

ESTUDIO DE IMÁGENES DE RM POR DTI EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN WALLERIANA (DW) EN LOS PEDÚNCULOS CEREBELOSOS MEDIOS SECUNDARIA A INFARTOS PROTUBERANCIALES CRÓNICOS.

AUTORES: de la Vega Oviedo Daniela Fernanda, Lucas Pessini, Mariela Carpinella

Instituto Conci Carpinella. Córdoba. Argentina

Mail: danielafdelavegao@gmail.com

Sin conflictos de interés.



La DW es el proceso de desmielinización progresiva, con desintegración distal del axón neuronal, su causa más frecuente es el infarto cerebral. La DW en los pedunculos cerebelosos medios (PCM) secundaria a infartos isquémicos pontinos no es un hallazgo frecuente. La técnica de RM de Imágenes de Tensor de Difusión (DTI) es una técnica no invasiva que permite estudiar la estructura axonal y la sustancia blanca, mostrando cambios incluso no observables en secuencias convencionales de RM, ya que refleja el grado y el curso temporal de los cambios de las fibras cerebelosas eferentes y aferentes en la DW. Esto permite incluso diferenciarlo de otras alteraciones que producen degeneración simétrica en los PCM bilaterales como las enfermedades virales, condiciones metabólicas, inflamatorias, etc.

Uno de los valores añadidos de la DTI es la realización de estudios de tractografía.

La tractografía es la única técnica no invasiva que permite la «dissección» in vivo de los tractos de la sustancia blanca cerebral a través de la determinación de la dirección dominante de movimiento del agua en cada vóxel.

En el presente trabajo se propuso estudiar la utilidad de la DTI en pacientes con probable degeneración walleriana (DW) en los pedúnculos cerebelosos medios (PCM), manifestados por hiperseñal en FLAIR, secundaria a infartos protuberanciales (IP).

Correlacionar los valores de anisotropía fraccionaria (AF) obtenidos mediante la técnica de DTI en las áreas de hiperseñal FLAIR, con los obtenidos en distintas áreas con señal de RM aparentemente normal.

Establecer si existe una relación estadísticamente significativa entre el volumen de una lesión secuelar isquémica en la protuberancia y el valor de AF en la posible DW de los pedúnculos.

Determinar si existe una relación entre la localización del IP y la localización de la hiperseñal T2-FLAIR indicativa de una posible DW de los PCM.



MATERIALES Y METODOS

Se llevó a cabo un estudio cuantitativo, retrospectivo y transversal, analítico, observacional.

Para el grupo de estudio incluimos pacientes mayores a 48 años, que se realizaron RM de encéfalo en una institución ambulatoria de la Ciudad de Córdoba, entre el año 2019 y 2022, que presentaron signos en favor de lesiones isquémicas crónicas en la protuberancia con DW en PCM.

Se excluyeron los que presentaron lesiones isquémicas con transformación hemorrágica y aquellos en cuyo protocolo de estudio no incluía adquisición de DTI.

La RM se realizó en un resonador 3.0-Tesla Philips Ingenia.

Se realizó una corrección de las imágenes 3D T1 y FLAIR con DTI y mapas de colores de AF .

Se analizó cada paciente con hiperseñal FLAIR en los PCM. Sobre estas imágenes hiperintensas se colocaron regiones de interés (ROI por sus siglas en inglés), para el cálculo de AF considerada patológica (AFP) y en el mismo PCM se colocó otro ROI en áreas de sustancia blanca aparentemente normal (AFNormal), (FIG 1) para establecer si hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambas regiones.

El tamaño del ROI utilizado fue elegido de tal forma de intentar obtener homogeneidad de señal dentro del mismo. Debido a que los tamaños de las lesiones o áreas de hiperseñal en FLAIR de cada paciente eran distintas, los tamaños de los ROIs utilizados fueron variando de un paciente a otro. Una vez determinado el tamaño y forma del ROI localizado sobre el área de hiperseñal en T2-FLAIR, se utilizó el mismo tamaño y forma en las áreas de apariencia imagenológica normal. Estos ROIS fueron superpuestos en localización y tamaño en el mapa de AF, pudiendo así obtener los valores de AF en cada una de las zonas estudiadas.

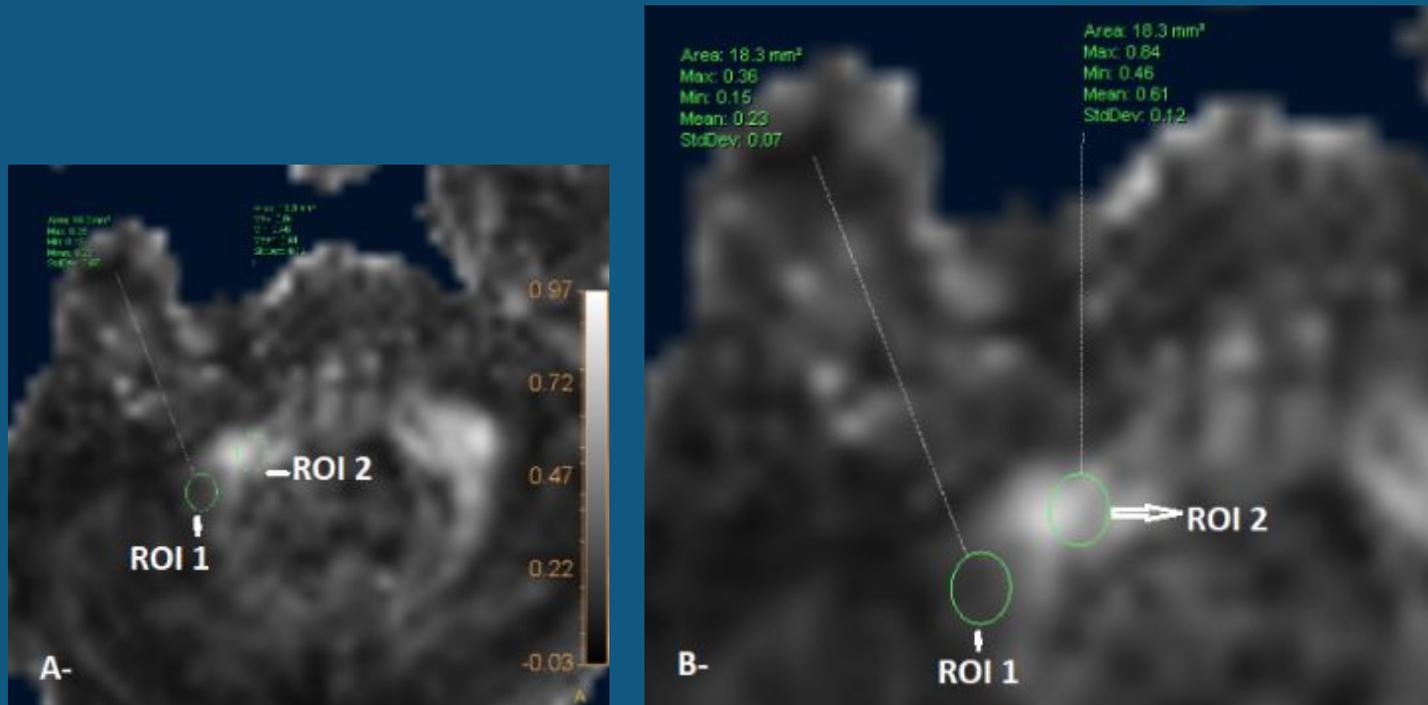


FIGURA 1: imágenes axiales en mapa de AF en donde se visualizan los dos ROIS colocados en topografía del PCM derecho. La imagen B- es una ampliación de la imagen A-. En las imágenes se puede observar la posición de los ROIS: ROI 1: posicionado sobre la hiperseñal en FLAIR, ROI 2: señal FLAIR de apariencia normal.

En aquellos pacientes que el compromiso del PCM fue total y no se observaban áreas de apariencia normal, se consideró para la localización del ROI en área de apariencia imagenológica normal el PCM contralateral sin hiperseñal FLAIR (FIG 2).

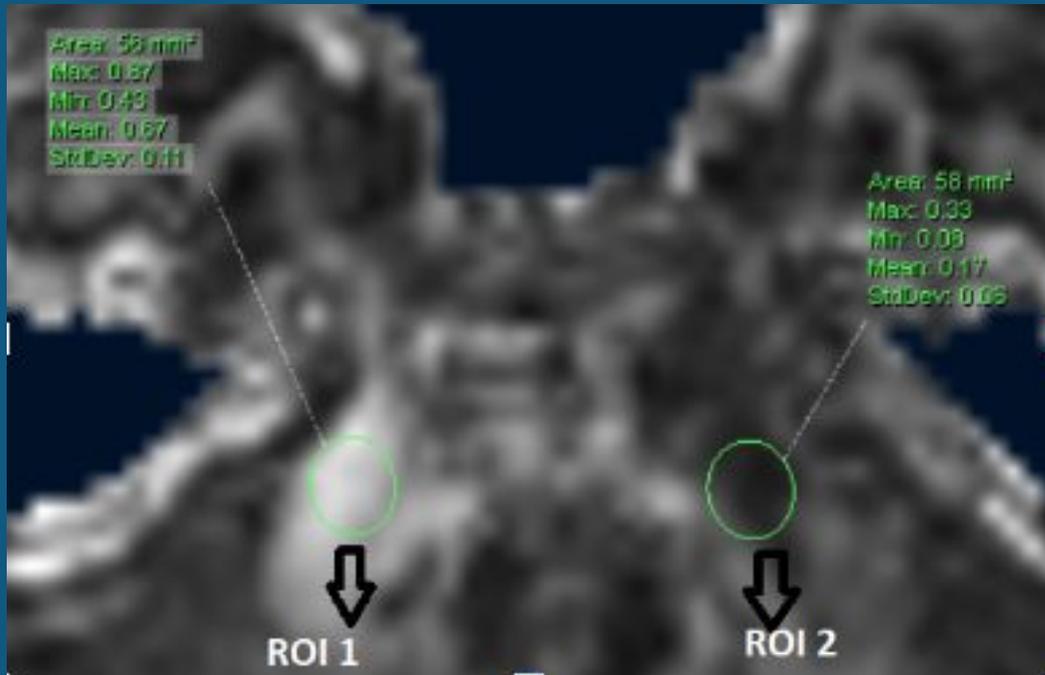


FIGURA 2: Se muestra en un corte axial de la secuencia FLAIR la localización de los dos ROIS colocados sobre el mapa AF. ROI 1: área de apariencia normal. ROI 2: área patológica.

Los valores obtenidos para la AF en cada uno de los ROIS en áreas patológicas (AFP) fue comparada con el valor obtenido en las regiones de apariencia Normal AFNormal y los resultados se muestran en la tabla 1 de la sección resultados.

Por otro lado para la obtención del cálculo de volumen total de las lesiones de infartos pontinos, se utilizó el software Philips IntelliSpace Portal con imágenes ponderadas en 3D T1, donde se delinearon manualmente las imágenes focales hipointensas (cercanas a la señal del líquido) correspondientes a infartos secuelares, en plano axial y luego se complementó el eje sagital y coronal para mayor precisión del cálculo (FIG 3).

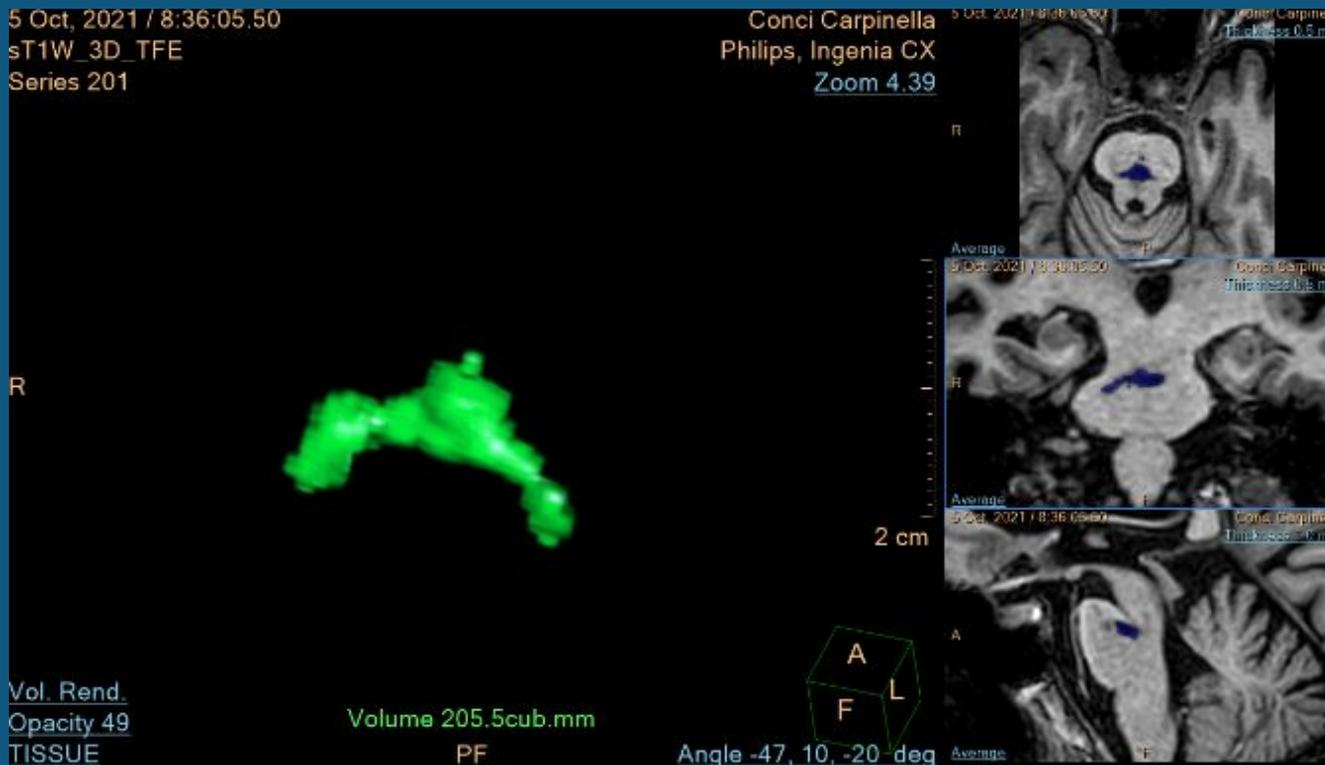
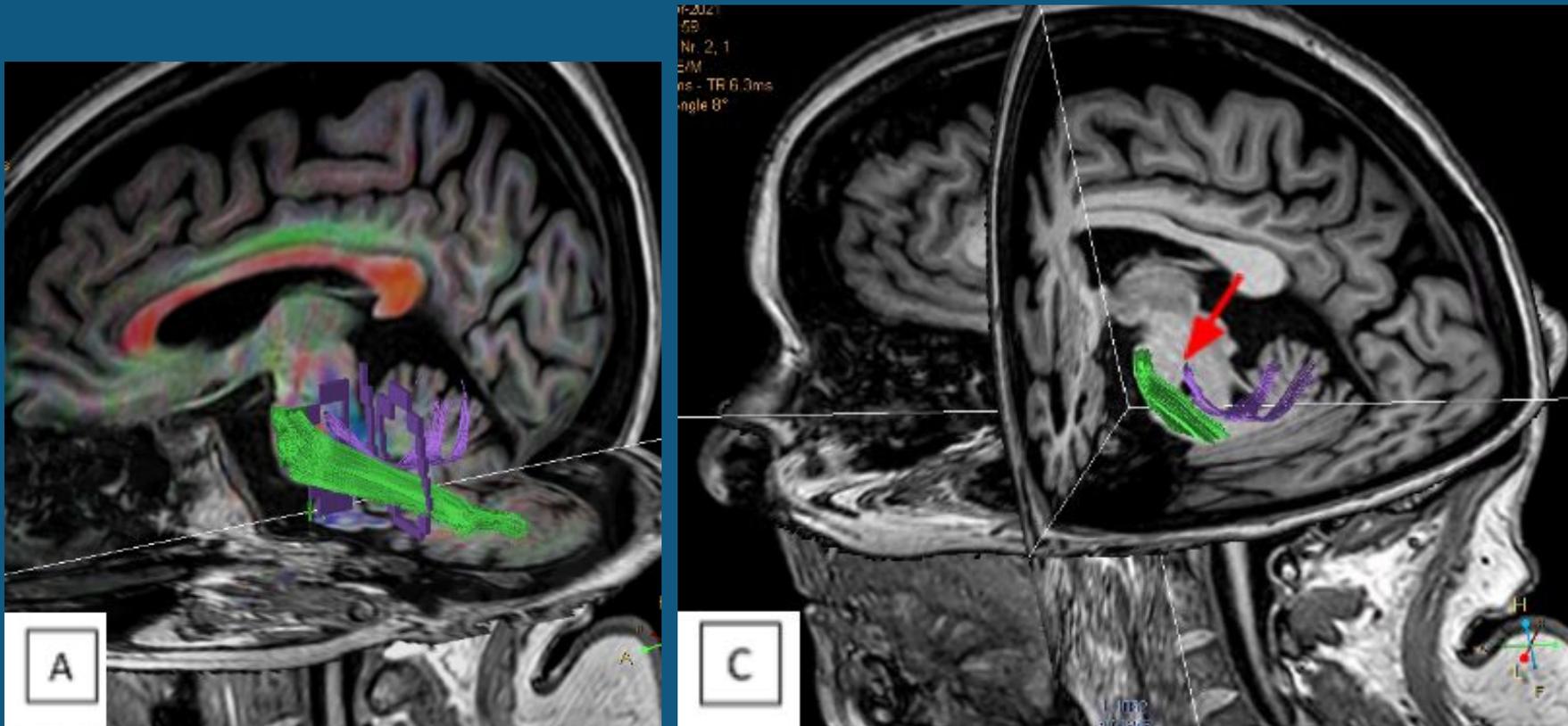


FIGURA 3: Cálculo de volumen de la lesión isquémica protuberancial en imágenes ponderadas en 3DT1. Imagen a) volumen obtenido del área con hiposeñal en T1 correspondiente a la lesión mencionada. B) corte axial, coronal y sagital, mostrando la localización de la lesión diseccionada.

Con el fin de analizar las posiciones relativas de los haces de sustancia blanca pertenecientes a las fibras pontocerebelosas, anteriores y posteriores con respecto a los infartos protuberanciales y las áreas de hiperseñal en FLAIR, se reconstruyeron los fibras pontocerebelosas, colocando ROI en ambos PCM y en la protuberancia sobre la línea media, donde a este nivel se encuentran las fibras transversas, que se dividen en un grupo anterior y posterior, con la consiguiente unión a nivel de los PCM (FIG 4).



Disección anatómica de los tractos que conforman las fibras transversales a nivel de la protuberancia mediante técnica de tractografía basada en imágenes por DTI.

Vista 3D T1 donde se observa en A- la posición de los ROIs y en C- las fibras transversas anteriores (verdes) posteriores (violeta) y su unión a nivel de los PCM. Se observa la relación de dichas fibras con la lesión isquémica secuelar (flecha roja)

Se categorizó la localización del IP y se dividió la protuberancia en sectores derecho e izquierdo, tomando como límite la línea media correspondiente al rafe medio pontino y por otro lado se subdividió en anterior y posterior, los límites fueron las fibras transversas pontocerebelosas.

Se procedió a estudiar la presencia de hiperseñal en T2-FLAIR en los PCM para establecer una relación entre la localización del infarto y su compromiso derecho, izquierdo o bilateral.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cualitativos se describieron utilizando frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Para las variables cuantitativas, se analizó la distribución de las mismas mediante pruebas de Shapiro Wilks y prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov. Se utilizaron como medidas descriptivas media y desvío estándar y valores máximo-mínimo. Para comparar entre grupos, se utilizaron test de Wilcoxon para variables apareadas.

Para analizar asociaciones entre variables cuantitativas, se realizaron test de correlación de Spearman. Se realizaron también regresiones lineales para ver cuáles eran las rectas que mejor ajustaban para cada asociación y su función asociada.

Se utilizaron gráficos de dispersión, y gráficos box-plot para las variables cuantitativas. El borde superior de la caja representa el tercer cuartil (percentil 0,75), el borde inferior representa el primer cuartil (percentil 0,25), la línea dentro de la caja es la mediana y el punto dentro de la caja representa la media. Los bigotes representan los percentiles 0,05 y 0,95. Valores considerados como extremos se muestran como puntos por fuera de los extremos de los bigotes.

P-valor $<0,05$ se consideró estadísticamente significativo. En los gráficos de box-plot, estas diferencias se representaron con asteriscos. Se utilizó Excel e Infostat como software estadísticos para la carga y el análisis de los datos.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 10 pacientes, con un promedio de edad de 66 ± 9 años. El 60% fue de sexo masculino.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

| | AF | AF Min | AF Max | | AFLN | AFLN Min | AFLN Max |
|----|------|--------|--------|--|------|----------|----------|
| 1 | 0.65 | 0.41 | 0.93 | | 0.76 | 0.56 | 0.86 |
| 2 | 0.47 | 0.43 | 0.54 | | 0.75 | 0.66 | 0.9 |
| 3 | 0.65 | 0.38 | 0.86 | | 0.71 | 0.53 | 0.84 |
| 4 | 0.53 | 0.5 | 0.57 | | 0.69 | 0.47 | 0.86 |
| 5 | 0.19 | 0.1 | 0.26 | | 0.83 | 0.72 | 0.94 |
| 6 | 0.23 | 0.15 | 0.36 | | 0.61 | 0.46 | 0.84 |
| 7 | 0.58 | 0.53 | 0.6 | | 0.81 | 0.75 | 0.86 |
| 8 | 0.4 | 0.36 | 0.53 | | 0.58 | 0.47 | 0.66 |
| 9 | 0.17 | 0.08 | 0.33 | | 0.67 | 0.43 | 0.87 |
| 10 | 0.32 | 0.15 | 0.67 | | 0.61 | 0.36 | 0.89 |

TABLA 1: Los valores obtenidos para la AF en cada uno de los ROIS en áreas patológicas (AFP) fue comparada con el valor obtenido en las regiones de apariencia Normal AFNormal

| PACIENTE | LOCALIZACIÓN DEL IP | | HIPERSEÑAL FLAIR |
|----------|---------------------|-------------------|------------------|
| | DIVISIÓN | SUBDIVISION | |
| 1 | posterior | izquierdo | izquierdo |
| 2 | anterior-posterior | izquierdo | izquierdo |
| 3 | anterior | izquierdo | izquierdo |
| 4 | anterior-posterior | derecho | bilateral |
| 5 | posterior | izquierdo-derecho | bilateral |
| 6 | anterior-posterior | izquierdo-derecho | bilateral |
| 7 | anterior-posterior | izquierdo-derecho | izquierdo |
| 8 | anterior-posterior | izquierdo | bilateral |
| 9 | anterior-posterior | izquierdo | izquierdo |
| 10 | anterior-posterior | izquierdo | bilateral |

TABLA 2: Relación entre la localización del infarto y la hiperseñal FLAIR en los PCM

Se compararon los resultados de AF y sus valores asociados (máximo y mínimo) en el caso de lesiones patológicas y normales en los 10 pacientes. En la figura 1 se puede observar que las medidas realizadas fueron distintas entre las mediciones de lo patológico y lo normal, y fueron estadísticamente significativas. Para AF, los valores patológicos tuvieron un promedio de $0,42 \pm 0,18$; mientras que lo normal fue de $0,70 \pm 0,09$ (p-valor: 0,0008). Para los valores mínimos, el promedio de las medidas con patología fue de $0,31 \pm 0,17$; mientras que para las normales fue mayor: $0,54 \pm 0,13$ (p-valor: 0,0021). Lo mismo se observó para los valores máximos, donde el promedio de los valores normales fue mayor que el de los patológicos: $0,85 \pm 0,07$ y $0,57 \pm 0,22$ respectivamente (p-valor: 0,0042).

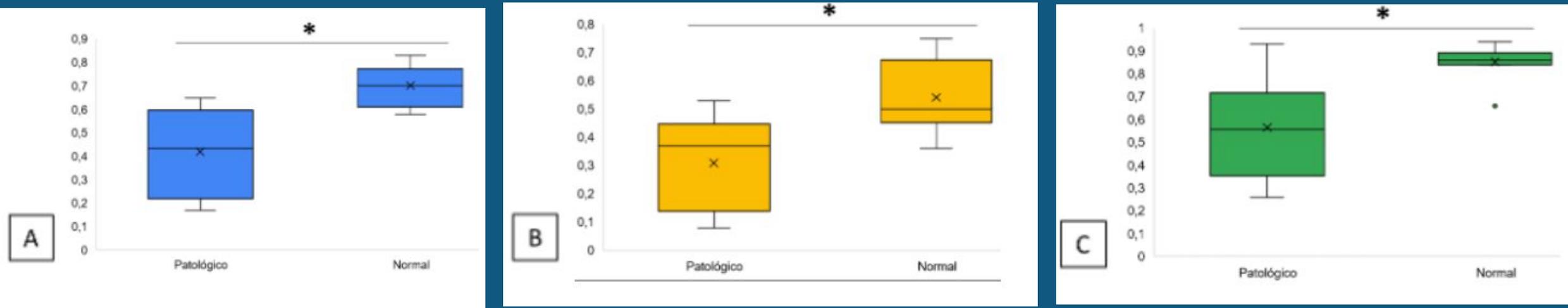


Figura 1. Boxplot comparando valores normales y patológicos de: A) AF B) mínimo AF y C) máximo AF.

El valor promedio de volumen de lesión fue de $115,1 \pm 87,7$, donde el paciente que presentó menor volumen fue de 37,2 y el que tuvo el valor máximo fue de 313,5. En la figura 2 se puede observar cuál fue la correlación entre el volumen de la lesión y las distintas medidas patológicas de los pacientes. Todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas. En todas las correlaciones, las asociaciones fueron negativas: a medida que los valores de AF aumentaban, el volumen de la lesión disminuía.

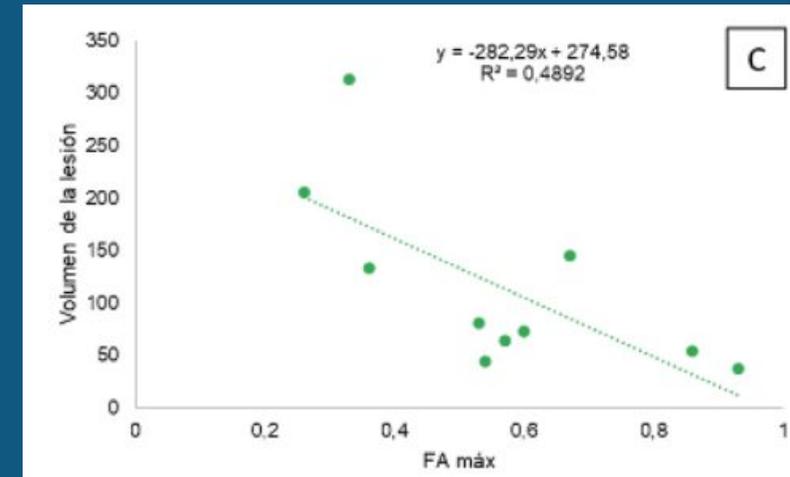
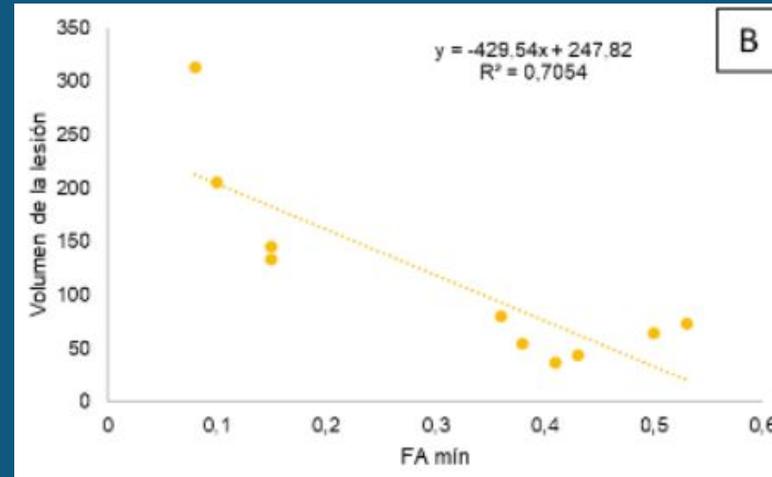
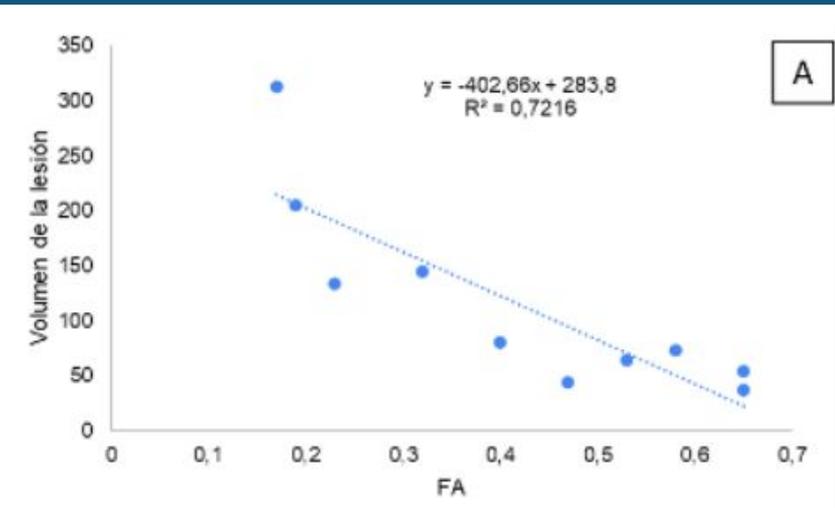


Figura 2. Correlaciones entre el volumen de la lesión y valores patológicos de: A) AF, B) mínimo AF y C) máximo AF.

Del total de diez pacientes, cinco presentaron un compromiso bilateral de los PCM y cinco fue unilateral, de estos últimos, solo uno de ellos no presentó concordancia entre la localización del IP y la hiperseñal, aunque cabe destacar que presentaba múltiples infartos y el de mayor tamaño, fue ipsilateral.

De los cinco pacientes con compromiso bilateral, en cuatro el IP comprometió fibras transversas anteroposteriores y sólo uno afectó a las posteriores. En cuatro la localización del IP fue izquierdo/derecho, y un solo paciente con múltiples infartos de distribución aleatoria.

El volumen de la lesión puede estar relacionado con su afectación uni o bilateral, ya que pudimos observar que todos aquellos que presentaban un volumen inferior al promedio, fueron unilaterales, excepto uno.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la DTI se puede utilizar para la detección de señales anormales focales en T2-FLAIR en los PCM en pacientes con IP crónicos, dado que los valores de AF son menores en estas áreas, lo que traduce afectación de la sustancia blanca.

Realizamos comparaciones cuantitativas de AF entre las áreas de señal alterada en FLAIR y aquellas de apariencia normal en el PCM, las cuales son estadísticamente inferiores. Mediante el uso de la DTI pudimos darle un valor numérico a este daño y nos permitió conocer, además, que cuanto mayor es el volumen de la lesión protuberancial, mayor es el daño de la sustancia blanca, con AF más cercanos a cero.

A nuestro conocimiento no existen grandes estudios que correlacionen la presencia de signos radiológicos por RM con tractografía y mapas de AF en los PCM. Sin embargo, nuestros estudios están en concordancia con los estudios de Ivana Kancheva (17) sobre DTI en la sustancia blanca secundaria a una isquemia cerebral.

En el estudio de Suo Yin (1), observaron que los infarto pontino paramediano unilateral siempre da como resultado una DW simétrica en las PCM bilaterales. Un infarto basal pontino unilateral daña el núcleo pontino ipsilateral y los axones circundantes, junto con los axones cruzados que se originan en el núcleo pontino contralateral.

En nuestros pacientes, obtuvimos que en solo la mitad de los casos, la afectación es bilateral y mediante la DTI encontramos que son infartos que comprometen ambas fibras transversas. Posiblemente el volumen de la isquemia sea otro factor influyente en la misma, ya que pacientes con volúmenes superiores a la media dieron DW de ambos lados.

Otro hallazgo, que observamos en nuestros pacientes, fue la unilateralidad (derecho/izquierdo) en la DW.

Quizás evaluar mediante AF el pedunculo contralateral, para conocer si estamos frente a una DW bilateral sin hiperseñal FLAIR, podría ser un análisis que a futuro nos aporte mayor información al respecto.

Una debilidad que encontramos en nuestro trabajo, fue que en aquellas áreas donde la hiperseñal de algunos pacientes fue sutil y de escasa delimitación, favoreció que los datos mostrados en el ROI no solo presentaban AF alterada sino también AF normalizada y esta pérdida de homogeneidad pudo haber variado mínimamente en los valores.

El uso de DTI con 6 gradientes de dirección, tiene la ventaja que es una secuencia de corta duración y se adquiere como parte de nuestro protocolo de estudio en todos los pacientes, esto nos permite obtener información adicional que podría ser útil para un espectro amplio de patologías que afecten la integridad de la sustancia blanca. Si bien esto es un punto a favor, la escasa cantidad de direcciones de gradiente podría influir en el valor de AF, siendo que a mayores gradientes la DTI arrojará resultados más representativos.

Si bien nuestro trabajo sólo consideró el uso de AF en la DTI, complementar con valores como difusividad media, difusividad radial y transversal podrían contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos neuropatológicos en los IP crónico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Suo Yin , Chen X. Jin , Dao P. Zhang et al. Magnetic resonance imaging evaluation of Wallerian degeneration of bilateral middle cerebellar peduncles after pontine infarction. *SMJ*. 2019, 40 (12) 1278-1284
- 2- Tiziana De Simone , Caroline Regna-Gladin , Maria Rita Carriero et al. Wallerian Degeneration of the Pontocerebellar Fibers. *AJNR*. 2005, 26 (5) 1062-1065
- 3- Küker, W., Schmidt, F., Heckl, S. *et al.* Bilateral Wallerian degeneration of the middle cerebellar peduncles due to paramedian pontine infarction: MRI findings. *Neuroradiology* 2004, 46, 896–899 .
- 4- Macías-García D, Bernal Sánchez-Arjona M, López-Arellano L et al. Degeneración walleriana bilateral de haces pontocerebelosos secundaria a infarto protuberancial. *Rev Neurol* 2018;67 (03):113-114
- 5- Shen, Y., Nie, H. Wallerian degeneration of the bilateral middle cerebellar peduncles secondary to pontine infarction. *Neurol Sci* 2018; 39, 961–963
- 6- Yamada K, Kizu O, Ito H, Nakamura H et al. Wallerian degeneration of the inferior cerebellar peduncle depicted by diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:977–978

- 7- Uchino A, Sawada A, Takase Y, Nojiri J et al. Wallerian degeneration of the middle cerebellar peduncle after pontine infarction: MR imaging. *Radiat Med* 2004; 22:37–41
- 8- Azad Hekimoglu, Ihsaniye Suer Dogan, Aynur Turan, et al. Bilateral Wallerian Degeneration of the Pontocerebellar Tracts, *Case Reports in Emergency Medicine* 2015, vol. 2015, Article ID 970570, 4 pages.
- 9- Ordóñez-Rubiano, Edgar; Marin-Múñoz, Jorge; Hernández, José et al. Principles of brain tractography. *Repert. med. cir* 2019; 28(1): 29-38
- 10- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):77-87.
- 11- Xie R, Fang M, Zhou L, et al. Las imágenes con tensor de difusión detectan la degeneración walleriana del tracto corticoespinal poco después de un infarto cerebral. *Neural Regen Res* . 2012;7(12):900-905.
- 12- Coenen VA, Krings T., Mayfrank L., Polin RS et al. Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. 2001 *Neurocirugía* 49 , 86–92
- 13- Manuel Martinez, Alberto Giannello, Sergio Moguillansky, et al. Utilidad educativa y diagnóstica de la tractografía. *Revista Argentina de Anatomía Online* 2010, Vol. 1, N°1, pp. 28 –30
- 14- RECIO RODRIGUEZ M, HERNÁNDEZ ACEITUNO D, HERNÁNDEZ GONZÁLEZ LC Imagen de tractografía 3T: anatomía y aplicaciones clínicas. *medes*. 2013;55(1): 57-68

15- Bekiesinska-Figatowska M, Duczkowski M, Madzik J, Uliasz M, Zawadka A, Baszczeska J. Diffusion-Weighted Imaging of the Early Phase of Wallerian Degeneration: A Report of Two Pediatric Cases and Literature Review. *The Neuroradiology Journal*. 2012;25(6):657-664.

16- Silva, G., Vieira, D., Costa, D. et al. Degeneración walleriana de las fibras pontocerebelosas secundaria a infarto pontino. 2016. *Acta Neurol Belg* 116, 615–617

17- Ivana Kancheva, Floor Buma, Gert Kwakkel, et al. Investigating secondary white matter degeneration following ischemic stroke by modelling affected fiber tracts,

