

Espectroscopia (H+) por Resonancia Magnética en el Diagnóstico Diferencial entre Tuberculomas y Procesos Neoformativos Cerebrales Intraaxiales

MRI Spectroscopy (H+) in the differential diagnosis between brain tuberculomas and intra-axial neoplastic process

Carlos Martinot L. Md, Carlos Martinot Del P.md, Genaro Herrera G.md, David Alfaro L.md, Augusto Merello K.md, Julio Saldaña Del P.md, Félix Valdez L.md, Silvia Sotelo R.md, Miguel Cortés L.md, Henry Tito A.md, Julio Ponce P.md, Lic. Javier Chávez R.

Departamento de Investigación de Resonancia Magnética CEREMA Centro de Resonancia Magnética

RESUMEN

PROPÓSITO: Estudiar las variaciones de los metabolitos cerebrales entre tuberculomas y procesos neoformativos cerebrales intraaxiales de modo que nos permita una aproximación a su diferenciación diagnóstica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal y descriptivo de una serie de casos realizado en 24 pacientes con edades comprendidas entre 02 y 72 años a quienes se le realizó el estudio estructural cerebral y espectroscópico con univoxel de 20 mm x 20 mm x 20 mm (8cc) localizada a nivel de la lesión determinada. Se utilizó resonador de 1.5 tesla marca General Electric modelos Smart Speed y Hdx. Se valoró los ratios Colina/Creatina, Mio-inositol/Creatina y N-Acetil-Aspartato/Creatina. Todos los casos tuvieron confirmación anatómo patológica o por prueba terapéutica.

RESULTADOS: El ratio Colina/Creatina para neoplasias cerebrales intraaxiales resultó ser de 1.97 en comparación con los tuberculomas que fue de 1.15, lo que es significativamente estadístico ($p=0.017$, U de Mann Whitney).

El ratio Mio-inositol/creatina para neoplasias cerebrales intraaxiales fue de 0.89 en comparación con los tuberculomas que fue 0.55, lo cual es significativamente estadístico ($p = 0.008$, U de Mann Whitney). El ratio N-Acetil-Aspartato/Creatina para neoplasias cerebrales intraaxiales fue de 0.96 en comparación al de los tuberculomas que fue de 1.28, lo que es significativamente estadístico ($p= 0.003$, U de Mann Whitney).

CONCLUSIÓN: La espectroscopia por resonancia magnética permite hacer un diagnóstico imaginológico más preciso de las lesiones intraparenquimales cerebrales de dudosa etiología como ocurre en los procesos neoformativos cerebrales y tuberculomas, más aún si son únicas, permitiendo un tratamiento mejor dirigido para los pacientes.

Palabras Clave: RMN, Espectroscopia por Resonancia magnética, tuberculoma, tumores cerebrales.

Rev Peru Neurocir 2010; 5(3): Pag. 13-18

ABSTRACT

PURPOSE: To study changes in brain metabolites between brain tuberculomas and intra-axial neoplastic process so that we allow an approach to its diagnostic differentiation.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive case series, 24 patients aged between 02 and 72 years who underwent the brain structural and spectroscopic study univoxel with voxel of 20 mm x 20 mm x 20 mm (8 cc) located at the level of the lesion determined. Resonator was used 1.5-tesla General Electric Smart Speed and Hdx models. Ratios were assessed Choline / creatine, and N-Acetil-Aspartato/Creatina and Mio-inositol/Creatina. All cases were confirmed anatomical - pathological or therapeutic test.

RESULTS: The ratio choline / creatine for intra-axial brain tumors was found to be 1.97 compared with tuberculomas which was 1.15, which is statistically significant ($p = 0.017$, Mann Whitney). Mio-inositol/creatina ratio for intra-axial brain tumors was 0.89 compared with tuberculomas was 0.55 which is statistically significant ($p = 0.008$, Mann Whitney). The ratio N-Acetil-Aspartato/Creatina for intra-axial brain tumors was 0.96 compared with tuberculomas was of 1.28 which is statistically significant ($p = 0.003$, Mann Whitney).

CONCLUSION: Magnetic resonance spectroscopy allows a more accurate diagnosis of intraparenchymal brain lesions of uncertain etiology and occurs when the lesion is unique, brain neoplasia and tuberculomas, enabling better-targeted treatment for patients.

Keywords: Nuclear Magnetic resonance, MR spectroscopy, tuberculoma, brain tumors.

La tuberculosis, es una enfermedad infectocontagiosa producida por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*.

Esta bacteria puede afectar a cualquier parte del organismo incluyendo al sistema nervioso central, siendo lo más frecuente la afectación pulmonar.

La mayoría de las personas eliminan la infección activando sus propias células de defensa y pasarán asintomáticas; en muchas ocasiones, la bacteria no es completamente eliminada, permaneciendo latente a la espera de una oportunidad de diseminarse.

Las formas de tuberculosis cerebral son meningoencefalitis, tuberculomas intraparenquimales y los tuberculomas abscedados.

La meningoencefalitis tuberculosa suele presentarse como un cuadro subagudo en el que hay compromiso del estado de conciencia, convulsiones, déficit motor y cualquier otra manifestación neurológica además de síntomas generales. La forma granulomatosa suele presentarse de manera insidiosa con síntomas como cefalea, convulsiones e hipertensión endocraneana. El Perú es una zona endémica de tuberculosis, de ahí la gran importancia de su estudio.

La frecuencia de infecciones del sistema nervioso por tuberculosis se ha incrementado por el SIDA.

El diagnóstico de TBC se puede realizar siguiendo protocolos que incluyan: radiografía de tórax, prueba de tuberculina PPD, tinción de Ziehl Neelsen en muestras de esputo o líquidos corporales y cultivos de esputo o líquidos corporales. En la actualidad la TAC y la RMN aportan valiosísima información.

El Perú es el segundo país en Sudamérica con más alta incidencia de casos de tuberculosis. Según los datos del Ministerio del 2007, los últimos disponibles, en el Perú hay 34,534 casos anuales de tuberculosis, número que solo es superado por Brasil. De esos casos, un 58% se concentra en las zonas pobres de Lima y en el Callao.

Un 81% de esos casos se encuentra en la población entre los 15 y 59 años, sector que forma parte de la población económicamente activa del país. Los mayores de 60 años representan el 11%, los de 10 a 14 años el 4% y un porcentaje similar se da entre cero y nueve años, según el Ministerio de Salud del Perú.

En las tomografías o resonancias magnéticas convencionales muchos casos resultan con similares características entre tuberculomas y procesos neoformativos cerebrales intraaxiales, la espectroscopia-H+ por RM ofrece la posibilidad de una mayor aproximación diagnóstica no invasiva.

Con respecto a la espectroscopia por resonancia magnética, la sensibilidad y especificidad y los valores

predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) para la detección de gliomas de alto grado son del 89,8%, 88,2%, 95,3% y 79,7%, respectivamente.

La espectroscopia por resonancia magnética es una técnica de resonancia magnética no invasiva que provee de información metabólica acerca de los fenómenos cerebrales y sigue los mismos principios físicos de la resonancia magnética convencional pero difieren en la forma de presentación de los datos, los metabolitos son detectados en un espectro debido a lo siguiente:

1. La presencia de protones de hidrógeno.
2. La existencia de concentraciones mayores o iguales a 0.5 milimoles/litro, que resuenan a diferente frecuencias a lo largo del eje horizontal de desviación química; por cada metabolito. Una repetición propia en partes por millón (unidad de medida).

Su representación se da en picos y su unidad de medida es de "partes por millón",

Los 4 principales metabolitos son:

1. El N Acetil Aspartato que se encuentra en 2.02 ppm encontrándose también un segundo y tercer pico en 2.5 ppm y 2.6 ppm. Es un marcador de viabilidad y densidad neuronal y axonal.
2. La creatina, que se encuentra en 3.02 ppm y un segundo pico en 3.94 ppm, es el más estable de todos los metabolitos cerebrales por lo cual es usado como patrón referencial para la obtención de los ratios (sirve como denominador).
3. La colina tiene un pico en 3.22 ppm y es un compuesto de recambio de la membrana celular, su elevación refleja proliferación celular.
4. El Mio-inositol tiene un pico en 3.56 ppm y un segundo pico en 4.06 ppm. Es un marcador glial localizado en los astrocitos y producto de la degradación de la mielina, y resulta ser el más importante regulador del volumen osmolar.

Hay otros metabolitos como lípidos entre 0.8 ppm y 1.3 ppm que indican necrosis o disrupción de la vaina de mielina, su valoración es visual.

Las imágenes convencionales por resonancia magnética se utilizan ampliamente en el diagnóstico de tumores cerebrales debido a su alta sensibilidad sin embargo son poco específicas (74%). Los pacientes con tumores cerebrales presentan síntomas como cefalea, déficit focal y convulsiones principalmente.

Las herramientas para aproximación diagnóstica son los estudios de marcadores tumorales y neuroimágenes, en casos específicos la biopsia estereotáxica se hace necesaria.

Lesiones ocupantes del sistema nervioso central que simulan ser neoplasias: cisticercosis, absceso cerebral,

encefalitis granulomatosa amebiana, encefalitis de Rasmussen, angioma cavernoso, aneurisma trombosado, quiste epidermoide, quiste pineal, paquimeningitis hipertrófica idiopática, granuloma de células plasmáticas, histiocitosis de células de Langerhans, xantogranuloma del plexo coroideo, hamartoma, esclerosis múltiple, leucoencefalopatía espongiiforme, tuberculosis cerebral, etc.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de 100 pacientes con estudio de resonancia magnética convencional más espectroscopía de hospitales y clínicas de Lima Perú, con diagnósticos presuntivos de tumoración neoplásica o infecciosa, se realizó la búsqueda del resultado anatómo-patológico de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica o la respuesta a la prueba terapéutica, encontrándose solamente 33 pacientes, luego se excluyeron los tumores extraaxiales así como los procesos neoplásicos secundarios, también las

infecciones diferentes a la tuberculosis cerebral quedando una serie de casos de 24 pacientes con edades comprendidas entre los 2 a los 72 años, de los cuales 10 son mujeres y 14 varones cuyas edades promedio son de 46.9 y 34.6 años respectivamente.

A dichos pacientes se les realizaron estudios de resonancia magnética convencional y estudio de espectroscopía H+ por resonancia magnética utilizándose resonadores magnéticos de 1.5 Tesla marca General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, E.E.U.U. modelos Hdx y Smart Speed, realizando en el estudio convencional secuencias axiales ponderadas en T1, T2 y Flair; cortes coronales en T2 y sagitales en T1 y T2 y cortes axiales, coronales y sagitales utilizándose sustancia de contraste paramagnético (gadolinio), se realizaron en todos ellos estudios de espectroscopía por resonancia magnética utilizándose pulso de secuencia PROBE (ProtonBrainSpectroscopy), con tiempos de eco de 35 milisegundos y 144 milisegundos y algunas veces 270 milisegundos, para la técnica univoxel el tiempo de

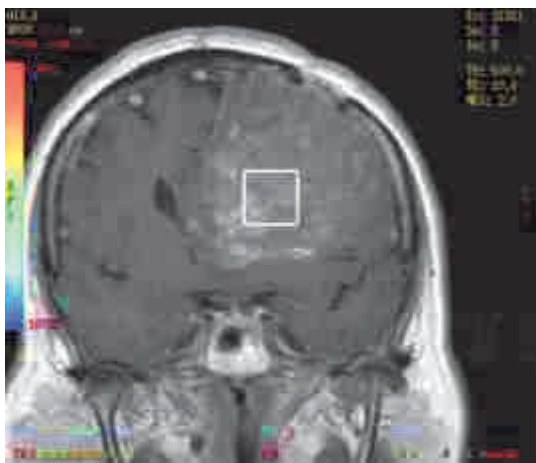


Fig 1: Proceso neoplásico cerebral intraaxial con voxel de 8cc.



Fig 3: Proceso tuberculoso cerebral

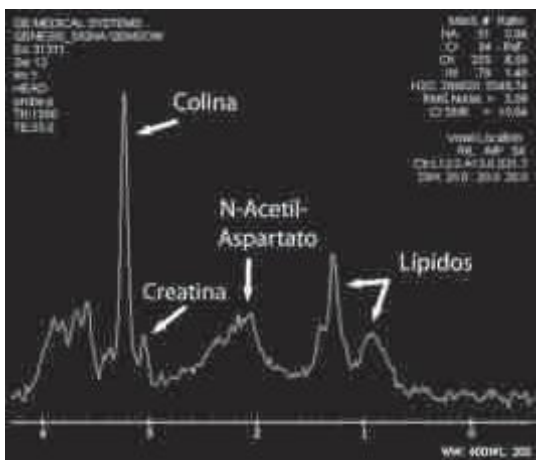


Fig 2: Se observó un prominente pico de colina que alcanza un valor de 6.58 sería atribuido a replicación celular, hay disminución marcada del N-Acetil-Aspartato por pérdida de la viabilidad neuronal. Hay presencia de moderada curva de lípidos indicando necrosis o disrupción de la vaina de mielina.

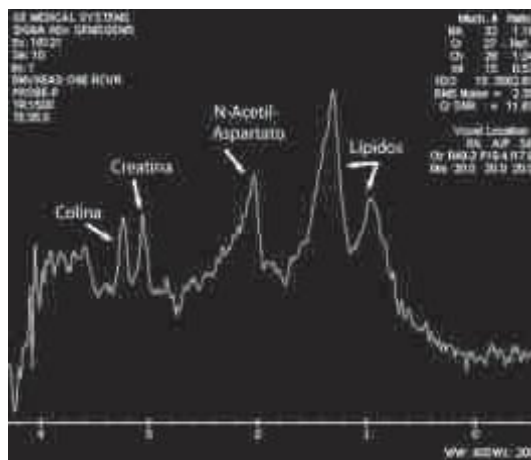


Fig 4: Hay prominente pico de lípidos que se puede observar en procesos infecciosos como la tuberculosis, hay leve disminución del N Acetil Aspartato por pérdida de la viabilidad neuronal, la colina no mostró incremento.

repetición fue de 1,500, parámetros del tiempo de adquisición: frecuencia 1, fase 1, NEX 8, FOV 24 cm, voxel de 20 mm x 20 mm x 20 mm a nivel de la lesión estudiada. El número de slide en univoxel fue de 1.

Tiempo de Scan: 3 minutos 48 segundos por adquisición. Para la evaluación estadística se utilizaron las siguientes consideraciones:

Se utilizó el paquete estadística SPSS 17, las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentaje, las variables cuantitativas con promedios, errores estándar; las estimaciones puntuales se acompañan con intervalos de confianza al 95%, tablas pivotes y gráficas de columnas. Para el análisis inferencial se aplicó la prueba U de Mann Whitney para muestras repetidas. Se acepta un error tipo I de 0.05.

RESULTADOS

El promedio de ratios de Colina/Creatina fue de 1.97 en neoplasias cerebrales intraaxiales mientras que en tuberculomas fue de 1.15, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor $p = 0.017$, U de Mann Whitney).

Respecto a los ratios de Mio-inositol/Creatina tuvo un promedio de 0.89 en las neoplasias cerebrales intraaxiales y en los tuberculomas 0.55, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Valor $P = 0.008$, U de Mann Whitney).

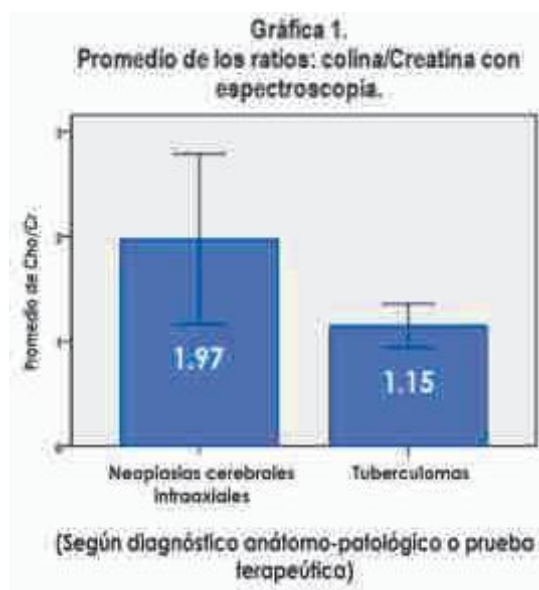
Respecto a los ratios de N-Acetil-Aspartato/Creatina fue de 0.96 en las neoplasias cerebrales intraaxiales y en los

Tabla 1. Promedio y error estándar de las escalas espectroscópicas según los hallazgos anátomo-patológicos

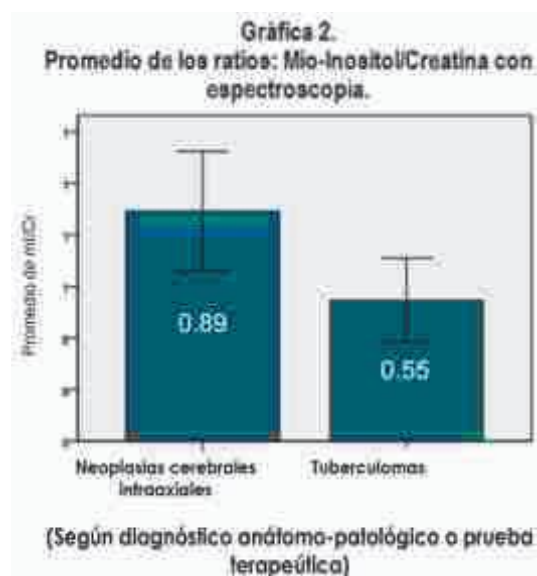
	Neoplasia cerebral Intraaxial (n=15)		Tuberculomas (n=9)		Total (n=9)	
	Promedio	E.E.	Promedio	E.E.	Promedio	E.E.
NAA	37.7	2.7	50.6	7.4	42.5	3.4
Cr	42.5	5.6	38.7	5.2	41.1	3.9
Cho	84.2	21.1	43.2	5.3	68.8	13.8
MI	39.3	8.0	20.1	3.1	32.1	5.4
NAA/Cr	0.96	0.06	1.28	0.06	1.08	0.05
Cho/Cr	1.97	0.38	1.15	0.09	1.66	0.25
MI/Cr	0.89	0.11	0.55	0.07	0.76	0.08

Leyenda: NAA= N-Acetil-Aspartato
Cho= Colina

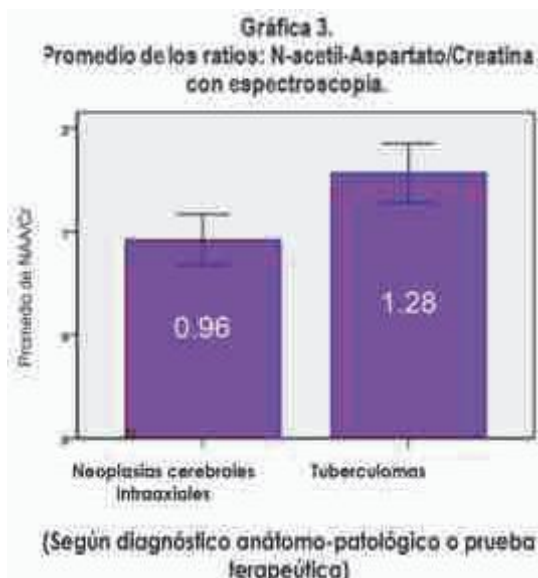
Cr= Creatina
MI= Mio-Inositol



Valor $p = 0.017$ U de Mann Whitney. Las gráficas representan el promedio con su respectivo intervalo de confianza al 95%.



Valor $p = 0.008$ U de Mann Whitney. Las gráficas representan el promedio con su respectivo intervalo de confianza al 95%.



Valor $p = 0.003$ U de Mann Whitney. Las gráficas representan el promedio con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

tuberculomas fue de 1.28, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor $p = 0.003$, U de Mann Whitney). (Tabla 1, Gráfica 1, 2 y 3).

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente serie de pacientes demuestran que la espectroscopia es útil mediante los ratios de Colina/Creatina y Mio-inositol/Creatina y N-Acetil-Aspartato/Creatina en la diferenciación entre procesos neoformativos cerebrales intraaxiales y tuberculomas, ya que en nuestro medio la alta frecuencia de tuberculomas y su similitud imaginológica con los procesos neoformativos cerebrales intraaxiales es un problema diagnóstico.

En este estudio se encontró un valor más alto de colina/creatina en tumores cerebrales intraaxiales que en tuberculomas así como también encontramos valores más altos de la relación Mio/Cre en tumores cerebrales intraaxiales que en tuberculomas, así como encontramos valores más bajos del N-Acetil-Aspartato/creatina en tumores cerebrales intraaxiales que en tuberculomas.

Además en los tuberculomas podemos encontrar un importante pico de lípidos.

Las interpretaciones imaginológicas erróneas de tuberculomas con procesos neoformativos cerebrales intraaxiales y viceversa ocasionan muchas veces cirugías innecesarias a tuberculomas o pruebas terapéuticas antituberculosas a procesos neoformativos cerebrales intraaxiales ocasionando demora en su tratamiento lo que a la larga ocasiona mayor morbi-

mortalidad.

En algunas ocasiones la espectroscopia de los tuberculomas puede mostrar un importante incremento de colina y mostrar curva espectroscópica similar a un proceso neoformativo cerebral intraaxial, esto es atribuido a proliferación macrofágica o a ruptura de las membranas celulares y viceversa algunos procesos neoformativos cerebrales intraaxiales podrían tener una curva prominente de lípidos y simular un proceso tuberculoso, esa elevación de lípidos sería atribuido a necrosis intratumoral o disrupción de la vaina de mielina. Los resultados espectroscópicos obtenidos pueden ser complementados con estudios como la difusión y perfusión cerebral aumentando la precisión diagnóstica de tuberculomas y tumores cerebrales intraaxiales.

Una restricción de la difusión (hiperintensidad) permitirá diferenciar un tumor necrótico (hipointenso en difusión) de un absceso (hiperintenso en difusión) sea tuberculoso o piógeno. Esto debido a que en los tumores necróticos el contenido necrótico es menos denso y más fluido que en el absceso y permite una mayor movilidad de las moléculas de agua.

La perfusión cerebral con administración dinámica de contraste ofrece información hemodinámica cerebral que complementa la información anatómica del estudio convencional de resonancia magnética.

La mayoría de procesos neoformativos intraaxiales son hiperperfundidos y los tuberculomas hipoperfundidos.

Por lo anterior expuesto recomendamos el uso conjunto de la resonancia magnética convencional con estudios avanzados como espectroscopia, difusión y perfusión en el diagnóstico diferencial entre tuberculomas y procesos neoformativos cerebrales intraaxiales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corti, Marcelo, Villafane María, Palmieri Omar, Yampolsky Claudio, Millet Germán aporte de las neuroimágenes al diagnóstico del compromiso de sistema nervioso central en la enfermedad de HIV/sida. RAR Volumen 71 Número 1. 2007.
2. G. J. Arismendi-Morillo, M.C. Fernández-Abreu, D.P. Cardozo-sosa, J.J. Cardozo. Publicación Oficial de Sociedad Catalana de Neurología. Revista de Neurología. Resonancia magnética con espectroscopia, perfusión y difusión cerebral en el diagnóstico de los tumores cerebrales. Ed. Viguera 2006; Vol. 42 N° 12: 735-742.
3. L.G. González Bonet, Revista de Neurología, ISSN 0210-0010, Vol. 47 N° 6, 2008: 310-313.
4. Lara A. Brandao MR Spectroscopy of the Brain Ed. Lippincott Williams & Wilkins English language edition, 2004 Philadelphia, PA 19106 USA: 1-15.
5. Martinot del Pozo Carlos, Martinot Luyo Carlos. Espectroscopia Resonancia Magnética. Revista Peruana de Neurología Vol. 7, N°3, 2001:1-10.
6. N. Fayed Miguel, H- Morales Ramos, P.J. Modrego-Pardo Publicación Oficial de Sociedad Catalana de Neurología. Revista de Neurología. Lesiones ocupantes de espacio no neoplásicas que simulan tumores del sistema nervioso central. Ed. Viguera 2004; Vol. 38 N° 5: 427-430.
7. Varela Pinedo, Luis, Hurtado Garcés, Félix, Iglesias Quilca, David, Revista Médica Herediana. Caso Clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Rev. MedHered Lima abr/jun. 2004 v. 15 N° 2: 1-6.

Enviado : 15 de septiembre 2010

Aceptado : 25 de septiembre 2010

Correspondencia a: Carlos Martinot L.MD. CEREMA Calle Velásquez 109 San San Borja Lima. Perú. Telf 01-2250030 Fax 01-224-2382.

Coordinaciones: Lic Pamela Cossar, correo electroni: pamelacossar@cerema.com.pe