



Formación médica continuada

Nuevas técnicas de imagen en la valoración del cartílago articular[☆]

Luis Martí-Bonmatí^{a,b,*}, Roberto Sanz^a, Ángel Alberich^a y Elena Belloch^a^a Servicio de Radiología, Hospital Quirón Valencia, Valencia, España^b Servicio de Radiología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2008

Aceptado el 7 de marzo de 2008

On-line el 17 de junio de 2009

Palabras clave:

Cartílago
Resonancia magnética
Biomarcadores
Artrosis

Keywords:

Cartilage
Magnetic resonance
Biomarkers
Osteoarthritis

RESUMEN

La resonancia magnética (RM) brinda una excelente resolución espacial para observar el cartílago y una gran definición de sus principales propiedades. Los equipos de 1,5 teslas (T) y, principalmente, los de 3 T se demuestran muy eficaces para visualizar todo el cartílago articular, y mediante el análisis de propiedades morfológicas, estructurales y físicas estratificar el daño degenerativo. La evaluación mediante RM del cartílago articular tiene una gran relevancia clínica dada la prevalencia de lesiones degenerativas y el desarrollo de nuevos medicamentos y de tratamientos de base quirúrgica.

En este trabajo se analizan los avances de la cuantificación mediante RM de las propiedades del cartílago articular, en concreto, los tiempos de relajación T2 y T1, la distribución del primer paso de un medio de contraste (estudio farmacocinético) y el porcentaje de realce tardío. Mediante el empleo de secuencias específicas y técnicas de cuantificación adecuadas, la RM permite evaluar parámetros tan importantes como la superficie, el espesor y el volumen del cartílago; la intensidad de la señal y las propiedades físicas relacionadas con la integridad del colágeno y el edema; la perfusión del cartílago y la permeabilidad de membrana relacionada con la neovascularización y la presencia de áreas con realce tardío, relacionadas con la concentración de proteoglicanos.

Esta información puede ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad, establecer el grado de afectación, valorar el pronóstico, incidir en la decisión terapéutica y evaluar la eficacia del tratamiento. El estudio de las alteraciones estructurales y funcionales del cartílago mediante RM es un excelente biomarcador de la degeneración del cartílago.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New imaging techniques in the evaluation of joint cartilage

ABSTRACT

Magnetic resonance (MR) imaging provides an excellent spatial resolution to visualize cartilage and define its main properties. Both 1.5 and especially 3 Tesla equipments have become very efficient in showing the whole articular cartilage and classifying the degenerative damage by analyzing morphological, structural and physical properties. MR evaluation of articular cartilage is of great clinical importance due to the prevalence of degenerative lesions and the development of new drugs and surgery-based treatments.

In this work we explain the advances in the MR quantitation of the articular cartilage properties, particularly focusing on T2 and T1 relaxation times, the distribution of first-pass contrast agent (pharmacokinetic study) and late enhancement percentage. By using specific sequences and adequate measuring techniques, MR allows the evaluation of important parameters such as cartilage surface, thickness and volume; signal intensity and the physical properties related to collagen integrity and edema; cartilage perfusion and endothelial permeability related to neovascularization; and the presence of late enhancement areas, related to proteoglycan concentrations.

This information will aid early diagnosis, establishment of the degree of degeneration, assessment of prognosis, definition of therapeutic options and evaluation of treatment effectiveness. The study of the cartilage structural and functional alterations by MR imaging is an excellent biomarker of tissue degeneration.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las imágenes de resonancia magnética (RM) nos brindan una excelente resolución del contraste entre los tejidos blandos y una gran definición de las estructuras anatómicas y sus lesiones. Los equipos de 1,5 teslas (T) y principalmente los de 3 T se demuestran muy eficaces para visualizar de forma incruenta todo

[☆] Nota: Sección acreditada por el SEAFORMEC con 11,9 créditos. Consultar preguntas de cada artículo en <http://www.reumatologiaclinica.org>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Luis.Marti@uv.es (L. Martí-Bonmatí).

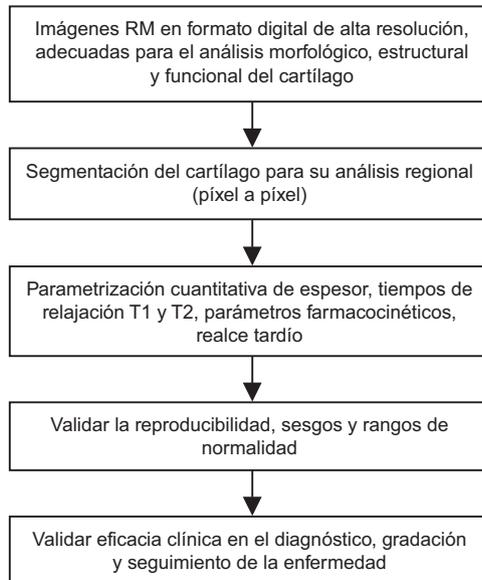


Figura 1. Proceso necesario para cuantificar regionalmente las variaciones en los diferentes parámetros extraíbles de las imágenes de resonancia magnética (RM) del cartílago.

el cartílago articular y realizar un análisis de sus propiedades morfológicas, estructurales, bioquímicas y físicas.

En este trabajo se analizan los avances de la cuantificación mediante RM de las propiedades del cartílago articular, en concreto, los tiempos de relajación T2 y T1, la distribución del primer paso de un contraste (estudio farmacocinético) y el porcentaje de realce tardío. Es muy probable que estas diferentes formas de analizar el cartílago articular mediante imagen sean biomarcadores eficaces de su deterioro.

Para que estas aportaciones sean útiles deben basarse en premisas preliminares (fig. 1). Las imágenes deben ser digitales, de estándar DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) y de alta resolución para permitir su procesado y su cuantificación con programas informáticos especializados. El análisis debe realizarse píxel por píxel para poder visualizar las alteraciones regionales del cartílago articular mediante imágenes paramétricas, en las que los valores cuantificados se representen en escala de colores sobrepuestos a la imagen original. Los resultados deben ser reproducibles y fiables, y deben poder promediarse para obtener estudios poblacionales y permitir establecer relaciones con la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Imágenes de alta resolución del cartílago articular

La valoración de la señal del cartílago, la integridad de su superficie articular, su espesor y su volumen son elementos muy importantes en su análisis. Las secuencias más eficaces son aquellas que tienen una alta resolución espacial (tamaño de vóxel pequeño) y de contraste (el cartílago se diferencia bien de la grasa, el derrame y sus lesiones). Suelen estar basadas en adquisiciones volumétricas (tridimensionales) potenciadas en T1 (eco de gradiente [EG]) o en T2 (EG o turbo espín eco). La supresión de la señal de la grasa facilita la visualización del cartílago y su separación del resto de las estructuras. La separación del cartílago de las estructuras vecinas (segmentación tisular) se puede realizar de forma semiautomática mediante diversos procesos computacionales como la umbralización, semillas, modelos de contornos activos u otros algoritmos.

El espesor varía en un mismo sujeto, es máximo en la patela y menor en la hendidura terminal del cóndilo femoral y el platillo tibial lateral. Una buena herramienta con alta reproducibilidad es la visualización planar del espesor del cartílago representado como una imagen paramétrica sobre la que, además, se cuantifica el volumen total del cartílago. El volumen normalizado en el área presenta una precisión de un 3% en equipos de 3 T y del 14% en equipos de 1,5 T¹.

Dado que los defectos cartilagosos son inicialmente focales y su tamaño es similar a la variación entre las medidas del espesor cartilaginoso total, son imprescindibles estas técnicas basadas en mapas de espesores regionales para diagnosticar, graduar y seguir la evolución de estas lesiones.

Estas imágenes de alta resolución, y muy especialmente las potenciadas en T2, permiten visualizar las empalizadas lineales formadas por las filas de condrocitos como una estructura laminar relacionada con la orientación de las fibras de colágeno. El tamaño y la señal de estas bandas dependen no sólo de su estructura, sino, desafortunadamente, de la secuencia de la RM empleada y de la orientación de cada parte del cartílago con respecto al campo magnético principal².

Estas secuencias de alta resolución tienen una sensibilidad ($\approx 85\%$) y una especificidad ($\approx 95\%$) muy altas en la valoración de las lesiones. El reto de estas técnicas es la mejora en la visualización de las lesiones por delaminación, desgajamientos, fisuras y fibrilaciones^{1,2}.

Imágenes de los tiempos de relajación 2

El T2 se relaciona con la capacidad de los protones para moverse e intercambiar energía en la matriz cartilaginosa. Los T2 varían según la integridad de este tejido. El T2 del cartílago varía también desde la capa profunda, donde es más corto, a la superficial, que brilla más en estas secuencias.

En el cartílago articular está principalmente influido por el contenido relativo de agua en el píxel y, en menor medida, también por la integridad de la matriz colágena^{3,4}. Hay ya algunos estudios clínicos en los que se calculan imágenes de T2 con mapas paramétricos que caracterizan la presencia y la gravedad de la enfermedad degenerativa del cartílago^{5,6}. Hay que tener en cuenta que este parámetro aumenta con la edad de los sujetos, por lo que son más relevantes los cambios locales que los valores globales. Desafortunadamente, este valor de T2 está también influido por la orientación de las fibras de colágeno por efecto del ángulo mágico, que disminuye discretamente su especificidad⁷.

Los mapas paramétricos de los valores de T2 del cartílago permiten evaluar su composición regional de colágeno y su proporción de agua. Ambos factores están alterados en las lesiones cartilagosas.

Imágenes de los tiempos de relajación 1

Hay estudios que han demostrado que los T1 del cartílago varían con la enfermedad y que se alargan. Estos valores se pueden calcular con secuencias y técnicas adecuadas, principalmente mediante el uso de imágenes consecutivas de la misma región con la variación del ángulo de una secuencia EG. Los mapas paramétricos de los valores de T1 representan una excelente aproximación a las bases moleculares de la degeneración del cartílago (fig. 2).

Los T1 han demostrado que son predictores de la degeneración, incluso antes de que sucedan cambios morfológicos y alteraciones en la señal del cartílago en las imágenes potenciadas en T2⁸. Sus variaciones probablemente se relacionan con las diferentes

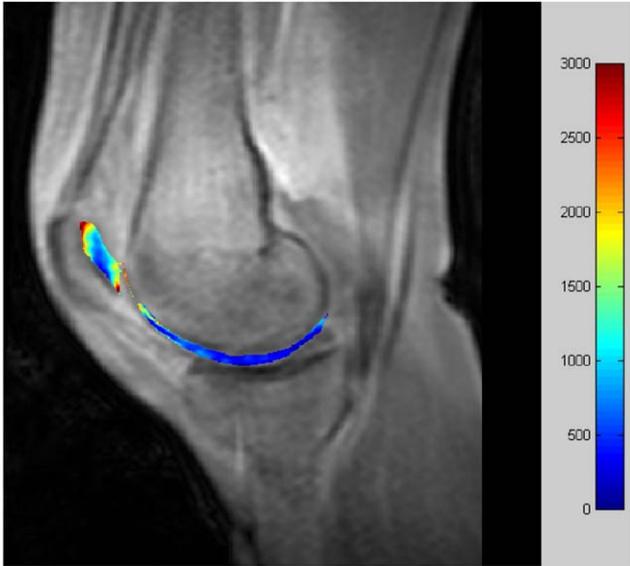


Figura 2. Imagen paramétrica de los valores del tiempo de relajación 1 del cartílago en un equipo de 3 teslas.

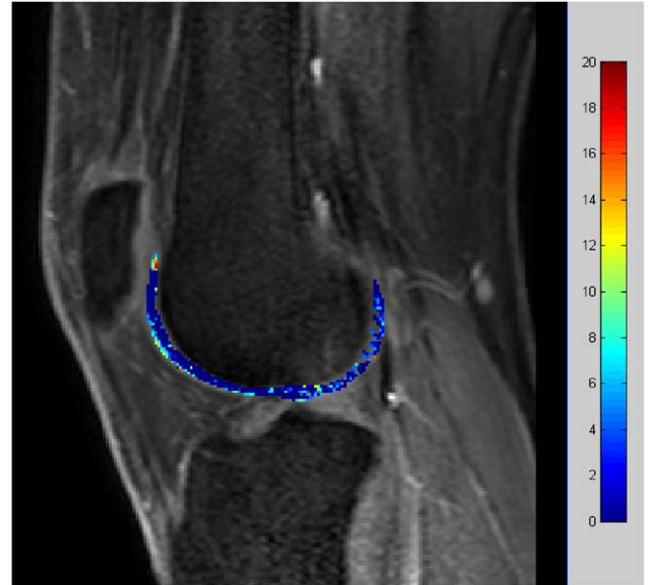


Figura 3. Imagen de los parámetros de farmacocinética de permeabilidad capilar del cartílago en un sujeto normal estudiado con un equipo de 3 teslas.

concentraciones y propiedades de los proteoglicanos con la enfermedad⁶, ya que se ha demostrado que aumentan lentamente con la edad de los sujetos⁸. Son, además, imprescindibles para el cálculo subsiguiente de otros parámetros posteriores al proceso que se verán a continuación (como la farmacocinética y la captación tardía).

Imágenes del primer paso de contraste: el análisis farmacocinético

El análisis farmacocinético se basa en modelos bicompartimentales (espacio vascular y espacio extravascular extracelular) para estudiar las propiedades de la microvascularización tisular⁹.

De las imágenes seriadas obtenidas rápidamente tras administrar un medio de contraste en bolo se analiza el comportamiento de la captación tisular a partir de la entrada arterial. Mediante cálculos y ajustes matemáticos se obtienen los parámetros farmacocinéticos tisulares de la permeabilidad vascular desde el vaso (K^{trans}) (fig. 3), la fracción de volumen de intercambio del intersticio (v_e), el coeficiente de extracción del intersticio al vaso y la fracción de volumen sanguíneo intercambiable.

Hay estudios que demuestran la relación entre el aumento de estos parámetros y un mayor grado de degeneración del cartílago articular. Así, se ha demostrado que hay diferencias estadísticamente significativas entre el cartílago normal, la condromalacia y la artrosis para K^{trans} y v_e , con aumentos muy significativos conforme la enfermedad progresa (fig. 4). Los valores son, además, reproducibles con valores de variación inferiores al 15% para equipos de 1,5 T¹⁰ e incluso menores para equipos de mayor intensidad de campo¹¹.

Imágenes del realce tardío

En los estudios de RM adquiridos tras la administración de un medio de contraste, éste se distribuye lentamente en el interior del cartílago. Aproximadamente a las 2 h de su administración, y habiendo andado el paciente durante al menos 10 min, su

distribución en el cartílago es inversamente proporcional a la concentración de proteoglicanos y glucosaminoglicanos.

Conocida como dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage), se basa en el hecho de que el contraste con carga eléctrica negativa se distribuirá en aquellas regiones que presenten una menor concentración de glucosaminoglicanos y proteoglicanos, o en donde estén dañados^{13,14}. Es por esto que las imágenes paramétricas de los T1, directamente proporcionales a la cantidad local de contraste, pueden considerarse como indicadores de la concentración de estas macromoléculas. Dado que los proteoglicanos son críticos para mantener las propiedades mecánicas de la matriz cartilaginosa y se alteran precozmente con la degeneración, esta técnica es un biomarcador temprano y eficaz para diagnosticar la enfermedad y seguir la eficacia del proceso terapéutico.

Dado que el contraste tiene una carga negativa, será rechazado por los proteoglicanos que también tienen carga eléctrica negativa. Aquellas zonas con una menor proporción de proteoglicanos retienen más este contraste, y su distribución se visualiza con precisión mediante la cuantificación de los T1 longitudinal del cartílago. Se ha demostrado que en la degeneración del cartílago se produce precozmente un daño a la matriz colágena de proteoglicanos¹².

Otras técnicas

Una de las técnicas de RM que más importancia ha tenido en la evaluación precoz del daño cartilaginoso ha sido la de transferencia de magnetización. El brillo en esta secuencia es sensible a la concentración de colágeno y a las alteraciones en otras macromoléculas. Desgraciadamente, estos cambios son pequeños y su cuantificación varía con la secuencia de pulso y el equipo de RM utilizados.

Otras técnicas que pueden resultar eficaces a corto plazo son las secuencias que utilizan un tiempo de muestreo (tiempo de eco) muy corto. Dado que el cartílago articular tiene un T2 relativamente corto (de 10 a 40 ms), la utilización de secuencias con tiempo de eco ultracortos (inferiores a 1 ms) produce imágenes en las que el agua ligada a las macromoléculas y al colágeno presentarán una señal individualizada.

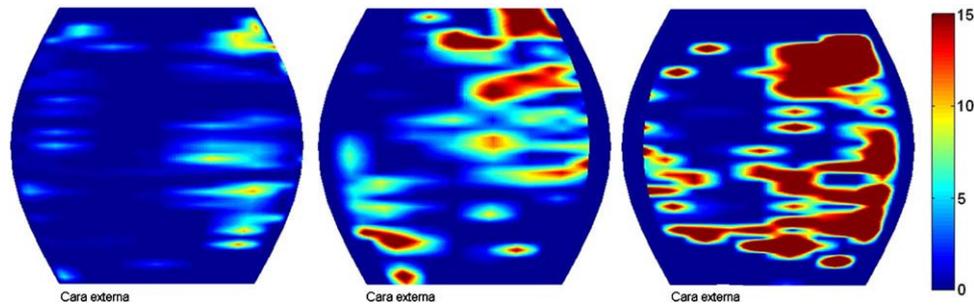


Figura 4. Evolución de la permeabilidad capilar con el grado de degeneración del cartílago (normal, condropatía inicial y condropatía avanzada).

Conclusiones

La evaluación mediante imágenes de RM del cartílago articular tiene una gran relevancia dada la prevalencia de lesiones degenerativas y el desarrollo de nuevos medicamentos y de tratamientos de base quirúrgica.

Mediante RM y el empleo de secuencias específicas y técnicas de cuantificación adecuadas se puede evaluar la superficie, el espesor, el volumen, la intensidad de la señal y las propiedades físicas (relacionadas con la integridad del colágeno y el edema), la perfusión y la permeabilidad de membrana (relacionada con la neovascularización) y la presencia de áreas con realce tardío (relacionadas con los proteoglicanos). El uso adecuado de esta información puede ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad, establecer el grado de afectación, valorar el pronóstico, incidir en la decisión terapéutica y evaluar la eficacia del tratamiento. El estudio de las alteraciones estructurales y funcionales del cartílago mediante RM es un excelente biomarcador de la degeneración del cartílago.

Bibliografía

- Bauer JS, Krause SJ, Ross CJ, Krug R, Carballido-Gamio J, Ozhinsky E, et al. Volumetric cartilage measurements of porcine knee at 1.5-T and 3.0-T MR imaging: Evaluation of precision and accuracy. *Radiology*. 2006;241:399-406.
- Recht MP, Goodwin DW, Winalski CS, White LM. MRI of articular cartilage: Revisiting current status and future directions. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:899-914.
- Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: Comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology*. 2004;232:592-8.
- Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, Collins BG, Collins CM, Yang QX, et al. Spatial variation in cartilage T2 of the knee. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14:50-5.
- Waldschmidt JG, Rilling RJ, Kajdacsy-Balla AA, Boynton MD, Erickson SJ. In vitro and in vivo MR imaging of hyaline cartilage: Zonal anatomy, imaging pitfalls and pathologic conditions. *Radiographics*. 1997;17:1387-402.
- Blumenkrantz G, Majumdar S. Quantitative magnetic resonance imaging of articular cartilage in osteoarthritis. *Eur Cell Mater*. 2007;13:76-86.
- Link TM, Stahl R, Woertler K. Cartilage imaging: Motivation, techniques, current and future significance. *Eur Radiol*. 2007;17:1135-46.
- Li X, Benjamin Ma C, Link TM, Castillo DD, Blumenkrantz G, Lozano J, et al. In vivo T(1rho) and T(2) mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3T MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:789-97.
- Martí-Bonmatí L, Sanz R, Moratal D. Cuantificación de la captación en la resonancia magnética. En: Martí-Bonmatí L, Pallardó Calatayud Y, editores. *Medios de Contraste en Radiología*. Primera Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- Sanz R, Martí-Bonmatí L, Rodrigo JL, Moratal D. MR pharmacokinetic modeling of the patellar cartilage differentiates normal from pathological conditions. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27:171-7.
- Martí-Bonmatí L, Sanz R, Alberich A. Pharmacokinetic MR analysis of the cartilage is influence by field strength. *Eur J Radiol*. 2009 Feb 13 [Epub ahead of print].
- Imhof H, Nöbauer-Huhmann IM, Krestan C, Gahleitner A, Sulzbacher I, Marlovits S, et al. MRI of the cartilage. *Eur Radiol*. 2002;12:2781-93.
- Williams A, Gillis A, McKenzie C, Po B, Sharma L, Micheli L, et al. Glycosaminoglycan distribution in cartilage as determined by gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC): Potential clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:167-72.
- Woertler K, Buerger H, Moeller J, Rummeny EJ. Patellar articular cartilage lesions: In vitro MR imaging evaluation after placement in gadopentetate dimeglumine solution. *Radiology*. 2004;230:768-73.