

PERMEABILIDAD DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA EN TUMORES ENDOCRANEANOS EVALUADA CON TÉCNICA DE REALCE DINÁMICO CON CONTRASTE - T1W IRM. SERIE DE CASOS

BLOOD-BRAIN BARRIER PERMEABILITY IN INTRACRANIAL TUMORS ASSESSED BY DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED T1W MRI. SERIES OF CASES

Daniel Sossa B.¹

Soha Bazyar²

Yueh Z. Lee³

Mauricio Castillo⁴

PALABRAS CLAVE (DeCS)

Imagen por resonancia magnética

Barrera hematoencefálica
Neoplasias encefálicas

KEY WORDS (MeSH)

Magnetic resonance imaging

Blood-brain barrier
Brain neoplasms

RESUMEN

Entender el funcionamiento de la barrera hematoencefálica (BHE) tiene importantes implicaciones, no solo en la detección de enfermedades, sino también en el desarrollo de nuevos tratamientos. Los estudios de la permeabilidad mediante imágenes por resonancia magnética (IRM) se enfocan en medir el grado de disrupción de la BHE usando una técnica de análisis de imágenes dinámicas con contraste. En este artículo se revisan los conceptos básicos de esta técnica y se presentan seis pacientes con patología tumoral endocraneana, en quienes se realiza esta evaluación con el objetivo de ilustrar su utilidad clínica.

SUMMARY

Understanding the brain blood barrier (BBB) has significant implications for disease detection and in the development of new treatments. Magnetic resonance imaging permeability studies measure the degree of BBB disruption, employing an analytical technique of dynamic contrast-enhanced imaging. In this article, we review the basic concepts of this technique, and six patients with endocranial tumor pathology are presented. These patients undergo this evaluation with the purpose of illustrating its clinical usefulness.

Introducción

La barrera hematoencefálica (BHE) tiene una compleja composición estructural y funcional que la hacen casi hermética. Controla la homeostasis extracelular en el cerebro y la médula espinal, limitando el paso de iones y grandes moléculas al sistema nervioso central (SNC). Diferentes patologías pueden afectar su funcionamiento, con un incremento de su permeabilidad que finalmente resulta en edema. Avances en técnicas de imagen hacen posible evaluar de forma cualitativa y cuantitativa la permeabilidad de la BHE; sin embargo, no todos los métodos

son fácilmente reproducibles y algunos requieren protocolos complejos e imprácticos. El proceso más ampliamente usado es el “DCE steady-state T1W”, con resultados confiables.

El propósito de este artículo es hacer una revisión acerca de las técnicas de imagen y de la utilidad clínica de la medición de la permeabilidad vascular en tumores cerebrales, de los cuales presentamos seis pacientes estudiados en nuestra institución, con el propósito de ilustrar de forma práctica la utilidad de este método.

¹Médico radiólogo, Visiting Scholar, Departamento de Neurorradiología, University of North Carolina (UNC), Departamento de Neurorradiología, Clínica Palermo, Bogotá, Colombia.

²Médica general, Visiting Scholar, Departamento de Radiología, University of North Carolina (UNC), Estados Unidos.

³Médico PhD, profesor asistente del Departamento de Neurorradiología, profesor asistente adjunto de la Facultad de Física, Astronomía e Ingeniería Biomédica, University of North Carolina (UNC), Estados Unidos.

⁴Médico, FACR, profesor, jefe del Departamento de Neurorradiología, University of North Carolina (UNC), editor en jefe de American Journal of Neuroradiology (AJNR), presidente de la Sociedad Americana de Neurorradiología (ASNR), Estados Unidos.

Discusión

El sistema vascular en el sistema nervioso central (SNC) es estructuralmente único comparado con los vasos sanguíneos del resto del cuerpo. La patofisiología de la barrera hematoencefálica (BHE) es un factor importante en diferentes enfermedades que afectan el SNC y es de interés para investigadores en diferentes áreas médicas. La BHE es una red de células endoteliales capilares y complejos proteínicos de unión que protegen el tejido del SNC de toxinas mientras contribuyen en la adecuada distribución de nutrientes (1). Las funciones de la BHE se ven afectadas por diferentes patologías, que incluyen infartos, trauma, hemorragias endocraneanas, tumores, epilepsia y procesos neurodegenerativos (2).

La regla general de la “conservación de la materia” dice que el volumen de salida del líquido en un compartimiento debe ser igual al volumen de entrada. De esta forma, en los dos compartimientos involucrados en este proceso (capilares e intersticio), el intercambio de agua en condiciones normales es constante (3). Los estudios dinámicos para la medición de la permeabilidad están relacionados con la evaluación dinámica en los cambios de señal en un vóxel de tejido del SNC, con irrigación arterial y drenaje venoso (4).

Existen diferentes técnicas de imagen que permiten evaluar la permeabilidad vascular en el SNC. Uno es TC perfusión, donde el CBV (*cerebral blood volume*) y el PS (*permeability surface-area product*) se obtienen en el mismo examen con valores absolutos como resultado. Sin embargo, la exposición a radiación, medios de contraste yodados y la necesidad de practicar estudios separados son algunas de las limitaciones de esta técnica. Las imágenes de realce dinámico por resonancia magnética (IRM) se obtienen con secuencias rápidas posteriores a la inyección de medio de contraste. La medición de la permeabilidad por IRM incluye “Dynamic Susceptibility Contrast Imaging DSC T2* Perfluación”, que permite una evaluación de rutina, rápida y de fácil adquisición, pero con una tasa de CBV calculada; por lo tanto, los valores de la permeabilidad obtenidos son calculados y no plenamente fiables.

Por otra parte, tenemos “Dynamic Contrast-Enhanced T1 Perfluación”, que es la técnica más confiable y con pocos artificios, pero que requiere modelos complejos que derivan en la obtención de los índices de permeabilidad (5). Este último es el proceso estándar más ampliamente aplicado y aceptado en IRM para medir la permeabilidad con secuencias “DCE steady-state T1W”, que se basan en el modelo farmacocinético de Tofts y Kermode. Este método permite hacer una curva de realce triexponencial con un modelo teórico basado en un análisis compartimental después de la inyección de una dosis única de Gd-DTPA (6).

En el Departamento de Neurorradiología del Hospital del Norte de Carolina (UNC Hospital) practicamos los estudios bajo los siguientes parámetros: en primer lugar, se obtuvieron mapas con información en T1 con una adquisición 3-D, espesor de corte de 5 mm, distancia entre cortes de 20% y angulación de 2, 5, 10 y 15 grados. En total, 28 cortes de la totalidad del cerebro en un bloque. Otros parámetros técnicos incluyeron: TR = 4,1 ms, TE = 2,14 ms, FOV = 240 mm y matriz = 256. Las imágenes fueron adquiridas en un equipo 1.5 Siemens Avanto System (Siemens Healthcare, Erlangen-Germany). Las imágenes dinámicas potenciadas con información en T1 fueron adquiridas con los mismos parámetros de cobertura, con una angulación de 15 grados, con repeticiones para 50 mediciones. Se administró gadopentato de dimeglumina (Gd-DTPA) a 0,05 mmol/kg al momento de finalizar la quinta medición, a una tasa de infusión de 2 ml/seg, seguido de un bolo de 10 ml de solución salina normal (SSN). El tiempo total de adquisición fue de 5:52 min.

Las imágenes anguladas y las series dinámicas fueron transferidas para hacer el mapa de permeabilidad posproceso con Versavue (iCAD, Inc, Nashua NH). Los mapas Ktrans, volumen de plasma (Vp), volumen extracelular-extravascular (Ve) y el área integrada bajo la curva de gadolinio (IAUGC) fueron automáticamente generados y revisados.

Los índices de permeabilidad comúnmente usados son:

PS (*permeability surface*): caracteriza la difusión del contraste desde los vasos sanguíneos en el espacio intersticial, debido a la deficiencia o ruptura de la BHE. Es producto de la permeabilidad y el área de superficie capilar. Se mide en unidades ml/100 g/min.

K^{trans} : mide la tasa de flujo de contraste desde el compartimiento intravascular al espacio extracelular. Depende de la permeabilidad vascular y del área de superficie capilar. Se mide en unidades min^{-1} . Debido a que depende de la permeabilidad vascular y del área de superficie capilar, en estados de muy alta permeabilidad (por ejemplo, tumores de alto grado), el K^{trans} está limitado al flujo de contraste y, por lo tanto, mide predominantemente esto, mientras en estados de baja permeabilidad, el medio de contraste no puede pasar al espacio extravascular, y K^{trans} mide predominantemente la permeabilidad. Usualmente es medido usando la técnica DCE IRM.

K_b o K_{ep} : mide el reflujo de contraste desde el espacio extracelular extravascular al compartimiento intravascular. Usualmente medido usando técnica DCE IRM. Se mide en unidades min^{-1} .

Cuando una lesión tumoral de origen metastásico se establece en el cerebro, la vascularización local se modifica y hay un incremento de la permeabilidad, aumento del flujo sanguíneo y aumento y/o disminución en la expresión de proteínas endoteliales. Estos cambios por lo general son heterogéneos en la lesión y pueden afectar los tejidos circundantes (7). En cuanto a las lesiones primarias del SNC, se han demostrado diferencias de permeabilidad de acuerdo con el tipo de neoplasia, por ejemplo, lesiones gliales de bajo grado, como astrocitomas y oligodendrogliomas; generalmente tienen baja permeabilidad, mientras que los glioblastomas multiformes muestran valores altos (8). Las masas extraaxiales, como los meningiomas, que no tienen BHE, también demuestran alta permeabilidad.

La medición de la permeabilidad de la BHE tiene potencial en múltiples investigaciones neurológicas y en la evaluación del progreso de la enfermedad y su respuesta al tratamiento (9). Los vasos sanguíneos tumorales son defectuosos, con un endotelio malformado, que se ve reflejado en su permeabilidad aumentada. Así, la evaluación de la permeabilidad de los vasos tumorales puede servir para múltiples propósitos, incluyendo estadificación tumoral, dado que un incremento de la permeabilidad se asocia con vasos inmaduros en relación con angiogénesis, los cuales son comunes en tumores de alto grado. También, se incluye la evaluación de respuesta al tratamiento, especialmente cuando se ha usado terapia antiangiogénica, ya que estos agentes actúan sobre el factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF), produciendo una disminución en la permeabilidad vascular; esta es una forma indirecta de la evaluación de su efectividad.

Los usos clínicos de la evaluación de la permeabilidad incluyen determinar el punto de mayor malignidad como guía en la práctica de biopsias. Así mismo, la medición de la permeabilidad puede ayudar en el entendimiento de la entrada de agentes terapéuticos al SNC, lo cual podría ser de gran utilidad para el desarrollo de métodos de liberación selectiva tumoral (10).

Casos clínicos

Caso 1

Paciente masculino de 65 años de edad que presentó convulsiones; se le practicó un estudio de IRM. El estudio mostró una lesión compleja, con un componente quístico anterior y edema en el lóbulo temporal derecho (figura 1). En las imágenes poscontraste, la lesión mostró una zona irregular de realce en su aspecto posterior y realce periférico leve en el componente quístico anterior, en tanto que en el mapa rCVB (estudio de perfusión) se observó perfusión elevada en el componente sólido posterior que sugirió alto grado tumoral; en los márgenes del componente quístico no se observó incremento de la perfusión. Sin embargo, el estudio de la evaluación de la permeabilidad demostró incremento de esta en el componente sólido, así como adentro y en los márgenes del componente quístico, que sugería corresponder a tumor también. La resección quirúrgica de la lesión fue planeada con base en los hallazgos de la permeabilidad y el resultado final del análisis patológico para ambos componentes de la lesión fue glioblastoma.

Caso 2

Paciente de 50 años de edad con diagnóstico de CA invasivo de mama con características anaplásicas/metaplásicas (T2N1) diagnosticado en 2004. Inicialmente fue tratada con quimioterapia y radioterapia adyuvante. Dos años más tarde se encontró una lesión en el cerebelo izquierdo (figura 2). La lesión demostró impregnación con contraste, de la cual es difícil establecer si es intra- o extraaxial. El estudio de permeabilidad demostró un grado intermedio de K^{trans} (similar en intensidad a las mucosas y a los senos venosos), lo cual sugirió que no era una masa extraaxial, ya que estas muestran marcado aumento de la permeabilidad. Se sugirió como posibilidad diagnóstica una metástasis, que fue confirmada histológicamente.

Caso 3

Paciente de 66 años de edad, quien asistió por el servicio de urgencias, con cuadro de deterioro cognitivo y cefalea grave de varias semanas de evolución. El IRM + C (figura 3) demostró una lesión parenquimatosa temporo-occipital derecha en continuidad con el ventrículo. El estudio de permeabilidad demostró marcado aumento de K^{trans} (nota: el color de la lesión es lo más oscuro en el estudio correspondiendo a la parte más elevada de la escala) en la parte que corresponde al anillo de realce con medio de contraste, hallazgos que eran altamente sugestivos de un glioma maligno. En esta localización periventricular podía ser considerado un linfoma, pero la permeabilidad en linfomas es más baja que en glioblastoma. La resección quirúrgica del tumor demostró un glioblastoma multiforme (WHO IV).

Caso 4

Paciente femenino de 49 años de edad con primer episodio convulsivo, quien fue vista en urgencias, donde se ordenó practicar estudio de IRM (figura 4). El estudio demostró la presencia de una lesión sobre el ala esfenoidal derecha con edema vasogénico asociado. Las imágenes de permeabilidad mostraron un K^{trans} heterogéneo, pero marcado, hallazgos típicos de meningioma. La elevación heterogénea y marcada de la permeabilidad sugería un meningioma atípico. Una semana después se practicó una craneotomía para resección quirúrgica de la lesión, cuya patología arrojó como resultado final un meningioma grado 2/3.

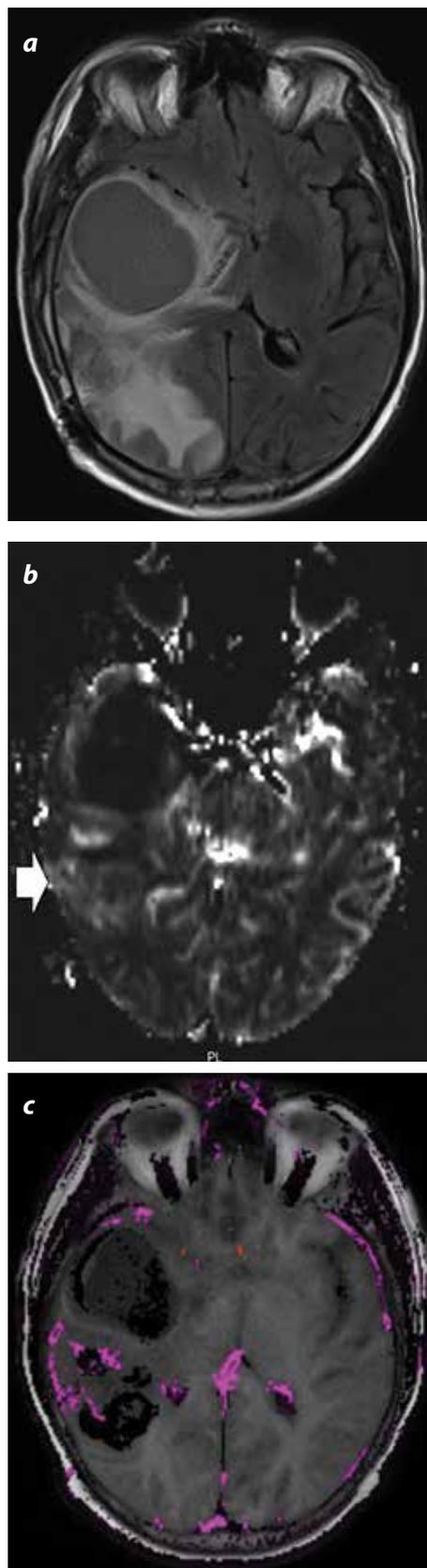


Figura 1. Imagen FLAIR a) axial que demuestra lesión compleja temporal derecha con componente quístico anterior y edema vasogénico asociado. Imagen del mapa rCVB b) axial, donde se demuestra aumento de la perfusión (flecha) en el componente sólido de la lesión. Imagen K^{trans} c), donde se observa aumento de la permeabilidad adentro y en la periferia del componente quístico anterior de la lesión.

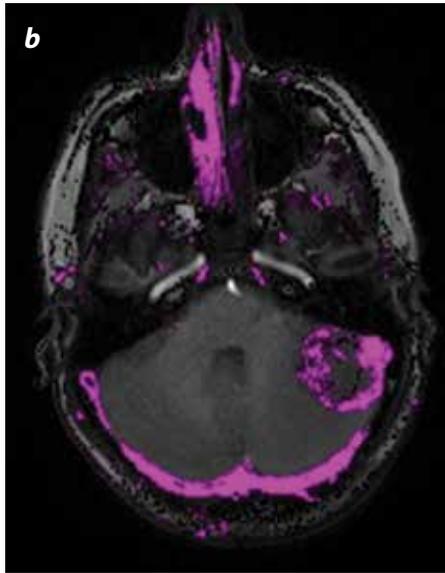
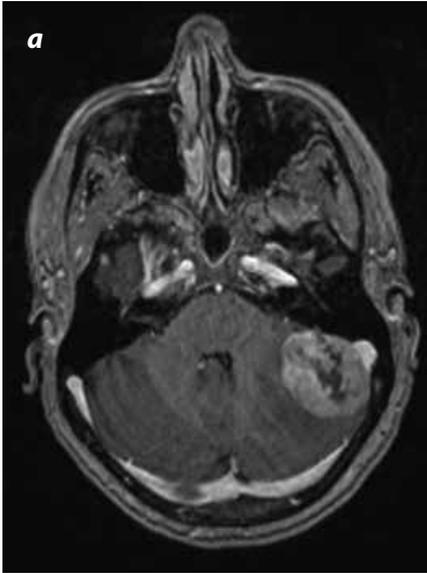


Figura 2. Imagen T1W + C a) axial que demuestra lesión cerebelosa dominante izquierda de 3,7 cm de diámetro, con patrón de realce periférico homogéneo y efecto de masa asociado. Imagen Ktrans b) que demuestra permeabilidad aumentada de la lesión.

Figura 3. Imagen T1W + C a) axial, donde se observa masa intraparenquimatosa cerebral temporoparietal derecha en íntima relación con el atrio ventricular. Patrón de realce periférico homogéneo, con infiltración de la superficie epidimaria y desviación de la línea media hacia la izquierda. Imagen Ktrans b) con marcado aumento de la permeabilidad.

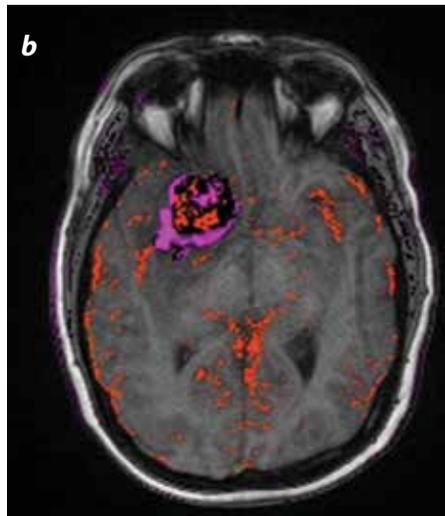
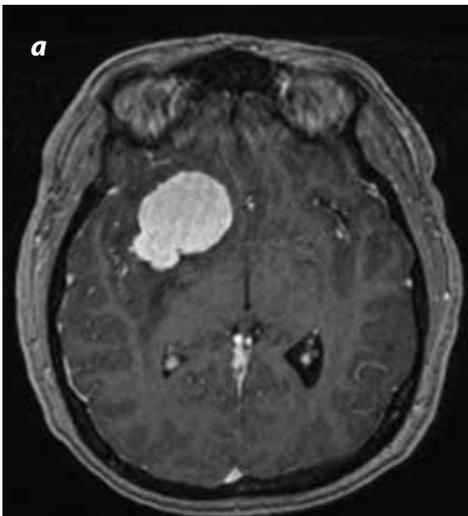
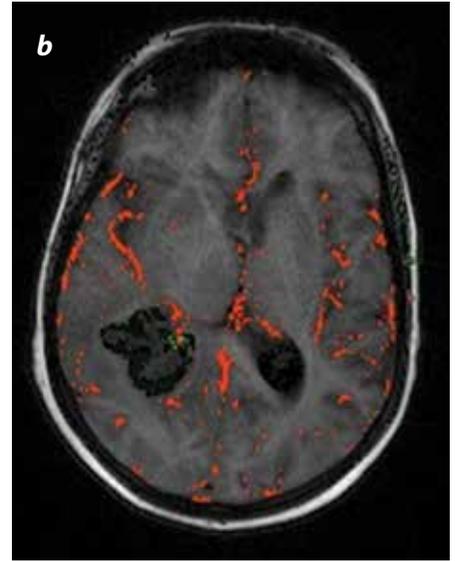
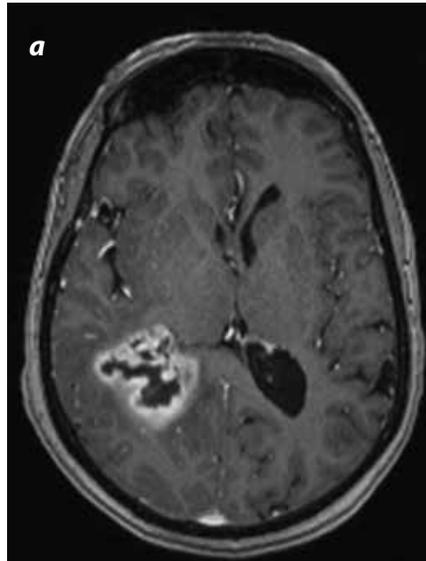


Figura 4. Imagen T1W + C a) axial que demuestra la presencia de una masa bilobulada de 4,4 cm de diámetro mayor con patrón de realce homogéneo, dependiente del ala esfenoidal derecha, que se extiende en dirección cefálica hasta el nivel del asta anterior del ventrículo lateral. Imagen Ktrans b) que demuestra permeabilidad aumentada y heterogénea de la lesión.

Caso 5

Paciente de 58 años de edad con cefalea de dos semanas de evolución. La IRM (figura 5) muestra una lesión parenquimatosa, cuyo diagnóstico diferencial es de metástasis frente a glioblastoma. Los gliomas de alto grado pueden demostrar permeabilidad, que aumenta distal a las áreas de realce con medio de contraste. Esto no ocurre en metástasis, porque estas son lesiones muy bien delimitadas, rodeadas de una cápsula o pseudocápsula. El estudio de permeabilidad de este paciente demostró marcado aumento de K^{trans} , que correspondía únicamente al anillo de contraste, lo cual sugería una metástasis. El paciente fue llevado a cirugía para resección de la lesión, cuyo resultado de patología fue el de una lesión proliferativa secundaria a carcinoma de células no pequeñas.

Caso 6

Paciente masculino de 56 años de edad, quien asistió por consulta externa con sintomatología de dos días de evolución, consistente con vértigo, debilidad y cefalea. Tenía antecedente de CA de próstata diagnosticado tres años atrás. El estudio de IRM + C (figura 6) mostró realce y engrosamiento dural sobre gran parte del hemisferio cerebral derecho y en la región interhemisférica en su aspecto anterior. El estudio de permeabilidad demostró marcado aumento de K^{trans} , lo cual sugirió malignidad (diagnóstico diferencial: metástasis, meningioma, linfoma). Por su marcada permeabilidad se descartó que la lesión correspondiera a procesos inflamatorios, como sarcoidosis o tuberculosis, ya que estas demostraban baja permeabilidad de forma típica.

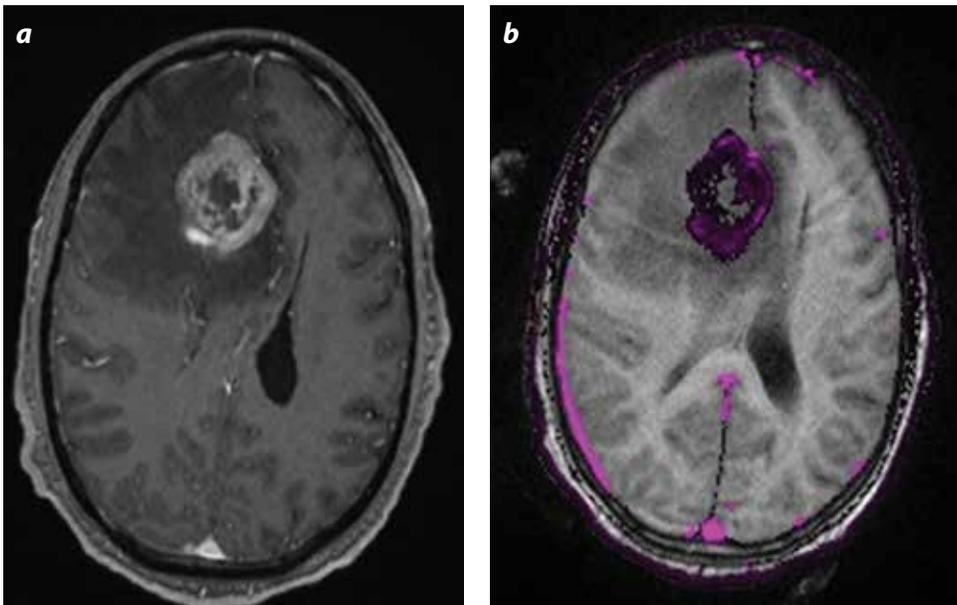


Figura 5. Imagen T1W + C a) axial con presencia de lesión dominante frontal derecha de 3,8 cm, la cual presenta patrón de realce ávido, edema vasogénico y leve desviación de la línea media hacia la izquierda. Imagen Ktrans b) en la que se observa aumento importante de la permeabilidad.

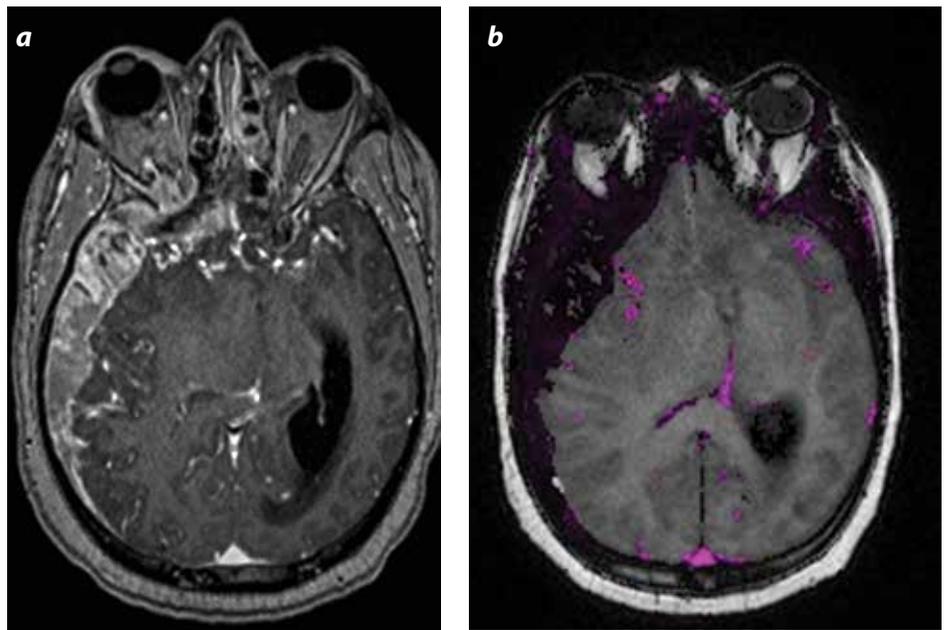


Figura 6. Imagen T1W + C a) axial con engrosamiento leptomeníngeo difuso y realce discretamente heterogéneo, de predominio sobre el hemisferio cerebral derecho. Imagen Ktrans b) que demuestra permeabilidad elevada de la lesión.

Referencias

1. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging fundamental concepts. *Mag Res Medicine*. 1991;17:357-67.
2. Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D, et al. Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:393-403.
3. Gillard JH, Waldman A, Barker PB. *Clinical MR neuroimaging*. 2nd Ed. Cambridge: Cambridge Editors; 2010.
4. Schneider T, Hom J, Bredno J, et al. Delay correction for the assessment of blood-brain barrier permeability using first-pass dynamic perfusion CT. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:134-8.
5. Rajan J, Griffith B, Narang J, et al. Blood-brain-barrier imaging in brain tumors: concepts and methods. *Neurographics*. 2012;2:48-59.
6. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology: review article. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:475-87.
7. Ding B. Comparison of cerebral blood volume and permeability in preoperative grading of intracranial glioma using CT perfusion imaging. *Neuroradiology*. 2006;48:773-81.
8. Gerstner ER, Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol*. 2007;25:2306-12.
9. Andersen C, Jensen FT. Differences in blood-tumour barrier leakage of human intracranial tumours: quantitative monitoring of vasogenic edema and its response to glucocorticoid treatment. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140:919-24.
10. Provenzale J, Srinivasan M, Dewhirst. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *AJR*. 2005;185:763-7.

Correspondencia

Daniel Enrique Sossa B.
Resonancia Magnética del Country S. A.
Carrera 16 No. 82-57, piso 4
doctorsossa@yahoo.com

Recibido para evaluación: 12 de septiembre de 2013

Aceptado para publicación: 17 de diciembre de 2013