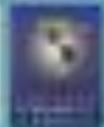




Manifestaciones radiológicas de las neoplasias hematológicas en el sistema nervioso central

Guillermo González Zapico¹, Itziar Tavera Bahillo¹,
Beatriz Mateos Goñi², Jon González Ocio², Aritz de la
Fuente Gaztañaga²

¹Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.



Objetivo docente

Nuestro objetivo es ofrecer una revisión iconográfica de las distintas manifestaciones radiológicas que presentan las neoplasias hematológicas a nivel del sistema nervioso central (SNC).



Revisión del tema

Las células del sistema hematopoyético circulan a través del torrente sanguíneo y sistema linfático por todo el organismo. Por ello, las neoplasias derivadas de las mismas afectan frecuentemente a órganos y sistemas más allá del linfático, sanguíneo y médula ósea.

En el SNC las manifestaciones son radiológicamente diversas. Pueden estar asociadas a enfermedad avanzada o como expresión primaria de la enfermedad, representar hallazgos sutiles o groseros, inespecíficos respecto a otros procesos o más característicos, pudiendo estrechar el diagnóstico diferencial.

Con esta revisión pretendemos mostrar y clasificar las distintas configuraciones que dichas patologías pueden adoptar para ayudar a mejorar su identificación, centrándonos en la imagen y otros detalles de utilidad para los radiólogos.



Clasificación de entidades:

A) Linfoma

- Linfoma cerebral primario
- Linfoma angiocéntrico
- Linfoma en inmunodeprimidos
 - a) Linfoma asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
 - b) Linfoma asociado a virus Epstein-Barr (VEB)
 - c) Linfoma post-trasplante
 - d) Granulomatosis linfomatoide

B) Leucemia

- Manifestaciones
- Complicaciones

C) Otras entidades:

- Mielomatosis meníngea
- Síndrome hemofagocítico
- CLIPPERS



Características comunes

Estas enfermedades, independientemente de sus estirpes específicas salvo algunas excepciones, infiltran o conforman tejidos con una **alta celularidad** y un **aumento del ratio núcleo:citoplasma** en sus localizaciones.

Existe una **correlación radiopatológica** entre dichas características histológicas y su presentación en la imagen. Concretamente, en territorio de SNC, donde las pruebas de imagen predominantes son la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM), podremos evidenciar 3 puntos principales en común:

1) Hiperdensidad (TC):

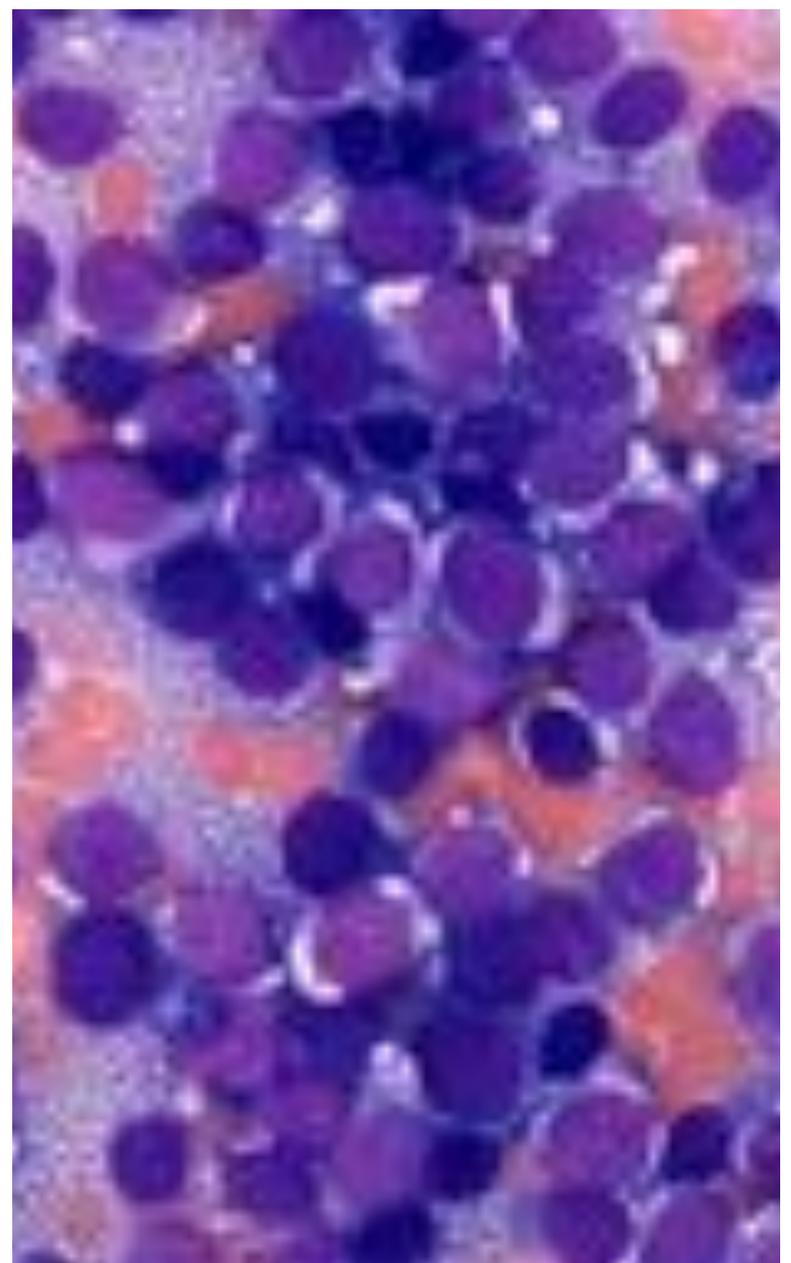
Respecto a parénquima encefálico.

2) Hipo-isointensidad T2 (RM):

Respecto a señal cortical.

3) Restricción a la difusión (RM):

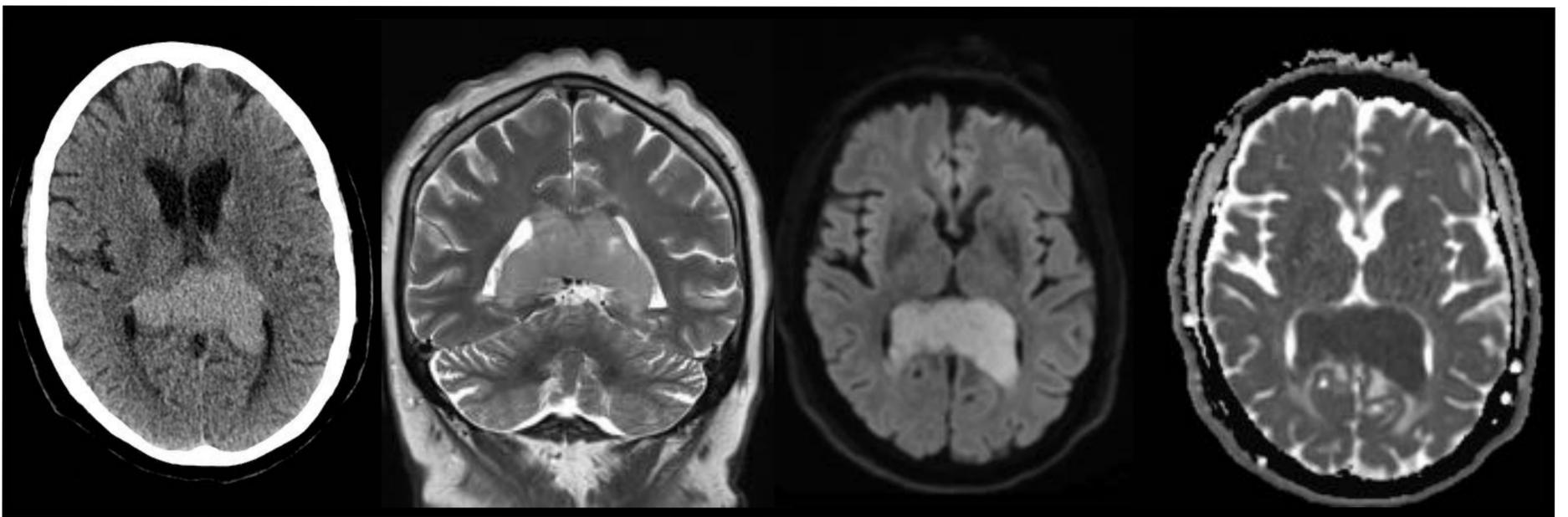
Por ejemplo los linfomas, la patología más frecuente de entre las que vamos a valorar en SNC, presentarán valores de ADC de entre $0,4$ y $0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$





Linfoma cerebral primario

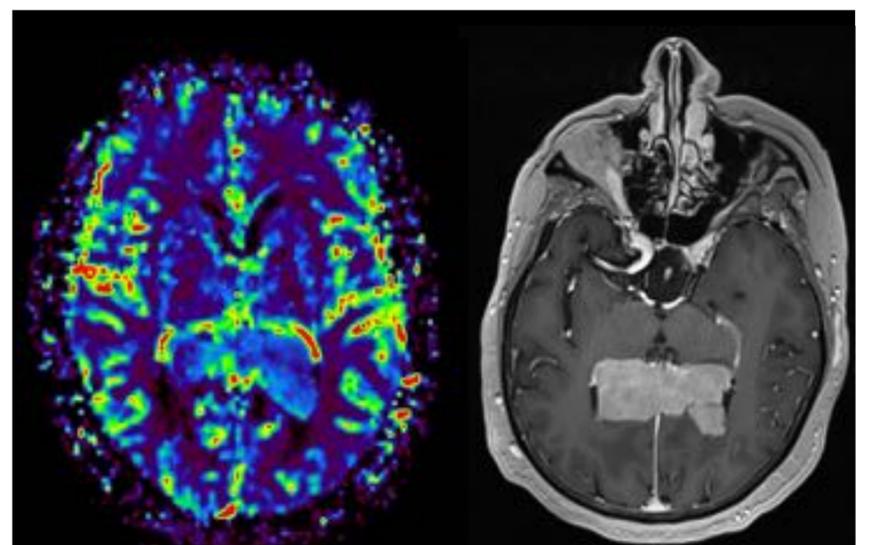
Típicamente estirpe de células grandes B difuso, un subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH). En el linfoma de Hodgkin la afectación del SNC es muy inhabitual. Generalmente se presenta como **masa intraaxial**, aunque también puede como afectación leptomeníngea o medular.



Podemos ver que este masa epicentrada en el esplenio del **cuerpo calloso** cumple las características comunes previamente mencionadas. Además, presenta una de las **localizaciones típicas** de esta patología, junto con situación **periventricular**, en **sustancia gris profunda** y de manera más general **multifocal**.

Otras características típicas propias que cumple son la presencia de **escaso edema asociado**, **perfusión elevada** en grado **leve-moderado** (escasa angiogénesis) y un **realce homogéneo** de la masa.

Características **infrecuentes** de este tipo de linfoma son la presencia de **calcificaciones**, **hemorragia** o **necrosis**.

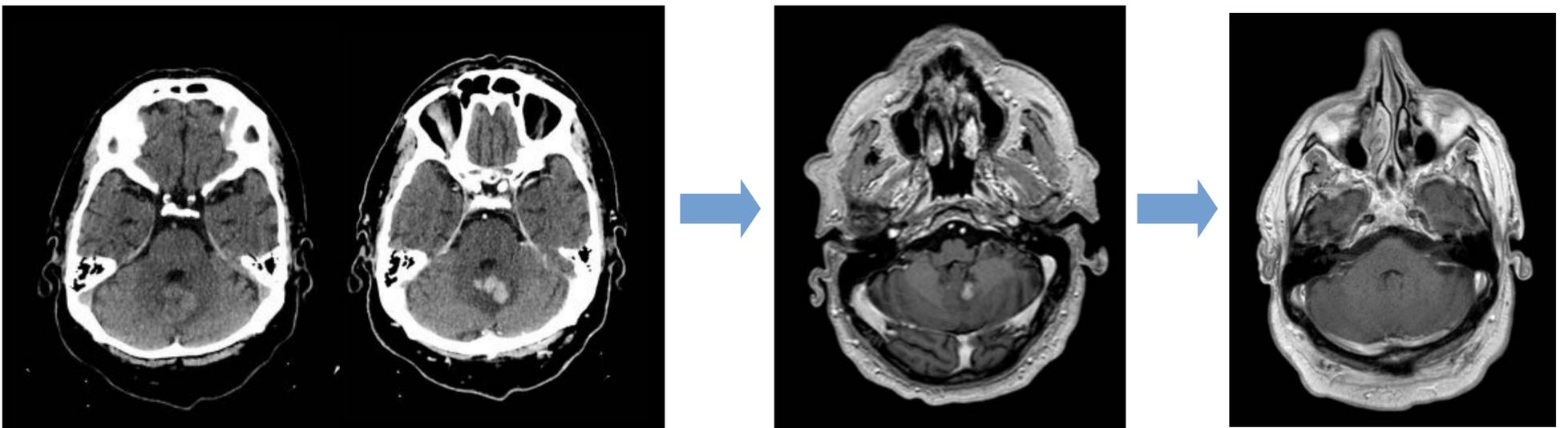




Linfoma cerebral primario

Es importante reconocer la posibilidad del linfoma ante masas que cumplan estas características y dejarlo reflejado en el informe.

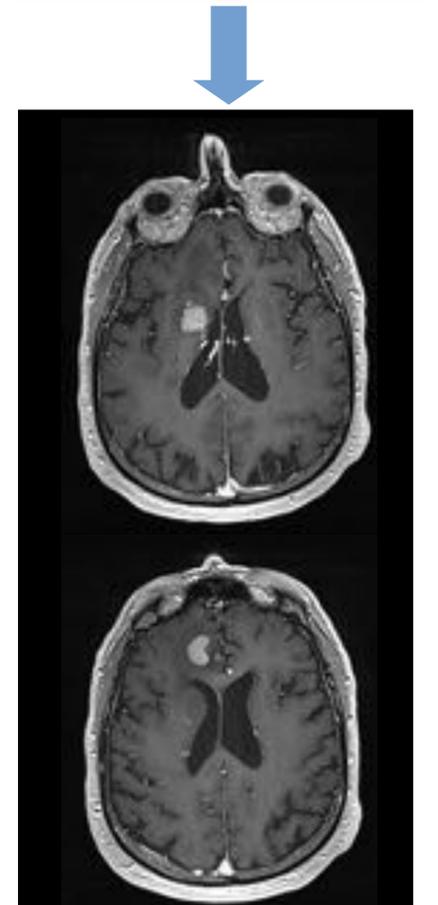
Ante un **paciente no crítico** (en cuanto a imagen sin signos de herniación) que presente una lesión que sugiera dicha posibilidad diagnóstica está **contraindicado el tratamiento con corticoides previo a biopsia**. Esto se debe a que hasta un 40% de los linfomas pueden presentar una respuesta muy significativa al tratamiento corticoideo, incluso con resolución temporal de la masa. Esta situación plantea un reto diagnóstico al reducir la rentabilidad de la biopsia y provocar potencialmente un **retraso diagnóstico significativo**, de meses o incluso años.



Este paciente presentó una masa hipercaptante epicentrada en vérmix cerebeloso, leve edema asociado.

Fue tratado con corticoides en el servicio de Urgencias, en las siguientes 2 RM de control presentó una disminución y posteriormente desaparición de la lesión.

1 año y medio más tarde presentó dos lesiones frontales derechas distantes (caudolenticular, subcortical parasagital) aunque de similares características, con AP de linfoma difuso de células grandes B, lo que nos hace presuponer que la lesión inicial, aunque de etiología desconocida, podría corresponder al mismo diagnóstico.

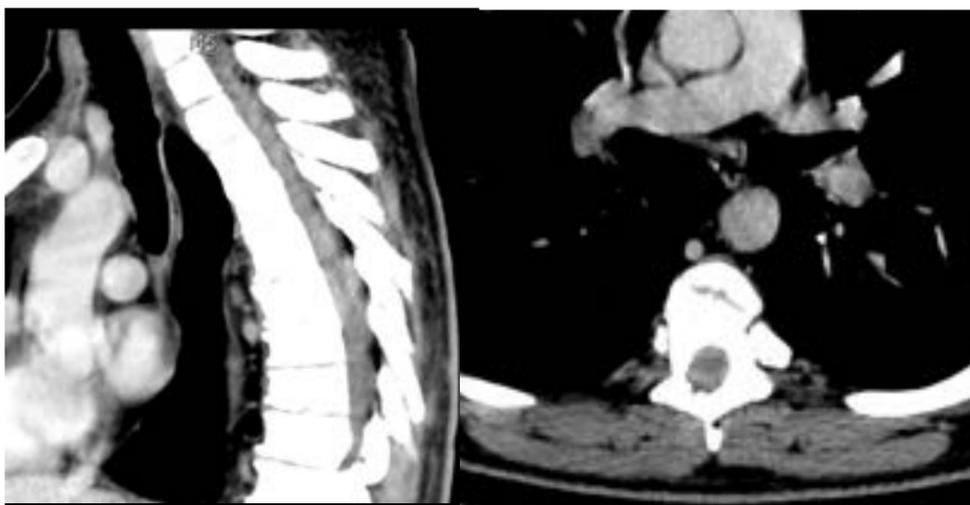




Linfoma cerebral primario: cordón medular

Dentro de las neoplasias **intramedulares** el linfoma es muy **infrecuente**. De aparecer se presenta con características inespecíficas relativamente comunes a muchas de ellas: lesión **hiperintensa T2** – hipointensa T1, con **captación homogénea de gadolinio**.

Más **comúnmente** aparece como afectación **extramedular**, ya sea intradural, epidural primaria o como masa de partes blandas a lesión ósea vertebral, que puede infiltrar médula espinal secundariamente. En esos casos sí presentará las características típicas de las neoplasias hematológicas.

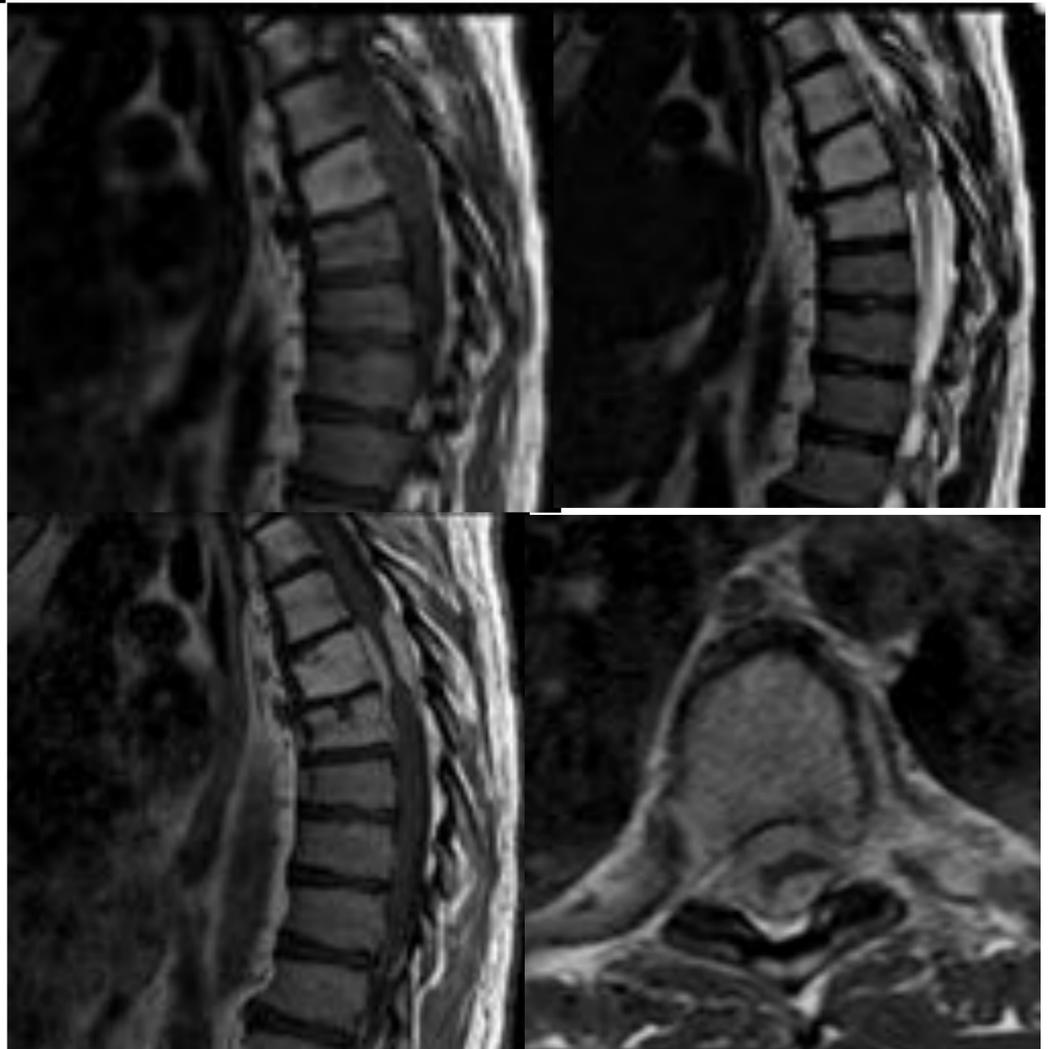


Este adulto joven acudió a urgencias por dolor de columna dorsal y debilidad en extremidades inferiores, en TC tras contraste yodado se evidencia una posible lesión captante de contraste intracanal perimedular en nivel D6-D7.

Se realiza una RM en la que se confirma la presencia de una lesión situada **intradural extramedular**, isointensa T1, **hipointensa T2**, con **captación homogénea** de contraste, que provoca una compresión medular muy significativa.

Se realizó descompresión y biopsia de la lesión, con anatomía patológica de linfoma de Hodgkin.

También es de esperar que la mayoría de estas lesiones restrinjan a la difusión.

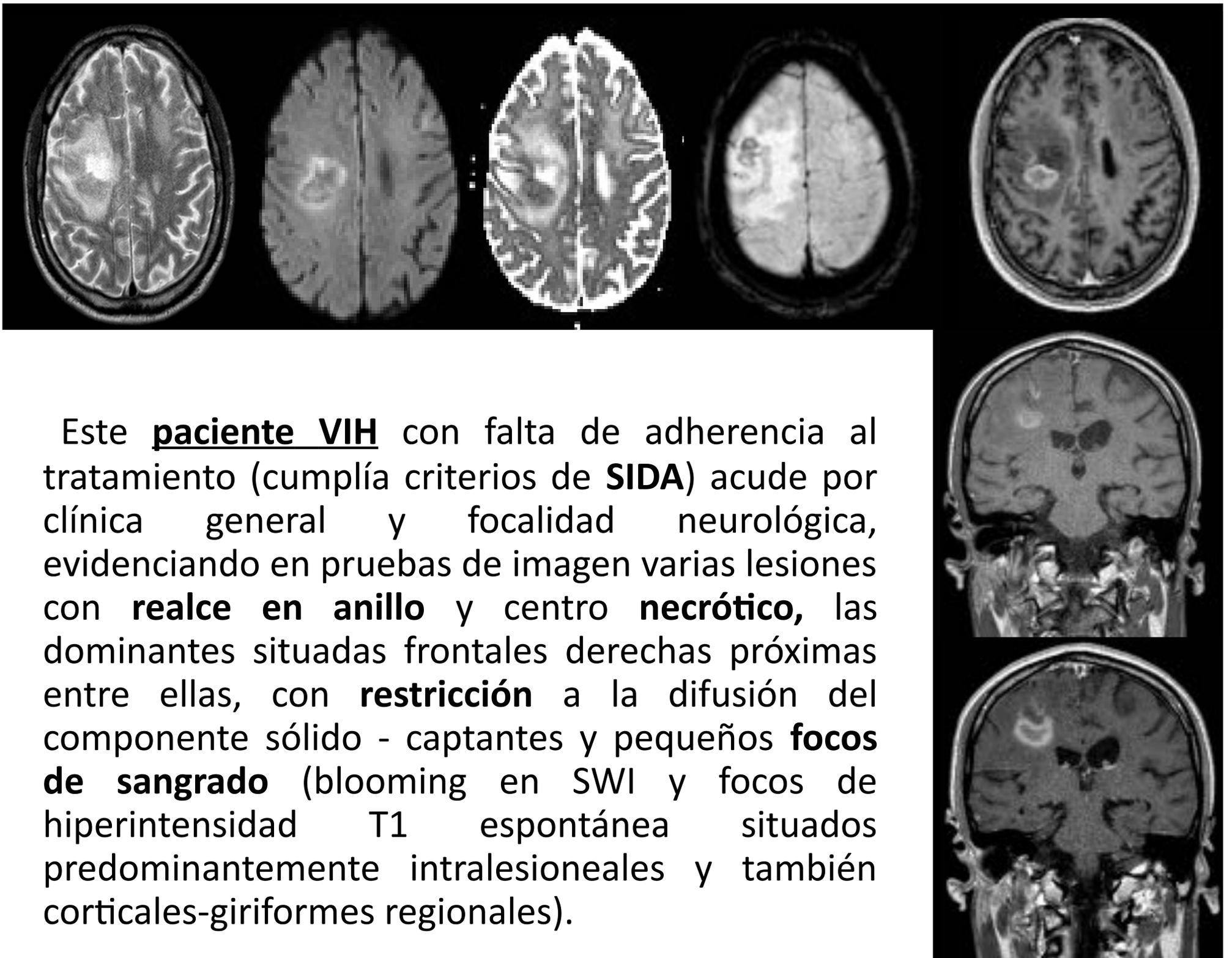




Linfoma en inmunodeprimidos

Se considera otra categoría aparte por su contexto y su diferente forma de presentación. Podemos distinguir 4 categorías principales:

- Asociado a VIH/SIDA
- Asociado a VEB: linfoma de células grandes B difuso del anciano, debido a inmunosenescencia y de características similares al previo.
- Linfoma post-trasplante
- Granulomatosis linfomatoide

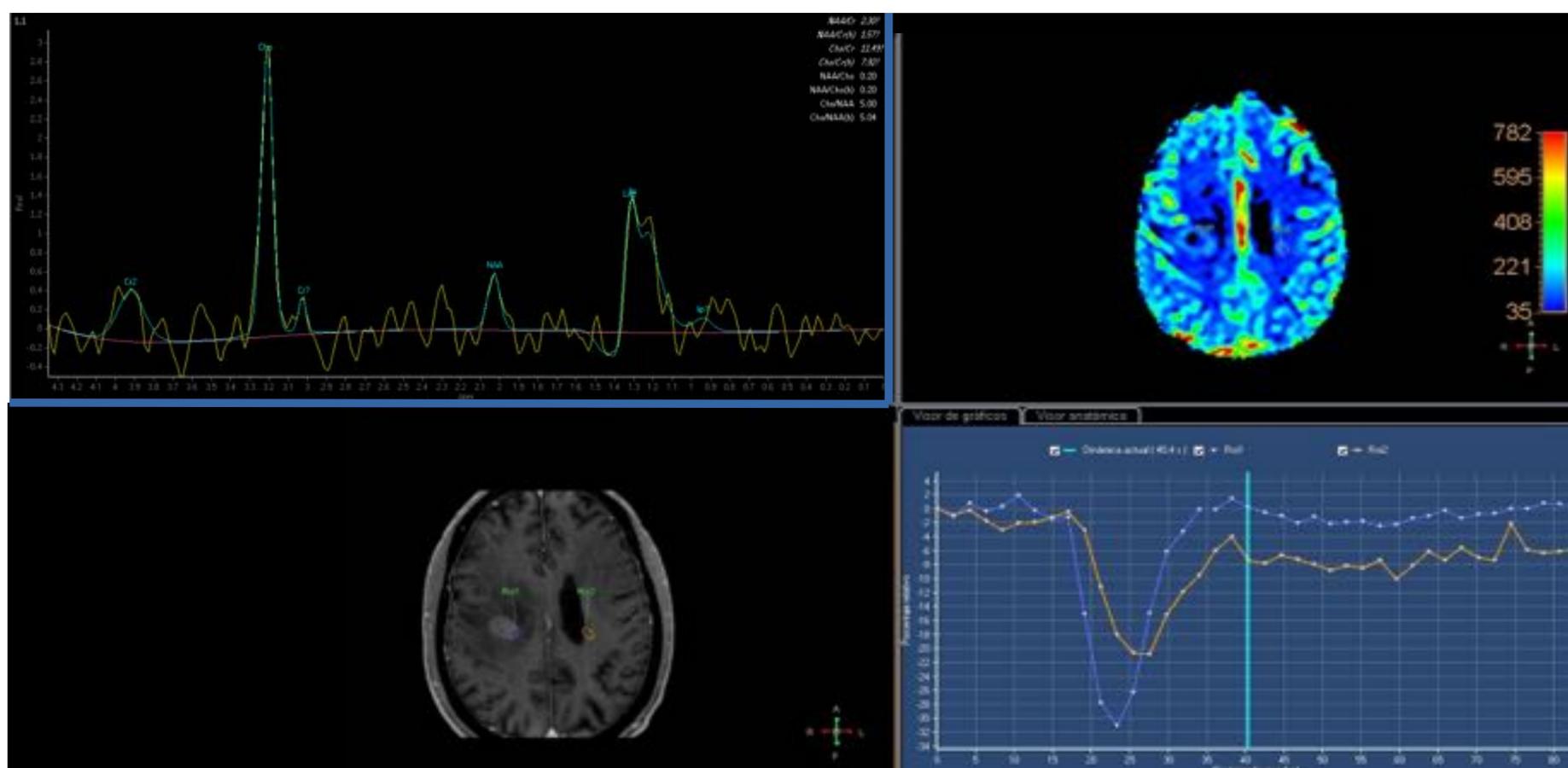


Este **paciente VIH** con falta de adherencia al tratamiento (cumplía criterios de **SIDA**) acude por clínica general y focalidad neurológica, evidenciando en pruebas de imagen varias lesiones con **realce en anillo** y centro **necrótico**, las dominantes situadas frontales derechas próximas entre ellas, con **restricción** a la difusión del componente sólido - captantes y pequeños **focos de sangrado** (blooming en SWI y focos de hiperintensidad T1 espontánea situados predominantemente intralesionales y también corticales-giriformes regionales).



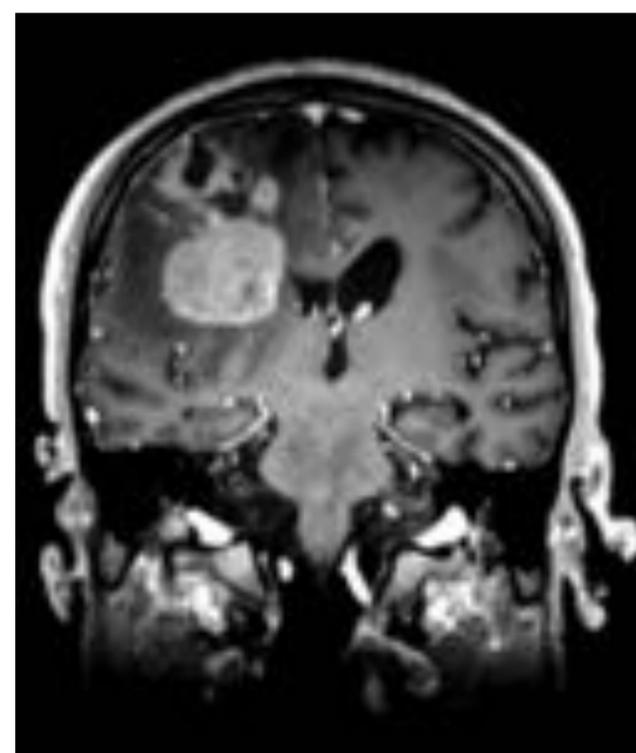
Linfoma en inmunodeprimidos

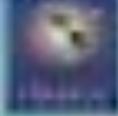
Esas son las características principales de los linfomas asociados al VIH/SIDA y al VEB (más frecuente **varias lesiones**), además de un **escaso aumento de perfusión**, y en espectroscopia **elevación de colina y lípidos-lactato con disminución de N-acetil-aspartato**.



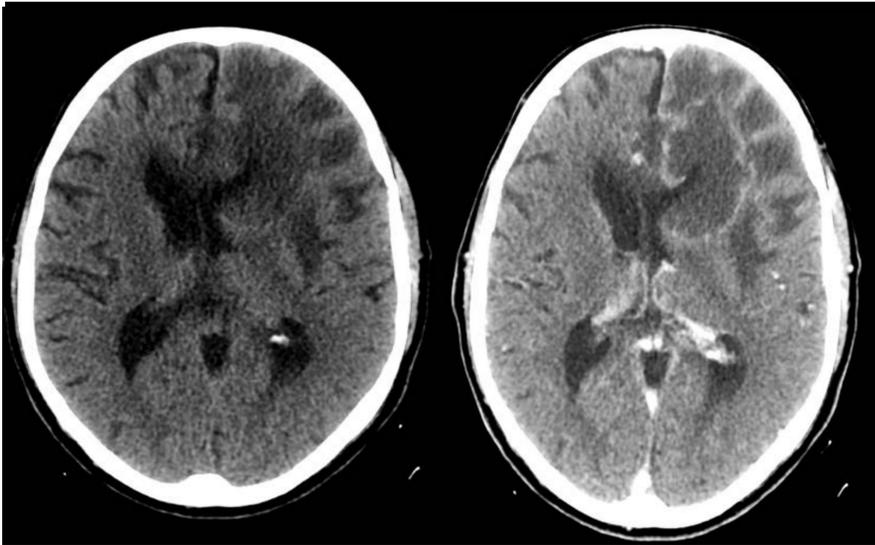
Los hallazgos fueron coincidentes en el tiempo con infecciones oportunistas, entre ellas una aspergilosis pulmonar, por lo que se interpretó como afectación cerebral de dicha etiología.

Tras objetivar empeoramiento clínico y también radiológico en una RM de control, con aumento y coalescencia de las lesiones, se decidió biopsiar, con diagnóstico de linfoma.





Linfoma en inmunodeprimidos

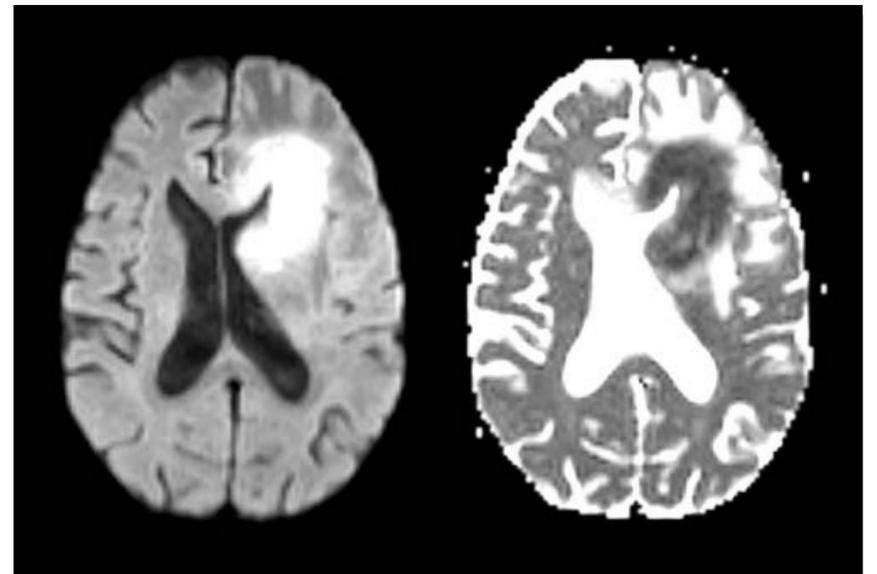


El linfoma post-trasplante también presenta características similares, en un contexto de patología-situación basal diferente.

Es más frecuentemente **unifocal** y con **realce en anillo** respecto a los anteriores.

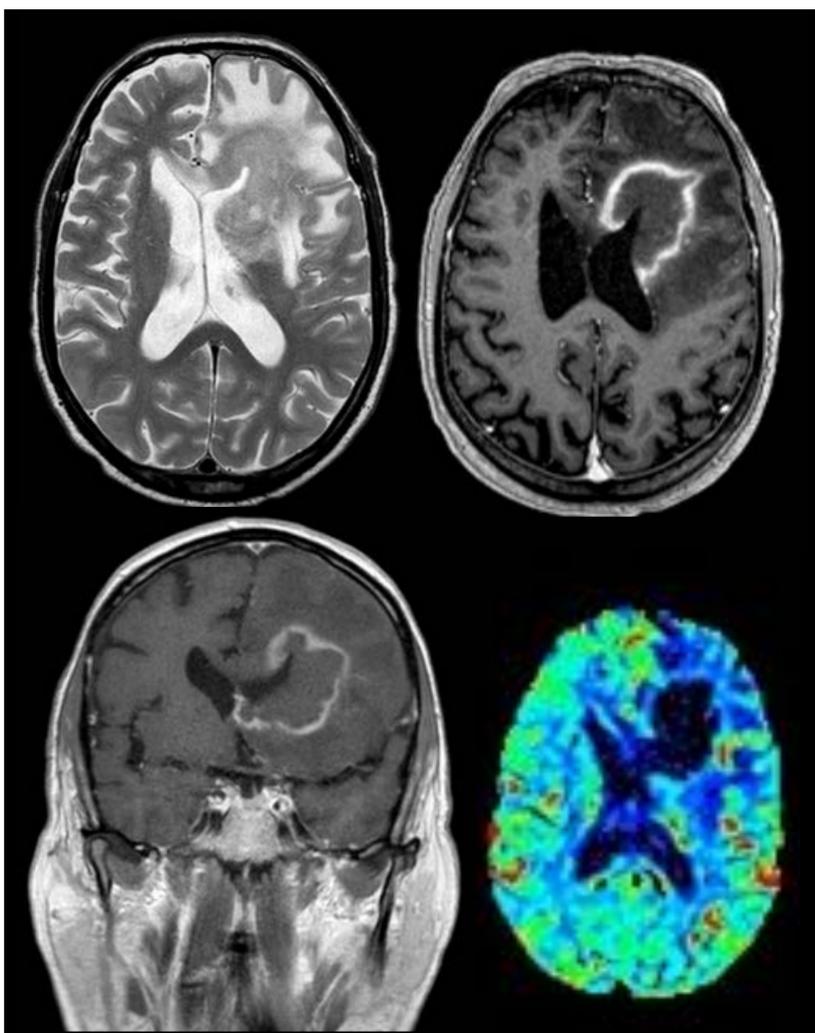
Suele presentar marcada **restricción a la difusión** de al menos el componente sólido.

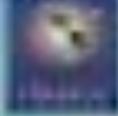
Tiene tendencia a mostrar una **hipo-iso señal heterogénea T2**, y como el resto de linfomas de inmunodeprimidos un escaso o nulo aumento de perfusión.



Uno de los principales problemas de estas 3 variantes es el diagnóstico diferencial amplio que asocian, sobre todo en el contexto del asociado a VIH/SIDA, dado que muchas infecciones oportunistas se manifiestan de manera similar.

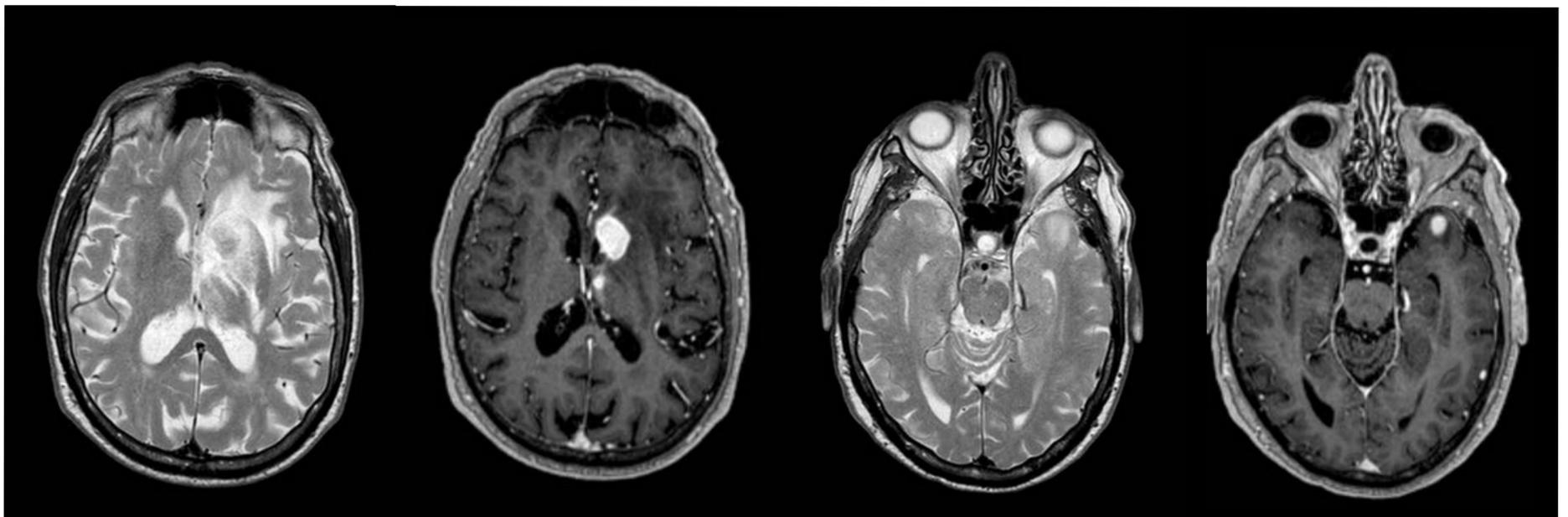
Concretamente este caso, pese a presentar características relativamente típicas y en un contexto de paciente con trasplante renal, planteó inicialmente otros diagnósticos tanto en TC y RM, hasta que la biopsia aportó el definitivo.





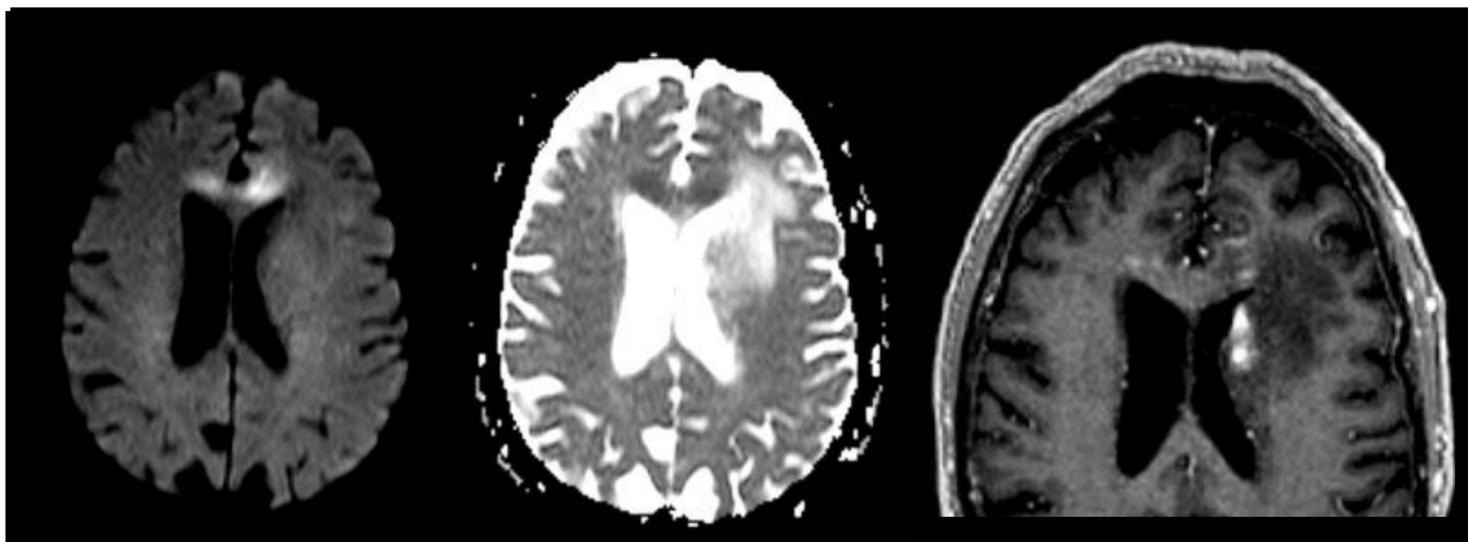
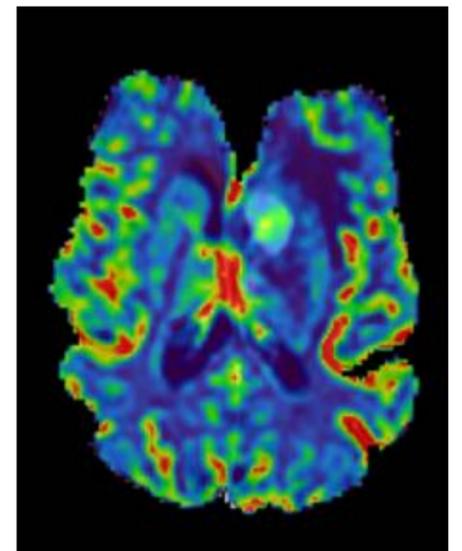
Granulomatosis linfomatoide

Rara entidad linfoproliferativa de estirpe B. Ocurre más frecuentemente en edad media. Está asociada a infección previa por **VEB**, se cree que se desarrolla **inducida por inmunosupresión**, ya sea farmacológica, hereditaria o secundaria a una infección vírica (VIH, hepatitis).



Características diferenciadoras:

- Nodularidades **múltiples hiperintensas T2-FLAIR**
- Patrones de realce inespecíficos: sólido, anillo
- Patrón **angiocéntrico**: punteado, multinodular, linear
- A veces extraaxial: dural, leptomeníngeo, pares craneales
- A veces afectación - engrosamiento de plexos coroideos





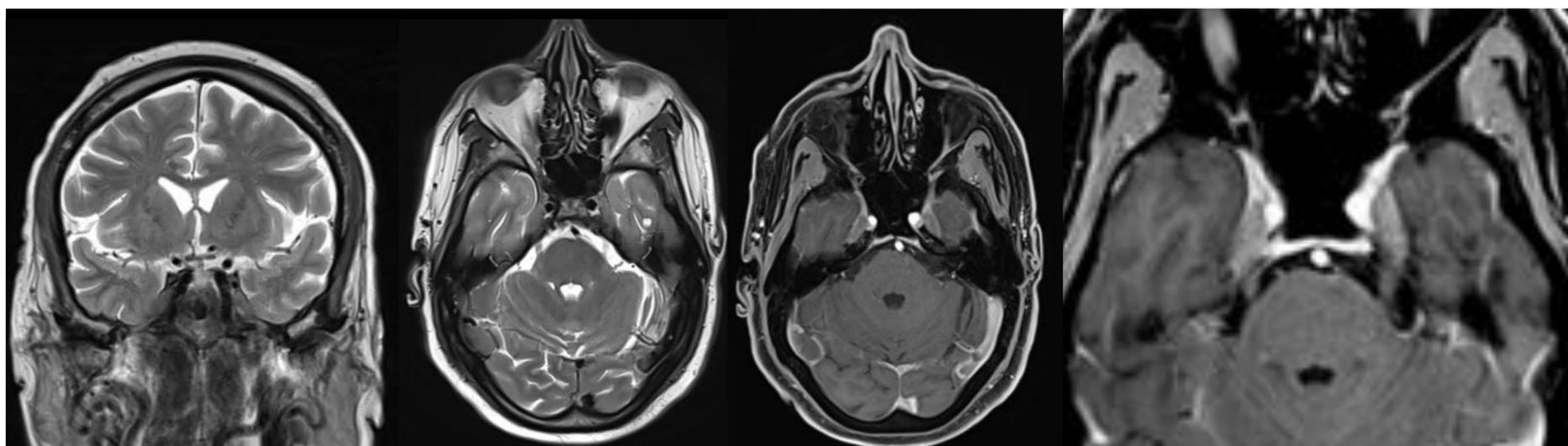
Leucemia

Predomina en niños, sobre todo las formas agudas. Pese a ser una enfermedad eminentemente de médula ósea, sangre y nódulos linfáticos a veces se puede apreciar afectación del SNC.

En torno al 75% de los pacientes que presenten clínica neurológica y positividad para células en líquido cefalorraquídeo presentarán anomalías en pruebas de imagen, fundamentalmente RM.

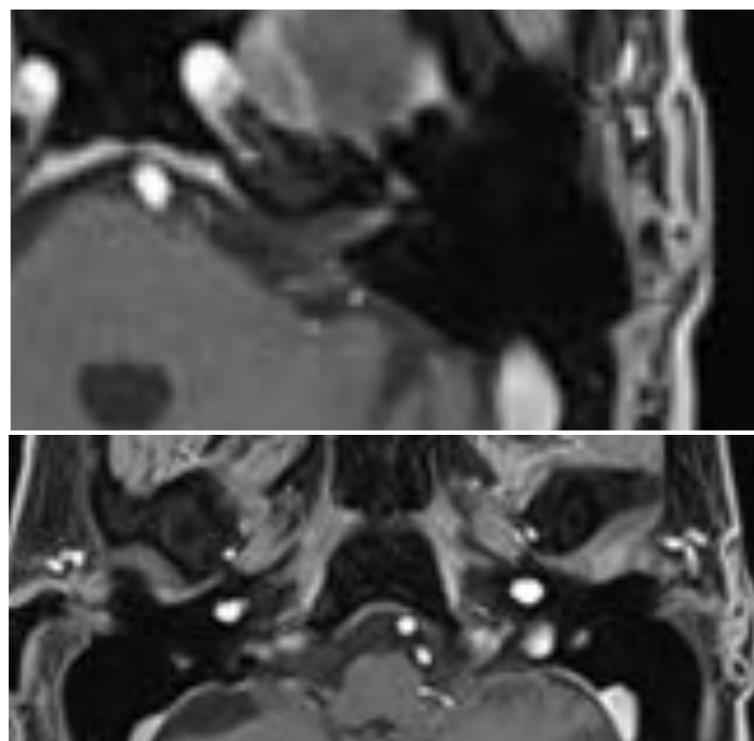
Tres formas de presentación:

1) **Extraaxial**: la más común, **realce leptomeníngeo** y de **pares craneales (PC)**. Suele asociarse a leucemia linfoblástica aguda (LLA).



En este caso de leucemia de células dendríticas se aprecia una alteración de la habitual señal hiperintensa-LCR de las cavernas de Meckel, con captación tras gadolinio y engrosamiento y captación de los nervios trigéminos que las ocupan.

Se aprecia asimismo captación de ambos nervios faciales en CAI profundo y en porciones intrapetrosas (cierta captación del par VII puede ocurrir fisiológicamente, pero en este caso con focos nodulares sospechosos) que hace sospechar también afectación de los mismos.

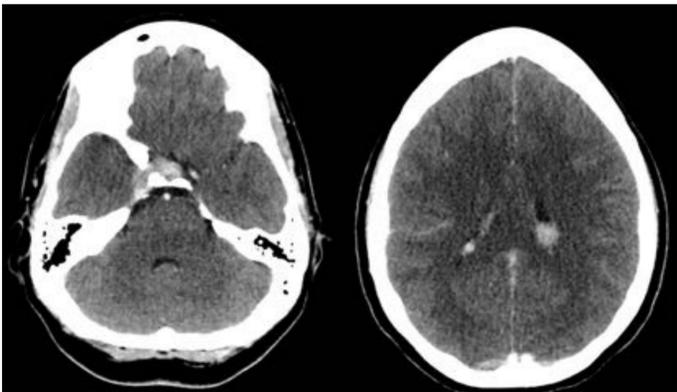




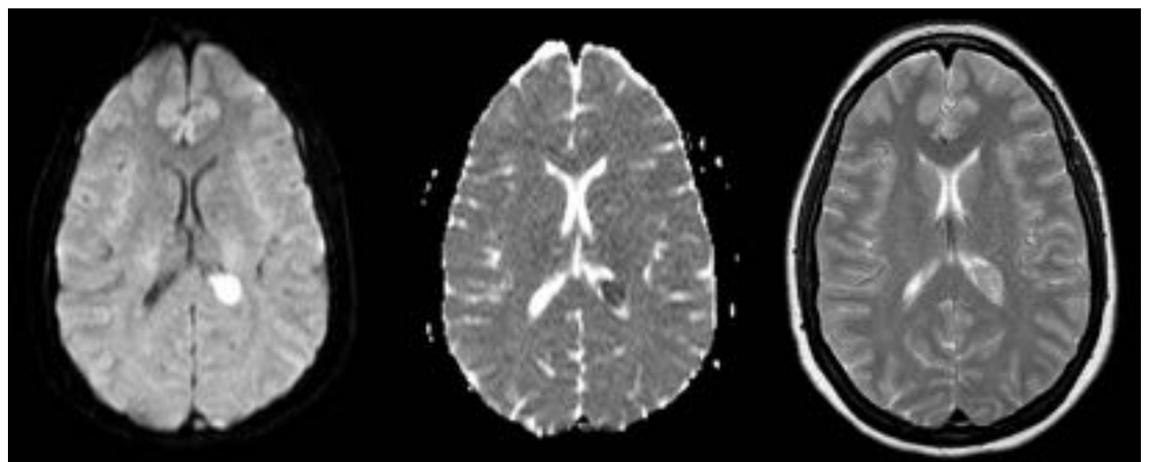
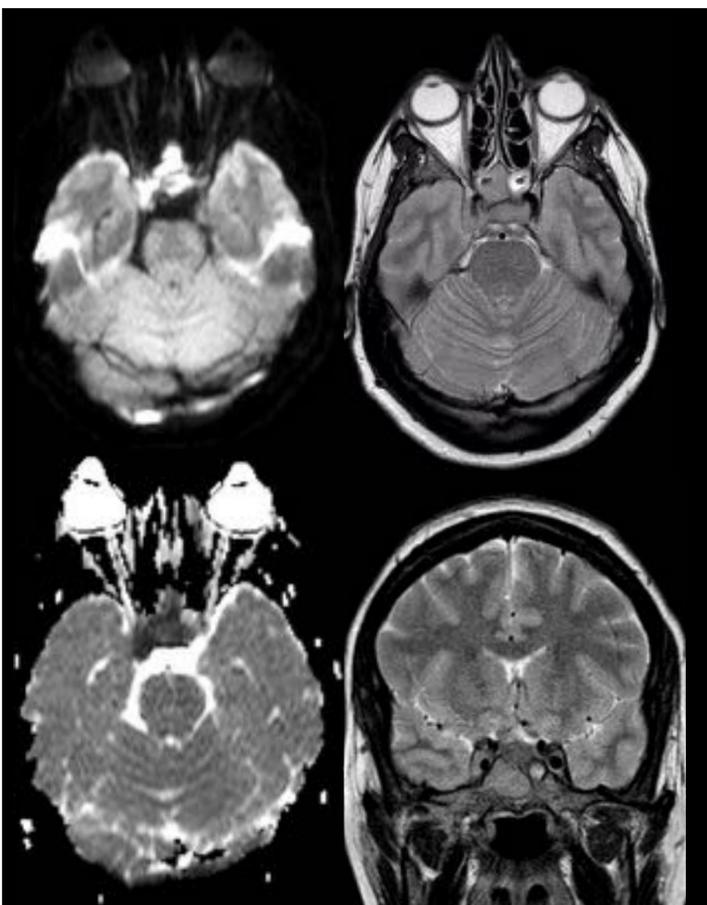
Leucemia

2) En forma de agregados intravasculares: **leucostasis**. De manifestarse en imagen tiende a presentarse con **complicaciones trombóticas** (arteriales, venosas) y **hemorrágicas**.

3) En forma de masa tumoral, también llamado **sarcoma granulocítico** o **cloroma**. Dicha masa puede ser intra o extraaxial. Suele darse en leucemias mielocíticas agudas (**LMA**) aunque se puede dar en LLA y síndromes mielodisplásicos, en éstos usualmente correspondiendo con leucemización.



Este paciente con LLA conocida presenta focos de realce leptomeníngeo y aparición de dos masas hipercaptantes, sospechosas de **cloromas**, situados en cuerpo cavernoso y silla turca, además de un componente en seno esfenoidal, y un nódulo intraventricular – coroideo izquierdo.



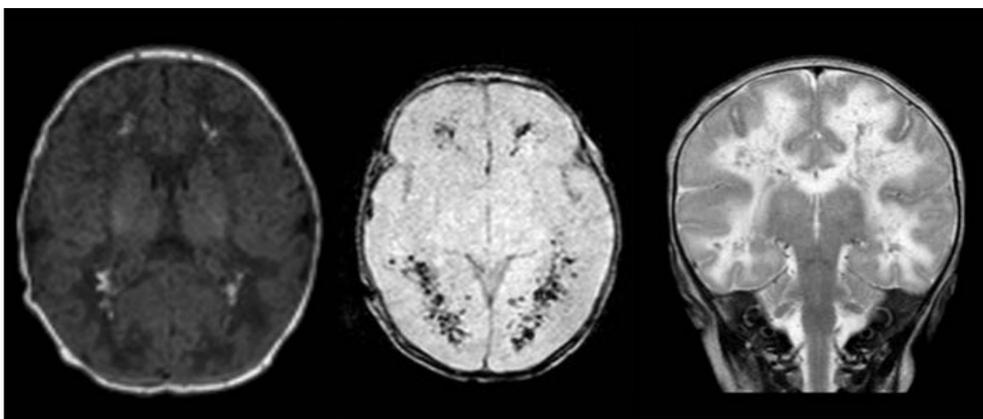
Suelen presentar las **características típicas** de las neoplasias hematológicas, además de **realce homogéneo**, aunque a veces **pueden simular lesión hemorrágica**.



Leucemia: hemorragia

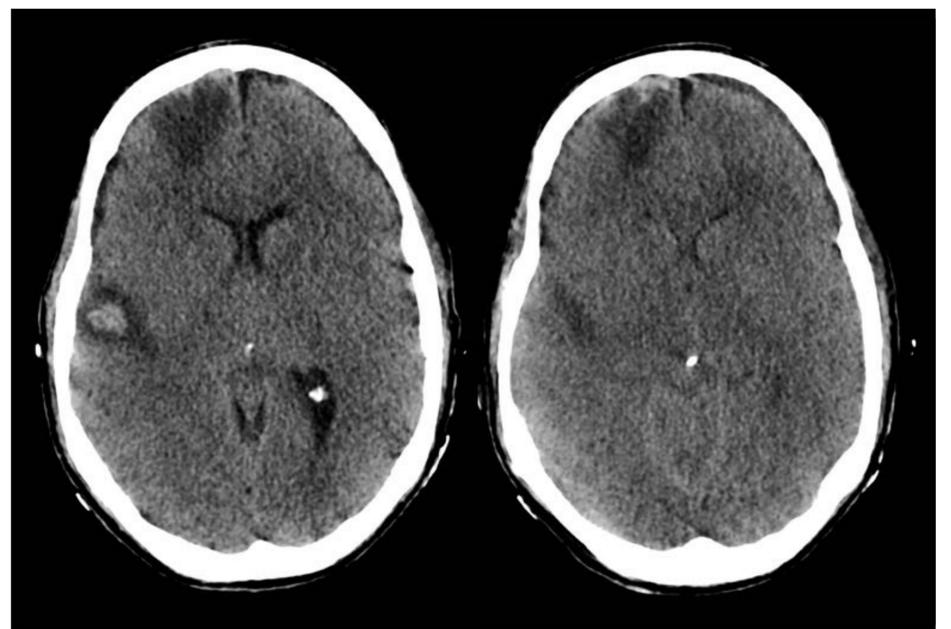
Las lesiones hemorrágicas en la leucemia pueden presentarse / ser secundaria a diversos factores:

- Inducida por **leucostasis**: ya mencionado, los agregados intravasculares mencionados pueden ocasionar complicaciones hemorrágicas.
- Inducida por **trombocitopenia**: las leucemias suelen ocasionar déficit de otras series celulares.
- Secundaria a lesión tumoral subyacente: los sarcomas granulocíticos **pueden simular lesión hemorrágica**, la **captación de contraste** es clave para diferenciarlas.
- Secundaria a **trombosis venosa**: favorecida en general en neoplasias pero más significativamente en la leucemia.
- **Complicación secundaria a tratamiento.**



Extensas lesiones hemorrágicas en sustancia blanca periventricular en una recién nacida con leucemia mieloide aguda megacarioblástica congénita. Los hallazgos hacen sospechar posible componente de leucostasis como factor etiológico.

TC craneal de paciente con lesiones hemorrágicas intra y extraaxiales (HSA frontal con área hipodensa que interpretamos como edema – potencial componente hemorrágico parenquimatoso local), complicación de leucemia en contexto de plaquetopenia grave y sepsis, con coagulopatía por consumo.

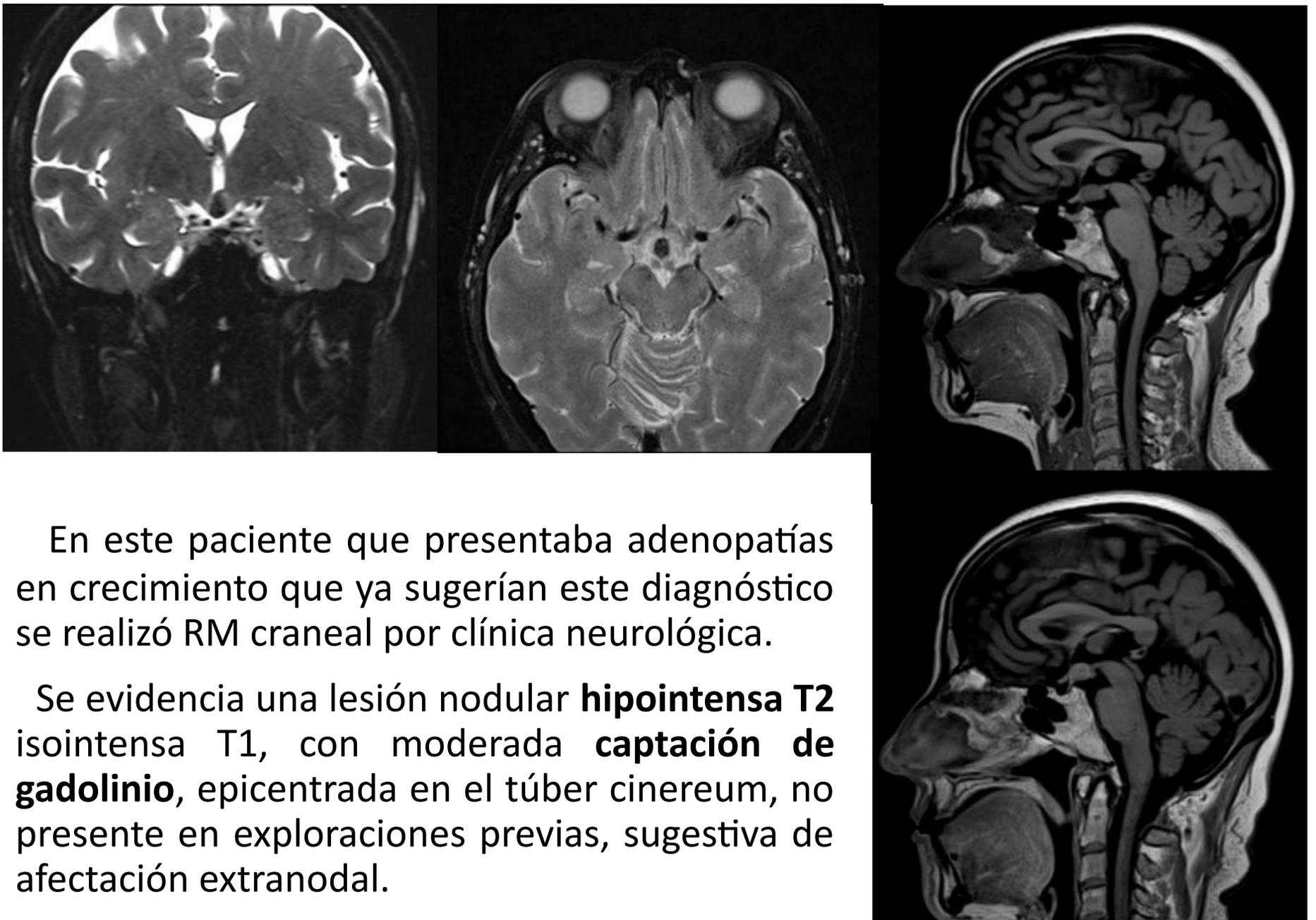




Leucemia: síndrome de Richter

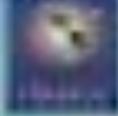
Consiste en el desarrollo de un linfoma o una leucemia agresiva como complicación /transformación de una leucemia linfocítica crónica (LLC) o de un linfoma linfocítico de células pequeñas. Ambas son patologías relativamente similares que consisten en la presencia de numerosos linfocitos maduros anómalos en médula ósea, sangre y nódulos linfáticos. Se manifiestan en imagen principalmente como **adenopatías** e hipointensidad difusa de médula ósea.

Cuando la transformación de **Richter** ocurre se presenta generalmente con **hepatoesplenomegalia**, **crecimiento** significativo de **adenopatías**, pero también puede presentar **lesiones extranodales**.



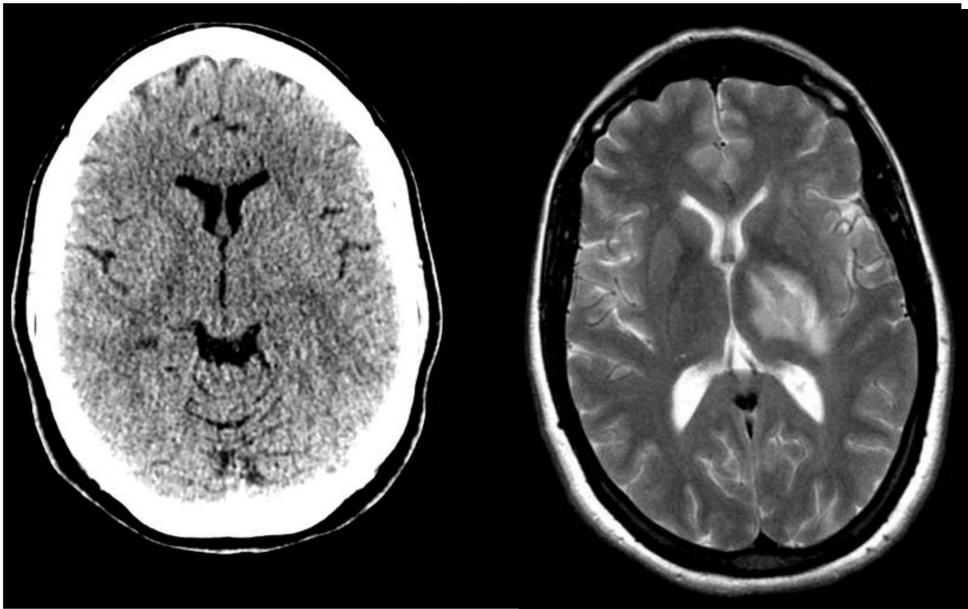
En este paciente que presentaba adenopatías en crecimiento que ya sugerían este diagnóstico se realizó RM craneal por clínica neurológica.

Se evidencia una lesión nodular **hipointensa T2** isointensa T1, con moderada **captación de gadolinio**, epicentrada en el túber cinereum, no presente en exploraciones previas, sugestiva de afectación extranodal.



Linfoma intravascular (angiocéntrico)

También usualmente de células grandes B difuso, este subtipo consiste en una **proliferación linfoide intravascular** poco común, que presenta una predilección por SNC y piel. No comparte las características comunes.

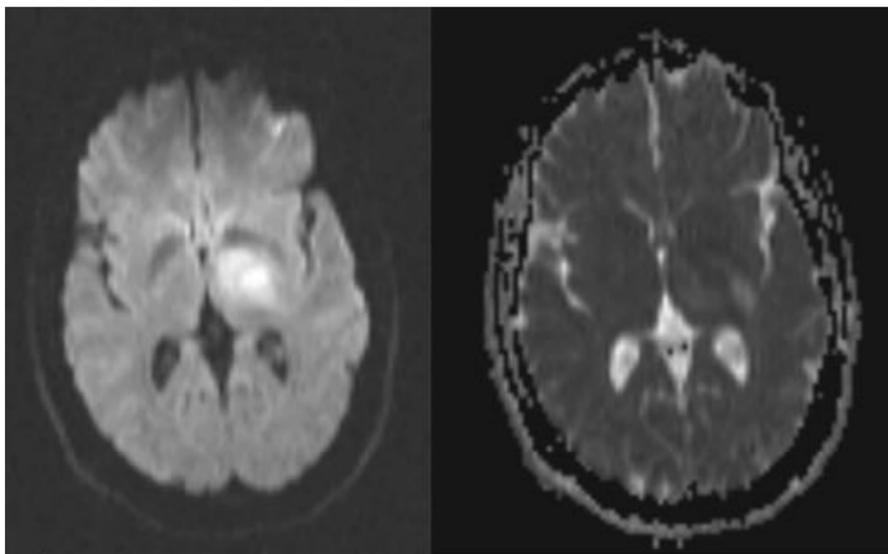
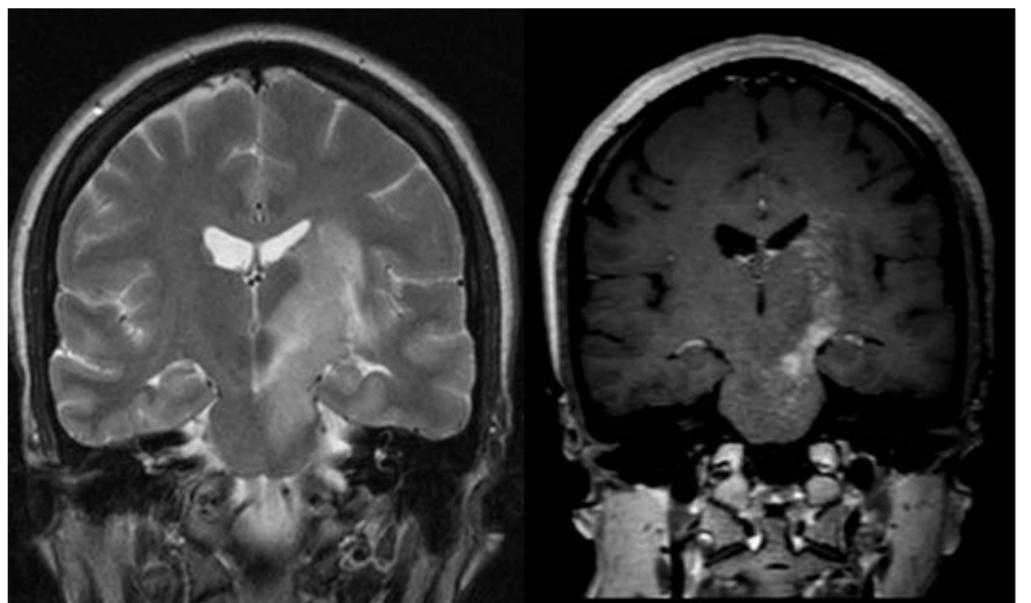


En TC los hallazgos suelen ser sutiles (alteración de densidad en el área de la cápsula interna izquierda, pasó desapercibida).

En RM se suelen evidenciar **hiperintensidades multifocales T2 de predominio en sustancia blanca**, en este caso se evidencia una forma confluyente más extensa, desde corona radiada hasta protuberancia.

Pese a que su **realce** es variable, a veces incluso homogéneo, existen **patrones típicos** de su diseminación **angiocéntrica**: **punteado**, **lineal**, **nodular**, **parcheado**, **giriforme**.

Es también este tipo de afectación vascular lo que se traduce en posibles **focos múltiples de microsangrado** y **restricción a la difusión**.



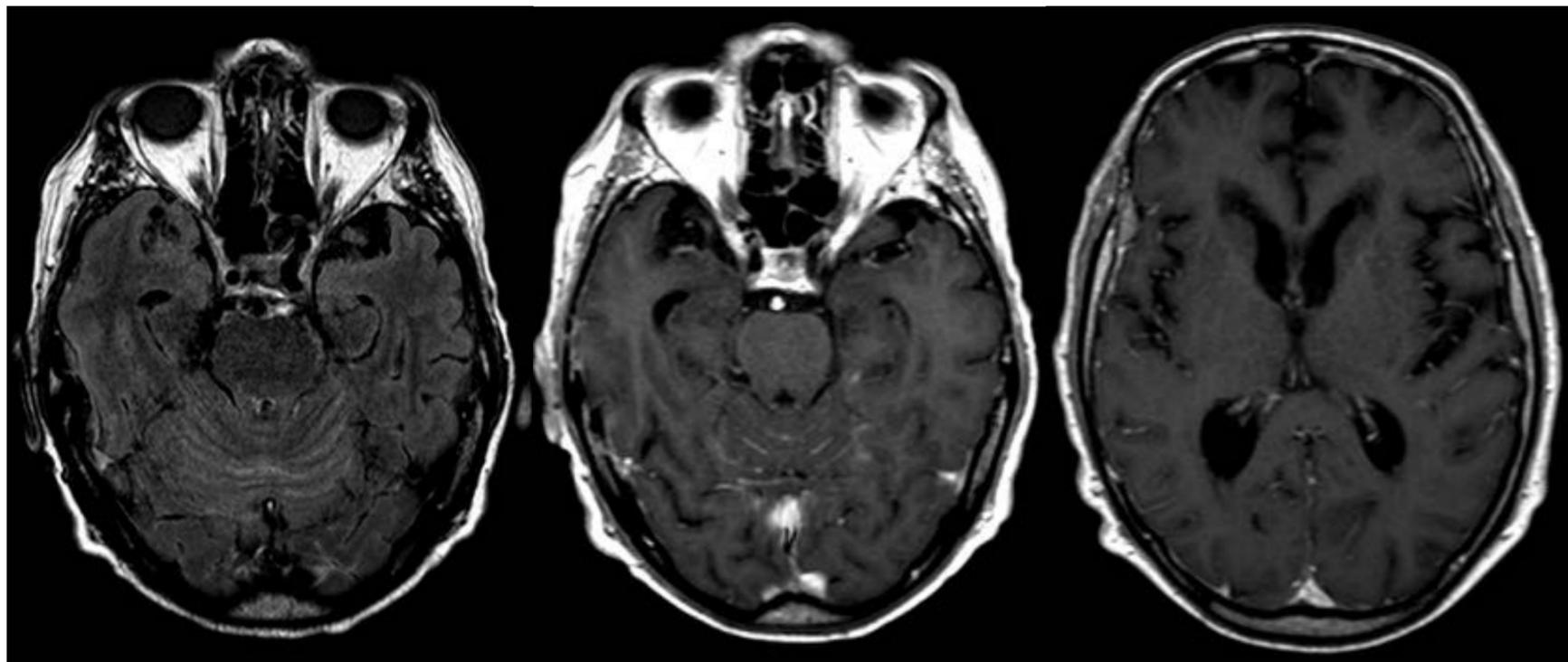
Es difícil sospechar esta entidad sin confirmación histológica, ya que los hallazgos no son específicos, pero ante lesiones potencialmente compatibles de acceso difícil para biopsia se puede probar a biopsiar aleatoriamente piel por su típica afectación asociada.



Otras patologías: mielomatosis leptomenígea

Se trata de una afectación muy infrecuente del SNC secundaria a mieloma múltiple, el cual normalmente es una enfermedad (proliferación monoclonal de células plasmáticas) que en imagen se presenta principalmente con afectación ósea.

Se presenta más frecuentemente con afectación - **realce paquí y/o leptomenígeo**, similar al patrón de infiltración más típico de la leucemia.

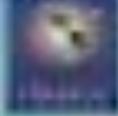


RM de paciente con mieloma múltiple de larga evolución.

En secuencias morfológicas la única anomalía evidenciada es **hiperseñal en espacios subaracnoideos** de entre las folias cerebelosas en secuencia **FLAIR**.

Tras contraste se aprecia **captación leptomenígea** en dicha localización, así como **engrosamiento hipercaptante paquimenígeo**, más significativo en área de pterion/sutura frontoparietal derecha.

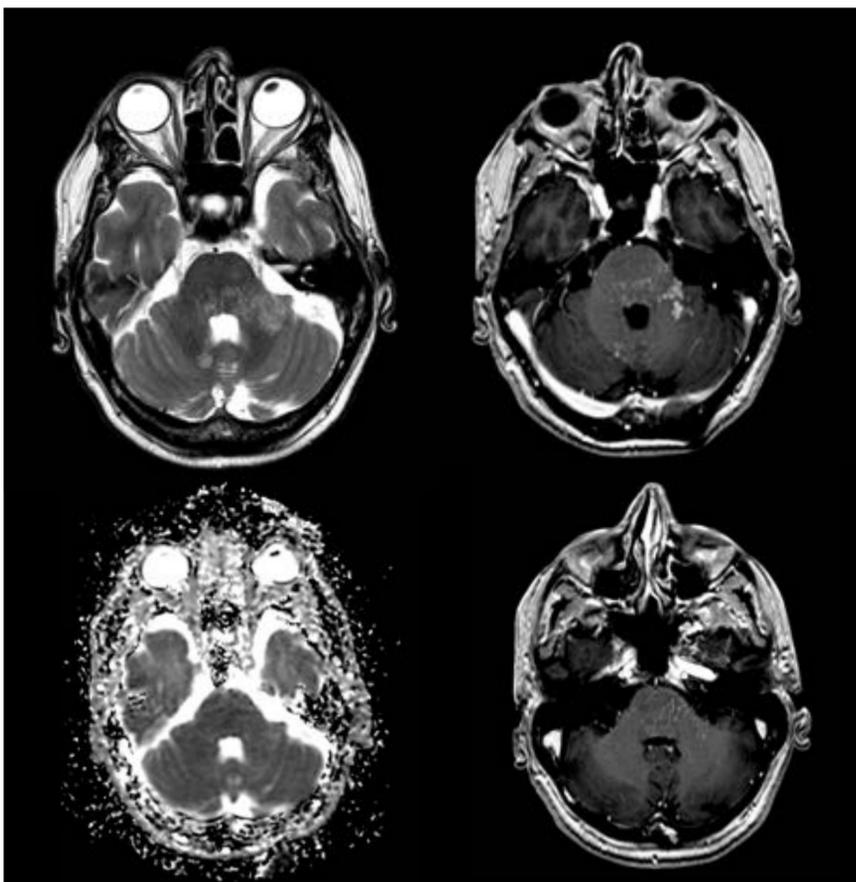
Se confirmó con análisis de LCR, evidenciando presencia de células plasmáticas monoclonales en el mismo.



Otras patologías: CLIPPERS

Su nombre es el acrónimo en inglés que describe la enfermedad: **I**nfiltración **L**infocítica **C**rónica con realce (**E**nhancement) **P**ontino **P**erivascular y **R**espuesta a corticosteroides (**S**teroids).

Es característica por su situación en área de estructuras rombencefálicas (**puente**, bulbo medular y **cerebelo**) y patrón de **realce punteado, lineal y/o parcheado, sin efecto masa**.

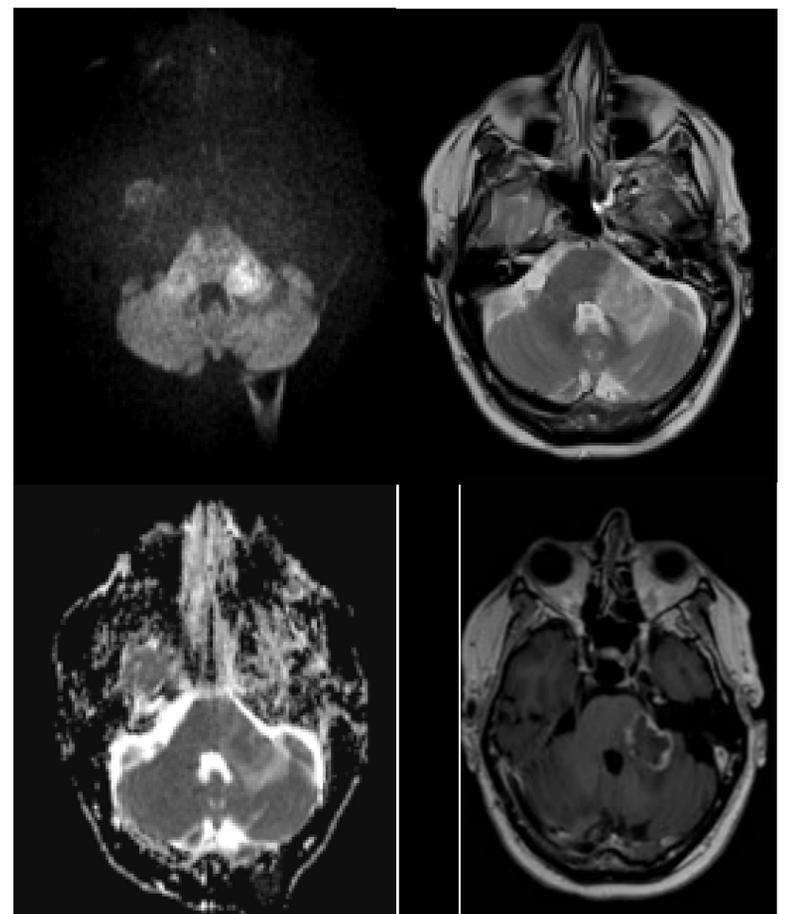


RM de un paciente que debutó con disfunción de varios pares craneales y ataxia. Se evidencian múltiples lesiones puntiformes en puente y cerebelo, en torno a cuarto ventrículo, con cierta coalescencia en área de pedúnculo cerebeloso medio.

En el informe se sugirió CLIPPERS como primera posibilidad ante los hallazgos, y el paciente empezó con tratamiento empírico con esteroides.

En un control por RM, pese a que la mayoría de lesiones puntiformes desapareció, se evidenció un aumento de tamaño de la lesión en pedúnculo medio, con moderada restricción a la difusión, leve edema perilesional y realce en anillo. La biopsia tuvo como resultado linfoma.

Desconocemos si era únicamente un linfoma desde el inicio, o estaba asociado a CLIPPERS (está descrita dicha asociación).



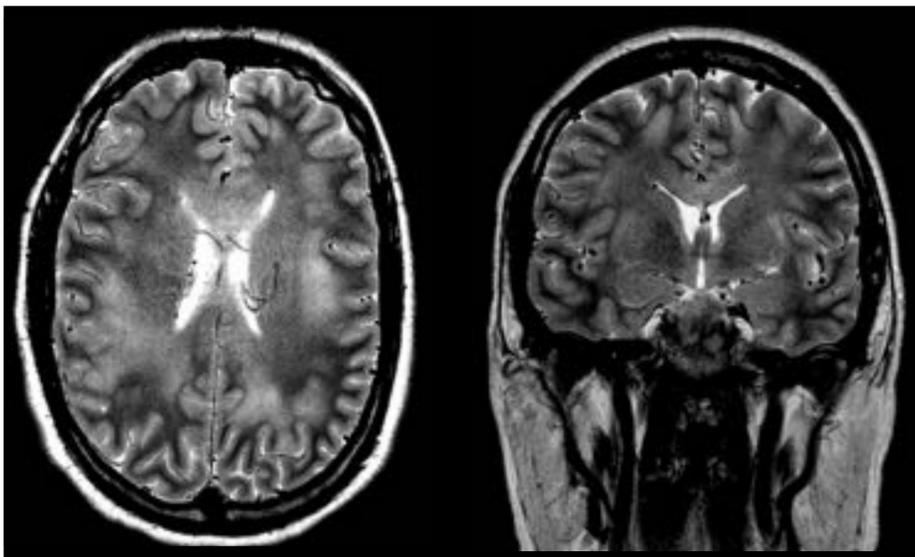


Otras patologías: linfocitosis hemofagocítica

También llamada síndrome hemofagocítico. La incluimos por tratarse de una proliferación y activación incontrolada de linfocitos T y macrófagos que provoca el fenómeno de hemofagocitosis, aunque en realidad no se trata de una entidad neoplásica.

Es rara, ocurre generalmente en pacientes pediátricos cursando en brotes, algunos de ellos con susceptibilidad genética, y tiene mal pronóstico.

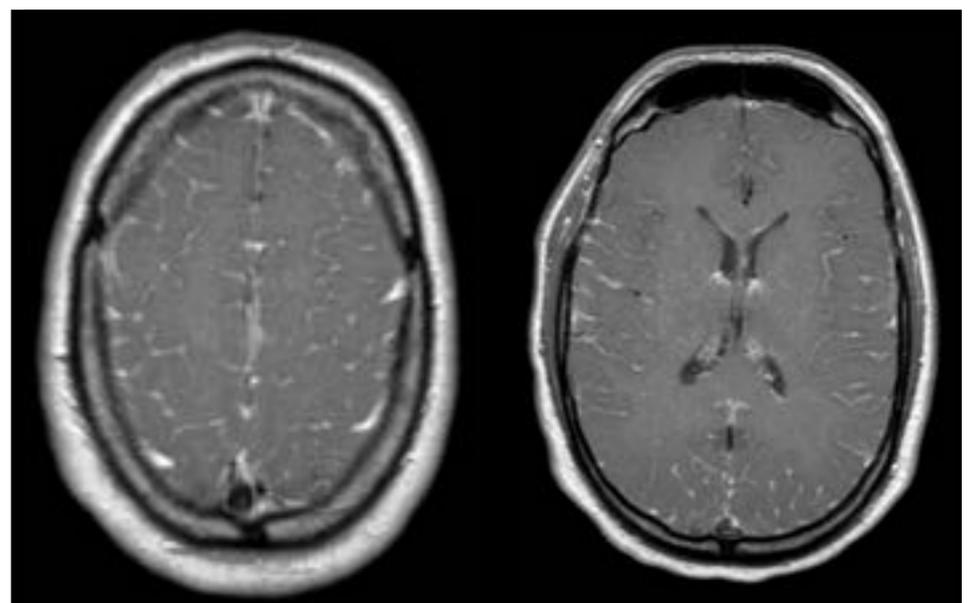
Clínicamente cursa con fiebre, esplenomegalia y diversas alteraciones analíticas secundarias a la alta actividad inflamatoria. Suele asociar afectación multiorgánica: principalmente hígado (hepatitis, coagulopatía), pulmones (distress, hipertensión pulmonar) y sistema nervioso central.



RM de un paciente de 10 años ya diagnosticado de esta patología que muestra **múltiples áreas parcheadas** de alteración - **hiperseñal T2 en sustancia blanca** bihemisférica, con respeto de fibras U. Aunque no es el caso de este paciente, está descrito que dichas alteraciones tienden a concentrarse en áreas periventriculares.

En secuencias T1 tras gadolinio se evidencia una **extensa captación leptomeníngea difusa**. A veces también se manifiesta con **lesiones intraaxiales, con realce variable**.

Sin embargo, aunque no es el caso, una de las manifestaciones más frecuentes es la **atrofia con aumento de espacios extraaxiales**.





Protocolo de imagen: consejos

Protocolo mínimo-básico:

- Incluir secuencias T2W, DWI, SWI y T1W pre y post-gadolinio.

Si existe lesión ocupante de espacio:

- Incluir estudio PWI tras gadolinio.
- A valorar la inclusión de estudio de espectroscopia como apoyo diagnóstico (puede ayudar a discernir linfomas de lesiones inflamatorias pseudotumorales).

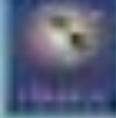
En leucemias:

- Es interesante incluir T1W precontraste eco de espín: para detectar afectación focal o difusa de médula ósea incluida.
- Incluir T13D con saturación grasa: útil para valorar base de cráneo.
- 3D FLAIR tras gadolinio: la más sensible para detección de afectación leptomenígea.
- Alternativa para detección de afectación leptomenígea: T1 black blood post-gadolinio.



Conclusiones

- Las neoplasias hematológicas presentan en imagen hallazgos a veces relativamente específicos que apuntan al diagnóstico, y sin embargo otras veces, sobre todo según el contexto y la estirpe, pueden ser más inespecíficos.
- Escoger un **protocolo adecuado** y analizar las imágenes con atención puede ser clave para detectar y diferenciar una manifestación de estas patologías de una complicación de otro tipo, aunque muchas veces la evolución o biopsia serán necesarios para llegar al diagnóstico final.
- Es útil para cualquier radiólogo saber reconocer al menos las presentaciones más típicas, ya que no sugerir en un informe esta posibilidad diagnóstica puede tener como consecuencia un manejo inadecuado con potenciales retrasos diagnósticos significativos.



Referencias

1. Barkhof, F., Jager, R., Thurnher, M. and Rovira Cañellas, A., 2020. *Clinical Neuroradiology*. Cham: Springer International Publishing, pp.1051-1068; 1232-1238.
2. Lilly AJ, Fedoriw Y. Human immunodeficiency virus-associated lymphoproliferative disorders. *Surg Pathol Clin [Internet]*. 2019;12(3):771–82.
3. White ML, Moore DW, Zhang Y, Mark KD, Greiner TC, Bierman PJ. Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorders: the spectrum of imaging appearances and differential. *Insights Imaging [Internet]*. 2019;10(1):46.
4. Faraci M et al: Magnetic resonance imaging in childhood leukemia survivors treated with cranial radiotherapy: a cross sectional, single center study. *Pediatr Blood Cancer*. 57(2):240-6, 2011.
5. Guenette JP, Tirumani SH, Keraliya AR, Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP. MRI findings in patients with leukemia and positive CSF cytology: A single-institution 5-year experience. *AJR Am J Roentgenol [Internet]*. 2016;207(6):1278–82.
6. Lin X, Khan IRA, Seet YHC, Lee HY, Yu W-Y. Atypical radiological findings of primary central nervous system lymphoma. *Neuroradiology [Internet]*. 2020;62(6):669–76.
7. Ghofrani M, Tantiwongkosi B, Smith AS et-al. Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia presenting as a dural-based non-hodgkin lymphoma mass. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28 (2): 318-20.
8. Lu S-S, Kim SJ, Kim HS, Choi CG, Lim Y-M, Kim EJ, et al. Utility of proton MR spectroscopy for differentiating typical and atypical primary central nervous system lymphomas from tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol [Internet]*. 2014;35(2):270–7.
9. Malik P, Antonini L, Mannam P, Aboobacker FN, Merve A, Gilmour K, et al. MRI patterns in pediatric CNS hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol [Internet]*. 2021;42(11):2077–85.