

Arterial Spin Labeling: Experiência Inicial, Indicações Clínicas e Dificuldades



Arterial Spin Labelling: Initial Experience, Clinical Impact and Difficulties

Angelo CARNEIRO, Sofia PINA, Bruno MOREIRA
Acta Med Port 2012 Jul-Aug;25(S1):1-6

RESUMO

O *arterial spin labeling* (ASL) é uma técnica de perfusão por ressonância magnética (RM) que usa os prótons das moléculas de água do sangue arterial como marcador endógeno. As suas principais vantagens residem no facto de ser um método não invasivo, rápido e que dispensa a administração de contraste. Actualmente os seus resultados são reprodutíveis de modo robusto, o que o torna uma ferramenta cada vez mais utilizada na prática clínica. O objectivo deste trabalho é apresentar a nossa experiência inicial com o ASL, salientando os aspectos técnicos, as principais solicitações clínicas, os resultados obtidos e as dificuldades experimentadas.

Métodos: Foi efectuada uma revisão dos exames realizados durante um período de oito meses, usando uma técnica de ASL pulsado, num aparelho de 3T. A avaliação dos mapas de perfusão foi realizada de modo qualitativo.

Resultados: As principais indicações clínicas para a realização de ASL foram epilepsia, doenças neuro-degenerativas e tumores intra-parenquimatosos. Embora o ASL não tenha sido, em nenhum dos casos, a principal ferramenta diagnóstica, contribuiu, por vezes, com dados fisiológicos importantes para o diagnóstico e para a orientação terapêutica. Salientam-se os casos de doentes com múltiplas crises epiléticas nos quais foi possível identificar focos de hiperperfusão pós-ictal (cujos resultados foram concordantes com o SPECT). Destacam-se ainda casos de doenças neuro-degenerativas nos quais o ASL identificou áreas de hipoperfusão típicas das respectivas entidades nosológicas. As principais dificuldades estiveram relacionadas com o carácter qualitativo da avaliação e com a valorização clínica dos achados.

Conclusão: O estudo da perfusão cerebral por ASL tem um potencial diagnóstico importante. Com este trabalho mostramos que, com uma aquisição rápida e pós-processamento simples, pode facilmente integrar os estudos de RM de rotina.

ABSTRACT

Arterial spin labelling (ASL) is a MR perfusion technique that uses protons from water molecules of the arterial blood as an endogenous tracer. It is fast, non-invasive and does not require gadolinium administration. Due to the increasing robustness of the results, it is becoming an important clinical tool.

In this article we present our initial experience with ASL, highlighting some technical aspects, the main clinical applications, some achieved results and most important difficulties.

Methods: Review of the examinations performed during eight months, using a pulsating ASL technique in a 3T machine. Perfusion maps were evaluated qualitatively.

Results: The most frequent clinical applications were epilepsy, neurodegenerative disorders and tumours. Although perfusion data from ASL had never been crucial for diagnosis, it still provided substantial information. We highlight two epileptic patients who had had recent seizures, in which ASL depicted distinct post-ictal hyperperfusion areas (with the results being confirmed by SPECT studies). The impact was also remarkable in patients with neurodegenerative disorders in which ASL depicted hypoperfusion areas, typical of each nosological entity. The main difficulties were related to the lack of quantitative evaluation and to the clinical interpretation of the results obtained.

Conclusion: ASL perfusion studies have a great potential in several clinical conditions. In this article we show that, with a fast acquisition and easy post-processing, it can integrate routine MRI examinations.

INTRODUÇÃO

O ASL é uma técnica de perfusão por RM que usa os prótons das moléculas de água do sangue arterial como marcador endógeno. Requer a marcação dos prótons do sangue arterial através de um pulso de radiofrequência (RF) numa localização proximal à zona em estudo, com posterior aquisição das imagens na área alvo do estudo, que serão comparadas com imagens de controlo, sem pulso de marcação. Os seus princípios físicos estão perfeitamente estabelecidos há quase duas décadas.¹ Todavia, até há poucos anos, esta técnica era utilizada apenas em contexto investigacional devido à pouca robustez dos resultados.² Com o desenvolvimento de novas metodologias de aquisição e de pós-processamento, os resultados pas-

saram a ser mais reprodutíveis, facto que colocou o ASL na proximidade das técnicas de perfusão usadas até então.³

Os estudos de perfusão cerebral podem ser realizados através de técnicas de medicina nuclear, como a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) ou a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), que recorrem à administração de radiofármacos. Existem igualmente técnicas baseadas em Perfusão por Tomografia Computorizada (TC (PCT)) ou Contraste por Susceptibilidade Magnética (RM (DSC)), nas quais se administra produto de contraste como marcador.⁴

Face a estas técnicas, o ASL apresenta várias vantagens. Não é invasivo, não requer a administração de radio-

fármacos ou de produtos de contraste (problemáticos em insuficientes renais e em doentes com patologia alérgica importante) e dispensa a colocação de um acesso venoso. Além disso, porque é inócuo, pode ser repetido imediatamente (caso a aquisição seja deficiente) ou ser usado para estudos de monitorização ao longo do tempo.

A sua utilidade clínica encontra-se estabelecida para diversos estados de hipo ou hiperperfusão, global ou localizada.^{5,6} O objectivo deste artigo é dar a conhecer a experiência inicial do nosso centro na utilização do ASL, dando conta dos parâmetros técnicos (usados na obtenção da sequência e no pós-processamento), dos contextos clínicos mais frequentes, dos resultados obtidos e das principais dificuldades.

MÉTODOS

Foram revistos retrospectivamente os estudos de ASL realizados num período de oito meses (entre Agosto de 2010 e Março de 2011). Todos os exames foram realizados num equipamento com campo de 3 Tesla (Philips Achieva 3.0 T), usando uma sequência de ASL pulsado,⁷ com os seguintes parâmetros: espessura da região de marcação: 100 mm; distância região marcação-aquisição: 20 mm; intervalo de tempo marcação-aquisição: 1100 ms; número de cortes da região de aquisição: 7 (ordem ascendente); número de fases: 8; TR/TE 4000/16 ms; número de ciclos: 30; sequência de aquisição: Single shot EPI; Matriz: 64x64; FOV 24x24 cm; duração total do estudo: 4 minutos e 8 segundos. (Fig. 1).

O pós-processamento é semi-automático, usando metodologias de subtração de imagem para gerar mapas nos quais a intensidade do sinal é proporcional ao fluxo sanguíneo cerebral (Fig. 1). O estudo efectuado é qualitativo, realizando-se avaliação visual dos mapas de perfusão, que podem ser sobrepostos às imagens anatómicas. O parâ-

metro da perfusão que é avaliado por este método é o fluxo sanguíneo cerebral (cerebral blood flow – CBF).

Para a recolha de informação clínica foram consultados os registos de cada um dos doentes estudados.

RESULTADOS

O sexo e a idade dos doentes, o motivo de realização do exame, os achados do estudo de ASL, bem como outras anotações relevantes, são apresentados na Tabela 1. Durante o período de oito meses foram efectuados estudos de perfusão por ASL em 19 doentes; destes, onze eram do sexo feminino, e as idades variavam entre os 20 e os 77 anos. As indicações clínicas mais frequentes foram, por ordem decrescente, doenças neuro-degenerativas (9/19), epilepsia (6/19) e tumores (4/19).

De entre os casos de epilepsia destacam-se dois doentes nos quais se identificaram áreas de hiperperfusão. Em três dos quatro casos de tumores registaram-se áreas de hipoperfusão central, rodeadas por um halo de hiperperfusão periférica. Em quatro dos nove casos de patologia neuro-degenerativa foi constatada a presença de zonas hipoperfundidas. Nos restantes casos o estudo não revelou alterações focais.

DISCUSSÃO

Os dezanove casos descritos neste artigo dizem respeito à experiência inicial do nosso centro com os estudos de perfusão por RM usando a técnica de ASL. Estes foram realizados sempre que o neurorradiologista responsável pelo exame entendeu que um estudo de perfusão poderia ser útil no estabelecimento do diagnóstico ou auxiliar na orientação terapêutica. No entanto, sobretudo nos casos de epilepsia e de doenças neuro-degenerativas, tem já existido uma procura activa dos médicos assistentes para a realização deste tipo de estudos.

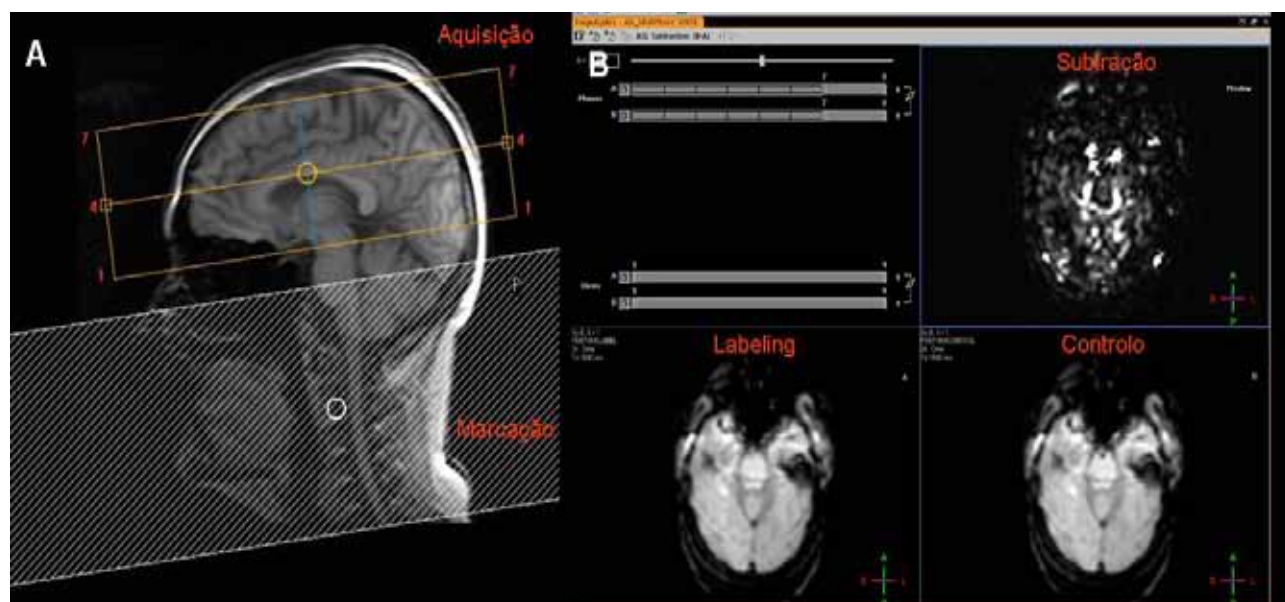


Fig. 1 – Em A vemos as regiões de marcação e de aquisição; note-se que a região de aquisição abrange grande parte do parênquima encefálico. Em B está demonstrado o pós-processamento, com subtração dos controlos às imagens marcadas, resultando numa imagem cujo sinal é proporcional ao CBF.

Tabela 1 - Características dos doentes nos quais foi realizado estudo de perfusão por ASL.

Sexo	Idade	Indicação clínica	ASL	Notas
M	77	Sind. Parkinsónico (SOE)	N	
F	76	Demência (SOE)	Hipo parieto-occipital bilateral (subst. branca)	Arteriosclerose? Território fronteira?
F	20	Epilepsia (crises temporais esquerdas)	Normal	
F	45	Epilepsia (esclerose mesial direita)	Hiper temporal mesial dta	Estudo pós-ictal
F	54	Suspeita de DCB	Normal	
F	60	DCB vs ELA	Hipo fronto-temporal esq	Significado incerto
F	58	PSP	Hipo hemisfério esq	Artefacto de movimento?
M	46	Epilepsia (crises frontais)	N	
M	59	Tumor (GBM)	Normal	Artefactos pela presença de resíduos hemáticos
F	67	DCB	Hipo peri-rolandica bilateral	
F	77	Demência (SOE)	N	
M	67	Sind parkinsónico (SOE)	N	
M	42	Epilepsia (pós meningite)	N	
F	31	Epilepsia sintomática (lesão clástica occipital esquerda)	Hiper occipital esq	
M	66	Tumor (GBM)	Hipo central (necrose), hiper periférica	
F	22	Epilepsia N	N	
M	68	Demência (SOE)	N	
M	47	Tumor (GBM)	Hipo central (necrose), hiper periférica	Artefactos pela presença de resíduos hemáticos
F	72	Tumor (GBM)	Hipo central (necrose), hiper periférica	

DCB: Degenerescência cortico-basal; Dta: direita; ELA: Esclerose lateral amiotrófica; Esq: esquerdo(a); GBM: glioblastoma multiforme; Hipo: hipoperfusão; Hiper: hiperperfusão; N: normal; PSP: paralisia supranuclear progressiva; SOE: sem outras especificação.

Na nossa opinião, é de salientar o impacto que o ASL teve nos dois casos de doentes epiléticos nos quais foram observadas zonas de hiperperfusão. Um dos casos (Fig. 2) diz respeito a uma doente com esclerose mesial direita, e o outro (Fig. 3) a uma doente com uma lesão clástica occipital esquerda. Ambas as doentes haviam tido crises epiléticas pouco tempo antes da realização da RM e, deste modo, o estudo de perfusão foi classificado como pós-ictal. Em ambos os casos os resultados foram corroborados por SPECT. Há já várias publicações relatando os achados dos estudos de ASL em casos de epilepsia, descrevendo tipicamente padrões de hipoperfusão interictal^{5,8,9} e de hiperperfusão ictal e pós-ictal.^{6,10} Numa das doentes a última crise havia acontecido cerca 6 horas antes da realização da RM, tendo sido demonstrada hiperperfusão pós-ictal tardia, conforme já observado anteriormente em estudos por SPECT.¹¹ Tradicionalmente, os estudos de perfusão em doentes epiléticos são feitos com técnicas de medicina nuclear, mais frequentemente o SPECT. Em comparação com o SPECT, o ASL oferece várias vantagens,⁴ na medida em que é inócuo, não é invasivo e tem maior

resolução espacial e temporal. Além disso, é mais rápido, podendo ser realizado facilmente aquando de qualquer RM de rotina. No âmbito da epilepsia, houve quatro doentes nos quais o ASL não detectou alterações focais da perfusão. Está ainda por esclarecer correctamente a sensibilidade e especificidade do ASL, quer em estudos ictais quer em estudos interictais. Todavia, se confrontarmos com os dados dos estudos que usaram o SPECT, verificamos que a sensibilidade para detecção de focos epileptogénicos é de apenas cerca de 50% nos estudos interictais,¹² facto que pode justificar o número de estudos normais que obtivemos.

No que diz respeito às doenças neuro-degenerativas, é de salientar o caso de um doente com clínica compatível com degenerescência córtico-basal (DCB), com dificuldades na marcha, apraxia de ambos os membros superiores (mais evidente à esquerda) e mioclonias, nos quais se detectou um padrão de hipoperfusão peri-rolândico bilateral e relativamente simétrico (Fig. 4). As publicações existentes no âmbito da degenerescência córtico-basal apontam para atrofia cortical e hipoperfusão peri-rolândica, usualmente

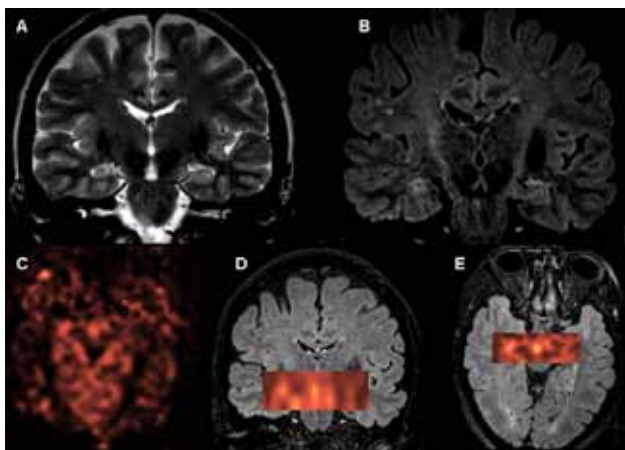


Fig. 2 – Doente com crises parciais complexas. As imagens A (T2) e B (T2/FLAIR) mostram diminuição da altura e hipersinal do hipocampo direito, compatíveis com esclerose mesial. Note-se que a doente havia tido a última crise 6 horas antes da realização do exame. A imagem C é um mapa de CBF, onde se define uma área brilhante na região temporal medial direita, traduzindo hiperperusão. As imagens D e E são uma fusão do mapa de perfusão do ASL com as imagens anatómicas, para melhor localização.

assimétrica, mais evidente no lado oposto ao clinicamente mais afectado.¹³ Há, contudo, vários casos descritos de atrofia cortical simétrica¹⁴ e, embora não haja nenhuma publicação que mostre hipoperfusão peri-rolândica simétrica, os achados dos estudos de perfusão poderão eventualmente acompanhar os achados anatómicos já descritos. Este facto é reforçado pela clínica deste doente, com atingimento relativamente simétrico.

No que respeita aos casos de demências, está relativamente bem estabelecido o valor do ASL, sobretudo nos casos de demência fronto-temporal e de doença de Alzheimer.¹⁵ Todavia, na maioria dos doentes da nossa série não havia um síndrome clínico bem estabelecido, pelo que a valorização clínica dos achados do estudo de perfusão é dúbia. O mesmo pode ser aplicado aos restantes casos de doenças do movimento, todos correspondendo a síndromes parkinsonianas atípicas.

Do grupo de doentes com patologia tumoral, em todos os casos o diagnóstico foi de glioblastoma multiforme. Do ponto de vista estrutural, as lesões caracterizavam-se pela presença de áreas necróticas, com captação de contraste periférica. Nestes casos, o achado típico nos estudos de perfusão⁶ é o de hipoperfusão central (na área necrótica), com hiperperusão periférica, que não coincidirá, necessariamente, com a área de captação de contraste (Fig. 5). De facto, convém salientar que a captação de contraste sinaliza áreas onde há ruptura da barreira hematoencefálica, enquanto as zonas de hiperperusão apontam áreas de maior agressividade/proliferação celular, sendo estes fenómenos distintos. Nos casos de patologia tumoral os estudos de perfusão podem contribuir para o diagnóstico diferencial com outras patologias, para a determinação do grau histológico¹⁶ (sobretudo distinção entre gliomas de baixo e alto grau) e para a distinção de necrose rádica e

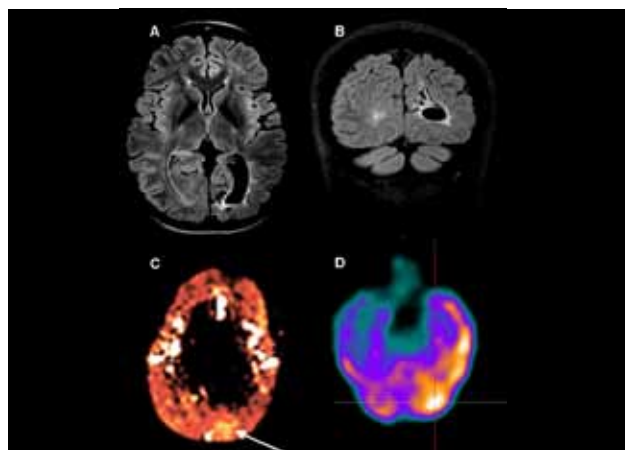


Fig. 3 – Doente com crises generalizadas. As imagens A e B (T2/FLAIR) evidenciam uma lesão clástica occipital esquerda. A última crise havia ocorrido 2 horas antes da realização da RM. Na imagem C (mapa de CBF) regista-se zona de hiperperusão (seta) na mesma região, concordante com os achados do SPECT ictal (imagem D).

tumor residual.¹⁷ Embora já tenham sido publicados alguns artigos fazendo a relação entre dados histo-patológicos dos tumores e os achados dos estudos de perfusão por ASL,¹⁸ classicamente os estudos de perfusão nesta área são baseados em técnicas de RM que utilizam contraste exógeno, uma vez que este é indispensável na caracterização anatómica da maioria dos tumores. Neste tipo de patologias é especialmente importante saber identificar os artefactos gerados pela presença de substâncias para-magnéticas e material cirúrgico (nomeadamente nas lesões próximas da calote ou da base do crânio), na medida em que a susceptibilidade magnética acrescida diminui a intensidade do sinal e, desta forma, subestima a perfusão.³

Esta série de casos apresentada é pequena, baseada

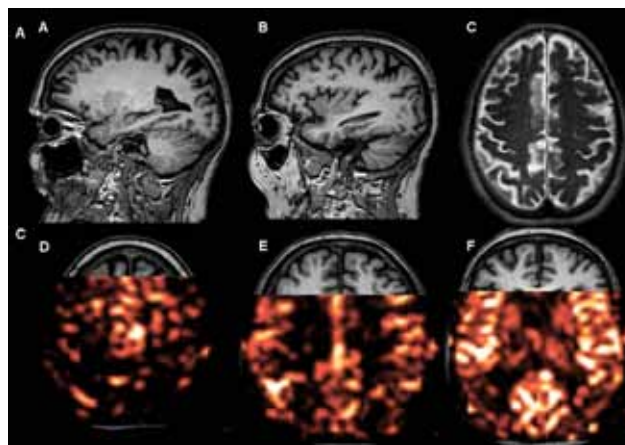


Fig. 4 – Doente com apraxia de ambos os membros superiores, dificuldades na marcha e mioclonias. Nas imagens ponderadas em T1 (A e B) e em T2 (C) observa-se atrofia cortical parietal bilateral, mais evidente à esquerda. As imagens D a F são fusões do mapa de CBF com FLAIR, onde é visível hipoperfusão peri-rolândica bilateral.

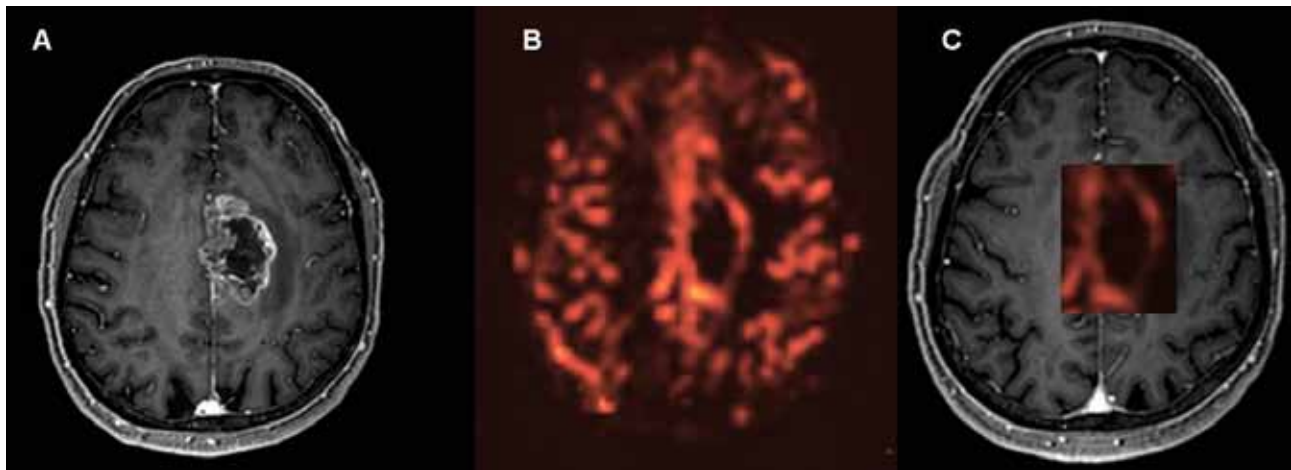


Fig. 5 – Doente com cefaleias e crise convulsiva inaugural. A imagem A (T1 com contraste) evidencia uma lesão intra-axial, com captação periférica de contraste e provável conteúdo central necrótico, cujo estudo anato-mopatológico mostrou tratar-se de glioblastoma multiforme. No estudo da perfusão por ASL (B) regista-se um padrão típico de hipoperfusão central e hiperperfusão periférica. Em C apresenta-se fusão da imagem T1 com as imagens da perfusão.

em casos pontuais e escolhidos de forma aleatória, traduzindo a experiência inicial do nosso grupo na realização de estudos de perfusão com ASL. Naturalmente, estas condicionantes fazem com que o impacto clínico não tenha ainda atingido todas as suas potencialidades. Por um lado, surgem por vezes dificuldades quer na eliminação de artefactos, quer na integração dos estudos de perfusão com os dados clínicos. Por outro lado, há ainda problemas técnicos, a maioria dos quais relacionados com limitações do software. A incapacidade de fazer um estudo quantitativo, além de limitar a possibilidade de estabelecer comparações e de detectar alterações focais subtis, impossibilita a identificação de padrões de hipo ou hiperperfusão globais.^{5,6} No entanto, dado que a aquisição é rápida e o pós-processamento é semi-automático e simples de efectuar, a sua utilização está ao alcance de qualquer neurorradiologista (ainda que não seja especialista na área). Deste modo, o ASL poderá integrar frequentemente os exames de rotina da RM.

CONCLUSÃO

O ASL é uma técnica de perfusão por RM que tem vindo a ganhar uma importância crescente. Neste artigo mostramos a experiência inicial do nosso centro neste tipo de estudos, com destaque para alguns casos nos quais o ASL demonstrou ser uma ferramenta clínica importante. À medida que a nossa experiência for crescendo nesta área esperamos conseguir alcançar um impacto clínico maior.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento.

NOTA EDITORIAL

O presente Suplemento foi realizado mediante encomenda pela Sociedade Portuguesa de Neurorradiologia, entidade jurídica sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

- Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:212–216.
- Pollock JM, Tan H, Kraft RA, Whitlow CT, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial Spin Labeled MRI Perfusion Imaging: Clinical Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17: 315–338.
- Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 1: Technique and Artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1228–1234.
- Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Bordély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol* 2005;32:294–314.
- Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 2: Hypoperfusion Patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1235–1241.
- Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 3: Hyperperfusion Patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1428–1435.
- Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM, et al. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 1994;192:513–520.
- Lim YM, Cho YW, Shamim S, Solomon J, Birn R, Luh WM, Gaillard WD, et al. Usefulness of pulsed arterial spin labeling MR imaging in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;82:183–189.
- Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J, et al. Detection of Mesial Temporal Lobe Hypoperfusion in Patients with Temporal Lobe Epilepsy by Use of Arterial Spin Labeled Perfusion MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1334–1341.
- Altrichter S, Pendse N, Wissmeyer M, Jagersberg M, Federspeil A,

- Viallon M, et al. Arterial spin-labeling demonstrates ictal cortical hyperperfusion in epilepsy secondary to hemimegalencephaly. *J Neuroradiol* 2009;36:303-305.
11. Lee DS, Lee SK, Kim SK, Kang KW, Kang E, Lee KH, et al. Late postictal residual perfusion abnormality in epileptogenic zone found on 6-hour postictal SPECT. *Neurology* 2000;55:835-841.
 12. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, Mckay WJ, Bladin PF. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:26-30.
 13. Dashjamts T, Yoshiura T, Hiwatashi A, Yamashita K, Abe K, Ohyagi Y, et al. Asymmetrical cerebral perfusion demonstrated by noninvasive arterial spin-labeling perfusion imaging in a patient with corticobasal degeneration. *Jpn J Radiol* 2010;28:75-78.
 14. Hassan A, Boeve B, Whitwell JL, Jack CR, Parisi JE, Dickson DW, et al. Symmetric corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:208-214.
 15. Du AT, Jahng GH, Hayasaka S, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI. *Neurology* 2006;67:1215-1220.
 16. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, 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;24:1989-1998.
 17. Sugahara T, Korogy Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, 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;21:901-909.
 18. Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Nagao E, et al. Perfusion Imaging of Brain Tumors Using Arterial Spin-Labeling: Correlation with Histopathologic Vascular Density. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:688-693.