



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
"DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ"
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

"UTILIDAD DE DIFUSIÓN Y COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE EN LA
DIFERENCIACIÓN DE TUMORES CEREBELOSOS EN NIÑOS".

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA.

PRESENTA:

DR. DIEGO ALFONSO JOYA RUVALCABA

CO-AUTORES:

DR. GILBERTO GÓMEZ GARZA
DR. JESÚS TABOADA BARAJAS



CIUDAD DE MÉXICO, 2017



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.

-
DR. JUAN NICASIO ARRIADA MENDICOA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

-
DR. JESÚS TABOADA BARAJAS.

PROFESOR TITULAR CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA Y TUTOR DE TESIS.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

-
DR. GILBERTO GÓMEZ GARZA.

TUTOR DE TESIS.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

-
DR. DIEGO ALFONSO JOYA RUVALCABA.

AUTOR

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

Índice:

	Página
Resumen	4
Antecedentes	5
Planteamiento del Problema	19
Hipótesis	19
Objetivos	19
Justificación	20
Metodología	21
Resultados	23
Discusión	27
Conclusión	27
Referencias	28

“UTILIDAD DE DIFUSIÓN Y COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE EN LA DIFERENCIACIÓN DE TUMORES CEREBELOSOS EN NIÑOS”

¹D. JOYA-RUVALCABA, ²G. GOMEZ-GARZA, ¹J. TABOADA-BARAJAS.

¹INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUAREZ” (INNN) (MÉXICO, DF); ²INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA (INP) (MÉXICO, DF);

diegojoyar@gmail.com

Introducción y objetivos:

La imagen en RM es esencial en el diagnóstico y evaluación de tumores cerebelosos en niños, pero ofrece limitada información para la estirpe y grado tumoral, frecuentemente esta lejos de ser un estudio de diagnóstico definitivo, rol reservado a la histología. Un adecuado diagnóstico preoperatorio es necesario en pacientes con neoplasias cerebelosas, particularmente en las mas comunes de esta topografía y grupo de edad, astrocitomas pilocíticos juveniles (APJ) y meduloblastomas. El diagnóstico preciso puntualiza la necesidad para la toma de decisiones terapéuticas, debido a que estos presentan diferente evolución y pronóstico. La difusión por RM es una técnica de imagen que proporciona contraste de imágenes basado en el movimiento molecular del agua entre las células del tejido cerebral. El cálculo del valor del coeficiente de difusión aparente (CDA) que se generan de la difusión, ayuda a diferenciar los volúmenes relativos de difusión del agua a nivel intracelular o extracelular del tejido estudiado. EL CDA ayuda a realizar distinción entre numerosas lesiones cerebrales. Los valores de CDA en tumores cerebelosos depende primordialmente de la celularidad del tumor y sus áreas nucleares, por lo que hay correlación entre los valores y el grado de malignidad. Las diferencias celulares entre las diferentes neoplasias cerebelosas parecen ser significativas, particularmente entre APJ y meduloblastomas.

El objetivo es el establecer los valores de CDA en los diferentes tumores cerebelosos pediátricos que se presentaron en el INP, con la hipótesis de que estos valores de CDA permiten la diferenciación de los diferentes tipos específicos tumorales.

Materiales y métodos:

Estudio retrospectivo. Incluimos 38 pacientes del INP, con tumor cerebeloso y diagnóstico histopatológico, a los que se les realizó estudio de resonancia magnética con secuencia ponderada en difusión y medición del CDA.

Resultados:

En difusión se observa hiperintensidad de las lesiones que correlacionan con los valores menores de CDA, específicamente meduloblastomas. Los valores de CDA fueron significativamente mayores en ependimomas que los meduloblastomas.

Conclusiones:

Difusión y CDA se puede utilizar como una herramienta diagnóstica para diferenciar a los tumores cerebelosos de acuerdo al grado de celularidad. Los meduloblastomas tuvieron el menor CDA en comparación a los ependimomas. Sugerimos el uso de RM con difusión y medición de CDA en todos casos con tumor cerebelosos. De gran utilidad para la toma de decisiones terapéuticas.

ANTECEDENTES.

La difusión por resonancia: La base física de las imágenes potenciadas en difusión radica en la sensibilidad natural de la secuencia de contraste de fase para captar y cuantificar el movimiento de las moléculas de agua. El movimiento descrito es aleatorio y se conoce con el nombre de «browniano». Las moléculas que experimentan este tipo de desplazamiento describen una ruta caótica por los choques continuos con las partículas de su entorno y su velocidad es proporcional a la temperatura del sistema.¹⁰

Pese a que el desplazamiento inducido por una sola molécula no resulta apreciable, el choque de un gran número de ellas sí produce un desplazamiento significativo y cuantificable. Aunque de naturaleza caótica, es posible calcular la distancia recorrida por la partícula en un tiempo dado mediante la relación $R = \sqrt{6 D\tau}$, donde D es el coeficiente de difusión de la molécula dependiente de la temperatura y τ el intervalo de tiempo durante el cual la partícula se desplaza. En los tejidos biológicos, el coeficiente de difusión no es la única causa del movimiento molecular, ya que la micro-circulación sanguínea en la red de perfusión capilar contribuye aumentando la difusión. Por ello se usa el término «coeficiente de difusión aparente» (CDA). La ecuación básica que permite relacionar la señal de la imagen potenciada en difusión (S) con una imagen potenciada en T2 no sensibilizada a la difusión (S_0) fue descrita por Stejskal y Tanner como $S = S_0 e^{-b \text{ (CDA)}}$. Puede considerarse que las imágenes de difusión se corresponden con imágenes T2 atenuadas por una ley exponencial tomando como variables de entrada el factor de potenciación en difusión b escogido y el CDA del tejido.¹⁰

La selección del factor b adecuado tiene por ello una influencia decisiva en las imágenes resultantes, ya que constituye un descriptor de la potenciación. El factor b se relaciona según la ecuación propuesta por Le Bihan $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$, donde γ es la constante giromagnética del protón, G la intensidad del gradiente, δ su duración y Δ el tiempo entre los pulsos de gradiente. El factor b determina inversamente cuánta contribución T2 tiene la imagen obtenida. Es necesario disponer de una imagen basal ($S, b = 0 \text{ s/mm}^2$) ya que la intensidad del vóxel depende del movimiento molecular del agua y del contraste T2 del propio tejido.¹⁰

El efecto de brillo por T2 indica la contribución del tiempo T2 al brillo de la imagen de difusión y

produce en las imágenes isotrópicas señales hiperintensas provocadas no por un bloqueo de la difusión, sino por una excesiva contribución del T2 local. Este efecto es menor cuanto más alto resulta el valor b ($> 1.000-1.500 \text{ s/mm}^2$). El aumento del factor b produce sin embargo una disminución de la relación S/R que obliga a aumentar el número de adquisiciones para reducir el ruido aleatorio. Es general el empleo de secuencias de difusión EPI de disparo único, ES con TE largo y supresión grasa y con al menos dos factores b, siendo el máximo sobre 1.500 s/mm^2 . Esta secuencia EPI presenta desgraciadamente una alta sensibilidad a las distorsiones geométricas por heterogeneidades de campo B_0 .¹⁰

Para cada corte de una secuencia potenciada en difusión se dispone de una imagen potenciada en T2 ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) y de una serie de imágenes potenciadas en cada una de las direcciones de difusión empleadas. Aunque el número mínimo de direcciones para calcular las imágenes isotrópicas es tres, un número mayor o igual a seis garantiza la lectura de valores de difusión no sólo en la dirección de los ejes principales del sistema de coordenadas (x, y, z), sino también en posiciones intermedias de codificación no colineales y no coplanares que permitirán el postproceso para tractografía.¹⁰

Cuando se cuantifica la difusión en un sistema estructurado, como el cerebro, el desplazamiento de las moléculas queda limitado por barreras físicas que provocan que su difusión sea dependiente de la dirección, que introduce la anisotropía. En un sistema sin barreras una partícula experimenta un movimiento browniano moviéndose libremente en cualquier dirección con una difusión isotrópica. Si existen barreras físicas, como una red trabecular o fibras axonales, la partícula pierde libertad de movimiento, restringiéndose la difusión, que pasa a ser anisotrópica.¹⁰

El conjunto de imágenes permite identificar la presencia de una dirección predominante de difusión (anisotropía). El procesamiento de los valores de difusión se realiza creando una estructura llamada «tensor», definido como un conjunto de magnitudes coexistentes (por ejemplo, los valores de difusión para un mismo vóxel) y que además son dependientes de su dirección y de las coordenadas. Una de las propiedades esenciales del tensor es que puede representarse mediante una matriz tridimensional, permitiendo así la aplicación de reglas de cálculo matricial. En un plano el tensor es de orden 2 y su representación matricial se caracteriza por ser simétrica, cuadrada de nueve elementos (3 x 3) y siempre diagonalizable. La matriz del tensor está formada por los valores

del CDA obtenidos para cada una de las direcciones de codificación.¹⁰

Es necesario obtener las direcciones principales de difusión en cada vóxel mediante su diagonalización. Para descomponer una matriz de datos cuadrada y simétrica en un sistema de matrices equivalente se suele emplear el formado por tres vectores unitarios (de longitud igual a 1) y ortogonales (perpendiculares entre sí) que definen las direcciones principales de difusión (v_1) y una matriz diagonal con las longitudes correspondientes a cada vector (λ_i). El resultado de la diagonalización se corresponde con los llamados «valores propios» y «vectores propios» de la matriz. Con la diagonalización, el máximo de los valores y su vector correspondiente indican la dirección principal de difusión dentro de un vóxel. Las direcciones secundarias de difusión indican si un vóxel tiene una dirección predominante (anisotropía) o si su difusión es equivalente en todas las direcciones (isotropía).¹⁰

La visualización geométrica de las direcciones principales de difusión mediante elipsoides donde los vectores y valores propios definen su orientación y longitud, respectivamente, se corresponde en la isotropía con una esfera y en la anisotropía máxima con un cilindro. De la diagonalización del tensor es posible calcular un conjunto de variables codificables como «mapas paramétricos de difusión». Pese a que el propio CDA es una imagen paramétrica, el resto se calcula de la combinación de los valores propios del tensor. Entre los mapas que pueden obtenerse están los traza del tensor (suma de sus vectores propios), la difusividad media (media de los vectores propios), la imagen isotrópica (raíz cúbica del múltiplo de los valores de difusión para cada dirección), la anisotropía lineal, planar o esférica (evalúa la dominancia de una, dos o tres direcciones principales frente al resto de las direcciones de difusión) y el índice de anisotropía (constituye la unión de los indicadores de anisotropía lineal y planar y se considera la desviación del caso esférico de isotropía). Para minimizar los errores causados por el efecto de brillo por T2 se puede calcular, además del mapa CDA, las imágenes exponenciales (imagen isotrópica dividida por la imagen de referencia T2), donde se elimina en la imagen de difusión la contribución T2.¹⁰

La imagen en difusión 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.⁹

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) tienen el segundo lugar en neoplasias más comunes en la niñez, excedido en incidencia solo por los desórdenes linfoproliferativos. Estos tumores ocurren con una incidencia anual de 3 por 100,000 y son una causa primordial en la muerte de niños. Aunque los tumores supratentoriales e infratentoriales ocurren con una incidencia igual cuando la población pediátrica es considerada como un todo, la relativa frecuencia por topografía varía con la edad del paciente. Los tumores supratentoriales son más comunes en la infancia y niños de hasta los 3 años de edad y después de los 10 años; de los 4 a 10 años de edad predominan los tumores infratentoriales.⁵

Aunque hay una sobreposición con las entidades patológicas en adultos, los tumores cerebrales pediátricos tienen una mayor grado de heterogeneidad. Además las estrategias de tratamiento y pronóstico varían ampliamente con la patología específica del tumor y su grado histológico. Aunque un diagnóstico patológico específico no es posible en muchos casos, una caracterización minuciosa no invasiva de los tumores cerebrales pediátricos tiene un valor potencial para el manejo óptimo del paciente.⁵

Tumores infratentoriales.

El astrocitoma cerebelar es uno de los tumores más comunes de la fosa posterior en la infancia (segundo solo al meduloblastoma), contabilizando hasta un 40% de todos los astrocitomas en la población pediátrica. Estos tumores ocurren a lo largo de la infancia, con un pico de incidencia del nacimiento a los 9 años de edad. A lo largo del cerebro los astrocitomas tienen alta frecuencia en Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), la fosa posterior no es la excepción. La histopatología muestra astrocitoma pilocítico juvenil (APJ) en muchos casos. Estos tumores tienen un excelente pronóstico, con 95% de supervivencia a 25 años. Sin embargo, astrocitomas difusos, incluyendo glioblastoma multiforme (GBM), ocurren, con una tendencia en pacientes de mayor edad; la supervivencia es significativamente de corta duración.⁵

Aunque los astrocitomas cerebelares frecuentemente se originan cerca de la línea media, la extensión lateral puede resultar en una masa centrada en el hemisferio cerebelar.⁵

Aproximadamente el 50% de los APJ de la fosa posterior muestran un clásico quiste y nódulo mural

como apariencia. En estos casos, el nódulo mural se muestra intenso, con realce difuso; el quiste se aproxima a la intensidad de líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias de imagen. (Fig. 1)⁵ El remanente tumoral tiende a tener una apariencia heterogénea, quística y sólida. Menos del 10% son completamente sólida. Las porciones solidas de estos tumores tienden a mostrar baja densidad en tomografía computada (TC) e intensidad de señal alta en secuencia ponderada en T2 relativo al parénquima cerebral. Estas características se cree que están relacionadas relativamente a la baja densidad celular o proporción nuclear/citoplasma de estos tumores. Estos mismos factores histológicos favorecen al aumento de la difusión aparente (CDA) de estos tumores. Los componentes solidos tienden a realzar, mas frecuentemente en una forma heterogénea, después de la administración del medio de contraste. La mineralización se ve hasta en un 20% de los casos.⁵

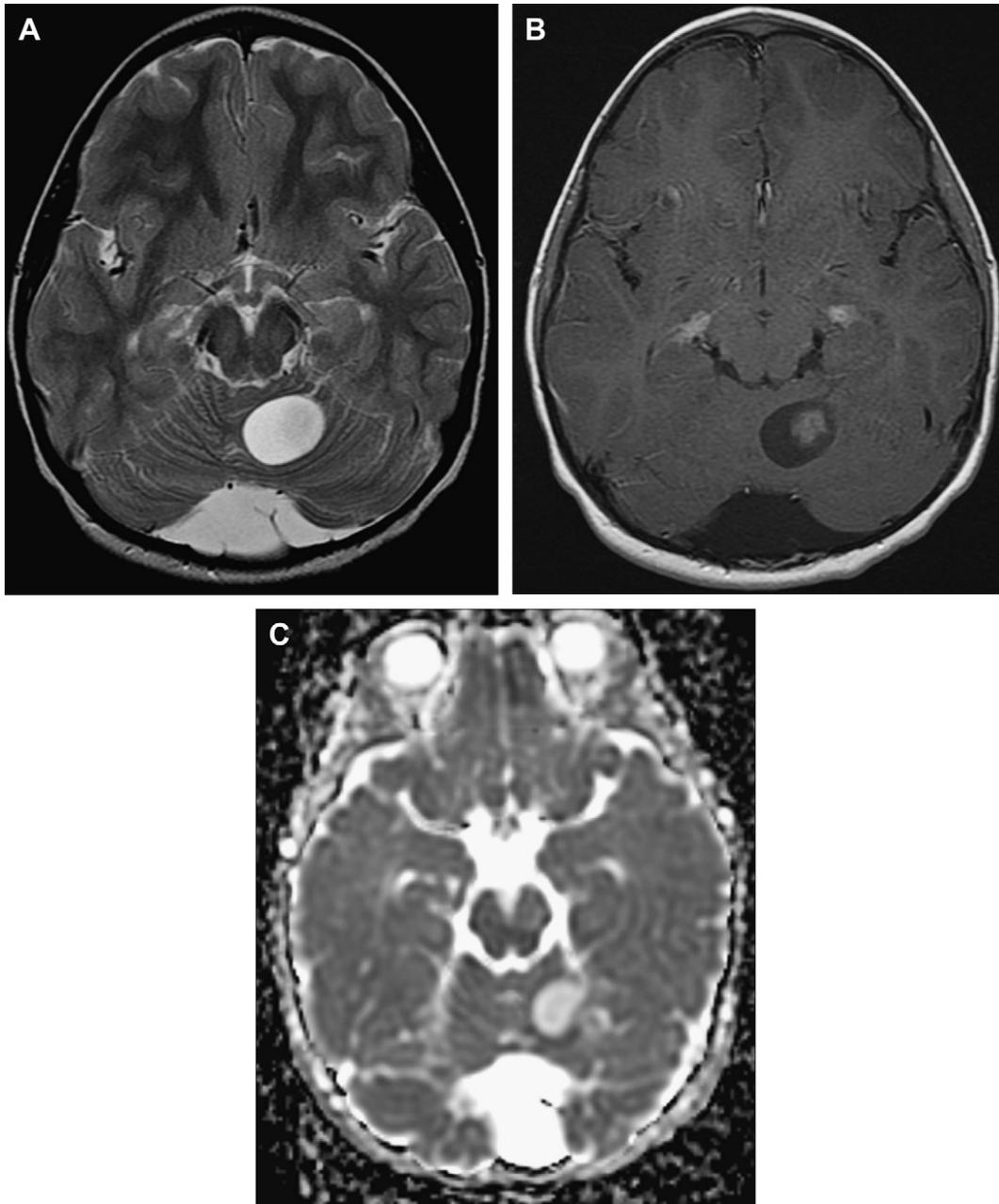


FIG. 1 Astrocitoma cerebelar. A. Imagen axial ponderada en T2. B. Imagen axial en T1 con Gadolinio. Las imágenes muestran una masa quística y sólida centrada en el hemisferio cerebelar izquierdo. Como es típico para tumores pilocíticos, el componente sólido del tumor es hiperintenso al parénquima cerebral en T2, tiene realce posterior a la administración de contraste paramagnético. Difusión aumentada en mapa de CDA (C) es consistente con baja celularidad de estos tumores.⁵

Meduloblastoma.

El meduloblastoma es un tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) originado de la capa granular fetal del cerebelo o del velo medular posterior. Es el tumor infratentorial más común en la infancia y

es el 25% de los tumores del SNC en la edad pediátrica. El pico de edad tiene un rango de 6 a 11 años, aunque estos tumores pueden también ocurrir en adultos jóvenes. Ocurren con frecuencia en pacientes con síndrome de células nevo basales, síndrome Turcot, síndrome Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentosum y síndrome del nevo azul. Estos tumores típicamente se originan en la línea media en el techo del cuarto ventrículo, con invasión y crecimiento al ventrículo. Mas tarde en la vida, el origen desde el hemisferio cerebelar es mas común; tumores en esta topografía tienden a ser desmoplásicos y asociados con un mejor pronostico.⁵

En TC, la apariencia del meduloblastoma como una masa de la línea media vermiana, típicamente hiperdenso a la sustancia blanca cerebelar. Esta hiperdensidad es un diferenciador seguro para astrocitoma cerebelar, sus porciones solidas tienden a mostrar atenuación baja en comparación al parénquima cerebelar. Las calcificaciones son raras, pero pueden ser detectadas en hasta un 10% de los casos. La apariencia de los meduloblastomas en RM es variable. En T2 tiende a mostrar una apariencia heterogénea. Un tumor vermiano con componentes solidos en el cual muestra hipointensidad e isointensidad a la sustancia gris en T2, es sugestivo del diagnóstico en el grupo de edad apropiada (Fig. 2). El relativo T2 corto se cree que es relacionado a la alta densidad celular o proporción nuclear/citoplasma; estos factores histológicos también se toman en cuenta para la restricción en difusión en estos tumores. En muchos casos, los meduloblastomas muestran realce, puede ser heterogéneo o difuso, después de la administración de contraste iodado (TC) o paramagnético (RM). La diseminación leptomenígea, hacia el cerebro y médula, es relativamente común y puede encontrarse al momento del diagnóstico o como manifestación de recurrencia tumoral (Fig. 2). La metástasis a distancia no es común, pero se han reportado mas comúnmente al hueso o nódulos linfáticos.⁵

Recientes trabajos por diferentes grupos han mostrado la utilidad de espectroscopía por RM en la diferenciación de tumores de la fosa posterior. Hay un aumento en el pico de colina en comparación a ependimoma o astrocitoma, aunque hay un alto grado de superposición entre las diferentes entidades patológicas.

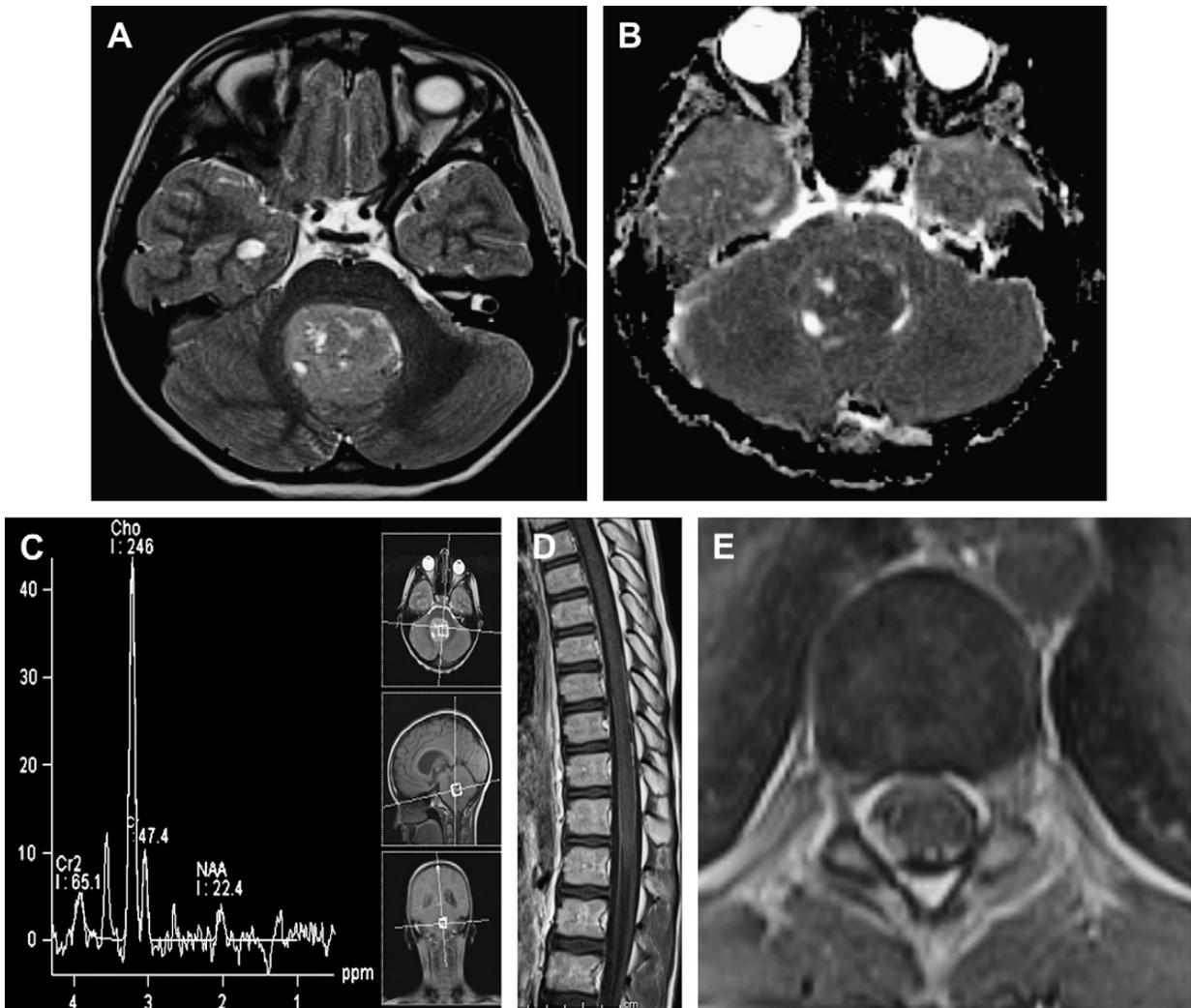


FIG. 2 Medulloblastoma. (A) T2 axial muestra una masa centra en el cuarto ventrículo medianamente heterogénea. La intensidad de señal se aproxima a la de la sustancia gris. (B) Mapa de ADC muestra disminución en la difusión en el tumor, consistente con aumento en la densidad celular. ERM (C) muestra disminución en el N-acetil-aspartato y un aumento en los niveles de colina. Sagital (D) y axial (E) T1 postcontraste en la médula espinal muestran reforzamiento nodular a lo largo de la superficie medular, consistente con diseminación leptomenígea del tumor.⁵

Los meduloblastomas también pueden mostrar un pico anormal de taurina, un hallazgo que se ha reportado para diferenciar de otros tumores infratentoriales. Otros grupos han usado un análisis cuantificando múltiples picos moleculares para proveer la predicción mas robusta del diagnóstico patológico de tumores infratentoriales.

La imagen por tensor de difusión (DTI) se ha utilizado para valorar los efectos de la terapia por radiación en niños con meduloblastoma. Una reducción en la anisotropía fraccional (FA) se ha encontrado en la sustancia blanca de los pacientes con meduloblastoma, incluso en la sustancia blanca con apariencia normal en secuencia T2. Por otra parte el grado de disminución en la FA correlaciona con la edad a la que la radiación se ha administrado, así como con el deterioro en el

desempeño escolar. Este trabajo se ha corroborado en modelos animales, confirmando paralelamente entre anisotropía tisular y cambios histológicos por daño inducido por radiación en la sustancia blanca. En conjunto, esta información apoya el uso de FA como un biomarcador no invasivo para monitorizar los efectos de la terapia por radiación.

Ependimoma.

Es un tumor de origen glial contabilizando un aproximado de 15% de los tumores de la fosa posterior en el grupo de edad pediátrica. Aunque pueden ocurrir a cualquier edad, el pico de incidencia es de los 0 a los 5 años de edad. El ependimoma se origina de células ependimarias de revestimiento del sistema ventricular, mas comúnmente originado en el piso del cuarto ventrículo, con crecimiento al cuarto ventrículo. La extensión del tumor a través del foramen del cuarto ventrículo es común y representa una característica importante para diferenciar. Aunque el meduloblastoma puede protruir en estos forámenes, proyecciones delgadas de apariencia en dedos son altamente sugestivos de ependimoma.⁵

En imagen, el ependimoma típicamente presenta como una masa del cuarto ventrículo, su componente solido que suele mostrar, al menos en parte isointensidad o hipointensidad a la sustancia gris en secuencias T2. (Fig. 3). Mineralización, necrosis y hemorragia son relativamente comunes, acorde a las características heterogéneas observadas en imagen seccional. Estos tumores típicamente realzan en una forma heterogénea. La diseminación leptomeníngea de un ependimoma es rara en su presentación (en contradicción a los meduloblastomas), pero pueden ocurrir como una manifestación de recurrencia. Las siembras tumorales al momento del diagnóstico de una neoplasia de células ependimarias sugiere ependimoma anaplásico o ependimoblastoma. En la mayoría de los casos, la consideración diferencial mas importante es un meduloblastoma; como complemento de lo mencionado, el ependimoma tiende a presentarse en un grupo de edad mas temprano (0-5 años). Las presentaciones clínicas y por imagen de estos tumores tienen significantes sobreposiciones, y la diferenciación no puede ser posible antes de la evaluación por patología. En ERM el aumento en los niveles de myoinositol (MI) puede tener utilidad en diferenciar ependimomas de otros tumores de la fosa posterior, aunque debe tenerse cuidado en distinguir MI de glicina, que resuenan en 3.56 ppm y puede estar presente en meduloblastoma.⁵

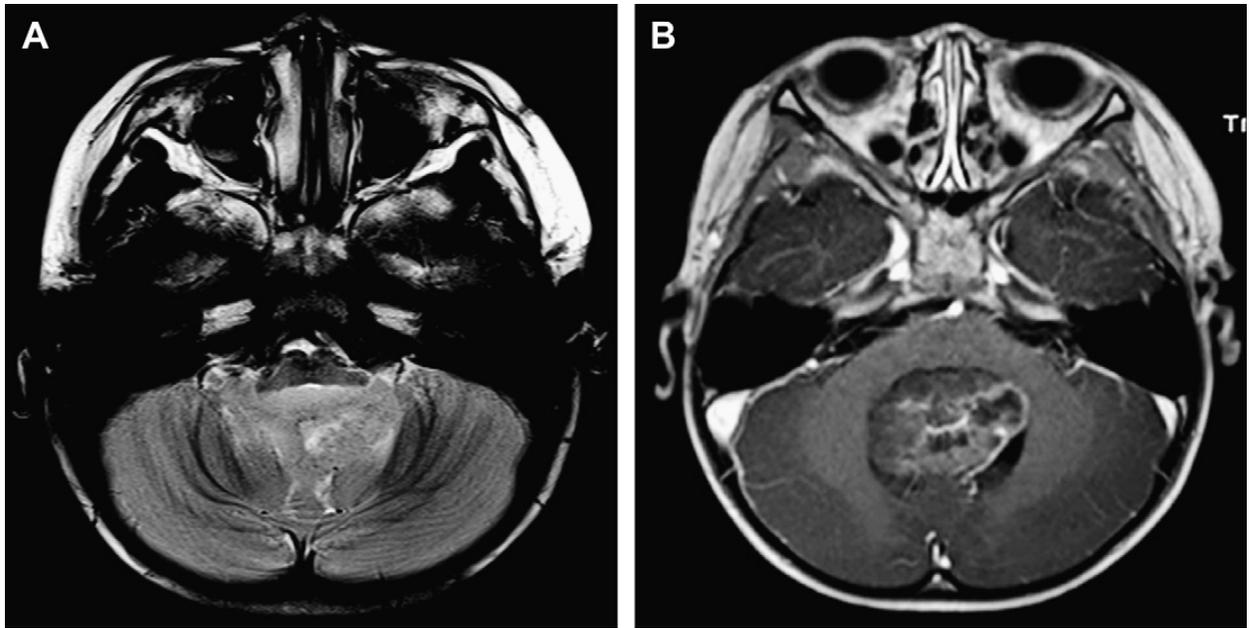


FIG. 3 Ependimoma. (A) T2 axial muestra un tumor del cuarto ventriculo heterogéneo. La mayoría de estos tumores tienen características de señal aproximados a la sustancia gris. En este caso, hay extensión del tumor a través del foramen de Luschka. (B) T1 postcontraste muestra un realce heterogéneo del ependimoma. ⁵

Tumor atípico teratoide rabdoide.

Aunque estos tumores históricamente se han diagnosticado como meduloblastoma, nuevas técnicas patológicas han permitido distinción de tumor atípico teratoide rabdoide (ATRT) de otros PNETs. Las características por imagen es similar a los meduloblastomas, con porciones solidas que muestran atenuación (TC) e intensidad de señal (RM) similar a la sustancia gris (Fig. 4). Este tumor raro debe considerarse como diagnóstico diferencial de meduloblastoma y ependimoma; en particular, marcada heterogeneidad resultante de necrosis frecuente y algunas veces hemorragia, centricidad en hemisferio cerebelar y edad menor a los 2 años aumenta la posibilidad de ATRT. La ERM puede ayudar a diferenciar ATRT de meduloblastoma: ATRT se caracteriza por disminución en los niveles de colina y ausencia de pico de taurina.⁵

Tumores del tallo.

El glioma de tallo es relativamente un tumor común de la infancia, contabilizando aproximadamente

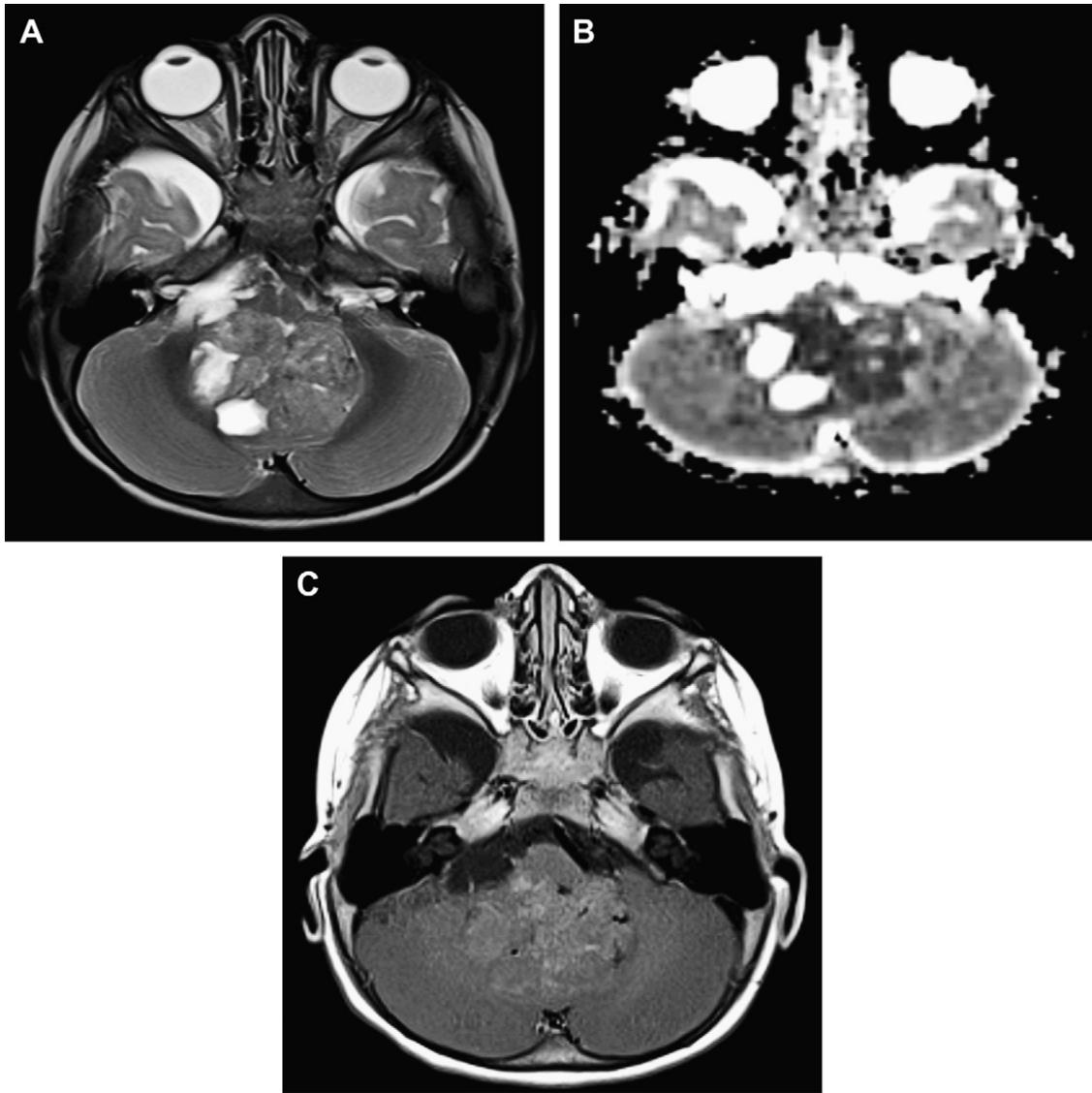


FIG. 4 ATRT. (A) T2 axial, muestra masa central, heterogénea, sólida y quística en el cuarto ventrículo. Los componentes sólidos del tumor son isointensos o hipointensos a la sustancia gris. (B) Mapa CDA muestra difusión disminuida en los componentes sólidos, consistente en aumento en la densidad celular. Aunque los meduloblastomas comúnmente tienen una apariencia similar, la heterogeneidad combinada con la edad del paciente (11 meses) sugiere que sea un ATRT. (C) Imagen postcontraste muestra disminución en el reforzamiento y realce heterogéneo en la porción sólida del tumor.

un 25% de las neoplasias de fosa posterior. Típicamente se presentan en la primera década de la vida, pero pueden ocurrir en la vida adulta. Los tumores del tallo se pueden dividir basados en su sitio de origen, siendo los pontinos los más comunes, focales o difusos. En términos generales, los gliomas pontinos tienden a ser difusos y pueden mostrar histología fibrilar. Estos tumores tienen un pronóstico extremadamente pobre, con una supervivencia media aproximada de 1 año. En TC, los gliomas intrínsecos pontinos difusos (DIPG) aparecen como infiltrativos, una masa de baja densidad centrada en el puente. Las calcificaciones son poco comunes y correlaciona con enfermedad de menor agresividad. A pesar del estrechamiento del cuarto ventrículo, la hidrocefalia es rara a su

presentación. La RM es el método de imagen de elección, en parte por la ausencia del artefacto por endurecimiento del haz, mostrando una masa infiltrativa con T1 y T2 largo, asociado a una marcada expansión del puente (Fig. 5). El crecimiento anterior colapsa la cisterna pontina y característicamente envuelve la arteria basilar. Los tumores difusos raramente realzan significativamente después de la administración de contraste. En conjunto, la apariencia es característica, el tratamiento se inicia en la mayoría de las instituciones sin diagnóstico histopatológico. Sin embargo, esta practica limita la estatificación terapéutica en estos pacientes. Al diagnóstico DIPG tiende a mostrar baja colina, alto citrato, volumen sanguíneo cerebral bajo y CDA alto. La transformación a tumores agresivos es paralelo por el aumento de la colina y perfusión, así como disminución en el CDA.⁵

Los gliomas medulares y del mesencéfalo son comúnmente mas focales en naturaleza, y pueden ser en parte exofíticos. Estos tumores tienden a mostrar histología pilocítica, con un mejor pronóstico que DIPG. Como los APJ en otra parte en la fosa posterior, los gliomas focales del tallo muestran baja atenuación en TC e hiperintensidad en T2 comparado con el parénquima cerebral normal. El realce con el contraste, típicamente heterogéneo, es identificado en la mayoría de estos tumores.⁵

El glioma de la lamina cuadrigemina o tectal es un tumor específicamente del mesencéfalo que se presenta con signos y síntomas de presión intracraneal elevada, resultado de la obstrucción del acueducto cerebral. La apariencia por imagen es la misma a la descrita por APJ en otra topografía. La diferenciación de otros tumores del tallo se garantiza por su curso de benignidad y sus opciones terapéuticas específicas (derivación de LCR para aliviar la hidrocefalia). Existe buena evidencia que sugiere que RM se puede usar para identificar esos tumores tectales que necesitan mayor tratamiento.⁵

Hemangioblastoma.

Es un tumor benigno raro de origen vascular, contabilizando el 1-2% de todos las neoplasias intracraneales. El pico de incidencia ocurre en la edad adulta joven, con menos de un 20% de todos los hemangioblastomas en la edad pediátrica. Estos tumores ocurren con frecuencia elevada en pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau; en estos casos los tumores se presentan en edad

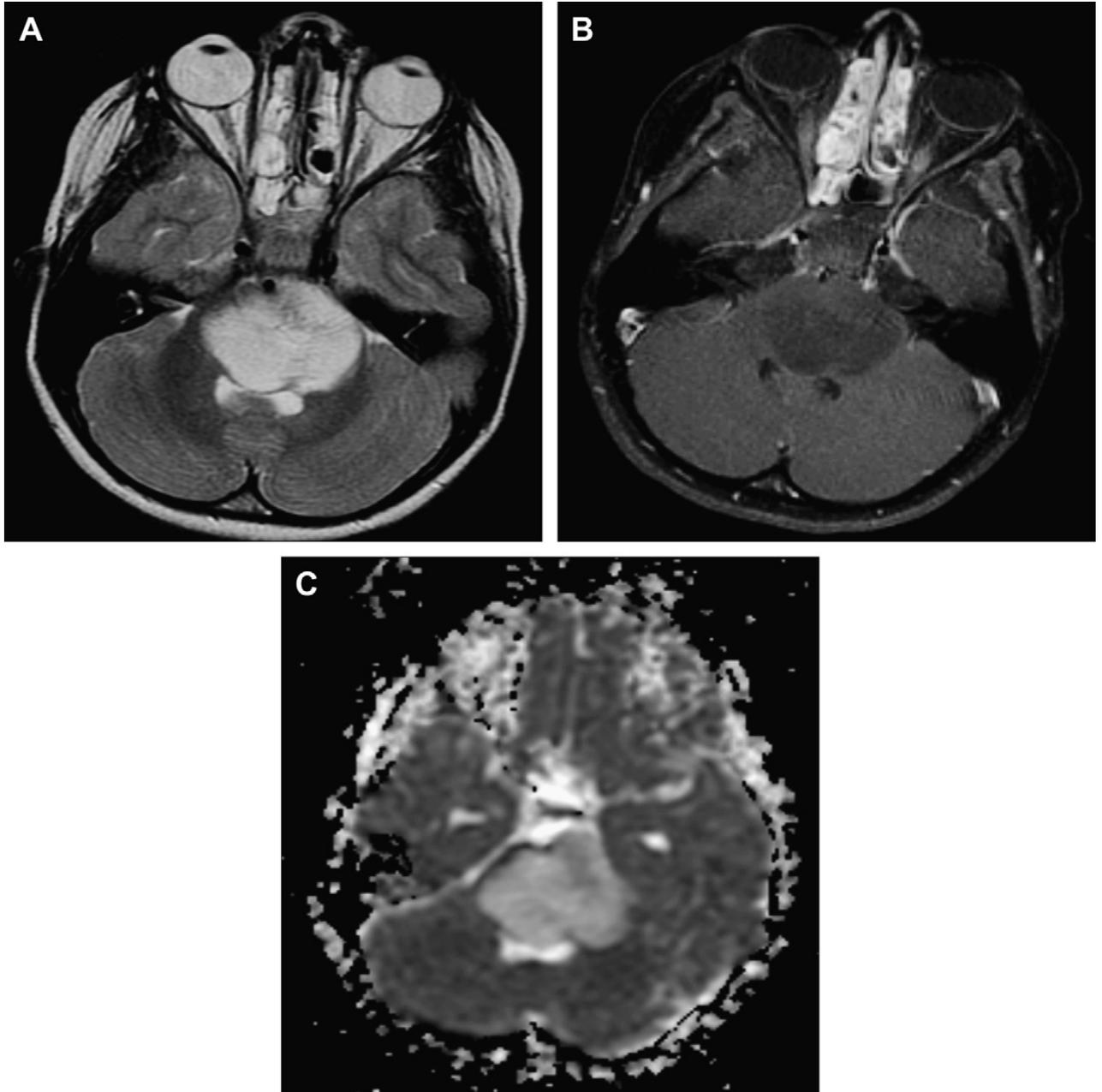


FIG 5. Glioma de tallo intrínseco difuso. (A) T2 axial que muestra una masa infiltrativa hiperintensa centrada en el puente. La expansión marcada en el puente oblitera la cisterna pontina y envuelve la arteria basilar. Estos tumores raramente tienen realce significativo (B) y tienden a mostrar aumento en la difusión al momento del diagnóstico.

mas temprana y frecuentemente se encuentran múltiples lesiones en el mismo paciente. Los hemangioblastomas mas comúnmente se originan del hemisferio cerebelar, típicamente en topografía paramediana. La presentación clínica es frecuentemente no específica, aunque se puede presentar con policitemia en la base de secreción de eritropoyetina.⁵

Aunque muchos tumores son enteramente solidos, los hemangioblastomas clásicamente se

aparecen como una masa quística con un nódulo mural que realza. Los componentes sólidos de este tumor son altamente vasculares y muestran realce intenso y homogéneo posterior a la administración de contraste. Los defectos de llenado en RM hacen la diferencia importante de astrocitoma cerebelar, un tumor que puede tener apariencia idéntica. El volumen sanguíneo cerebral relativo (VSCr) en perfusión por RM se ha usado para distinguir entre hemangioblastoma y APJ. En instancias raras puede ser difícil diferenciar estos tumores de un quiste aracnoideo; en estos casos, el uso de medio de contraste es necesario para identificar el nódulo mural.⁵

El objetivo de este estudio es el no proveer una exhaustiva descripción de todos los tumores pediátricos que ocurren en el SNC. Para dicho propósito se sugiere consultar la bibliografía proporcionada. Mas bien, este estudio intenta proveer la adecuada diferenciación de tumores cerebelosos en la edad pediátrica con técnicas de imagen avanzada, como lo es DWI y su CDA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Pregunta de investigación:

¿Existe diferencia en el valor del coeficiente de difusión aparente entre las lesiones cerebelares en niños y sus diferentes tipos histológicos?

HIPÓTESIS.

Hipótesis de trabajo:

El coeficiente de difusión aparente de los tumores cerebelares en niños tiene diferencia acorde a su histopatología.

Hipótesis nula:

No existe diferencia en el valor del coeficiente de difusión aparente en las lesiones cerebelares en niños acorde a su histopatología.

OBJETIVOS.

Objetivo primario:

Determinar si el valor del coeficiente de difusión aparente de los tumores cerebelares es diferente acorde a su histopatología.

Objetivos secundarios:

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

JUSTIFICACIÓN.

La imagen en RM es esencial en el diagnóstico y evaluación de tumores cerebelosos en niños, pero ofrece limitada información para la estirpe y grado tumoral, frecuentemente esta lejos de ser un estudio de diagnóstico definitivo, rol reservado a la histología. Un adecuado diagnóstico preoperatorio es necesario en pacientes con neoplasias cerebelosas, particularmente en las más comunes de esta topografía y grupo de edad, astrocitomas pilocíticos juveniles (APJ) y meduloblastomas. El diagnóstico preciso puntualiza la necesidad para la toma de decisiones terapéuticas, debido a que estos presentan diferente evolución y pronóstico. La difusión por RM es una técnica de imagen que proporciona contraste de imágenes basado en el movimiento molecular del agua entre las células del tejido cerebral. El cálculo del valor del coeficiente de difusión aparente (CDA) que se generan de la difusión, ayuda a diferenciar los volúmenes relativos de difusión del agua a nivel intracelular o extracelular del tejido estudiado. EL CDA ayuda a realizar distinción entre numerosas lesiones cerebrales. Los valores de CDA en tumores cerebelosos depende primordialmente de la celularidad del tumor y sus áreas nucleares, por lo que hay correlación entre los valores y el grado de malignidad. Las diferencias celulares entre las diferentes neoplasias cerebelosas parecen ser significativas, particularmente entre APJ y meduloblastomas.

El objetivo es el establecer los valores de ADC en los diferentes tumores cerebelosos pediátricos que se presentaron en el INP, con la hipótesis de que estos valores de ADC permiten la diferenciación de los diferentes tipos específicos tumorales.

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio transversal, analítico, retrospectivo.

Población y muestra:

Se incluyeron pacientes niños con el diagnóstico de tumor en la región cerebelar que contaron con el diagnóstico histopatológico y con estudio de imagen por resonancia magnética con secuencia ponderada en difusión realizados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes menores de 16 años.
2. Sexo indistinto.
3. Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado.
4. Pacientes con estudio de resonancia magnética con secuencia de difusión con parámetros establecidos.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico pero sin estudio de resonancia magnética y difusión.
2. Pacientes con alguna otra 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 cerebelar con reporte histopatológico, así como con estudio de resonancia magnética de encéfalo realizada en el Instituto Nacional de Pediatría.

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

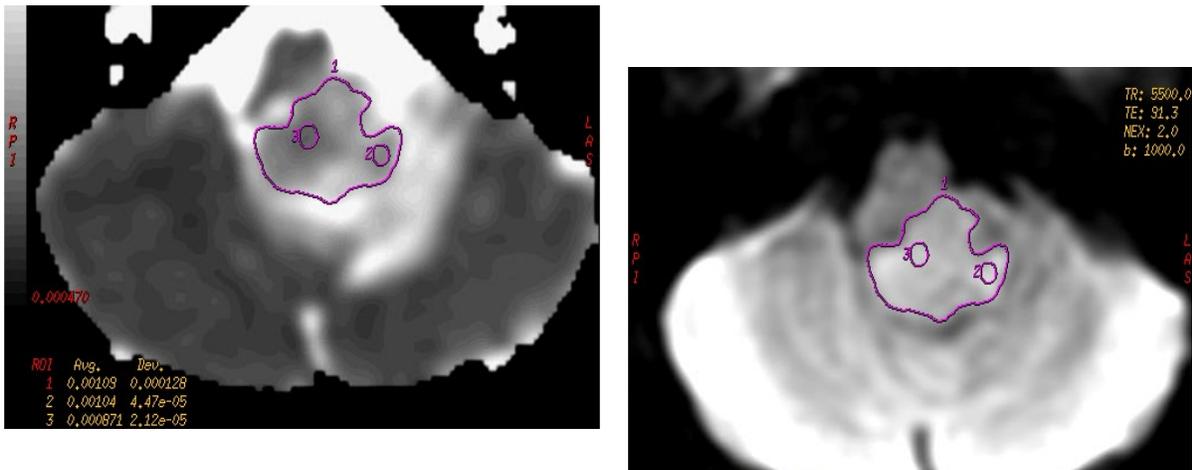
de Pediatría, con los siguientes parámetros: TE: 96.9ms, TR:9000ms, TRI:0ms, ángulo de viraje: 90, Phase FOV: 100, matriz: 128 x 128, grosor de corte: 5mm.

Procesamiento de imágenes: Se realizaron mediciones del valor del coeficiente de difusión aparente de las lesiones cerebelares obtenidas en la estación de trabajo avanzada ADW colocando la región de interés (ROI) con morfología y bordes moldeados y adaptados a los límites de la lesión en el plano axial, el primer ROI en toda la lesión, el segundo ROI en la porción más isointensa y el tercer ROI en la porción más hipointensa.

Las mediciones se realizaron por un residente de segundo año de la subespecialidad en Neurorradiología, con el conocimiento del diagnóstico histopatológico final; bajo la tutela de médicos adscritos al servicio de imagen (Resonancia Magnética) del Instituto Nacional de Pediatría (INP) y del servicio de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN).

Análisis Estadístico

Se realizó una comparación de medias por ANOVA seguida de la prueba de Tukey de los valores de coeficiente de difusión aparente de tres mediciones realizadas en la lesión completa, lesión isointensa e hipointensa respectivamente.



A **B**
FIG 6. A. CDA donde se observan las regiones de interés (ROI) adaptados a la lesión (1), porción isointensa (2) y porción hipointensa (3). B. Difusión.

RESULTADOS.

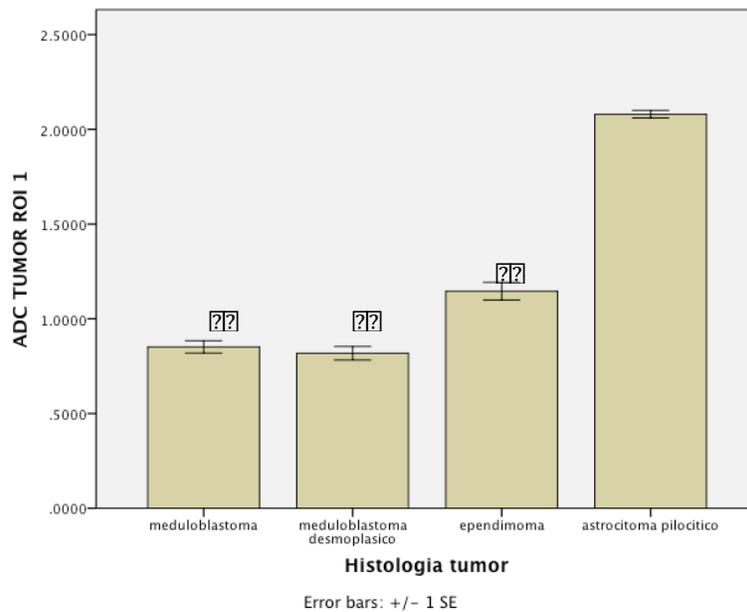
Los resultados se resumen en las siguientes tablas y figuras.

Se reunieron 38 pacientes de los cuáles 28 con tipo histológico de meduloblastomas (24 son de tipo clásico y 4 desmoplásico), 7 ependimomas y 3 astrocitomas pilocíticos; se excluyeron los astrocitomas pilocíticos por no tener valor estadístico significativo al momento del análisis.

Los meduloblastomas tuvieron un valor promedio de coeficiente de difusión aparente (CDA) de 0.00084696429 mm²/seg para la lesión completa, 0.00084271429 mm²/seg para la porción isointensa y 0.00064814286 mm²/seg para la porción hipointensa. Los meduloblastomas desmoplásicos tuvieron un valor promedio de coeficiente de difusión aparente (CDA) de 0.00081825 mm²/seg para la lesión completa, 0.00076275 mm²/seg para la porción isointensa y 0.000522 mm²/seg para la porción hipointensa. Los meduloblastomas clásicos tuvieron un valor promedio de coeficiente de difusión aparente (CDA) de 0.00085175 mm²/seg para la lesión completa, 0.00085604167 mm²/seg para la porción isointensa y 0.00066916667 mm²/seg para la porción hipointensa.

Los ependimomas tuvieron un valor promedio de coeficiente de difusión aparente (CDA) de 1.14571429 mm²/seg para la lesión completa, 1.06428571 mm²/seg para la porción isointensa y 0.00089057143 mm²/seg para la porción hipointensa.

Los meduloblastomas mostraron valores estadísticamente significativos al igual que los ependimomas con valores * $p < 0.005$ en los tres ROI.



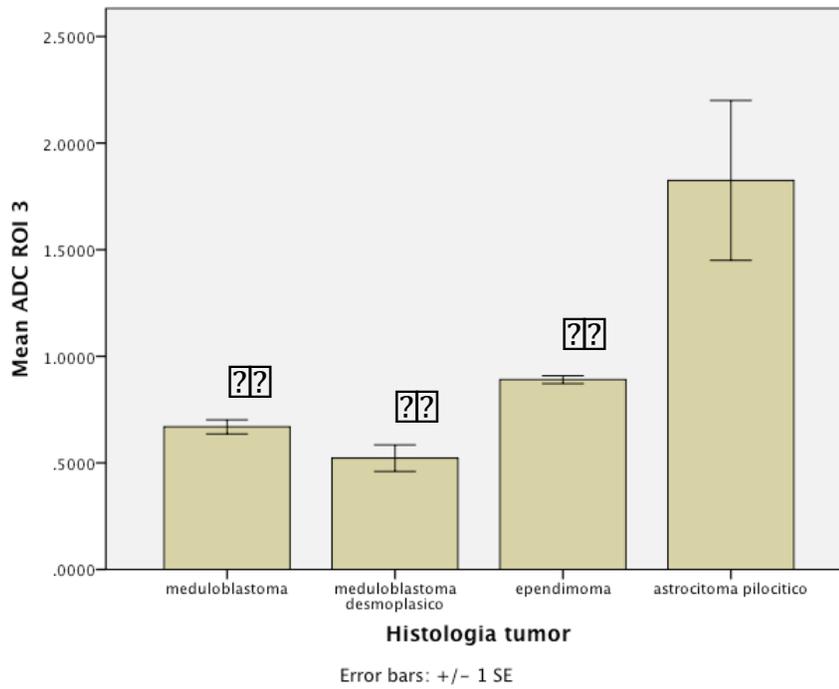
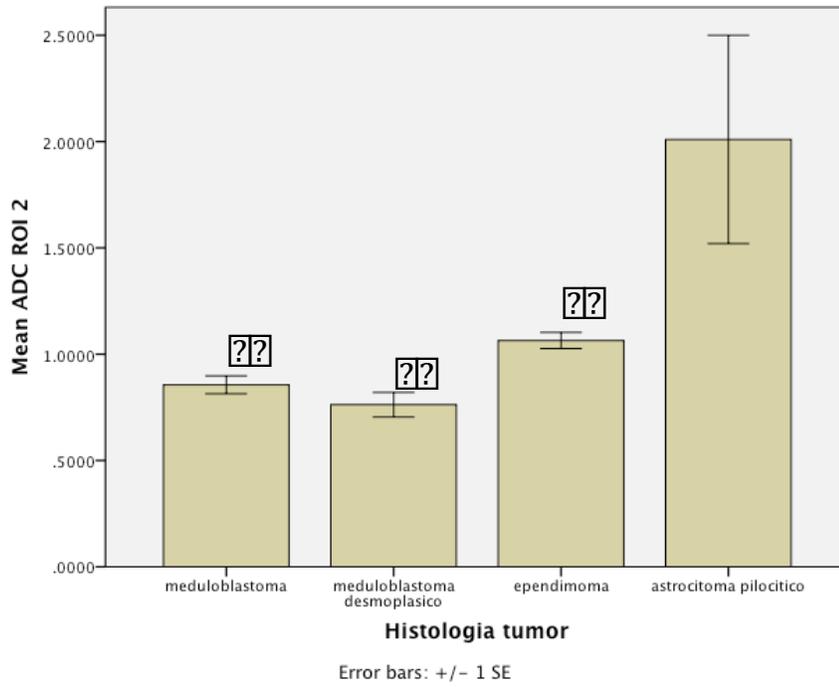


Tabla 1. Resumen de valores de CDA en los diferentes tumores encontrados.

	APJ	Ependimoma	Meduloblastoma
Rangos de valores de CDA ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) ROI 1	1.4-2.1	1-1.3	0.6-1.4
ROI 2	1.3-2.5	0.9-1.2	0.4-1.4
ROI 3	1.2-2.2	0.8-0.9	0.3-0.8
Edad (años)	5	4.7	7.2

Tabla 2. Resumen de valores de CDA obtenidos en 4 estudios en los diferentes tipos histológicos.

Rangos de valores de CDA ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Gauvain et al 2001 ⁷	Yamsaki et al 2005 ⁸	Rumboldt et al 2006 ⁵	Estudio actual
APJ	1.13-1.54	1.30-1.92	1.24-2.09	1.4-2.5
Ependimoma	0	1.05-1.33	0.97-1.29	0.87-1.3
Meduloblastoma	0.54-0.58	0.68-0.99	0.48-0.93	0.34-1.42

Tabla 3. Tabla de datos y CDA por paciente. CDA ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Num paciente	Edad	Sexo	Histología tumor	ADC TUMOR ROI 1	ADC ROI 2	ADC ROI 3
1	9	F	Meduloblastoma	0.676	0.572	0.576
2	1	F	Meduloblastoma	0.662	0.462	0.6
3	2	M	Ependimoma	1.14	1.24	0.965
4	10	M	Meduloblastoma	0.647	0.751	0.504
5	3	F	Meduloblastoma	0.86	1.33	0.592
6	5	F	Meduloblastoma	1.05	1.12	0.768
7	6	F	Meduloblastoma	0.9	0.884	0.665
8	8	M	Ependimoma	1.39	1.09	0.898
9	2	M	Meduloblastoma	0.865	0.774	0.626
10	3	M	Astrocitoma P.	2.06	1.52	1.45
11	3	F	Meduloblastoma	0.808	0.749	0.642
12	4	F	Meduloblastoma	0.773	0.863	0.657
13	5	M	Ependimoma	1.09	1.04	0.871
14	4	M	Meduloblastoma	0.986	0.962	0.684
15	3	M	Medulob. Desmo.	0.829	0.901	0.618
16	10	M	Meduloblastoma	0.709	0.708	0.562
17	5	M	Meduloblastoma	1.42	0.656	0.651
18	10	M	Meduloblastoma	0.887	0.845	0.719
19	11	M	Meduloblastoma	0.709	1.04	0.871
20	3	M	Meduloblastoma	0.861	0.935	0.599
21	12	F	Meduloblastoma	0.771	0.688	0.589
22	14	M	Meduloblastoma	0.908	1.16	0.619
23	1	M	Meduloblastoma	0.816	0.859	0.732
24	4	F	Meduloblastoma	0.98	0.846	0.685
25	10	M	Medulob. Desmo.	0.815	0.765	0.549
26	8	F	Astrocitoma P.	2.1	2.5	2.2
27	11	M	Meduloblastoma	0.791	0.919	0.521
28	6	M	Meduloblastoma	0.925	1.4	0.64
29	6	M	Meduloblastoma	0.776	0.991	0.62
30	15	F	Medulob. Desmo.	0.727	0.617	0.341
31	4	F	Astrocitoma P.	1.4	1.35	1.21
32	9	M	Meduloblastoma	0.846	0.769	0.587
33	12	M	Medulob. Desmo.	0.902	0.768	0.58
34	13	F	Meduloblastoma	0.816	1	0.613
35	4	M	Ependimoma	1.1	1.08	0.9
36	5	F	Ependimoma	1.2	1.03	0.8
37	3	M	Ependimoma	1	1.07	0.9
38	6	F	Ependimoma	1.1	0.9	0.9

DISCUSIÓN.

Los valores de coeficiente de difusión aparente (CDA) fueron significativamente menores para los meduloblastomas en los diferentes ROI; esto puede ser por el mayor grado de celularidad que muestran las lesiones comparativamente con los ependimomas, 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 meduloblastomas, así como sus diferentes tipos celulares, los estudios previos muestran solo mediciones de la lesión, sin hacer distinción entre los diferentes tipos celulares y las porciones con mayor y menor densidad celular.

CONCLUSIÓN.

Con las mediciones del coeficiente de difusión aparente se puede utilizar como una herramienta más, para la diferenciación entre meduloblastomas y otros tumores de fosa posterior en niños, como en este estudio con ependimomas. Es necesario mayor muestra de los otros tipos de tumores para poder diferenciar en forma prospectiva y sistemática.

BIBLIOGRAFÍA.

1. R. Gupta, et al. J. Fruehwald-Pallamar, Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma. *Neuroradiology* (2011) 53:387–396.
2. D. Rodriguez Gutierrez, et al. Metrics and Textural of MRI Diffusion to Improve Classification of Pediatric Posterior Fossa Tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* (2014) 35:1009
3. R. Packer et al. Central Nervous System Tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* (2010) 24: 87–108
4. T. Young et al. Advanced Neuroimaging of Pediatric Brain Tumors: MR Diffusion, MR Perfusion, and MR Spectroscopy. *Neuroimag Clin N Am* (2006) 16: 169–192.
5. Michael J. Paldino, MD, Eric N. Faerber, MD, Tina Young Poussant, MD. Imaging Tumors of the Pediatric Central Nervous System. *Radiol. Clin. N. Am.* (2011) 49: 589-616.
6. Panigrahy A, Bluml S. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Child Neurol* (2009) 24:1343–65.
7. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, et al. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR Am J Roentgenol* (2001) 177:449 –54
8. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology* (2005) 235:985–91