

Dra. Ingrid Orellana¹
Dra. Perla Salgado Lujambio
Dr. Carlos Dhyver
Dra. Mercy Díaz
Dr. Alfonso Gil
Dr. Julián Sánchez Cortazar
Dr. Rafael Rojas Jasso
Dr. Roque Ferreyro Irigoyen
Dr. Fernando Barrios

Hospital ABC. ¹ Este trabajo obtuvo el tercer lugar en los trabajos poster en la sección de Neurología.

Resonancia magnética anatómica y funcional en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer

Objetivo

Caracterizar pacientes con diagnóstico de Alzheimer a través de imágenes por RM, utilizando técnicas funcionales de difusión y perfusión, así como espectroscopia de protones por resonancia como posibles estimadores para el diagnóstico de la enfermedad.

Introducción

La demencia más frecuente de tipo cortical es la de Alzheimer, ésta afecta de 1 a 6% a la población mayor de 65 años y en mayores de 80 años de 10 a 20%.

Dependiendo de los criterios clínicos de la enfermedad, se divide en tres estadios: el primero con un periodo de uno a tres años con hallazgos clínicos positivos y de estudios de imagen negativos, el siguiente estadio comprende de 2 a 10 años con hallazgos clínicos y de imagen positivos, el último estadio comprende de 8 a 12 años donde hay un deterioro total.

Por muchos años, en los casos de demencia se utilizaron estudios de imagen (TC, RM) para descartar las patologías orgánicas.

La resonancia magnética es el estudio de imagen que aporta mayor información de cambios estructurales en las demencias, sin embargo es poco específica para determinar la etiología. Las nuevas técnicas en RM proporcionan información funcional además de la morfológica. La espectroscopia de protones por resonancia, nos brinda información de las concentraciones relativas de algunos de los metabolitos más comunes del parénquima cerebral, y se comienza a utilizar como un diagnóstico complementario de la enfermedad de Alzheimer, ya que puede determinar las concentraciones relativas de mioinositol, el cual actúa como marcador digital y se encuentra incrementado en la enfermedad de Alzheimer, también actúa como segundo mensajero para la liberación de calcio intracelular.

El diagnóstico clínico de la enfermedad tiene una sensibilidad de 80-90%, y se ha reportado que la espectroscopia puede distinguir un caso de Alzheimer de un sujeto normal con 95% de especificidad, y puede diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otras demencias con una especificidad de 64% y puede descartarla con una eficacia de 80%.^{1,3} Sin embargo son pocas las investigaciones que se han hecho al momento por ser una secuencia con pocos años de utilizarse. Con respecto a la perfusión se ha visto que existe disminución de flujo con los lóbulos temporales así como a nivel de la corteza sensitiva-motora.¹

Neuropatología

La severidad de la enfermedad va asociada a una jerarquía de cambios patológicos que progresan desde el córtex endorrinal y el hipocampo hasta implicar el neocórtex.

Estudios morfológicos de la formación hipocampal revelan cambios neurofibrilares y degeneración granulovacuolar de neuronas, pérdida sináptica y neuronal, y depósito de B-amiloide en placas y paredes vasculares. La degeneración y la pérdida de neuronas de proyección responsables de la mayoría de conexiones aferentes y eferentes de la formación hipocampal causan una disrupción de las conexiones intra-hipocampales y un aislamiento funcional de la formación hipocampal de otras partes del sistema de memoria. La pérdida neuronal en la formación hipocampal parece ser uno de los factores más importantes de la deficiencia de memoria en enfermedad de Alzheimer.¹⁰ La degeneración neurofibrilar se considera una de las causas principales de la pérdida de neuronas y de la atrofia de la formación hipocampal. Se desconoce el impacto de los depósitos amiloideos en la atrofia de la formación hipocampal.

Acerca de la duración estimada de la enfermedad de Alzheimer clínicamente manifiesta, se estimó un decrecimiento global de 60% de la formación hipocampal. Estas disminuciones volumétricas fueron en el asta de Ammon 64%, en el complejo subicular 70% y el córtex endorrinal 51%.

Los resultados de los estudios transversales sugieren que los cambios se producen en la formación hipocampal y en la mayoría de sus componentes estructurales durante el curso de la enfermedad de Alzheimer. Para obtener una evidencia directa de los patrones y del índice de atrofia regional progresiva son necesarias neuroimágenes *in vivo*.¹⁰

La teoría de que las mediciones de la atrofia con neuroimagen *in vivo* reflejan el daño histológico y la pérdida neuronal real, se basa en que el volumen del hipocampo, ya venga determinado por criterios histológicos o *post-mortem* de imagen con resonancia magnética, guardaron una correlación lineal con el número de neuronas.¹⁰

Patología de la formación hipocampal por envejecimiento

Estudios son sujetos de edad avanzada normales, muestran que la acumulación de ovillos neurofibrilares en el córtex endorrinal o en el hipocampo se incrementan drásticamente con la edad. Aunque las placas seniles tienden también a acumularse con la edad, éstas lo hacen a una edad muy superior y tienen preferencia por el neocórtex antes que por la formación hipocampal.¹⁰

Estos datos, en apoyo del modelo de Braak, sugieren que las lesiones en la formación hipocampal relacionadas con la edad, representan las lesiones relacionadas con la enfermedad de Alzheimer más tempranas. Parece que en asociación con estas lesiones tempranas, existe una reducción en el volumen del tejido afectado.

Esta observación se convierte así en un objetivo para los diagnósticos en las primeras fases de la enfermedad mediante neuroimagen *in vivo*. Se registró que los sujetos de edad avanzada normales con lesiones de ovillos neurofibrilares en el hipocampo mostraban reducciones volumétricas hipocampales al compararlos con sujetos de edad avanzada sin ovillos neurofibrilares.

Hallazgos por neuroimagen

Las imágenes convencionales de Resonancia Magnética muestran atrofia cerebral difusa, con agrandamiento de los surcos y de los ventrículos laterales. El grado de atrofia se incrementa paralelamente al progreso de la enfermedad. Estos cambios son atribuidos a la pérdida histológica neuronal. Existe agrandamiento de los espacios de líquido cerebroespinal. Específicamente la formación hipocampal está involucrada en mayor proporción a los pacientes con edad similar.

Simetría o asimetría en el tamaño del cuerno temporal (principalmente visto en los cortes coronales), fisura coroides, cisterna supraselar, cisterna silviana, pueden ser utilizadas en la discriminación de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En el examen volumétrico del cerebro se demostró la reducción importante de la materia gris, en comparación con pacientes controles, estos hallazgos fueron vistos principalmente en el lóbulo temporal y estructuras centrales (ganglios basales, tálamo) y adyacente a la sustancia blanca, con cambios menores notados en la materia gris frontal y occipital.

Alessandro Bozazo y colaboradores, demostraron con la técnica de difusión al correlacionarla con atrofia cortical, resultados insignificantes para la materia gris y la materia blanca.¹

La desventaja de la técnica epi (*ecoplanar imaging*) es la significativa diferencia de intensidad, como interfases de aire-tejido. En el lóbulo temporal esto causa problemas. Sandson y colaboradores reportaron disminución anisotrópica en la materia blanca posterior, e incremento del coeficiente aparente de difusión en el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, cuando se comparó con un grupo control.

La técnica de perfusión requiere de la administración de material de contraste intravenoso, consistente en sales de gadonopentato. Muestra la microcirculación cerebral capilar, detectando el paso del bolo de contraste a través de los capilares. Brinda información del volumen cerebral relativo de flujo (rCBV). En pacientes con demencia tipo Alzheimer, se ha reportado reducción de la perfusión temporoparietal y corteza sensorio-motora.¹

La espectroscopia se muestra prometedora en la definición de la demencia de tipo Alzheimer por una disminución de la relación de N-acetil aspartato e incremento en el mioinositol. La elevación de la colina con respecto a la creatina (que se predecía por los estudios *posmortem*) no es específica de la enfermedad de Alzheimer, porque también aumenta con la edad y en diferentes enfermedades, incluyendo el ictus. La medida de la relación mioinositol/creatina, distingue la enfermedad de Alzheimer del anciano normal y de otras demencias.¹³

La demencia del síndrome de Down tiene una fisiopatología similar a la enfermedad de Alzheimer y permite descartar una enfermedad de Alzheimer, y hacer el diagnóstico precoz de demencia en el síndrome de Down.

El mioinositol es un metabolito involucrado en la neurorecepción de hormona sensitiva, y es un posible precursor del ácido glucurónico. El pico de mioinositol ocurre a 3.56 ppm. El aumento del mioinositol en el cerebro está asociado con la acción protectora del litium, en el desarrollo de la neuropatía diabética.

Metodología

Estudio descriptivo llevado a cabo en el Hospital ABC, durante agosto del 2001 a enero del 2002. Se realizó RM a 10 pacientes con diagnóstico de Alzheimer en estadio II (donde las características por imagen son invisibles), comprendidos entre 55-85 años. Se comparó con un grupo control asintomático de 5 pacientes, ambos grupos con promedio de edad de 70 años. El estudio de imagen se realizó en un equipo General Electric, Signa LX de 1.5 Tesla (Milwaukee, WI, USA). Comprendió cortes sagitales y axiales T1 simples, axiales y coronales con la administración de contraste con inyector Medrad (Indianola, PA, USA), T2 axial y coronal, FLAIR y difusión (EPI) en axial, perfusión (EPI) y espectroscopia con

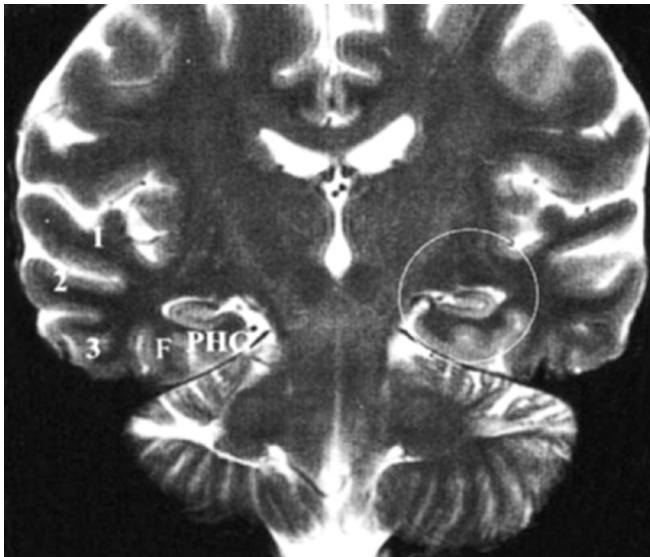


Figura 1. Corte coronal T2, a nivel de la cisura coroidea en sujeto normal. 1. Giro temporal superior 2. Giro temporal medio, 3. Giro temporal inferior, F. Giro fusiforme, PHG. Corteza parahipocampal

técnica “press” a nivel de lóbulo temporal izquierdo y de corteza sensorio-motora. Los criterios de exclusión para el grupo control fue cualquier historia de mal psiquiátrico. Los criterios de exclusión para los dos grupos incluyeron cualquier dependencia de drogas, abuso alcohólico, factores de riesgo vascular, fumadores, diabéticos. Ningún paciente se sometió a sedación.

Resultados

El 50% de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer presentó rango de edad entre 71-75 años, siendo el sexo femenino con predominio en 80% de los casos. Las secuencias T1 y T2 muestran ventriculomegalia, con prominencia de surcos y espacios subaracnoideos, principalmente hacia los lóbulos temporales en 100% de los pacientes con demencia. El 100% de los sujetos control presentó ensanchamiento de los espacios subaracnoideos

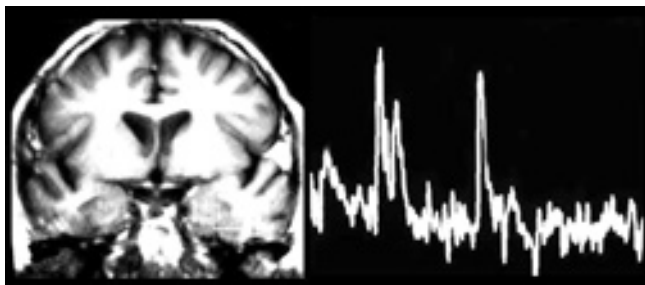


Figura 3. Espectroscopía en sujeto normal de 70 años, que muestra disminución del N-acetil aspartato.

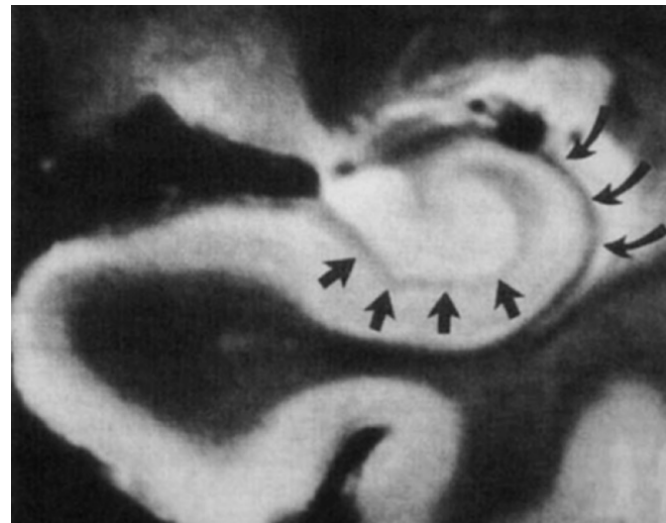


Figura 2. Corte de alta resolución que muestra la materia blanca en el hipocampo. Las flechas flechas rectas indican la materia blanca interna, las flechas curvas el alveus.¹⁵

y ventriculomegalia en 40% de los casos. La distancia inter-runcal fue mayor a los 30mm en 25% de los 10 casos. La técnica de perfusión muestra disminución de la misma, especialmente en la corteza sensorio-motora, así como en lóbulos temporales en 80% de los diez pacientes comparado con los sujetos control. La espectroscopia univoxel revela elevación de mioinositol y disminución del N-acetil aspartato en 20% de los casos, y únicamente disminución del N-acetil aspartato en 80% de los pacientes con diagnóstico clínico de Alzheimer, mientras que en los sujetos control 40% presentó espectroscopia normal, y 60% evidenció disminución del N-acetil aspartato. Con la técnica de difusión no se detectó evento vascular reciente en ninguno de los casos.

Conclusión

Los síntomas de demencia en la enfermedad de Alzheimer están asociados a cambios en el hipocampo y a una patología neocortical temporal, los cuales son observados en los estudios de imagen como resonancia magnética, utilizando protocolos orientados a esta patología con técnica convencionales, así como difusión, perfusión y espectroscopia.

A medida que se mejora la capacidad de detectar *in vivo* los cambios anatómicos en el hipocampo, se incrementa la identificación de pacientes en riesgo de sufrir demencia de tipo Alzheimer.

En el presente trabajo de investigación se observaron con las técnicas convencionales, los hallazgos descritos por varios autores, los cuales incluyen acentuación de los surcos y espacios subaracnoideos asociado a ventriculomegalia en 100% de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer, los cuales son inespecíficos.

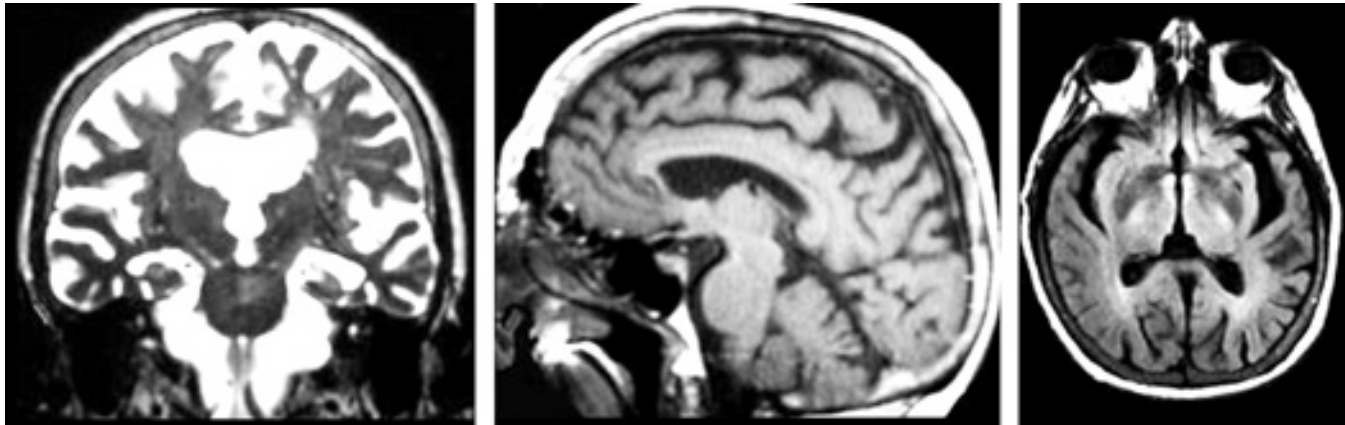


Figura 4. Corte coronal T2, sagital y axial T1 que evidencian prominencia de surcos y cisuras, en paciente con demencia de tipo Alzheimer.

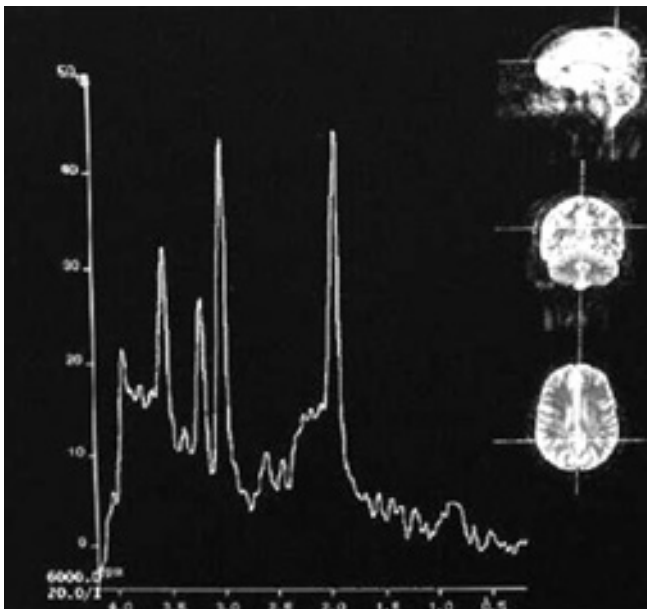


Figura 5. Característica de la espectroscopia en un paciente con enfermedad de Alzheimer. Mioinositol aumentado y disminución del N-acetil aspartato. La colina en este ejemplo se encuentra disminuida.¹⁵

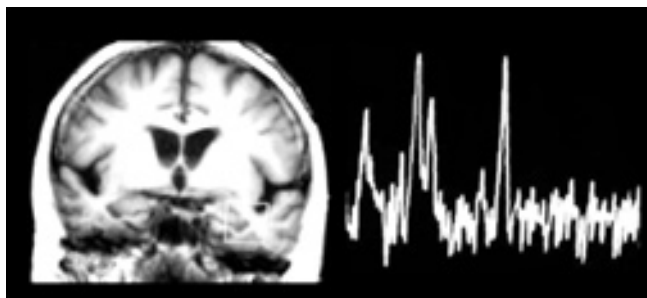


Figura 6. Espectroscopia univoxel en un paciente con diagnóstico de demencia de tipo Alzheimer, el N-acetil aspartato se encuentra disminuido y el mioinositol aumentado.

Sin embargo, con las nuevas técnicas de difusión y perfusión se han detectado cambios a nivel del hipocampo de forma más específica al realizar mediciones volumétricas.¹

Nosotros pudimos observar disminución de la perfusión hacia lóbulos temporales y corteza sensorio-motora en 80% de los diez pacientes, comparándolos con los sujetos controles.

Aunque la espectroscopia algunos autores refieren que es muy prometedora en el diagnóstico de pacientes con demencia, en el presente estudio, únicamente 20% de los sujetos con demencia presentó la característica gráfica de incremento del mioinositol con disminución del N-acetil aspartato descrito como el hallazgo específico, mientras que 80% evi-

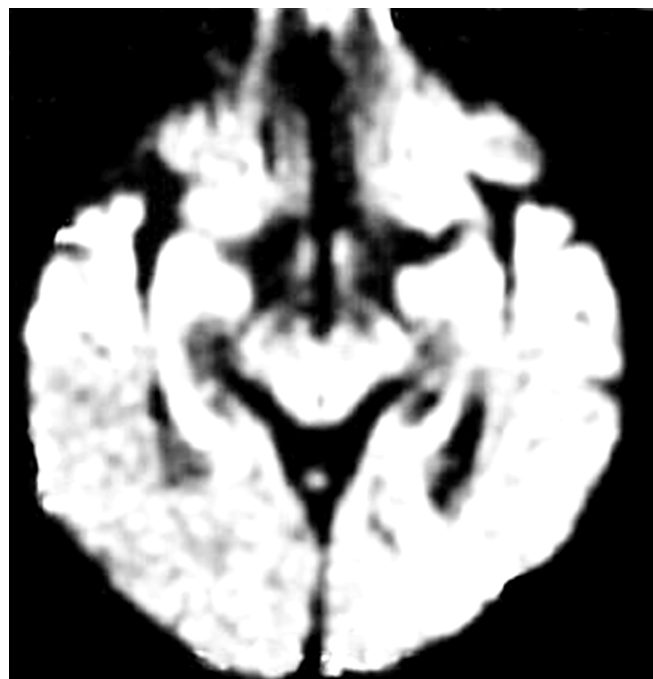


Figura 7. Imagen de difusión en sujeto con Alzheimer.

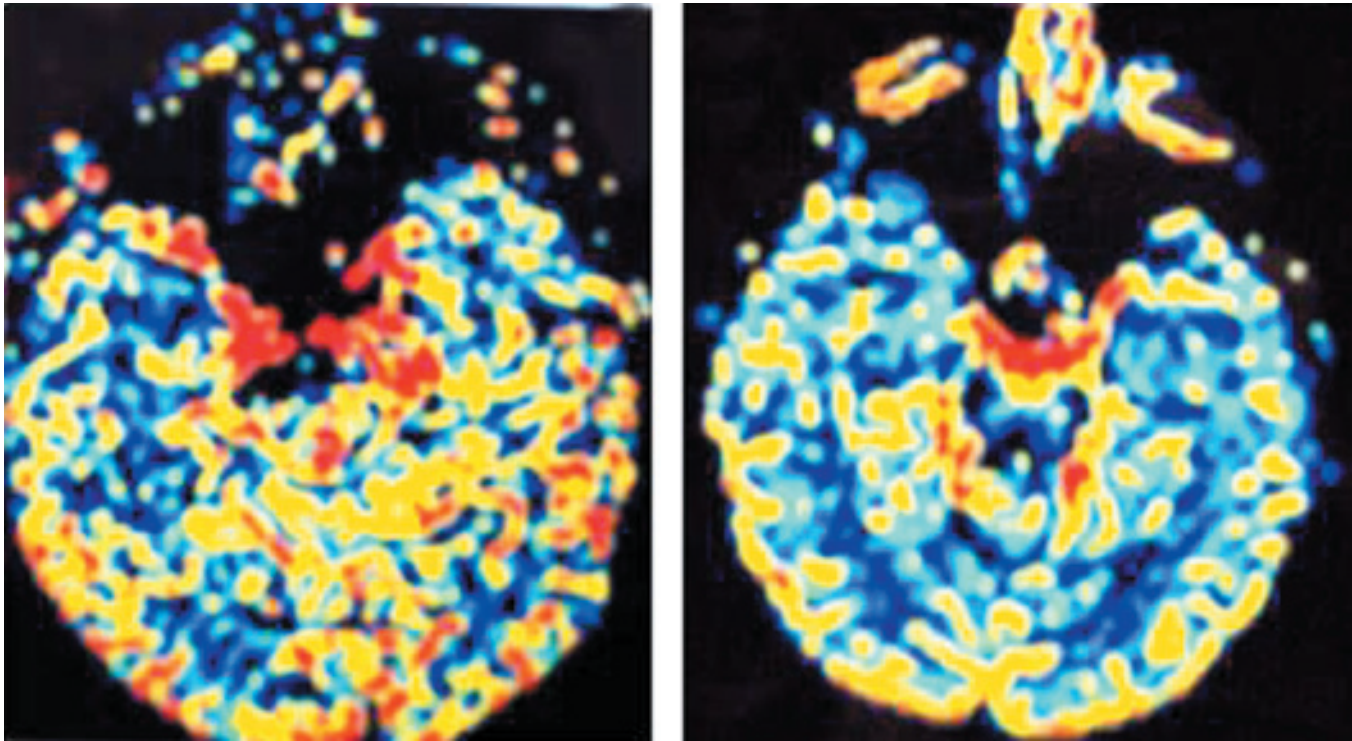


Figura 8. Perfusión en sujeto control y sujeto con demencia de tipo Alzheimer.

denció disminución del N-acetil aspartato, indicador de lesión cerebral. Estos hallazgos no coinciden con la bibliografía, sin embargo es una técnica nueva con poca experiencia

mundial, sobre la cual se debe seguir investigando tomando en consideración, algunas descripciones de protocolos utilizados por otros autores en estudios de este tema.

Referencias

1. Bozaso Alessandro, et al. Difusión and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1030-1036.
2. Cumming Jeffrey. *Dementia a Clinical Approach*. Second Edition, Butterworth-Heinemann, 1992.
3. Family Caregiver Alliance. Hoja informativa: Enfermedad de Alzheimer. FCA: Clearinghouse: Factsheets. (13 09 2001)
4. Gonzalez E.C. Butman TJ. La espectroscopia por resonancia magnética del protón de hidrógeno en el cerebro humano. *Bibliomed*, septiembre 13 2001.
5. Hanyu H, Xu Y, et al. Evaluation of automated MR spectroscopy: application in Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* Vol 16, Issue 9 1779-1782.
6. Juottonen Kirsi, et al. Comparative MR nalysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:139-144.
7. Laakso M, et al. The interuncal distance in Alzheimer disease and age associated memory impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:727-734 Abstract.
8. Lee Howard S, Rao C.V.G. Kristina, Zirrumerman Robert. *Cranial MR and CT*. Fourth edition, International Edition 1999.
9. M. Jódar Vicente. Deficiencias iniciales en la enfermedad de Alzheimer: tres ejemplos prácticos. *Revista de Neurología* 2001; 32: 1173-1177.
10. Mony J. De León. *Atlas de la Enfermedad de Alzheimer*. The enciclopedia of visual medicine series. The Partenón Publishing Group. 2001.
11. Robles Alfredo. Pruebas complementarias en el diagnóstico de la demencia. *Sociedad Catalana de Neurología*, Septiembre 13 2001.
12. Scott A. Mirowitz, M.D. *Magnetic Resonance Imagin*. Clinics of North America. New Techniques in MR Neuroimaging. Vol 6 Number 1 February 1998
13. Stark David, Bradley William. *Resonancia Magnética*. Ediciones Harcourt. Tercera edición. Edición en español 2000
14. Universidad de Navarra, Servicio Electrónico de Prensa. El papel de la neuroimagen en el diagnóstico precoz de Alzheimer. Conferencia Nacional de Alzheimer. Septiembre 13 2001.
15. Valk Jaap. Barkhof, Scheltens Philip. *Magnetic Resonance in Dementia*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2002.