

ESPECTROSCOPIA. APLICACIONES EN RM CEREBRAL.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: **María Cristina Hernández Rodríguez**, Miguel Gonzalo Domínguez, Juan Antonio Juanes Mendez, Ignacio Martín García, Cecilia Santos Montón, José Marín Balbín

Objetivos Docentes

Los objetivos docentes que se plantean con esta presentación son los siguientes:

1. - Realizar un breve repaso histórico de la espectroscopia convencional y mediante RM (ERM)
2. - Repasar las bases físicas de la espectroscopia
3. - Exponer las diferentes técnicas de adquisición de información en la ERM
4. - Describir los principales metabolitos objeto de estudio de la ERM
5. - Revisar las aplicaciones de la ERM a través de la exposición de diversos casos clínicos
6. - Ampliar el conocimiento de esta técnica de uso limitado en la práctica diaria

Revisión del tema

HISTORIA

La espectroscopia se define como el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia, mediante choque elástico (rayos X, difracción de electrones y neutrones), inelástico (espectroscopia Raman) ó a través de la absorción/emisión resonante de fotones. Se relaciona en la mayoría de los casos con esta tercera interacción, basándose el análisis espectral en dicha absorción o emisión de radiación electromagnética a ciertas longitudes de onda, y su relación con niveles de energía implicados en una transición cuántica. Estudia en qué frecuencia o longitud de onda una sustancia puede absorber o emitir energía en forma de un cuanto de luz (fotón).

La energía de un fotón de una onda electromagnética o su correspondiente frecuencia, equivale a la diferencia de energía entre dos estados cuánticos de la sustancia estudiada y viene dada por la fórmula:

$$\Delta E = h \cdot \nu$$

donde ΔE es la diferencia de energía, h es la constante de Planck y ν es la frecuencia del haz de luz u onda electromagnética asociada a ese cuanto de luz .

Por medio de un espectrofotómetro se mide el espectro de la luz (intensidad de la luz absorbida, reflejada o emitida en función de la frecuencia o de la longitud de onda). Los espectros se diferencian considerablemente de elemento a elemento, por tanto la espectroscopia permite identificar átomos o

moléculas por medio de sus espectros.

Además de la luz visible, la espectroscopia abarca hoy en día una gran parte del espectro electromagnético, desde los infrarrojos hasta los rayos gamma. Se ha empleado por tanto en varias disciplinas científicas, como la Física, Astronomía, Química y Biología, entre otros.

Las aplicaciones biológicas y médicas fueron desarrolladas a principios de los '70 con la introducción de la imagen por RM y la espectroscopia por RM en el tejido biológico. Su aplicación in vivo fue una realidad ya a principios de los años '80 con la introducción de imanes de cuerpo entero con suficiente potencia de campo magnético y homogeneidad.

Los estudios se centraron en el núcleo del fósforo (P^{31}), el más reproducible en ese momento, desarrollando métodos específicos para la localización espacial del mismo en estudios de espectroscopia mediante RM con aplicaciones en patología neurológica, como el ictus o los tumores cerebrales. El problema que se planteó con este elemento era la baja sensibilidad debido a la escasa concentración del mismo en el organismo.

Esto cambió radicalmente con la realización de estudios espectroscópicos dirigidos a la valoración de otros elementos químicos, en concreto el hidrógeno, H^1 , material muy abundante en el agua y por tanto en el organismo, que posibilita una mayor relación señal / ruido (SNR). Además de esta mayor concentración, la mayor sensibilidad de este protón se debe también a otros factores, como una mayor constante giromagnética y unos tiempos de relajación más favorables.

Por otro lado se trata del mismo núcleo empleado en la RM convencional y permite un registro espectroscópico en la mayoría de quipos de 1,5 T sin necesidad de un hardware de escáner adicional o modificaciones. Aunque varios órgano-sistemas han sido valorados mediante esta técnica (como la mama o la próstata), la mayoría de las exploraciones se encuentran dirigidas al cerebro debido a la ausencia de señal de lípidos libres que interfieran con la señal del agua rica en H^1 , la relativa facilidad de *shimming* y la escasa presencia de artefactos de movimiento en esta región.

En la actualidad la posibilidad de obtener espectros con suficiente sensibilidad y resolución mediante equipos convencionales de 1,5 T utilizados en las exploraciones de IRM junto con la posibilidad que ofrece la espectroscopia de estudiar procesos metabólicos "in vivo" sin interferir en ellos hace de esta técnica una herramienta de trabajo cada vez más utilizada en el campo de la clínica.

En casi todos los espectrómetros actuales, la muestra objeto de estudio se somete a pulsos periódicos de radiofrecuencia (RF) directamente perpendiculares al campo magnético externo y la señal es convertida, mediante la FT en un espectro de dominio de frecuencias. Así la FT aplicada a RM proporciona mayor sensibilidad comparado con las técnicas previas y permite la aplicación de una extensa variedad de métodos de pulso en RM, incluyendo técnicas multidimensionales.

BASES FÍSICAS

La imagen por resonancia magnética (IRM) y la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) son dos formas distintas de presentar la información obtenida mediante el fenómeno de resonancia. La principal diferencia es que la frecuencia en una exploración de imagen codifica el espacio, mientras que en un estudio de espectroscopia la frecuencia codifica al grupo químico que origina la señal.

Al igual que la obtención de imágenes por RM, se basa en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando se someten a un *campo magnético* (CM) y liberar el exceso energético mediante un proceso de relajación produciendo una señal. El exceso energético es liberado mediante un proceso de relajación nuclear, la frecuencia de resonancia del mismo es la denominada *frecuencia de precesión* (f_p), que es directamente proporcional al *campo magnético efectivo* (B) que percibe el núcleo.

Según la Ley de Larmor

$$fp = \gamma B$$

donde γ es la *constante giromagnética* que depende del núcleo en cuestión.

B viene determinado por el campo magnético externo (BEXT), determinado por el campo magnético producido por el imán (B0) y gradientes del equipo de resonancia (BGR), y por un campo magnético interno inducido por las cargas moleculares (BBIOQ).

Este último se opone al campo externo a través de una constante determinada para cada elemento que se denomina *constante de apantallamiento* (δ), la cual se debe, más que al núcleo de estudio en cuestión, a la “nube electrónica” que rodea dicho núcleo (Gili J, Alonso J, 2000) y que se relaciona a su vez con una determinada molécula.

Por tanto los átomos de las moléculas asocian un campo magnético que generalmente se opone a BEXT (la “nube” de electrones “apantalla” a BEXT) y que es proporcional a éste. Así el *desplazamiento químico* es una propiedad que depende de ζ . En función de las características de dicha “nube de electrones”, cada núcleo resonará a diferentes frecuencias, pues percibirá un campo magnético menor que B0 (FIG 1).

El valor del ζ de cada átomo dentro de una molécula es constante. La unidad de medida es el hercio (Hz) y depende de B0. La expresión de partes por millón (ppm) resulta de dividir ζ / B_0 .

En la gráfica de espectroscopia, el cero es arbitrario, corresponde a la señal del tetrametilsilano (TMS), compuesto de referencia a partir del cual se tabula la posición de los demás. La escala del desplazamiento químico permite establecer una relación entre posición y radical que posibilita la identificación de los distintos compuestos presentes en una muestra analizada independientemente del campo magnético en el que se ha obtenido el espectro. Cada metabolito presenta una frecuencia desplazada a valores más o menos altos en el eje x de la curva espectral expresado en ppm.

El área bajo la señal es proporcional a la concentración de núcleos.

En resumen, cada átomo devuelve la energía con que ha sido excitado a una frecuencia determinada (fp) que no depende sólo del átomo estudiado, sino también del compuesto en que se encuentra tal átomo. En base a este fenómeno, la ERM 1 H es capaz de identificar los diferentes compuestos químicos según la frecuencia a la que precesan.

Los principales metabolitos de interés clínico detectados en ^1H -ERM son:

- Residuos N- acetilados como el N-acetil aspartato (NAA) que disminuye en caso de daño o pérdida neuronal.
- Colina (Cho), cuyo incremento refleja proliferación celular; la creatina (Cr), utilizada como referencia para cocientes metabólicos (ej: NAA/Cr), se relaciona con reserva de fosfatos de alta energía y aumenta en estados de hipometabolismo y viceversa.
- Lactato (Lac), que aumenta en estados hipóxicos o anóxicos; mioinositol (mI), relacionado con la transducción de señales y precursor del ácido glucurónico, su elevación se asocia a gliosis y astrocitosis reactiva.
- Complejo Glutamato-glutamina-GABA-Aspartato (Glx), metabolitos que resuenan juntos, se comportan como neurotransmisores y pueden verse alterados en patologías metabólicas. El glutamato es el aminoácido más abundante en el encéfalo del ser humano.
- Alanina (Ala), asociada de manera característica con los meningiomas.
- Lípidos (Lipx), cuya presencia es anormal y otros, como acetato, succinato, etc. que se relacionan con enfermedades infecciosas.
- Taurina, scilloinositol, glucosa.

(FIG 2)

TÉCNICA

En nuestro hospital el estudio de ERM incluye secuencia localizadora, secuencia de espectroscopia univoxel con tiempo de eco (TE) corto, secuencia de espectroscopia univoxel con TE largo y secuencia de espectroscopia multivoxel (2DSI).

Sus parámetros se especifican a continuación:

- Secuencia localizadora FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) EPI. Angul (gra):90; ECO: 1/1; TE (ms): 120.; TI (ms):2000; TR (ms):9000; espesor (mm):5; espacio:0.0; diámetro de reconstrucción:24 x 24; matriz: 128 x 160; NEX:2.00.
- Secuencia de espectroscopia univoxel (TE 35 ms). Angul (gra):90; Eco: 1/1; TE (ms): 35; TR (ms):1500; espesor (mm):20.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 1 x 1; NEX:8.00.
- Secuencia de espectroscopia univoxel (TE 144 ms). Angul (gra):90; Eco: 1/1; TE (ms): 144; TR (ms):1500; espesor (mm):20.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 1 x 1; NEX: 8.00.
- Secuencia de espectroscopia multivoxel (2DSI) PRESS (*Point Resolved Spectroscopy*) 144. Angul (gra):90; Eco: 1/1; TE (ms): 144; TR (ms):1000; espesor (mm):10.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 18 x 18; NEX: 1.00.

Para obtener información de metabolitos *in vivo* mediante ERM, existen dos métodos de adquisición de la información, las técnicas *univoxel* (*single voxel*) y las técnicas *multivoxel*.

En las primeras, *single voxel*, se utilizan pulsos específicos de excitación con el fin de localizar un volumen relativamente pequeño, empleando gradientes durante el pulso de radiofrecuencia (FIG 3, FIG 4). El parámetro que más influencia posee en estas técnicas es el TE, puesto que en función de su valor, corto (<50 ms) o largo (>130 ms) se detectarán metabolitos determinados en los extremos de la gráfica. Así el *mioinositol* aparecerá con valores de TE cortos localizado a la izquierda de la gráfica; por el contrario los lípidos y el lactato serán registrados con tiempos largos a la derecha de la gráfica. La relación señal/ruido es alta con TE corto.

El TE largo posibilita la anulación de la grasa subcutánea evitando interferencias pero la relación señal/ruido es menor. Por otra parte en las técnicas univoxel se emplean tres pulsos ortogonales entre sí, resultando el eco en el punto del espacio donde convergen.

Generalmente se usan dos secuencias, STEAM (*STimulated Echo Acquisition Mode*) y PRESS (*Point Resolved Spectroscopy*). En las secuencias STEAM los tres pulsos de RF utilizados son de 90°, mientras que en las secuencias PRESS el primer pulso es de 90° que se sigue de dos pulsos consecutivos de reenfoque de 180°. Ambas pueden emplearse con TE corto o largo. En nuestro Centro se emplea la secuencia PRESS, que define peor el vóxel objeto de estudio pero en cambio produce mejor relación señal/ruido que ésta.

Es fundamental, además, conseguir un campo magnético homogéneo a través de la supresión del agua y de la grasa, a través de técnicas como el *Shimming*. La supresión del agua resulta imprescindible dado que su concentración supera en gran medida la de los metabolitos de interés (hasta 10000 veces superior) pudiendo ocultarlos. Con este propósito se utilizan métodos como CHESS (*Chemical Shift Selective*) o a través de un pulso de inversión-recuperación (IR) como en el caso de nuestro trabajo.

En cuanto a las técnicas *multivoxel* o imagen espectroscópica como tal (MRSI, *Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging*), permiten obtener información de un volumen, representado como matriz o cuadrícula de muchos voxels, voxels individuales o mapa de metabolitos, con un rango de intensidades acorde con la cantidad de los mismos.

La adquisición se efectúa mediante un híbrido tridimensional (3D) de otros dos bidimensional *Chemical Shift Imaging* (2D CSI) y unidimensional *Hadamard Spectroscopic Imaging* (1D HSI) (FIG 5, FIG 6). La técnica de multivóxel 2D obtiene múltiples espectros de un volumen tisular grande a través de una única adquisición, los cuales conforman una matriz que refleja la distribución de un determinado metabolito en una escala de color que se superpone a la imagen estructural. De este modo se pueden estudiar en una misma sesión características metabólicas de uno (entre 1 y 8 cm³) o múltiples voxels (FIG 7, FIG 8).

Esto hace pensar que sería la técnica de elección en cualquier situación, pero no es así puesto que cuanto mayor es el área a estudiar más difícil es obtener un registro de calidad en cuanto a relación señal/ruido, homogeneidad de campo (existiendo además “contaminación” desde voxels vecinos) y, por tanto, a definición de picos se refiere. En segundo lugar, el tiempo de adquisición es mayor. En tercer lugar, el método de localización que utilizan estas secuencias es menos preciso que en secuencias univoxel, que supone también pérdida de señal. Por último, el procesamiento de los registros es más largo y está menos automatizado.

De este modo, en la práctica, cuando la región a estudiar está claramente definida, la técnica univoxel será la de elección por su mayor calidad y velocidad en cuanto a obtención y procesado. En cambio, cuando se pretenda valorar distintas regiones al mismo tiempo o el área de estudio no esté claramente definida (p. ej. seguimiento de tumores cerebrales post-tratamiento, guía para biopsia estereotáxica por ERM, etc) será más útil emplear secuencias multivoxel dada su mayor capacidad para la valoración espacial.

En las secuencias univoxel la muestra es colocada en el área de interés, pudiendo obtener una única gráfica con tiempo de eco corto (35 ms), largo (144 ms) o ambos, según los metabolitos que nos interese valorar.

En las secuencias multivoxel se selecciona un amplio área de estudio, generalmente abarcando tanto la zona a estudio como su región equivalente en el hemisferio contralateral, incluyendo múltiples muestras y por tanto obteniendo múltiples gráficas de espectroscopia, para lo que la información requiere ser procesada en la consola de trabajo, siendo necesario asociar la imagen global resultante con la secuencia localizadora con el fin de obtener múltiples curvas espectroscópicas que permitan comparar áreas sanas y patológicas o bien diferentes zonas dentro de una misma estructura anatómica o área afecta, logrando establecer valoraciones individuales y estudios comparativos así como una mejor determinación de ratios.

ANÁLISIS METABÓLICO

La concentración regional de los metabolitos varía a lo largo del parénquima, detectando diferencias entre cerebelo, cerebro, tronco del encefalo y estructuras grises profundas y por supuesto entre la sustancia gris y la sustancia blanca.

Existen incluso diferencias entre distintos individuos, por lo que en muchas ocasiones lo ideal es comparar el espectro del voxel de interés con otro de similar localización en parénquima normal. También conviene destacar que la concentración de metabolitos cambia a lo largo del proceso de envejecimiento normal del cerebro, siendo más abundante la cantidad de mioinositol en los primeros años de vida, la colina en la edad adulta y el NAA en la tercera edad.

Mioinositol (mI)

En la gráfica de dominio de frecuencias produce su señal predominante a 3.56 ppm, muy a la derecha de la gráfica, por lo que se identifica en secuencias con TE corto (35ms).

Se identifican también altos niveles de mI en los recién nacidos.

Se localiza fundamentalmente en la glía.

Se trata de azúcar por lo que funciona como metabolito de reserva y crecimiento celular (almacenamiento de glucosa), además de poseer características de osmorregulador, detoxificante y

“mensajero”.

Disminuye en patología tumoral (tumores de alto grado) y en la encefalopatía hepática y aumenta en la enfermedad de Alzheimer, en el complejo demencia-SIDA (CDS) y en otras enfermedades neurodegenerativas y/o daño cerebral, así como en situaciones de hiperosmolaridad.

Glicina (Gly)

Origina una señal en 3,55 ppm que se superpone a la señal del mioinositol, por lo que conviene valorar en secuencias con TE largo para diferenciarlo del anterior.

Es un metabolito inhibidor y antioxidante, que presenta niveles elevados en tumores (glioblastoma multiforme) e hiperglicinemia.

Colina (Cho)

Emite su frecuencia de resonancia a 3.02 ppm (FIG 9).

Está implicada en la síntesis y destrucción de membranas celulares, por lo que se ve incrementada en estados de hiper celularidad (neoplasias primarias y secundarias) y en patologías que cursan con alteraciones en recambio de membrana (esclerosis múltiple, leucodistrofías). También aumenta en el cerebro en desarrollo.

Se encuentra disminuida en los eventos vasculares, la demencia y la enfermedad hepática

Creatina (Cr)

Supone el pico más importante en la espectroscopia, localizando su señal predominante a 3.03 ppm.

Al tratarse de un metabolito muy estable, se utiliza como referencia para establecer ratios o relaciones con el resto de los compuestos, fundamentalmente con la colina y con los residuos N- acetilados.

Actúa como marcador de sistemas “energía-dependientes”, ya que la fosfocreatina supone una reserva de adenosin-trifosfato (ATP), presente en cerebro, músculo, sangre, riñón e hígado.

Se encuentra a una concentración un 20% mayor en la sustancia gris que en la sustancia blanca, y se observan incrementos de sus niveles en ancianos, traumatismos craneoencefálicos (TCE) y estados hiperosmolares.

Debido a su estabilidad su concentración disminuye únicamente si existe gran destrucción tisular, como en las neoplasias con presencia de necrosis extensa, isquemia en accidentes cerebrovasculares (ACV) y en otros estados de hipoxia.

Glutamato –glutamina-GABA-Aspartato (Glx)

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC como se ha descrito en apartados previos, por lo que juega un papel fundamental en las vías de conexión de los núcleos basales en el caso concreto de este trabajo.

La glutamina es un precursor del glutamato. Ambos, glutamina glutamato, se consideran un complejo (Glx, complejo Glutamato, glutamina, GABA, aspartato) desde el punto de vista de señal en la espectroscopia, originando una serie de señales en las regiones 2,2-2,4 ppm y 3,6-3,8 ppm que se valoran mejor en TE corto, siendo dificultosa su individualización en equipos de RM con campo magnético de 1,5 T.

Diversos estudios sugieren que se considere a la glutamina- glutamato como marcador glial. Se localiza en los astrocitos. Un exceso de concentración de estos metabolitos supondría toxicidad y muerte neuronal dado su carácter excitador.

Aumentan en estados de isquemia cerebral, en la encefalopatía hepática y en el Síndrome de Rett. La presencia de incremento del complejo Glx también es un hallazgo en los meningiomas.

Residuos N-acetilados: N-acetil aspartato (NAA)

Es un aminoácido libre sintetizado en la mitocondrias neuronales (a través de la enzima N-acetil-L-aspartato-transferasa). Corresponde al pico más prominente en la espectroscopia (2.02 ppm) (FIG 10).

Supone la mayor concentración de cualquier molécula hidrosoluble.

Posee un metabolismo muy activo, con un recambio del 100% en aproximadamente 16 horas, lo que hace que se trate de un compuesto indispensable en el SNC, comportándose como un marcador de densidad y viabilidad neuronal.

Actúa como reserva de aspartato, precursor de otros elementos, mensajero y osmorregulador.

Su disminución implica daño neuronal, con una reducción de sus niveles en la mayoría de los casos inespecífica (isquemia, esclerosis múltiple, neoplasias, absceso, encefalitis...) siendo reversible en casos de hipoxia y en el SIDA y permanente en enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Pick, neurogliosis, etc).

Alanina (Ala)

Aminoácido con señal predominante a 1.47 ppm en la curva espectral. Se aprecia en secuencias con TE largo dada su localización en la gráfica.

Su pico se solapa con el del lactato y con el de los lípidos.

Se aprecia aumento de su concentración en algunos meningiomas.

Lactato (Lact)

Su señal predominante se localiza a 1.32 ppm produciendo un docle pico en la gráfica de espectroscopia Dada su localización cercana al extremo izquierdo de la misma, se identifica en secuencias con TE largo (>136 ms) donde se invierte por debajo de la base de la gráfica.

También posee una alta señal a 4.1 ppm, pero no se evalúa dado que generalmente queda suprimida por su cercanía al agua.

En condiciones normales sus niveles son indetectables puesto que se encuentra a una baja concentración en el cerebro adulto normal.

Su presencia indica que la respiración oxidativa normal está alterada y que los carbohidratos están siendo catabolizados por vía anerobia.

Esta situación se da en lesiones altamente celulares y metabólicas que han crecido por encima de lo que su aporte vascular les permite.

Las situaciones de hipoxia condicionan incremento de lactato por activación de la vía anaerobia de degradación de la glucosa.

También se encuentran en lesiones quísticas o necróticas.

Por tanto puede ser detectado en áreas de infarto, hipoxia, déficits nutricionales, patología neoplásica (su concentración se eleva en tumores de alto grado), enfermedad desmielinizante, hidrocefalia y errores congénitos del metabolismo/ enfermedades mitocondriales.

Es característica su identificación en abscesos.

Coincide con un incremento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en presencia de patología.

Lípidos (Lipx)

Originan dos resonancias principales en 0.9 ppm y 1.3 ppm, relativamente anchas, que se deben a los grupos metil y metileno de la cadena de ácidos grasos. Por tanto se visualiza con TE largo. Pueden originar otras señales menores.

Se ha de prestar atención en su evaluación puesto que se superponen al pico del Lactato.

También es importante tener en cuenta posible “contaminación” de su señal en presencia de tejido graso celular subcutáneo o de fenómenos de reemplazamiento graso en médula ósea adyacentes (de ahí la importancia de una adecuada técnica de supresión grasa) dado su componente lipídico.

Se encuentran aumentados en astrocitomas y meningiomas. Su identificación espectroscópica se ha relacionado con la presencia de necrosis y se proponen como criterio de malignidad.

Es fundamental una adecuada valoración y diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral con presencia de necrosis y fenómenos de radionecrosis en el contexto del tratamiento.

En los casos más llamativos de radionecrosis se produce daño en los oligodendrocitos, que conduce a desmielinización, gliosis y necrosis coagulativa.

La espectroscopia se hace en este caso fundamental, aportando información a la imagen morfológica (lesiones con realce, efecto masa y edema perilesional en ambos casos) detectando presencia de picos elevados de lípidos y lactato asociados a ausencia de señal de metabolitos normales (picos de NAA, Cr y sobre todo Cho), lo que sugiere intensa radionecrosis con baja probabilidad de tumor viable. Resulta también interesante en estos casos la correlación con imágenes de perfusión, pudiendo ser necesaria la realización de biopsia.

No obstante pueden existir perfiles metabólicos denominados "de baja agresividad" en los que destaca una discreta elevación de Cho y aumento de lípidos/lactato, con pico de NAA dentro de límites normales.

Taurina, scilloinositol, glucosa.

Estos metabolitos resuenan en el área comprendida entre 3,3 y 3,45 ppm, y su diferenciación resulta dificultosa.

La taurina es un aminoácido implicado en la neurotransmisión, el crecimiento y la regulación de la osmolaridad. Se ha detectado incremento de su concentración en el meduloblastoma.

El scilloinositol es un isómero del inositol. Su señal de resonancia presenta menor intensidad que el isómero más común (mioinositol).

La glucosa es una de las principales fuentes de energía del organismo como ya se sabe; hasta el momento, se le ha encontrado escasa utilidad a su estudio espectroscópico.

APLICACIONES

Se han reconocido tres tipos de aplicaciones de los estudios espectroscópicos mediante RM en el diagnóstico de patología cerebral.

Las APLICACIONES CLASE A son aquellas que han demostrado ser útiles en pacientes individuales. Se trata del estudio de las neoplasias y de los errores congénitos del metabolismo.

Las APLICACIONES CLASE B son aquellas que han demostrado ser ocasionalmente útiles en pacientes individuales. Engloban estados de isquemia/hipoxia y epilepsia.

Por último, las APLICACIONES CLASE C son aquellas útiles principalmente en determinados grupos de pacientes, por lo que se encuentran en investigación. Incluyen el neuro-SIDA e infecciones oportunistas, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson y parkinsonismos, enfermedad de Huntington, ELA), Esclerosis Múltiple, encefalopatía hepática, traumatismo craneoencefálico (TCE) y la enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia, trastorno bipolar, ansiedad, abuso de drogas).

APLICACIONES CLASE A

Neoplasias

En primer lugar los estudios espectroscópicos mediante RM contribuyen a establecer el diagnóstico de patología neoplásica versus no neoplásica (por ejemplo esclerosis múltiple, EM).

Por otro lado orientan al Neurorradiólogo en el diagnóstico diferencial entre tumor primario y metástasis. La pendiente de la Cho o del ratio Cho/NAA ó Cho /Cr es más suave en tumores primarios, en la mayoría de gliomas, dado su carácter más infiltrante entre células normales, existiendo una interfase entre la masa y el parénquima normal, frente a la existencia de una pendiente abrupta en la enfermedad metastásica. De esta forma el ratio Cho/NAA > 1 en el tejido peritumoral orienta a infiltración, glioma.

Los diferentes componentes del tumor (necrosis, áreas de hemorragia, cambios inflamatorios asociados) generan distintos patrones de ERM en una misma neoplasia. En términos generales se detectan incrementos de la concentración de Cho, generalmente mayor a mayor grado tumoral.

La ERM típica en el estudio de las neoplasias muestra en términos generales aumento de Cho, disminución de NAA y pequeños cambios en Cr.

No obstante es importante hacer hincapié en que no hay que basarse únicamente en los valores de este metabolito, puesto que el volumen objeto de estudio puede ser escaso, con baja densidad celular, y por tanto obtener un pico de Cho menor de lo esperado que haga pensar en un tumor de bajo grado, que no lo es.

Así conviene atender al ratio o relación con las células sanas ($\text{Cho/NAA} > 1,3$) o con el metabolito estable por excelencia, la creatina (ratio Cho/Cr).

En las técnicas multivoxel es posible y recomendable comparar con áreas sanas de similar localización a la región en que se sitúa el tumor.

También resulta conveniente correlacionar con otras técnicas especiales como la difusión y perfusión, a través de los nuevos sistemas de procesamiento de imágenes que permiten la integración de todas ellas. Los tumores de alto grado presentan una mayor restricción en secuencia potenciada en difusión y mayor flujo en secuencia de perfusión, lógicamente.

(FIG 11, FIG 12, (Caso 1).

(FIG 13, Caso 2).

En el caso concreto de los meningiomas se han determinado picos de Alanina como metabolito “marcador”.

También dentro de este apartado se encuentra una de las aplicaciones más importantes y útiles de la ERM, la diferenciación de cambios por radionecrosis versus presencia de recidiva tumoral, resulta un diagnóstico diferencial complejo puesto que muchas veces se superponen.

Morfológicamente se puede apreciar en ambos casos una lesión con efecto masa, edema perilesional y realce tras la administración de contraste intravenoso adyacente a lecho quirúrgico.

Teniendo en cuenta la frecuente recidiva en tumores como el glioblastoma multiforme (GBM) y que muchos pacientes han sido tratados con radiación, es necesaria una herramienta adicional a la imager puramente anatómica para esclarecer los hallazgos.

Además no es infrecuente encontrar focos de radionecrosis alejados del foco tumoral primario. Por otro lado es conocido el efecto potenciador de la neurotoxicidad de la radioterapia cuando se asocia con quimioterapia. La lesión microvascular directa de la radiación de alta energía puede ocasionar infarto y necrosis, con gliosis reactiva y posteriormente necrosis coagulativa.

En la ERM el perfil metabólico de la radionecrosis se manifiesta como pérdida o ausencia de señal de metabolitos normales, aumento de la concentración de lípidos / lactato, no presentes en condiciones normales y ligera elevación de Cho o de ratios respecto al cerebro normal.

La presencia de picos elevados de lípidos y lactato asociado a la ausencia de picos de NAA, Cr y sobre todo Cho sugieren radionecrosis con ausencia de tumor viable. No obstante, en ocasiones se detectan perfiles metabólicos "de baja agresividad" en los que se aprecia una discreta elevación de los niveles de Cho y lípidos/lactato con normalidad del pico de NAA.

El aumento de la concentración de Cho en la radionecrosis se debe a la estimulación de las células inflamatorias, pero no es tan elevada como la visible en la recidiva neoplásica, con altos niveles de Cho e ratios ($\text{Cho/NAA} > 1,17$; $\text{Cho/Cr} > 1,11$).

De todas formas, a veces es necesaria una correlación con otras técnicas especiales como la perfusión.

cuyo incremento sugiere progresión mientras que la detección de niveles medios o bajos oriente a radionecrosis.

A pesar de toda esta información en ocasiones no queda más remedio que recurrir a la biopsia para un diagnóstico diferencial definitivo.

Errores congénitos del metabolismo

La segunda aplicación más relevante de los estudios de ERM es su papel en el diagnóstico de leucodistrofias, enfermedades mitocondriales y defectos enzimáticos. Se pueden detectar alteraciones de perfil metabólico con aumento o disminución de determinados metabolitos que orientan hacia una u otra enfermedad.

De este modo, en la enfermedad de Canavan, leucodistrofia por mutación en el gen de la aspartociclase se observa un acúmulo anormal de los niveles de residuos N-acetilados; en la enfermedad de Leigh se puede apreciar un aumento de Lac y Cho con disminución de NAA; en el síndrome de MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke like events) se objetiva reducción o ausencia de NAA y aumento del pico de Lac (FIG 14, caso 3); y aumento de mI, Cho y Lact con disminución de la concentración de NAA en la enfermedad de Alexander. También se pueden detectar alteraciones de los niveles de otros metabolitos específicos, como el incremento de fenilalanina (7.3 ppm) en la fenilcetonuria.

APLICACIONES CLASE B

Isquemia/hipoxia

La ERM no se emplea de modo rutinario en pacientes con enfermedad isquémica, no obstante en función del vaso afectado y del grado de flujo colateral los cambios pueden registrarse inmediatamente después del evento en áreas de parénquima adyacente a la arteria ocluída.

La ERM puede establecer la extensión de la verdadera zona infartada, incluso antes de que se identifiquen alteraciones en las imágenes FLAIR. Se observa descenso de NAA, más evidente en el centro del área isquémica, y aumento de Lac, puesto que en ausencia de oxígeno la glucosa no se metaboliza a través de la vía del ciclo de ácidos tricarboxílicos, por lo que se emplea una vía menos eficiente que da lugar a piruvato y lactato.

En caso de tratarse de patología reversible, se aprecia en sucesivos controles recuperación de patrón de perfil metabólico normal.

La Cr se suele mantener estable. La Cho se ve incrementada en caso de presencia de gliosis y disminuída si existe necrosis y/ó edema. La concentración de lípidos se encuentra incrementada en casos de infarto subagudo y crónico, secundario a alteración de la membrana celular.

Suele existir una correlación entre la difusión, la perfusión y la espectroscopia.

En el síndrome de “casi-ahogamiento” la espectroscopia es útil para aportar información pronóstica puesto que si el ratio NAA/Cr está dentro de límites normales o mínimamente reducido supone un buen pronóstico.

En el caso de hipoxia / isquemia en neonatos añade información a la secuencia de difusión, que es la de elección en estos casos, pudiendo detectar en las gráficas espectroscópicas disminución NAA y aumento Lac. El pronóstico es pobre si persisten niveles de Lac elevados a pesar de existir una recuperación evidente en estudios de perfusión.

Epilepsia

Debido al aumento de la demanda de oxígeno y nutrientes durante una crisis epiléptica, la espectroscopia mediante RM puede poner de manifiesto un incremento de los niveles de Lac (incluso visibles en períodos interictales), disminución de NAA, aumento de la concentración de Cho y de Glx y reducción de GABA.

En la epilepsia resulta muy útil realizar secuencias multivoxel con el fin de recoger información de un gran volumen que abarque ambos hemisferios y poder establecer así estudios comparativos entre la posible zona afectada y la región equivalente en el hemisferio contralateral.

En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se aprecia afectación de la región medial temporal de modo bilateral. La ERM se emplea principalmente para la valoración quirúrgica, puesto que en la ELT se revierte patrón metabólico anómalo en el hemisferio sano una vez llevada a cabo la resección. El uso de la ERM es cuestionable en la displasia cortical.

Aplicaciones Clase C

Neuro-SIDA e infecciones oportunistas

La afectación cerebral por VIH se manifiesta de dos modos, como infecciones oportunistas y linfoma por inmunodeficiencia y complejo demencia sida por encefalitis por el virus.

Se han detectado en los estudios espectroscópicos niveles reducidos de NAA, que generalmente son precedidos de elevación de Cho, mI (debido al proceso inflamatorio previo a la pérdida neuronal) y a veces Cr, en estadios iniciales.

Pueden ser necesarias otras técnicas como la difusión o estudios de SPECT/ PET.

En términos generales en la patología infecciosa se detecta elevación de Cho y disminución o ausencia de NAA y aparecen metabolitos que en condiciones normales se encuentran a muy baja concentración en el SNC. como el Lac.

(FIG 15, Caso 4).

Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades degenerativas condicionan daño cerebral con pérdida neuronal y gliosis. Existen diversos tipos y localizaciones, si bien en términos generales condicionan reducción de los niveles de NAA (más significativa a mayor tiempo de evolución) y aumento de Cho y mI. La ERM juega un papel relevante sobre todo en la monitorización de los diversos tratamientos.

(FIG 16, Caso 5)

Enfermedad de Alzheimer (EA)

Se trata de la enfermedad neurodegenerativa más frecuente. En estadios iniciales la espectroscopia permite identificar descenso de los niveles de NAA y aumento de Cho y mI, este último empleado como marcador específico.

Enfermedad de Parkinson (EP) y parkinsonismos

En la enfermedad de Parkinson se pueden detectar cambios en el seno de la sustancia negra, a pesar de ser un sustrato de escaso volumen lo que limita la valoración mediante esta técnica como ya se indicaba anteriormente, observando disminución del ratio NAA/Cho.

Corea de Huntington (EH)

Se debe a la expansión anómala de un triplete citosina-adenosina-guanina (CAG) en un gen (HTT) localizado en el cromosoma 4 (locus 4p16.39) el cual codifica la proteína *huntingtina* (HTT). Dichas repeticiones CAG se transcriben como residuos de glutamina que alteran las propiedades estructurales y bioquímicas de esta proteína.

Mediante ERM es posible determinar reducción de la concentración de NAA por lesión neuronal y aumento de los niveles de Cho tanto en los núcleos de la base como en el córtex. Si bien existen mayores niveles de Gln/Glu, también se produce disminución de GABA por lo que la concentración de Glx quedaría “compensada” (caso 8). Se puede detectar además aumento de Lac en determinadas regiones.

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Caracterizada por la degeneración de motoneuronas, apreciando la reducción de los niveles de NAA cortical.

En el caso de tratarse de lesiones crónicas se aprecia normalización de los niveles de estos metabolitos, salvo el NAA, cuyo descenso se puede observar incluso en el parénquima adyacente. Si existen

fenómenos de gliosis asociada se puede identificar elevación de Cho. En pacientes susceptibles a tratamiento puede resultar útil también la valoración de la concentración de NAA con el fin de evaluar la respuesta al mismo.

En las placas agudas se observa disminución de cociente NAA/Cr, en función de la severidad del cuadro y de la evolución, resultando incluso más fiable que RM morfológica. La destrucción de membranas celulares condiciona aumento de Cho, mI, Lac y lípidos. El incremento de los niveles de Gly se ha empleado como marcador en la EM.

Esclerosis múltiple (EM)

Se trata de la enfermedad desmielinizante más frecuente. La ERM es capaz de localizar zonas de afectación previo a alteración morfológica, en relación con desmielinización y lesión axonal microscópica.

Si bien la afectación de la sustancia gris es mucho menos frecuente que la afectación de la sustancia blanca en esta enfermedad, puede estar presente, tanto en sustancia gris cortical como profunda incluyendo por tanto núcleos de la base. Probablemente se deba a la presencia de depósitos de hierro asociados a neurodegeneración. Aparecen asimismo como lesiones hiperintensas en secuencias potenciadas en T2.

En las placas agudas se observa disminución de cociente NAA/Cr, en función de la severidad del cuadro y de la evolución, resultando incluso más fiable que RM morfológica. La destrucción de membranas celulares condiciona aumento de Cho, mI, Lac y lípidos. El incremento de los niveles de Gly se ha empleado como marcador en la EM.

En el caso de tratarse de lesiones crónicas se aprecia normalización de los niveles de estos metabolitos, salvo el NAA, cuyo descenso se puede observar incluso en el parénquima adyacente. Si existen fenómenos de gliosis asociada se puede identificar elevación de Cho. En pacientes susceptibles a tratamiento puede resultar útil también la valoración de la concentración de NAA con el fin de evaluar la respuesta al mismo.

Encefalopatía hepática

La ERM útil sobre todo en la encefalopatía hepática subclínica, siendo posible registrar niveles reducidos de Cho y mI y aumento del complejo Glx, más evidentes a mayor severidad.

También se ha empleado en la valoración de la respuesta al tratamiento de la hepatopatía.

Traumatismo craneoencefálico (TCE)

La espectroscopia no se realiza de forma rutinaria en pacientes con TCE, si bien puede reflejar el grado

de afectación neuronal (p ej. en casos de daño axonal difuso) con el fin de orientar un pronóstico principalmente en áreas de aspecto normal en estudios convencionales.

Ha resultado útil la valoración del cociente NAA/Cr y la cuantificación de descenso NAA global; se han observado casos de pacientes con mayores niveles de Cho en sustancia gris que han presentado peor pronóstico (debido a cambios inflamatorios activos).

El Lac supone un marcador pronóstico en traumatismos cerrados pediátricos.

Patología Psiquiátrica

La ERM en estas enfermedades se basa lógicamente en la detección de los niveles de los diferentes neurotransmisores implicados (Glutamato, Glutamina, GABA, etc). También puede evaluar los niveles de psicotrópicos (ej Litio) y drogas.

- Esquizofrenia: aumento de Glx, Cho y Cr. Aumento de NAA en pacientes bajo tratamiento.
- Trastornos del ánimo: aumento / disminución Cho en la depresión mayor; marcada reducción de GABA y disminución de glutamato en cíngulo anterior. Disminución de NAA/Cr en sujetos bipolares, aumento NAA en pacientes bajo tratamiento con Litio y aumento de GABA en pacientes con depresión en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Ansiedad: disminución de NAA en córtex frontal e hipocampo, presencia de lactato.
- Crisis de pánico: reducción de GABA, asimetría de Cr en lóbulos frontales.
- Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC): aumento de Cho en tálamo.
- Autismo: disminución NAA y Glx.
- Estrés posttraumático: reducción de NAA.
- Abuso de drogas: disminución de NAA. Puede revertir tras la desintoxicación.

Imágenes en esta sección:

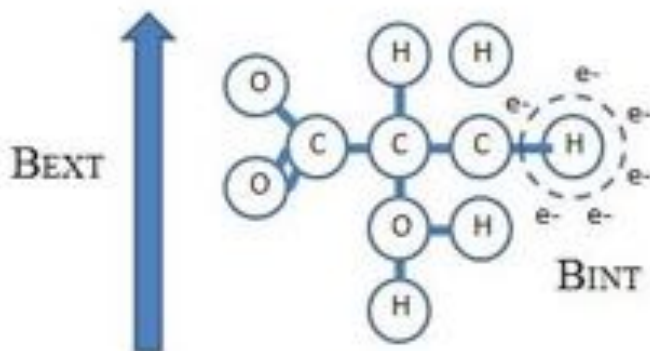


Fig. 1: FIG 1. Campo interno (B INT) que se opone al campo magnético externo (B EXT) a través de una “nube de electrones” (que equivale a la constante de apantallamiento) que se relaciona con una molécula específica.

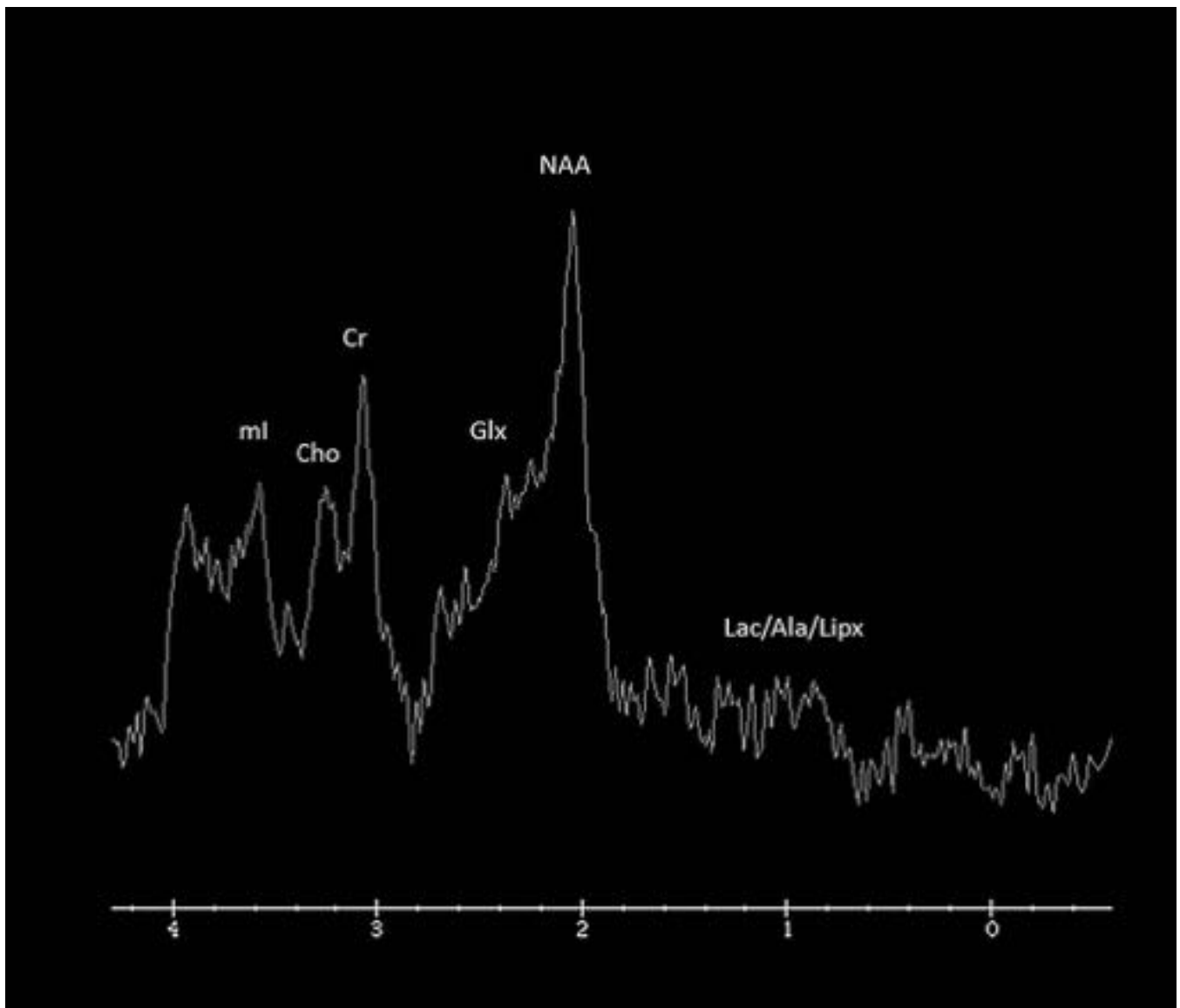


Fig. 2: FIG 2. Registro espectroscópico normal, observando concentraciones habituales de los metabolitos de interés médico y su posición en la gráfica.

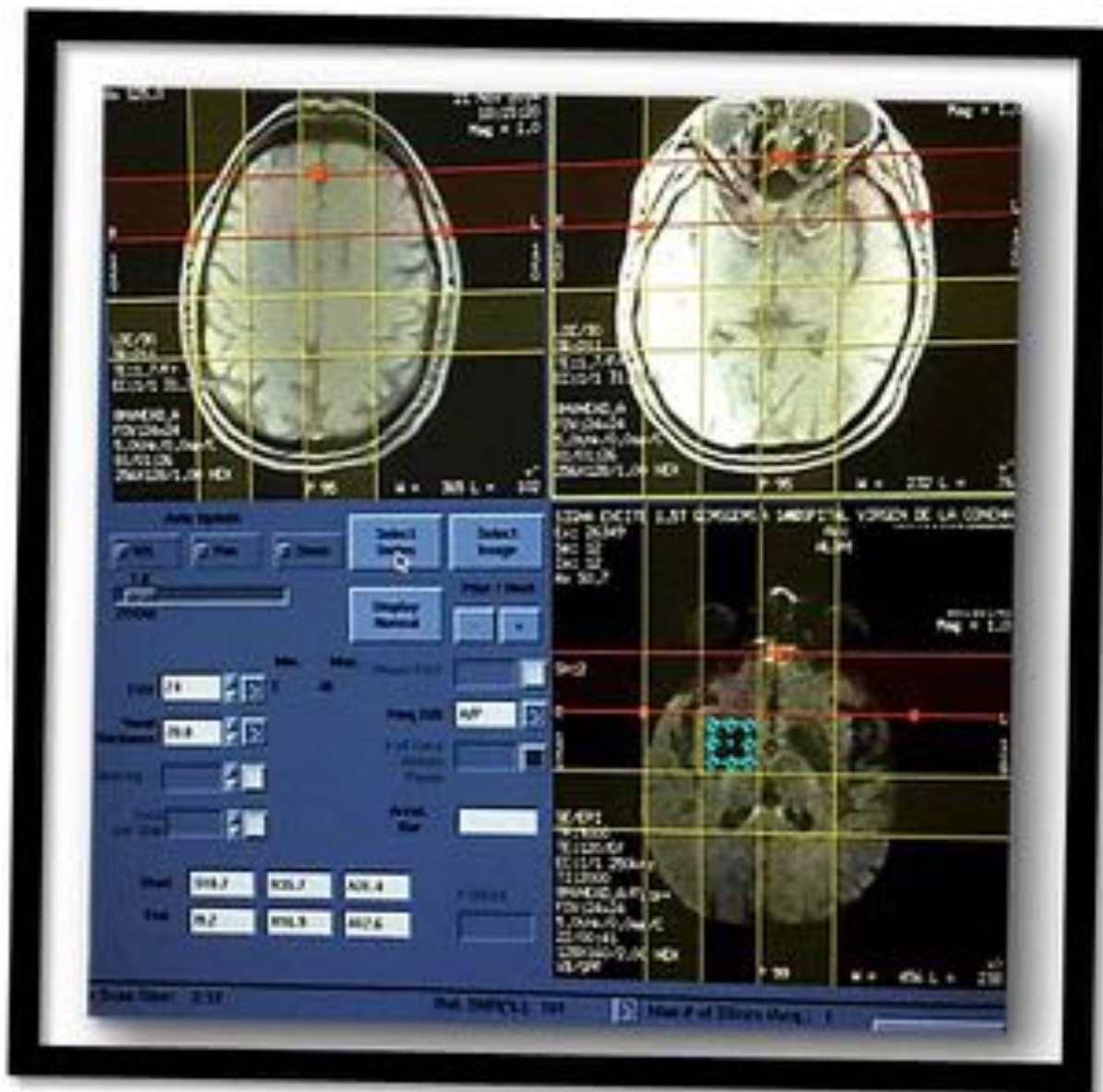


Fig. 3: FIG 3. Captura de pantalla de la programación de las secuencias univoxel.

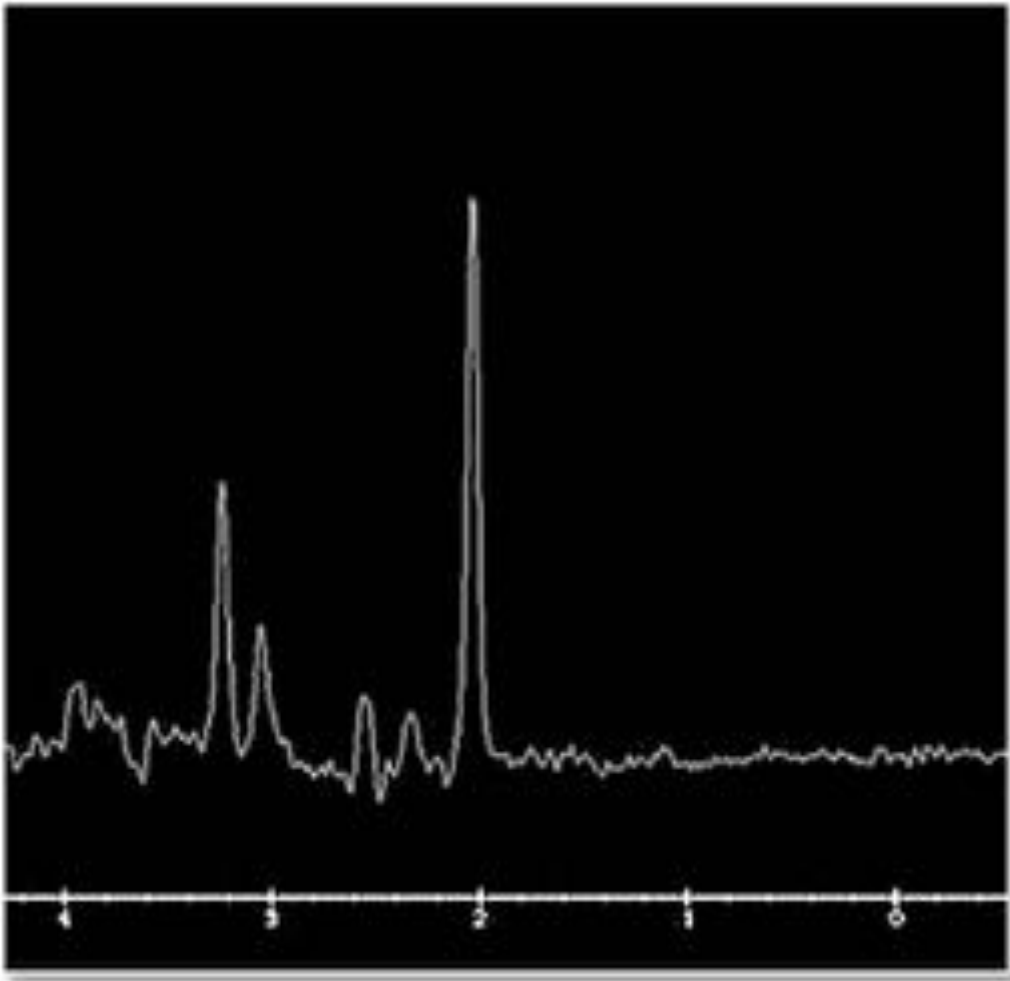


Fig. 4: FIG 4. Gráfica resultante (TE 35 ms)



Fig. 5: FIG 5. Captura de pantalla de la programación de las secuencias multivoxel

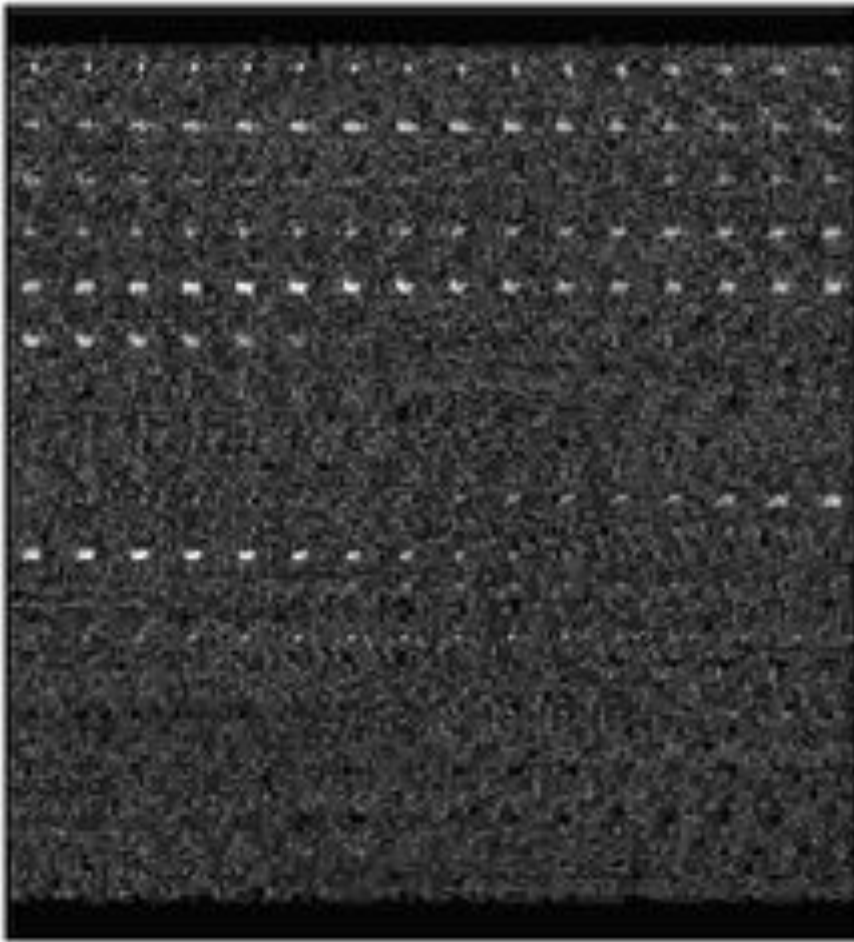


Fig. 6: FIG 6. Imagen resultante en equipo de RM tras la realización de secuencia multivoxel cuyo postprocesado en consola de trabajo permitirá estudiar múltiples curvas de espectroscopia

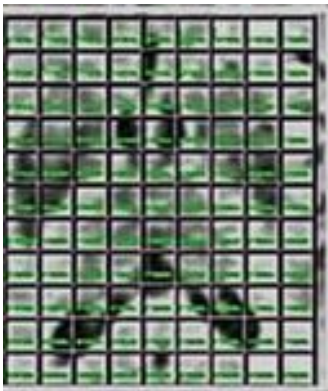


Fig. 7: FIG 7. Obtención de múltiples curvas de espectroscopia superpuestas a volumen estudiado

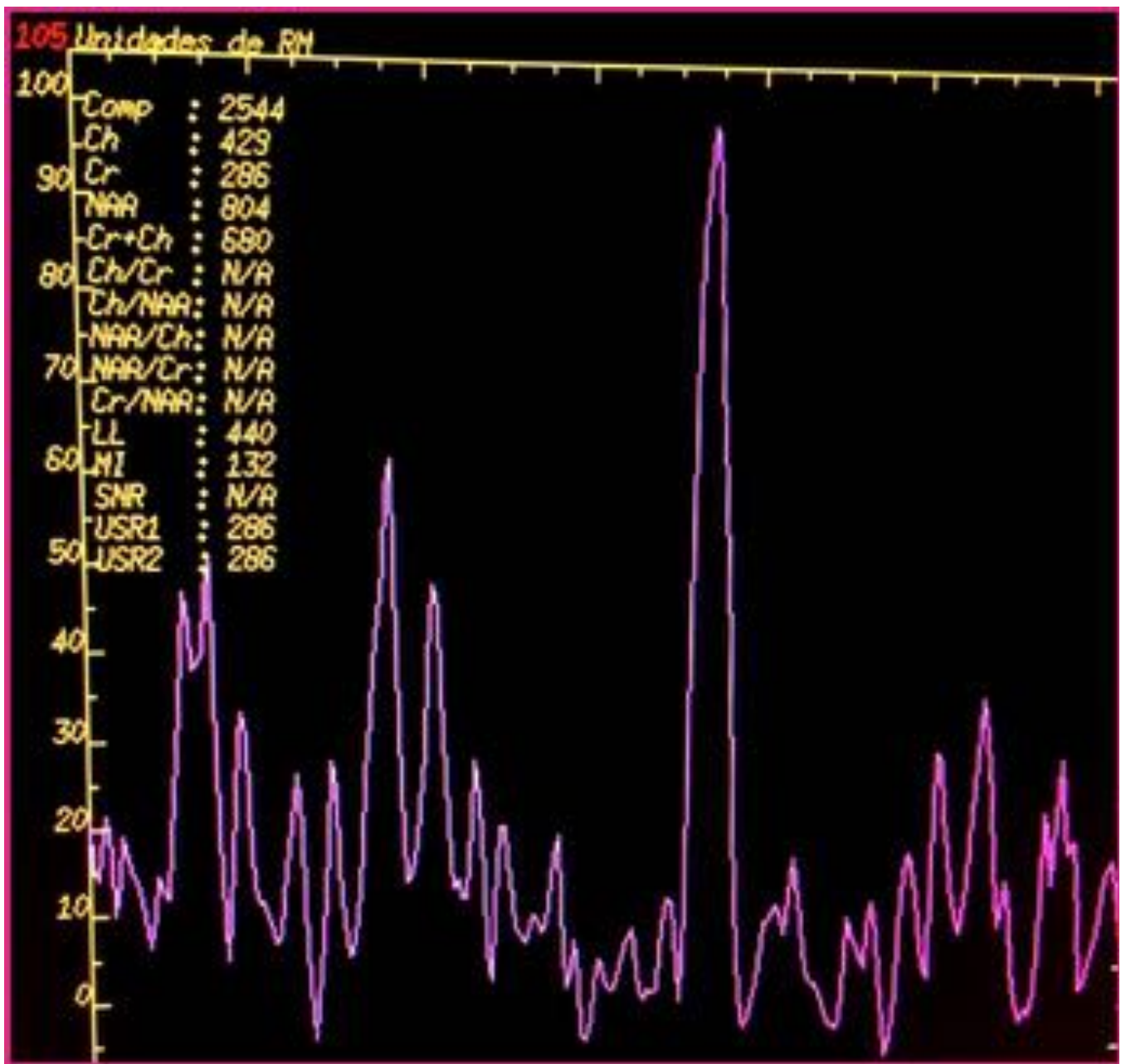


Fig. 8: FIG 8. A partir de la obtención de un mapa de espectroscopia a través de secuencia multivoxel es posible la valoración de cada curva de modo independiente

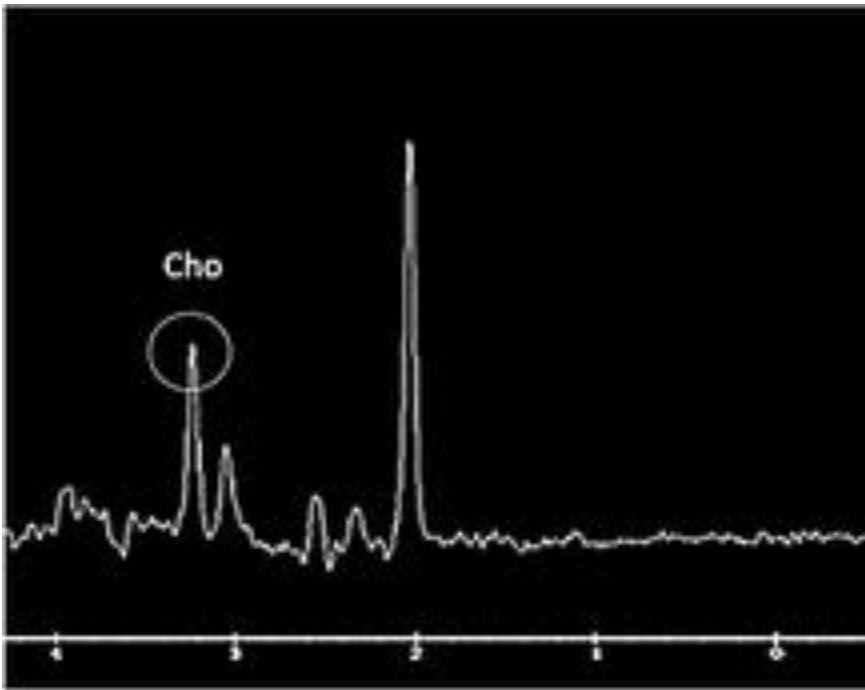


Fig. 9: FIG 9. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del pico de Colina (Cho).

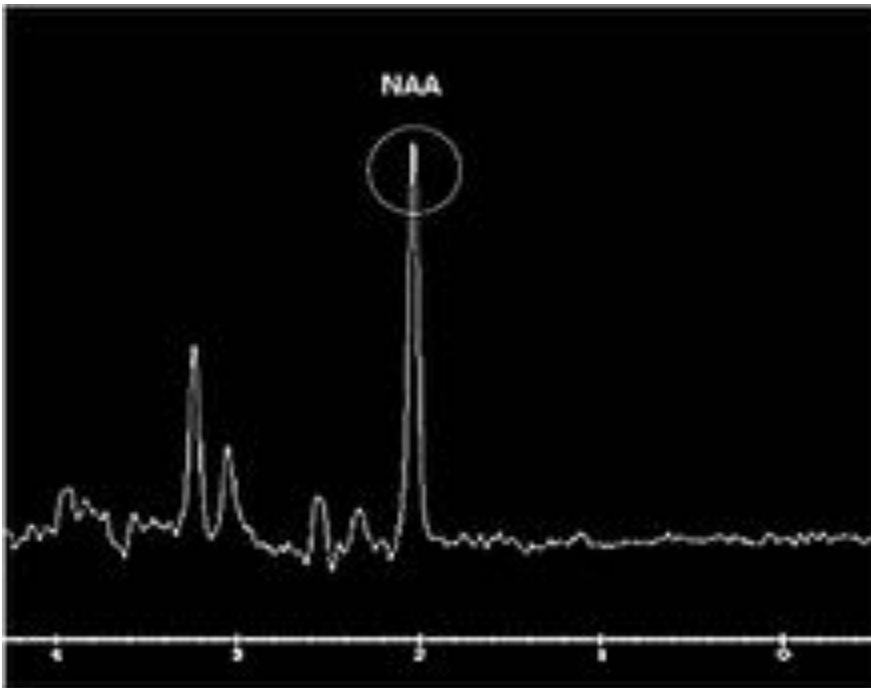


Fig. 10: FIG 10. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del pico de N-acetil aspartato (NAA).

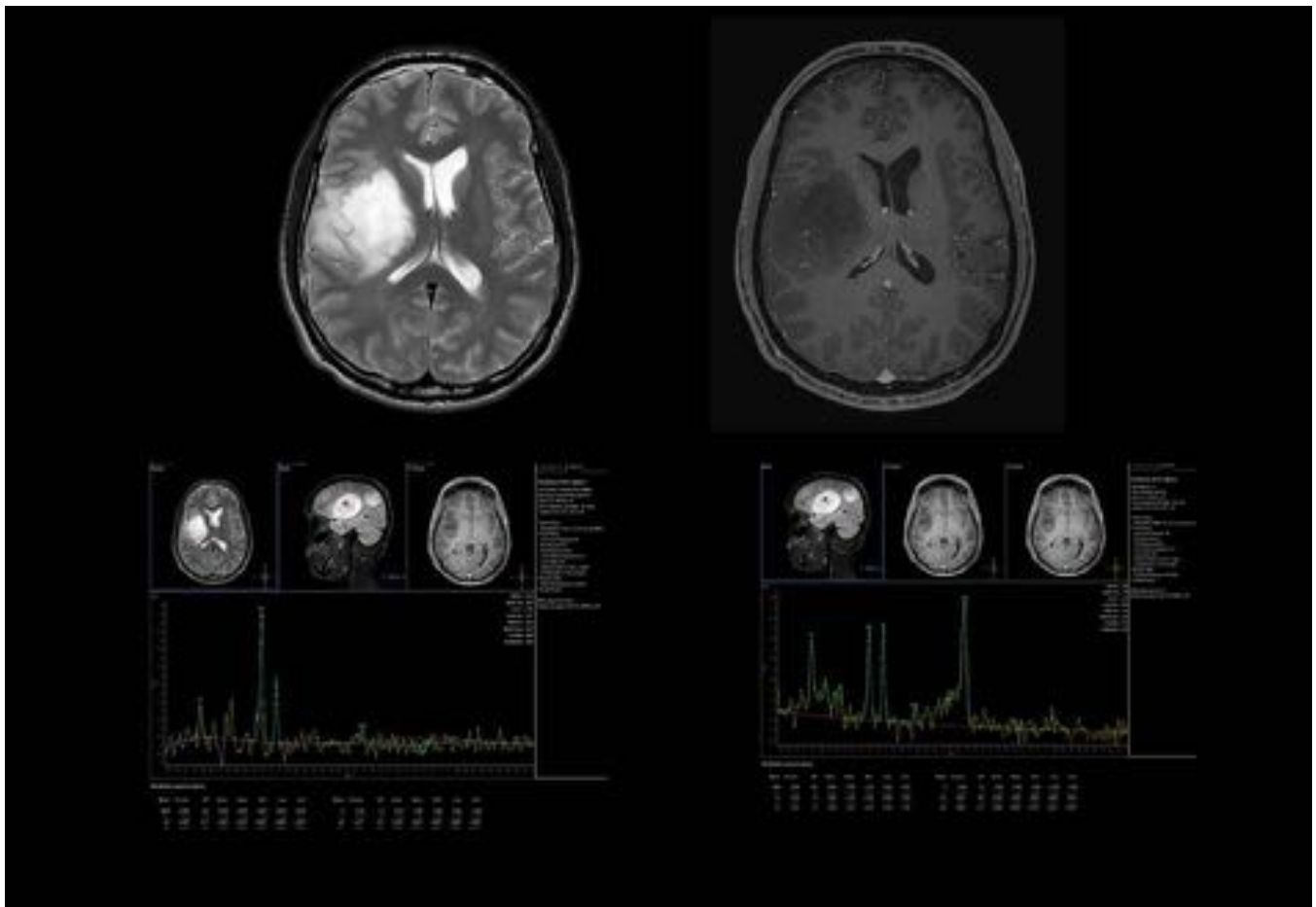


Fig. 11: FIG 11. Caso 1. En el estudio de RM al ingreso se aprecia en secuencia potenciada en T2 en plano axial lesión ocupante de espacio (asteriscos) hiperintensa que tras la administración de contraste no presenta realce significativo.

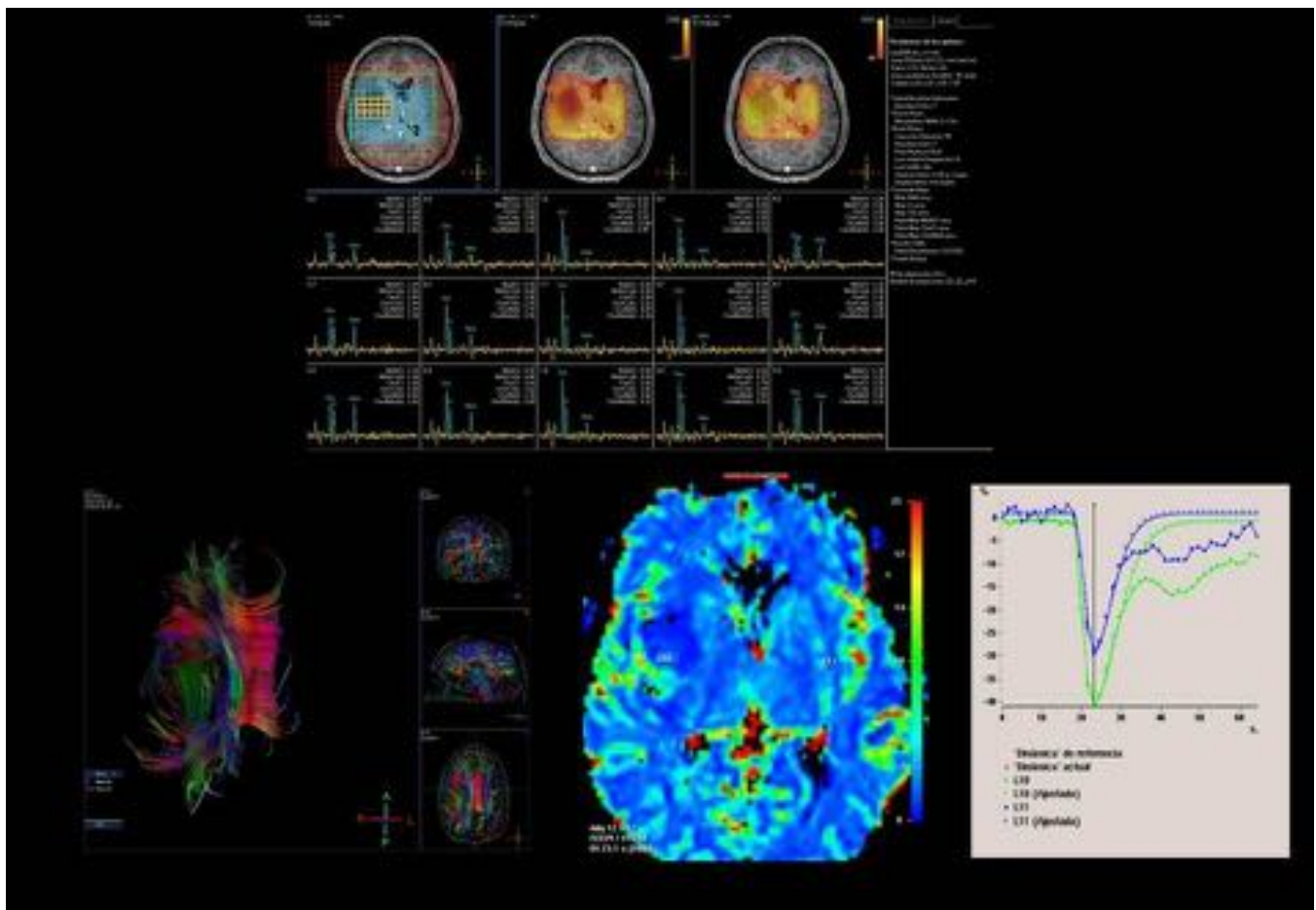


Fig. 12: FIG 12. Caso 1. Paciente con trastorno del comportamiento que acude a Urgencias. Imágenes de espectroscopia, secuencia multivoxel , comparativa entre lado patológico y lado sano y gráficas individuales de los múltiples metabolitos estudiados. Tensor de difusión con tractografía del hemisferio afectado con especial afectación de la vía corticoespinal. Correlación con estudio de perfusión que muestra leve aumento de volumen sanguíneo parenquimatoso relativo en la lesión. Oligoastrocitoma

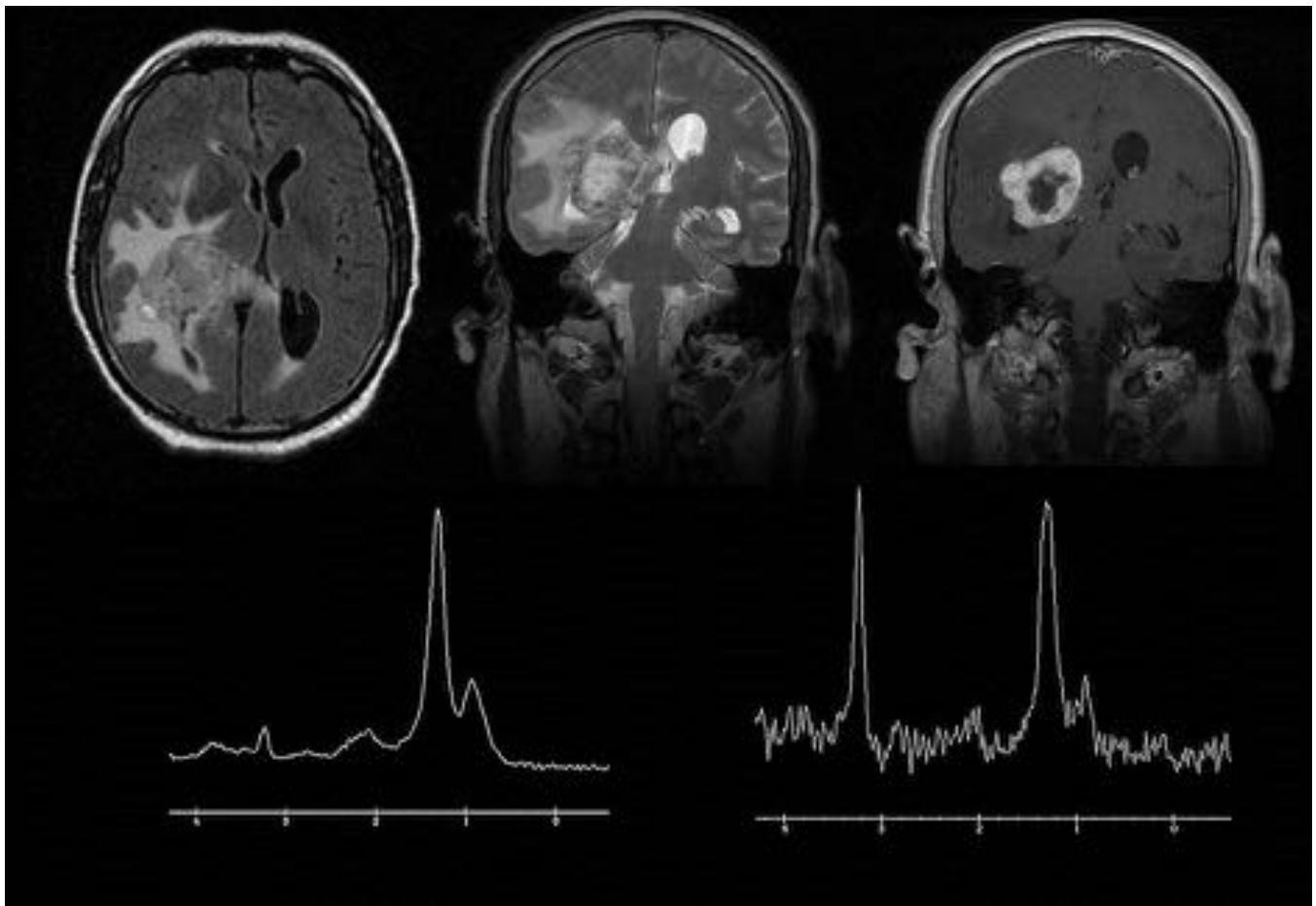


Fig. 13: FIG 13. Caso 2. Paciente con antecedentes de carcinoma de próstata y nefrectomía por carcinoma de células claras. En RM neoformación con necrosis central. La espectroscopia a través de secuencias univoxel resulta altamente sugestiva de metástasis, debido a la marcada reducción de NAA y Cr en ambas secuencias, elevadísimo pico Cho y grandes cantidades lípidos, tanto en TE corto como en TE largo. El resultado anatomopatológico fue de metástasis de carcinoma renal.

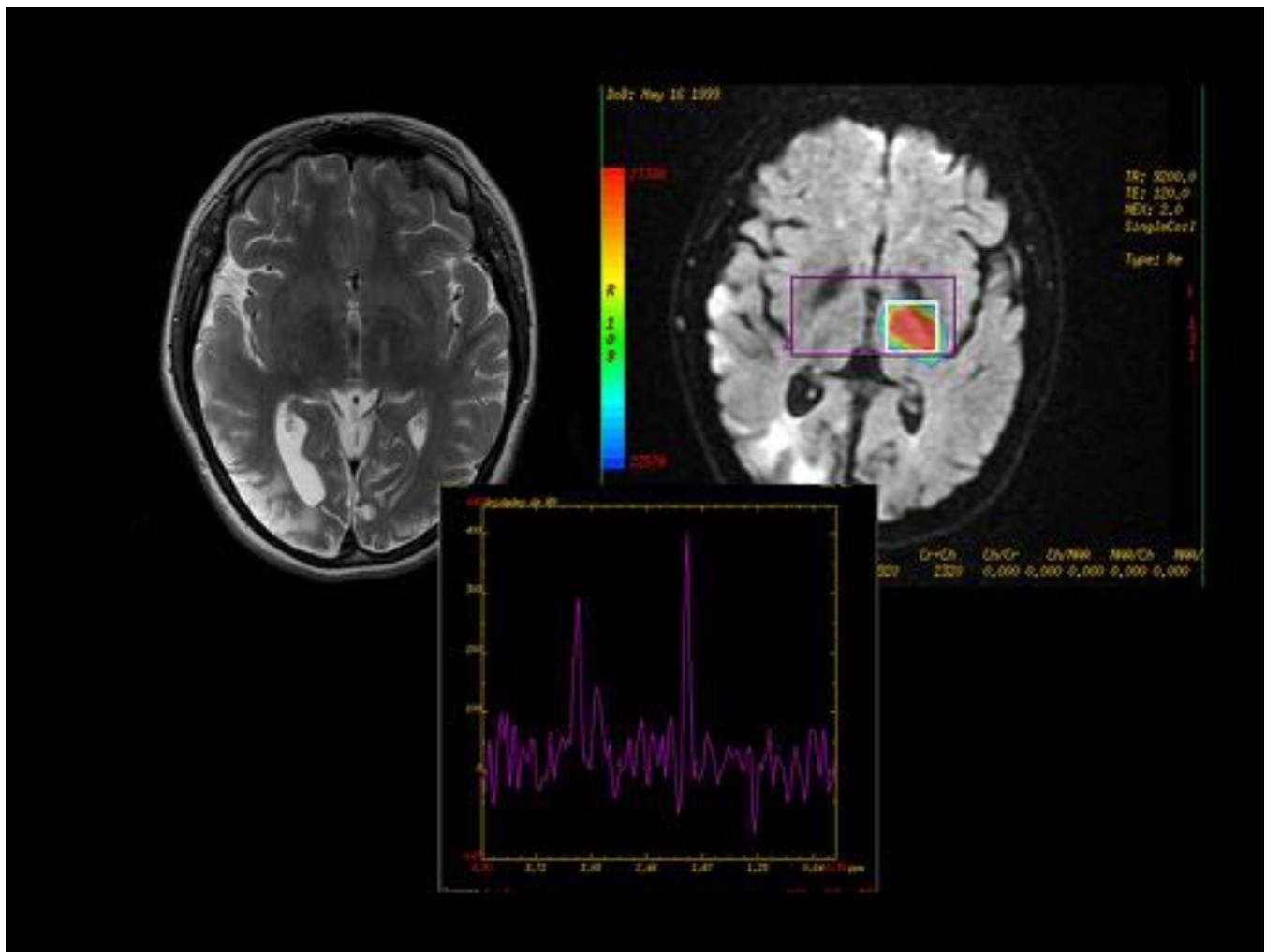


Fig. 14: FIG 14. Caso 3. Paciente con MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke like events). Secuencia multivoxel centrada en tálamos, lesión en tálamo izquierdo donde se objetiva pico de lactato (Lac).

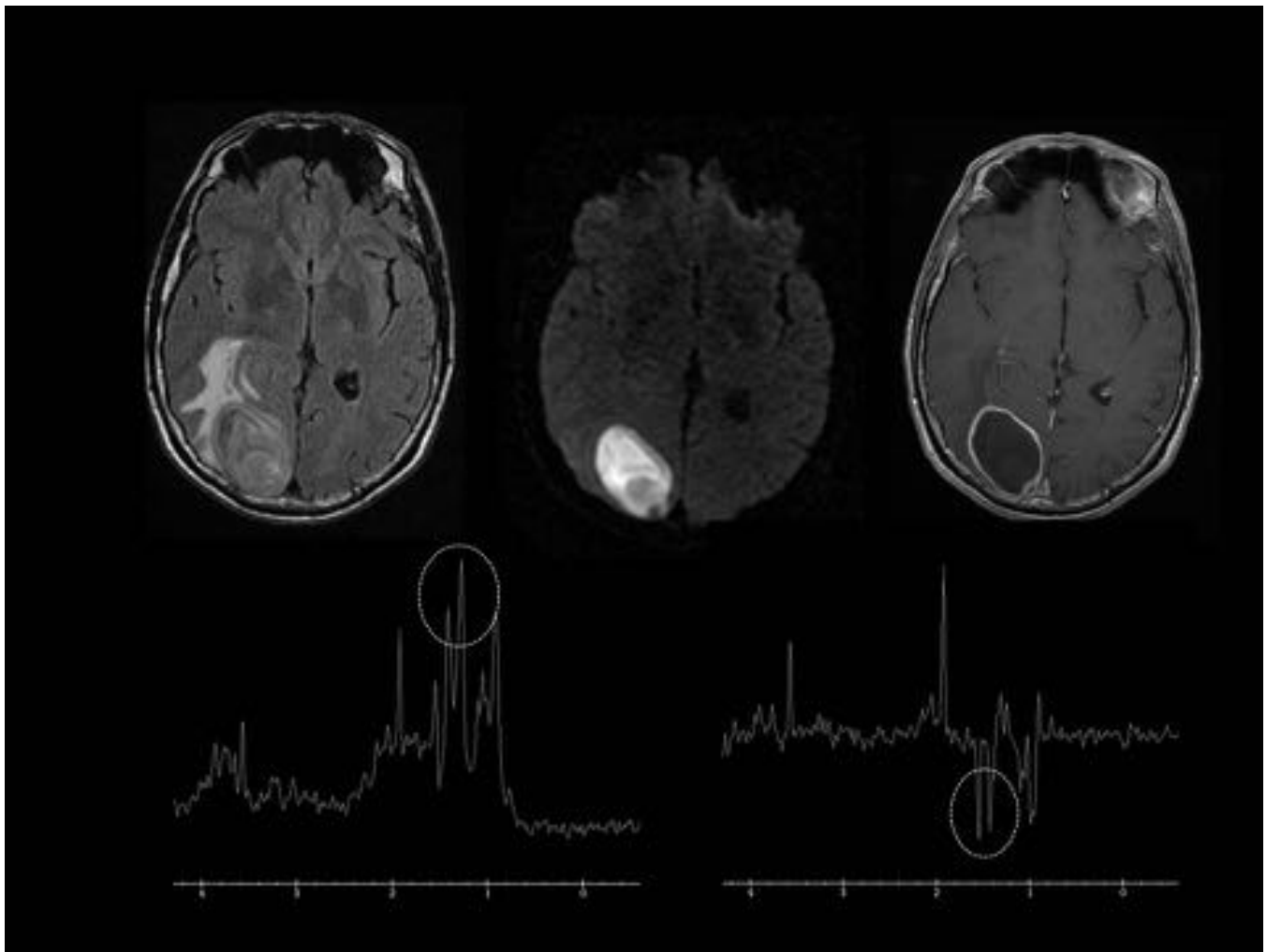


Fig. 15: FIG 15. Caso 4. Paciente con trastorno del comportamiento repentino. Lesión ocupante de espacio occipital derecha con edema perilesional visible en secuencia potenciada en T2 en plano axial. Gráficas de estudio espectroscópico mediante secuencias univoxel centradas en la lesión y el edema. Destacan picos de lípidos, lactato y acetato, con inversión en secuencia con TE largo. Absceso cerebral.

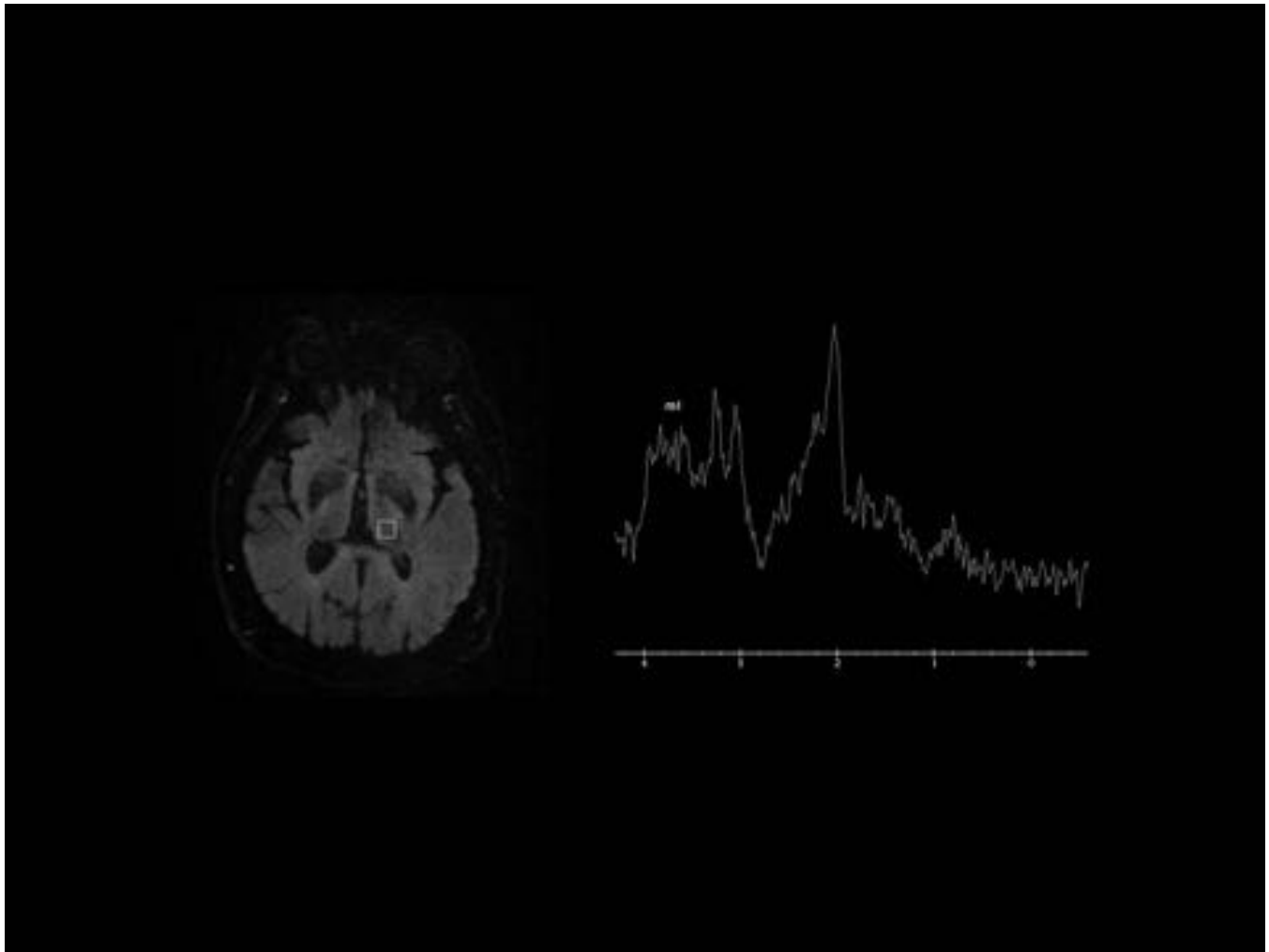


Fig. 16: FIG 16. Caso 5. Estudio de RM de paciente con sospecha de enfermedad degenerativa. Técnica univoxel con muestra centrada en tálamo izquierdo en secuencia localizadora. En la gráfica (TE 35 ms) se observa aumento del pico de mioinositol con resto de metabolitos dentro de límites normales, hallazgos que podrían estar en relación con enfermedad neurodegenerativa incipiente.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La técnica de Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) permite cuantificar "in vivo" diversos metabolitos del organismo
2. Permite detectar variaciones en los mismos que orienten hacia una determinada patología
3. Aporta información independiente y complementaria a la imagen por RM convencional
4. En ocasiones es el único marcador de patología, detectando alteraciones que cursan con estudio morfológico normal
5. Posibilita incluso monitorización de determinados tratamientos
6. Es necesaria la actualización del radiólogo en el conocimiento y empleo de esta técnica de neuroimagen que permite la obtención de valiosa información a escala molecular

Bibliografía / Referencias

- Akasaka K. High Pressure NMR Spectroscopy. *Subcell Biochem.* 2015;72:707-21.
- Gili J, Alonso J. Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen. 2000:1- 34.
- Gillard J.H, Waldman A, Barker P. *Clinical MR Neuroimaging, Diffusion, Perfusion and Spectroscopy.* 2005. Cambridge University Press.
- Gupta R.K. Lufkin R.B. *MR Imaging and Spectroscopy of Central Nervous System Infection.* 2002. Kluwer Academic Publishers.
- Radda G.K. The use of NMR spectroscopy for the understanding of disease. *Science* 1986.233: 640–55.
- Rock J.P, Hearshen D, Scarpace L, Croteau D, Gutierrez J, Fisher J.L, Rosenblum M.L, Mikkelsen T. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 2002;51:912–9.
- Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001; 265:54 – 84.
- Shapira B, Frydman L. Spatially encoded pulse sequences for the acquisition of high resolution NMR spectra in inhomogeneous fields. *J Magn Reson* 2006;182:12–21.
- Scheidegger O, Wingeier K, Stefan D, Graveron-Demilly D, van Ormondt D, Wiest R, Slotboom J. Optimized quantitative magnetic resonance spectroscopy for clinical routine. *Magn Reson Med*, 2013 Jul;70(1):25-32.
- Schirmer T, Auer D.P. On the reliability of quantitative clinical magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *NMR Biomed* 2000;13:28 –36.
- Scott H.F. *Functional MRI. Basic principles and Clinical Applications.* 2006. Springer.
- Song K.H, Kim S.Y, Lee D.W, Jung J.Y, Lee J.H, Baek H.M, Choe B.Y. Design of a used phantom for quantitative evaluation of brain metabolites and enhanced quality assurance testing for magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Neurosci Methods.* 2015 Nov 30;255:75-84.
- Truong G.W, Anstie J.D, May E.F Accurate lineshape spectroscopy and the Boltzmann constant. *NAt Commun*, 2015 Oct 14;6:8345.
- Weybright P, Sundgren PC. Differentiation between brain tumour recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1471-6.
- Zhang H, Ma L, Wang Q, Zheng X, Wu C, Xu B.N. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2014 Dec;83(12):2181-9.