

VALOR DIAGNOSTICO DE NEUROESPECTROSCOPIA DIFUSION Y PERFUSION

Dr. Carlos Romero

DEP. DE RESONANCIA MAGNÉTICA FLENI

Los nuevos equipos de Resonancia Magnética pueden complementar las secuencias "morfológicas" convencionales con otras denominadas "funcionales".

Estas últimas permiten obtener información sobre las características metabólicas del tejido cerebral normal y patológico (neuroespectroscopía); estudiar el movimiento de las moléculas de H₂O (difusión); o evaluar la distribución regional del contraste inyectado rápidamente por vía endovenosa (perfusión).

También resulta posible el estudio de determinadas funciones cerebrales en presencia de estímulos específicos (activación cortical).

Estas secuencias "funcionales" incrementan la sensibilidad diagnóstica de la RM y/o complementan la información de las secuencias morfológicas, facilitando el diagnóstico diferencial.

NEUROESPECTROSCOPIA

Al igual que la resonancia magnética, la espectroscopía se basa en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos de absorber selectivamente energía de radiofrecuencia cuando se someten a un campo magnético (fenómeno de resonancia).

Este exceso energético es liberado por los núcleos mediante un proceso de relajación.

Colocando el área de interés en el campo magnético, y enviando un pulso de radiofrecuencia de un ancho de banda capaz de producir la excitación de todos los núcleos de H, obtendremos un espectro de H.

Cambiando el ancho de banda, se excitan, por ejemplo, núcleos de fósforo y se obtiene un espectro de este último.

La escala de desplazamiento químico permite la identificación de los diferentes compuestos presentes en el área de análisis, según el lugar que ocupan en ella.

Ej: N-Acetylaspartato (NAA) 2.1 partes por millón.(ppm)

El sector correspondiente a cada compuesto se puede cuantificar, y el valor obtenido es proporcional al número de núcleos que contribuyen a la señal; esto permite determinar la concentración del compuesto.

La cuantificación absoluta resulta compleja; rutinariamente se hace cuantificación relativa a través de porcentajes entre todos los compuestos encontrados en el área; tomando como referencia a la creatina (Cr) cuyos valores son relativamente constantes.

Esto implica cierta pérdida de información y puede inducir a error en casos en que, por ejemplo, todos los compuestos estén reducidos sin que por esto se modifiquen las tasas entre ellos.

En la espectroscopía de H el principal problema consistió en suprimir el H₂O cuya elevada concentración enmascara los metabolitos de interés biológico que se encuentran en baja concentración.

La supresión de H₂O satisfactoria da lugar a una correcta "apodización" del registro.

Hay dos técnicas de adquisición:

* STEAM: 3 pulsos de RF a 90°

más sensible para detectar ácido láctico

• PRESS: 1 pulso de RF a 90° y 2 a 180°.

Permite cuantificar bajos niveles de metabolitos.

El registro se realiza con un Voxel de forma y tamaño variables (volumen más utilizado 2 cm³), ubicado en la región a estudiar.

La valoración de los compuestos en cualquier patología implica contar con valores de referencia en grupos controles "normales" de igual rango etario.

A partir del nacimiento hay descenso progresivo de Cholina (Cho) y ascenso de Naa particularmente durante los primeros tres años (39).

En un espectro normal (Figura 1), se leen de derecha a izquierda los siguientes metabolitos:

* Naa (2.1ppm): marcador neuronal.

Se encuentra en altas concentraciones que varían con la edad.

Disminuye en todo proceso que implique pérdida neuronal.

* Creatina (Cr) (3.0ppm):

marcador de la actividad energética celular.

Pico relativamente estable, sus valores sirven de referencia.

* Cho (3.2 ppm): marcador de membrana.

Aumenta en todo proceso que implique recambio de ésta.

Lesiones tumorales, vasculares isquémicas, inflamatorias o enfermedades degenerativas modifican cuanti y cualitativamente el espectro normal.

***Tumores:**

No hay espectros patognomónicos.

Lesiones con similares características histológicas y diferentes características metabólicas tienen espectro disímil.

Lesiones con disímil histología tienen similares características metabólicas.

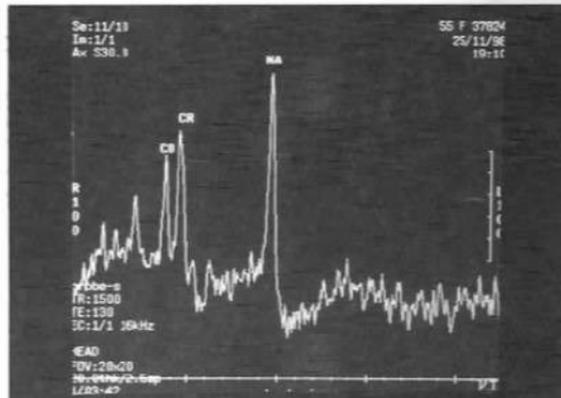


Figura 1: Espectroscopía normal en un adulto de 55 años. Voxel localizado en situación parietoccipital medial evaluando volúmenes proporcionales de sustancia gris y blanca. El pico normal de Naa domina el espectro.

En tumores gliastrocitarios hay caída de Naa y aumento de Cho, consecuentemente la tasa Naa/Cho desciende (Figura 2).

Puede observarse ácido láctico (Lact) a 1.3 ppm, indicador de glucólisis anaerobia pero no de agresividad.

Comparando astrocitomas pilocíticos, endiomas y PNE, las tasas aumentan en forma progresiva entre el primero y el tercero; a mayor indiferenciación, mayor nivel de Cho (poder proliferante).

En los gliomas infiltrantes el Naa puede aparecer conservado.

Cuando la necrosis tumoral es extensa puede haber menor cantidad de Cho, respecto de otro tumor de similar estirpe pero no necrosado: esto modifica el valor estimativo del índice de proliferación basado en la Cho.

En las recidivas aumenta la Cho, y disminuye en las radionecrosis.

En las metástasis aumentan los lípidos (Lip) que aparecen a la derecha del Naa y deben dife-

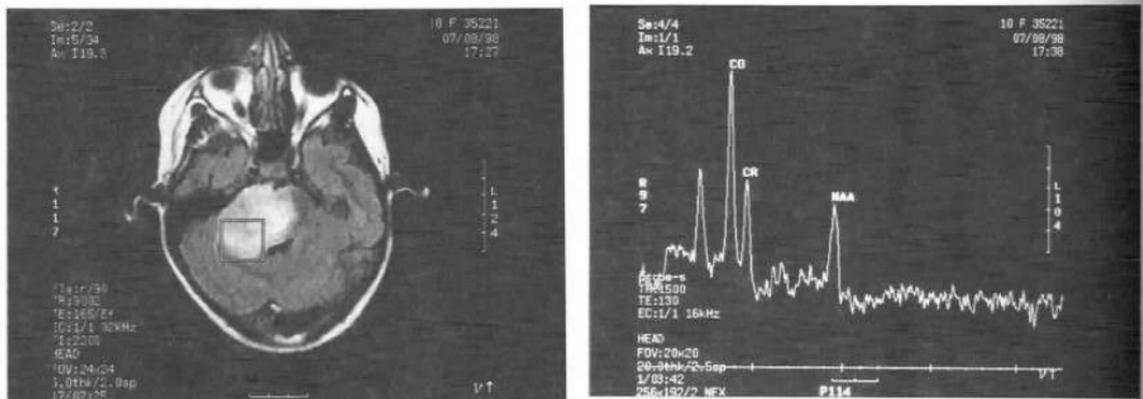


Figura 2: Espectroscopía patológica en una niña de 10 años. Extenso tumor glial pontocerebeloso derecho confirmado por biopsia. El pico de Cho domina el espectro. Nótese el descenso del Naa cuyo pico es inferior al de la Cr.

renciarse del Lact; eventualmente con un registro con TE de 135ms para buscar el pico invertido de este último (4-15-22-23-35-36-38-42).

En los meningiomas ocurre: aumento de Cho y aparece Alanina (1.4-1.5ppm) con alta tasa de Ala/Cr. No se registra Naa.

Finalmente en las lesiones con refuerzo "anular" puede plantearse diagnóstico diferencial entre glioma y absceso: en ambos se registra Lact. a 1.3ppm, pero Alanina a 1.5ppm, Acetato a 1.9ppm, y Succinato a 2.4ppm.; se presentan sólo en los abscesos (20).

Esclerosis múltiple:

En la placa "aguda" aumentan Cho, Lact, y mioinositol.

Pueden registrarse lípidos con TE de 30mseg.

El Naa desciende.

En la placa "crónica" aumenta la Cr debido a la astrogliosis.

En sustancia blanca "aparentemente normal" puede observarse descenso de Naa, la pérdida progresiva de éste parece guardar una relación directa con el grado de incapacidad.

Infartos:

Los cambios metabólicos persisten varios meses e implican descenso de todos los metabolitos

con incremento del Lact. durante la primera semana (Figura 3) (14-17-29-40-41).

En infartos pequeños el Naa puede aparecer normal en razón del volumen parcial del voxel con el tejido sano circundante.

Encefalopatía por HIV:

En la forma pediátrica el virus parece afectar inicialmente los ganglios basales (9).

En la forma adulta el compromiso es difuso.

Hay caída de Naa, aumento de Cho, con aumento de los índices Cho/Cr, Cho/Naa y descenso de Naa/Cr.

En casos sin encefalopatía el Naa no se modifica.

Su descenso progresivo en casos de encefalopatía indica progresión de la enfermedad (3-8).

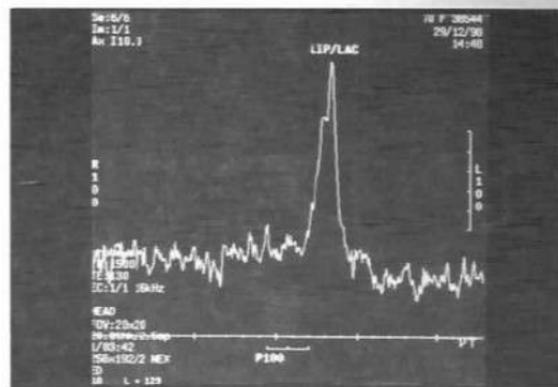
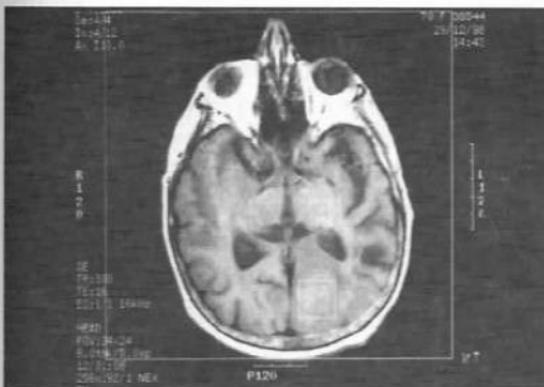


Figura 3: Espectroscopía patológica en un adulto de 70 años. Infarto en territorio de la arteria cerebral posterior izquierda. Desaparición de Naa y Cho; el pico de Lact/ Lípidos domina el espectro.

Resulta posible orientar el diagnóstico diferencial entre lesión infecciosa oportunista y linfoma en base a la espectroscopía: en el linfoma hay franco incremento de la Cho como indicio de proliferación celular y descenso del Naa (Figura 4).

En síntesis, la neuroespectroscopía de H+ permite orientar el diagnóstico diferencial y detectar alteraciones metabólicas que preceden a los cambios morfológicos.

Las indicaciones se extienden al estudio de la epilepsia refractaria, demencias, enfermedades extrapiramidales, seguimiento de enfermedades desmielinizantes, encefalopatías postanóxicas y postraumáticas, etc.

El departamento de Resonancia Magnética de FLENI lleva realizados 500 estudios en diferentes patologías.

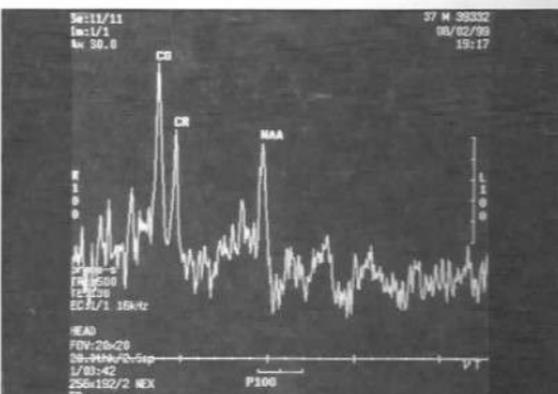
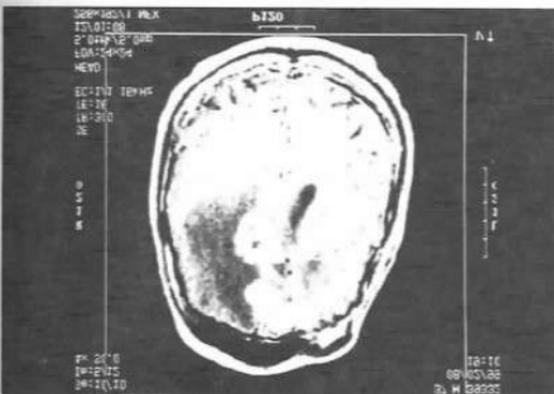


Figura 4: Espectroscopía patológica en un adulto con SIDA. Extenso linfoma frontoccaloso confirmado por biopsia. Espectro característico de lesión proliferante con alteraciones similares a las de la Figura 2.

DIFUSION Y PERFUSION

La posibilidad de recuperación neurológica en un accidente cerebrovascular isquémico, dependerá del tiempo transcurrido entre la instalación del déficit neurológico y la aplicación de diferentes medidas terapéuticas tendientes a revertir total o parcialmente el proceso isquémico en curso.

Este período se denomina "ventana terapéutica", estudios experimentales y clínicos limitan su extensión a 6 horas.

Las secuencias convencionales de resonancia magnética evidencian las primeras alteraciones de señal a partir de la 8ª hora de producida la isquemia; es decir con el inicio del edema vasogénico y fuera del período de ventana terapéutica. (5-7-10-11-12-21-26-30-31-32-33).

Las nuevas secuencias de difusión y perfusión resultan positivas a los pocos minutos de instalada la isquemia, con la aparición del edema citotóxico y el déficit de perfusión. (7-10-21-25-26-27-28-30-31-32-33).

En 1986 LeBihan y cols. demuestran que la difusión molecular del agua puede ser estudiada en resonancia magnética (24).

En 1990 Moseley y cols. realizan las primeras experiencias en animales de laboratorio, constatando disminución en el movimiento de moléculas de agua, y descenso del coeficiente de difusión a pocos minutos de provocada la isquemia; si a corto plazo ésta se revierte, el coeficiente se normaliza (29).

El déficit de O₂ causa interrupción en el funcionamiento de la bomba Na/K, modificando la distribución iónica, lo cual provoca acumulación de Na intracelular con "arrastre" de H₂O desde el espacio extracelular y edema citotóxico. El área afectada aparece brillante en secuencias de difusión. Las alteraciones se repiten en cualquier lesión aguda que implique edema citotóxico: ej. placa desmielinizante aguda (Figura 5). (5-11-12-16-18-27-31-33-34-37-43-44-45).

Esta secuencia incrementa notablemente la sensibilidad diagnóstica de la resonancia magnética y permite además diferenciar la lesión aguda respecto de otras secueles (Figura 6) o bien



Figura 5: Paciente con esclerosis múltiple de varios años de evolución. En las secuencias T2 y flair se observa señal anormal en la sustancia blanca bihemisférica. Sólo la secuencia de difusión permite individualizar una nueva lesión responsable del brote actual.

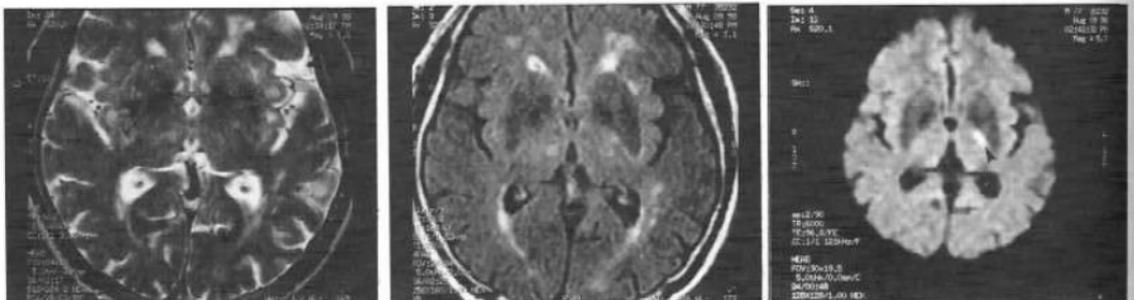


Figura 6: Paciente de 77 años con lesiones lacunares insulares múltiples y leucoaraiosis. La secuencia de difusión muestra lesión reciente talámica izquierda.

individualizarla en el interior de un área de "leucoaraiosis" (Figura 7).

Es posible detectar lesiones muy pequeñas de hasta 4mm de diámetro.

La difusión es negativa o la lesión desaparece dentro de las 24 hs. en casos de accidente isquémico transitorio, y esto tiene también implicancias terapéuticas (12-18-28).

Es posible observar falsos negativos en caso de pequeñas lagunas cuando la secuencia es de baja resolución anatómica con lectura en un solo eje.

La adquisición es satisfactoria cuando se realiza en los tres ejes: anteroposterior, superoinferior y derecha-izquierda (26).

Pasadas las primeras 72 hs. de evolución, la señal brillante se atenúa progresivamente, y luego aumento progresivo del coeficiente de difusión producto del edema vasogénico; consecuentemente la difusión es negativa y las alteraciones de señal se visualizan en secuencias convencionales (7-10-11-12-13-21-33-44-45).

Se define a la penumbra como el área de isquemia cuyo rango de perfusión resulta intermedio entre el tejido normal y el necrosado.

Este concepto tiene un considerable impacto clínico ya que la penumbra incluye tejido viable funcionalmente nulo pero morfológicamente íntegro (1-2-11-16-18-19-44).

La ejecución de un tratamiento tendiente a restaurar la perfusión dentro del período de "ventana terapéutica" revierte parcial o totalmente la penumbra.

Experimentalmente se ha comprobado que a partir de la 6ª hora de evolución, el tejido comprendido en el área de penumbra resulta irreversiblemente afectado (16-18-19).

En síntesis, actualmente resulta posible revertir o limitar el daño neurológico producto del accidente cerebrovascular isquémico.

La evaluación en RM con secuencias de difusión y perfusión evidencian alteraciones dentro del período de ventana terapéutica.

La información obtenida permite entonces evaluar la conducta médica más apropiada.

El departamento de Resonancia Magnética de FLENI lleva realizados 150 estudios con secuencias de difusión de alta resolución; incluidas de rutina, ante la sospecha de un ACV isquémico, mismo transitorio, y en los protocolos de esclerosis múltiple.

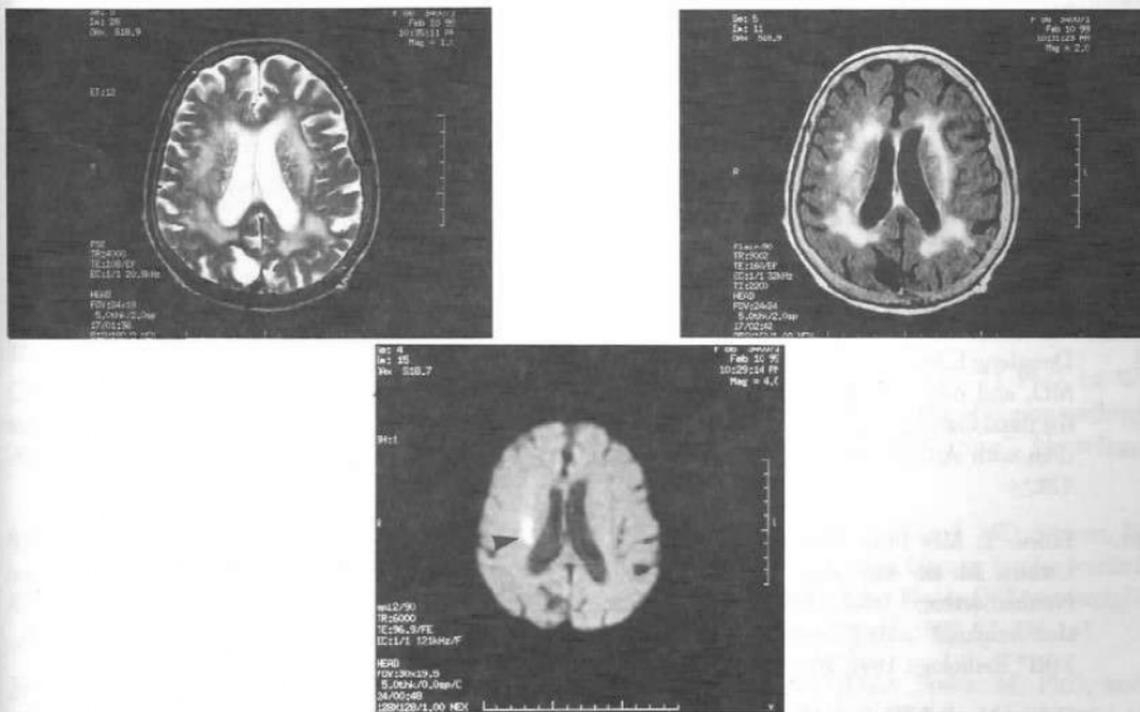


Figura 7: Extensa "leucoaraiosis" en una paciente de 86 años. Lesión brillante en secuencia de difusión responsable de discreto déficit motor contralateral de instalación reciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Astrup. L., Symon. L., Branston. N.M., and col. "Cortical evoked potential and extracellular K+ and H+ at critical levels of brain ischemia" *Stroke* 1977, 8: 51-57.
2. Astrup. L., Siesjo. B.K., and Symon. L. "Thresholds in cerebral ischemia; the ischemic penumbra" *Stroke* 1981 12: 723-725.
3. Barker. P.B. Dphil, Lee. R.R. MD, and McArthur. J.C. MBBS.MPH. "AIDS Dementia Complex: Evaluation with Proton MR Spectroscopic Imaging" *Radiology* 1995 195: 58-64.
4. Bruhn. H. MD. PhD, Frahm. J. PhD, Gyngell. M.L. PhD, and cols. "Noninvasive Differentiation of Tumors with use of localized H-1 MR Spectroscopy in Vivo: Initial Experience in Patients with Cerebral Tumors" *Radiology* 1989, 172: 541-548.
5. Brunberg. J.A., Chenevert. T.L., McKeever. P.E., and cols. "In Vivo MR Determination of Water Diffusion Coefficients and Diffusion Anisotropy: Correlation with Structural Alteration in Gliomas of the Cerebral Hemispheres" *AJNR* 1995, 16: 361-371.
6. Cecil. K.M. PhD, Hills. E.C. MD, Sandel. M.E. MD, and cols. "Proton MR Spectroscopy for detection of axonal injury in the splenium of the corpus callosum of brain-injured patients" *J. of Neurosurgery*, 1998, 88: 795-801.
7. Chien.D., Kwong. K.K., Gress. D.R., and cols. "MR Diffusion Imaging of Cerebral Infarction in Humans" *AJNR*, 1992, 13: 1097-1102.
8. Chong. W.K. FRCS, Sweeney. B. MRCPI, Wilkinson. I. PhD, and cols. "Proton Spectroscopy of the Brain in HIV infection: Correlation with Clinical, Immunologic and MRI findings", *Radiology* 1993, 188: 119-124.
9. Dongfeng.L.PhD, Pavlakis. S.G. MD, Frank. Y. MD, and cols., "Proton MR Spectroscopy of the Basal Ganglia in Healthy Children and Children with AIDS", *Radiology*, 1996, 199: 423-428.
10. Ebisu. T. MD PhD, Tanaka. Ch. MD PhD, Umeda. M. BS and cols. "Hemorrhagic and Nonhemorrhagic Stroke: Diagnosis with Diffusion-weighted and T2-weighted Echo-planar MRI" *Radiology*, 1997, 203: 823-828.
11. Fisher. M., and Sotak. C.H., "Diffusion-Weighted MRI and Ischemic Stroke" *AJNR*, 1992, 13: 1103-1105.
12. Fitzek. C., Tintera. J., Muller-Forell. W., and cols., "Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI", *Neuroradiology*, 1998, 40: 778-781.
13. Geijer. B., Lindgren. A., Brockstedt. S., and cols., "Evaluation of small ischemic brain lesions in the acute, subacute, and late stage with diffusion-weighted MRI", *Neuroradiology*, 1998, Sup.1: 63.
14. Gideon. P.MD, Sperling. B. MD, Soborg. P.A. MD PhD, and cols., "Long Term follow-up Cerebral Infarction Patients with Proton MR Spectroscopy", *Stroke*, 1994, 25: 967-973.
15. Gill. S.S., Thomas. D.G.T., Van Bruggen. W., and cols., "Proton MR Spectroscopy of Intracranial Tumours: in Vivo and Vitro Studies", *J. of Comp. Assit. Tomog.*, 1990, 14: 497-504.
16. Ginsberg. M.D., "The New Language of Cerebral Ischemia" *AJNR*, 1997, 18: 1435-1445.
17. Graham. G.D. MD PhD, Blamire. A.M. PhD, Howseman. A.M. PhD, and cols., "Proton MR Spectroscopy of Cerebral Lactate and other metabolites in Stroke Patients", *Stroke*, 1992, 23: 333-340.
18. Hasegawa. Y. MD, Fisher. M. MD, Latour. L.L. MD, and cols., "MRI diffusion mapping of reversible and irreversible ischemic injury in focal brain ischemia", *Neurology*, 1994, 44: 1484-1490.
19. Hossmann. K.A. MD PhD, "Viability Thresholds and the Penumbra of Focal Ischemia", *Ann Neurol*, 1994, 36: 557-565.
20. Kim. S.H. MD, Chang. K.H. MD, Song. I. Ch. PhD, and cols., "Brain Abscess and Brain Tumor: Discrimination with in Vivo H-1 MR Spectroscopy", *Radiology*, 204: 239-245.
21. Koroshetz. W.J. MD and Gonzalez. G. MD PhD, "Diffusion-weighted MRI: An ECG for Brain Attack?", *Ann Neurol*, 1997, 41: 565-566.
22. Kugel. H. PhD, Heindel. W. MD, Ernestus. R.I. MD, and cols., "Human Brain Tumors: Spectral Patterns Detected with Localized H-1 MR Spectroscopy", *Radiology*, 1992, 183: 701-709.
23. Lazareff. J.A. MD, Kurt. H.J. MD, Bochorst. A. PhD, and cols., "Pediatric Low-Grade Gliomas: Prognosis with Proton MR Spectroscopic Imaging", *Neurosurgery*, 1998, 43: 809-818.

24. Le Bihan. D., Breton. E., Lallemand. D., et cols., "MRI of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders", *Radiology*, 1986, 161: 401-407.
25. Lovblad. K-O. MD, Baird. A.E. MD PhD, Schlaug. G. MD., and cols., "Ischemic Lesion Volumes in Acute Stroke by Diffusion-Weighted MRI Correlate with Clinical Outcome", *Ann Neurol*, 1997, 42: 164-170.
26. Lovblad. K-O MD, Laubach.H-J., Baird. A. E., and cols., "Clinical Experience with Diffusion-Weighted MR in Patients with Acute Stroke", *AJNR*, 1998, 19: 1061-1066.
27. Lutsep. H.L. MD, Albers. G.W. MD, DeCrespigny. A. PhD. and cols., "Clinical Utility of Diffusion-weighted MRI in the Assessment of Ischemic Stroke", *Ann Neurol*, 1997, 41: 574-580.
28. Marks. M.PMD, DeCrespigny. A. PhD, Lentz. D. MD, and cols., "Acute and Chronic Stroke: Navigated Spin-Echo Diffusion-weighted MRI", *Radiology*, 1996, 199: 403-408.
29. Moseley. M.E., Cohen. Y., Mintorovich. J., et cols., "Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion and T2-weighted MRI and spectroscopy", *Magn. Reson. Med.*, 1990, 14: 330-346.
30. Noguchi. K., Nagayoshi.T., Watanabe. N., and cols., "Diffusion-weighted echo-planar MRI of lacunar infarcts", *Neuroradiology*, 1998, 40: 448-451.
31. Pierpaoli. C. MD, Righini. A. MD, Linfante. I. MD, and cols., "Histopathologic Correlates of Abnormal Water Diffusion in Cerebral Ischemia: Diffusion-weighted MRI and Light and Electron Microscopic Study", *Radiology*, 1993, 189: 439-448.
32. Schaefer. P.W. MD, Buonano. F.S. MD, Gonzalez. G. R. MD, and cols., "Diffusion-Weighted Imaging Discriminates Between Cytotoxic and Vasogenic Edema in a Patient with Eclampsia", *Stroke*, 1997, 28: 1082-1085.
33. Schlaug. G. MD, Siewert. B. MD, Benfield. A. BS, and cols., "Time course of the apparent diffusion coefficient abnormality in human stroke", *Neurology*, 1997, 49: 113-119.
34. Sevick. R.J. MD, Kanda. F. MD PhD, Mintorovich. J. PhD, and cols., "Cytotoxic Brain Edema: Assessment with Diffusion-weighted MRI", *Radiology*, 1992, 185: 687-690.
35. Sutton. L.N. MD, Wang. Z. PhD, Gusnard. D. MD, and cols., "Proton MR Spectroscopy of Pediatric Brain Tumors", *Neurosurgery*, 1992, 31: 195-202.
36. Sutton. L.N. MD, Wehrli. S.L. PhD, Gennarelli. B.A., and cols., "High resolution H MR Spectroscopy of pediatric posterior fossa tumors in vitro", *J. of Neurosurgery*, 1994, 81: 443-53.
37. Tsuruda. J.S., Chew. W.M., Moseley. M.E., and col., "Diffusion-weighted MRI of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors", *AJNR*, 1990, 11: 925-931.
38. Tzika. A.A., Vigneron. D.B., Dunn. R.S., and cols., "Intracranial tumors in children: small single-voxel proton MR Spectroscopy using short and long echo sequences", *Neuroradiology*, 1996, 38: 254-263.
39. van der Knaap. M.S. MD, van der Grond. J. PhD, van Rijen. P.C. MD, and cols., "Age-dependent changes in localized Proton and Phosphorus MR Spectroscopy of the Brain", *Radiology*, 1990, 176: 509-515.
40. van der Grond. J. PhD, Balm. R. MD, Kapelle. L.J. MD PhD, and cols., "Cerebral Metabolism of Patients with Stenosis or Occlusion of the Internal Carotid Artery", *A H+ MR Spectroscopy Imaging Study*, *Stroke*, 1995, 26: 822-828.
41. van der Sprenkel I.W.B. MD PhD, Luyten. P.R. PhD, van Rijen. P.C. MD, and cols., "Cerebral Lactate Detected by Regional Proton MR Spectroscopy in a Patient with Cerebral Infarction", *Stroke*, 1998, 19: 1556-1560.
42. Wang. Z., Sutton. L.N., Cnaan. A., and cols., "Proton MR spectroscopy of Pediatric Cerebellar Tumors", *AJNR*, 1995, 16: 1821-1823.
43. Warach. S. MD PhD, Chien. D. PhD, Li. W. MD, and cols., "Fast MR diffusion-weighted imaging of acute human stroke", *Neurology*, 1992, 42: 1717-1723.
44. Warach. S. MD PhD, Gaa. J. MD, Siewert. B. MD, and cols., "Acute Human Stroke Studied by Whole Brain Echo Planar Diffusion-weighted MRI", *Ann Neurol*, 1995, 37: 231-241.
45. Warach S. MD PhD, Boska. M. PhD, and welch. K.M.A. MD, "Pitfalls and Potential of Clinical Diffusion-Weighted MRI in Acute Stroke", *Stroke*, 1997, 28: 481-482.