



Linfoma primario del SNC:

Subtipos de un gran imitador

Nadia Lorite Diaz¹, Víctor Pérez Riverola¹,
Mario Prenafeta Moreno¹, Jordi Cabero Moyano¹,
Joan Carles Ferreres Piñas²,
Esther Granell Moreno¹.

¹Servicio de diagnóstico por la imagen,
Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell.

²Servicio de patología,
Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell.



OBJETIVOS EDUCATIVOS

- Describir la presentación radiológica típica del linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC).
- Describir las formas de presentación atípicas de los diferentes subgrupos de LPSNC y su diagnóstico diferencial con diferentes entidades tumorales, inflamatorias e infecciosas.
- Correlacionar sus manifestaciones con el resultado histológico.



REVISIÓN DEL TEMA





CONTEXTO

El LPSNC:

- Linfoma No Hodgking (LH extremadamente raro)
- 2-3% tumores malignos cerebrales
 - <4% cél.T (Burkitt)
- 1-2% linfomas
- Afecta
 - Cerebro
 - Leptomeninges
 - Médula espinal
 - Ojos
- Incidencia en aumento por:
 - Aumento esperanza de vida en la población general
 - Edad ½ inmunocompetentes: 60 años
 - Aumento número inmunodeprimidos (ID)
 - Más jóvenes
 - ID congénita, VIH/SIDA (20% - su diagnóstico obliga a descartar VIH), terapias inmunosupresoras (trasplantes de órganos)
 - Relacionado con la infección latente de las células B por virus Epstein-Barr (VEB)

Origen típico célula B
CD20+

Sin evidencia de enfermedad sistémica al diagnóstico*

*4-12% afectación sistémica oculta

Diagnóstico:

- Técnicas de Imagen → Aproximar el diagnóstico al máximo para evitar resecciones quirúrgicas innecesarias
- Definitivo:
 - Citología LCR (poco rentable)
 - Biopsia

Tratamiento:

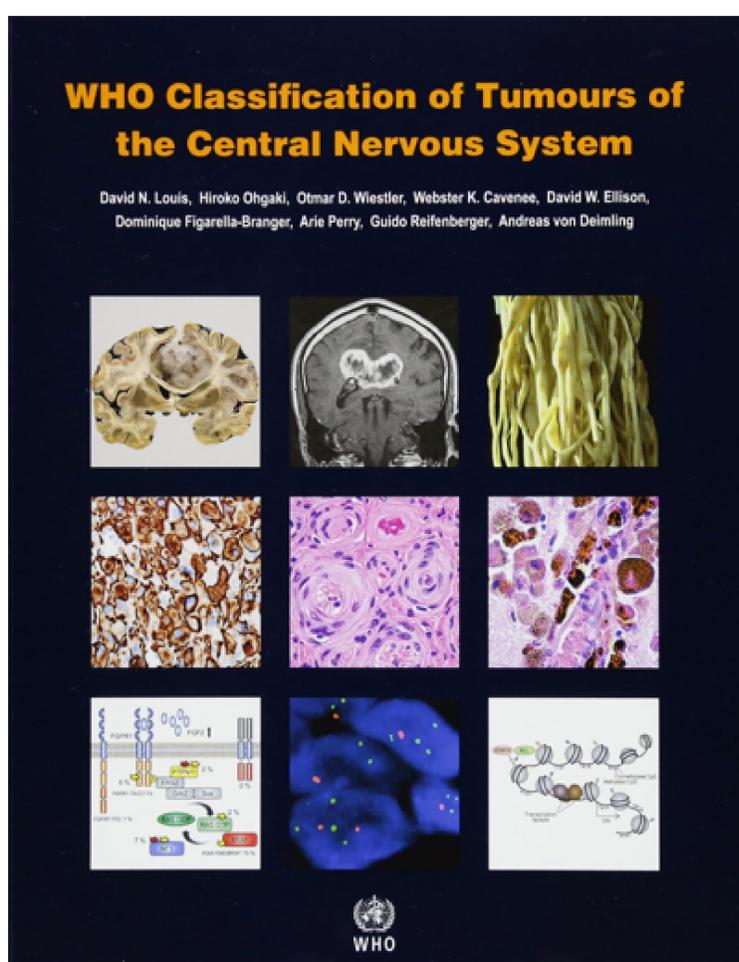
- Quimioterapia +/- Radioterapia
 - No cirugía → solo situaciones riesgo vital (hipertensión intracraneal)
 - Fármacos antiangiogénicos no efectivos por poca o nula neovascularización
- Respuesta a corticoides (<48h: efecto citotóxico sobre los linfocitos B → reducción del tamaño tumoral y del edema perilesional):
 - Mejoría clínica
 - Incluso regresión
 - Alteración de la morfología celular → Falsos negativos anatomía-patológica



CONTEXTO

LPSNC

2016 WHO CLASSIFICATION OF TUMORS OF THE CNS

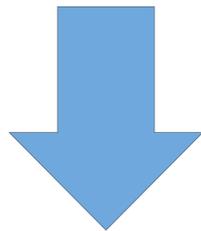


1. Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)
2. Asociados a inmunodeficiencia
 - a. Difuso de célula B grande relacionado con SIDA
 - b. Difuso de célula B grande VEB positivo
 - c. Granulomatosis linfomatoide
3. Intravascular de célula B grande
4. Bajo grado de célula B
5. De célula T y NK/T
6. Anaplásico de célula grande ALK-positivo
7. Anaplásico de célula grande ALK-negativo
8. Tipo MALT de la duramadre

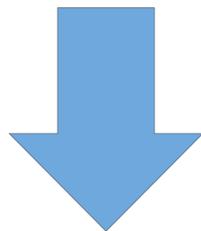


CONTEXTO

26 casos entre enero del 2006 y diciembre del 2019



PET y biopsia de médula ósea negativos
+
Biopsia cerebral positiva



1. LBDCG

a. Central: 12 pacientes

b. Periférico: 6 pacientes

c. Linfomatosis

i. Meníngea: 2 pacientes

ii. Cerebrii: 1 paciente

2. Asociado a Inmunodeficiencia

a. SIDA: 1 paciente

b. VEB+ (trasplantado): 1 paciente

3. Intravascular: 1 paciente

4. De célula T (primario meníngeo): 1 paciente

5. Anaplásico: 1 paciente



1. LBDCG INMUNOCOMPETENTES

Linfoma primario cerebral más común (85-90%).

Esta categoría excluye: linfoma B intravascular, linfoma B duramadre (ej. MALT), asociado a ID, y si hay evidencia de afectación sistémica (Zario).

Más frecuente 50-60 años.

Hombre: Mujer 3:2

PATRÓN TÍPICO POR NEUROIMAGEN DEL LBDCGB

Masa parenquimatosa	<ul style="list-style-type: none"> - Única (40% múltiples), sólida, muy densa - Ausencia de necrosis/componente quístico/sangrado/calcificación (pero si VEB+ pueden presentar patrones atípicos en RMN con necrosis y hemorragia) - Poco efecto de masa y edema perilesional en relación a su tamaño (patrón más infiltrativo).
Localización	<ul style="list-style-type: none"> - Supratentorial [hemisféricas 38% (sbt frontal, pueden ser superficial subcortical respetando el córtex), núcleos de la base y talámicas 16%, cuerpo calloso y comisuras 16%, ventricular 9%] - Infratentorial 20% (cerebelo y tronco) - Cordón espinal 1%
TC	↑ Hiperdensidad
T1	↓ Hipo/iso señal
T2	↓ Hipo señal
Gadolinio	<ul style="list-style-type: none"> - Captación intensa y homogénea - Posible en anillo sin necrosis interna (anillo abierto grueso y no homogéneo) - Lineal radial perivascular - <i>Notch sign</i>
Difusión/ADC	Restricción → Alta celularidad, alta proporción núcleo/citoplasma, poco volumen espacio extracelular ADC <0.9 (más bajo que en tumores gliales de alto grado o metástasis)
rCBV	↓ Hipoperfusión → Poca angiogénesis (a diferencia del GBM)
Curva perfusión	Característica: aumento de la intensidad de señal por encima de la línea de base → Alta permeabilidad vascular (proliferación e infiltración de las células tumorales entre el endotelio del vaso y la membrana basal → extravasado del contraste al espacio intersticial)
Espectroscopia	↑ Cho ↓ NAA Pico de Lípidos
PET	↑ Metabolismo elevado

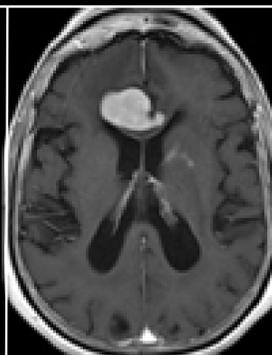
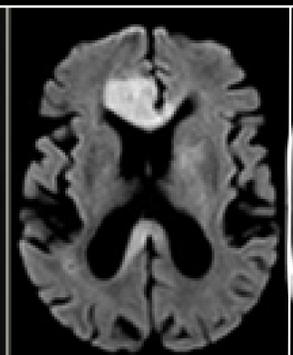
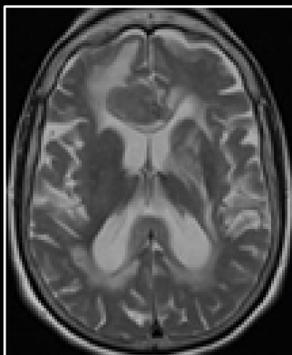
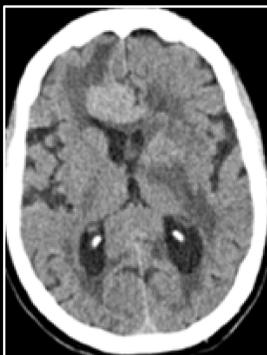


1. LBDCG INMUNOCOMPETENTES

CENTRAL

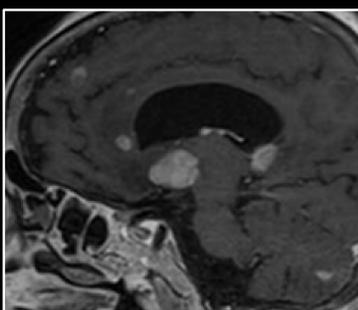
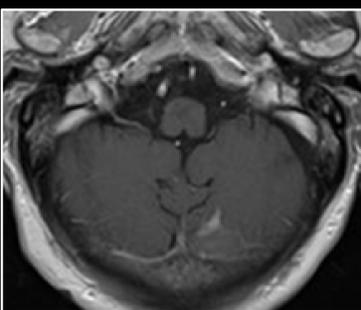
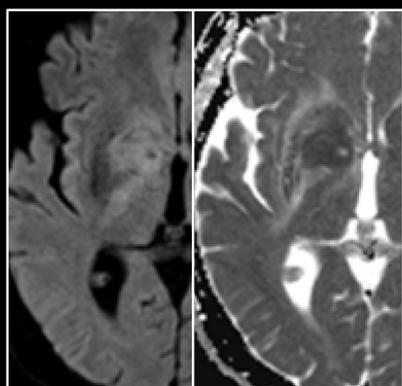
Habitualmente:

- Masas parenquimatosas (normalmente únicas, aunque pueden ser múltiples)
- Aspecto sólido, muy densas
- Sin componente necrótico-quístico
- Sin sangrados ni calcificaciones (pueden verse si antecedentes de quimioterapia o radioterapia)
- Patrón más infiltrativo que expansivo (poco efecto de masa y edema perilesional en relación al volumen de la lesión, a diferencia de los glioblastomas o de las metástasis)



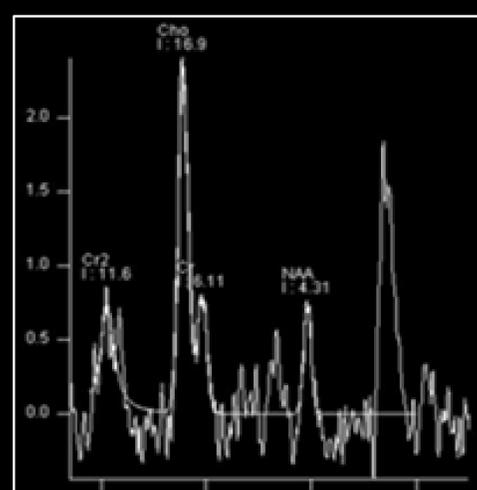
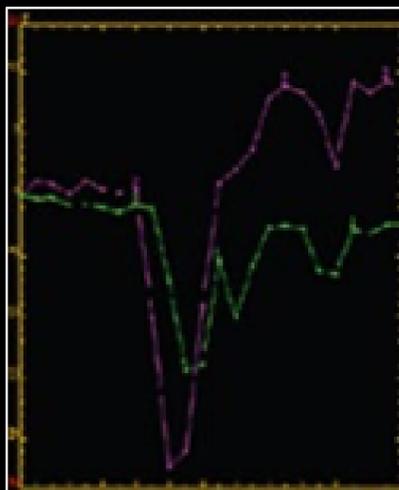
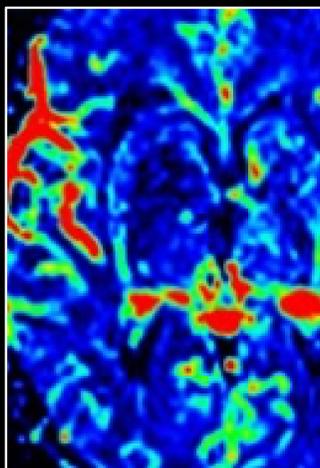
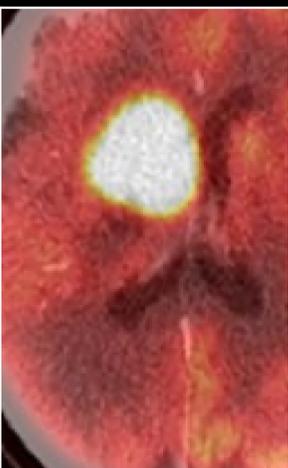
TC → Masas iso/hiperdensas, homogéneas. Al administrar contraste presentan una captación intensa.

RMN → Masas hipo/isointensas en T1, hipointensas en T2, con una captación de contraste intensa y homogénea. Poco componente de edema vasogénico en relación al volumen tumoral (patrón más infiltrativo)



Restricción a la difusión con ADC característicamente muy bajo en comparación con otros tumores.

La localización más típica acostumbra a ser supratentorial profunda (frontal, núcleos basales, periventricular, cuerpo calloso y comisuras), pero algunos pueden ser infratentoriales. En éste caso se observan múltiples formaciones nodulares con realce de contraste intenso y homogéneo, en diferentes localizaciones, bilaterales, tanto como supra como infratentoriales.



Por técnicas de medicina nuclear presentan un elevado metabolismo glicídico.

En el estudio de perfusión, el rCBV es relativamente bajo por poca angiogénesis.

Curva típica de perfusión que indica un aumento de la permeabilidad microvascular (la morfología muestra extravasación de contraste al espacio intersticial)

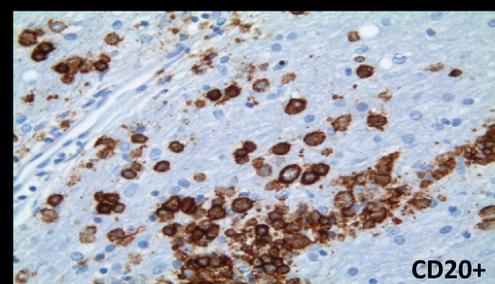
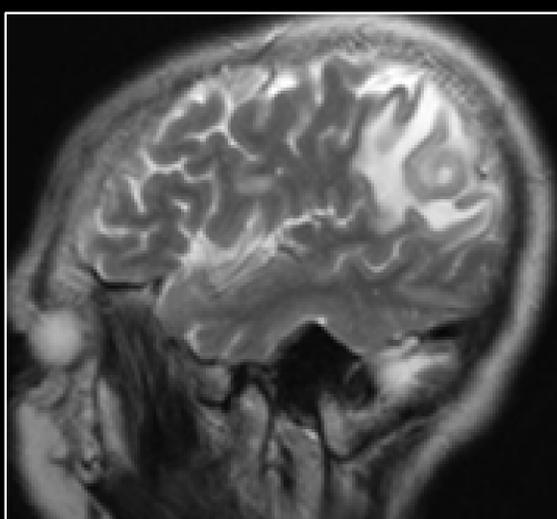
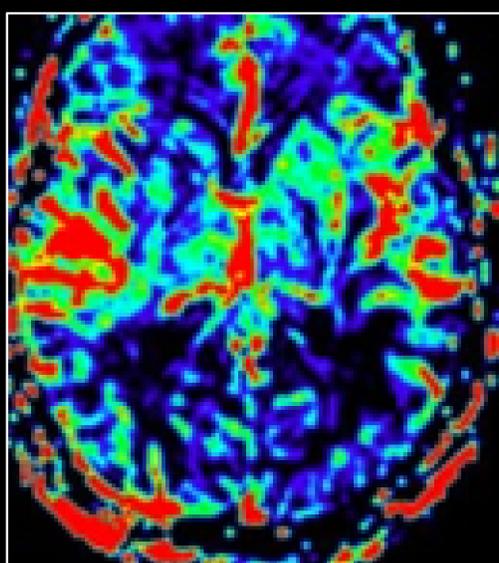
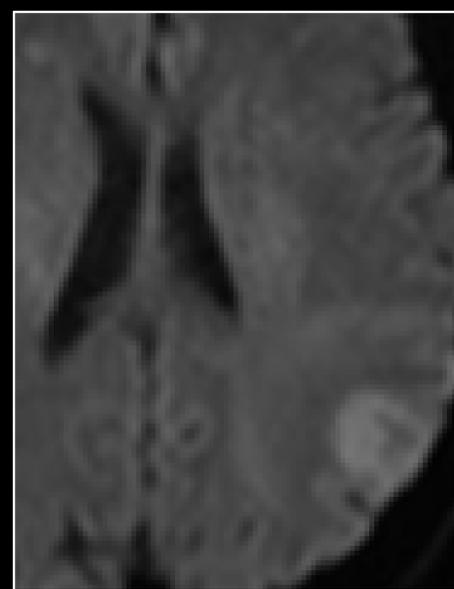
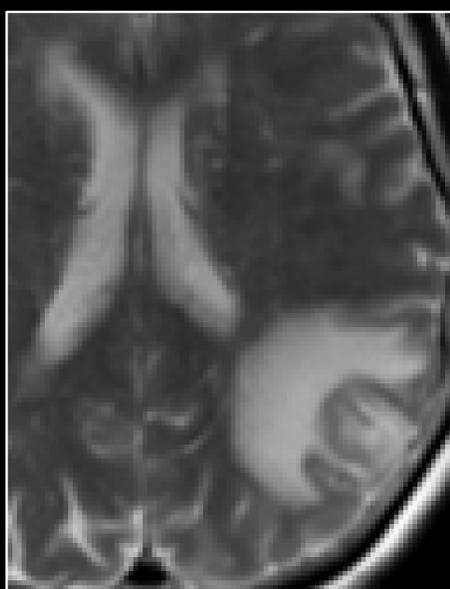
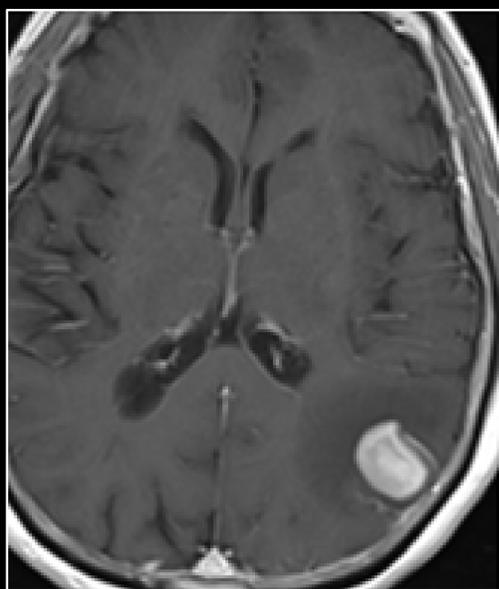
Pico de colina y de lípidos, con disminución del n-acetil-aspartato, son los hallazgos típicos por espectroscopia (como en otros tumores).



1. LBDCG INMUNOCOMPETENTES

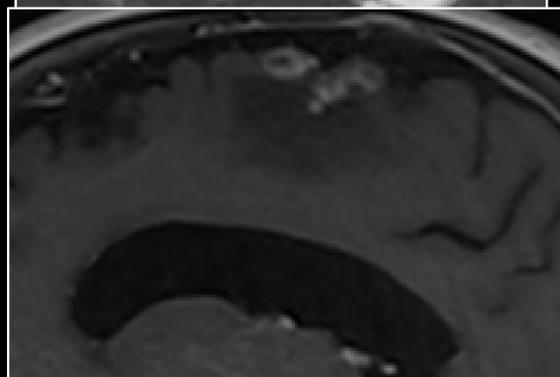
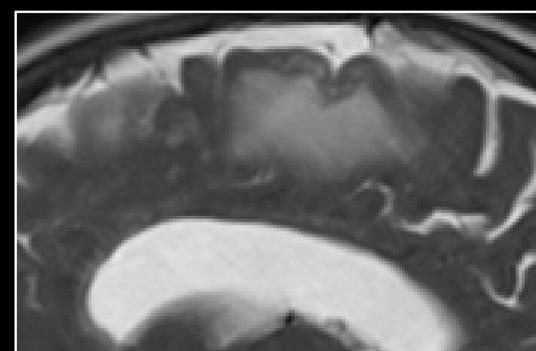
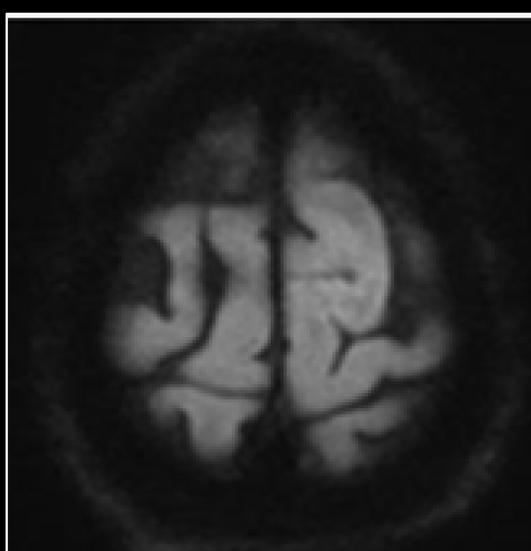
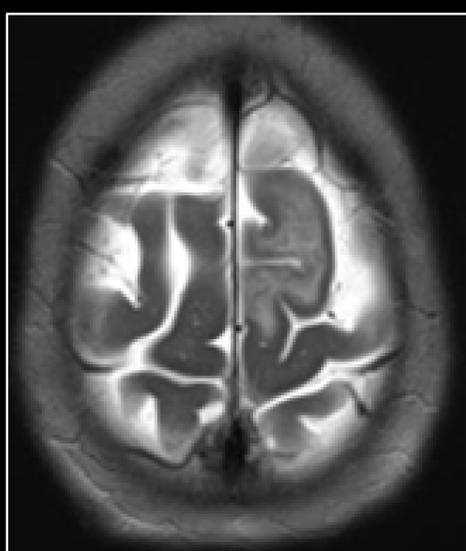
PERIFÉRICO

Aunque lo más habitual es que su localización sea central/profunda, también pueden presentar una distribución periférica. En este caso observamos una lesión cortico-subcortical parietal izquierda, que presenta una captación de contraste homogénea e intensa, con restricción a la difusión, edema perilesional, y con un rCBV disminuido.



La biopsia de los LBDCG suele mostrar infiltrados linfoides densos (muy celulares) intersticiales y perivascular. Los elementos linfoides atípicos son de tamaño mediano-grande, con núcleo irregular y, a menudo, con nucléolo evidente. Estas linfocitos atípicos muestran positividad para CD20 (células B) en la inmunohistoquímica (IH).

La localización puede ser tan periférica que incluso puede infiltrar selectivamente al córtex, como en el siguiente caso en el que se observa como la lesión resigue los surcos corticales frontales izquierdos.





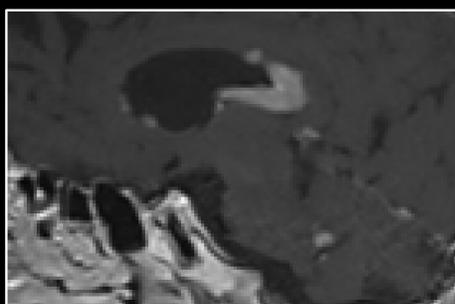
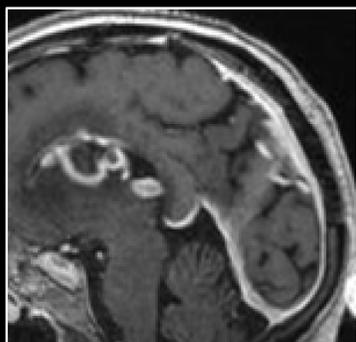
1.LBDCG INMUNOCOMPETENTES

PATRONES DE DISEMINACIÓN

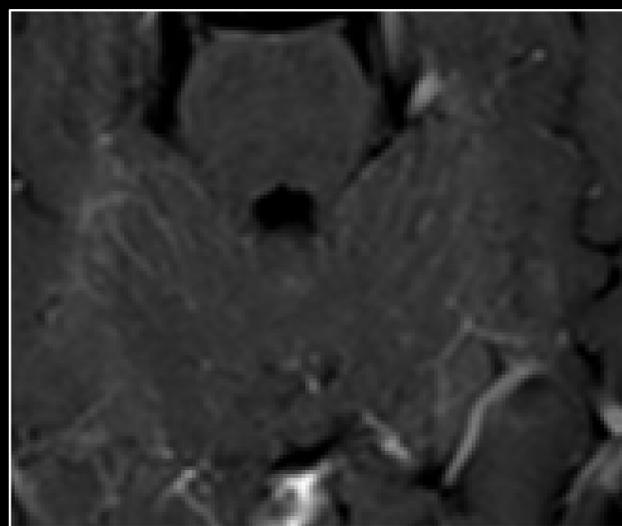
1.EPENDIMARIA

El linfoma es el tumor que con mayor frecuencia presenta diseminaciones endimarias a través del LCR.

A veces, ésta puede ser difícil de detectar por neuroimagen y ser la hidrocefalia su única manifestación.



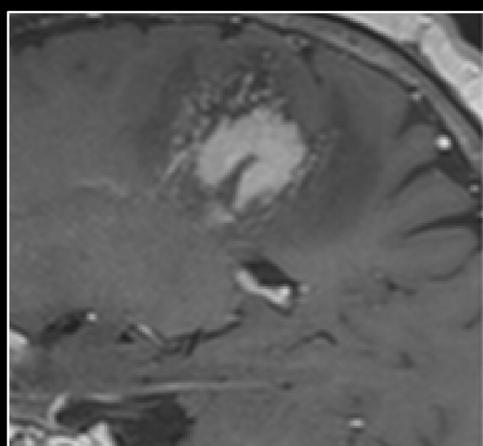
2. LEPTOMENÍNGEA



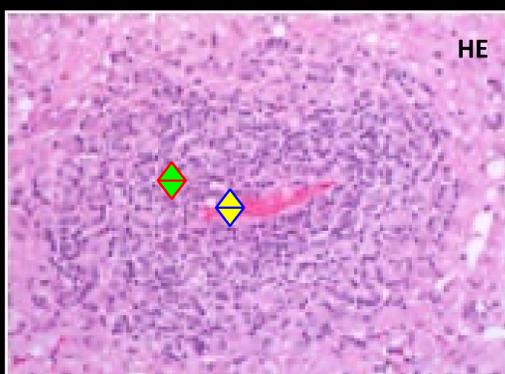
3. PARES CRANEALES Y NERVIOS PERIFÉRICOS (NEUROLINFOMATOSIS)



4. PERIVASCULAR



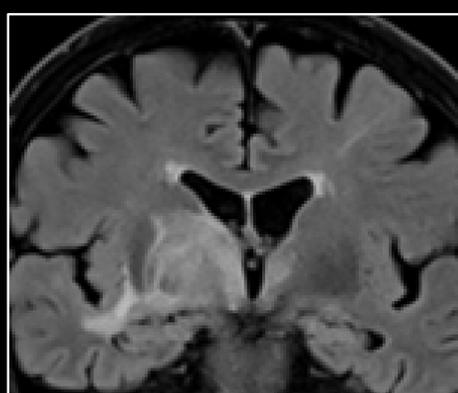
Las células B tumorales en el linfoma tienen una distribución típicamente perivascular como se observa en la muestra histológica teñida con hematoxilina-eosina (HE), por lo que otra forma típica de diseminación es a través de los espacios perivasculares de Virchow-Robin (imagen de RM).



◆ Luz del vaso

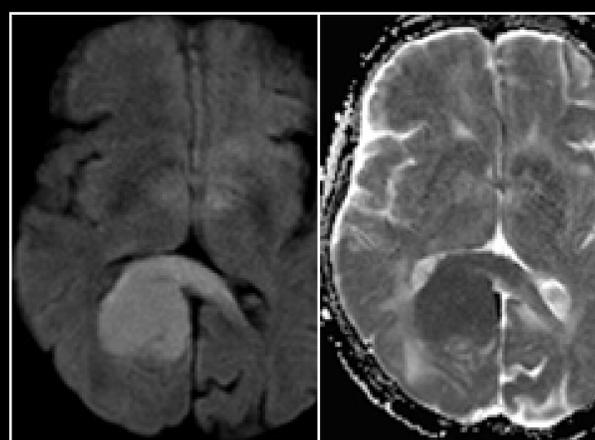
◆ Infiltrado linfocitario perivascular

5. TRACTOS DE SUSTANCIA BLANCA



También es típico que diseminen a través de fibras de sustancia blanca (haz cortico-espinal, por ejemplo).

En el primer ejemplo, se observa diseminación hacia el hemisferio contralateral a través de la comisura anterior (FLAIR).



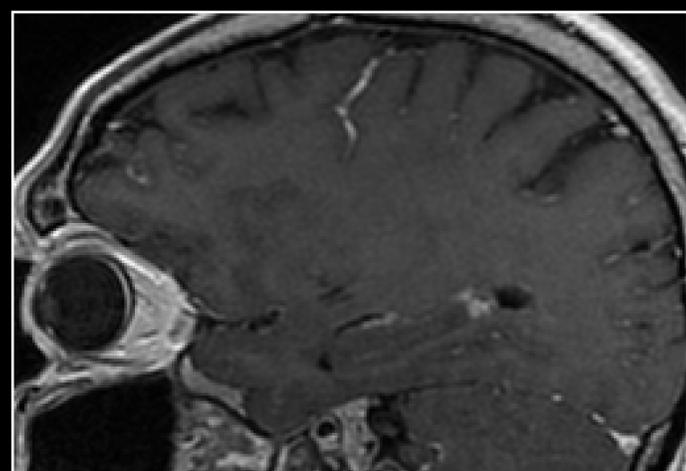
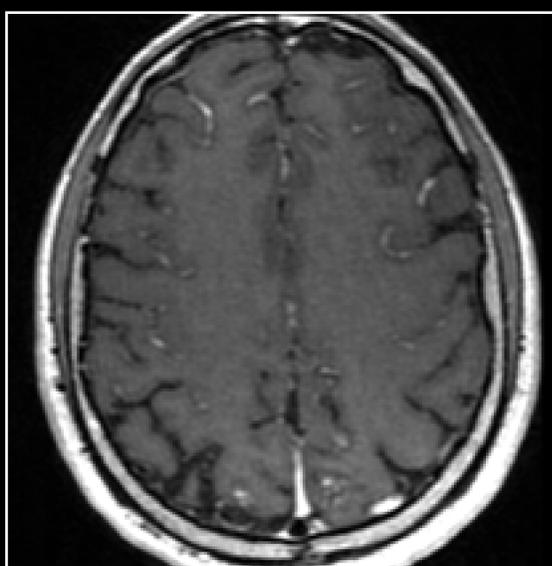
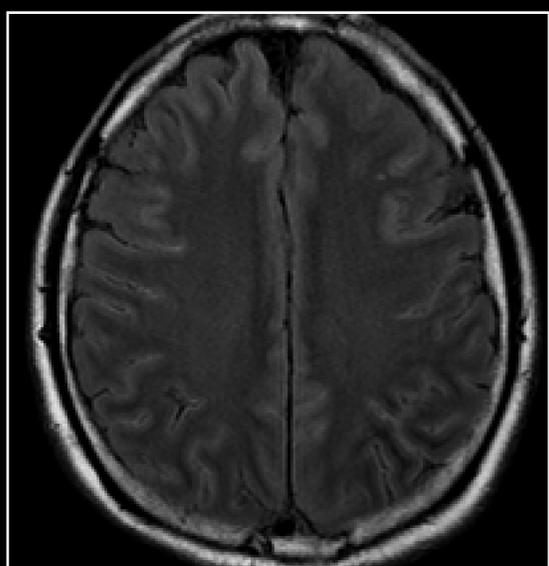
En el segundo ejemplo, se observa diseminación a través del cuerpo calloso (lesión que restringe a la difusión y presenta un ADC bajo).



1. LBDCG

INMUNOCOMPETENTES

LINFOMATOSIS MENÍNGEA FORMA LEPTOMENÍNGEA INTRACRANEAL



Es un subtipo poco frecuente de LPSNC. Clínica: cefalea, náuseas, vómitos, signos meníngicos, paresia de pares craneales y radiculopatías. Las células linfomatosas tienden a infiltrar los tejidos subependimarios, diseminándose a las meninges a través del LCR.

El probable origen son las células periadventiciales.

Por técnicas de neuroimagen se observa hiperintensidad sutil cortical y leptomeníngica en FLAIR, junto a un exclusivo realce leptomeníngico de contraste.

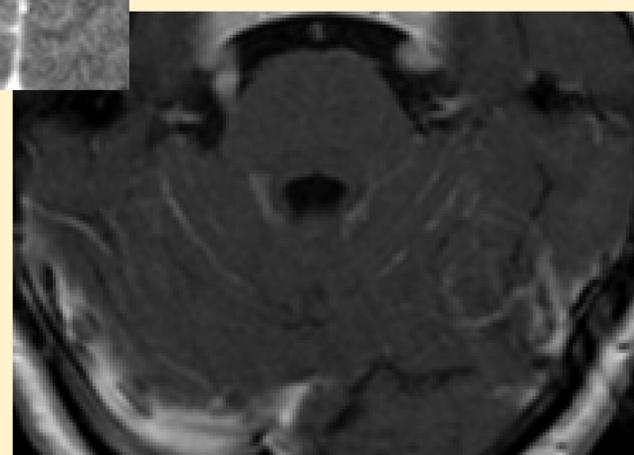
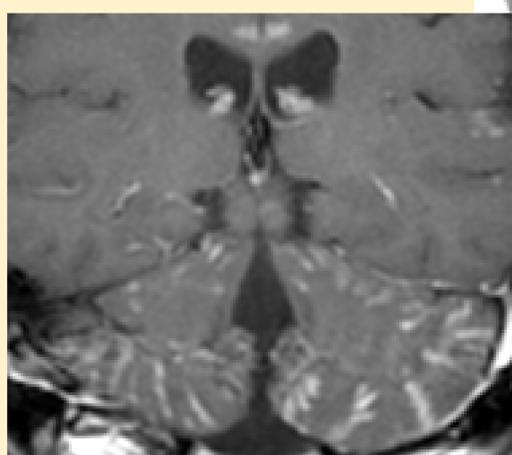
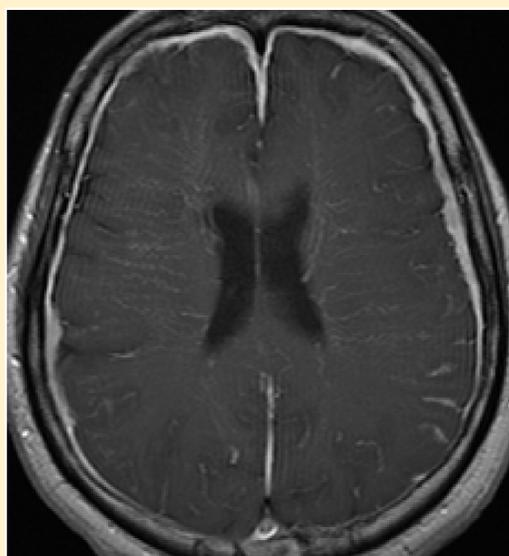
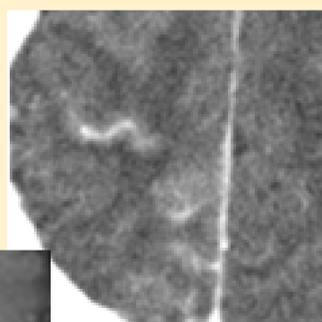
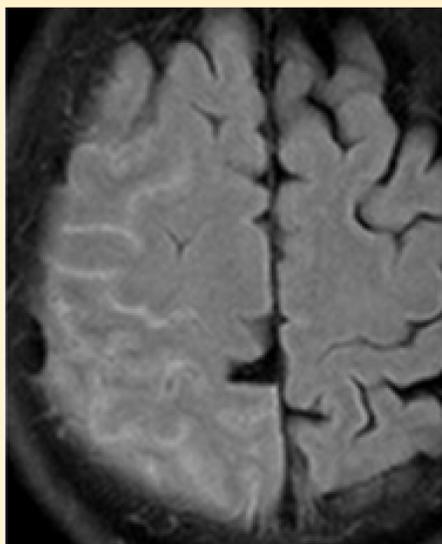
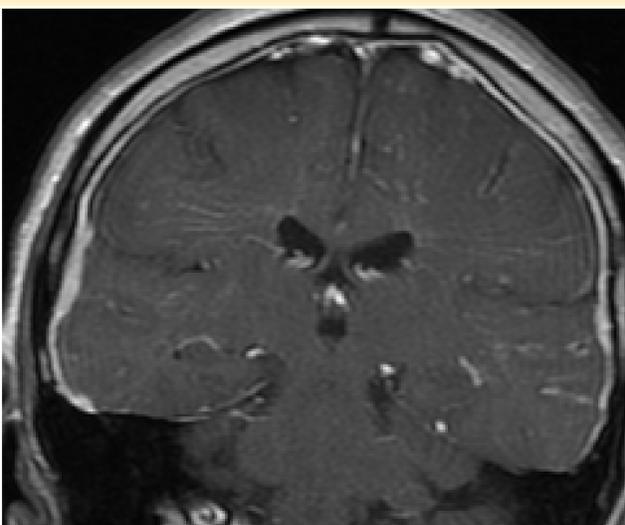
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

MENINGITIS:

- INFECCIOSAS

- INFLAMATORIAS ASÉPTICAS

Ej: Artritis reumatoide (caso mostrado),
lupus eritematoso sistémico, ...



ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS
Ej: Sarcoidosis.

CARCINOMATOSIS MENÍNGEA



1. LBDCG

INMUNOCOMPETENTES

LINFOMATOSIS MENÍNGEA FORMA LEPTOMENÍNGEA COLA DE CABALLO



El linfoma espinal se produce por orden decreciente de frecuencia en los compartimentos:

1. Óseo
2. Intradural-extramedular
3. Intradural-intramedular

La médula espinal es el lugar más inusual de afectación por el LPSNC → muy poco frecuente la neurolinfomatosis (ganglios y nervios raquídeos), la cola de caballo y el nervio ciático.

Disemina longitudinalmente a través de diferentes segmentos y moldea el espacio epidural, extendiéndose a través de los agujeros de conjunción.

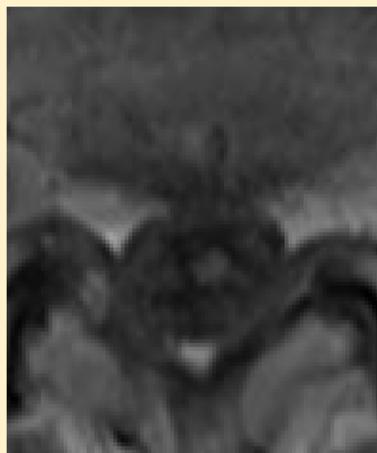
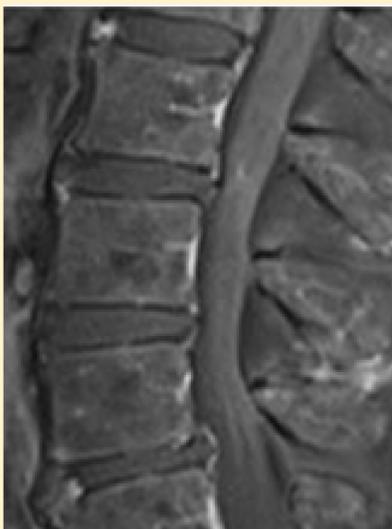
Clínica: mielopatía y/o radiculopatía.

Por neuroimagen, lo más habitual es que se presente como una masa de tejidos blandos, hipointensa en T2, y con realce homogéneo de gadolinio.

La forma leptomeníngea es de las menos comunes, y muestra un engrosamiento de las raíces y realce variable de gadolinio (en nuestro caso, localizado en la cola de caballo).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

POLINEUROPATÍAS DESMIELINIZANTES



Ej: Polineuropatía desmielinizante idiopática crónica (CIDP)



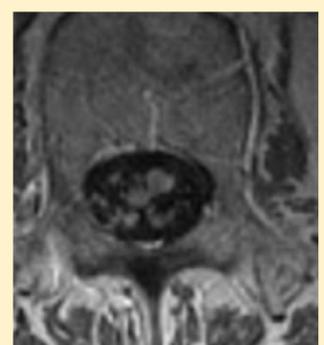
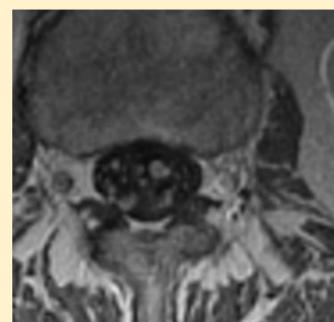
ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS
Ej: Sarcoidosis.

TUMORAL

Ej: carcinomatosis meníngea



Ej: Síndrome Guillain-Barré



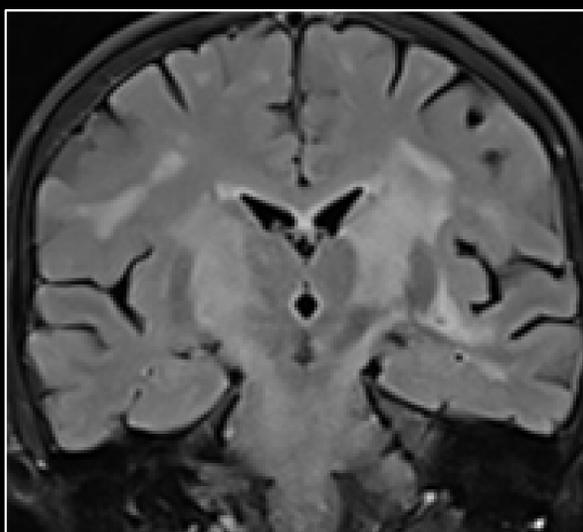
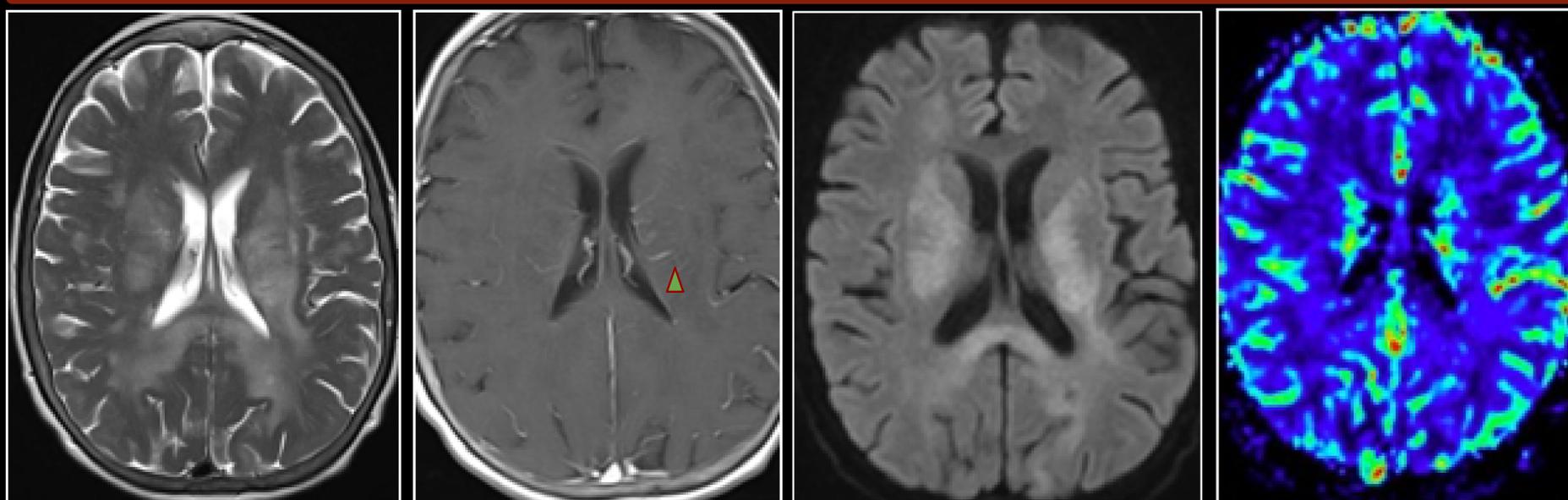


1. LBDCG INMUNOCOMPETENTES

LINFOMATOSIS CEREBRII

La linfomatosis cerebrii (término no recomendado, radiológico) es una variante rara (<1% de los linfomas) y difusa del LPSNC. Se caracteriza por una infiltración (no destructiva) difusa de la sustancia blanca por células linfomatosas B (variante del LBDCG).

Cursa con una clínica rápidamente progresiva tipo encefalopatía subaguda con cambios de personalidad y trastorno cognitivo, pero también con accidentes isquémicos transitorios, crisis epilépticas, marcha inestable o mielopatía. La edad media de presentación es sobre los 65 años. El pronóstico suele ser malo. Nuestro caso presentaba clínica de afectación de la vía piramidal.

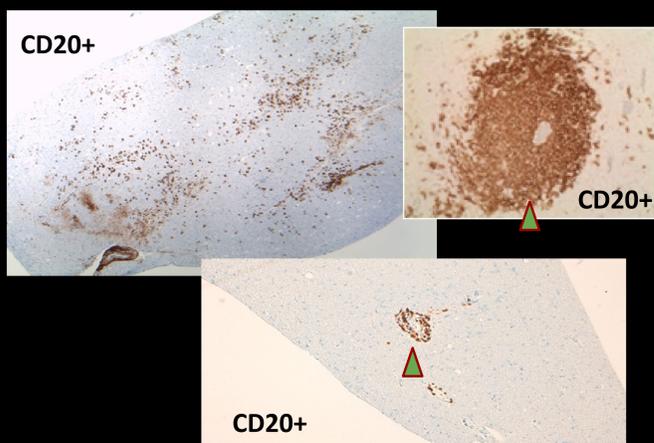
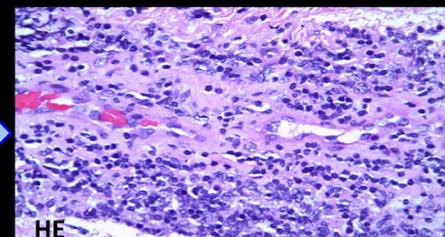
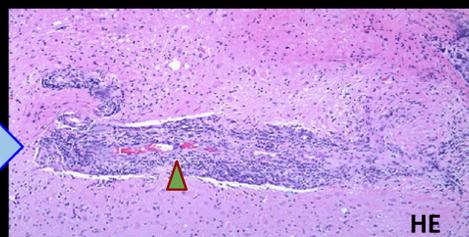
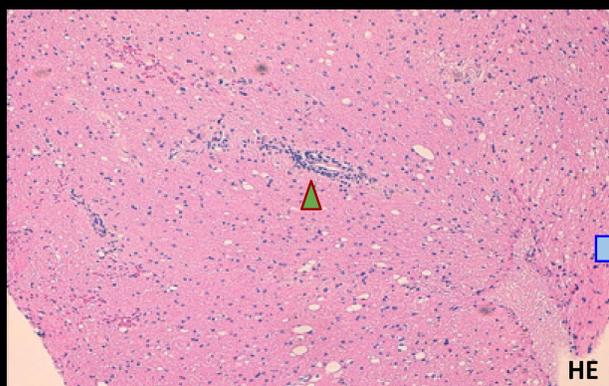


Hallazgos típicos por RM:

- Patrón no específico y mal definido de afectación difusa de la sustancia blanca en forma de aumento de la señal en secuencias T2 y FLAIR.
- La afectación es progresiva, bilateral y muchas veces simétrica.
- De topografía, normalmente, frontal, periventricular profunda, capsular y comisural (cuerpo calloso), y también puede afectar a nivel infratentorial → lo que traduce en una extensión a lo largo de los tractos corticoespinales desde la sustancia blanca subcortical a la profunda y tronco.
- Suele presentar hiperséñal en DWI pero sin llegar a ser una franca restricción.
- Al administrar contraste puede verse desde una ausencia de captación a un realce sutil/lineal.
- No se observan masas sólidas definidas.

RM cerebral de nuestro caso:

- Extensa afectación de la sustancia blanca en forma de hiperséñal en T2 y difusión e hiposéñal relativa en T1 (no se muestra), de predominio periventricular, esplenio del cuerpo calloso y los tractos corticoespinales de forma bilateral y simétrica.
- Sutil realce parcheado y lineal de la sustancia blanca periventricular al administrar contraste ev [que traduce en la infiltración perivascular observada en la muestra histológica (▲)].
- No alteraciones en la perfusión.

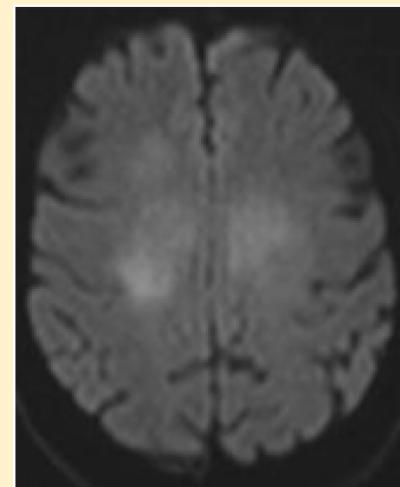
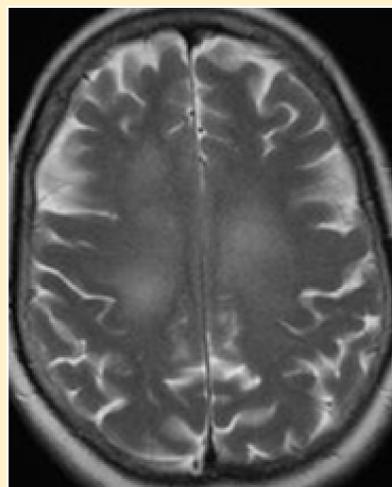
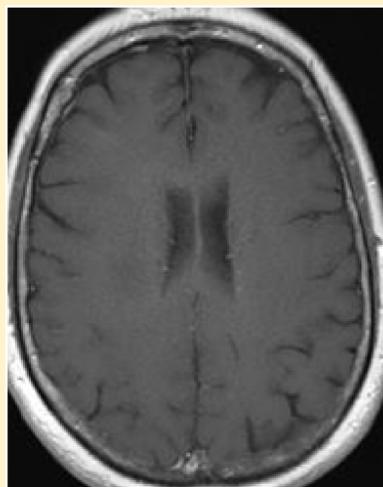
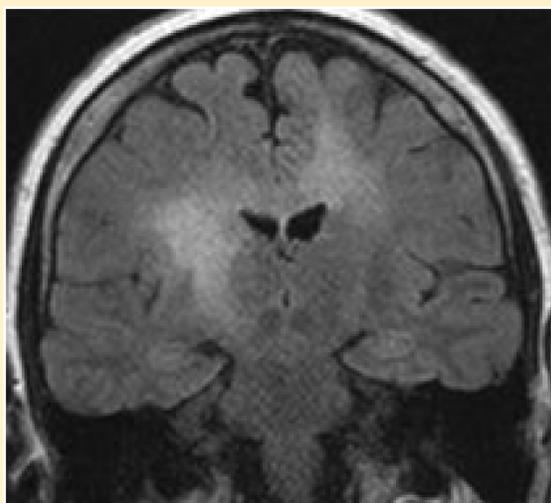


Se realiza biopsia cerebral (hallazgos de LBDCG):

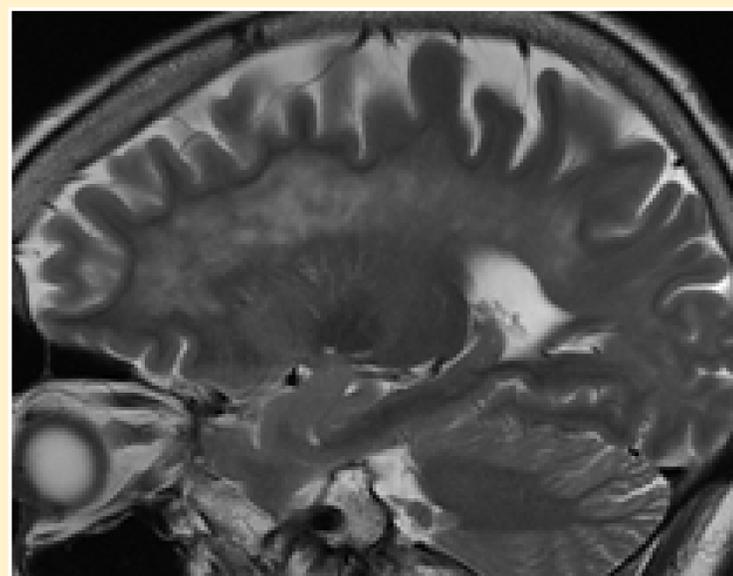
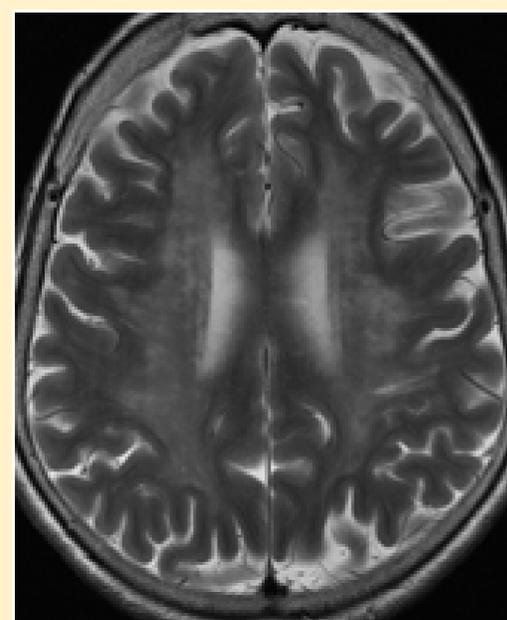
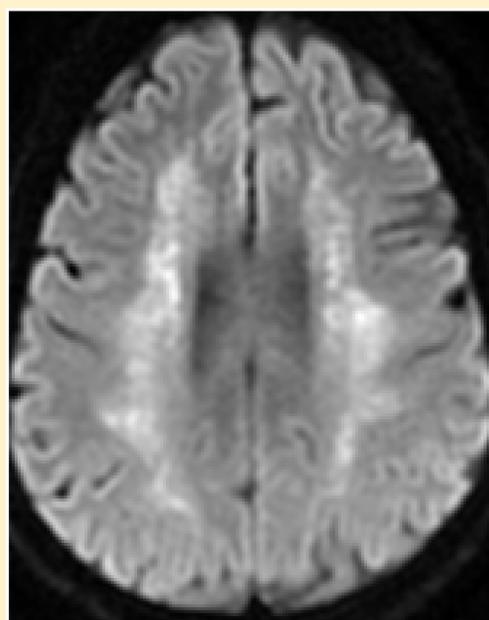
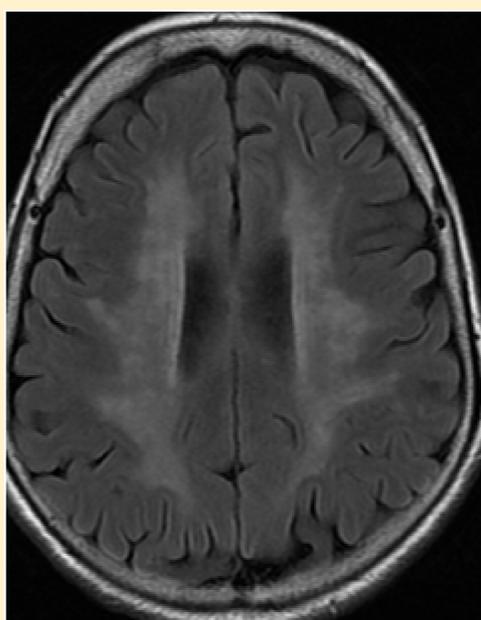
- HE → Fragmentos de parénquima cerebral constituidos por sustancia blanca con alta densidad celular y patrón de crecimiento difuso. Destacan infiltrados linfoides perivascular (▲) densos con extensión al parénquima adyacente en forma de células aisladas y pequeños grupos (infiltración angiocéntrica que infiltra el parénquima cerebral), gliosis y rarefacción de la mielina de alrededor del vaso afecto. La celularidad linfóide presenta elementos de tamaño pequeño (inflamación reactiva linfóide) y otros de gran tamaño con núcleo ovalado, irregular o pleomórfico, y con nucléolo evidente (centroblasto o inmunoblasto).
- IH → Positividad para CD20, destacando los densos infiltrados (células B) angiocéntricos (▲). Entre otros marcadores realizados, destacar la positividad para Bcl-2 y MUM-1, y la negatividad para CD10 (a favor de que el linfoma sea primario y no sistémico). Ki67 parenquimatoso >50%.



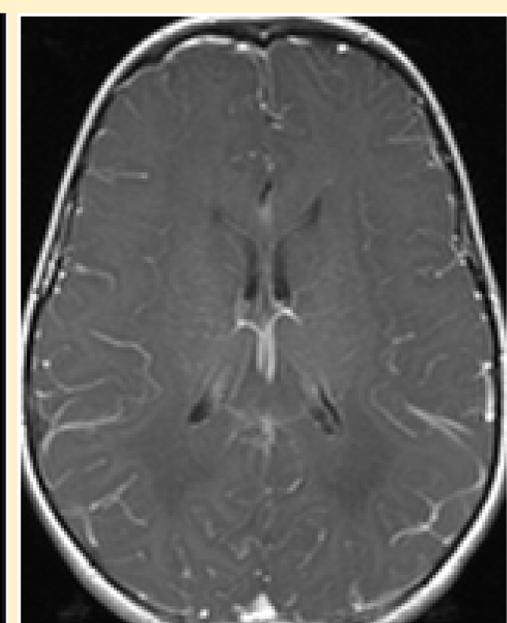
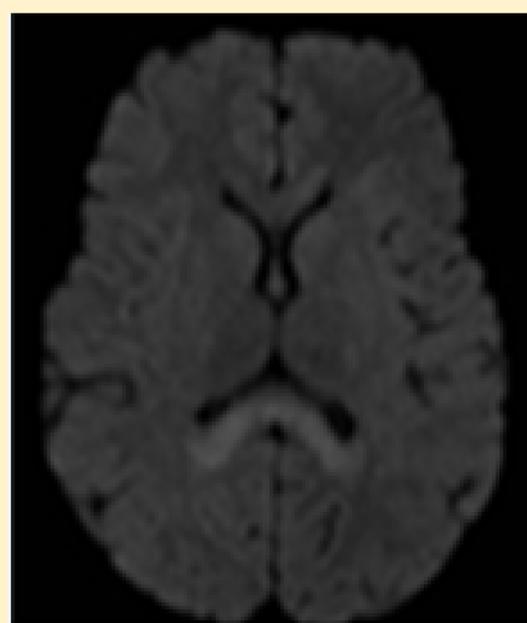
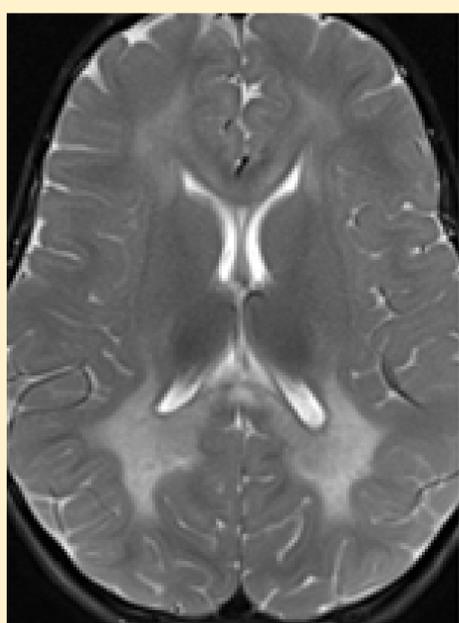
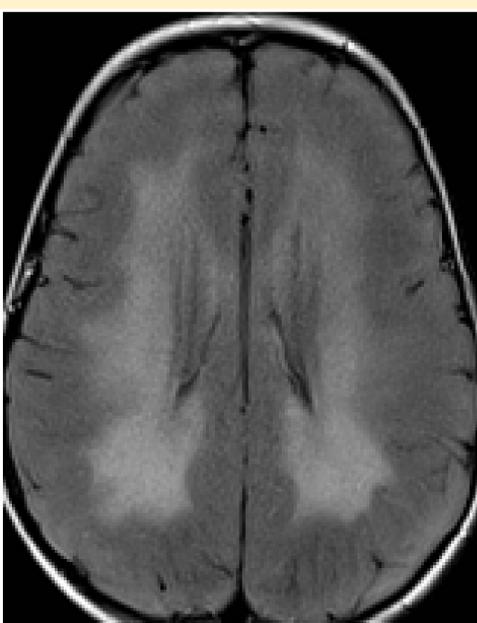
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



GLIOMATOSIS



LEUCOENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS
Ej: Leucoencefalopatía tardía post-intoxicación CO.



LEUCODISTROFIAS
Ej: Leucodistrofia metacromática.



2. ASOCIADOS A INMUNODEFICIENCIA

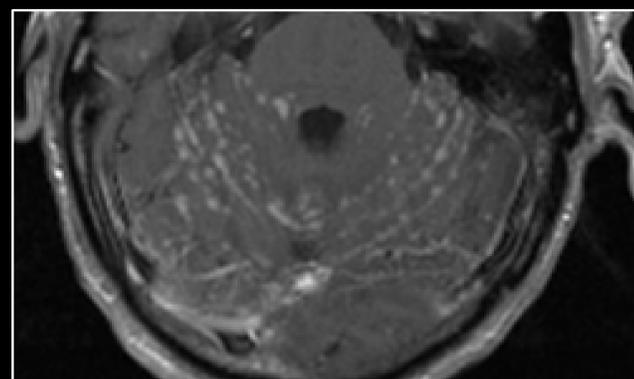
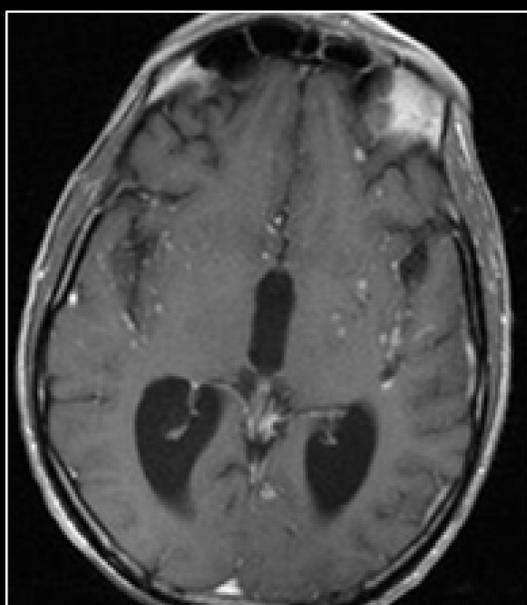
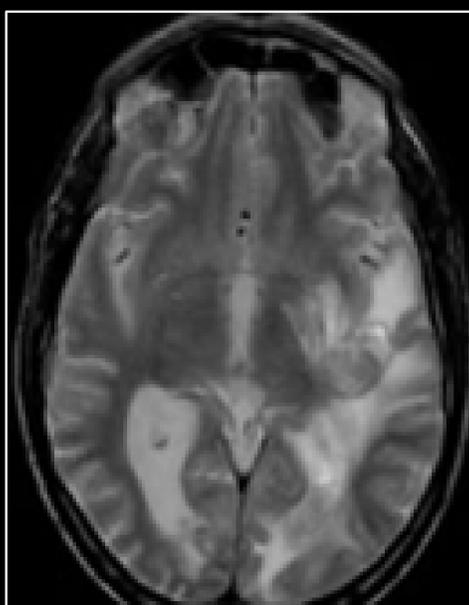
En los pacientes inmunodeprimidos, los hallazgos radiológicos (y anatomopatológicos) suelen ser diferentes a los de los pacientes inmunocompetentes.

- Pacientes más jóvenes.
- Más frecuente que las lesiones sean múltiples, heterogéneas con presencia de necrosis, hemorragia intratumoral, calcificaciones, mayores cambios inflamatorios, edema ...
 - RM: señal más heterogénea en T2 y en T2*/SWI (en relación a cambios hemorrágicos), en difusión (hiperintensidad heterogénea en la porción sólida y señal variable en la porción necrótica).
Es muy característico que presenten extensión por los espacios de Virchow-Robin e invasión de la superficie ventricular, produciendo siembra subependimaria.
 - Realce de contraste más heterogéneo/irregular/anular (captación anular con necrosis central) tanto en TC como en RM, o incluso no presentar captación.

**Además de los subtipos en inmunodeprimidos mencionados a continuación, existe otro (GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE), de la que no disponemos de casos:*

- Proceso linfoproliferativo raro asociado al VEB que afecta a inmunodeprimidos.
- El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón.
- La afectación del SNC es la segunda más frecuente, y se asocia a afectación pulmonar.
- Sigue un patrón angiocéntrico y angiodestructivo.
- RM: afectación multifocal con aumento de señal en la sustancia blanca, sustancia gris profunda e infratentorial, con captación puntiforme o lineal (infiltración perivascular) y puede presentar captación leptomeníngea y neural.
- En la muestra histológica se ven infiltrados con necrosis, con células B grandes atípicas y células T. Existe un número variable de las células B atípicas que son VEB+.

LBDCG ASOCIADO A SIDA



RECIDIVA LEPTOMENÍNGEA

La inmunosupresión por SIDA (recuento de CD4 y carga viral) es otro factor de riesgo para el LPSNC. Es tipo de célula B grande. Clínicamente se manifiesta como un cuadro encefalopático agudo/subagudo, con alteración del comportamiento y cognitiva, y focalidades neurológicas en función de la localización de la/s lesión/es.

El patrón radiológico más frecuente es del realce difuso y multifocal de lesiones infiltrativas únicas o múltiples, y acostumbran a presentar necrosis (también en las muestras anatomopatológicas), con realce irregular, heterogéneo o periférico.

La RM de nuestro caso muestra una lesión nodular temporal izquierda con abundante edema vasogénico peritumoral y un sutil realce meníngeo. Tiempo después presentó una recidiva leptomeníngea.



2. ASOCIADOS A INMUNODEFICIENCIA

LBDCG VEB+ (POSTRASPLANTE)

El trastorno linfoproliferativo postrasplante (rápida proliferación de linfocitos) es una complicación poco común del trasplante de órganos sólidos, y la afectación del SNC es rara (15-20% de los casos). La mayoría se originan de linfocitos B (80-90%) y son tipo LBDCG. Tienen mal pronóstico.

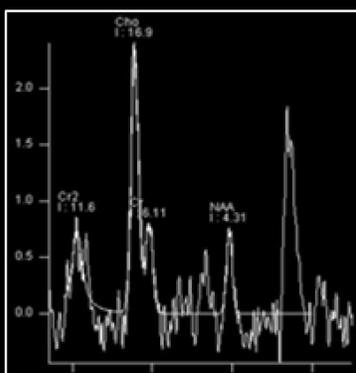
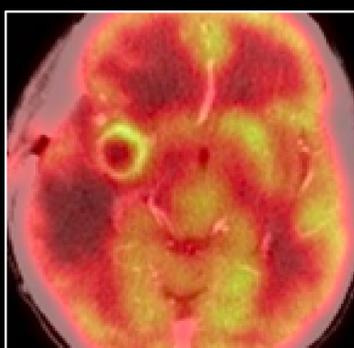
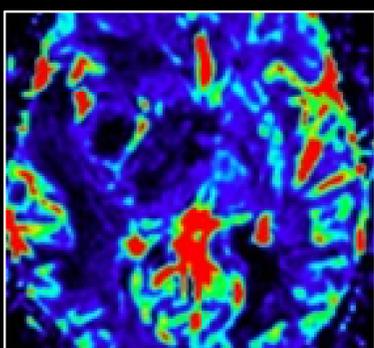
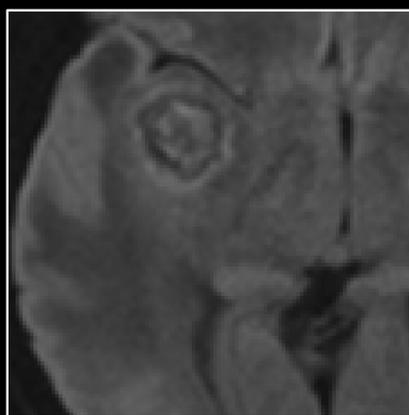
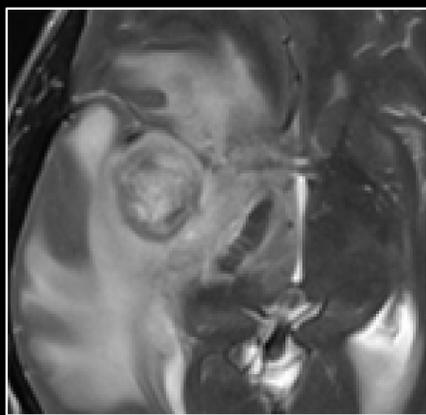
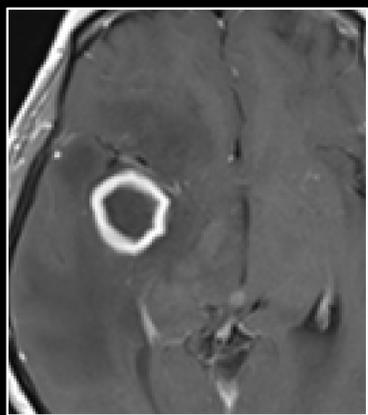
Su incidencia cambia en función de la edad del receptor (<10 o >60 años), el tipo e intensidad de la inmunodepresión, y el tipo de trasplante de órgano (intestino > pulmón > corazón > hígado > riñón).

Aumenta la prevalencia en pacientes con trasplantes múltiples.

Se asocia al VEB (hasta en el 90%), y, de hecho, se considera factor de riesgo la primoinfección de VEB tras el trasplante de órgano sólido (a tener en cuenta el riesgo de infección según el estado serológico: receptor VEB- y donante VEB+).

Es típico que el LPSNC no se desarrolle hasta años después del trasplante (largo período de inmunosupresión).

Puede manifestarse como un trastorno focal o multifocal, predominantemente en los hemisferios cerebrales (generalmente afectando a la sustancia blanca subcortical y a los ganglios de la base), con realce homogéneo o en anillo.



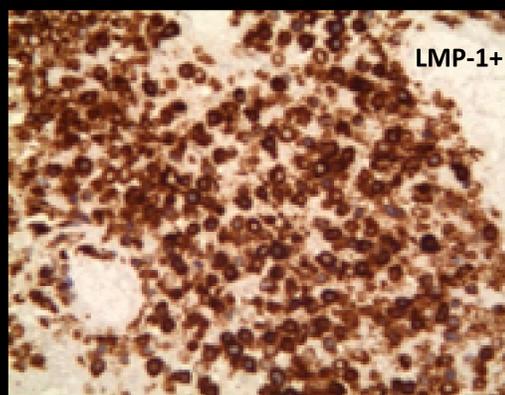
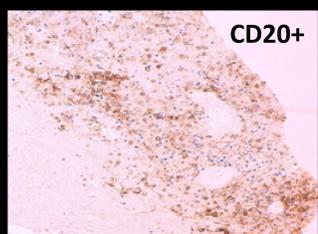
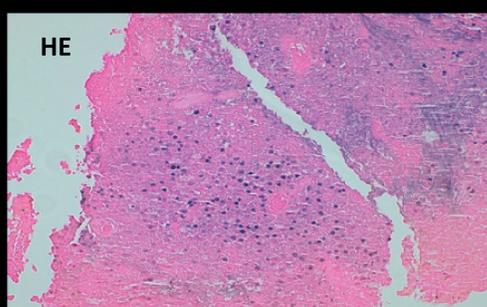
En nuestro caso, el período transcurrido entre el trasplante renal y el debut del LPSNC fue de 12 años.

La clínica consistía en síndrome tóxico, cefalea, alteración cognitiva y dificultad para la marcha.

La RM muestra:

- Lesión nodular intraparenquimatosa temporal derecha, con señal heterogénea en T2 (centro hiperintenso que no restringe en difusión, y periferia hipointensa con microhemorragias), realce anular de contraste (centro hipointenso), y discreto aumento del rCBV en la porción anular. Abundante edema vasogénico.
- Condiciona un severo efecto de masa con colapso del ventrículo ipsilateral y dilatación hidrocefálica del contralateral con signos de trasudación endependimaria, colapso de las cisternas perimesencefálicas y signos de herniación transtentorial descendente con decúbito del uncus temporal sobre el pedúnculo cerebral derecho.

Inicialmente se pensó en absceso no piógeno, sin poder descartar lesión metastásica o linfoproliferativa. La espectroscopia mostraba un patrón tumoral.

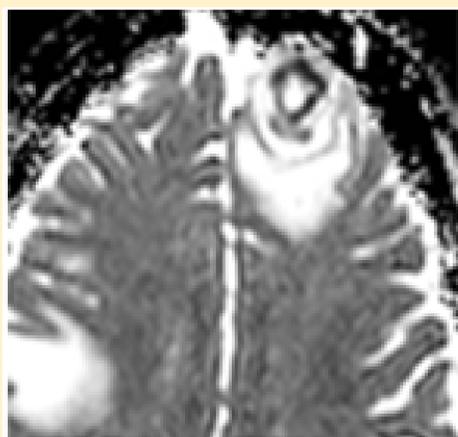
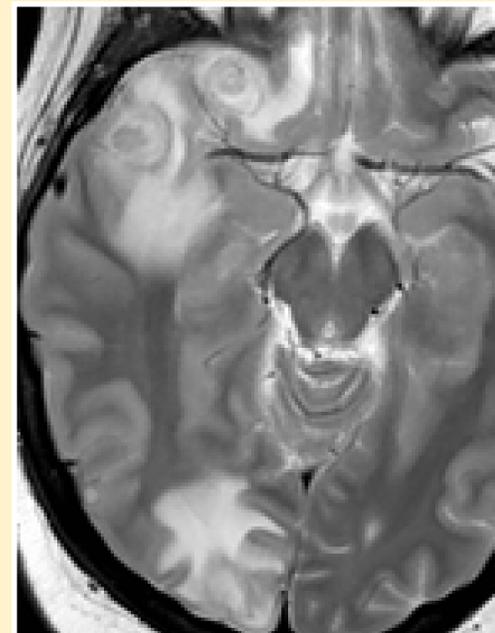
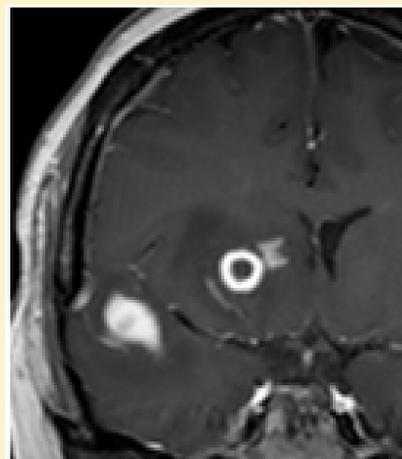
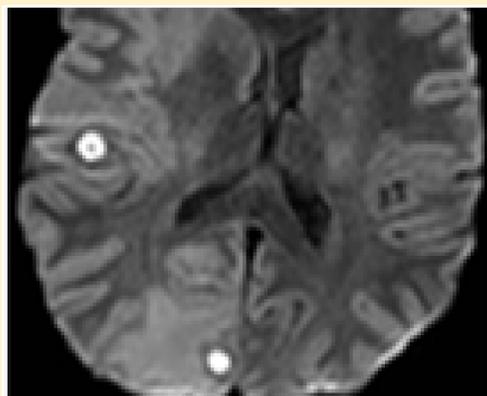


La muestra histológica muestra (proceso linfoproliferativo de fenotipo B asociado VEB):

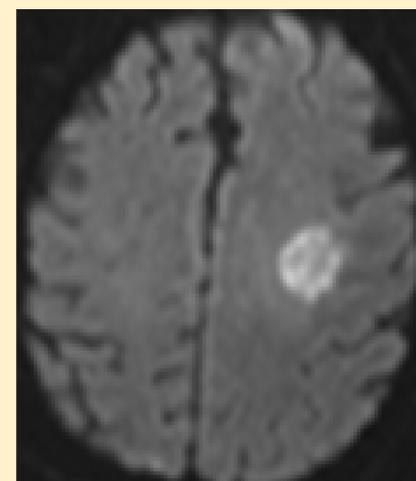
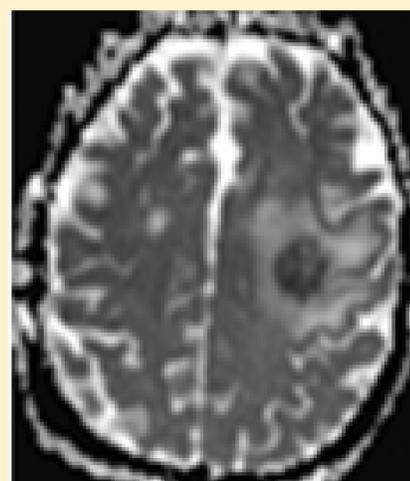
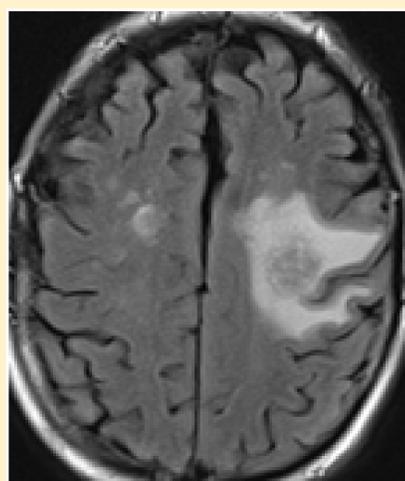
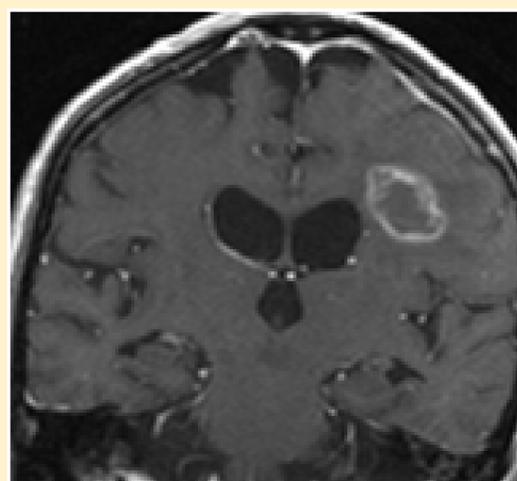
- HE → Extenso componente necrótico, identificándose escasas áreas de celularidad preservada, constituidas por células de mediano tamaño con núcleos redondos, hiper cromáticos, con discreta anisonucleosis, y citoplasma eosinófilo escaso-moderado; algunas células tienen aspecto pre-necrótico (más preservadas alrededor de los vasos). Se acompaña de otras células de pequeño tamaño, identificándose una célula multinucleada con escaso citoplasma.
- IH → Positividad para CD20 y para la proteína latente de membrana del VEB (LMP-1) en las células de mayor tamaño. Algunos pequeños linfocitos acompañantes (CD3+). Negatividad para bcl-2, bcl-6 y CD10. Ki67 elevado.



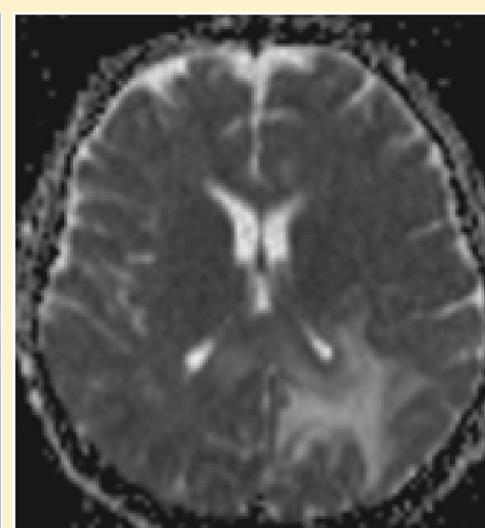
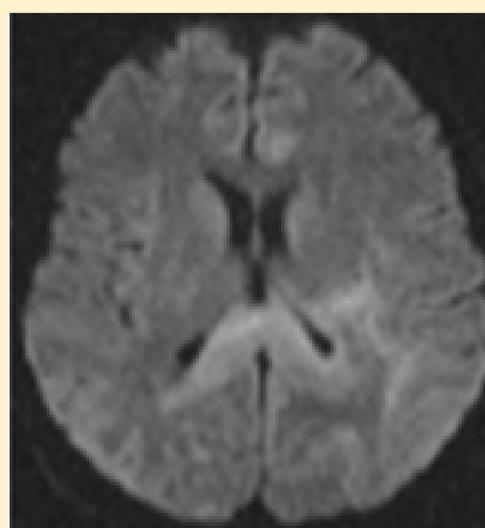
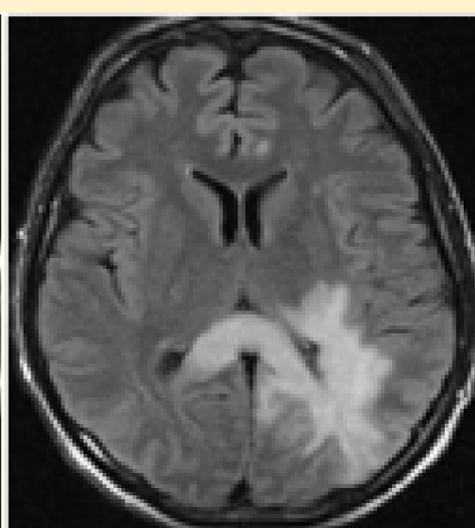
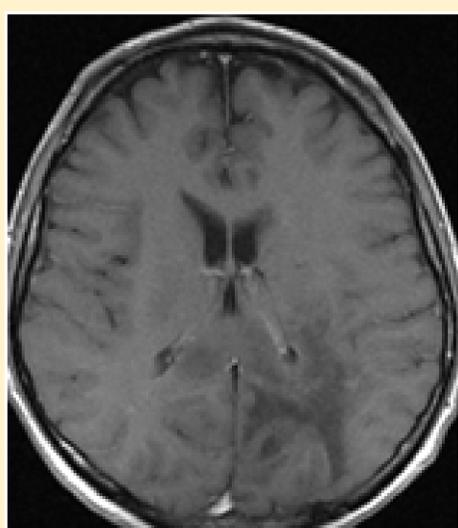
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN INMUNODEPRIMIDOS



ABSCESOS FÚNGICOS



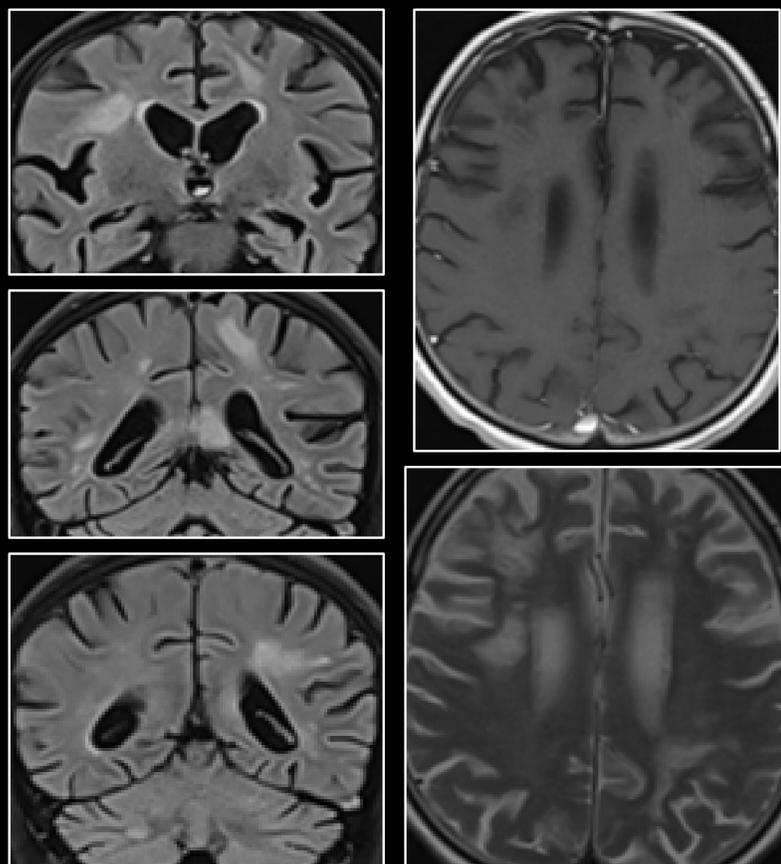
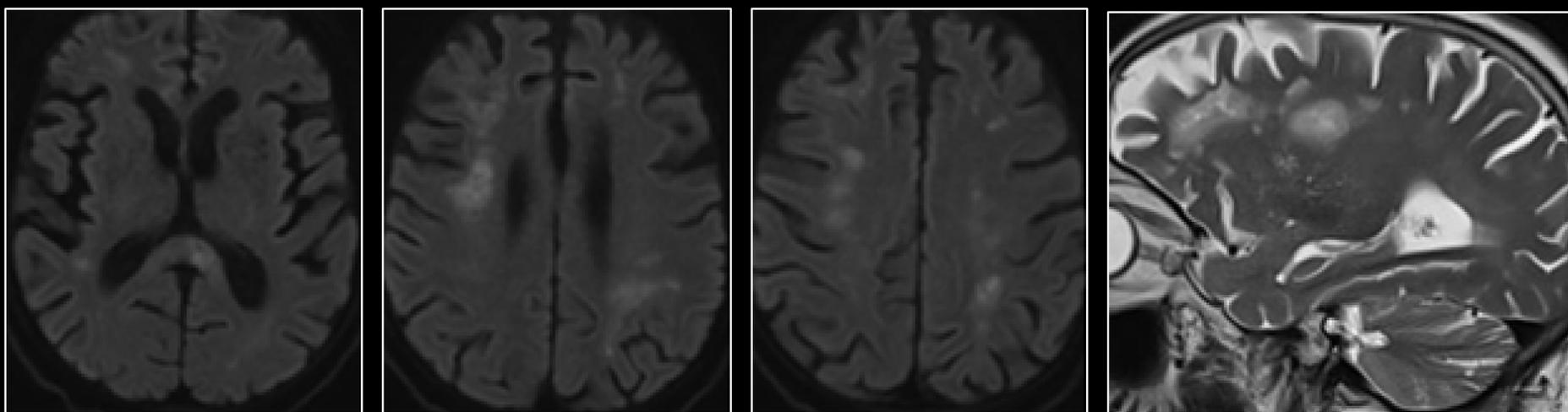
TOXOPLASMA



LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA



3. LINFOMA INTRAVASCULAR



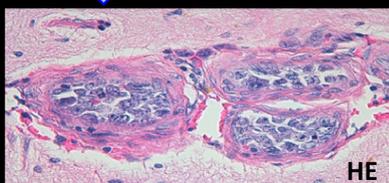
El linfoma intravascular es una forma rara (incidencia <math><1/1.000.000</math>) y agresiva de LNH extranodal que se caracteriza por la proliferación masiva de linfocitos atípicos (la mayoría son célula B grande) intimal intravascular, relleno de la microvasculatura y diseminando gradualmente, con infiltración progresiva de la sustancia blanca, sin manifestarse en forma de una lesión focal. >70-80% son del SNC, el resto cutáneos.

Clínicamente, cursa como una microangiopatía, en forma de cuadros isquémicos de pequeño vaso, que pueden afectar al cerebro (en forma de encefalopatía o infartos) y, en menor frecuencia, a la médula espinal (en forma de mielopatía), a los nervios periféricos y a los pares craneales (en forma de neuropatía). Sin tratamiento suelen presentar un curso de recaída-remisión o recaída-progresión.

A nivel de neuroimagen por RM, se pueden observar:

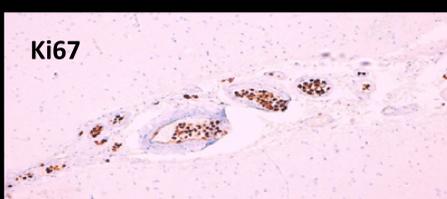
- Múltiples áreas difusas, bilaterales y asimétricas de afectación de sustancia blanca, en forma de hiperintensidad de señal en T2/FLAIR (anatomopatológicamente se correlaciona con edema y gliosis).
- Estas múltiples áreas pueden mostrar patrones diferentes en la difusión al encontrarse lesiones isquémicas (*stroke-like*) en diferentes estadios y territorios vasculares (carotídeos como vertebro-basilares).
- La afectación microvascular suele predominar en la sustancia blanca subcortical y periventricular.
- Es muy poco frecuente que haya lesiones sólidas con captación de contraste ev. Se pueden observar patrones variables de realce meníngeo (por la afectación vascular meníngeo) y parenquimatoso (pequeñas áreas lineales o puntiformes dentro de la gran área de alteración de señal T2/FLAIR).

La arteriografía puede ser normal o mostrar un patrón similar al de una vasculitis de pequeño vaso, como discretas irregularidades y cambios de calibres de los vasos más distales.

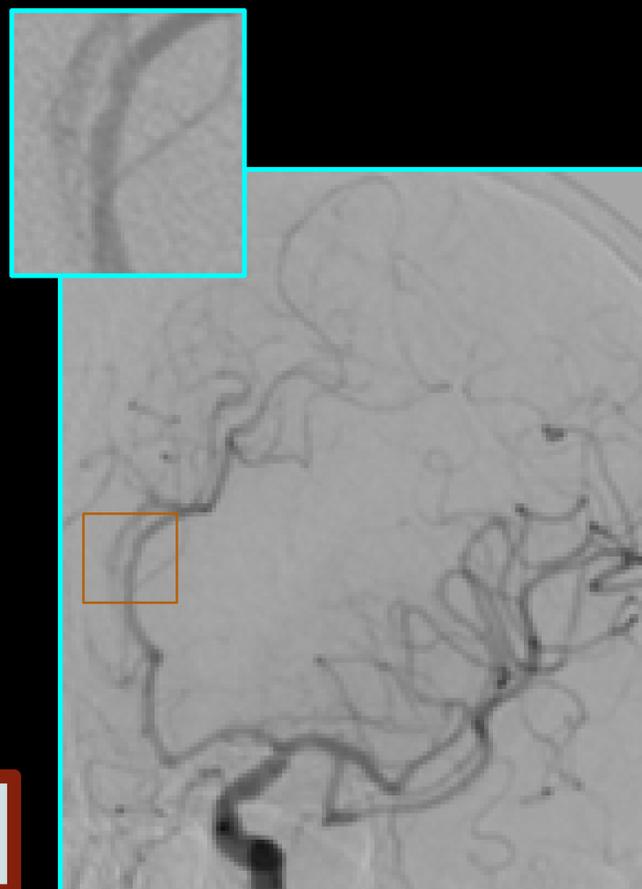


En nuestro caso se realizó biopsia ante la sospecha de vasculitis, mostrando (linfoma B de célula grande, intravascular):

- HE → Parénquima cerebral con la mayor parte de sus vasos (de diferentes calibres, incluso alguna arteria meníngeo de pequeño calibre) con la luz ocupada por una población atípica de células de mediano-gran tamaño, escaso citoplasma, nucléolo evidente y mitosis. En la sustancia blanca se identifican lesiones isquémicas evolucionadas con gliosis reactiva y macrófagos.
- IH → Positividad tumoral para CD20, CD79, bcl-2 y bcl-6, entre otros. Negatividad para CD3, CD10 y VEB. Ki67 >90%.

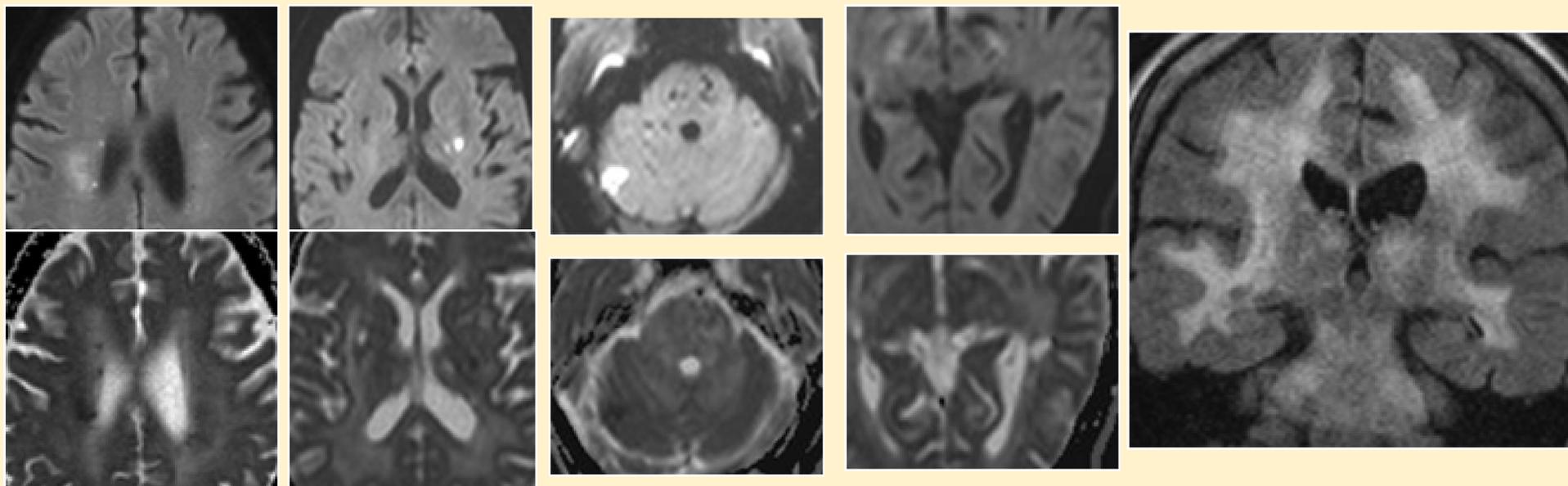


*Destacar que, a diferencia del LBDCG típico en el que se observan los infiltrados de linfocitos B atípicos PERIvasculares, en este caso son exclusivos INTRAvasculares, y es por eso que se comporta clínica y radiológicamente como una microangiopatía, dificultando mucho su correcto diagnóstico.





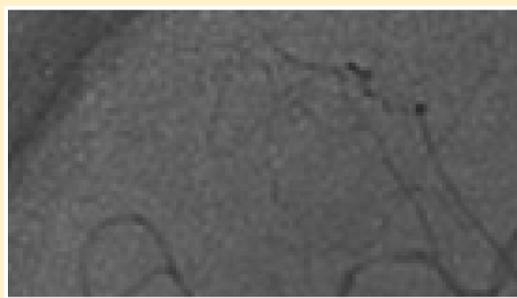
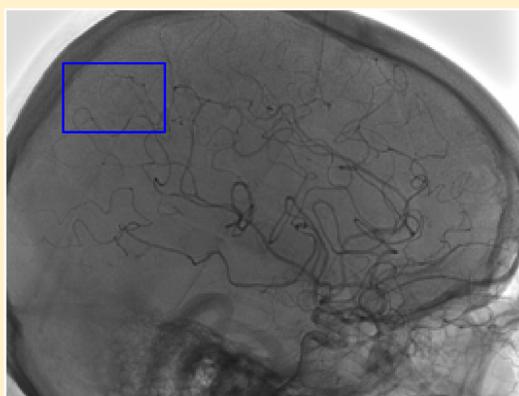
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



VASCULITIS

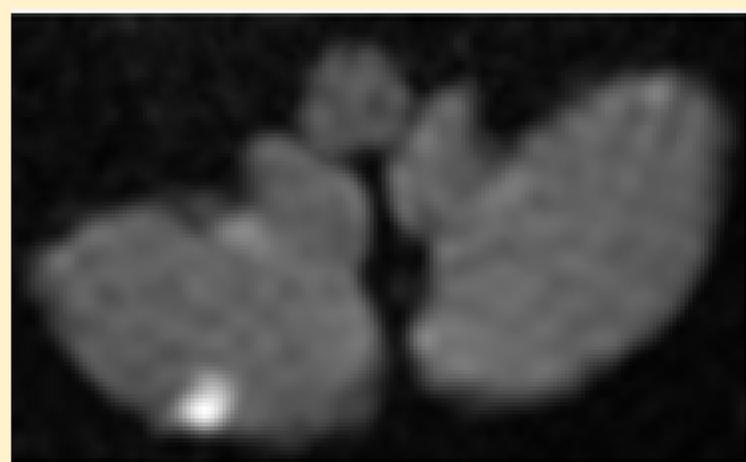
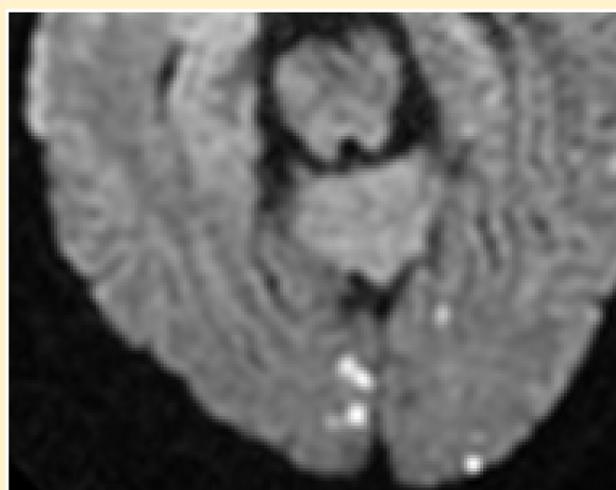
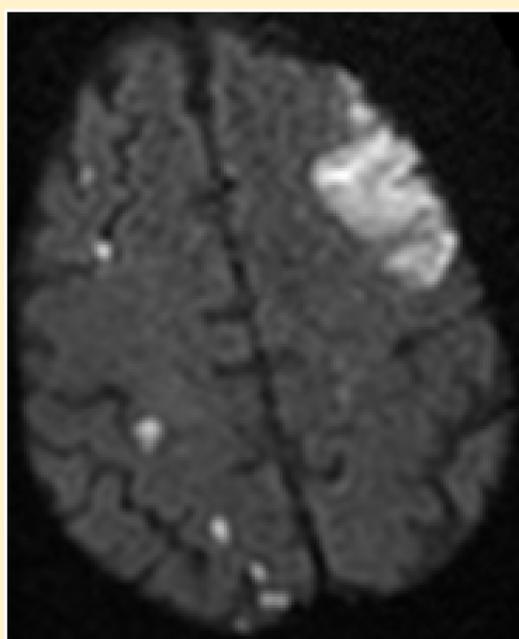
En RM se observan múltiples pequeñas lesiones isquémicas en diferentes estadios evolutivos (agudas y crónicas) en múltiples territorios vasculares, supra e infratentoriales.

En la arteriografía se observan las típicas imágenes de estenosis segmentarias, vasos arrosariados, ...



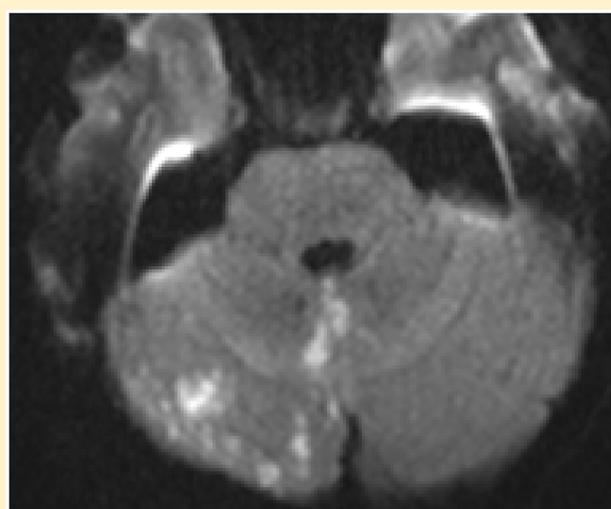
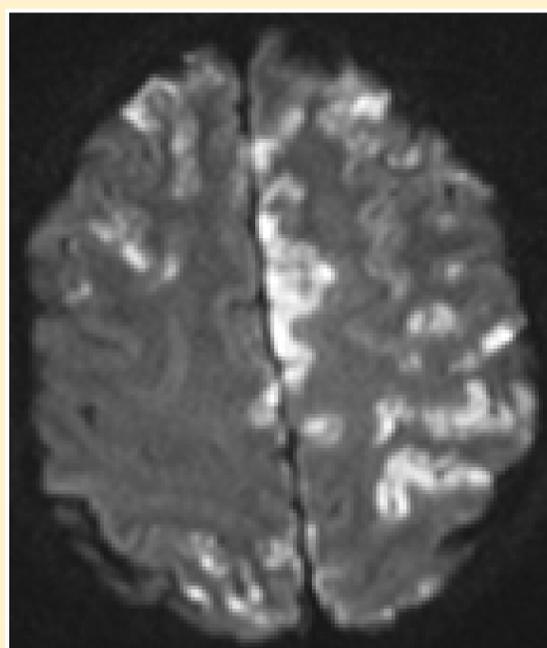
PATOLOGÍA EMBÓLICA

Lesiones isquémicas en varios territorios



EMBOLIAS SÉPTICAS

Ej: Endocarditis por Staph. Aureus.



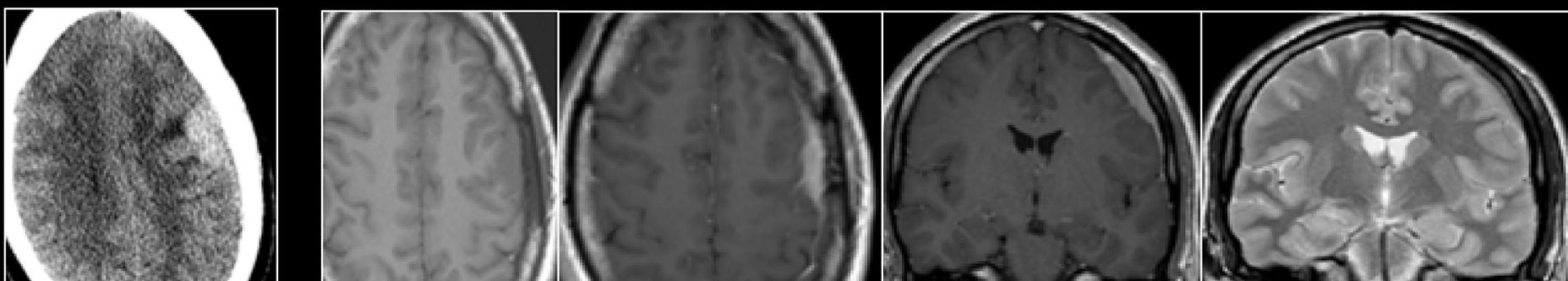
INFARTOS ISQUÉMICOS CARDIOEMBÓLICOS



4. LINFOMA T-MENÍNGEO

El linfoma primario meníngeo es una localización poco habitual del LPSNC (el linfoma dural representa <10% de todos los linfomas cerebrales), debido a la ausencia de tejido linfoide en dicha localización (existen diversas hipótesis como, por ejemplo, que las células meningoteliales de la membrana aracnoidea podrían ser análogas a las células epiteliales de los tejidos de los linfomas MALT ya que el SNC no contiene tejido MALT). Se caracteriza por implicar principalmente a las meninges, sin extensión al parénquima cerebral ni sistémica. Los subtipos que más frecuentemente se dan en esta localización son los de estirpe B (a destacar los tipo MALT de la duramadre), siendo los tipo T extremadamente raros.

El LPSNC tipo T es muy raro y, dentro de lo poco probable que es, se suele manifestar más como lesión parenquimatosa que meníngeo. Suele afectar a pacientes inmunocompetentes, aunque se han descrito casos con infecciones por VIH o HTLV-1 (VEB tiene su papel en los linfomas B, sobretodo en pacientes inmunodeprimidos). Su pronóstico es malo, y existen factores que lo empeoran como edad avanzada, localización en estructuras profundas (tronco cerebral, ganglios de la base, ...), niveles de LDH elevados en plasma y proteínas elevadas en LCR:



Los linfomas meníngicos afectan comúnmente a la convexidad cerebral, aunque también puede afectar a la hoz, tentorio, regiones selares/paraselares o columna vertebral.

Pueden ser lesiones únicas o múltiples.

Suelen ser hiperdensas en TC (hipercelulares).

Por RM se ven como masas dependientes de la duramadre, iso/hipointensas en T1 e iso/hiperintensas en T2 respecto al parénquima cerebral, con realce difuso y generalmente homogéneo.

Pueden condicionar mayor efecto de masa al proporcional que les tocaría por el volumen tumoral, manifestándose clínicamente con hipertensión intracraneal, crisis, etc.

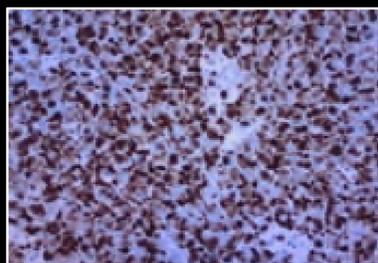
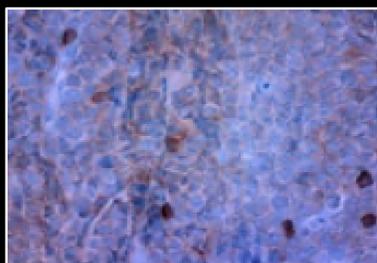
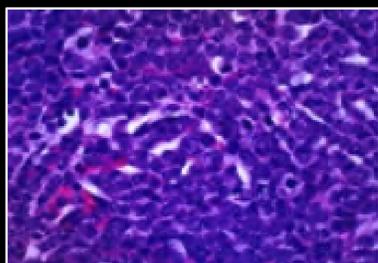
En nuestro ejemplo, el paciente debutó con una crisis epiléptica y hemiparesia derecha, realizándose una TC y una RM, y orientándose, como primera opción diagnóstica, de meningioma.

Presentó un rápido deterioro del nivel de consciencia por lo que tuvo que ser intervenido de urgencia, identificándose una lesión expansiva originada de las meninges, en placa, que se extendía por el espacio subdural y se encontraba íntimamente adherido al córtex cerebral.

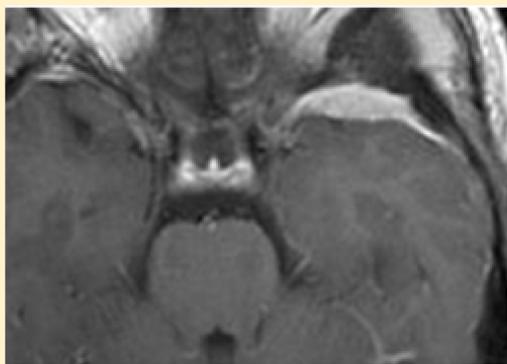
En las muestras histológicas se observaba una proliferación linfoide atípica con células de núcleo grande, con elevado índice mitótico (ki67 80%).

La IH mostró positividad difusa para CD99 (alto grado) y focal débil para CD4 (célula T), y reordenamiento TCR, y negatividad para otros marcadores como CD20 (célula B).

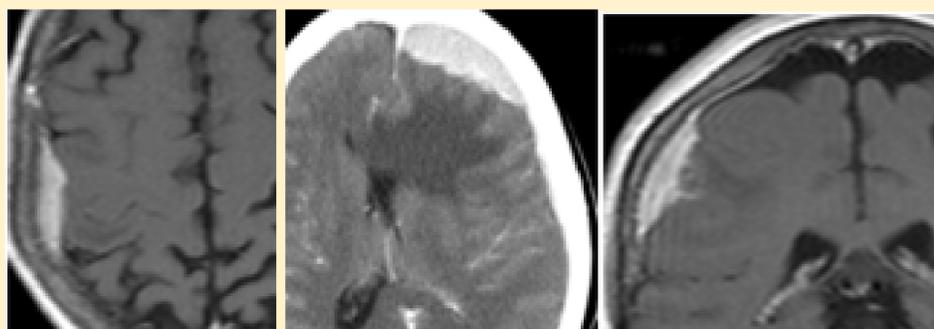
El diagnóstico fue de linfoma primario de alto grado linfoblástico T (muy agresivo).



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



MENINGIOMA,
HEMANGIOPERICITOMA, ...

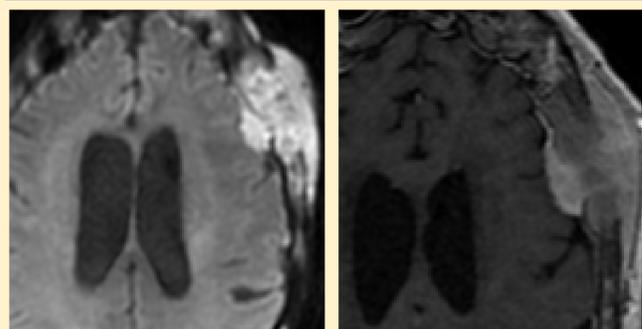


METÁSTASIS MENÍNGEA

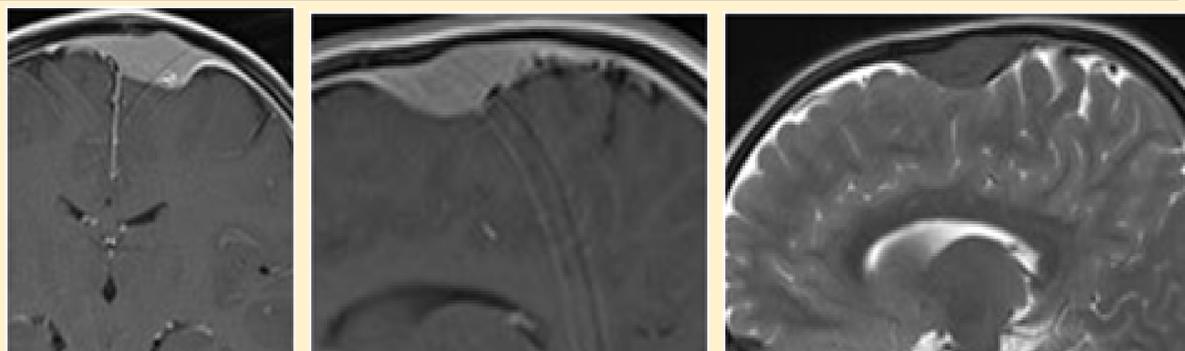


CARCINOMATOSIS
MENÍNGEA

OTROS PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS PRIMARIOS (YA MENCIONADO EL TIPO MALT DE LA DURAMADRE) Y SISTÉMICOS:



LINFOMA SISTÉMICO
2/3 casos presentan diseminación leptomeníngeo



LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

5. LINFOMA ANAPLÁSICO

ANAPLÁSICO ALK+

Como su nombre indica, los linfomas anaplásicos son más agresivos y de peor pronóstico. Son extremadamente raros. Suelen ser pacientes jóvenes. No se asocia a inmunosupresión, ni a infección VEB ni por virus Herpes tipo 8 (VHH8). Los más frecuentes son CD30+, ALK+ (60-85%).

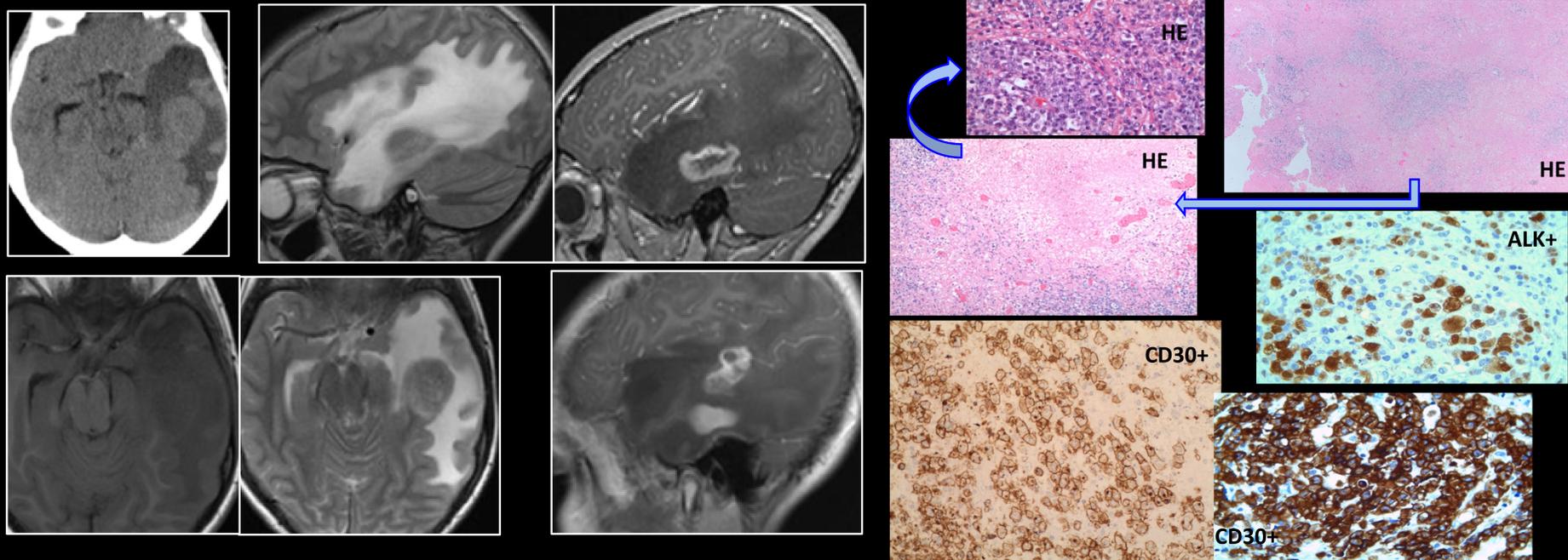
Factores de mal pronóstico: necrosis, edad avanzada, ALK- y multifocal.

Afectan frecuentemente la duramadre o las leptomeninges, y también se pueden presentar como lesiones que podrían simular tumores gliales de alto grado o metástasis, y la clínica va determinada por la localización de la lesión y por su efecto de masa.

El caso presentado es un paciente pediátrico (13 años) que presenta cefalea intensa y crisis comicial. Se realiza un TC urgente y, ante los hallazgos, una RM:

- Lesión expansiva intraparenquimatosa temporal izquierda, bilobulada, con una señal similar al parénquima cerebral en secuencias T1 y T2, realce de contraste en anillo e irregular, restricción a la difusión periférica, y con un centro hipodenso (necrótico-quístico). Extenso edema perilesional.
- Condiciona un importante efecto de masa, con desplazamiento de las estructuras de la línea media hacia la derecha y signos de herniación subfalcial, compresión del ventrículo lateral izquierdo y pinzamiento de las cisternas perimesencefálicas (signos incipientes de herniación uncal).

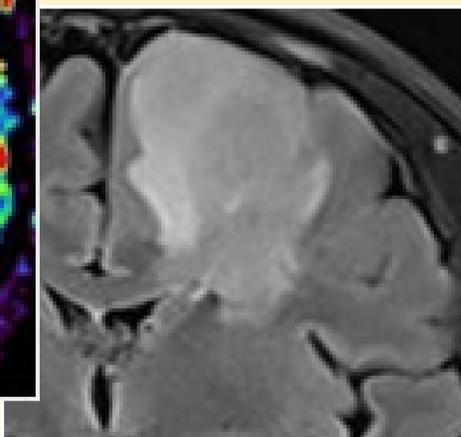
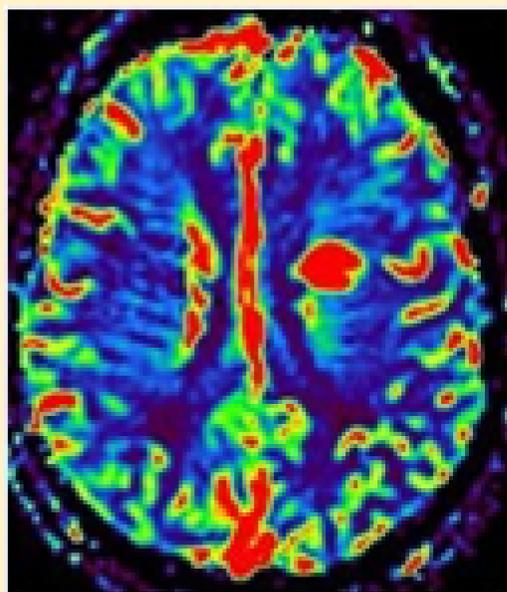
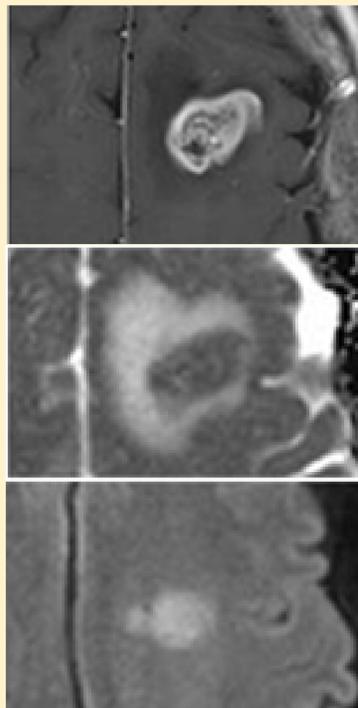
Ante estos hallazgos es difícil pensar en el LPSNC como primera opción en un paciente inmunocompetente. Se realizó resección quirúrgica del tumor.



Las muestras histológicas muestran (linfoma anaplásico de célula grande ALK+ con extensa necrosis tumoral):

- HE → Extensa necrosis tumoral con focos de celularidad variable (sobre todo perivascular) de tamaño grande con citoplasma amplio, ocasionalmente multinucleadas, con núcleos lobulados, cromatina grosera, ocasional nucléolo y figuras de mitosis. Histiocitos y células plasmáticas acompañantes.
- IH → Positividad CD45, intensa CD30 con patrón de membrana y Golgi, e intensa ALK citoplasmática y nuclear. Negatividad para CD20 (típico en anaplásicos) y LMP-1 (VEB), entre otros. Ki67 >60%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



GLIOBLASTOMAS
(perfusión muy elevada)

METÁSTASIS

OTROS TUMORES AGRESIVOS
EN PACIENTES JÓVENES
Ej: Ependimoma.

LESIONES DESMIELINIZANTES
PSEUDOTUMORALES



CONCLUSIONES

- El diagnóstico y tratamiento rápido de los LPSNC es crucial para intentar mejorar su pronóstico.
- El LPSNC es una forma poco frecuente de ciertos subtipos de LNH, en general del LDBCG. La técnica por imagen de elección para su estudio es la RM.
- Es importante conocer las características típicas, pero también hay que tener presente el amplio espectro radiológico de los linfomas, con tal de aproximar el diagnóstico al máximo y evitar cirugías innecesarias.
- Hay que tener en cuenta que muchas veces presentan imágenes atípicas muy fáciles de confundir con otras patologías del SNC:
 - Diagnóstico diferencial con otros procesos neoplásicos, infecciosos, inflamatorios, etc.
 - En los pacientes inmunodeprimidos se suelen presentar con patrones atípicos (heterogéneos, necrosis, hemorragias, ...).