

¿POR QUÉ SE ALTERA LA DIFUSIÓN EN LESIONES CEREBRALES NO ISQUÉMICAS?

Why is Altered the Diffusion in Brain Lesions?

Juan Sebastián Toro¹
Ana María Granados²
Andrés Felipe Ortiz³



Palabras clave (DeCS)

Edema encefálico
Difusión
Acuaporina 4

Key words (MeSH)

Brain edema
Diffusion
Aquaporin 4

Resumen

Este artículo se enfoca en la revisión de los mecanismos fisiopatológicos que afectan la difusibilidad de las moléculas de agua en las diferentes patologías cerebrales, con especial énfasis en la patología no isquémica.

Summary

This article focuses on the review of pathophysiological mechanisms affecting the diffusivity of water molecules in different brain pathologies, with greater emphasis on non-ischemic pathology.

Introducción

Mucho se ha escrito sobre la aplicación de las secuencias de difusión para el diagnóstico de la patología cerebral isquémica. Ello se debe a la rapidez y a la alta sensibilidad y especificidad con las que esta secuencia detecta las lesiones isquémicas en una fase aguda de su desarrollo. Actualmente, también se puede observar alteración en la difusión en un grupo heterogéneo de enfermedades diferentes a la isquemia.

Se debe recordar que la difusión está basada en el movimiento browniano (aleatorio) de las moléculas de agua en el espacio extracelular o intracelular. La difusión molecular fue descrita por primera vez por Einstein, en 1905. El término *difusión* se refiere a cualquier molécula en estado líquido que es desplazada aleatoriamente por energía térmica (1). Sin embargo, en los tejidos orgánicos, la difusión de las moléculas de agua es 2 a 10 veces menor en comparación con la del agua libre.

En el caso del sistema nervioso central, la difusibilidad del agua también varía, dependiendo de si se encuentra en la sustancia gris o en la sustancia blanca (2). La difusión del agua en el sistema nervioso central puede, además, verse alterada por diferentes procesos patológicos relacionados con la hiper celularidad, el aumento de la viscosidad del medio extracelular y la presencia de edema cerebral (citotóxico o vasogénico). En este último proceso se ha descrito recientemente el papel fundamental de la acuaporina 4 (ACP4) en la difusibilidad del agua en el tejido cerebral (3).

Mecanismos fisiopatológicos que alteran la difusión

Para comprender de manera sencilla cómo el edema cerebral afecta la difusión de las moléculas de agua, se debe tener claro cuáles son los principales mecanismos que mantienen el equilibrio entre los compartimentos extracelular e intracelular: la actividad de la bomba sodio-potasio (Na K) ATPasa y la presencia de la ACP4. La bomba Na K ATPasa es conocida por su función de sacar tres cationes de Na al espacio extracelular e introducir dos cationes de K al espacio intracelular por medio de un proceso de fosforilación. Al expulsar cationes de Na por medio del gradiente resultante, se concentra una mayor cantidad de moléculas de agua, lo cual favorece la difusión de estas en el espacio extracelular (figura 1).

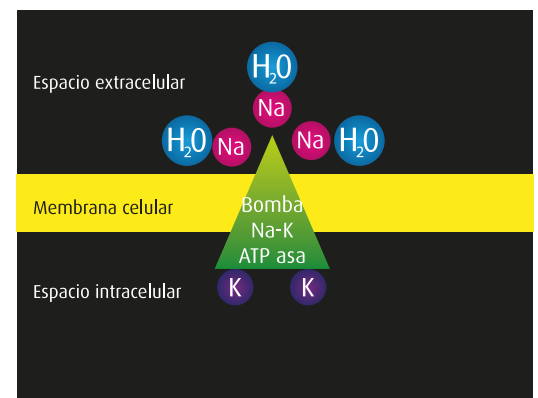


Figura 1. Funcionamiento normal de la bomba Na K ATPasa: saca tres cationes de Na e introduce dos de K.

¹Médico, residente de Radiología, Fundación Valle del Lili, Universidad CES, Cali, Colombia.

²Médico radiólogo, Fundación Valle del Lili-Universidad CES, Cali, Colombia.

³Médico, residente de Radiología, Fundación Valle del Lili-Universidad Icesi, Cali, Colombia.

Edema citotóxico

Ante la presencia de edema citotóxico, la bomba Na K ATPasa falla, por lo cual se acumulan iones de Na en el interior de la célula y, por ende, hay un mayor número de moléculas de agua que aumentan el volumen intracelular (4) (figura 2). Además, este proceso se acompaña de disminución de la difusibilidad de las moléculas de agua en el espacio extracelular (restricción en el movimiento) (4). El edema citotóxico depende, en parte, de las concentraciones de Na; por lo tanto, se manifiesta en situaciones de baja osmolaridad, como en la hiponatremia o en patologías isosmóticas, como la isquemia, el traumatismo craneoencefálico y la encefalitis herpética (figuras 3 y 4) (3).

Edema vasogénico

En el edema vasogénico existe un daño en la barrera hematoencefálica (BHE), con aumento de la presión hidrostática, lo cual lleva a que moléculas de agua y proteínas plasmáticas se localicen en el parénquima cerebral. En el edema vasogénico hay expansión del espacio intersticial por lesiones que ocupan espacio (figura 5), como las lesiones tumorales, las lesiones desmielinizantes agudas, los hematomas y los trastornos metabólicos (3) (figuras 6-8).

¿Qué son las acuaporinas y cuál es su relación con el edema cerebral?

Las acuaporinas son un tipo de proteínas localizadas en la membrana celular y funcionan como canal de agua (figura 9). Pueden dividirse en clásicas o en acuagliceroporinas, dependiendo de si son solo permeables al agua o también al glicerol. Existen 11 tipos de acuaporinas, numeradas del 0 al 10, que cumplen diferentes funciones. La más abundante en el sistema nervioso central es la ACP 4, la cual se encuentra en las células gliales, en células que tapizan el epéndimo, en el nervio óptico y en el núcleo supraóptico del hipotálamo (5). La ACP4 actúa como un canal selectivo para el paso de moléculas de agua del espacio intracelular al extracelular; recientemente se ha demostrado la influencia de autoanticuerpos contra la ACP4 en el desarrollo de la neuromielitis óptica.

La ACP 4 de localización perivascular permite un flujo de agua en ambas direcciones entre la sangre y el cerebro. Esta función influye en la patogénesis del edema cerebral, según estudios hechos en animales (6-9).

Tanto en el edema citotóxico como en el edema vasogénico existe alteración en la expresión de ACP 4, lo cual lleva a un aumento en el volumen intracelular o a una alteración en la absorción de líquido, respectivamente. Existen estudios que han relacionado de manera directamente proporcional los valores de ADC con la expresión de ACP 4.

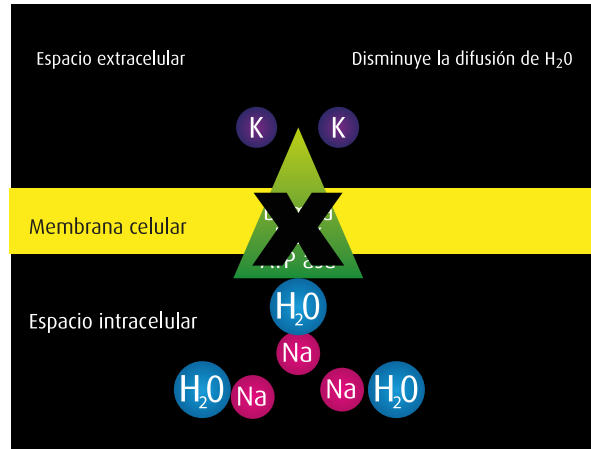


Figura 2. Esquema que demuestra falla en la bomba Na K ATPasa, aumentando el volumen intracelular y disminuyendo la difusión de agua en el espacio extracelular.

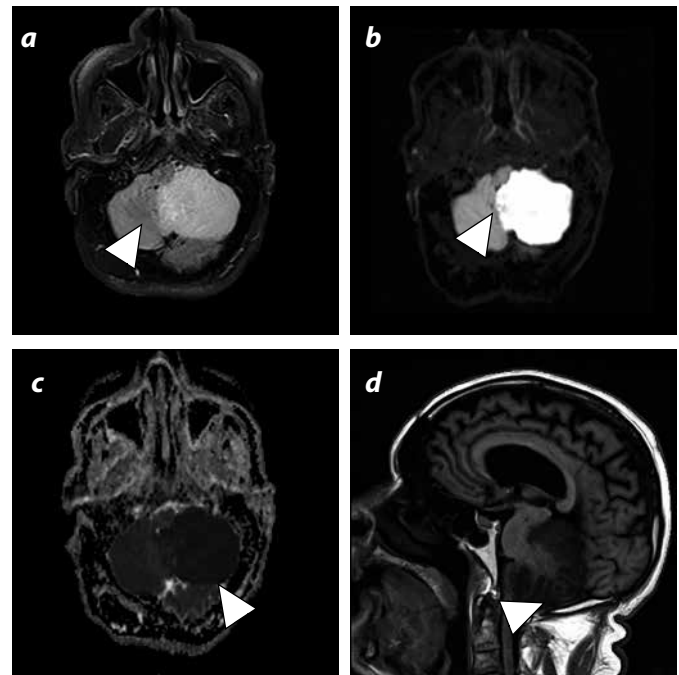


Figura 3. Imágenes con información en T2-FLAIR, de difusión, mapa de coeficiente aparente de difusión (ADC) e imagen con información en T1. Extenso infarto agudo que compromete el hemisferio cerebeloso izquierdo con signos de hernia transtentorial y de amígdalas cerebelosas a través del foramen magno. La lesión muestra restricción en la difusión (alta señal en difusión y baja señal en el mapa de ADC).



Figura 4. Imágenes con información en T2-FLAIR, de difusión y mapa de ADC. Alta señal cortico-subcortical en ambos lóbulos temporales, de predominio derecho en las secuencias con información en T2-FLAIR, con alta señal en las secuencias de difusión y baja señal en el mapa de ADC.

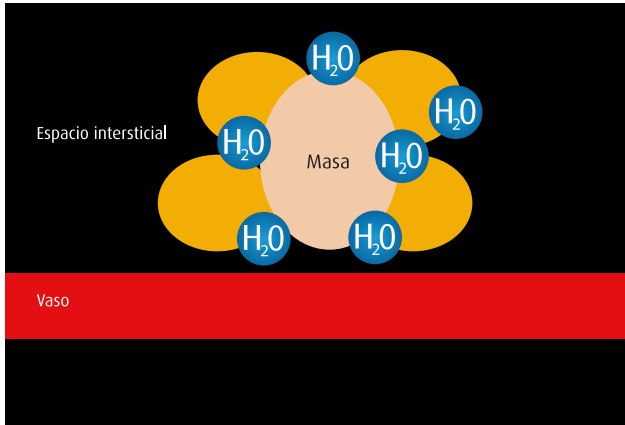


Figura 5. Esquema que muestra un proceso tumoral que se expande al espacio intersticial con alteración de la BHE, lo cual lleva a un incremento de moléculas de agua sin difusión normal, debido a la masa que ocupa espacio.

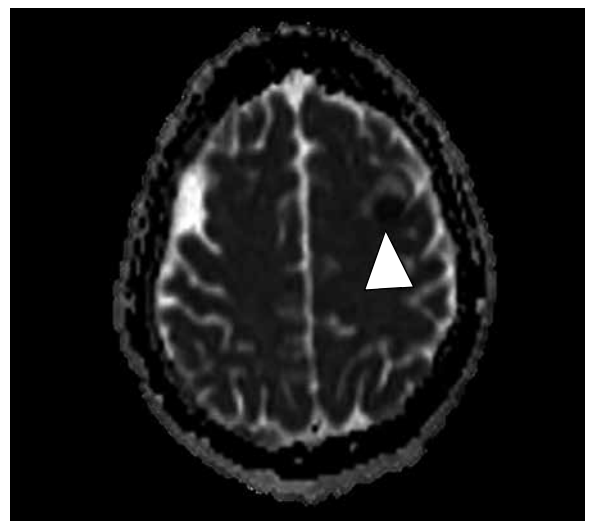
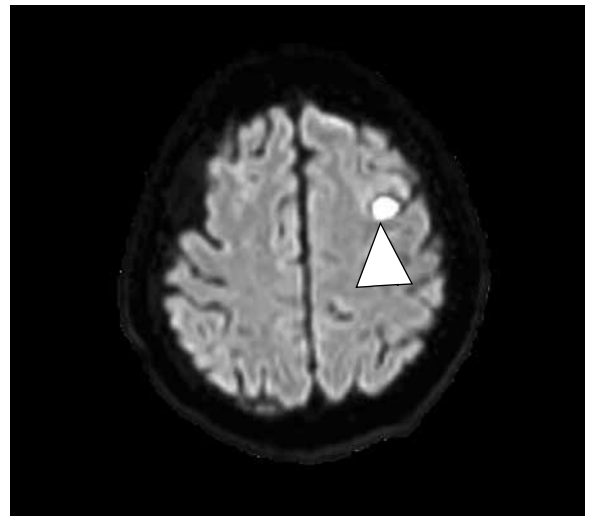
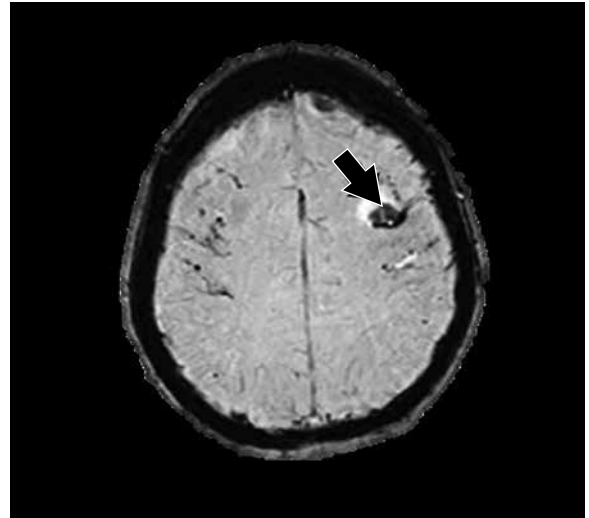


Figura 7. Imagen de difusión, mapa de ADC e imagen con información en T2 que identifican un foco de hematoma frontal izquierdo, el cual muestra restricción y baja señal en la imagen con información en T2.

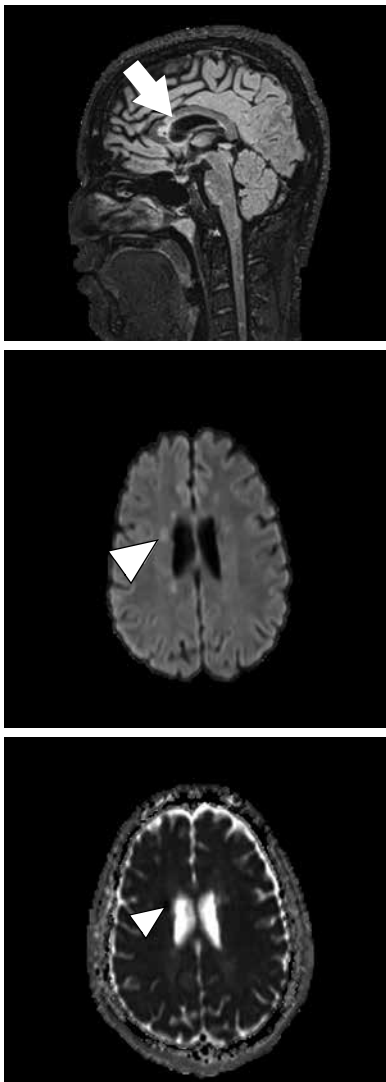


Figura 6. Imágenes con información en T2-FLAIR, de difusión y mapa de ADC. Se observan múltiples lesiones ovaladas de orientación perpendicular en la sustancia blanca periventricular y en la unión callososeptal (flecha). En la secuencias de difusión y en el mapa ADC se identifica restricción en la difusión (cabeza de flecha) en una placa de esclerosis múltiple en fase aguda.

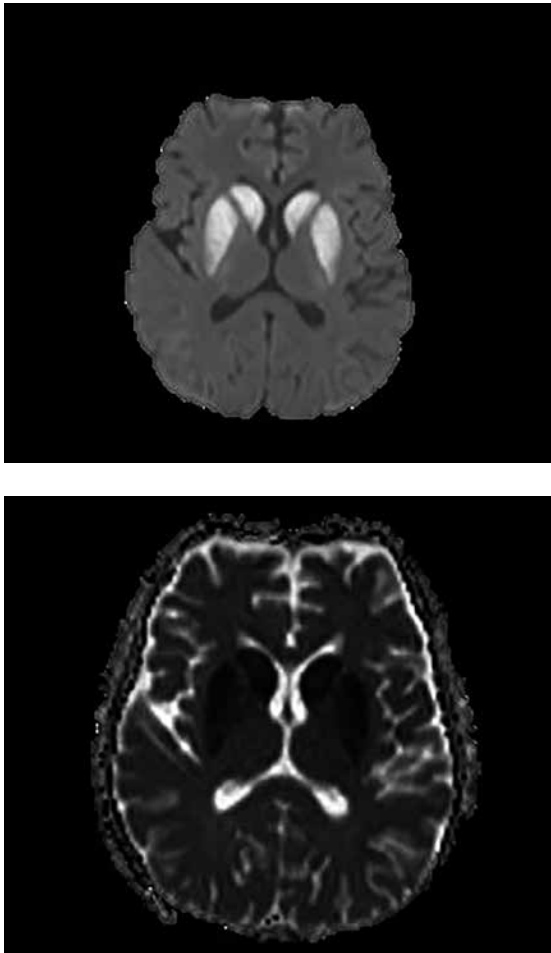


Figura 8. Secuencias de difusión y mapa de ADC en las cuales se observa restricción en la difusión simétrica y bilateral en los ganglios de la base por trastorno metabólico secundario a hipermagnesemia.

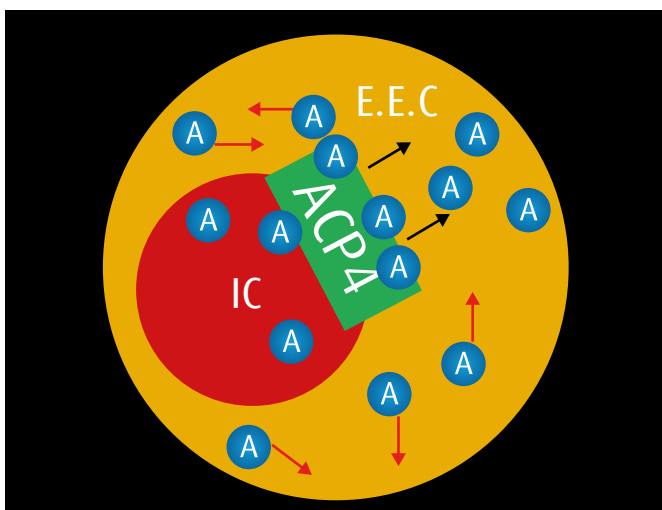


Figura 9. En condiciones normales la acuaporina 4 (ACP 4) funciona como un canal de agua (A) que permite el equilibrio entre el espacio extracelular (EEC) y el espacio intracelular (IC).

Hiper celularidad

El aumento en el número de células en un tejido disminuye el espacio extracelular y, por ende, la difusión del agua en este compartimento (figura 10). Este hecho se identifica en algunos tumores sólidos y en los quistes epidermoides (figuras 11-13).

Viscosidad

El espacio extracelular está compuesto por una compleja mezcla de proteínas, proteoglicanos y glucoproteínas que confieren las propiedades estructurales de células y tejidos. Por medio de esta matriz, las moléculas de agua muestran un movimiento de difusibilidad (10); sin embargo, el aumento de la viscosidad de este microambiente restringirá el movimiento de las moléculas de agua (figura 14). Esto sucede en casos de abscesos, infección piógena, principalmente, y también en algunas vasculitis, como la granulomatosis de Wegener (figuras 15 y 16).

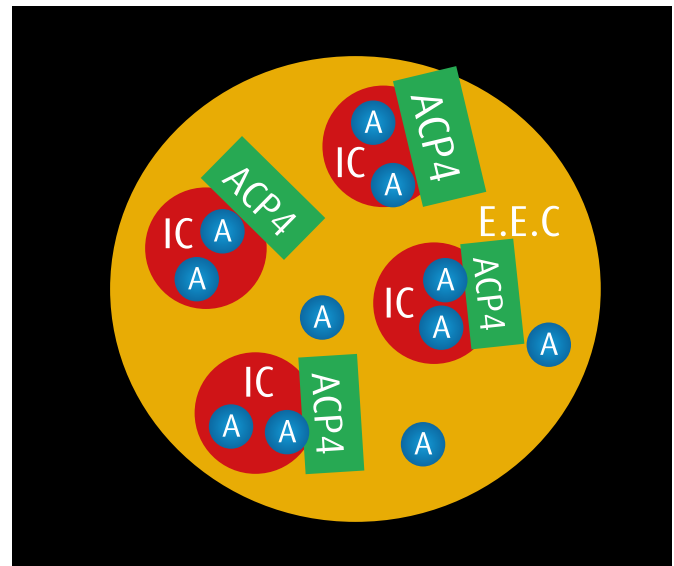


Figura 10. Un aumento en el número de las células en el espacio extracelular (EEC) disminuye la difusión libre de agua (A) en este espacio.

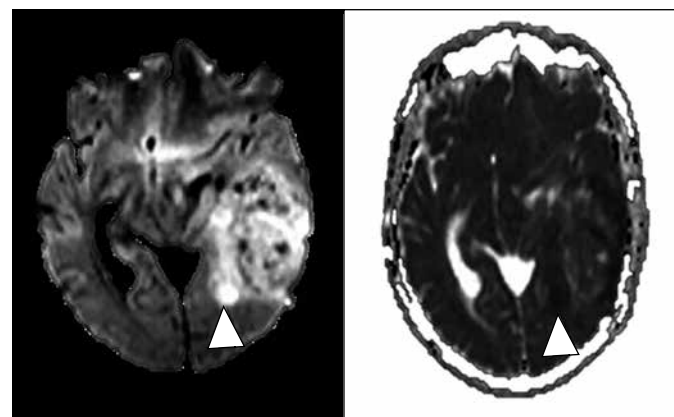


Figura 11. Imagen de difusión y mapa de ADC que muestran restricción en la difusión en la periferia y en el centro de la lesión neoplásica (cabeza de flecha).

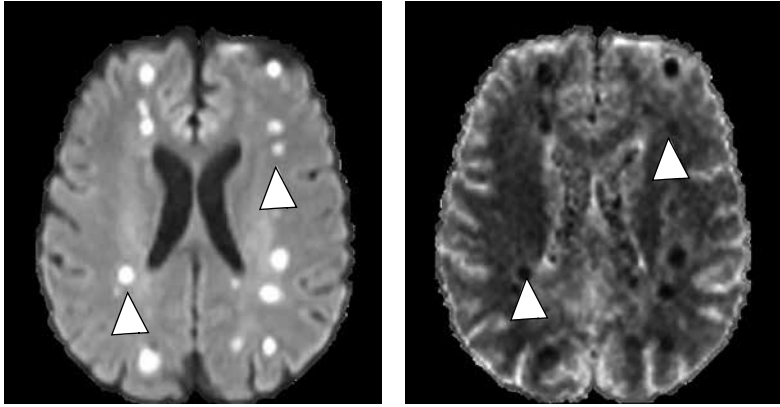


Figura 12. Imagen de difusión y mapa de ADC que muestran múltiples lesiones redondeadas en la sustancia blanca subcortical y periventricular de manera bilateral (cabeza de flecha), correspondientes a metástasis de un carcinoma de mama. Las lesiones muestran una restricción en su difusibilidad (alta señal en difusión y baja señal en el mapa de ADC).

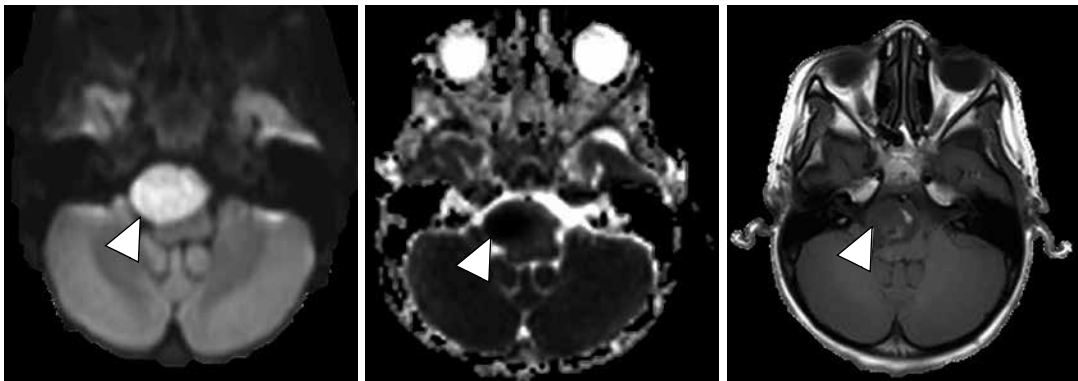


Figura 13. Imagen de difusión, mapa de ADC e imagen con información en T1 después de la administración del medio de contraste. Se observa una lesión redondeada de baja señal en la secuencia con información en T1 después de la administración del medio de contraste que ocupa la cisterna prepontina, la cual muestra restricción en la difusión (cabeza de flecha). La lesión es compatible con un quiste epidermoide.

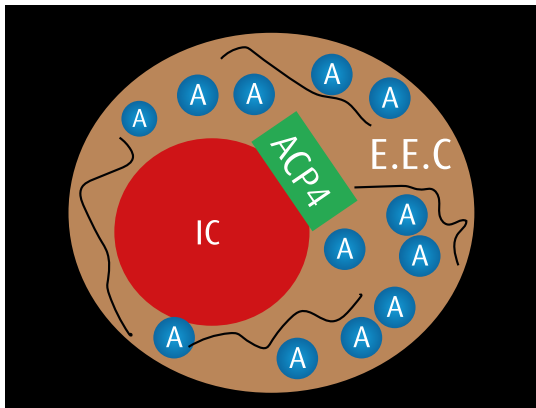


Figura 14. Al aumentar la viscosidad del espacio extracelular, disminuye la difusión libre del agua extracelular (EEC).

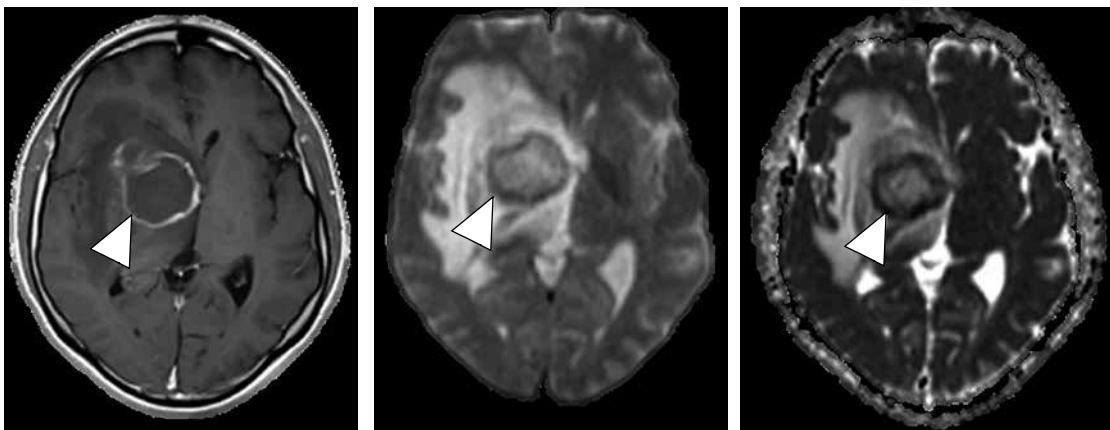


Figura 15. Imagen de difusión, mapa de ADC e imagen con información en T1 poscontraste. Se identifica una lesión redondeada en los ganglios basales del lado derecho con realce anular tras el contraste. En la imagen de difusión se puede observar una restricción periférica en un paciente con absceso cerebral (cabeza de flecha).

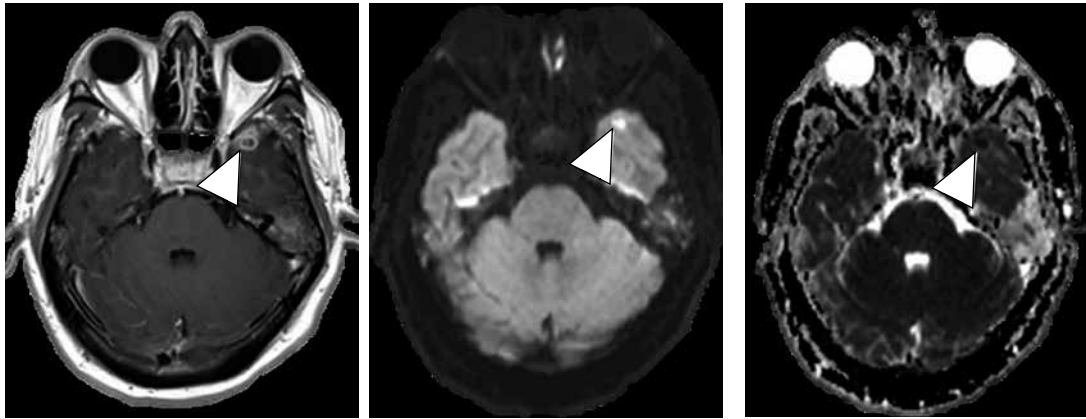


Figura 16. Imagen con información en T1 poscontraste, imagen de difusión y mapa de ADC. Se identifica una lesión redondeada en el lóbulo temporal izquierdo con realce anular y restricción central en las secuencias de difusión (cabeza de flecha) en un paciente con granulomatosis de Wegener.

Tabla 1. Resumen de los hallazgos de la difusión en patología cerebral no isquémica

Utilidad de la difusión en patología cerebral no isquémica									
Patología	DW	ADC	Otras	Causa	Patología	DW	ADC	Otras	Causa
Absceso				Viscosidad	Tumor primario				Hiper celularidad
Hematoma				Edema vasogénico	Metástasis				Hiper celularidad
Esclerosis múltiple				Edema vasogénico	Quiste epidermoide				Hiper celularidad
Trastorno metabólico				Edema vasogénico	Vasculitis (Wegener)				Viscosidad

Conclusión

Conocer los diferentes mecanismos fisiopatológicos que alteran la difusión del agua en el espacio extracelular permite comprender los hallazgos identificados en las imágenes de RM e identificar las diferentes patologías que la causan, teniendo en cuenta que existen otras patologías que muestran restricción en la difusión sin que necesariamente sean explicadas por la isquemia cerebral (tabla 1).

Referencias

- Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, et al. Understanding diffusion mr imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *RadioGraphics*. 2006;26:S205-S23.
- Le Bihan D, Turner R, Douek P, et al. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR*. 1992;159:591-599.
- López-Domínguez A, Pasantes H. Acuaporinas y edema cerebral. *Rev Ed Bioquím*. 2009;28:132-40.
- Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, et al. State-of-the-art imaging of acute stroke. *RadioGraphics*. 2006;26:S75-S95.
- Sánchez JC. Acuaporinas: proteínas mediadoras del transporte de agua. *Colomb Med*. 2003;34:220-7.

- García-Rodríguez R, Fernández-Domínguez J, Gómez-Illán R, et al. Recurring neuromyelitis without optic neuritis: a case report. *Rev Neurol*. 2012;55:87-90.
- Hasegawa H, Ma T, Skach W, et al. Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. *Biol Chem*. 1994;269:5497-500.
- Verkman AS, Binder DK, Bloch O, et al. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758:1085-93.
- Jung JS, Bhat RV, Preston GM, et al. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91:13052-6.
- Naranjo TA, Noguera-Salvá R, Fariñas Guerrero F. La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I). *Rev Esp Patol*. 2009;42:249-61.

Correspondencia

Andrés Felipe Ortiz Giraldo
 Fundación Clínica Valle del Lili
 Avenida Simón Bolívar, carrera 98 # 18-49
 Cali, Colombia
 afortizg87@gmail.com

Recibido para evaluación: 4 de septiembre de 2014
 Aceptado para publicación: 15 de diciembre de 2014