



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA  
E CIÊNCIA DO COMPORTAMENTO**

**A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM TUMORES  
ASTROCITÁRIOS: AVALIAÇÃO DA  
ASSOCIAÇÃO DE PADRÃO EXISTENTE COM A  
GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA**

**MARIA DE FÁTIMA VIANA VASCO ARAGÃO**

**RECIFE  
2010**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA**  
**E CIÊNCIA DO COMPORTAMENTO**

**MARIA DE FÁTIMA VIANA VASCO ARAGÃO**

**A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM TUMORES  
ASTROCITÁRIOS: AVALIAÇÃO DA  
ASSOCIAÇÃO DE PADRÃO EXISTENTE COM A  
GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do grau de Doutor.

Área de Concentração: **Neurociência**

**ORIENTADOR: PROF. DR. MARCELO MORAES VALENÇA**

**RECIFE**  
**2010**

Aragão, Maria de Fátima Viana Vasco

**A ressonância magnética em tumores  
astrocitários: avaliação da associação de  
padrão existente com a graduação  
histopatológica / Maria de Fátima Viana  
Vasco Aragão. – Recife: O Autor, 2010.**

xviii, 140 folhas; il., fig., tab., quadros.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de  
Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do  
Comportamento, 2010.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Medicina interna – Astrocitomas. 2. Ressonância  
magnética. 3. Espectroscopia de prótons. 4.  
Malignidade histopatológica. I. Título.

616.-008.9  
616.39

CDU (2.ed.)  
CDD (22.ed.)

UFPE  
CCS2010-021



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
REITOR**

**Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins**

**VICE-REITOR**

**Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva**

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado**

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Prof. José Tadeu Pinheiro**

**DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

**Prof. George da Silva Telles**

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIA DO COMPORTAMENTO**

**Prof. Everton Botelho Sougey**

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIA DO COMPORTAMENTO**

**Prof. Marcelo Moraes Valença**

**CORPO DOCENTE**

**Adelson Antônio da Silva Santos**

**Ângela Amâncio dos Santos**

**Belmira Lara da S. A. da Costa**

***Everton Botelho Sougey***

**Gilson Edmar Gonçalves e Silva**

**Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho**

**João Ricardo Mendes de Oliveira**

**Lúcio Vilar Rabelo Filho**

**Luiz Ataíde Junior**

**Marcelo Moraes Valença**

**Maria Lúcia de Bustamente Simas**

**Maria Lúcia Gurgel da Costa**

**Murilo Costa Lima**

**Otávio Gomes Lins**

**Othon Coelho Bastos Filho**

**Patrícia Maria Albuquerque de Farias**

**Pompéia Villachan Lyra**

**Raul Manhães de Castro**

**Sandra Lopes de Souza**

**Sílvia Regina de Arruda Moraes**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
 Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação  
 Centro de Ciências da Saúde  
 Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria  
 e Ciências do Comportamento

12ª DEFESA

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DA  
 DOUTORANDA MARIA DE FÁTIMA VIANA VASCO ARAGÃO**

No dia 24 de fevereiro de 2010, às 14h, no Auditório Murilo La Greca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Domingos Sávio de Souza Vieira, Doutor Professor do Departamento de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo; Henrique Carrete Júnior, Doutor Professor do Departamento de Diagnóstico por Imagem da Universidade Federal de São Paulo; Roberto José Vieira de Mello, Doutor Professor do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco; Luiz Ataíde Júnior, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e Marcelo Moraes Valença, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Doutoranda MARIA DE FÁTIMA VIANA VASCO ARAGÃO, sobre a sua Tese intitulada "**A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM TUMORES ASTROCITÁRIOS: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE PADRÃO EXISTENTE COM A GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA**", orientada pelo Professor Marcelo Moraes Valença. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Domingos Sávio de Souza Vieira

Prof. Dr. Henrique Carrete Júnior

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

*Aprova da*

*Aprovada*

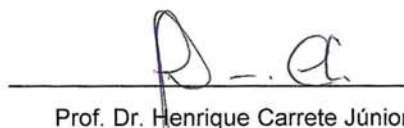
*Aprovada*

*Aprovada*

*Aprova*



Prof. Dr. Domingos Sávio de Souza Vieira



Prof. Dr. Henrique Carrete Júnior



Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello



Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior



Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença  
 Presidente da Banca

## DEDICATÓRIA

À minha mãe, Janete, pelo exemplo de vida dedicada à educação dos filhos, com muita luta, disciplina, compreensão e amor.

A José Maurício, meu companheiro, presença constante e amiga, cujo apoio foi importante na construção destas páginas.

Aos meus amados filhos, Lucas e João Pedro, no mais profundo desejo de um futuro feliz.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes que, com boa vontade, participaram desta pesquisa.

Ao Professor Doutor Marcelo Valença, mais que orientador, um amigo, pelos conselhos, incentivos, orientações cuidadosas e intervenções inteligentes que contribuíram de forma decisiva para a realização deste trabalho.

Ao querido Dr. José Rocha de Sá, modelo de vida profissional, que nos tem guiado para a prudência e a perseverança. Agradeço por todas as oportunidades, confiança e apoio.

Ao Dr. Sérgio Santos Lima e Dr. Peter Som, grandes mestres e amigos, meu eterno agradecimento por todos os ensinamentos. Vocês são e sempre serão uma referência em minha vida.

Aos compaheiros neurocirurgiões Dr<sup>a</sup>. Maria de Fátima Leal Griz, Dr<sup>a</sup>. Suzana Maria Bezerra Serra, Dr<sup>a</sup>. Izabel Eugênia Sales da Costa e Silva, Prof. Dr. Hildo Cirne Azevedo Filho, Dr. Artur Henrique Galvão Bruno da Cunha, Dr. Frederico Tavares de Melo de Lima, Dr. Joacil Carlos da Silva e Dr. Marcelo Ribeiro de Lima, por terem acolhido a idéia, compartilhado as dificuldades e permitido que meu caminho fosse mais ameno.

Ao amigo Dr. Éolo Santana de Albuquerque Filho, pelo companheirismo, sempre me incentivando e aceitando dividir responsabilidades profissionais durante o período do doutorado, possibilitando disponibilidade de tempo para o estudo do tema deste trabalho.

Aos amigos Dr. Antonio Carvalho Lira, Dr<sup>a</sup>. Ivone Martins, Dr<sup>a</sup>. Ana Rita Marinho Ribeiro Carvalho, Dr. Leonardo Lopes, Dr<sup>a</sup> Juliana Lessa e Dr. Klênio Wagner Siqueira Batista pela compreensão e ajuda nos momentos necessários.

Às técnicas de radiologia do Centro de Diagnóstico Multimagem, especialmente, à Sr<sup>a</sup>. Rosângela Tavares Canuto de Melo, à Sr<sup>a</sup> Cleonice Lourenço da Silva, à Sr<sup>a</sup>. Alexsandra da Penha Souza e à Sr<sup>a</sup>. Jecenete Ferreira Rito, por compreenderem a importância e colaborarem com a realização dos exames desta pesquisa.

À auxiliar em administração Sr<sup>a</sup>. Mércia Cláudia Ferrez de Araújo e ao técnico em informática Sr. Márcio de Andrade Mendes, pela realização de diversas tarefas que foram essenciais à conclusão do presente trabalho.

À Srt<sup>a</sup>. Viviane de Paula, pela ajuda na correção ortográfica e na formatação deste trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho, os meus agradecimentos.



## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

|                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>FIGURA 1</b> – Criança com astrocitoma pilocítico (grau I) na região hipotálamo-quiasmática.....                                                                                               | 19 |
| <b>FIGURA 2</b> – Aparelho de Ressonância Magnética.....                                                                                                                                          | 22 |
| <b>FIGURA 3</b> – Espectroscopia normal, em adulto (volume único, TE = 30 ms).....                                                                                                                | 29 |
| <b>FIGURA 4</b> – Glioblastoma multiforme - Padrão espectroscópico tumoral de alto grau na cápsula (técnica de múltiplos volumes, TE = 35 ms).....                                                | 31 |
| <b>FIGURA 5</b> – Diferenças dos gráficos da espectroscopia de prótons realizada em pacientes normais.....                                                                                        | 33 |
| <b>FIGURA 6</b> – A IRM e a espectroscopia de prótons no glioblastoma multiforme.....                                                                                                             | 40 |
| <b>FIGURA 7</b> – A IRM e a espectroscopia de prótons no astrocitoma pilocítico (grau I) em hemisfério cerebelar esquerdo.....                                                                    | 41 |
| <b>FIGURA 8</b> – A IRM e a espectroscopia de prótons no astrocitoma difuso grau II.....                                                                                                          | 42 |
| <b>FIGURA 9</b> – A IRM e a espectroscopia de prótons no glioblastoma multiforme residual e/ou recidivado na região parietal esquerda, após cirurgia e radioterapia.....                          | 46 |
| <b>FIGURA 10</b> – A IRM e a perfusão-RM no glioblastoma multiforme.....                                                                                                                          | 49 |
| <b>FIGURA 11</b> – A IRM e a perfusão-RM no linfoma.....                                                                                                                                          | 52 |
| <b>FIGURA 12</b> – Diferenças do mapa de volume sanguíneo cerebral relativo no glioblastoma multiforme e astrocitoma grau II.....                                                                 | 54 |
| <b>FIGURA 13</b> – A IRM e a perfusão-RM no glioblastoma multiforme residual e/ou recidivado na região parietal esquerda, após cirurgia e radioterapia....                                        | 55 |
| <b>FIGURA 14</b> – A IRM e a perfusão-RM na radionecrose em paciente que se submeteu à radioterapia de lesão neoplásica no pescoço há um ano..                                                    | 56 |
| <b>FIGURA 15</b> – A IRM e a permeabilidade-RM no Glioblastoma multiforme.....                                                                                                                    | 59 |
| <b>FIGURA 16</b> – Astrocitoma de baixo grau que evoluiu para alto grau sem impregnação e com baixa permeabilidade. A evolução da graduação tumoral apenas foi detectada pela perfusão e ERM..... | 61 |
| <b>FIGURA 17</b> – A IRM e a permeabilidade-RM com a técnica T1 dinâmico.....                                                                                                                     | 63 |
| <b>FIGURA 18</b> – A IRM e a difusão-RM no cisto epidermóide.....                                                                                                                                 | 67 |
| <b>FIGURA 19</b> – A IRM e a difusão-RM no cisto aracnóide.....                                                                                                                                   | 67 |
| <b>FIGURA 20</b> – A IRM e a difusão-RM no abscesso.....                                                                                                                                          | 68 |
| <b>FIGURA 21</b> – A IRM e a difusão-RM no glioblastoma multiforme.....                                                                                                                           | 68 |
| <b>FIGURA 22</b> – A IRM e a difusão-RM no linfoma.....                                                                                                                                           | 69 |

## LISTA DE QUADROS DO ARTIGO 1

|                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>QUADRO 1</b> – Critérios histológicos, características evolutivas e tratamentos indicados conforme a graduação dos astrocitomas encefálicos proposta pela Organização Mundial de Saúde..... | 15 |
| <b>QUADRO 2</b> – Tipos e subtipos dos astrocitomas encefálicos segundo frequência e correspondência com a classificação da Organização Mundial de Saúde.....                                  | 16 |
| <b>QUADRO 3</b> – Características epidemiológicas e anatômicas dos astrocitomas encefálicos.....                                                                                               | 18 |
| <b>QUADRO 4</b> – Características observadas nas imagem por ressonância magnética dos astrocitomas encefálicos .....                                                                           | 26 |
| <b>QUADRO 5</b> – Significado celular e localização dos principais metabólitos identificados por espectroscopia de prótons.....                                                                | 34 |

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>FIGURE 1</b> – Comparison of rCBV between PA and HGA on PWI.....                                                         | 95 |
| <b>FIGURE 2</b> – DWI in PA .....                                                                                           | 96 |
| <b>FIGURE 3</b> – DWI in HGA.....                                                                                           | 97 |
| <b>FIGURE 4</b> – Comparison of Lip-Lac <sup>tu</sup> /Cr <sup>tu</sup> ratio on short-TE multivoxel MRS in PA and HGA..... | 98 |

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2

|                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Table 1</b> – Comparison of the PA and HGA groups with regard to the variables of interest (mean $\pm$ standard deviation).....                                                                                                                      | 94 |
| <b>Table 2</b> – Cut-off values, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of the different studied magnetic resonance parameters to identify high grade (III/IV) astrocytomas (HGA)..... | 99 |
| <b>Table 3</b> – Areas under the ROC curve for the variables of interest for distinguishing PA from HGA.....                                                                                                                                            | 99 |

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 3

|                                                                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>FIGURA 1</b> – Astrocitoma grau II.....                                                                                                                  | 112 |
| <b>FIGURA 2</b> – Astrocitoma grau IV.....                                                                                                                  | 113 |
| <b>FIGURA 3</b> – Razão das relações Co/NAA encontrado no grupo controle e nos grupos de pacientes com astrocitoma com diferentes graus de malignidade..... | 113 |

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 3

|                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>TABELA 1</b> – Dados individuais dos 31 pacientes com astrocitoma cerebral e dos 8 voluntários saudáveis.....                                                                    | 114 |
| <b>TABELA 2</b> – Distribuição de média, mediana, desvio-padrão e valores mínimo e máximo da relação Co/NAA, do grupo controle e dos grupos GI, GII e GIII-IV dos astrocitomas..... | 115 |

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 4

|                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>FIGURA 1</b> – Case 1 – First exam, three days after near drowning. Axial FLAIR.....                                       | 126 |
| <b>FIGURA 2</b> – Case 2 – First MRI examination (A and B), three days after near drowning, shows unremarkable axial DWI..... | 127 |

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 5

|                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>FIGURA 1</b> – The arrows indicate the paraclinoid position of the left intracranial carotid artery aneurysm on the cerebral angiogram (a) and Magnetic resonance image: axial (b) and sagittal (c) planes..... | 130 |
| <b>FIGURA 2</b> – Cerebral angiography (right panel) and angio-MRI (left panel) showing a large intracranial aneurysm (arrows) located at the left internal carotid artery.....                                    | 131 |

## LISTA DE FIGURA DO ARTIGO 6

**FIGURA 1** – MRI showing the presence of a primitive trigeminal artery (arrows).... 137

## LISTA DE ABREVIATURAS – ARTIGO 1

**Co** – Colina

**Cr** – Creatina

**DSC** – *Dynamic susceptibility contrast imaging*

**DCE** – *Dynamic contrast-enhanced imaging*

**ERM** – Espectroscopia de prótons por ressonância magnética

**FLAIR** – *Fluid attenuated inversion recovery*

**FOV** – *Field of view*

**Glx** – Glutamina-glutamato

**IRM** – Imagem por Ressonância magnética

**K<sup>trans</sup>** – Constante de Transferência de Volume

**K<sub>ps</sub>** – Constante de area de Superfície de Permeabilidade

**K<sub>1</sub>** – Constante de Transferência

**Lac** – Lactato

**Lip** – Lipídeo

**ml** – Mioinositol

**NAA** – N-acetil-aspartato

**NEX** – Número de excitações

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PRESS** – *Point-Resolved Spectroscopy*

**RM** – Ressonância magnética

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**STEAM** – *Stimulated echo acquisition mode*

**TE** – Tempo de eco

**TR** – Tempo de repetição

## LISTA DE ABREVIATURAS – ARTIGO 2

**ADC** – *Apparent diffusion coefficient*

**Cho** – *Choline*

**CNS** – *central nervous system*

**Cr** – *Creatine (Cr)*

**DWI** – *Diffusion-weighted imaging*

**FLAIR** – *Fluid attenuated inversion recovery*

**FOV** – *Field of view*

**GBM** – *Glioblastoma multiforme*

**HGA** – *High grade astrocytomas*

**HGG** – *High grade gliomas*

**LGG** – *Low grade gliomas*

**Lip-Lac** – *Lipid-lactate*

**MRI** – *Magnetic resonance imaging*

**MRS** – *Magnetic resonance spectroscopy imaging*

**Myo** – *Myo-inositol*

<sup>n</sup> – *normal contralateral*

**NAA** – *N-acetylaspartate*

**PA** – *Pilocytic astrocytomas*

**PWI** – *Perfusion weighted imaging*

**rCBV** – *Relative cerebral blood volume*

**ROI** – *Regions-of-interest*

**ROC** – *Receiver Operating Characteristic*

<sup>tu</sup> – *Tumor*

**WHO** – *World Health Organization*

## LISTA DE ABREVIATURAS – ARTIGO 3

**Co/NAA** – Colina/N-acetil-aspartato

**Cr** – Creatina

**Co** – Colina

**IRM** – Imagem por ressonância magnética

**Lip-Lac** – Lipídeo-lactato

**MI** – Mioinositol

**NAA** – N-acetil-aspartato

**NEX** – Número de Excitações

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PRESS** – Point-Resolved Spectroscopy

**SNC** – Sistema nervoso central

**TR** – Tempo de repetição

**TE** – Tempo de eco

**VOI** – *Volume of interest*

**<sup>1</sup>H-ERM** – *Espectroscopia de prótons por ressonância magnética*

## LISTA DE ABREVIATURAS – ARTIGO 4

**Cho/Cr** – *Choline/creatine*

**Lip-Lac** – Lipid-lactate

**MRI** – *Magnetic resonance imaging*

**Myo/Cr** – *Myoinositol/creatine*

**NAA/Cr** – *N-acetylaspertate/creatine*

**T2-WI** – *T2-weighted imaging*

**T2\*-WI** – *T2\*-weighted imaging*

**T2-FLAIR** – *T2-Fluid attenuated inversion recovery*

**T1-WI** – T1– *Weighted images*

**<sup>1</sup>H MRS** – *Espectroscopia de prótons por ressonância magnética*

## **LISTA DE ABREVIATURAS – ARTIGO 5**

**ATP-dependent** – *Adenosine triphosphate-dependent*

**CH** – *Cluster headache*

**CH-like** – *Cluster headaches-like*

**K-ATPase** – *Potassium-Adenosine triphosphate-enzyme*

**K+** – *Potassium*

**L-type** – *L-type calcium channel*

**MRI** – *Magnetic resonance imaging*

**Na** – *Sodium*

## **LISTA DE ABREVIATURAS – ARTIGO 6**

**AICA** – *Anterior inferior cerebellar artery*

**MRI** – *Magnetic resonance imaging*

**PICA** – *Posterior inferior cerebellar artery*

**PTA** – *Persistent primitive trigeminal artery*

## SUMÁRIO

|                                                                                                        |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1 .....                                                                     | VIII   |
| LISTA DE QUADROS DO ARTIGO 1.....                                                                      | IX     |
| LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2 .....                                                                     | IX     |
| LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2.....                                                                      | IX     |
| LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 3.....                                                                      | X      |
| LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 3.....                                                                      | X      |
| LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 4.....                                                                      | X      |
| LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 5.....                                                                      | X      |
| LISTA DE FIGURA DO ARTIGO 6.....                                                                       | XI     |
| LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO 1.....                                                                 | XI     |
| LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO 2.....                                                                 | XII    |
| LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO 3.....                                                                 | XIII   |
| LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO 4.....                                                                 | XIII   |
| LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO 5.....                                                                 | XIV    |
| LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO 6.....                                                                 | XIV    |
| APRESENTAÇÃO.....                                                                                      | 1      |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                                                        | 5      |
| <br>ARTIGO 1 – A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E OS<br>ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS.....                           | <br>06 |
| RESUMO.....                                                                                            | 07     |
| ABSTRACT.....                                                                                          | 08     |
| INTRODUÇÃO.....                                                                                        | 09     |
| CLASSIFICAÇÃO E GRADUAÇÃO DOS ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS.....                                            | 13     |
| IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....                                                                  | 21     |
| ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA<br>MAGNÉTICA.....                                            | 28     |
| Aplicações da espectroscopia de prótons na avaliação dos astrocitomas<br>encefálicos.....              | 39     |
| Graduação tumoral pela espectroscopia.....                                                             | 39     |
| Orientação da biópsia tumoral encefálica pela espectroscopia.....                                      | 43     |
| Planejamento radioterapêutico pela espectroscopia .....                                                | 44     |
| Diferenciação entre tumor primário de alto grau e metástase única pela<br>espectroscopia.....          | 44     |
| Diferenciação entre radionecrose e tumor encefálico residual ou recidivado<br>pela espectroscopia..... | 45     |
| PERFUSÃO SANGUÍNEA CEREBRAL POR RESSONÂNCIA<br>MAGNÉTICA.....                                          | 47     |
| Aplicações da perfusão-RM na avaliação dos astrocitomas encefálicos.....                               | 50     |
| Diagnóstico diferencial pré-operatório das massas intracranianas pela<br>perfusão-RM.....              | 50     |
| Estimativa préoperatória da graduação neoplásica pela perfusão-RM.....                                 | 53     |
| Monitorização da resposta terapêutica pela perfusão-RM.....                                            | 55     |



|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>PERMEABILIDADE CEREBRAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....</b>                         | <b>57</b> |
| Aplicações da permeabilidade-RM na avaliação dos astrocitomas.....                    | 60        |
| Estimativa pré-operatória da graduação neoplásica pela permeabilidade-RM              | 60        |
| Monitorização da resposta terapêutica pela permeabilidade-RM.....                     | 62        |
| <b>DIFUSÃO DA ÁGUA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....</b>                                 | <b>64</b> |
| Aplicações da difusão-RM na avaliação dos astrocitomas encefálicos.....               | 66        |
| Diagnóstico diferencial pré-operatório das massas intracranianas pela difusão-RM..... | 66        |
| Estimativa pré-operatória da graduação neoplásica pela difusão-RM.....                | 70        |
| Monitorização da resposta terapêutica pela difusão-RM.....                            | 71        |
| <b>CONCLUSÃO .....</b>                                                                | <b>73</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                                | <b>74</b> |

|                                                                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ARTIGO 2 – COMPARISON OF PERFUSION, DIFFUSION AND MR SPECTROSCOPY BETWEEN LOW GRADE ENHANCING PILOCYTIC ASTROCYTOMAS AND HIGH GRADE ASTROCYTOMAS.....</b> | <b>83</b> |
| Abstract.....                                                                                                                                                | 84        |
| Resumo.....                                                                                                                                                  | 85        |
| Introduction.....                                                                                                                                            | 86        |
| Methods.....                                                                                                                                                 | 88        |
| Results.....                                                                                                                                                 | 93        |
| Discussion.....                                                                                                                                              | 100       |
| Conclusion.....                                                                                                                                              | 105       |
| References.....                                                                                                                                              | 106       |

|                                                                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>ARTIGO 3 – ESPECTROSCOPIA MULTIVOXEL COM TEMPO DE ECO CURTO - A RAZÃO COLINA/N-ACETILASPARTATO E A GRADUAÇÃO DOS ASTROCYTOMAS CEREBRAIS.....</b> | <b>109</b> |
| Arq Neuropsiquiatr 2007;65(2-A):286-294                                                                                                             |            |
| Resumo.....                                                                                                                                         | 110        |
| Abstract.....                                                                                                                                       | 110        |
| Método.....                                                                                                                                         | 111        |
| Resultados.....                                                                                                                                     | 112        |
| Discussão.....                                                                                                                                      | 115        |
| Referências.....                                                                                                                                    | 117        |

|                                                                                                                                            |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>APÊNDICES.....</b>                                                                                                                      | <b>119</b>     |
| <b>APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....</b>                                                                          | <b>120</b>     |
| <b>APÊNDICE 2 – Protocolo de coleta de dados.....</b>                                                                                      | <b>122</b>     |
| <b>ANEXOS.....</b>                                                                                                                         | <b>123</b>     |
| <br><b>ANEXO 1 – ARTIGO 4 – PROGNOSTIC VALUE OF PROTON MAGNETIC<br/>RESONANCE SPECTROSCOPY FINDINGS IN NEAR<br/>DROWNING PATIENTS.....</b> | <br><b>124</b> |
| Arq Neuropsiquiatr 2009;67(1):55-57                                                                                                        |                |
| Abstract.....                                                                                                                              | 125            |
| Resumo.....                                                                                                                                | 125            |
| Method.....                                                                                                                                | 125            |
| Results.....                                                                                                                               | 125            |
| Discussion.....                                                                                                                            | 126            |
| References.....                                                                                                                            | 127            |
| <br><b>ANEXO 2 – ARTIGO 5 – CLUSTER HEADACHE INTRACRANIAL<br/>ANEURISM.....</b>                                                            | <br><b>128</b> |
| J Headache Pain (2007) 8:277-282                                                                                                           |                |
| Abstract.....                                                                                                                              | 129            |
| Introduction.....                                                                                                                          | 129            |
| Case Report.....                                                                                                                           | 130            |
| Discussion.....                                                                                                                            | 131            |
| References.....                                                                                                                            | 133            |
| <br><b>ANEXO 3 – ARTIGO 6 – TRIGEMINAL NEURALGIA ASSOCIATED<br/>WITH PERSISTENT PRIMITIVE TRIGEMINAL<br/>ARTERY.....</b>                   | <br><b>135</b> |
| Migrâneas & Cefaléias, v 11, p.30-32, jan/fev/mar.2008                                                                                     |                |
| Abstract.....                                                                                                                              | 136            |
| Resumo.....                                                                                                                                | 136            |
| Introduction.....                                                                                                                          | 136            |
| Case-Study.....                                                                                                                            | 137            |
| Comments.....                                                                                                                              | 137            |
| References.....                                                                                                                            | 138            |

|                  |                                                                 |            |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|------------|
| <b>ANEXO 4 –</b> | <b>Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade</b> |            |
|                  | <b>Federal de Pernambuco - UFPE.....</b>                        | <b>139</b> |
| <b>ANEXO 5 –</b> | <b>Informações recentes sobre o uso de gadolínio e sua</b>      |            |
|                  | <b>relação com a fibrose sistêmica nefrogênica.....</b>         | <b>140</b> |

## APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado será apresentada no modelo de coletânea de artigos da pós-graduanda Maria de Fátima V. Vasco Aragão e colaboradores. Está composta por seis artigos, sendo quatro já publicados e um submetido à publicação em revista científica.

O primeiro artigo intitulado “*A Ressonância Magnética e os Astrocitomas Encefálicos*”. Nesse artigo fez-se uma revisão da literatura nacional e internacional, abordando a classificação e a graduação dos astrocitomas. Foram caracterizadas as diferenças epidemiológicas e os problemas técnicos envolvidos nessa graduação, tanto por meio da histopatologia como da ressonância magnética (RM).

O segundo artigo intitulado “*Comparison of Perfusion, Diffusion and MR Spectroscopy between Low Grade Enhancing Pilocytic Astrocytomas and High Grade Astrocytomas*” foi submetido à avaliação para publicação em novembro de 2009 no *American Journal of Neuroradiology* (AJNR). Esse trabalho aborda a dificuldade, às vezes, encontrada na diferenciação entre o tumor benigno astrocitoma pilocítico [grau 1 – Organização Mundial de Saúde (OMS)] e o tumor maligno astrocitoma de alto grau (graus 3 e 4 OMS). Essa dificuldade na diferenciação pode ocorrer tanto na imagem por ressonância magnética (IRM), porque ambos os tumores se impregnam pelo contraste, como na histopatologia, principalmente porque ambos os tumores são hipervascularizados. Levantou-se a hipótese de que as novas técnicas avançadas de RM, que adicionam informação

funcional às imagens anatômicas de IRM, poderiam ser úteis na diferenciação entre os astrocitomas pilocíticos e os astrocitomas de alto grau. Tentou-se, então, preencher algumas lacunas existentes na literatura porque os estudos publicados até o momento geralmente: (I) não comparam o astrocitoma pilocítico com o astrocitoma de alto grau, porque se exclui o astrocitoma pilocítico da comparação com os astrocitomas difusos (graus 2, 3 e 4 OMS)<sup>1, 2, 3, 4</sup> e (II) comparam o astrocitoma pilocítico com os tumores encefálicos da infância, principalmente os da fossa posterior<sup>5, 6, 7, 8</sup>.

Além disso, na literatura consultada, foram encontrados apenas dois trabalhos do tipo descritivo<sup>9, 10</sup> avaliando a perfusão sanguínea cerebral nos astrocitomas pilocíticos, sendo que um deles descreve também as características dos astrocitomas de alto grau. Assim, neste trabalho aqui apresentado, com uma casuística de 38 pacientes, foi feito um estudo analítico comparativo entre o tumor benigno astrocitoma pilocítico (grau 1 OMS) e os tumores malignos classificados como astrocitomas de alto grau (graus 3 e 4 OMS). Não foi encontrado, na literatura revisada, estudo com desenho experimental semelhante. Desta forma, foram comparadas as características desses astrocitomas nas técnicas avançadas de RM (na perfusão sanguínea cerebral, na difusão e na espectroscopia de prótons por ressonância magnética - ERM). Diferenças significativas e ótimos pontos de corte para algumas das variáveis estudadas (volume sanguíneo cerebral relativo, mapa do coeficiente de difusão aparente e relação lipídio-lactato/creatina) foram encontradas. Foram também calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo para os pontos de corte dessas variáveis.

O terceiro artigo intitulado “*Espectroscopia Multivoxel com Tempo de Eco Curto - A Razão Colina/N-acetilaspartato e a Graduação dos Astrocitomas Cerebrais*” foi também publicado nos Arquivos de Neuropsiquiatria. Nesse trabalho foi avaliada a relação colina/N-acetil-aspartato (Co/NAA), obtida pela ERM nos astrocitomas encefálicos (graus 1, 2 e 3-4 OMS), comparando-se os graus tumorais entre si e com o parênquima cerebral normal. Observou-se aumento significativo da relação Co/NAA nos três grupos de astrocitomas estudados, em relação ao tecido normal, havendo tendência de elevação com o aumento da graduação tumoral, sem significância estatística.

O quarto artigo intitulado “*Prognostic Value of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Findings in Near Drowning Patients*” (anexo) foi publicado nos Arquivos de Neuropsiquiatria. Foi apresentado um relato de dois casos ocorridos com duas crianças que sofreram quase-afogamento (situação na qual a pessoa sobrevive ou é ressuscitada) e apresentaram encefalopatia hipóxica isquêmica. Nesses dois pacientes a ERM, realizada 72 horas após o quase-afogamento, ajudou a guiar o manejo terapêutico porque já mostrava alterações bioquímicas precoces, indicativas do prognóstico, numa fase em que as IRM eram normais. Elevação dos picos lipídeos-lactato e da glutamina-glutamato, no estudo inicial, previu um mau prognóstico. A reversibilidade das anormalidades metabólicas da ERM no estudo de controle/seguimento posterior foi relacionada com bom prognóstico.

O quinto artigo intitulado “*Cluster Headache and Intracranial Aneurysm*” (anexo) foi publicado no *Journal of Headache and Pain*. Foram descritos casos de dois pacientes com cefaléia do tipo salvas-símile, relacionada com aneurisma da

artéria carótida intracraniana, nos quais a cefaleia desapareceu após a clipagem dos aneurismas.

O sexto artigo intitulado “*Trigeminal Neuralgia Associated with Persistente Primitive Trigeminal Artery*” (anexo) foi publicado na Revista Migrêneas & Cefaléias. Nesse artigo foi descrito o caso de uma paciente do sexo feminino na qual a neuralgia trigeminal bilateral que, durante a investigação, foi encontrada uma artéria trigeminal primitiva persistente. Esse artigo foi publicado por ser mais frequente a causa idiopática, sendo raro se encontrar uma lesão estrutural ou uma variação do normal, como ocorreu no referido caso, de um vaso nas proximidades do V nervo craniano em pacientes com neuralgia do trigêmeo.

Com esses seis artigos escritos (quatro já publicados) espera-se ter contribuído na produção de conhecimento na área da neurorradiologia. Espera-se, também, ter ajudado na construção de novos conceitos, no melhor entendimento dos mecanismos fisiopatogênicos de algumas afecções encefálicas e no uso da RM como ferramenta diagnóstica mais fidedigna na classificação dos subtipos histopatológicos das neoplasias de origem glial intracraniana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang D., Korogi Y., Sugahara T., et al. **Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI.** *Neuroradiology*. Aug 2002;44:656-66.
2. Law M., Yang S., Wang H., et al. **Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging.** *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov-Dec 2003;24:1989-98.
3. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., et al. **Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas.** *AJR Am J Roentgenol*. Dec 1998;171:1479-86.
4. Aronen HJ., Gazit IE., Louis DN., et al. **Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings.** *Radiology*. Apr 1994;191:41-51.
5. Rumboldt Z., Camacho DLA., Lake D., et al. **Apparent Diffusion Coefficients for Differentiation of Cerebellar Tumors in Children.** *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1362– 69 \_ Jun-Jul 2006 \_ [www.ajnr.org](http://www.ajnr.org).
6. Panigrahy A., Krieger MD., Gonzalez-Gomez I., et al. **Quantitative Short Echo Time 1H-MR Spectroscopy of Untreated Pediatric Brain Tumors: Preoperative Diagnosis and Characterization.** *AJNR Am J Neuroradiol* 27:560 –72 \_ Mar 2006 \_ [www.ajnr.org](http://www.ajnr.org).
7. Wang Z., Leslie NS., Avital C., et al. **Proton MR Spectroscopy of Pediatric Cerebellar Tumors.** *AJNR Am J Neuroradiol* 16:1821–1833, October 1995.
8. Jong-Hee H., Enaczyk GF., Edgar B., et al. **Proton MR Spectroscopic Characteristics of Pediatric Pilocytic Astrocytomas.** *AJNR Am J Neuroradiol* 19:535–540, March 1998.
9. Grand SD, Kremer S, Tropres IM, et al. **Perfusion-sensitive MRI of pilocytic astrocytomas: initial results.** *Neuroradiology*. Jul 2007;49:545-50.
10. Uematsu H, Maeda M, Sadato N, et al. **Measurement of the vascularity and vascular leakage of gliomas by double-echo dynamic magnetic resonance imaging: a preliminary study.** *Invest Radiol*. Oct 2002;37:571-76.



**ARTIGO 1    A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E OS  
ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS**

## A Ressonância Magnética e os Astrocitomas Encefálicos

Maria de Fátima Vasco Aragão

### RESUMO

O objetivo foi revisar as principais aplicações da espectroscopia de prótons por ressonância magnética (ERM), perfusão sanguínea cerebral, permeabilidade e difusão associada à imagem por ressonância magnética (IRM), na avaliação dos astrocitomas encefálicos, enfatizando seu desempenho na graduação tumoral, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde. Foram selecionados 136 artigos, publicados no período 1973 a 2009, identificados por pesquisas no PubMed, além de seis livros, publicados no período de 1999 a 2009. A revisão abordou a graduação dos astrocitomas encefálicos, caracterizando suas diferenças epidemiológicas e os problemas técnicos envolvidos nessa graduação, tanto na histopatologia como na radiologia. Também comentou sobre as novas técnicas de IRM (a ERM que avalia a bioquímica encefálica, a perfusão que avalia a microvasculatura usando o volume sanguíneo relativo, a permeabilidade que avalia a permeabilidade vascular, ou seja, a quebra de barreira hemato-encefálica e a difusão que avalia a microvasculatura do tecido cerebral, por analisar o movimento da água nos tecidos) como métodos complementares para auxiliar na graduação dos astrocitomas, enfatizando a evolução histórica dos critérios adotados. Por fim, foram explicadas as atuais aplicações dessas novas técnicas de ressonância associada à IRM, na avaliação dos astrocitomas encefálicos, incluindo: a diferenciação entre as massas intracranianas, a graduação, a orientação para biópsia, o planejamento radioterápico e cirúrgico e a distinção entre astrocitoma residual ou recorrente e radionecrose.

**Palavras-chave:** 1. Medicina interna – Metabolismo. 2. Tumores encefálicos primários – Astrocitomas – Ressonância magnética. 3. Espectroscopia de prótons – Bioquímica. 4. Malignidade histológica – Graduação pela OMS

## The Magnetic Resonance and the Brain Astrocytomas

Maria de Fátima Vasco Aragão

### ABSTRACT

The aim was to revise the principal applications of magnetic resonance spectroscopy (MRS), perfusion-weighted imaging (PWI), permeability and diffusion-weighted imaging (DWI), associated to magnetic resonance imaging (MRI) in evaluating encephalic astrocytomas, highlighting their performance in tumoral grading, according to the World Health Organization criteria. One hundred thirty six articles, published from 1973 to 2009, were selected, by searches of PubMed, as well as on six books published from 1999 to 2009. The review covered encephalic astrocytomas grading, characterizing their epidemiological differences and the technical problems involved both in histopathology and in radiology grading. It also presented the new advanced MRI techniques [MRS that provides metabolic information about the brain or neoplastic tissue, PWI that evaluates the microvasculature using relative cerebral blood volume, permeability that evaluates the permeability of vasculature and DWI that evaluates the microstructure of brain tissue by analyzing the motion of the water in the tissue] as complementary methods in helping grading astrocytomas, emphasising the historic evolution of adopted criteria. Finally, the author explained the current applications of these new advanced MRI techniques associated with MRI in evaluating the encephalic astrocytomas including: differentiation between the intracranial masses, grading, orientation for biopsy, radiotherapeutic and surgery planning, and the distinction between recurrent or residual astrocytomas and radiation therapy necrosis.

**Key-words:** 1. Internal Medicine – Metabolism. 2. Primary Encephalic Tumours – Astrocytomas. 3. Proton Spectroscopy – Biochemistry. 4. Histological Disease – Grading by WHO.

## INTRODUÇÃO

Estabelecer o diagnóstico por imagem dos tumores encefálicos nem sempre é um processo simples. Algumas doenças não neoplásicas podem se assemelhar com as neoplasias por apresentarem efeito expansivo e impregnação pelo contraste, como por exemplo, as doenças desmielinizantes, os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, os processos inflamatórios e infecciosos e a radionecrose<sup>1-3</sup>. Por isso não é raro que o diagnóstico pré-operatório não seja feito e a cirurgia seja realizada em algumas doenças benignas que podem ser tratadas sem confirmação histológica. Além disso, um processo neoplásico, mesmo de alto grau histológico e agressivo, pode-se apresentar sem impregnação pelo contraste<sup>3,4</sup>.

Mesmo quando um fragmento do tecido cerebral é retirado para análise por biópsia ou cirurgia, o diagnóstico de certeza da lesão encefálica pode não ser obtido por possíveis erros de amostragem ou de interpretação<sup>3,5</sup>.

Apesar de todas essas dificuldades e, também, apesar de saber que nenhum método diagnóstico apresenta 100% de sensibilidade e de especificidade, a literatura tem demonstrado que as novas técnicas avançadas de ressonância magnética (RM) têm facilitado a diferenciação pré-operatória entre neoplasias benignas e malignas e entre doenças neoplásicas e não neoplásicas<sup>6-10</sup>. Evitam, assim, os riscos de procedimentos invasivos como biópsia e ressecção cirúrgica nos casos que podem ser tratados de forma conservadora sem confirmação histológica<sup>5</sup>.

Quando a interpretação das imagens por ressonância magnética (IRM), usada no diagnóstico inicial, aponta para o diagnóstico presuntivo de neoplasia encefálica, o próximo desafio enfrentado pelo radiologista é sugerir a classificação histológica dos tumores encefálicos, o grau de malignidade (gradação histológica) e a estimativa da extensão do tumor além das margens de impregnação<sup>11</sup>.

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) corresponderam a 1% das admissões hospitalares e foram encontrados em 2% das autópsias nos Estados Unidos da América em 2004<sup>12</sup>. Nesse país, no ano de 2000 foi estimado que 350.000 pessoas tenham apresentado tumor cerebral com incidência de 13,8/100.000 habitantes e prevalência de 130,8/100.000<sup>13</sup>.

A classificação e a gradação dos tumores encefálicos são fatores de suma importância na avaliação do prognóstico e na escolha do tratamento mais adequado<sup>14, 15</sup>. O processo de investigação diagnóstica dos tumores encefálicos envolve exames de imagem que são extremamente necessários para detectar a lesão e avaliar suas características, permitindo, que seja formulada uma hipótese diagnóstica que servirá para orientação do prognóstico e do planejamento terapêutico<sup>16</sup>. O diagnóstico do tumor cerebral deverá ser confirmado histopatologicamente e terapias adequadas poderão ser instituídas para o paciente com base no tipo e grau histopatológico do tumor. A fim de obter uma amostra para exame histopatológico é sempre necessário uma intervenção cirúrgica<sup>2</sup>.

No processo de investigação diagnóstica a IRM, usada na detecção e no seguimento dos tumores encefálicos, fornece excelente contraste dos tecidos e importantes detalhes anatômicos. No entanto, essa modalidade diagnóstica apresenta sensibilidade e especificidade limitadas para definir o tipo tumoral e o grau de malignidade, bem como para estimar a extensão do tumor ativo além das margens de impregnação. Além disso, esse exame não possibilita a diferenciação entre processo neoplásico e alterações teciduais secundárias ao tratamento cirúrgico ou radioterápico<sup>11, 17, 18</sup>.

Para superar essas limitações da IRM, foram desenvolvidas novas modalidades de imagem que avaliam as propriedades funcionais e metabólicas dos tecidos cerebrais, entre as quais estão os métodos cintilográficos de medicina nuclear e as novas técnicas de ressonância magnética (RM)<sup>10, 19, 20</sup>.

As novas técnicas avançadas de RM foram desenvolvidas na última década e estão sendo amplamente utilizadas na avaliação dos tumores cerebrais. Elas produzem imagens que, além da anatomia, refletem também a fisiologia e a microestrutura do tecido cerebral. Por isso, a vantagem da RM é que em único exame podem ser obtidas informações anatômicas, funcionais e metabólicas, permitindo a redução do custo, de tempo e um maior conforto do paciente durante a investigação diagnóstica<sup>10, 19-21</sup>.

As novas técnicas de RM que estão amplamente incluídas na prática clínica e na avaliação dos tumores cerebrais são: a espectroscopia de prótons (ERM) que identifica e quantifica a bioquímica tumoral; a imagem pesada em perfusão sanguínea cerebral (perfusão-RM) que avalia a microvasculatura tumoral e

a imagem pesada em difusão (difusão-RM) que investiga a arquitetura e celularidade tumoral. Fazendo uma analogia, essas novas técnicas de RM correspondem a algumas características histopatológicas tumorais<sup>15, 20, 22</sup>.

Atualmente, uma nova técnica de RM, denominada de permeabilidade (permeabilidade-RM), está em desenvolvimento. Avalia a permeabilidade vascular, ou seja, a quebra da barreira hemato-encefálica, através da passagem do contraste (gadolínio) do interior dos vasos para o interstício nas lesões encefálicas<sup>20, 21</sup>.

Portanto, o objetivo deste artigo é fazer uma revisão das principais aplicações da ERM, da perfusão-RM, da permeabilidade-RM e da difusão-RM, associada à IRM, na avaliação dos astrocitomas encefálicos, enfatizando seu desempenho na graduação tumoral, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Nos bancos de dados do Pubmed e utilizando os descritores astrocitoma, tumor encefálico, IRM, ERM, Perfusao-RM, Permeabilidade-RM, Difusão-RM, graduação, histologia, classificação da OMS, metabólitos cerebrais e seus correspondentes nos vernáculos em inglês e espanhol foram selecionados 136 artigos, publicados no período de 1973 a 2009. Foram, também, colhidas informações técnico-científicas em seis livros publicados no período de 1999 a 2009.

Para que se possa compreender a evolução dos exames complementares por imagem empregados no diagnóstico dos astrocitomas encefálicos é necessário o conhecimento de sua classificação e graduação.

## **Classificação e graduação dos astrocitomas encefálicos**

A classificação dos tumores é feita pelo anatomopatologista, por meio da observação da amostra da lesão do SNC, obtida por biópsia. Os tumores encefálicos podem ser classificados em dois grandes grupos: primários e secundários. Os tumores primários originam-se no encéfalo, enquanto que os secundários, segundo a OMS, originam-se em qualquer lugar do corpo e metastatizam para o encéfalo. Os tumores primários podem ser classificados de acordo com o tipo celular encefálico que lhe deu origem<sup>23</sup>.

Os gliomas são os tumores primários mais comuns do SNC e representam 42% de todos os tumores intracranianos primários. Originários da glia, células do SNC, interagem com os neurônios aumentando as transmissões neuronais e sinápticas<sup>24</sup>. Como as células da glia incluem astrócitos, oligodendrócitos e células ependimais, os gliomas podem ser astrocitomas, oligodendrogliomas ou ependimomas. Os astrocitomas constituem a variedade mais frequente, correspondendo a aproximadamente a 76% de todos os gliomas<sup>25</sup>.

Os astrocitomas são classificados quanto ao tipo histológico em dois grandes grupos: infiltrativos difusos e circunscritos. Os astrocitomas infiltrativos, mais frequentes, correspondem a 75% dos astrocitomas e mais de 60% de todos os tumores primários do SNC, compreendendo as subclasses de astrocitoma difuso, anaplásico e glioblastoma multiforme (GBM). Os astrocitomas circunscritos perfazem aproximadamente 15% dos astrocitomas, nas subclasses de astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico e astrocitoma de células gigantes subependimário<sup>25</sup>.



Os astrocitomas encefálicos são tumores histologicamente heterogêneos, apresentando um *continuum* biológico com vários graus de hiper celularidade, pleomorfismo celular e nuclear, atividade mitótica, proliferação vascular e necrose. Na dependência da presença e da combinação de cada uma dessas características histológicas, os astrocitomas são graduados de I a IV, segundo a classificação da OMS, a qual pode ser condensada em baixo grau, compreendendo os graus I e II, e alto grau, incluindo os graus III e IV <sup>26</sup>. Em outras palavras, a graduação histológica do tumor se refere à morfologia das células, ou seja, o quanto as células tumorais relembram as células normais do mesmo tipo de tecido. Células tumorais de alto grau têm maior alteração morfológica e, geralmente, crescem mais rapidamente do que as células de baixo grau (Quadro 1).

**Quadro 1 - Critérios histológicos, características evolutivas e tratamentos indicados conforme a graduação dos astrocitomas encefálicos proposta pela Organização Mundial de Saúde.**

| GRADUAÇÃO SEGUNDO A OMS <sup>†</sup> | CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS <sup>†</sup>                                             | CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS <sup>†</sup>                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Grau I                               | -                                                                               | Estável, podendo envolver. Raramente evolui com anaplasia                     |
| Grau II                              | um critério histológico, geralmente com atipia nuclear                          | Possui risco de anaplasia progressiva, podendo evoluir para os graus III e IV |
| Grau III                             | dois critérios histológicos, geralmente com atipia nuclear e atividade mitótica | Possui anaplasia progressiva, podendo evoluir para grau IV                    |
| Grau IV                              | três critérios; com atipia nuclear, mitoses, proliferação endotelial ou necrose | Tumor altamente maligno                                                       |

Fonte: † Adaptado de Louis *et al.* (2007)<sup>23</sup>.

As características histológicas referentes à hipercelularidade, proliferação vascular e necrose, observadas na classificação dos tipos dos astrocitomas encefálicos, podem ser identificadas por exame não invasivo, como a IRM, a ERM, a perfusão-RM, a permeabilidade-RM e a difusão-RM, servindo de base para o diagnóstico presuntivo inicial, quando da detecção da massa tumoral.

Cada grau histológico relaciona-se diretamente com a biologia intrínseca da neoplasia e com a recorrência da doença, mas inversamente com o tempo de sobrevida do paciente, com o comportamento clínico e com a resposta à terapia<sup>27</sup>, sendo a distinção entre eles essencial para o tratamento<sup>11, 28</sup>. Por esse motivo, na prática, cada astrocitoma deve ser classificado e graduado conforme se apresenta no Quadro 2.

**Quadro 2– Tipos e subtipos dos astrocitomas encefálicos segundo frequência e correspondência com a classificação da Organização Mundial de Saúde**

| TIPOS DE ASTROCITOMAS                                                                                            | SUBTIPOS E CARACTERÍSTICAS                                  |                                                                                                 |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                                                  | Subtipos                                                    | Frequência entre os tumores                                                                     | Grau (OMS) |
| astrocitomas circunscritos<br><br>(grau I e, às vezes, grau II pela OMS)<br><br>15% dos astrocitomas encefálicos | Astrocitoma pilocítico <sup>‡</sup>                         | 10% dos astrocitomas encefálicos e 85% dos cerebelares<br><br>É o glioma mais comum da infância | grau I     |
|                                                                                                                  | Xantoastrocitoma pleomórfico <sup>§</sup>                   | 1% dos astrocitomas encefálicos em criança e adulto jovem                                       | grau II    |
|                                                                                                                  | Astrocitoma de células gigantes subependimário <sup>§</sup> | 6%-14% dos pacientes com esclerose tuberosa<br>1,4% dos tumores na faixa etária pediátrica      | grau I     |
| astrocitomas infiltrativos difusos (grau II a IV pela OMS)*                                                      | Astrocitomas difusos <sup>†</sup>                           | 10%-15% dos astrocitomas encefálicos                                                            | grau II    |
|                                                                                                                  | Astrocitomas anaplásicos <sup>†</sup>                       | 33% dos astrocitomas encefálicos                                                                | grau III   |
|                                                                                                                  | Glioblastoma multiforme <sup>†</sup>                        | 60% dos astrocitomas encefálicos<br>12%-15% de todos os tumores intracranianos                  | grau IV    |

FONTE: \* Adaptado de Louis *et al* (2007)<sup>23</sup>.

† Adaptado de Kleihues *et al* (2007)<sup>29</sup>.

‡ Adaptado de Scheihauer *et al* (2007)<sup>30</sup>.

§ Adaptado de Lopes *et al*. (2007)<sup>31</sup>.

As principais características epidemiológicas dos astrocitomas, referentes à distribuição por sexo e faixa etária, localização no encéfalo e prognóstico são resumidas no Quadro 3, sendo importante tecer alguns comentários.

Os astrocitomas apresentam características epidemiológicas distintas quanto à distribuição por sexo e idade, informações que devem ser valorizadas durante a interpretação do exame por imagem, juntamente com a localização no SNC (Quadro 3).

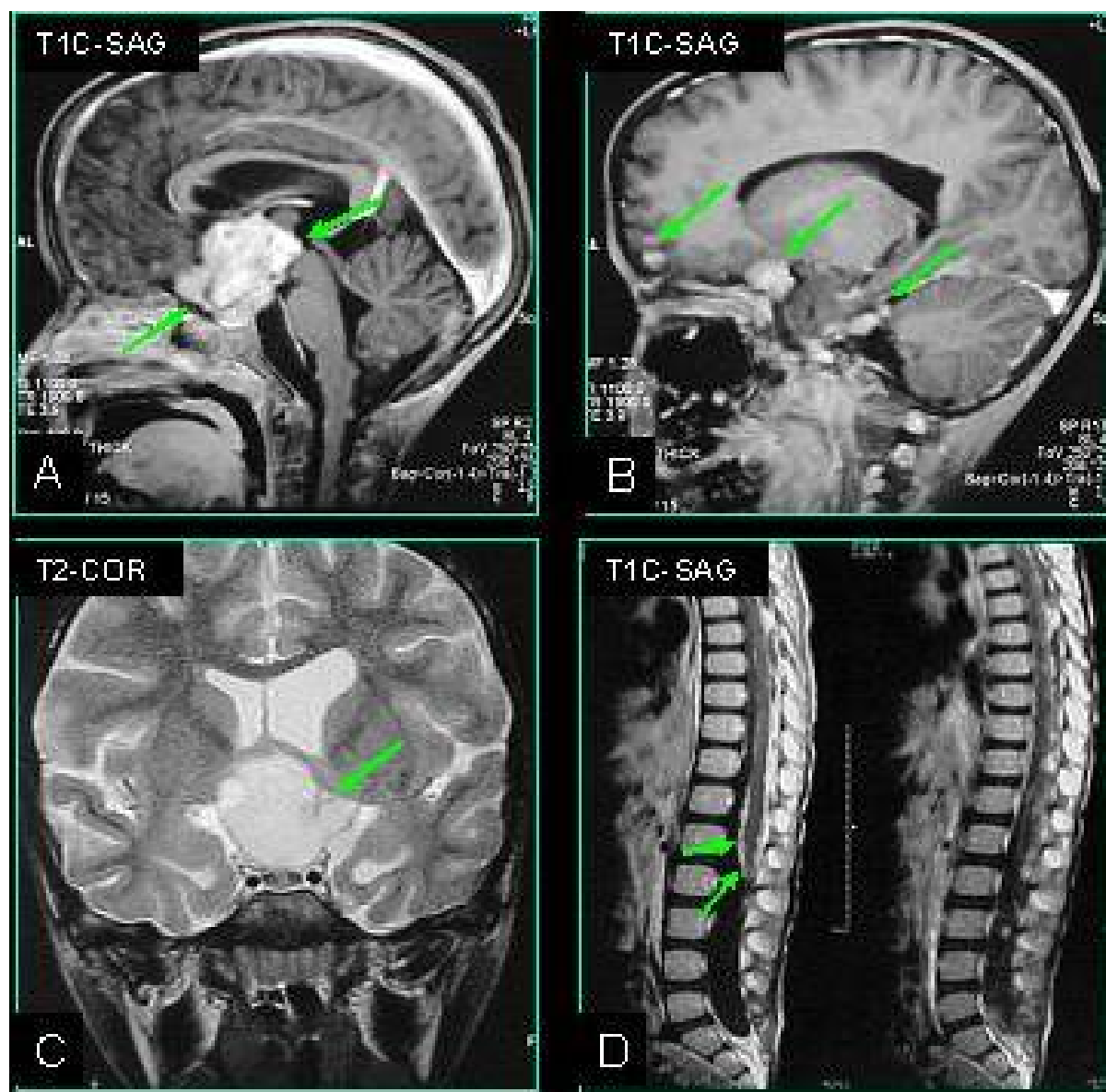
Os astrocitomas circunscritos (grau I) são geralmente tumores estáveis e não tendem a progredir para maior grau histológico. O astrocitoma pilocítico, por se tratar de um tumor de grau I, mantém esse estado durante anos ou décadas, apresentando-se como massa de crescimento lento que, em qualquer época da evolução, pode se estabilizar ou mesmo regredir sem tratamento ou após ressecção parcial ou biópsia. No entanto há relatos de transformação maligna, sendo então denominado de astrocitoma pilocítico anaplásico. A disseminação liquórica pode ocorrer sem malignização, sendo o hipotálamo geralmente o sítio primário<sup>32</sup> (Figura 1).

Já os astrocitomas difusos (graus II e III) apresentam tendência de progressão para glioblastoma multiforme (GBM – grau IV), independente de sua graduação na época do diagnóstico<sup>33</sup>. Quando o GBM se origina de um astrocitoma de menor grau (graus II ou III) é denominado de GBM secundário. Entretanto, a maioria dos GBMs se origina *de novo*, sem uma reconhecida lesão primária precursora<sup>34</sup>.

**Quadro 3 – Características epidemiológicas e anatômicas dos astrocitomas encefálicos**

| CARACTERÍSTICAS DOS ASTROCITOMAS | Astrocitoma difuso grau II                   | Astrocitoma anaplásico grau III | Glioblastoma multiforme (GBM) – grau IV                              | Astrocitomas pilocíticos – grau I                   | Xantoastrocitoma pleiomórfico – grau II ou III |
|----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Razão M/F                        | 1,18:1                                       | 1,8:1                           | 1,5:1                                                                | 1:1                                                 | -                                              |
| Distribuição etária              | 0-19 → 10%<br>20-45 → 60%<br>≥ 45 → 30%      | 40 - 50 → mais comum            | 45 - 60 → mais comum<br>Primário → 55 anos<br>Secundário → < 45 anos | 0 – 20 anos → 80%                                   | < 18 anos → 66,7%                              |
| Localização                      |                                              |                                 |                                                                      |                                                     |                                                |
| Hemisférios cerebrais            | 66,7                                         | mais comum                      | -                                                                    | -                                                   | adjacente à superfície, envolvendo as meninges |
| Lobos frontais                   | 50%                                          | mais comum                      | 23%                                                                  | -                                                   | -                                              |
| Lobos temporais                  | 50%                                          | mais comum                      | 31%                                                                  | -                                                   | maior acometimento                             |
| Lobos parietais                  | -                                            | --                              | 24%                                                                  | -                                                   | -                                              |
| Lobos occipitais                 | -                                            | -                               | 16%                                                                  | -                                                   | -                                              |
| Infra-tentorial                  | 33,3% (50% em tronco encefálico em crianças) | -                               | -                                                                    | 60% em cerebelo e 25%-30% em nervo óptico e quiasma | -                                              |
| Sobrevida                        | 6 – 10 anos                                  | 2 – 3 anos                      | 9 – 12 meses                                                         | > 20 anos → > 70%                                   | 10 anos → 70%                                  |
| Recorrência                      | 50% - 65%                                    | -                               | -                                                                    | baixa após excisão cirúrgica                        | -                                              |

FONTE: Adaptado de Louis *et al* (2007)<sup>23</sup> e Atlas (2009)<sup>25</sup>. M, masculino; F, feminino



**Figura 1** – Criança com astrocitoma pilocítico (grau I) na região hipotálamo-quiasmática.

(A) No sagital  $T_1$  pós-contraste do encéfalo, a lesão demonstra impregnação. (B) Nódulos subependimários impregnados, relacionados à disseminação líquórica da lesão. (C) No coronal  $T_2$ , a lesão é hiperintensa. (D) Disseminação líquórica no canal raquiano tóraco-lombar com nódulos impregnados pelo contraste, no sagital  $T_1$ .

Um importante conceito é a heterogeneidade dos astrocitomas difusos.

Um único astrocitoma difuso, seja ele de grau III ou IV, frequentemente contém

múltiplas áreas de características histológicas variadas, ou seja, dentro de um único astrocitoma grau IV (GBM), existem áreas com características de grau III e grau II<sup>33, 35</sup>. Por isso, um processo expansivo encefálico aparentemente com características na IRM de astrocitoma grau II, poderá ter uma pequena parte da lesão que evoluiu para um grau mais elevado. Assim sendo, uma das principais funções dos métodos diagnósticos de imagem, associados às técnicas avançadas funcionais, é fazer uma estimativa da graduação, identificando a área de maior malignidade, que deverá ser biopsiada, com objetivo de ser feita a graduação correta pelo exame anatomopatológico, evitando a subgraduação e o tratamento inadequado.

Considerando que a graduação histológica é baseada no seu componente de maior malignidade, uma biópsia limitada pode retirar uma amostra de uma área de menor grau histológico dentro do tumor. Esse erro da amostra pode significar uma importante subgraduação do tumor e, conseqüentemente, um erro de classificação<sup>33, 35</sup>.

Por esse motivo, a graduação feita pelos métodos de imagem e pelas técnicas funcionais se constitui numa complementação para o diagnóstico histopatológico. Por exemplo, se os achados da IRM, ERM e demais técnicas avançadas funcionais de RM sugerirem fortemente GBM e a graduação histopatológica indicar um astrocitoma difuso grau II, estará indicada repetição da biópsia<sup>36</sup>. Essa nova biópsia deverá então ser guiada para a área de maior graduação tumoral, geralmente indicada pela IRM, ERM e perfusão<sup>35, 36</sup>.

Apesar de todas estas dificuldades, o diagnóstico histopatológico após a realização de procedimentos invasivos (biópsia e cirurgia) é considerado padrão

ouro para classificação e graduação dos astrocitomas. No entanto, uma taxa de 1,7% de letalidade foi identificada com os procedimentos de biópsia; 8% dos pacientes apresentavam abscessos ou processo inflamatório; 2,2% tinham outras lesões; 3,4% não tiveram diagnóstico firmado e 8% sofreram complicações<sup>37</sup>.

Por esse motivo, têm-se investigado métodos de imagem não invasivos e acurados, como a IRM, ERM, perfusão-RM, permeabilidade-RM e difusão-RM, como preditores do tipo da lesão, que poderiam reduzir o número de procedimentos desnecessários de biópsia cirúrgica para lesão não cancerosa e para tumores não acessíveis, que seriam tratados por radioterapia ou quimioterapia<sup>1-3, 16</sup>.

## **Imagem por ressonância magnética**

Desde a descoberta dos raios X, em 1895, e durante toda a evolução da radiologia, muitos métodos foram desenvolvidos, dentre eles a IRM, em 1973 (Figura 2)<sup>38, 39</sup>.





**Figura 2** – Aparelho de Ressonância Magnética.

No mesmo equipamento, pode-se realizar IRM e as técnicas avançadas de imagem como a espectroscopia.

No início da década de 1980, com o advento do gadolínio como agente de contraste intravenoso seguro, também foi possível, na IRM, a identificação de áreas tumorais que se impregnam, assemelhando-se à tomografia computadorizada com contraste iodado. Essas áreas que sofrem impregnação se correlacionam com áreas de neovascularização e proliferação celular, dentro de tumor sólido que apresenta quebra da barreira hematoencefálica <sup>18, 40</sup>.

Por sua elevada resolução espacial e resolução de contraste entre os tecidos, a IRM fornece detalhes anatômicos importantes para o diagnóstico dos tumores encefálicos e o seguimento desses pacientes <sup>18, 40</sup>.

Buscou-se, então, determinar parâmetros de IRM que correspondessem à graduação histopatológica dos astrocitomas. Asari *et al.*, em 1994 <sup>41</sup>, propuseram nove critérios: heterogeneidade; formação cística ou necrose; hemorragia; invasão do tumor para além da linha média; edema ou efeito de massa; definição das margens tumorais; ausência de sinal devido à presença de estruturas vasculares com fluxo; grau de impregnação e heterogeneidade da impregnação. No entanto, esses critérios não foram suficientes para permitir uma graduação fidedigna dos astrocitomas pela IRM.

Entre esses nove critérios propostos por Asari e colaboradores. <sup>41</sup>, somente três (formação de cisto ou necrose, grau e heterogeneidade da impregnação pelo contraste) mostraram-se capazes de discriminar, de forma estatisticamente significativo, os gliomas de baixo grau dos gliomas grau IV, no estudo realizado por Riemann e colaboradores em 2002 <sup>40</sup>. Desse modo, a IRM tem demonstrado limitação para avaliar o grau histológico ou a malignidade do tumor. Na verdade, nenhum conjunto de critérios de IRM tem correspondido corretamente à graduação de malignidade dos gliomas da OMS <sup>40, 41</sup>.

Entre as características sugestivas dos astrocitomas difusos de alto grau (graus III e IV) pode-se destacar a acentuada impregnação pelo contraste <sup>40, 42</sup>. Os astrocitomas difusos (grau II), que são classificados como baixo grau, tipicamente são tumores que não impregnam após a injeção do gadolínio.

Segundo a literatura, o astrocitoma pilocítico juvenil apresenta características paradoxais na histologia, radiologia e medicina nuclear para um tumor de baixo grau, com comportamento biológico benigno e com bom prognóstico. O astrocitoma pilocítico é geralmente um tumor sólido-cístico que mostra impregnação pelo contraste da porção sólida<sup>30, 42-45</sup>.

A impregnação pelo contraste parece derivar do aumento da vasculatura ou do aumento da fenestração da parede dos vasos, por redução das pontes intercelulares, o que permite o extravasamento do meio de contraste, anormalidades vasculares mais comumente encontradas em tumores malignos<sup>42, 46, 47</sup>.

O xantoastrocitoma pleomórfico representa 1% de todos os astrocitomas<sup>48</sup>. Apesar de ser um grau II, geralmente é sólido cístico, com impregnação. Devido as suas características foi, por muitos anos, erroneamente classificado como glioblastoma multiforme por simular um tumor maligno (grau IV), tanto pela avaliação histopatológica como pela imagem, apesar de ter comportamento biológico mais benigno. O diagnóstico é firmado histopatologicamente pela presença característica de células multinucleadas e abundante citoplasma espumoso<sup>49</sup>.

Os astrocitomas de células gigantes subependimário acometem 6 a 14% dos pacientes com esclerose tuberosa e são considerados tumores circunscritos, classificados como grau I pelos critérios da OMS<sup>31</sup>.

Outro fato importante, relacionado à heterogeneidade dos componentes do astrocitoma difuso, é que edema e impregnação pelo contraste não demarcam as margens histológicas do tumor. Podem existir áreas de baixo grau ou mesmo pequenas áreas de alto grau não perceptíveis pela IRM, imediatamente adjacentes às áreas de anormalidades<sup>50</sup>. Desse modo, a IRM também é imprecisa para estimar a extensão do tumor além das margens de impregnação, pois não permite diferenciação entre edema vasogênico e infiltração neoplásica de menor grau<sup>11</sup>.

No pós-tratamento, a IRM, embora apresente alta sensibilidade em detectar alteração estrutural no tecido encefálico, possui baixa especificidade em caracterizar a natureza das lesões, visto que as imagens de neoplasia residual e recidivada, radionecrose, alterações pós-cirúrgicas e gliose podem ser semelhantes entre si<sup>51</sup>.

No Quadro 4, estão resumidas as características dos astrocitomas que devem ser valorizadas durante a interpretação da IRM para elaborar a hipótese diagnóstica.

**Quadro 4 – Características observadas nas imagem por ressonância magnética dos astrocitomas encefálicos**

| CARACTERÍSTICAS À<br>IRM | astrocitoma<br>difuso grau II          | astrocitoma<br>anaplásico grau III          | glioblastoma multiforme<br>(GBM) – grau IV                               | astrocitoma pilocítico –<br>grau I                                                                     | Xantoastrocitoma<br>pleomórfico – grau II                                              | Astrocitoma de células gigantes<br>sub-ependimário – grau I |
|--------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| aspecto                  | Homogêneas<br>limites mal<br>definidos | limites mal<br>definidos                    | lesão expansiva, infiltrante de<br>limites mal definidos                 | massa cística com nódulo<br>mural em cerebelo                                                          | Massa cística com nódulo<br>mural – 50% - 60%                                          | Sólido, com limite bem definidos<br>e contorno lobulado     |
| hemorragia               | ausente                                | raro                                        | presente                                                                 | ausente                                                                                                | rara                                                                                   |                                                             |
| necrose                  | ausente                                | ausente                                     | presente                                                                 | ausente                                                                                                | 10% - 15%                                                                              |                                                             |
| seqüência T2*            | hiperintensa                           | hiperintensa                                | hiperintensa, variável<br>segundo produto de<br>degradação de hemorragia | hiperintensa                                                                                           | porção cística - isointensa<br>ao líquido<br>porção sólida – hiper<br>intensa ou misto | heterogêneo – hiper e<br>isointensa                         |
| seqüência T1†            | hipointensa                            | iso ou hipointensa                          | hipointensa, variável segundo<br>produto de degradação de<br>hemorragia  | iso ou hipointensa                                                                                     | porção cística - isointensa<br>ao líquido<br>porção sólida – hipo ou<br>iso intensa    | hipo ou isointensa                                          |
| impregnação              | ausente                                | focal,<br>nodular,irregular ou<br>homogênea | acentuada, anelar, grosseira                                             | em cerebelo - nódulo<br>mural e ocasionalmente<br>em parede cística<br>em quiasma óptico –<br>variável | dural em 70%                                                                           | presente                                                    |
| edema vasogênico         | ausente                                | ausente                                     | distribuído em substância<br>branca peri-impregnação                     | ausente                                                                                                | -                                                                                      | -                                                           |

FONTE: Adaptado de Louis *et al* (2007)<sup>23</sup> e Atlas (2009)<sup>25</sup>.

NOTA: \* Seqüência T<sub>2</sub> → obtida com a utilização de tempo de repetição alto e tempo de eco longo, sendo reconhecida por apresentar hiperintensidade de sinal do líquido nas imagens

Seqüência T<sub>1</sub> → obtida com a utilização de tempo de repetição baixo e tempo de eco curto, sendo reconhecida por apresentar hipointensidade de sinal do líquido nas imagens

Portanto, os objetivos imediatos da avaliação por imagem dos tumores cerebrais incluem: 1) o diagnóstico diferencial inicial para distinguir tumores cerebrais, recentemente descobertos, de condições não neoplásicas e ainda distinguir os tumores entre si (neoplasias primárias intra-axiais de neoplasias extra-axiais e metástases); 2) o planejamento pré-operatório para estimar a graduação tumoral e guiar biópsia, ressecção e radioterapia e 3) o seguimento terapêutico para monitorar a progressão da doença e a resposta terapêutica, incluindo a diferenciação da recidiva tumoral de radionecrose. Esses objetivos estão relacionados diretamente a um melhor entendimento da fisiopatologia dos tumores cerebrais e a uma melhor previsão da resposta terapêutica<sup>20</sup>.

Embora a interpretação qualitativa básica da IRM (incluindo as imagens em T2 e em T1 pós-contraste) permaneça como a espinha dorsal da avaliação por imagem dos tumores cerebrais em um significativo número de casos, essas técnicas falham em permitir o diagnóstico diferencial correto, a graduação e a monitorização dos tumores cerebrais<sup>52</sup>.

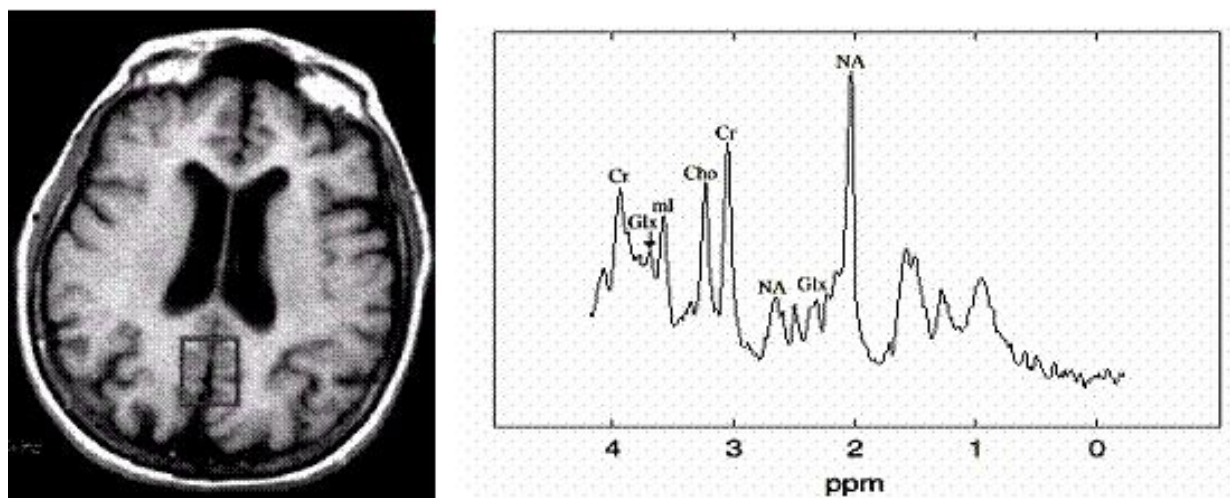
Em resumo, a IRM é ambígua em definir a graduação, a área de maior malignidade, as margens do tumor e em distinguir tumor recidivado de necrose ou gliose induzida pelo tratamento. Para superar essas dificuldades e limitações da IRM, tem sido proposta sua associação com a avaliação funcional através das técnicas avançadas de RM. Essa análise funcional e da fisiopatologia do tecido neoplásico pode ser obtida sem a remoção de qualquer fragmento encefálico, através da avaliação metabólica feita pela ERM; da avaliação da microvascularização cerebral feita pela perfusão-RM; da avaliação da permeabilidade vascular feita pela técnica de

permeabilidade-RM e da avaliação da microestrutura do tecido cerebral feita pela técnica de difusão-RM<sup>10, 19-21, 53</sup>. Essas novas técnicas funcionais avançadas de RM podem adicionar dados importantes na caracterização das neoplasias cerebrais identificadas na IRM<sup>3, 10, 19, 20, 37, 54-56</sup>.

## **ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Durante a evolução da radiologia houve uma preocupação constante em melhorar a qualidade da imagem e reduzir o tempo de realização dos exames, oferecendo maior conforto ao paciente. Atualmente, o objetivo da neurorradiologia não é, tão somente, dar informação anatômica, mas, também, fornecer informação funcional e bioquímica, esta última por meio da ERM, na tentativa de aumentar a acurácia da IRM no diagnóstico das diversas patologias do SNC.

A ERM e a IRM utilizam-se dos mesmos princípios físicos, diferindo apenas na forma em que os dados são processados e apresentados. Ao invés de imagens anatômicas, o que se obtém na ERM é um gráfico (Figura 3), no qual estão identificados alguns metabólitos encefálicos não visíveis na IRM<sup>57</sup>.



**Figura 3** – Espectroscopia normal, em adulto (volume único, TE = 30 ms).

À esquerda, observa-se a localização do volume de interesse (emoldurado em preto) numa imagem de encéfalo no plano axial T1, volume no qual foi feita a espectroscopia, cujo gráfico apresenta os picos correspondentes aos metabólitos.

LEGENDA: Cr – creatina, Glx – Glutamina-glutamato, ml – mioinositol, Cho – colina, NA – n-acetil-aspartato, ppm – partes por milhão

A espectroscopia pode ser obtida de vários átomos como hidrogênio ( $^1\text{H}$ ), fósforo ( $^{31}\text{P}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ). No entanto, do ponto de vista clínico, a espectroscopia mais usada é de  $^1\text{H}$  (espectroscopia de prótons) devido à abundância desse átomo no organismo e por fornecer um sinal muito mais intenso<sup>57</sup>.

Só podem ser detectados os metabólitos encefálicos que apresentam prótons  $\text{H}^+$  em sua molécula e cuja concentração seja maior que 0,5 mMol/L. Devido à água ter concentração quase 100 vezes maior que os metabólitos, é necessária a supressão de seu pico, para que os metabólitos encefálicos possam ser visualizados<sup>57</sup>.

Na avaliação do gráfico da ERM, cada metabólito é identificado por ocupar uma localização específica no eixo das abscissas, que é expressa em partes



por milhão (ppm). No eixo das ordenadas, a altura do pico, por meio da qual o aparelho calcula a área, corresponde à concentração de cada um dos metabólitos (Figura 3)<sup>57</sup>.

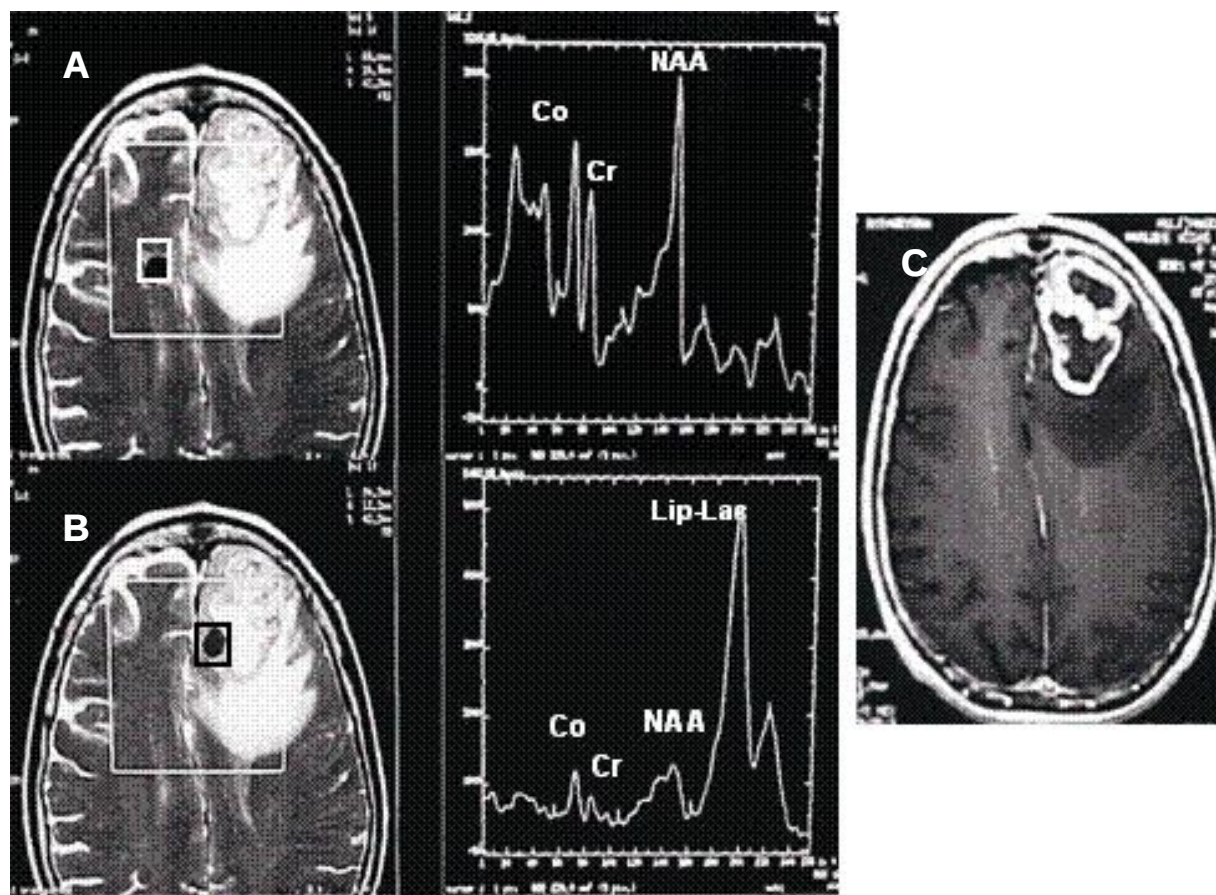
Três são as principais características técnicas da espectroscopia de prótons: o volume de interesse, o método de localização e o tempo de eco. A escolha do tipo de técnica e dos parâmetros que serão utilizados é feita pelo radiologista, estando na dependência do tipo de doença que está sendo investigado, da experiência do radiologista com determinado protocolo e dos recursos do aparelho de RM que está sendo utilizado<sup>57</sup>.

Após a aquisição de uma sequência de IRM, o radiologista dá início a ERM, escolhendo e delimitando uma região do encéfalo, denominada volume de interesse, local em que será realizada a avaliação bioquímica por meio da ERM. De acordo com o volume de interesse, a ERM pode ser dividida tecnicamente em: espectroscopia de volume único e espectroscopia de múltiplos volumes de interesse<sup>57</sup>.

Com a técnica de volume único, só se pode obter um gráfico de ERM do volume encefálico de interesse escolhido pelo radiologista, medindo preferencialmente 8 cm<sup>3</sup> (Figura 3)<sup>57</sup>.

A técnica ERM, com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, é mais recente e mais utilizada na avaliação dos tumores, pois permite delimitar e analisar uma área maior do encéfalo, de tamanho suficiente para englobar, em uma única aquisição de espectroscopia, o tumor e a zona contralateral

normal por imagem. Por meio de técnicas de codificação espacial, este volume é dividido em pequenos subvolumes e pode-se, assim, obter gráficos correspondentes aos espectros de diferentes regiões da lesão encefálica e do tecido encefálico contralateral, o qual é considerado padrão de normalidade<sup>22</sup> (Figura 4).



**Figura 4 –** Glioblastoma multiforme – Padrão espectroscópico tumoral de alto grau na cápsula (técnica de múltiplos volumes, TE = 35 ms)

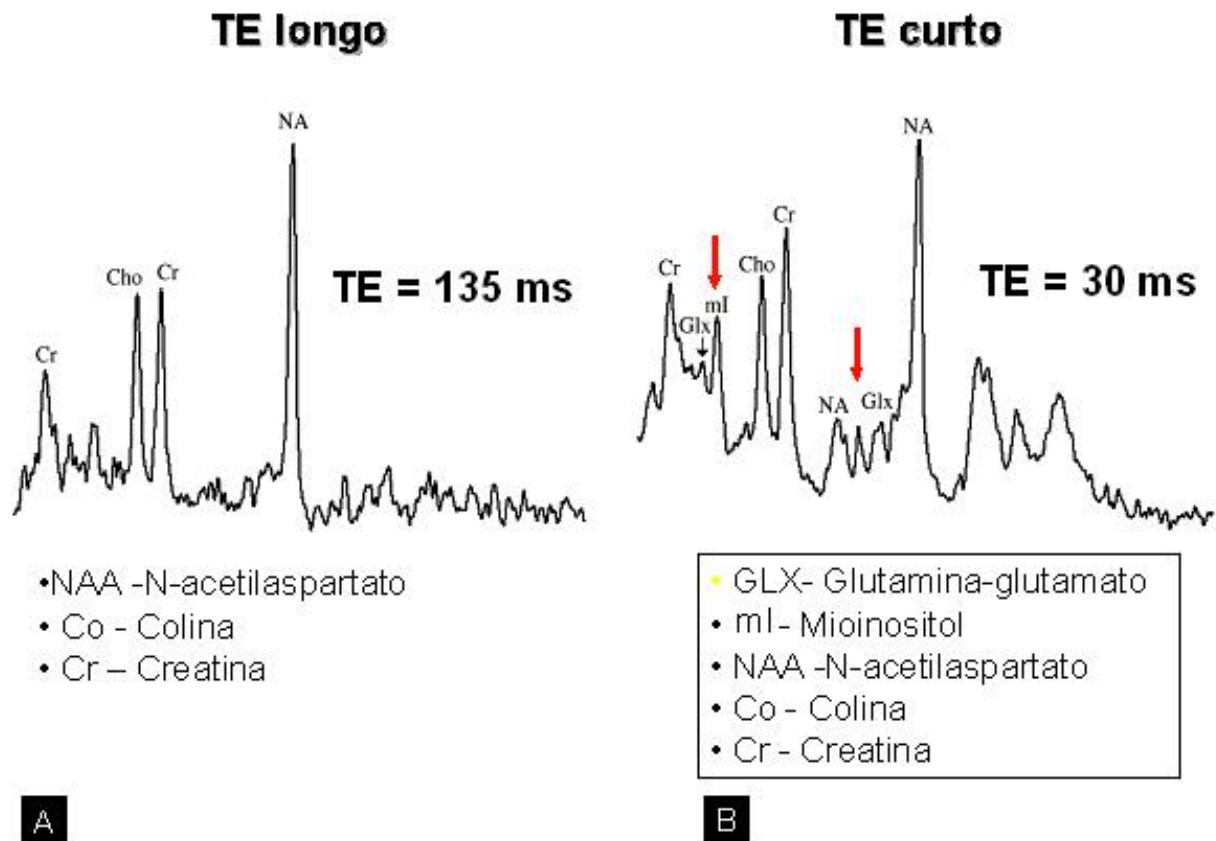
Na figura A, observa-se localização do volume de interesse (emoldurada na cor branca), correspondente ao espectro normal (gráfico na lateral direita). Na Figura B, observa-se localização de volume de interesse (emoldurada na cor preta), na projeção da cápsula que se impregna pelo contraste, conforme identificado na figura C. O padrão espectroscópico pode corresponder a um tumor de alto grau (gráfico à direita da figura B), com acentuado aumento da colina (Co), redução do N-acetil-aspartato (NAA) e presença de pico de lipídeo-lactato (Lip-Lac), quando comparado ao espectro da figura A, tomado como padrão de normalidade.

Não se deve incluir no volume de interesse ou em suas proximidades: osso, líquido (necrose ou cisto), sangue, ar e gordura. Eles podem causar a não homogeneidade do campo magnético, prejudicando a aquisição da ERM<sup>37</sup>.

A escolha da dimensão e posição do volume de interesse pode ser feita pela opção de um dos dois principais métodos de localização da ERM: *STEAM* ou *PRESS*. O *STEAM*, sigla de *stimulated echo acquisition mode*, é usado apenas na técnica de volume único. O *PRESS*, sigla de *point resolved spectroscopy*, pode ser usado tanto na técnica de volume único como na técnica de múltiplos volumes, tendo a vantagem de ter um sinal duas vezes maior do que o *STEAM*.

Em relação ao tempo de eco (TE), pode-se empregar TE curto ou longo. O TE é um parâmetro físico da ressonância, escolhido pelo radiologista para realizar a ERM. Com TE longo (superior a 100 ms), é possível identificar quatro metabólitos [N-acetil-aspartato (NAA), creatina (Cr), colina (Co) e lipídeo-lactato (Lip-Lac)], (Figura 5A). Com TE curto (em torno de 30 ms), além desses, mais dois metabólitos são detectados: o mio-inositol (ml) e a glutamina-glutamato (Glx) (Figura 5B)<sup>22, 57, 58</sup>.

Um dos aspectos operacionais mais importantes para o sucesso da ERM é sempre usar a mesma técnica (*STEAM* ou *PRESS*) com os mesmos parâmetros, para facilitar a caracterização da normalidade e, conseqüentemente, identificar alterações patológicas por meio da relação entre os picos<sup>57</sup>. Em tumores encefálicos, recomenda-se a técnica com múltiplos volumes de interesse (*PRESS*), com TE curto ou longo<sup>22</sup>.



**Figura 5** – Diferenças dos gráficos da espectroscopia de prótons realizada em pacientes normais.

(A) Com TE longo, no qual se identificam três metabólitos (Cr, Co, NAA). (B) Com TE curto, além desses, mais dois metabólitos são identificados: ml e Glx.

Na prática clínica, a análise do espectro pelo radiologista pode ser feita pela inspeção visual (análise subjetiva) ou computadorizada (análise quantitativa relativa)<sup>57</sup>.

Na análise subjetiva, uma vez que se conheça o espectro normal para uma determinada técnica utilizada, por meio da relação entre as alturas dos metabólitos, pode-se então reconhecer o espectro anormal. Na análise

computadorizada, a avaliação quantitativa relativa é feita por meio de programas de computador que avaliam a relação da área do pico de cada metabólito em relação a outro metabólito. Geralmente, compara-se cada metabólito com a Cr por ser, segundo a literatura, a mais estável nas diversas doenças do SNC <sup>51, 57</sup>.

No Quadro 5, estão expressos os significados celulares dos principais metabólitos identificados à espectroscopia de prótons.

**Quadro 5 – Significado celular e localização dos principais metabólitos identificados por espectroscopia de prótons**

| METABÓLITO                | SIGNIFICADO CELULAR DOS METABÓLITOS                                                                                                                                                       | PICO (ppm)            |         |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|
|                           |                                                                                                                                                                                           | primeiro              | outros  |
| NAA – N-acetil-aspartato  | Marcador do número e da viabilidade de neurônios                                                                                                                                          | 2,02                  | 2,6     |
| Cr – creatina             | Marcador dos sistemas energéticos das células do encéfalo                                                                                                                                 | 3,03                  | 3,9     |
| Co – colina               | Marcador de membrana. Relaciona-se ao ciclo de produção e destruição da membrana celular<br>Em concentração alta, indica hiper celularidade (tumores encefálicos) e destruição de mielina | 3,2                   | -       |
| Lac – lactato             | Ausente no tecido normal<br>Em concentração alta, indica falha da respiração oxidativa celular                                                                                            | 1,32                  | -       |
| Lip – lipídeos            | Marcador de necrose (tumores de alto grau)                                                                                                                                                | 0,8                   | 1,2–1,5 |
| GLX – glutamina-glutamato | Neurotransmissor neuroexcitatório, detoxificação e regulador da atividade de neurotransmissão                                                                                             | $\alpha$ – 3,65 a 3,8 | -       |
|                           |                                                                                                                                                                                           | $\beta$ – 2,05 a 2,5  | -       |
| ml – mioinositol          | Osmólito (regulador osmolar do volume celular)<br>Marcador glial                                                                                                                          | 3,56                  | -       |

Fonte: Adaptado de Danielsen e Ross (1999) <sup>57</sup>.

O N-acetil-aspartato, localizado em 2,02 ppm, é reconhecido como um marcador neuronal encontrado somente nos neurônios. Desde que a maioria dos tumores encefálicos é de origem não-neuronal, o NAA está reduzido ou ausente <sup>37, 57</sup>.

A creatina, localizada em 3,03 ppm e 3,9 ppm, compreende sinal de fosfocreatina e de creatina. Está reduzida nos astrocitomas e quase ausente nos meningiomas<sup>54</sup>, nos schwannomas<sup>59</sup> e nas metástases<sup>60</sup>. O significado da redução da Cr no metabolismo tumoral ainda não foi elucidado<sup>37</sup>. A redução da fosfocreatina é identificada em tumores encefálicos. Entretanto, Esteve et al.<sup>61</sup> relataram, pioneiramente, o aumento da Cr e da fosfocreatina em dois astrocitomas difusos talâmicos bilaterais grau II, sugerindo que formam um grupo peculiar de tumores, tendo um metabolismo não usual.

A colina, localizada em 3,2 ppm, tem o sinal composto pela fosfocolina e pela glicerofosfocolina. É um marcador dos tumores encefálicos, pois está mais alta no tecido tumoral que no tecido encefálico normal<sup>37 62</sup>. O nível de Co *in vivo* tem mostrado correlação com o potencial proliferativo, determinado por análise imunohistoquímica de células tumorais de biópsias, usando o KI-67<sup>63, 64</sup>. Isto possibilita embasar a idéia de que a Co se relaciona com malignidade, provavelmente por aumento de síntese de membrana das células cancerígenas, que rapidamente se dividem<sup>63, 64</sup>. No entanto, esse comportamento não pode ser admitido como regra geral, já que os meningiomas, tumores benignos e de crescimento lento, na maioria dos casos, podem ter concentração da colina comparável com a dos astrocitomas grau III<sup>37, 65</sup>.

O lactato, pico duplo, está localizado em 1,33 ppm. Embora a média do lactato aumente com o grau dos astrocitomas, recentes estudos empregando TE curto, têm demonstrado que sua concentração não se correlacionou significativamente com os graus, devido a sua alta variabilidade em cada grupo

tumoral. Esse fato foi atribuído à dificuldade de identificar acuradamente o lactato, na presença de concentração elevada de Lip. A concentração de Lac depende do equilíbrio entre a síntese, por glicólise anaeróbica e a depuração. Uma depuração reduzida, em regiões necróticas ou císticas, poderia aumentar o nível de Lac, independente do aumento da glicólise, que se associa ao aumento da graduação tumoral <sup>54</sup>.

Os lipídeos, avaliados com mais facilidade nos espectros com TE curto, localizam-se em 1,3 ppm e 0,9 ppm e se constituem também em característica de tumores de alto grau <sup>66</sup>, indicando necrose comprovada por estudos de biópsia. Empregando-se TE curto, o sinal dos Lip, às vezes, pode obscurecer os sinais da alanina e do Lac. Por esse motivo, dá-se preferência à avaliação com TE longo. Embora os Lip estejam presentes em menor quantidade em tecido não-necrótico, *in vivo* essa elevação pode se correlacionar com o prognóstico de pacientes com astrocitomas <sup>54, 67</sup>.

A glutamina/glutamato apresenta-se como um largo sinal múltiplo com dois picos de espectro, o alfa entre 3,65 ppm e 3,8 ppm e o beta, entre 2,05 ppm e 2,5 ppm, sendo exclusivamente observada com TE curto. Esse metabólito está elevado nos meningeomas, assim como a alanina, seu produto final de metabolização <sup>54</sup>.

O mioinositol, reconhecido como marcador astrocitário, está localizado em 3,56 ppm e só pode ser observado com TE curto. É o precursor do metabolismo do Lip e um osmólito, que pode estar elevado em razão da proliferação celular <sup>54, 68</sup>. Admite-se que tem concentração aumentada na gliomatose cerebral e nos

astrocitomas de baixo grau. Quanto aos astrocitomas de alto grau, há autores que informaram concentração baixa<sup>69, 70</sup>, fato que tem sido atribuído a sua metabolização em fosfatidil-inositol<sup>71, 72</sup>. No entanto, Kinoshita e colaboradores<sup>73</sup> constataram, em estudo *in vitro*, aumento desse metabólito em glioblastomas e em tumores metastáticos.

Outros metabólitos podem ser investigados por meio da ERM, como a glicina, a taurina e a alanina.

A glicina, o mais simples dos aminoácidos, envolvido em diversas vias metabólicas, pode oferecer uma importante indicação diagnóstica e prognóstica<sup>74</sup>. Tem ressonância detectada na espectroscopia, com TE curto, na mesma localização do ml, em 3,56 ppm<sup>54, 72</sup>, fato que justifica o emprego da denominação mioinositol/glicina<sup>54</sup>. Em voluntários saudáveis, um único pico nessa localização é geralmente atribuído ao ml, com uma contribuição de aproximadamente 10% da glicina<sup>70</sup>.

Uma estimativa grosseira da contribuição da glicina, no espectro com TE curto, pode ser feita realizando a espectroscopia com TE longo, pois a persistência de um pico em 3,56 ppm é indicativa da glicina e seu desaparecimento sugere o ml<sup>70</sup>. A presença da glicina foi observada em muitos tumores neuroectodérmicos, como glioblastoma independente da fração necrótica, meduloblastoma e ependimoma<sup>73</sup>. No entanto, existem experiências de espectroscopia *in vitro*, que sugerem que o aumento da glicina ocorre em tumores de alto grau, como o GBM, mais do que em tumores de baixo grau<sup>70, 73</sup>. Nos



astrocitomas com componente oligodendroglial, o aumento de sua concentração foi atribuído à presença das células oligodendrogliais<sup>69</sup>.

A taurina é um beta-aminoácido, presente em todos os tecidos de todas as espécies animais, com função desconhecida, embora se avente a hipótese de exercer uma função protetora ligada à modulação dos níveis de cálcio, osmorregulação e estabilização de membrana<sup>72</sup>. O pico da taurina localiza-se em 3,3 ppm, fato que pode se confirmar pela alteração do TE. No TE curto, de 30 ms, o pico da taurina projeta-se acima da linha de base do gráfico, enquanto que TE longo, de 144 ms, localiza-se abaixo da linha de base<sup>72</sup>. Tem sido descrito, recentemente, que o nível da taurina deve ser expressão do aumento da proliferação celular e da agressividade tumoral. A taurina está aumentada em meduloblastomas, diferente dos gliomas, nos quais não é detectada, sugerindo que esse metabólito possa fazer o diagnóstico diferencial entre esses tumores<sup>72</sup>. Está também aumentada no retinoblastoma, que apresenta similaridade morfológica com o meduloblastoma, parecendo envolver um mecanismo comum.

A alanina apresenta um pico duplo, localizado em 1,4 ppm, podendo assim ser confundida com o pico Lac. A alanina está aumentada em meningeoma, glioblastoma e meduloblastoma<sup>71, 72</sup>.

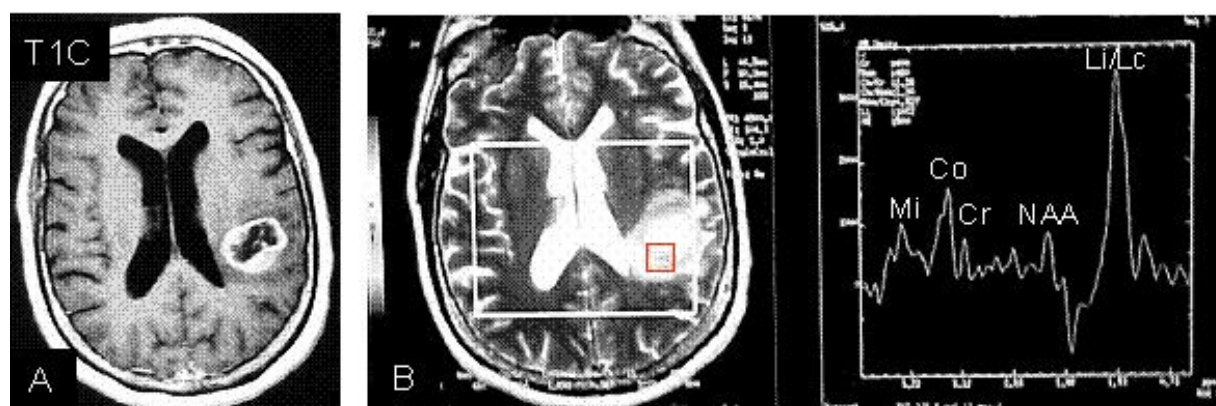
A ERM, por avaliar de uma maneira não invasiva a bioquímica encefálica, pode fornecer importantes informações adicionais aos achados obtidos pela IRM. Estudos recentes têm demonstrado que esta técnica pode identificar diferenças substanciais no espectro *in vivo* entre tecido neoplásico e parênquima encefálico normal<sup>11, 51</sup>, o que tem estimulado novas pesquisas.

Entre as aplicações da ERM, na avaliação dos astrocitomas encefálicos, estão: a graduação; a orientação para biópsia; o planejamento radioterápico e cirúrgico; a diferenciação entre tumor primário e secundário; a distinção entre radionecrose e astrocitoma recorrente e residual.

### ***Aplicações da espectroscopia de prótons na avaliação dos astrocitomas encefálicos***

#### ***Graduação tumoral pela espectroscopia***

As neoplasias do SNC, em geral, apresentam aumento da Co, por *turnover* de membrana, e diminuição do NAA, devido à redução do número de neurônios ou à disfunção neuronal. Teoricamente, quanto maior o grau de malignidade histológica, maiores as relações de Co/Cr (indicando multiplicação celular) e de Lip-Lac/Cr (por necrose), associadas a uma menor relação de NAA/Cr (Figura 6), decorrente da substituição da população neuronal por células neoplásicas<sup>28, 57</sup>.

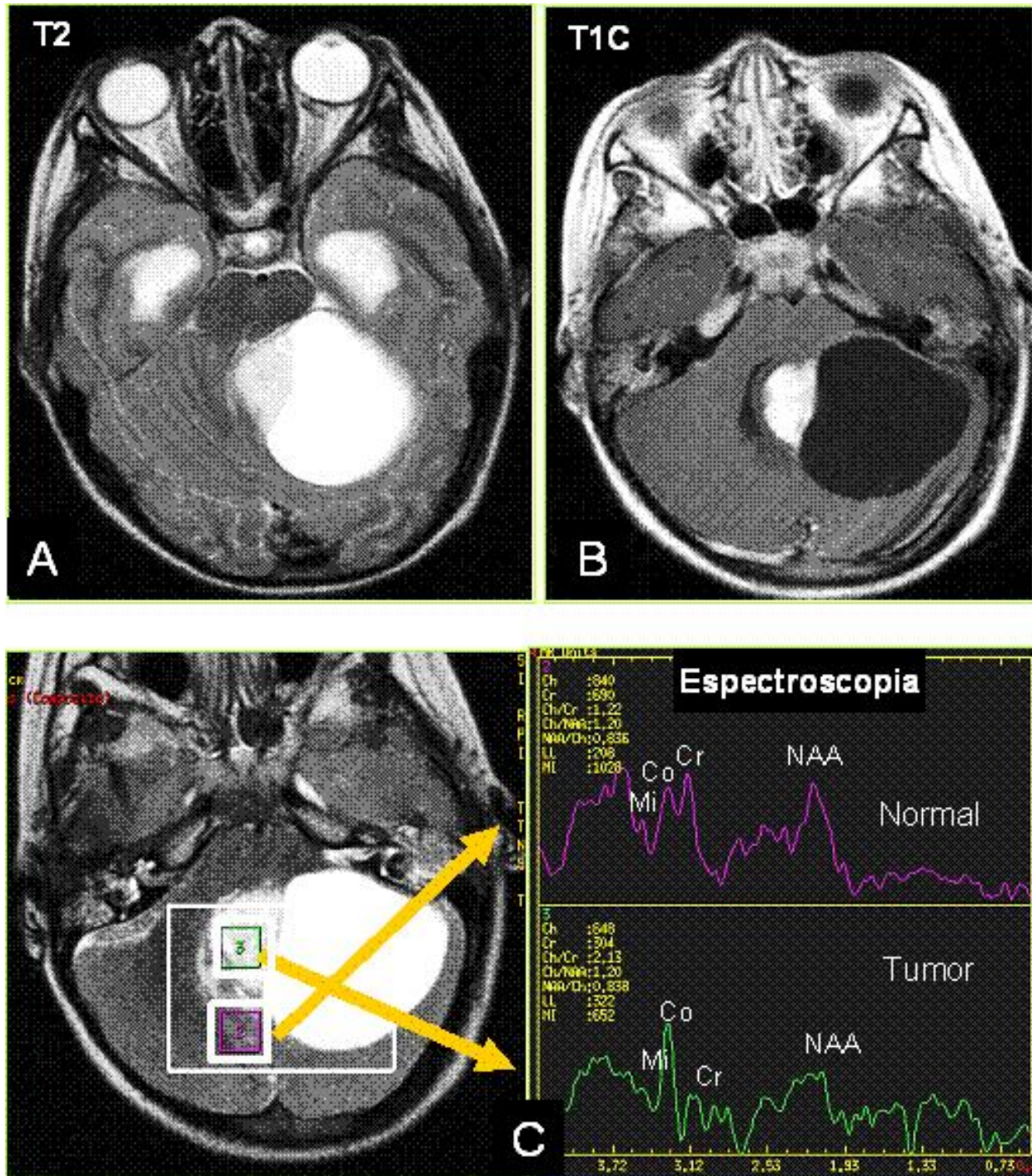


**Figura 6** – A IRM e a espectroscopia de prótons no glioblastoma multiforme.

(A) No axial T<sub>1</sub>, evidencia-se lesão com impregnação e centro necrótico na região parietal esquerda. (B) A espectroscopia, cujo volume de interesse está localizado na cápsula da lesão, mostra padrão metabólico de tumor de alto grau, com grande pico de Lip/Lac, redução do NAA e aumento da colina, em relação à Cr.

Na maioria dos trabalhos, utilizando ERM para a avaliação da graduação tumoral, os autores empregaram a técnica de volume único com TE longo ou curto, ou a técnica de múltiplos volumes de interesse com TE longo. Nesses trabalhos não se conseguiu identificar quatro padrões diferentes de metabólitos, que correspondessem aos quatro graus histológicos da classificação da OMS<sup>11, 22, 28, 51, 58</sup>. No entanto, os estudos têm permitido o acúmulo de informações que indicam essa possibilidade.

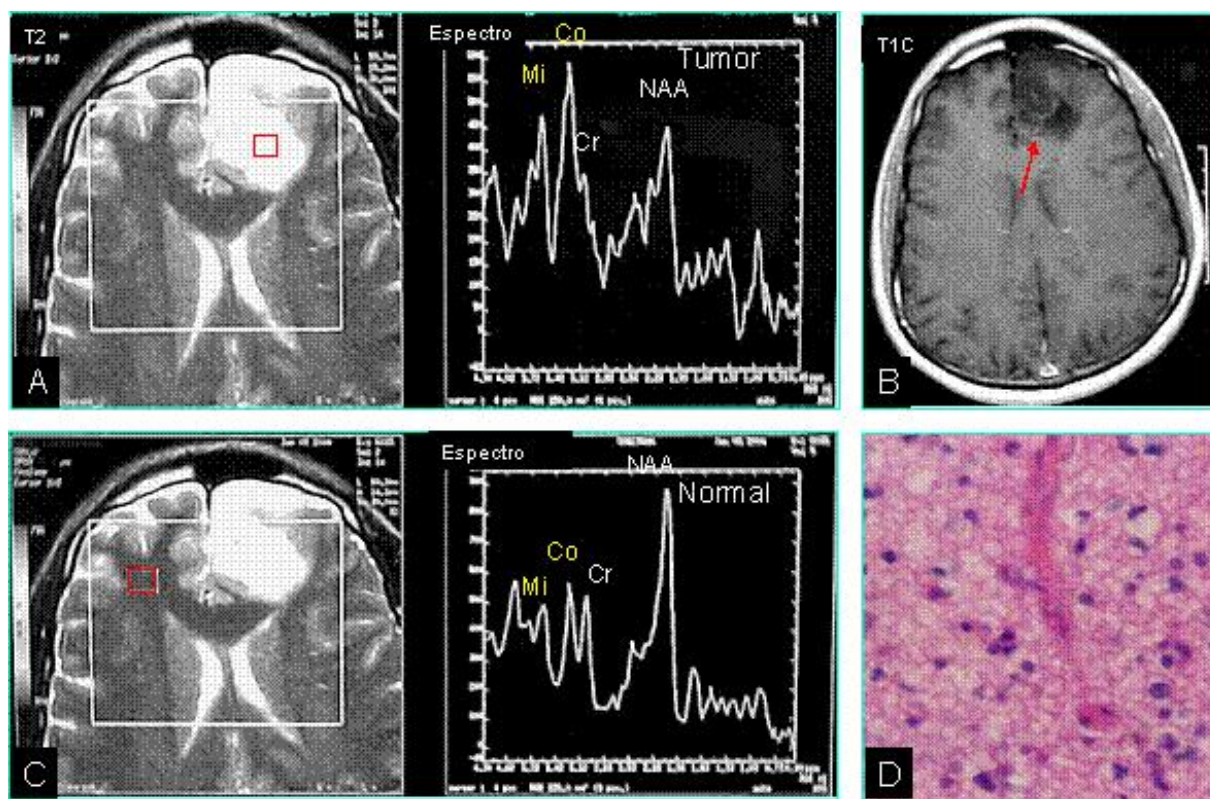
Meyerand e colaboradores<sup>28</sup>, sugeriram o grau tumoral alto (graus III e IV) (Figura 6) ou baixo (graus I e II) (Figuras 7 e 8), com base na relação Co/Cr e Lip-Lac/Cr, pois não existe sobreposição entre esses dois grupos, porque o tumor de baixo grau não tem lactato. Por outro lado, um estudo avaliando astrocitoma pilocítico juvenil mostrou que embora esse tumor seja grau I, frequentemente apresenta pico de Lip-Lac<sup>75</sup>.



**Figura 7** – A IRM e a espectroscopia de prótons no astrocitoma pilocítico (grau I) em hemisfério cerebelar esquerdo.

(A) Axial  $T_2$  – Identifica-se que o cisto é acentuadamente hiperintenso e o nódulo mural é levemente hiperintenso. (B) Axial  $T_1$  pós-contraste mostra que o nódulo mural se impregna e as paredes do cisto não se impregnam. (C) Espectroscopia de prótons no nódulo sólido mural mostra redução do NAA e aumento da colina em relação à creatina e também o padrão espectroscópico normal que serviu para comparação.





**Figura 8** – A IRM e a espectroscopia de prótons no astrocitoma difuso grau II.

(A) Espectroscopia com volume de interesse localizado na lesão, em região frontal esquerda, hiperintensa no axial T<sub>2</sub> e cujo padrão metabólico é compatível com tumor de baixo grau, observando-se aumento da Co em relação à Cr, aumento do mi, redução do NAA, sem aumento do Lip-Lac. (B) No axial T<sub>1</sub>, a lesão é hipointensa sem impregnação. (C) Espectroscopia normal, do lobo frontal direito, normal por imagem, que serviu para comparações. (D) Histopatologia da lesão.

Utilizando-TE curto<sup>69-71</sup>, tem-se observado que a concentração relativa do mi pode ser útil na graduação dos astrocitomas, obedecendo a uma sequência decrescente da relação mi/Cr, seguindo na ordem: astrocitomas de baixo grau (grau II), (Figura 8), parênquima cerebral normal e astrocitomas de alto grau (graus III e IV), (Figura 6).

A classificação acurada dos astrocitomas por ERM *in vivo* requer determinação da relação entre o perfil metabólico e o tipo tumoral, mas isso é dificultado por diversos fatores. Os astrocitomas, frequentemente, são muito

heterogêneos. Portanto, componentes de tecidos diferentes podem contribuir para seu espectro. Em uma região examinada pela ERM, além de células tumorais viáveis, podem existir tecido necrótico, presença de cistos e tecido encefálico normal<sup>37</sup>. Apesar das variações devidas à heterogeneidade dos tumores, tem sido possível estabelecer padrões espectrais estatisticamente compatíveis com uma variedade de tipos tumorais<sup>37</sup>.

O crescimento tumoral também contribui para essa heterogeneidade. Por se caracterizar pela desregulação, ocorrem variações no metabolismo e na densidade celular, de forma que, com a progressão da anaplasia, estarão presentes células de diferentes graus<sup>37</sup>. É plausível supor que o diagnóstico histopatológico de tecido encefálico, obtido por biópsia, pode não espelhar toda a gama de características do tumor e, portanto, o diagnóstico da área de maior malignidade.

### ***Orientação da biópsia tumoral encefálica pela espectroscopia***

Outra aplicação da ERM é a possibilidade de orientar a biópsia encefálica. A partir da avaliação da heterogeneidade das alterações metabólicas, pode a ERM orientar a biópsia em direção à área de maior grau histológico, dentro da área sólida de impregnação do tumor ou, mesmo, dentro do tumor que não se impregna<sup>15</sup>.

***Planejamento radioterapêutico pela espectroscopia***

A ERM pode também contribuir para o planejamento radioterápico dos astrocitomas. A periferia da impregnação tumoral, que é normal ou hiperintensa no T2, pode ter alterações metabólicas na ERM, indicativas de infiltração microscópica neoplásica, não detectada na IRM. Dessa forma, a hiperintensidade de sinal no T2 na periferia da impregnação pode representar a associação de edema vasogênico com alterações metabólicas microscópicas neoplásicas, podendo servir para planejamento radioterapêutico dos tumores primários, principalmente dos astrocitomas difusos<sup>76, 77</sup>.

***Diferenciação entre tumor primário de alto grau e metástase única pela espectroscopia***

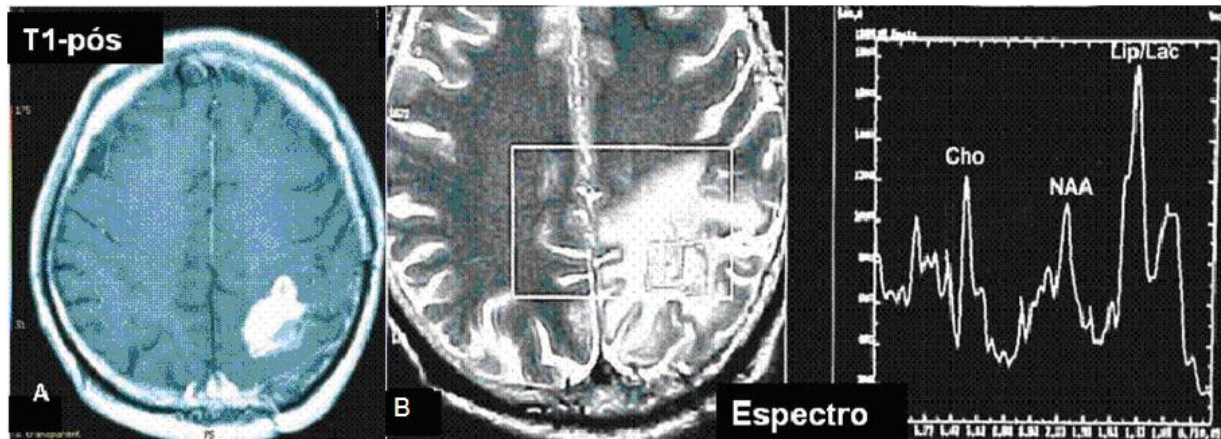
A ERM pode ajudar na diferenciação entre tumor primário e secundário. É difícil diferenciar tumor primário de tumor secundário encefálico, quando se obtém apenas o espectro da área de impregnação tumoral<sup>15</sup>. A diferenciação entre metástase única e tumor primário encefálico de alto grau, com a técnica de volumes múltiplos, é feita pela avaliação da periferia da impregnação (hiperintensa no T2, que não se impregna pelo contraste), sendo a presença de alteração metabólica tumoral na periferia da impregnação indicativa de infiltração neoplásica, característica de tumor primário de alto grau. A ausência dessa alteração indica metástase<sup>15</sup>.

***Diferenciação entre radionecrose e tumor encefálico residual ou recidivado pela espectroscopia***

A radionecrose é uma complicação da radioterapia, indistinguível dos tumores residuais ou recidivados por meio da IRM. Como essa diferenciação entre radionecrose e tumor recorrente tem importante implicação terapêutica, era, até recentemente, necessário submeter o paciente à biópsia ou à ressecção cirúrgica, por serem as únicas maneiras de diferenciar essas duas entidades<sup>51</sup> (Figura 9).

Diversos estudos com ERM de múltiplos volumes de interesse têm mostrado a capacidade de diferenciar tumor residual ou recidivado, radionecrose e tecido encefálico normal após o tratamento<sup>11, 51, 78</sup>. Enquanto a resposta imediata à radioterapia é caracterizada por redução na colina, na radionecrose ocorre a queda de todos os metabólitos do espectro e aparecimento de picos de lipídeos e lactato<sup>57</sup>. No entanto, em tecido encefálico normal, exposto à radioterapia, após um período de três a quatro meses, observou-se redução do NAA e aumento da Co, semelhante ao que ocorre nos tumores. Isso tem que ser levado em consideração quando se avaliam tumores encefálicos tratados com radioterapia<sup>61, 79</sup>.





**Figura 9** – A IRM e a espectroscopia de prótons no glioblastoma multiforme residual e/ou recidivado na região parietal esquerda, após cirurgia e radioterapia.

(A) O axial T1 pós-contraste mostra lesão com impregnação na região parietal esquerda. (B) Espectroscopia de prótons com volume de interesse na lesão mostra padrão sugestivo de alto grau (aumento da Co em relação à Cr e picos de Lip-Lac).

A aplicação clínica da ERM está gradativamente fazendo parte da rotina do exame diagnóstico inicial das massas encefálicas. O benefício de incluir a ERM dentro da rotina da IRM tem mostrado 15,4% de aumento no diagnóstico clínico, 6,2% menos diagnósticos incorretos e 16% menos diagnósticos equivocados do que a IRM isoladamente<sup>80</sup>.

Apesar da IRM com contraste ser a técnica padrão para avaliação dos gliomas<sup>21</sup>, infelizmente, nem ela, nem a sua associação com a ERM refletem completamente a complicada biologia do glioma infiltrativo<sup>81</sup>, uma vez que a ERM não apresenta nenhum marcador metabólito que reflita a proliferação microvascular. Para sobreviver e proliferar, os astrocitomas de alto grau são dependentes da formação de novos vasos (angiogênese)<sup>82</sup>. Esses novos vasos tumorais são dilatados, tortuosos e apresentam aumento da permeabilidade das suas paredes devido ao aumento de secreção das citocinas pró-angiogênicas, como o fator de

crescimento endotelial vascular<sup>82</sup>. Para avaliar a microvascularização cerebral, a angiogênese tumoral e suas principais características da neovascularização foram desenvolvidas novas técnicas de imagem de RM que serão discutidas abaixo: a técnica perfusão-RM, a técnica *arterial spin labeling* <sup>21</sup> e a técnica permeabilidade-RM.

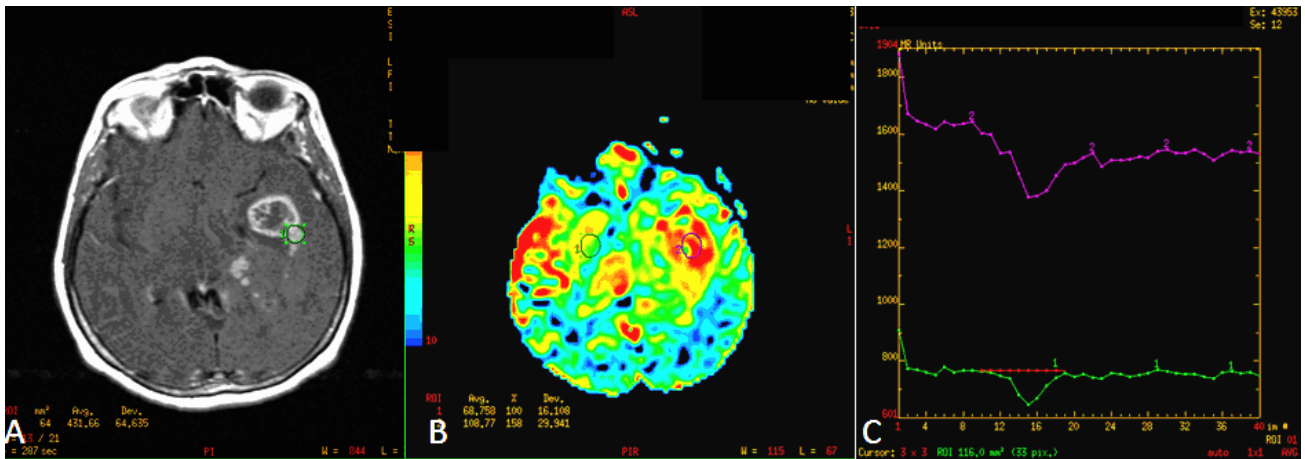
## PERFUSÃO SANGUÍNEA CEREBRAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A perfusão-MR é realizada mais frequentemente com a técnica *dynamic susceptibility contrast (DSC) imaging* e utiliza imagens baseadas em T2 (*spin-echo*) ou T2\* (*Gradient echo*). A perfusão-RM DSC adquirida com a técnica *spin-echo* (T2) é mais sensível em detectar os pequenos vasos (<20µm), enquanto aquelas adquiridas com a sequência gradiente *echo planar* (T2\*) são sensíveis a vasos de todos os tamanhos<sup>21</sup>.

A técnica denominada *arterial spin labeling* não precisa da injeção do contraste gadolínio. Usa a água do sangue como um marcador endógeno do próprio sangue que entra no volume da imagem<sup>19</sup>. Para avaliação dos gliomas o *arterial spin labeling* tem demonstrado uma sensibilidade semelhante àquela da perfusão-RM DSC, mas tem sido menos estudado<sup>83</sup> e por esse motivo esse assunto não será aprofundado nesse artigo.

Com a perfusão-MR podem ser avaliados os seguintes parâmetros: o volume sanguíneo cerebral que é a fração do tecido cerebral ocupada por vasos com sangue; o fluxo sanguíneo cerebral que é o fluxo de sangue que passa através do tecido cerebral sobre o tempo<sup>19</sup>.

Para a realização da perfusão-RM é necessária a injeção do contraste sob pressão e velocidade elevadas, sendo as imagens adquiridas durante a primeira passagem do contraste no tecido cerebral. São adquiridas várias séries de imagens de todo o cérebro, iniciadas imediatamente antes, durante e terminando imediatamente após a injeção do contraste. Cada série de imagens do cérebro dura aproximadamente 1 segundo e a sequência perfusão-RM, como um todo, dura aproximadamente 1 minuto. Consequentemente, a primeira passagem rápida do contraste no tecido cerebral leva à diminuição dinâmica da intensidade do sinal nas imagens adquiridas. Essa alteração de sinal é usada para computar o volume sanguíneo cerebral relativo (Figura 10), que pode então ser mostrado como mapa colorido (Figura 10 B) ou como gráfico de mudança de intensidade de sinal, durante o tempo (curva de intensidade sobre o tempo) (Figura 10 C). São obtidos mapas de volume sanguíneo relativos, usando como referência interna o volume sanguíneo da substância branca e da substância cinzenta, tanto para comparação visual como para aferição da medida do volume de interesse. Em geral, compara-se a área do tumor com a substância branca normal<sup>84, 85</sup>, por isso é denominado volume sanguíneo cerebral relativo (Figura 10).



**Figura 10** – A IRM e a perfusão-RM no glioblastoma multiforme.

(A) IRM Axial T1 – Observa-se processo expansivo com impregnação anelar e irregular na ínsula esquerda e lobo temporal esquerdo. (B,C) Sequência perfusão-RM – (B) Aumento do volume sanguíneo cerebral relativo na lesão vista no mapa colorido. (C) A perfusão aumentada também é evidenciada no gráfico, observando-se que a curva superior (roxa) da lesão é maior do que a curva inferior (verde) aferida na substância branca cerebral normal contralateral, usada como referência.

Essa metodologia funciona razoavelmente bem. O volume sanguíneo cerebral da substância cinzenta normal é de aproximadamente 2,7 vezes maior que o da substância branca. Para diferenciar baixo grau de alto grau tem sido reportado ponto de corte entre 1,5 a 2,5<sup>20</sup> do volume sanguíneo cerebral relativo.

A perfusão-RM tem sido usada para fazer o diagnóstico diferencial de processo neoplásico com outros tipos de lesões, para caracterizar a graduação tumoral, para guiar biópsia e para fornecer informação sobre o prognóstico<sup>19, 86-88</sup>. As principais aplicações da perfusão-RM na avaliação dos astrocitomas serão descritas abaixo.

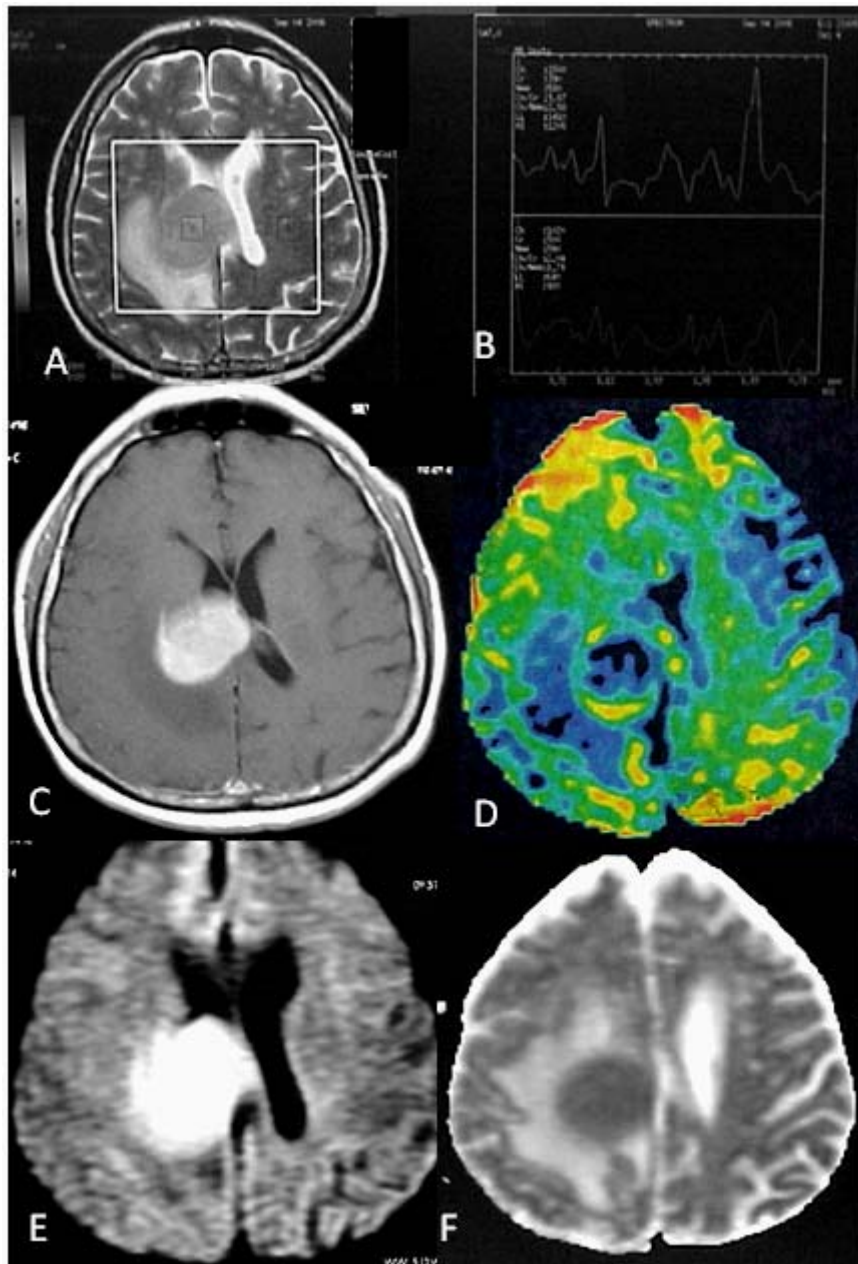
## ***Aplicações da perfusão-RM na avaliação dos astrocitomas encefálicos***

### ***Diagnóstico diferencial pré-operatório das massas intracranianas pela perfusão-RM***

A microvasculatura dos tumores extra-axiais e de origem não glial (por exemplo, meningiomas, metástases e linfomas), a princípio, não possui barreira hematoencefálica e por isso uma grande quantidade do contraste passa para o espaço extravascular, durante a primeira passagem pelo tecido neoplásico<sup>89</sup>. Já os tumores de origem glial, como por exemplo, os astrocitomas possuem uma barreira hematoencefálica que é comprometida, mas não ausente. Consequentemente, nos gliomas a perfusão-RM apresenta uma melhor recuperação da linha de base do gráfico porque tem menor permeabilidade<sup>90</sup>. Entretanto, nos tumores de origem não glial, devido à ausência de barreira hematoencefálica, ocorre um maior extravasamento do contraste para o espaço extravascular e extracelular, determinando o não retorno da linha de base do gráfico para o nível inicial. Portanto, a forma da curva da perfusão-RM pode ajudar no diagnóstico diferencial entre meningioma e GBM, quando se está diante de uma lesão expansiva periférica em que há dificuldade de caracterizar a sua situação intra-axial de origem glial ou extra-axial<sup>20</sup>.

Segundo a literatura, o volume sanguíneo nas metástases é variável e está relacionado à vascularidade do tumor primário, apresentando uma variação que pode se sobrepor ao GBM. Um processo expansivo intra-axial que apresenta elevado

volume sanguíneo cerebral relativo associado a um retorno do gráfico para a linha de base é sugestivo de um glioma. Ao contrário, um baixo volume sanguíneo cerebral relativo associado a uma permeabilidade muito rápida na primeira passagem do contraste, fala a favor de tumor de origem não glial, metástase ou linfoma e nesse último caso a difusão deverá mostrar alta celularidade (restrição da difusão)<sup>91, 92</sup> (Figura 11).



**FIGURA 11** – A IRM e a perfusão-RM no linfoma.

(A) No axial T2, que serviu de referência para espectroscopia, observa-se lesão expansiva, intra-axial, localizada no teto do ventrículo lateral direito, obliterando a porção posterior desse ventrículo. É hipointensa no T2 circundada por acentuado edema vasogênico perilesional. (B) Na espectroscopia, observa-se ausência do pico da Cr, aumento da Co, redução do NAA e aparecimento de Lip-Lac que falam a favor de um processo expansivo neoplásico de alto grau. (C) O axial T1 pós-contraste mostra que a lesão se impregna acentuadamente. (D) O mapa colorido do volume sanguíneo cerebral da perfusão-RM mostra que grande parte da lesão tem baixa perfusão, observando-se apenas perfusão elevada na sua periferia. (E) Difusão-RM – Observa-se que a lesão restringe a difusão da água, sendo acentuadamente hiperintensa e (F) hipointensa no mapa de coeficiente de difusão aparente (CDA), sugerindo uma neoplasia de alta celularidade.

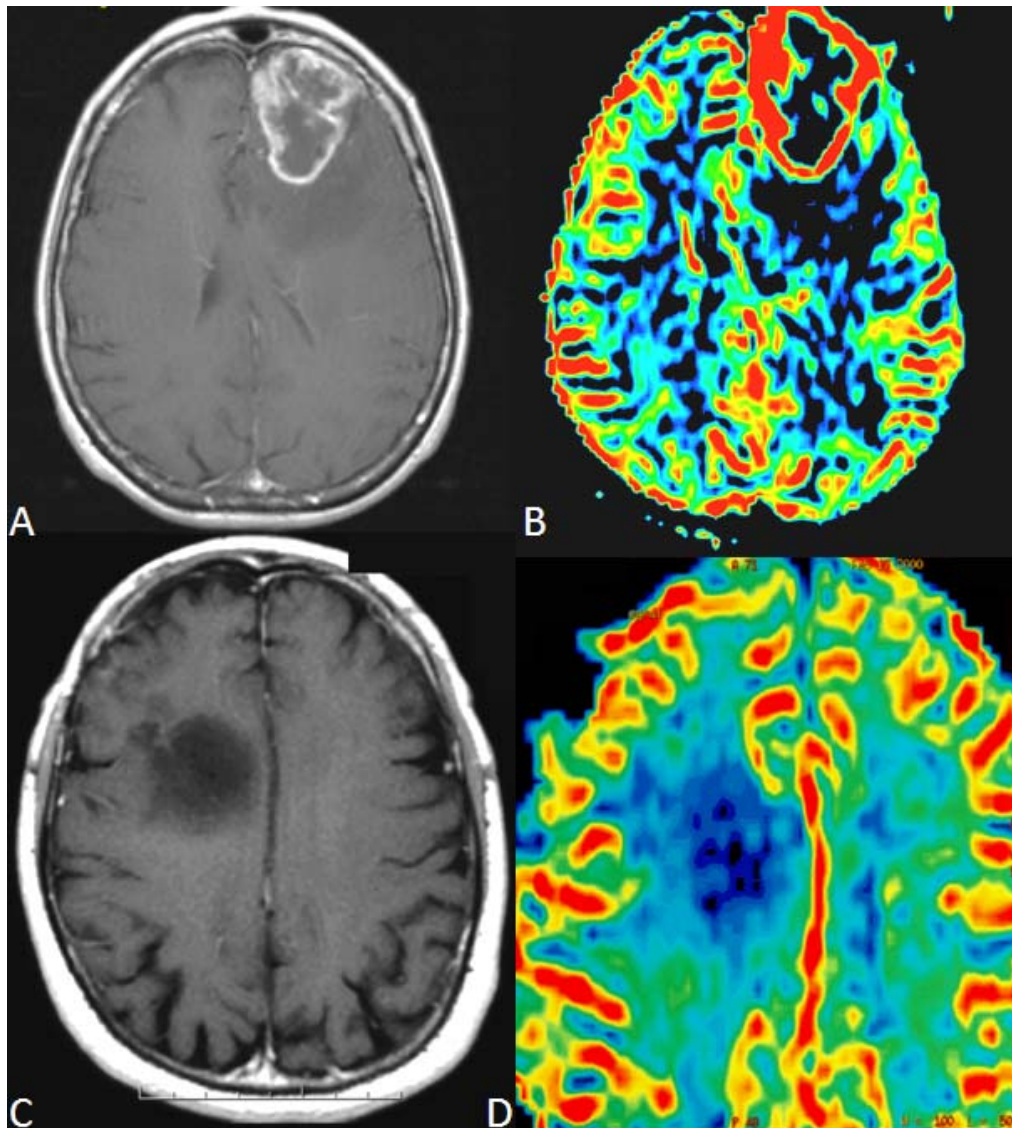
A perfusão-RM também pode distinguir abscesso de glioma ou metástase. O abscesso apresenta perfusão (volume sanguíneo cerebral relativo) mais baixa ou igual a substância branca. A difusão-RM também será muito importante no diagnóstico de abscesso e deverá mostrar que o conteúdo necrótico, purulento e espesso restringe a difusão<sup>93</sup> da água, assunto que será discutido e mostrado posteriormente.

A neovascularização pode ocorrer nos oligodendrogliomas independente da graduação. Por este motivo, um oligodendroglioma grau II pode apresentar elevada perfusão sanguínea cerebral relativa<sup>94, 95</sup>.

### ***Estimativa préoperatória da graduação neoplásica pela perfusão-RM***

Tem sido extensivamente descrita a forte correlação entre o volume sanguíneo cerebral máximo e o grau histológico tumoral nos astrocitomas. A presença de um tumor com perfusão-RM igual ou maior que a do córtex deve sugerir fortemente a presença de um tumor grau IV<sup>35, 96-101</sup> (Figura 12).





**FIGURA 12** – Diferenças do mapa de volume sanguíneo cerebral relativo no glioblastoma multiforme e astrocitoma grau II.

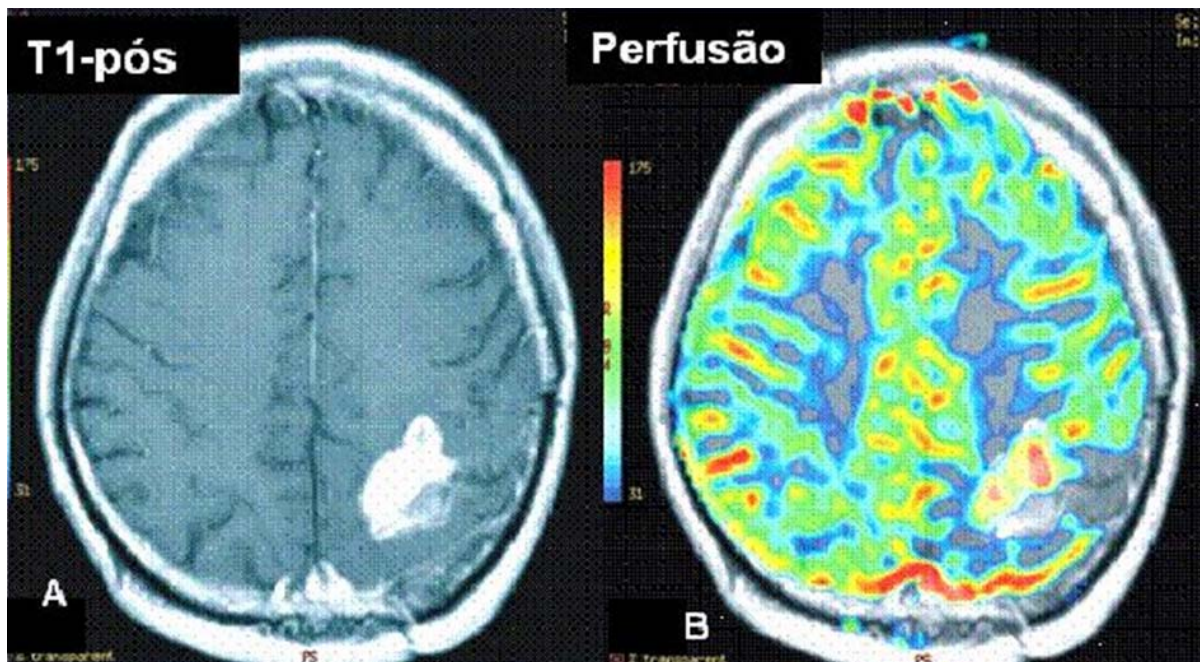
Glioblastoma multiforme – (A) Imagem axial T1 pós-contraste mostra lesão intra-axial no lobo frontal esquerdo, apresentando intensa impregnação capsular pelo contraste, delimitando um centro necrótico que não se impregna. (B) No mapa de volume sanguíneo cerebral relativo, observa-se intenso aumentado da perfusão na cápsula da lesão que é determinada pela neovascularização tumoral, característica do glioblastoma multiforme.

Astrocitomas grau II – (C) No axial T1 pós-contraste, observa-se formação expansiva intra-axial no lobo frontal direito que não se impregna. (D) No mapa de volume sanguíneo cerebral relativo, observa-se que a lesão tem baixa perfusão, característica dos astrocitomas grau II, devido à ausência de neovascularização tumoral.

### **Monitorização da resposta terapêutica pela perfusão-RM**

Para permitir uma melhor interpretação da perfusão-RM após o tratamento é muito importante obter uma perfusão-RM pré-tratamento, considerando que a vascularização dos gliomas é muito heterogênea dentro de um mesmo paciente e entre pacientes de uma mesma graduação histológica<sup>102</sup>.

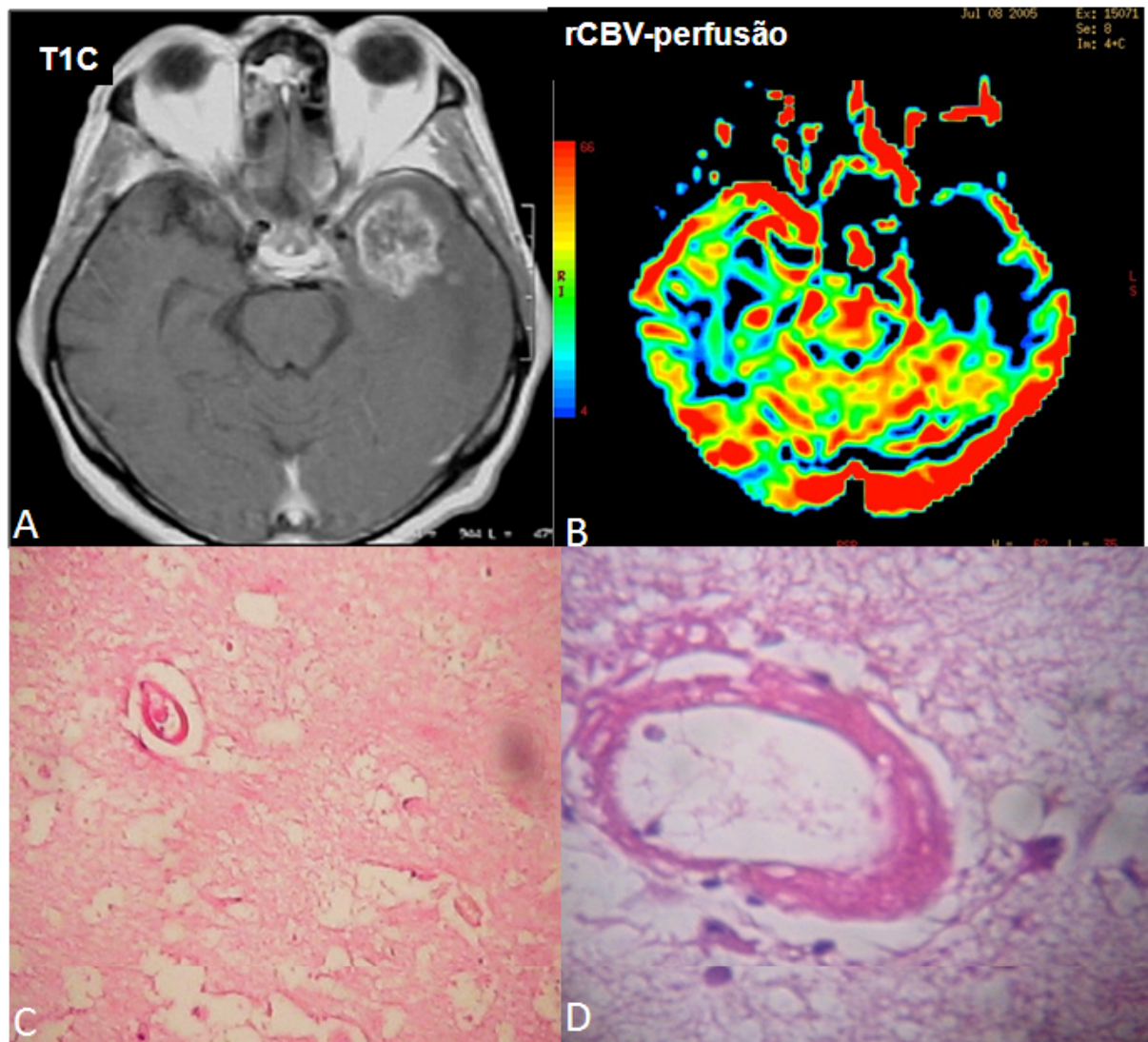
A experiência clínica tem mostrado que a detecção de recorrência tumoral, usando volume sanguíneo cerebral relativo, tem sido promissora<sup>103, 104</sup> (Figura 13).



**Figura 13** – A IRM e a perfusão-RM no glioblastoma multiforme residual e/ou recidivado na região parietal esquerda, após cirurgia e radioterapia.

(A) O axial T1 pós-contraste mostra lesão com impregnação na região parietal esquerda. (B) Aumento da perfusão no volume sanguíneo cerebral relativo na lesão.

Diversos estudos têm documentado que na radionecrose tardia existe uma combinação de baixo volume sanguíneo cerebral e elevada difusão-RM<sup>105, 106</sup>. (Figura 14)



**FIGURA 14** – A IRM e a perfusão-RM na radionecrose em paciente que se submeteu à radioterapia de lesão neoplásica no pescoço há um ano.

(A) Axial T1 pós-contraste mostra que existe lesão com impregnação anelar e centro necrótico localizado no lobo temporal esquerdo. (B) Essa lesão apresenta baixa perfusão no mapa colorido do volume sanguíneo cerebral relativo. (C,D) Histopatologia em hematoxilina-eosina da radionecrose.



Na era da terapia antiangiogênica, tem sido documentado que os agentes antiangiogênicos, específicos para o fator de crescimento endotelial vascular, podem normalizar a vasculatura tumoral ineficiente e alargar o diâmetro da rede vascular tumoral, melhorando a eficiência do fluxo sanguíneo cerebral, mas diminuindo o volume sanguíneo cerebral em ratos<sup>107, 108</sup>.

Os trabalhos têm mostrado controvérsias e conclusões diferentes na avaliação do efeito dos esteróides sobre a perfusão-RM, apesar do seu indiscutível efeito sobre a redução da permeabilidade neovascular tumoral<sup>109-111</sup> que será discutida abaixo.

## **PERMEABILIDADE CEREBRAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

As imagens baseadas em T1 pós-contraste da IRM são um indicador grosseiro da permeabilidade vascular cerebral.

A permeabilidade-RM é mais frequentemente realizada com a técnica *Dynamic Contrast enhanced imaging* (DCE). É usada para estimar a quebra da barreira hematoencefálica, por monitorar a saída do contraste do compartimento intravascular para o espaço extravascular do tecido cerebral, durante a primeira passagem do contraste no cérebro e as primeiras recirculações<sup>20</sup>.

Essa técnica é uma adaptação do T1 pós-contraste, através de um *gradient-echo* rápido, no qual imagens são adquiridas de forma contínua, iniciada

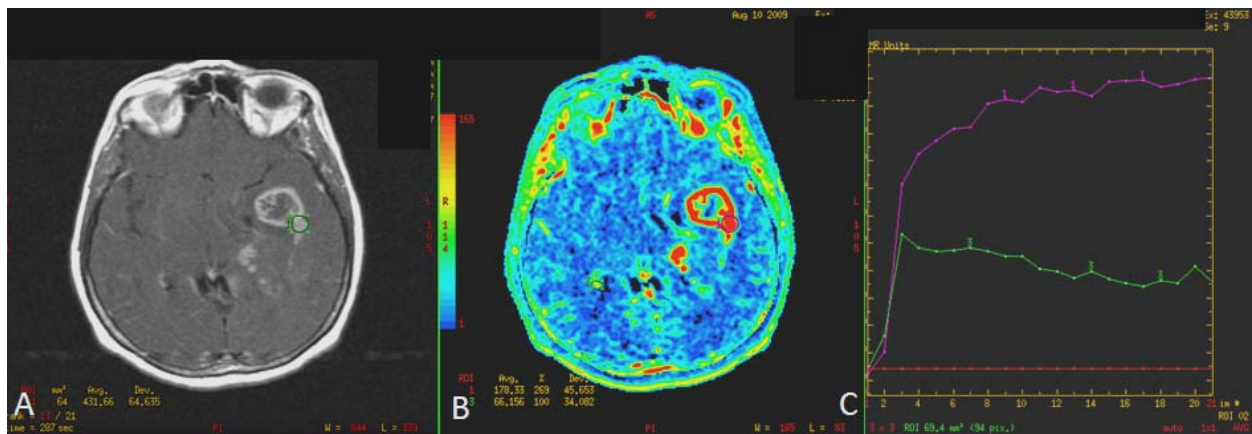
imediatamente antes, durante e após a injeção do contraste. A aquisição da permeabilidade-RM é finalizada aproximadamente 3 minutos após o término da injeção tendo duração total de aproximadamente 4 minutos. Pode-se, assim, medir a dinâmica da intensidade de sinal no T1 pós-contraste que está relacionada à permeabilidade vascular, através da passagem de contraste do compartimento intravascular para o extravascular no tecido cerebral<sup>20</sup> com quebra da barreira hematoencefálica.

Para avaliação da permeabilidade vascular realizam-se medidas de permeabilidade, sendo a constante de transferência de volume ( $K^{trans}$ ) a mais frequentemente utilizada, estando relacionada à inclinação da curva na fase tardia do T1 pós-contraste. Outros parâmetros podem ser avaliados na dependência do programa utilizado, como por exemplo, a constante da área de superfície de permeabilidade ( $K_{ps}$ ) e a constante de transferência ( $K_1$ )<sup>20</sup>.

Apesar da terapia antiangiogênica estar pressionando o desenvolvimento da permeabilidade-RM, vários motivos dificultam o seu uso clínico. Os principais motivos que dificultam o uso clínico da permeabilidade-RM são: o tempo de aquisição ser mais longo que o da perfusão-RM, o pós-processamento das imagens ser mais complicado e não haver liberação comercial do programa para a venda em todas as empresas de equipamento de RM<sup>20</sup>.

Como o programa para avaliar medidas de permeabilidade ainda está em pesquisa, na prática clínica, começou-se a fazer o estudo de permeabilidade-RM utilizando o dinâmico T1 *spin-echo* da sela túrcica (Figura 15). Para realizar a permeabilidade-RM, essa sequência é iniciada imediatamente antes, durante e após

a injeção do contraste, tendo tempo de duração de 4 minutos. Com o dinâmico da sela túrcica não conseguimos fazer a avaliação quantitativa das medidas da permeabilidade, mas pode-se obter mapas coloridos (Figura 15B) e, também, fazer avaliação qualitativa da forma da curva da intensidade da impregnação sobre o tempo (Figura 15C).



**Figura 15** – A IRM e a permeabilidade-RM no Glioblastoma multiforme.

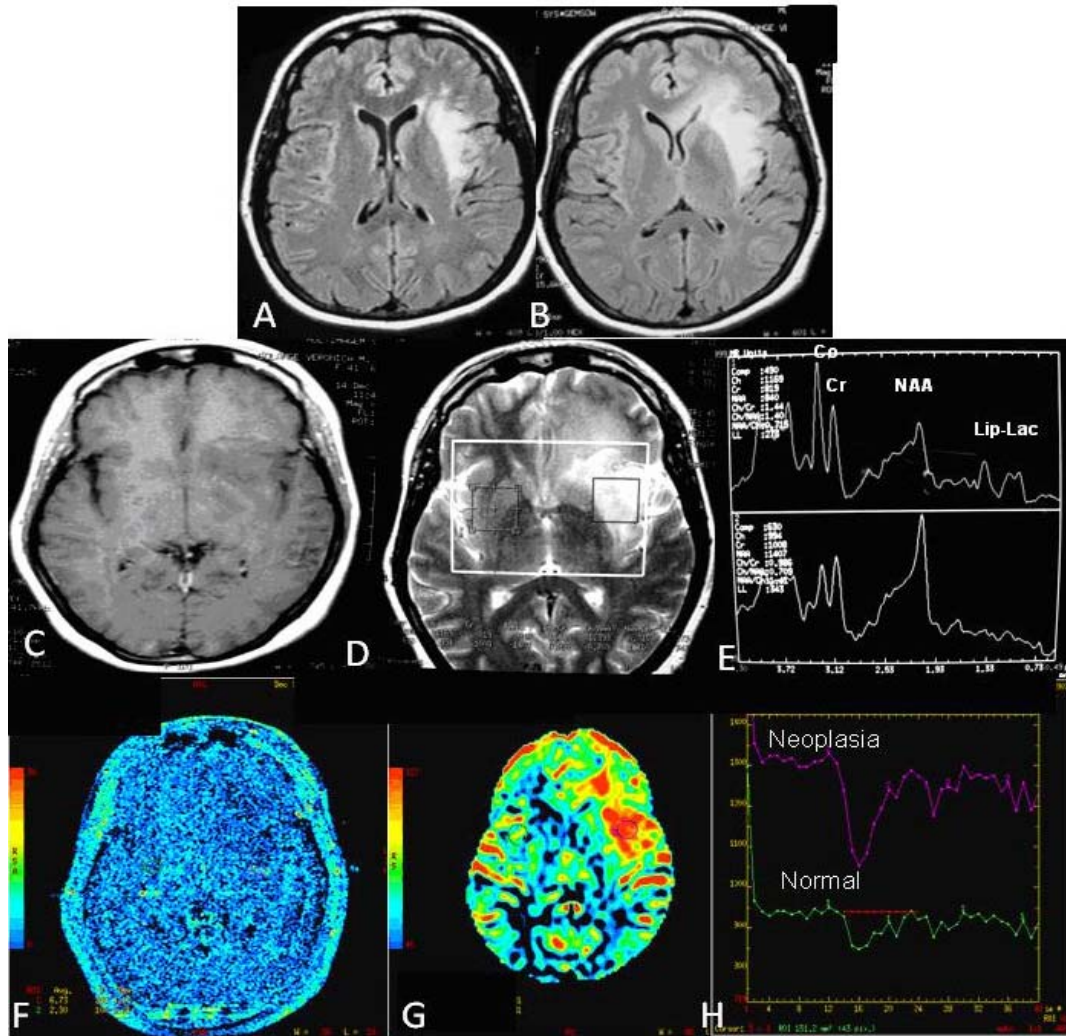
(A) IRM Axial T1 – Observa-se processo expansivo com impregnação anelar na insula esquerda e lobo temporal esquerdo. (B,C) Permeabilidade-RM – O mapa da permeabilidade mostra que a lesão tem alta permeabilidade (B) que também é registrado no gráfico da curva de intensidade pelo tempo da permeabilidade. (C) A curva roxa superior do gráfico (que foi aferida na cápsula da lesão) tem uma impregnação rapidamente ascendente, sugerindo uma lesão hipervascularizada. A curva continua ascendendo lentamente com o tempo, representando o aumento contínuo da impregnação determinado pelo aumento da permeabilidade vascular na lesão.

Com o desenvolvimento da tecnologia, espera-se que, no futuro, a permeabilidade-RM possa ser amplamente usada na prática clínica<sup>20</sup>.

## ***Aplicações da Permeabilidade-RM na avaliação dos astrocitomas***

### ***Estimativa pré-operatória da graduação neoplásica pela permeabilidade-RM***

Tem sido demonstrada a correlação entre o aumento da permeabilidade vascular e o aumento da graduação tumoral. Entretanto, as medidas de permeabilidade têm sido discretamente menos preditivas da graduação tumoral do que o volume sanguíneo cerebral da perfusão-RM<sup>112, 113</sup> (Figura 16).



**FIGURA 16** – Astrocitoma de baixo grau que evoluiu para alto grau sem impregnação e com baixa permeabilidade. A evolução da graduação tumoral apenas foi detectada pela perfusão e ERM.

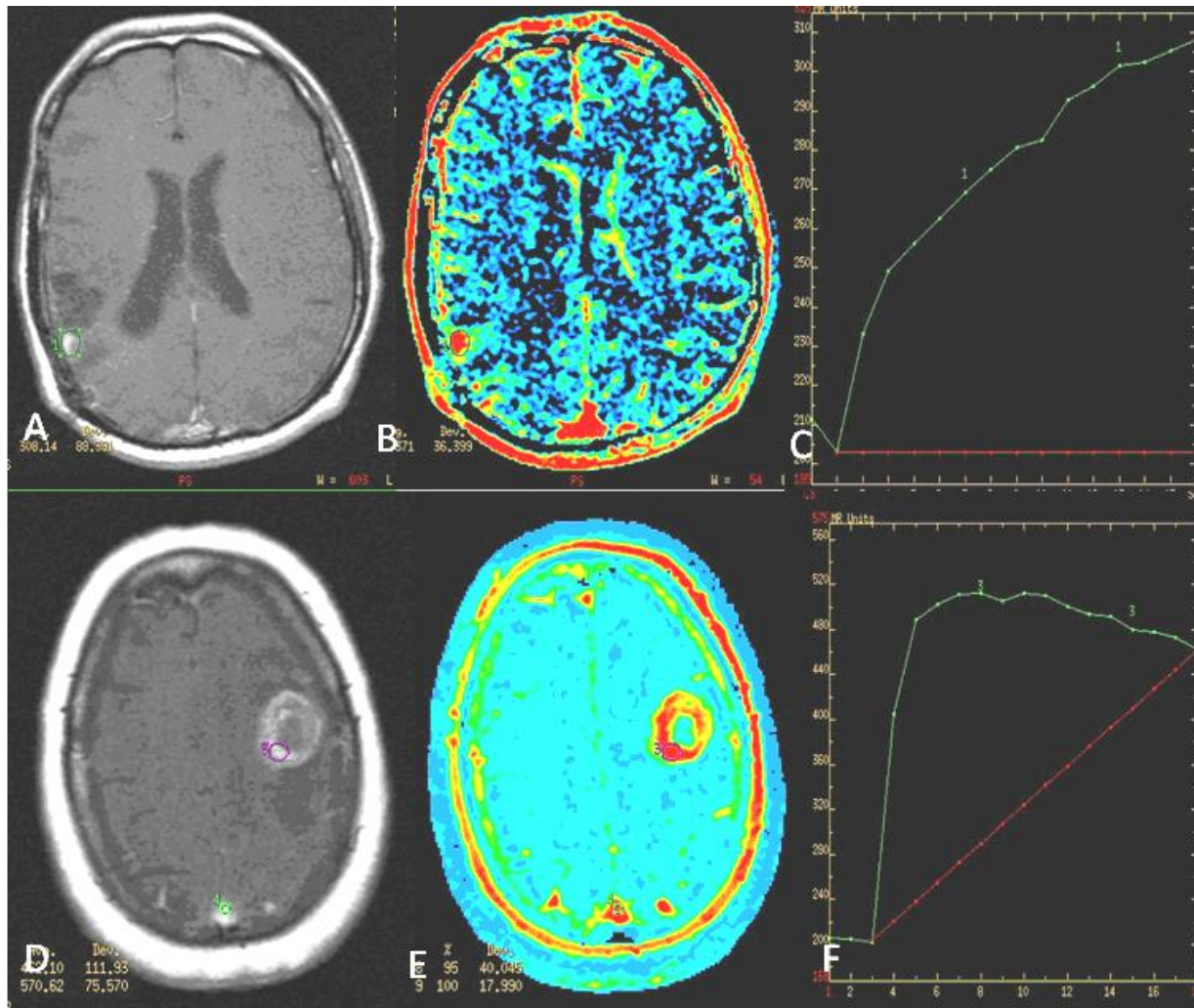
(A,B) Axial *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) – (A) Presença de lesão expansiva hiperintensa na ínsula esquerda. (B) Dois anos depois, essa lesão aumentou as dimensões na RM de controle, com invasão do joelho do corpo caloso. (C) Axial T1 da RM de controle – Observa-se que o processo expansivo infiltrativo na ínsula esquerda e lobo frontal esquerdo é hipointenso no T1 e continua não se impregnando pelo contraste. (D) Axial T2 da RM de controle – A lesão é hiperintensa no Axial T2 que foi usado como referência para localização da espectroscopia. (E) Espectroscopia da RM de controle – Observa-se aumento da razão Co/Cr e redução da razão NAA/Cr com aparecimento de pequenos picos Lip-Lac, sugerindo malignização. (F) Mapa da permeabilidade do exame de controle – A lesão tem baixa permeabilidade porque não tem quebra de barreira hemato-encefálica, fato que já era evidenciado no T1 pós-contraste. (G,H) Sequência perfusão da RM de controle – A perfusão mostra aumento do volume sanguíneo cerebral relativo (G) na neoplasia. A perfusão aumentada da neoplasia também é evidenciada no gráfico (H) observando-se que a curva superior roxa (da neoplasia) é maior do que a curva inferior verde (da substância branca) cerebral normal contra-lateral, usada como referência. Esse caso é um bom exemplo de que cada técnica avançada da RM avalia parâmetros diferentes da fisiopatologia se completando na avaliação da graduação tumoral e na previsão do prognóstico, com o objetivo de serem tomadas medidas terapêuticas adequadas para cada paciente.



Provavelmente, isso ocorre porque a permeabilidade vascular deve ser determinada por diversos outros fatores e não apenas pela neoangiogênese. Esses fatores que podem alterar a permeabilidade capilar vascular são: a resposta inflamatória local ao tumor, a isquemia tumoral, a resposta ao corticosteróide, o uso de agentes quimioterápicos imunossupressores, agentes antiangiogênicos, injúria de radiação e outros<sup>20</sup>. Os agentes antiangiogênicos diminuem a permeabilidade vascular nos GBMs<sup>114, 115</sup>.

### ***Monitorização da resposta terapêutica pela permeabilidade-RM***

Até o momento, a permeabilidade-RM ainda não foi aceita na prática clínica para diferenciação entre radionecrose e recorrência tumoral, apesar de existirem artigos e demonstrando clinicamente a sua eficácia<sup>116, 117</sup> (Figura 17).



**FIGURA 17** – A IRM e a permeabilidade-RM com a técnica T1 dinâmico.

(A-C) Alterações pós-cirúrgicas e pós-radioterápicas em paciente tratado de GBM. (A) Axial T1 – Observa-se pequena área de impregnação adjacente ao leito cirúrgico que permanece estável por dois anos. (B) Mapa colorido da permeabilidade – Existe aumento da permeabilidade nessa área de impregnação. (C) Curva da permeabilidade da intensidade da impregnação pelo tempo – A lesão apresenta um aumento da intensidade de sinal lento e progressivo no tempo, sugerindo lesão de natureza benigna. A perfusão desse caso mostrava baixa perfusão na região da impregnação (não mostrado). (D-E) Metástase de tumor de mama confirmado. (D) Axial T1 – Lesão expansiva com impregnação anelar no lobo frontal esquerdo. (E) Mapa colorido de permeabilidade - Aumento da permeabilidade na lesão anelar frontal esquerda. (F) Curva da permeabilidade da intensidade da impregnação pelo tempo - A lesão apresenta curva ascendente rápida na chegada do contraste na lesão sugerindo neovascularização. Posteriormente, a curva atinge um platô e começa a descender lentamente, possivelmente caracterizando nessa fase o comportamento da quebra de barreira hemato-encefálica no tecido tumoral (comportamento da permeabilidade e impregnação pelo contraste do tecido tumoral no tempo). Essa lesão também tinha um aumento da perfusão no mapa de volume sanguíneo relativo, não mostrado na figura.

A redução da permeabilidade vascular tem um efeito benéfico na redução do edema vasogênico. O edema vasogênico é uma causa de morbidade tanto pelo próprio edema, como, também, pelo uso crônico de corticosteróides. Como já foi dito anteriormente, os trabalhos têm mostrado o indiscutível efeito dos esteróides sobre a redução da permeabilidade neovascular tumoral<sup>109-111</sup>

A permeabilidade vascular pode ser usada na avaliação da terapia antiangiogênica, mais como um agente antiedema, do que como um agente antitumoral<sup>21</sup>. Para que os agentes quimioterápicos continuem a agir é necessário haver um balanço entre a restauração da barreira hematoenceálica, para diminuir o edema, mantendo certa permeabilidade para permitir a ação dos agentes quimioterápicos. Pesquisas feitas em ratos mostraram que a combinação de quimioterápico (temozolomide) e um antiangiogênico (vandetamide) provocou redução da apoptose celular devido à redução da permeabilidade vascular<sup>118</sup>. Entretanto, esse trabalho está contra a hipótese da normalização vascular que defende que o uso das drogas antiangiogênicas melhora a ação dos quimioterápicos por melhorar a eficiência do fluxo sanguíneo<sup>21</sup>.

## **DIFUSÃO DA ÁGUA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

As imagens pesadas em difusão (difusão-RM) refletem a medida da movimentação da água dentro dos tecidos. Inicialmente, teve sua maior aplicação na avaliação do infarto cerebral isquêmico agudo, sendo documentada restrição de

difusão cerebral da água (devido ao edema citotóxico) tão precocemente quanto em 30 minutos<sup>119</sup>. Posteriormente, essa técnica foi utilizada como um marcador precoce da resposta tumoral ao tratamento<sup>120</sup>.

A difusão é definida basicamente como o movimento aleatório pelo qual as moléculas de um soluto migram em direção a um gradiente mais baixo de concentração da solução. Devido à alta concentração da água dentro dos tecidos biológicos, a difusão-RM é uma técnica de RM que tem sido utilizada para medir a difusão dos prótons de H<sup>+</sup> presentes nas moléculas de água dos tecidos do corpo humano. O sinal adquirido para obtenção das imagens é predominante do espaço extracelular, porque a água tem maior liberdade de se difundir do que nos espaços intracelulares<sup>120</sup>.

Por causa de uma complexa interação de fatores *in vivo*, o real coeficiente de difusão da água não pode ser medido diretamente. Em vez disso, o coeficiente de difusão obtido na RM é chamado de coeficiente de difusão aparente (CDA), sendo calculado por meio da difusão-RM que é obtida em três planos ortogonais<sup>120, 121</sup>.

A sequência difusão-RM é muito rápida, geralmente realizada em menos de dois minutos, tornando-a resistente aos movimentos do paciente. Outra vantagem dessa técnica é que ela não necessita do uso do contraste<sup>121</sup>.

Como a difusão-RM reflete o movimento aleatório da água, pode ser usada para quantificar os valores de difusão da água no tecido cerebral, sendo determinada principalmente pela celularidade<sup>122, 123</sup>.

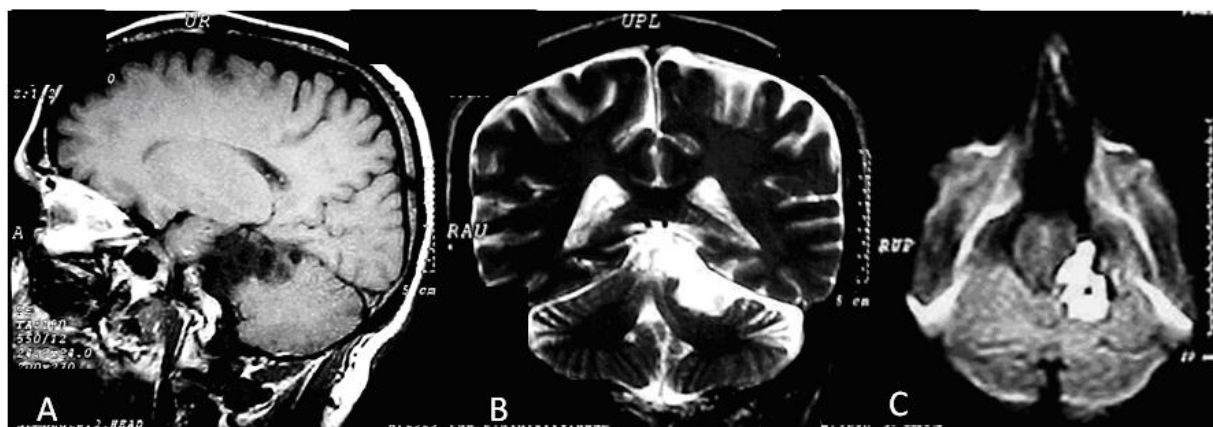
Por isso, mudanças no CDA são inversamente proporcionais às mudanças na celularidade (quanto maior a celularidade menor o CDA). A diminuição no CDA reflete a diminuição no movimento da água extracelular livre, seja pelo aumento de número ou tamanho das células, como pode ser visto com progressão do tumor, fibrose ou edema citotóxico<sup>124</sup>. Em contraste, o aumento no CDA reflete um aumento da mobilidade da água, seja pela perda da integridade da membrana celular ou pelo aumento da proporção do total água extra-celular, ou pela diminuição do tamanho, ou número de células, como visto na necrose e apoptose.

Portanto a difusão-RM também tem importante aplicação na avaliação dos astrocitomas encefálicos.

### ***Aplicações da difusão-RM na avaliação dos astrocitomas encefálicos***

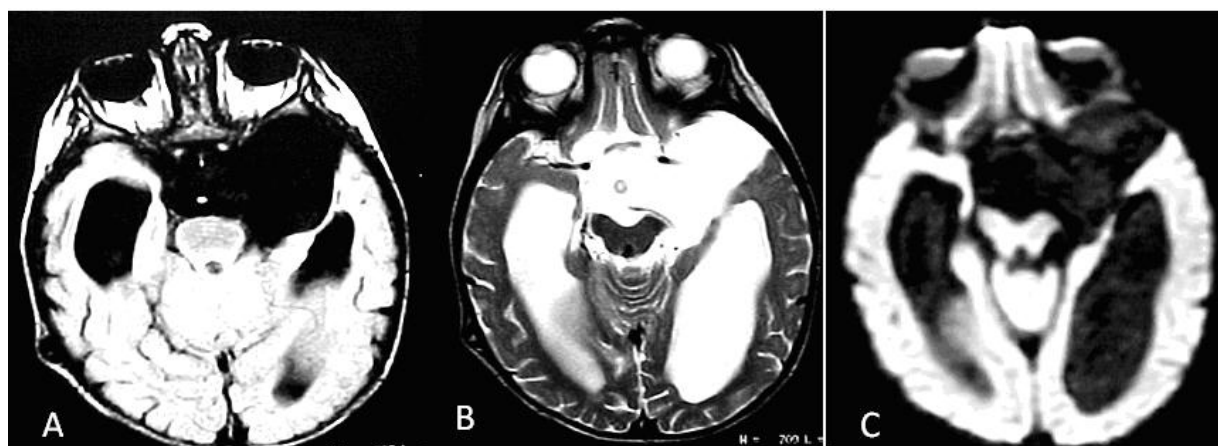
#### ***Diagnóstico diferencial pré-operatório das massas intracranianas pela difusão-RM***

A difusão-RM tem sensibilidade e especificidade acima de 90% em distinguir cisto epidermóide que restringe a difusão (Figura 18) de cisto aracnóide que tem difusão aumentada (Figura 19). Ajuda também a distinguir abscesso que restringe a difusão (Figura 20) da necrose tumoral que tem difusão aumentada (Figura 21). A viscosidade da queratina e do colesterol no epidermóide, assim como a viscosidade do pus do abscesso produz restrição da difusão que distingue essas lesões da difusão aumentada do cisto aracnóide e do tumor necrótico<sup>125, 126</sup>.



**FIGURA 18** – A IRM e a difusão-RM no cisto epidermóide.

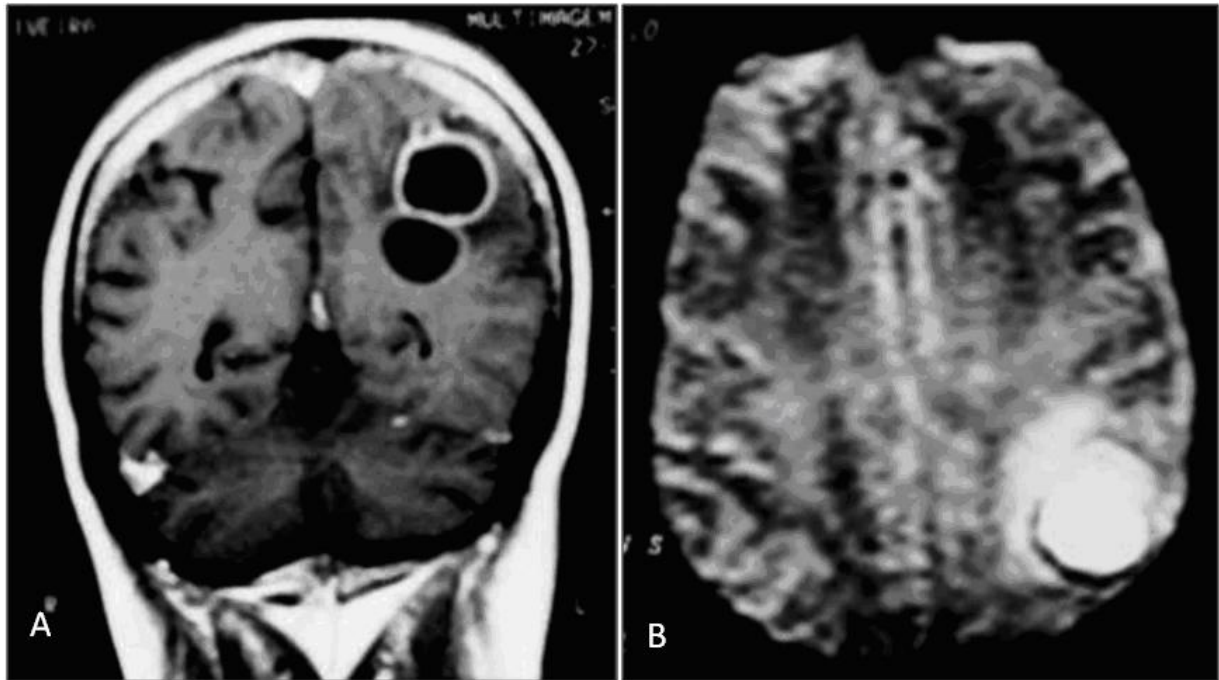
(A) Sagital T1 – Observa-se lesão expansiva, extra-axial e hipointensa localizada na parte superior da cisterna ponto-cerebelar esquerda, tendo contornos lobulados. (B) Coronal T2 – Observa-se que a lesão é acentuadamente hiperintensa e promove compressão sobre o cerebelo. (C) A difusão-RM mostra que essa lesão restringe a difusão da água, sendo acentuadamente hiperintensa nessa sequência.



**FIGURA 19** – A IRM e a difusão-RM no cisto aracnóide.

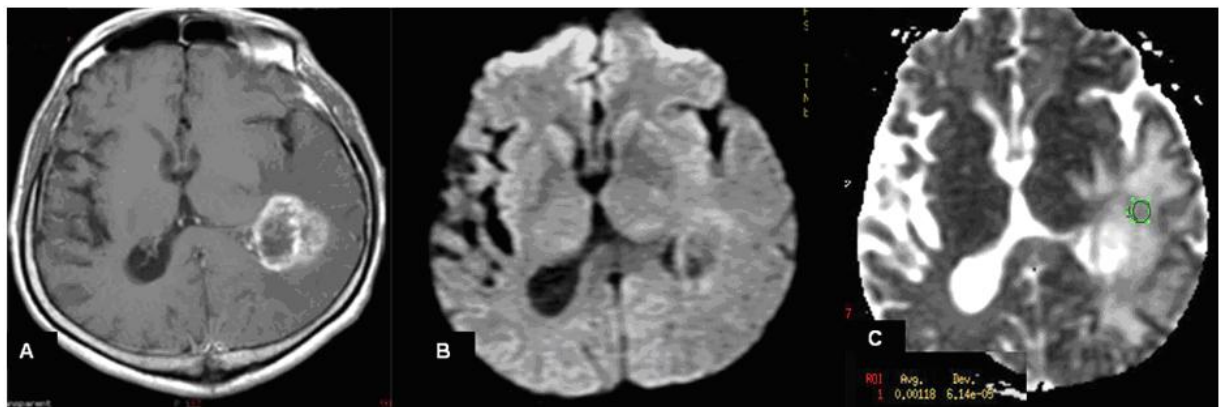
(A) Axial T1 – Observa-se lesão expansiva, extra-axial e hipointensa, localizada na fossa média esquerda, cujo efeito expansivo determina compressão sobre o lobo temporal esquerdo. (B) Axial T2 – Essa lesão é acentuadamente hiperintensa semelhante ao líquido. (C) A difusão-RM mostra que conteúdo do cisto facilita a difusão da água, sendo acentuadamente hipointenso. O cisto aracnóide acompanha a intensidade do líquido em todas as sequências de imagem.





**FIGURA 20** – A IRM e a difusão-RM no abscesso.

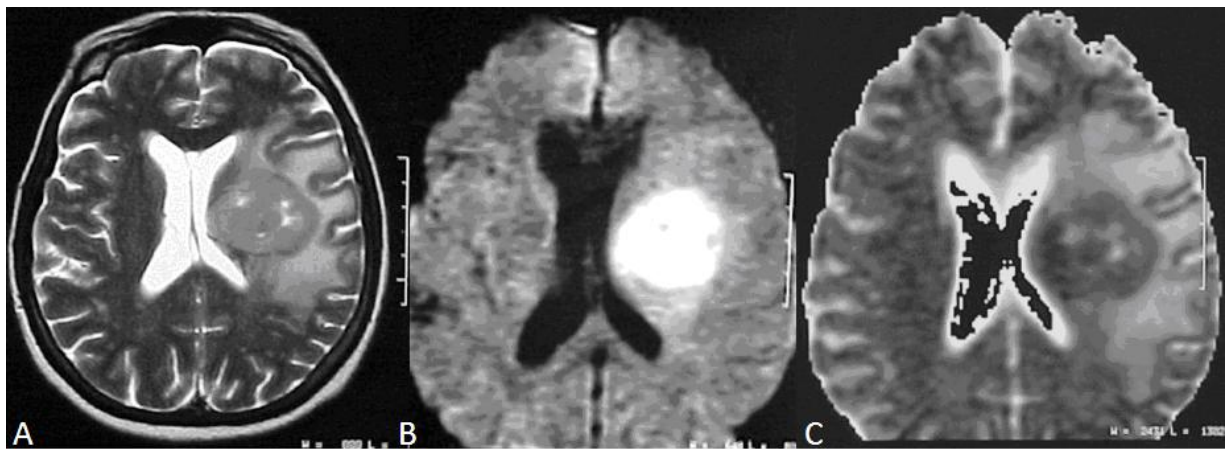
(A) Axial T1 – Observa-se duas imagens intra-axiais com impregnação anelar e centro necrótico, localizadas na região parietal esquerda. (B) A difusão-RM mostra restrição da difusão no centro necrótico que é característico do conteúdo do purulento espessado.



**FIGURA 21** – A IRM e a difusão-RM no glioblastoma multiforme.

(A) O axial T1 pós-contraste mostra processo expansivo com impregnação anelar grosseira e com centro necrótico, localizado adjacente ao trígono ventricular esquerdo. (B) Na difusão-RM, o centro necrótico da neoplasia é hipointenso. (C) O mapa de CDA mostra que o centro necrótico é hiperintenso, estando relacionado a aumento da difusão da água.

Na dependência da aparência na IRM convencional, uma imagem sugestiva de neoplasia intra-axial com restrição a difusão (hiperintenso na difusão e hipointenso no mapa de CDA), deve originar a suspeita de linfoma porque a elevada celularidade desse tumor geralmente produz um CDA que é significativamente mais baixo do que os gliomas<sup>127, 128</sup> (Figura 22).



**FIGURA 22** – A IRM e a difusão-RM no linfoma.

(A) Axial T2 – Observa-se formação expansiva sólida intra-axial, localizada adjacente ao ventrículo lateral esquerdo. É predominantemente hipointensa em T2, circundada por acentuado edema vasogênico perilesional. (B) Na difusão-RM, nota-se que a lesão é hiperintensa e (C) hipointensa no mapa de CDA caracterizando restrição da difusão da água, o que sugere neoplasia de alta celularidade.

Embora a maioria dos gliomas tenha elevado CDA (secundário a sua relativa mais baixa celularidade), alguns trabalhos têm demonstrado um menor CDA em glioblastomas multiforme (GBM). Portanto, a sobreposição dos valores de CDA entre os tipos tumorais discutidos (linfoma, gliomas e metástase) reforça a necessidade de integrar a difusão-RM com outros métodos de imagem convencionais e avançados para melhorar a interpretação na avaliação dos tumores cerebrais<sup>127, 129-</sup>



***Estimativa pré-operatória da graduação neoplásica pela difusão-RM***

Na avaliação dos gliomas existem trabalhos que constataram que os valores de CDA mínimo abaixo do ponto de corte entre 1,7 e 2,5 podem ser usados para distinguir gliomas de alto grau de gliomas de baixo grau<sup>132, 133</sup>.

Um trabalho recente<sup>134</sup> que avaliou a difusão-RM na graduação dos astrocitomas encontrou que o CDA mínimo ajudou a distinguir astrocitoma grau 1 de astrocitomas de alto grau (graus 3 e 4), com um ponto de corte de  $1,47 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg, e astrocitoma grau 4 dos astrocitomas de menor grau, com um ponto de corte de  $1,01 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/seg ( $P < 0,001$  para ambos).

O CDA mínimo e a celularidade tumoral são variáveis entre tumores de um dado grau, especialmente nos gliomas de alto grau<sup>135</sup>. Essa heterogeneidade da celularidade dentro dos tumores de um mesmo grau limita a utilidade da difusão como um substituto da histopatologia, mas levanta a possibilidade de que o CDA mínimo possa ajudar a substratificar tumores dentro da graduação, sendo sugerido a possibilidade dessa técnica estimar a celularidade e predizer a resposta de um determinado tumor à radioterapia<sup>136</sup>.

Como alguns trabalhos mostram que existe sobreposição entre os graus tumorais, é importante que a informação do CDA mínimo seja combinada com outros dados de IRM convencional e avançada para realmente distinguir os gliomas de alto e baixo graus histológicos<sup>26, 132, 137</sup>.

***Monitorização da resposta terapêutica pela difusão-RM***

Tem sido hipotetizado que mudanças na difusão-RM podem informar mais precocemente o que está acontecendo a nível molecular e celular e prever a evolução final de determinadas condições patológicas, uma vez que alterações moleculares e celulares precedem as alterações morfológicas em resposta à injúria oxidativa ou citotóxica<sup>120</sup>. Devido ao seu papel na avaliação das alterações isquêmicas agudas, foram também realizados estudos dessa técnica de imagem como um biomarcador do prognóstico da resposta ao tratamento dos tumores cerebrais<sup>123, 138-142</sup>.

Na avaliação clínica dos tumores cerebrais, observou-se aumento dos valores do CDA semanas antes da resposta tumoral. Quando o tumor começa a reduzir suas dimensões, observa-se que o CDA começa a reduzir para valores iniciais ao tratamento<sup>138</sup>.

Outro estudo, após administração direta do quimioterápico no tumor, mostrou mudança do CDA em 24 horas, precedendo qualquer redução tumoral<sup>139</sup>.

Tumores metastáticos, submetidos a tratamento radioterápico que reduziram de dimensões, mostraram precocemente, no terceiro dia de tratamento, aumento do CDA<sup>123</sup>. Já os tumores estáveis e progressivos apresentaram CDA estável ou reduzido<sup>123</sup>.

A análise histológica revelou uma correlação inversa entre a densidade de células e o CDA durante o tratamento. O aumento dos valores do CDA correlaciona-se com necrose celular e a redução dos valores do CDA, para valores semelhantes ao CDA inicial, reflete a recorrência tumoral<sup>138, 142</sup>.

A relativa insensibilidade do CDA ao uso de corticóide nos gliomas sugere que a difusão-RM permanecerá como uma importante técnica na avaliação longitudinal do seguimento da resposta terapêutica dos tumores cerebrais. Isso porque, segundo alguns artigos, o uso de esteróide promove um efeito pronunciado na impregnação, permeabilidade e perfusão dos tumores cerebrais não alterando a avaliação da difusão-RM<sup>109</sup>.

Portanto, a difusão-RM pode ser muito útil no seguimento da resposta ao tratamento tumoral porque radiação e quimioterapia reduzem a celularidade tumoral e, por esse motivo, aumentam o CDA tumoral<sup>138, 142, 143</sup>, em uma fase inicial do tratamento, antes que o tumor comece a reduzir as dimensões. Segundo esses trabalhos, a difusão-RM poderá informar, no início do tratamento, se o tumor irá ou não reduzir, permitindo ao médico tomar uma decisão rápida de continuar, ou não, com o tratamento instituído.

## CONCLUSÃO

Embora a IRM permita diferenciar tumor de tecido cerebral normal, as técnicas avançadas de RM (ERM, perfusão-RM, permeabilidade-RM e difusão-RM) associadas à IRM, pode fazê-lo mais facilmente, tendo importantes implicações no diagnóstico diferencial, na classificação e graduação do tumor encefálico, em direcionar biópsia e no planejamento da ressecção cirúrgica e da radioterapia. Pode ainda avaliar mais precocemente a resposta à terapêutica instituída, seja cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Assim, as técnicas avançadas de RM complementam a IRM, permitindo enunciar hipóteses diagnósticas mais precisas, tomar condutas mais adequadas, avaliar a evolução do quadro clínico pós-tratamento e reduzir o número de exames invasivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Okamoto K, Furusawa T, Ishikawa K, et al. Mimics of brain tumor on neuroimaging: part II. *Radiat Med* 2004;22:135-42.
2. Okamoto K, Furusawa T, Ishikawa K, et al. Mimics of brain tumor on neuroimaging: part I. *Radiat Med* 2004;22:63-76.
3. Antonio MP Omuro, Cláudia CL et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumors. *The Lancet Neurology* November, 2006;5:937 - 48.
4. Haldorsen IS, Espeland A, Larsen JL, Mella O. Diagnostic delay in primary central nervous system lymphoma. *Acta Oncol* 2005;44:728-34.
5. Vaquero J. MR, Manrique M. Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? *Surgical Neurology* 2000;53:432-38.
6. Majos C, Aguilera C, Alonso J, et al. Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:544-51.
7. Hourani R, Brant LJ, Rizk T et al. Can Proton MR Spectroscopic and Perfusion Imaging Differentiate Between Neoplastic and Nonneoplastic Brain Lesions in Adults? *AJNR American Journal of Neuroradiology* 2008;29:366-72.
8. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:225-33.
9. Lai PH, Ho JT, Chen WL, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1369-77.
10. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:475-87.
11. Tzika AA, Zarifi MK, Goumnerova L, et al. Neuroimaging in pediatric brain tumors: Gd-DTPA-enhanced, hemodynamic, and diffusion MR imaging compared with MR spectroscopic imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:322-33.
12. Osborn, Balser, Katzman, et al. Neoplasms and Tumor like Lesion - Part I. In: *Diagnostic Imaging Brain* 1. ed - Amirsys; 2004:6.
13. Davis FG, Kupelian V, Freels S, McCarthy B, Surawicz T. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by behavior and major histology groups. *Neuro Oncol* 2001;3:152-8.
14. Kaminogo M, Ishimaru H, Morikawa M, et al. Diagnostic potential of short echo time MR spectroscopy of gliomas with single-voxel and point-resolved spatially localised proton spectroscopy of brain. *Neuroradiology* 2001;43:353-63.
15. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1989-98.
16. Stranjalis G, Protopapa D, Sakas DE, Chondros D. Stereotactic biopsy in the era of advanced neuroimaging. Does the minimal therapeutic gain justify its current wide use? *Minim Invasive Neurosurg* 2003;46:90-3.

17. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 1990;174:411-5.
18. Earnest Ft, Kelly PJ, Scheithauer BW, et al. Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 1988;166:823-7.
19. Jenkinson MD, Du Plessis DG, Walker C, Smith TS. Advanced MRI in the management of adult gliomas. *Br J Neurosurg* 2007;21:550-61.
20. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin* 2007;25:947-73, viii.
21. Gerstner ER, Sorensen AG, Jain RK, Batchelor TT. Advances in neuroimaging techniques for the evaluation of tumor growth, vascular permeability, and angiogenesis in gliomas. *Curr Opin Neurol* 2008;21:728-35.
22. Aragao Mde F, Otaduy MC, Melo RV, et al. [Multivoxel spectroscopy with short echo time: choline/N-acetyl-aspartate ratio and the grading of cerebral astrocytomas]. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:286-94.
23. Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. Astrocytic Tumors. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France: 4th - Internacional Agency for Research on Cancer (IARC); 2007:8 - 9.
24. Temburni MK, Jacob MH. New functions for glia in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3631-2.
25. Atlas S, W. Adult Brain Tumors. In: Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. Wolters Kuwer/Lippincott Williams&Wilkins ed: 4th; 2009:478
26. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002;44:656-66.
27. Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. WHO grading of tumours of the central nervous system. In: Scheithauer P. Kleihues DNL, O. D. Wiestler, P. C Burger, B. W. , ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France: 4th - Internacional Agency for Research on Cancer (IARC); 2007:10
28. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:117-23.
29. KLEIHUES P, DAVIS RL, COONS SW, et al. Anaplastic astrocytoma. In: KLEIHUES PC, W. K., ed. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon - France: World Health Organization Classification Tumors (WHO). IARC; 2000:27-8.
30. Scheithauer BW HC, Tihan T, et al. Pilocytic Astrocytoma. In: Louis DN OH, Wiestler OD, Cavenee WK, ed. WHO Classification of Tumours of Central Nervous System. Lyon, France: Internacional Agency for Research on Cancer (IARC); 2007:14-21.
31. Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. Familial Tumor Syndromes Involving the Nervous System Tuberous Sclerosis Complex and Subependymal Giant Cell Astrocytoma. In: M.B.S. Lopes ODW, A.O. Stemmer-Rachamimov. M.C.Sharma, ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France.: 4th. ed. Internacional Agency for Research on Cancer (IARC); 2007:218.

32. Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. Astrocytic Tumor: Pilocytic astrocytoma. In: Scheithauer B.W. CH, T. Tihan, S.R. Vanden Berg, P.C. Burger., ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France: 4th - International Agency for Research on Cancer (IARC) 2007:17.
33. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996;16:1413-38; quiz 62-3.
34. Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W.K. Astrocytic Tumors Glioblastoma. In: P. Kleihues PCB, K. D. Aldape, D.J. Brat, W. Biernat, D. D. Bigner, ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France: 4th - International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007:33.
35. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* 2005;60:493-502.
36. Batra A, Tripathi RP, Singh AK. Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 2004;48:324-32.
37. Howe FA, Opstad KS. <sup>1</sup>H MR spectroscopy of brain tumours and masses. *NMR Biomed* 2003;16:123-31.
38. LAUTERBUR PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973 242:190-1.
39. MANSFIELD P. Multiplanar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C* 1977;10:55-8.
40. Riemann B, Papke K, Hoess N, et al. Noninvasive grading of untreated gliomas: a comparative study of MR imaging and 3-(iodine 123)-L-alpha-methyltyrosine SPECT. *Radiology* 2002;225:567-74.
41. Asari S, Ohmoto T. Growth and rupture of unruptured cerebral aneurysms based on the intraoperative appearance. *Acta Med Okayama* 1994;48:257-62.
42. Fulham MJ, Melisi JW, Nishimiya J, Dwyer AJ, Di Chiro G. Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: an enigma. *Radiology* 1993;189:221-5.
43. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24:1693-708.
44. Lee YY, Van Tassel P, Bruner JM, Moser RP, Share JC. Juvenile pilocytic astrocytomas: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:1263-70.
45. Grand SD, Kremer S, Tropres IM, et al. Perfusion-sensitive MRI of pilocytic astrocytomas: initial results. *Neuroradiology* 2007;49:545-50.
46. Jackson A, Kassner A, Annesley-Williams D, Reid H, Zhu XP, Li KL. Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas: comparison with relative blood volume and tumor grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:7-14.
47. Takeuchi H, Kubota T, Sato K, Arishima H. Ultrastructure of capillary endothelium in pilocytic astrocytomas. *Brain Tumor Pathol* 2004;21:23-6.

48. Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. Astrocytic Tumours: Pleomorphic xantoastrocytoma In: C. Giannini WP, D.N. Louis, P. Liberski, ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France.: 4th. ed. Internacional Agency for Research on Cancer (IARC); 2007:22.
49. Atlas S, W. Pediatric Brain Tumors. In: Robert A. Zimmerman. Larissa T. Bilaniuk, ed. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine: 4th - Wolters Kuwer/Lippincott Williams&Wilkins; 2009:617.
50. Pirzkall A, Li X, Oh J, et al. 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:126-37.
51. Henry RG, Vigneron DB, Fischbein NJ, et al. Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:357-66.
52. Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, Leeds NE, Schomer DF. The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *Surg Neurol* 1998;49:436-40.
53. Smith JK, Castillo M, Kwock L. MR spectroscopy of brain tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003;11:415-29, v-vi.
54. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003;49:223-32.
55. Sijens PE, Oudkerk M. <sup>1</sup>H chemical shift imaging characterization of human brain tumor and edema. *Eur Radiol* 2002;12:2056-61.
56. Soher BJ, Vermathen P, Schuff N, et al. Short TE in vivo (<sup>1</sup>H) MR spectroscopic imaging at 1.5 T: acquisition and automated spectral analysis. *Magn Reson Imaging* 2000;18:1159-65.
57. DANIELSEN ER, ROSS B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of surgical diseases. In: Dekker M, ed. USA; 1999:327.
58. Majos C, Julia-Sape M, Alonso J, et al. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1696-704.
59. Murphy M, Loosemore A, Clifton AG, et al. The contribution of proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) to clinical brain tumour diagnosis. *Br J Neurosurg* 2002;16:329-34.
60. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001;11:1784-91.
61. Esteve F, Grand S, Rubin C, et al. MR spectroscopy of bilateral thalamic gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:876-81.
62. Lee J, Yamaguchi T, Abe A, et al. Clinical evaluation of choline measurement by proton MR spectroscopy in patients with malignant tumors. *Radiat Med* 2004;22:148-54.
63. Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, Matsumoto K, Furuta T, Ohmoto T. Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. *Neuroradiology* 2000;42:333-8.
64. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg* 1997;87:516-24.



65. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:659-65.
66. Yamasaki F, Takaba J, Ohtaki M, et al. Detection and differentiation of lactate and lipids by single-voxel proton MR spectroscopy. *Neurosurg Rev* 2005;28:267-77.
67. Li X, Vigneron DB, Cha S, et al. Relationship of MR-derived lactate, mobile lipids, and relative blood volume for gliomas in vivo. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:760-9.
68. Norfray JF, Tomita T, Byrd SE, Ross BD, Berger PA, Miller RS. Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:119-25.
69. Londono A, Castillo M, Armao D, Kwok L, Suzuki K. Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:942-5.
70. Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM, Sklar EM, Murdoch JB, Petito CK. Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:946-51.
71. Castillo M, Smith JK, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1645-9.
72. Tong Z, Yamaki T, Harada K, Houkin K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging* 2004;22:1017-24.
73. Kinoshita Y, Kajiwara H, Yokota A, Koga Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *Neurosurgery* 1994;35:606-13; discussion 13-4.
74. Cheng LL, Chang IW, Louis DN, Gonzalez RG. Correlation of high-resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy with histopathology of intact human brain tumor specimens. *Cancer Res* 1998;58:1825-32.
75. Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E, Dunn RS, Holland SK, Ball WS, Jr. Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:535-40.
76. Nelson SJ, Graves E, Pirzkall A, et al. In vivo molecular imaging for planning radiation therapy of gliomas: an application of <sup>1</sup>H MRSI. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:464-76.
77. Payne GS, Leach MO. Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 2006;79 Spec No 1:S16-26.
78. Nelson SJ. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2:497-507.
79. Kamada K, Houkin K, Abe H, Sawamura Y, Kashiwaba T. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997;37:250-6.
80. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002;44:371-81.

81. Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, Zhang WT, Jain RK. Response criteria for glioma. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:634-44.
82. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:610-22.
83. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;228:523-32.
84. Nakagawa T, Tanaka R, Takeuchi S, Takeda N. Haemodynamic evaluation of cerebral gliomas using XeCT. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:223-33; discussion 33-4.
85. Muizelaar JP, Fatouros PP, Schroder ML. A new method for quantitative regional cerebral blood volume measurements using computed tomography. *Stroke* 1997;28:1998-2005.
86. Cha S, Tihan T, Crawford F, et al. Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:266-73.
87. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 2002;223:11-29.
88. Law M, Oh S, Babb JS, et al. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging--prediction of patient clinical response. *Radiology* 2006;238:658-67.
89. Yang S, Law M, Zagzag D, et al. Dynamic contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1554-9.
90. Rollin N, Guyotat J, Streichenberger N, Honnorat J, Tran Minh VA, Cotton F. Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors. *Neuroradiology* 2006;48:150-9.
91. Hartmann M, Heiland S, Harting I, et al. Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 2003;338:119-22.
92. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006;58:394-403.
93. Erdogan C, Hakyemez B, Yildirim N, Parlak M. Brain abscess and cystic brain tumor: discrimination with dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:663-7.
94. Jenkinson MD, Smith TS, Joyce K, et al. MRS of oligodendroglial tumors: correlation with histopathology and genetic subtypes. *Neurology* 2005;64:2085-9.
95. Xu M, See SJ, Ng WH, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *Neurosurgery* 2005;56:919-26; discussion -26.
96. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791-8.

97. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1479-86.
98. Maia AC, Jr., Malheiros SM, da Rocha AJ, et al. MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:777-83.
99. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:783-9.
100. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994;191:41-51.
101. Chaskis C, Stadnik T, Michotte A, Van Rompaey K, D'Haens J. Prognostic value of perfusion-weighted imaging in brain glioma: a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:277-85; discussion 85.
102. Lupo JM, Cha S, Chang SM, Nelson SJ. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1446-54.
103. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:901-9.
104. Siegal T, Rubinstein R, Tzuk-Shina T, Gomori JM. Utility of relative cerebral blood volume mapping derived from perfusion magnetic resonance imaging in the routine follow up of brain tumors. *J Neurosurg* 1997;86:22-7.
105. Tsui EY, Chan JH, Ramsey RG, et al. Late temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: evaluation with combined multi-section diffusion weighted and perfusion weighted MR imaging. *Eur J Radiol* 2001;39:133-8.
106. Tsui EY, Chan JH, Leung TW, et al. Radionecrosis of the temporal lobe: dynamic susceptibility contrast MRI. *Neuroradiology* 2000;42:149-52.
107. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005;307:58-62.
108. Quarles CC, Schmainda KM. Assessment of the morphological and functional effects of the anti-angiogenic agent SU11657 on 9L gliosarcoma vasculature using dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* 2007;57:680-7.
109. Bastin ME, Carpenter TK, Armitage PA et al. Effects of dexamethasone on cerebral perfusion and water diffusion in patients with high-grade glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:402-8.
110. Wilkinson ID, Jellineck DA, Levy D, et al. Dexamethasone and enhancing solitary cerebral mass lesions: alterations in perfusion and blood-tumor barrier kinetics shown by magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2006;58:640-6; discussion -6.
111. Roberts HC, Roberts TP, Ley S, Dillon WP, Brasch RC. Quantitative estimation of microvascular permeability in human brain tumors: correlation of dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging with histopathologic grading. *Acad Radiol* 2002;9 Suppl 1:S151-5.

112. Law M, Yang S, Babb JS, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:746-55.
113. Law M, Young R, Babb J, et al. Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1975-82.
114. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007;11:83-95.
115. Dreves J, Muller-Driver R, Wittig C, et al. PTK787/ZK 222584, a specific vascular endothelial growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, affects the anatomy of the tumor vascular bed and the functional vascular properties as detected by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Cancer Res* 2002;62:4015-22.
116. Hazle JD, Jackson EF, Schomer DF, Leeds NE. Dynamic imaging of intracranial lesions using fast spin-echo imaging: differentiation of brain tumors and treatment effects. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:1084-93.
117. Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, Petrella JR, Sorensen AG. Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:711-6.
118. Claes A, Wesseling P, Jeuken J, Maass C, Heerschap A, Leenders WP. Antiangiogenic compounds interfere with chemotherapy of brain tumors due to vessel normalization. *Mol Cancer Ther* 2008;7:71-8.
119. Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:1271-83.
120. Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol* 2007;25:4104-9.
121. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331-45.
122. Provenzale J MS, Barboriak DP. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology* 2006;[3]-[49]:[3]239 - [49]632.
123. Mardor Y, Pfeffer R, Spiegelmann R, et al. Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2003;21:1094-100.
124. Armitage PA SC, Bastin ME. Quantitative assessment of intracranial tumor response to dexamethasone using diffusion, perfusion and permeability magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2007;25:303-10.
125. Reddy JS, Mishra AM, Behari S, et al. The role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. *Surg Neurol* 2006;66:246-50; discussion 50-1.
126. Mishra AM GR, Jaggi RS, et al. Role of diffusion-weighted imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of ring-enhancing intracranial cystic mass lesions. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(4):540-7.

127. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2002;224:177-83.
128. Calli C KO, Yunten N, et al. . Perfusion and diffusionMRimaging in enhancing malignantcerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006;58(3):394-403.
129. Okamoto K IJ, Ishikawa K, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. *Eur Radiol* 2000;10:1342-50.
130. Toh CH, Chen YL, Hsieh TC, Jung SM, Wong HF, Ng SH. Glioblastoma multiforme with diffusion-weighted magnetic resonance imaging characteristics mimicking primary brain lymphoma. Case report. *J Neurosurg* 2006;105:132-5.
131. Krabbe K GP, Wagn P, et al. MRdiffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology* 1997;39(7):483-9.
132. Sugahara T KY, Kochi M, et al. . Usefulness of diffusion-weighted MRI with echoplanar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53-60.
133. Catalaa I, Henry R, Dillon WP et al. Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR Biomed* 2006;19(4):463-75.
134. Murakami R, Hirai T, Sugahara T, et al. Grading astrocytic tumors by using apparent diffusion coefficient parameters: superiority of a one- versus two-parameter pilot method. *Radiology* 2009;251:838-45.
135. Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:60-4.
136. Mardor Y, Roth Y, Ochershvilli A, et al. Pretreatment prediction of brain tumors' response to radiation therapy using high b-value diffusion-weighted MRI. *Neoplasia* 2004;6:136-42.
137. Bulakbasi N KM, Ors F, et al. Combination of single-voxel protonMRspectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:225-33.
138. Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JM et al. Diffusion magnetic resonance imaging: An early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:2029-36.
139. Mardor Y, Roth Y, Lidar Z, et al. Monitoring response to convection-enhanced taxol delivery in brain tumor patients using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Cancer Res* 2001;61:4971-3.
140. Ross BD, Chenevert TL, Kim B et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy: Application to experimental neuro-oncology. *Q Magn Reson Biol Med* 1994;1:89-106.
141. Zhao M PJ, Bonnett J, et al. Early detection of treatment response by diffusionweighted 1H-NMR spectroscopy in a murine tumour in vivo. . *Br J Cancer* 1996;73:61-4.
142. Chenevert TL, McKeever PE, Ross BD et al. Monitoring early response of experimental brain tumors to therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 1997;3:1457-66.
143. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF et al. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:201-9.

**ARTIGO 2    COMPARISON OF PERFUSION, DIFFUSION  
AND MR SPECTROSCOPY BETWEEN LOW  
GRADE ENHANCING PILOCYTIC  
ASTROCYTOMAS AND HIGH GRADE  
ASTROCYTOMAS**

## Comparison of Perfusion, Diffusion and MR Spectroscopy between Low Grade Enhancing Pilocytic Astrocytomas and High Grade Astrocytomas

Maria de Fátima Vasco Aragão

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND PURPOSE:** The differentiation between pilocytic astrocytomas (PAs) and high grade astrocytomas (HGAs) is sometimes difficult. There are limited comparisons in the literature of the advanced magnetic resonance imaging (MRI) findings of PAs versus HGAs, mainly perfusion (PWI). The purpose of this study is to assess the MRI, PWI, diffusion-weighted imaging (DWI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) characteristics of PAs compared to HGAs.

**MATERIALS AND METHODS:** Sixteen patients with PA and 22 patients with HGA (8 to 66 years of age,  $36 \pm 17$ ) were evaluated using a 1.5T MR unit. MRI, PWI, DWI and MRS (multivoxel spectroscopy with short echo time) were used in attempt to determine markers of histological and metabolic features (vascularity, cellularity, necrosis and biochemistry) of possible differences between PAs and HGAs. The sensitivity, specificity and the area under a ROC curve of each of the MRI analyzed parameters at respective cut-off values were determined.

**RESULTS:** The relative cerebral blood volume (rCBV) values were significantly lower in the PA compared with the HGA ( $1.4 \pm 0.9$  vs.  $3.3 \pm 1.4$ ;  $P=0.0008$ ). The apparent diffusion coefficient (ADC) values were significantly higher in the PA compared with the HGA ( $1.5 \times 10^{-3} \pm 0.4$  vs.  $1.2 \times 10^{-3} \pm 0.3$ ;  $P=0.01$ ). The lipid-lactate<sup>tu</sup>/creatin<sup>tu</sup> (Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup>) ratios were significantly lower in the PA compared with the HGA ( $8.3 \pm 11.2$  vs.  $43.3 \pm 59.2$ ;  $P=0.03$ ). The threshold value  $\geq 1.33$  for rCBV provides sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 100%, 67%, 87%, and 100%, respectively for differentiating HGA from PA. It was also found the optimal threshold values  $\leq 1.60$  for ADC,  $\geq 7.06$  for Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> and  $\geq 2.11$  for Lip-Lac<sup>tu</sup>/Lip-Lac<sup>n</sup>.

**CONCLUSIONS:** Lower rCBV and higher ADC values favor a diagnosis of PA, while higher Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> ratios plus necrosis favor a diagnosis of HGA.

**Key Words:** pilocytic astrocytoma, high grade astrocytoma, MRI, DWI, PWI, MRS.

## Comparação da perfusão, difusão, e espectroscopia entre astrocitomas que se impregnam: pilocítico versus alto grau.

Maria de Fátima Vasco Aragão

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A diferença entre astrocitoma pilocítico (AP) e astrocitomas de alto grau (AAG) às vezes é difícil. Na literatura existem poucos artigos comparando o AP e o AAG utilizando as técnicas avançadas de imagem por ressonância magnética (IRM), principalmente a perfusão.

O objetivo deste estudo é avaliar as características dos APs em relação ao AAGs através do uso da IRM, da perfusão, da difusão e da espectroscopia por ressonância magnética (ERM).

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Dezesesseis pacientes com AP e 22 pacientes com AAG (8 a 66 anos de idade,  $36 \pm 17$ ) foram avaliados usando aparelho de 1.5T. Foram utilizados a IRM, Perfusão, Difusão e ERM (*multivoxel* com tempo de eco curto) para identificar possíveis diferenças entre os APs e AAGs, detectadas através de marcadores dessas técnicas avançadas de IRM, que corresponderem às características histológicas e metabólicas tumorais (vascularização, celularidade, necrose e bioquímica cerebral). De cada parâmetro de IRM analisado, foram determinados seus respectivos pontos de corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC.

**RESULTADOS:** O volume sanguíneo cerebral relativo foi significativamente menor no AP comparado com o AAG ( $1,4 \pm 0,9$  vs  $3,3 \pm 1,4$ ,  $P = 0,0008$ ). Os valores do coeficiente de difusão aparente (CDA) foram significativamente maiores no AP em comparação com o AAG ( $1,5 \times 10^{-3} \pm 0,4$  vs  $1,2 \times 10^{-3} \pm 0,3$ ,  $P = 0,01$ ). A razão lipíd-lactate<sup>tu</sup>/creatine<sup>tu</sup> (Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup>) foi significativamente menor no PA quando comparado com o AAG ( $8,3 \pm 11,2$  vs  $43,3 \pm 59,2$ ,  $P = 0,03$ ). Na avaliação do volume sanguíneo cerebral relativo, valores  $\geq 1,33$  são ótimos para diferenciar o AAG do AP, apresentando sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, e valor preditivo negativo de 100%, 67%, 87% e 100%, respectivamente. Foram, também, encontrados ótimos pontos de corte para diferenciar AAG de AP: valores  $\leq 1,60$  para o CDA; valores  $\geq 7,06$  para a razão Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> e valores  $\geq 2,11$  para a razão Lip-Lac<sup>tu</sup>/Lip-Lac<sup>n</sup>.

**CONCLUSÕES:** A Perfusão sanguínea cerebral baixa e o CDA elevado favorecem o diagnóstico da AP, enquanto razão Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> elevada e necrose favorecem o diagnóstico do AAG.

**Palavras-chave:** astrocitoma pilocítico, astrocitoma de alto grau, RM, difusão, perfusão, espectroscopia.



## INTRODUCTION

Pilocytic astrocytoma (PA) is the most common pediatric central nervous system (CNS) glioma and one of the most common pediatric cerebellar tumors. This tumor occurs most frequently in the first two decades of life<sup>1</sup>, comprising up to 25% of brain tumors in pediatric neurosurgical practices<sup>2</sup>, and only rarely occurring in adults<sup>2</sup>. The incidence is approximately 4.8 cases per million people per year<sup>3</sup>, with 2.3-6% of all brain tumors classified as PA<sup>3,4</sup>. PAs are usually clinically benign slow-growing lesions, potentially curable by surgery or associated with a longer survival<sup>1,5</sup>, which are classified as grade I by the World Health Organization (WHO)<sup>4</sup>. Very rarely, a PA may undergo spontaneous malignant transformation and become an anaplastic astrocytoma<sup>6</sup>.

A PA typically appears on magnetic resonance imaging (MRI) as a large cystic mass with a mural node<sup>1,5</sup>; however, this pattern can also occur in a hemangioblastoma of the posterior fossa<sup>7</sup>. MRI features of PA can also be seen in high-grade gliomas (HGG) and metastases<sup>7</sup>, particularly when a PA appears as a solidly enhancing mass. Moreover, despite their benign biologic behavior, PAs may be confused with malignant tumors and resemble high-grade astrocytomas (HGA) on both histopathology and during a neuroimaging evaluation, making the diagnosis difficult<sup>1,4</sup>. This can occur because PAs present a variety of histological patterns and may have markedly hyalinized and glomeruloid vessels, accompanied by extensive nuclear pleomorphism that sometimes render the classification challenging<sup>1,4</sup>.

Given that differentiation between PAs and HGAs is sometimes challenging, to both the neuroradiologist and the pathologist, new advanced MRI

techniques that add functional information to the anatomic MRI can be helpful in the characterization and grading of astrocytomas<sup>8</sup>. Although both - PA and HGA – belong to the same family of gliomas, a large number of evidences suggest that PAs present genetic and biological histological aspects (growth, cellularity, vascularity, cystic formation, necrosis, invasibility) very distinct from those found in HGA. Thus, the use of these new advanced MRI techniques may better evaluate and distinguish the anatomic and functional differences occurring between PAs and HGAs, such as: diffusion-weighted imaging (DWI) to evaluate the microstructure and cellularity of brain tissue by analyzing the motion of the water in the tissue<sup>9</sup>, perfusion-weighted imaging (PWI) to evaluate the microvasculature using relative cerebral blood volume (rCBV)<sup>9,10</sup>, and magnetic resonance spectroscopy (MRS) to provide metabolic and histological marker information about the brain or neoplastic tissue<sup>9-11</sup>.

There are only a few small series assessing the advanced MRI features of PAs, particularly when evaluating neovascularity on PWI<sup>7,12</sup>, and its differentiation from HGAs<sup>12</sup>.

In the present study our hypothesis is that, in comparison to HGA, the PAs present lower cellularity, lesser vascularity and a lower metabolic activity and each one of these characteristics may be detected with the use of DWI, PWI and MRS, respectively. Therefore, new advanced MRI techniques should demonstrate findings which may help in the differentiation of PAs from HGAs. The purpose of this study is to assess MRI, DWI, PWI and MRS characteristics of PAs as compared to HGAs.

## METHODS

### *Patients and Histopathologic Analysis*

MR studies of 38 patients with astrocytomas were reviewed (16 patients with PA and 22 patients with HGA). MR examinations were carried out from April 2002 to April 2008. Patient ages ranged from 8 to 66 years, with a mean of  $36.23 \pm 16.95$  (SD). There were 23 male and 15 female patients. In this retrospective study primarily newly diagnosed, untreated astrocytomas (36/38) were included; only two PA cases were studied after biopsy.

Histopathologic evaluation was performed by two experienced neuropathologists and was based on the WHO classification of astrocytomas<sup>13</sup>: grade I, PA; grade II, diffuse astrocytoma; grade III, anaplastic astrocytoma; grade IV, glioblastoma multiforme (GBM). Only grade I PA and grades III-IV (HGA) astrocytomas were included in this study. Although potentially different features including endothelial proliferation and necrosis may exist between grade III and grade IV astrocytomas they were allocated in a single group, since their aggressive biological behavior is similar. All patients had histopathological confirmation of PA and HGA, with specimens obtained by open excisional biopsy or resection. Our institutional review board approved the study.

## ***Imaging Protocol***

Since this was a retrospective study full complement of imaging was not performed in all patients; for example, PWI were performed in 9/16 PA patients and 20/22 HGA patients, MRS in 5/16 PA and 21/22 HGA patients, DWI in 13/16 PA and 12/22 HGA patients.

Magnetic Resonance Imaging - Imaging was performed with a 1.5 T unit (*Signa Infinity, General Electric Healthcare, Medical Systems, Milwaukee, WI, USA*). The MRI sequences were performed using the following parameters [repetition time/echo time (TR/TE) in ms, flip angle, field of view (FOV) in cm, matrix in pixels, slice thickness in mm, section gap in mm]: sagittal and axial T1-weighted images [367/9, 90, 24, 256 x 160, 5, 1] were obtained, followed by axial T2-weighted [4500/103.6, 90, 24, 384 x 192, 5, 1.5], axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) [10002/105, 24, 256 x 160, 5, 1.5 and inversion time 2200] and axial T2\*-weighted images [650/25, 20, 24, 256 x 256, 5, 1.5]. Contrast material-enhanced axial reference T1-weighted imaging [367/9, 90, 24, 256x160, 5, 1] was performed after the perfusion MR imaging data had been obtained. An experienced board-certified neuroradiologist reviewed the conventional MR images and evaluated each lesion on the basis of location (supratentorial or infratentorial), tumor characteristics (solid, cystic or necrotic) and type of enhancement (none, homogenous, heterogeneous or ring).

Dynamic Perfusion MR Imaging - PWI was performed in 9 PA and 20 HGA patients. Gadopentetate dimeglumine contrast medium (*Magnevist®*, *Bayer*

*HealthCare Pharmaceuticals, Leverkusen, Germany*) was administered by a power injector at a rate of approximately 4mL/s, followed by a saline bolus (10-20 mL at 4mL/s). Nine to 10 sections were selected for perfusion MR imaging through the tumor, using T2-weighted images as a guide. Spin-echo PWI was performed using the following parameters [TR/TE in ms, flip angle, FOV in cm, matrix in pixels, slice thickness in mm, section gap in mm]: 1900/80, 90, 24, 128 x 64, 7, 1.5. Data processing was performed using a GE Advantage Windows 4.2 workstation with Functool as the analytic program. After the construction of an rCBV color map to target regions of maximal abnormality, measurements at four regions-of-interest (ROIs) were obtained, and the maximum rCBV was recorded. A standardized ROI measuring approximately 2–3 mm<sup>2</sup> was used. The rCBV measurements were obtained by a neuroradiologist at our institution experienced in obtaining perfusion data.

Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (MRS) - Multivoxel 2D MRS was performed prior to the administration of gadopentetate dimeglumine in 5 PA and 21 HGA patients. Using the T2 sequence as reference for voxel placement, a 2D spectroscopy field was prescribed to contain tumor as well as contralateral supposedly normal brain parenchyma. A multivoxel MRS was done with the Point-Resolved Spectroscopy Technique: TR/TE 1500/35 ms, thickness of VOI 16.5 mm, FOV 18 cm, coding phase 16 x 16, number of excitations (nex) 1, direction of the frequency anteroposterior. The metabolite peaks were assigned at the following frequencies: choline (Cho) at 3.22 ppm, creatine (Cr) at 3.02 ppm, N-acetylaspartate (NAA) at 2.02 ppm, lipid-lactate (Lip-Lac) at 0.5–1.5 ppm and myo-inositol (Myo) at 3.56 ppm. The peak area measurements of metabolites were used to calculate the

following ratios: minimal tumor Cr to contralateral normal Cr ( $Cr^{tu}/Cr^n$ ), maximal tumor Cho to contralateral Cho ( $Cho^{tu}/Cho^n$ ), minimal Myo to contralateral Myo ( $Myo^{tu}/Myo^n$ ), and maximal Lip-Lac to contralateral Lip-Lac ( $Lip-Lac^{tu}/Lip-Lac^n$ ). In addition to ratios against normal tissue, the following intrinsic tumor metabolite ratios were also obtained: minimal  $NAA^{tu}/Cr^{tu}$ , minimal  $Myo^{tu}/Cr^{tu}$ , maximal  $Cho^{tu}/Cr^{tu}$ , maximal  $Cho^{tu}/NAA^{tu}$ , maximal  $Lip-Lac^{tu}/Cr^{tu}$ . These MRS criteria were selected to best correlate with the grading of the tumors on histopathology..

Diffusion-weighted Imaging - DWI was obtained in 13 PA and 12 HGA patients. DWI was performed in the transverse plane using a spin-echo echo-planar imaging sequence with the following parameters: TR/TE 5000/78.6 ms, diffusion gradient encoding in 3 orthogonal directions, b value 1.000 s/mm<sup>2</sup>, FOV 24 cm, matrix size 96 x 192 pixels, section thickness 5 mm, section gap 1.5 mm, and nex 2. DWI scans were performed before PWI and contrast-enhanced T1-weighted imaging. Apparent diffusion coefficient (ADC) values were calculated as follows:  $ADC = -[\ln(S/S_0)]/b$ , where S is the signal intensity (SI) of the ROI obtained through 3 orthogonally-oriented DWIs or diffusion trace images,  $S_0$  is the SI of the ROI obtained through reference T2-weighted images, and b is the gradient b-factor (in all cases b = 1000 s/mm<sup>2</sup>). The minimal ADC value was chosen in solid and enhanced areas of the tumor in order to best characterize the maximal cellularity of the tumor.

## ***Statistical Analysis***

All parameters are reported as means  $\pm$  SD. For the quantitative and qualitative analyses, the data was organized using the SPSS program, version 12.0. We used the unpaired 2-tailed Student t-test when the variable value showed a normal distribution. When it did not, we applied the Mann-Whitney statistical test. A  $P$  value less than 0.05 ( $P < 0.05$ ) was considered statistically significant.

We used a receiver operating characteristic (ROC) curve in order to decide the cut-off between PAs and HGAs. Sensitivity is the fraction of subjects with HGAs that the test correctly identifies as positive. Specificity is the fraction of subjects with PA that the test correctly identifies as negative. The area under a ROC curve quantifies the overall ability of the test to discriminate between those individuals with HGAs and those with PAs. A perfect test (one that has zero false positives and zero false negatives) has an area of 1.00.

The positive predictive value, or precision rate, or post-test probability of disease, is the proportion of patients with positive test results who are correctly diagnosed. It is the most important measure of a diagnostic method as it reflects the probability that a positive test reflects the underlying condition being tested for. The negative predictive value is the proportion of patients with negative test results who are correctly diagnosed.

## RESULTS

Within the PA group, 10/16 (62%) patients were 21 years old or less at presentation, and 6/16 (38%) were 22 or over 22 years of age. Tumors were solid in 8/16 (50%), solid-cystic in 7/16 (43%) and necrotic in 1/16 (6%) cases. PAs demonstrated contrast enhancement in 14/15 (93%) cases, characterized as heterogeneous in 8/14 (57%), homogeneous in 5/14 (36%), and ring-like in 1/14 (7%). With regard to the location of the tumor, 9/16 (56%) cases were supratentorial and 7/16 (45%) were infratentorial. Among the supratentorial tumors, 6/9 (67%) were hypothalamic-chiasmatic.

Within the HGA group, most of the patients were adults (21/22, 95%) and most tumors were supratentorial (21/22, 95%). Tumors were solid in 8/22 (37%) and necrotic in 14/22 (63%) cases. The majority (20/22, 91%) of the HGA tumors showed enhancement after contrast infusion. Of the enhanced tumors, 1/20 (5%) demonstrated homogenous enhancement, 7/20 (35%) demonstrated heterogeneous enhancement and 12/20 (60%) demonstrated ring-like enhancement.

The rCBV values were significantly lower in the PA group compared with the HGA group (Tab 1 and Fig 1). However, only 3/9 (33%) of PA cases showed elevated perfusion ( $rCBV > 1.75$ ), while 17/20 of the HGA group (85%) showed markedly elevated perfusion.

In analyzing ADC values, there was a significant statistical difference between the PA group (Table 1 and Fig 2) and the HGA group (Table 1 and Fig 3).



The Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> values were significantly higher in the HGA group than in the PA group (Table 1 and Fig 3). There was a trend toward higher Lip-Lac<sup>tu</sup>/Lip-Lac<sup>n</sup> ratios in the HGA group as compared to the PA group ( $P = 0.06$ ). There were no statistically significant differences between the PA and HGA groups in the remaining metabolite ratios (Table 1 and Fig 4).

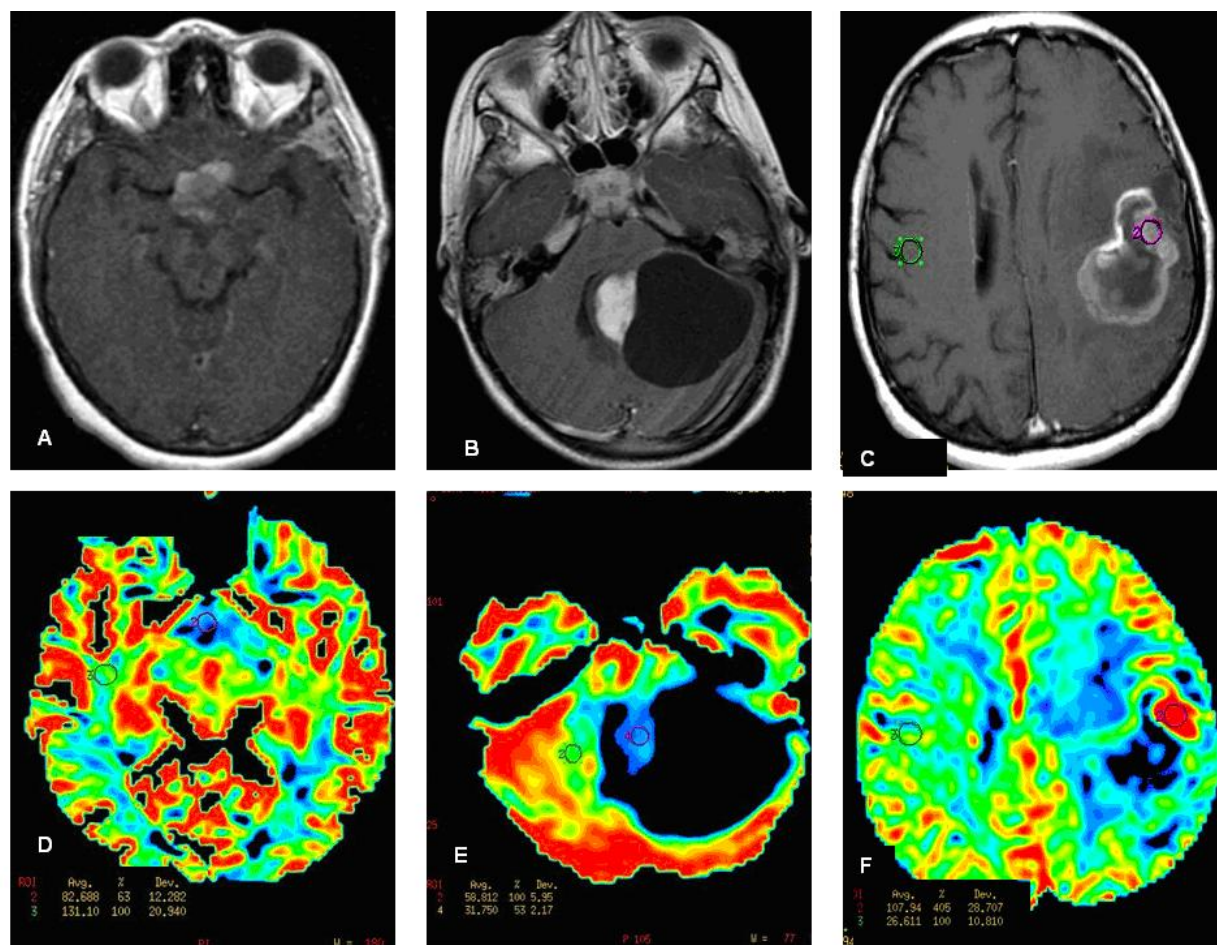
The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and the area under a ROC curve of each of the MRI analyzed parameters at respective cut-off values are showed in Tables 2 and 3.

**Table 1.** Comparison of the PA and HGA groups with regard to the variables of interest (mean  $\pm$  standard deviation).

|                                             | PA                 | HGA                 | <i>P</i> value |
|---------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------|
| rCBV                                        | 1.408 $\pm$ 0.870  | 3.322 $\pm$ 1.401   | <b>0.0008</b>  |
| ADC                                         | 1.534 $\pm$ 0.382  | 1.193 $\pm$ 0.279   | <b>0.0134</b>  |
| NAA <sup>tu</sup> /Cr <sup>tu</sup>         | 1.180 $\pm$ 0.708  | 1.247 $\pm$ 0.681   | 0.8457         |
| Cho <sup>tu</sup> /NAA <sup>tu</sup>        | 2.020 $\pm$ 1.090  | 1.417 $\pm$ 0.782   | 0.1628         |
| Cho <sup>tu</sup> /Cr <sup>tu</sup>         | 3.158 $\pm$ 2.651  | 2.838 $\pm$ 1.595   | 0.6028         |
| Cho <sup>tu</sup> /Cho <sup>n</sup>         | 1.390 $\pm$ 0.743  | 1.963 $\pm$ 2.275   | 0.3958         |
| Lip-Lac <sup>tu</sup> /Cr <sup>tu</sup>     | 8.326 $\pm$ 11.180 | 43.320 $\pm$ 59.240 | <b>0.0273</b>  |
| Cr <sup>tu</sup> /Cr <sup>n</sup>           | 0.464 $\pm$ 0.234  | 0.495 $\pm$ 0.326   | 0.8437         |
| Lip-Lac <sup>tu</sup> /Lip-Lac <sup>n</sup> | 1.746 $\pm$ 0.918  | 6.555 $\pm$ 7.480   | 0.0618         |
| Myo <sup>tu</sup> /Myo <sup>n</sup>         | 1.020 $\pm$ 0.419  | 0.749 $\pm$ 0.733   | 0.0961         |
| Myo <sup>tu</sup> /Cr <sup>tu</sup>         | 1.924 $\pm$ 0.468  | 1.607 $\pm$ 0.9953  | 0.1264         |

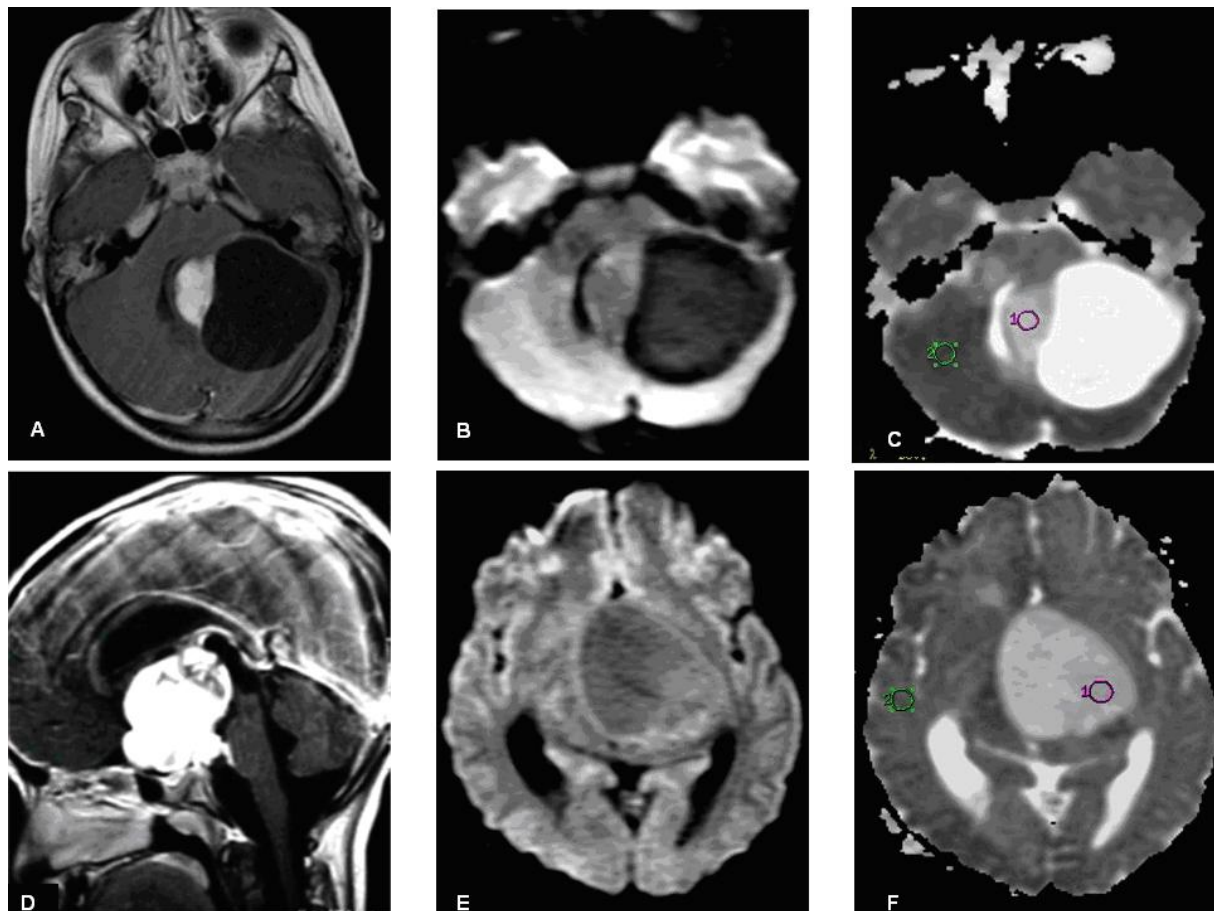
Abbreviations: rCBV, relative cerebral blood volume; ADC, apparent diffusion coefficient; PA, pilocytic astrocytoma; HGA, high-grade astrocytoma; NAA, N-acetylaspartate; Cr, creatine; Cho, choline; Lip-Lac, lipid and lactate; Myo, myo-inositol.

Note.—ADC measurements are expressed in  $\times 10^{-3}$  square millimeters per second.



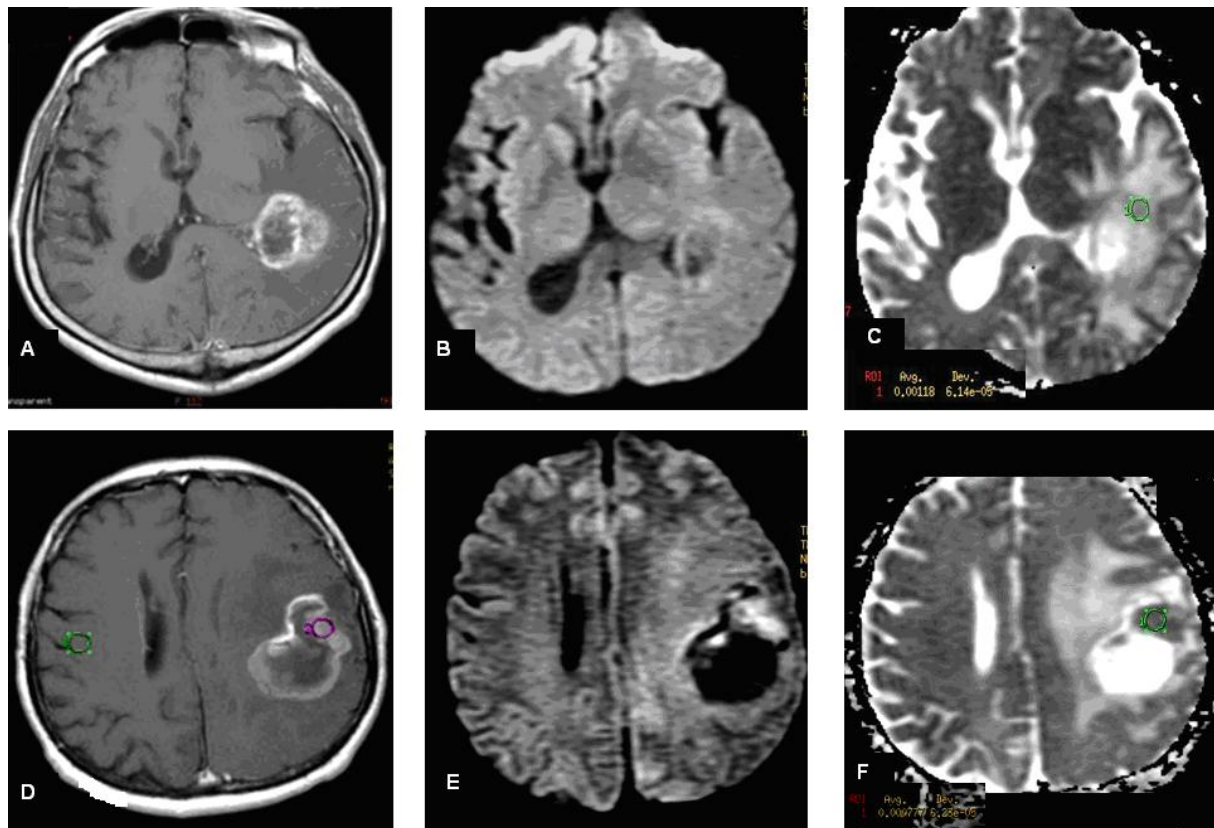
**FIGURE 1 – (A-F) Comparison of rCBV between PA and HGA on PWI.**

(A/D) Solid hypothalamic-chiasmatic PA. (A) Contrast-enhanced sagittal T1-weighted imaging demonstrates a solid tumor with intense homogeneous enhancement. (D) PWI, with rCBV color overlay map, shows a tumor with low perfusion. (B/E) Solid-cystic PA in the left cerebellar hemisphere. (B) Contrast-enhanced axial T1-weighted imaging demonstrates intense homogeneous enhancement in the solid portion of the tumor and lack of enhancement of the walls of the cystic portion. (E) PWI, with rCBV color overlay map, shows low perfusion on the solid portion of PA. (C/F) GBM in the left frontoparietal lobe. (C) Contrast-enhanced axial T1-weighted imaging demonstrates ring and irregular peripheral enhancement with central necrosis. (F) PWI with rCBV color overlay map shows increased perfusion in the tumor.



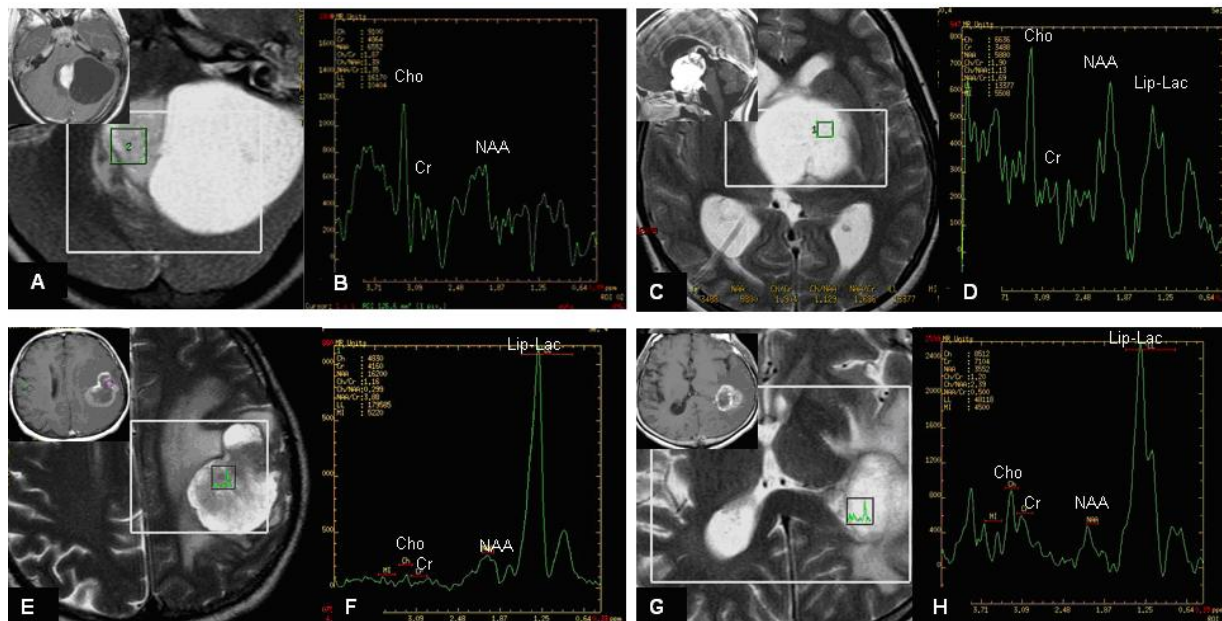
**FIGURE 2 – (A-F) DWI in PA.**

(A-C) Solid-cystic PA in the left cerebellar hemisphere. (A) Contrast-enhanced axial T1-weighted imaging demonstrates intense homogeneous enhancement in the solid portion of the tumor and lack of enhancement of the walls of the cystic portion. (B) The solid part of this tumor is hypointense on DWI and (C) hyperintense on ADC map in comparison with normal brain parenchyma. (D-F) Solid hypothalamic-chiasmatic PA. (D) Contrast-enhanced sagittal T1-weighted imaging demonstrates a solid tumor with intense homogeneous enhancement; DWI also demonstrates a lesion which is (E) hypointense on DWI and (F) hyperintense on ADC in comparison with the normal brain parenchyma, indicating smaller cellularity and increase water diffusion.



**FIGURE 3 – (A-F) DWI in HGA.**

(A-C) The HGA (GBM), located on the lateral wall of the left lateral ventricular trigone, shows (A) ring and irregular enhancement of tumor capsule with central necrosis on contrast-enhanced axial T1-weighted imaging. It demonstrates almost similar intensity of the capsule in relation to the normal brain parenchyma, being slightly hyperintense on DWI (B) and hypointense on ADC (C), indicating greater cellularity of this GBM than the PA(s) showed in Fig 2. (D-F) The frontoparietal HGA (GBM) also shows (D) ring enhancement of the tumor capsule with central necrosis on contrast-enhanced axial T1-weighted imaging and (E) decreased water diffusion in the more hyperintense solid tumor area on DWI that is (F) more hypointense on ADC than the normal brain parenchyma and also indicating greater cellularity of this GBM than is observed in the PA(s) showed in Fig 2.



**FIGURE 4 – (A-H) Comparison of Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> ratio on short-TE multivoxel MRS in PA and HGA.**

(A, C, E, G) Axial T2-weighted imaging was used for positioning of the regions of interest (ROI) in the tumor. (A, B) Solid-cystic PA in the left cerebellar hemisphere. (B) Short multivoxel MRS does not show any Lip-Lac peak in this PA. (C, D) The solid hypothalamic-chiasmatic PA has a Lip-Lac peak. The (E, F) frontoparietal GBM and the (G, H) GBM located on the lateral wall of the left lateral ventricular trigone also have elevated Lip-Lac peaks, but the Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> ratios in these tumors are higher than that found in the PA (D).



**Table 2.** Cut-off values, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of the different studied magnetic resonance parameters studied to identify HGA in comparison with PA.

| Parameter                                   | Cut-off value <sup>+</sup> | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV  | Accuracy |
|---------------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------|-----|------|----------|
| rCBV                                        | ≥ 1.33                     | 100%        | 67%         | 87% | 100% | 90%      |
| ADC                                         | ≤ 1.60                     | 100%        | 54%         | 63% | 100% | 72%      |
| Lip-Lac <sup>tu</sup> /Cr <sup>tu</sup>     | ≥ 7.06                     | 80%         | 80%         | 94% | 50%  | 80%      |
| Lip-Lac <sup>tu</sup> /Lip-Lac <sup>n</sup> | ≥ 2.11                     | 73%         | 80%         | 94% | 44%  | 76%      |

<sup>+</sup> HGA group

**Table 3.** Areas under the ROC curve for the variables of interest for distinguishing PA from HGA.

| Parameters                                  | Area  | 95% CI        | p-value |
|---------------------------------------------|-------|---------------|---------|
| rCBV                                        | 0.906 | 0.790 – 1.000 | 0.001   |
| ADC                                         | 0.795 | 0.610 – 0.980 | 0.012   |
| Lip-Lac <sup>tu</sup> /Cr <sup>tu</sup>     | 0.830 | 0.626 – 1.000 | 0.025   |
| Lip-Lac <sup>tu</sup> /Lip-Lac <sup>n</sup> | 0.780 | 0.585 – 0.975 | 0.047   |

## DISCUSSION

Although PA is classified as grade I by the WHO because of its benign biologic behaviour, this tumor can have contradictory findings on both neuroimaging and histopathology, and may be confused with a malignant tumor<sup>1,4</sup>. In the present study, we evaluated MRI, DWI, PWI and MRS characteristics of PAs as compared to those of HGAs.

PA has been commonly described as a large cystic mass with a mural node that shows a marked enhancement<sup>1,5,7</sup>. Therefore, when the typical solid-cystic tumor is found on MRI in a patient less than 20 years of age, the most probable diagnosis is PA<sup>1,5</sup>, particularly when it is located in the posterior fossa.

Conversely, when imaging reveals a single tumor with ring enhancement, suggesting central necrosis, the most probable diagnosis is HGA, specifically GBM<sup>14</sup>. These MR features were found in 60% of the HGAs and in only 7% of the PAs in our series.

However, when the tumor is solid and seems to infiltrate adjacent brain tissue with intense enhancement, as it did in 50% of the PAs and 37% of the HGAs in our study, there is less certainty as to whether the tumor is a PA or an HGA. This ambiguity can occur even in patients that are less than 20 years old, when age favours a diagnosis of PA<sup>1</sup>, as well as in adult patients, in whom PA is rare<sup>2</sup>.

Advanced MR imaging techniques can help distinguish these entities much better than conventional imaging alone<sup>8,14,15</sup>. Enhanced accuracy helps in treatment planning and in formulating a prognosis before surgery<sup>8,14</sup>. This information

is even more important when histopathological diagnosis cannot be obtained by contraindication of surgery such as when there is tumor involvement of eloquent areas (motor, speech or visual brain areas), or when the biopsy tissue collected is sometimes insufficient for diagnosis<sup>11</sup>. The advanced MR imaging techniques can also help overcoming the limitation of sampling error with histopathologic grading of tumor, by the ability to sample the entire lesion noninvasively in vivo<sup>10</sup>. Furthermore, there may be instances when a neuropathologist is unable to definitively differentiate between PA and HGA<sup>1,4</sup>, in which case advanced MRI could be crucial in the diagnosis of the lesion.

Several studies have demonstrated that rCBV has clinical utility in glioma grading. However, the vast majority of these studies only included WHO grade II tumors in the low-grade glioma (LGG) group and WHO grades III and IV in the HGG group<sup>10,16,17</sup>. Most of these studies failed to include PA in the LGG group or even to consider it as a separate cohort<sup>9,10,16,17</sup>. To our knowledge, there are only a few studies assessing PWI in PAs, all of which are case series or anecdotal case reports in review articles<sup>7,18-21</sup>.

Despite the usual strong enhancement in conventional MRI in both PAs and HGAs, the present study found significantly lower rCBV values in PAs compared to HGAs. Some small case series of PAs have also demonstrated low rCBV values ( $< 1.5$ ) in PA<sup>7,12,19</sup>, while HGAs show high rCBV values in analytical studies (3.64 - 7.32)<sup>9,10,16,17,22,23</sup>. To the best of our knowledge, there are only two case reports in review articles that have found high perfusion in PAs<sup>18,21</sup>.

Uematsu *et al.*<sup>12</sup> demonstrated in a case series that the mean vascularity index of GBMs is higher than that of PAs, but the mean vascular leakage



was lower in GBMs. This could be explained by the different features of PAs and GBMs on histopathology. In the present study all patients had pathologic confirmation, but no formal qualitative evaluation of the neoplasia vascularity was performed. Uematsu *et al.*<sup>12</sup> reported that PAs have sparse vasculature in a wide interstitial space, while GBMs have abundant vascularity in a tight interstitial space<sup>12</sup>. According to some electron microscopy studies of the gap junctions of the endothelial cells, PAs and HGGs probably have similar blood brain barrier integrity<sup>24,25</sup>.

Information on the metabolism of brain tissue may be obtained from proton MR spectroscopy<sup>11,26</sup>. The ability of MRS to predict glioma grade is controversial<sup>11</sup>. The presence of lipids has been recognized as a marker of myelin breakdown, as well as a potential indicator of necrosis in malignant astrocytomas<sup>27</sup>. Lactate is considered an end product of the anaerobic glycolytic cycle, and its presence within a tumor often indicates tumor necrosis<sup>10,26</sup>.

Several studies have indicated that lactate is more likely to be present in HGGs than in LGGs<sup>9,28-31</sup>, but most of these studies did not include PAs among the LGGs. There have been a few studies assessing the Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> ratio in PAs, but all used long-TE (270 ms) single-voxel spectroscopy<sup>26,32</sup>. Although necrosis is seldom found in PAs, Hwang *et al.*<sup>26</sup> described the presence of lipids and lactate in PAs, despite their benign tumor histology.

In our study, among all metabolite ratios analyzed, only Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> values were significantly higher in HGAs than in PAs. There was also a trend toward a higher Lip-Lac<sup>tu</sup>/Lip-Lac<sup>n</sup> ratio in HGAs. The Lip-Lac<sup>tu</sup>/Cr<sup>tu</sup> ratio was present and increased in both tumor types, but it was much higher in HGAs probably due to the presence of tumoral necrosis. Although the presence of Lip-Lac in PAs in the

absence of necrosis can be explained by several mechanisms, including mitochondrial dysfunction<sup>26</sup>, our hypothesis is that it may be attributed to the commonly occurring microscopic cysts on histopathology.

As in previous reports<sup>26,32-35</sup>, we also found increased  $\text{Cho}^{\text{tu}}/\text{NAA}^{\text{tu}}$  and  $\text{Cho}^{\text{tu}}/\text{Cr}^{\text{tu}}$  ratios in PAs, with values lower than in some studies<sup>26,33</sup>, but higher than in that of Sutton *et al.*<sup>32</sup>. Some authors made the comparison between gliomas without including PA and found higher  $\text{Cho}^{\text{tu}}/\text{NAA}^{\text{tu}}$  and  $\text{Cho}^{\text{tu}}/\text{Cr}^{\text{tu}}$  ratios in HGGs than in non-PA LGGs<sup>9,10,36</sup>. They justified this finding by the greater cellularity of malignant tumors. In contrast, our study found the opposite in the comparison between PA, which is a LGG, with the HGA although the difference was not significant. Our finding may be explained by the presence of necrosis within the GBMs that decreases the number of neoplastic cells and consequently lowers the  $\text{Cho}^{\text{tu}}/\text{NAA}^{\text{tu}}$  and  $\text{Cho}^{\text{tu}}/\text{Cr}^{\text{tu}}$  ratios<sup>11</sup> in HGA group; this process does not occur with the PAs that showed higher values of these ratios.

Castillo *et al.*<sup>37</sup> suggested that Myo levels could be a marker for astrocytoma grade, with a trend toward higher Myo levels in low-grade astrocytomas (including both WHO grade I and II tumors) compared with anaplastic astrocytomas and GBMs<sup>28,37</sup>. In our study, the means of the  $\text{Myo}^{\text{tu}}/\text{Cr}^{\text{tu}}$  and  $\text{Myo}^{\text{tu}}/\text{Myo}^{\text{n}}$  ratios were also higher in PAs than in HGAs, but the differences were not statistically significant. Schneider *et al.*<sup>38</sup>, using a different technique of normalization of metabolites (water was used as an internal reference), found that grade II gliomas demonstrated significantly higher levels of Myo than PAs. However, contradictory reports have also demonstrated low Myo levels in PAs<sup>34,39</sup>.

The diffusion of water in brain tissue may vary in magnitude and direction depending on several factors, and ADC measurements can offer quantitative information regarding the restriction of movement of water molecules<sup>9,40</sup>. In our series, HGAs demonstrated significantly lower minimum ADC values than PAs ( $P = 0.01$ ). The difference may be related to the increased cellularity of higher grade tumors<sup>41,42</sup>, with resultant restriction of water movement in the interstitial space<sup>42,43</sup>. Although measurements of necrosis could potentially elevate ADC values<sup>9,42</sup>, we analyzed the minimum ADC of the solid enhancing portion of the lesion, taking care to exclude the necrotic areas frequently seen in high-grade tumors. Other studies, using a technique similar to ours, have shown similar results<sup>9,42</sup> when comparing HGGs and LGGs. However, these studies did not include PA cases. Most of the reports that have assessed ADC in PAs have compared them to medulloblastomas, ependymomas, or other LGGs<sup>38,44</sup>.

In terms of MRS, we utilized a short-echo time of 35 ms. Although short-TE MRS has the advantage of showing the Myo peak and has better sensitivity for the presence of lipids, the disadvantage of using it is that one cannot separate the lipid peak from the lactate peak, since both appear at 1.33 ppm above the baseline. Additionally, there is more noise at the baseline in short-TE than in long-TE MRS, and since the glutamine-glutamate peak is close to the NAA peak, it is difficult to properly measure the NAA peak when it is low. Choosing an ROI to evaluate the rCBV was another difficulty in cases where the tumor was in the gray matter, because it is unclear whether the high perfusion value is due to the properties of gray matter or to the tumor itself.

Furthermore, as we standardized the methodology for DWI, PWI and MRS in the clinical setting, it was possible more accurately determined cutoff values of rCBV, ADC and MRS metabolite that increased the likelihood of a given diagnosis. Using ROC curves, the sensitivity, specificity, predictive and accuracy values for PWI threshold was determined as the optimal cut-off value in differentiating PAs from HGAs. It was also possible to determine similar behavior cut-off values with others studied parameters (e.g. DWI,  $\text{Lip-Lac}^{\text{tu}}/\text{Cr}^{\text{tu}}$  and  $\text{Lip-Lac}^{\text{tu}}/\text{Lip-Lac}^{\text{n}}$ ).

## CONCLUSION

Although PA is usually clinically benign, it may be confused with malignant tumors both on imaging and histopathology, making the process of diagnosis a challenging one. We demonstrated that PWI (rCBV) is one of the best MR techniques in differentiating PA from HGA. Lower rCBV and higher ADC values favor a diagnosis of PA, while higher  $\text{Lip-Lac}^{\text{tu}}/\text{Cr}^{\text{tu}}$  ratios plus necrosis favor a diagnosis of HGA. Finally, even though the histopathological features of PA may occasionally suggest a more malignant tumor, the patient's age, radiographic findings could be considered together with pathologic characteristics in order to establish the final diagnosis.

## REFERENCES

1. Koeller KK, Rushing EJ. **From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation.** *Radiographics*. Nov-Dec 2004;24:1693-708.
2. Stuer C, Vilz B, Majores M, et al. **Frequent recurrence and progression in pilocytic astrocytoma in adults.** *Cancer*. Dec 15 2007;110:2799-808.
3. Burkhard C, Di Patre PL, Schuler D, et al. **A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma.** *J Neurosurg*. Jun 2003;98:1170-74.
4. Scheithauer BW, Hawkins C, Tihan T, et al. **Pilocytic Astrocytoma.** In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, ed. *WHO Classification of Tumours of Central Nervous System* Lyon, France: IARC; 2007:14-21.
5. Lee YY, Van Tassel P, Bruner JM, et al. **Juvenile pilocytic astrocytomas: CT and MR characteristics.** *AJR Am J Roentgenol*. Jun 1989;152:1263-70.
6. Kuroiwa T, Ohta T, Tsutsumi A. **Malignant pilocytic astrocytoma in the medulla oblongata: case report.** *Brain Tumor Pathol*. 1999;16:81-85.
7. Grand SD, Kremer S, Tropres IM, et al. **Perfusion-sensitive MRI of pilocytic astrocytomas: initial results.** *Neuroradiology*. Jul 2007;49:545-50.
8. Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. **Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging.** *Radiology*. Apr 2002;223:11-29.
9. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, et al. **Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI.** *Neuroradiology*. Aug 2002;44:656-66.
10. Law M, Yang S, Wang H, et al. **Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging.** *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov-Dec 2003;24:1989-98.
11. Aragao Mde F, Otaduy MC, Melo RV, et al. **[Multivoxel spectroscopy with short echo time: choline/N-acetyl-aspartate ratio and the grading of cerebral astrocytomas].** *Arq Neuropsiquiatr*. Jun 2007;65:286-94.
12. Uematsu H, Maeda M, Sadato N, et al. **Measurement of the vascularity and vascular leakage of gliomas by double-echo dynamic magnetic resonance imaging: a preliminary study.** *Invest Radiol*. Oct 2002;37:571-76.
13. O. H. Louis DN WO, Cavenee WK. **WHO Classification of Tumours of Central Nervous System.** Lyon, France: IARC; 2007.
14. Nelson SJ, Cha S. **Imaging glioblastoma multiforme.** *Cancer J*. Mar-Apr 2003;9:134-45.
15. Martin AJ, Liu H, Hall WA, et al. **Preliminary assessment of turbo spectroscopic imaging for targeting in brain biopsy.** *AJNR Am J Neuroradiol*. May 2001;22:959-68.

16. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. **Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas.** *AJR Am J Roentgenol.* Dec 1998;171:1479-86.
17. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, et al. **Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings.** *Radiology.* Apr 1994;191:41-51.
18. Ball WS, Jr., Holland SK. **Perfusion imaging in the pediatric patient.** *Magn Reson Imaging Clin N Am.* Feb 2001;9:207-30, ix.
19. Maeda M, Itoh S, Kimura H, et al. **Tumor vascularity in the brain: evaluation with dynamic susceptibility-contrast MR imaging.** *Radiology.* Oct 1993;189:233-38.
20. Uematsu H, Maeda M. **Double-echo perfusion-weighted MR imaging: basic concepts and application in brain tumors for the assessment of tumor blood volume and vascular permeability.** *Eur Radiol.* Jan 2006;16:180-86.
21. Cha S. **Dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in pediatric patients.** *Neuroimaging Clin N Am.* Feb 2006;16:137-47, ix.
22. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, et al. **Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results.** *AJR Am J Roentgenol.* Sep 2002;179:783-89.
23. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. **Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging.** *Radiology.* Jun 1999;211:791-98.
24. Nir I, Levanon D, Iosilevsky G. **Permeability of blood vessels in experimental gliomas: uptake of 99mTc-glucoheptonate and alteration in blood-brain barrier as determined by cytochemistry and electron microscopy.** *Neurosurgery.* Oct 1989;25:523-31.
25. Long DM. **Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors.** *J Neurosurg.* Feb 1970;32:127-44.
26. Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E, et al. **Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas.** *AJNR Am J Neuroradiol.* Mar 1998;19:535-40.
27. Kuesel AC, Briere KM, Halliday WC, et al. **Mobile lipid accumulation in necrotic tissue of high grade astrocytomas.** *Anticancer Res.* May-Jun 1996;16:1485-89.
28. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. **Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy.** *Magn Reson Med.* Feb 2003;49:223-32.
29. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, et al. **Multiparametric 3T MR approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy.** *Neuroradiology.* Sep 2006;48:622-31.
30. Kaminogo M, Ishimaru H, Morikawa M, et al. **Diagnostic potential of short echo time MR spectroscopy of gliomas with single-voxel and point-resolved spatially localised proton spectroscopy of brain.** *Neuroradiology.* May 2001;43:353-63.

31. Tzika AA, Zarifi MK, Goumnerova L, et al. **Neuroimaging in pediatric brain tumors: Gd-DTPA-enhanced, hemodynamic, and diffusion MR imaging compared with MR spectroscopic imaging.** *AJNR Am J Neuroradiol.* Feb 2002;23:322-33.
32. Sutton LN, Wang Z, Gusnard D, et al. **Proton magnetic resonance spectroscopy of pediatric brain tumors.** *Neurosurgery.* Aug 1992;31:195-202.
33. Sutton LN, Wehrli SL, Gennarelli L, et al. **High-resolution 1H-magnetic resonance spectroscopy of pediatric posterior fossa tumors in vitro.** *J Neurosurg.* Sep 1994;81:443-48.
34. Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, et al. **Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization.** *AJNR Am J Neuroradiol.* Mar 2006;27:560-72.
35. Lazareff JA, Olmstead C, Bockhorst KH, et al. **Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of pediatric low-grade astrocytomas.** *Childs Nerv Syst.* Mar 1996;12:130-35.
36. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, et al. **Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance.** *Radiology.* Dec 1992;185:675-86.
37. Castillo M, Smith JK, Kwock L. **Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas.** *AJNR Am J Neuroradiol.* Oct 2000;21:1645-49.
38. Schneider JF, Confort-Gouny S, Viola A, et al. **Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy.** *J Magn Reson Imaging.* Dec 2007;26:1390-98.
39. Schneider JF, Viola A, Confort-Gouny S, et al. **Infratentorial pediatric brain tumors: the value of new imaging modalities.** *J Neuroradiol.* Mar 2007;34:49-58.
40. Tanner JE. **Intracellular diffusion of water.** *Arch Biochem Biophys.* Jul 15 1983;224:416-28.
41. Cha S. **Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology.** *AJNR Am J Neuroradiol.* Mar 2006;27:475-87.
42. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. **Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas.** *J Magn Reson Imaging.* Jan 1999;9:53-60.
43. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. **MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.** *Radiology.* Nov 1986;161:401-07.
44. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, et al. **Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging.** *Radiology.* Jun 2005;235:985-91.

**ARTIGO 3      ESPECTROSCOPIA MULTIVOXEL COM  
TEMPO DE ECO CURTO - A RAZÃO  
COLINA/N-ACETILASPARTATO E A  
GRADUAÇÃO DOS ASTROCITOMAS  
CEREBRAIS**



Arq Neuropsiquiatr 2007;65(2-A):286-294

## ESPECTROSCOPIA MULTIVOXEL COM TEMPO DE ECO CURTO

### A razão colina/N-acetil-aspartato e a gradação dos astrocitomas cerebrais

Maria de Fátima Vasco Aragão<sup>1,2</sup>, Maria Concepción García Otaduy<sup>5</sup>,  
Roberto Vieira de Melo<sup>3</sup>, Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho<sup>2,6</sup>,  
Edgar Guimarães Victor<sup>4</sup>, José Laércio Silva<sup>6</sup>, Nelson Araújo<sup>4</sup>,  
Claudia da Costa Leite<sup>5</sup>, Marcelo Moraes Valença<sup>2</sup>

**RESUMO** - Avaliou-se a relação colina/N-acetil-aspartato (Co/NAA), obtida pela espectroscopia multivoxel com tempo de eco (TE) curto, na gradação histológica dos astrocitomas encefálicos (graus I, II e III-IV), comparando com o parênquima cerebral normal. Observou-se aumento significativo ( $p < 0,05$ ) das relações médias de Co/NAA nos três grupos de astrocitomas estudados em relação ao tecido normal, havendo tendência de elevação com o aumento da gradação, sem significância estatística, que correspondeu a:  $0,53 \pm 0,24$  no grupo controle,  $1,19 \pm 0,49$  no grau I,  $1,58 \pm 0,65$  no grau II e  $5,13 \pm 8,12$  no grupo de alto grau (graus III-IV). Houve aumento da relação Co/NAA em 4/5 (80%) dos pacientes com grau I, 5/6 (83%) com grau II e 10/20 (50%) com graus III e IV. Concluiu-se que a espectroscopia multivoxel com TE curto pode ser usada na discriminação entre o parênquima normal e o tecido neoplásico. Entretanto, nem todo tecido neoplásico estudado apresentou aumento da relação Co/NAA, principalmente o grupo com maior malignidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** astrocitoma, colina, N-acetil-aspartato, ressonância magnética, espectroscopia de prótons, histopatologia.

#### Multivoxel spectroscopy with short echo time: choline/N-acetyl-aspartate ratio and the grading of cerebral astrocytomas

**ABSTRACT** - The choline/N-acetyl-aspartate (Cho/NAA) ratio, obtained by the multivoxel spectroscopy with short echo time (TE), was evaluated, in the histological grading of the brain astrocytomas (grades I, II and III-IV) in comparison with the normal cerebral parenchyma. A significant increase ( $p < 0.05$ ) in the average ratios of Cho/NAA was observed in the three astrocytoma groups studied in relation to normal tissue, having a tendency to increase with the increase in grading, without any statistic significance, which corresponded to:  $0.53 \pm 0.24$  in the control group,  $1.19 \pm 0.49$  in grade I,  $1.58 \pm 0.65$  in grade II and  $5.13 \pm 8.12$  in the high grade group (grades III-IV), with variation in the values encountered. There was an increase in the Cho/NAA ratio in 4/5 (80%) in grade I, 5/6 (83%) in grade II and 10/20 (50%) in grades III and IV. We conclude that multivoxel spectroscopy with short TE can be used in discriminating between normal parenchyma and neoplasm tissue. However, not all neoplasm tissue studied presented an increase in Cho/NAA, especially in the group with higher grade of malignancy.

**KEY WORDS:** astrocytoma, choline, N-acetyl-aspartate, magnetic resonance imaging, proton spectroscopy, histopathology.

Os astrocitomas são os tumores primários mais frequentes do sistema nervoso central (SNC). São graduados de I a IV, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>1</sup>, sendo a distinção

da gradação essencial para se estabelecer o prognóstico e o planejamento terapêutico. Quanto maior a gradação histológica, mais frequente e mais rápida é a recorrência da doença e menor o tempo de sobre-

<sup>1</sup>Multimagem, Hospital Albert Sabin, Recife PE, Brasil; <sup>2</sup>Departamentos de Neuropsiquiatria, <sup>3</sup>Patologia e de <sup>4</sup>Clínica Médica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife PE, Brasil; <sup>5</sup>Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brasil; <sup>6</sup>Hospital da Restauração, Recife PE, Brasil.

Recebido 31 Julho 2006, recebido na forma final 8 Novembro 2006. Aceito 16 Janeiro 2007.

Dra. Maria Fátima Viana Vasco Aragão - Estrada das Ubaías 332 / 1201 - 52061-080 Recife PE - Brasil. E-mail: aragao@truenet.com.br

vida do paciente<sup>2</sup>. O exame histopatológico, após a realização de procedimentos invasivos (biópsia e cirurgia), é o padrão-ouro para a classificação e a graduação da neoplasia<sup>3</sup>. A espectroscopia de prótons por ressonância magnética (<sup>1</sup>H-ERM), realizada juntamente com a imagem por ressonância magnética (IRM), tem mostrado utilidade em avaliar a graduação tumoral, por associar informações bioquímicas às anormalidades anatômicas<sup>4,5</sup>. Assim, de maneira não-invasiva, esta técnica permitiria a graduação dos astrocitomas ainda no pré-operatório, podendo ser útil na avaliação do prognóstico e orientação do planejamento terapêutico, principalmente naqueles casos em que haveria contra-indicação de procedimentos invasivos e o diagnóstico histológico não fosse possível.

Os principais metabólitos identificados pela <sup>1</sup>H-ERM são: N-acetil-aspartato (NAA - marcador neuronal), creatina (Cr - marcador energético), colina (Co - marcador da multiplicação celular), lipídeo-lactato (Lip-Lac - marcador da necrose e da glicólise anaeróbica) e mioinositol (mI - marcador astrocitário). Esses metabólitos fornecem informações que correspondem a alguns dos critérios histológicos usados pelo patologista para a avaliação do tecido neoplásico obtido do SNC<sup>6</sup>. Os vários trabalhos de <sup>1</sup>H-ERM combinaram parâmetros técnicos do tempo de eco (TE) longo (que detecta os metabólitos: NAA, Cr, Co e Lip-Lac) ou curto (que detecta mais dois metabólitos: mI e glutamina-glutamato) com as técnicas de volume único de interesse (single-voxel, que adquire apenas um gráfico) ou múltiplos volumes de interesse (*multivoxel*, que adquire simultaneamente uma grade de múltiplos pequenos volumes de interesse contíguos, que correspondem a múltiplos espectros individuais)<sup>6,7</sup>. Nos tumores cerebrais existe, em geral, aumento da Co pela multiplicação celular, e redução do NAA pela diminuição de neurônios<sup>8,9,10</sup>. Portanto, a razão Co/NAA pode diferenciar o astrocitoma do tecido cerebral normal, sem infiltração neoplásica.

Partindo da premissa de que quanto maior o grau histológico desses tumores, maior o número de células neoplásicas e menor o número de neurônios, a relação Co/NAA poderia, também, teoricamente, diferenciar os quatro graus dos astrocitomas, por elevar-se com o aumento da graduação histológica. Todavia, a aplicabilidade das alterações do NAA e da Co na graduação dos gliomas é controversa. Tem sido observado que as áreas dos picos dos metabólitos não são necessariamente proporcionais às concentrações dos metabólitos com TE longo (>60)<sup>11</sup>. Portanto, como a maioria dos estudos foi realizada com TE longo, a

correlação da Co e do NAA com a malignidade neoplásica pode não ser fidedigna<sup>8</sup>. Outra motivação importante do presente estudo baseou-se em não ter sido localizado na literatura artigo associando <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel* com TE curto para a avaliação da graduação tumoral cerebral, nem para avaliação de outras afecções do SNC.

Este estudo avaliou a relação Co/NAA, obtida pela técnica de <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel* com TE curto, na graduação histológica dos astrocitomas encefálicos, comparados com o parênquima cerebral normal no mesmo paciente e com um grupo controle de indivíduos saudáveis.

## MÉTODO

A partir de estudo prospectivo foram avaliados 31 pacientes com tumor intracraniano, com idade variando entre 8 e 66 anos, no período de dezembro de 2004 a agosto de 2005, e que apresentaram os seguintes critérios de inclusão: (a) exame de IRM com imagens realizadas antes e após a administração do contraste paramagnético e <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel* com TE curto, antes dos procedimentos cirúrgicos de radioterapia ou quimioterapia; (b) confirmação do diagnóstico de astrocitoma pelo exame histopatológico a posteriori. Não foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico histopatológico de astrocitoma misto.

Todos os pacientes foram submetidos a craniotomia para ressecção cirúrgica da neoplasia. O material enviado para exame histopatológico foi avaliado, segundo os critérios da OMS, por um experiente neuropatologista, não sendo possível direcionar a análise para o fragmento de tecido correspondente à região do tumor em que foi realizada a espectroscopia.

Para a realização da <sup>1</sup>H-ERM e da IRM foi utilizado aparelho de ressonância magnética de 1,5 Tesla, modelo *Signa Infinity* (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA). O exame de <sup>1</sup>H-ERM foi composto por três fases: (1) a primeira foi a aquisição dos dados brutos e das sequências de imagem da espectroscopia; (2) a segunda foi o pós-processamento dos dados brutos para obtenção dos gráficos, numa estação de trabalho *Sun 60 - Ultrasparc*®, empregando-se o programa *SAIGE*® (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA); (3) a terceira fase foi a análise dos dados que consistiu na determinação da relação Co/NAA.

Para a realização da <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel*, utilizou-se uma imagem axial do encéfalo, ponderada em T2, como referência. Nessa imagem, localizou-se o tumor e escolheu-se a região onde foi realizada a <sup>1</sup>H-ERM, por meio da delimitação de um volume de interesse, de tamanho suficiente para incluir a região da periferia do tumor e a contralateral ao tumor que, por imagem, era normal. A <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel* foi realizada pela técnica *Press* (Point-Resolved Spectroscopy), com TR=1,500 ms, TE=35 ms, espessura do volume de interesse=10 mm, campo de visão=18 cm, codificação de fase=16x16, NEX=1 e direção da frequência antero-posterior. Após a calibração, a sequência de <sup>1</sup>H-ERM teve a duração de aproximadamente 8 minutos.



Após o término da aquisição da  $^1\text{H}$ -ERM multivoxel, foram obtidas imagens pós-contraste com ponderação T1, no plano axial.

O volume de interesse escolhido (VOI) para análise das concentrações metabólicas foi sempre aquele situado na área sólida do tumor. Quando a lesão se impregnou pelo contraste, o VOI foi escolhido na região com impregnação mais homogênea, em área que não correspondeu a cisto, necrose, sangue ou calcificação. Quando a lesão não se impregnou, foi analisado o VOI da alteração da hiperintensidade no T2. Foram obtidos valores para as integrais de área do pico de Co e NAA.

Foram obtidas  $^1\text{H}$ -ERM em dois grupos-controles, sendo um grupo correspondente aos pacientes estudados ( $n=30$ ) e o outro constituído de 8 voluntários normais. Nos pacientes adquiriu-se os valores das áreas dos picos da Co e NAA dos espectros contralaterais ao tumor, onde o tecido cerebral fosse normal na IRM. No caso número 31 não foi obtida  $^1\text{H}$ -ERM do tecido cerebral supostamente "normal", pois a neoplasia infiltrava ambos os hemisférios cerebrais. Nos oito voluntários normais obtiveram-se a espectroscopia em ambos os hemisférios cerebrais, utilizando-se VOI simétricos escolhidos aleatoriamente na substância branca.

Os dados foram organizados com o programa *Prism* versão 4.0. Empregou-se o teste estatístico de Kruskal-Wallis e o teste de comparação múltipla de Dunn, ao nível de sig-

nificância de 0,05, quando o teste de Kolmogorov-Smirnov não mostrou uma distribuição normal. Do contrário usou-se o teste Anova, ou o teste t de Student.

Cada paciente ou seu responsável foi previamente informado, sobre a natureza do estudo, conforme termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

## RESULTADOS

A Tabela 1 contém os dados individuais dos 31 pacientes com astrocitoma cerebral e dos 8 voluntários saudáveis. Dentre os 31 pacientes estudados, observaram-se 5 (16%) casos de astrocitoma grau I, 6 (19%) de astrocitoma grau II (Fig 1), 4 (12%) de astrocitoma grau III e 16 (51%) casos de astrocitoma grau IV (Fig 2), diagnosticados por histopatologia.

Para certificação de que a área contralateral, considerada normal nos pacientes, tinha valores normais, realizou-se comparação da relação Co/NAA do controle dos pacientes, obtida na região contralateral ao tumor que por imagem era normal ( $n=30$ ), com os valores observados em ambos hemisférios no grupo dos 8 indivíduos saudáveis ( $n=16$ ), não se encon-

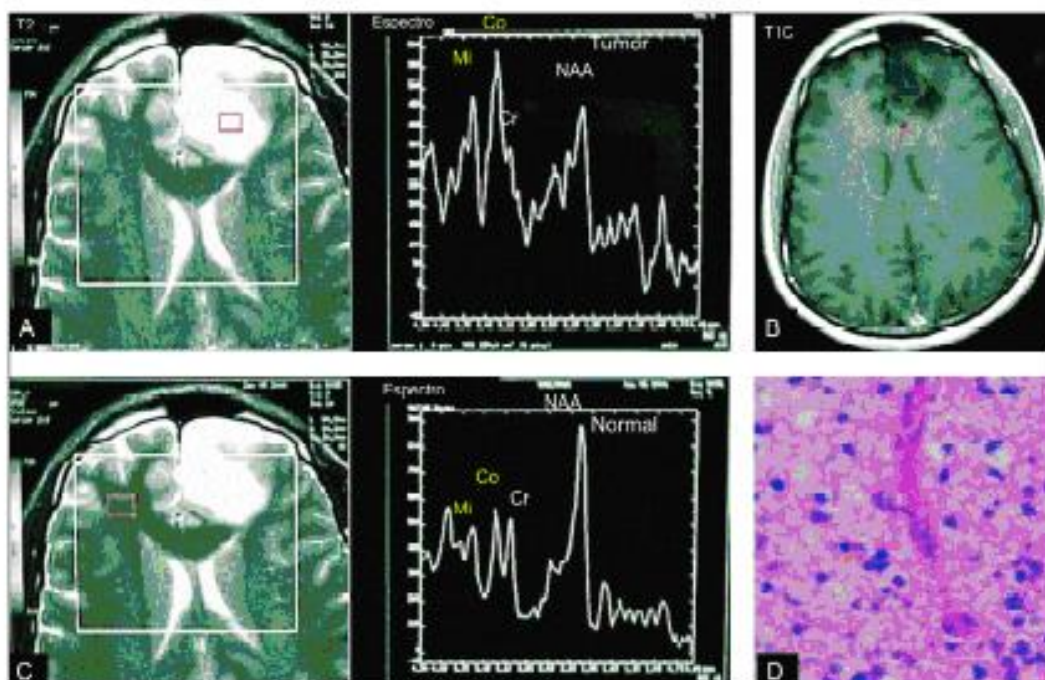


Fig 1. Astrocitoma grau II. (A) Imagem axial T2 utilizada para posicionamento do volume de interesse na lesão da região frontal esquerda, a lesão é hiperintensa e o padrão metabólico é compatível com tumor de baixo grau, observando-se aumento da Co/Cr e Co/NAA, aumento da relação ml/Cr, redução da NAA/Cr, sem aumento dos picos de Lip-Lac. (B) Imagem axial T1. A lesão é hipointensa sem impregnação de contraste. (C) Imagem axial T2. Volume de interesse localizado no lobo frontal direito cuja espectroscopia serviu como valor de referência normal. (D) Histo-patologia da lesão (hematoxilina-eosina, 40X).

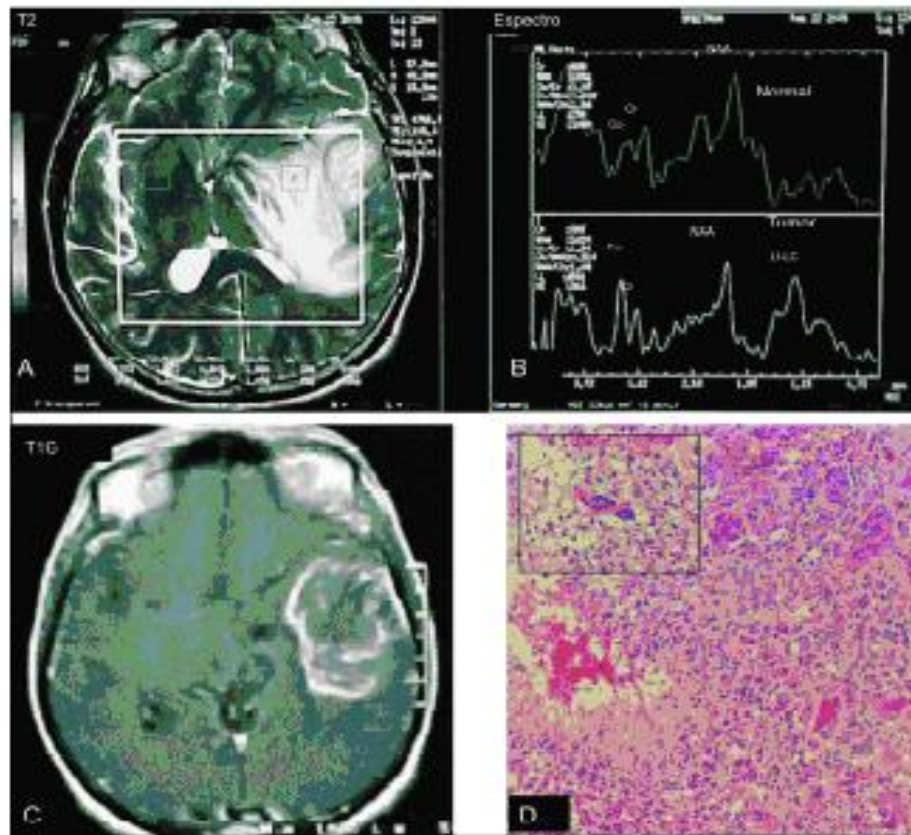


Fig 2. Astrocitoma grau IV. (A) imagem axial T2 utilizada para posicionamento do volume de interesse, observa-se lesão hiperintensa localizada na região temporal esquerda. (B) Espectroscopia de prótons. A lesão apresenta padrão metabólico compatível com tumor de alto grau, observando-se aumento da relação  $Cho/Cr$ , discreto aumento da relação  $Co/NAA$  e aumento da relação  $Lip-Lac/Cr$ , quando comparado ao espectro contralateral normal do mesmo paciente. (C) Imagem axial T1 pós-contraste. A lesão é hipointensa com impregnação anelar e centro necrótico. (D) Histopatologia da lesão (hematoxilina-eosina, 40X).

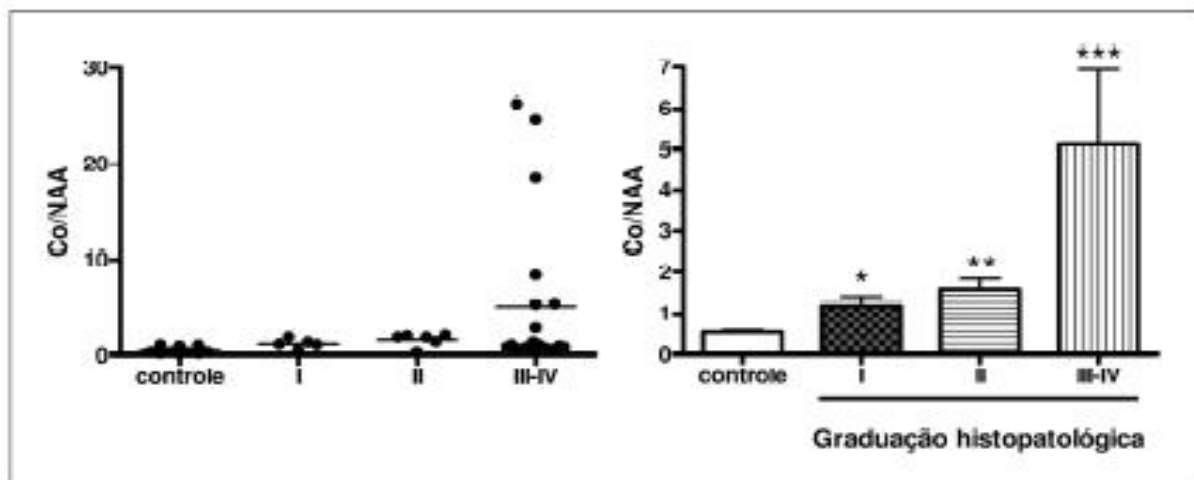


Fig 3. Razão das relações  $Cho/NAA$  encontrado no grupo controle e nos grupos de pacientes com astrocitoma com diferentes graus de malignidade. No painel a direita encontram-se os valores individuais. No painel a esquerda, os dados são mostrados como média  $\pm$  erro-padrão. \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$  vs. grupo controle. Não houve diferenças significativas entre os três grupos da graduação histológica dos astrocitomas ( $p>0,05$ ) no teste de Dunn.

Tabela 1. Dados individuais dos 31 pacientes com astrocitoma cerebral e dos 8 voluntários saudáveis.

| Paciente           | Idade | Sexo | Localização da neoplasia     | Gradação neoplásica | Co/NAA neoplasia | Co/NAA controle |
|--------------------|-------|------|------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|
| 1                  | 12    | F    | Hipotálamo                   | I                   | 1,13             | 0,33            |
| 2                  | 14    | M    | Hipotálamo tálamo            | I                   | 1,08             | 0,29            |
| 3                  | 19    | F    | Frontal parietal ínsula      | I                   | 1,33             | 0,51            |
| 4                  | 8     | M    | Cerebelo                     | I                   | 1,87             | 0,61            |
| 5                  | 20    | F    | Cerebelo                     | I                   | 0,52             | 0,54            |
| 6                  | 35    | F    | Frontal                      | II                  | 1,85             | 0,91            |
| 7                  | 41    | F    | Temporal e frontal bilateral | II                  | 0,34             | 0,33            |
| 8                  | 28    | F    | Frontal                      | II                  | 1,98             | 0,6             |
| 9                  | 66    | F    | Frontal hipotálamo           | II                  | 2,06             | 0,94            |
| 10                 | 35    | M    | Frontal                      | II                  | 1,84             | 0,81            |
| 11                 | 38    | M    | Frontal                      | II                  | 1,39             | 0,45            |
| 12                 | 28    | M    | Tronco cerebral cerebelo     | III                 | 2,8              | 0,57            |
| 13                 | 35    | F    | Parietal                     | III                 | 1,07             | 0,33            |
| 14                 | 31    | M    | Frontal                      | III                 | 0,66             | 0,22            |
| 15                 | 57    | M    | Temporal                     | III                 | 18,5             | 0,21            |
| 16                 | 56    | M    | Temporal                     | IV                  | 0,7              | 0,17            |
| 17                 | 44    | F    | Tálamo ventrículo            | IV                  | 0,97             | 0,37            |
| 18                 | 64    | M    | Temporal                     | IV                  | 0,87             | 0,34            |
| 19                 | 56    | M    | Frontal                      | IV                  | 5,32             | 0,4             |
| 20                 | 49    | F    | Parietal                     | IV                  | 5,38             | 0,64            |
| 21                 | 37    | F    | Tálamo                       | IV                  | 24,5             | 0,59            |
| 22                 | 49    | M    | Temporal                     | IV                  | 26,3             | 1,04            |
| 23                 | 52    | M    | Temporal                     | IV                  | 1,35             | 0,44            |
| 24                 | 48    | M    | Frontal temporal parietal    | IV                  | 0,85             | 0,59            |
| 25                 | 18    | M    | Temporal                     | IV                  | 0,97             | 0,36            |
| 26                 | 52    | F    | Parietal                     | IV                  | 8,32             | 0,62            |
| 27                 | 45    | M    | Parietal                     | IV                  | 0,84             | 0,77            |
| 28                 | 33    | M    | Temporal occipital           | IV                  | 0,54             | 1,07            |
| 29                 | 61    | F    | Temporal                     | IV                  | 0,76             | 0,39            |
| 30                 | 66    | M    | Temporal                     | IV                  | 1,1              | 0,51            |
| 31                 | 44    | M    | Corpo caloso                 | IV                  | 0,81             | -               |
| Sujeitos saudáveis |       |      |                              |                     | Dir              | Esq             |
| 1                  | 32    | M    | Controle                     |                     | 0,9              | 0,31            |
| 2                  | 30    | F    | Controle                     |                     | 0,31             | 0,37            |
| 3                  | 18    | M    | Controle                     |                     | 0,52             | 0,36            |
| 4                  | 53    | M    | Controle                     |                     | 0,68             | 0,43            |
| 5                  | 28    | F    | Controle                     |                     | 0,57             | 0,58            |
| 6                  | 72    | F    | Controle                     |                     | 0,61             | 0,43            |
| 7                  | 35    | F    | Controle                     |                     | 0,32             | 0,86            |
| 8                  | 30    | M    | Controle                     |                     | 0,51             | 0,55            |



Tabela 2. Distribuição de média, mediana, desvio-padrão e valores mínimo e máximo da relação Co/NAA, do grupo controle e dos grupos GI, GII e GIII-IV dos astrocitomas.

| Parâmetros estatísticos | Graduação histológica dos astrocitomas pela OMS |                 |                 |                 |
|-------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                         | Controle                                        | I               | II              | III-IV          |
| Frequência              | 31                                              | 5 (16,12%)      | 6 (19,35%)      | 20 (64,61%)     |
| Média $\pm$ DP          | 0,53 $\pm$ 0,24                                 | 1,19 $\pm$ 0,49 | 1,58 $\pm$ 0,65 | 5,13 $\pm$ 8,12 |
| Mediana                 | 0,51                                            | 1,13            | 1,85            | 1,02            |
| Percentil 25%-75%       | 0,34-0,63                                       | 0,80-1,60       | 0,87-2,02       | 0,82-5,35       |
| Mínimo-máximo           | 0,17-1,07                                       | 0,52-1,87       | 0,34-2,06       | 0,54-26,28      |

trando diferença estatística (0,53 $\pm$ 0,24 versus 0,52 $\pm$ 0,18,  $p=0,8593$  no teste de t de Student).

Na Tabela 2 identifica-se uma tendência de aumento das relações médias de Co/NAA, com o aumento da graduação histopatológica dos astrocitomas que correspondeu a: 1,19 $\pm$ 0,49 no grau I, 1,58 $\pm$ 0,65 no grau II e 5,13 $\pm$ 8,12 no grupo de alto grau (graus III-IV), onde foi observada uma grande variação dos valores encontrados.

A Figura 3 mostra que houve aumento significativo dos valores da relação Co/NAA observados nos três grupos estudados dos astrocitomas (graus I, II e III-IV) comparados ao grupo controle do tecido cerebral normal contralateral. Entretanto, não houve diferenças significativas entre os três grupos da graduação histológica dos astrocitomas ( $p>0,05$ ) no teste de Dunn.

Foi utilizada a média (0,53) mais dois desvios padrões (2DP=0,48) dos valores encontrados no parênquima cerebral normal contralateral ao tumor (controle,  $n=30$ ) para calcular o limite superior da normalidade (ponto de corte) da razão Co/NAA. A razão Co/NAA foi considerada elevada quando o valor estivesse acima de 1,01 para técnica de  $^1\text{H-ERM multivoxel}$  com TE=35 ms. Houve aumento da relação Co/NAA em 4/5 (80%) no grau I, 5/6 (83%) no grau II e 10/20 (50%) nos graus III e IV. Em 9/11 (81,8%) dos astrocitomas de baixo grau (graus I-II) e 10/20 (50%) dos astrocitomas de alto grau (graus III-IV) foi encontrado aumento da relação Co/NAA, sem diferenças significativas entre esses dois grupos ( $p=0,1284$ , teste exato de Fisher).

Observaram-se dois comportamentos particulares na razão Co/NAA nos astrocitomas de alto grau (III-IV): (a) baixos valores ( $<1,5$ ) em dez de 20 pacientes e (b) valores bastante elevados ( $>5$ ) em seis de 20 pacientes, como podem ser visto na Tabela 1. No entanto, os valores mais elevados da relação Co/NAA ocorreram nos astrocitomas de alto grau (por ex.: 5,32; 5,38; 8,32; 18,5; 26,3), desde que o maior valor nos astrocitomas de baixo grau foi 2,06.

## DISCUSSÃO

A classificação e a graduação dos gliomas cerebrais pela IRM convencional apresenta sensibilidade de 55% a 83% nos gliomas de alto grau, na experiência de bons neuroradiologistas<sup>9-15</sup>. Isto, em parte, pela ausência de informação sobre aspectos fisiológicos da neoplasia (i.e., microvascularidade, angiogênese, metabolismo, micronecrose e celularidade). Com a introdução da  $^1\text{H-ERM}$  alguns desses parâmetros puderam ser melhor avaliados<sup>15</sup>. Nos tumores cerebrais de origem glial existe uma proliferação das células neoplásicas em substituição às células neuronais<sup>1</sup>. Na  $^1\text{H-ERM}$ , essas alterações histopatológicas determinam o aumento da Co nos gliomas, que é atribuído ao aumento da densidade celular (devido ao metabolismo dos fosfolípidos de membrana), e a redução do NAA que é considerado um marcador encontrado somente nos neurônios<sup>5,8-10</sup>. Teoricamente, seria de se esperar que quanto maior a malignidade tumoral, maior seria a relação Co/NAA.

Embora a habilidade do uso dos dados obtidos pela  $^1\text{H-ERM}$ , em prever o grau histopatológico dos tumores encefálicos infiltrativos, seja um assunto de considerável controvérsia<sup>16,17</sup>, diversos grupos têm reportado sua capacidade discriminatória<sup>2,5-7,15,16,18-25</sup>. Outros autores afirmam que é impossível discriminar a graduação, caso a caso, devido à considerável sobreposição entre os níveis de metabólitos vistos nos diferentes graus tumorais<sup>8,10</sup>. Law et al.<sup>15</sup> estudando a razão Co/NAA com  $^1\text{H-ERM multivoxel}$  com TE longo, observaram sensibilidade de 96,7%, havendo, porém, baixa especificidade (10%) para determinação de glioma de alto grau. A alta sensibilidade em identificar gliomas de alto grau seria considerada mais importante do que o encontro de uma especificidade alta, devido à frequência relativamente mais baixa de tumores baixo grau e pelas consequências mais sérias dos falso-negativos.

O presente estudo utilizou a combinação da  $^1\text{H-ERM multivoxel}$  com TE curto, não sendo do nosso



conhecimento a existência de estudo anterior utilizando esses parâmetros técnicos para avaliação da graduação neoplásica nos astrocitomas. Os resultados mostraram que essa combinação pode ser usada, pois reproduzem as observações de estudos prévios que relacionaram a razão Co/NAA, ou inversamente a razão NAA/Co, com a graduação histológica da malignidade da neoplasia, utilizando a técnica TE longo com multivoxel ou *single-voxel*<sup>10</sup> ou TE curto com *single-voxel*<sup>8</sup>. No nosso estudo, a razão Co/NAA, em todos os grupos dos astrocitomas, foi significativamente mais alta do que no cérebro normal, estando de acordo com trabalhos que avaliaram essa razão, ou o inverso na análise da razão NAA/Co<sup>8,10,15</sup>.

Observou-se tendência da razão Co/NAA se elevar com o aumento da malignidade histológica, sem identificarmos diferenças significativas entre os grupos tumorais, devido a grande variação encontrada dentro de cada grau histológico, principalmente nos tumores classificados como grau III e IV<sup>8,10</sup>, ocorrendo sobreposição entre os graus dos astrocitomas.

Kim et al.<sup>26</sup> realizaram <sup>1</sup>H-ERM *single-voxel* em aparelho de ressonância magnética de 3,0 Tesla e compararam TE curto de 35 ms e longo de 135 ms (denominado de TE intermediário), não encontrando diferença estatística na relação Co/NAA entre gliomas grau II e gliomas de alto grau (III e IV), com nenhum dos TE(s) utilizados. Os valores encontrados no grau II e no alto grau foram: com TE curto 1,88±0,96 vs 2,02±0,94, e com TE longo 4,57±4,35 vs 7,09±6,69, respectivamente. Nesse estudo, diferente do nosso, não havia grupo controle nem pacientes com astrocitomas pilocíticos, sendo, também, incluídos na análise oligodendrogliomas.

Kaminongo et al.<sup>8</sup> compararam os valores da relação NAA/Co encontrados com <sup>1</sup>H-ERM *single-voxel* com TE curto e TE longo na graduação dos gliomas. Apesar de não terem encontrado diferenças significativas entre os graus tumorais, observaram que as diferenças entre as médias da razão NAA/Co foi maior com TE curto do que com TE longo.

Em nosso estudo foi identificada grande variação dos valores encontrados, com dois comportamentos particulares na razão Co/NAA nos astrocitomas de alto grau: (a) baixos valores (<1,5) em dez de 20 pacientes e (b) valores bastante elevados (>5) em seis de 20 pacientes. Portanto, isto sugere que a presença dos valores muito elevados de Co/NAA é um comportamento típico dos astrocitomas de alto grau, quando comparamos com valores altos, porém menores encontrados nos astrocitomas de baixo grau. Possivel-

mente, essa variação dos metabólitos dentro de uma mesma graduação seja um reflexo da heterogeneidade histopatológica dos astrocitomas, que ocorre tanto dentro de um mesmo tumor (por exemplo, um tumor grau IV apresenta áreas representativas de graus II e III, daí o nome glioblastoma multiforme)<sup>1</sup>, como também entre astrocitomas de mesma graduação em pacientes diferentes.

A presença de extensa necrose nos astrocitomas grau IV determina a queda da celularidade do tumor, e consequentemente da intensidade de sinal da Co<sup>27,28</sup>. Apesar de no presente trabalho terem sido estudadas as áreas sólidas tumorais, a existência de micronecrose pode ser o fator principal para a redução da razão Co/NAA ou aumento da razão NAA/Co observados no grau IV em estudos prévios<sup>10</sup>.

Tamiya et al.<sup>10</sup> e Shimizu et al.<sup>27</sup> observaram correlação, respectivamente positiva e negativa, entre as razões Co/NAA e NAA/Co com o KI-67 *labeling index*, marcador histopatológico da proliferação celular. Entretanto, essa correlação não foi observada quando existia necrose dentro do VOI, porque apesar de haver elevação do KI-67, não existia aumento correspondente da Co<sup>27</sup>.

Não é sempre claro que critério deve ser usado na determinação do melhor valor do ponto de corte (*threshold value*) para a graduação dos gliomas<sup>26</sup>. No nosso trabalho foi utilizado como ponto de corte a média mais 2DP, considerando que numa amostra com distribuição normal apenas ~2,5% dos indivíduos do grupo controle apresentariam valores acima da média +2DP. As razões dos metabólitos dos gliomas e seus *threshold values* variaram muito entre os diversos trabalhos. Essas variações são causadas por diferenças nos parâmetros dos métodos de aquisição da espectroscopia, na localização e tamanho do VOI, número de pacientes, heterogeneidade dos tumores e fatores extrínsecos como campo magnético do aparelho de ressonância<sup>26</sup>.

As limitações observadas com <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel* com TE curto na avaliação da relação Co/NAA foram: a dificuldade de escolha do VOI e da identificação do pico do NAA. Na escolha do VOI, foi analisado o gráfico que correspondeu à área sólida, com impregnação homogênea, e que teve boa resolução dos picos dos metabólitos. Entretanto, entre os que preencheram esses critérios, a escolha foi aleatória. Assim sendo, nesse trabalho não foi escolhido, entre todos os gráficos do *multivoxel*, aquele metabólito que apresentasse maior alteração, ou seja, não foi avaliado o menor NAA de todos os espectros da área sólida,



nem a maior Co, como foi feito por outros autores<sup>2,15,29</sup>. Law et al.<sup>15</sup>, em estudo retrospectivo, realizaram <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel* com TE longo e fizeram essa avaliação após a identificação do maior pico de Co e do menor pico de NAA de todas espectroscopias obtidas. Encontrou, assim, diferenças significativas ( $p < 0,001$ ) na razão Co/NAA entre glioma de baixo grau (0,60-6,80;  $1,96 \pm 1,43$ ) e alto grau (0,53-28,90;  $3,22 \pm 3,65$ ), sem, entretanto identificar diferença estatística entre gliomas anaplásicos e glioblastoma multiforme.

Outra dificuldade foi a identificação do pico do NAA devido à presença de beta-glutamina-glutamato, que está imediatamente adjacente, entre 2,05 ppm e 2,5 ppm e que só é identificada na técnica com TE curto. A presença de artefatos localizados em valores menores que 2 ppm também dificultou a identificação do NAA. Esses problemas não são encontrados quando se utiliza a técnica de <sup>1</sup>H-ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse com TE longo<sup>8</sup>.

A maior vantagem da técnica que foi utilizada nesse trabalho é justamente associar as características da espectroscopia utilizando TE curto<sup>8</sup> com a técnica *multivoxel*<sup>2</sup>. Permite reduzir a influência do relaxamento T2 sobre o NAA e a Co que ocorre quando se adquire o espectro com TE longo<sup>8</sup>, com a capacidade de adquirir simultaneamente uma grade de múltiplos espectros distribuídos no tecido neoplásico, na periferia da impregnação e na região contralateral normal<sup>29</sup>.

Na graduação histológica são utilizados os critérios: celularidade, atipia, mitose, proliferação vascular e necrose<sup>1</sup>. O interesse desse estudo foi focar a avaliação para a Co, que serve como marcador histológico da densidade celular e da mitose, e para o NAA, que é o marcador neuronal. Portanto, não foram avaliados os demais metabólitos espectroscópicos que têm correspondência com outros marcadores histológicos tumorais.

Futuros trabalhos deverão ser realizados, avaliando conjuntamente os outros marcadores metabólicos espectroscópicos identificados com essa técnica, dentre eles o mioinositol<sup>30</sup> (marcador de tumor de baixo grau) e os lipídeos-lactato<sup>8,31,32</sup> (reconhecidos marcadores da necrose presente nas neoplasias de alto grau e encontrados, também, no astrocitoma pilocítico), na tentativa de melhor estimar a graduação dos astrocitomas com <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel* com TE curto.

Em conclusão, este estudo mostrou que <sup>1</sup>H-ERM *multivoxel* com TE curto pode ser utilizada na dis-

criminação entre o parênquima normal e o tecido neoplásico, havendo aumento significativo da relação Co/NAA nos astrocitomas cerebrais. Entretanto, nem todo tecido neoplásico estudado apresentou aumento da Co/NAA, principalmente o grupo com maior malignidade (i.e., graus III-IV). Houve também tendência de elevação da razão Co/NAA com o aumento da graduação dos astrocitomas, apesar da variação dos valores encontrados, determinando a sobreposição entre os graus histológicos, possivelmente pela heterogeneidade desses tumores.

## REFERÊNCIAS

1. Caveness WK, Furnari FB, Nagene M, et al. Diffusely infiltrating astrocytomas. In Kleihues P, Caveness WK (Eds). Pathology and genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARC Press. 2000:10-21.
2. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002;44:656-666.
3. Howe FA, Opstad KS. 1H MR spectroscopy of brain tumours and masses. *NMR Biomed* 2003;16:1232.
4. Smith JK, Castillo M, Kwok L. MR neuroimaging: current and newer techniques I. In Castillo M (Ed). *Magn Reson Imaging Clin N Am Philadelphia*: Saunders, 2003:11:415-430.
5. Danielsen ER, Ross B. Introduction to magnetic resonance spectroscopy. In Danielsen ER, Ross B (Eds). *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. Pasadena: Marcel Dekker, 1999:1-4.
6. Majos C, Julia-Sape M, Alonso J, et al. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *AJNR* 2004;25:1696-1704.
7. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF. Classification of biopsy-confirmed brain tumours using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR* 1999;20:117-123.
8. Kaminogo M, Ishimaru H, Morikawa M, et al. Diagnostic potential of short echo time MR spectroscopy of gliomas with single voxel and point-resolved spatially localized proton spectroscopy of brain. *Neuroradiology* 2001;43:353-363.
9. Kinoshita Y, Kajiwara H, Yokota A, Koga Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *J Neurosurg* 1994;35:606-614.
10. Tamiya I, Kinoshita K, Ono Y, Matsumoto K, Furuta T, Ohmoto T. Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. *Neuroradiology* 2000;42:333-338.
11. Hoshino Y, Yoshikawa K, Inoue Y, et al. Reproducibility of short echo time proton magnetic resonance spectroscopy using point-resolved spatially localized spectroscopy sequence in normal human brains. *Radial Med* 1999;17:115-120.
12. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002;44:371-381.
13. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 1990;174:411-415.
14. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791-798.
15. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR* 2003;24:1989-1998.
16. Burtcher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Stahlberg F, Holtas S. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *AJNR* 2000;21:84-93.
17. McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg* 2002;97:794-802.
18. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient



- calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR* 2003; 24:225-233.
19. Chang YW, Yoon HK, Shin HJ, Roh HG, Cho JM. MR imaging of glioblastoma in children: usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI and MR spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2003;33:836-842.
  20. Fayed N, Modrego PJ. The contribution of magnetic resonance spectroscopy and echoplanar perfusion-weighted MRI in the initial assessment of brain tumours. *J Neurooncol* 2005;72:261-265.
  21. Londono A, Castillo M, Armao D, Kwok L, Suzuki K. Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. *AJNR* 2003;24: 942-945.
  22. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumours types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 2003;13:582-591.
  23. Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM, Sklar EM, Murdoch JB, Petito CK. Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. *AJNR* 2003;24:946-951.
  24. Tong Z, Yamaki T, Harada K, Houkin K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging* 2004; 22:1017-1024.
  25. Tzika AA, Astrakas LG, Zarifi MK, et al. Spectroscopic and perfusion magnetic resonance imaging predictors of progression in pediatric brain tumors. *Cancer* 2004;100:1246-1256.
  26. Kim JH, Chang KH, Na DG, et al. 3T 1H-MR spectroscopy in grading of cerebral gliomas: comparison of short and intermediate echo time sequences. *AJNR* 2006;27:1412-1418.
  27. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and KI-67 labeling index in gliomas. *AJNR* 2000; 21:659-665.
  28. Howe AF, Barton JS, Cudlip AS, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003;49:223-232.
  29. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg* 1997;87:516-524.
  30. Castillo M, Smithsmith J, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels and grade of cerebral astrocytomas. *AJNR* 2000;21:1645-1649.
  31. Li X, Vigneron D, Cha S, et al. relationship of MR-derived lactate, mobile lipids, and relative blood volume for gliomas in vivo. *AJNR* 2005;26:760-769.
  32. Hwang J-H, Egnaczyk G, Ballard et al. Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. *AJNR* 1998;19:535-540.



---

## APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Dra. Maria de Fátima Viana Vasco Aragão

Nome do Sr ou Srª \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Identidade: \_\_\_\_\_

Foi informado (a) detalhadamente sobre a pesquisa intitulada: **ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM TUMORES ASTROCITÁRIOS: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE PADRÃO EXISTENTE COM A GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA**

A. O paciente \_\_\_\_\_, ou seu Responsável, o Senhor (a) \_\_\_\_\_ declara que dá plena autorização à Médica Assistente, Neurorradiologista Drª Maria de Fátima Viana Vasco Aragão, inscrita no CREMEPE sob o número 8856, para proceder às investigações necessárias ao diagnóstico do seu estado de saúde, podendo o referido profissional valer-se do auxílio de outros profissionais de saúde.

Declara, outrossim, que a referida Médica, atendendo ao disposto nos Artigos 56 e 59 do Código de Ética e no Artigo 9 da Lei 8078 (abaixo transcritos) e após a apresentação de métodos alternativos, sugeriu a realização de exame de imagem de Ressonância Magnética por Espectroscopia de Prótons, por solicitação de seu Médico Responsável, apresentando informações detalhadas sobre os procedimentos a serem adotados no diagnóstico proposto para ser autorizado, que consiste em: obtenção de imagens do seu cérebro, antes e após administração de contraste introduzido em seu corpo por via venosa. O contraste a ser injetado é uma solução que permite visualizar as estruturas de seu cérebro e, assim, facilita identificar as lesões porventura existentes. O Senhor declara ter sido informado de que o contraste, segundo os estudos feitos até o presente momento, é muito bem tolerado e, somente em casos isolados, provoca reações adversas locais e gerais, em sua maioria de grau leve, não havendo até o momento relato de contra-indicações. Mesmo em pacientes com alterações graves da função renal, até o presente momento, não foi observado agravamento adicional da função renal, bem como outras reações adversas atribuíveis à administração do meio de contraste. Dentre as possíveis reações adversas, extremamente raras, estão: sensação de dor ou calor locais e de curta duração associados à punção e à infusão; náuseas, vômitos ou reações alérgicas na pele e mucosas. O Senhor está sendo informado, também, que, como parte da rotina de diagnóstico, essas imagens serão encaminhadas ao seu Médico Assistente para p.equir seu tratamento.

B. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o exame, os procedimentos de exame de imagem por ressonância magnética e de espectroscopia de prótons por ressonância magnética.

- C. Foi discutida com a Doutora Maria de Fátima Viana Vasco Aragão a minha decisão de aceitar esse procedimento. Ficaram claros para mim quais são os propósitos dos procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos destacados neste documento. Ficou claro também que as despesas serão cobertas pela Instituição Pública ou Privada; que tenho direito garantido de acesso aos documentos médicos e financeiros relacionados ao procedimento. Concordo voluntariamente com o que será realizado e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou ao meu atendimento neste Serviço.
- C. Declaro, ainda, que as informações foram prestadas de viva voz pela Médica, tendo sido perfeitamente entendidas e aceitas.  
Declaro, igualmente, estar ciente de que o procedimento diagnóstico adotado não assegura a garantia de cura e que a evolução da doença e o resultado do procedimento podem obrigar a Médica a modificar as condutas inicialmente propostas, sendo que, neste caso, fica a mesma autorizada, desde já, a tomar providências necessárias para tentar a solução dos problemas surgidos, segundo seu julgamento.
- D. Certifico que o meu Médico me informou sobre a natureza e características do procedimento diagnóstico proposto, bem como dos resultados esperados e de outras possíveis alternativas de diagnóstico para esta doença, como também os possíveis riscos conhecidos, complicações e benefícios esperados, relativos ao procedimento proposto e às formas alternativas de diagnóstico, incluindo o não diagnóstico.
- E. Se você tiver qualquer dúvida, que não tenha sido esclarecida pela sua Médica sobre questões relacionadas aos procedimentos diagnósticos propostos, com implicações éticas relativas a imprudência, negligência ou imperícia, entre em contato com a Comissão de Ética Médica, localizada na Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Clínica Médica

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Responsável: \_\_\_\_\_

Recife, Pernambuco Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura da Médica: \_\_\_\_\_

Endereço profissional: Hospital Albert Sabin, Multimagem Serviço de Radiologia, Multimagem. Rua Sport Club do Recife, 194 Ilha do Leite Recife, PE – Brasil  
Telefone: (81) 34235766

Qualificação: Médica Neurorradiologista

Endereço residencial: Rua Estrada das Ubaias, 332 apto 1201 - Casa Forte Recife, PE – Brasil Telefone: (81) 34425377

Carteira de identidade: 1863232 / SSP / PE / 22/05/1981

## APÊNDICE 2 – Protocolo de coleta de dados

### PESQUISA – TUMORES ENCEFÁLICOS CASO Nº \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Data do exame: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Registro Multimagem: \_\_\_\_\_  
 Cidade (procedência do paciente): \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_  
 Autorização da pesquisa: ☐ sim ☐ não  
 Hospital: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
 Médico solicitante: \_\_\_\_\_  
 Contraste: \_\_\_\_\_ mL Contraste da pesquisa: \_\_\_\_\_ mL  
 Arquivado: CD ☐ disquete: ☐  
 Hipótese diagnóstica antes da realização do exame: \_\_\_\_\_  
 Hipótese diagnóstica após a realização do exame: \_\_\_\_\_  
 Sintomas: \_\_\_\_\_  
 Localização do tumor: \_\_\_\_\_  
 Impregnação: ☐ homogêneo ☐ heterogêneo ☐ anelar ☐ ausente  
 Intensidade de sinal no T2 em relação ao parênquima: ☐ hipersinal ☐ hipossinal  
☐ isossinal  
 Sinais de hemorragia: ☐ presente ☐ ausente  
 Perfusão: ☐ realizada ☐ não realizada ☐ hipoperfusão  
☐ hiperfusão ☐ padrão misto  
 Espectroscopia / Calibração=\_\_\_\_ (TR=\_\_\_\_ TE=\_\_\_\_ FOV=\_\_\_\_ MATRIZ=\_\_\_\_)

| METABÓLITOS | NORMAL<br>CONTRALATERAL | ÁREA TUMORAL |
|-------------|-------------------------|--------------|
| Cr          |                         |              |
| NAA         |                         |              |
| Co/Cr       |                         |              |
| Co/NAA      |                         |              |
| NAA/Co      |                         |              |
| LL          |                         |              |
| Mi          |                         |              |
| NAA/Cr      |                         |              |

Observações: \_\_\_\_\_  
 Tempo de cirurgia após a RM: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico histopatológico: \_\_\_\_\_  
 Técnico: \_\_\_\_\_



**ANEXO 1****ARTIGO 4 PROGNOSTIC VALUE OF PROTON MAGNETIC  
RESONANCE SPECTROSCOPY FINDINGS IN  
NEAR DROWNING PATIENTS**

Arq Neuropsiquiatr 2009;67(1):55-57

## PROGNOSTIC VALUE OF PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY FINDINGS IN NEAR DROWNING PATIENTS

Reversibility of the early metabolite abnormalities relates with a good outcome

Maria de Fátima Vasco Aragão<sup>1,2,3</sup>, Meng Law<sup>1</sup>, João Prola Netto<sup>1</sup>, Marcelo Moraes Valença<sup>3</sup>, Thomas Naidich<sup>1</sup>

**Abstract** – In two children with near drowning hypoxic encephalopathy and normal-appearing structural MRI, acute proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) showed biochemical alterations that correctly indicated prognosis and helped to guide management decisions. Elevation of the lipid-lactate and glutamine-glutamate peaks, on the early (72 hour) <sup>1</sup>H MRS, predicts a poor prognosis. Absence of lipid-lactate and glutamine-glutamate peaks on the early <sup>1</sup>H MRS and reversibility of early mild metabolite abnormalities on follow up examination relates with good outcome.

**KEY WORDS:** hypoxia, near drowning, magnetic resonance spectroscopy.

**Valor prognóstico da espectroscopia de prótons em vítimas de quase-afogamento: reversibilidade das anormalidades metabólicas precoces relacionou-se com bom prognóstico**

**Resumo** – Em duas crianças vítimas de quase-afogamento com encefalopatia hipóxico-iscêmica, que apresentaram ressonância magnética por imagem normal, a espectroscopia de prótons por ressonância magnética (<sup>1</sup>H MRS) na fase aguda mostrou alterações bioquímicas que corretamente indicaram o prognóstico e ajudaram a guiar o manejo terapêutico. Elevação dos picos de lipídeo-lactato e glutamina-glutamato na <sup>1</sup>H MRS precoce realizada com 72 horas previu um mau prognóstico. Relacionaram-se com bom prognóstico; a ausência dos picos de lipídeo-lactato e glutamina-glutamato na <sup>1</sup>H MRS precoce, e a reversibilidade no exame de controle (3 meses) das discretas anormalidades metabólicas encontradas no primeiro exame.

**PALAVRAS-CHAVE:** hipóxia, quase-afogamento, espectroscopia, ressonância magnética.

The term "near drowning" signifies patient survival for more than 24-hours after cardiorespiratory arrest due to submersion. Early prognostic of good outcome versus significant neurological deficit or death is important for correctly stratifying patient management<sup>1,2</sup>.

Magnetic resonance image (MRI) and computed tomographic findings of acute hypoxia ischemic injury are often subtle<sup>3</sup>. We describe the findings of early proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) that helped to predict the prognosis.

### METHOD

In two children with hypoxic-ischemic insult due to fresh water near drowning and normal-appearing structural MRI are studied.

In each patient single-voxel 1.5 Tesla <sup>1</sup>H MRS was performed in the median biparietal-occipital gray matter using a stimulated echo acquisition mode (STEAM) technique with repetition time: 1,500 ms, echo time: 30 ms, eight excitations, volume of interest: 6 cm<sup>3</sup>, and acquisition time: 7 minutes. The <sup>1</sup>H MRS data were compared with the standard MRI study obtained at the same session using non contrast sagittal T1-weighted images (WI), coronal and axial T2-WI, axial T2\*-WI, axial T2-FLAIR and axial diffusion-WI, followed by gadolinium-enhanced axial T1-WI.

### RESULTS

#### Case 1

This 3-year-old girl suffered near drowning in a swimming pool. She experienced cardiorespiratory arrest, was

<sup>1</sup>Department of Radiology, Mount Sinai School of Medicine, New York NY, USA; <sup>2</sup>Multimagem, Hospital A Iber Sabin, Recife PE, Brazil; <sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry and Behavioral Studies, Federal University of Pernambuco, Recife PE, Brazil.

Received 23 June 2008, received in final form 22 October 2008. Accepted 10 December 2008.

Dra. Maria Fátima Viana Vasco Aragão – Estrada dos Ubaldos 332 / 1201 - 52061-080 Recife PE - Brasil. E-mail: aragao@truenet.com.



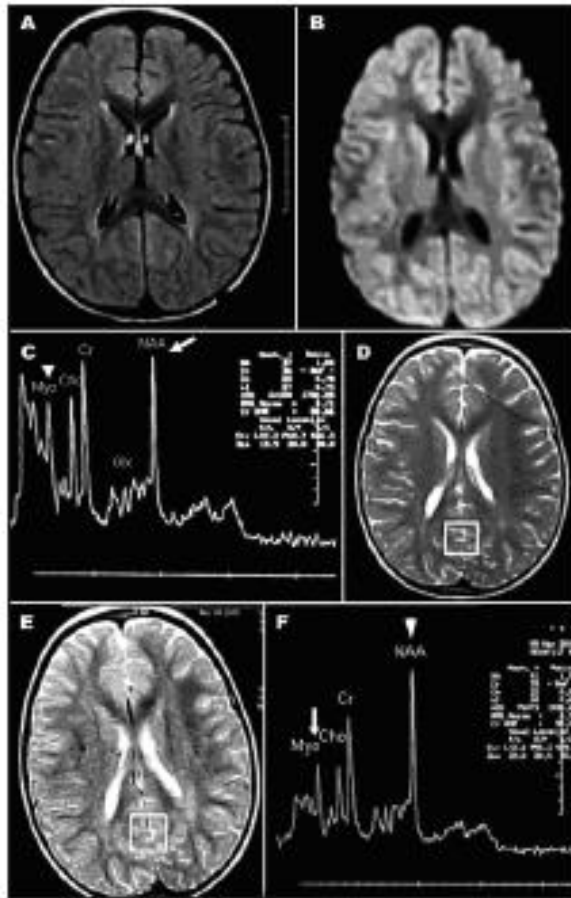


Fig 1. Case 1 – First exam, three days after near drowning. Axial FLAIR (A) and axial DWI (B) are unremarkable.  $^1\text{H}$  MRS (C) VCI in the median biparietal gray matter, demonstrate on axial T2 weighted imaging (D) shows a mild decrease of the NAA/Cr ratio (arrow), and mild increase of the Cho/Cr and Myo/Cr ratios (arrowhead). On visual inspection, the Glx levels are normal and no Lip-Lac peak is identified. On follow up exam (3-months later), axial T2 remains unremarkable (E). The follow up  $^1\text{H}$  MRS (F) in the median biparietal-occipital gray matter VCI demonstrated on the axial T2 (F), shows a normal spectrum (E) and reversibility and recovery of the metabolite changes (arrow and arrowhead) seen on the initial  $^1\text{H}$  MRS (C), in this patient with good prognosis and complete clinical recovery. On visual inspection, the Glx levels are normal in both examinations and no Lip-Lac peak is identified.

resuscitated at poolside immediately after the accident, and arrived at hospital agitated but breathing spontaneously. MRI and  $^1\text{H}$  MRS performed 72 hours after the near drowning (Fig 1A-D) showed normal anatomic structure (Fig 1A,B,D) and decrease (Fig 1C) of 20% in the N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr=1.04) ratio, an increase of 26% in the choline/creatine ratio (Cho/Cr=0.76) and 22% in the myoinositol/creatine (Myo/Cr=0.74) ratios, but no lipid-lactate (Lip-Lac) peak. This patient had a good outcome and was discharged after 5 days with a normal neurological examination. Follow-up MRI and  $^1\text{H}$  MRS 3 months af-

ter the near drowning (Fig 1E-F) showed normal anatomic structure (Fig 1F) and normal metabolites ratios (Fig 1E). (NAA/Cr=1.21, Cho/Cr=0.56 and Myo/Cr=0.62).

#### Case 2

This 6-year-old boy also suffered near drowning in a swimming pool. He arrived at the hospital in cardiorespiratory arrest, but was resuscitated and stabilized. MRI and  $^1\text{H}$  MRS performed 72 hours after the near drowning (Fig 2A-C) showed apparently normal anatomic structure (Fig 2A-B) but significant metabolic abnormalities (Fig 2C), especially increased Lip-Lac and glutamine-glutamate (Glx) peaks. There was also decrease of 8% of the NAA/Cr (1.2) ratio and increase of 50% of Cho/Cr (0.9) ratio and 9% of Myo/Cr (0.65) ratio. The metabolic findings were interpreted as evidence of severe hypoxic injury with a poor prognosis. The patient remained comatose for 3 weeks, and progressed to non-progressive spastic/dystonic state, indicating chronic encephalopathy. The follow-up MRI and  $^1\text{H}$  MRS was done 3 months after the accident (Fig 2D and E) and demonstrated severe brain atrophy (Fig 2D) and progression of metabolic changes (Fig 2E), with decrease of 54% in the NAA/Cr (0.6) ratio, an increase of 75% in the Myo/Cr (1.05) ratio, persistent of the Lip-Lac. However there was decrease in the Cho/Cr (0.6) ratio and Glx.

#### DISCUSSION

MRI and  $^1\text{H}$  MRS may demonstrate abnormalities the first day after a hypoxic-ischemic near drowning injury, but have greater prognostic value after the third day<sup>1</sup>. Edema and T2-hyperintensity in the cerebral cortex or basal ganglia are highly sensitive (100%) and specific (86%) predictors of poor prognosis (vegetative state and death)<sup>1</sup>. The two children presented here did not exhibit these features.

The transitory decrease in NAA/Cr ratio seen in our Case 1 with good outcome appears to correspond to reversible dysfunction of the neurons and glia after acute brain injury, not cell death, since the metabolites and the patient both recovered with no alteration in brain anatomy MRI on follow-up study. Transitory reduced NAA/Cr ratio has not been reported yet in a patient with good outcome after hypoxic-ischemic insult from near drowning, although had been described in other pathologic conditions<sup>4,5</sup> and represents cellular dysfunction rather than cell death.

In Case 2 with poor outcome, the Glx levels were elevated on the 72-hour  $^1\text{H}$  MRS, then decreased on follow up examination. This most likely reflects early initiation of the excitotoxic cascade in a patient with severe brain injury<sup>6</sup>. The Myo/Cr was increased at 72 hours in both patients. The Myo/Cr returned to normal in Case 1 with

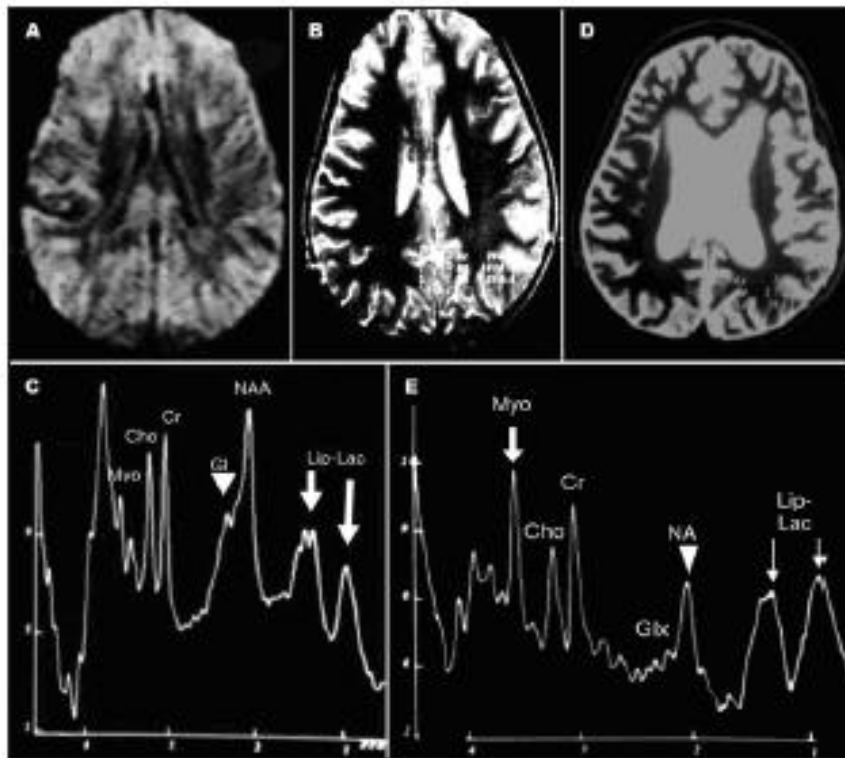


Fig 2. Case 2 – First MRI examination (A and B), three days after near drowning, shows unremarkable axial DWI (A) and axial T2 (B). However the  $^1\text{H}$  MRS (C) with median biparietal-occipital gray matter VOl, shows decrease of the NAA/Cr ratio and increase of Cho/Cr ratio and of Myo/Cr ratio. Importantly the  $^1\text{H}$  MRS (C) also demonstrates Lip-Lac peaks (arrows) and the visual inspection demonstrates an increase in Glx levels (arrowhead). On follow up exam (D and E), 3 months following the initial near drowning episode, axial T2 (D) demonstrates severe brain volume loss compared with the scan from 3 months earlier (B).  $^1\text{H}$  MRS (E) shows progression of the metabolite changes with further decrease of NAA/Cr ratio (arrowhead), an increase of Myo/Cr ratio (arrow), with persistence of the Lip-Lac (arrow). However there is a decrease in the Cho/Cr ratio and Glx.

good outcome, but continued to increase in Case 2 with poor outcome. Myoinositol is found primarily in astrocytes and has a role in brain osmoregulation<sup>78</sup>. The early but transient increase in Myo/Cr in Case 1 most likely reflects its role in osmoregulation<sup>7</sup>. The progressive increase in Myo/Cr in Case 2 most likely reflects astrogliosis within the damaged brain<sup>4</sup>.

Lactate is associated with anaerobic glycolysis, so the presence of Lip-Lac can reflect brain ischemia<sup>7</sup>. Case 1 with no elevation of Lip-Lac on  $^1\text{H}$  MRS had a favorable outcome. Case 2 with elevated Lip-Lac levels had a poor outcome. These findings accord well with literature reports that elevated Lip-Lac peaks are strongly associated with poor outcome in brain injury, especially hypoxic-ischemic brain injury<sup>12</sup>.

According to Dubowitz et al.<sup>1</sup> the combination of MRI and  $^1\text{H}$  MRS together is superior to either one alone, decreasing the false-negative potential.  $^1\text{H}$  MRS complements conventional MRI and clinical findings.  $^1\text{H}$  MRS helps to predict the prognosis of near drowning victims with hypoxic encephalopathy and aids in triage, being particularly important in the hyperacute and acute phases, when conventional imaging findings are not prognostic.

In patients with near drowning hypoxic encephalopathy,  $^1\text{H}$  MRS can demonstrate biochemical alterations that aid prognosis and guide management decisions. Eleva-

tion of the Lip-Lac and Glx peaks, on the early (72 hour)  $^1\text{H}$  MRS, predicts a poor prognosis. Absence of lipid-lactate and glutamine-glutamate peaks on the early  $^1\text{H}$  MRS and reversibility of the early metabolite abnormalities on follow up examination correlates with a good outcome.

**ACKNOWLEDGMENT** – We would like to acknowledge the assistance of Leonardo da Fonte, Claudia Fontana, Jose Ronaldo de Menezes, and Adelia Henriques in the preparation of this manuscript.

#### REFERENCES

1. Dubowitz DJ, Bluml S, Aronow Z, Dietrich RB. MR of hypoxic encephalopathy in children after near drowning: correlation with quantitative proton MR spectroscopy and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1617-1627.
2. Kreis R, Aronow Z, Ernst T, et al. Hypoxic encephalopathy after near-drowning studied by quantitative  $^1\text{H}$ -magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Invest* 99:97:1142-1154.
3. Taylor SE, Quencer RM, Holman BH, Naidich TP. Central nervous system anoxic-ischemic insult in children due to near-drowning. *Radiology* 1983;136:641-646.
4. Tiberto M, Chard DT, Altmann DR, et al. Metabolic changes in early relapsing-onset multiple sclerosis. A two year follow-up study. *J Neurol* 2006;253:224-230.
5. Holshouser BA, Tong KA, Ashwal S, et al. Prospective longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy imaging in adult traumatic brain injury. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:33-40.
6. Shacter L, Tong KA, Holshouser BA. Proton MRS in acute traumatic brain injury: role for glutamate/ glutamine and choline for outcome prediction. *J Neurotrauma* 2004;21:1693-1705.
7. Danielson Z, Rott B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of surgical diseases. Marcel Dekker, Inc USA, 1999.
8. Ashwal S, Holshouser B, Tong K, et al. Proton spectroscopy detected myoinositol in children with traumatic brain injury. *Pediatr Res* 2004;56:630-638.

**ANEXO 2****ARTIGO 5 – CLUSTER HEADACHE AND INTRACRANIAL  
ANEURYSM**

J Headache Pain (2007) 8:277–282  
DOI 10.1007/s10194-007-0412-9

ORIGINAL

Marcelo Moraes Valença  
Luciana P.A. Andrade-Valença  
Carolina Martins  
Maria de Fátima Vasco Aragão  
Laécio Leitão Batista  
Mario Fernando Prieto Peres  
Wilson Farias da Silva

## Cluster headache and intracranial aneurysm

Received: 27 December 2006  
Accepted in revised form: 14 September 2007  
Published online: 25 October 2007

M.M. Valença (✉) • C. Martins • M.F.V. Aragão • L.L. Batista • W.F. da Silva  
Division of Neurology and Neurosurgery,  
Department of Neuropsychiatry,  
Federal University of Pernambuco,  
50670-420 Recife, Pernambuco, Brazil  
e-mail: mmvalenca@yahoo.com.br  
Fax: +55-81-21268539

L.P.A. Andrade-Valença  
Service of Neurology,  
University of Pernambuco, Recife, Brazil

M.F.P. Peres  
Hospital Israelita Albert Einstein,  
São Paulo, Brazil

**Abstract** In the present study we describe the cases of two patients with cluster-like headache related to intracranial carotid artery aneurysm. One of these patients responded to verapamil prescription with headache resolution. In both cases the surgical clipping of the aneurysm resolved the cluster pain. These findings strongly suggest a pathophysiological link between the two conditions. The authors discuss the potential pathophysiological mechanisms underlying cluster-like headache due to intracranial carotid artery aneurysm.

**Keywords** Cerebral aneurysm • Cluster headache • Parasympathetic • Third cranial nerve • Internal carotid artery • Pathophysiology

### Introduction

The pathophysiology of the cluster headache (CH) remains unknown. Neuroimaging studies demonstrated an activation of central areas located in the posterior hypothalamus [1]. Pain and vasodilatation appear secondary to an activation of the trigeminal vascular system and the periodicity of the attacks is thought to be due to a dysfunction of the hypothalamic biologic clock mechanisms. Although CH is considered

a primary entity, secondary cases have been described [2–15]. In approximately 3%–5% of patients with CH, the syndrome is secondary to diverse cranial structural abnormalities [8], such as: fistula of the superficial temporal artery and occipital horn ventricular xanthoma [8]; arteriovenous malformation [11]; brain metastases [7]; injury to the vertebral artery [5]; sphenoidal sinus aspergilloma [6]; post-traumatic subdural haematoma [4]; brain trauma [4, 14]; lightning strike [3] and dental extraction [10]. Atypical features



which suggest a secondary or symptomatic origin include absence of periodicity and regular hourly recurrence, persistence of background pain between attacks, unsatisfactory response to treatment and the presence of neurological signs other than ptosis or miosis.

Dysfunction of both parasympathetic and sympathetic nervous systems is involved in the pathophysiology of CH [16]. Kudrow [17] reviewed the pathogenesis of CH as having three distinct and continuous clinical phases: (a) the cluster period – characterised by chronobiological aberration and impaired sympathetic nervous system activity; (b) chemoreceptor dysfunction; and (c) the painful period – the attack's symptoms and signs would be the result of parasympathetic and trigeminal nerve stimulation.

In the present study we describe the cases of two patients with cluster-like headache and partial third cranial nerve palsy related to intracranial carotid artery aneurysm.

### Case report

#### Case 1

A 47-year-old man with a 3-month history of spontaneous 30–40-min intense attacks of pulsatile headache in the left temporal region – several (5–8) during the day – was admitted in the surgery ward. The pain was described as irradiating to the homolateral parieto-occipital region and sometimes triggered by getting up from the bed at night. Concomitantly with the headache crisis, a left eye tearing and conjunctival injection appeared. A partial and progressive left lid ptosis occurred with diplopia. Mydriasis on the left side was present, characterising a partial impairment of the left third cranial nerve.

Brain magnetic resonance imaging (MRI) and then a cerebral angiography were carried out. A large intracranial aneurysm located on the left internal carotid artery at the

level of the posterior communicating artery was disclosed (Fig. 1). With the successful clipping of the aneurysm and the third cranial nerve decompression, the headache completely disappeared at least during the post-operative 2-year follow-up period.

#### Case 2

A 57-year-old man with a 6-month history of 30-min crises of intense pain in the left eye – 5–6 episodes per day – was seen in the outpatient clinic. A left eye tearing with conjunctival injection, photophobia and partial eyelid ptosis appeared concomitantly with the headache crisis. Verapamil (240 mg/day) was prescribed with gradual relief of the pain. Brain MRI was requested but, because of headache disappearance, it was not carried out, as later reported by the patient. Three months later, after the suspension of verapamil, the headache re-appeared, this time with a crescent progression until it became continuous, losing its cluster-like characteristics. Even so, the patient did not seek medical assistance. In parallel, a gradual left lid ptosis occurred with diplopia and mydriasis, suggesting a partial impairment of the left third cranial nerve. A few days later (12 months after the beginning of the cluster-like headache) the patient presented a sudden explosive headache (thunderclap headache) with a transient (a few minutes) decreased level of consciousness, associated with vomiting, dysphasia and right hemiparesis. A computed tomography scan of the head revealed a subarachnoid haemorrhage.

An angio-MRI and a cerebral angiography disclosed a large intracranial aneurysm located on the left internal carotid artery (Fig. 2). After the microsurgery with successful clipping of the aneurysm and third cranial nerve decompression, the cluster-like headache or other type of headache did not reappear, at least during the 5-month post-operative period. Neurological signs indicative of subarachnoid haemorrhage (i.e., headache, vomiting, meningismus) disappeared



**Fig. 1** The arrows indicate the paraclinoid position of the left intracranial carotid artery aneurysm on the cerebral angiogram (a) and magnetic resonance image: axial (b) and sagittal (c) planes

a few days after the microsurgical intervention. Five months later, the patient still presented a very discrete motor dysphasia and mild right hemiparesis.

Signs of parasympathetic involvement disappeared in both patients together with the cluster-like headache.

## Discussion

In this paper we have reported the cases of two patients who suffered from otherwise typical CH attacks. In both cases the surgical approach resolved the cluster pain. These strongly suggest a pathophysiological link between the two conditions – intracranial aneurysm and CH. After reviewing the literature, only one report was found associating CH-like symptoms with intracranial aneurysm [2]. Todo and Inoya [2] described the case of a man with an acute cavernous sinus syndrome who experienced symptoms resembling CH for 3 weeks. The cause was believed to have been the sudden appearance of a large saccular aneurysm of the intracavernous portion of the left carotid artery, with the involvement of the third cranial nerve.

In addition, lung cancer-related CH has also been described, and compression of the vagus nerve (a mixed, main nerve of the parasympathetic nervous system) was assumed to be implicated in its pathophysiology [9]. In our two patients the parasympathetic portion of the oculomotor cranial nerve was involved. Again, this suggests a possible association of the parasympathetic nervous system with the

pathophysiology of the syndrome. Patients with CH present a lower threshold of pain sensation on the symptomatic side (i.e., nociceptive flexion reflex, corneal reflex and pain pressure threshold), suggestive of a secondary central sensitisation in the pain pathways [18]. Thus, an external compression of the parasympathetic component of the third cranial nerve by an aneurysm could elicit cluster-like symptoms, at least in some predisposed individuals.

Cases of secondary CH due to lesions in and around the cavernous portion of the internal carotid artery and in the hypothalamic–hypophyseal region have been reported previously [19, 20]. This confers an anatomic relationship between peripheral lesions located in the parasellar/sellar region and the appearance of CH.

In the anatomic region where the supraclinoid internal carotid artery is located, three important peripheral nerve systems are encountered: (a) the sympathetic nervous system, (b) the trigeminal nervous system and (c) the parasympathetic nervous system.

The sympathetic nerves, which innervate targets in the orbit, originate from the superior cervical ganglion and take an upward direction, by the side of the internal carotid artery, in order to reach the parasellar region via the internal carotid nerve, which divides into two branches: the lateral branch, which distributes filaments to the internal carotid artery (internal carotid plexus), and the medial branch, which also distributes filaments to the internal carotid artery and, continuing onward, forms the cavernous plexus. Even though the involvement of the autonomic nervous system in the generation of pain is still a matter of debate, clinical and exper-



Fig. 2 Cerebral angiography (right panel) and angio-MRI (left panel) showing a large intracranial aneurysm (arrows) located at the left internal carotid artery



imental observations suggest that the sympathetic nervous system may be involved in pain following trauma, such as in complex regional pain syndrome.

In addition, trigeminal nerve fibres are diffusely distributed all over the parasellar structures including vessels and dura mater. As the internal carotid artery is surrounded by trigeminal and sympathetic fibres, aneurysmal formation with gradual saccular growth may stretch and stimulate the nerve endings and this, in turn, might cause pain in the periorbital and/or temporal regions.

Additionally, the oculomotor nerve on its way to the cavernous sinus assumes a very close position in relation to the carotid artery, distancing itself from the latter by a few millimetres, in such a way that just the cerebrospinal fluid and arachnoid membrane in the subarachnoid space separates the two [21, 22]. Large aneurysms of the supraclinoid internal carotid segment, which grow downwards, might compress the parasympathetic fibres which run in the dorso-medial aspect of the oculomotor nerve. The estimated incidence of third cranial nerve palsy in patients with aneurysm in the area of internal carotid artery and posterior communicating artery is 30%–40% [23]. It was found that 10%–15% of patients with ruptured aneurysms had symptoms related to their aneurysm prior to rupture [24]. Orbital pain was present in 7% of these [24]. Patients with posterior communicating artery aneurysm occasionally present third-nerve palsy alone, in the absence of subarachnoid symptoms, which should alert the physician to a possible aneurysmal rupture due to acute aneurysmal expansion. Thus, oculomotor palsy, when in association with ipsilateral orbitofacial pain, strongly indicates impending aneurysmal rupture. Compression of pain sensory afferent fibres of the ophthalmic division of the trigeminal nerve present in the third cranial nerve by the aneurysm is alleged by some as the cause of the orbital headache [25]. In this regard, Berardinelli et al. [26] identified unmyelinated fibres in the oculomotor, trochlear and abducens nerves, and suggested that they are sensory in nature and are involved in the transport of pain signals arising from the trigeminal territory. Bortolami et al. [27] demonstrated that trigeminal neurons send their process centrally through the oculomotor nerve, which supplies the extra-ocular muscles, the cornea, and the superior eyelid, and contains neuropeptides (substance P, calcitonin gene-related peptide and cholecystokinin) that are usually associated with pain sensation.

Another interesting point to be discussed is the fact that both patients refer the left side as the location of the pain. In a series of 18 patients with secondary CH, we found different possible events that could be involved in the precipitation of the CH; among them, head/face trauma was the most prevalent one (56%) [28]. The left side of the head was involved in 81% of the secondary CH cases. Manzoni et al. [14] reported that 41 out of 180 patients with CH had had

previous head injury, with loss of consciousness occurring in 20 of them. Interestingly, a close correspondence was noted between the region of the head injury and the side on which CH later occurred, with a mean latency of nine years. The pathophysiology of the CH latent period is discussed elsewhere [3].

It is conceivable that pain is lateralised to the side of intracranial lesions or traumatic injury but there is no reason that justifies the preferential left location, unless there is a higher susceptibility of brain and/or peripheral tissues located on this side. In other words, precipitating injuries, such as trauma, which occur on the left side of the head, appear to easily foster symptoms resembling CH, when compared to the opposing side. Regarding this, Havelius [29] identified evident sympathetic dysfunction years before CH symptomatology appearance in six patients. That fact suggests an anatomic-functional preexisting condition predisposing the occurrence of CH-like phenomenology.

Two important characteristics can be observed in the second case report: (a) the headache was relieved by the use of verapamil and (b) the classical presentation of the CH features had occurred several months before the third nerve dysfunction and the aneurysm rupture. Recently, a case of a man with cluster-tic syndrome secondary to a pituitary adenoma was reported to have responded to verapamil [30] with complete pain relief. The response to verapamil in the secondary cases of CH suggests a common pathophysiology of both forms – primary and secondary – of CH.

Verapamil is a drug that acts as an L-type calcium channel blocker [31]. It has a vasodilating action on the intracranial vascular system and decreases peripheral vascular and coronary resistance. The mean elimination half-life following single oral doses is 3–7 h and after repeated or chronic doses the half-life increases to 5–12 h. Verapamil slows the spontaneous firing of pacemaker cells in the sinus node *in vitro*. *In vivo*, this effect is partially abolished by an increase in the sympathetic activity due to arterial dilatation. That dual action indicates the complexity of the pharmacological effects exerted by verapamil with both direct effect on the cells and indirect action via haemodynamic or autonomic alterations (i.e., enhancement of sympathetic activity). In addition, the blood–brain barrier is a major impediment to the entry of many therapeutic drugs into the brain. P-Glycoprotein is an ATP-dependent drug transport protein that is predominantly found in the luminal membrane of the brain capillary endothelial cells that make up the blood–brain barrier [32]. As P-glycoprotein can actively transport a vast variety of hydrophobic amphipathic substances out of the cell, it was hypothesised that it might be responsible for the very poor penetration of many relatively large (>400 Da) hydrophobic drugs in the nervous parenchyma, by performing active back-transport of these substances to the blood. As verapamil may affect the P-glycoprotein, it

can be hypothesised that, at least in part, the pain relief induced by it is likely to be somehow linked to the blood-brain barrier permeability [32, 33]. Anticonvulsant activity of verapamil has also been described [33]. The brain Na, K-ATPase, an integral membrane enzyme, is inhibited by verapamil [34]. That enzyme pumps Na<sup>+</sup> out and K<sup>+</sup> into the cell to regulate several physiological functions such as cell proliferation, volume regulation and maintenance of electrogenic potential required for the function of excitable tissue. Interestingly, propranolol, another pharmacological agent used as a prophylactic drug to treat migraine, also inhibits the Na, K-ATPase [34].

We should mention that other neurological entities ought to be remembered in the differential diagnosis of painful ophthalmoplegia such as: Tolosa-Hunt orbito-cavernous sinus syndrome with oculomotor palsies, Brown syndrome due to entrapment of the superior oblique tendon (diplopia plus focal pain at the corner of the orbit), Raeder paratrigem-

inal syndrome (tic douloureux ptosis and miosis with preservation of sweating) and the so-called ophthalmoplegic "migraine", to cite a few.

The present report shows the association of third cranial nerve involvement and concomitant appearance of symptoms resembling CH, which may suggest the unilateral parasympathetic dysfunction as a putative cause of intermittent pain and autonomic symptomatology that occur during CH attacks. Or rather, the aneurysm provokes a local compression of the anatomic structures responsive to pain (i.e., trigeminal and autonomic fibres), which, by themselves, do not explain the intermittent character of the headache or the appearance of other signs and symptoms.

Cluster-like headache, like migraine-like headache, can be secondary to structural abnormalities in the head, including carotid aneurysms. They need appropriate investigations to be identified, such as neuroimaging assessment and cerebral angiography [35].

## References

- May A, Goadsby PJ (2001) Hypothalamic involvement and activation in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 5:60-66
- Todo T, Inoya H (1991) Sudden appearance of a mycotic aneurysm of the intracavernous carotid artery after symptoms resembling cluster headache: case report. *Neurosurgery* 29:594-598; discussion 598-599
- Valença MM, da Silva WF, Andrade-Valença LPA et al (2007) Cluster headache attacks in a woman previously struck by lightning – Pathophysiology of the latent period. *Arq Neuropsiquiatr* 65:352-354
- Formisano R, Angelini A, De Vuono G et al (1990) Cluster-like headache and head injury: case report. *Ital J Neurol Sci* 11:303-305
- Cremer PD, Halmagyi GM, Goadsby PJ (1995) Secondary cluster headache responsive to sumatriptan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:633-634
- Zanchin G, Rossi P, Licandro AM et al (1995) Clusterlike headache. A case of sphenoidal aspergilloma. *Headache* 35:494-497
- Tajti J, Sas K, Szok D, Voros E, Vecsei L (1996) Clusterlike headache as a first sign of brain metastases of lung cancer. *Headache* 36:259-260
- Seijo Martinez M, Castro del Rio M, Cervigon E, Conde C (2000) [Symptomatic cluster headache: presentation of 2 cases]. *Neurologia* 15:406-410
- Sarlani E, Schwartz AH, Greenspan JD, Grace EG (2003) Facial pain as first manifestation of lung cancer: a case of lung cancer-related cluster headache and a review of the literature. *J Orofac Pain* 17:262-267
- Soros P, Frese A, Hustedt IW, Evers S (2001) Cluster headache after dental extraction: implication for the pathogenesis of cluster headache? *Cephalalgia* 21:619-622
- Munoz C, Diez-Tejedor E, Frank A, Barreiro P (1996) Cluster headache syndrome associated with middle cerebral artery arteriovenous malformation. *Cephalalgia* 16:202-205
- Bigal ME, Rapoport AM, Camel M (2003) Cluster headache as a manifestation of intracranial inflammatory myofibroblastic tumour: a case report with pathophysiological considerations. *Cephalalgia* 23:124-128
- Piovesan EJ, Lange MC, Werneck LC et al (2001) Cluster-like headache. A case secondary to the subclavian steal phenomenon. *Cephalalgia* 21:850-851
- Manzoni GC, Terzano MG, Bono G et al (1983) Cluster headache - clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 3:21-30
- Milos P, Havelius U, Hindfelt B (1996) Clusterlike headache in a patient with a pituitary adenoma. With a review of the literature. *Headache* 36:184-188
- Havelius U, Heuck M, Milos P, Hindfelt B (1996) Ciliospinal reflex response in cluster headache. *Headache* 36:568-573
- Kudrow L (1994) The pathogenesis of cluster headache. *Curr Opin Neurol* 7:278-282
- Sandrini G, Antonaci F, Lanfranchi S et al (2000) Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalalgia* 20:647-652
- Moskowitz MA (1988) Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. *Headache* 28:584-586
- Kunkle EC (1982) Clues in the tempos of cluster headache. *Headache* 22:158-161
- Martins C, Yasuda A, Campero A, Rhoton AL Jr. (2006) Microsurgical anatomy of the oculomotor cistern. *Neurosurgery* 58[4 Suppl 2]:ONS-220-227; discussion ONS-227-228



22. Yasuda A, Campero A, Martins C et al (2005) Microsurgical anatomy and approaches to the cavernous sinus. *Neurosurgery* 56[Suppl 1]:4-27; discussion 4-27
23. Dimopoulos VG, Fountas KN, Feltes CH et al (2005) Literature review regarding the methodology of assessing third nerve paresis associated with non-ruptured posterior communicating artery aneurysms. *Neurosurg Rev* 28:256-260. Epub 2005 Jun 10
24. Langer DJ, Zager EL, Flamm ES (1998) Parasurgical management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: Cruz J (editor) *Neurologic and Neurosurgical Emergencies*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp 205-241
25. Lanzino G, Andreoli A, Tognetti F et al (1993) Orbital pain and unruptured carotid-posterior communicating artery aneurysms: the role of sensory fibers of the third cranial nerve. *Acta Neurochir (Wien)* 120:7-11
26. Berardinelli P, Scapolo PA, Barazzoni AM et al (2000) Nerve fiber composition of the intracranial portion of the oculomotor, trochlear, and abducens nerves in the sheep. *Anat Rec* 260:294-298
27. Bortolami R, Calza L, Lucchi ML et al (1991) Peripheral territory and neuropeptides of the trigeminal ganglion neurons centrally projecting through the oculomotor nerve demonstrated by fluorescent retrograde double-labeling combined with immunocytochemistry. *Brain Res* 547:82-88
28. Valença MM, Andrade-Valença LPA, Moraes AA et al (2006) Na cefaléia em salvas secundária o lado esquerdo é o mais acometido e há um intervalo latente entre a injúria precipitante inicial e a dor. *Arq Neuropsiquiatr* 64[Suppl 1]:11 [Portuguese]
29. Havelius U (2001) A Horner-like syndrome and cluster headache. What comes first? *Acta Ophthalmol Scand* 79:374-375
30. Leone M, Curone M, Mea E, Bussone G (2004) Cluster-tic syndrome resolved by removal of pituitary adenoma: the first case. *Cephalalgia* 24:1088-1089
31. Triggle DJ (2006) L-type calcium channels. *Curr Pharm Des* 12:443-457
32. Toornvliet R, van Berckel BN, Luurtsema G et al (2006) Effect of age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of (R)-[(11)C]verapamil and positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther* 79:540-548
33. Iannetti P, Spalace A, Parisi P (2005) Calcium-channel blocker verapamil administration in prolonged and refractory status epilepticus. *Epilepsia* 46:967-969
34. Horvat A, Momic T, Petrovic S et al (2006) Selective inhibition of brain Na,K-ATPase by drugs. *Physiol Res* 55:325-38. Epub 2005 Aug 5
35. Favier I, van Vliet JA, Roon KI et al (2007) Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 64:25-31

**ANEXO 3****ARTIGO 6    TRIGEMINAL NEURALGIA ASSOCIATED WITH  
PERSISTENT        PRIMITIVE        TRIGEMINAL  
ARTERY**

Migrêneas &amp; Cefaléias, v 11, p.30-32, jan/fev/mar.2008

## RELATO DE CASO

# Trigeminal neuralgia associated with persistent primitive trigeminal artery

## Neuralgia trigeminal associada a artéria trigeminal primitiva

Marcelo M. Valença<sup>1</sup>, Carolina Martins<sup>1</sup>, Luciana P. A. Andrade-Valença<sup>2</sup>, Laécio Leitão Batista<sup>1</sup>,  
 Maria de Fátima Vasco Aragão<sup>1,3</sup>, Meng Law<sup>3</sup>, Wilson Farias da Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service of Neurology and Neurosurgery, Department of Neuropsychiatry,  
 Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

<sup>2</sup>Service of Neurology, University of Pernambuco, Recife, Brazil

<sup>3</sup>Department of Radiology, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

Valença MM<sup>1</sup>, Martins C<sup>1</sup>, Andrade-Valença LPA<sup>2</sup>, Batista LL<sup>1</sup>, Aragão MFV<sup>1,3</sup>, Law M<sup>3</sup>, Silva WF<sup>1</sup>  
 Trigeminal neuralgia associated with persistent primitive trigeminal artery  
 Migrêneas cefaléias 2008;11(1):30-32

### ABSTRACT

The trigeminal neuralgia or tic douloureux is a frequent painful condition in which the pathophysiological mechanism is poorly understood. Trigeminal neuralgia is sometimes described as the most excruciating pain known to humanity. It is the most common cause of neuralgic facial pain in the geriatric population. The vast majority of the cases of trigeminal neuralgia are considered idiopathic. In around 1% of the patients with trigeminal neuralgia, a structural lesion is disclosed during the neuroimaging evaluation, mainly in the region of the trigeminal nerve path from the brainstem to its entrance in the skull base. In such cases, either a tumor or a vascular compression over the nerve is considered the etiological agent. In the literature, a few cases of trigeminal neuralgia have been reported in association with persistence of the primitive trigeminal artery. This article intends to present a case of a woman with trigeminal neuralgia in whom the presence of the primitive trigeminal artery (PTA) was disclosed during the investigation.

**Key words:** Trigeminal neuralgia; pain; primitive trigeminal artery.

### RESUMO

A neuralgia trigeminal é uma condição dolorosa freqüente ainda com seu mecanismo fisiopatogênico pouco conhecido. A dor da neuralgia do trigêmeo é descrita muitas vezes como a pior dor possível que um ser humano pode ter. É a causa mais comum de dor facial na população geriátrica. Na sua grande maioria é considerada idiopática. Em cerca

de 1% dos pacientes com neuralgia trigeminal uma lesão estrutural é encontrada nas proximidades do nervo trigêmeo durante investigação por neuroimagem. Em tais casos, um tumor ou anormalidades vasculares são encontradas comprimindo o nervo na sua origem no tronco encefálico. Na literatura, poucos casos de pacientes com neuralgia do trigêmeo associada com persistência da artéria trigeminal primitiva foram descritos. Neste artigo descrevemos o caso de uma mulher com neuralgia trigeminal bilateral que durante a investigação houve o encontro de uma artéria trigeminal primitiva persistente.

**Palavras-chave:** Neuralgia do trigêmeo; dor; artéria trigeminal primitiva.

### INTRODUCTION

The trigeminal neuralgia or tic douloureux is a frequent painful condition (annual incidence of 1-4 per 100,000 persons) in which the pathophysiological mechanism is poorly understood. Trigeminal neuralgia is sometimes described as the most excruciating pain known to humanity. It is the most common cause of neuralgic facial pain in the geriatric population. The vast majority of the cases of trigeminal neuralgia are considered idiopathic. In around 1% of the patients with trigeminal

neuralgia, a structural lesion is displaced during the neuroimaging evaluation, mainly in the region of the trigeminal nerve path from the brainstem to its entrances in the skull base. In such cases, either a tumor or a vascular compression over the nerve is considered the etiological causal agent. In the literature, a few cases of trigeminal neuralgia have been reported in association with the persistence of the primitive trigeminal artery (PTA).<sup>1-5</sup>

The most common cause of idiopathic trigeminal neuralgia are tortuous arteries in the prepontine space which compresses the trigeminal nerve. The superior cerebellar artery, the inferior cerebellar artery, and the basilar artery are the most frequent vessels found in contact with the nerve. Rarely the nerve is traumatized by an enlarged vein.

This article intends to present a case of a woman with trigeminal neuralgia in whom the presence of the primitive trigeminal artery (PTA) was disclosed during the investigation.

### CASE-STUDY

A 72 year-old white woman was seen at the Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, with a complaint of bilateral trigeminal neuralgia in V2/V3 trigeminal territories since the age of 22. The pain appeared in both sides but independently, i.e. without synchronicity. A magnetic resonance imaging (MRI) study revealed the presence of a left-side primitive trigeminal artery and hypoplasia of the inferior portion of the basilar artery. The painful trigeminal neuralgia attacks were completely controlled with carbamazepine 200 mg twice a day.

### COMMENTS

The blood supply to the hindbrain in the developing embryo occurs through a series of arteries that communicate the developing carotid arteries with the longitudinal neural arteries. A number of carotico-basilar and carotico-vertebral anastomosis appear at different specific stages of the nervous system embryologic development.

Chronologically speaking, the trigeminal artery appears as early as when the embryo is 4-mm crown-

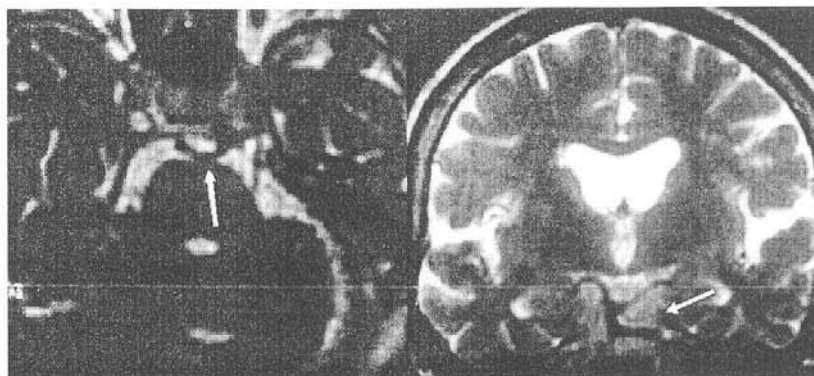


Figure: MRI showing the presence of a primitive trigeminal artery (arrows)

rump length stage, and regresses at the 7-12 mm stage. Soon after that, the hypoglossal and the proatlantal arteries (types I and II) arise from intersegmental longitudinal connections at the caudal end.

When the posterior communicating artery and the vertebrobasilar system are formed, the presegmental (trigeminal and hypoglossal) and the proatlantal intersegmental arteries regress.

From the anatomo-functional point of view, some of those above mentioned arteries may persist into adult life. After the posterior communicating artery in its fetal anatomic variant, the PTA is the vessel most frequently observed to persist after birth. In angiographic studies the incidence of PTA is estimated as 0.1-0.6%.

The anatomic origin of the PTA is located at the point where the internal carotid artery enters the cavernous sinus or just before it. In order to connect with the basilar artery, it continues through one of the two possible courses: (a) traveling extradurally between the trigeminal sensorial root and the lateral portion of the sella and then under the petroclinoid ligament to join the basilar artery between the superior and anterior inferior cerebellar arteries or (b) the PTA travels in a groove in the dorsum sellae and perforates the dura in close proximity to the clivus to reach the basilar artery. In some instances, it may persist incompletely and give rise solely to AICA, PICA or antero-superior cerebellar artery.<sup>4,5</sup>

In conclusion, we are presenting the case of a woman with bilateral trigeminal neuralgia which atypically appeared early in her twenties in which RMI study showed the presence of the primitive trigeminal artery.



---

MARCELO M. VALENÇA E COLABORADORES

---

## REFERENCES

1. Yamada Y, Kondo A, Tanabe H. Trigeminal neuralgia associated with an anomalous artery originating from the persistent primitive trigeminal artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006;46(4):194-7.
2. Fukuda M, Kameyama S, Takahashi H, Tanaka R. Trigeminal neuralgia caused by the vertebral artery associated with primitive trigeminal artery and agenesis of the internal carotid artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1998;38(6):367-70.
3. Sato M, Kondo A, Otsuka S, Tanabe H, Matsuura N, Hasegawa K, et al. Trigeminal neuralgia: association with tentorial meningioma and persistent primitive trigeminal artery. *Fukushima J Med Sci*. 1995;41(1):87-93.
4. Lasjaunias P, Manelfe C. Arterial supply for the upper cervical nerves and the cervicocarotid anastomotic channels: systematization of radiological anatomy. *Neuroradiology*. 1979;18(3):125-31.
5. Lasjaunias P, Berenstein A, TerBrugge K. *Surgical Neuroangiography: Clinical Vascular Anatomy and Variations*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2001, 165-211.

---

Endereço para correspondência  
**Dr. Marcelo M. Valença**  
Departamento de Neuropsiquiatria, CCS  
Universidade Federal de Pernambuco  
Cidade Universitária  
50670-420 – Recife-PE – Brazil  
Fax.: 55 81 21268539  
mmvalenca@yahoo.com.br

## ANEXO 4 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 087/2009-CEP/CCS

Recife, 13 de abril de 2009.

Registro do SISNEP FR - 248198  
CAAE - 0047.0.172.000-09  
Registro CEP/CCS/UFPE Nº 048/09

**Título: “A ressonância magnética em tumores astrocitários: avaliação da associação de padrão existente com a graduação histológica”.**

Pesquisador Responsável: Maria de Fátima Viana Vasco Aragão

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 01 de abril de 2009.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

  
Prof. Gerardo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A  
Maria de Fátima Viana Vasco Aragão  
Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – CCS/UFPE

## **ANEXO 5 – Informações recentes sobre o uso de gadolínio e sua relação com a fibrose sistêmica nefrogênica.**

Apesar da etiologia da fibrose sistêmica nefrogênica ser pouco conhecida, atualmente as evidências epidemiológicas apontam para a possibilidade de envolvimento desta doença com o agente de contraste gadolínio na realização de ressonância magnética, em pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica, com filtração glomerular ( $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ )<sup>1</sup>;

Por esse motivo, está contra indicado o uso de gadolínio em pacientes portadores de insuficiência renal com *clearance* de creatina  $< 30 \text{ ml/min}$ , envolvendo principalmente pacientes em hemodiálise, mas, também, em diálise peritoneal, receptores de transplante renal (tipicamente com função renal prejudicada), pacientes com doença renal crônica avançada e insuficiência renal aguda sem necessidade de diálise<sup>1, 2, 3</sup>.

- 
- 1 – Mundim JS, Lorena SC, Abensur H, et al. Fibrose sistêmica nefrogênica: uma complicação grave do uso do gadolínio em pacientes com insuficiência renal. Rev Assoc Med Bras 2009; 55(2): 220-5.
  - 2 – Stenver DI. Investigation of the safety of MRI contrast medium Omniscan. Danish Medicines Agency 2006 May 29. [cited jul 12]. Available from: <http://www.dkma.dk/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8931>.
  - 3 – Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear. Am J Dermatopathol. 2003;25:358.