

Caso Quiz

Diagnóstico diferencial con espectroscopia en glioblastoma multiforme incipiente, utilidad del análisis avanzado con resonancia magnética en el diagnóstico de lesiones cerebrales

Cecilia Pérez Mendieta,* Alejandro Zavala Reina,** Ignacio Montesinos Uñate,*** Arturo Arrieta,* Manuel Martínez López,* Ernesto Roldán Valadez*

Resumen

La utilidad de la resonancia magnética (RM) en la actualidad va más allá de proveer detalles anatómicos, ahora permite una evaluación de la fisiología y composición química del cerebro. El papel de la RM en la detección de tumores intraaxiales se amplía actualmente al diagnóstico, clasificación, planeación del tratamiento y vigilancia del postratamiento es decir, participa en todas las etapas del manejo de una lesión neoplásica. En una de las series más grandes de lesiones intracraneales con diagnóstico histopatológico, las lesiones intraaxiales (cerebrales) más comunes fueron: neoplasias primarias de alto grado en 36% y neoplasias primarias de bajo grado 33%. La evaluación con RM de lesiones tumorales, consiste en la actualidad de secuencias convencionales que dan información morfológica (T1 pre y postgadolinio endovenoso, T2, flair, difusión, eco de gradiente y secuencia 3D-TOF) y secuencias avanzadas que proporcionan información funcional y de la composición química del tejido cerebral (coeficiente de difusión aparente, ADC, que muestra difusión aumentada; la perfusión cerebral que muestra un volumen tumoral relativo, rTBV, elevado; y la espectroscopia multivoxel con elevación del pico de Cho/NAA). El conocimiento de las lesiones intracraneales junto con los cambios morfológicos y funcionales observados con RM, permiten al radiólogo un diagnóstico en etapa incipiente, aun antes de presentarse los hallazgos clásicos de la enfermedad. Presentamos la evaluación por imagen de un tumor glial de alto grado en etapa inicial, con descripción de los principales cambios morfológicos y funcionales con RM.

Palabras clave: Análisis avanzado, difusión, espectroscopia multivoxel, glioblastoma multiforme, perfusión, resonancia magnética.

Abstract

The usefulness of the magnetic resonance imaging (MRI) nowadays goes beyond the anatomic details, it provides an accurate assessment of the physiology and chemical composition of the brain. The roll of MRI in the detection of intraaxial brain tumors includes the diagnosis, classification, treatment planning and follow-up; MRI participates in all the steps during the evaluation of a tumoral lesion. In one of the biggest series of brain lesion with histopathologic examination, high-grade glial lesion represented 36% and low-grade lesion 33% of brain lesions. The MRI evaluation of tumoral lesions consist of conventional sequences (T1 with and without gadolinium, T2, Flair, diffusion, gradient echo and 3D TOF), and advanced sequences (apparent diffusion coefficient showing increased diffusion, cerebral perfusion with increased relative tumoral blood volume, and multivoxel spectroscopy with increased peak of choline/N-acetylaspartate). The knowledge of the brain tumors as well as morphologic and physiologic features observed with MRI, allow the radiologic to do an early diagnosis even before the presentation of classical findings of the disease. We present the imaging evaluation of a high-grade glial tumor in early stage with a description of the main findings in morphology and physiology using MRI.

Key words: Advanced analysis, diffusion, multivoxel spectroscopy, glioblastoma multiforme, perfusion, magnetic resonance imaging.

www.medigraphic.com

* Unidad de Resonancia Magnética. Fundación Clínica Médica Sur. México D.F., México.

** Adscrito del Servicio de Neurofisiología. Fundación Clínica Médica Sur. México D.F., México.

*** Escuela de Medicina «Ignacio A. Santos» TEC de Monterrey, Monterrey N.L., México.

Introducción

La utilidad de la resonancia magnética (RM) en la actualidad va más allá de limitarse a proveer detalles anatómicos, ahora permite una evaluación de la fisiología y composición química del cerebro. En el encéfalo, la RM toma gran importancia en la detección y caracterización de lesiones de tipo tumoral ya que son un problema de salud significativo: la incidencia anual de neoplasias primarias y secundarias del sistema nervioso central están en el rango de 10 a 17 por cada 100,000 personas. Esta diferencia tan amplia pudiera relacionarse con el estado de desarrollo de cada país y los criterios de selección.¹

En una de las series más grandes de lesiones intracraneales con diagnóstico histopatológico, las lesiones intra-axiales (cerebrales) más comunes fueron: neoplasias primarias de alto grado en 36%, neoplasias primarias de bajo grado 33%, metástasis 8%, linfomas 5%, lesiones desmielinizantes 3.5%, infartos 2% y abscesos 1%.² El papel de la RM en la detección de tumores intraaxiales se amplía actualmente al diagnóstico, clasificación, planeación del tratamiento y vigilancia del postratamiento es decir, participa en todas las etapas del manejo de una lesión neoformativa. Presentamos los hallazgos por imagen de un tumor glial de alto grado en etapa inicial, con descripción de los principales cambios morfológicos y funcionales con RM convencional y espectroscopia.

Caso clínico

Masculino de 61 años, diestro, casado, católico, escolaridad con licenciatura en filosofía, profesor docente en la UNAM, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, tabaquismo, alcoholismo, alérgicos y quirúrgicos negados, diabetes mellitus de 4 años de evolución tratado con glibenclamida y dieta, sin hipertensión ni otras enfermedades crónico-degenerativas.

Inicia cuadro clínico de 3 semanas antes de consulta con un evento descrito como alteraciones del lenguaje donde deja de hablar por 20-30 minutos, con recuperación prácticamente *ad integrum*, dejando cambio de letras en algunas palabras y disminución en la fluidez del lenguaje que dura 10-12 horas, por este motivo el paciente acudió al servicio de urgencias de hospital público donde se le diagnosticó isquemia cerebral transitoria, y se egresó con antiagregante plaquetario a base de ácido acetilsalicílico, 150 mg cada 24 horas, el cuadro descrito se repite una semana después con la misma sintomatología, en esta ocasión se realizó una tomografía simple y contrastada de cráneo que no reportó hallazgos patológi-

cos (Figura 1 A-D), y una semana después reaparece el cuadro por tercera vez, día que el paciente acude al servicio de neurología de este hospital.

Al examen clínico se encontró consiente, orientado, lenguaje con parafasias verbales, sin otras alteraciones en funciones mentales superiores, nervios craneales normales, sistema motor con fuerza muscular 5/5 generalizada, los reflejos de estiramiento muscular 2/4 generalizados, sensibilidad, marcha, cerebelo, sin alteraciones, no datos meníngeos. En la evaluación por imagen se realiza Doppler carotídeo el cual se encuentra dentro de límites normales, ecocardiograma sin alteraciones. La RM mostró lesión neoformativa ovoidea localizada en el giro temporal medio del hemisferio cerebral derecho, isointensa en T1, hiperintensa en T2 y Flair, y con importante realce posterior a la administración de gadolínio endovenoso. Las dimensiones fueron de 10 x 17 x 12 mm en sus diámetros cefalocaudal, transversal y anteroposterior, con un volumen aproximado de 1 cm³. La lesión presentó moderado edema perilesional, que disminuye la profundidad de surcos y cisuras, y se extiende al giro temporal inferior, medio y angular, (Figura 2 A-D).

El análisis con espectroscopia multivoxel muestra en el centro de la lesión aumento del lactato como dato de necrosis con moderada disminución del NAA y pico de Colina aumentado. En la periferia de la lesión, a nivel de la circunvolución media se identifica aumento del índice de Colina/N-acetilaspártato (Cho/NAA), con valor de 1.71; (Figuras 3 y 4 A-B).

El resto de estructuras del parénquima cerebral sin otros hallazgos patológicos que consignar. Se realizó biopsia por esterotaxia de la lesión la cual reportó neoplasia glial de alto grado, siendo el reporte final glioblastoma multiforme.

Discusión

La presentación clínica de este caso fue clasificada inicialmente como una lesión de tipo isquémico, ciertamente el apoyo inicial con tomografía tampoco aportó datos concluyentes a un diagnóstico adecuado. El diagnóstico de lesión neoformativa se obtuvo con la RM, ésta consiste en la actualidad de secuencias *convencionales* que dan información morfológica (imágenes multiplanares con secuencias T1 pre y postgadolínio endovenoso, T2, flair, difusión, eco de gradiente y secuencia 3D-TOF para valorar las arterias que conforman el polígono de Willis) y se pueden adicionar *secuencias avanzadas* que proporcionan información funcional y de la composición química del tejido cerebral. Estas secuencias de análisis avanzado incluyen

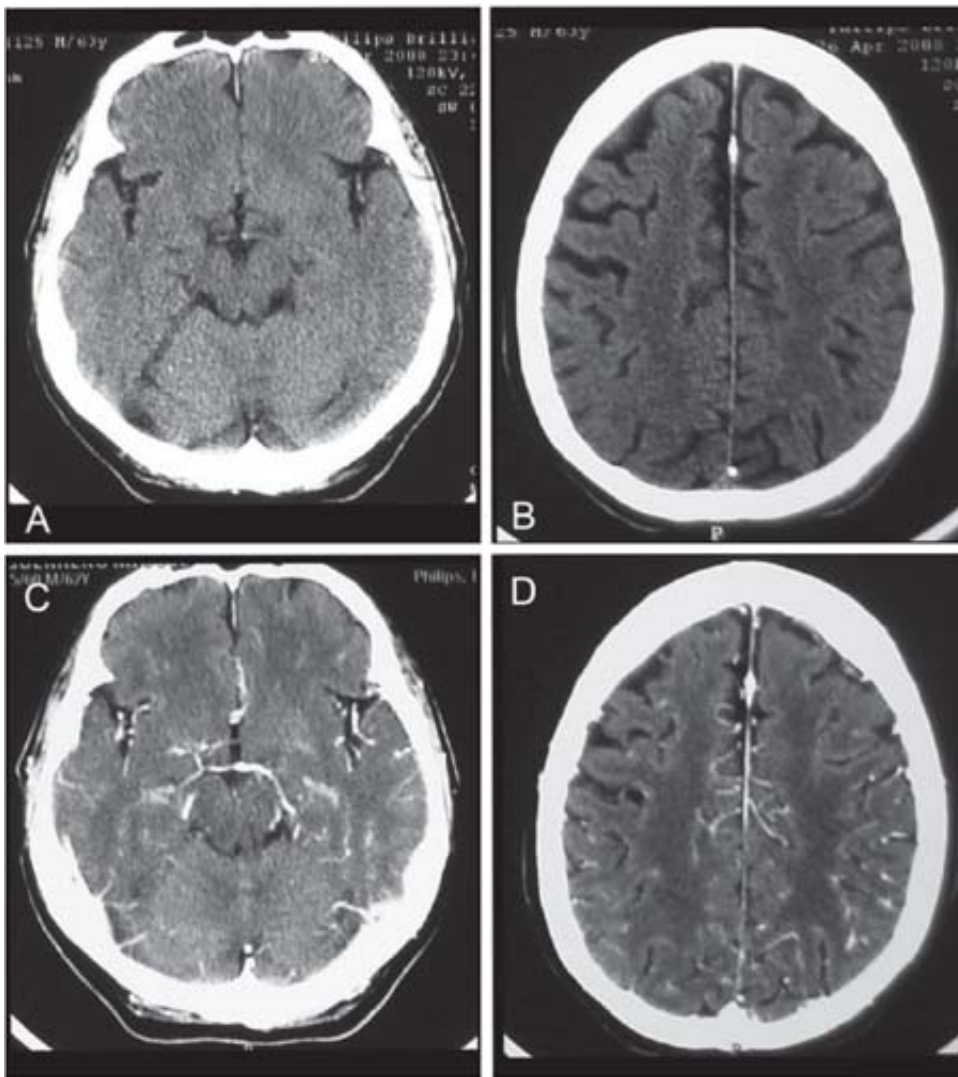


Figura 1. Tomografía axial con cortes que abarcan lóbulo frontal, temporal, mesencéfalo y parte del tentorio, y a nivel de centros semioval que en fase simple (A,B) y contrastada (C,D) no muestran evidencia de lesión intraaxial.

el cálculo del coeficiente de difusión aparente, ADC (por sus siglas en inglés, Apparent Difusión Coeficient); la perfusión cerebral que calcula el volumen tumoral relativo, rTBV (relative Tumoral Blood Volume) y la elevación del pico de Cho/NAA obtenido con la espectroscopia.

Las neoplasias cerebrales primarias más comunes son las de origen glial. Los tumores gliales de bajo grado ocurren más frecuentemente en pacientes en edades de 20 a 40 años, mientras que las lesiones de alto grado ocurren en pacientes mayores de esa edad con una menor supervivencia. La diferenciación entre alto y bajo grado, tradicionalmente se ha basado en hallazgos patológicos como atipia celular, pleomorfismo nuclear, proliferación vascular y necrosis.¹ Los hallazgos clásicos de las lesiones glia-

les en cada una de las secuencias avanzadas son los siguientes:

Difusión. El porcentaje de difusión es variable en lesiones gliales primarias. El ADC es inversamente proporcional a la densidad celular, debido principalmente al aspecto tortuoso del espacio extracelular que limita el movimiento del agua.³⁻⁵ Aunque los valores del ADC en un glioma de alto grado son mayores que en uno de bajo grado, puede haber variaciones, esto hace que un mapa de ADC sea insuficiente para predecir el tipo y grado de las neoplasias de origen glial.

Perfusión. El hallazgo típico en las neoplasias es un rTBV elevado que tiende a aumentar con el grado de la neoplasia. La perfusión permite conocer de forma indirecta la

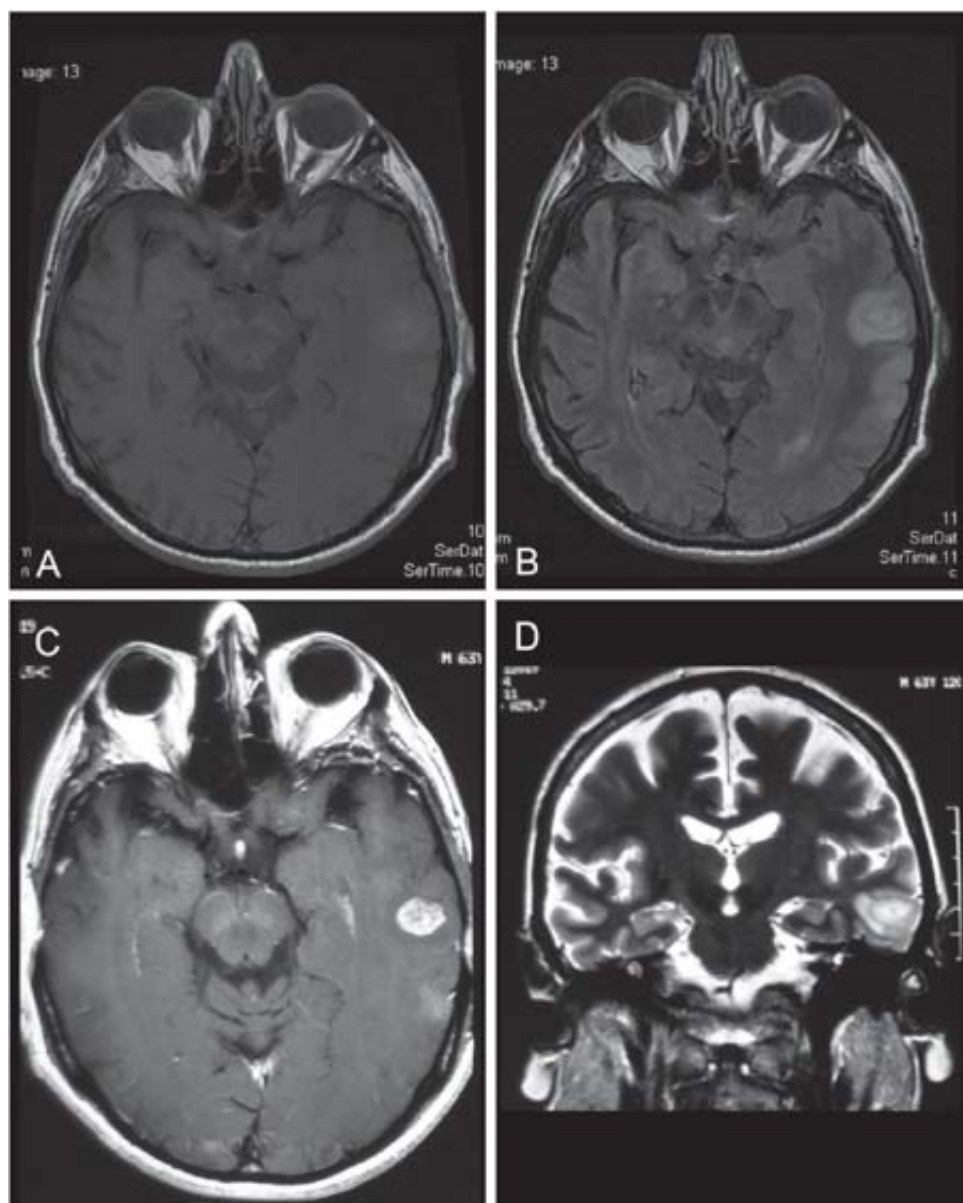


Figura 2. Planos axiales y coronal en T2 del encéfalo. Se identifica la lesión neoformativa ovoide localizada en el giro temporal medio del hemisferio cerebral izquierdo, isointensa en T1 (A), hiperintensa en Flair (B) y T2 (D) y con importante realce posterior a la administración de contraste (C), hay moderado edema perilesional observado en flair y T2, que disminuye la profundidad de surcos y cisuras y se extiende al giro temporal inferior, medio y angular.

intensidad de la angiogénesis, un proceso inicial para el desarrollo neoplásico. Esta angiogénesis inducida origina vasos estructuralmente anormales, por ello las neoplasias tienen parámetros de permeabilidad aumentados en las imágenes de perfusión. Un rTBV mayor a 1.75 se ha sugerido como punto de corte para distinguir neoplasias de bajo y alto grado.⁶⁻⁹ El grado de las neoplasias gliales se correlaciona con la intensidad de rTBV.¹⁰ Una excepción son las neoplasias del tipo del oligodendroglioma, que aunque son de bajo grado, pueden presentarse con un

rTBV elevado, este hallazgo se ha visto también en los oligoastrocitomas.¹¹

Espectroscopia multivoxel. Los hallazgos clásicos en neoplasias primarias muestran picos elevados de lípidos, lactato, colina (Cho) y mioinositol y señal disminuida del N-Acetilaspártato (NAA). Los metabolitos responsables para la señal de NAA se encuentran predominantemente en las neuronas. Por lo tanto una disminución del NAA en las neoplasias se origina por una producción disminuida o ausente de estos metabolitos debido a que las neuronas

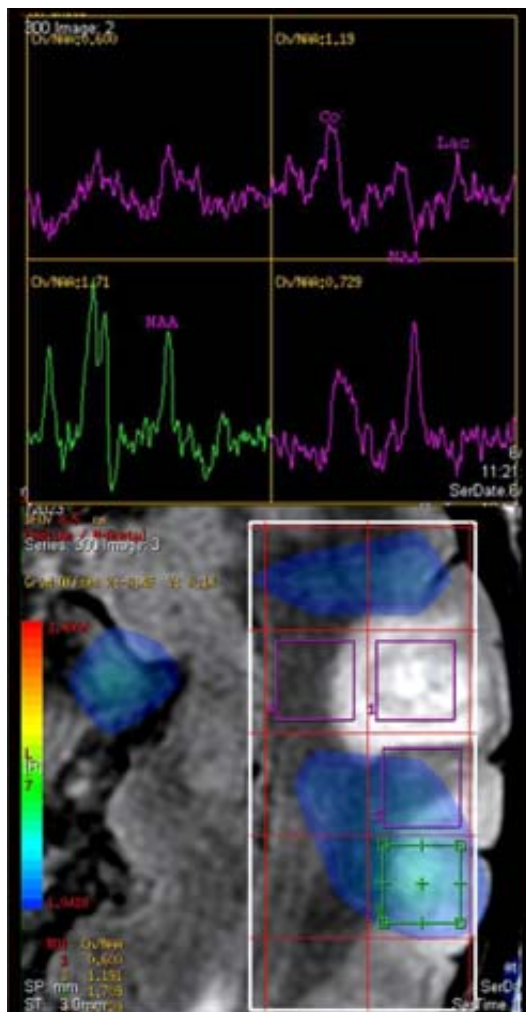


Figura 3. Hallazgos en espectroscopia multivoxel de lesiones gliales. A, representación gráfica de los picos de metabolitos y B, localización de los voxels, en el parénquima cerebral con secuencia flair. El centro de la lesión tumoral muestra disminución del pico de NAA, que es superado por el pico de Colina, hay también elevación del pico de lípidos y lactato que se ha asociado a lesiones de alto grado. La periferia de la lesión muestra también elevación del índice de colina/N-acetilaspártato a nivel del giro temporal medio con valor de 1.71.

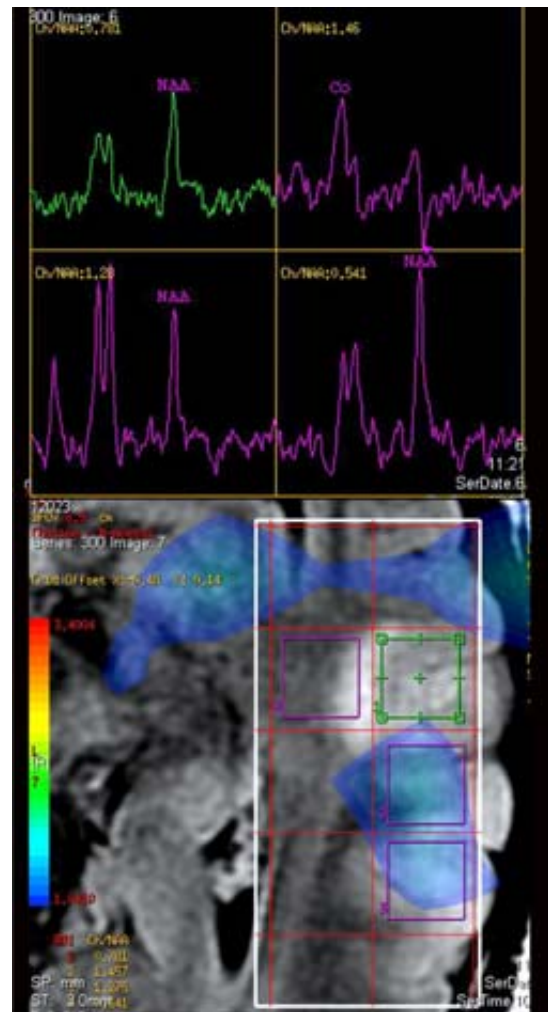


Figura 4. Hallazgos en espectroscopia multivoxel de lesiones gliales, otro plano axial. A, representación gráfica de los picos de metabolitos y B, localización de los voxels, en el parénquima cerebral con secuencia flair. En el centro de la lesión hay aumento del lactato como dato de necrosis con moderada disminución del NAA y pico de colina aumentado. Se demuestra Cho/NAA elevado, por fuera de la zona que mostró realce con el contraste, este hallazgo se asocia a posible infiltración microscópica peritumoral.

normales han sido destruidas o desplazadas por la lesión neoplásica.

Se acepta actualmente que un pico de Colina elevado es un marcador de la producción de membrana celular elevada causada por el crecimiento del tumor o la destrucción de células normales, se considera que esta producción también se aumenta por la activación de la fosfolipasa. El medio anaeróbico relativo de muchas

neoplasias y la alteración del metabolismo de la glucosa, resulta en un aprovechamiento de glucosa incompleto, lo que contribuye probablemente a la elevación del pico de lactato.^{12,13}

Desafortunadamente no hay un punto de corte categórico para todos los metabolitos que distingan claramente entre una lesión neoplásica de una que no lo sea. Estudios previos con espectroscopia han mostrado una sensibilidad

de 79% y una especificidad de 77% para el índice de Colina/NAA mayor a 1.0 como indicador de un proceso neoplásico.¹⁴ Cuando se utiliza un modelo de regresión logística con 10 puntos en las variables de espectroscopia, la sensibilidad y especificidad se elevan al 87 y 85% respectivamente.¹⁴ Estudios más recientes, han descrito un valor de 2.2 para el índice de Colina/NAA como confiable para distinguir lesiones de alto grado de lesiones de bajo grado y procesos no neoplásicos.¹ En el caso de este paciente, la elevación del índice de Colina/NAA se registró no solamente en el tumor, sino además en el tejido adyacente con edema, lo que se ha asociado a neoplasias gliales con infiltración microscópica peritumoral.¹

El análisis de otros metabolitos también permite categorizar las neoplasias primarias. Un tumor de alto grado tiende a presentar un pico elevado de lípidos, lo cual es a menudo ausente en las lesiones de bajo grado.^{10,15-17} El pico de mioinositol, es también más característico de neoplasias de bajo grado y gliomatosis cerebri (estos últimos con lesiones grado III de la organización mundial de la salud, WHO, pero presentan por imagen características más similares con lesiones de bajo grado), la figura 5 presenta el algoritmo de decisión para las lesiones gliales utilizando la información que proporcionan las secuencias de análisis avanzado con RM.

En conclusión, las lesiones cerebrales intraaxiales representan un problema de salud pública así como un de-

safío diagnóstico. El conocimiento de las lesiones intracra-neales más comunes junto con los hallazgos morfológicos encontrados en la RM convencional y los parámetros funcionales observados en el análisis avanzado, permiten al radiólogo un diagnóstico de lesiones en etapas incipientes, aun antes de presentarse los hallazgos clásicos de la enfermedad, esto apoya al clínico en la selección del tratamiento más óptimo con mejor pronóstico para el paciente.

Referencias

1. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006; 26 Suppl 1: S173-89.
2. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis-influence of clinical factors. *Neurosurgery* 2005; 56(2): 257-65; discussion 257-65.
3. Gupta RK, Sinha U, Cloughesy TF, Alger JR. Inverse correlation between choline magnetic resonance spectroscopy signal intensity and the apparent diffusion coefficient in human glioma. *Magn Reson Med* 1999; 41(1): 2-7.
4. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(8): 1369-77.
5. Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JM, Robertson PL, Greenberg HS, Rehemtulla A et al. Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(24): 2029-36.
6. Aronen HJ, Pardo FS, Kennedy DN, Belliveau JW, Packard SD, Hsu DW et al. High microvascular blood volume is associated with high glucose uptake and tumor angiogenesis in human gliomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6): 2189-200.
7. Aronen HJ, Glass J, Pardo FS, Belliveau JW, Gruber ML, Buchbinder BR et al. Echo-planar MR cerebral blood volume mapping of gliomas. Clinical utility. *Acta Radiol* 1995; 36(5): 520-8.
8. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994; 191(1): 41-51.
9. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211(3): 791-8.
10. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(10): 1989-98.
11. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR et al. Glioma tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(2): 214-21.
12. Negendank WG, Sauter R, Brown TR, Evelhoch JL, Falini A, Gotsis ED et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in pa-

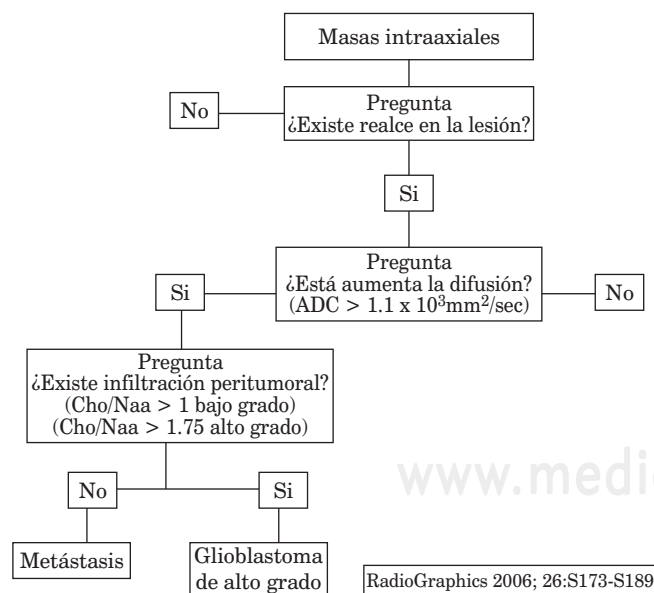


Figura 5 Algoritmo utilizado en el análisis avanzado de lesiones gliales de alto y bajo grado.

- tients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 1996; 84(3): 449-58.
13. Tien RD, Lai PH, Smith JS, Lazeyras F. Single-voxel proton brain spectroscopy exam (PROBE/SV) in patients with primary brain tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167(1): 201-9.
 14. Butzen J, Prost R, Chetty V, Donahue K, Neppi R, Bowen W et al. Discrimination between neoplastic and nonneoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with a logistic regression model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(7): 1213-9.
 15. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003; 49(2): 223-32.
 16. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002; 44(5): 371-81.
 17. Galanaud D, Chinot O, Nicoli F, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Barrie-Attarian M et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *J Neurosurg* 2003; 98(2): 269-76.

Correspondencia:

Dr. Ernesto Roldán-Valadez.

Unidad de Resonancia Magnética.

Fundación Clínica Médica Sur.

Puente de Piedra Núm. 150.

Col. Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan.

14050 México, D.F.

Teléfono: (01-55) 5424-7200 Ext. 7230 y

7231. Teléfono móvil (Nextel): 3094-3073.

E-mail: ernest.roldan@usa.net