivados de la DWI como el coeficiente de difusión aparente (ADC) son medidas que correlacionan inversamente con la evaluación histopatológica de la densidad celular tumoral. (9)

La aplicación de la difusión de la imagen ponderada MR con coeficiente de difusión aparente como un método para distinguir entre estas dos entidades es otro aporte a nuestro arsenal diagnóstico. (14,15)

INTRODUCCIÓN.

El compromiso neurológico es una complicación frecuente de la enfermedad HIV/sida y se asocia con una elevada morbimortalidad. Las manifestaciones neurológicas pueden presentarse en cualquiera de los tres estadios en que se divide la historia natural de la enfermedad. Durante la etapa inicial o síndrome retroviral agudo, las manifestaciones clínicas más comunes son la meningitis aséptica, la mielitis aguda de seroconversión, las neuropatías periféricas y el síndrome de Guillain-Barré. En la etapa intermedia o crónica predominan las neuropatías de causa inmune y las que se asocian a toxicidad por fármacos antirretrovirales, especialmente didanosina y estavudina o por otras drogas utilizadas en el tratamiento de estos pacientes. En la etapa final o de sida propiamente dicha, las infecciones oportunistas y los tumores que comprometen el sistema nervioso central son las causas más frecuentes del compromiso neurológico. (1)

En resonancia magnética se ha propuesto una herramienta atractiva no invasiva para la evaluación de los estados fisiológicos y estructurales en los tejidos biológicos mediante la medición del proceso de difusión. (3) La difusión (DWI) es el elemento esencial de la imagen que es térmicamente impulsado, por el movimiento al azar de las moléculas de agua, que son la única fuente de señal deseada. Aunque el agua es la fuente de señal única, son todos los componentes sin agua los que proporcionan el contraste de los tejidos. De hecho, la temperatura es el modificador y es sólo relevante para la movilidad de las moléculas de agua. El agua pura mantiene a la temperatura del cuerpo. (2,5)

Las primeras investigaciones demostraron que la DWI en células tumorales con núcleos y citoplasma podría reducir el movimiento de la molécula de agua. Se ha propuesto que el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) pueden ser histológicamente subclasificados en función de los patrones de crecimiento celular en los tumores de alta y baja densidad celular, que puede tener implicaciones pronósticas.

Recientemente se ha reportado que derivados de la DWI como el coeficiente de difusión aparente (ADC) son medidas que correlacionan inversamente con la evaluación histopatológica de la densidad celular tumoral del LPSNC. A nuestro entender, una relación entre las mediciones preterapéuticas del ADC y el resultado clínico en pacientes con LPSNC no se ha informado anteriormente. Por lo tanto, evaluar si las medidas preterapéuticas del ADC puede estratificar a los pacientes con LPSNC en subgrupos pronósticos, lo que permite la identificación de pacientes cuyos tumores presentan una progresión de la enfermedad temprana y disminución de la supervivencia global.(7) El LPSNC pueden seguir patrones similares de mejora en la RM, por lo que el diagnóstico diferencial es difícil o incluso imposible con otras patologías como el toxoplasma, metástasis, glioblastomas.(8)

La diferenciación radiográfica precisa de las masas cerebrales focales en pacientes con SIDA es esencial para el inicio oportuno del tratamiento adecuado. Las dos causas más frecuentes en esta población, la toxoplasmosis y el linfoma, a menudo tienen características similares tanto en la TC convencional y con contraste así como en las imágenes de RM. Algunos de estos pacientes son tratados por presuntamente toxoplasmosis, y pueden proceder a la biopsia quirúrgica, si su posterior respuesta clínica y radiológica es

desfavorable. El estado neurológico del paciente puede deteriorarse al retrasar la terapia para el linfoma, así como la exposición del paciente a la toxicidad potencial de los medicamentos anti-Toxoplasma. Además, el uso concomitante de esteroides en este ensayo de terapia falsa puede sugerir que el linfoma del sistema nervioso central ha respondido a la terapia anti-toxoplasma.

Tres investigadores (DLAC, JKS, MC) analizaron retrospectivamente las imágenes de RM convencionales con contraste de cerebro con secuencias eco-planar, DW con mapas ADC. El diagnóstico se estableció por medio de la biopsia en todos los pacientes con linfomas y en dos pacientes con toxoplasmosis. Los resultados positivos de anticuerpos en suero y la respuesta al tratamiento favorable a los 3 y 6 semanas fueron utilizados para establecer el diagnóstico de cada cinco pacientes con toxoplasmosis. La espectroscopia en resonancia magnética también se ha utilizado para estudiar el linfoma cerebral y la toxoplasmosis. Chang y Chang et. al. Encontraron perfiles de metabolitos únicos en las lesiones de toxoplasmosis y el linfoma mediante el uso de la espectroscopia por RM. En contraste, otros dos estudios demostraron una superposición en los perfiles de metabolitos de estas lesiones, y los investigadores sugirieron que otras modalidades de imagen pueden ser más fiables en este contexto.

Ernst et. al. Utilizaron la perfusión de la RM reportando un aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo en las lesiones de linfoma. Se recomendó realizar más estudios con muestras más grandes para confirmar sus hallazgos. Varios estudios han demostrado que la difusión dentro de las lesiones de linfoma suele ser menor que en la mayoría de los tumores cerebrales. Guo también comparó la celularidad en astrocitomas de alto grado y los linfomas histológicamente por la cuantificación de la relación núcleo-citoplasma (N/C). Ellos encontraron que la medida N/C fue de 1,45 para linfomas y 0,24 para los astrocitomas de alto grado. (9) Vásquez et. al. Mencionaron en su estudio que existe una mayor celularidad del linfoma en relación con GBM demostrado por mayor restricción de la difusión con diferencias en las mediciones de ADC entre ambos tumores, siendo de 0.000798 mm²/s para el linfoma y de 0.0011455mm²/s para el GBM con una diferencia estadísticamente significativa. (30)

Debido a que existe dilema diagnóstico, la Academia Americana de Neurología en 1998 publicó directrices para la evaluación y tratamiento de masas intracraneales relacionados con SIDA. Este algoritmo fue ideado como un medio para determinar la necesidad de una biopsia precoz en el paciente con más probabilidades de tener LPSNC. Se basa en el valor predictivo de un resultado de serología negativa para toxoplasmosis (20% de la toxoplasmosis del SNC relacionadas con el SIDA se asocia con resultados negativos en la serología de toxoplasma) y de una lesión cerebral aislada por la ausencia de toxoplasmosis del SNC. La tomografía por emisión de positrones (SPECT) se considera opcional en el algoritmo. El SPECT ha mostrado ser útil en el linfoma y poder distinguir de las lesiones neoplásicas en el SIDA, pero persiste una inexactitud diagnóstica.

La aplicación de la difusión en MR con coeficiente de difusión aparente, como un método para distinguir entre estas dos entidades es otro aporte a nuestro arsenal diagnóstico. (14,15)

ANTECEDENTES.

El elemento esencial de la imagen por difusión es térmicamente impulsando el movimiento al azar de las moléculas de agua, que son la única fuente de señal deseada. Aunque el agua es la fuente de señal única, son todos los componentes sin agua los que proporcionan el contraste y el interés en la difusión de imágenes de los tejidos. La difusión clásica proporciona una estimación estadística para el desplazamiento promedio al azar de las moléculas de agua en un intervalo de tiempo dado. Suponiendo que la temperatura del cuerpo, las moléculas de agua migran alrededor de 30 nm en un intervalo de 50 milisegundos, pero sólo si están totalmente libres de obstáculos. El intervalo de 50 milisegundos fue elegido porque es típico representante de la imagen de difusión (DWI). La molécula de agua es probable que tenga muchas interacciones con grandes obstáculos en el intervalo de medición de la difusión. Como resultado de la reducción de la movilidad del agua en los tejidos es un fuerte reflejo de la presencia y densidad de los componentes del agua no celulares, como las membranas celulares, organelos y macromoléculas. Teniendo en cuenta que el agua se mueve dentro y fuera de los dominios intracelular y extracelular, el agua también se encuentra con los obstáculos presentados por la tortuosidad en el intersticio extracelular.⁽⁵⁾

La sensibilidad de la secuencia de imágenes de RM para la movilidad del agua es determinada por la fuerza, duración y dirección del gradiente, de los pulsos intercalados dentro de la secuencia de imágenes. ^(3,5) El parámetro más importante seleccionado por el operador para obtener imágenes de la difusión es el "valor de b", que se calcula con base en el gradiente de amplitud de la onda y las propiedades de duración. A medida que el "valor de b" aumenta, la fuerza de la señal decae a causa del giro de desfase secundario al azar por desplazamientos moleculares. La resultante DWI exhibe los tejidos donde el agua parece menos móvil hiperintensos en comparación con los tejidos hipointensos donde el agua es más móvil. La sensibilidad hacia insulto isquémico agudo que lleva a manifestar edema citotóxico como hiperintensidad en DWI es un ejemplo clásico de este principio.

Aunque basada en la difusión aumentada el contraste con el valor b, hay señal de prácticas para el ruido y las limitaciones de hardware de tal manera que un valor razonable, en el rango b para cada aplicación en particular está bastante bien establecida. Por ejemplo, la mayoría de la DWI del cerebro humano se realiza en el rango de "valor de b" 0-1000 s/mm². ⁽⁵⁾

ALTO "Valor de b" EN LA SECUENCIA DE DIFUSIÓN.

Existen varios parámetros que pueden modificarse para aumentar la sensibilidad de la difusión o la ponderación de la secuencia de difusión. Por lo general, mayor amplitud de gradiente se implementan para permitir un mayor "valor de b". A medida que el "valor de b" es mayor, la sensibilidad de la difusión es mayor, tanto el aumento de la ponderación de la difusión y la pérdida de señal se deben en gran parte por intensidad de la señal baja con el aumento de "valor -b". Tanto el aumento de la ponderación de la difusión y la pérdida de señal se deben en gran parte por intensidad de la señal baja con el aumento de valor-b. Un valor-b de 1000 s/mm² se puede obtener con un tiempo de eco de 72 milisegundos (ms). Las imágenes con un valor-b superior pueden ser adquiridas con un tiempo de eco largo

(por ejemplo, 98 ms para un valor-b de 3500s/mm² y 125 ms para el b-los valores de 8000 s/mm²). El uso clínico de una secuencia de difusión con los valores- b de mayor magnitud puede ser aún más comprometida por el movimiento del paciente, que tiende a ocurrir con las secuencias de mayor duración. Las técnicas de difusión pueden producir imágenes de alta calidad con valores de b muy altos, pero están limitados en el número de corte y requiere mayores tiempos de exploración (6)

En la física, la difusión se define por un coeficiente conocido como D. En las imágenes clínicas, la difusión se define por la ADC. Esto se debe a que en las imágenes clínicas, es imposible separar el desplazamiento de traslación de las moléculas de agua causada por la difusión de otras fuentes de movimiento, tales como el movimiento normal del cerebro fisiológicos, el flujo sanguíneo normal, el movimiento de la cabeza del paciente, y otros. El movimiento en el cerebro que no sea de difusión contribuye sólo en un grado menor al ADC, excepto en voxels, que contienen grandes arterias, por lo que el ADC puede ser considerado como una buena estimación del coeficiente de difusión actual. (5,2)

Cuando la atenuación se mide desde la serie de imágenes con diferentes magnitudes conocidas valor - b (por lo menos dos diferentes valores de b), el coeficiente de difusión D en cada voxel se puede calcular. Debido a que hay un movimiento browniano puro de las moléculas de agua (difusión), y también otros movimientos incoherentes (la microcirculación de la sangre en la red capilar) en la imagen voxel, lo que puede ser medido se denomina coeficiente de difusión aparente (ADC). El ADC a lo largo de la dirección de la aplicación de gradiente difusión-sensibilización se puede medir. La sensibilización de la difusión se lleva a cabo mediante uno de los dispositivos equipados en X, Y, y Z de un imán, o mediante la combinación de ellos, que se aplica en cualquier dirección deseada.(3)

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

El VIH es un retrovirus que infecta las células del sistema inmunológico y destruye o altera su función. Es un virus neurotrópico que entra al sistema nervioso central en las primeras etapas de la infección. Hasta un 60% de los pacientes con SIDA se presentan manifestaciones neurológicas y, en la era antes de su uso de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), la enfermedad neurológica fue la primera manifestación de la infección sintomática por el VIH en un 10% -20% de los pacientes. El VIH atraviesa la intacta barrera hematoencefálica, y el virus se ha cultivado desde el cerebro, los nervios, y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes en todas las etapas de la enfermedad. Este virus infecta las células del linaje, monocitos y macrófagos, y los efectos indirectos sobre la activación de los macrófagos están implicados como causa de lesión del sistema nervioso central.

Las complicaciones neurológicas surgen de la propia infección por VIH, de infecciones secundarias oportunistas y neoplasias, así como de las relacionadas con las drogas, y complicaciones de la terapia. El desarrollo de manifestaciones neurológicas depende de una variedad de factores, incluido el tratamiento con medicamentos antirretrovirales. Una disminución de los linfocitos CD4 positivos receptor de linfocitos T

es el mejor predictor de la posible aparición de infecciones oportunistas. El paciente es más vulnerable cuando el recuento de CD4 cae por debajo de 200 células / mL.

Los hallazgos neurorradiológicos en la infección por el VIH varían, dependiendo de la etiología subyacente. Además, varias condiciones pueden afectar el sistema nervioso de forma simultánea. (12)

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un tumor cerebral potencialmente curable, cuya incidencia está aumentando entre los pacientes inmunocompetentes. Una visión general de las series clínicas sugiere la existencia de distintos subgrupos pronósticos de LPSNC con respecto a la respuesta de la quimioterapia de dosis altas de metotrexato. Una fracción significativa de los pacientes con LPSNC a menudo presenta refractariedad a la enfermedad de este régimen de tratamiento. La respuesta inicial al tratamiento, suele evaluar a intervalos de 4 - 6 semanas después del inicio de metotrexato, se evalúa mediante la medición del tumor contrastado por RM.

En general, el 70% de los tumores LPSNC muestran evidencia radiológica de la respuesta del tumor, sin embargo, sólo el 20% -40% de estos pacientes experimentan prolongada supervivencia libre de progresión y supervivencia global. (7)

El LPSNC se define como un Linfoma Non-Hodgkin (LNH) limitado al cerebro y la medula espinal sin diseminación sistémica. Antes de la epidemia de SIDA, el LPSNC era un desorden raro siendo responsable únicamente del 1-2% de los LNH y el 5% de las neoplasias endocraneanas primarias en los Estados Unidos. Constituye el 11% de los cánceres pediátricos (6% linfoma no Hodgkin y el 5% la enfermedad de Hodgkin). En el pasado las complicaciones del sistema nervioso central rara vez se veían debido al curso rápido de la enfermedad. (13)

La incidencia del LPSNC aumento significativamente con el uso de terapia de inmunosupresión en pacientes transplantados. Series de autopsia en pacientes con SIDA reportan una incidencia de aproximadamente 10%. En la población infectada con HIV está estimado que el LPSNC es entre 1,000 a 3,900 veces más común que en la población general. Esto llevó a designar al LPSNC como una enfermedad determinante de SIDA. Se asocia fuertemente con la inmunosupresión inducida por HIV y tanto como el 6% de los pacientes desarrollarán LPSNC durante su vida. Estos linfomas ocurren típicamente en pacientes profundamente inmunosuprimidos con cuentas de linfocitos CD4 menores a 50 células/UL. (10)

La incidencia del LPSNC se ha informado que ha aumentado en las últimas décadas, las tasas de incidencia. Representa el 2% -6% de todos los tumores primarios del cerebro y el 1% -2% de todos los linfomas no Hodgkin. La biopsia del cerebro sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. Los avances terapéuticos debido a la quimioterapia sistémica con o sin terapia de radiación se han reportado con tiempo promedio de supervivencia de 33 a 60 meses, la corta edad y buen estado son factores pronósticos favorables.

El diagnóstico precoz es crucial para una gestión adecuada de los LPSNC. El tumor visible en las imágenes es esencial para asegurar una pronta biopsia cerebral y el diagnóstico histológico. Los linfomas primarios del sistema nervioso central son tumores agresivos tanto en pacientes con sida como en personas no infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Estos enfermos tienen un riesgo 2.600 veces mayor de padecer esta complicación en comparación con la población general. A partir de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, se ha modificado la historia natural de los LNH asociados con el sida, comprobándose una disminución en la incidencia de los LPSNC. Muestran predilección por la localización en ganglios basales, cuerpo calloso, tálamo, sustancia blanca periventricular y región subependimaria.

La TC evidencia lesiones por lo general únicas que localizan en la sustancia blanca periventricular, con efecto de masa y refuerzo irregular de la sustancia de contraste en la periferia. En la RM las imágenes son isointensas con relación al parénquima cerebral en los pulsos T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR. En estudios que compararon ambas técnicas de neuroimágenes, la RM mostró una sensibilidad mayor para la detección de estas lesiones. (11,15,28,29) A pesar de ciertas características puede sugerir toxoplasmosis o LPSNC, estos trastornos son frecuentemente indistinguibles por neuroimagen. (14,27)

Sin embargo, estos resultados no diferencian claramente de otras neoplasias LPSNC (por ejemplo, las metástasis, los gliomas malignos, meningiomas) o enfermedades no neoplásicas (por ejemplo, esclerosis múltiple, derrame cerebral absceso, piógeno). La Perfusión por RM, espectroscopia de resonancia magnética y tomografía por emisión de fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) se ha informado puede ayudar a distinguir LPSNC de otras lesiones, pero el papel de estos nuevos métodos de imagen para el diagnóstico de LPSNC no se ha establecido completamente. (11) En la espectroscopia los LPSNC el patrón característico muestra un incremento en los niveles de colina con disminución del N-acetilaspártato en relación con la elevada celularidad y la alteración de las membranas celulares, y presencia de lípidos y lactato por la existencia de fenómenos de necrosis y anaerobiosis en la lesión.

Histopatológicamente los LPSNC se presentan como lesiones de masa cerebral ocupante, por lo general únicas y con menor frecuencia múltiples, en las que el infiltrado de células linfoides atípicas tiene un patrón de distribución característicamente perivascular.(29) La localización es por lo habitual supratentorial, pero puede ser infratentorial o comprometer ambos sectores del SNC. La infiltración de las meninges es poco frecuente.(16,18,19) Son tumores de células B, de tipo inmunoblástico o centroblástico y de alto grado de malignidad con un predominio de células inmaduras, blásticas con una fracción de alto crecimiento, la proporción de la proliferación de células neoplásicas es de 50%(17). Los estudios de neuroimágenes permiten sospechar el diagnóstico que sólo se confirmará a través de la biopsia estereotáxica y la histopatología. (16)

TOXOPLASMOSIS.

Infección oportunista más común en pacientes con SIDA, es causada por el parásito *Toxoplasma gondii*. Es un protozoo intracelular obligado que existe en tres formas:

ooquistes, Taquizoítos y bradizoítos. Los ovocitos se producen en los huéspedes definitivos (los miembros de la familia Felidae) e infectan a los humanos cuando los organismos son ingeridos sin querer. Los Taquizoítos son la forma que se multiplican rápidamente, y cuando se localizan en el SNC (o muscular), se convierten en quistes de tejido, conocido como bradizoítos. (12,25,20)

LA EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Se llega a producir en un 15% -50% de los casos de los pacientes con SIDA. Un total de 20% -70% de toda la población de los Estados Unidos demuestra la seropositividad para T gondii, y, en la mayoría de los casos, los resultados de la toxoplasmosis cerebral a partir de una reactivación de una infección latente. Por lo tanto, un título de anticuerpos positivo no es diagnóstico de toxoplasmosis activa. Sin embargo, un título negativo no es útil porque hasta el 20% de los pacientes con SIDA no pueden tener anticuerpos detectables en antitoxoplasma. Pacientes infectados por VIH se hacen más susceptibles a desarrollar toxoplasmosis activa cuando sus recuentos de CD4 llegan a menos de 100 células/mm. Los pacientes pueden presentar síntomas de efecto de masa, déficits neurológicos focales, convulsiones o parálisis del nervio craneal.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

La toxoplasmosis típicamente resulta en la encefalitis necrotizante, aunque es raro, ejemplos no necrosantes se asocian con nódulos microgliales y astrogliosis (29). Taquizoítos de Toxoplasma intra y extracelulares son numerosos. Los quistes que contienen bradizoítos se encuentran generalmente en la periferia de las áreas necróticas. Las regiones de la unión corticomedular, los ganglios basales y el tálamo son las más afectadas, sin embargo, el tronco cerebral también pueden estar involucrados.

HALLAZGOS DE IMAGEN.

La tomografía computada (TC) sin contraste revela múltiples áreas de baja atenuación anormal que aparecen con mayor frecuencia en los ganglios basales, el tálamo, y la unión corticomedular. Estas áreas refuerzan en anillo o tienen realce nodular poscontraste. En la RM con secuencias ponderadas en T2, las lesiones de toxoplasmosis son típicamente hipo a isointensa y están rodeadas de alta intensidad de señal, edema vasogénico. La hemorragia puede ser vista de vez en cuando, un hallazgo que puede ayudar a diferenciar el linfoma de toxoplasmosis, que normalmente no tiene hemorragia antes del tratamiento. Posgadolinio la RM revela múltiples lesiones nodulares o lesiones con refuerzo en anillo. En ocasiones, un nódulo excéntrico pequeño adyacente al refuerzo anular. Este hallazgo es muy sugestivo de toxoplasmosis, sin embargo, es relativamente poco sensible y se ve en menos del 30% de los casos.

La infección por toxoplasmosis en ocasiones implica el cuerpo calloso y puede simular un glioblastoma multiforme. Las lesiones de toxoplasmosis son generalmente múltiples, y sólo en aproximadamente el 14% de los casos son solitarios.(12) Se estima que entre 3% y el 25% de los pacientes con SIDA en los Estados Unidos en última instancia, desarrollan encefalitis por toxoplasma. (14)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Los pacientes con los resultados típicos por imagen de la toxoplasmosis, usualmente se tratan de forma empírica para la enfermedad. Sin embargo, como el linfoma y la toxoplasmosis pueden tener un aspecto de imagen muy similar, el seguimiento de la evaluación es obligatoria. Después de un tratamiento adecuado un régimen de múltiples fármacos de pirimetamina sulfadiazina y ácido fólico. El número y tamaño de las lesiones, así como su efecto de masa asociado deberían disminuir.

Esta reducción puede tomar de 2 a 4 semanas y hasta 6 meses. En los sitios de la enfermedad anterior, el cerebro puede ser normal o puede haber encéfalomalacia o calcificación. Todas las lesiones necesitan un seguimiento a la resolución, ya que varias condiciones patológicas pueden coexistir en pacientes inmunocomprometidos. Cuando la mejoría después del tratamiento no aparece, el rendimiento del talio 201 en el SPECT, PET-FDG, o espectroscopía por RM puede ser útil para la reevaluación del paciente. Las lesiones de linfoma se traducirán en resultados positivos en el SPECT y el PET con FDG y en la toxoplasmosis no, sin embargo, el linfoma con lesiones menores de 2 cm puede dar lugar a resultados negativos. Además, la sensibilidad de estas modalidades de imagen han sido variables.

En la espectroscopia por RM, el linfoma demuestra picos elevados de la colina, y la perfusión RM suele mostrar un elevado volumen relativo de sangre cerebral en el linfoma, pero no en la toxoplasmosis. La Toxoplasmosis demuestra picos elevados de lípidos y lactato, los resultados que, por desgracia, también puede ser visto en el linfoma si el voxel se coloca sobre la necrosis, en lugar de la parte celular, de la lesión. Los picos de disminución de N-Acetil Aspartato y disminución de la colina también se han reportado. Si un paciente está recibiendo esteroides, será imposible evaluar con precisión la actividad de la lesión ya que los esteroides reducen el grado de mejora y disminuye el edema asociado y efecto de masa⁽³⁰⁾. La secuencia de difusión se ha sugerido para ayudar a diferenciar entre las dos enfermedades, como el linfoma por lo general se observa reducido en la difusión. Por desgracia, la toxoplasmosis demuestra una amplia gama de características de difusión, que pueden solaparse con los de linfoma.

Diferenciar el linfoma de toxoplasmosis puede ser difícil con los hallazgos de imagen solamente, ya que ambas entidades pueden producir lesiones focales, la masa y la mejora de ambas son comunes en pacientes con SIDA. Abscesos toxoplasmosis han sido descritos como pequeñas y más numerosas. Además, si un patrón periventricular está presente, este hallazgo sugiere linfoma, ya que la toxoplasmosis es rara. ⁽¹²⁾ El diagnóstico de la infección por *T. gondii* puede ser establecido por las pruebas serológicas, la amplificación de secuencias específicas de ácidos nucleicos (es decir, la reacción de cadena de la polimerasa [PCR]), la demostración histológica del parásito y/o de sus antígenos (inmunoperoxidasa), o por el aislamiento del organismo.

Otros métodos utilizan raramente incluyen la demostración de la antigenemia y el antígeno en los fluidos del suero y el cuerpo, una prueba cutánea toxoplasmin, y la transformación de antígenos específicos de los linfocitos. ^(21,24)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Recientemente, la secuencia de difusión (DW) en resonancia magnética y los mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC) se ha utilizado como una herramienta para la caracterización de lesiones cerebrales infecciosas y neoplásicas. Ayudando a poder hacer diferencia entre las diferentes patologías cerebrales como herramienta no invasiva y poder dirigir el tratamiento apropiado a los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Podrá existir diferencia en los valores del coeficiente de difusión aparente (ADC) entre el linfoma y la toxoplasmosis?

HÍPOTESIS.

Se espera que los pacientes con diagnóstico de linfoma cerebral primario muestren valores de coeficiente de difusión aparente (ADC) menores en relación con el toxoplasma.

OBJETIVOS.

Determinar la diferencia de los valores del coeficiente de difusión aparente entre el linfoma vs toxoplasma.

Realizar la medición de los valores del coeficiente de difusión aparente en pacientes con linfoma primario.

Realizar la medición de los valores del coeficiente de difusión aparente en pacientes con toxoplasmosis.

JUSTIFICACIÓN

Dada la dificultad para diferenciar las lesiones infecciosas de las masas cerebrales malignas en pacientes con SIDA mediante el uso de la TC convencional y de RM, y dada la potencial morbilidad que se asocia con el retraso en el diagnóstico, biopsia quirúrgica, así como otras herramientas de diagnóstico. El uso de la secuencia de difusión y el postprocesamiento de la misma para la medición del coeficiente de difusión aparente como técnica no invasiva son necesarias y pueden ser empleadas para dirigir una terapia apropiada al paciente.

La Tomografía por emisión de positrones (PET) ha demostrado ser útil en la diferenciación precisa de las lesiones de toxoplasmosis hipometabólico, con una sensibilidad y especificidad de más del 90% (28). La limitada disponibilidad de los escáneres PET y el elevado costo del estudio pueden impedir su uso generalizado.

Ernst et al al utilizar la perfusión en la RM, reportó un aumento significativo del volumen sanguíneo cerebral relativo en las lesiones de linfoma. Se recomendó realizar más estudios con muestras más grandes para confirmar sus hallazgos.

La imagen obtenida de la secuencia de difusión (DW) es fácilmente disponible y de rápida adquisición, así como el postprocesamiento y obtención de valores del ADC. Debido a estas razones, tratamos de determinar si la imagen de difusión podría ser utilizada para diferenciar toxoplasmosis de linfoma primario.

METODOLOGÍA Y METODOS

Se realizo estudio comparativo y retrolectivo. En donde se revisaron expedientes con diagnóstico de Linfoma primario y toxoplasmosis, estudiándose dos grupos principales 10 con toxoplasmosis y 10 con linfoma primario. Cabe señalar que la medición del ADC se realizo en estudios iniciales que contaban con la secuencia de difusión y que no habían recibido tratamiento alguno como manejo esteroideo, radioterapia, quimioterapia ni toma de biopsias antes de realizarles el estudio de resonancia magnética.

Los pacientes fueron reclutados en forma retrolectiva los cuales ya contaban con diagnostico de linfoma primario y de toxoplasmosis, revisando los expedientes en el archivo de patología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) “Dr. Manuel Velasco Suarez” de estudios que fueron realizados en pacientes desde el año 2007 al año 2011.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnostico de linfoma primario por estudio histopatológico.
- Paciente con diagnostico de toxoplasmosis por estudios de laboratorios, y mejoría con tratamiento antitoxoplasma, así como seguimiento por medio de la consulta externa y estudio por tomografía y/o resonancia magnética.
- Paciente sin tratamiento esteroideo, radioterapia y/o quimioterapia antes de la realización del estudio de resonancia magnética.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que fueron sometidos a toma de biopsia antes de realizar resonancia magnética.
- Pacientes que recibieron tratamiento esteroideo, radioterapia y/o quimioterapia.
- Pacientes con resonancia magnética sin secuencia de difusión.
- Pacientes sin estudio de resonancia magnética inicial.
- Pacientes no encontrados en el sistema PAC`s.

Todos los pacientes que fueron incluidos en este estudio se les realizo estudio de resonancia magnética estructural, la cual contaba con secuencias potenciadas en T1, T2, Flair, Difusión y T1 contrastado (medio de contraste Gadolinio 0.1mmol/kg). La secuencia de difusión se adquirió en plano axial, con valor b= 1000mm²/s, 128 x 128 matriz, 192 x

192mm FOV, 3mm grosor de corte. Donde se empleo el SCIC (surface correction intensity Coil) para disminuir los artefactos. Utilizando un equipo de resonancia magnética de 3T GE HDX signa. Posteriormente se realizó el posprocesamiento de la secuencia de difusión para la obtención de los valores de ADC mediante la colocación manual de ROI's de aproximadamente 3mm y que fueron colocados en el centro de las lesiones, en la periferia de la lesiones en el edema adyacente a la lesiones y en la sustancia blanca aparentemente sana. Se utilizo estación de trabajo con el software Functool de Advantage Workstation 4.5 de General Electric, calculando los valores con el siguiente algoritmo:

$$\text{ADC} = \lambda = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó determinación de la diferenciación entre los tres grupos mediante el estadístico de ANOVA, y la determinación de diferencia entre las medias de muestras independientes mediante t de student. Mediante la realización de los valores medios de cada ROI, así como los índices de ADC fueron calculados, en las zonas de mayor reforzamiento tanto del linfoma como del toxoplasma, así como de la sustancia blanca aparentemente sana. Se utilizo el programa SPSS smart viewer 15.0.0 y se consideraron valores de P de 0.05 para indicar diferencias significativas.

RESULTADOS

Obtuvimos un total de 10 pacientes con toxoplasma con VIH y 10 pacientes con Linfoma no Hodgkin, con los cuales se realizaron las mediciones del ADC (difusibilidad) en centro de la lesión, en la periferia y en la zona de edema (fuera) que rodea a la lesión. Esto se comparó entre el parénquima sano contralateral e ipsilateral y también se compararon los resultados de las mediciones de linfoma contra la de los de toxoplasma.

Encontramos que mediante el estadístico de ANOVA se encontró que existió diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos como lo podemos ver en la Tabla 1

		Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
ADC CENTRO	Inter-grupos	.000	2	.000	7.990	.001
	Intra-grupos	.000	37	.000		
	Total	.000	39			
ADC PERIFERICO	Inter-grupos	.000	2	.000	26.141	.000
	Intra-grupos	.000	37	.000		
	Total	.000	39			
ADC FUERA	Inter-grupos	.000	2	.000	27.775	.000
	Intra-grupos	.000	37	.000		
	Total	.000	39			

Tabla 1.

Entre las zonas de sustancia blanca aparentemente sana y las lesiones de toxoplasma se encontró que existe una diferencia estadística mente significativa ($p = .000$) en el centro, periferia y el tejido perilesional (Tabla 2).

CASO		Sig.	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ADC CENTRO	TOXOPLASMA	.000	10	.0012959000	.00059169783	.00018711128
	SANO		20	.0007729000	.00007736101	.00001729845
ADC PERIFERICO	TOXOPLASMA	.000	10	.0012886000	.00034279900	.00010840256
	SANO		20	.0007729000	.00007736101	.00001729845
ADC FUERA	TOXOPLASMA	.000	10	.0014944000	.00043456522	.00013742159
	SANO		20	.0007729000	.00007736101	.00001729845

Tabla 2.

Entre las zonas de sustancia blanca aparentemente sana y las lesiones de linfoma se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el centro ($p= .000$), la periferia ($p= .018$) y el tejido perilesional ($p= .000$) (Tabla 3).

	CASO	Sig	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ADC CENTRO	LINFOMA	.000	10	.0009786000	.00032907655	.00010406314
	SANO		20	.0007729000	.00007736101	.00001729845
ADC PERIFERICO	LINFOMA	.018	10	.0011026000	.00015476448	.00004894083
	SANO		20	.0007729000	.00007736101	.00001729845
ADC FUERA	LINFOMA	.000	10	.0014048000	.00037467610	.00011848299
	SANO		20	.0007729000	.00007736101	.00001729845

Tabla 3.

Entre las lesiones de Linfoma y las Lesiones de Toxoplasma únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medidas realizadas en la periferia de la lesión ($p= .023$), ya que el centro ($p= .124$) y el área perilesional ($p= .746$) no presentaron diferencias (Tabla 4, Gráficas 1, 2 y 3).

	CASO	Sig	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ADC CENTRO	LINFOMA	.124	10	.0009786000	.00032907655	.00010406314
	TOXOPLASMA		10	.0012959000	.00059169783	.00018711128
ADC PERIFERICO	LINFOMA	.023	10	.0011026000	.00015476448	.00004894083
	TOXOPLASMA		10	.0012886000	.00034279900	.00010840256
ADC FUERA	LINFOMA	.746	10	.0014048000	.00037467610	.00011848299
	TOXOPLASMA		10	.0014944000	.00043456522	.00013742159

Tabla 4.

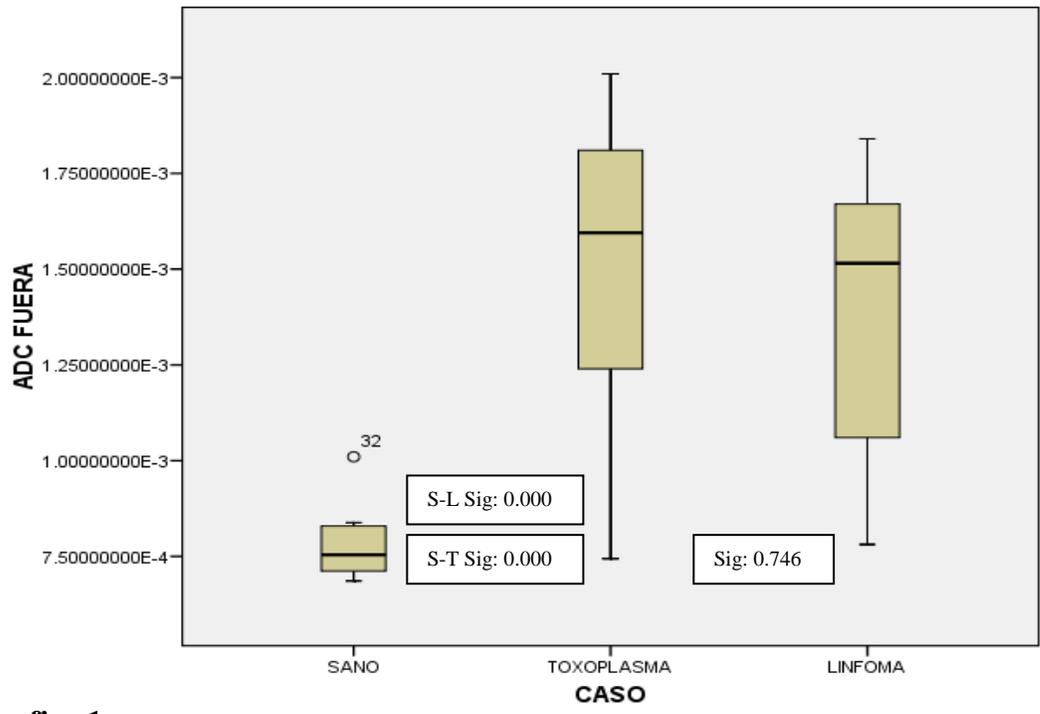


Grafico 1.

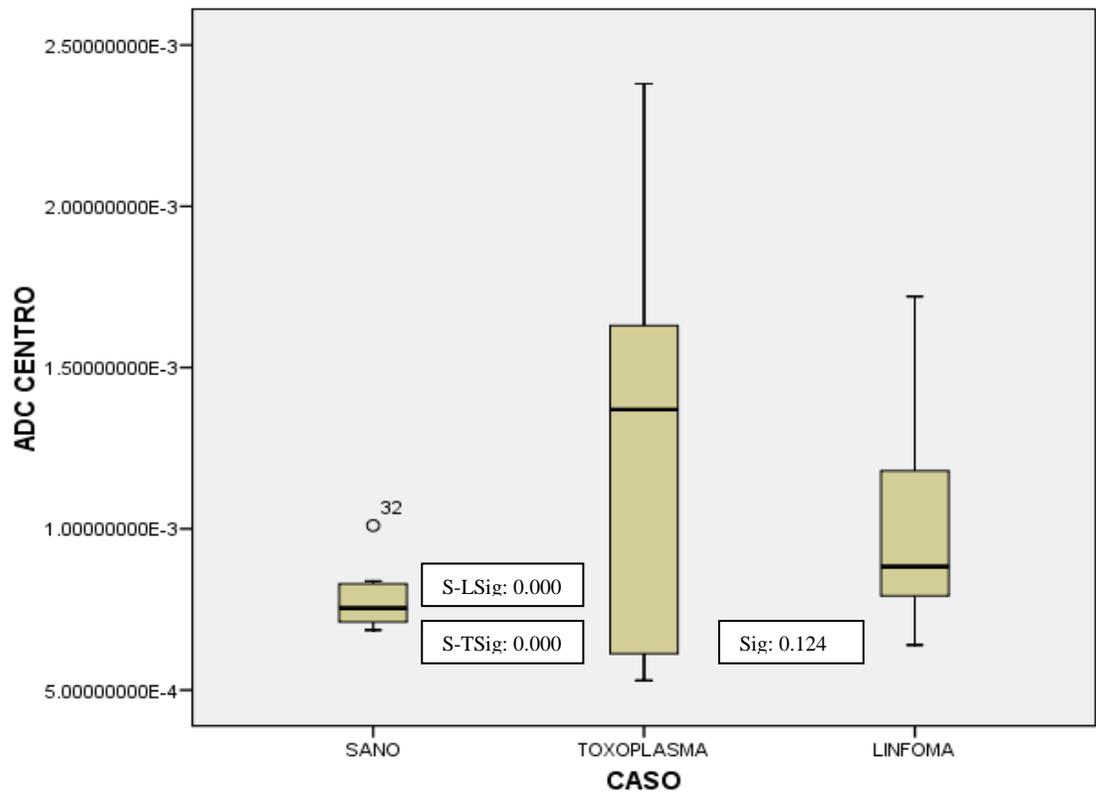


Grafico 2.

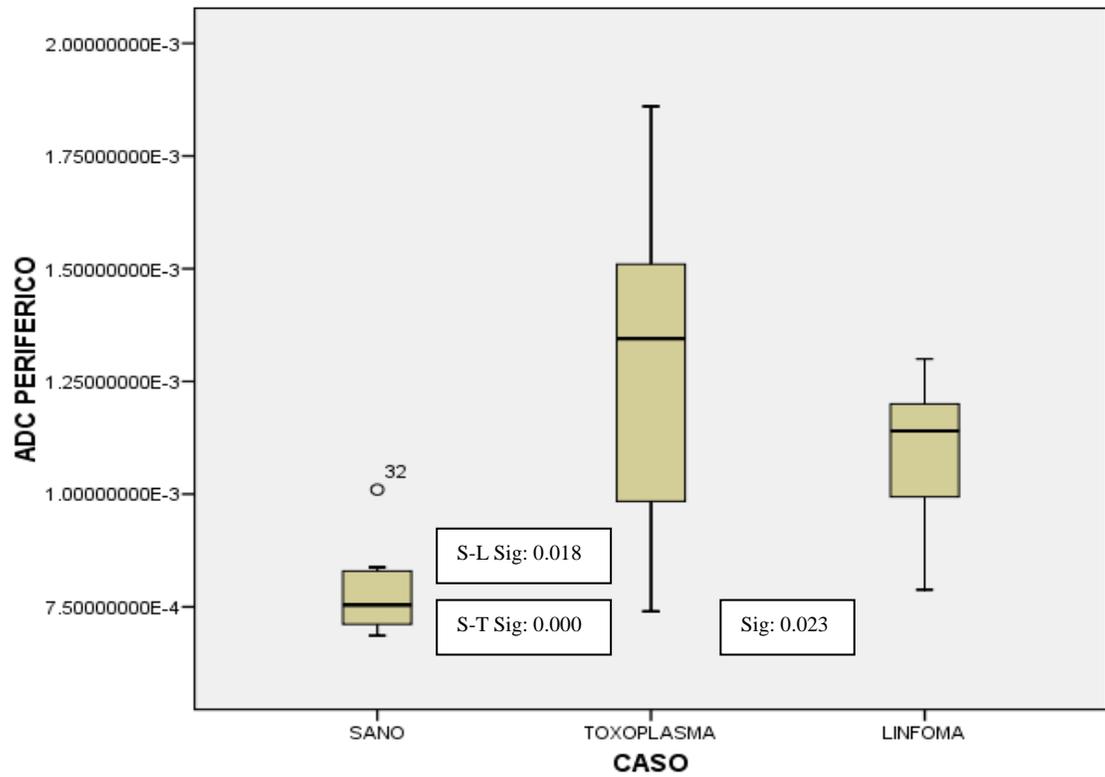


Grafico 3.

DISCUSION.

Nuestros resultados mostraron que las mediciones de la periferia de las lesiones nos permite diferenciar entre lesiones inflamatorias de Toxoplasmosis y las lesiones de Linfoma ($p= 0.023$). Los valores de la periferia de las lesiones de Linfoma estuvieron cercanas a las mediciones de las sustancia aparentemente sana, estos resultados fueron muy parecidos a los encontrados por Vázquez et al y por Camacho et al, ésta diferencia pudiera ser secundaria, debido a que las lesiones inflamatorias como el Toxoplasma en el espacio intersticial este ocupado en forma importante por moléculas de agua, a diferencia de que el linfoma es un proceso tumoral con alta celularidad que es lo que lo caracteriza. Los linfomas que nosotros escogimos sin VIH positivo fue de que los linfomas con VIH no fueron confirmados con biopsia en nuestra institución. Los valores de las mediciones tanto de linfoma como de toxoplasma fueron diferentes con respecto a la sustancia blanca, aunque como ya se mencionó los de linfoma no hubo diferencia.

Además se encontró que las mediciones perilesionales fueron similares y esto es secundario a la presencia de edema en ambas y al parecer no hubo infiltración tumoral periférica en los linfomas. Las zonas centro o de necrosis tampoco presentaron diferencia estadísticamente significativa y esto pudiera ser dado por la presencia de contenido líquido en su interior.

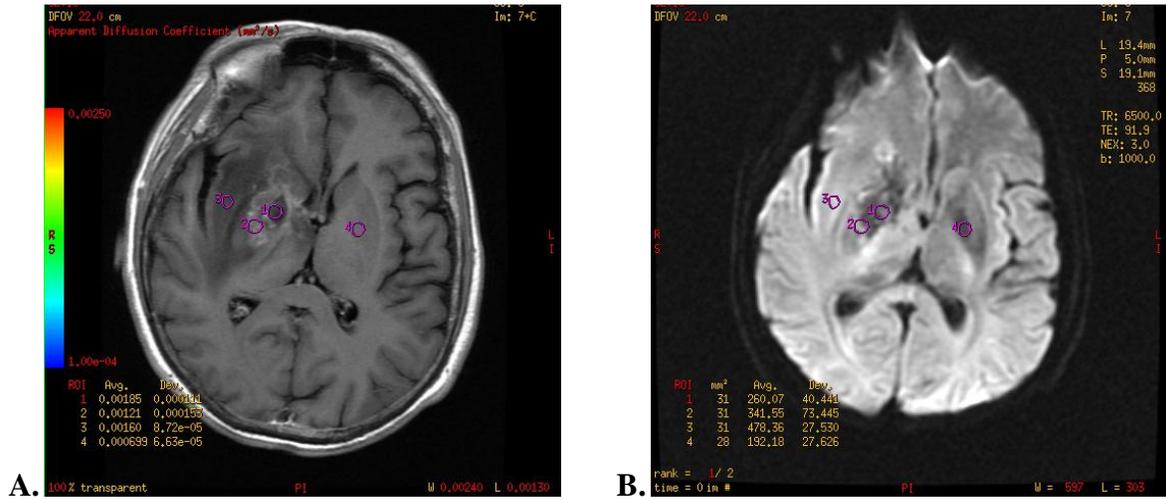
Existen otros métodos como la perfusión, la espectroscopía y el PET para poder identificar y diferenciar estas enfermedades, sin embargo la determinación de la difusibilidad no requiere de la administración de medio de contraste ni de radiofármacos.

CONCLUSION.

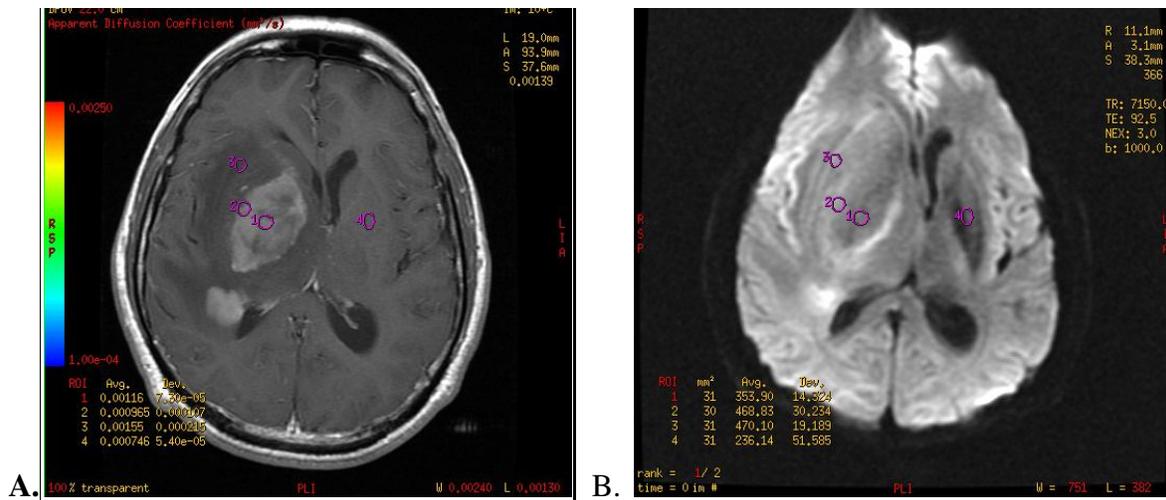
La secuencia de difusión un método no invasivo que nos puede servir de herramienta para diferenciar entre las lesiones de Toxoplasmosis y Linfoma, si determinamos que los valores del ADC se encuentran cercanos a los de la sustancia blanca aparentemente sana, podemos inferir que se trate de Linfoma.

Nosotros sugerimos que se debe incrementar el número de población de la investigación para determinar si existe un punto de corte para poder separar en forma prolectiva estas lesiones.

CASOS



CASO 1. Medición del ADC en paciente masculino de 57 años con diagnóstico de toxoplasmosis mas VIH con mediciones mediante ROI's a nivel del area de mayor reforzamiento, zona central, periferia de la lesión y sustancia blanca aparentemente sana. A. secuencia T1 con gadolinio. B. Secuencia de difusión con valores del ADC.



CASO 2. Medición del ADC en paciente masculino de 56 años con diagnóstico de linfoma no Hodgkin por toma de biopsia y mediciones mediante ROI's en area central, zona de mayor reforzamiento de la lesión, periferia y sustancia blanca aparentemente sana. A. secuencia T1 con gadolinio. B. Secuencia de difusión con valores del ADC.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aporte de las neuroimágenes al diagnóstico del compromiso del sistema nervioso central en la enfermedad HIV/sida; Marcelo Corti, María Florencia Villafañe, Omar Palmieri, Claudio Yampolsky, Germán Millet; RAR Volumen 71 Número 1 2007; pp 37 – 44.
2. Primary Cerebral Lymphoma and Glioblastoma Multiforme: Differences in Diffusion Characteristics Evaluated with Diffusion Tensor Imaging; C.H. Toh, M. Castillo, A.M.-C. Wong, K.C. Wei, H.F. Wong, S.H. Ng, Y.L. Wan; AJNR Am J Neuroradiol 29:471–75; Mar 2008.
3. Diffusion tensor brain imaging and tractography; Ryuta Ito, MD, Susumu Mori, PhD, and Elias R. Melhem, MD; Neuroimaging Clinics of North America; volume 12 • number 1 • february 2002.
4. High b-value diffusion imaging; Mark C. DeLano, MD, and Yue Cao, PhD; Neuroimaging Clinics of North America; volume 12 • number 1 • february 2002.
5. Diffusion Imaging for Therapy Response Assessment of BrainTumor; Thomas L. Chenevert, PhD*, BrianD. Ross, PhD; Neuroimaging Clinics of North America; Volume 19 (2009) 559–571.
6. Diffusion imaging in brain tumors; Andrei I. Holodny, MD, and Martin Ollenschlager; Neuroimaging Clinics of North America; volume 12 • number 1 • february 2002.
7. Diffusion-Weighted MR Imaging Derived Apparent Diffusion Coefficient Is Predictive of Clinical Outcome in Primary Central Nervous System Lymphoma; R.F. Barajas, Jr, J.L. Rubenstein, J.S. Chang, J. Hwang, S. Cha; AJNR Am J Neuroradiology 131:60–66; Jan 2010.
8. Differentiation between Glioblastomas, Solitary Brain Metastases, and PrimaryCerebral Lymphomas Using Diffusion Tensor and Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MR Imaging; S. Wanga, S. Kimc, S. Chawlaa, R.L. Wolfa, D.E.Knipa, A. Vossougha, D.M. O'Rourkeb, K.D. Judyb, H. Poptania and E.R. Melhema; AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Mar;32(3):507-14.
9. Differentiation of Toxoplasmosis and Lymphoma in AIDS Patients by Using Apparent Diffusion Coefficients; Daniel L. A. Camacho, J. Keith Smith, and Mauricio Castillo; AJNR Am J Neuroradiol 24:633–637, April 2003.
10. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSN) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). RAEZ Luis E*, MD. ANGULO Juanita*, MD. RESTREPO Alvaro*, MD.; Rev Med Hered 10 (3), 1999; pp 96-104.

11. CT and MR Imaging Features of Primary Central Nervous System Lymphoma in Norway, 1989–2003; I.S. Haldorsen, J. Kråkenes, B.K. Krossnes, O. Mella, A. Espeland; *AJNR Am J Neuroradiol* 30:744–51, Apr 2009.
12. Central Nervous System Infections Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Radiologic-Pathologic Correlation; Alice B. Smith, Lt Col, USAF, MC • James G. Smirniotopoulos, MD Elisabeth J. Rushing, COL, MC, USA, *RadioGraphics* 2008, Volume 28 • Number 7, 2033–2058.
13. Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis; Elida Vázquez, MD, Javier Lucaya, MD, Amparo Castellote, MD, Joaquim Piqueras, MD, Pilar Sainz, MD, Teresa Oliva MD, José Sánchez-Toledo, MD, Juan J. Ortega, MD; *RadioGraphics* November-December 2002; Volume 22 Number 6, 1411–1428.
14. Mass Lesions of the Brain in AIDS: The Dilemmas of Distinguishing Toxoplasmosis from Primary CNS Lymphoma; Joseph R. Berger MD, *AJNR*: 24, April 2003.
15. Linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con sida; Marcelo Corti, Florencia Villafañe, Norberto Trione, Ricardo Schtirbu, Claudio Yampolsky y Marina Narbaitz; *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clinicas* 2004;22(6):332-6.
16. Primary Central Nervous System Lymphoma: Radiologic-Pathologic correlation; Kelly K. Koeller CDR, MC USN, James G Smirniotopolus, MD, Robert V Jones, COL, MC, USAR, *RadioGraphics* noviembre – diciembre 1997, vol 17 numero 6.
17. Radiologic Morphology of Low-Grade Primary Central Nervous System Lymphoma in Immunocompetent Patients; Kristoph Jahnke, Andreas Schilling, Jens Heidenreich, Harald Stein, Mario Brock, Eckhard Thiel, and Agnieszka Korfel; *AJNR*: 26, November/December 2005.
18. Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging; I.S. Haldorsen, A. Espeland, E.-M. Larsson; *AJNR Am J Neuroradiology* 32:984–92, Jun-Jul 2011.
19. The Variable MR Appearance of Primary Lymphoma of the Central Nervous System: Comparison with Histopathologic Features; Blake A. Johnson, Evan K. Fram, Peter C. Johnson, and Ronald Jacobowitz; *AJNR Am J Neuroradiology* 18:563–572, March 1997.
20. Cerebral toxoplasmosis in a patient with common variable immunodeficiency; Martin Holtkamp, MD; Ali Fuat Okuducu, MD; Randolph Klingebiel, MD; and Christoph J. Ploner, MD; *NEUROLOGY* 63 December (1 of 2) 2004.

21. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection and Toxoplasmosis; Jose G. Montoya; *The Journal of Infectious Diseases* 2002;185(Suppl 1):S73–82.
22. Radiologic-Pathologic Correlation Cerebral Toxoplasmosis and Lymphoma in AIDS; Linda Chang, Marcia E. Cornford, Frances L. Chiang, Thomas M. Ernst, Nora C. J. Sun, Bruce L. Miller; *AJNR* 16:1653–1663, Sep 1995.
23. Toxoplasmosis; J G Montoya, O Liesenfeld; *THE LANCET* • Vol 363 • June 12, 2004.
24. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis Jose G. Montoya, MD, Fernando Rosso, MD; *Clin Perinatol* 32 (2005) 705– 726.
25. The transcriptome of *Toxoplasma gondii*; Jay R Radke, Michael S Behnke, Aaron J Mackey, Josh B Radke, David S Roos and Michael W White; *BMC Biology* diciembre 2005, 3:26.
26. Apparent Diffusion Coefficients for Differentiation of Cerebellar Tumors in Children; Z. Rumboldt D.L.A. Camacho, D. Lake, C.T. Welsh, M. Castillo; *AJNR American Journal Neuroradiology* 27:1362– 69, Jun-Jul 2006.
27. Differentiation among Glioblastoma Multiforme, Solitary Metastatic Tumor, and Lymphoma Using Whole-Tumor Histogram Analysis of the Normalized Cerebral Blood Volume in Enhancing and Perienhancing Lesions; J.H. Ma, H.S. Kim,N.-J. Rim,S.-H. Kim,K.-G. Cho; *AJNR Am J Neuroradiol* 31:1699 –706, Oct 2010.
28. Imaging Changes and Cognitive Outcome in Primary CNS Lymphoma after Enhanced Chemotherapy Delivery; Edward A. Neuwelt, Paul E. Guastadisegni, Peter Varallyay, and Nancy D. Doolittle; *AJNR Am J Neuroradiology* 26: 258–265, February 2005.
29. Toxoplasmosis: infección oportunista en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Ivonne Martín-Hernández, Susana M. García-Izquierdo; *Rev. Biomed.* 2003; Vol. 14/No. 2/Abril-Junio, 2003.
30. Comparación de los valores de coeficiente de difusión aparente entre el Linfoma y el Glioblastoma multiforme, Tesis INNN, Dr. Raúl Fernando Vásquez Montes, año 2009, México D.F.