

# Resonancia magnética craneal en la encefalopatía hepática

ÀLEX ROVIRA

Unitat de Resonància Magnètica (IDI). Servei de Radiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La encefalopatía hepática (EH) comprende un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas, que se producen como consecuencia de una disfunción hepática aguda o crónica. En esta situación, se produce un aumento en la concentración sanguínea de sustancias potencialmente neurotóxicas, entre las que destaca el amonio y el manganeso (Mn), que, normalmente, se eliminan de la circulación a través del hígado. Diferentes técnicas de neuroimagen son capaces de demostrar la presencia y las consecuencias del incremento cerebral de estas sustancias neurotóxicas, lo que tiene relevancia, no sólo desde el punto de vista diagnóstico, sino también para un mejor conocimiento de la patogenia de la EH.

## Puntos clave

El diagnóstico de encefalopatía hepática (EH) es esencialmente clínico y comprende un amplio espectro de alteraciones neuropsiquiátricas, que se producen como consecuencia de una disfunción hepática aguda o crónica.

En situaciones de insuficiencia hepática, se produce un aumento en la concentración sanguínea de sustancias potencialmente neurotóxicas, entre las que destaca el amonio y el manganeso (Mn), que normalmente se eliminan de la circulación a través del hígado.

La resonancia magnética (RM), es capaz de detectar, de forma incruenta, incrementos del Mn y del amonio en el tejido cerebral, así como las consecuencias derivadas de ello (alteraciones en la concentración de osmólitos intracelulares y desarrollo de edema cerebral leve).

La utilización de diferentes técnicas de RM podría determinar, con más exactitud, la relación de las alteraciones que detecta con las manifestaciones clínicas de la EH, y permitiría utilizar esta técnica en el análisis de la eficacia de nuevas terapias que pretendan minimizar o prevenir su desarrollo.

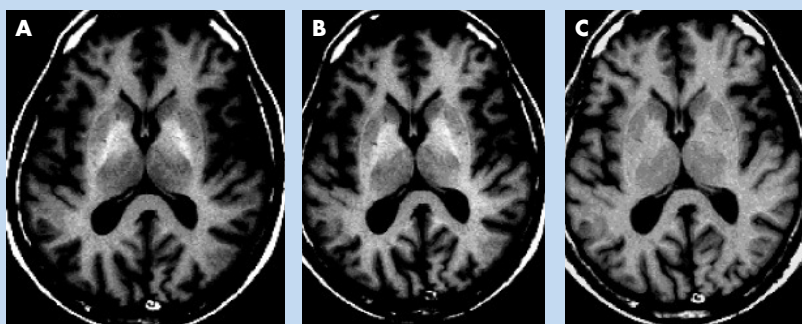
## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han realizado importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la EH, que, sin duda, es multifactorial y aún no del todo bien conocida<sup>1</sup>. Existen múltiples evidencias que indican que en situaciones de *shunt* portosistémico, tanto en su forma aguda como crónica, se produce un aumento en la concentración sanguínea de diferentes sustancias potencialmente neurotóxicas, como el Mn y el amonio, que estarían implicadas en la patogenia del cuadro encefalopático que presentan estos pacientes.

Diferentes técnicas de neuroimagen han contribuido, de forma esencial, al mejor conocimiento de la fisiopatología de la EH. Entre éstas destaca la resonancia magnética (RM), que es capaz de detectar, de forma incruenta, incrementos del Mn y del amonio en el tejido cerebral, así como las consecuencias derivadas de esto (alteraciones en la concentración de osmólitos intracelulares y desarrollo de edema cerebral).

## MANGANESO

En, aproximadamente, el 80% de los pacientes con cirrosis hepática se detecta, en las secuencias ponderadas en T1 de RM, un aumento de señal en los núcleos pálidos, mesencéfalo y sustancia negra<sup>2,3</sup>, atribuible a un incremento en la concentración tisular de Mn<sup>4</sup>. En condiciones normales, el Mn incorporado en la dieta se filtra rápidamente en el hígado y se excreta por la bilis. Sin embargo, durante la hepatitis aguda y en la cirrosis hepática, la concentración sérica de Mn se incrementa como consecuencia de un menor grado de filtración hepática y de excreción biliar. Este aumento induce un incremento progresivo de su concentración tisular en el sistema nervioso central, que origina la hiperseñal de los núcleos pálidos, que se normaliza lentamente tras la normalización de la función hepática<sup>5</sup> (fig. 1). Con excepción de la relación con cuadros parkinsonianos<sup>6,7</sup>, no se ha podido demostrar una clara relación entre la hiperseñal en T1 por depósito de Mn y las alteraciones propias de la EH. Una posible causa de la falta de correlación sería que la intensidad de señal en T1 representa únicamente una medida cualitativa del depósito de Mn, pero no su concentración absoluta. Por tanto, es posible que el incremento de Mn en los ganglios basales participe en la patogénesis de la EH, pero únicamente a partir de un determinado nivel en su concentración, que no puede determinarse mediante RM.

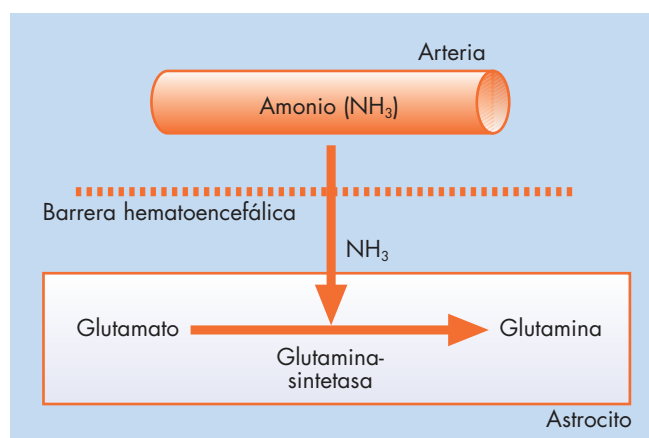


**Figura 1.** Estudio seriado de resonancia magnética craneal (secuencias ponderadas en T1) obtenidas en el plano transversal sobre los ganglios basales en paciente con cirrosis hepática, antes (A), un mes (B) y un año (C) tras el trasplante hepático. Se observa una progresiva normalización de la hiperséñal de los núcleos pálidos, casi imperceptible en el estudio efectuado en el primer mes tras trasplante hepático, pero completa en el efectuado a los 12 meses.

## AMONIO

El incremento de la concentración sérica de amonio que se produce en pacientes con cirrosis hepática induce un aumento de esta molécula en el tejido cerebral, la cual tiene un efecto nocivo en la función cerebral a través de diferentes mecanismos, como la transmisión sináptica y el metabolismo energético-cerebral<sup>8</sup>. Como medida de protección, se activa un mecanismo de depuración del amonio que acontece exclusivamente en el interior de las células astrocitarias, y que explicaría los profundos cambios que se detectan en estas células en situación de fallo hepático, que varían en función de si éste es crónico (células Alzheimer tipo II) o agudo (tumefacción astrocitaria). El mecanismo fisiopatológico que origina esta tumefacción celular en situaciones de fallo hepático agudo no está bien determinado, pero lo más probable es que se produzca como consecuencia de un incremento de osmólitos, principalmente glutamina, en el interior de las células astrocitarias<sup>9</sup>, que lleva asociada una entrada masiva de agua como medida de compensación osmótica. Este incremento de glutamina es consecuencia del incremento en la concentración de amonio en el tejido cerebral, que, debido a su elevada toxicidad, se transforma en glutamina por efecto de su unión con el glutamato y por acción de la glutamina-sintetasa (fig. 2), enzima que se localiza en el interior de los astrocitos<sup>10</sup>. En situaciones de fallo hepático fulminante, el rápido incremento de glutamina intraastrocitaria no puede ser compensada con la disminución de otros osmólitos intracelulares y, por tanto, se produce una entrada masiva de agua. En cambio, cuando este incremento de glutamina se produce lentamente, tal y como ocurre en las EH crónicas, existe suficiente tiempo para que se pongan en marcha mecanismos de compensación osmótica. Así, el incremento progresivo de un osmólito orgánico intraastrocitario (glutamina) produce una disminución de otros osmólitos orgánicos, como la taurina, el mioinositol (mIns) y compuestos que contienen colina (Cho)<sup>12</sup>, lo que previene, o al menos limita significativamente, la entrada de agua al interior de los astrocitos, y protege al cerebro del desarrollo de edema. Estudios recientes han indicado que, a pesar de este mecanismo de regulación osmótica, se produce, en pacientes con EH, un cierto grado de edema cerebral que podría ser el causante, al menos parcialmente, del desarrollo de este cuadro clínico<sup>13</sup>.

Las consecuencias derivadas del aumento del amonio cerebral se pueden detectar mediante diferentes técnicas de RM, tanto en lo que hace referencia a los cambios en la concentración en el tejido cerebral de determinados metabolitos (espectroscopia de protón), como al desequilibrio osmótico que ello induce (secuencias FLAIR y de difusión).



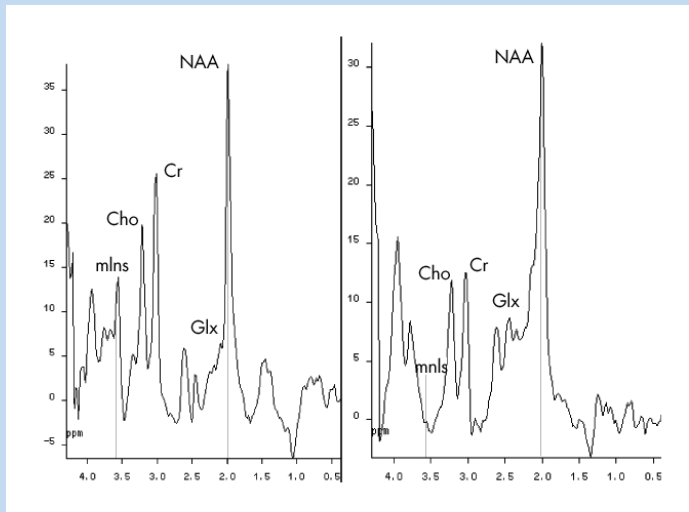
**Figura 2.** Esquema explicativo del mecanismo de depuración del amonio en el interior del astrocito, en situación de insuficiencia hepática.

## Espectroscopia por resonancia magnética de protón

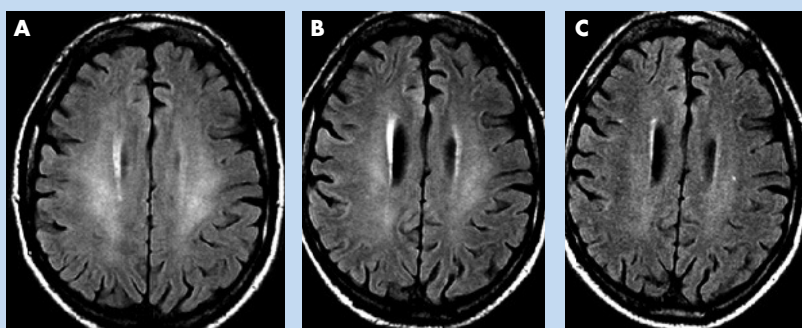
La espectroscopia por resonancia magnética de protón (<sup>1</sup>H-ERM) es una técnica que permite cuantificar in vivo la concentración de diferentes metabolitos en regiones determinadas del tejido cerebral. En el contexto de la EH, tiene especial interés la cuantificación del complejo glutamina-glutamato (Glx), la Cho y el mIns (fig. 3). El mIns es un polialcohol que se localiza en las células gliales donde actúa como regulador osmótico, el glutamato es un neurotransmisor excitador que se localiza predominantemente en las terminales presinápticas neuronales, mientras que la glutamina es un metabolito resultante del proceso de depuración del ión amonio.

En situación de disfunción hepática, la <sup>1</sup>H-ERM permite objetivar los mecanismos de compensación osmótica que se producen en los astrocitos como consecuencia del incremento en la concentración de amonio. Así, es casi constante una disminución en la concentración de Cho y mIns, y un aumento del complejo Glx, sin cambios asociados en la concentración del n-acetilaspártato (NAA), aminoácido que se considera un marcador neuronal<sup>14-17</sup>. Este patrón neuroespectroscópico refleja el incremento intraastrocitario de glutamina y el descenso compensador del mIns y compuestos que contienen Cho que actúan como reguladores osmóticos, en ausencia de daño axonal asociado (concentración normal de NAA).

Diferentes estudios han intentado relacionar estas alteraciones espectroscópicas con las manifestaciones propias de la EH<sup>14-16</sup>. El hallazgo más constante de estos estudios es la asociación entre la presencia de EH y el incremento en la concentración de



**Figura 3.** Espectros de protón de un volumen de 8 ml, localizado en la sustancia blanca parietal, obtenidos en un voluntario sano (A) y en un paciente con cirrosis hepática (B) con una secuencia STEAM (1600/20/30/256: TR/TE/TM/adquisiciones). Las resonancias principales corresponden a N-acetilaspártato (NAA), glutamina-glutamato (Glx), creatina/fosfocreatina (Cr), compuestos que contienen colina (Cho) y mioinositol (mIns). La comparación entre los espectros muestra una disminución de las resonancias de la colina y del mioinositol y un incremento de la glutamina-glutamato en el paciente cirrótico.



**Figura 4.** Estudio seriado de resonancia magnética craneal con secuencias FLAIR (9900/110/2500/1: TR/TE/tiempo de inversión) obtenidas en el plano transversal sobre los centros ovales, en paciente con cirrosis hepática, antes (A), un mes (B) y un año (C) tras trasplante hepático. Se observa una progresiva normalización de la hiperseñal que afecta de forma simétrica a la sustancia blanca hemisférica.

Glx. Aunque no se ha podido establecer una correlación evidente entre la concentración de mIns y la existencia de EH, sí que parece existir una relación con la existencia de EH mínima o subclínica. Estas alteraciones neuroespectroscópicas son reversibles tras la normalización de la función hepática, tal y como se ha objetivado en pacientes sometidos a trasplante hepático<sup>18</sup>.

### Secuencias FLAIR

La utilización de secuencias FLAIR, que tienen una mayor sensibilidad que las secuencias T2 convencionales en la detección de lesiones en el parénquima encefálico supratentorial<sup>19</sup>, ha permitido demostrar, en un grupo de pacientes con cirrosis hepática, la presencia de una hiperseñal bilateral y simétrica de la sustancia blanca, profunda, hemisférica y cerebral, en proximidad con la vía corticoespinal, asociada a una disfunción neurofisiológica de ésta<sup>20,21</sup>, que se normaliza tras corrección de la función hepática (fig. 4). Estos resultados son atribuibles a la existencia de un edema cerebral leve, ya que otras posibles causas como la desmielinización, la gliosis o el daño axonal no explicarían su reversibilidad tras la normalización de la función hepática.

### Difusión por resonancia magnética

Los estudios de difusión por RM (dRM) son sensibles al movimiento aleatorio de las moléculas de agua en el tejido cerebral a través de la aplicación de un gradiente de campo magnético. Cuando bajo determinadas circunstancias se produce un desplazamiento de moléculas de agua desde el compartimento ex-

tracelular al intracelular, la difusión tisular de agua se ve restringida por efecto de las barreras que forman las membranas celulares y las organelas citoplasmáticas, y también por la reducción de volumen del espacio extracelular<sup>22</sup>.

La utilización de la dRM en pacientes con EH tiene como objetivo determinar si el posible incremento de agua en el tejido cerebral tiene una localización intracelular o extracelular. Zwingmann et al<sup>23</sup> analizaron los efectos que producía, en cultivos de células gliales, una alta concentración de amonio extracelular, lo que podría considerarse un modelo experimental de insuficiencia hepática. Estos investigadores observaron un aumento en la concentración de glutamina intracelular, que se acompañaba de una reducción de osmólitos citosólicos como el mIns y la taurina, y de un aumento del volumen celular. Parece, por tanto, que el estrés metabólico inducido por el incremento de la glutamina intraastrocitario no puede compensarse completamente por la salida de osmólitos citosólicos, con lo que no evita la entrada de agua hacia el interior del astrocito (edema citotóxico). La demostración de que el incremento de agua en el tejido cerebral se debe al desarrollo de un edema astrocitario leve no puede realizarse in vivo a partir de la hiperseñal detectable con las secuencias FLAIR, que si bien probablemente reflejan un incremento del agua tisular, no determinan su localización en los compartimentos intracelular o extracelular. Esta compartimentación del agua tisular es potencialmente posible a partir del cálculo del coeficiente aparente de difusión (ADC) que se obtiene mediante dRM. Así, se supone que

**Tabla 1.** Alteraciones cerebrales detectables con resonancia magnética en pacientes con cirrosis hepática

	Secuencias T1	Secuencias FLAIR	Espectroscopia de protón
<b>Alteraciones en la RM craneal</b>	Hiperseñal de núcleos pálidos, mesencéfalo, suelo IV ventrículo, hipófisis	Hiperseñal de la vía corticoespinal	Incremento del complejo glutamina-glutamato. Incremento del mioinositol. Disminución de la colina. Normalidad del n-acetilaspártato
<b>Patogenia</b>	Incremento en la concentración tisular de manganeso	Edema cerebral leve	Incremento en la síntesis astrocitaria de glutamina. Activación de mecanismos de regulación osmótica
<b>Evolución tras corrección de la función hepática</b>	Normalización lenta	Normalización rápida	Normalización lenta

RM: resonancia magnética.

una disminución en los valores de ADC del parénquima cerebral se debería, esencialmente, a un incremento de la proporción de agua intracelular con relación a la extracelular. Sin embargo, no se ha descrito, hasta la actualidad, una disminución significativa en los valores de ADC entre sujetos sanos y pacientes con cirrosis hepática ni cambios en estos valores en pacientes antes y después de la normalización de la función hepática. Incluso, sorprendentemente, varios estudios han demostrado un aumento en los valores de ADC en la sustancia blanca cerebral de pacientes cirróticos<sup>24,25</sup>. La aparente contradicción de estos resultados con la hipótesis de que el edema cerebral en pacientes con disfunción hepática crónica sea citotóxico, podría explicarse por 2 mecanismos. El primero sería que el incremento del agua cerebral se debiera, al menos de forma parcial, a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica inducida por la hiperamonemia, lo que provocaría un incremento del agua intersticial (edema vasogénico)

y, por tanto, del ADC. El segundo mecanismo que explicaría la falta de reducción del ADC sería que la dRM no fuera suficientemente sensible frente a la presencia de un edema astrocitario leve o bien que los mecanismos que inducen cambios en los valores del ADC no sean bien conocidos.

## CONCLUSIÓN

Diferentes técnicas de RM permiten detectar algunos de los procesos patológicos que acontecen en la EH (tabla 1), y que guardan una estrecha relación con el aumento en la concentración sérica y en el tejido cerebral de determinados compuestos como son el Mn y el amonio. El conocimiento de estas alteraciones tiene una gran importancia no sólo desde el punto de vista diagnóstico, sino también para un mejor conocimiento de la fisiopatología y la patogenia de los diferentes tipos de EH.

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

- Haussinger D, Schliess F, Kircheis G. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl 3:S256-9.
- Spahr L, Burkhard PR, Grotzsch H, Hadengue A. Clinical significance of basal ganglia alterations at brain MRI and 1H MRS in cirrhosis and role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002;17:399-413.
- Pujol A, Graus F, Peri J, Mercader JM, Rimola A. Hyperintensity in the globus pallidus on T1-weighted and inversion recovery MRI: a possible marker of advanced liver disease. *Neurology.* 1991;41:1526-7.
- Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtmecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet.* 1995;346:270-4.
- Matsumoto S, Mori H, Yoshioka K, Kiyosue H, Komatsu E. Effects of portal-systemic shunt embolization on the basal ganglia: MRI. *Neuroradiology.* 1997;39:326-8.
- Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Therrien G, Millette PC, et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology.* 1996;24:1116-20.
- Kulisevsky J, Pujol J, Deus J, Junque C, Balanzo J, Avila A, et al. Persistence of MRI hyperintensity of the globus pallidus in cirrhotic patients: a 2-year follow-up study. *Neurology.* 1995;45:995-7.
- Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:235-44.
- Norenberg MD. Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998;13:319-35.
- Martinez-Hernandez A, Bell KP, Norenberg MD. Glutamine synthetase: glial localization in brain. *Science.* 1977;195:1356-8.
- Donovan JP, Shafer DF, Shaw Jr BW, Sorrell MF. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet.* 1998;351:719-21.
- Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, Lavoie J, Layrargues GP. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol.* 1987;6:1-12.
- Córdoba J, Blei AT. Brain edema and hepatic encephalopathy. *Sem Liver Dis.* 1996;16:271-80.
- Laubenberger J, Haussinger D, Bayer S, Gufler H, Hennig J, Langer M. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997;112:1610-6.
- Geissler A, Lock G, Frund R, Held P, Hollerbach S, Andus T, et al. Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected with proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging. *Hepatology.* 1997;25:48-54.
- Ross BD, Jacobson S, Villamil F, Korula J, Kreis R, Ernst T, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology.* 1994;193:457-63.
- Rovira A, Grive E, Pedraza S, Rovira A, Alonso J. Magnetization transfer ratio values and proton MR spectroscopy of normal-appearing cerebral white matter in patients with liver cirrhosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1137-42.
- Córdoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of 1H-Magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35:598-604.
- Rydberg JN, Hammond CA, Grimm RC, Erickson BJ, Jack CR Jr, Huston J 3rd, et al. Initial experience in MR imaging of the brain with a fast fluid-attenuated inversion-recovery pulse sequence. *Radiology.* 1994;193:173-80.
- Rovira A, Córdoba J, Sanpedro F, Grive E, Rovira-Gols A, Alonso J. Normalization of T2 signal abnormalities in hemispheric white matter with liver transplant. *Neurology.* 2002;9:335-41.
- Córdoba J, Ragner N, Flavia M, Vargas V, Jacas C, Alonso J, et al. T2 hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities. *Hepatology.* 2003;38:1026-33.
- Schaefer PW, Grant PE, González RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology.* 2000;217:331-45.
- Zwingmann C, Flogel U, Pfeuffer J, Leibfritz D. Effects of ammonia exposition on glioma cells: changes in cell volume and organic osmolytes studied by diffusion-weighted and high-resolution NMR spectroscopy. *Dev Neurosci.* 2000;22:463-71.
- Lodi R, Tonon C, Stracciari A, Weiger M, Camaggi V, Lotti S, et al. Diffusion MRI shows increased water apparent diffusion coefficient in the brains of cirrhotics. *Neurology.* 2004;62:762-6.
- Kale RA, Gupta RK, Saraswat VA, Hasan KM, Trivedi R, Mishra AM, et al. Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2006;43:698-706.