

REVISION DE LAS INDICACIONES MAS FRECUENTES DE LA RESONANCIA MAGNETICA DE CUERPO ENTERO. HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN EL MIELOMA Y PARAGANGLIOMA

Ana Isabel Barrio Alonso, Alicia Mesa Álvarez, Débora Vizcaíno Domínguez, Rafael Menéndez de Llano Ortega, Pedro González Filgueira, Ana Fernández del Valle
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

OBJETIVO DOCENTE

- Revisión de las indicaciones actuales de la Resonancia Magnética de cuerpo entero (RMCE) y de las más frecuentes en nuestro centro.
- Descripción del protocolo de RMCE utilizado en nuestro centro.
- Descripción de los hallazgos radiológicos característicos en el diagnóstico del mieloma y paraganglioma y la importancia de la secuencia de difusión.

REVISION

La RMCE es una técnica de imagen que, sin utilizar radiaciones ionizantes ni administrar un radiofármaco, juega un papel esencial en diversas entidades oncológicas tanto para el diagnóstico de la enfermedad tumoral, el seguimiento como la respuesta al tratamiento. Permite estudiar el cuerpo entero en un tiempo razonable.

1. Indicaciones de la RMCE

- Diagnóstico, estadiaje y pronóstico de mieloma múltiple (MM)
- Monitorización postratamiento del mieloma múltiple
- Paciente con plasmocitoma solitario o smoldering mieloma y serie ósea normal o con menos de 5 lesiones líticas
- Diagnóstico y estudio de extensión de los paragangliomas
- Estudio de extensión de síndromes y enfermedades relacionados con los paragangliomas
- Antecedentes familiares de paragangliomas
- Metástasis de tumores con avidéz por el sistema esquelético (tumores neuroendocrinos, próstata, tiroides y pulmón)

Actualmente en nuestro centro la RMCE se realiza para todas las indicaciones anteriormente descritas.

2. Protocolo de estudio

- Equipo de resonancia magnética de 1,5 Tesla con bobinas multicanal desde Mayo del 2014 hasta Diciembre de 2017
- Planos coronales, axiales y sagitales, desde el vértex hasta las rodillas, con secuencias coronal T1, coronal STIR y difusión (DWI) axial con reconstrucción coronal de imagen invertida (pseudoPET) y valores de $b = 0, 400$ y 800 s/mm^2 , para el estudio del mieloma y gammapatías monoclonales
- En el estudio de los paragangliomas y las metástasis, se añadieron secuencias sagital T1 y STIR para el estudio del neuroeje y secuencias con contraste: coronal T1 Dixon y estudio dinámico del hígado (Fig 1).

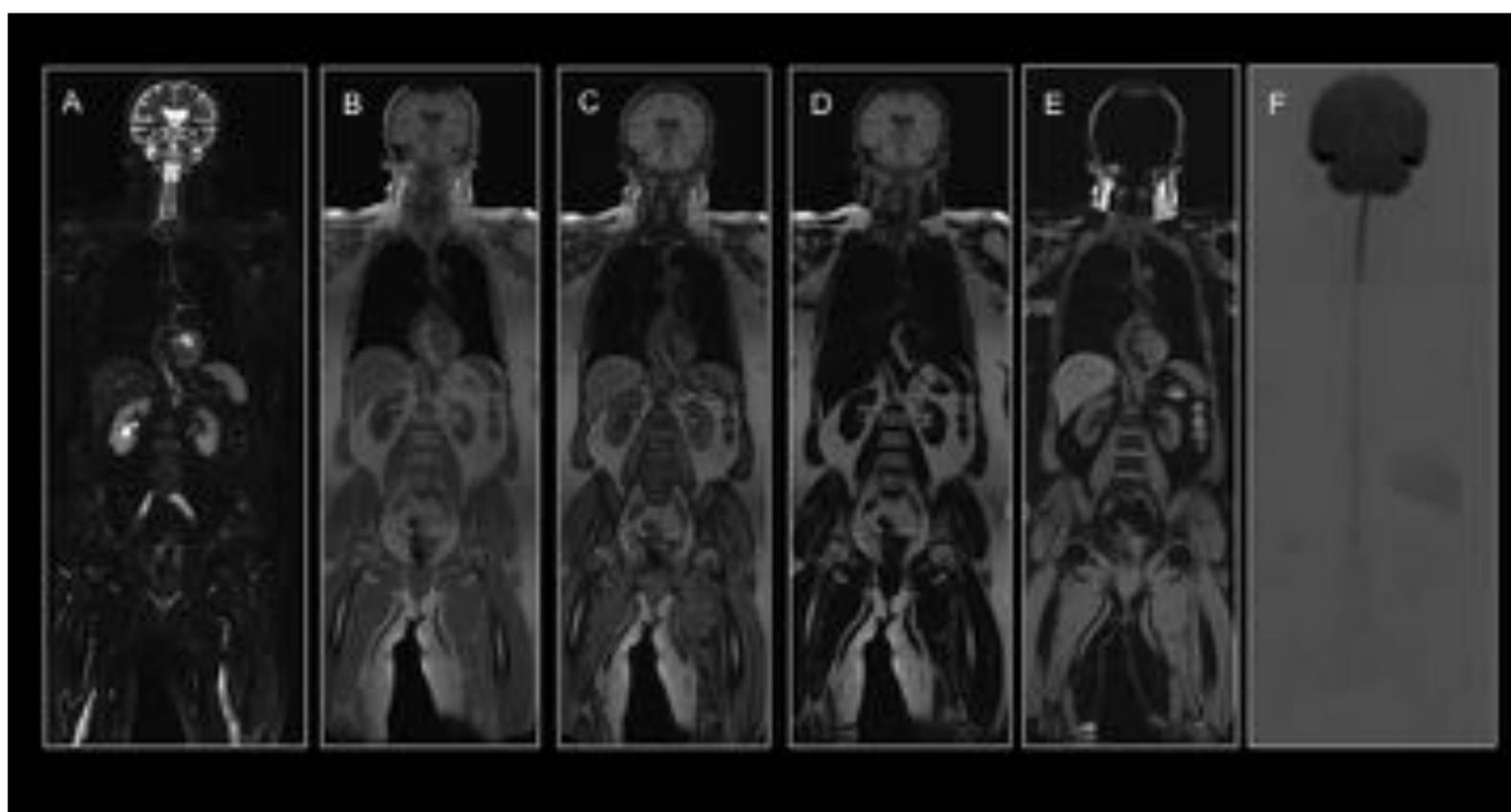


Fig 1. Protocolo RMCE: (A) coronal STIR, (B) coronal T1 dixon en fase, (C) coronal T1 dixon en fuera de fase, (D) coronal T1 dixon saturación agua, (E) coronal T1 dixon saturación grasa, (F) difusión con reconstrucción coronal de imagen invertida. Hospital Universitario Central de Asturias.

El tiempo total de máquina varió según el protocolo elegido, pero osciló entre 45-60 min. Se calcularon varias regiones de interés (ROI) en los mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC).

3. Mieloma múltiple

- Constituye aproximadamente el 10% de todas las neoplasias hematológicas malignas
- Rango de edad media de aparición es amplio, entre los 40 y 80 años
- Predilección por el sexo masculino

3.1. Diagnóstico y estadiaje

El diagnóstico se hace por:

- lesiones óseas líticas múltiples
- hipercalcemia
- anemia
- insuficiencia renal crónica
- presencia de proteína M en sangre, orina o ambas.

Se clasifica en gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), gammapatía monoclonal de significado borderline (MGBS), smoldering mieloma y MM. En algunos pacientes el MGUS precede al MM y el riesgo acumulativo de progresión a MM de pacientes con MGUS es de 1% por año tras el diagnóstico.

El estadiaje se hacía con los criterios de Durie y Salmon, que se basaban en los niveles de hemoglobina y calcio sérico, proteína M en sangre y orina y la afectación ósea en radiología simple. Tras la revisión realizada en 2006, se introdujeron los criterios de imagen de RM o PET-TC FDG, pasándose a llamar los criterios de Durie y Salmon Plus (DSS), que se muestran en la siguiente tabla.

Estadio	Criterios analíticos	Criterios de imagen
IA	≥ 10% células plasmáticas	Enfermedad limitada o plasmocitoma
IB	≥ 10% células plasmáticas, daño en órgano diana	Enfermedad difusa leve, < 5 lesiones focales
IIA, IIB	≥ 10% células plasmáticas, daño en órgano diana	Enfermedad difusa moderada, 5-20 lesiones focales
IIIA, IIIB	≥ 10% células plasmáticas, daño en órgano diana	Enfermedad difusa severa, > 20 lesiones focales

Tabla 1. Estadios Mieloma Múltiple

La utilización de estos criterios permite el diagnóstico precoz de la enfermedad y ayuda a una mejor diferenciación de los pacientes que se encuentran en el estadio II y III.

En el estadiaje, la radiología simple sólo identifica entre 30-75% de las lesiones. Entre un 10-20% de estos pacientes presenta una serie ósea sin hallazgos patológicos. El porcentaje de falsos positivos de la radiología simple con respecto a la RMCE en el diagnóstico de afectación ósea oscila entre 30-70%.

La Tomografía computarizada multidetector (TCMD) tiene mayor sensibilidad que la radiografía simple en el diagnóstico de lesiones líticas óseas y aporta información complementaria a la RMCE.

3.2. Papel de la RMCE

De acuerdo con el consenso del grupo de trabajo internacional de MM (IMWG) en 2009, se consideró la RMCE especialmente útil en:

- pacientes con síntomas de MM y ausencia de hallazgos patológicos en radiología simple
- pacientes con sospecha de plasmocitoma.

La imagen por RMCE es útil para el estudio de la médula ósea, sus diferentes patrones y el diagnóstico de lesiones asintomáticas. Las secuencias más sensibles para detección de las lesiones son las secuencias STIR y T2 (Fig 2).

Secuencia	Lesiones médula ósea
T1	Hipointensas
STIR/T2	Hiperintensas
DWI/ADC	Hiperintensas/↓ADC
T1+C	Realce difuso

Tabla 2. Caracterización de lesiones de mieloma en RM

Estos cambios en la médula ósea no son específicos, otros procesos infiltrativos como leucemias, linfomas y metástasis podrían presentar estas características.

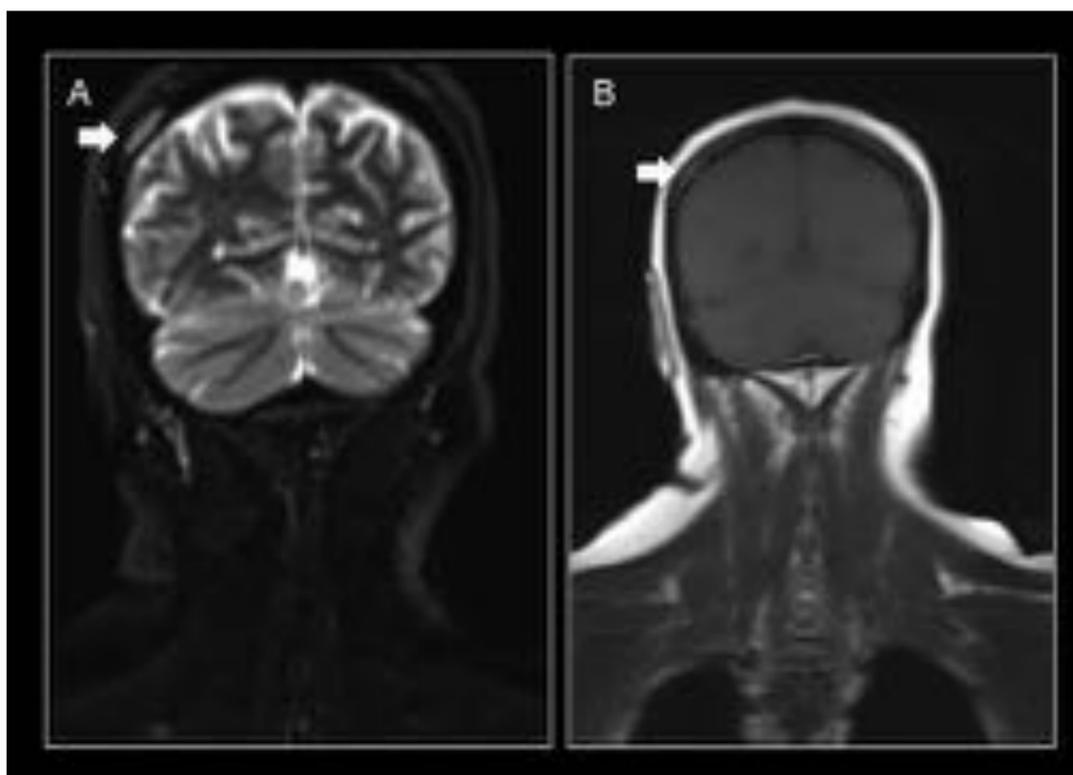


Fig 2. Lesión en calota (flecha blanca) de mieloma. (A) Coronal STIR, (B) Coronal T1. Se comporta hiperintensa en STIR e hipointensa en T1. Hospital Universitario Central de Asturias.

3.3. Importancia de la secuencia de difusión

La secuencia DWI se está incluyendo en todos los protocolos de RMCE (Fig 3) y es especialmente útil en el MM debido a que las lesiones óseas aparecen hiperintensas con valores bajos de ADC, tanto más bajos cuanto mayor sea la celularidad de la médula ósea, incluso en localizaciones que tradicionalmente eran de difícil diagnóstico para la RM (base de cráneo y costillas) (Fig 4).

Permite el diagnóstico de hallazgos incidentales (Fig 5) como lesiones extramedulares del mieloma y focos de necrosis avascular, frecuentes en estos pacientes debido al tratamiento con corticoides.

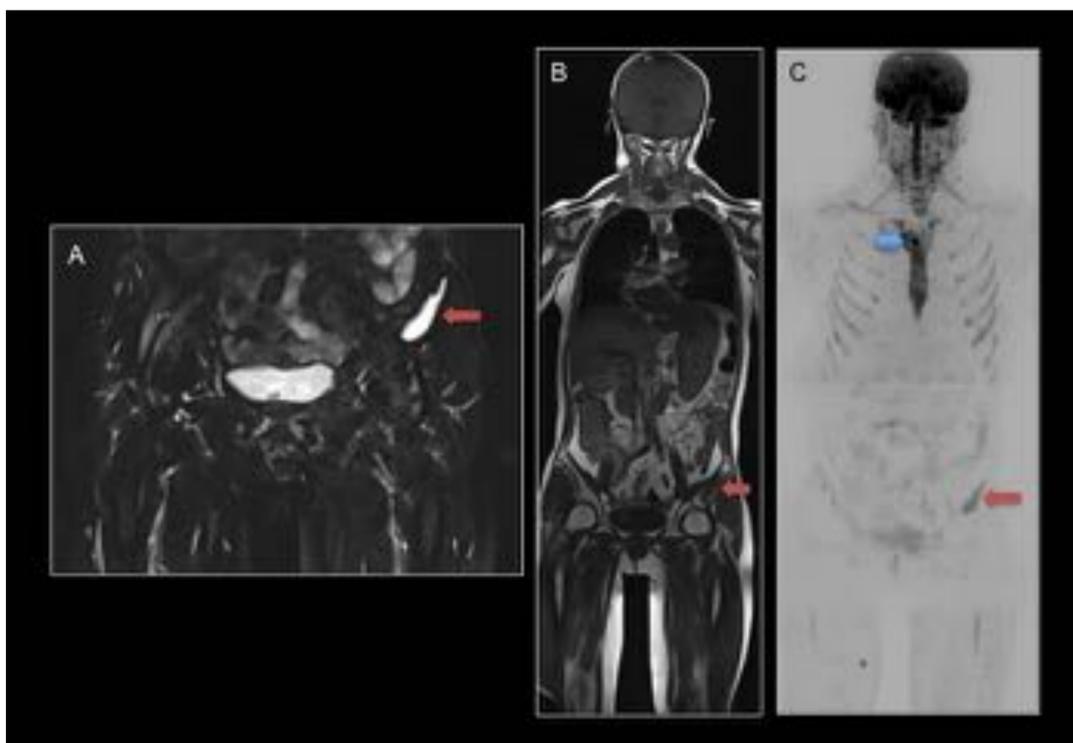


Fig 3. Lesión en hueso ilíaco izquierdo (flecha roja) secundaria a mieloma. Esta lesión es hiperintensa en STIR (A), hipointensa en T1 (B) y restringe en difusión (C). Se visualiza otra lesión en esternón que restringe en difusión (flecha azul). Hospital Universitario Central de Asturias.

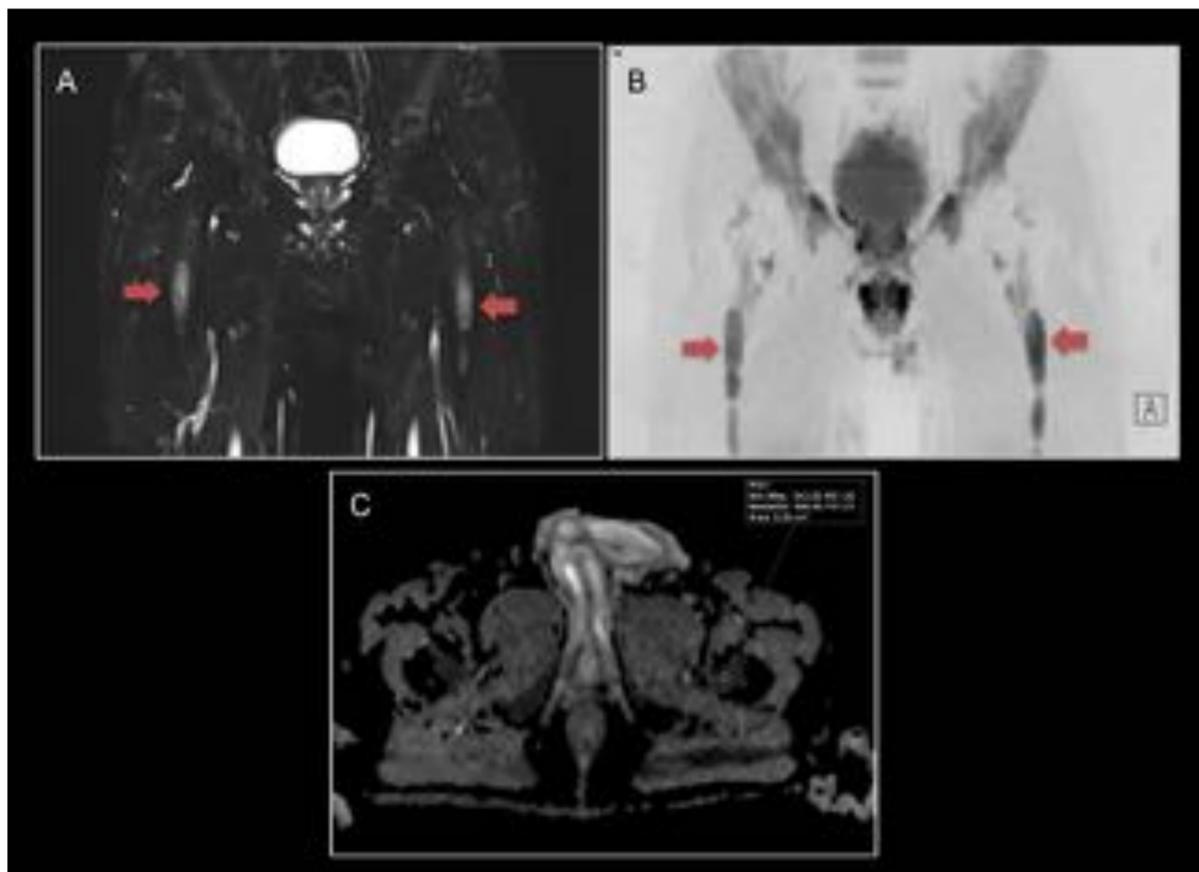


Fig 4. Lesiones en médula ósea en ambas regiones intertrocantéreas (flechas rojas) hiperintensas en STIR (A), con restricción en la difusión (B) y valores bajos de ADC (C), secundarias a infiltración mielomatosa pretratamiento. Hospital Universitario Central de Asturias.

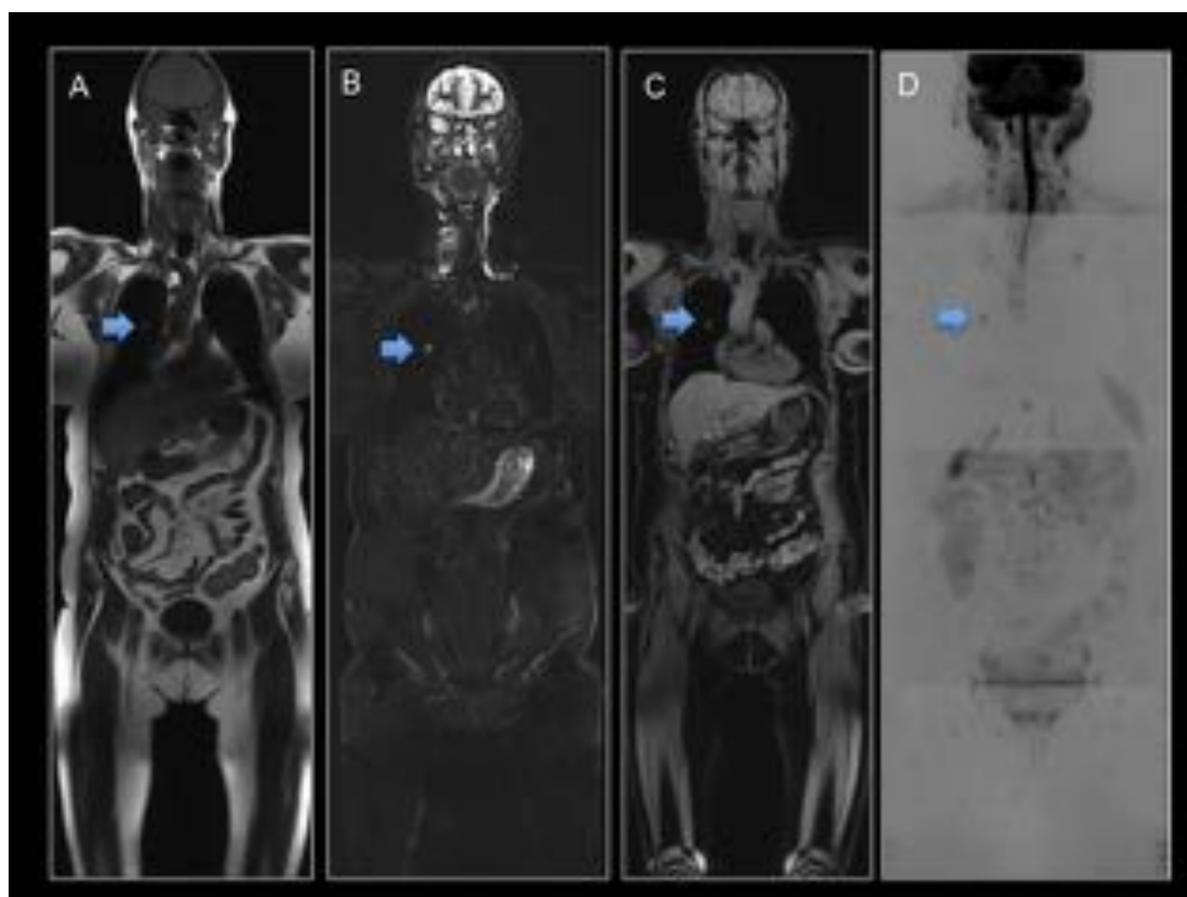


Fig 5. Hallazgos incidentales: Nódulo pulmonar en campo medio derecho (flecha azul): isointenso en T1 (A), hiperintenso en STIR (B), isointenso en T1 dixon con saturación grasa (C) y presenta restricción en difusión (D). Hospital Universitario Central de Asturias.

3.4. Patrones de la médula ósea en RMCE

El patrón de infiltración de médula ósea y el número de lesiones descritas en RMCE se han correlacionado con la clasificación original de Durie y Salmon y la supervivencia, respectivamente.

Los patrones de infiltración del mieloma son:

- Normal, se asocia con estadio I. Cuando aparece en estadio III es un factor pronóstico de supervivencia
- Micronodular (también denominado “en sal y pimienta”), se asocia con estadio I
- Focal, asociado a estadios más avanzados (II o III)
- Difuso, asociado a estadios más avanzados (II o III)

La presencia de 7 lesiones focales con un diámetro mayor de 5 mm, está asociado a menor supervivencia.

3.5. RMCE en el seguimiento del MM

En el seguimiento de la respuesta al tratamiento, la imagen por RMCE es muy útil.

Secuencia	Lesiones pretratamiento	Respuesta al tratamiento
T1	Hipointensas	Isointensas
STIR/T2	Hiperintensas	Isointensas
DWI/ADC	Hiperintensas/↓ADC	Isointensas/↓ADC
T1+C	Realce difuso	No realce

Tabla 3. Caracterización en RM de las lesiones del Mieloma Múltiple tras tratamiento

Aunque los valores analíticos se hayan normalizado, la intensidad de señal de las lesiones focales puede estar alterada durante un período de 58 meses tras el tratamiento.

•Secuencia DWI

Útil en el seguimiento de la respuesta al tratamiento, ya que los valores de ADC se correlacionan con la respuesta al mismo. Varios autores demostraron un incremento de valores de ADC en el 95% de los respondedores al tratamiento y una disminución en todos los no respondedores. Un incremento del 3.3% en el ADC ayudó a identificar la respuesta al tratamiento con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100% (Fig 6).

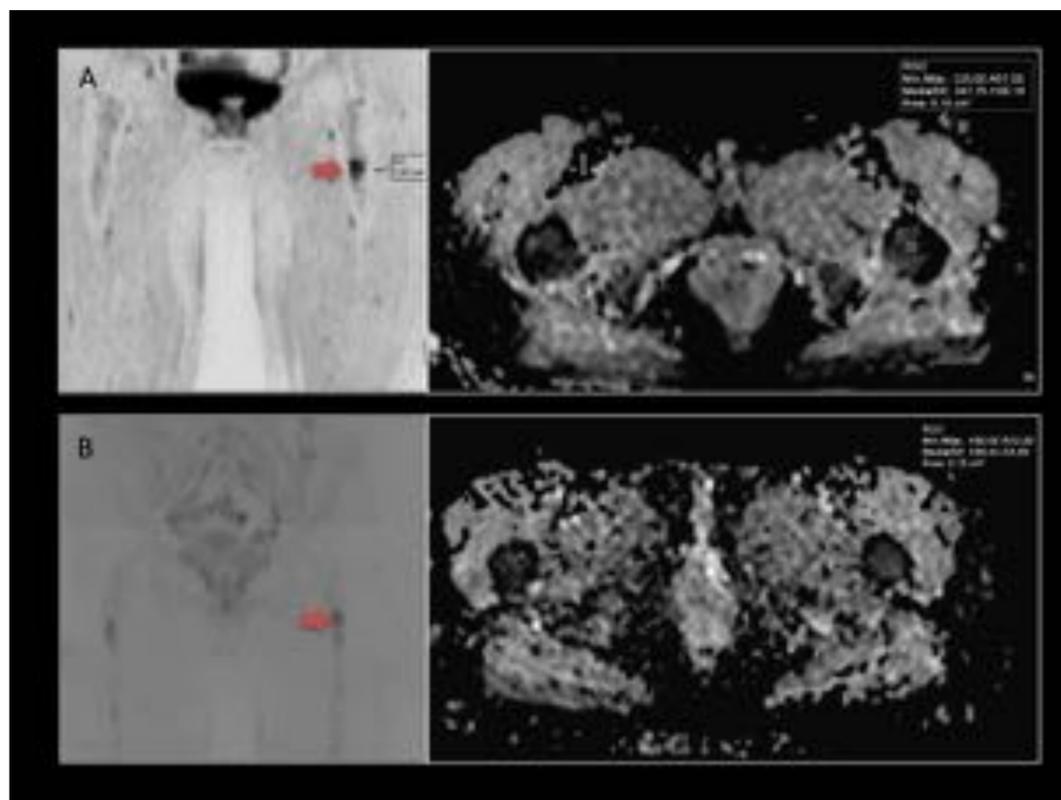


Fig 6. Seguimiento de lesión de la médula ósea en fémur izquierdo (flecha roja) secundaria a mieloma con intervalo de 3 meses, pre (A) y postratamiento (B). Mejoría radiológica con menor restricción de la difusión y aumento de los valores de ADC. Hospital Universitario Central de Asturias.

- Otros hallazgos

- En la columna vertebral secundarios a radioterapia: aumento de señal en T1 y disminución de señal en STIR.
- Necrosis avascular de las cabezas femorales y humerales: signo de la “doble línea” rodeando el área afectada en secuencias STIR/T2.
- Fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales. La RMCE ayuda a diferenciar:
 - Fracturas por insuficiencia: mantienen la intensidad de señal de la grasa o presentan una banda hipointensa en T1 e hiperintensa en STIR/T2. Realzan tras la administración de gadolinio.
 - Fracturas patológicas: aparición de masa epidural o una señal hipointensa en T1 e hiperintensa en STIR/T2 entre el cuerpo vertebral y el pedículo. Los valores de ADC son más bajos en las fracturas patológicas que en las fracturas por insuficiencia.

3.6. “Pitfalls” en RMCE

En ocasiones puede ser difícil diferenciar lesiones focales del mieloma múltiple de otras lesiones.

- Hemangiomas atípicos:
 - hipointensos en T1, hiperintensos en STIR y realzan en T1 FS con contraste
 - la ausencia de cambios antes y después del tratamiento no ayuda a diferenciarlos, ya que algunas lesiones del mieloma múltiple no recuperan la intensidad de señal normal hasta aproximadamente 5 años después del tratamiento.
- Infartos óseos:
 - lesiones hiperintensas en STIR indistinguibles de lesiones de mieloma. La desaparición de la hiperseñal tras el tratamiento es indicativo de lesiones secundarias al mieloma múltiple.
- Artropatía acromioclavicular:
 - lesiones quísticas subcondrales hiperintensas en STIR adyacentes a la articulación
 - a diferencia de las lesiones de mieloma que aparecen tanto en la clavícula como en la cabeza humeral.
- Tanto las lesiones de mieloma como los lugares donde previamente se ha realizado una biopsia de médula ósea aparecen como focos hiperintensos en STIR (Fig 7).

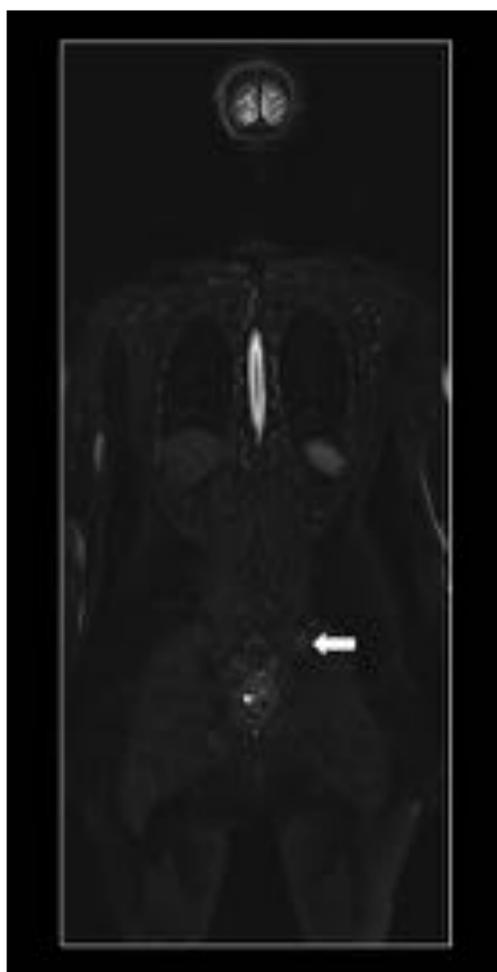


Fig 7. Pifalls: Foco previo de biopsia en hueso ilíaco izquierdo (flecha blanca), próximo a articulación sacroilíaca, hiperintenso en STIR. Hospital Universitario Central de Asturias.

- La infiltración difusa de la médula ósea puede confundirse con mielofibrosis (estadio intermedio), estimulación de médula ósea y reconversión de médula ósea. Estas dos últimas situaciones presentan baja intensidad de señal en T1, señal intermedia en STIR y aumento de consumo de FDG en el PET-TC por lo que será necesaria la biopsia para el diagnóstico.
- La administración de factor estimulante de colonias de granulocitos puede simular en la secuencia de difusión una infiltración difusa de la médula.

3.7. Uso combinado de la RMCE y PET-TC

El uso de la Tomografía por emisión de positrones/Tomografía Computarizada (PET-TC) con fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) y la RMCE para el diagnóstico, estadiaje y manejo de pacientes con mieloma múltiple va en aumento. La PET-TC identifica la afectación ósea precoz y la extramedular (Fig 8).

La afectación extraósea del mieloma aparece en el 13% de los pacientes y frecuentemente se visualiza en la RMCE como masas hiperintensas en secuencias potenciadas en T2, hiperintensas en la secuencia DWI con valores bajos de ADC y con aumento del consumo de FDG en la PET-TC (Fig 9).

Diversos autores demostraron que el uso de RMCE con secuencias T1 y STIR tiene una mayor sensibilidad y especificidad en el estadiaje y monitorización postratamiento del mieloma múltiple que el uso del PET-TC con FDG.



Fig 8. Uso combinado de RMCE y PET-TC FDG. Lesión de mieloma en cuerpo vertebral T8 (flecha azul) hiperintensa en STIR (A), con restricción a la difusión (B) y consumo de glucosa en PET-TC FDG (C). En difusión se visualizan múltiples lesiones óseas en cuerpos vertebrales, arcos costales y hueso ilíaco izquierdo. Hospital Universitario Central de Asturias.

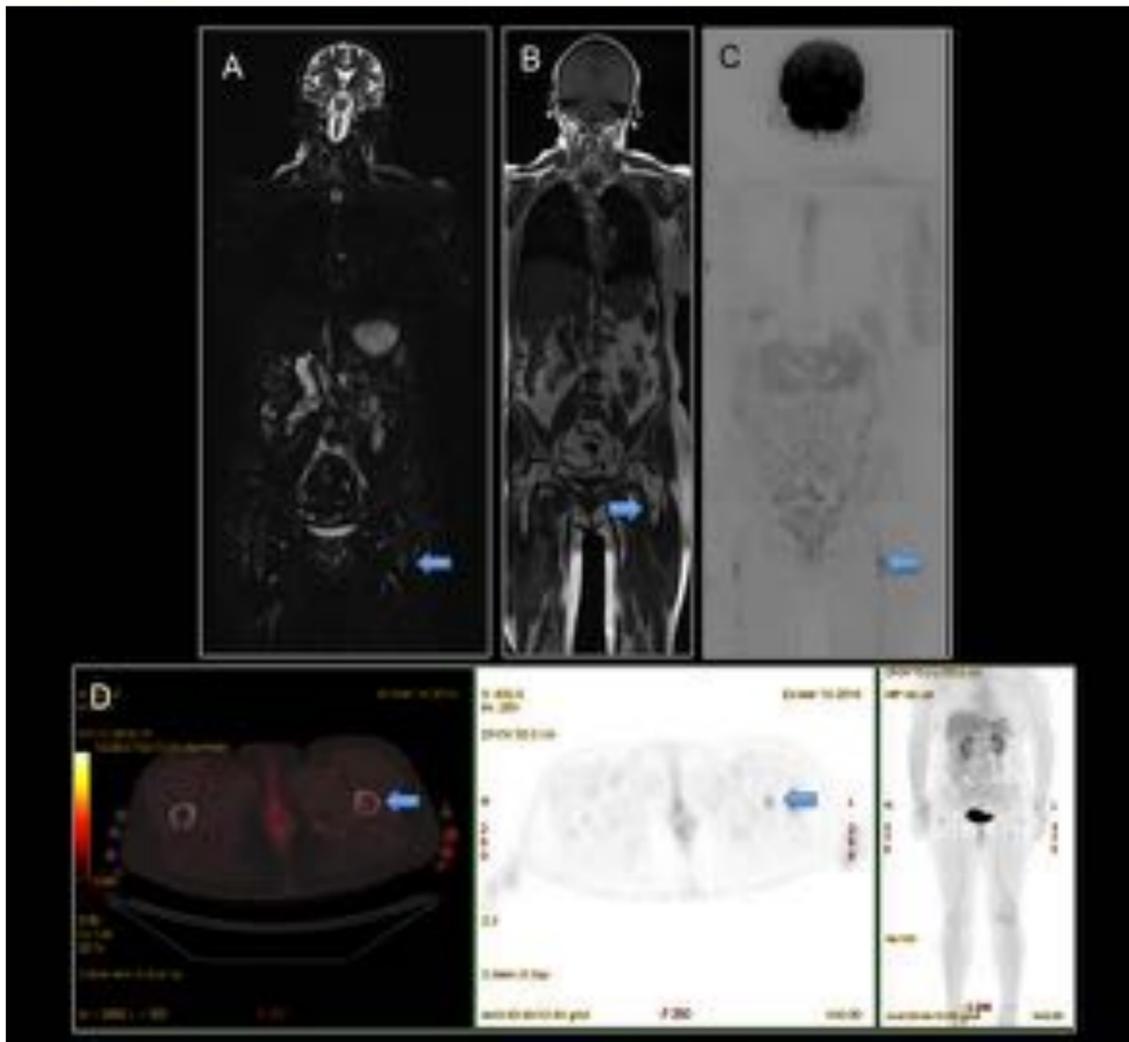


Fig 9. Uso combinado de RMCE y PET-TC FDG. Lesión en región intertrocanterea izquierda (flecha azul) hiperintensa en STIR (A), hipointensa en T1 (B), restringe en difusión con reconstrucción coronal de imagen invertida (pseudoPET) (C). Se corresponde en PET-TC FDG con foco hipermetabólico en región intertrocanterea izquierda (D). Hospital Universitario Central de Asturias.

4. Paragangliomas

- Tumores de los paraganglios independientemente de su localización, con excepción del paraganglioma de la médula adrenal, que se denomina feocromocitoma.
- Los paraganglios constituyen un sistema neuroendocrino con extensión desde la base de cráneo hasta la pelvis con funciones de regulación, que se origina a partir de las células de la cresta neural.
- Los paragangliomas extraadrenales (Fig 10) se localizan con mayor frecuencia en cuerpo carotídeo, foramen yugular, oído medio, región aortopulmonar, mediastino posterior y región paraaórtica abdominal (órgano de Zuckerkandl).
- Pueden ser hormonalmente activos y secretar catecolaminas (paragangliomas funcionantes) y se pueden presentar con cefalea, palpitaciones, sudoración, crisis hipertensivas, hemorragia cerebral e infartos de miocardio.

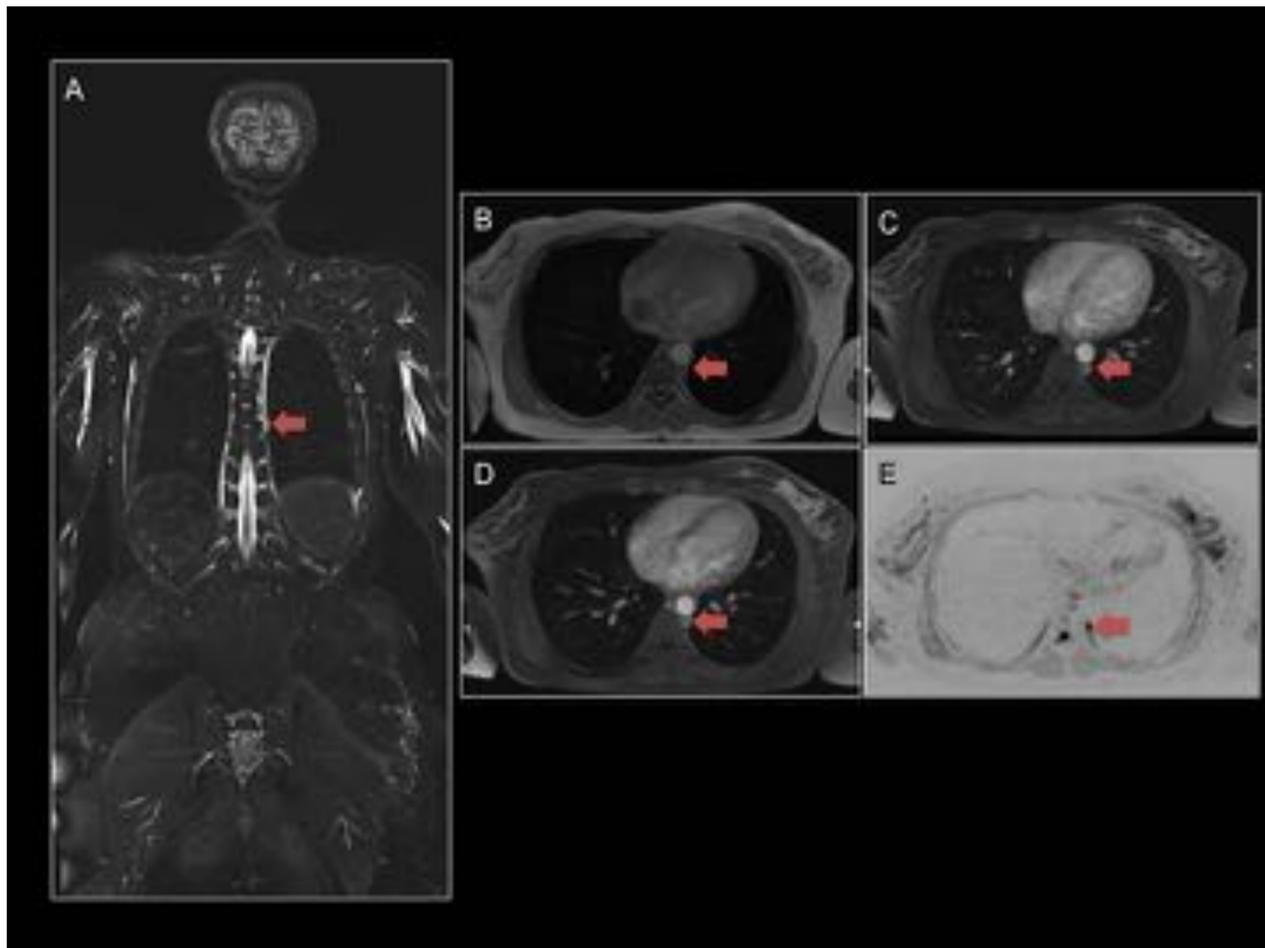


Fig 10. Parangaglioma paravertebral izquierdo (flecha roja): hiperintenso en STIR (A), hipointenso en T1 (B), realza precozmente en T1 tras introducción de gadolinio intravenoso (C) y persiste realce en fase venosa (D). Presenta restricción en difusión (E). Hospital Universitario Central de Asturias.

- Cumplen la regla de los 10%:
 - 10% malignos
 - 10% bilaterales
 - 10% familiares
 - 10% extradrenales
 - 10% no asociados con hipertensión
- El 35-50% de los paragangliomas de origen familiar son multicéntricos y están frecuentemente asociados a síndromes MEN IIA y IIB y enfermedades como la esclerosis tuberosa y la enfermedad de Von Hippel-Lindau. Debido a la multilateralidad y a la existencia de agregación familiar está indicado el estudio con RMCE, con especial atención en la secuencia de difusión.

- Caracterización por RM (Fig 11)

	Parangliomas extradrenales	Feocromocitomas
T1	Parangliomas extradrenales	Hipointensos
STIR/T2	Hipo/isointensos	Hiperintensos
DWI/ADC	Hiperintensos/↓ADC	Hiperintensos/↓ADC
T1+C	Realzan	Intenso realce
Signo característico	Hipervasculares, apariencia “en sal y pimienta” en T1 y T2	Hipervasculares con áreas quístico-necróticas, “signo de la bombilla” en T2 (Fig 12) En secuencia fuera de fase no hay caída significativa

Tabla 4. Comportamiento de los parangliomas en las distintas secuencias de RM

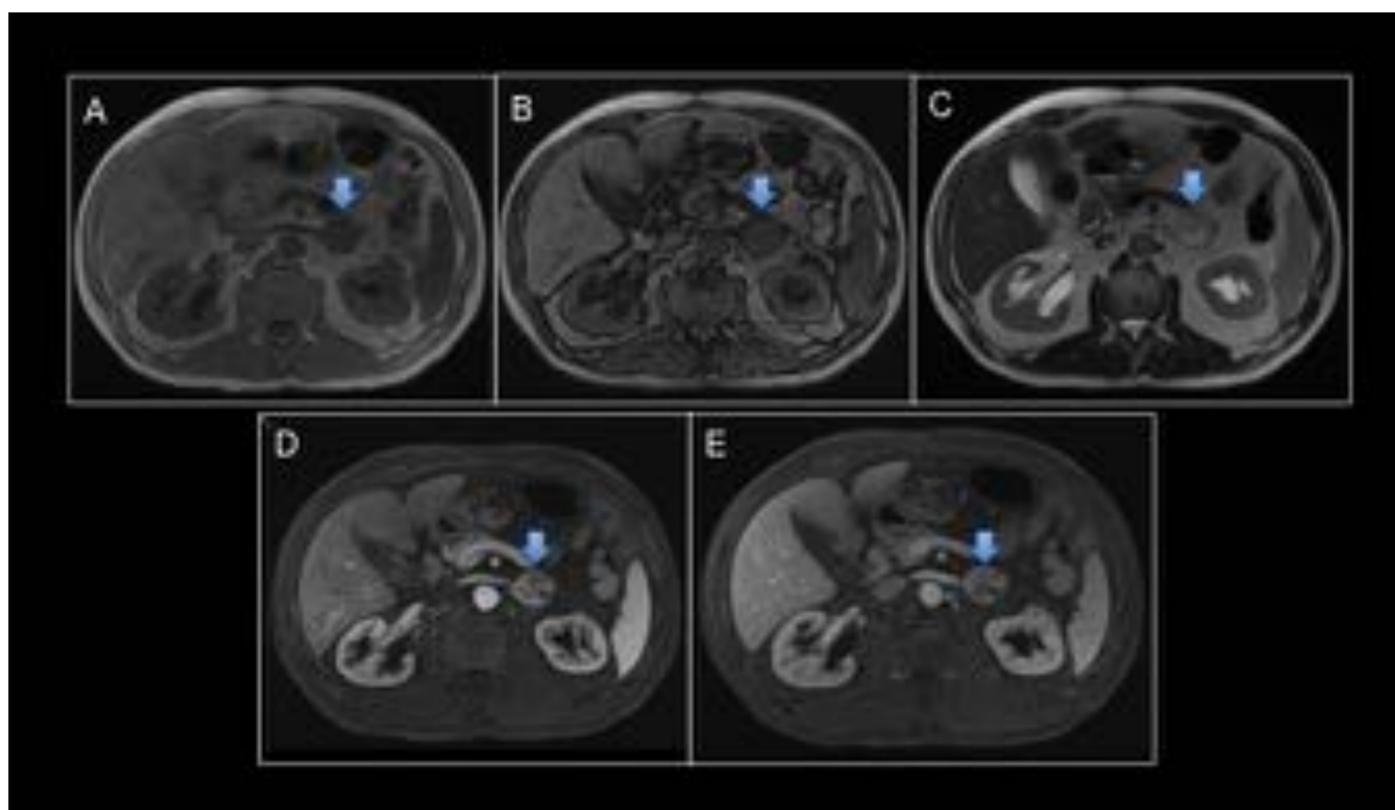


Fig 11. Feocromocitoma izquierdo (flecha azul): Isointenso en T1 dixon en fase (A) sin caída significativa de señal en fuera de fase (B). Intensidad heterogénea en STIR (C). Realce heterogéneo en T1 tras la administración de contraste en fase arterial (D) y portal (E). Hospital Universitario Central de Asturias.

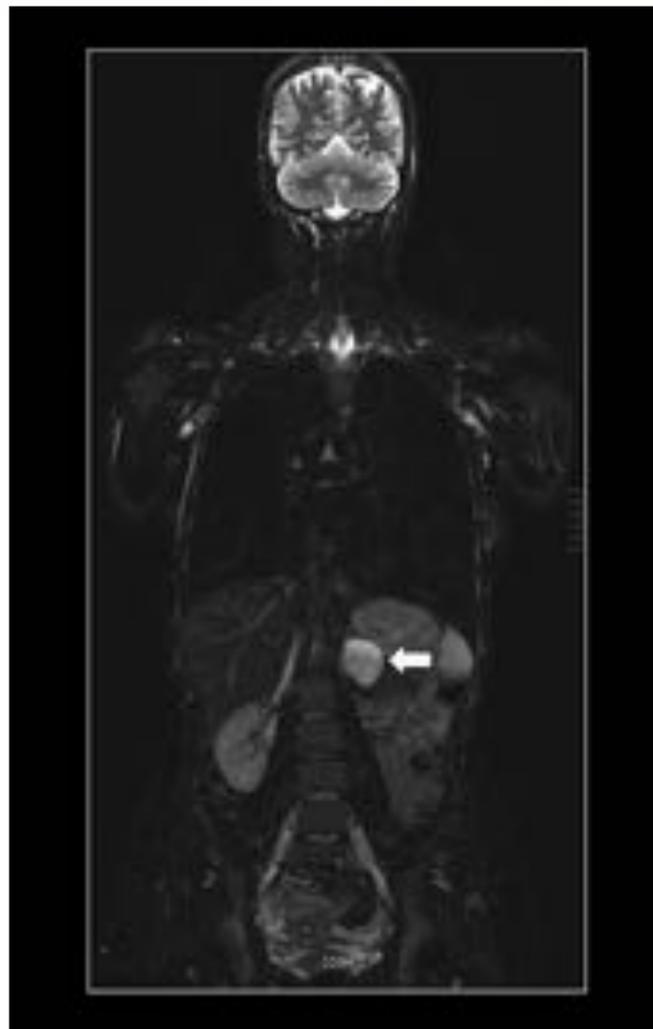


Fig 12. Feocromocitoma izquierdo (flecha blanca): hiperintensidad en T2 ("signo de la bombilla"). Hospital Universitario Central de Asturias.

La RMCE y la TC tienen alrededor de un 95% de sensibilidad y un 70% de especificidad para la detección de los feocromocitomas adrenales. La RMCE tiene mayor sensibilidad (90%) que la TC en la detección de las lesiones extraadrenales y otros hallazgos incidentales (Fig 13).

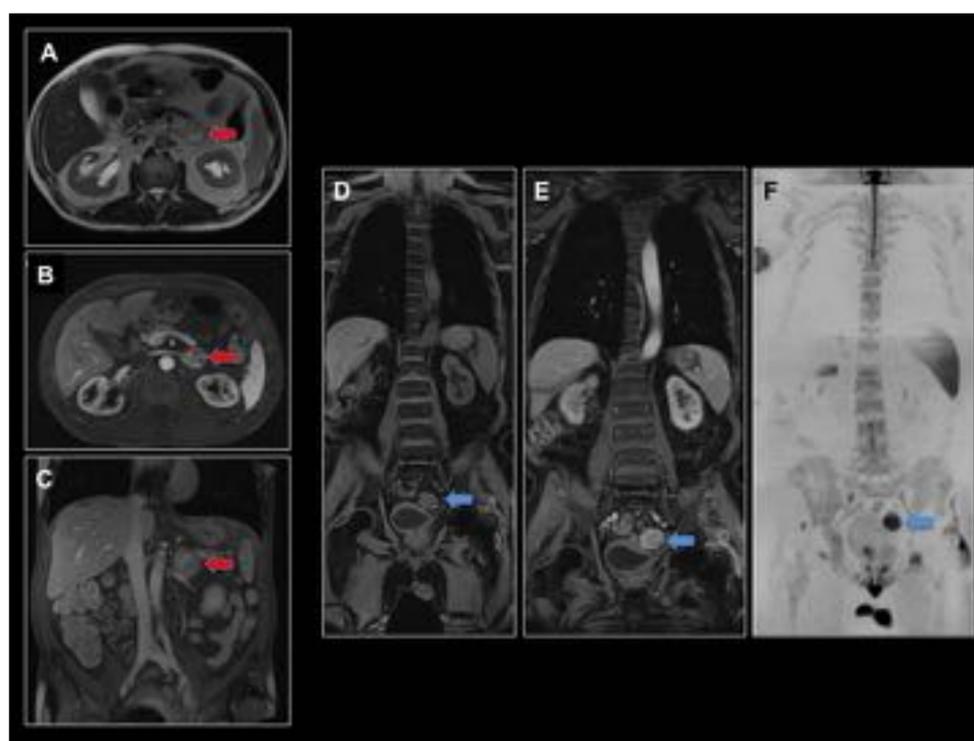


Fig 13. Hallazgo incidental. (A) Axial T2, (B) Axial T1 con supresión grasa con contraste en fase arterial, (C) Coronal T1 con supresión grasa con contraste en fase retardada. Paciente con antecedente tumoración suprarrenal izquierda de intensidad heterogénea en T2, que capta contraste de forma heterogénea en fase arterial y lava poco en fase retardada, compatible con feocromocitoma (flecha roja). (D) Coronal T1 supresión grasa cuerpo entero sin contraste y (E) con contraste, (F) Coronal cuerpo entero difusión B800 imagen invertida. En RMCE de control tras suprarrenalectomía izquierda, se observa una tumoración en sigma que capta contraste en fase arterial y restringe en difusión compatible con neoplasia de sigma (flecha azul). Hospital Universitario Central de Asturias.

5. Metástasis

La gammagrafía es una técnica con alta sensibilidad para la detección de depósitos secundarios óseos de células malignas pero tiene una baja especificidad. La RMCE tiene la ventaja de poder visualizar la médula ósea con una alta resolución anatómica por lo que presenta una alta sensibilidad y especificidad.

- Caracterización por RMCE

Las metástasis óseas se visualizan como lesiones hipointensas en T1 y señal intermedia o hiperintensas en STIR/T2, con captación tras la administración de contraste intravenoso.

- Secuencia DWI

Es muy sensible para la detección de metástasis óseas (Fig 14), incluso antes de las secuencias morfológicas. Utilizada de manera aislada puede tener distintos falsos positivos pero la realización conjuntamente con las secuencias morfológicas y el uso de las cuantificaciones ADC, reduce los falsos positivos.

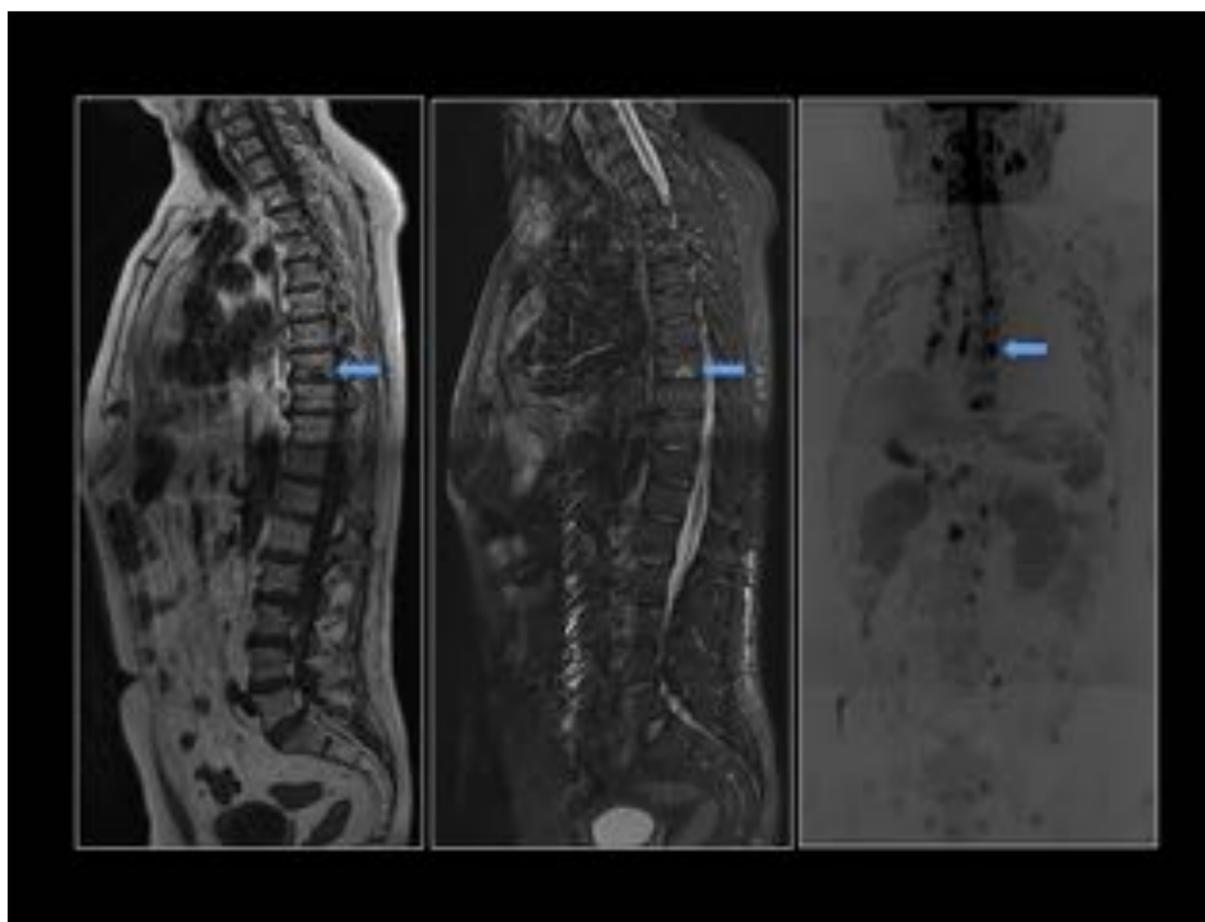


Fig 14. Paciente con neoplasia de pulmón y metastasis ósea múltiples, la de mayor tamaño en cuerpo vertebral T8 (flecha roja): hipointensa en T1, hiperintensa en STIR y con restricción en difusión. Hospital Universitario Central de Asturias.

- Monitorización postratamiento

La RMCE puede detectar cambios tempranos postterapia. Tras el inicio del tratamiento, una disminución de la intensidad de señal en DWI con b alto y un incremento del ADC puede correlacionarse con respuesta positiva. Sin embargo, los patrones de respuesta temprana pueden ser muy variables.

A largo plazo los patrones de respuesta positiva a tratamiento suelen presentar disminución de señal en DWI con valores b altos y aumento del ADC.

La valoración de la respuesta al tratamiento puede hacerse de forma cualitativa o cuantitativa. El análisis cualitativo es más fácil de realizar, rápido pero presenta las siguientes limitaciones:

- en casos de recidiva de metástasis óseas se presentan áreas de enfermedad activa y áreas con cambios postratamiento, creando una distribución heterogénea de la intensidad de señal en DWI y de los valores ADC.
- la presencia de edema tras radioterapia o cirugía incrementa la intensidad de señal de la medula ósea en DWI
- evaluación de pacientes que reciben factor estimulador de las colonias de granulocitos que incrementa la medula ósea roja esquelética.

El uso de cuantificaciones ADC y la correlación de los hallazgos con secuencias morfológicas, o incluso otras técnicas de imagen, minimizan estas limitaciones.

CONCLUSIONES

- La RMCE es una técnica diagnóstica útil, con tiempo razonable de exploración y aplicación en el manejo de cualquier patología sistémica, destacando el campo oncológico.

- La secuencia de difusión proporciona la imagen funcional que se combina con secuencias morfológicas para obtener una información más eficaz.

BIBLIOGRAFIA

1. Stäbler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MRI imaging of multiple mieloma: assesment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(4):1029-1036
1. Ki Yeol Lee, Yu-Whan Oh, Hyung Jun Noh, Yu Jin Lee, Hwan-Seok Yong, Eun-Young Kang, Kyeong Ah Kim, Nam Joon Lee. Extraadrenal Paragangliomas of the Body: Imaging Features. *AJR* 2006;187:492-504.
1. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, et al. Whole-body MRI versus PET in assement of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(4):980-986
1. Christopher J. Hanrahan, Carl R. Christensen, Julia R. Crim. Current concepts in the evaluation of multiple mieloma with MR imaging and FDG PET/CT. *Radiographics* 2010;30(1):127-42
1. Juan C. Baez, Jyothi P. Jagannathan, Katherine Krajewski, Kevin O´Regan, Katherine Zukotynski, Matthew Kulke, Nikhil H. Ramaiya. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging* 2012;12(7):153-162
1. M.C. Binda, C. Afione, J. Miklaszewski, E.Pardes, E. Enríquez, R. López. Optimización del uso de las imágenes en la patología suprarrenal (parte 2). *Rev Argent Radiol.* 2013;77(4):255-266
1. Giles S.L., Messiou C., Collins D.J., Morgan V.A., Simpkin C.J., West S. Davies F.E., Morgan G.J., de Souza N.M. Whole body dissusion weighted MR Imaging for assesment of treatment response in myeloma. *Radiology* 2014;271:785-794
1. Regan Ferraro, Ankit Agarwal, Erica L. Martin-Macintosh, Patrick J. Peller, Rathan M. Subramaniam. MR imaging and PET/CT in diagnosis and managment of multiple mieloma. *Radiographics* 2015;35:438-454
1. Christina Messiou, Martin Kaiser. Whole body diffussion weighted MRI-a new view of myeloma. *Br J Haematol* 2015;171(1):29-37
1. Antonio Luna, Joan C. Vilanova, Lidia Alcalá Mata. RM de cuerpo entero en la detección de las metástasis óseas y su indicación frente a la gammagrafía ósea y otras técnicas de imagen. *Arch. Esp. Urol.* 2015;68(3):371-390
1. Ying Yuan, Huiming Shi, Xiaofeng Tao. Head and neck paragangliomas: diffusion weighted and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging characteristics. *BMC Medical Imaging* 2016;16:12