

Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales

Carles Majós

Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI). Hospital Duran i Reynals. CSU de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

La espectroscopia por resonancia magnética (RM) de protón es una técnica incruenta para evaluar el contenido bioquímico de los tejidos vivos, que proporciona información metabólica complementaria a las alteraciones anatómicas que se pueden encontrar en los estudios radiológicos. Esta información se ha demostrado útil en varios procesos patológicos. Un campo en que esta información puede ser de mayor impacto es en la tipificación prequirúrgica de los tumores cerebrales. En este artículo se revisan las principales resonancias que se pueden encontrar en este tipo de patologías, así como los patrones espectroscópicos para algunos grupos tumorales.

Palabras clave: Espectroscopia por resonancia magnética. Neoplasias cerebrales. Diagnóstico. Neoplasias cerebrales. Metabolismo.

Magnetic Resonance Spectroscopy for Diagnosing Brain Tumors

Magnetic resonance spectroscopy is a non-invasive technique for evaluating the biochemical contents of living tissues and provides metabolic information to complement anatomic findings from imaging studies. This information has proven useful in several pathological processes. One field in which this information can have great impact is the characterization of brain tumors prior to surgery. This article reviews the main resonances that can be found in this type of pathologies and the spectroscopic patterns for some groups of tumors.

Key words: Magnetic Resonance Spectroscopy. Brain neoplasms, diagnosis. Brain neoplasms, metabolism.

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es una técnica no invasiva basada en el fenómeno de resonancia magnética nuclear (RMN), que valora las características bioquímicas de los tejidos. De esta manera, proporciona información metabólica, complementaria a la información anatómica obtenida con los estudios convencionales, y ofrece al radiólogo la posibilidad de trabajar con un tipo de información de la que no disponía anteriormente. Ello conlleva ventajas y desventajas. La principal ventaja es que disponer de información adicional puede ayudar, en determinadas circunstancias, a acotar el diagnóstico, máxime teniendo en cuenta que aborda el problema desde un punto de vista totalmente diferente (metabólico frente a morfológico). La principal desventaja es que se trata de un tipo de información con la que los radiólogos no estamos habituados a trabajar. Extraer información de gráficos complejos y analizarla pensando en términos de bioquímica y metabolismo puede resultar «farragoso». No obstante, el radiólogo es un componente imprescindible en el equipo que ha de trabajar en el terreno de la espectroscopia, por ser el responsable último de su aplicación en el diagnóstico. Es por ello que debemos esforzarnos en obtener unos conocimientos básicos de la técnica que nos permitan desenvolver satisfactoriamente nuestro papel en este terreno.

BASES FÍSICAS

El fenómeno de la RMN se basa en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando se someten a un campo magnético. Este exceso energético es liberado por los núcleos mediante un proceso de relajación nuclear. La frecuencia de resonancia de este proceso se denomina frecuencia de precesión (f_p), y es directamente proporcional al valor del campo magnético efectivo (B) que percibe el núcleo, según viene definido por la ley de Larmor (tabla 1):

$$f_p = \gamma \times B / 2\pi$$

En la fórmula de la ley de Larmor, γ es la constante giromagnética, constante y característica para cada núcleo. El campo magnético (B) viene determinado por un B externo (B_{ext}), constituido por el B producido por el imán y un B interno (B_{int}), que

TABLA 1

PRINCIPALES FÓRMULAS IMPLICADAS EN LAS BASES FÍSICAS DE LA ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (ERM)

$$\begin{aligned} f_p &= \gamma \times B / 2\pi \\ B &= B_{ext} - B_{int} \\ B_{int} &= \sigma \times B_{ext} \\ \delta &= (f_{pA} - f_{pR}) / f_{pR} \end{aligned}$$

f_p : frecuencia de precesión; γ : constante giromagnética; B : campo magnético efectivo; B_{ext} : campo magnético externo; B_{int} : campo magnético interno; δ : constante de apantallamiento; σ : desplazamiento químico; f_{pA} : f_p del metabolito A; f_{pR} : f_p del metabolito R.

Correspondencia:

CARLES MAJÓS. Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI). Hospital Duran i Reynals. CSU de Bellvitge. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. cmajos@csu.bellvitge.es

Recibido: 23-IX-2004.

Aceptado: 1-XII-2004.

está inducido por cargas en movimiento que forman parte de las diferentes moléculas (fig. 1). El B_{int} siempre se opone al B_{ext} , por lo que ejerce un efecto de pantalla. Su efecto es que el núcleo perciba un B inferior al B_{ext} ($B = B_{\text{ext}} - B_{\text{int}}$). Es proporcional al B_{ext} a través de una constante que recibe el nombre de constante de apantallamiento (σ) ($B_{\text{int}} = \sigma \times B_{\text{ext}}$).

Dado que γ es constante y que el B_{ext} también lo será para cada experimento, la f_p dependerá, en último término, de la σ . Esta constante no depende únicamente del núcleo considerado, sino que será característica para la estructura molecular de su entorno metabólico. Así, la f_p que percibimos será característica de cada compuesto, y la ERM proporcionará la posibilidad de detectar los compuestos que hay en una determinada muestra a partir de la valoración del espectro.

Con mucho, el núcleo más utilizado en el estudio del cerebro ha sido el protón, y se habla de espectroscopía por resonancia magnética de protón (ERM ^1H).

En una gráfica del dominio de frecuencias, la posición del pico nos identificará el compuesto, y el área bajo la gráfica será proporcional a su concentración. Cabe decir que la frecuencia de precesión de los protones no se representa como unidad de frecuencia (en Hz), sino en partes por millón (ppm). Este valor se obtiene de calcular el desplazamiento químico (δ) del radical en cuestión respecto de un compuesto de referencia según la fórmula:

$$\delta = (f_{pA} - f_{pR})/f_{pR}$$

Donde f_{pA} es la f_p del metabolito a estudio (A) y f_{pR} es la f_p del metabolito de referencia (R). En el caso de la ERM ^1H este metabolito de referencia es el 3-trimetilsilil[2,2,3,3- ^2H] propionato sódico (TSP).

Una vez obtenido y procesado, se puede extrapolar cada resonancia en el espectro (según su localización) con un metabolito en el tejido, y la cantidad de este compuesto se puede valorar en relación con el área de la resonancia. La tabla 2 muestra la localización de los compuestos más relevantes en ppm. La figura 2 muestra dos espectros simulados que ilustran la localización de los metabolitos detectados con mayor frecuencia en tumores cerebrales.

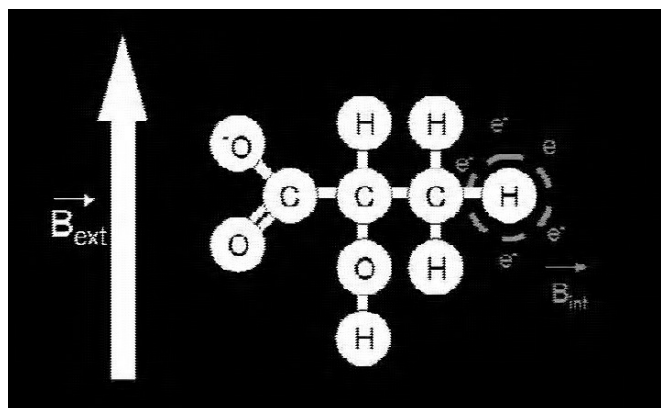


Fig. 1.—Campo magnético externo (B_{ext}) y campo magnético interno (B_{int}) tomando como ejemplo la molécula de lactato. El B_{ext} está generado por el imán de la máquina de resonancia, mientras que el B_{int} se encuentra inducido por la presencia de una nube electrónica que rodea el protón y apantalla el B_{ext} .

TABLA 2
METABOLITOS DETECTABLES EN EL CEREBRO NORMAL
Y EN LOS TUMORES CEREBRALES, JUNTO CON SU
POSICIÓN EN EL ESPECTRO

Metabolito	Abreviatura	Localización (ppm)
Lípidos ^a	Lip	0,9
Lípidos ^a	Lip	1,3
Lactato ^b	Lact	1,35
Alanina ^b	Ala	1,47
Acetato	Ac	1,92
N-acetil aspartato	NAA	2,02
Glutamato	Glx	2,10
Glutamina	Glx	2,14
Glutamato	Glx	2,35
Succinato	Succ	2,42
Glutamina	Glx	2,46
N-acetil aspartato	NAA	2,50
Creatina	Cr	3,03
Colina	Cho	3,20
Scilloinositol	sI	3,35
Taurina	Tau	3,43
Colina	Cho	3,52
Mioinositol	mI	3,55
Glicina	Gly	3,56
Glutamato	Glx	3,77
Glutamina	Glx	3,78
Alanina	Ala	3,79
Creatina	Cr	3,93

ppm: partes por millón.

^aLos lípidos forman resonancias amplias en múltiples localizaciones. Las más importantes se encuentran centradas, aproximadamente, en 0,9 y 1,3 ppm, y se han denominado también Lip 0,9 y Lip 1,3.

^bEl lactato y la alanina forman dobletes que en tiempos de eco intermedios (alrededor de 135 ms) aparecen invertidos en el espectro.

BASES BIOQUÍMICAS

A continuación se describe la información que aportan los diferentes metabolitos que se pueden observar en un espectro de protón:

— *N-acetil aspartato (NAA) y otros compuestos N-acetilados (NACC)*. Su resonancia se encuentra centrada en 2,02 ppm y es la más intensa que se observa en la ERM ^1H del parénquima sano. Diversos estudios sugieren que estos compuestos están presentes de manera específica en la neurona del cerebro de personas adultas y que, por tanto, sería un marcador específico neuronal¹⁻³. Se ha descrito disminución de NAA en enfermedades que presentan pérdida de neuronas o axones (demencia, placas antiguas de esclerosis múltiple, isquemia, esclerosis mesial, tumores).

— *Creatina y fosfocreatina*. Presentan una resonancia principal en 3,03 ppm y una segunda resonancia en 3,90 ppm. Son compuestos relacionados con la capacidad energética del cerebro. Se ha sugerido como marcador de los sistemas dependientes de energía en las células del sistema nervioso central (SNC). Se considera la resonancia con menor variabilidad del cerebro. No obstante, disminuye en tumores cerebrales, ya sea por existencia de un bajo nivel energético o, en el caso de tumores secundarios, por originarse de células que no contienen este compuesto⁴⁻⁷.

— *Derivados de la colina*. Esta resonancia aparece en 3,20 ppm. Presenta contribuciones de diferentes metabolitos, como la

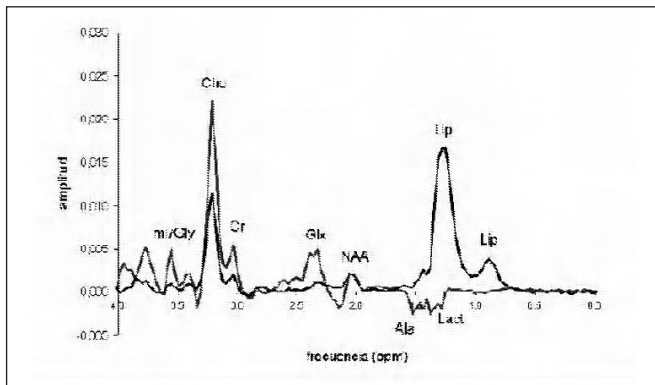


Fig. 2.—Espectros simulados que muestran la localización de las principales resonancias que se pueden encontrar en el estudio de tumores cerebrales.

colina libre, la fosforilcolina, la glicero fosforilcolina y la fosfatidilcolina. Refleja metabolismo de *turnover* celular y está aumentada en procesos que producen hiper celularidad. La explicación más habitual al incremento de este compuesto es la presencia de productos de degradación de la mielina por destrucción de ésta. Se han correlacionado los valores de colina *in vivo* con el potencial de proliferación tumoral, determinado por el análisis inmunohistoquímico de biopsias utilizando Ki-67 para gliomas^{8,9} y meningiomas¹⁰.

— *Lactato*. Se detecta en 1,35 ppm y proporciona información sobre el grado de metabolismo aerobio-anaerobio de la región. En condiciones normales no se detecta en el parénquima cerebral. Su presencia indica que la respiración oxidativa normal está alterada y que los carbohidratos están siendo catabolizados por la vía anaerobia. 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 originan, de manera prácticamente instantánea, incremento de lactato por activación de la vía anaerobia de degradación de la glucosa. También se encuentra en lesiones quísticas o necróticas. Está aumentado en lesiones de alto grado, pero su correlación con el grado tumoral¹¹ o con el metabolismo tumoral valorado por tomografía de emisión de positrones (PET)¹² no es buena.

— *Mioinositol*. Produce su señal predominante a 3,56 ppm. Es un azúcar que forma parte de un tipo de lípidos, fosfatidilinositol, y también de un grupo de mensajeros, los inositol polifosfatos. También se le da un papel como osmolito y se ha sugerido como marcador de astrocitos. Se encuentra aumentado en astrocitomas de bajo grado y disminuido o ausente en tumores no gliales.

— *Glicina*. Origina una señal en 3,56 ppm que se superpone a la señal del mioinositol. Se ha descrito aumentada en glioblastomas multiformes.

— *Glutamina y glutamato*. Originan una serie de señales en las regiones 2,2-2,4 y 3,6-3,8 que se valoran mejor a tiempo de eco (TE) corto. Son difíciles de separar a un campo magnético de 1,5 T. Diversos estudios sugieren que se considere a la glutamina-glutamato como marcador glial. No obstante, la presencia de glutamina-glutamato aumentada es un prominente hallazgo de los meningiomas^{13,14}.

— *Lípidos*. Originan dos resonancias principales en 0,9 ppm (lípidos 0,9) y 1,3 ppm (lípidos 1,3) relativamente anchas, que se

deben a los grupos metil y metileno, respectivamente, de la cadena de ácidos grasos. Pueden originar otras señales menores entre 2-2,5 y 5-6 ppm. Su identificación en el espectro se ha relacionado con la presencia de necrosis¹⁵ y se proponen como criterio de malignidad, sobre todo si aparecen en espectros registrados con un TE largo.

— *Alanina*. Es un aminoácido no esencial que resuena en 1,45 ppm y que se ha detectado en grandes cantidades en meningiomas.

— *Taurina, scilloinositol, glucosa*. Estos metabolitos resuenan en el área comprendida entre 3,3 y 3,45 ppm, y su diferenciación es difícil. La taurina es un aminoácido implicado en la neurotransmisión, la osmorregulación y el crecimiento. Se ha detectado en cantidades elevadas en el meduloblastoma. El scilloinositol es un isómero del inositol. Su resonancia presenta menos intensidad que el isómero más común (mioinositol). La glucosa es una de las principales fuentes de energía; hasta el momento, se le ha encontrado escasa utilidad.

ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE PROTÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES CEREBRALES

Uno de los campos en que la información aportada por la ERM ¹H puede ser de mayor impacto es en el diagnóstico quirúrgico de los tumores cerebrales^{1,4,8,13,14,16-21}. En la actualidad, se pueden realizar estudios ERM con una duración aceptable en la mayoría de máquinas de RM de 1,5 T. Esto da al radiólogo la oportunidad de realizar los estudios de imagen por resonancia magnética (IRM) y ERM en una única sesión, evaluando en el mismo procedimiento la información que suministran ambas técnicas.

Interés de la espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales

Para un tratamiento óptimo de los pacientes con tumor cerebral, es necesario disponer de un diagnóstico lo más exacto posible. La IRM puede proporcionar un diagnóstico inicial de las masas cerebrales con una exactitud diagnóstica de entre el 30 y el 90%, dependiendo del tipo de tumor^{22,23}. La anatomía patológica (AP) sigue siendo considerada el «patrón de oro» para determinar el diagnóstico definitivo, por lo que sigue siendo necesaria la biopsia del tumor. No obstante, la mortalidad descrita en la realización de biopsias es del 1,7%²⁴. En un estudio de 550 pacientes a los que se practicó biopsia estereotáctica, Yu et al²² encontraron que un 8% presentaba procesos inflamatorios o abscesos, un 2,2% presentaba otro tipo de lesiones no tumorales, un 3,4% fueron biopsias no diagnósticas y un 8% presentaron complicaciones. Un método no invasivo, como la ERM, que permita predecir con mayor exactitud el tipo de lesiones, podría evitar biopsias en procesos no tumorales o tumores poco accesibles que serían tributarios de radioquimioterapia más que de resección quirúrgica.

Hay patrones de espectroscopia que se han demostrado característicos de determinados tipos tumorales, y diferentes técnicas estadísticas se han mostrado capaces de relacionar estos patrones de ERM ¹H con sus grupos tumorales^{5,25-30}. A continuación se describen las características de ERM ¹H para cada grupo tumoral.

Diferenciación de parénquima cerebral normal frente a tumor

La ERM puede distinguir con buena fiabilidad entre parénquima cerebral normal (fig. 3) y tumores cerebrales^{1,31-33}. Las principales características descritas en los tumores cerebrales son: descenso de NACC³⁴, descenso de creatina, aumento de colina, aumento de glicina/mioinositol³⁴, presencia de lactato, aumento de glutamina-glutamato³⁵ y presencia de resonancia de lípidos en diferentes proporciones^{16,34,36-42}. El descenso de NACC expresaría la reducción o ausencia de neuronas y axones en la mayoría de tumores, más marcada en tumores extraaxiales. La disminución de creatina es un hallazgo inconstante en tumores, que se ha asociado a un estatus de baja energía, o al origen de tumores metastásicos en células que no contienen creatina. La elevación de colina es un hallazgo muy prevalente en tumores. Se ha justificado por la proliferación de las membranas celulares. El lactato aparecería a partir de su acumulación en áreas quísticas y necróticas, o a partir de sobreproducción en tumores con un alto *ratio* de glucólisis y activación de la vía anaerobia. Los lípidos se han asociado a áreas de necrosis.

Un aspecto de mayor dificultad es la distinción entre tumor y proceso patológico no tumoral (procesos inflamatorios-infecciosos, infarto subagudo, esclerosis múltiple). La figura 4 muestra dos lesiones de aspecto tumoral en que la ERM ¹H aportó información útil para su diferenciación.

De todos modos, el papel de estos metabolitos en el diagnóstico de una lesión como tumoral debe valorarse con cautela. En un estudio con 241 pacientes con sospecha de neoplasia, 6 tuvieron un patrón de ERM ¹H tumoral, aunque la AP mostró astrogliosis reactiva⁴³. A pesar de que los cambios espectroscópicos asociados a gliosis son una moderada elevación de glicina/mioinositol y colina, con moderada reducción de NACC, una gliosis reactiva severa puede llevar a cambios más marcados, que se pueden confundir con un tumor de bajo grado^{34,44}. Más allá de la semana de evolución, y mediante ERM, algunas lesiones isquémicas se pueden confundir con tumores⁶. Un tercer motivo de falso positivo pueden ser algunas formas pseudotumorales de esclerosis múltiple⁴⁵⁻⁴⁷. La figura 5 muestra un ejemplo de falso positivo para tumor de la ERM ¹H en una placa desmielinizante aguda.

Tumores gliales. Diferenciación del grado tumoral

Los hallazgos descritos en los astrocitomas incluyen una reducción del valor de NACC, una moderada reducción de los valores de creatina y una elevación de colina^{11,31,48} (figs. 6 y 7). Múltiples estudios han analizado la capacidad de la ERM ¹H para distinguir entre diferentes grados tumorales en astrocitomas y han propuesto diferentes marcadores:

— Es un hecho constatado un aumento de la colina con el grado tumoral. En múltiples trabajos se ha afirmado una correlación directa entre el área de colina y el grado tumoral en tumores astrocíticos^{4,5,16,32,36,49-52}. No obstante, este incremento lineal con el grado no es un hallazgo constante. Existe consenso en que los valores de colina en el astrocitoma anaplásico son mayores que en el astrocitoma de bajo grado, pero diversos estudios han encontrado valores de colina menores en el glioblastoma que en el astrocitoma anaplásico^{5,13,35,49,53,54}. Este hecho puede deberse a un predominio en el voxel de áreas necróticas sobre áreas celulares proliferativas. Esto explicaría también la variabilidad presente entre estudios, dependiendo de la estrategia utilizada para posicionar el voxel sobre el tumor, y cierta discordancia entre estu-

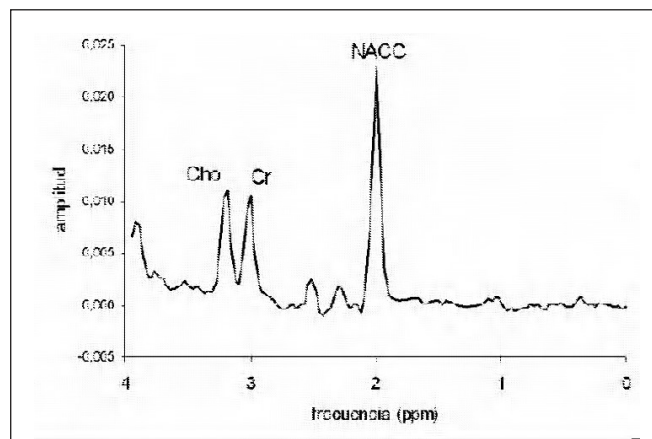


Fig. 3.—Patrón de ERM ¹H del parénquima cerebral normal. La figura muestra un registro de ERM ¹H (TE, 136 ms; TR, 2000 ms) obtenido de la sustancia blanca parietal izquierda en un voluntario sano. Compárese con el patrón tumoral mostrado en la figura 2.

dios practicados *in vitro* e *in vivo*, dado que los primeros sólo consideran áreas de tumor viable no necrótico.

— También se ha señalado la presencia de lactato como indicador de alto grado tumoral^{1,11,17,31-33,49,50,55-58}. La justificación del aumento de lactato con el grado tumoral sería que el aumento de la actividad metabólica desplazaría el metabolismo celular hacia la vía anaerobia, provocando depósito de lactato. No obstante, se ha demostrado gran variabilidad en este metabolito^{11,13} que se justifica porque su presencia no depende únicamente de su producción por parte de las células, sino de la capacidad de lavado de éste. De este modo, se acumularía en áreas quísticas o con mala llegada del árbol vascular⁴⁹.

— Los lípidos se han relacionado con áreas de necrosis y, por tanto, se encontrarían en tumores de alto grado tumoral^{15,36,49}. Se han descrito en diferentes proporciones en astrocitomas anaplásicos, dependiendo de los estudios, pero las mayores cantidades se encontrarán en los glioblastomas.

— La resonancia centrada en 3,55 ppm tiene un interés creciente en el estudio de tumores gliales. Se ha descrito un descenso del mioinositol con el grado tumoral^{5,35,59,60}, mientras que estudios *in vitro* han detectado un aumento de la cantidad de glicina en el glioblastoma^{35,61}.

Meningiomas

Los meningiomas constituyen un grupo de tumores en los que se han descrito diferentes hallazgos característicos (fig. 8):

— Dado que los meningiomas se originan fuera del parénquima neuronal, no deberían contener NAA³¹; sin embargo, en la práctica clínica es frecuente observar resonancia en 2,02 ppm en el espectro, que en teoría debería corresponder a NAA. Diferentes argumentos se han aportado para explicar este hecho. En primer lugar, se atribuyó a contaminación de tejido no meningiomatoso, por mal posicionamiento del voxel o su mala delimitación¹¹. Esta explicación en muchos casos no es factible. En la actualidad esta resonancia se atribuye a otros compuestos NACC, diferentes de NAA⁶². De todos modos, es prevalente una marcada reducción del pico centrado en 2,02 ppm (NACC) en meningiomas.

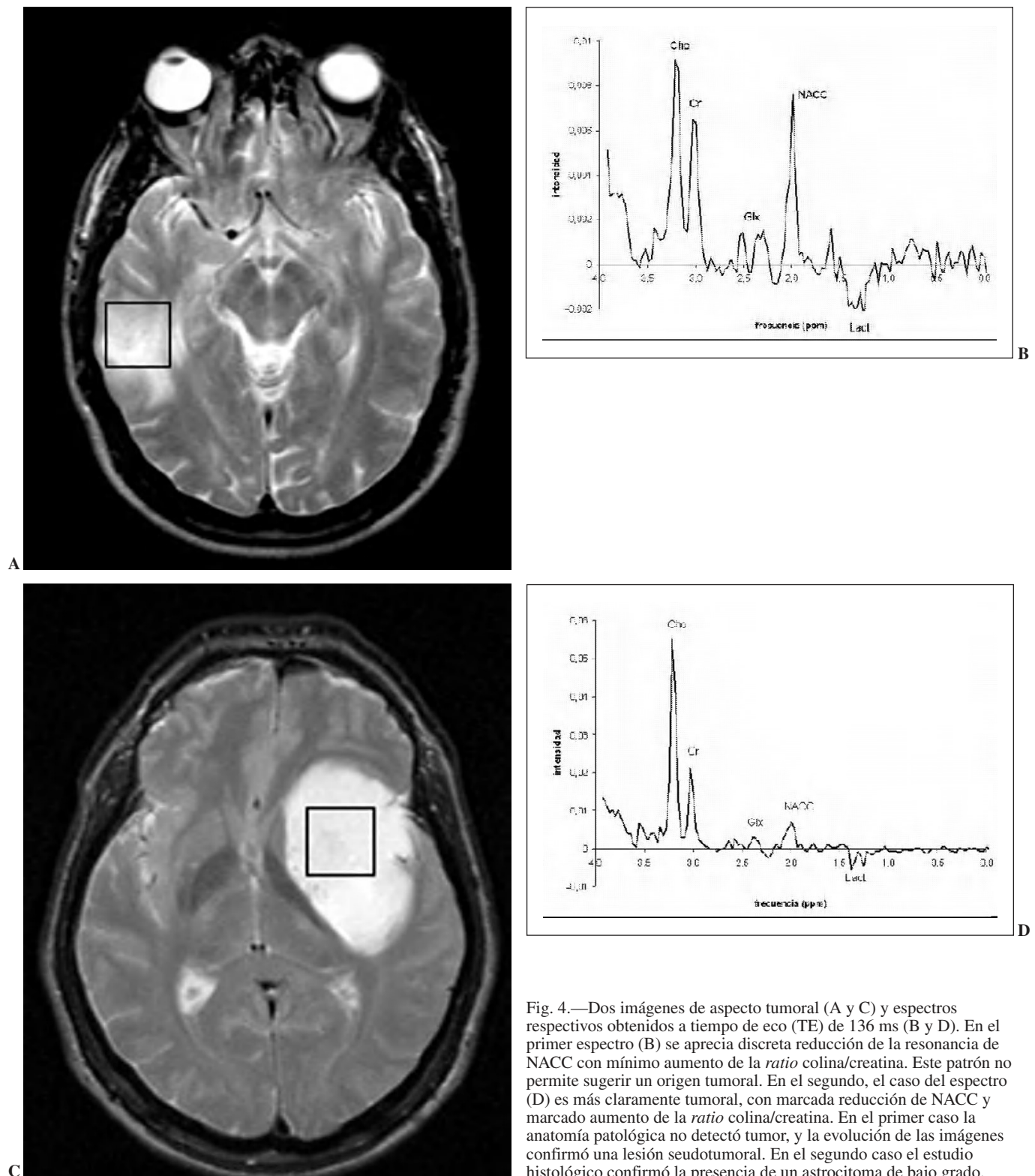


Fig. 4.—Dos imágenes de aspecto tumoral (A y C) y espectros respectivos obtenidos a tiempo de eco (TE) de 136 ms (B y D). En el primer espectro (B) se aprecia discreta reducción de la resonancia de NACC con mínimo aumento de la *ratio* colina/creatina. Este patrón no permite sugerir un origen tumoral. En el segundo, el caso del espectro (D) es más claramente tumoral, con marcada reducción de NACC y marcado aumento de la *ratio* colina/creatina. En el primer caso la anatomía patológica no detectó tumor, y la evolución de las imágenes confirmó una lesión pseudotumoral. En el segundo caso el estudio histológico confirmó la presencia de un astrocitoma de bajo grado.

— En meningiomas, la señal de colina está marcadamente aumentada. Existe también una marcada reducción en la señal de creatina, hecho que se ha confirmado en estudios realizados *in vitro*⁶³.

— El lactato y la alanina también pueden estar elevados en algunos meningiomas. De momento no hay explicación para este

aumento de alanina, pero parece ser un hallazgo prevalente y característico^{11,31,32,37,55,64}.

— Se ha detectado también un aumento de glutamina-glutamato en extractos de meningioma⁵³. Este dato se ha mostrado de utilidad para diferenciar *in vitro* entre meningioma y astro-

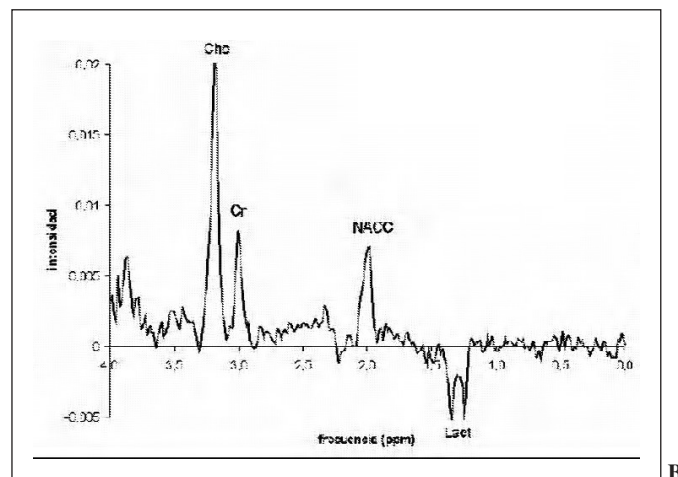
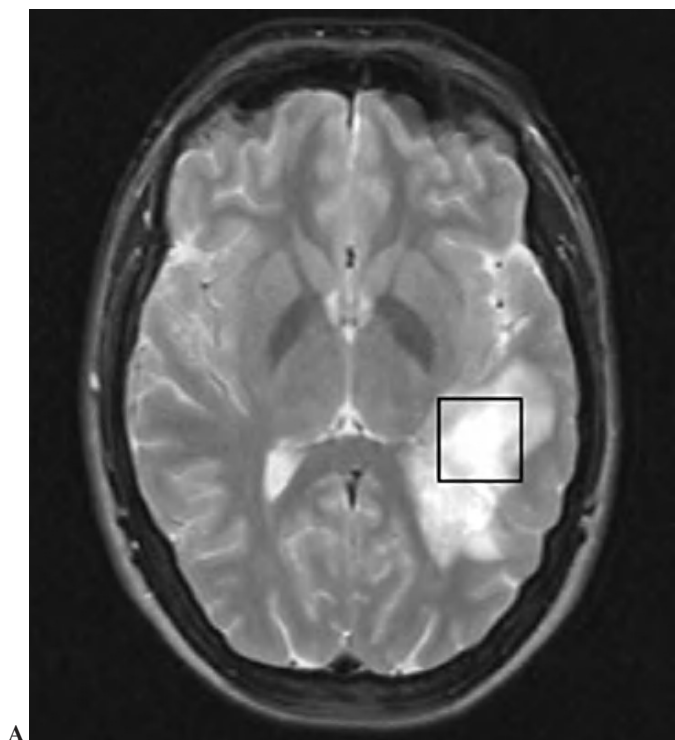


Fig. 5.—Falso positivo de la ERM para tumor de bajo grado en un caso de esclerosis múltiple. La figura (A) muestra una lesión focal temporal izquierda de aspecto tumoral en la secuencia potenciada en T2. El espectro (B) obtenido con tiempo de eco (TE) de 136 ms muestra un significativo aumento de las *ratios* colina/creatina y colina/NACC que sugiere una tumoración de bajo grado. El diagnóstico definitivo fue esclerosis múltiple.

citoma³⁵. Un hallazgo referido recientemente como característico de meningiomas ha sido una elevación de glutatión en resonancias alrededor de 2,36, 2,9, 3,4 y 3,78 ppm⁶⁵.

Estos hallazgos se han demostrado de gran utilidad en el diagnóstico de meningiomas¹³, especialmente en los casos en que el aspecto radiológico de estos tumores es atípico¹⁴.

Metástasis

En presencia de una lesión única es clínicamente importante distinguir entre tumor cerebral primario y secundario. Esta diferenciación es frecuentemente difícil (si no imposible) sin histología. La mayoría de las metástasis muestran moderada a marcada reducción de NACC, reducción de creatina y valores elevados de colina (fig. 9). Estos hallazgos son idénticos a los de algunos astrocitomas. Frecuentemente, las metástasis pueden contener lípidos y lactato, al igual que ocurre con los tumores gliales de alto grado, que se atribuyen a la presencia de áreas de necrosis intratumoral^{11,55,66-68}. El estudio de los patrones espectrales basado en el origen del tumor primario no ha detectado diferencias suficientemente significativas¹⁸. Diferentes hallazgos se han propuesto para diferenciar entre metástasis y glioblastoma por diferentes grupos, sin que ninguno se haya confirmado hasta la fecha: aumento de glutamina-glutamato en metástasis⁶⁹, aumento de la relación lípido 1.3/lípido 0.9 en metástasis⁵, o ausencia de creatina en metástasis⁷.

Tumores neuroectodérmicos primitivos

Los tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) son más frecuentes en niños. Estos tumores muestran incrementos

de colina superiores a los encontrados en astrocitomas y ependimomas⁷⁰. Se han detectado también patrones característicos de mioinositol, taurina, glutamina-glutamato, de interpretación incierta^{35,71}. También se ha detectado presencia de alanina, aunque en cantidad inferior a la de los meningiomas, pero algo superior que en el resto de tumores (fig. 10). Estos hallazgos han demostrado utilidad en el diagnóstico de los TNEP⁷².

Linfomas

La ERM ¹H en estos tumores muestra una marcada elevación de colina y una significativa reducción de creatina y NACC⁵⁶ (fig. 11). Algunos estudios refieren también una marcada elevación de lípidos, pero éste no es un hecho prevalente.

Hemangiopericitomas

Los hemangiopericitomas son tumores extraaxiales derivados de los hemangiopericitos, cuyo diagnóstico diferencial por imagen con el meningioma es dificultoso. No obstante, es interesante establecer este diagnóstico diferencial antes de la cirugía, dado que el hemangiopericitoma es más agresivo, presenta mayor *ratio* de recurrencia y está más vascularizado. El tratamiento no puede ser diferido y en algunos casos se plantea una posible embolización prequirúrgica. Se ha descrito la presencia de mioinositol a 3,55 ppm como característico de este tipo de tumores, principalmente de cara al diagnóstico diferencial con el meningioma, dado que este metabolito es muy escaso en meningiomas y abundante en hemangiopericitomas⁷³ (fig. 12).

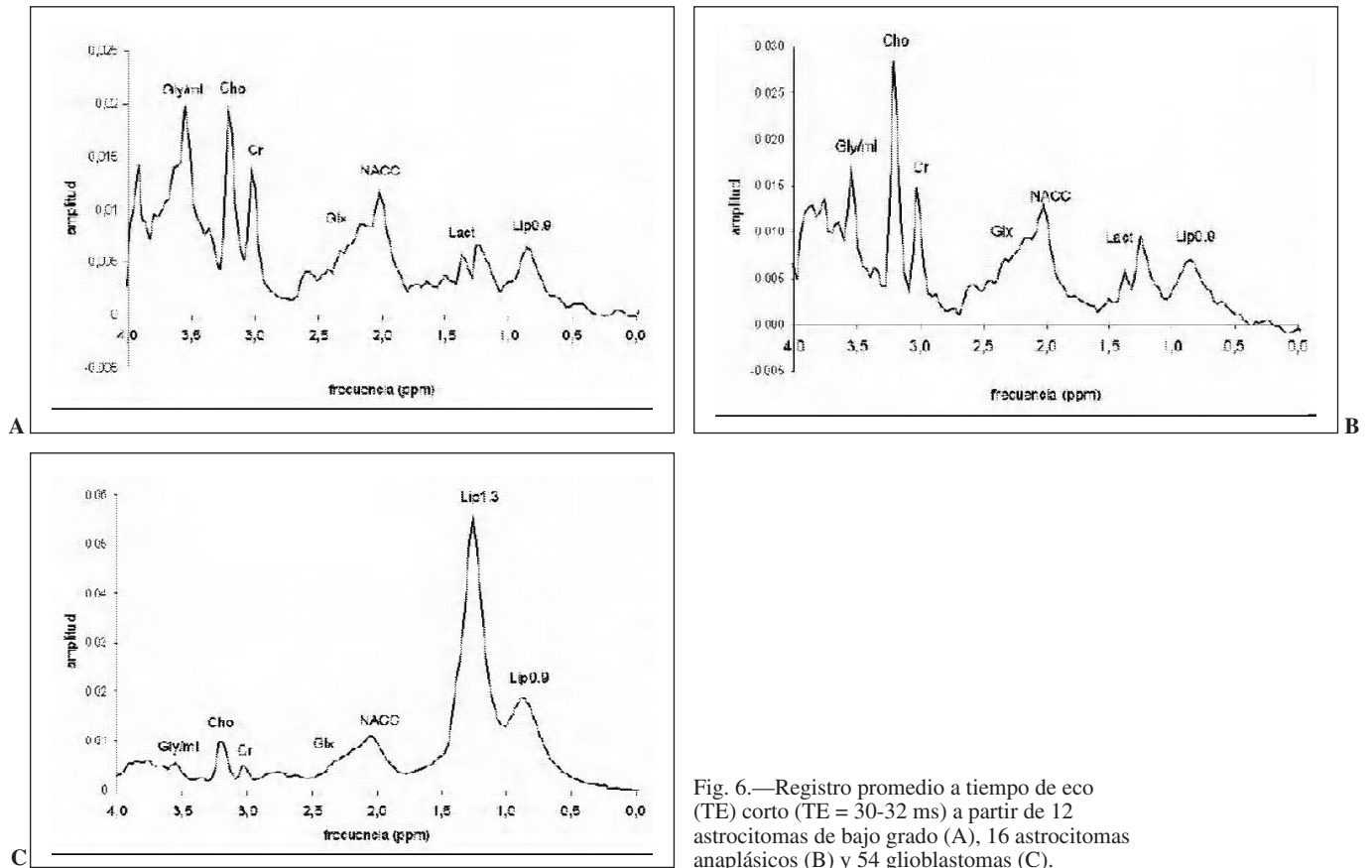


Fig. 6.—Registro promedio a tiempo de eco (TE) corto (TE = 30-32 ms) a partir de 12 astrocitomas de bajo grado (A), 16 astrocitomas anaplásicos (B) y 54 glioblastomas (C).

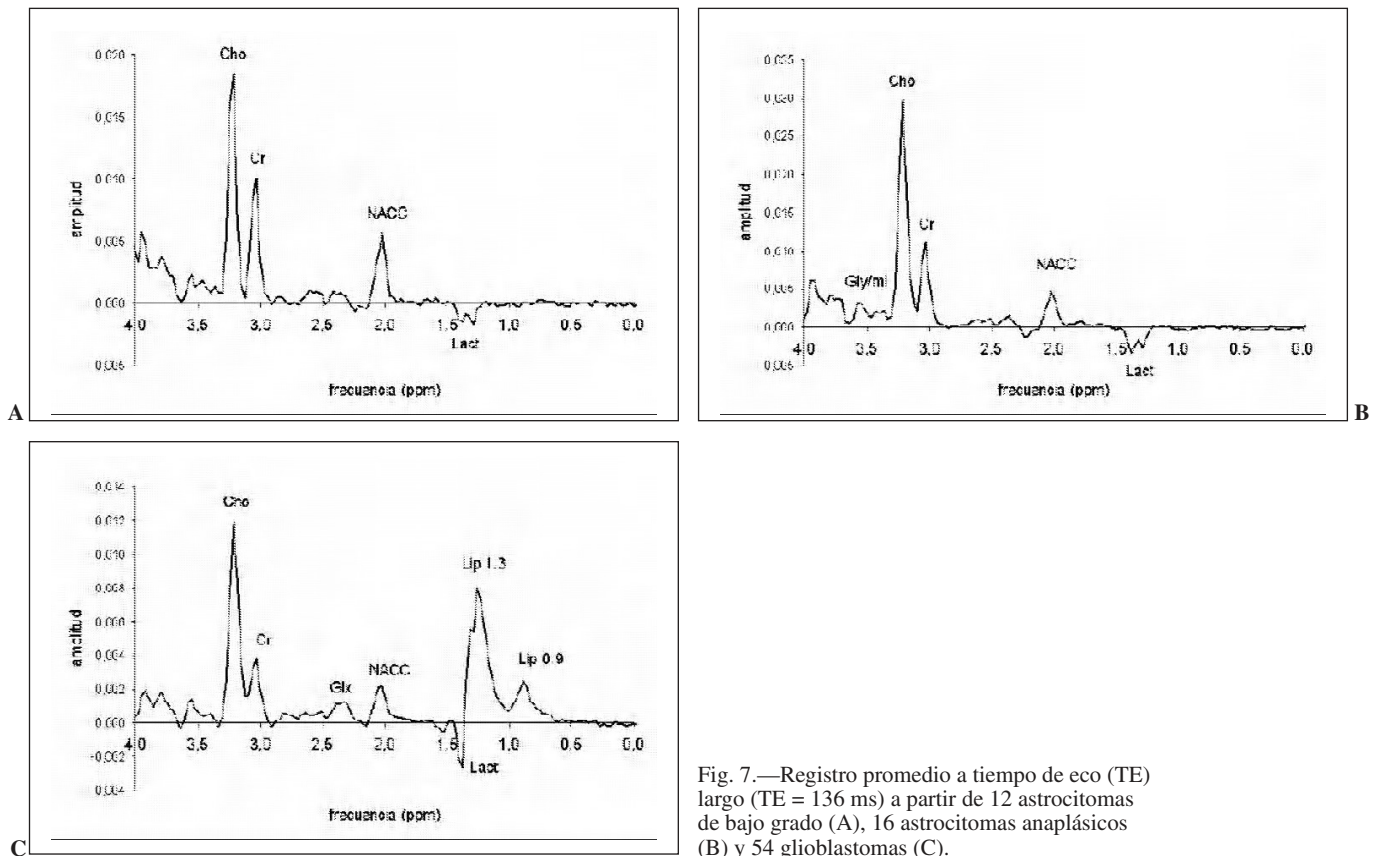


Fig. 7.—Registro promedio a tiempo de eco (TE) largo (TE = 136 ms) a partir de 12 astrocitomas de bajo grado (A), 16 astrocitomas anaplásicos (B) y 54 glioblastomas (C).

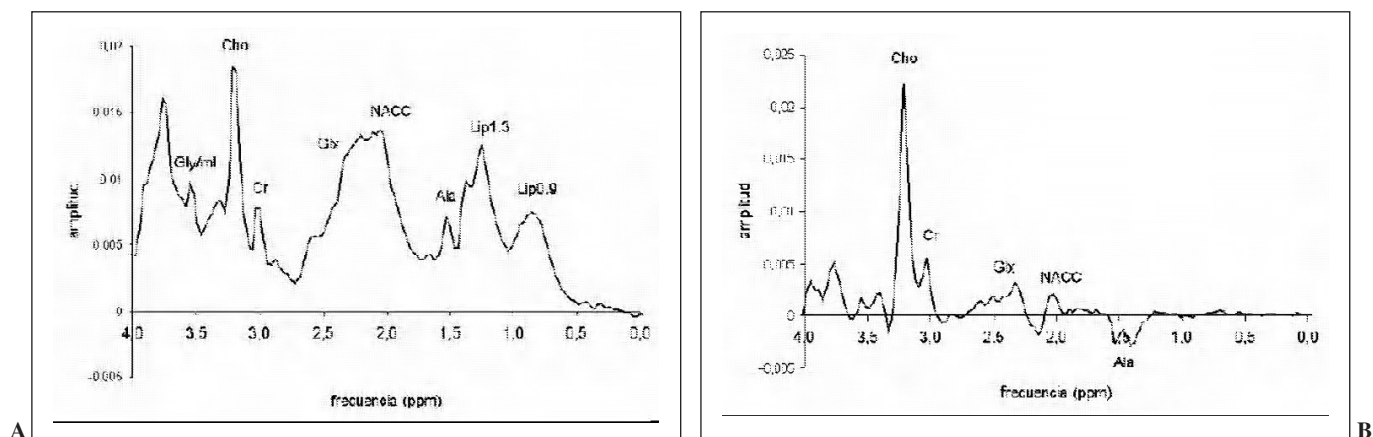


Fig. 8.—Espectro promedio de meningioma (n = 37) a tiempo de eco (TE) corto (A) y TE largo (B). Destaca la presencia de resonancia de alanina con abundante cantidad de glutamina-glutamato, marcado aumento de la *ratio* colina/creatina y una resonancia a 3,8 ppm que puede tener componente tanto de glutamina-glutamato como de alanina.

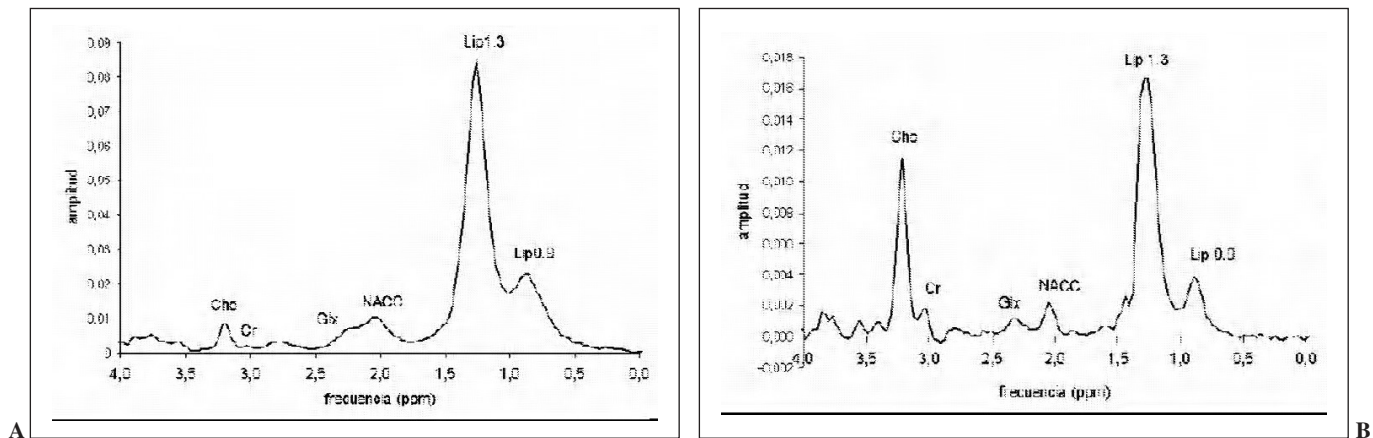


Fig. 9.—Espectro promedio obtenido a partir de 32 metástasis a tiempo de eco (TE) corto (A) y TE largo (B). Destaca la presencia de abundante cantidad de lípidos en las posiciones de 0,9 y 1,3 ppm.

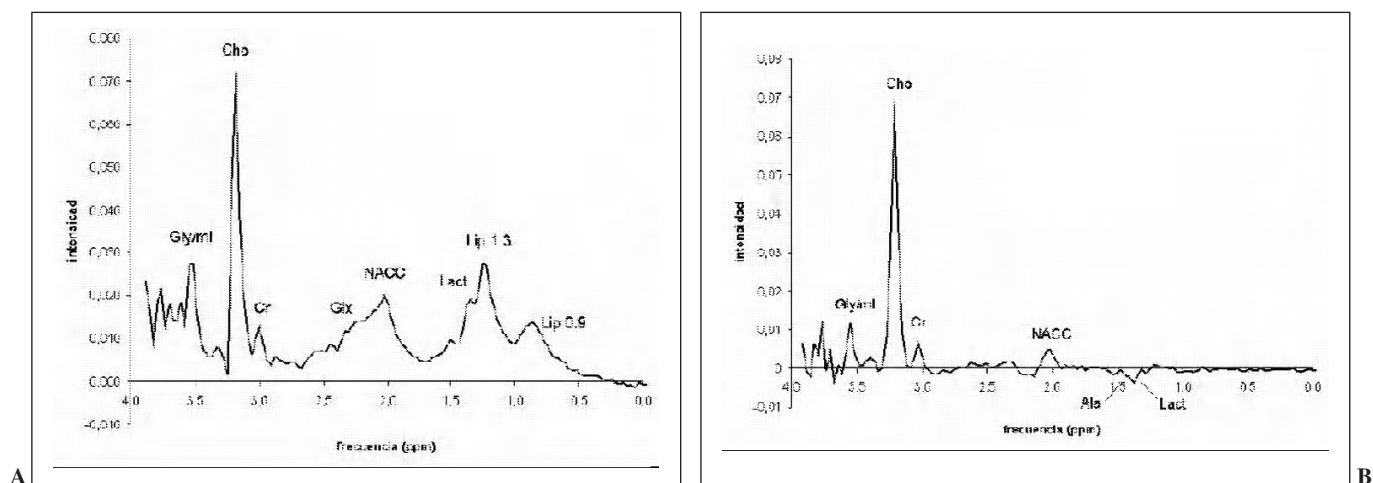


Fig. 10.—Espectro promedio obtenido a partir de 12 tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) a tiempo de eco (TE) corto (A) y TE largo (B). Destaca un aumento muy marcado de colina, superior al del resto de tipos tumorales, presencia de glicina/mioinositol y trazas de alanina.

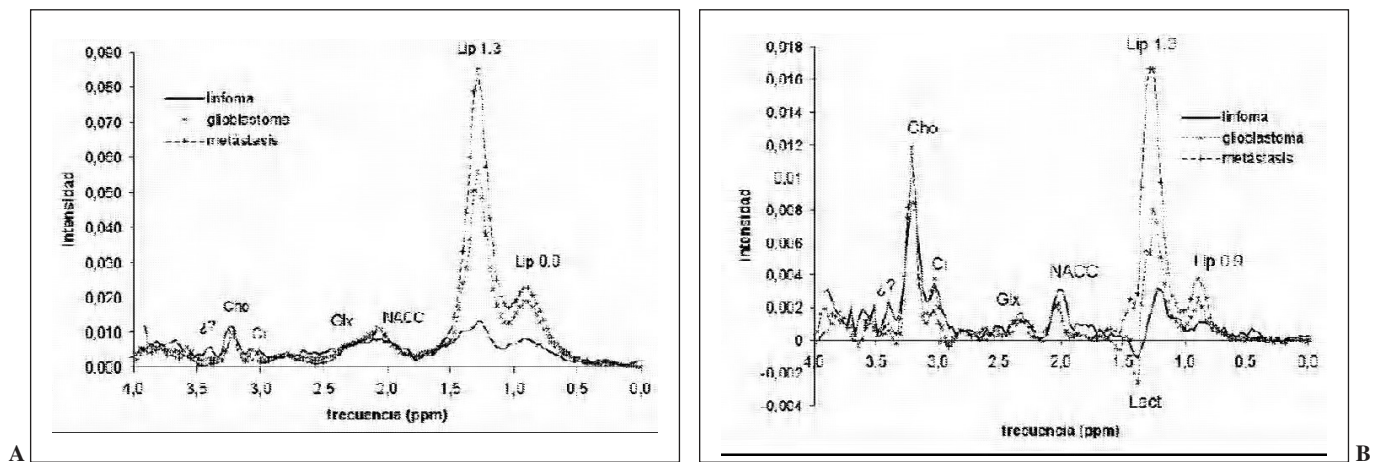


Fig. 11.—Espectro promedio obtenido a partir de 12 linfomas a tiempo de eco (TE) corto (A) y TE largo (B). Se muestran superpuestos los principales grupos del diagnóstico diferencial: glioblastoma y metástasis. Destaca menor lípidos con colina y creatina similares y una resonancia no identificada (?) a 3,4 ppm.

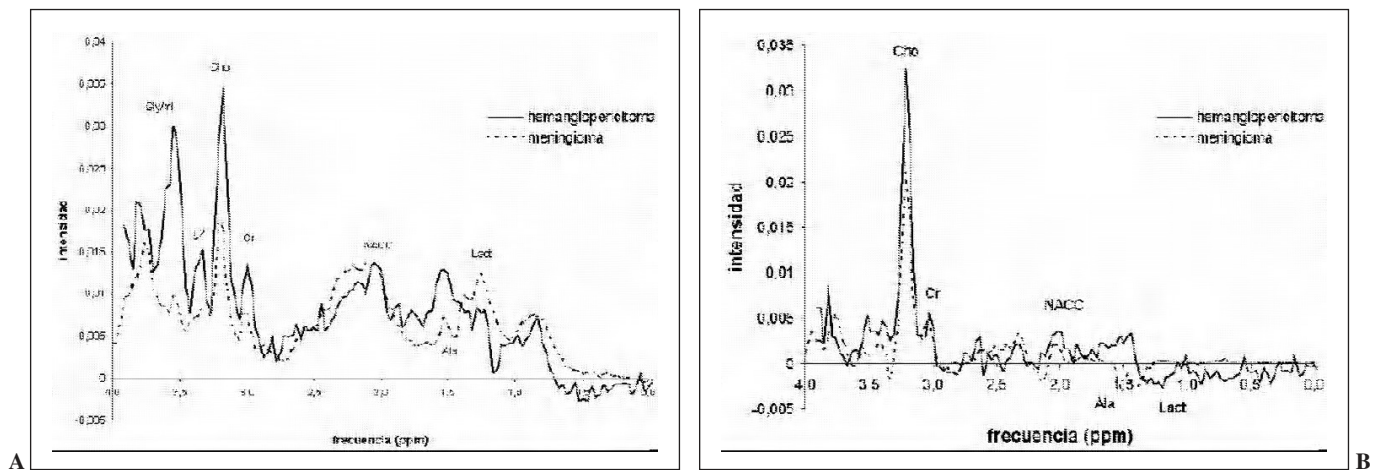


Fig. 12.—Espectro de un hemangiopericitoma a tiempo de eco (TE) corto (A) y TE largo (B). Se muestra superpuesto el espectro promedio de meningioma, como principal grupo a diferenciar. Destaca la ausencia de alanina, prominente glicina/mioinositol TE corto y una resonancia no identificada a 3,4 ppm (?).

Neurocitomas centrales

Los estudios publicados sobre el patrón espectroscópico de los neurocitomas describen en estos tumores un marcado aumento de colina junto con presencia de resonancia de glicina y NACC bajas, pero presentes (fig. 13). La resonancia de glicina podría desempeñar cierto papel en la identificación de estos tumores.

Ependimomas

Los ependimomas muestran un patrón espectral similar al descrito en el resto de tumores, con aumento de colina, descenso de NACC, lactato en diferentes cantidades y presencia de glicina/mioinositol^{15,70}. Por el grupo de edad al que afectan y por su localización, el diagnóstico diferencial que se plantea con mayor frecuencia en estos tumores es con astrocitomas de bajo grado y meduloblastomas (fig. 14).

Oligodendrogliomas

El patrón espectroscópico de los oligodendrogliomas es muy similar al de los astrocitomas de bajo grado (fig. 15). Un trabajo detectó que la diferencia más significativa entre oligodendrogliomas y astrocitomas de bajo grado se encontraba en la resonancia de glutamina-glutamato, menor en astrocitomas de bajo grado que en oligodendrogliomas.

RESUMEN

Los tumores presentan patrones radiológicos propios que los caracterizan bioquímicamente. A grandes rasgos, y como datos claramente establecidos, se puede decir que los tumores de más alto grado (glioblastoma y metástasis) se caracterizan por la presencia de lípidos, que el meningioma presenta valores de alanina superiores al resto de tumores, y que los valores de colina son superiores en astrocitomas anaplásicos que en astrocitomas de

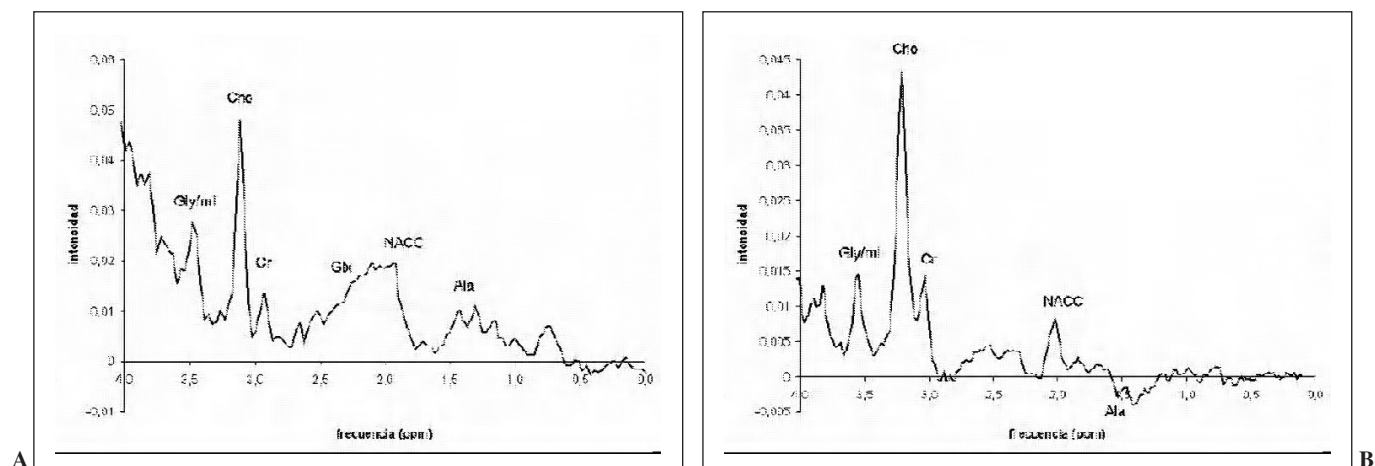


Fig. 13.—Espectro de un neurocitoma a tiempo de eco (TE) corto (A) y TE largo (B). Destaca un marcado aumento de colina con doblete de alanina y prominente resonancia de glicina/mioinositol.

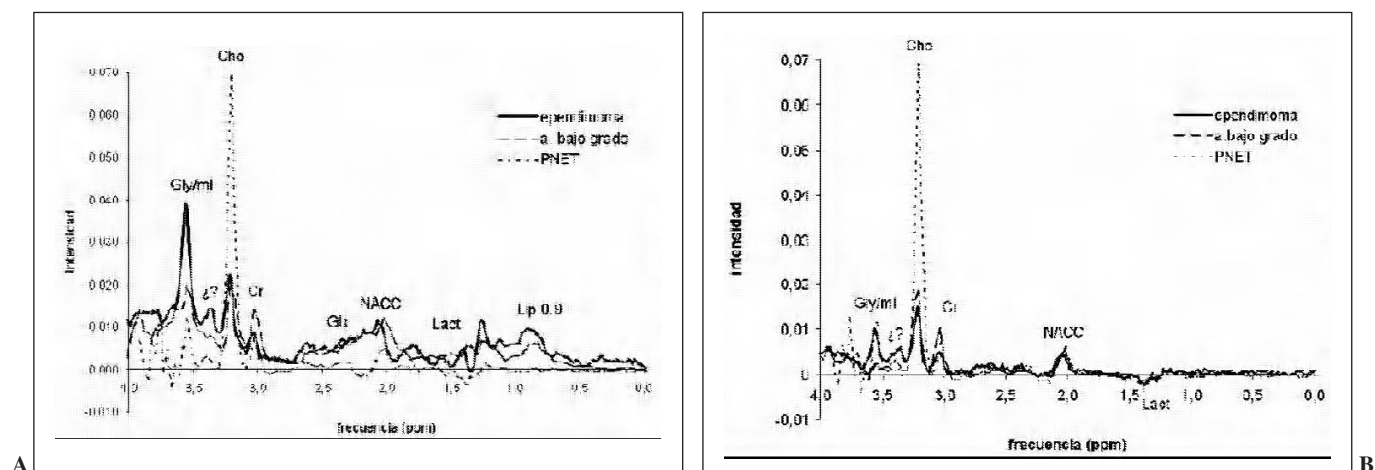


Fig. 14.—Espectro promedio de ependimoma (n = 2) a tiempo de eco (TE) corto (A) y TE largo (B). Destaca un pico muy prominente de glicina/mioinositol y un pico no identificado a 3,4 ppm.

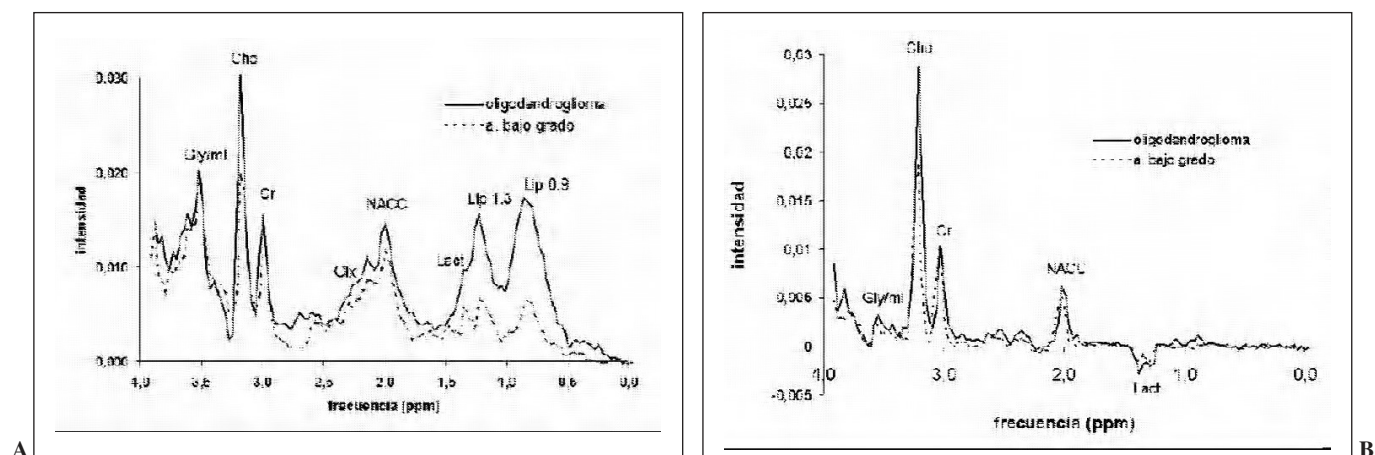


Fig. 15.—Espectro promedio obtenido de 6 oligodendrogliomas a tiempo de eco (TE) corto (A) y TE largo (B). Se muestra superpuesto el espectro promedio de astrocitoma de bajo grado, como principal grupo a diferenciar. Se aprecia mayores valores de colina en ambos TE, y de lípidos a TE corto en oligodendroglioma.

bajo grado, y en meningiomas que en los otros grupos. De todos modos, hay que destacar que existe una significativa superposición de patrones entre grupos, máxime cuando se trata de tumores poco comunes. Ello hace que, para obtener resultados mejorados, haya que recurrir a una cuantificación precisa y métodos más o menos sofisticados de reconocimiento de patrones.

BIBLIOGRAFÍA

- Ross B, Michaelis T. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q* 1994;10:191-247.
- Behar KL, Den Hollander JA, Stromski ME, Ogino T, Shulman RG, Petroff OA, et al. High resolution 1H NMR study of cerebral hypoxia in vivo. *Proc Natls Acad Sci USA* 1983;80:4945-8.
- Tallan HH. Studies on the distribution of N-acetyl-L-aspartic acid in brain. *J Biol Chem* 1957;224:41-5.
- Kinoshita Y, Kajiwaru H, Yokota A, Koga Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *Neurosurgery* 1994;35:606-14.
- Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003;49:223-32.
- Murphy M, Loosemore A, Clifton AG, Howe Fa, Tate AR, Cudlip SA, et al. The contribution of proton magnetic resonance spectroscopy (1HMRS) to clinical brain tumour diagnosis. *Br J Neurosurg* 2002;16:329-34.
- Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001;11:1784-91.
- Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and ki-67 labelling index in gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:659-65.
- Herminghaus S, Pilatus U, Moller-Hartmann W, Raab P, Lanfermann H, et al. Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumors. *NMR Biomed* 2002;15:385-92.
- Shiino A, Nakasu S, Matsuda M, Handa J, Morikawa S, Inubushi T. Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 1999;91:928-34.
- Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, Bunke J, du Mesnil R, Friedmann G. Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992;183:701-9.
- Alger JR, Frank JA, Bizzi A, et al. Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 1990;177:633-41.
- Majós C, Alonso J, Aguilera C, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 2003;13:582-91.
- Majós C, Alonso J, Aguilera C, et al. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology* 2003;45:129-36.
- Tzika AA, Cheng LL, Goumnerova L, et al. Biochemical characterization of pediatric brain tumors by using in vivo and ex vivo magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 2002;96:1023-31.
- Negendank WG, Sauter R, Brown TR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 1996;84:449-58.
- Tien RD, Lai PH, Smith JS, et al. Single-voxel proton brain spectroscopy exam (PROBE/SV) in patients with primary brain tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:201-9.
- Sijens PE, Knopp MV, Brunetti A, Wicklow K, Alfano B, Bachert P, et al. 1H MR spectroscopy in patients with metastatic brain tumors: a multicenter study. *Magn Reson Med* 1995;33:818-26.
- Lehnhardt FG, Röhn G, Ernestus RI, Grüne M, Hoehn M. 1H- and 31P-MR spectroscopy of primary and recurrent human brain tumors in vitro: malignancy-characteristic profiles of water soluble and lipophilic spectral components. *NMR Biomed* 2001;14:307-17.
- Castillo M, Kwock L, Scatliff J, Mukherji SK. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic disorders. *MRI Clin of North Am* 1998;6:1-20.
- Gotsis ED, Fountas K, Kapsalaki E, Toulas P, Peristeris G, Papadakis N. In vivo proton MR spectroscopy: the diagnostic possibilities of lipid resonances in brain tumors. *Anticancer Res* 1996;16:1565-8.
- Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, et al. Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75:103-8.
- Alesch F, Pappaterra J, Tratting S, Koos WT. The role of stereotactic biopsy in radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1995;63:20-4.
- Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg* 1994;81:165-8.
- De Edelenyi FS, Rubin C, Estève F, Grand S, Decors M, Lefoumier V, et al. A new approach for analyzing proton magnetic resonance spectroscopic images of brain tumors: nosologic images. *Nat Med* 2000;6:1287-9.
- Preul MC, Caramanos Z, Leblanc R, Villemure JG, Arnold DL. Using pattern recognition of in vivo proton MRSI data to improve the diagnosis and surgical management of patients with brain tumors. *NMR Biomed* 1998;11:192-200.
- Tate AR, Majós C, Moreno A, Howe FA, Griffiths JR, Arús C. Automated classification of short echo time in vivo 1H brain tumor spectra: a multicentre study. *Magn Reson Med* 2003;49:29-36.
- Ursenius JP, Tuohimetsä S, Vainio P, Ala-Korpela M, Hiltunen Y, Kauppinen RA. Automated classification of human brain tumours by neural network analysis using in vivo 1H magnetic resonance spectroscopic metabolite phenotypes. *NeuroReport* 1996;7:1597-600.
- Poptani H, Kaartinen J, Gupta RK, Niemitz M, Hiltunen Y, Kauppinen. Diagnostic assessment of non-neoplastic brain disorders in vivo using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and artificial neural networks. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:343-9.
- De Stefano N, Caramanos Z, Preul MC, Francis G, Antel JP, Arnold DL. In vivo differentiation of astrocytic brain tumours and isolated demyelinating lesions of the type seen in multiple sclerosis using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1998;44:273-8.
- Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, Sauter R, et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: Initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989;17:541-8.
- Gill SS, Thomas DG, Van Bruggen N, et al. Proton MR spectroscopy of intracranial tumors: in vivo and in vitro studies. *JCAT* 1990;14:497-504.
- Luyten PR, Marien AJH, Heindel W, et al. Metabolic imaging of patients with intracranial tumors: H-1 MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology* 1990;176:791-9.
- Wilken B, Dechent P, Herms J, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of focal brain lesions. *Pediatr Neurol* 2000;23:22-31.
- Roda JM, Pascual JM, Carceller F, et al. Nonhistological diagnosis of human cerebral tumors by 1 H magnetic resonance spectroscopy and amino acid analysis. *Clin Cancer Res* 2000;6:3983-93.
- Kaminogo M, Ishimaru H, Morikawa M, Ochi M, Ushijima R, Tani M, et al. Diagnostic potential of short echo time MR spectroscopy of gliomas with single-voxel and point-resolved spatially localised proton spectroscopy of brain. *Neuroradiology* 2001;43:353-63.

37. Majós C, Cucurella G, Aguilera C, Coll S, Pons LC. Intraventricular meningiomas: MR imaging and MR spectroscopic findings in two cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:882-5.
38. Rand SD, Prost D, Haughton V, Mark L, Strainer J, Johansen J, et al. Accuracy of single-voxel proton MR spectroscopy in distinguishing neoplastic from nonneoplastic brain lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1695-704.
39. Chang L, McBride D, Miller BL, et al. Localized in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy and in vitro analyses of heterogeneous brain tumors. *J Neuroimaging* 1995;5:157-63.
40. McBride DQ, Miller BL, Nikas DL, et al. Analysis of brain tumors using ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Surg Neurol* 1995;44:137-44.
41. Ursenius JP, Kauppinen RA, Vainio PA, et al. Quantitative metabolite patterns of human brain tumors: detection by ¹H NMR spectroscopy in vivo and in vitro. *JCAT* 1994;18:705-13.
42. Ott D, Henning J, Ernst T. Human brain tumors: assessment with in vitro proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993;186:745-52.
43. Krouwer HJ, Kin TA, Rand SD, Prost RW, Haughton VM, Ho KC, et al. Single-voxel proton MR spectroscopy of nonneoplastic brain lesions suggestive of a neoplasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1695-703.
44. Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain. *Top Magn Reson Imag* 2001;12:435-52.
45. Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, Brennan A, Tofts PS, Miller DH, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994; 117:49-58.
46. Law M, Meltzer DE, Cha S. Spectroscopic magnetic resonance imaging of a tumefactive demyelinating lesion. *Neuroradiology* 2002;44:986-9.
47. Saindane AM, Cha S, Law M, Xue X, Knopp EA, Zagzag D. Proton MR spectroscopy of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1378-86.
48. Castillo M, Kwok L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1-15.
49. Castillo M, Kwok L. Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin North Am* 1998;8:733-52.
50. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:117-23.
51. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Gotsis SD, Kapsalakis JZ, Smisson HF 3rd, Johnston KW, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;74:83-94.
52. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg* 1997;87:516-24.
53. Kinoshita Y, Yokota A. Absolute concentrations of metabolites in human brain tumors using in vitro proton magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed* 1997;10:2-12.
54. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, et al. Preoperative proton MR spectroscopy imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:604-12.
55. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:225-33.
56. Demarcel P, Johannik K, Van Hecke P, Van Ongeval C, Verellen S, Marchal G, et al. Localized ¹H NMR spectroscopy in fifty cases of newly diagnosed intracranial tumors. *JCAT* 1991;15:67-76.
57. Van del Knaap MS, Van der Grond J, Van Rijen PC, Faber JA, Valk J, Willemsse K. Age-dependent changes in localized proton and phosphorous MR spectroscopy of the brain. *Radiology* 1990; 176:509-15.
58. Arnold DL, Shoubridge EA, Villemure JG, Freindel W. Proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy of human astrocytomas in vivo: preliminary observations on tumor grading. *NMR Biomed* 1990;3:184-9.
59. Castillo M, Smith JK, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1645-9.
60. Maxwell RJ, Martínez-Pérez I, Cerdán S, Cabanas ME, Arus C, Moreno A, et al. Pattern recognition analysis of ¹H NMR spectra from perchloric acid extracts of human brain tumour biopsies. *Magn Reson Med* 1998;39:869-77.
61. Carpinelli G, Carapella CM, Palombi L, Raus L, Caroli F, Podo F. Differentiation of glioblastoma multiforme from astrocytomas by in vitro ¹H MRS analysis of human brain tumors. *Anticancer Res* 1996;16:1559-64.
62. Hanstock CC, Rothman DL, Howseman A, Shulman RG, Novotny EJ, Petroff OAC, et al. In vivo determination of NAA concentration in the human brain using the proton aspartyl resonance [abstract]. En: Book of abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1989. Berkeley, Calif: p. 442.
63. Lowry OH, Berger SJ, Chi MM, Carter JG, Blackshaw A, Outlaw W. Diversity of metabolic patterns in human brain tumors. I. High energy phosphate compounds and basic composition. *J Neurochem* 1977;29:959-77.
64. Manton DJ, Lowry M, Blackband SJ, Horsman A. Determination of proton metabolite concentrations and relaxation parameters in normal human brain and intracranial tumors. *NMR Biomed* 1995;8:104-12.
65. Opstad KS, Provencher SW, Bell BA, Griffiths JR, Howe FA. Detection of elevated glutathione in meningiomas by quantitative in vivo ¹H MRS. *Magn Reson Med* 2003;49:632-7.
66. Sijens PE, Levendag PC, Vecht CJ, Van Dijk P, Oudkerk M. ¹H MR spectroscopy detection of lipids and lactate in metastatic brain tumors. *NMR Biomed* 1996;9:65-71.
67. Kuesel AC, Sutherland GR, Halliday W, Smith ICP. ¹H MRS of high grade astrocytomas: mobile lipid accumulation in necrotic tissue. *NMR Biomed* 1994;7:149-55.
68. Kimura T, Sako K, Gotoh T, Tanaka K. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in brain lesions with ring-like enhancement. *NMR Biomed* 2001;14:339-49.
69. Cho YD, Choi GH, Lee SP, Kim JK. ¹H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Magn Reson Imaging* 2003;21:663-72.
70. Wang Z, Sutton LN, Cnaan A, Hasselgrove JC, Rorke LB, Zhao H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of pediatric cerebellar tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1821-33.
71. Arle JE, Morris C, Wang ZJ, Zimmerman RA, Phillips PG, Sutton LN. Prediction of posterior fossa tumor type in children by means of magnetic resonance image properties, spectroscopy, and neural networks. *J Neurosurg* 1997;86:755-61.
72. Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Acebes JJ, Arús C, et al. Adult primitive neuroectodermal tumor: Proton MR Spectroscopic findings with possible application for differential diagnosis. *Radiology* 2002;225:556-66.
73. Barba I, Moreno A, Martínez-Pérez I, Tate AR, Cabanas ME, Baquero M, et al. Magnetic resonance spectroscopy of brain hemangiopericytomas: high myoinositol concentrations and discrimination from meningiomas. *J Neurosurg* 2001;94:55-60.