

Trombosis y hemorragia: consultas frecuentes en pediatría
Thrombosis and bleeding:
Common consultations in the paediatric population

Avances en el diagnóstico por imágenes en las complicaciones trombóticas en los niños

Contemporary diagnostic imaging of intracranial thrombotic complications in children

Rodríguez Manlio J

Servicio de Tomografía Computada y Resonancia Magnética del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

manliojrodriguez@gmail.com



SIMPOSIO 2

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 76-82
Septiembre 2016

Palabras clave: Infarto isquémico,
Trombosis senos venosos,
TC avanzada.

Keywords: Cerebral infarction,
Sinus thrombosis,
Advanced CT.

Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) y trombosis de los senos venosos cerebrales (TSVC)

La tomografía computada (TC) y la resonancia magnética por imágenes (RMI) son métodos diagnósticos con probada eficacia en la detección del ACVI y de la TSVC. La difusión de la RMI es una herramienta clave para el diagnóstico de la isquemia cerebral. La aplicación de las técnicas de perfusión a la TC y a la RMI permite cuantificar el flujo sanguíneo cerebral y establecer límites, calidad y volumen del territorio afectado. Las técnicas angiográficas de ambos métodos permiten establecer la anatomía y la permeabilidad de la vasculatura arterial y venosa del cerebro y, eventualmente, del cuello.

Cuando todas estas técnicas de TC o RMI se aplican al diagnóstico del ACV isquémico en vistas al tratamiento trombolítico en el llamado “período de ventana” terapéutica, reciben en el ambiente de las neuroimágenes las denominaciones respectivas de “TC

avanzada” y “RM multimodal”. En ambos casos se incluyen técnicas para detectar sangrados: examen basal sin contraste en la TC y una ponderación muy susceptible a la presencia de sangre extravasada, conocida como T2 gradiente, en la RMI.

La elección de una de estas dos modalidades, TC o RMI, depende en nuestro medio de su disponibilidad. La tendencia en el mundo es hacia el uso de la RMI.

El infarto isquémico en la TC.

La imagen de la TC consiste en una representación de la densidad física de los tejidos obtenida a partir de cuánto los distintos componentes de la materia atenúan el paso de los rayos X. Cuando se la aplica al estudio del cerebro, en condiciones normales distingue claramente la sustancia gris cortical y profunda de la sustancia blanca. Los cuerpos neuronales que conforman preferencialmente a la sustancia

gris son más densos que los axones que conforman la sustancia blanca. La primera perturbación que produce la isquemia en los tejidos cerebrales consiste en insuficiencia de la bomba sodio-potasio de la membrana celular, que se traduce en una distribución anormal del agua en los compartimentos intra y extracelulares. Este fenómeno provoca una homogeneización de las densidades en el sentido de la hipodensidad, dado que el agua es menos densa que los tejidos cerebrales. Un segundo factor, la hipoperfusión, colabora en la disminución de la densidad tisular, ya que parte de la atenuación normal del cerebro es atribuible a la sangre circulante. Resulta un borramiento de los límites entre sustancia gris y sustancia blanca en el territorio del vaso afectado (Fig. 1). La hipodensidad territorial, signo mayor del infarto, se establece en forma progresiva. Llega a su máximo entre los días 3ro. y 5to. Dado que la alteración en la distribución del agua ya mencionada consiste básicamente en su pasaje al interior de la célula con la consecuente expansión de la misma (edema citotóxico), el volumen tisular tiende a aumentar determinando obliteración de los surcos. El efecto de masa es escaso en los estadios agudo y subagudo temprano del infarto. Alcanza su máximo entre la 2da y 3ra semana, momento a partir del cual empieza a disminuir.

La inyección EV de contraste iodado permite, en condiciones normales, la visualización de vasos arteriales, venosos y senos duros y determina un aumento difuso y homogéneo de la densidad del parénquima normal. Esta fase parenquimatosa, en determinadas condiciones de adquisición, puede ser cuantificada en términos de flujo y de volumen sanguíneo cerebrales. La presencia y permanencia del contraste en el compartimento extravascular del tejido encefálico es una condición patológica ocasionada por la disrupción de la barrera hematoencefálica. Este fenómeno es relativamente tardío en el curso del infarto. Ocurre entre los días 2do. y 5to. después del ictus. Por lo tanto, el refuerzo del área infartada caracteriza la etapa subaguda (entre 3er. día y 3er. mes). Puede persistir hasta el 6to. mes.

La TC avanzada y la caracterización del daño tisular en la isquemia en vista al tratamiento trombolítico

El término “isquemia” se refiere al daño tisular que ocurre cuando el flujo sanguíneo cerebral cae por

debajo de su valor normal de 60 ml/ 100 g de tejido/ minuto, en forma persistente. El término engloba a su vez la “penumbra” o tejido recuperable y el “infarto” (necrosis coagulativa), tejido no recuperable, que ocurre cuando el flujo sanguíneo cerebral es menor de 10 ml/100 g/min. En tal condición, la muerte celular tiene lugar al cumplirse los primeros 5 minutos. En la penumbra está preservado el mecanismo de vasorregulación: frente a la disminución de la perfusión ocurre vasodilatación. De tal modo, no decae el volumen de sangre medido en ml/g en el territorio afectado. Incluso puede estar ligeramente aumentado por la habilitación de comunicaciones arterio-venosas. Por el contrario, en el infarto, donde ha ocurrido necrosis, el volumen sanguíneo está francamente disminuido. Es mediante la cuantificación de estos parámetros (flujo, volumen) que es posible distinguir las áreas necróticas de las áreas hipovascularizadas (infarto, penumbra).

La TC como herramienta de estudio de un paciente sospechado de tener infarto cerebral aventaja a la RMI en su mayor accesibilidad y en la rapidez de su ejecución: por eso es el estudio inicial. La TC basal, realizada sin contraste EV, permite excluir la presencia de sangrados (que contraindicarían en forma absoluta el tratamiento trombolítico) y de otras patologías que pueden simular el cuadro clínico del infarto cerebral. Si se tratara de una lesión isquémica en territorio de la arteria cerebral media, una extensión mayor al 33% implica un alto riesgo de complicación hemorrágica. Los signos precoces consisten en el borramiento de la interfase sustancia gris-sustancia blanca y en el establecimiento progresivo de la hipodensidad territorial. Los infartos de causa oclusiva afectan los territorios terminales de las arterias cerebrales en tanto que los de causa hipóxico-isquémica afectan los territorios frontera (**Figura 1**). La sensibilidad del método es baja en las primeras 3 hs. Alcanza el 60 % a las 6 hs. y la gran mayoría de las TC son positivas luego de las primeras 24 hs., dependiendo siempre de la extensión y topografía del territorio lesionado. Es conocida la menor sensibilidad de la TC en la patología de la fosa posterior y en las lesiones isquémicas pequeñas de cualquier topografía. En ocasiones la TC puede mostrar una arteria espontáneamente densa por trombo o émbolo. La TC con perfusión es una herramienta diagnóstica que permite establecer la extensión del infarto o “core” (tejido no recuperable)

y la extensión de la penumbra (tejido recuperable). La indicación de tratamiento trombolítico resulta de una relación en favor de la penumbra.

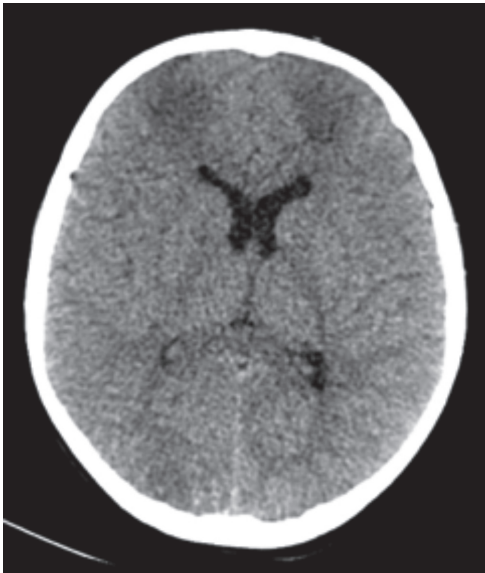


Figura 1: Infarto de causa hipóxica isquémica. La hipodensidad afecta a los territorios frontera.

El método requiere inyección de contraste yodado en bolo EV y el uso de tomógrafos multicortes con software apropiado disponibles sólo en servicios especializados. Se vale de la capacidad de tales equipos de medir en el territorio lesionado el tiempo en que se alcanza la máxima concentración del contraste, el tiempo de tránsito desde la vasculatura arterial a la venosa y el flujo y volumen sanguíneos. La adquisición de datos requiere que se realicen cortes rápidos y seriados en una única sección del plano axial. A partir de estos datos se construyen mapas en donde distintos colores representan la extensión y la cuantificación de los parámetros mencionados en el territorio isquémico y en los territorios normales. Una mejor comprensión de la TC por perfusión demanda definir los parámetros técnicos utilizados:

- el tiempo en que se logra la máxima concentración del contraste en la zona de interés se conoce como “tiempo de pico” (TP).
- la diferencia de tiempo entre la entrada arterial y la salida venosa se conoce como “tiempo de tránsito medio” (TTM). Se mide en segundos.
- el volumen de sangre que perfunde una determinada cantidad de tejido en una unidad de tiempo se conoce como “flujo sanguíneo cerebral” (FSC). Se mide en mililitros/gramos/minuto. El FSC normal es 60 ml/100 g/minuto.

- el volumen de sangre contenido en una cantidad determinada de tejido cerebral se conoce como “volumen sanguíneo cerebral” (VSC) y se mide en mililitros/gramos. El VSC normal es 4 a 6 ml/100g.

La ecuación que relaciona los tres últimos parámetros es: $TTM = FSC / VSC$. El TTM, muy sensible en los estadios precoces de la isquemia, está prolongado tanto en la penumbra como en el infarto. El FSC está disminuido en la penumbra y muy disminuido en el infarto. El VSC está conservado o algo aumentado en la penumbra pero marcadamente disminuido en el infarto (menos de 2 ml/100g).

Como ya quedó dicho, es posible verter la cuantificación de cada uno de estos parámetros en mapas-color del corte cerebral elegido. Si se superpone el mapa de TTM con el mapa de VSC, se obtiene un mapa resumen con la representación en color del tejido normal, de la penumbra y del infarto (**Figura 2**). Habrá un “desajuste” entre las áreas que muestran la extensión de infarto y penumbra en base al distinto comportamiento que tiene cada tipo de lesión según los parámetros tomados.

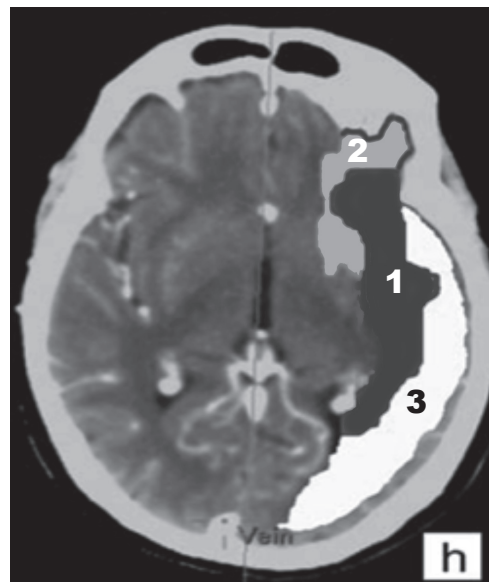


Figura 2. Mapa resumen: superposición de los mapas de TTM y de VSC. 1) la extensión de la necrosis y 2) la extensión de la penumbra (3: tejido normal). Desajuste positivo.

Se dice que un desajuste es positivo cuando el área de penumbra es mayor que el 20% del área total lesionada. En tal caso cabe la indicación de tratamiento trombolítico.

El infarto isquémico en la RMI: ponderaciones T1, T2, FLAIR y difusión

La imagen de resonancia magnética se obtiene a partir de la excitación de los protones tisulares cuando son sometidos a ondas de radiofrecuencia (RF) dentro de un campo magnético. La región de interés se coloca dentro de una bobina que es la que emite la RF y recibe la señal que proviene de la relajación protónica. Según el tipo de relajación se obtienen las ponderaciones T1 y T2, que son propias de cada tejido. Ya fue dicho que la principal alteración de los tejidos isquémicos es la distribución anormal del agua. El agua es hipointensa en T1 e hiperintensa en T2. Por lo tanto, el patrón de RMI del parénquima cerebral en isquemia tenderá a la hipointensidad T1 y a la hiperintensidad T2 con morfología territorial. La secuencia FLAIR es una ponderación T2 en la que la señal de los líquidos circulantes está atenuada. En tal caso el LCR contenido en las cavidades ventriculares, en los espacios subaracnoideos de la convexidad cerebral, de la base y de la fosa posterior se visualiza como hipointenso. Los líquidos circulantes contaminan la señal del parénquima adyacente (interfase sólido/líquido) disminuyendo la sensibilidad de las secuencias T2 convencionales para detectar alteraciones tempranas. De ahí el beneficio de suprimir la señal del LCR. De hecho, una tenue hiperintensidad FLAIR en la corteza del territorio afectado ha sido descrita como signo temprano del infarto cerebral: entre 2 y 3 horas después del ictus. El flujo sanguíneo intravascular influye de manera muy compleja en la señal de RMI. Baste comprender que se trata de protones portadores de magnetización que circulan dentro de los vasos a velocidad variable. En las secuencias convencionales T1 y T2, en el tiempo que media entre la generación de la señal y su registro, la gran mayoría de los protones excitados ya abandonó el plano de corte. Resulta entonces una caída de la señal del vaso que se incrementa con la velocidad de la sangre circulante y que es conocida como “vacío de flujo”. La técnica de T2 muestra normalmente hipointensos los grandes vasos arteriales y venosos del encéfalo. La ausencia de vacío de flujo en la arteria de mediano o gran calibre que nutre el territorio isquémico es también un signo temprano de infarto.

La sensibilidad de la RMI aumenta con la inyección de contraste EV. El refuerzo de la vasculatura del área isquémica es también un fenómeno de

aparición temprana (primeras horas). Se vincula al enlentecimiento del flujo. Los refuerzos focales leptomeníngeo y parenquimatoso son más tardíos y caracterizan la fase subaguda del infarto (primeros días). Se vinculan a la vasodilatación reactiva y a la lesión de la barrera hematoencefálica. El refuerzo parenquimatoso puede persistir hasta el sexto mes. La imagen de la secuencia de difusión en RMI es una imagen molecular del agua intra y extracelular. Las moléculas de agua tisular se mueven y colisionan entre sí en forma aleatoria. Ese movimiento incoherente y a escala microscópica se conoce como difusión libre o movimiento browniano. El desplazamiento en términos netos de una molécula de agua en una unidad de tiempo se conoce como coeficiente de difusión. La imagen de RMI construida en base a la medición de ese desplazamiento neto es la imagen de difusión. La RMI, al marcar los protones mediante la magnetización, permite establecer una eventual restricción de ese movimiento. La difusividad es inversa a la intensidad de señal. Por eso la restricción se muestra como hiperintensa. La restricción a la difusividad del agua es un fenómeno común a varias patologías. Depende del estado de las membranas y de la densidad celular entendidas como barreras al libre movimiento del agua tisular. La afectación de la bomba sodio/potasio y, por ende, de las propiedades de la membrana, ocurren tempranamente en el daño isquémico provocando edema citotóxico y marcada limitación al movimiento del agua. La secuencia de difusión resulta entonces una herramienta eficaz para diagnosticar el infarto agudo. Es positiva aproximadamente a las 6 horas de la aparición de los síntomas y luego de ese lapso permite además la distinción entre infarto y accidente isquémico transitorio.

La medición del coeficiente de difusión se realiza sobre la secuencia T2 en la que la presencia del agua se muestra hiperintensa dado su prolongado tiempo de relajación en esa ponderación. En rigor no es posible entonces predecir si el brillo de una imagen T2 en el parénquima se debe sólo a un aumento localizado del agua o también a la restricción de su movimiento. Se puede salvar esta limitación de la apreciación visual mediante la construcción de una imagen T2 con agua hipointensa mediante un recurso técnico llamado “valor b”. Cuando este valor b es distinto de cero los líquidos cerebrales pierden señal y se muestran hipointensos. Si $b=0$ se obtiene

una imagen T2 clásica. La lectura del movimiento del agua según distintos valores de b permite cuantificar la restricción y construir el llamado mapa del coeficiente de difusión aparente (mapa ADC), complementario obligado de la imagen de difusión y en

donde la región con restricción se muestra hipointensa (**Figura 3**). En cuanto a su instalación, estas imágenes de difusión preceden a la hiperintensidad propia de las ponderaciones T2 (T2 y FLAIR).

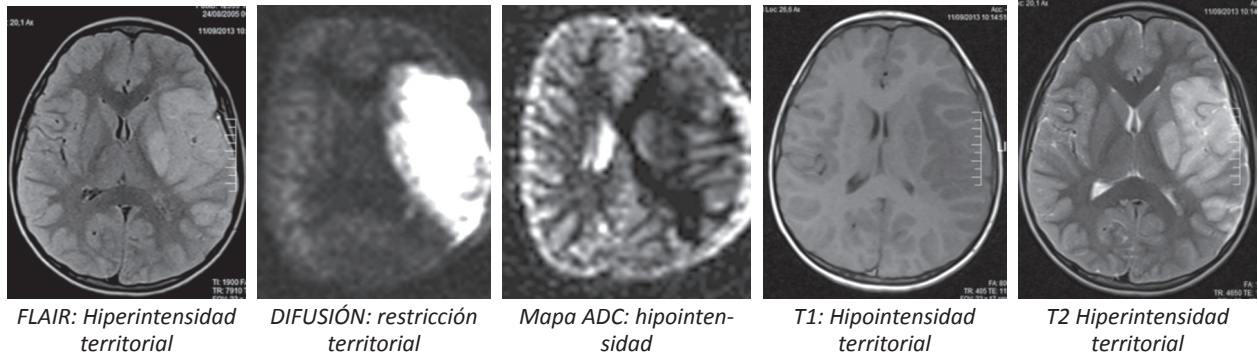


Figura 3. Infarto isquémico silviano en RMI. Explicación en el texto.

Las imágenes por perfusión en RMI, al igual que las imágenes de perfusión por TC, se obtienen luego de la administración EV de contraste. Evalúan la microcirculación de la región de interés mediante la cuantificación del flujo.

Permiten, como la TCP, medir volumen sanguíneo y tiempo de tránsito. La construcción de los mapas es compleja y requiere *softwares* especiales. La penumbra se define como el área hipoperfundida pero con difusión normal.

El infarto se define como el área hipoperfundida con difusión positiva. El método es altamente fiable para el diagnóstico del infarto agudo pero de difícil accesibilidad en nuestro medio.

Las técnicas angiográficas en TC y RMI.

Las técnicas angiográficas en TC y RMI proveen información acerca de la permeabilidad de los vasos y caracterizan las alteraciones de calibre en cuanto a extensión y topografía. Son por lo tanto útiles para indagar en la causa obstructiva de arterias y venas de mediano y gran calibre: trombo/émbolo, disección, vasculitis. Ambas técnicas proveen una detallada información anatómica. La exploración de los vasos de pequeño calibre, en la actualidad y en nuestro medio, es resorte de la angiografía digital (por cateterismo).

La angioTC es una técnica de tomografía computada que permite obtener imágenes vasculares arteriales y venosas. Requiere inyección EV de un medio de contraste yodado y el uso de tomógrafos helicoidales multicortes, ya que la adquisición de datos ocurre mientras la camilla que soporta al paciente

se desplaza con velocidad uniforme a través del sistema tubo-receptores (*gantry*). De esta adquisición continua resulta un bloque de datos que luego de un complejo proceso de reconstrucción permite obtener imágenes bidimensionales y tridimensionales de los vasos intra y extracerebrales de mediano y gran calibre, tanto en fase arterial como venosa. Un eventual barrido previo a la inyección de contraste permite detectar calcio en las paredes arteriales.

La técnica de angioTC tiene como ventaja el corto tiempo que lleva su realización, su accesibilidad y la alta calidad de sus imágenes procesadas. Requiere un adecuado acceso venoso. Su desventaja es la utilización de radiación X y el uso de contraste yodado. La angioRM es una técnica de RMI que permite obtener imágenes vasculares arteriales y venosas sin uso obligado de contraste EV (gadolinio). El método permite diferenciar la señal proveniente de los protones móviles de la sangre circulante de aquella señal proveniente de los protones estacionarios del tejido circundante. Se dispone de tres técnicas: tiempo de vuelo (TOF), contraste de fase y realce de contraste. El término “tiempo de vuelo” se refiere a las variaciones de señal que provocan las distintas excitaciones de radiofrecuencia sobre los protones móviles. Es posible seleccionar secuencias de pulso rápidas que incrementen la señal de los vasos y que atenúen la del tejido. La variante TOF 2D, secuencial y por planos, se utiliza para los vasos del cuello y para el tiempo venoso intracerebral. La variante TOF 3D, volumétrica, se utiliza para el tiempo arterial intracerebral. El término “fase” se refiere a un

desplazamiento (o diferencia de fase) de los protones móviles respecto de los estacionarios. Ocurre cuando se aplica un gradiente. Se incrementa si la dirección del gradiente coincide con la dirección del flujo. Ese incremento aumenta la señal que viene de los protones móviles. Por eso el contraste de fase es útil para determinar la dirección del flujo en el interior de un vaso. La técnica de realce que utiliza contraste EV debe la imagen hiperintensa de los vasos al efecto de acortamiento del tiempo T1 que el gadolinio ocasiona en todos los tejidos. La utilización de secuencias rápidas posibilita la obtención de las imágenes vasculares arteriales o venosas adecuadamente realzadas con respecto a los tejidos de fondo. La angiRM, especialmente en técnica TOF 2 y 3D (Figura 4), es de amplia disponibilidad. Su tiempo de realización es relativamente corto. Puede efectuarse en resonadores abiertos y no utiliza contraste evitando sus efectos adversos y el riesgo intrínseco que conlleva el uso de radiaciones. Permite evaluar enlentecimiento o ausencia de flujo y alteraciones del calibre vascular.

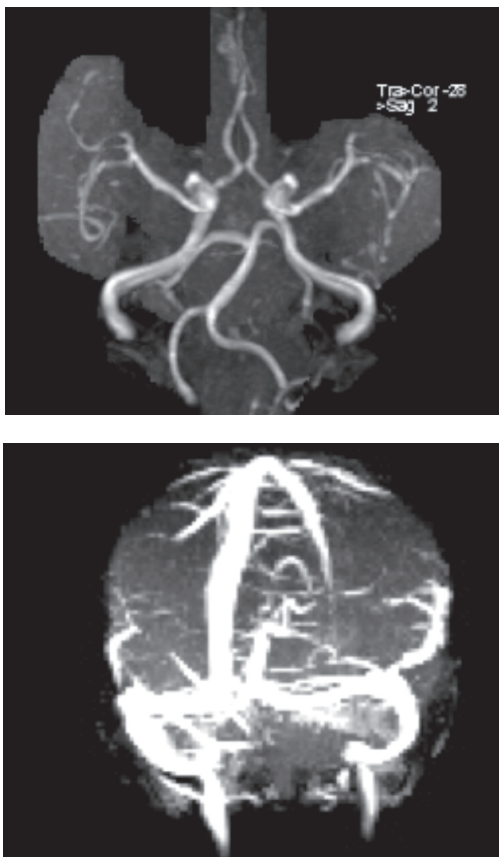


Figura 4. AngioRM normal: arterial 3D TOF y venosa 2D TOF. Estudio sin contraste EV.

Trombosis de los senos e infarto venoso cerebral en TC y RMI

La enfermedad oclusiva venosa puede ocurrir en los senos duros o en el sistema profundo. Si el curso clínico es ominoso puede asociarse a lesión parenquimatosa isquémica o isquémico hemorrágica. Los senos tienden a recanalizarse en forma rápida, por lo que la demostración de trombosis exige realizar las imágenes ni bien se la sospecha clínicamente. El método de elección es el tiempo venoso de la angiRM en su variante 2D TOF. Los senos y los grandes troncos venosos profundos se muestran normalmente hiperintensos. La trombosis se presenta como ausencia o defecto de la señal de flujo. En la RMI sin contraste el seno ocluido muestra ausencia de vacío de flujo en T2. Si el trombo se encuentra en período subagudo temprano la presencia de metahemoglobina le confiere hiperintensidad espontánea en T1. La inyección de contraste refuerza las paredes del seno adyacentes al trombo, hallazgo que se explica por fenómenos locales de neoformación vascular. La TC sin contraste tiene baja sensibilidad para detectar trombosis sinusal o venosa aunque los trombos son hiperdensos con respecto al parénquima normal: signos del “triángulo”, de la “vena densa” y de la “cuerda”. Cualquiera de estos signos puede ser simulado por condiciones de hemoconcentración. En la TC con contraste se describe el clásico signo de la “delta vacía” resultante de la relativa hipodensidad del trombo y del refuerzo de las paredes sinusales por la ya mencionada proliferación neovascular: es propio de la trombosis del seno longitudinal superior. El compromiso del parénquima se caracteriza por territorialidad no coincidente con la arterial, la eventual presencia de sangrados y la ausencia de refuerzo post contraste. La afectación de los tálamos y de los núcleos lenticulares es propia de la trombosis del sistema venoso profundo. En la TC los infartos venosos se muestran hipodensos con áreas de hiperdensidad si coexisten sangrados. En la RMI el territorio infartado es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 porque sigue la señal del agua (edema). La señal de la complicación hemorrágica dependerá del estadio de la sangre, el cual se rige por el producto de degradación de la hemoglobina que predomine. Lo frecuente es encontrar metahemoglobina, propia del período subagudo y caracterizada por hiperintensidad T1. Si el coágulo es agudo (dentro de las 48 hs.) predominará la desoxihemog-

lobina, caracterizada por una franca hipointensidad T2. La ausencia de refuerzo post contraste no está

claramente comprendida.

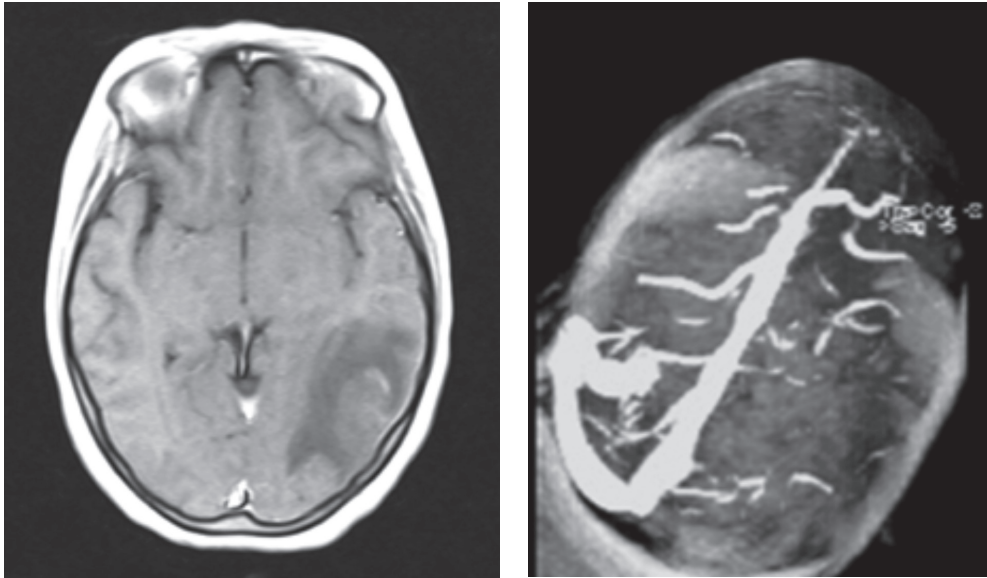


Figura 5. Infarto venoso: T1 con gadolinio y angioRm venosa. Hipointensidad que no refuerza. El tiempo venoso de la Angio RM muestra ausencia de señal de flujo en el seno lateral izquierdo.

Conclusiones

Los métodos de imágenes TC y RMI permiten evaluar la permeabilidad de los vasos de mediano a gran calibre y la repercusión parenquimatosa de la enfermedad vasoclusiva. Los vasos de pequeño calibre deben ser evaluados mediante angiografía digital (cateterismo).

Tanto la TC como la RMI permiten excluir en forma rápida y eficiente la complicación hemorrágica.

En el 60% de los infartos isquémicos los signos de la lesión parenquimatosa temprana aparecen después de la 6 hs. y dependen de la extensión del territorio afectado. La TC es casi siempre positiva luego de las 24 hs.

Las alteraciones de señal y el engrosamiento de la corteza aparecen en RMI a las 2 ó 3 hs luego del comienzo de los síntomas en los infartos extensos.

La restricción en la difusión aparece alrededor de las 6 hs. y precede a las alteraciones de señal en técnica de FLAIR, la más temprana de las secuencias corrientes. La difusión y el mapa del coeficiente de difusión aparente son herramientas valiosas para diagnosticar edema citotóxico, propio del infarto isquémico.

La perfusión conlleva inyección de contraste. Aplicada tanto a la TC como a la RMI, permite establecer la extensión del área hipoperfundida y, por

tanto, potencialmente recuperable, diferenciándola del área necrótica. Tiene, en nuestro medio, escasa accesibilidad. Si se realiza por TC necesita altas dosis de radiación en el corte que contiene la región de interés. La tendencia actual es utilizar difusión por RMI que se ha mostrado como la técnica más eficaz para detectar tempranamente el infarto isquémico.

La principal característica del infarto isquémico de causa arterial en las imágenes es la territorialidad. Los infartos venosos tienen una territorialidad variable e imprecisa que no coincide con la arterial. La TC muestra hipodensos todos los infartos, arteriales o venosos, que no tengan complicación hemorrágica. La RMI los muestra hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 y FLAIR. El refuerzo post contraste indica rotura de barrera hematoencefálica.

Nota: la imagen de la **Figura 2** fue tomada de “TC Multimodal en el Diagnóstico del código Ictus”. A. Vicente Bártulos y colab. Radiología. 2011;53 1):16-22. Las restantes imágenes son de casos propios del autor.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés