

Modificări metabolice și structurale descoperite prin rezonanță magnetică la feții cu restricție de creștere intrauterină

Metabolic and structural changes detected by magnetic resonance in IUGR fetuses

Vlad Zamfirescu¹,
Radu Vlădăreanu¹,
Simona Vlădăreanu¹,
Corin Badiu²

1. Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București
2. Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București, UMF „Carol Davila” București

Correspondență:
Dr. Vlad Zamfirescu
e-mail: vlad_zamf@vahoo.com

Abstract

Intrauterine growth restriction (IUGR) due to placental insufficiency affects 5-10% of all pregnancies and induces cognitive disorders in a substantial proportion of all newborns and is associated with a high risk of abnormal neurodevelopment. Magnetic resonance imaging (MRI) studies have consistently demonstrated brain structural changes on IUGR fetuses: decreased volume in gray matter (GM) and hippocampus; major delays in cortical development have been reported in neonates; reduced GM volumes and decreased fractal dimension of both GM and white matter in infants. MR spectroscopy (MRS) has become a powerful diagnostic tool in the detection of specific brain abnormalities, such as hypoxic-ischemic encephalopathy. Therefore, it is of great interest to explore the possibilities of proton MR spectroscopy as a tool to examine the human fetal brain in situ. This is a technique with which the chemical composition of in vivo tissue can be assessed noninvasively. It has been reported that impaired fetal brain development associated with ventriculomegaly, intrauterine growth restriction (IUGR), and small for gestational age fetuses can be shown by MRS signal changes. Normative values for the levels of the fetal brain metabolites, Inositol, Choline, Creatine, N-Acetylaspartate and their ratios are available and can be used as references to examine changes in MRS spectra due to pathological conditions of the fetal brain, for example, neuronal damage due to hypoxia. MRI has the potential to become an important tool in studying normal and abnormal fetal brain development.
Keywords: intrauterine growth restriction, fetus, proton spectroscopy, brain metabolites

Rezumat

Restricția de creștere intrauterină (RCIU) afectează 5-10% dintre sarcini și include tulburări cognitive la copii într-o proporție substanțială, asociindu-se cu o rată crescută a întârzierii neurodezvoltării. Există o serie de modificări cerebrale reale în cazul feților cu RCIU și acestea au putut fi descoperite cu ajutorul rezonanței magnetice (RM): volume scăzute de substanță cenușie și dimensiunea fractală diminuată atât a substanței cenușii, cât și a celei albe, precum și întârzieri majore în dezvoltarea corticală. Mai recent apărută, spectroscopia cu protoni permite achiziția de informații in vivo despre statusul metabolic al țesutului fetal cerebral. Spectroscopia RM (RMS) a devenit o modalitate diagnostică importantă în detectarea unor anomalii cerebrale specifice, cum ar fi encefalopatia hipoxic ischemică. De aceea, reprezintă un interes major explorarea posibilităților spectroscopiei IRM cu protoni ca o metodă de examinare a creierului uman fetal in situ. Reprezintă o tehnică prin care compoziția chimică a țesuturilor vii poate fi evaluată non-invaziv. Valorile normative pentru nivelurile de metaboliți cerebrali fetali (Inozitol, Colină, Creatina și N-acetil), cât și raporturile dintre ele sunt disponibile și pot fi folosite ca referință pentru a evalua schimbările în spectrul IRMS datorate condițiilor patologice ale creierului fetal, de exemplu distrucția neuronală datorată hipoxiei. Sincronizarea și modelul reorganizării cerebrale în cadrul RCIU sunt încă slab documentate, IRM fetal poate fi folosit pentru a achiziționa informații funcționale și metabolice de la făt și placentă.
Cuvinte-cheie: restricție de creștere intrauterină, făt, metaboliți cerebrali, spectroscopia cu protoni

Introducere

În ultimi ani, rezonanța magnetică a crescut ca importanță, devenind a doua modalitate imagistică în diagnosticul prenatal, completând examinarea ultrasonografică. Evaluarea sistemului nervos central (SNC) este aplicația principală a RM fetale. Dintre indicațiile

principale ale RM în imagistica SNC amintim: ventriculomegalia, agenezia de corp calos, anomalii cerebeloase, infecții congenitale, edemul cerebral, malformații corticale, evenimente acute hipoxice.

RCIU adevărată este asociată cu fenomenul de „brain sparing”, care se definește ca o creștere a fluxului

sanguin spre cord și creier în detrimentul altor organe, cum ar fi rinichii și tractul gastrointestinal. Mecanismul presupus neuroprotector nu este compensator în întregime, aceasta evidențiindu-se prin incidența mai crescută a paraliziei cerebrale și a neurodezvoltării tardive la copiii cu RCIU. Sincronizarea și modelul reorganizării cerebrale în cadrul RCIU sunt slab documentate. Reducerea fluxului placentar rezultă prin expunere cronică la hipoxie și subnutriție, ce are consecințe asupra dezvoltării cerebrale⁽¹⁻⁴⁾.

RM - RCIU

Imaginile cerebrale pot fi normale la feții cu RCIU. Un grup de cercetători britanici a studiat o cohortă de 40 de feți cu RCIU (greutatea fetală estimată <percentila 5; indexul de pulsilitate pe artera ombilicală >percentila 95; indexul de pulsilitate <percentila 5 pe artera cerebrală medie; flux rezidual diastolic absent pe artera ombilicală; flux rezidual diastolic inversat pe artera ombilicală; unda „a” absentă sau inversată pe ductul venos și/sau pulsilitate pe vena ombilicală) și s-a urmărit dacă volumele organelor feților cu RCIU sunt mai mici decât volumele organelor feților normali. S-a constatat că: volumul corpului feților cu RCIU este mai mic față de cel al feților normali; volumul placentar la feții cu RCIU este redus; alveolele feților cu RCIU sunt mai puține și cu septuri groase; volumul timic al feților cu RCIU este scăzut față de cel al feților normali. La nivelul SNC s-au decelat următoarele modificări: reducere cerebrală crescută cu severitate accentuată pentru RCIU; volumul ventricular scăzut la feții cu RCIU; feții RCIU au diferențe regionale în organizarea creierului: lob frontal mai mic, metabolism și microstructură diferită⁽⁵⁾.

RM fetal - spectroscopia cu protoni

Este o tehnică imagistică non-invazivă, ce permite achiziția de informații *in vivo* despre statusul metabolic al țesutului fetal cerebral și analizează diferența absorbției de protoni pe radiofrecvențe specifice într-un câmp magnetic static.

În timp ce RM fetal a fost folosit de mai mult de o decadă pentru vizualizarea morfologică a maturării normale sau patologice fetale, a structurilor extrafetale intrauterine, aspectele metabolice și funcționale au fost luate în considerare doar de puțină vreme.

Spectroscopia se poate realiza și fără sedare, totuși premedicația maternă cu flunitrazepam administrat oral cu 15 min.-1 oră înaintea examinării RM este recomandată.

Spectroscopia RM a devenit o modalitate diagnostică importantă în detectarea unor anomalii cerebrale specifice, cum ar fi encefalopatia hipoxic ischemică. De aceea, reprezintă un interes major explorarea posibilităților spectroscopiei RM cu protoni ca o metodă de examinare a creierului uman fetal *in situ*. Reprezintă o tehnică prin care compoziția chimică a țesuturilor vii poate fi evaluată non-invaziv. S-a raportat că dezvoltarea anormală a creierului fetal se asociază cu

ventriculomegalie și RCIU, care se evidențiază prin schimbarea de semnal a RMS.

Metaboliți cerebrali vizualizați prin RMS

În creierul nou-născutului la termen apar patru grupe principale de metaboliți: N-acetil aspartat (NAA), Creatina (Cr), Colina (Cho), Inositol (Ino). Valorile normative pentru nivelurile de metaboliți cerebrali fetali, Ino, Cho, Cr și NAA, cât și raporturile dintre ele sunt disponibile și pot fi folosite ca referință pentru a evalua schimbările în spectrul IRMS datorate condițiilor patologice ale creierului fetal, de exemplu distrucția neuronală datorată hipoxiei.

S-a arătat că nivelurile de metaboliți din creierul fetal se schimbă cu creșterea vârstei gestaționale, începând cu trimestrul al treilea. Această descoperire se pare că reflectă maturarea, în concordanță cu imaginile RMS realizate la nou-născuții prematur. La 22 de săptămâni de gestație, RMS este caracterizat de două rezonanțe atribuite Ino și Cho. Ino rezonanța domină spectrul de la 22 până la 28 de săptămâni de gestație și este redus semnificativ odată cu progresia vârstei gestaționale la feți. Cho este crescută și pe spectrul RMS între 22 și 28 de săptămâni. Cho este implicată în sinteza de acetilcolină și a membranelor fosfolipidice, fiind preluată atât de neuroni, cât și de celulele gliale. Cho și raportul Cho:Cr scad semnificativ cu creșterea vârstei gestaționale. NAA apare, de asemenea, în spectru cel mai devreme la 22 de săptămâni; deși intensitatea vârfului este slabă, se crede că se asociază cu dezvoltarea dendritelor și a sinapselor și cu proliferarea și diferențierea oligodendrocitelor. Semnalul NA crește semnificativ cu progresia vârstei gestaționale. Ino nu arată nici o schimbare semnificativă în corelație cu vârsta gestațională. Creșterea nivelului de NAA și Cr din țesutul cerebral și scăderea nivelului de Cho și Ino se observă odată cu dezvoltarea creierului fetal. La 34 de săptămâni de gestație, spectrul metaboliților este similar cu cel al nou-născutului.

Recent, s-a evidențiat în studiile IRMS prezența lactatului la feții RCIU, cât și la cei cu gastroschizis. Totuși, deși lactatul poate fi parte a metabolismului normal al nou-născutului prematur, semnificația patologică a vârfului acestuia observat în creierul fetal rămâne neclară. La feții RCIU cu morfologie normală, RMS a creierului fetal evidențiază prezența lactatului și un index NAA:Cho scăzut, markeri metabolici de subnutriție/hipoxie. Acest model se corelează cu schimbările metabolice prezente în suferința hipoxic ischemică a nou-născutului. Studii recente au arătat o creștere semnificativă a raportului Ino:Cho și o valoare semnificativ crescută a coeficientului de difuzie în tractul piramidal la feții RCIU, comparativ cu cei normal dezvoltăți pentru vârsta gestațională⁽⁶⁾.

NAA este sintetizat de mitocondriile neuronale și apoi transportat în oligodendrocite. NAA redus poate fi semn de imaturitate, dar poate reflecta și o disfuncție mitocondrială. Modele pe șobolani cu RCIU demonstrează disfuncția mitocondrială în creier și în alte organe (ex.: pancreas).

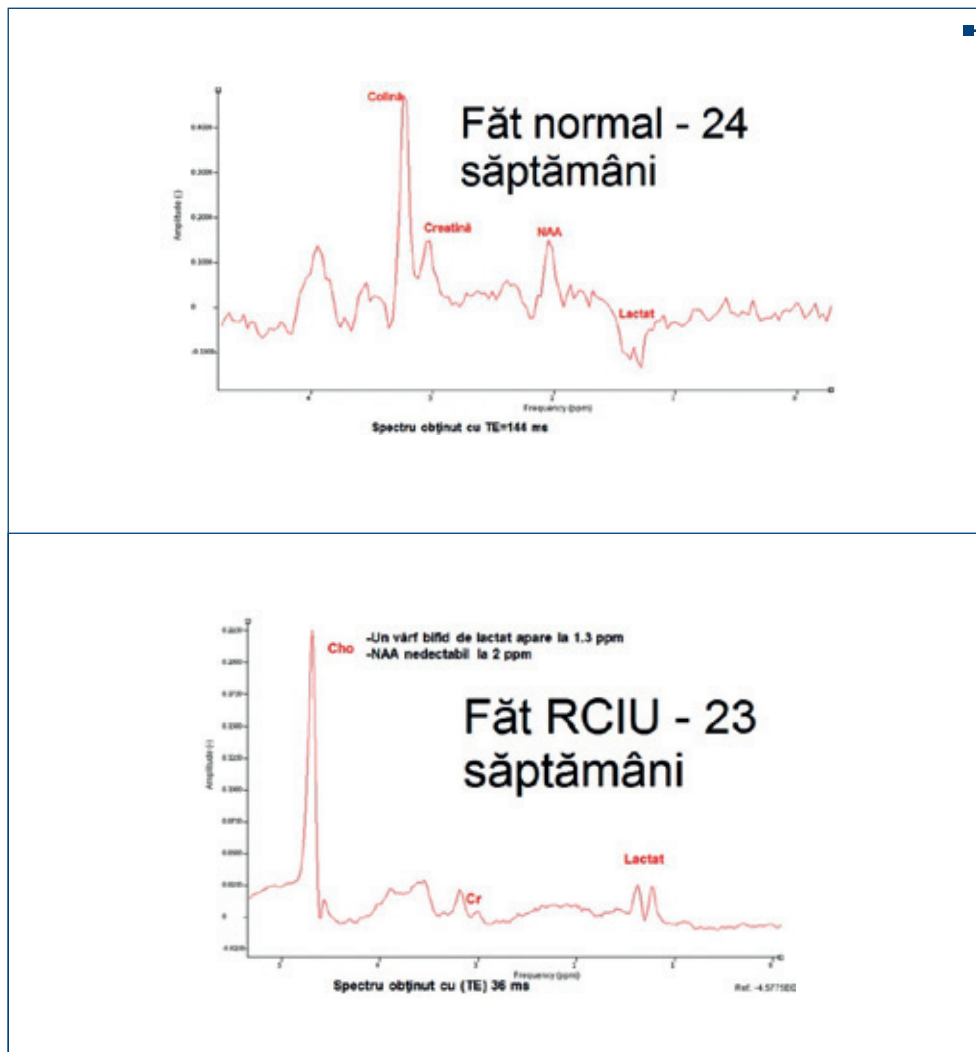


Figura 1. Utilizarea RMS pentru a cuantifica NAA la șobolanii cu RCIU, evaluarea funcției și a fenotipului mitocondrial

S-au comparat nivelurile de Colină, NAA, lactat, Creatină detectate în creierul feților normali și ai celor cu IUGR și s-a observat, comparativ cu feții normali, că, în creierul feților cu IUGR, NAA este nedetectabil, iar lactatul este mai crescut, în timp ce Colina și Creatina sunt mai scăzute (figurile 1 și 2).

Concluzii

RM are potențialul de a deveni o unealtă importantă în studierea dezvoltării cerebrale fetale normale și patologice.

Acesta relevă nu doar condițiile ce duc la o alterare cerebrală severă (paralizie cerebrală), ci și pe cele care implică o afectare minoră (RCIU). Poate fi relevant și în elucidarea mecanismelor implicate în funcționarea creierului adult. În completarea morfologiei fetale, aceste metode diagnostice ne aduc informații suplimentare despre dezvoltarea prenatală normală și patologică. Când există suspiciunea unei anomalii fetale la examinarea ecografică, RM este folosită ca o metodă eficientă de examinare adițională. Investigații

suplimentare sunt necesare pentru a dovedi potențialul diagnostic al acestor noi tehnici imagistice. ■

Mențiune: Această lucrare este parțial sprijinită de către Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU) finanțat din Fondul Social European și de către Guvernul României prin contractul nr. POSDRU 141531.

Bibliografie

1. Pugash D, Krssak M, Kulemann V, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the fetal brain. *Prenat Diagn* 2009;29:434-441.
2. Huppi PS, Amato M. Advanced magnetic resonance imaging techniques in perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2001;80:7-14.
3. Toft PB, Leth H, Lou HC, et al. Metabolite concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 1994;4:674-680.
4. Cady EB, Amess P, Penrice J, et al. Early cerebral-metabolite quantification in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy by proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1997;15:605-611.
5. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Nov;205(5):483.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.032. Epub 2011 Jun 15.
6. Story L, Damodaram MS, Allsop JM, et al. Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:483.e1-8.