

# Resonancia magnética con espectroscopia de protones como apoyo diagnóstico en infecciones del sistema nervioso central

Dr. Óscar Vázquez Tsuji,<sup>1</sup>  
 Dra. María Guadalupe Bautista Victoria,<sup>2</sup>  
 Dra. Teresita Campos Rivera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Parasitología y Micología.

Presidente del Comité de Estancia Hospitalaria. Instituto Nacional de Pediatría. México.

<sup>2</sup> Médico Residente de Tercer año de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. México.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Parasitología y Micología. Instituto Nacional de Pediatría. México.

La resonancia magnética con espectroscopia de protones (EPRM) es un método de gabinete no invasivo, que permite realizar determinaciones de varios metabolitos cerebrales.<sup>1,2</sup> La EPRM es una herramienta que nos permite obtener información en un escáner clínico de rutina en un tiempo corto.<sup>2</sup>

A diferencia de la resonancia magnética convencional (RM), la EPRM nos proporciona los espectros resultantes de eventos fisiológicos y químicos que pueden ser correlacionados con la información anatómica de la RM.<sup>1</sup>

La EPRM puede ser de gran ayuda para distinguir entre lesiones de tipo infeccioso de las no infecciosas, puede proporcionarnos información acerca del tipo de agente causal involucrado, e incluso, orientarnos antes de la confirmación etiológica realizada mediante el cultivo, biopsia, determinación de antígeno mediante anticuerpos monoclonales o reacción de polimerasa en cadena, para iniciar el tratamiento temprano.<sup>1,3</sup>

La EPRM también puede ser de crucial importancia en aquellos pacientes que no puedan ser puncionados para la obtención del líquido cefalorraquídeo, en aquellos en los que la biopsia no pueda ser realizada o cuando no se disponga de pruebas de confirmación diagnóstica molecular, como la detección de antígeno o reacción de polimerasa en cadena.<sup>3</sup>

La RM se fundamenta en la capacidad de detectar la intensidad de señal de los protones o núcleos de hidrógeno del agua y grasa de los tejidos,<sup>1</sup> mientras que la EPRM detecta la intensidad de señal de los protones de varios compuestos bioquímicos resultantes del metabolismo cerebral, cuya concentración es 10,000 veces menor que los núcleos de hidrógeno del agua, por lo que pasan desapercibidos en la RM convencional.<sup>1</sup> La decisión de realizar la EPRM dependerá de la orientación clínica con base en los resultados obtenidos en la RM convencional.<sup>2</sup>

La distinción entre los diferentes metabolitos se realiza basándose en el desplazamiento químico o por las pequeñas diferencias de frecuencia que presentan entre sí los distin-

tos núcleos durante su rotación alrededor de su campo magnético; estas diferencias son del orden de millonésimas de Hertzios.<sup>1</sup>

Hoy en día, aún no se ha logrado la estandarización de los rangos para la cuantificación de niveles metabólicos en términos absolutos a partir de la intensidad de señal. Ante esto, la cuantificación se realiza sobre la obtención de cocientes metabólicos, que se basan en el cálculo del área bajo el pico de un espectro o bien de los cocientes obtenidos de varios picos del espectro. Para este efecto se toma como valor de referencia la concentración de creatina.<sup>1</sup>

Mediante el estudio de EPRM se pueden detectar una serie de metabolitos que deben ser reconocidos por el especialista en enfermedades infecciosas, con la finalidad de realizar una interpretación lógica de los resultados obtenidos en el estudio radiológico, laboratorio y hallazgos clínicos para realizar el escrutinio entre enfermedades infecciosas y no infecciosas.

## Absceso cerebral

En los abscesos causados por aerobios verdaderos como *Nocardia asteroides* o *Pseudomonas aeruginosa* se pueden observar picos de aminoácidos citosólicos como lactato, alanina, glicina y lípidos.<sup>1,2</sup> El espectro de los abscesos puros, causados por anaerobios como *Bacteroides fragilis* o *Peptostreptococcus* mostrará, además de lo ya mencionado, picos de acetato con o sin succinato.<sup>3</sup> Cuando se encuentran presentes al mismo tiempo picos de acetato y succinato sugieren la presencia de anaerobios facultativos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus intermedius*.<sup>2</sup>

El acetato y succinato son productos resultantes de la fermentación hidroláctica y homoláctica que sólo se encuentran en los abscesos piógenos.<sup>4</sup> De esta manera, mediante diferentes vías de fermentación, *Clostridium* sp y *Propionibacterium* producen acetato, *Streptococcus* spp produce lactato, y mediante fermentación ácido-mixta, bacterias

como *Escherichia* sp, *Salmonella* y *Shigella* producen acetato, succinato, lactato, formato y etanol. Debido a lo anterior, la presencia selectiva de acetato pudiera ser de utilidad para sospechar la presencia de abscesos por anaerobios.<sup>1</sup> La espectroscopia es incapaz de diferenciar entre una infección anaeróbica y la infección mixta. La presencia de picos de aminoácidos citosólicos, como la valina, leucina e isoleucina, son el resultado final de la hidrólisis generada por las enzimas de los neutrófilos presentes en el absceso.<sup>5,6</sup> También será factible encontrar la presencia inespecífica de un pico de lípidos, dependiente de la destrucción de membranas y presencia de necrosis.<sup>1</sup>

Ante la sospecha de un absceso cerebral, para realizar la orientación diagnóstica correcta, se deberán tomar en cuenta una serie de factores, como edad, estado inmunológico, factores de riesgo, tiempo de evolución, uso de antimicrobianos previos, etapa radiológica (cerebritis temprana, cerebritis tardía, fase capsular temprana, fase capsular tardía),<sup>3</sup> hallazgos en la TAC o RM (localización, morfología lesional en T1, T2 y T2 contrastada), hallazgos en la espectrofotometría de protones e imágenes ponderadas en difusión.<sup>2,5</sup>

**Tuberculomas.** Presentan de manera característica, solamente la presencia de picos de lípidos que desde el punto de vista químico se corresponden con los radicales terminales metilo y metileno de cadenas grasas acílicas y de fosfoserina.<sup>1</sup> En los tuberculomas la huella bioquímica de *Mycobacterium tuberculosis* está constituida por glicolípidos fenólicos. Además del pico de lípidos se presenta un pico prominente de colina que puede producir dificultades para diferenciar a los tuberculomas de neoplasias.<sup>2</sup>

**Abscesos tuberculosos.** En estos casos se han observado picos altos de lípidos y ácido láctico.<sup>2,6</sup> Los picos de lípidos se explican debido a que el 60% del peso seco de las micobacterias está constituido por lípidos y a la presencia de necrosis con destrucción de membranas celulares ricas en lípidos.<sup>1</sup>

En los abscesos tuberculosos no se presentan picos de aminoácidos, succinato o acetato, lo anterior puede ayudar a diferenciarlo radicalmente con los abscesos de origen piógeno.<sup>6</sup> El mapa espectral de los procesos producidos por micobacterias puede ser idéntico al de los tumores quísticos, ya que ambos revelan picos de lípidos y lactato,<sup>5</sup> en estos casos el diagnóstico diferencial puede requerir de imágenes de resonancia ponderadas en difusión.<sup>4,7</sup>

**Criptococosis.** La infección puede extenderse a través de los espacios perivasculares formando grandes colecciones denominadas quistes gelatinosos.<sup>5</sup> Estos se localizan con mayor frecuencia en la fosa media, ganglios basales y mesencéfalo.<sup>4,5</sup> La criptococosis también puede manifestarse con la presencia de lesiones masivas intraparenquimatosas conocidas como nódulos parenquimatosos o criptocomas. En los abscesos de etiología micótica, si bien los aminoácidos citosólicos no son diferentes a los observados en los abscesos piógenos, la presencia de azúcares del tipo de la trehalosa es característica para los quistes gelatinosos

por *Cryptococcus neoformans*, y representa el polisacárido capsular del hongo.<sup>4</sup>

**Mucormicosis.** Aunque la información es escasa, se ha documentado la presencia de picos de lactato, alanina, acetato, succinato y lípidos en presencia de colina, N-acetil aspartato y creatina.<sup>2</sup>

**Granuloma aspergilar.** En este tipo de granulomas se puede encontrar colina, lactato, descenso en los niveles de creatina, lactato y N-acetil aspartato. Éste constituye un patrón muy inespecífico para granuloma aspergilar, por lo que no es de gran ayuda para diferenciarlo de masas neoplásicas.<sup>2</sup>

**Toxoplasmosis.** Otro reto diagnóstico en puerta es poder discriminar entre toxoplasmosis y linfoma en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.<sup>1</sup> En la EPRM, el linfoma presenta niveles elevados de colina; en la toxoplasmosis se observa elevación de los lípidos y lactato, pero éstos son inespecíficos y se pueden encontrar en la parte necrótica del linfoma.<sup>1</sup> Una disminución moderada del N-acetil-aspartato y un aumento moderado de colina en presencia de picos de lípidos y lactato pueden ser observados en pacientes con toxoplasmosis.<sup>2</sup>

**Neurocisticercosis.** Aunque la descripción clásica de las fases radiológicas, vesicular, coloidal, granular y nodular, logran establecer el diagnóstico en la mayor parte de los casos, en ocasiones las lesiones resultan muy atípicas. En estos casos es conveniente tener en cuenta que se ha documentado la presencia de picos de aminoácidos citosólicos como valina, leucina, isoleucina, lactato, acetato, succinato, N-acetil aspartato, colina y creatina, dependiendo de la fase en que se encuentre el cisticerco.<sup>2</sup>

**Quiste hidatídico.** En esta cestodiasis, la clasificación ecológica de Gharbi o la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), son de gran utilidad para establecer el diagnóstico y han mostrado una sensibilidad y especificidad del 95%, con un diagnóstico superior a la serología (3/1 contra el ELISA). En la hidatidosis cerebral se han observado picos de lactato, alanina, acetato, succinato y picos de glicina.<sup>7</sup>

**Panencefalitis esclerosante subaguda.** Se observa una disminución marcada de los niveles de N-acetil-aspartato con incremento moderado del mio-inositol, colina y lactato, en presencia de niveles normales de creatina.<sup>2</sup> La depleción de los niveles de N-acetil-aspartato sugieren disfunción neuronal.<sup>1,2</sup> La elevación de la colina probablemente es secundaria a la inflamación y el incremento en los niveles de mio-inositol representa gliosis activa.<sup>2</sup> Los hallazgos espectroscópicos no son específicos pero aportan información relacionada con la extensión de las lesiones en regiones que pueden parecer normales en las imágenes de RM. La reducción de los niveles de N-acetil-aspartato con incremento en los niveles de mio-inositol correacionan con cuadros severos.<sup>2</sup>

**Encefalitis herpética.** La RM es la técnica de elección para el diagnóstico radiológico; se manifiesta con la presencia de alta intensidad de señal en el lóbulo temporal y frontal en T2,

también pueden evidenciarse cambios de tipo hemorrágico.<sup>2</sup> Existen pocos estudios en la literatura de EPRM en pacientes con encefalitis herpética. En ellos se ha observado una disminución en el pico de N-acetil-aspartato que se manifiesta con una reducción de la rango de N-acetil-aspartato/creatina.<sup>1</sup> El agotamiento del N-acetil-aspartato en el cerebro se ha atribuido a pérdida neuronal asociada a la enfermedad, mientras que la presencia de lactato indica deterioro del metabolismo oxidativo y/o actividad de los macrófagos.<sup>2</sup> En la encefalitis herpética también se puede observar elevación de colina y de la relación colina/creatina en la región involucrada, lo que refleja la pérdida neuronal y gliosis. La presencia de lactato indica actividad de macrófagos.<sup>1</sup>

**Infección por virus Epstein-Barr.** A nivel de ganglios basales se ha observado reducción del rango de N-acetil-aspartato/creatina con elevación concomitante de elevación de niveles de aminoácidos excitatorios y mio-inositol.<sup>2</sup> Estos hallazgos inespecíficos también se han observado en otras encefalitis de tipo viral.

**Neoplasias.** El patrón obtenido en los espectros, hasta cierto punto, puede permitir la diferenciación entre abscesos piógenos y neoplasias,<sup>5</sup> por la presencia de picos de aminoácidos citosólicos presentes en los abscesos. Por otra parte, en las neoplasias sólidas de cualquier estirpe puede observarse incremento de los niveles de colina, especialmente en el periodo neonatal y en el recién nacido.<sup>1</sup> Este metabolito es el reflejo de la totalidad de compuestos hidrosolubles de colina a nivel cerebral. Su elevación representa

un índice muy sensible de densidad y replicación celular de cualquier tipo. Su presencia se considera inespecífica, ya que pueden presentarse incrementos en casos de infarto cerebral debidos a la presencia de gliosis o daño isquémico a nivel de mielina o inflamación.<sup>1</sup> En las neoplasias puede encontrarse el pico de N-acetil-aspartato disminuido,<sup>7</sup> este metabolito es sintetizado en el interior de las mitocondrias neuronales y transportado hacia el citoplasma neuronal y trayecto axonal. Se encuentra de manera exclusiva en el sistema nervioso central y periférico, puede ser detectado tanto en sustancia blanca como gris.<sup>1</sup> Es un marcador muy sensible para confirmar la integridad neuronal, aunque de baja especificidad debido a que sus niveles disminuyen ante cualquier tipo de agresión neurológica. La disminución o la ausencia es un signo de pérdida o degradación neuronal. La destrucción neuronal por neoplasias malignas, así como enfermedades que cursan con disminución de la sustancia blanca condicionan la disminución de sus niveles.<sup>1</sup> En los tumores malignos también pueden visualizarse picos de lípidos debidos a destrucción de membrana celulares.

Cuando la EPRM se combina con estudios de imagen de rutina, laboratorio y hallazgos clínicos, puede proporcionar información valiosa para orientar el diagnóstico en pacientes con sospecha de absceso cerebral y algunas infecciones virales, micóticas o parasitarias,<sup>5</sup> lo que representa una gran ayuda para la toma de decisiones, especialmente en el inicio del tratamiento antimicrobiano, antimicótico, antiparasitario o quirúrgico tempranos.<sup>1,3,4</sup>

## Bibliografía

1. Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Introduction and Overview. *Neuroimag Clin N Am*. 2013; 23: 359-80.
2. Gupta KR, Jobanputra JK, Yadav A. MR Spectroscopy in Brain Infections. *Neuroimag Clin N Am* 2013; 23: 475-98.
3. Bajpai A, Kashi Nath Prasad NK, Mishra P, Gupta RK, Singh KA, Ojha KB. Multimodal approach for diagnosis of bacterial etiology in brain abscess. *Magn Reson Imaging* 2014; 32: 491-6.
4. Luthra G, Parihar A, Nath K, Jaiswal S, Prasad KN, Husain N, Husain M, Singh S, Behari S, Gupta RK. Comparative Evaluation of Fungal, Tubercular, and Pyogenic Brain Abscesses with Conventional and Diffusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopy. *AJNR* 2007; 28: 1332-8.
5. Dusak A, Hakyemez B, Kocaeli H, Bekar A. Magnetic Resonance Spectroscopy Findings of Pyogenic, Tuberculous, and Cryptococcus Intracranial Abscesses. *Neurochem Res* 2012; 37: 233-7.
6. Gupta KR, Vatsal KD, Husain N, Chawla S, Prasad NK, Roy R, Kumar R, Jha D, Husain M. Differentiation of Tuberculous from Pyogenic Brain Abscesses with In Vivo Proton MR Spectroscopy and Magnetization Transfer MR Imaging. *AJNR Am J* 2001; 22: 1503-9.
7. Shukla-Davea A, Gupta KR, Royd R, Husaine N, Paulb L, Venkatesha SK, Rashidf MR, Chhabrac DK, Husainf M. Prospective evaluation of in vivo proton MR spectroscopy in differentiation of similar appearing intracranial cystic lesions. *Magn Reson Imaging* 2001; 19: 103-10.