



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

Hallazgos por Resonancia Magnética Cerebral del Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central confirmado por histopatología en los pacientes que acudieron al Servicio de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en el período comprendido entre enero 2015 a julio 2017

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEURORRADIOLOGÍA**

PRESENTA

Dra. Karen Johana Amador Sánchez

TUTOR DE TESIS

Dra. Josefina Sandoval Paredes



Ciudad de México, julio 2018



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 NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROUGÍA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. Jesús Taboada Barajas
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA

Dra. Josefina Sandoval Paredes
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

“La presente investigación científica la dedico a todos aquellos pacientes que con voluntad, valentía y determinación inspiran día a día al gremio médico a seguir en el camino más desafiante de la medicina:
“Las neurociencias”.

En memoria a mis abuelos,
Juan José Amador Cabrera (Q.E.P.D.)
Francisco D. Sánchez Cuadra (Q.E.P.D.)

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de manera especial a las personas que me brindaron su colaboración para poder culminar esta investigación científica.

A mi Tutora Científica y Subespecialista en Neurorradiología, Dra. Josefina Sandoval Paredes, mi más sincero agradecimiento por su apoyo y asesoramiento científico, fundamental para la realización de esta tesis.

Quiero agradecer la colaboración de las siguientes personas: Dr. Jesús Daniel Rembao Bojórquez (Jefe del Servicio de Neuropatología) y Personal administrativo por su apoyo en la facilitación de la información pertinente para esta investigación.

Al Dr. Jesús Taboada Barajas, Jefe del Servicio de Neuroimagen, quien nos ha demostrado que todo es posible y que todo sacrificio tiene su recompensa, a él que tiene el don de liderazgo y sabe guiar a su equipo, ha sabido enseñarnos muchas cosas que han contribuido a mi crecimiento personal y profesional.

Especial agradecimiento a Maribel Cervantes y Antonio Arellano, Auxiliares de Estadística en Archivo clínico por su disponibilidad y cortesía en la facilitación de los expedientes clínicos.

RESUMEN

Resonancia Magnética del Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central. INNNMVS. Enero 2015 - Julio 2017.

Autora: Dra. Karen Johana Amador Sánchez

Tutora: Dra. Josefina Sandoval Paredes (Neurorradióloga)

El Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC) es una patología que representa un reto diagnóstico desde el punto de vista imagenológico. La resonancia magnética cerebral es un método diagnóstico no invasivo que aporta información fundamental de la fisiología (perfusión), la bioquímica (espectroscopía) y la morfología de la masa tumoral. Este estudio tuvo como objetivo general conocer las distintas presentaciones imagenológicas del LPSNC mediante resonancia magnética cerebral y distinguir los principales diagnósticos diferenciales en pacientes captados entre Enero 2015 a Julio 2017 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez (INNNMVS). El estudio fue descriptivo y retrospectivo, realizado en el Departamento de Neuroimagen del INNNMVS. La muestra 30 pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico histopatológico de LPSNC. Cumplieron criterios de inclusión 18 pacientes que contaban con estudios de resonancia magnética cerebral contrastada pretratamiento en el sistema PACS. Los pacientes tenían edades desde 15 a 79 años (promedio 55 años), 10 de los 18 del sexo masculino, provenientes de la Ciudad de México (CDMEX) y de otros Estado del interior del país. El 33.3% (6 pacientes) tenían el antecedente de diabetes mellitus y el 44.4% hipertensos (8 pacientes). Las manifestaciones clínicas neurológicas al momento del ingreso fueron: 88.9% (16 pacientes) con déficit motor; 55.5% (10 pacientes) con deterioro cognitivo y cefalea en igual número de casos; 16.7% (3 casos) presentaban crisis convulsivas. Los diagnósticos diferenciales considerados al inicio de su ingreso fueron meningioma (7), linfoma (6), metástasis (6), glioma de alto grado (5), enfermedad granulomatosa infecciosa (2), ependimoma (2) y varios otros con frecuencia de 1 caso cada uno de ellos. Se documentó en 11 participantes su status VIH 1 y 2 resultando reactor solamente 1 paciente el que a su vez fue reactor VDRL positivo. La respuesta a antígenos de virus de la hepatitis B y C negativos en 7 casos estudiados. La glicemia fue normal en 10 pacientes y en rangos de 115-150 mg/dL en 2 casos y > 150 en 6. Ninguno de los pacientes presentó evidencia de

insuficiencia renal crónica, los 18 pacientes con TFGe > de 60 ml/min/1.73m² y 12 de ellos con TFGe ≥ 90 ml/min/1.73m². La leucocitosis (≥ 10 000/μL) se presentó en 7 pacientes. Para considerar la presencia de anemia evaluamos edad, sexo, residencia y altura sobre el nivel del mar y los resultados de la biometría hemática. La anemia se presentó en 3 pacientes (16.7% de los casos). El LCR fue hemorrágico en 1 paciente. La glucorraquia fue > 90 mg/dL en 2 de 9 pacientes. Las proteínas fueron >120 mg/dL en 3 pacientes. El estudio citológico por linfocitos del LCR se documentó en 6 pacientes: no observados en 1 caso, 0-3 x campo en 2 casos, 4-6 x campo en 2 casos y 10 a 20 linfocitos x campo en 1 caso. Células malignas en LCR se detectó en 2 de 8 pacientes estudiados (1 caso con 5-6 células tipo linfoides y 1 caso con células linfoides atípicas de tamaños variables y moderada cantidad sugiriendo linfoma) y en 6 pacientes negativo. En resonancia magnética cerebral la localización de las lesiones para los 18 pacientes estudiados fue: hemisferio cerebral derecho 5, hemisferio cerebral izquierdo 7, ambos hemisferios cerebrales 3, lóbulo frontal 10, lóbulo temporal 3, lóbulo parietal 5, lóbulo occipital 1, cuerpo calloso 6, ganglios basales 5, subependimaria difusa 4, periventricular 5, ambos hemisferios cerebelosos 2, tálamos 5, tallo cerebral 1, pedúnculos cerebelosos 2, hipotálamo 2. La lesión fue única en 8 pacientes; 2 lesiones 4; tres o más lesiones 6. Presencia de edema perilesional: leve 3, moderado 7, severo 7. Necrosis intralesional 7, sangrado 3. Herniación subfalcina 8, uncal 2, transtentorial ascendente 1, transtentorial descendente 1, amigdalina 1. Infiltración meníngea 5. Comportamiento en secuencia T1: hipointenso 10, hiperintenso 2, isointenso 8, heterogéneo 12. Secuencia T2: hipointenso 3, hiperintenso 9, isointenso 7, heterogéneo 14. T1 Contrastado: realce leve 1, realce moderado 3, realce intenso 12, lineal 1, en anillo 6, nodular 8, endependimario 6, homogéneo 8, heterogéneo 9, reforzamiento meníngeo 5. En el análisis de difusión se encontró restricción en 14 de 18 participantes. Los valores de ADC fueron ≤ 0.8 x10⁻³ mm²/s en 14 de los participantes y en 4 de ellos con valores entre 1 a 1.1 x10⁻³ mm²/s. En espectroscopía los valores de NAA resultaron muy disminuidos en 8 de 10 participantes y disminuidos en 2 de 10. Los valores de colina fueron muy elevados en 7 de 10 participantes y elevados en 3 casos. En cuanto a Lípidos, se identificó en 7 de 10, con niveles muy elevados en 5 de ellos y en 2 elevados. El lactato solamente fue reportado en 2 participantes, en uno de ellos fue elevado y en otro muy elevado. El análisis de perfusión cerebral se evaluó en 14 pacientes, utilizando el ROI promedio y el ROI máximo. Para ROI

promedio solamente 1 lesión se consideró hiperperfundida (7%), 4 (29%) isoperfundidas y 9 (64%) lesiones hipoperfundidas. Para la lesión hiperperfundida el Índice rCBV fue de 2.59; para las lesiones isoperfundidas 1.14 (DE 0.14); para las hipoperfundidas el promedio del rCBV fue de 0.76 (DE 0.1). Continuando el estudio de ROI promedio, el porcentaje de recuperación de señal (overshooting) se determinó en 10 de 14 participantes. El rango de aumento de señal sobre la línea basal osciló entre 19%-71% (promedio de 30% y DE 16.8). La relación de recuperación de señal postcontraste en comparación con la línea basal fue de 1.58 (DE 0.66). Excluyendo a 1 participante con valor muy alto de recuperación de señal (3.43), para 9 pacientes el promedio de la relación de aumento de señal resultó de 1.38 (DE 0.24). Para 4 participantes en que no observamos el aumento de señal sino más bien caída de señal, el promedio de la relación obtenida fue de 0.91 (DE 0.04). Utilizando la técnica de ROI máximo en los mismos 14 pacientes, encontramos que 5 lesiones resultaron hiperperfundidas; 6 isoperfundidas y 3 hipoperfundidas. Para las lesiones hiperperfundidas el promedio del rCBV fue de 3.69 (DE 1.31), para las isoperfundidas 1.29 (DE 0.25) y para las hipoperfundidas 0.79 (DE 0.05). El overshooting se observó en 7 de los 14 pacientes y el rango de aumento de señal sobre la línea basal osciló entre 15 a 54%, con promedio de 26.14 % (DE 12.44). La relación de recuperación de señal postcontraste para los 7 participantes con overshooting fue de 1.39 (DE 0.32). Para los restantes 7 participantes en que no observamos el aumento de señal sino más bien caída de señal, el promedio de la relación obtenida fue de 0.87 (DE 0.08). De los 18 estudios de resonancia magnética cerebral, únicamente se contó con 8 reportes (44.4%) en el expediente clínico o en el expediente electrónico y la impresión diagnóstica fue considerar linfoma (3/8, 37.5%), considerar metástasis (2/8, 25%), considerar proceso infeccioso granulomatoso (2/8, 25%) y linfoma (1/8, 12.5%). Los principales diagnósticos diferenciales por imagen, evaluando únicamente las características morfológicas de la lesión tumoral: metástasis en 6/18 pacientes (33.3%), meningioma en 3/18 pacientes (16.7%), ependimoma, enfermedad desmielinizante y hemangiopericitoma en 2/18 pacientes cada uno de ellos (11.1%), PNET, astrocitoma anaplásico, meduloblastoma, sarcoma óseo y proceso infeccioso granulomatoso en 1/18 pacientes cada uno de ellos (5.6%). Se consideró únicamente linfoma sin la posibilidad de otro diagnóstico diferencial en 3/18 pacientes (16.7%). PET/CT fue realizado en 13 pacientes: lesión hipermetabólica 12/13; lesión hipometabólica ninguna (0). Linfoma diagnosticado por PET 8/13: 7

considerar linfoma y 1 considerar proceso linfoproliferativo. Se realizó biopsia en 18 de los pacientes. Los reportes de biopsia fueron los siguientes: Linfoma No Hodgkin 11; Infiltración por linfoma 2; linfoma posible/probable/sugerido 4; enfermedad linfoproliferativa policlonal 1. El reporte histopatológico concluyó en 4 de 11 casos de Linfomas No Hodgkin que el tipo celular del tumor era de células B. En ninguno de los casos se concluyó tumor por linfoma de células T. Sin embargo en 9 de los 18 pacientes se realizó test de inmunohistoquímica y en el análisis de los cluster de diferenciación existe evidencia para suponer que algunos casos correspondieron a linfoma por células T como explico más adelante. El marcador tumoral antígeno CD20 fue reportado en 6 de los participantes de este estudio. Este marcador es específico para células B y se encuentra ausente en tumores por células T. La proteína CD45 fue reportada positiva en 2 casos de Linfomas No Hodgkin, CD45 puede estar presente en tumores por células B y T. La presencia del antígeno CD3, el cual sugiere tumor por células T se reportó positivo en 4 participantes, dos de ellos con enfermedad linfoproliferativa y dos en casos de Linfoma No Hodgkin. Un caso especial a reportar es el de un participante con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, tumor de células B, y perfil CD20, CD30, CD38, cKappa y MIB1 positivos todos ellos, lo que nos hace sospechar una probable aceleración del cuadro clínico lo que reduciría la sobrevida del paciente y demandaría un cuidado médico más minucioso. Concluimos que la resonancia magnética cerebral con sus técnicas avanzadas, espectroscopía y perfusión cerebral, es indiscutiblemente el mejor estudio no invasivo para el diagnóstico del linfoma. Comprobamos su utilidad principalmente cuando las características morfológicas de la lesión tumoral no nos aportan mayor información en la diferenciación de la estirpe tumoral, siendo necesario apoyarnos en las secuencias de difusión y mapa de ADC, la espectroscopía para lograr cuantificar la presencia de lípidos y para corroborar por medio de la perfusión cerebral si la lesión es hipoperfundida con presencia de overshooting en las curvas de perfusión cerebral. Estos hallazgos son los característicos en el linfoma. Recomiendo en los casos de linfoma, variar el ROI estándar o la manera usual de seleccionar nuestro ROI de cómo lo hacemos para otros tipos de tumores. Hemos comprobado que es necesario utilizar un ROI que abarque la mayor cantidad de volumen tumoral incluyendo las áreas de posible necrosis tumoral para que la curva de perfusión sea representativa de la lesión, se eviten falsas lesiones hiperperfundidas y lograr que la curva refleje la presencia o ausencia de overshooting.

ÍNDICE GENERAL

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
III.	OBJETIVOS	4
IV.	MARCO TEÓRICO	5
V.	DISEÑO METODOLÓGICO	32
VI.	RESULTADOS	40
VII.	DISCUSIÓN	56
VIII.	CONCLUSIONES	72
IX.	RECOMENDACIONES	74
X.	BIBLIOGRAFÍA	75
XI.	ANEXOS	

LISTA DE ABREVIACIONES:

ADC: Coeficiente de Difusión Aparente

BHC: Biometría Hemática Completa

CBF: Flujo Sanguíneo Cerebral

CBV: Volumen Sanguíneo Cerebral

Cho: Colina

CIV: Contraste Intravenoso

Cr: Creatina

DV: Dorso-ventral

DWI: Imagen por Difusión

IHQ: Inmunohistoquímica

INNNMVS: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

LL: Látero-lateral

LPSNC: Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central

NAA: N-acetil-aspartato

PET/TC: Tomografía por Emisión de Positrones

RC: Rostro-caudal

rCBV: Volumen Sanguíneo Cerebral Relativo

RM: Resonancia Magnética

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNC: Sistema Nervioso Central

TC: Tomografía Computarizada

TTM: Tiempo de Tránsito Medio

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

I. INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios del sistema nervioso central son tumores no Hodgkin agresivos (una forma rara de linfoma no hodgkiniano extranodal) y representan del 1 al 6% de todos los tumores cerebrales primarios. Pueden provenir del cerebro, los ojos, las leptomeninges y la médula espinal. Al principio se describió como un tumor sarcomatoso de origen leptomeníngeo. De acuerdo con la clasificación de la Revised European and American Lymphoma Classification, alrededor del 75% de los tumores provienen de células grandes de la estirpe B; con base en la clasificación de Kiel. El subgrupo más grande es el difuso y el centrolástico.

La incidencia anual es de 0.43 casos por cada 100,000 personas y dicha cifra parece incrementarse. En Estados Unidos cada año se reportan alrededor de 1,400 casos. El incremento en la incidencia de esta enfermedad se calcula del 300% y son más susceptibles los pacientes ancianos, los infectados por VIH y los pacientes post-trasplantados que reciben terapia inmunosupresora.

Uno de los síntomas de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central es el daño de la función cognitiva de forma aguda o subaguda. Las convulsiones son raras (10%), en comparación con otros tumores cerebrales; por lo tanto, se sugiere que el linfoma primario del sistema nervioso central, afecta en particular las estructuras subcorticales. Para el diagnóstico de esta enfermedad, la técnica de imagen de elección es la resonancia magnética nuclear con gadolinio, ya que puede revelar lesiones únicas o múltiples. Las lesiones parenquimatosas multifocales ocurren en 25% de los pacientes inmunocompetentes y en 50% de los inmunocomprometidos. Se localiza con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales (31.4%), el cuerpo calloso (15.7%), los ganglios basales y el tálamo (15.7%) y el cerebelo (14.3%). En la enfermedad leptomeníngea, la sensibilidad de la resonancia magnética nuclear es baja.¹

En México, un artículo de revisión publicado en los Anales de Radiología de México del año 2009, describe que el linfoma primario del sistema nervioso central representa el 3% de todos los tumores primarios del cerebro y el 30% de los casos de linfoma no Hodgkin.²

Según la tesis de la Dra. Silvia Rivas Veras, en un estudio comprendido entre enero 2006 y mayo 2013; la incidencia de linfoma primario del sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Cancerología, fue de 25 pacientes, 15 de ellos portadores de VIH (a los cuáles excluyó). De los 10 pacientes con diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central, el sexo masculino predominó en un 60% y la edad del diagnóstico osciló entre los 25 y 90 años con una media de 53.8 años. En su tesis concluye que el linfoma primario del sistema nervioso central es una neoplasia de baja incidencia con pobre estandarización en su abordaje diagnóstico y terapéutico y lamentablemente, mala respuesta al tratamiento.³

Las manifestaciones radiológicas de los linfomas son variadas, según sea linfoma primario o secundario y en función de existir o no inmunocompromiso, por lo que el neurorradiólogo debe tener la capacidad de reconocer esta entidad; ya que su manejo es radicalmente diferente de otras patologías y es necesario un tratamiento precoz determinante para el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

El uso de técnicas avanzadas en resonancia magnética como la difusión, la perfusión y la espectroscopía aportan información valiosa y permite realizar una mejor caracterización de las lesiones, lo cual es de gran importancia para la realización de un acertado diagnóstico diferencial. Sin el uso de técnicas avanzadas en resonancia magnética, el diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central es muy complejo, ya que presenta variados patrones de realce post-contraste, características que hacen considerarlo el gran imitador por excelencia de las lesiones cerebrales, lo que conlleva a ser un reto diagnóstico para el neurorradiólogo.⁴

Por este motivo, es de suma relevancia destacar que es necesario emprender más investigaciones científicas sobre esta neoplasia agresiva para lograr caracterizar, identificar, comprender su comportamiento clínico y radiológico, a fin de poder brindar las herramientas necesarias a los clínicos tratantes para su adecuado y oportuno tratamiento en pro de la supervivencia de los pacientes.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Ha sido un reto diagnóstico para el Neurorradiólogo el Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central, siendo la neoplasia maligna por excelencia que simula los hallazgos por imagen de otros tumores cerebrales; y a su vez, con cuál de estos tumores ha presentado mayor similitud en el período comprendido entre Enero 2015 a Julio 2017 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía —Mnuel Velasco Suárez”?

III. OBJETIVOS

III. 1. OBJETIVO GENERAL

Conocer las distintas presentaciones imagenológicas del Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central por Resonancia Magnética Cerebral y cuál ha sido su principal diagnóstico diferencial por imagen según el comportamiento que ha tenido de Enero 2015 a Julio 2017 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía —Miguel Velasco Suárez”.

III. 2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Conocer las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados por histopatología con Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central durante el período de Enero 2015 a Julio 2017.
- Conocer la sintomatología clínica con la que se presenta el Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central en los pacientes diagnosticados por histopatología durante el período de estudio.
- Describir los hallazgos por Resonancia Magnética Cerebral de los pacientes diagnosticados histopatológicamente con Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central durante el período de estudio.
- Identificar los principales tumores cerebrales que deben incluirse en el diagnóstico diferencial del Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central según el comportamiento presentado por resonancia magnética durante el período de estudio.
- Identificar con cuál de los tumores cerebrales el Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central ha presentado mayor similitud diagnóstica según las características radiológicas por resonancia magnética.
- Determinar si el Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central ha sido un reto diagnóstico para el Neurorradiólogo según los hallazgos y comportamiento detectados por resonancia magnética cerebral.

IV. MARCO TEÓRICO

1. Descripción General del Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC), es un linfoma no hodgkiniano que se origina en el cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal sin evidencia de linfoma sistémico en el momento del diagnóstico. Se trata habitualmente de tumores originados en células de tipo B y que resultan difícilmente diferenciados microscópicamente e inmunohistoquímicamente de los linfomas sistémicos no hodgkinianos. En contraposición, los linfomas cerebrales secundarios se producen por una extensión o diseminación en el sistema nervioso central (SNC) de un linfoma sistémico.

Los LPSNC constituyen alrededor del 4% de todos los tumores cerebrales primarios y entre el 1-2% de todos los linfomas. Su incidencia ha crecido lentamente en las últimas décadas debido a una mayor esperanza de vida de la población general y a la existencia cada vez mayor de pacientes inmunodeprimidos.

La primera descripción fue realizada por Bailey en 1929, denominándolos «sarcomas perivasculares» debido a que las células tumorales tienden a rodear los vasos sanguíneos. En 1938, Yuile los denominó «sarcomas de células reticulares», y en 1948, Russell y Rubinstein introducen el término «microgliomas». La denominación actual se debe a Henry et al., quienes en 1974 los diferencian de los linfomas sistémicos y los denominan linfomas primarios del SNC. Posteriormente Rappaport, en su clasificación de los linfomas, los incluye dentro del grupo de los linfomas no hodgkinianos.

En las últimas décadas se ha producido un crecimiento lentamente progresivo en su incidencia, llegando a 30 casos/10⁶ habitantes/año, y se han convertido en el segundo tumor cerebral maligno más frecuente en EE.UU., solamente por detrás de los gliomas. Este incremento se debe, por un lado, al creciente número de pacientes inmunodeprimidos entre los que se incluyen enfermos trasplantados, oncológicos, o aquellos con SIDA; el otro gran motivo que contribuye a su incremento es la prolongación de la expectativa de vida, ya que el LPSNC se ha triplicado entre los individuos sanos mayores de 60 años sin conocerse claramente el motivo. Entre los

pacientes con SIDA, se calcula que el riesgo de padecer un LPSNC a lo largo del curso de la enfermedad es del 2-6%; entre los pacientes que reciben inmunosupresión farmacológica tras ser sometidos a un trasplante alogénico de órgano; este riesgo es del 1-5%, mientras que los que sufren algún tipo de inmunodeficiencia congénita, tienen un riesgo del 4%.

Existe un ligero predominio de varones. El pico de incidencia se sitúa en la sexta década de la vida, existiendo otro pico en la tercera-cuarta, correspondiendo a pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia.

2. Historia

El linfoma primario del sistema nervioso central se agrupa dentro de los tumores cerebrales. Al principio se describió como un tumor sarcomatoso de origen leptomeníngeo. En 1943, Kinney y Adams publicaron el análisis patológico de dos tumores cerebrales que Bailey había descrito previamente como sarcoma epitelial. Tales autores consideraron la posibilidad que estos tumores tuvieran origen mesenquimatoso. En la actualidad, estos tumores se clasifican como linfomas no hodgkinianos. De acuerdo con la clasificación de la Revised European and American Lymphoma Classification, alrededor del 75% de los tumores provienen de células grandes de la estirpe B; con base en la clasificación de Kiel, el subgrupo más grande es el difuso y el centroblástico. Sin embargo, los sistemas de clasificación del padecimiento no tienen relación con el pronóstico de la enfermedad y poseen poco valor clínico.

3. Epidemiología

El linfoma primario del sistema nervioso central es raro, pues tiene incidencia anual de 0.43 casos por cada 100,000 personas. Cada año se reportan en Estados Unidos alrededor de 1,400 casos; representan 4% de los tumores cerebrales primarios y 1% de los linfomas no hodgkinianos sistémicos. El incremento en la incidencia de esta enfermedad es de 300% y son más susceptibles los pacientes ancianos, los infectados

por VIH y los pacientes postrasplantados que reciben terapia inmunosupresora. Se ha descrito mayor incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central en enfermos con otros tipos de cáncer o con padecimientos autoinmunitarios, como artritis reumatoide y púrpura trombocitopénica. Hasta ahora no se han identificado factores ambientales de riesgo para esta enfermedad.

4. Biología Molecular

Se han identificado tres subgrupos de linfomas primarios del sistema nervioso central: 1) centro germinal, 2) células B activadas y 3) definitivos de enfermedad.

La mayor parte de los experimentos han demostrado que el linfoma primario del sistema nervioso central se deriva del subgrupo del centro germinal. Esto se ha comprobado a través del análisis secuencial de genes de inmunoglobulinas y de otros genes que expresan hipermutación somática. El gen *bcl-6* se expresa fuertemente en las células B tumorales; las mutaciones en su región 5' se adquieren durante la transición hacia el centro germinal (ocurren en el centro germinal y en el post-germinal, pero no en las células B pre-germinales). Se ha confirmado la mutación y la expresión de la proteína del gen *bcl-6* en 50 al 100% de los enfermos con dicho linfoma. Otros estudios sugieren que el posible origen, en el centro germinal, implica alteraciones en los genes que codifican las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas. Este tipo de alteraciones se han identificado hasta en 13% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central, las cuales se expresan con mayor frecuencia que otros tipos de linfomas (5 a 6%). El análisis genético de la región variable de las inmunoglobulinas ha demostrado heterogeneidad intraclonal de los nucleótidos y sugiere que los genes *Vh4-34* (región variable, cadena pesada) se encuentran influenciados por el mecanismo de hipermutación somática. También, se tienen identificadas mutaciones silentes para preservar la estructura de las inmunoglobulinas. A pesar de la relevancia biológica de estos datos, todavía no se comprenden del todo y sólo indican el origen centrogerminal del linfoma primario del sistema nervioso central. Siguen sin conocerse los mecanismos de diseminación del linfoma primario del sistema

nervioso central. Hace poco, en un modelo murino, se inocularon células S49 (variante del linfoma de células T de murino) en el retroperitoneo y se observó migración de dichas células hacia el sistema nervioso central, principalmente al plexo coroides, los nervios craneales y los ganglios basales con patrón de infiltración rostro caudal; después migraron a través de los conductos mielinizados, se extendieron hacia el nervio óptico y llegaron hasta el ojo, donde se diseminaron hacia la cámara vítrea y anterior. Estas células, en la cámara anterior del ojo, son clara indicación de infiltración previa en el cerebro. Con base en esto, se cuenta con un modelo animal del que podrá obtenerse información valiosa, apoyada en técnicas como: inmunohistoquímica in situ, microdissección con captura de láser de las células linfomatosas, análisis de PCR y microarreglos para mejor comprensión de los mecanismos de diseminación linfomatosa en el sistema nervioso central.

En los estudios de genética molecular los linfomas expresan reagrupamientos clonales del gen de las inmunoglobulinas (en el caso de los linfomas B) o del gen del receptor T (en los casos de fenotipo T). Se han descrito pérdidas de material genético que se localizan sobre todo en el cromosoma 6 y se han relacionado con un peor pronóstico y las ganancias más habituales son a nivel 12q. La metilación del promotor del gen del transportador del folato reducido se ha relacionado con resistencia al metotrexato.

5. Fisiopatología

Debido a que en el sistema nervioso no existe tejido linfoide, la patogenia de estos linfomas es objeto de controversia continuada. Hay diversas hipótesis, todas ellas especulativas, ya que existen pocos estudios con hipótesis sólidas. Las células linfomatosas se originarían en cualquier punto del organismo (fuera del SNC), pero se desarrollarían en el cerebro tras haber recibido receptores «*homing*» específicos para los endotelios cerebrales, y una vez situados a este nivel, no podrían ser destruidos por el sistema inmunológico. Existe otra teoría según la cual existiría una lesión inflamatoria previa que condicionaría una reacción policlonal de células linfoideas en el seno de la cual podría surgir un clon neoplásico, tal y como se supone ocurre en otros linfomas.

Un tercer mecanismo apuntado incide en que las células linfomatosas generadas fuera del SNC se erradican sistemáticamente con un sistema inmunitario competente, pero proliferan en el cerebro.

6. Etiología

Desde el punto de vista etiológico podemos encontrarnos dos tipos diferentes de linfomas en el SNC:

1. Linfoma primario: Se usa este término cuando desde el inicio la enfermedad está limitada a cerebro, cerebelo, médula espinal, leptomeninges y/u ojos.
2. Linfoma secundario: Se denomina así cuando un linfoma sistémico se extiende al SNC.

7. Clínica

La forma de presentación no se diferencia de otros procesos expansivos intracraneales, aunque en los linfomas son más frecuentes la presencia de deterioro cognitivo y cefalea, aunque pueden presentar otros síntomas como déficits neurológicos o crisis convulsivas. Hasta un 10-15% de pacientes pueden presentarse con afectación ocular (uveítis o linfoma de vítreo).

En un estudio retrospectivo de 24 pacientes diagnosticados de linfoma primario del sistema nervioso central entre enero de 1990 y diciembre de 2010 realizado por M. Gelabert-González encontró que la forma más frecuente de presentación fue el deterioro cognitivo en 8 pacientes (33,4%), seguida de la cefalea con 6 casos (25%), el déficit motor en 5 (20,8%), y las crisis comiciales en los restantes 5 pacientes (20,8%). Cuatro pacientes sufrían SIDA. De acuerdo con la Escala Karnofsky (KPS) que mide la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias, 14 pacientes se encontraban entre 90-100 en el momento del diagnóstico, 6 tenían entre 80-70, y 4 pacientes se encontraban entre 60-50.

8. Diagnóstico

Uno de los síntomas de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central es el daño de la función cognitiva en forma aguda o subaguda. Las convulsiones son raras (10%), en comparación con otros tumores cerebrales; por lo tanto, se sugiere que el linfoma primario del sistema nervioso central, afecta en particular las estructuras subcorticales. Para el diagnóstico de esta enfermedad, la técnica de imagen de elección es la resonancia magnética nuclear con gadolinio, ya que puede revelar lesiones únicas o múltiples. Las lesiones parenquimatosas multifocales ocurren en 25% de los pacientes inmunocompetentes y en 50% de los inmunocomprometidos. El mejor método diagnóstico es la biopsia por estereotaxia. Son raros los casos en los que el diagnóstico se establece por aspiración vítrea, análisis citológico o por citofluorometría del líquido cefalorraquídeo. Se localiza con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales (31.4%), el cuerpo calloso (15.7%), los ganglios basales y el tálamo (15.7%) y el cerebelo (14.3%). En la enfermedad leptomeníngea, la sensibilidad de la resonancia magnética nuclear es baja y se recomienda realizar estudios del líquido cefalorraquídeo, incluida la determinación de la región variable complementaria tipo III.

9. Estudios de Imagen

Existen tres características fundamentales que van a explicar el comportamiento del LPSNC en las pruebas de imagen:

1. Su hiper celularidad: Una de las consecuencias de este hecho es que en la tomografía computarizada (TC) se observe como iso/hiperdenso. Por la misma razón, en RM, tanto en las secuencias potenciadas en T1 como en T2 la lesión se comporta como iso/hipointensa.
2. La rotura que produce en la barrera hematoencefálica (BHE): Debido a ello, tras la administración de contraste intravenoso (CIV) se va a identificar un moderado/marcado realce de la imagen.
3. Su típica localización superficial y periventricular.

Tomografía Computarizada

Los LPSNC se muestran como tumoraciones únicas o múltiples, redondeadas u ovaladas, bien delimitadas y habitualmente de carácter hiperdenso. Se encuentran rodeadas de una hipodensidad, correspondiente a edema. Tras la administración de contraste, se observa de moderado a marcado realce. Los tumores de localización central tienen, con mayor frecuencia, una captación homogénea y los de localización periférica un realce en anillo, siendo esta forma de captación la más frecuente en los tumores de localización infratentorial. Los pacientes inmunodeprimidos presentan con mayor frecuencia localizaciones múltiples (hasta el 50% de los casos) y, en estos, las lesiones tienen un mayor carácter infiltrativo. En el 75% de los casos se encuentra infiltración meníngea y es importante en estos casos diferenciarlos de los tumores primarios de meninges o de los linfomas de cráneo que posteriormente infiltran las meninges.

Resonancia Magnética

Se manifiestan como lesiones hipointensas en secuencias T1 e isointensas en T2, respecto a la sustancia gris, aunque no es raro que adopten otros tipos de señal. Con la administración de gadolinio realzan de forma importante, delimitando el contraste los márgenes del tumor y separa el núcleo sólido del tejido edematoso adyacente que no se realza.

*RM T2**

Usando este tipo de secuencias podemos determinar productos hemáticos o calcificaciones, hallazgos raros en un linfoma del SNC. Sí es común observarlos en los glioblastomas multiformes.

Difusión / ADC

La restricción de la difusión de las moléculas de agua está muy relacionada con la celularidad de los tejidos, de forma que a mayor celularidad, mayor será la restricción; y por lo tanto, más intensa será la lesión en la imagen. En los linfomas, debido a su

hipercelularidad, existe un aumento de la restricción de difusión y unos valores bajos de ADC.

Los valores de ADC se pueden usar además como un valor predictivo en la evolución clínica del paciente y como marcador de la respuesta terapéutica (se ha comprobado que los pacientes con linfoma cerebral que responden bien al tratamiento y consiguen una mayor supervivencia, presentan en los sucesivos controles una reducción significativa de los valores de ADC).

Con respecto a los gliomas de alto grado y las metástasis, el linfoma presenta un mayor aumento de la restricción de la difusión.

En los estudios de difusión de imagen presentan áreas de restricción en el 90% de los casos en los estudios preoperatorios y aunque esta restricción también puede observarse en otros procesos expansivos como gliomas o metástasis, en los casos de LPSNC es de una manera muy acusada y el coeficiente de difusión aparente es menor. En un reciente estudio de Barajas et al., se indica que el coeficiente de difusión aparente antes del tratamiento podría tener un valor predictivo en este tipo de linfomas.

Perfusión

Se observa tanto en TC como RM perfusión un leve aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV).

Los gliomas presentan un mayor aumento del CBV que los linfomas cerebrales.

Espectroscopía

Mediante esta técnica se puede obtener de forma no invasiva información de las características bioquímicas del tejido cerebral.

En la espectroscopía por RM se identifica una disminución de la concentración de N-acetil-aspartato y una elevación de los niveles de lípidos, colina y el índice colina/creatina.

En los linfomas se han identificado picos altos de lípidos con una alta relación Cho/Cr. Aunque este dato no es muy útil para diferenciarlos de las metástasis o los gliomas de alto grado, pero sí es importante para descartar otras entidades como la toxoplasmosis

o la leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con SIDA (el perfil bioquímico de estas patologías es muy diferente al del linfoma cerebral).

Imagen con Tensor de Difusión (DTI)

Con esta secuencia valoramos la integridad estructural de la sustancia blanca, siendo muy sensible para determinar pequeñas alteraciones en los tractos de las fibras mielínicas.

El valor cuantitativo que se obtiene es la anisotropía fraccional (FA). Este dato, relacionado con la celularidad del tejido, decrece en gran variedad de patología cerebral, incluyendo los tumores cerebrales. Los linfomas cerebrales presentan unos niveles de FA bastante bajos, más que los de los glioblastomas multiformes y las metástasis.

Medicina Nuclear

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) tiene una sensibilidad diagnóstica del 100% independientemente del método empleado y el hallazgo característico es la presencia de lesiones hipermetabólicas. Este hipermetabolismo es importante para hacer el diagnóstico diferencial en pacientes inmunocomprometidos en los que se puede sospechar la existencia de un proceso infeccioso o parasitario, en los cuales se observa un proceso hipometabólico.

Mediante el uso de FDG PET y TI-201 SPECT comprobamos que los linfomas cerebrales son hipermetabólicos. Además, la actividad metabólica de los linfomas es más elevada que los gliomas o las metástasis.

LPSNC en Inmunocompetentes:

Suele aparecer entre la sexta y séptima década de la vida, manifestándose comúnmente como alteración del estado mental y déficits neurológicos focales.

En TC o RM con CIV lo más frecuente es encontrar una masa solitaria con realce homogéneo. También, pero en menor porcentaje (20-40% de los casos) podemos observar lesiones múltiples. Suelen presentar edema vasogénico alrededor, pero de menor cuantía que el que muestran las metástasis o los gliomas. La existencia de

hemorragia o necrosis en la imagen es un hallazgo raro (se debería pensar en un glioma de alto grado como primera posibilidad diagnóstica).

La localización de las lesiones es supratentorial en el 60-80% de los casos, principalmente en lóbulos frontales y en ganglios basales. En fosa posterior son menos frecuentes y en médula espinal es muy raro encontrarlos. Su localización en el cuerpo calloso es de predilección en los pacientes inmunodeprimidos.

En el estudio retrospectivo de M. Gelabert-González la TC fue la técnica de diagnóstico inicial y resonancia magnética (RM) como método complementario. En la TC, 12 casos (50%) tenían características de hipodensidad, 8 (33,3%) eran hiperdensos y 4 (16,7%) isodensos. En 16 casos la captación de contraste era intensa, de ellos 3 de modo periférico (captación en anillo), y en 8 casos la captación era moderada.

En RM, en secuencias T1, 13 casos (54%) se mostraban como hipointensidad, 8 (33,3%) como isointensidad y 3 (12,7%) hiperintensidad moderada en relación con la sustancia gris; en secuencias T2, 21 casos (87,5%) se presentaban como hiperintensidad y en los 3 restantes (12,5%) la señal era heterogénea. En todos los casos la captación de gadolinio era entre moderada e intensa.

Con respecto a la localización, se identificó 33 lesiones intracraneales; 18 pacientes (75%) presentaban lesión única y 6 (25%) entre 2-4 lesiones. El hemisferio más afectado fue el derecho, donde se localizaban 16 tumores (48,6%), en el izquierdo se identificaron 12 (36,3%) y las 5 restantes (15,1%) estaban ubicadas en: cuerpo calloso (3 casos), hemisferio cerebeloso (un caso) y ventrículos laterales (una lesión). Los 4 pacientes con SIDA presentaban lesión única (2 lóbulos, una hemisferio cerebelosa y una en ganglios basales).

	Linfoma Cerebral Primario
Afectación primaria del SNC	Parénquima cerebral (casi 100%)
Localización típica	Región cerebral superficial y periventricular
TC	Lesiones iso/hipodensas con marcado realce con contraste.
RM	T1: hipo/isointensas con moderado realce. T2: iso/hiperintensas, a veces hipointensas en la sustancia gris
Patrón de realce	Inmunocompetentes: homogéneo (90%) y en anillo (0-13%). Inmunodeprimidos: irregular y en anillo (75%).

LPSNC en Inmunodeprimidos:

La edad media de aparición depende de la enfermedad que ocasione la inmunodeficiencia (en los pacientes con SIDA es de 39 años, en los receptores de trasplantes es de 37 años y en la inmunodeficiencia hereditaria es de 10 años).

Lo característico en las pruebas de imagen es que las lesiones sean multifocales y con un realce irregular y periférico, debido a la frecuente aparición de regiones necróticas. El realce en anillo se da en el 75% de los casos. Las hemorragias espontáneas son una característica más común en pacientes inmunodeprimidos que en inmunocompetentes.

Su localización más frecuente es en ganglios basales y cuerpo calloso. Cuando se afecta éste último, es típica la formación del llamado "tumor en alas de mariposa" (afectación de ambos hemisferios). El diagnóstico diferencial en este caso hay que hacerlo con el glioblastoma multiforme y la gliomatosis cerebri.

LPSNC en VIH

El LPSNC ha presentado un incremento en su incidencia, debido a los pacientes con SIDA. El 50% de los LPSNC se produce en estos pacientes, comprometiendo entre el 2 y 5% de los pacientes con SIDA. La mayoría corresponde a linfomas de tipo no

Hodgkin, que se presentan como masas intra-axiales a diferencia del linfoma metastásico, que compromete fundamentalmente las leptomeninges. Afecta predominantemente la región supratentorial, pudiendo manifestarse como masas únicas o múltiples. En estudio imagenológico se observan lesiones focales, clásicamente hiperdensas en TC debido a la alta relación núcleo/citoplasma de las células malignas, lesiones que afectan preferentemente las regiones periventriculares. En la RM corresponden a lesiones iso o hipointensas en secuencias T2. Tras la administración de medio de contraste, se observa un realce intenso y homogéneo. Lamentablemente, en los pacientes VIH la presentación puede ser atípica, con áreas hemorrágicas y necróticas que varían la apariencia de la lesión. La espectroscopía tampoco permite diferenciar estas lesiones de la toxoplasmosis cerebral; sin embargo, se pueden dar algunas pautas que permiten diferenciar estas dos lesiones.

Comparación entre la Toxoplasmosis cerebral y el LPSNC (Modificado de Sibtain y col).

	Toxoplasmosis	Linfoma
Tamaño de las lesiones	< 4 cm	> 4 cm
Número de lesiones	Múltiples	Solitarias / escasas
Distribución	Ganglios basales, interfase gris / blanca	Periventricular
Hemorragia	+	+ / -
Edema	+++	+
Realce	En anillo, de paredes delgadas	Anillo de espesor irregular, heterogéneo
Efecto de masa	+++	+
Cuerpo caloso	Raramente involucrado	Involucrado

Toxoplasmosis y Linfoma

Si bien las lesiones de la toxoplasmosis suelen realzar con el medio de contraste, a veces este realce es muy sutil o está ausente en pacientes con una severa depresión de su inmunidad. Del mismo modo se han descrito presentaciones de linfoma sin realce y un punto importante a considerar es el uso de corticoides, que pueden determinar

ausencia de realce de las lesiones al reponer la integridad de la barrera hematoencefálica.

10. Diagnóstico Diferencial

Principales patologías con las que podemos diferenciar el linfoma del SNC.

	Características	RM Difusión	RM Perfusión	Espectroscopía	DTI	MN
Glioblastoma	Mayor edema periférico. Calcificaciones y hemorragia.	<restricción de la difusión	>rCBV	-	> valores de FA	<Hipermatabólico
Metástasis	Múltiples lesiones comunes. Mayor edema periférico	<restricción de la difusión	-	-	> valores de FA	<Hipermatabólico
Absceso	Realce periférico con necrosis central. Reborde hipointenso en T2.	Típico aumento de la restricción	-	Aminoácidos elevados en la cavidad quística	-	-
Toxoplasmosis Adquirida	Típico realce en anillo. No existe extensión subependimaria.	-	-	Útil para el diagnóstico diferencial.	-	Hipometabólico en inmunodeprimidos
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	Infección viral típica en inmunodeprimidos (SIDA). No realce. No efecto masa.	-	-	Útil para el diagnóstico diferencial.	-	-

11. Descripción Anatomopatológica

Macroscópicamente son tumores parecidos a los gliomas de alto grado y presentan, como ellos, zonas infiltrativas y áreas de necrosis. Pueden asentar tanto en la sustancia gris como en la blanca, y en más del 80% de los casos se sitúan en la región supratentorial, en la sustancia gris profunda y con tendencia a localizarse en las inmediaciones del sistema ventricular.

Microscópicamente están formados por masas de células linfoides, con gran densidad celular en las partes centrales del tumor, donde llega a desaparecer la estructura del parénquima cerebral. Las células se disponen alrededor de los vasos, ocupando y ensanchando los espacios de Virchow-Robin, donde separan las fibras de reticulina e inducen la formación de nuevas fibras. Aunque se trata de masas bien delimitadas, no es raro encontrar invasión tumoral más allá de los márgenes macroscópicos del tumor. Según Isaacson y Norton el 75-90% son linfomas difusos de célula grande B (centroblásticos y, sobre todo, inmunoblásticos), un 5% linfomas tipo Burkitt y un 10-25% son linfomas de bajo grado, sobre todo linfomas linfoplasmocitoides y en menor frecuencia linfomas centrofoliculares difusos.

Patogénicamente, se describen 4 patrones:

- a) Nódulos solitarios (56%) o múltiples de localización intracraneal (26%), que es la forma más frecuente.
- b) Afectación meníngea difusa o lesiones periventriculares con infiltración del espacio subaracnoideo en el 20-50% de los casos o ependimaria.
- c) Depósitos vítreos o uveales (15%).
- d) Masas espinales de localización intradural. Se trata de una forma extremadamente rara y representa menos del 1% de todos los LPSNC.

12. Descripción Inmunofenotípica

Desde el punto de vista inmunofenotípico, la mayoría expresan antígenos pan B (CD20 y CD79a), con expresión monoclonal de inmunoglobulina de superficie, sobre todo IgM. Los LPSNC asociados a inmunosupresión suelen expresar proteínas de latencia de membrana o antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no inmunodeprimidos. En los linfomas de células T encontramos positividad para CD45RO, y CD3.

En algunos estudios la sobreexpresión Bcl-6 es variable y tiende a asociarse con mejor pronóstico. Por su parte, la expresión P57 y C-myc comporta peor pronóstico.

En el estudio retrospectivo de M. Gelabert-González, el estudio anatomopatológico evidenció que 22 linfomas eran subtipo B, uno de células T y uno correspondió a linfoma anaplásico de células grandes.

13. Estudios Complementarios

Tras el diagnóstico del tumor es imprescindible la realización de estudio de extensión; la afectación de diferentes áreas del SNC como ojos, meninges o nervios craneales no implica un estadio más avanzado ni un peor pronóstico.

Se calcula que entre el 4-12% de los linfomas considerados inicialmente primarios del SNC van a tener afectación sistémica.

En el estudio retrospectivo de M. Gelabert-González, tras el diagnóstico histológico, en 18 pacientes se realizó punción lumbar para analítica bioquímica y citológica del líquido cefalorraquídeo (LCR) (los restantes 6 pacientes fueron tratados oncológicamente en otros hospitales). En 5 casos se encontraron alteraciones en la proteinorraquia con cifras que oscilaron entre 60-145 mg/dL, en 3 de estos casos existía celularidad aumentada (12-44 células). En 5 de 19 casos (26%) se demostró la presencia de células malignas. La citología del LCR aparece como prueba de extensión en todos los protocolos; sin embargo, en esta serie solo fue positiva en el 27,7% de los pacientes; la afectación meníngea incrementa los índices de positividad en los resultados. La

analítica del LCR es importante no solo para orientar el diagnóstico sino también porque tiene connotaciones terapéuticas.

La presencia intratecal de células tumorales justifica el empleo de terapia intratecal. Si no se ha realizado previamente, es fundamental la RM de todo el neuroeje. El rastreo con PET podría sustituir a la práctica del TC torácica y abdominal y la biopsia de medula ósea, al demostrarse más sensible para detectar pequeños focos de linfoma sistémico. Aunque se han descrito algunos casos de remisión espontánea de un LPSNC sin terapia esteroidea previa, se trata de una situación excepcional que, en nuestra opinión, no debe retrasar el inicio de la terapéutica.

14. Estadificación y Pronóstico

Al momento del diagnóstico, 75% de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central manifiestan lesiones solitarias; sin embargo, la afección leptomeníngea puede ocurrir en 25 al 41% de los casos y la afectación ocular hasta en 20% de los enfermos. El daño ocular se distingue por infiltración de la coroides, la retina o del líquido vítreo. La evaluación del paciente con linfoma primario del sistema nervioso central consiste en: resonancia magnética nuclear, examen oftalmológico y análisis citopatológico del líquido cefalorraquídeo. La mayoría de los pacientes con dicho linfoma no revelan enfermedad fuera del sistema nervioso central en los estudios tomográficos, gammagráficos con galio y biopsias de hueso bilateral. Estos estudios y los procedimientos diagnósticos de extensión sólo deben realizarse si se tienen signos que sugieran enfermedad extraneural. Los estudios prospectivos que analizan los marcadores pronósticos en el linfoma primario del sistema nervioso central han demostrado que los jóvenes con mejor desempeño físico tienen mayor supervivencia. En un estudio retrospectivo de 226 pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central se identificaron proteínas como marcadores pronósticos independientes. Es importante la identificación de factores pronósticos en el linfoma primario del sistema nervioso central para la estratificación de los pacientes con alto riesgo, pues contribuye a la elección de la estrategia terapéutica. En varias investigaciones retrospectivas se ha

validado el “índice pronóstico internacional” como determinante pronóstico para esta enfermedad. Sin embargo, su utilización no distingue los grupos de riesgo bajo e intermedio. Existe relación importante entre la supervivencia, profundidad de las estructuras cerebrales afectadas y concentraciones elevadas de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. En un estudio de 378 pacientes, el índice pronóstico predijo, de manera independiente, la respuesta y supervivencia con base en la edad (≤ 60 vs >60 años), desempeño físico (ECOG 0 a 1 vs 2 a 4), proteínas en el líquido cefalorraquídeo (normal vs elevada), lipoproteínas de alta densidad (normal vs elevada) y localización tumoral en las regiones profundas (periventricular, ganglios basales, cuerpo calloso, tallo, o cerebelo; positivo vs negativo). Esta escala pronóstica permitió identificar tres diferentes grupos de riesgo: 1 (0 a 1 factores), 2 (2 a 3 factores) y 3 (4 a 5 factores); el número de factores adversos se correlacionó significativamente con la supervivencia global a dos años con $80 \pm 8\%$, $48 \pm 7\%$ y $15 \pm 7\%$ ($p=0.00001$), respectivamente. La relevancia clínica de estos factores pronósticos requiere validarse en otros estudios. Hasta hoy, permanecen en investigación las pruebas histopatológicas, biológicas y marcadores moleculares con valor pronóstico.

En el estudio retrospectivo de M. Gelabert-González, en cuanto al pronóstico, su experiencia fue que el estado clínico preoperatorio constituyó el factor más importante, llegando los pacientes con un Karnofsky ≥ 80 a tener una supervivencia hasta 3 veces superior a aquellos con una puntuación inferior.

15. Tratamiento

El tratamiento oncológico se basa en la corticoterapia, quimioterapia y radioterapia, ya que muestran una especial sensibilidad a estas terapias. El pronóstico de los LPSNC es mucho peor que el de los linfomas sistémicos. La supervivencia media sin tratamiento es de 2-4 meses tras el diagnóstico. Con radioterapia, la supervivencia es de 10 meses y con la adición de quimioterapia y metotrexato intratecal se consiguen tasas de respuesta inicial del 85% y las recurrencias suelen aparecer entre los 15 y 45 meses del tratamiento. ^{1,2,4,5,6,7,8,9,10,11}

16. Técnicas Avanzadas en el Diagnóstico de Linfoma Primario del SNC

- A. Espectroscopía
- B. Difusión / ADC
- C. Perfusión

A. Espectroscopía por Resonancia Magnética

La Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear del Hidrógeno (ERMNH) es un método de análisis bioquímico incruento, que se basa en el fenómeno físico de la RMN, descubierto por Purcell y Bloch. El nombre, se define con tanta precisión porque, en el momento actual es posible realizar análisis espectroscópicos con la señal de resonancia magnética proveniente de otros núcleos atómicos distintos a los del Hidrógeno, pero los resultados son poco satisfactorios.

La ERM es una técnica que básicamente realiza un análisis no invasivo del metabolismo del tejido a estudiar, determinando las concentraciones relativas de sus metabolitos y las interacciones producidas entre ellos. De esta manera, a la información morfológica que aporta la RM se suma la información bioquímica que brinda la ERM.

Si bien el "gold standard" para establecer el diagnóstico definitivo de una lesión cerebral sigue siendo la biopsia, la ERM ayudaría en determinados casos a evitar biopsias innecesarias (en procesos no tumorales o en tumores no accesibles) y, en otros, a dirigir la biopsia a la zona de mayor anaplasia.

Los resultados de una ERMNH "in vivo" no se plasman en imágenes, como cualquier exploración de RM, sino en un sistema de coordenadas rectangulares, donde se representan como una gráfica de picos o espectros, denominado Espectrograma.

En éste aparecen numerados ordenadamente, de derecha a izquierda, los espectros de resonancia característicos de los elementos químicos que forman parte de algunos metabolitos existentes en el tejido biológico que se ha analizado. Actualmente hay dos procedimientos distintos para realizar un análisis espectroscópico: el de Vóxel Único (Single Voxel) y el de Vóxel Múltiple (Multi Voxel). El más utilizado es el primero que, a

su vez, tiene dos programas de "software" distintos para realizar exploraciones de ERMH encefálicas. Se conocen con las siglas (Proton Brain Examination) PROBE-STEAM y PROBE-PRESS. Los espectrogramas obtenidos con ambos métodos son ligeramente distintos en la morfología de los espectros, pero los resultados son casi idénticos.

La concentración de un metabolito detectado en la muestra de tejido analizada mediante una espectroscopia "in vivo" se representa por un pico o espectro. Todos los espectros aparecen colocados en la gráfica del espectrograma con un número de orden invariable. Como punto cero se toma de referencia el espectro del Tetra-metil-silano (TMS) que nunca aparece en la espectroscopia "in vivo" porque es una sustancia que no se encuentra en el cuerpo humano.

Se analizan los picos de los metabolitos, N-Acetil Aspartato (NAA) a 2.0 ppm (Partes por Millón), Colina (Cho) a 3.2 ppm, Creatina (Cr) a 3.0 ppm, Lípidos (Líp) entre 0,9 y 1,3 ppm, Lactato (Lac) a 1.3 ppm y las relaciones entre sí. Para el análisis de los espectros se toma en cuenta el pico máximo de cada metabolito en estudio y en base a ello se calculan las relaciones entre sí, tomando la Cr como referencia.

1) (NAA) N-ACETIL ASPARTATO (2.02, 2.50 ppm): Regula la síntesis de los lípidos y de las proteínas. Es un marcador bioquímico que se encuentra en las neuronas del Sistema Nervioso Central, incluyendo también los axones, pero no se detecta en las células gliales. Por tanto, sus valores pueden estar disminuidos en todas aquellas situaciones patológicas en las que hay destrucción parenquimatosa, difusa o focal como: infartos, encefalitis, abscesos, enfermedades degenerativas encefálicas y en las neoplasias primarias o secundarias de cualquier tipo. El pico de este metabolito siempre se localiza en el puesto número 2 del espectrograma.

2) (Cr) CREATINA (3.03, 3.93 ppm): Nombre con el que se conoce al ácido metilguanidinacético. Se encuentra en gran cantidad en las células musculares y nerviosas en forma de ácido creatinfosfórico. Circula en la sangre como transportador de energía. Atraviesa las membranas celulares y en el citoplasma reacciona con grupos fosfatos de alta energía provenientes del ATP mitocondrial y se transforma en

fosfocreatina. Por tanto, actúa como los acumuladores eléctricos, almacenando energía en los momentos en que desciende el consumo celular y liberándola cuando aumenta. Los valores de este metabolito son muy estables. Por eso se utiliza como referencia para calcular los índices de los demás NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/ml. Está disminuido en el tejido encefálico de los niños y aumenta de forma fisiológica con la edad. También puede aparecer elevado en el edema vasogénico de origen tumoral.

3) (Cho) COLINA (3.20, 3.52 ppm): Es una base orgánica presente en numerosos tejidos. Su derivado acetílico, la acetilcolina es un neurotransmisor de las terminaciones nerviosas del sistema nervioso parasimpático. También forma parte de las lipoproteínas (fosfatidilcolina) de las membranas celulares. Ésta es la porción que más interesa en espectroscopia del Hidrógeno, porque es un indicador indirecto del número de células existentes en los tejidos del vóxel analizado. El espectro de colina refleja la concentración de los dos compuestos (Acetilcolina y Fosfatidilcolina).

La concentración de colina suele aumentar en los tumores malignos pero permanecen normales en el edema circundante. Los trastornos no neoplásicos como las enfermedades desmielinizantes, las encefalitis agudas, algunos focos de gliosis cicatricial la enfermedad de Alzheimer, la encefalopatía multifocal progresiva o los estados depresivos también presentan, a veces, unos valores elevados de Colina. Es un indicador de aumento del número de células pero no necesariamente indica que dicho aumento tenga un carácter tumoral. Las neoplasias de bajo grado pueden mostrar unos espectros de colina completamente normales y sin embargo algunas infecciones como las encefalitis focales se manifiestan por espectros elevados de Colina como consecuencia del aumento de macrófagos y otras células de la sangre que se acumulan alrededor de los procesos infecciosos.

4) (ml) MIO-INOSITOL (3.55 ppm): Es un alcohol cíclico muy parecido estructuralmente a las moléculas de glucosa. Se encuentra en la sangre, en concentraciones elevadas y traspasa fácilmente la membrana bicapa de las células del SNC. Se considera como un indicador de proliferación de las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y microglia). Este metabolito aumenta cuando se produce degradación de las vainas de

mielina o en la enfermedad de Alzheimer. También puede estar aumentado en los gliomas de bajo grado.

5) (Lac) LACTATO (1.35 ppm): Otro metabolito utilizado por muchos autores para la gradación de tumores es el lactato, siendo su presencia indicadora de alto grado tumoral, ya que se supone que el incremento de la actividad metabólica tumoral desplazaría el metabolismo celular hacia la vía anaerobia provocando acumulación de este metabolito.

En condiciones normales no se detecta en el parénquima cerebral. Su presencia indica que la respiración oxidativa normal está alterada y que los carbohidratos están siendo catabolizados por la vía anaerobia. Esta situación se da en lesiones altamente celulares y metabólicas que han crecido por encima de lo que su aporte vascular les permite. Las situaciones de hipoxia originan, de manera prácticamente instantánea, incremento de lactato por activación de la vía anaerobia de degradación de la glucosa. También se encuentra en lesiones quísticas o necróticas.

6) (Lip) LÍPIDOS (0.9, 1.3 ppm): Se han relacionado con áreas de necrosis, por lo que se encontrarían presentes en los tumores de alto grado (GBM, MTS, Linfoma), en las necrosis no tumorales y en las patologías infecciosas. Su identificación en el espectro se proponen como criterio de malignidad, sobre todo si aparecen en espectros registrados con un TE largo.

Puntos a tener en cuenta en la ERM:

a) Los tumores cerebrales pueden ser muy heterogéneos y contener diferentes tipos de tejido: células tumorales viables, áreas de necrosis, áreas quísticas, tejido normal, tejido infiltrado. Cada compartimento aporta una información distinta, que terminará condicionando el diagnóstico según el posicionamiento del vóxel.

b) Células de diferente grado tumoral pueden convivir en un mismo tumor; por lo tanto, un vóxel de determinado tamaño dará el espectro promedio de ese volumen.

Pueden haber espectros artefactados ya sea por movimientos del paciente o por encontrarse material ferromagnético postquirúrgico próximo a la zona de exploración, lo que hace muy inhomogénea el área a explorar, o por mala calibración del equipo durante la adquisición, tal vez debido a inhomogeneidad de la zona a explorar. Esto generalmente ocurre en regiones cerebrales próximas a la base del cráneo, correspondiendo a limitaciones.

En el caso de los Linfomas, la ERM muestra una marcada elevación de colina y una significativa reducción de creatina y NAA. Algunos estudios refieren también una marcada elevación de lípidos, pero éste no es un hecho prevalente.^{12,13}

B. Difusión / ADC

La Difusión es un método que evalúa la difusión del agua en el espacio extracelular entre las células intactas que constituyen la barrera al movimiento libre del agua. La difusión en los tumores da información sobre la arquitectura de la célula tumoral y el ADC (coeficiente de difusión aparente) es considerado como marcador de celularidad tumoral. Valores bajos de ADC se han reportado en tumores malignos como gliomas de alto grado debido a su alta tasa de celularidad y en los tumores con altos índices núcleo/citoplasma como los linfomas y meduloblastomas.

Las secuencias de difusión tienen un coeficiente b_0 y b_{1000} , y un mapa de ADC. La difusión se interpreta como positiva (también denominada restricción de la difusión) cuando muestra mayor señal en las imágenes con coeficiente b_{1000} , en comparación con el parénquima encefálico contralateral sano, y se corresponde a baja señal en el mapa de ADC. Si en este último no se manifiesta caída de señal, la difusión se considera negativa.

Las técnicas funcionales, específicamente la difusión y la espectroscopia, resultan de gran utilidad en los linfomas. 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.

En un estudio realizado por M. Migliaro y C. Besada del Hospital Italiano de Buenos Aires publicado en el 2014, reporta que todos los pacientes con linfoma (7) tuvieron restricción a la difusión, aunque no es una característica privativa de los linfomas. Los linfomas y meduloblastomas presentaron características muy similares. Se manifestaron como lesiones sólidas con restricción de la difusión (ambos son hipercelulares), por lo que la difusión no ayudó en el diagnóstico diferencial.¹⁴

C. Perfusión

Es un método que proporciona información de la fisiología cerebral a un nivel capilar (microvascular). Dentro de las técnicas de perfusión, la imagen de susceptibilidad dinámica por resonancia magnética contrastada es la más usada. Proporciona mapas de volumen sanguíneo cerebral (CBV) y medidas no invasivas de volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV). Aparte de los mapas de CBV, el resultado de una curva de perfusión proporciona datos sobre la dinámica del primer paso del material de contraste a través de la microvasculatura. Se ha reportado que el análisis de las curvas de perfusión ha sido más importante en la evaluación de los tumores cerebrales, incluso más que el análisis de los mapas de CBV.

En un estudio realizado por M. Neska-Matuszewska, presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Radiología en 2016, estudiaron los patrones de difusión y perfusión en 12 pacientes con diagnóstico histológico de linfoma primario (10/12) y secundario (2/12) del sistema nervioso central. Todos fueron linfomas difusos de células B. De los linfomas primarios, 8 de los 10 se presentaron en inmunocompetentes y 2 en inmunocomprometidos. Los linfomas secundarios fueron por metástasis de un linfoma nodular sistémico o linfoma orbitario extranodular.

Con respecto al análisis de difusión, ellos midieron los valores de ADC para todo el tumor (ADC_c) y para el ADC mínimo (ADC_{min}), que representa el nivel más bajo de

este parámetro. En el caso del análisis de la perfusión, se basó en la evaluación del parámetro CBV en los mapas de CBV y de los valores de Pico máximo (PH) y Porcentaje de recuperación de la señal (PSR) derivados de las curvas de perfusión. Midieron los parámetros de perfusión para todo el centro del tumor y para los valores máximos. Los valores promedios de todo el tumor se obtuvieron manualmente de la lesión completa en cada corte y calculando aritméticamente las medianas de los valores. Los valores máximos se obtuvieron colocando ROIs pequeños en varios puntos de cada corte. El valor mayor de todos los ROIs se escogió como el valor máximo tumoral.

Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes:

Todos los linfomas (primarios y secundarios) del sistema nervioso central mostraron apariencias variables en T1 y T2, desde hipointensos a hiperintensos. La mayoría fue isointenso o hipointenso a la sustancia blanca en T2 con diferentes grados de edema perilesional.

Todos los pacientes inmunocompetentes mostraron lesiones con realce intenso homogéneo mientras que los pacientes inmunocomprometidos, mostraron realce en anillo homogéneo y heterogéneo.

En ambos grupos (linfoma primario y secundario) había pacientes con lesiones únicas y múltiples. La localización de la lesión fue variable. Todos los linfomas primarios se localizaron intra-axial (dentro del parénquima cerebral), mientras que los linfomas secundarios fueron intra-axial (ganglios basales) o extra-axial (tallo hipofisario).

Basados en la evaluación estándar de RM con contraste, muchos linfomas simulaban otras patologías cerebrales como meningioma, metástasis, glioma de alto grado, incluso aneurismas.

Resultados en Difusión:

Todos los linfomas mostraron valores bajos en los parámetros de difusión ($ADC_c = 0.70 \times 10^{-3}$, $ADC_{min} = 0.54 \times 10^{-3}$), que fue menor comparado con la apariencia normal de la sustancia blanca ($rADC_c = 0.92$ y $rADC_{min} = 0.71$). El análisis independiente mostró 5 tumores de 16 que revelaron valores de ADC_c similar o ligeramente más alto

comparado con la sustancia blanca normal pero cuando se analizó el ADCmin solamente 1 lesión reveló valores similares a la sustancia blanca normal, en todos los demás casos el ADCmin fue más bajo que la sustancia blanca normal, lo que significa restricción a la difusión.

No hubo diferencias estadísticamente significativas de los valores de ADC entre linfomas primarios ($ADC_c = 0.70 \times 10^{-3}$, $ADC_{min} = 0.54 \times 10^{-3}$, $rADC_c = 0.92$ y $rADC_{min} = 0.71$) y los linfomas secundarios ($ADC_c = 0.70 \times 10^{-3}$, $ADC_{min} = 0.55 \times 10^{-3}$, $rADC_c = 0.92$ y $rADC_{min} = 0.73$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre linfomas primarios en inmunocompetentes e inmunodeficientes en términos de ADC_c , ADC_{min} y $rADC_c$ ($ADC_c = 0.70 \times 10^{-3}$, $ADC_{min} = 0.55 \times 10^{-3}$, $rADC_c = 0.93$, $rADC_{min} = 0.74$ y $ADC_c = 0.70 \times 10^{-3}$, $ADC_{min} = 0.47 \times 10^{-3}$, $rADC_c = 0.87$, $rADC_{min} = 0.60$, respectivamente). Comparando con los pacientes inmunocompetentes, los pacientes inmunodeficientes mostraron significativamente niveles más bajos de $rADC_{min}$ ($p = 0.04$).

Resultados en Perfusión:

Todos los linfomas mostraron valores promedios bajos de $rCBV_c$, $rCBV_{max}$, rPH_c , rPH_{max} y valores altos de $rPSR_c$ y $rPSR_{max}$ indicando overshooting en la curva de perfusión por arriba del nivel de la línea de base.

Los linfomas primarios mostraron significativamente valores más bajos ($p = 0.02$) de $rCBV_c$ (promedio 0.71, rango 0.31 – 1.41) comparados con los linfomas secundarios (promedio 1.38, rango 1.06 – 1.69). Los valores de $rCBV_{max}$ en los linfomas secundarios fueron ligeramente más altos comparados con los primarios, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.08$). Los valores de $rCBV_{max}$ en los linfomas primarios estuvieron en un rango entre 0.44 y 2.17, mientras en los linfomas secundarios el rango fue entre 1.66 y 2.22. No hubo diferencias significativas en los valores de los parámetros de perfusión derivados de las curvas de perfusión entre los linfomas primarios y secundarios del sistema nervioso central.

Comparando pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos con LPSNC, no se encontraron diferencias en los valores de todos los parámetros de perfusión entre estos dos grupos.

En todos los grupos (linfomas primarios, secundarios, inmunocompetentes e inmunodeprimidos) se observó valores bajos de los índices de rCBV (rCBVc y rCBVmax). 78.6% de todos los valores de rCBVmax fueron menores de 1.75, el valor más bajo fue 0.44. Este hallazgo es acorde con la literatura. A pesar de la naturaleza maligna de los linfomas, ellos presentan valores bajos de perfusión, similar a los astrocitomas de bajo grado. Los altos valores de perfusión por arriba de 1.75 son típicos de astrocitomas de alto grado, metástasis o meningiomas.

En las curvas de perfusión se observó en la mayoría de los casos bajos valores de rPH y altos valores de rPSR. Altos valores de rPSRmax es consistente con overshooting en linfomas, que se observó en el 100% de los casos. Mangla et al, reportó que el índice de rPSR tiene la mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar linfomas de glioblastomas y metástasis. Hay reportes de reducción significativa del PSR en metástasis y glioblastomas comparado con linfomas y las curvas de perfusión en estos tumores no sobrepasan la línea basal.¹⁵

En el estudio realizado por Mangla et al, encontraron que el PSR promedio en los linfomas fue alto (113.15 ± 41.59), intermedio en glioblastomas (78.22 ± 14.27) y bajo en metástasis (53.46 ± 12.87) con un valor de $P < 0.000$. Concluyeron que este parámetro ayuda en indifferenciar lesiones malignas intracerebrales como glioblastoma, metástasis y linfoma. El PSRmax fue de mucha ayuda para diferenciar el linfoma del glioblastoma y metástasis con un corte óptimo de 1.14, que demostró 82% y 93% de sensibilidad y especificidad, respectivamente. El PSRmin ayudó en diferenciar metástasis de glioblastoma y linfoma, con un corte óptimo de < 0.51 , que demostró 86% y 89% de sensibilidad. El PSRmax de $> 136\%$ y PSRmin de $< 40\%$ fue 100% específico para el diagnóstico de linfoma y metástasis respectivamente.

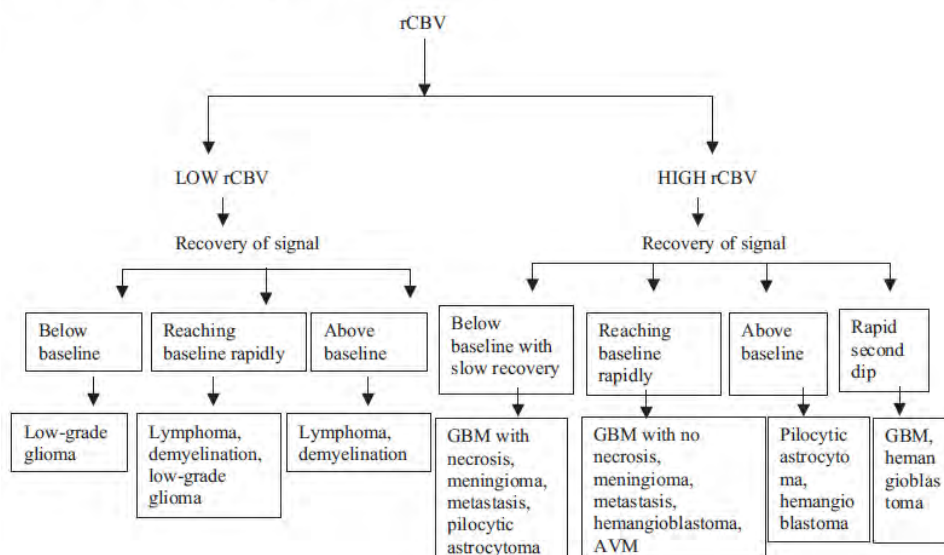
El alto PSRmax (overshoot de la línea de base) fue muy sugestivo de linfoma, y un PSR promedio bajo parece ser indicativo de metástasis. Los resultados de este estudio también muestran que el PSR es un parámetro robusto, que puede ayudar a diferenciar lesiones malignas intracerebrales como glioblastoma, metástasis y linfoma, y puede ayudar en el manejo de estos tumores malignos cerebrales.

Los linfomas tienen hallazgos histopatológicos característicos con patrones de crecimiento angiocéntrico. Las células tumorales de los linfomas forman múltiples capas gruesas alrededor de los vasos y también están asociados con un ensanchamiento del espacio perivascular. La neovascularización no es un hallazgo prominente, aunque son muy frecuentes las anomalías vasculares como la invasión tumoral de las células endoteliales e incluso hacia el lumen de los vasos.

En un estudio de Hartmann et al, se atribuyó que el aumento de la permeabilidad y el realce con el contraste de los linfomas es debido a disrupción endotelial.¹⁶

En otro estudio realizado por S. Chinchure et al, también concluyeron que la perfusión de los linfomas es baja y analizaron las diferencias con respecto al glioblastoma, metástasis, gliomas de bajo grado, meningioma y hemangioblastoma. Aunque no evaluaron cuantitativamente, ellos consideraron rCBV alto cuando fuera 1.5 - 1.8 veces mayor que la sustancia blanca contralateral y encontraron resultados similares a los descritos en los estudios previamente. El siguiente organigrama ejemplifica las conclusiones del estudio.¹⁷

Appendix A. Intracranial mass lesion evaluation on mean perfusion curve



V. DISEÑO METODOLÓGICO

Área de estudio

Pacientes que acudieron a consulta médica o fueron referidos de otras unidades de salud al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía —Mnuel Velasco Suárez”.

Tipo y características del estudio

Descriptivo, observacional, retrospectivo, de corte transversal.

Nombre Común

Estudio de prevalencia de linfomas primarios del sistema nervioso central diagnosticados por neuropatología.

Universo

Total de pacientes diagnosticados con linfoma primario del sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía —Mnuel Velasco Suárez”, de cualquier edad, ambos sexos, que tuvieran expediente médico, diagnóstico histopatológico y resonancia magnética cerebral contrastada entre el período de enero 2015 y julio 2017.

Muestra

Del total de 30 pacientes diagnosticados histológicamente con linfoma primario del sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía —Mnuel Velasco Suárez” en el período de tiempo estipulado; la muestra del estudio fue de 18 pacientes, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación (12 de 30 pacientes no contaban con resonancia magnética cerebral contrastada pretratamiento en el sistema PACS).

Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier edad, ambos sexos, que tuvieran expediente médico, con diagnóstico histopatológico de linfoma primario del sistema nervioso central y que contaran con resonancia magnética cerebral contrastada entre el período de enero 2015 y julio 2017.

Criterios de exclusión

Pacientes que no tuvieran expediente médico ni diagnóstico histopatológico y que no contaran con resonancia magnética cerebral contrastada pretratamiento.

Consideraciones éticas

Al ser un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y de corte transversal con énfasis en caracterizar y analizar las imágenes radiológicas del linfoma primario del sistema nervioso central, no fue necesario contactar a ningún paciente, únicamente se realizó la recolección de la información del expediente clínico y la valoración de las imágenes radiológicas. Los datos recolectados de los pacientes serán resguardados por la autora de esta investigación bajo el régimen ético que conlleva toda investigación científica.

Métodos e instrumentos de recolección de datos

Inicialmente para la captación de los pacientes con diagnóstico histológico de linfoma primario del sistema nervioso central se revisaron las libretas de reporte histopatológico desde enero 2015 hasta julio 2017, en el Servicio de Neuropatología bajo la autorización del Jefe de servicio, previamente expuesto el tema de investigación a desarrollar. Se anotó nombre del paciente y número de expediente o registro.

Posteriormente, se revisó si dichos pacientes contaban con resonancia magnética cerebral contrastada en el sistema RIS/PACs en el Departamento de Neuroimagen. De los pacientes que tenían imágenes en el sistema, se solicitó los expedientes médicos en el Departamento de Archivo Clínico del Instituto, previa solicitud formal de los mismos. Se procedió a recolectar la información clínica y de laboratorio pertinente en base a los objetivos del estudio. Posteriormente se anotaron los hallazgos radiológicos

y se procesaron las secuencias de difusión y perfusión de los estudios de resonancia magnética que fueran requeridos. La información obtenida fue ingresada a base de datos utilizando el programa ACCESS para la captura de datos y el análisis de la información fue realizado con el programa EpiInfo v.7.2.2.6 de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC).

Plan de tabulación y Análisis

La información obtenida de los expedientes clínicos y de los estudios de imagen, fue ingresada a base de datos para la realización del análisis de distribución de frecuencias, comparando porcentuales así como valores absolutos y descritos de manera apropiada para el análisis de las variables cualitativas y cuantitativas de nuestros hallazgos. En la siguiente tabla de —Operacionalización de Variables”, se encuentra descrita la manera básica de recolección y análisis de la información.

Operacionalización de Variables

Variables	Concepto	Indicador	Valor	Escala	Unidad de Medida
Registro	Número de expediente clínico	Número de 6 dígitos	Cantidad	Numeral	_____
Edad	Años de vida	15 a 29 30 a 49 50 a 69 70 y más	Sí / No	Razón	Años
Sexo	Género de especie	Femenino/ Masculino	Sí / No	Nominal	_____
Peso	Fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo	_____	Cantidad	Numeral	kg
Escolaridad	Nivel de estudios académicos alcanzados	Primaria Secundaria Preparatoria (Completa e incompleta)	Sí / No	Nominal	_____
Ocupación	Trabajo que desempeña	_____	_____	Nominal	_____

Localidad	Lugar de residencia	_____	_____	Nominal	_____
Signos vitales	Medidas de las características fisiológicas	Presión arterial Frecuencia cardíaca y respiratoria Temperatura	Cantidad	Numeral	Fracción, Cantidad por minuto, grados Celsius
Diabetes mellitus	Enfermedad crónica ya diagnosticada	_____	Sí / No	Nominal	_____
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica ya diagnosticada	_____	Sí / No	Nominal	_____
Serología	Estudio de los sueros biológicos	VIH 1 y 2 VDRL Antígeno de superficie de hepatitis B Anticuerpos anti hepatitis C Grupo sanguíneo y Factor Rh	Positivo / Negativo Reactivo / No reactivo. A, B, O.	Nominal	_____
Deterioro cognitivo	Pérdida de funciones cognitivas, específicamente en memoria, atención y velocidad de procesamiento de la información	_____	Sí / No	Nominal	_____
Cefalea	Dolor de cabeza	_____	Sí / No	Nominal	_____
Déficit motor	Limitación de las habilidades físicas de una persona	_____	Sí / No	Nominal	_____
Crisis convulsivas	Contracciones musculares que suceden por descargas eléctricas anormales en las neuronas cerebrales	_____	Sí / No	Nominal	_____

Localización tumoral	Sitio de origen del tumor	Intracraneal Extracraneal	Sí / No	Nominal	_____
Ubicación intracraneal	Sitio de origen del tumor	Supratentorial Infratentorial	Sí / No	Nominal	_____
Hemisferio cerebral	Localización del tumor	Derecho Izquierdo Ambos	Sí / No	Nominal	_____
Situación anatómica	Ubicación específica del tumor	Lóbulo frontal Lóbulo temporal Lóbulo parietal Lóbulo occipital Cuerpo calloso Ganglios basales Ventrículos laterales Periventricular Tálamos Hipotálamo Tallo cerebral	Sí / No	Nominal	_____
Hemisferio cerebeloso	Localización del tumor	Derecho Izquierdo Ambos Pedúnculos cerebelosos	Sí / No	Nominal	_____
Sustancia cerebral	Involucro de la sustancia cerebral	Sustancia gris Sustancia blanca Ambas	Sí / No	Nominal	_____
Número de Lesiones	Cantidad de lesiones presentes	Única (monofocal) 2 lesiones 3 ó más lesiones (multifocal)	Cantidad	Numeral	Números arábigos
Tamaño de la lesión	Dimensión tumoral	Eje rostro-caudal Eje dorso-ventral Eje látero-lateral	Cantidad	Numeral	Milímetro
Morfología de la lesión	Forma de la lesión	Redondeada Ovalada Irregular	Sí / No	Nominal	_____
Delimitación de la lesión	Definición de contornos	Bien Mal	Sí / No	Nominal	_____
Edema perilesional	Presencia de edema	Leve Moderado Severo	Sí / No	Nominal	_____
Necrosis intralesional	Muerte de células dentro de la lesión	_____	Sí / No	Nominal	_____

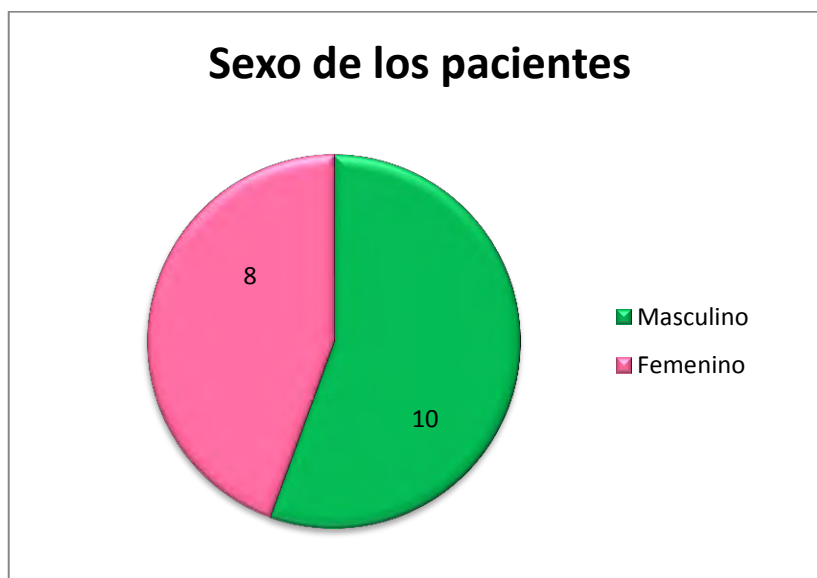
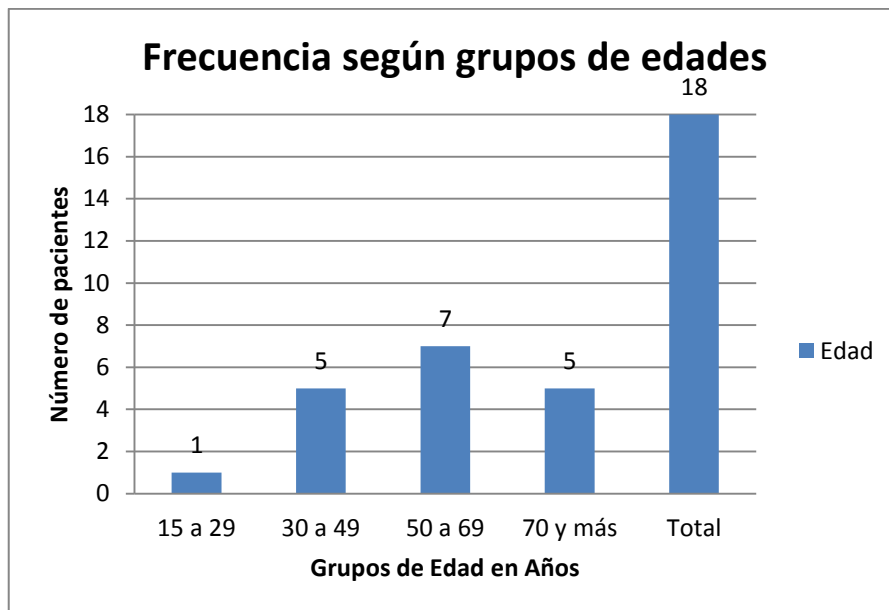
Herniación	Efecto de masa del tumor que desplaza estructuras cerebrales	Subfalcina Uncal Transtentorial ascendente y descendente Amigdalina	Sí / No	Nominal	_____
Infiltración	Diseminación	Menígea Otras estructuras	Sí / No	Nominal	_____
Secuencia T1	Ponderación T1	Hipointenso Hiperintenso Isointenso Heterogéneo	Sí / No	Nominal	_____
Secuencia T2	Ponderación T2	Hipointenso Hiperintenso Isointenso Heterogéneo	Sí / No	Nominal	_____
T1 Contrastado	Ponderación T1 con Gadolinio	Realce leve Realce moderado Realce intenso En anillo Lineal Nodular Ependimario Homogéneo Heterogéneo Reforzamiento meníngeo	Sí / No	Nominal	_____
Difusión	Hiperintensidad	Restricción	Sí / No	Nominal	_____
Valor de ADC	Hipointensidad	Restricción	Cantidad	Numeral	Decimal
Espectroscopía	Determinación de metabolitos	NAA Colina Creatina Lípidos Lactato Índices Colina/Creatina Colina/NAA	Cantidad	Numeral	Decimal
Perfusión	Valoración de la vascularidad tumoral	Hiperperfundido Hipoperfundido Isoperfundido CBV CBF MTT TTP	Sí / No, Cantidad	Nominal y Numeral	Descrip. y Decimal

Reporte Radiológico	Conclusión radiológica del estudio	_____	_____	Nominal	_____
Linfoma en diagnóstico radiológico	Conclusión radiológica del estudio	Linfoma	Sí / No	Nominal	_____
Diagnósticos diferenciales	Enumeración de otras posibles etiologías tumorales	_____	_____	Nominal	_____
PET / CT	Valoración metabólica del tumor	Hipometabólica Hipermetabólica	Sí / No	Nominal	_____
Citología de LCR	Estudio del componente celular del LCR	Proteinorraquia Celularidad Presencia de células malignas	Sí / No	Nominal	_____
Citoquímico de LCR	Estudio del componente químico y celular del LCR	Consistencia Aspecto Color Glucosa Proteínas Células	Cualitat. y Cantidad	Nominal y Numeral	Descrip., Enteros y Decimal
Química sanguínea	Estudio del estado metabólico y funcional del cuerpo	Glucosa Urea Creatinina Nitrógeno Ureico	Cantidad	Numeral	Enteros y Decimal
Biometría Hemática Completa	Conteo de las células sanguíneas	Leucocitos Eritrocitos Hemoglobina Hematócrito Plaquetas Diferencial de leucocitos	Cantidad	Numeral	Enteros y Decimal
Número de Biopsia	Número de identificación de la muestra histopatológica	Letras y números	_____	Nominal	_____
Fecha de Biopsia	Fecha de toma de muestra histopatológica	Fecha calendario	_____	Nominal	_____
Diagnóstico Clínico	Conclusión por clínica del paciente	_____	_____	Nominal	_____

Hallazgos Histopatológicos	Características anatómo-patológicas del tumor	_____	_____	Nominal	_____
Inmuno-histoquímica	Estudio del inmunofenotipo del tumor	CD20 CD45 CD3 Cadena kappa Cadena lambda CD38 CD30 CD68 Índice MIB1 (Ki 67) GFAP Sinaptofisina CD99 Neurifilamentos Antígeno epitelial de membrana Citoqueratina CD4 ENE	Positivo / Negativo	Nominal	_____
Diagnóstico Histopatológico	Conclusión de la estirpe tumoral	Linfoma de Células B Linfoma de Células T	Sí / No	Nominal	_____

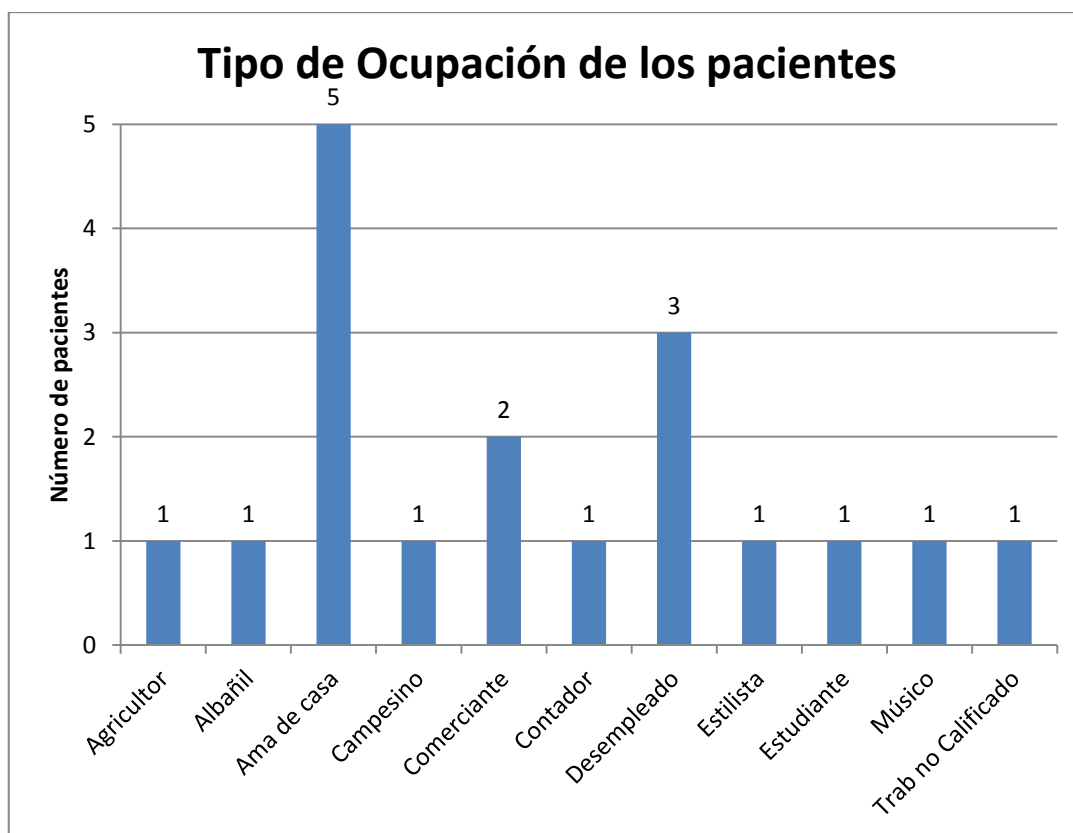
VI. RESULTADOS

Los pacientes participantes de este estudio son 18.

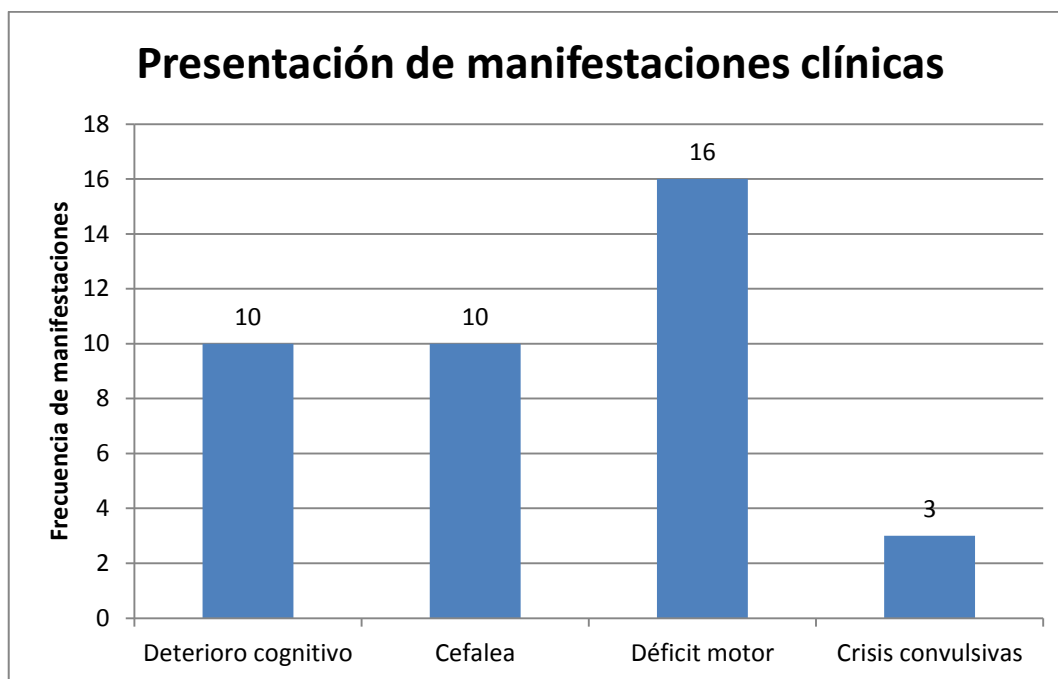


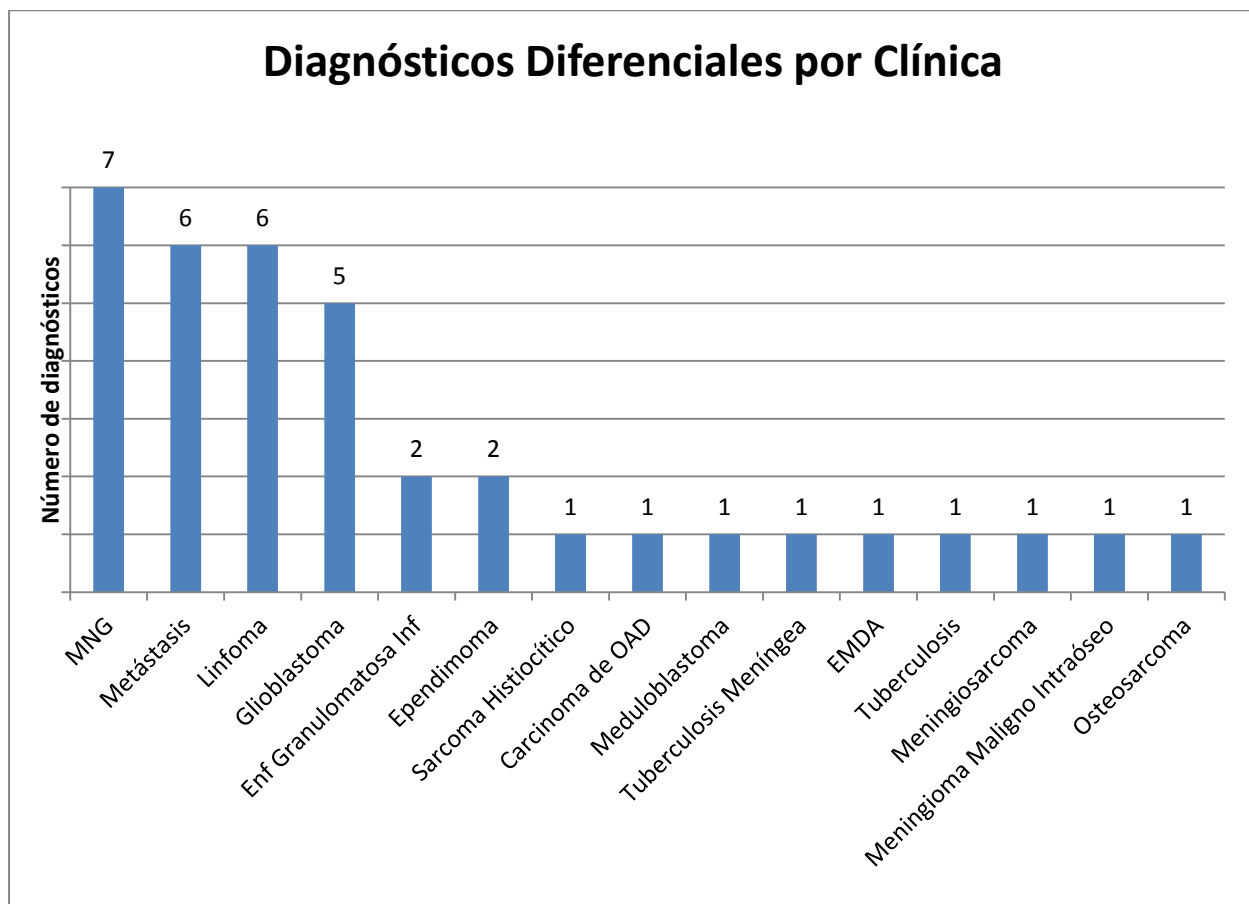
Grado de escolaridad de los 18 pacientes estudiados.

Escolaridad	Frecuencia
Educación especial discapacitado	1
Primaria incompleta	5
Primaria completa	2
Secundaria incompleta	1
Secundaria completa	2
Preparatoria incompleta	5
Preparatoria completa	2
Total	18



Todos (18) de la religión católica. Estado civil casados 10; Solteros 4; unión libre 3; viuda 1 persona. Según su ubicación geográfica 10 del Distrito Federal, 1 del Estado de México, 1 de Tlaxcala y 6 de Estados del interior del país. Los del Distrito Federal predominaron 4 de Coyoacán y 2 de Tlalpan. Lateralidad derecha en todos ellos. Se reportan 3 de los participantes fallecidos en el momento de la revisión de los expedientes, 2 que corresponden a Coyoacán y 1 a San José Tenango. Entre los antecedentes de enfermedades crónicas 6/18 se registran como diabéticos y 8/18 hipertensos. A su llegada al servicio de urgencias 7 de los 8 con HTA controlada, solo 1 sin control. Su frecuencia cardíaca normal en 17 de los 18, sólo 1 con frecuencia de 98. Todos con frecuencia respiratoria y temperatura normal. Con respecto al peso 15 de los 18 con peso igual o menor a 82 kg y 3 con rango entre 87 y 108 kg.





Se documentó en 11 participantes su status VIH1 y 2. Fue reactor solo 1/11. Para el VDRL se documentó en 6 participantes, los 6 presentaron serología negativa, pero 1 tenía antecedentes de VDRL y tratado médicamente, este paciente es el mismo VIH positivo referido previamente. Respuesta a antígenos de Hepatitis B 8 estudiados y todos negativos. Anti hepatitis C 7 estudiados y los 7 negativos. 7 estudiados por tipo y Rh, 5 O positivos y 2 A positivos.

Resultados de Laboratorio de los 18 pacientes.

Glicemia mg/dL	Frecuencia
>150	6
115 a 150	2
< 115	10

Urea mg/dL	Frecuencia
> 48.5	2
16.6 a 48.5	16
< 16.6	0

TFGe normales (≥ 90) fueron 12 pacientes. Curiosamente una participante mostró valores elevados de urea y ácido úrico; sin embargo, su creatinina en valor normal (0.78).

TFGe ml/min/1.73 m ²	Frecuencia
< 60	0
60 a 90	6
> 90	12

Leucocitos μL	Frecuencia
> 10 000	7
7 a 10 000	6
4 a 6.9 mil	5

Eritrocitos $10^6/\mu\text{L}$	Frecuencia
> 5.5	2
4 a 5.5	13
< 4	3

Hemoglobina g/dL	Frecuencia
15.1 a 16.4	7
13.1 a 15	7
11 a 13	4

Hematócrito %	Frecuencia
45 a 47.4	7
40 a 44.9	7
32 a 39.9	4

Plaquetas μ L	Frecuencia
> 300 mil	4
200 a 300 mil	9
< 200 mil	5

Linfocitos %	Frecuencia
3 a 10	6
11 a 30	8
31 a 50	4

Monocitos %	Frecuencia
1 a 4.9	4
5 a 9.9	11
10 a 14.7	3

Eosinófilos %	Frecuencia
0	5
0.1 a 0.9	9
1 a 3	2
3.1 a 4.7	2

Basófilos %	Frecuencia
< 0.5	13
0.6 a 1	3
1.1	1

La punción lumbar se realizó en 9 participantes. Fue fluido el LCR en 7/8, transparente en 7 y hemorrágico en 1 paciente.

Glucosa en LCR mg/dL	Frecuencia
< 33	2
40 a 46	2
62 a 70	3
92 a 96	2
Total	9

En 8 pacientes se reportó aumento de proteínas en LCR (proteínorraquia).

Proteínas en LCR (mg/dL)	Frecuencia
15 a 45	2
61 a 120	4
121 a 200	1
> 200	2
Total	9

Número de células (Citoquímico LCR) /mm ³	Frecuencia
0	2
3 a 7	3
32 a 53	3
Total	8

Mononucleares: 95 - 98 células	2/2 pacientes
Polimorfonucleares: 2 - 5 células	2

El estudio citológico del LCR fue practicado en 2015 (2 pacientes) y en 2016 (6 pacientes).

Citológico LCR (6 pacientes)	
Celularidad (linfocitos)	Frecuencia
Sin linfocitos	1
0-3 x campo	2
4-6 x campo	2
10-20 x campo	1

Citológico LCR. Reporte de Células malignas (8 pacientes)	
Celularidad	Frecuencia
Negativo	6
5-6 células tipo linfoide	1
Células linfoides atípicas de tamaños variables y moderada cantidad	1

Se realizó estudios de resonancia magnética en el periodo 2014-2017, siendo 1 del 2014, 5 del 2015, 10 de 2016 y 2 de 2017. La localización de las lesiones se distribuyó de la siguiente manera:

Localización Tumoral	Frecuencia	Descripción Adicional
Intracraneal	18	3 con afección extracraneal también
Supratentorial	13	
Infratentorial	2	
Supra e Infratentorial	3	
Sustancia Blanca	9	
Sustancia Gris	1	
Sustancia Blanca y Gris	8	
Hemisferio Cerebral Derecho	5	Para 15/18, los restantes 3/18:
Hemisferio Cerebral Izquierdo	7	1 sólo a hemisferios cerebelosos
Ambos Hemisferios Cerebrales	3	1 sólo a hemisferios y pedúnculos cerebelosos 1 sólo al cuerpo caloso, subependimario difuso, periventricular y tálamo izquierdo
Lóbulo Frontal	10	3 derechos, 5 izquierdos, 2 ambos lóbulos
Lóbulo Temporal	3	2 derechos, 1 izquierdo
Lóbulo Parietal	5	2 derechos, 3 izquierdos
Lóbulo Occipital	1	1 derecho
Cuerpo Caloso	6	
Ganglios Basales	5	
Subependimaria Difusa	4	1 en cuerpo y astas frontales bilaterales
Periventricular	5	2 periatral izquierda, 1 periventricular al cuerpo del VLI, 1 periatral derecha y al asta occipital, 1 periventricular al asta frontal derecha
Hipotálamo	2	
Tálamos	5	1 sólo al tálamo izquierdo
Tallo Cerebral	1	En mesencéfalo
Ambos Hemisferios Cerebelosos	2	
Pedúnculos Cerebelosos	2	

Número de lesiones tumorales	Frecuencia
Lesión única	8
2 lesiones	4
3 o más lesiones	6
Total de pacientes	18

Dimensiones de la lesión tumoral					
Eje Rostro-caudal		Eje Dorso-ventral		Eje Látero-lateral	
Tamaño en milímetros	Frecuencia Pacientes	Tamaño en milímetros	Frecuencia Pacientes	Tamaño en milímetros	Frecuencia Pacientes
14 a 20	5	9 a 20	6	14 a 20	5
21 a 30	4	21 a 30	1	21 a 30	2
31 a 40	2	31 a 40	4	31 a 40	6
41 a 50	3	41 a 50	5	41 a 50	1
51 a 60	2	51 a 60	0	51 a 60	1
61 a 70	0	61 a 70	0	61 a 70	2
71 a 85	2	71 a 80	2	71 a 80	1
Total	18	Total	18	Total	18

Forma de la lesión	Frecuencia
Redondeada	6
Ovalada	15
Bien delimitada	8
Mal delimitada	10
Edema perilesional	Frecuencia
Leve	3
Moderado	7
Severo	7
Sin edema	1
Necrosis intralesional	7
Sangrado intralesional	3
Herniación	Frecuencia
Subfalcina	8
Uncal	2
Transtentorial ascendente	1
Transtentorial descendente	1
Amigdalina	1
Infiltración meníngea	5

Intensidad de señal	Secuencia T1	Secuencia T2
Hipointenso	10	3
Hiperintenso	2	9
Isointenso	8	7
Heterogéneo	12	14

T1 Contrastado	Frecuencia
Realce leve	1
Realce moderado	3
Realce intenso	12
Lineal	1
En anillo	6
Nodular	8
Ependimario	6
Homogéneo	8
Heterogéneo	9
Reforzamiento meníngeo	5

En el análisis de difusión se encontró restricción en 14 de 18 participantes. Los valores de ADC fueron los siguientes:

Difusión	Valor ADC x10 ⁻³ mm ² /s
Restricción 14/18	≤ 0.8
Sin restricción 4/18	1-1.1

Se realizó Espectroscopía por Resonancia Magnética en 10 pacientes. Se interpretó los valores de NAA, Colina, Lípidos, Lactato y Mioinositol de la siguiente manera:

N-Acetil Aspartato	
Muy disminuido	8/10
Disminuido	2/10

Valor	Colina	Lípidos	Lactato	Mioinositol
Muy elevado	7/10	5/10	1/10	0
Elevado	3/10	2/10	1/10	4/10

En cuanto a las relaciones de los principales índices espectrográficos tenemos que en 9 participantes el índice NAA/Creatina fue en promedio de 0.79 (desviación estándar (DE) 0.33), resultando muy bajo en comparación a población sana de referencia en otros estudios. Para 9 participantes, el índice Colina/Creatina promedió 2.28 y su desviación estándar (DE) 0.89. Este índice aumentó con relación a datos de referencia de otros estudios. Finalmente, el índice Colina/NAA resultó en promedio de 2.95 (DE 1.09), también más alto a lo esperado.

Se realizó también análisis de Perfusión Cerebral mediante Resonancia Magnética. Solamente 1 de las 14 lesiones se consideró hiperperfundida (7%). 9 de 14 lesiones (64%) se consideraron hipoperfundidas y se consideró isoperfundidas 4 de 14 (29%). El Índice Relativo de Volumen de Sangre del Cerebro comparando la zona con lesión con la sustancia blanca del cerebro contralateral considerado normal fue en promedio de 1.0007 (DE 0.48). Sin embargo, al analizar este índice en base a la categorización de perfusión rCBV (volumen de sangre del cerebro) encontramos para las lesiones hipoperfundidas el promedio del índice fue de 0.76 (DE 0.1); para las lesiones isoperfundidas el rCBV de 1.14 (DE 0.14) y el único participante con lesión hiperperfundida su valor fue de 2.59. Se estudió también el Porcentaje de Recuperación de Señal en la Resonancia Magnética en imágenes de susceptibilidad dinámica contrastada. Encontramos en 10 de 14 participantes, imágenes de overshooting lo que es característico de linfomas. El rango de aumento de señal sobre la línea basal (overshooting) osciló entre 19%-71%, con un promedio de 30% (DE 16.8). La relación de recuperación de señal postcontraste en comparación con la línea basal fue para los 10 participantes de 1.58 (DE 0.66). Al limitar este análisis a 9 participantes excluyendo a 1 participante con valor muy alto de recuperación de señal (3.43) y de esta manera tener datos más homogéneos, nos resulta el promedio de la relación de aumento de señal de 1.38 (DE 0.24). Para 4 participantes en que no observamos el aumento de señal sino más bien caída de señal, el promedio de la relación obtenida fue de 0.91 (DE 0.04). Lo antes descrito se ejemplifica en la siguiente tabla.

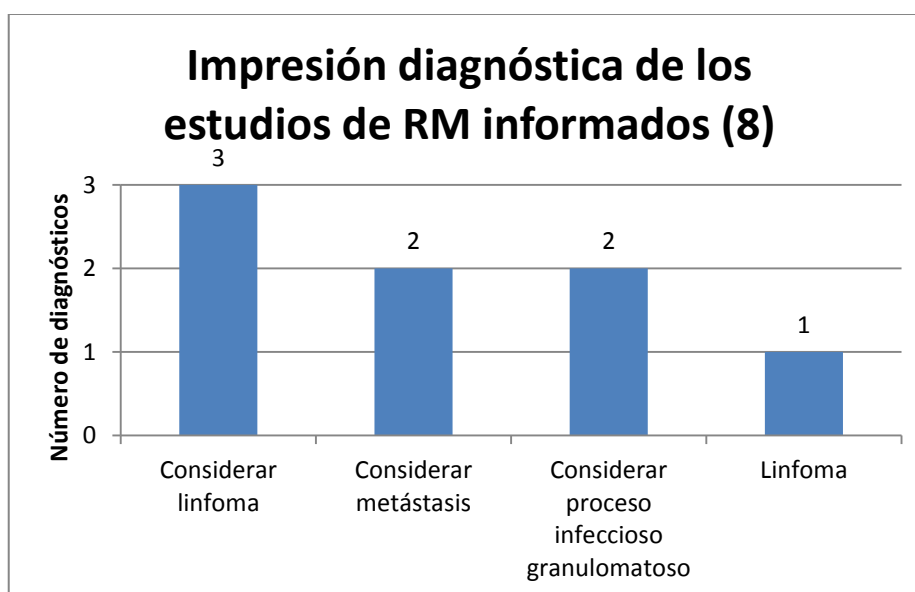
Perfusión Cerebral ROI promedio						
	Total 14 perfusiones	Porcentaje	Promedio Índice rCBV tumoral/rCBV normal	DE		
Hiperperfundida	1	7	2.59			
Isoperfundida	4	29	1.14	0.14		
Hipoperfundida	9	64	0.76	0.1		
	Frecuencia	Aumento de señal sobre la línea basal	Promedio	DE	Promedio Relación recuperación de la intensidad de señal	DE
Overshooting	10	19-71 %	30 %	16.8	1.58	0.66
Excluyendo 1 overshooting alto	9				1.38	0.24
Sin Overshooting	4				0.91	0.04

De igual manera se realizó análisis de perfusión en la Región de Interés (ROI) Máximo y encontramos que 5 de 14 se clasificaron como regiones hiperperfundidas; 3 de 14 fueron hipoperfundidas y 6 de 14 fueron isoperfundidas. El Índice Relativo de Volumen de Sangre del Cerebro comparando las regiones de interés máximas fue en promedio de 2.04 (DE 1.48). Al observar este índice comparando a los participantes agrupados según nivel de perfusión encontramos para los hiperperfundidos, 5 participantes, el ROI máximo promedio fue de 3.69 (DE 1.31). Para las lesiones tumorales hipoperfundidas, 3 participantes, el ROI máximo promedio encontrado fue de 0.79 (DE 0.05). Para las lesiones isoperfundidas, 6 participantes, el promedio de índice de relación de perfusión de volumen máximo fue de 1.29 (DE 0.25). Observamos también que 7 de 14 participantes presentaron una curva que sobrepasó la línea de base en el punto máximo. El overshooting en ROI máximo para estos 7 participantes osciló en rangos del 15 al 54%, con promedio de 26.14 % y DE 12.44. La relación de recuperación de señal postcontraste en ROI máximo en comparación con la línea basal para los 7 participantes fue de 1.39 (DE 0.32). Para 7 participantes en que no observamos el

aumento de señal sino más bien caída de señal, el promedio de la relación obtenida fue de 0.87 (DE 0.08). Lo antes descrito se ejemplifica en la siguiente tabla.

Perfusión Cerebral ROI máximo						
	Total 14 perfusiones	Porcentaje	Promedio Índice rCBV tumoral/rCBV normal	DE		
Hiperperfundida	5	36	3.69	1.31		
Isoperfundida	6	43	1.29	0.25		
Hipoperfundida	3	21	0.79	0.05		
	Frecuencia	Aumento de señal sobre la línea basal	Promedio	DE	Promedio Relación recuperación de la intensidad de señal	DE
Overshooting	7	15-54 %	26.14 %	12.44	1.39	0.32
Sin Overshooting	7				0.87	0.08

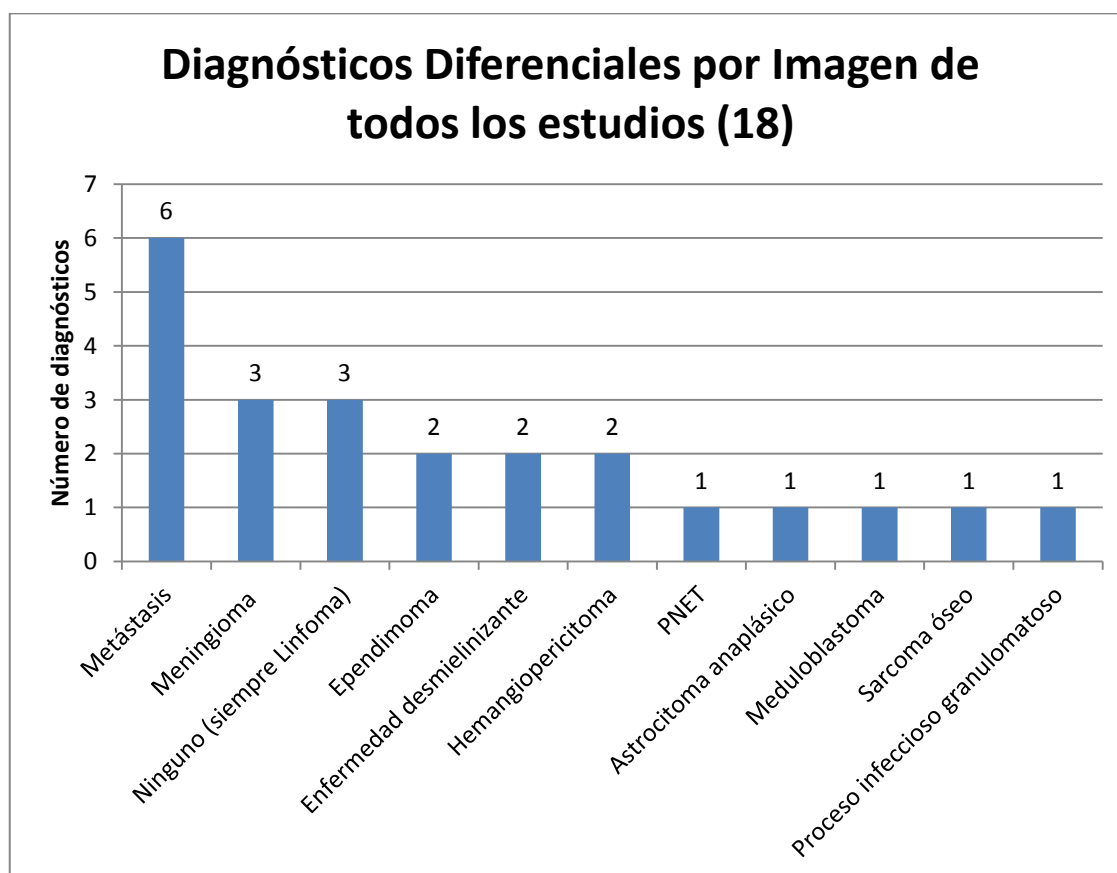
De los 18 estudios de resonancia magnética cerebral, únicamente se contó con 8 reportes (44.4%), impreso en el expediente clínico o en el expediente electrónico y la impresión diagnóstica realizada por el neurorradiólogo fue la siguiente:



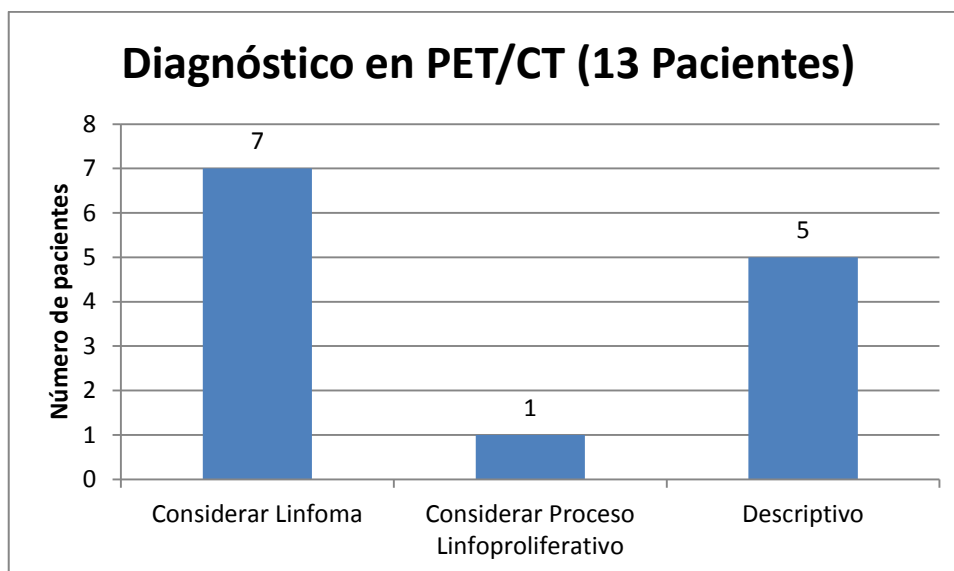
De los 8 pacientes con reporte radiológico se investigó si refirieron linfoma en su impresión diagnóstica. Los datos son los siguientes:

Linfoma en diagnóstico radiológico de los estudios informados (8)	Frecuencia
Sí	4
No	4

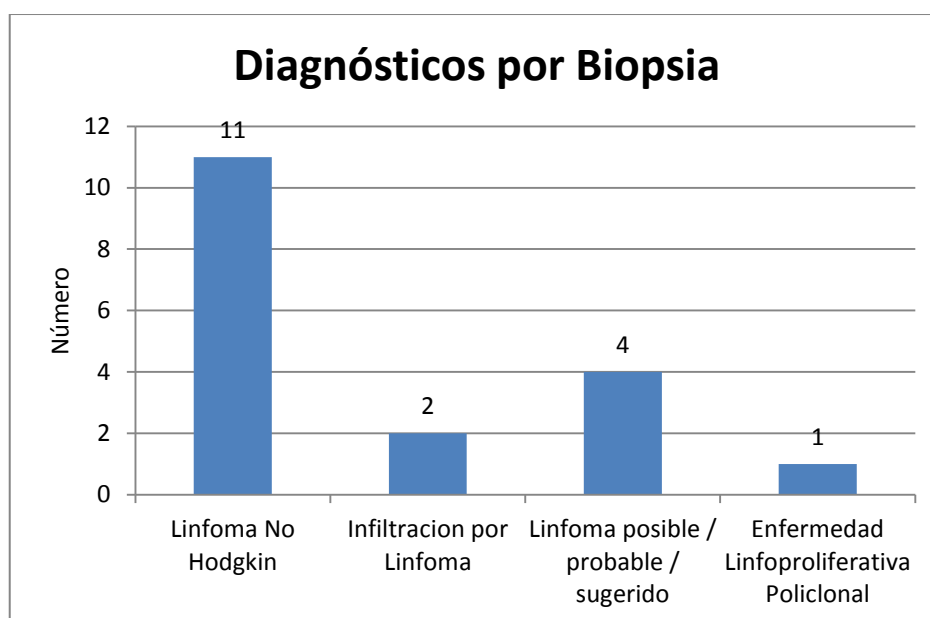
Se investigó los principales diagnósticos diferenciales por imagen de resonancia magnética cerebral, evaluando únicamente las características morfológicas de la lesión tumoral (sin valorar espectroscopía y perfusión cerebral).



PET/CT fue realizado en 13 pacientes: 2014 1, 2015 4, 2016 6, 2017 2. Se describió como lesión hipermetabólica 12 e hipometabólica ninguna. PET/CT prequirúrgicos 10 y PET/CT postquirúrgicos 3. La conclusión diagnóstica de PET/CT fue la siguiente:



Se realizó biopsia en 18 de los pacientes, fueron realizadas en 2015 (5), en 2016 (11) y en 2007 (2). Los reportes de biopsia fueron los siguientes:



Tipo celular del tumor. Se realizó test de inmunohistoquímica en 9 de los 18 pacientes. Tumor de Células B se reportó en 4 de 11 casos de Linfomas No Hodgkin. Ninguno de los casos de este estudio se reportó como Linfoma de Células T. El marcador tumoral antígeno CD20 fue reportado en 6 de los participantes de este estudio. Este marcador es específico para células B y se encuentra ausente en tumores por células T. La proteína CD45 fue reportada positiva en 2 casos de Linfomas No Hodgkin. La proteína CD45 puede estar presente en tumores por células B y T. El antígeno CD3, el cual sugiere tumor por células T fue reportado positivo en 4 participantes, dos de ellos con enfermedad linfoproliferativa y dos en casos de Linfoma No Hodgkin. Se investigó la presencia de cadenas leucocitarias Kappa y Lambda en 2 participantes. Uno de ellos fue positivo para cadenas Kappa y otro fue positivo para ambos tipos de cadenas. Solo un participante fue positivo para el cluster de diferenciación CD38. Este mismo participante fue positivo para Células B, CD20, cadenas Kappa, CD38, CD30 y MIB1. El marcador CD38 es pronóstico de un posible menor tiempo de evolución clínica. Uno de los participantes fue positivo para la proteína GFAP (glial fibrillary acidic protein).

VII. DISCUSIÓN

Discusión Sociodemográfica

Los grupos de edades que predominaron en este estudio fueron los de 50 y más años con 12 de 18 casos (67%), lo que es de esperarse según la literatura descrita para los linfomas ya que éstos se presentan preferentemente en edad avanzada; los menores de 50 años fueron 6 casos (33%). Según grupos más específicos tenemos que el grupo de 50 a 69 años fue el más afectado (7 casos, 38.9 %), seguido por los de 70 y más años de edad con 5 casos (27.8%); para el grupo de 30 a 49 años igualmente se registró 5 casos. Se captó 1 caso en edad muy temprana, una jovencita de 15 años de edad.

Con respecto al sexo de los pacientes no hubo una dominancia llamativa, discretamente predominó el sexo masculino sobre el femenino en una relación 10:8.

La escolaridad de los pacientes afectados con linfoma fue baja, en donde 15 de los 18 pacientes tenían preparatoria incompleta o menor grado escolar, únicamente 2 pacientes con preparatoria completa. Uno de los pacientes tenía educación especial por ser discapacitado por antecedente de hipoxia neonatal y presentar epilepsia desde los tres meses de edad. La niña de 15 años su escolaridad fue preparatoria incompleta. La ocupación de los pacientes fue muy variable. La ocupación que predominó fue la de amas de casa con 8 pacientes femeninas. En los varones predominó la categoría de desempleados que en realidad corresponde a 3 personas de 70 y más años de edad, edad de retiro laboral. No se identifica ninguna asociación ocupacional.

Todos los pacientes eran católicos. Prevalcieron los casados (10/18, 55.5%) y solteros (4/18, 22.2%). La mayor cantidad de los pacientes eran del Distrito Federal (10), 4 de ellos de Coyoacán y 2 de Tlalpan. Todos presentaron lateralidad derecha. No fue objetivo de este estudio evaluar la evolución clínica de los pacientes; sin embargo, en el momento de la recolección de los datos del expediente clínico 3 de los 18 pacientes habían fallecido, 2 de ellos eran de Coyoacán.

Discusión de la Clínica

Entre los antecedentes de enfermedades crónicas 6 de los 18 pacientes (33.3%) habían sido diagnosticados con diabetes mellitus y 8 de 18 (44.4%) con hipertensión arterial. Sin embargo, en el momento de su llegada al servicio de urgencias sólo 1 de los 8 pacientes hipertensos no tenía su presión arterial controlada. Con respecto a los signos vitales tomados en la sala de urgencia (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal) se puede considerar que todos estaban estables, únicamente un paciente presentaba taquicardia de 98 por minuto. Con respecto al peso de los pacientes, 15 de ellos con un peso considerado dentro de lo normal (menor a 82 kg) y únicamente 3 de ellos que se pudieran considerar con sobrepeso (87-108 kg); sin embargo, el método idóneo para valorar estos parámetros es el índice de masa corporal, lo que no fue posible analizar por no tener registro de talla corporal.

Se consideró evaluar de manera simplificada la presentación de las manifestaciones clínicas de los pacientes afectados con linfoma, englobándolos en grupos con deterioro cognitivo, cefalea, déficit motor y crisis convulsivas, no siendo excluyentes un grupo del otro, un mismo paciente puede incluirse en dos o más grupos. A grandes rasgos el déficit motor es el predominante en 16 de los 18 pacientes (88.9%). A pesar que las crisis convulsivas no son características de los linfomas, 2 pacientes presentaban convulsiones probablemente asociadas a este tumor. Adicionalmente un tercer paciente presentaba también crisis convulsivas pero éste tenía el antecedente de padecer de epilepsia desde los 3 meses de edad por hipoxia neonatal, este paciente acudió al servicio de urgencias con crisis convulsivas descontroladas según información del expediente clínico. Uno de los dos pacientes con convulsiones asociadas a la presencia del tumor llegó a urgencias con síndrome de hipertensión intracraneal. La cefalea estaba reportada en 10 de 18 pacientes (55.6%) y con frecuencia similar el deterioro cognitivo.

Es de interés en este estudio identificar las distintas patologías que por la clínica son similares a los linfomas, por lo cual se investigó los principales diagnósticos diferenciales en estos pacientes. Cabe resaltar que un mismo paciente puede tener dos

o más diagnósticos diferenciales. El principal diagnóstico diferencial por clínica fue el meningioma (7/18) que correspondió al 39% y si incluimos un paciente más que se consideró meningioma maligno intraóseo la frecuencia se aumentaría a un 44.4%). El segundo diagnóstico diferencial más frecuente fueron las metástasis con 33.3% y el tercero el glioblastoma con el 27.8%. En algunos casos conforme se obtenían los datos de laboratorio e imagen que apoyan a la clínica, también se consideraban enfermedades infecciosas dentro de los diagnósticos diferenciales, entre ellas la enfermedad granulomatosa infecciosa (11.1%), tuberculosis (incluso meníngea), encefalomiелitis diseminada aguda (5.6%), así como tumores sarcomatosos (5.6%, sarcoma histiocítico, meningiosarcoma, osteosarcoma). Otros tumores que se consideraron fueron el ependimoma (11.1%), carcinoma de origen a determinar y meduloblastoma (5.6%). El linfoma también fue considerado dentro del diagnóstico clínico en un 33.3 %. Esta amplia variedad de diagnósticos diferenciales nos demuestra la complejidad de la naturaleza del linfoma para su diagnóstico preciso, tanto en las manifestaciones clínicas como en los exámenes complementarios.

Discusión de Exámenes de Laboratorio

Era fundamental investigar si estos pacientes presentaban alguna etiología de inmunocompromiso ya que en la literatura está ampliamente descrita su asociación con linfoma, de los 18 pacientes a 11 se les había realizado serología para VIH 1 y 2, siendo reactor sólo en 1 paciente (5.6%). Éste mismo paciente tenía antecedente de VDRL ya tratado médicamente. Para el VDRL se documentó que se realizó la prueba en 6 pacientes, pero en todos, la serología fue negativa. También se documentó la realización de la prueba para antígenos de Hepatitis B en 8 pacientes y para anti hepatitis C en 7 pacientes y en todos el resultado fue negativo. Para el tipo y Rh sanguíneo, la información que se obtuvo del expediente médico fue de 7 pacientes: 5 O positivos (Rh+) y 2 A positivos. Podemos destacar que, a pesar que en el expediente médico sólo había registros de examen de VIH para 11 de los 18 pacientes, la mayoría eran inmunocompetentes a excepción de 1 caso.

La diabetes mellitus es una de las principales enfermedades metabólicas que agregan riesgo especial para cada paciente con cáncer. En nuestra serie el 55.6% (10 de 18) de los pacientes tenía valores de glicemia superiores a 146 mg/dL. Usualmente la enfermedad renal crónica puede asociarse a la diabetes mellitus ya sea en forma primaria o más comúnmente de manera secundaria a la misma diabetes. Sin embargo y para beneficio de los pacientes estudiados, ninguno tuvo insuficiencia renal. La tasa de filtración glomerular estimada más baja de nuestra serie fue 68 ml/min/1.73m² (ERC Estadio II). El 67% de los pacientes presentaron tasas de filtración glomerular absolutamente normales (≥ 90 ml/min/1.73m²). Esto fue confirmado al analizar los niveles de creatinina, urea y ácido úrico de los participantes. La creatinina fue normal en todos los participantes con la salvedad que solamente 1 paciente femenina tuvo un valor limítrofe de 1.02 mg/dL y BUN y urea normales pero en rango límite superior. Curiosamente reportamos un único caso de otra paciente femenina de 73 años de edad con un Linfoma No Hodgkin y que presenta creatinina normal de 0.78 mg/dL y nitrógeno ureico de 43 mg/dL y urea de 91.2 mg/dL, lo cual no correlaciona bien con el nivel de creatina en suero sanguíneo. En resumen la enfermedad renal crónica no añadió necesariamente ningún factor extra para incrementar la morbilidad ni para impedir la realización de estudios imagenológicos con uso de medios de contraste.

En el análisis de los parámetros hematológicos de los participantes de este estudio encontramos que 38.9% de pacientes (7/18) presentaron leucocitosis por arriba de 10 000/ μ L. Estos casos se corresponden a diagnósticos de Linfoma No Hodgkin (5 casos), Infiltración por Linfoma (1 caso) y 1 caso etiquetado como Se Sugiere Linfoma. La leucocitosis en estos 7 casos osciló entre 10 900 leucocitos a 19 600 leucocitos/ μ L y la media aritmética fue de 12 940/ μ L. En el restante 61.1% de los casos (11) el recuento total de leucocitos fue normal. Sin embargo, en 10 de 18 pacientes estudiados (55.6%), la linfopenia definida por el número total de linfocitos por debajo de 1500 unidades por μ L fue predominante ya que el recuento diferencial de linfocitos del total de leucocitos sanguíneos fue menor del 20% y más aún en 5 de ellos el recuento fue \leq al 10%.

Obtuvimos información de los neutrófilos de 17 participantes. Nos llamó la atención la notoria neutrofilia de los pacientes. De hecho 6 de 17 participantes con datos de

recuento de neutrófilos en el expediente médico presentaron valores > del 75% y de ellos 5 tuvieron conteo superior a 10,000 células/ μ L. En 11 participantes el conteo fue normal en números absolutos y distribución relativa. No se registró ningún caso con neutropenia. El conteo de monocitos fue normal en el 67% de los participantes. Solamente en 2 casos estuvo disminuido al ser el recuento menor del 2% y conteo absoluto de 175 y 177 monocitos/ μ L. Solamente en 3 participantes el recuento fue mayor del 9% y con números absolutos de monocitos > 1400/ μ L de sangre. No se apreció ninguna anomalía en la distribución y conteo de eosinófilos.

Para evaluar si los pacientes tenían criterios para ser considerados anémicos, examinamos las siguientes variables, residencia y elevación sobre el nivel del mar, niveles de hemoglobina, hematocrito y recuento de eritrocitos. Los 18 participantes pueden ser agrupados en 4 niveles: residencia a nivel del mar 1 paciente (30 msnm); elevación baja (310 a 800 msnm) 3 pacientes; elevación intermedia (1600 msnm) 1 paciente; y 13 pacientes residiendo en elevaciones altas entre 2160 a 2500 msnm. El paciente residiendo a nivel del mar (San Jerónimo de Juárez, Guerrero) presentó valores normales de los parámetros de Hb, Ht y recuento de células rojas. 1 de 3 pacientes residiendo a nivel de baja altura (310 a 800 msnm) (Coahuayutla, Guerrero), masculino, se consideró anémico (Hb 11.2 g/dL, Ht 36.6 % y Eritrocitos 3.73×10^6 / μ L), este paciente con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. Finalmente de 12 pacientes residiendo a niveles de 2200 a 2500 msnm solamente 2 (16.7%) fueron considerados anémicos, con Hb 11 y 11.9 g/dL respectivamente, Ht 32.4 y 35% respectivamente, y conteo de eritrocitos de 3.72 y 3.84×10^6 células/ μ L respectivamente. Ambas del sexo femenino, de Coyoacán, Ciudad de México y con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. En resumen 3 de 18 (16.7%) pacientes eran anémicos.

La punción lumbar fue realizada en 9 pacientes. Se reportó el LCR fluido y transparente en 87.5% de los pacientes (7 de 8). Fue hemorrágico en 1 paciente con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. En 2 de 9 pacientes (22.2%) la glucosa en LCR se encontró elevada (96 y 92 mg/dL) lo que es característico de tumores del SNC. Estos dos pacientes tenían diagnóstico histopatológico de posible linfoma (1) y de infiltración

linfoproliferativa (1). 3 pacientes (33.3%) tuvieron resultados de glucosa en LCR en niveles normales (50 a 70 mg/dL), todos ellos con diagnóstico histopatológico de Linfoma No Hodgkin. La glucosa resultó baja (< 50 mg/dL) en 4 pacientes.

Las proteínas del LCR en 7 de 9 pacientes (77.8%) tenían valores aumentados lo que es común en enfermedades por tumores del SNC. En 1 paciente se encontró en nivel muy bajo (10 mg/dL), este último diagnóstico de infiltración por linfoma.

El estudio citológico del LCR fue practicado en 8 pacientes pero la celularidad se determinó y reportó en 6 pacientes. En 2 de estos (25%) se observaron de 4 a 6 linfocitos x campo y en 1 (12.5%) fue de 10 a 20 linfocitos x campo. Se observaron células malignas en 1 de 8 pacientes (5-6 células tipo linfoides) y en un segundo paciente se observó células linfoides atípicas de tamaños variables y moderada cantidad sugiriendo el diagnóstico de linfoma. Es importante realizar el análisis de LCR en todos los pacientes ya que en la mitad de los pacientes no había registro de este procedimiento.

Discusión de Estudios de Imagen

Resonancia magnética estructural: Se analizan los hallazgos encontrados en resonancia magnética cerebral de los 18 pacientes con linfoma. Los 18 pacientes presentan afección intracraneal por el tumor; sin embargo, 3 de los 18 también tenían extensión extracraneal con extensión a la calota craneal y tejidos blandos adyacentes de la región occipital, región frontal y órbita izquierda para los tres casos, respectivamente.

La localización supratentorial fue más frecuente en 13 de los 18 casos (72.2%), en 2 pacientes de localización fue únicamente infratentorial (11.1%) y en 3 pacientes la afectación fue tanto supratentorial como infratentorial (16.7%). La afección de la sustancia blanca representó el 50% de los casos (9/18), solamente un paciente (11.1%) tuvo afección únicamente de la sustancia gris y un 44.4% de los pacientes (8/18) tuvo afección tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris. Ambos hemisferios cerebrales tienen similar afectación, con una ligera predominancia del hemisferio

cerebral izquierdo en un 38.98% (7/18), comparado con el derecho con un 27.8%, dichos porcentajes sin incluir a los pacientes con afección simultánea de ambos hemisferios cerebrales que corresponden con un 16.7%. Con respecto al lóbulo cerebral afectado sí se observa predominancia del lóbulo frontal en un 55.6 % (10/18), seguido del lóbulo parietal con un 27.8% (5/18). Ambos representan el 83.3%. El lóbulo temporal y occipital presentan el 22.2% (16.7 % y 5.6 %, respectivamente). Hay que tener en cuenta que algunos pacientes tenían afección de más de dos lóbulos simultáneamente. La afectación del cuerpo calloso se observó en un 33.3%, de los ganglios basales en un 27.78%, afectación subependimaria difusa en un 22.2%, compromiso periventricular en un 27.8%, compromiso hipotalámico en un 11.1%, afección de los tálamos en 27.8%, del tallo cerebral en un 5.6% y por último la afectación de ambos hemisferios cerebelosos y pedúnculos cerebelosos en un 11.1%, respectivamente. Hacemos énfasis en la afectación subependimaria difusa la cual comprometía a todo el sistema ventricular supra e infratentorial en 3 de los 4 pacientes; en el cuarto caso la afección fue de las astas frontales y cuerpos de ambos ventrículos laterales. La localización tumoral en frecuencia es similar a la descrita en la literatura, con la diferencia que algunos autores refieren una discreta predilección del hemisferio cerebral derecho; sin embargo, la frecuencia de la lesión subependimaria y periventricular ha sido mayor en nuestros pacientes.

Con respecto al número de lesiones tumorales fue más frecuente la presencia de 2 ó más lesiones que correspondió al 55.6% comparado con el 44.4% de una única lesión. En 14 pacientes las dimensiones tumorales tuvieron como máximo 50 mm en sus tres ejes (77.8%) y en 4 pacientes (22.2%) fueron mayores a 50 mm y menores de 80-85 mm. La morfología de la lesión varió de redonda a ovalada, en algunos casos por ser lesiones múltiples presentaban ambos tipos de morfología, aun así prevaleció la morfología ovalada identificada en 15 de los 18 pacientes que corresponde con un 83.3%. No se identifica mucha diferencia si la lesión era bien delimitada o mal delimitada, con una ligera predominancia a ser mal delimitada (10/18). La presencia de edema perilesional si fue llamativa, ya que el 77.8% correspondió con un edema moderado y severo; sólo en un paciente no se observó edema. El 16.7% presentó

edema leve perilesional. Debido a que la mayoría presentó un gran componente edematoso y en algunos casos por el mismo tamaño tumoral, se identificó algún tipo de herniación en 13 de los 18 pacientes, lo que correspondió a un 72.2%, donde la herniación subfalcina fue la predominante en un 44.2%. El sangrado intralesional que no es característico de los linfomas se presentó en un 16.7% y la presencia de necrosis tumoral en un 38.9%. Estas características de gran edema, efecto de masa que condiciona herniación y presencia de necrosis tumoral se observa principalmente en gliomas de alto grado. En un 27.8% se observó infiltración meníngea, lo cual tampoco es hallazgo característico de los linfomas.

En secuencia T1 las lesiones tumorales se comportaron de manera heterogénea, incluso con diferentes intensidades de señal entre las lesiones múltiples, su comportamiento isointenso e hipointenso fueron los que predominaron. En la secuencia T2 donde está descrito en la literatura que los linfomas se comportan preferentemente hipointensos, también se observó mucha heterogeneidad, con comportamiento isointenso e hiperintenso predominantemente; y en muy pocos casos se observó hipointensidad de señal lo cual contradice a la literatura consultada.

En secuencia T1 contrastada, el realce intenso de la lesión predominó en un 66.7%, con morfología del realce variable (en anillo, nodular y ependimaria) los cuales presentaron frecuencia similar. Asimismo, el realce homogéneo y heterogéneo posterior a la administración del medio de contraste fue muy similar en frecuencia. También se identificó reforzamiento meníngeo en un 27.8%. Se ha descrito que este realce intenso con el medio de contraste se presenta en los linfomas por alteración de la barrera hematoencefálica.

Difusión y ADC: En el análisis de difusión se observa restricción en 14 de los 18 pacientes (77.8 %) los cuales presentaron valores de $ADC \leq 0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Esto es característico en los linfomas y principalmente que en el 50% de los pacientes se obtuvieron valores de $ADC \leq 0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (entre 0.32 y 0.6). No obstante, un 22.2% de los pacientes no presentaron restricción a la difusión y su valor de ADC osciló entre $1-1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Espectroscopía: En el estudio de espectroscopía que fue realizado únicamente en 10 de los 18 pacientes se observó en el 100% (10/10), disminución del NAA, identificado muy disminuido en el 80%. La colina también se elevó en el 100% de los pacientes, con valores muy elevados en el 70%. La presencia de lípidos se identificó en el 70% de los casos, donde el 50% tenían picos muy elevados. La presencia de lactato se identificó en 2 de 10 casos (20%), y en 1 de ellos muy elevado. En el 40% de los pacientes se observó elevación del mioinositol. Estos hallazgos reflejan la característica espectrográfica de una lesión tumoral con disminución del NAA y aumento considerable de la colina y si se agrega la presencia de picos muy elevados de lípidos es un hallazgo que hace sospechar en primera instancia del diagnóstico de linfoma. Analizando los principales índices espectrográficos de manera cuantitativa (evaluando a 9 de los 10 pacientes a los que se les realizó espectroscopía debido a que uno tenía valores cualitativos pero no cuantitativos), el índice NAA/Creatina fue en promedio 0.79 resultando muy bajo en comparación a la población sana de referencia en otros estudios. El índice Colina/Creatina promedio fue 2.28 el cual es mayor que datos de referencia de otros estudios revisados. El índice Colina/NAA fue en promedio 2.95, también más alto de lo esperado.

Perfusión Cerebral: Se realizó perfusión cerebral a 14 de los 18 pacientes, donde se evaluó el volumen sanguíneo cerebral relativo de la masa tumoral comparada con el volumen sanguíneo cerebral de la sustancia blanca normal; esto nos permitió obtener un índice con el cual se puede clasificar el grado de perfusión de la masa tumoral; es decir caracterizarla como hiperperfundida, isoperfundida o hipoperfundida. Asimismo, se evaluó la curva de perfusión cerebral y se calculó la recuperación de la intensidad de señal (overshooting) y el porcentaje del aumento de señal sobre la línea basal. Fue motivo de interés procesar la perfusión cerebral utilizando dos ROIs, para valorar la diferencia de los valores obtenidos de estos dos grupos. El primero identificado como ROI promedio (en donde se tomaba la mayor cantidad de masa tumoral incluyendo zonas dentro de la lesión que no realizaban con el medio de contraste, es decir hipointensas) y el segundo identificado como ROI máximo (en donde se tomaba una porción de la masa tumoral la cual realizaba con mayor intensidad en la fase

contrastada y que no incluyera zonas hipointensas o que no realzaban con el medio de contraste). El motivo de este análisis se debió a que en la práctica diaria, al procesar la perfusión cerebral, se utilizan ROIs estándares o ROIs que miden una pequeña porción de la lesión tumoral y siempre obviando las zonas que no realzan con el medio de contraste, ya que estas pueden estar en relación con zonas de necrosis tumoral y la curva de perfusión cerebral no sería representativa de la lesión tumoral, obteniéndose errores en el cálculo y en la interpretación de los hallazgos. Sin embargo, en la literatura revisada para esta investigación hay autores que determinan para el caso de los linfomas lo correcto evaluar en la perfusión cerebral la mayor cantidad de volumen tumoral incluyendo las áreas de probable necrosis tumoral. Debido a que se no se mencionaba el porqué de esta decisión y a que no se encontraron artículos en la literatura que compararan dos ROIs, uno de una pequeña porción tumoral y otro del mayor volumen tumoral, es que se decidió evaluar de manera individual (obteniendo los valores e índices correspondientes) y luego de manera comparativa entre estos dos grupos para ver las similitudes y diferencias que pudieran encontrarse.

La perfusión cerebral utilizando el ROI promedio demostró que 1 paciente de los 14 que se realizaron perfusión cerebral (7%), la masa tumoral era hiperperfundida con un índice rCBV ($CBV_{tumoral}/CBV_{normal}$) de 2.59. El 29% (4/14) identificó como masa tumoral isoperfundida con un índice rCBV de 1.14 (DE 0.14) y un 64% (9/14) identificó como masa tumoral hipoperfundida con un índice rCBV de 0.76 (DE 0.1). Para la determinación de estas categorías (hiperperfundida, isoperfundida, hipoperfundida) se tomó como punto de corte un índice rCBV de 1.75 para separar las lesiones hiperperfundidas (>1.75) de las isoperfundidas (0.95-1.75), ya que el CBV referente, adquiere el valor de 1. Estos resultados fueron los esperados ya que el linfoma se caracteriza por ser hipoperfundido y si agrupamos las lesiones hiperperfundidas e isoperfundidas (ya que sus índices rCBV estuvieron entre 0.76 y 1.14) se concluye que el 93% de las lesiones tumorales tienen un comportamiento esperado según la literatura revisada en relación a sus parámetros de perfusión cerebral.

El otro aspecto a determinar fue el aumento en la recuperación de la intensidad de señal sobre la línea basal (overshooting) en la curva de perfusión cerebral para valorar la frecuencia de aparición de esta imagen característica en los pacientes con linfoma, ya que se ha descrito en la literatura que ha sido el parámetro más sensible para el diagnóstico de linfoma. Se observó que 10 de los 14 pacientes (71.4%) a los que se realizó estudio de perfusión cerebral, utilizando para el procesamiento de la misma el ROI promedio, presentaron overshooting en la curva de perfusión, el porcentaje de recuperación de la intensidad de señal que sobrepasaba la línea basal tuvo un rango entre 19-71% (promedio 30%, DE 16.8), cuyo índice de recuperación de la intensidad de señal promedió 1.58 (DE 0.66). Hubo un paciente cuyo índice de overshooting fue muy alto (3.43) por lo que se procedió a excluir este paciente para tener datos más homogéneos y observar una mejor relación, en donde el índice de overshooting para 9 pacientes fue de 1.38 (DE 0.24). Los pacientes que no presentaron overshooting fueron 4 de 14 (28.6%) cuyo promedio del índice de recuperación de la intensidad de señal fue de 0.91 (DE 0.04). Es interesante observar que el comportamiento de los pacientes que presentaron overshooting fue muy similar a lo descrito en la literatura para los linfomas en donde se describió un 36% de aumento de la intensidad de señal sobre la línea basal. En nuestro estudio se obtuvo un 30% como promedio. Otro dato llamativo es que 4 de los 14 pacientes (28.6%) no presentaron overshooting en la curva de perfusión cerebral, comparando con la literatura encontramos autores que describen un 100% de presencia de overshooting en pacientes confirmados histológicamente con linfoma; sin embargo, notamos que el rCBV de la masa tumoral estuvo en un rango de 0.44 - 2.17. Hubo pacientes con un índice muy alto incluso el doble de lo que nosotros encontramos en nuestro estudio (valor máximo de 1.14 si incluimos las lesiones isoperfundidas). Ellos encontraron que todos los linfomas estaban por debajo del índice rCBV 1.75. Queda por determinar si este hallazgo sería un factor en la discrepancia de nuestros resultados con la literatura. Las características morfológicas de la lesión tumoral hiperperfundida (índice rCBV 2.59), presentó múltiples lesiones heterogéneas subependimaria en todo el sistema ventricular y periventricular, con afectación del lóbulo temporal derecho y ambos tálamos. No se realizó espectroscopía. Pudiera ser que la afectación subependimaria difusa conllevara a índices rCBV más altos.

De la misma manera se procedió a analizar la perfusión cerebral utilizando el ROI máximo que demostró que 5 pacientes de los 14 que se realizaron perfusión cerebral (36%), la masa tumoral era hiperperfundida con un índice rCBV (CBV/tumoral/CBVnormal) de 3.69 (DE 1.31). El 43% (6/14) identificó como masa tumoral isoperfundida con un índice rCBV de 1.29 (DE 0.25) y un 21% (3/14) identificó como masa tumoral hipoperfundida con un índice rCBV de 0.79 (DE 0.05). Estos resultados varían un poco a los observados con el ROI promedio, donde el ROI máximo detectó 4 lesiones tumorales más hiperperfundidas, hallazgo que difiere de lo esperado por el linfoma al ser un tumor hipoperfundido. Sin embargo, detectó 9 lesiones tumorales de 14 pacientes (64.3%) en categorías isoperfundidas e hipoperfundidas con índices rCBV entre 0.79 y 1.29, lo esperado en la literatura y con índices muy similares a los encontrados con el ROI promedio (0.76 y 1.14).

Con respecto al aumento en la recuperación de la intensidad de señal sobre la línea basal (overshooting), se observó que 7 de los 14 pacientes (50%), utilizando para el procesamiento el ROI máximo, presentaron este hallazgo, con un porcentaje de recuperación de la intensidad de señal que sobrepasaba la línea basal entre el rango de 15-54% (promedio 26.14%, DE 12.44), con índice de recuperación de la intensidad de señal promedio de 1.39 (DE 0.32). Valores muy similares con respecto a los encontrados con el ROI promedio (índice de overshooting 1.38, DE 0.24).

Los pacientes que no presentaron overshooting fueron 7 de 14 (50%) con promedio del índice de recuperación de la intensidad de señal de 0.87 (DE 0.08), muy similar con los de ROI promedio (0.91, DE 0.04). Sin embargo, notamos que con el ROI máximo hay 3 pacientes que no reflejan overshooting en la curva de perfusión y si calculamos la sensibilidad del ROI promedio para que aparezca el aumento de la intensidad de señal sobre la línea basal es de 64.3 a 71% (si tomamos 9 ó 10 pacientes, respectivamente, que presentaron overshooting). En contraparte la sensibilidad del ROI máximo para que aparezca el aumento de la intensidad de señal sobre la línea basal es del 50%. Podemos decir entonces que la curva de perfusión se modifica en dependencia de si tomamos una porción del tumor (ROI máximo) o la mayor cantidad de tumor (ROI promedio) y esto puede ocasionar que en algunos casos no aparezca el overshooting en la curva de perfusión. Si ponemos en práctica este hallazgo en el que se enmascara

el overshooting y si tenemos casos en los que morfológicamente es difícil diferenciar el linfoma de otro tumor principalmente de los tumores de bajo grado que tienden a tener bajos valores de perfusión y si el valor de ADC no nos ayudara tampoco en la diferenciación, entonces estaríamos diagnosticando equivocadamente otra estirpe tumoral. Al contrario sucedería lo mismo, si recordamos que detectamos con el ROI máximo más lesiones tumorales hiperperfundidas (4 más comparadas con el ROI promedio) y con mayores índices de rCBV tumoral podríamos pensar que se tratara de tumores hipervascularizados como meningioma, metástasis o gliomas de alto grado. Revisamos los índices de overshooting (con el ROI promedio) de los 3 pacientes que no se detectó con el ROI máximo y obtuvieron índices de 1.23, 1.23 y 1.25, respectivamente; lo que demuestra un 23 a 25% de aumento de la intensidad de señal sobrepasando la línea basal. Entonces podemos decir que utilizando el ROI máximo es posible que en algunos casos quede enmascarado el overshooting en lesiones tumorales con índices <1.25 procesadas con el ROI promedio.

Las características morfológicas tumorales de los 4 pacientes con altos índices rCBV (lesiones hiperperfundidas) utilizando el ROI máximo, son las siguientes:

1^{er} paciente: múltiples lesiones heterogéneas subependimarias en todo el sistema ventricular y periventricular, con afectación del lóbulo temporal derecho y ambos tálamos; mismo paciente que fue detectado hiperperfundido con el ROI promedio. No se realizó espectroscopía.

2^{do} paciente: 2 lesiones, en lóbulo frontal izquierdo y periventricular al cuerpo del ventrículo lateral izquierdo, ganglios basales. No se realizó espectroscopía.

3^{er} paciente: 2 lesiones, en lóbulo frontal y parietal izquierdo, periventricular al atrio izquierdo. No se detectó lípidos en espectroscopía.

4^{to} paciente: múltiples lesiones en ambos hemisferios cerebrales, lóbulos frontales, subependimario difuso con afección de todo el sistema ventricular, ganglios basales, cuerpo caloso, hipotálamo, tálamos, mesencéfalo, pedúnculos cerebelosos. Lípidos muy elevados en espectroscopía (paciente fallecido en el momento de la revisión del expediente clínico).

Las características morfológicas tumorales de los 3 pacientes que no presentaron overshooting utilizando el ROI máximo, son las siguientes:

1^{er} paciente: múltiples lesiones heterogéneas en ambos hemisferios y pedúnculos cerebelosos. No se detectó lípidos en espectroscopía (únicamente afectación infratentorial, paciente fallecido en el momento de la revisión del expediente clínico).

2^{do} paciente: única lesión en el lóbulo temporal y periatral izquierda. Lípidos elevados en espectroscopía.

3^{er} paciente: 2 lesiones, en lóbulo frontal y parietal izquierdo, periventricular al atrio izquierdo. No se detectó lípidos en espectroscopía (uno de los pacientes que se detectó alto índice rCBV -lesión hiperperfundida- utilizando el ROI máximo).

De los 18 estudios de resonancia magnética cerebral, únicamente se contó con 8 reportes (44.4%), ya sea impreso en el expediente clínico o en el expediente electrónico y la impresión diagnóstica realizada por el neurorradiólogo fue: considerar linfoma (3/8, 37.5%), considerar metástasis (2/8, 25%), considerar proceso infeccioso granulomatoso (2/8, 25%) y linfoma (1/8, 12.5%). Si agrupamos los diagnósticos considerar linfoma y linfoma (4/8) representan el 50% de las impresiones diagnósticas. De los 4 reportes en los que sí se consideró linfoma, todos tenían espectroscopía y perfusión cerebral. De los 4 reportes en los que no se consideró linfoma, 2 de ellos tenían espectroscopía y 3 de ellos tenían perfusión cerebral. Observamos que, aunque no todos contaban con reporte radiológico, de los que sí fueron interpretados, la mitad de los casos hubo una gran dificultad diagnóstica para sospechar que la lesión tumoral fuera linfoma e incluso en los reportes que no consideró linfoma algunos tenían espectroscopía y perfusión cerebral. De esta manera observamos que la complejidad en el diagnóstico de linfoma por imagen es alta, incluso utilizando las diversas técnicas avanzadas en resonancia magnética, por lo cual nos obliga a continuar investigando sobre esta etiología, continuar actualizándonos y perfeccionándonos para ir disminuyendo poco a poco este gran margen de error y que actualmente es un importante reto diagnóstico.

Aunque era de conocimiento de los investigadores de este trabajo que todos los pacientes tenían confirmado por biopsia el diagnóstico de Linfoma, nos interesó conocer los principales diagnósticos diferenciales por imagen, evaluando las características morfológicas de la lesión tumoral sin incluir los datos que proporcionaron la espectroscopía y perfusión cerebral en algunos de los casos, con el propósito de conocer el comportamiento de este tumor y su similitud con otras etiologías, ya que es conocido como el gran imitador. En cada caso puede haber dos o más diagnósticos diferenciales. Observamos que en frecuencia, las metástasis pudieron haberse considerado en 6 pacientes (33.3%), meningioma en 3 pacientes (16.7%), ependimoma, enfermedad desmielinizante, hemangiopericitoma en 2 pacientes cada uno de ellos (11.1%), PNET, astrocitoma anaplásico, meduloblastoma, sarcoma óseo, proceso infeccioso granulomatoso en 1 paciente cada uno (5.6%). Por último se consideró únicamente linfoma sin la posibilidad de otro diagnóstico diferencial en 3 pacientes (16.7%) considerando que las características morfológicas en estos casos fueron muy típicas de linfoma y difícilmente se consideraría otra etiología. Concluimos que por la gran diversidad de diagnósticos diferenciales por imagen que se desprenden después de evaluar las características morfológicas del linfoma, es indiscutiblemente necesario la realización de técnicas avanzadas en resonancia magnética cerebral, como complemento a la valoración estructural, siendo la espectroscopía y la perfusión cerebral altamente recomendadas. Es importante no obviar el uso de estas técnicas ante la sospecha de linfoma o ante la presencia de tumoraciones en la que exista duda diagnóstica o amplia variedad de diagnósticos diferenciales.

Discusión del Estudio de PET/CT

También se investigó sobre los reportes de PET/CT, se realizó este tipo de estudio en 13 de los 18 pacientes (72.2%). En ellos se reportó lesión hipermetabólica en 12 de 13 pacientes (92.3%), en 1 caso se describe que la lesión no es ni hipermetabólica ni hipometabólica y no se encontró ninguna hipometabólica. De los 13 estudios, PET/CT fueron prequirúrgicos 10 y postquirúrgicos 3 de ellos. La conclusión del reporte de PET/CT fue —considerar linfoma” en 7 de los 13 pacientes (53.8%), —considerar proceso

linfoproliferativo” en 1/13 (7.7%) y fue conclusión descriptiva en 5/13 (38.5%). En 8 de 13 (61.5%) —se consideró linfoma”.

Discusión del Estudio Histopatológico

Los 18 pacientes tenían confirmación por biopsia de linfoma. La conclusión del reporte histopatológico se distribuyó de la siguiente manera: Linfoma No Hodgkin en 11 de ellos (61.1%), Infiltración por linfoma en 2 (11.1%), Linfoma posible / probable / sugerido en 4 (22.2%) y Enfermedad linfoproliferativa policlonal en 1 paciente (5.6%).

En el reporte general de patología se clasificó el tipo celular del tumor. Se reportó tumor de células B en únicamente 4 pacientes. Ninguno de los 18 casos de este estudio fue reportado como linfoma proveniente de células T. En el INNNMVS en adición a lo anterior fueron realizados test inmunohistoquímicos para identificar distintos tipos de cluster de diferenciación que pudieran brindar mayor información diagnóstica y pronóstica. Se realizó examen inmunohistoquímico en 9 de 18 pacientes (50%) con diagnóstico de linfoma por patología. Se analizó CD3, CD20, CD30, CD38, CD45, CD68, CD99, cKappa, cLambda, MIB1 y GFAP.

En nuestras observaciones adicionales encontramos que el test para el cluster de diferenciación CD20 fue positivo en 7 pacientes lo que elevaría el número total de tumores por células B a 8. Se analizó también el cluster de diferenciación CD3 el cual es característico de células T y no está presente en células B. Se encontró a 2 participantes con CD3 positivo por lo que concluimos que probablemente 2 tumores fueron por linaje T. Entre las situaciones especiales se encuentra un participante con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, tumor de células B, y perfil CD20, CD30, CD38, cKappa y MIB1 positivos todos ellos, lo que nos hace pronosticar una probable aceleración del cuadro clínico con una evolución médica más corta la que reduciría la sobrevida del paciente y demandaría un cuidado médico más minucioso.

VIII. CONCLUSIONES

Con la realización de esta tesis alcanzamos todos nuestros objetivos propuestos, con la gran satisfacción de reconocer que la complejidad del abordaje diagnóstico, por cada uno de los servicios involucrados, se vio reflejada en cada proceso del abordaje multidisciplinario que se le brindó a cada uno de los pacientes diagnosticados con linfoma primario del sistema nervioso central. Resalto la gran labor del trabajo de todos los médicos, residentes y adscritos, que laboran en este Instituto, para poder brindar la máxima calidad de atención a los pacientes que acuden en busca de mejorar su condición de salud.

En este estudio participaron 18 pacientes captados en el periodo Enero 2015 a Julio 2017 y diagnosticados como linfoma primario del sistema nervioso central, todos ellos con diagnóstico confirmado por histopatología y todos con estudios de resonancia magnética cerebral.

Logramos identificar las características sociodemográficas de estos pacientes así como las manifestaciones clínicas que presenta esta enfermedad. Destaca el hecho que no es característico en el cuadro clínico la presentación de crisis convulsivas en este tipo de tumores. Nos sentimos satisfechos por lograr documentar las principales pruebas de laboratorio y por realizar un análisis más global de la fisiopatología de esta enfermedad; consideramos que esta tesis es una fuente bibliográfica que será bien apreciada por los médicos clínicos a cargo del estudio y abordaje diagnóstico del paciente con tumor del SNC.

Hemos aprendido que la resonancia magnética cerebral con sus técnicas avanzadas, espectroscopía y perfusión cerebral, es indiscutiblemente el mejor estudio no invasivo para el diagnóstico del linfoma. Logramos comprobar su utilidad principalmente cuando las características morfológicas de la lesión tumoral no nos aportan mayor información en la diferenciación de la estirpe tumoral, siendo necesario apoyarnos en las secuencias de difusión y mapa de ADC, la espectroscopía para lograr cuantificar la presencia de lípidos y para corroborar por medio de la perfusión cerebral si la lesión es hipoperfundida con presencia de overshooting en las curvas de perfusión cerebral. Estos hallazgos son los característicos en el linfoma; sin embargo, no se presentan y

documentan rigurosamente en todos los casos, por lo que es necesario no obviar ninguna de estas técnicas y apoyarse con las herramientas disponibles que dichosamente contamos en este Instituto.

Es fundamental hacer énfasis en el adecuado procesamiento de las gráficas de perfusión. Hemos aprendido que es importante individualizar el procesamiento de la perfusión, porque en los casos de linfoma, debemos considerar variar el ROI estándar o la manera usual de seleccionar nuestro ROI de cómo lo hacemos para otros tipos de tumores. Hemos comprobado que es necesario utilizar un ROI que abarque la mayor cantidad de volumen tumoral incluyendo las áreas de posible necrosis tumoral para que la curva de perfusión sea representativa de la lesión, se eviten falsas lesiones hiperperfundidas y lograr que la curva refleje la presencia o ausencia de overshooting. Esta diferencia técnica que describimos no ha sido mencionada en otros trabajos científicos, por lo que no tenemos una base de comparación externa; sin embargo, es un hallazgo válido de resaltar y debe considerarse para futuras investigaciones y se verifiquen nuestros hallazgos.

El linfoma es el gran simulador de otros tipos de tumores cerebrales, de enfermedades desmielinizantes y de enfermedades infecciosas. Su diagnóstico es complejo y presenta una amplia gama de diagnósticos diferenciales. Uno de los principales diagnósticos alternativos para el clínico fue el meningioma y en segundo lugar metástasis y glioblastoma. El neurorradiólogo también consideró diagnósticos diferenciales, siendo el principal metástasis, seguido de meningioma y proceso infeccioso granulomatoso.

Finalmente, logramos demostrar que el diagnóstico de linfoma para el neurorradiólogo es aún un relevante reto diagnóstico. Se obtuvo seguridad en el informe radiológico de linfoma únicamente en el 50% de los estudios interpretados, lo que nos conduce a enfatizar en la importancia de seguir investigando, analizando, mejorando nuestra adquisición y afinamiento de nuestro procesamiento de las imágenes para identificar pequeñas o sutiles diferencias que se convierten en piezas clave para el diagnóstico de linfoma primario del sistema nervioso central.

IX. RECOMENDACIONES

1. En todo paciente con lesión tumoral de SNC identificada en algún estudio de imagen previo se debe promover y realizar sistemáticamente la resonancia magnética avanzada con estudio de espectroscopía y perfusión cerebral.
2. Utilizar el ROI promedio en el procesamiento de las curvas de perfusión cerebral en pacientes con sospecha de linfoma primario del sistema nervioso central, ya que se observó tiene mayor sensibilidad diagnóstica que el ROI máximo en la representación del overshooting.
3. Desarrollar protocolos para la estandarización en los métodos de adquisición de imágenes y procesamiento de las curvas de perfusión cerebral a fin de obtener una mejor precisión diagnóstica.
4. Continuar investigaciones que culminen en publicaciones científicas y que promuevan la evaluación cuantitativa de las técnicas avanzadas en resonancia magnética cerebral para desarrollar aún más nuestra propia base de referencia institucional.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Linfoma primario del sistema nervioso central: epidemiología, biología, diagnóstico y tratamiento. Víctor Hugo Jiménez, Virginia Domínguez, Xavier López Karpovitch. Medicina Interna de México, Volumen 23, 66-77, Núm. 1, enero-febrero, 2007.
2. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. Dr. Héctor Murrieta González, Dr. Alberto Villalobos Prieto, Dr. Sigfrido García Correa. Anales de Radiología México 2009; 1:81-97.
3. Linfoma primario del sistema nervioso central. Dra. Silvia Rivas Veras. Tesis. Instituto Nacional de Cancerología. Noviembre 2013.
<http://incan-mexico.org/incan/docs/tesis/2014/subespecialidad/Tesis%20Hto%20Redondo.pdf>
<http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-linfomas-primarios-del-sistema-nervioso-S0213485312001132>
4. Linfoma del Sistema Nervioso Central: El gran imitador. D. D. J. De la Rosa Porras, L. Adrián Lozano, M. Paniagua González, S. Carrasco Muñoz, J. A. Guzman de Villoria, P. Fernández-García. <http://dx.doi.org/10.1594/seram2014/S-0543>
http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=view_section&pi=124567&ti=413991&searchkey=
5. Linfomas primarios del sistema nervioso central. M. Gelabert-González, D. Castro Bouzas, R. Serramito-García, C. Frieiro Dantas, E. Aran Echabe. 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España. Neurología. 2013; 28(5):283—293
6. Linfoma del SNC. Hallazgos radiológicos característicos y aportación de las nuevas técnicas diagnósticas. J. Nogales Montero, R. Mora Monago, M. Leo Barahona, V.

- M. González Montaña, Y. G. Piña Alcántara, V. Arroyo Fernández.
<http://dx.doi.org/10.1594/seram2012/S-1087>
http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=view_section&ti=364555
7. Linfomas del SNC: Hallazgos típicos y atípicos en TC y RM. M. Villanueva Delgado, P. Hernández Palomino, E. Gálvez González, J. M. Villanueva Rincón, J. F. Asensio Calle, J. C. Paniagua Escudero. <http://dx.doi.org/10.1594/seram2012/S-0920>
 8. Enfrentamiento Imagenológico de las lesiones cerebrales en pacientes VIH. Drs. Gonzalo Miranda G, Carolina Díaz G, Holvis Dellien Q, Int. Héctor Hermosilla. Revista Chilena de Radiología. Vol. 14 N° 4, 2008; 200-207.
<http://www.scielo.cl/pdf/rchradiol/v14n4/art04.pdf>
http://www.cmim.org/boletin/pdf2007/MedIntContenido01_11.pdf
 9. Linfoma SNC Primario y Secundario. Hallazgos en RM en los pacientes diagnosticados en nuestro hospital durante los últimos tres años. F. Sarabia Tirado, D. Abellán Rivero, A. Ocete Ocete, C. Fernández Hernández, A. León Hernández, V. Vázquez Saez.
<http://dx.doi.org/10.1594/seram2012/S-1496>
 10. Linfomas del sistema nervioso central: claves diagnósticas y diagnóstico diferencial. Fernández Rey, Cristina; Brañanova López, Pelayo; Santamarta Líebana, Elena; Saiz Ayala, Antonio.
http://seram2010.seram.es/modules.php?name=posters&file=viewpaper&idpaper=784&idsection=2&in_window=&forpubli=&viewAuthor=
http://isradiology.org/gorad/revistas/rev_mex/anrx091_08.pdf
 11. Diagnóstico diferencial con espectroscopía en glioblastoma multiforme incipiente, utilidad del análisis avanzado con resonancia magnética en el diagnóstico de

lesiones cerebrales. Cecilia Pérez Mendieta, Alejandro Zavala Reina, Ignacio Montesinos Uñate, Arturo Arrieta, Manuel Martínez López, Ernesto Roldán Valadez. Revista de Investigación Médica Sur, México. Vol. 15, núm. 3, Julio-Septiembre 2008.

<http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2008/ms083k.pdf>

12. Aportes de la espectroscopía por resonancia magnética en las lesiones cerebrales. Alberto Surur, José Facundo Cabral, et al. Neurorradiología. RAR - Volumen 74 - Número 3 – 2010. Pág 239-249. ©SAR-FAARDIT 2010.
13. Magnetic Resonance Spectroscopy for Diagnosing Brain Tumors. Carles Majós. Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI). Hospital Duran i Reynals. CSU de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. Radiología Vol. 47. Núm. 1. Enero 2005.
14. Espectroscopía y difusión por resonancia magnética para la caracterización del linfoma del sistema nervioso central. M. Migliaro y C. Besada. Revista Argentina de Radiología. Elsevier España, Septiembre 2014; 78(4): 199-205.
15. Diffusion and perfusión patterns of CNS lymphomas. M. Neska-Matuszewska. EPOS, Sociedad Europea de Radiología. 2016. Pág. 1-30.
16. Percentage Signal Recovery Derived from MR Dynamic Susceptibility Contrast Imaging Is Useful to Differentiate Common Enhancing Malignant Lesions of the Brain. R. Mangla et al. AJNR 32. Jun-Jul 2011. P. 1-7.
17. Mean intensity curve on dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted perfusion MR imaging – review of a new parameter to differentiate intracranial tumors. S. Chinchure et al. Journal of Neuroradiology 38, 199 – 206. Elsevier Masson. 2011.

XI. ANEXOS

Ficha de recolección de datos del paciente

Nombre
Registro
Fecha Nacimiento
Edad (en reporte de Biopsia)
Sexo
Escolaridad
Ocupación
Religión
Estado civil
Entidad
Localidad
Lateralidad
Fallecido (al momento de la revisión expediente clínico)
Diabetes
Hipertensión Arterial
PA
FC
FR
Temperatura
Peso Kg
Clínica
Deterioro cognitivo
Cefalea
Déficit motor
Crisis convulsivas
Diagnósticos Clínicos Diferenciales
Resonancia Magnética Cerebral
Localización
Intracraneal
Extracraneal
Supratentorial
Infratentorial
Hemisferio cerebral derecho

Hemisferio cerebral izquierdo
Ambos Hemisferios Cerebrales
Lóbulo frontal
Lóbulo temporal
Lóbulo parietal
Lóbulo occipital
Cuerpo caloso
Ganglios basales
Ventrículos laterales
Periventricular
Hemisferio cerebeloso derecho
Hemisferio cerebeloso izquierdo
Ambos hemisferios cerebelosos
Sustancia blanca
Sustancia gris
Ambas sustancia blanca y gris
Tálamos
Tallo cerebral
Pedúnculos cerebelosos
Hipotálamo
Número de Lesiones
Única (monofocal)
2 lesiones
3 ó más lesiones (multifocal)
Tamaño RC, DV, LL
Forma de la lesión
Redondeada
Ovalada
Bien delimitada
Mal delimitada
Presencia de edema perilesional
Leve
Moderado
Severo
Necrosis intralesional
Sangrado

Herniación
Subfalcina
Uncal
Transtentorial ascendente
Transtentorial descendente
Amigdalina
Infiltración
Infiltración meníngea
Secuencia T1
Hipointenso
Hiperintenso
Isointenso
Heterogéneo
Secuencia T2
Hipointenso
Hiperintenso
Isointenso
Heterogéneo
T1 Contrastado
Realce leve
Realce moderado
Realce intenso
Lineal
En anillo
Nodular
Ependimario
Homogéneo
Heterogéneo
Reforzamiento meníngeo
Difusión
Restricción
Valor de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)
Espectroscopía
NAA
Colina
Creatina
Lípidos

Lactato
Mioinositol
Macromoléculas
Valor NAA
Valor Colina
Valor Creatina
Valor Lípidos
Valor Lactato
Valor Mioinositol
Índice Colina/Creatina
Índice Colina/NAA
Perfusión
ROI promedio
Hiperperfundido
Hipoperfundido
Isoperfundido
Relación
rCBV (%)
rCBF (%)
MTT (%)
TTP (%)
Curva sobrepasa línea de base
Overshoot (%)
Relación Recuperación de la intensidad de señal (overshoot)
ROI máximo
Hiperperfundido máx
Hipoperfundido máx
Isoperfundido máx
Relación máx
rCBV (%) máx
rCBF (%) máx
MTT (%) máx
TTP (%) máx
Curva sobrepasa línea de base ROI máx
Overshoot máx (%)
Relación Recuperación de la intensidad de señal ROI máx (overshoot)
Reporte Radiológico
Linfoma en diagnóstico radiológico
Diagnósticos diferenciales por imagen

PET/CT
Lesión hipometabólica
Lesión hipermetabólica
Linfoma diagnóstico PET
Serología
Anticuerpos anti VIH 1 y 2
VDRL
Antígeno de superficie de hepatitis B
Anticuerpos anti hepatitis C
Grupo sanguíneo y Factor Rh
Química sanguínea
Glucosa
Urea
Creatinina
Nitrógeno Ureico
Biometría Hemática
Leucocitos
Eritrocitos
Hemoglobina
Hematócrito
Plaquetas
Linfocitos
Monocitos
Eosinófilos
Basófilos
Neutrófilos
Citoquímico de LCR
Punción
Consistencia
Aspecto
Color
Glucosa
Proteínas
Células
Mononucleares
Polimorfonucleares

Citología de LCR
Proteinorraquia
Celularidad aumentada
Presencia de células malignas
Diagnóstico Linfoma en Citología
Estudio Anatomopatológico
Número de Biopsia
Fecha de Biopsia
Diagnóstico Clínico
Diagnóstico Histopatológico
Células B
Células T
Inmunohistoquímica
CD20
CD45
CD3
Cadena kappa
Cadena lambda
CD38
CD30
CD68
Índice MIB1 (Ki67)
GFAP
Sinaptofisina
CD99
Neurifilamentos
Antígeno epitelial de membrana
Citoqueratina
CD4
ENE

Diagnósticos por Biopsia	
Linfoma No Hodgkin	11
Infiltración por Linfoma	2
Linfoma posible / probable / sugerido	4
Enfermedad Linfoproliferativa Policlonal	1
Total	18

Impresión diagnóstica de los estudio informados (8)	Frecuencia
Considerar linfoma	3
Considerar metástasis	2
Considerar proceso infeccioso granulomatoso	2
Linfoma	1

Diagnósticos diferenciales por Imagen de todos los estudios (18)	Frecuencia	Descripción Adicional
Metástasis	6	1 hemorrágica única, 1 meníngea
Meningioma	3	1 orbitario o intraóseo
Ninguno (siempre Linfoma)	3	
Ependimoma	2	
Enfermedad desmielinizante	2	
Hemangiopericitoma	2	
PNET	1	
Astrocitoma anaplásico	1	
Meduloblastoma	1	
Sarcoma óseo	1	
Proceso infeccioso granulomatoso	1	

PET/CT 13 Pacientes (En 3 pacientes fue postquirúrgico)*		
Hipometabólica		0
Hipermetabólica		12*
Diagnóstico	Considerar Linfoma	7
	Considerar Proceso Linfoproliferativo	1
	Descriptivo	5