



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO
SUÁREZ"

**VALOR DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE EN LA DIFERENCIACIÓN DE
GERMINOMAS Y TUMORES DE CÉLULAS PINEALES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA, NEURORRADIOLOGÍA

P R E S E N T A:

AMALIA PACHECO LEÓN

TUTOR:

DR. ROGER CARRILLO MEZO

ASESORES PRINCIPALES:

DR. OSCAR MARRUFO MELÉNDEZ
DR. JESÚS TABOADA BARAJAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
www.innn.salud.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

No: 51/13

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: Neuroimagen.

TITULO DEL PROTOCOLO: VALOR DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE EN LA DIFERENCIACIÓN DE GERMINOMAS Y TUMORES DE CÉLULAS PINEALES.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Amalia Pacheco León.

SERVICIO

Servicio de neuroimagen.

CARGO

Médico Residente.

COAUTORES	SERVICIO	CARGO
Dr. Roger Carrillo Mezo	Servicio de neuroimagen.	Neuroradiólogo.
Dr. Oscar Marrufo Meléndez	Servicio de neuroimagen.	Dr. Ingeniería biomédica.
Dr. Jesús Taboada Barajas	Servicio de neuroimagen.	Jefe servicio neuroimagen

TUTOR: Dr. Roger Carrillo Mezo.

Índice:

	Página
Resumen	3
Antecedentes	4
Planteamiento del Problema	9
Hipótesis	9
Objetivos	9
Justificación	11
Metodología	12
Resultados	14
Discusión	16
Conclusión	16
Referencias	17

RESUMEN.

Introducción: La glándula pineal tiene dos tipos de población celular. Las neoplasias más comunes (60%) de ésta región son aquellas derivadas de células germinales embrionarias multipotenciales similares a las de los tumores germinales gonadales. La difusión es una técnica de imagen que tiene utilidad aplicada en la evaluación de distintas enfermedades del encéfalo que va desde un infarto, gliomas, linfomas y abscesos cerebrales debido a que proporciona contraste de imágenes basado en el movimiento molecular del agua. Los valores del coeficiente de difusión aparente se generan de la difusión y pueden implicar los volúmenes relativos a nivel intracelular o extracelular del tejido estudiado y puede llegar a realizar distinción entre tumores de la región pineal de estirpe germinal o del parénquima pineal. **Objetivos:** Determinar si el valor del coeficiente de difusión aparente es de utilidad en la diferenciación entre tumores germinales de la región pineal de los derivados de células pineales. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes con el diagnóstico histopatológico de tumor de la región pineal de germinoma ó tumor de células pineales y que cuenten con estudio de imagen por resonancia magnética con secuencia ponderada en difusión realizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Se realizará medición del valor del coeficiente de difusión aparente de las lesiones pineales. **Perspectiva:** obtener un biomarcador de fácil adquisición como es el coeficiente de difusión aparente por resonancia magnética para tener una orientación diagnóstica no invasiva. **Resultados:** se observaron valores de coeficiente aparente mayores (media de 0.119 la más alta perteneciendo a la totalidad de la lesión germinal, y la media más baja con valores de 0.000463 perteneciendo a la porción quística de las lesiones pineales). **Discusión:** Se observaron valores de coeficiente de difusión aparente estadística y significativamente mayores en las lesiones germinales principalmente en la porción quística de las mismas, probablemente en relación con el mayor grado de degeneración quística y necrosis que presentan las lesiones germinales comparativamente con las pineales. **Conclusión:** el coeficiente de difusión aparente se puede utilizar como una herramienta diagnóstica para diferenciar a los tumores germinales de los de las células pineales.

ANTECEDENTES:

La región pineal es una zona localizada en la línea media del encéfalo que incluye la glándula pineal, las cisternas que le rodean (de la lámina cuadrigeminal y del velo interpuesto), el receso posterior del III ventrículo y los tejidos sólidos del tallo cerebral, tálamo y el esplenio del cuerpo calloso. La glándula pineal es una estructura con un diámetro aproximado de 4mm en ancho y esta unida superiormente al límite más superior del borde posterior de III ventrículo, se encuentra sumergida en líquido cefalorraquídeo a nivel de la cisterna cuadrigeminal y en situación anterior a la misma se encuentra la cisterna del velo interpuesto. La glándula pineal se desarrolla de la porción más caudal del techo del III ventrículo derivada de una zona de engrosamiento del epéndimo que se evagina durante la séptima semana de gestación. Inicialmente existe una cavidad en el interior de la misma la cual conecta al tercer ventrículo y esta recubierta por epéndimo. La función de la glándula pineal es predominantemente la regulación de los niveles de ciertas hormonas así como control a corto plazo y largo plazo de los ritmos biológicos (ej. la pubertad, ciclo circadiano). De hecho la relación entre tumores de la región pineal y pubertad precoz se documentó desde la mitad del siglo pasado, al sugerir que la glándula pineal inhibe el desarrollo sexual precoz. Se relaciona también con los las vías visuales, tractos óptico-hipotalámicos así como con el sistema reticular activador ascendente a través del sistema simpático y parasimpático.

La glándula pineal tiene dos tipos de población celular. Aproximadamente un 95% se constituye de un tipo de célula neuronal consistente en un pinealocito con procesos dendríticos, el otro 5% son células de soporte neuroglial que semejan astrocitos. Justo por debajo de la glándula pineal se encuentran los colículos, dos superiores y dos inferiores, éstos forman el techo del cerebro medio dorsal el cual también es llamado tectum del mesencéfalo. Las lesiones en la región pineal producen síntomas y signos no específicos como convulsiones y cefalea. La presencia de hidrocefalia por obstrucción del acueducto cerebral puede ser severo y dar lugar a herniación transtentorial. Las lesiones en esta localización también pueden interferir con la función normal de la glándula pineal y dar lugar a pubertad precoz. Menos comúnmente las masas de la región pineal se asocian con hipogonadismo más que con pubertad precoz, la presencia de diabetes insípida puede ocurrir si la lesión se extiende directamente o a través de líquido cefalorraquídeo hasta la región más rostral del III ventrículo o el hipotálamo. Por otro lado también pueden producir un síndrome clásico, definido por Parinaud, en el cual el paciente es incapaz de desviar la mirada hacia arriba y existe daño en la mirada convergente.

En su conjunto, todas las lesiones que involucran esta región representan entre 1-3% de las lesiones intracraneales y el 4% en la población infantil². Las masas de la región pineal son referidas comúnmente como pinealomas, término introducido por Krabbe², sin embargo, actualmente los estudios e inmunohistoquímica y ultraestructurales (como la microscopía electrónica) permite conocer que éstas lesiones

no son originadas del parénquima pineal. Es conocido que las neoplasias más comunes de ésta región hasta 60% son aquellas derivadas de células germinales embrionarias multipotenciales las cuáles son similares a las de los tumores germinales gonadales; dentro del grupo de tumores de células germinales existe una separación entre neoplasias que forman el tejido embrionario y aquellas que forman tejidos extraembrionarios; los primordios de las células germinales se desarrollan de células embrionarias relativamente no divididas en el saco de yolk, cerca del alantoides, en el desarrollo normal éstas se mueven desde el saco de yolk a lo largo de su pared y a través del mesenterio del intestino primitivo. Durante la sexta semana de gestación se invaginan dentro de los primordios genitales. Éste movimiento ocurre prácticamente en forma simultánea con el desarrollo encefálico así como de la glándula pineal, por lo tanto cuando existe alteración en el camino de las células germinales pueden persistir o estar embebidas en la glándula pineal. La presencia de migración aberrante puede explicar también otras neoplasias germinales extragonadales que aparecen en retroperitoneo, región sacrococcígea y el mediastino².

Tumores de la región pineal: incluyen un diverso grupo de entidades, la lesión más común es el tumor de células germinales; éstos pueden ser hormonalmente activos, y la evaluación de los niveles de oncoproteínas de líquido cefalorraquídeo pueden ayudar a realizar el diagnóstico. Las neoplasias que nacen del parénquima pineal incluyen lesiones pineales de bajo grado, con diferenciación intermedia y el pinealoblastoma. Los tumores de células germinales y las lesiones de origen pineal no tienen características patognomónicas de imagen, sin embargo la combinación de exámenes de laboratorio y la imagen puede ayudar a la evaluación del diagnóstico diferencial pero en ocasiones no es posible determinar la diferencia certera entre ambas³. Por otro lado existen otras estirpes neoplásicas menos comunes pero que también deben conocerse, entre ellos el teratoma pineal, el cual se diferencia a partir de líneas endodérmicas, mesodérmicas y ectodérmicas, existen tres tipos: los teratomas maduros que son aquellos formados de tejido bien diferenciado, el teratoma inmaduro el cual es una compleja mezcla de tejido maduro así como similar al tejido fetal y el teratoma con transformación maligna, éste es el menos común y demuestra degeneración del tejido maduro. Éstas lesiones muestran imágenes de acortamiento del T1 debido a su contenido en grasa y calcificaciones, en T2 puede tener zonas iso ó hipointensas, y puede existir reforzamiento moderado de las porciones sólidas tras la aplicación del contraste³. Por otro lado los quistes pineales se reportan hasta en un 25-40% de las autopsias, ocurren a cualquier edad pero predominan en adultos entre 40 y 49 años de edad. Su origen es debatido siendo lo más aceptado que se trata de cambios degenerativos de la glándula. Su diagnóstico no presentan un reto ya que su comportamiento es similar el líquido cefalorraquídeo y si su contenido proteináceo es alto puede aparecer heterogéneo en FLAIR. Otras lesiones pineales menos frecuentes son los meningiomas, ependimomas, tumores de plexo coroides, neurocitoma central, ganglioglioma, quiste dermoide y epidermoide y los lipomas. Las metástasis son raras y menos comunes aún pero que se deben conocer son las lesiones sarcomatosas y los melanomas².

Germinoma: también llamado teratoma atípico², es histológicamente idéntico al disgerminoma y seminoma testicular, nacen del primordio del ectodermo, mesodermo o endodermo y cada tumor subtipo representa la correlación neoplásica de un estadio del desarrollo embrionario. La organización mundial de la salud los diferencia entre tumores germinomatosos y no germinomatosos³; los no germinomatosos incluyen los teratomas, carcinoma embrionario, tumores del saco de yolk, coriocarcinoma y tumores germinales mixtos. Es la neoplasia más común de la región pineal dando lugar a dos tercios de todos los tumores de células germinales y hasta un 40% de las lesiones ubicadas en la región pineal, el 80% de los mismos se encuentran en esa región y el otro 20% se observa cerca de la región supraselar, en el III ventrículo o en la cisterna. Estas lesiones son radiosensibles; el sexo masculino se afecta entre 2 y 17 veces más que las mujeres, su pico de presentación es en la segunda década de la vida y algunos pacientes son mayores de edad en su presentación, pero son la minoría. El germinoma es un tumor maligno compuesto de células grandes y multipotenciales primitivas así como algunas células de menor tamaño que son similares a los linfocitos; son lesiones no encapsuladas y pueden invadir estructuras encefálicas adyacentes así como diseminarse a través del líquido cefalorraquídeo, incluso en su presentación inicial el paciente usualmente muestra ya enfermedad diseminada. Los germinomas son neoplasias radiosensibles y responden bien a agentes quimioterapéuticos específicos, eso ha producido mejoría en el pronóstico con la terapia combinada con supervivencia a 5 años es de un 75% después de radioterapia. Los germinomas tienen una fuerte tendencia a ser lesiones homogéneas con intensidad de señal similar a la corteza en estudios simples, la glándula pineal puede verse como una estructura calcificada y prominente en el tumor, además, la prevalencia de calcificaciones pineales es de hasta un 40%, y por razones desconocidas éstas incrementan hasta un 100% cuando el paciente tiene además un germinoma. Presentan también pequeñas áreas quísticas y presentan fuerte realce con el contraste, sin embargo este no es específico ya que la mayoría de las lesiones en esa localización no tienen una barrera hematoencefálica y si la presentan está dañada. En la tomografía éstas lesiones son hiperdensas, circunscritas y suelen tener calcificaciones debido a que envuelven a la glándula pineal, la hidrocefalia es común. La resonancia magnética muestra una imagen sólida la cual tiene alta celularidad mostrado en la difusión (gran cantidad de células linfocíticas en el tumor)³, es isoíntenso en T1 y T2, pueden tener zonas quísticas y tras la aplicación del gadolínico su reforzamiento es intenso y homogéneo. La diseminación por el líquido cefalorraquídeo e implantes en localizaciones distantes es frecuente. Su diferenciación en éstos casos con lesiones del parénquima pineal es difícil, puede tener algunas características que sean de ayuda (la localización de las calcificaciones, oncoproteínas en suero) pero no siempre es posible identificarlas.

Neoplasias del parénquima pineal: en su conjunto conforman menos del 15% de las lesiones en la región pineal, a diferencia de los germinomas no tienen predilección y pueden encontrarse en pacientes de mayor edad, en promedio en la segunda década. Los dos tipos básico y más conocidos son el pinealocitoma y el pinealoblastoma; en el año 2007 la organización mundial de la salud agregó dos estirpes mas dentro de las

lesiones derivadas del parénquima pineal: tumor papilar de la región pineal y tumor pineal formador de rosetas⁴. Además, éstas lesiones pueden tener diferenciación gangliónica y astrocítica con posibles combinaciones de estos tipos. El pineocitoma es un tumor compuesto por células maduras y bien diferenciadas virtualmente indistinguibles de las células pineales normales, y usualmente se observan estas lesiones como una masa o un crecimiento de la glándula, estos tumores son bien circunscritos aunque no encapsulados, y su diseminación por líquido cefalorraquídeo es rara. Por otro lado el pinealoblastoma por otro lado es un tumor maligno compuesto de células pineales indiferenciadas o inmaduras, se considera un tipo de tumor neuroectodérmico primitivo similar al meduloblastoma, neuroblastoma o retinoblastoma; este tumor no encapsulado invade directamente el tejido cerebral adyacente y se disemina vía líquido cefalorraquídeo por el sistema ventricular o espacio subaracnoideo. Los tumores intermedios entre el pinealocitoma y pinealoblastoma (tumor papilar de la región pineal y tumor pineal formador de rosetas) tienen un pronóstico más favorable. El pinealoblastoma tiene una estructura heterogénea, con zonas quísticas y de hemorragia, necrosis y puede llegar a tener calcificaciones, tanto éstas como las del pinealocitoma en contraste con las del germinoma son de localización más periférica, ya que los tumores derivados de la glándula pineal desplazan en sentido periférico el parénquima normal preexistente². En tomografía computada los pineocitomas son lesiones bien circunscritas usualmente menores a 3 cm, pueden tener mayor densidad a la del parénquima, tienden a expandir la glándula y por lo tanto suelen tener calcificaciones “explosivas” o hacia la periferia de la lesión. En resonancia magnética se observan éstas lesiones bien circunscritas con intensidad de señal hipointensa o isointensa en T1 e hiperintensa en T2; tras la administración de gadolinio suelen mostrar una captación ávida del contraste presentando un realce heterogéneo³. Puede existir degeneración quística parcial ó completa, en éste último caso la diferenciación entre ésta y un quiste pineal puede ser difícil, sin embargo los pinealocitomas muestran realce interno ó nodular de la pared, la hemorragia intraquística rara vez ocurre. Por otro lado los pinealoblastomas son lesiones grado IV de la OMS y representan la forma mas primitiva de tumores del parénquima pineal, representan hasta el 40% de las lesiones de su parénquima. Se describen también como tumores neuroectodérmicos primitivos de la glándula pineal³; en tomografía computada son lobulados, con densidad mayor a la del parénquima, ésta es una apariencia que refleja la alta celularidad de su composición. Pueden existir calcificaciones encontrándose hacia la periferia de la lesión. Casi el 100% de los pacientes con un pinealoblastoma muestran hidrocefalia obstructiva. En resonancia magnética tienen apariencia heterogénea con una porción sólida que aparece hipointensa o isointensa en T1 e hiperintensa en T2 en relación con la corteza. Su reforzamiento tras la administración del material de contraste es intenso y heterogéneo, a diferencia del pinealocitoma muestra comúnmente zonas de necrosis y hemorragia y zonas quísticas de gran tamaño, debido a su celularidad incrementada, su difusión se encuentra restringida comúnmente. Presentan frecuentemente diseminación por líquido cefalorraquídeo a lo largo del eje craneoespinal. Por otro lado los tumores papilares de la región pineal y tumor pineal de diferenciación intermedia no muestra diferencias significativas ni específicas que lo diferencien de un pinealoblastoma o

pineocitoma, puede tener áreas quísticas ó de realce, suelen estar a nivel de la comisura posterior y al igual que su histología por imagen muestran un grado intermedio entre los dos^{3,5}.

La difusión por resonancia: es una técnica de imagen que utiliza las moléculas del agua en el interior de los tejidos así como sus propiedades para dar contraste a las imágenes por resonancia magnética, éstas son la difusión molecular la cual hace referencia al desplazamiento aleatorio que realizan las moléculas en un fluido cuando son inducidas térmicamente, el movimiento Browniano que se da en un medio sin limitaciones; y el cual es dado por cambios en la velocidad de la magnitud y dirección que se condicionan cada vez que una molécula choca con otra, condicionando un movimiento aleatorio también llamado difusión libre; y el coeficiente de difusión aparente que hace referencia a el desplazamiento neto de una molécula en un determinado tiempo⁸. Ésta secuencia por lo tanto demuestra gráficamente las diferencias de movilidad de los protones en un tejido, representando en forma definitiva la longitud media recorrida por una molécula en un intervalo específico⁹. La secuencia de difusión se basa en un espín-eco (SE) convencional potenciado en T2. Con la aplicación de un pulso de radiofrecuencia de 90 grados se logra que todas las moléculas en un voxel presenten la misma fase, posteriormente se logra un rápido desfase de las moléculas del agua, tras la aplicación de un segundo gradiente refasará solamente los protones que tengan la misma posición a la presentada previo al primer gradiente. Por lo tanto, cuando las moléculas del agua no pueden movilizarse a grandes distancias entre la aplicación de gradientes y por lo tanto los cambios de fase obtenidos después del primer gradiente son cancelados por los cambios de fase tras la aplicación del segundo gradiente evitando la pérdida de intensidad de señal y preservando la señal T2 del tejido¹¹. Tiene utilidad aplicada en la evaluación de distintas enfermedades del encéfalo que va desde un infarto, gliomas, linfomas^{10,12} y abscesos cerebrales debido a que proporciona contraste de imágenes basado en el movimiento molecular del agua⁷. Los valores del coeficiente de difusión aparente se generan de la difusión y pueden implicar los volúmenes relativos a nivel intracelular o extracelular del tejido estudiado⁹.

Difusión en lesiones de estirpe germinal y pineal.

Las imágenes de difusión se han utilizado para estudiar diferentes entidades, en cuanto a patología neoplásica ésta secuencia puede dar información adicional a través del coeficiente de difusión aparente (ADC, por sus siglas en inglés) y puede colaborar en un tratamiento más apropiado, desafortunadamente las biopsias presentan tejido no suficiente o de una localización no adecuada para realizar un diagnóstico histopatológico, y recibir el tratamiento más indicado³. Es sabido que la difusión y su cálculo el coeficiente de difusión aparente muestran restricción al movimiento Browniano del líquido intersticial y esto es condicionado por alta celularidad en la neoplasia^{7,8,10}.

Sin embargo, la información de la difusibilidad de los tumores pineales es limitada y pueden ayudarnos a distinguir entre lesiones pineales y germinales. Debido a que existe diferencia entre el pronóstico y

tratamiento de los tumores pineales originados de células germinales de aquellos del parénquima pineal es importante tener un marcador que sirva para distinción entre ambos. Es conocido que las características estructurales de las lesiones pineales en general como son las calcificaciones, presencia de quistes, zonas de hemorragia ó comportamiento con el medio de contraste no proporcionan información adicional para distinguir entre aquellas originadas en el parénquima pineal de las que presentan otra histología^{1,6}; no existen muchos trabajos en cuanto al valor del coeficiente de difusión aparente para esta cuestión, sin embargo, en el trabajo realizado por Dumrongpisutikul *et al*, *el cual* muestra una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los valores de difusibilidad para la diferenciación entre germinomas y tumores de células pineales con valores más altos para los germinomas (con una media de 1.59×10^{-3}) comparativamente con los tumores de células pineales (con una media de 0.88×10^{-3})¹; por lo tanto puede dar lugar a obtener un biomarcador de fácil adquisición como es el coeficiente de difusión aparente por resonancia magnética para tener una orientación diagnóstica no invasiva. Sin embargo en su trabajo las regiones de interés utilizadas fueron muy generales englobando a la totalidad del tumor, sin tomar en cuenta que las zonas de calcificación, necrosis o quistes producen artefacto por deflexión de la señal y pueden afectar el valor real de la difusibilidad media la cual debe ser valorada en las zonas sólidas, sugerimos tomar regiones de interés mas específicas (zonas sólidas con ó sin reforzamiento). Con la intención de tener valores fidedignos de la densidad celular y posiblemente crear un punto de corte para nuestra población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación:

¿Existe diferencia en el valor del coeficiente de difusión aparente entre las lesiones pineales de estirpe germinal y las originadas en el parénquima pineal?

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo:

El coeficiente de difusión aparente de los tumores germinales es mayor que el de los tumores pineales.

Hipótesis nula:

No existe diferencia en el valor del coeficiente de difusión aparente entre lesiones pineales de estirpe germinal de aquellas originadas en el parénquima pineal.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Determinar si el valor del coeficiente de difusión aparente de los germinomas es mayor que el de los tumores de células pineales.

Objetivos secundarios:

- Determinar los valores de coeficiente de difusión aparente de los tumores pineales.
- Determinar el valor del coeficiente de difusión aparente de los tumores germinales.
- Comparar los resultados encontrados con lo reportado previamente en la literatura.

JUSTIFICACIÓN

Los tumores de la región pineal representan un 4% de los tumores intracraneales primarios, sin embargo al ser un sitio anatómico complejo compuesto por distintas estructuras la presentación de una lesión en esa localización es de importancia para un manejo oportuno y evitar complicaciones que van desde alteraciones clásicas como es el síndrome de Parinaud, otras inespecíficas. Si bien antes de cualquier tratamiento antineoplásico es necesario tener la corroboración histopatológica, esto no siempre es posible debido a que la muestra puede no ser apta, pues hasta un 11% de las biopsias de ésta región no son adecuadas para un reporte histológico en relación con alta vascularidad, zonas quísticas, etcétera, lo que puede condicionar inhomogeneidad de la lesión y por lo tanto una muestra insuficiente; y repetir el procedimiento no siempre es factible por la complejidad de la anatomía de la zona y las condiciones clínicas de éstos pacientes. Es útil en éstos casos por lo tanto apoyarse de pruebas paraclínicas alternas para una aproximación diagnóstica adecuada. En las entidades tumorales es ya conocido que el valor del coeficiente de difusión aparente se relaciona con la celularidad de una lesión, y por lo tanto algunas a veces puede tener correlación positiva con el grado de malignidad. Las características estructurales de las lesiones pineales en general (calcificación, quistes, hemorragia) no son suficiente para distinguir entre aquellas originadas en el parénquima pineal de las que presentan otra histología. La literatura ha mostrado que tienen una apariencia similar, sin mostrar características patognomónicas; en adición a ese problema, hasta un 11% de las biopsias de ésta región no son adecuadas para diagnóstico histológico o el diagnóstico es erróneo debido a la complejidad de la lesión ó su alta vascularidad lo que da lugar a una muestra insuficiente.

Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los valores de difusibilidad para la diferenciación entre éste tipo de neoplasias; por lo tanto el propósito de este estudio es tener un biomarcador de fácil adquisición como es el coeficiente de difusión aparente para tener una orientación diagnóstica no invasiva. Nuestro objetivo es ser más selectivo en la colocación de las regiones de interés y tratar de obtener valores certeros en relación con la densidad celular y lograr un punto de corte para nuestra población mexicana.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio transversal, analítico, retrolectivo.

Población y muestra:

Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de tumor de la región pineal que contaron con el diagnóstico histopatológico de germinoma ó tumor de células pineales y que con estudio de imagen por resonancia magnética con secuencia ponderada en difusión realizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Sexo indistinto.
3. Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor germinal ó tumor de células pineales.
4. Pacientes con estudio de resonancia magnética con secuencia de difusión con parámetros establecidos.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de lesión pineal con resultado histopatológico diferente a germinoma ó tumor de células pineales.
2. Pacientes con patología neurológica asociada.
3. Antecedente de cirugía cerebral.

Procedimientos.

Pacientes seleccionados. Se reclutaron de forma retrospectiva aquellos pacientes que cuentan con diagnóstico de neoplasia en la región pineal con reporte histopatológico, así como con estudio de resonancia magnética de encéfalo realizada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

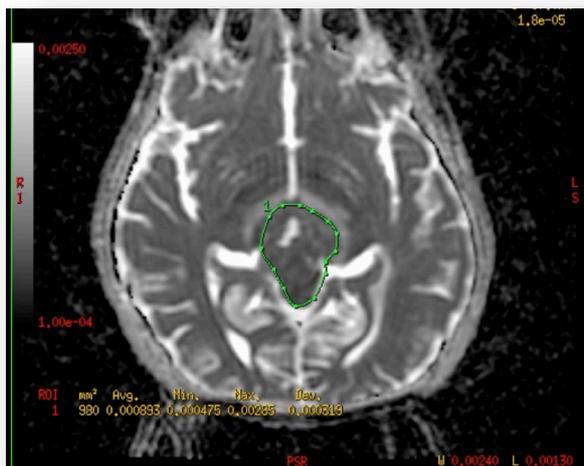
Técnica imagenológica: con la siguiente secuencia: DWI (diffusion weighted imaging) T2 axial realizado en equipo de 1.5T (ambos GE medical system modelo Signa HDtx) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, con los siguientes parámetros: TE: 96.9ms, TR:9000ms, TRI:0ms, ángulo de viraje: 90, Phase FOV: 100, matriz: 128 x 128, grosor de corte: 5mm.

Procesamiento de imágenes: Se realizaron mediciones del valor del coeficiente de difusión aparente de las lesiones pineales obtenidas en la estación de trabajo avanzada ADW colocando la region de interés (ROI) con morfología y bordes moldeados y adaptados a los límites de la lesion en el plano axial.

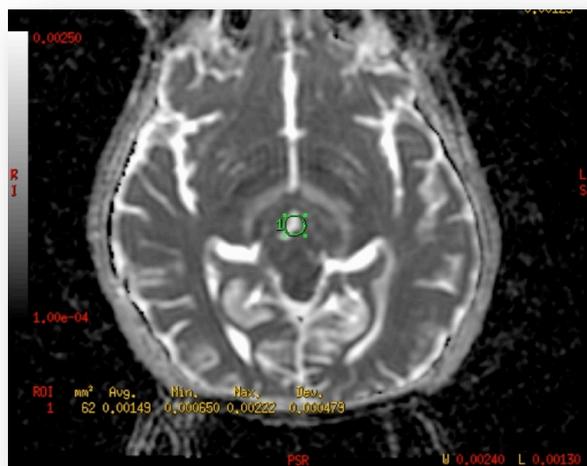
Las mediciones se realizaron por un residente de segundo año de la subespecialidad en Neuroimagen sin tener el conocimiento del diagnostico histopatológico final; bajo la tutela de médicos adscritos al servicio de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

Análisis Estadístico

Se realizó una comparación de medias por método *t* de student de los valores de coeficiente de difusión aparente de las mediciones realizadas en las porciones sólidas, quísticas y en la lesión completa.

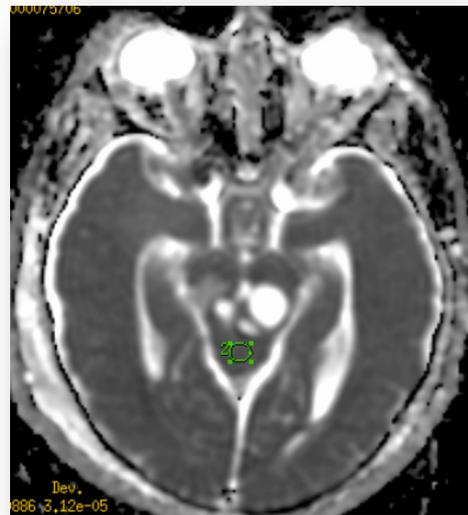
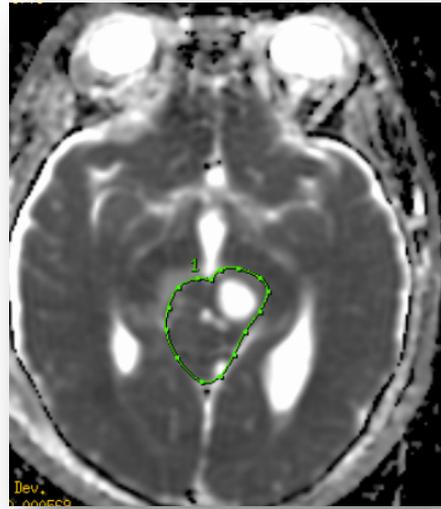
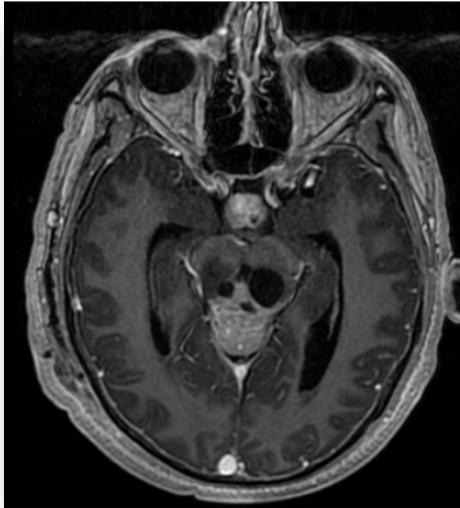


A



B

Imágenes. A se observa la región de interés (ROI) con los bordes adaptados a la lesión. B. Se observa un ROI a nivel de la porción quística de la lesión.

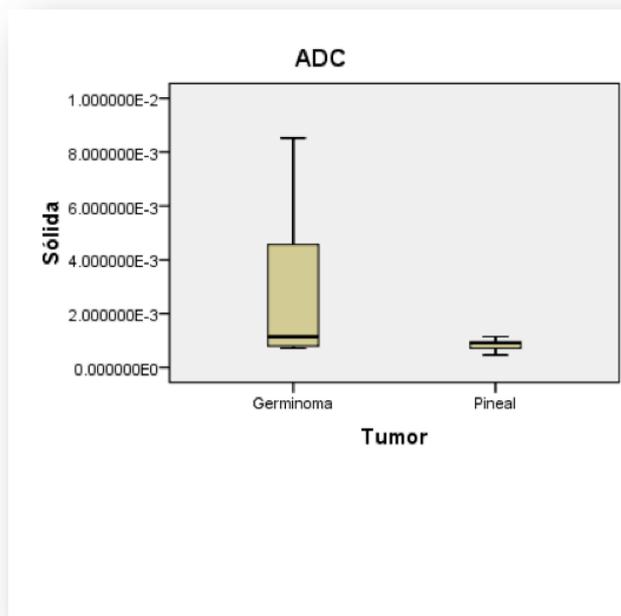
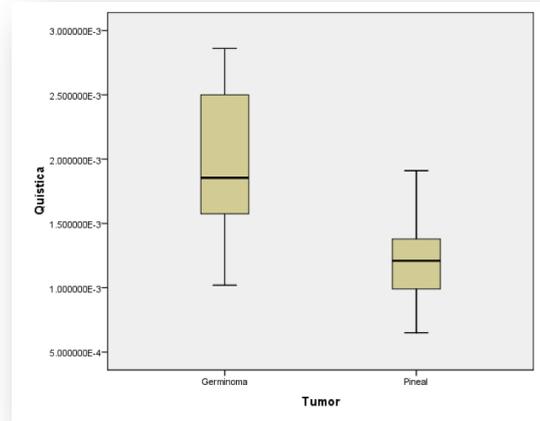
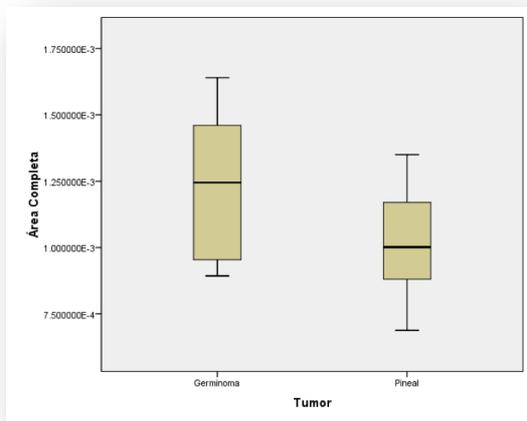


Imágenes. A Resonancia T1 con contraste observando la lesión pineal. B. Imagen de coeficiente de difusión aparente (ADC) colocándola región de interés (ROI) con los bordes adaptados a la lesión. C. Se observa un ADC con ROI a colocado en la porción quística de la lesión. D. ADC con ROI colocado en la porción sólida de la lesión en el sitio de mayor reforzamiento.

Resultados:

Se reunieron 44 pacientes de los cuáles 28 se excluyeron debido a que 13 de ellos no contaban con imágenes de difusión (DWI), 7 no tenían estudios en el sistema Pac's, 3 no contaban con diagnóstico histopatológico y 5 tenían diagnóstico diferente (1 metástasis, 1 lipoma, 1 hamartoma, 2 teratomas). Las lesiones pineales mostraron un espectro de: pinealocitomas, 1 pinealoblastoma, 1 tumor papilar de la región pineal. Se incluyeron 16 lesiones, 8 germinomas, 8 lesiones del parénquima pineal; éstas tuvieron un valor promedio de coeficiente de difusión aparente (ADC) de $0.001017875 \text{ cm}^2/\text{seg}^2$ para la lesión completa, $0.000847375 \text{ cm}^2/\text{seg}^2$ para la porción quística y $0.0012155 \text{ cm}^2/\text{seg}^2$ para la porción sólida. Las lesiones germinales obtuvieron un valor de ADC promedio de $0.0012314 \text{ cm}^2/\text{seg}^2$ para la lesión completa, $0.00277925 \text{ cm}^2/\text{seg}^2$ para la porción sólida y $0.0019675 \text{ cm}^2/\text{seg}^2$ para la porción quística. Los germinomas mostraron

valores mayores estadísticamente significativos que los tumores de células pineales con valores $p=0.119$ en la porción quística, $p=0.317$ medido en la totalidad de la lesión y $p=0.001$ en la porción sólida.



Tablas 1 a 3. Se observa diferencia estadísticamente significativas entre los valores de coeficiente de difusión aparente (ADC) de los germinomas y lesiones del parénquima pineal de las mediciones realizadas en la lesión completa, la porción sólida y la quística, siendo mayores en ésta última.

Discusión:

Los valores de coeficiente de difusión aparente (ADC) fueron significativamente mayor para las lesiones germinales predominantemente en la región sólida; esto puede ser por el mayor grado de celularidad que muestran las lesiones de estirpe germinal comparativamente con las lesiones del parénquima pineal, lo que produce por lo tanto un mayor grado de restricción en la difusión y los valores de coeficiente de difusión aparente. Los resultados encontrados se correlacionan con la literatura, probablemente por la mayor celularidad en los germinomas, ya que los estudios previos muestran solo mediciones de la totalidad de la lesión, sin hacer distinción entre ésta y las porciones con mayor y menor densidad celular.

Conclusión:

Con las mediciones del coeficiente de difusión aparente se puede utilizar como una herramienta mas, para la diferenciación entre Germinomas y tumores de las Células Pineales, sin embargo se sugiere alargar la muestra de nuestra población para poder definir un punto de corte que nos ayude a diferenciar en forma prospectiva estos tumores.

REFERENCIAS.

1. N. Dumrongpisutikul, J. Intrapromkul, D.M. Yousem. Distinguishing between Germinomas and Pineal Cell Tumors on MR Imaging. AJNR, 33:550-55, Mar 2012.
2. J. G. Smirniotopoulos, MD, E. J. Rushing, H. Mena. Pineal Region Masses: Differential Diagnosis, Radiographics, 12:3, May 1992.
3. A. B. Smith, E.J. Rushing, J.G. Smirniotopoulos. Lesions of the Pineal Region: Radiologic-Pathologic Correlation. Radiographics, 30:7, Nov-Dic 2010.
4. A.G. Osborn, K.L. Salzman, M. M. Thurnher. J.H. Rees. Classification of Central Nervous System Tumors: What Can the Neuroradiologist Really say?. AJNR. 33:795, May 2012.
5. A.H. Chang, G.N. Fuller, J.M. Debnam, J.P. Karis, Mr Imaging of Papillary Tumor of the Pineal Region AJNR, 29:187-89, Jan 2008.
6. F. Reis MD, AV Faria MD, PhD, VA Zanardi MD, PhD, JR Menezes MD, F Cendes MD, PhD, LS Querizo MD, PhD. Neuroimaging in Pineal Tumors. Neuroimaging. 16:1, 52-58 Jan 2006.
7. Kinuko Kono, Yuichi Inoue, Keiko Nakayama, Miyuki Shakudo, Michiharu Morino, Kenji Ohata. The rol of Diffusion-weighted Imaging in Patients with Brain Tumors. AJNR. 22:1081-1088, June/July 2001.
8. J. Ahualli. Aspectos generales de las secuencias de difusión de imagen en resonancia magnética. Revista argentina de radiología, Vol. 74:3 2010.
9. L. Restrepo, M. Jacobs. Predicción de penumbra isquémica con resonancia magnética: medidas del coeficiente de difusión aparente cerebral durante el ictus isquémico agudo. Rev CES Med, 19:1, 21-31, 2005.
10. Riyadh N. Al-Okaili, J. Krejza, J.H. Woo. MR Imaging-based Diagnostic Strategy- Initial Experience, Radiographics, 243:2, May 2007.
11. F. Yamasaki, K. Kurisu, K. Satoh, Apparent Diffusión Coefficient of Human Brain Tumor MR Imaging, Radiology, 235:3, Jun 2005.
12. N.S. White, C.R. Mc Donald, Improved Conspicuity and Delineation of Hig-Grade Primary and Mestastatic Brain Tumors Using "Restriction Spectrum Imaging": Quantitative Comparison with High B-Value DWI and ADC, AJNR, 34:958, May 2013.

