

MONOGRAFÍAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La resonancia magnética en la esclerosis múltiple

MONOGRAFÍAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE



Avalado por



Sociedad Española
de Neurología

LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Las manifestaciones aquí recogidas no reflejan necesariamente la opinión sustentada por Bayer Schering Pharma.

©Copyright 2008 de los autores.



Fernández de la Hoz, 61, entreplanta. 28003 Madrid
Telf.: 91 536 08 14 • Fax: 91 536 06 07 • Correo electrónico: publicaciones@accionmedica.com
Balcells, 21-25, bajos, oficina 1. 08024 Barcelona
SV: 61/05 - R - CM • ISSN: 1885-5520 • Depósito legal:

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del *copyright*.

[Consejo Editorial]

Dr. José Carlos Álvarez-Cermeño
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Txomin Arbizu
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Dr. Rafael Arroyo
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dr. Bonaventura Casanova
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Dr. Óscar Fernández
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Dr. Guillermo Izquierdo
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. J. Antonio García Merino
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Dr. Xavier Montalban
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. José M.^a Prieto
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad
Hospital de Basurto. Bilbao

[Sumario]

La resonancia magnética en la esclerosis múltiple

La resonancia magnética en el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple

Autor: À. Rovira Cañellas

Editores: X. Montalbán Gairin, J.M. Prieto González 7

Enfermedades de la sustancia blanca. Diagnóstico diferencial por imagen

Autora: L. Oleaga Zufiría

Editores: A. Rodríguez Antigüedad, R. Arroyo González 35

Papel de la resonancia magnética en las fases iniciales de la enfermedad

Autora: M. Tintoré Subirana

Editores: J.C. Álvarez-Cermeño, A. García Merino 55

{ La resonancia magnética en el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple }

Autor: Àlex Rovira Cañellas⁽¹⁾

Editores: Xavier Montalbán Gairin⁽²⁾, José María Prieto González⁽³⁾

⁽¹⁾ Unidad de Resonancia Magnética. Servicio de Radiología; ⁽²⁾ Unidad de Neuroinmunología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

⁽³⁾ Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

1/ La resonancia magnética en el diagnóstico de la esclerosis múltiple

2/ Caracterización del sustrato lesional mediante resonancia magnética

3/ La resonancia magnética en el seguimiento de la esclerosis múltiple

4/ Conclusiones

Bibliografía

Resumen

La resonancia magnética (RM) se considera en la actualidad una técnica esencial en el diagnóstico precoz de la esclerosis múltiple (EM). La RM, además, ha demostrado una gran utilidad en el estudio de la historia natural de la enfermedad y en el análisis del posible efecto que nuevos tratamientos ejercen sobre ella. Estas posibilidades de la RM se fundamentan en su elevada sensibilidad en la detección de las lesiones tanto a nivel cerebral como medular, pero también en la posibilidad de establecer una aproximación al grado de desmielinización, gliosis, edema, inflamación y daño axonal que tienen las placas, y detectar la existencia de afección difusa de la sustancia blanca de apariencia normal. Ello mejora significativamente el grado de correlación con las escalas de discapacidad neurológica, ya que permite una identificación selectiva de las lesiones que más contribuyen a la discapacidad y progresión clínica de los pacientes, como la desmielinización grave y el daño axonal. La correcta aplicación de la RM en el estudio de la EM requiere, sin embargo, una cierta estandarización de las técnicas y secuencias a aplicar en las diferentes situaciones y formas clínicas de la enfermedad, así como de los sistemas de cuantificación lesional, lo que permitiría utilizar esta técnica como un auténtico marcador biológico de la EM.

1 / La resonancia magnética en el diagnóstico de la esclerosis múltiple

Introducción

La resonancia magnética (RM) detecta lesiones de características desmielinizantes en prácticamente el 100% de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) clínicamente definida⁽¹⁾. Como consecuencia de esta alta sensibilidad, la RM se ha convertido en una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la EM, sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad⁽²⁾, tanto en relación con la predicción de recurrencias clínicas como en cuanto a la gravedad de la discapacidad futura^(3,4), además de contribuir tanto a la mejor comprensión de su historia natural como a la evaluación, bien como marcador intermedio o definitivo, de la eficacia de nuevos tratamientos⁽³⁾.

Para poder conseguir una eficacia máxima de la RM en el diagnóstico de la EM es necesario conocer las características que presentan las lesiones y las posibles modificaciones que se producen en su evolución, bien dentro de su historia natural o cuando ésta se intenta modificar farmacológicamente.

Semiología general de la esclerosis múltiple

a) Secuencias ponderadas en T2

Todas las placas de EM se muestran, con independencia de su sustrato patológico o fase evolutiva, hiperintensas en las secuencias ponderadas en densidad protónica y T2, de la misma forma en que lo hacen gran parte de los procesos patológicos que afectan al parénquima cerebral. Esta hiperintensidad, que por sí misma es un signo poco específico, traduce simplemente un aumento en la concentración tisular de agua libre, pero no refleja la contribución del edema, la desmielinización, la inflamación, la lesión axonal, la gliosis o la remielinización en la composición de la placa. Ello explica, parcialmente, la débil correlación existente entre el volumen lesional medido en las secuencias ponderadas en T2 y el grado de discapacidad neurológica que presentan los pacientes con EM⁽⁴⁾.

Típicamente las lesiones visibles en las secuencias potenciadas en T2 son múltiples y de pequeño tamaño (casi siempre menores de 25 mm), si bien en ocasiones alcanzan un tamaño mayor debido a la confluencia lesional o a la existencia de lesiones pseudotumorales. Estas lesiones muestran generalmente una morfología nodular; sin embargo, en la mayoría de los pacientes con EM clínicamente definida, existe al menos una placa de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales (Figura 1)⁽⁵⁾. Esta característica topográfica se explica por la predisposición de las placas desmielinizantes a situarse alrededor de las vénulas, que en la sustancia blanca que rodea los ventrículos laterales tienen un trayecto perpendicular a las paredes ependimarias. La confluencia lesional produce placas de márgenes irregulares



Figura 1. Secuencia transversal ponderada en T2 FLAIR en un paciente con EM clínicamente definida. Se observan lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea, con su eje mayor perpendicular a las paredes ventriculares.

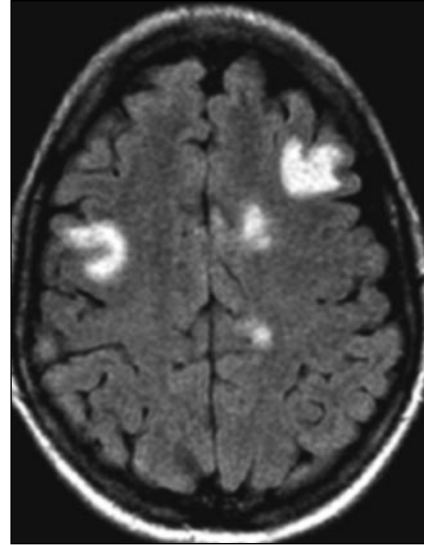


Figura 2. Secuencia transversal ponderada en T2 FLAIR en un paciente con EM clínicamente definida. Se observan lesiones en situación yuxtacortical en ambos lóbulos frontales que afectan a las fibras en U.

que, a nivel periventricular y debido a la presencia de algunas lesiones ovoideas, produce el característico margen externo en “sierra”. Las lesiones tienen predisposición a situarse en determinadas zonas anatómicas, como la sustancia blanca periventricular (sobre todo la posterior), el cuerpo caloso, la sustancia blanca yuxtacortical (**Figura 2**) y el parénquima infratentorial. La presencia de lesiones en la sustancia blanca que rodea el cuerpo y asta temporal de los ventrículos laterales es un hallazgo altamente específico, si bien no muy frecuente (**Figura 3**). Las lesiones en el cuerpo caloso, hallazgo infrecuente en procesos diferentes de la EM, se sitúan preferentemente en su superficie subependimaria (margen inferior) o en su periferia, adoptando una disposición radial⁽⁶⁾. Esta afección del cuerpo caloso se considera un marcador sensible y específico de EM y se identifica mejor con secuencias FLAIR obtenidas en el plano sagital, por lo que es aconsejable utilizar esta técnica en el diagnóstico inicial de la enfermedad (**Figura 4**). Las lesiones corticales se describen con frecuencia en los estudios neuropatológicos, pero son difíciles de detectar con RM debido a su pequeño tamaño y a la dificultad que existe en diferenciarlas del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los espacios subaracnoideos de la convexidad cerebral. Más fáciles de identificar con RM son las lesiones yuxtacorticales que se detectan hasta en un 66% de los pacientes con EM clínicamente definida. Estas lesiones, que se consideran un hallazgo específico en el diagnóstico inicial de la enfermedad⁽⁷⁾, afectan a las fibras en U, especialmente en los lóbulos frontales, y su presencia se correlaciona con la existencia de trastornos neuropsicológicos⁽⁸⁾.

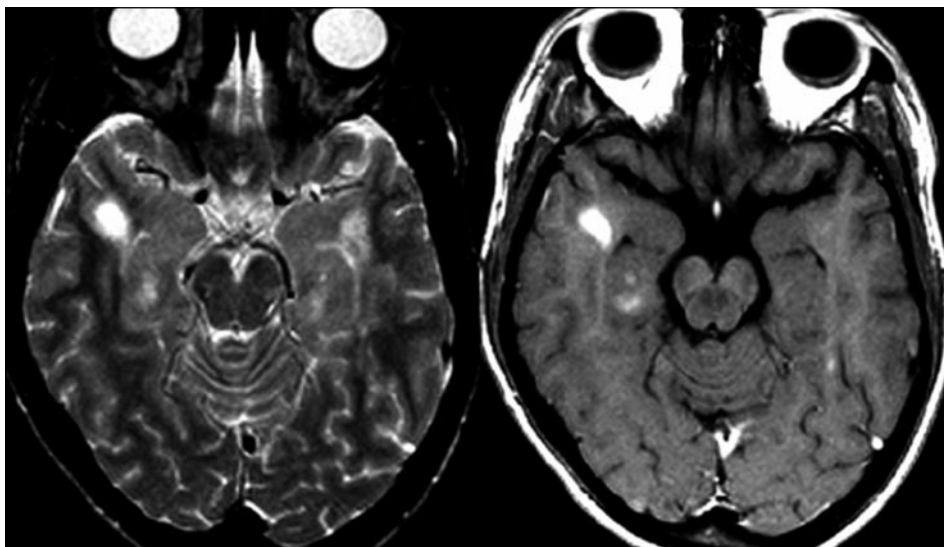


Figura 3. Secuencias transversales ponderadas en T2 (izquierda) y en T1 tras la administración de contraste (derecha) en un paciente con EM clínicamente definida. Se observa una típica lesión adyacente al asta temporal ventricular derecha que muestra un realce nodular en el estudio contrastado.

La reciente aplicación de secuencias de doble inversión-recuperación (DIR) que producen una supresión selectiva de la señal de RM tanto del LCR como de la sustancia blanca parece incrementar la sensibilidad de la RM en la detección de lesiones desmielinizantes córtico-yuxtacorticales⁽⁹⁾.

La detección de lesiones en el parénquima infratentorial contribuye de forma significativa al incremento de la especificidad diagnóstica de la RM en la EM⁽⁷⁾. Estas lesiones afectan de forma preferencial a las superficies cisternales de la protuberancia, los pedúnculos cerebelosos medios (Figura 5) y el suelo del IV ventrículo, al contrario que las lesiones de origen isquémico, que se localizan predominantemente en la sustancia blanca central de la protuberancia⁽¹⁰⁾.

La hiperseñal que producen las lesiones desmielinizantes en las secuencias ponderadas en T2 refleja un aumento de la concentración de agua, pero su sustrato patológico

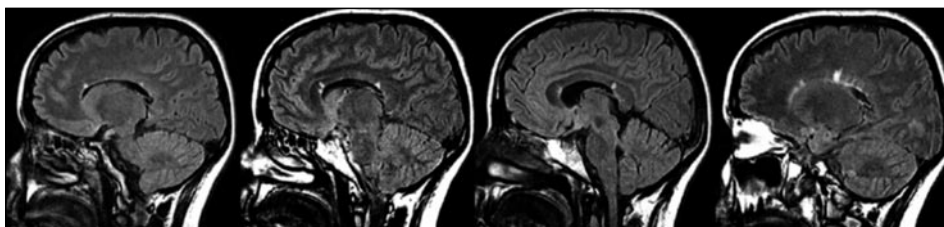


Figura 4. Secuencia ponderada en T2 FLAIR en el plano sagital en un paciente con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante. Se observan lesiones focales hiperintensas periventriculares y en la superficie subependimaria del cuerpo calloso.

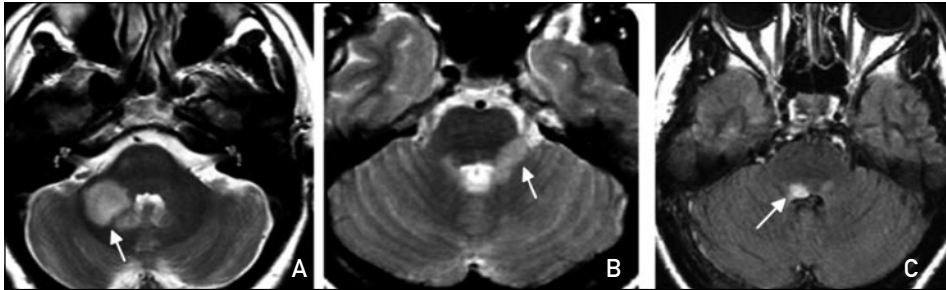


Figura 5. Lesiones infratentoriales. Imágenes ponderadas en T2, obtenidas con secuencias fast SE y fast FLAIR en tres pacientes distintos durante la fase inicial de la enfermedad. Las lesiones infratentoriales tienen una clara preferencia por situarse en los pedúnculos cerebelosos medios (A, flecha), en la periferia de la protuberancia (B, flecha) y en el suelo del IV ventrículo (C, flecha).

varía en función de su fase evolutiva. En las lesiones agudas, la hiperseñal se debe a la existencia de edema vasogénico y celular, y en menor escala a la infiltración macrofágica y a la activación y proliferación de astrocitos. En las lesiones crónicas, la contribución histopatológica a la alteración de la señal de RM es más heterogénea. Estas placas, formadas por un espacio relativamente acelular, contienen en proporciones variables axones desmielinizados, astrocitos reactivos ricos en citoplasma (gliosis) y aumento de líquido extracelular de bajo contenido proteico (edema vasogénico). El número y volumen de las lesiones visibles en T2 se relaciona directamente con la duración y fase clínica de la enfermedad, y con el grado de discapacidad clínica permanente⁽³⁾. Así, el volumen lesional es mínimo en el inicio de la fase recurrente-remitente (RR), y máximo en las fases avanzadas de las formas secundarias progresivas (SP). Esta relación entre volumen lesional y discapacidad neurológica es mínima o incluso inexistente en las formas primarias progresivas (PP), en las que, a pesar de existir una discapacidad neurológica importante, el volumen lesional cerebral es pequeño⁽¹¹⁾. Esta discrepancia clínico-radiológica en esta forma particular de la enfermedad puede explicarse, al menos parcialmente, por la relevancia que tiene en la discapacidad de estos enfermos la afección medular y cortical⁽¹²⁾.

b) Secuencias ponderadas en T1

Entre un 10 y un 20% de las lesiones visibles en densidad protónica/T2 se identifican en las secuencias ponderadas en T1 en forma de hiposeñal con relación a la sustancia blanca normal⁽¹³⁾. Esta hiposeñal probablemente refleja un sustrato patológico diferente en función de que la lesión sea activa o crónica. En las lesiones activas refleja la presencia de edema y grados variables de desmielinización, y su hiposeñal puede desaparecer o, al menos, reducirse en intensidad y tamaño cuando se resuelve el proceso inflamatorio y se produce remielinización⁽¹⁴⁾. En las placas crónicas, la hiposeñal es persistente y refleja la presencia de destrucción tisular irreversible⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, esta hiposeñal crónica diferencia entre aquellas lesiones desmielinizantes que histopatológicamente tienen escasa destrucción tisular –las cuales se muestran isointensas con la sustancia blanca normal– y

las que tienen un alto grado de destrucción tisular y de disminución en la densidad axonal⁽¹⁶⁾. Esta diferencia en las características de las lesiones aumenta la especificidad de la RM en la detección de lesiones funcionalmente significativas, tal como han demostrado varios estudios en los que, al utilizar el volumen lesional medido en T1, se han obtenido mejores correlaciones con la progresión clínica de la enfermedad que al emplear el volumen lesional en T2⁽¹⁶⁾.

Estas lesiones hipointensas crónicas o irreversibles son, por causas no bien conocidas, poco frecuentes en el parénquima infratentorial y prácticamente inexistentes en la médula espinal⁽¹⁷⁾, mientras que son más frecuentes en las formas SP que en las formas RR⁽¹⁸⁾. Esta última observación parece indicar que en un determinado momento de la enfermedad los mecanismos de reparación empiezan a fallar y se produce una progresiva destrucción tisular que coincide con la progresión de la sintomatología clínica (Figura 6).

Los resultados de ensayos clínicos sugieren que algunos fármacos inmunomoduladores tienen un probable efecto neuroprotector al producir una disminución en la proporción de lesiones activas que evolucionan a agujeros negros irreversibles⁽¹⁹⁾. La utilización de los “agujeros negros” como un marcador de lesión irreversible tiene, sin embargo, algunas limitaciones. La primera de ellas es que la definición de “agujero negro” es algo arbitraria y sujeta a la técnica de RM utilizada. Además, los “agujeros negros” se identifican con dificultad en determinadas áreas (nervio óptico, tronco encefálico, médula espinal), que son especialmente relevantes en la progresión de discapacidad neurológica irreversible^(20,21).

c) Secuencias ponderadas en T1 con gadolinio

La utilización de secuencias potenciadas en T1 en combinación con la inyección de contraste paramagnético (gadolinio) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria⁽²²⁾. El gadolinio tiene un poderoso efecto paramagnético que induce un acortamiento de los tiempos de relajación longitudinal. En condiciones normales no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, no varía la señal de resonancia del tejido cerebral. Sin embargo, cuando existe un incremento en la permeabilidad o

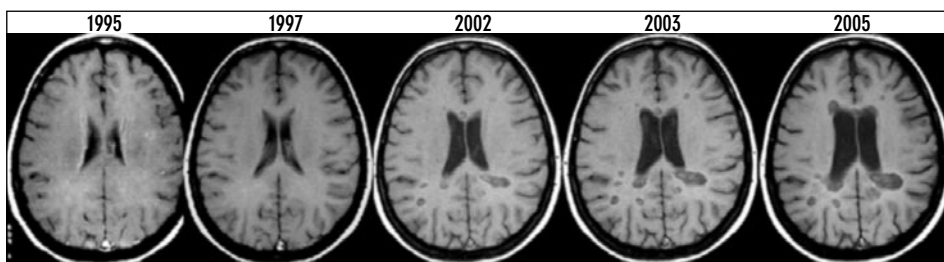


Figura 6. Estudio seriado (10 años) de RM (imágenes ponderadas en T1) en un paciente diagnosticado de EM. Obsérvese cómo las lesiones hipointensas en T1 aumentan de número y tamaño a medida que progresa la enfermedad, hallazgo que probablemente refleje una disminución progresiva de la capacidad remielinizadora. También se observa una progresión en el grado de atrofia cerebral (aumento del tamaño ventricular).

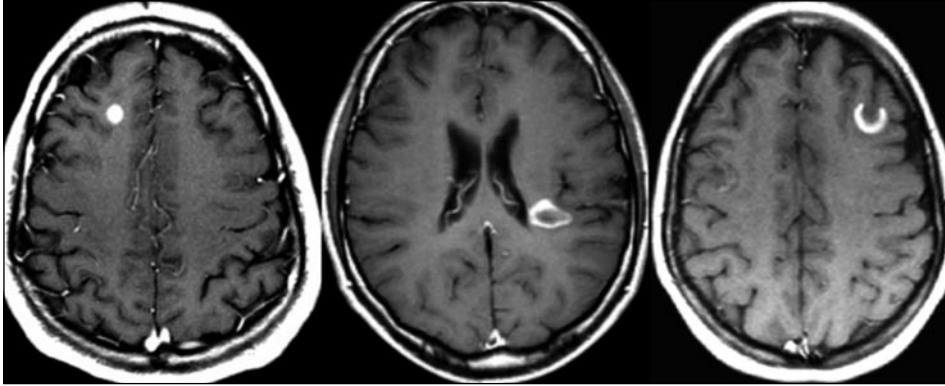


Figura 7. RM craneal (secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste) en tres pacientes diferentes con lesiones con actividad inflamatoria. Nótese los diferentes tipos de realce: nodular (izquierda), en anillo (centro) y en anillo incompleto (derecha).

ausencia de la barrera hematoencefálica, el gadolinio la atraviesa y produce un acortamiento del T1 (hiperintensidad) en el tejido adyacente⁽²²⁾. En la EM la identificación de lesiones que se realzan con el gadolinio se correlaciona histológicamente con la fase inflamatoria del desarrollo lesional. Así, tanto en modelos experimentales de encefalomiелitis alérgica como en la EM el realce lesional con el gadolinio se asocia a la presencia de macrófagos activos en relación con el proceso desmielinizante^(23,24). Este realce parece ser un acontecimiento constante y precoz en las lesiones de EM en las formas RR y SP⁽²⁵⁾, y puede adoptar diferentes formas (nodular, anillo concéntrico completo, anillo concéntrico incompleto) que dependerán de la localización en la placa desmielinizante de las zonas con actividad inflamatoria (**Figura 7**). La presencia de un realce periférico incompleto es un signo altamente específico de lesiones desmielinizantes, por lo que es de gran ayuda para diferenciar lesiones desmielinizantes pseudotumorales de lesiones tumorales o infecciosas⁽²⁶⁾. Los segmentos de la periferia de la lesión en los que no existe realce coinciden con el margen de la lesión que contacta con la sustancia gris, donde existe un menor grado de reacción inflamatoria.

La incidencia de lesiones que se realzan con el contraste es más frecuente en las formas recurrentes de la enfermedad, con una progresiva disminución de las mismas cuando se entra en la forma SP. En la forma PP las lesiones activas son poco frecuentes, lo que refleja un menor grado de inflamación de esta forma clínica de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Varios estudios han demostrado que el número y volumen de estas lesiones activas predicen la aparición y gravedad de recurrencias clínicas⁽²⁷⁾, y el desarrollo de atrofia cerebral⁽²⁸⁾; sin embargo, no son buenos predictores del grado de progresión de la discapacidad neurológica⁽²⁹⁾. También se han encontrado diferencias en el número de placas activas en diferentes subgrupos clínicos, con un menor número en las formas benignas que en las formas RR⁽³⁰⁾, y en las formas SP que en las RR⁽¹⁸⁾.

La consideración de que el realce con el gadolinio en una lesión indica actividad inflamatoria se fundamenta en varios datos objetivos:

- a) las lesiones de nueva aparición, visibles en las secuencias potenciadas en T2, son las que muestran realce;
- b) las lesiones con realce son más numerosas durante fases de recurrencia clínica;
- c) la duración del realce oscila entre 2 y 8 semanas, tiempo similar al de la duración espontánea de los episodios de recurrencia clínica;
- d) virtualmente cada lesión medular que muestra realce con el contraste se acompaña de nuevos síntomas, y
- e) el número de lesiones con realce se correlaciona con los niveles de proteína miélnica básica en el LCR (marcador de destrucción miélnica)^(22,31).

El realce con el contraste de las lesiones agudas es reversible y no suele durar más de 1 mes (duración media de 3 semanas), si bien en un 20% de los casos lo hace durante más tiempo, e incluso en un 5% persiste durante 3 o 4 meses^(27,32) (Figura 8). En ocasiones, este realce puede reaparecer en la periferia de lesiones crónicas, lo que indicaría reactivación inflamatoria.

d) Volumen cerebral

Está bien demostrado que los pacientes con EM desarrollan de forma progresiva atrofia cerebral⁽²⁰⁾. Los mecanismos por los que se produce esta atrofia progresiva no están completamente comprendidos, si bien parece claro que, al menos de forma mayoritaria, se debe a una pérdida axonal y miélnica. La relación entre la presencia de lesiones focales en el tejido cerebral y atrofia no está bien determinada, existiendo una disociación temporal entre el desarrollo progresivo de atrofia y el volumen de lesiones focales. Esta disociación

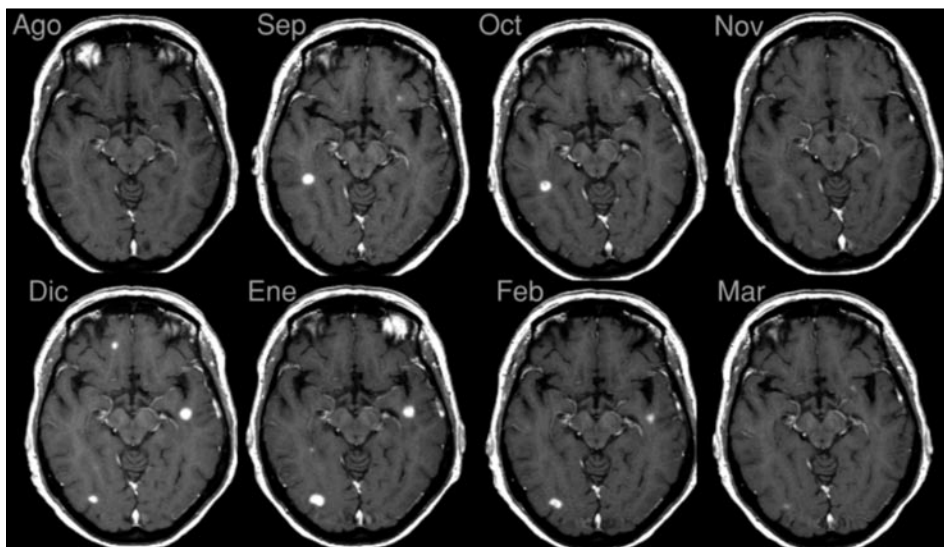


Figura 8. Imágenes seriadas ponderadas en T1 con gadolinio obtenidas con periodicidad mensual, en un paciente diagnosticado de EM. Las placas activas mantienen el realce con el gadolinio durante unas 4 semanas, si bien hasta en un 5% el realce puede durar más de 3 meses.

sugiere la existencia de otros mecanismos en el desarrollo de atrofia, como puede ser la presencia de una alteración difusa microscópica en la sustancia blanca y en la sustancia gris cortical y subcortical.

La cuantificación de la atrofia cerebral mediante RM se utiliza como medida del grado de pérdida de tejido cerebral en pacientes con EM. Estudios longitudinales han mostrado cómo el grado de atrofia progresa en algunos pacientes, y que esta progresión se correlaciona con un empeoramiento de la discapacidad⁽³³⁾ (Figura 6). La medida del volumen cerebral se puede calcular de una forma relativamente sencilla a partir de la obtención de imágenes ponderadas en T1 a las que se les aplican programas automáticos de segmentación que delimitan el contorno del parénquima encefálico y extraen el volumen ventricular, de lo que se obtienen datos cuantitativos, precisos y reproducibles del volumen del parénquima encefálico⁽²¹⁾.

Recientemente se ha sugerido que el proceso neurodegenerativo en la EM se inicia precozmente, es decir, en las fases más iniciales de la enfermedad. Esta hipótesis se fundamenta en los hallazgos de diferentes estudios neuropatológicos que demuestran la existencia de lesión axonal irreversible en placas agudas. La RM también aporta evidencias que sugieren el desarrollo en fases precoces de cierto grado de daño axonal, como la disminución de N-acetilaspártato (NAA) en el tejido cerebral. Si bien la RM no es lo suficientemente sensible como para detectar atrofia cerebral en pacientes que presentan un primer episodio clínico sugestivo de tener un origen desmielinizante y que posteriormente desarrollarán una EM, sí detecta su desarrollo posterior en un periodo relativamente corto de tiempo^(34,35).

La astrocitosis reactiva es un fenómeno que podría enmascarar la detección de atrofia cerebral en la EM, como consecuencia del aumento del volumen cerebral. Además, el grado de atrofia puede verse sesgado por fluctuaciones en la concentración de agua atribuibles tanto a la existencia de lesiones activas como al efecto anti-edema y antiinflamatorio de determinados tratamientos. Estos factores, que influyen en la medida del volumen cerebral, hacen que, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad, este parámetro probablemente infravalore el grado real del daño axonal.

El grado de atrofia cerebral es un parámetro relativamente insensible a los cambios en la evolución de la enfermedad. Como valor medio, el volumen cerebral disminuye un 0,8-2% de forma anual en los diferentes fenotipos de la EM, valor que en muchas ocasiones es similar a los errores metodológicos en su cuantificación⁽²⁰⁾. Esta pérdida de volumen cerebral, que es aproximadamente 4 veces mayor en pacientes con EM que en la población normal, se produce principalmente a expensas de la sustancia blanca, mientras que en la población sana se produce a expensas, sobre todo, de la sustancia gris. Esta discrepancia sugiere que la atrofia cerebral en la EM no representa simplemente una aceleración de los cambios involutivos respecto de la población sana. De todas formas, en las fases progresivas de la enfermedad, la atrofia selectiva de la sustancia gris es el factor que más contribuye a la progresión de atrofia cerebral, y parece correlacionarse con el desarrollo de alteraciones neurocognitivas en pacientes con EM.

Algunos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento inmunomodulador frena el desarrollo de atrofia en pacientes con EM, aun en fases precoces de la enfermedad^(36,37).

e) Afección medular

La presencia de lesiones en la médula espinal en pacientes con EM clínicamente definida es de aproximadamente el 90%⁽³⁸⁾. Esta prevalencia es mucho menor en las fases iniciales de la enfermedad, especialmente en las que no se inician con un síndrome medular. Sin embargo, aun en estos pacientes, la RM detecta lesiones subclínicas en la médula espinal en el 30-40% de los casos. Por el contrario, en las formas progresivas, especialmente en las SP, las lesiones medulares se detectan en la práctica totalidad de los pacientes. En las formas PP las lesiones medulares son en general muy extensas en comparación con las que afectan el parénquima cerebral.

En aproximadamente el 50% de los pocos pacientes con EM clínicamente definida que presentan un examen de RM cerebral normal, se identifican lesiones medulares compatibles con placas desmielinizantes⁽³⁹⁾, por lo que un estudio medular completo está indicado en pacientes con EM clínicamente definida cuando la RM cerebral sea normal o con lesiones poco específicas. La detección con RM de lesiones incidentales en la médula espinal en sujetos sanos es un hecho infrecuente⁽³⁸⁾, al contrario de lo que ocurre en el parénquima encefálico, donde se observan focos de hiperseñal en las secuencias potenciadas en T2 hasta en el 50% de los sujetos de más de 50 años⁽⁴⁰⁾. Por esta razón, la práctica de una RM medular está especialmente indicada en el diagnóstico inicial de pacientes con formas de inicio tardío, como son las PP, donde puede ser difícil diferenciar placas desmielinizantes de lesiones incidentales o isquémicas. En estos casos, la detección de lesiones en la médula espinal apoyaría el diagnóstico de EM. Por otro lado, un estudio craneal y medular normal en un paciente con EM clínicamente definida debe hacer reconsiderar este diagnóstico⁽⁴¹⁾.

Las lesiones en la médula espinal adoptan, con frecuencia, una morfología ovoidea con su eje mayor orientado craneocaudalmente, localizándose tanto a nivel central como anterior y posterior, si bien presentan cierta predisposición a situarse periféricamente y a afectar a los cordones posteriores (**Figura 9**). Las lesiones no suelen sobrepasar dos cuerpos vertebrales en su extensión craneocaudal, ni más del 50% del área transversal, localizándose la mayoría de ellas a nivel cervical o dorsal superior⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Estas placas medulares no tienen características expansivas, con excepción de algunas placas agudas, las cuales se realzan con el contraste endovenoso e indican actividad inflamatoria. En estos casos pueden plantear un problema de diagnóstico diferencial con lesiones tumorales (**Figura 10**)⁽⁴⁵⁾.

La atrofia medular es un hallazgo relativamente frecuente en las formas progresivas de la enfermedad. Esta atrofia es más evidente en el segmento cervical y no guarda relación con el volumen lesional en T2 ni a nivel cerebral ni medular⁽³³⁾. El origen más probable de la atrofia medular es la destrucción axonal secundaria a degeneración walleriana.

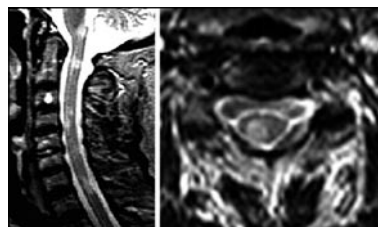


Figura 9. RM cervical. Secuencias ponderadas en T2 en planos sagital (izquierda) y transversal (derecha) en paciente con EM clínicamente definida. Se observan múltiples lesiones desmielinizantes que no afectan completamente al área transversal medular, con una extensión craneocaudal que no supera los dos cuerpos vertebrales y sin características expansivas.

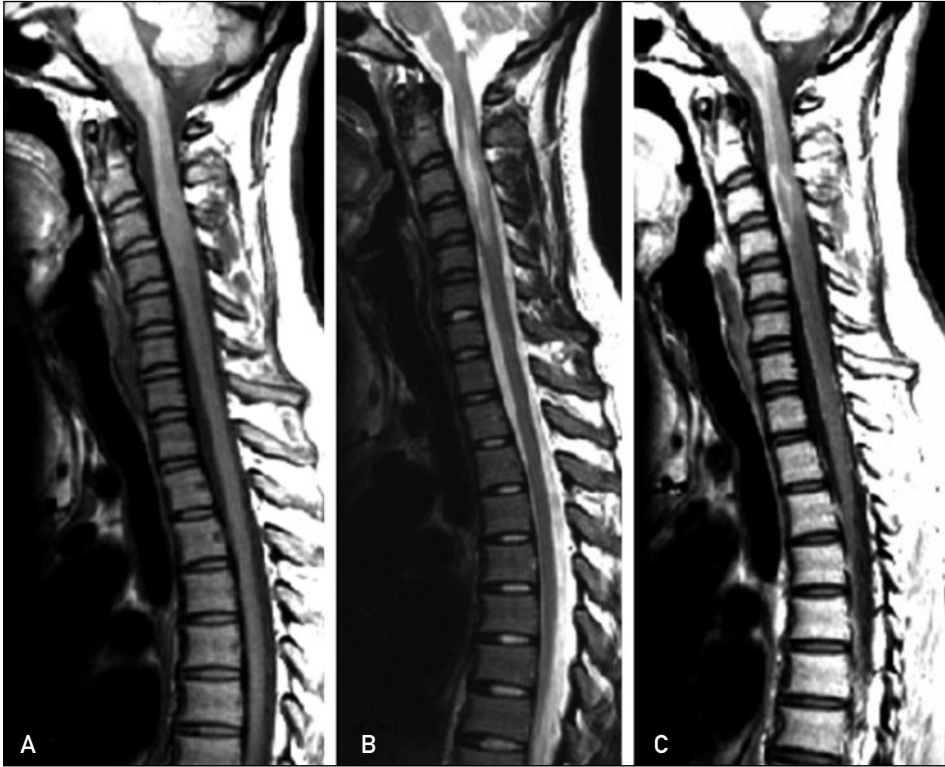


Figura 10. Placa desmielinizante aguda medular. Estudio de RM en plano sagital con secuencias ponderadas en T1 (A), T2 (B) y T1 con gadolinio (C) en un paciente diagnosticado de EM. El examen muestra una placa desmielinizante con actividad inflamatoria que tiene características levemente expansivas. Estas lesiones pueden confundirse con lesiones tumorales.

2 / Caracterización del sustrato lesional mediante resonancia magnética

Introducción

El seguimiento de la historia natural de la EM mediante RM muestra generalmente una débil correlación con la evolución clínica⁽³⁾. El origen de esta disociación clínico-radiológica es multifactorial y es un reflejo tanto de las limitaciones propias de las escalas de medición clínicas como de los parámetros de la RM⁽⁴⁶⁾. La escala EDSS (*expanded disability status scale*), la más utilizada en la EM, tiene limitaciones, entre las que cabe señalar su limitada reproducibilidad interindividual, la falta de linealidad y la excesiva potenciación de los trastornos motores, al tiempo que no tiene en cuenta

los cognitivos. Por otro lado, la medición del volumen lesional con RM a través de secuencias ponderadas en T2, que por su elevada sensibilidad y simplicidad técnica son las más utilizadas en el estudio de la EM, no establece diferencias en función de la localización de las lesiones en áreas más o menos elocuentes, no tiene en cuenta los fenómenos de plasticidad cerebral y no es capaz de diferenciar las lesiones sobre la base de su sustrato patológico predominante, ya que la inflamación, desmielinización, gliosis y destrucción neuronal se manifiestan igualmente hiperintensas, traduciendo simplemente un aumento en la concentración del agua libre, mientras que estas diferencias confieren una distinta repercusión sobre la función neuronal y, por tanto, sobre la discapacidad. La utilización combinada de técnicas de RM que se podrían llamar clásicas o convencionales con otras más novedosas permite aumentar la especificidad de la RM en la caracterización del sustrato lesional de las placas de EM sin, por ello, disminuir su sensibilidad.

Técnicas clásicas o convencionales de RM

A pesar de su limitada especificidad en la determinación del sustrato lesional, las secuencias ponderadas en T2 son de utilidad en el estudio de la historia natural de la EM. Estudios longitudinales han puesto de manifiesto lesiones de nueva aparición con una frecuencia de 5 a 10 veces superior que los episodios de recurrencias clínicas⁽⁴⁷⁾, lo que indica que la EM es una enfermedad progresiva aún en fases de remisión clínica. Esta progresión en el volumen lesional puede cuantificarse de forma relativamente reproducible utilizando técnicas de segmentación más o menos automáticas⁽⁴⁸⁾, siendo éste un parámetro que puede utilizarse como marcador intermedio en la valoración de la eficacia de nuevos tratamientos. La progresión de este volumen lesional oscila entre el 5 y el 10% anual tanto en las formas RR como en las progresivas (Figura 11), habiéndose observado una reducción significativa y mantenida en el grado de esta progresión por el efecto de fármacos inmunomoduladores⁽⁴⁹⁾.

El estudio de la historia natural de la EM utilizando secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste endovenoso también demuestra que la actividad y progresión de la enfermedad existe aun en fases de estabilidad clínica, siendo la capacidad de detectar

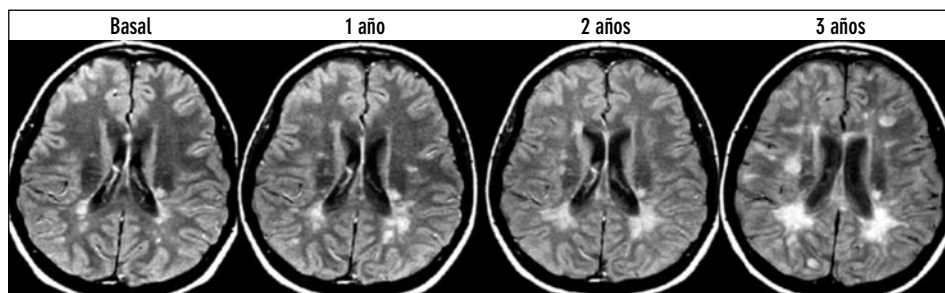


Figura 11. Estudio evolutivo de RM craneal que utiliza secuencias ponderadas en T2 en un paciente con una forma secundaria progresiva de EM. Tras 3 años de evolución, se observó un claro aumento en la extensión de las lesiones desmielinizantes que se correlacionaba con una progresión en el grado de discapacidad clínica.

lesiones activas con la RM mayor que con el índice de recurrencias clínicas. El tratamiento con altas dosis de esteroides intravenosos produce una casi inmediata resolución o una marcada disminución de todas las lesiones activas, si bien este efecto es transitorio, ya que en exámenes consecutivos el realce de las lesiones puede reaparecer a los pocos días, detectándose además nuevas lesiones durante el primer mes⁽⁵⁰⁾. También se ha observado una significativa disminución en el número de lesiones con actividad inflamatoria en pacientes sometidos a terapias inmunomoduladoras, si bien este efecto no es inmediato⁽⁵¹⁾.

Técnicas avanzadas o no convencionales de RM

En los últimos años se está realizando un gran esfuerzo en lo referente a desarrollo y aplicación de nuevas técnicas de RM que permitan detectar de forma específica, sencilla y reproducible aquellas lesiones macro o microscópicas cuyo sustrato patológico mejor se correlaciona con el grado de discapacidad clínica, como son la desmielinización grave y la destrucción axonal, e identificar cambios en la activación cortical atribuibles a fenómenos de plasticidad cerebral.

Entre estas técnicas, cabe destacar la espectroscopia de protón, la transferencia de magnetización (TM), la difusión, la perfusión y la RM funcional (BOLD).

a) Espectroscopia por resonancia magnética de protón

La espectroscopia por RM de protón (¹H-ERM) es una técnica que permite determinar *in vivo* la concentración de diferentes metabolitos en regiones determinadas de un tejido. En el tejido cerebral normal la ¹H-ERM muestra resonancias atribuidas principalmente al NAA, a la creatina (Cr) y a la fosfocreatina (PCr), y a compuestos que contienen colina (Cho). Los cambios en la concentración relativa de estos metabolitos así como la aparición de otros, que en condiciones normales no son identificables, son un reflejo de los cambios patológicos que se producen en una zona determinada del parénquima cerebral afecto de EM.

Existe una gran coincidencia, en diferentes estudios, acerca de las posibilidades de la ¹H-ERM en la detección del daño axonal y, por tanto, de daño neurológico irreversible. Ello es posible a través de la variación en la concentración del NAA⁽⁵²⁾, que es el segundo aminoácido más abundante en el sistema nervioso central (SNC) humano, sólo superado por el glutamato. La importancia fundamental que tiene el NAA en los estudios de ¹H-ERM del SNC es que puede ser utilizado como marcador de la integridad funcional y estructural de las neuronas en diferentes procesos degenerativos. En las lesiones crónicas de EM se describen clásicamente disminuciones en la concentración de NAA, lo que refleja alguna forma de daño axonal irreversible⁽⁵²⁾. Sin embargo, como no todas las lesiones se asocian con una disminución del NAA, la presencia de una lesión no implicaría la existencia de una alteración o pérdida neuronal. También en las placas agudas se observa una disminución, por lo general transitoria, de la concentración de NAA, que no se puede explicar exclusivamente por la existencia de lesión axonal, sino probablemente por el efecto dilutorio que produce el edema, lo que hace que deban valorarse con precaución descensos puntuales de este metabolito⁽⁵³⁾. En las fases iniciales de la enfermedad la disminución del NAA suele estar limitada a las lesiones visibles en T2. Sin embargo, hay

que tener en cuenta que los axones atraviesan estas placas, y la interrupción (transección axonal) que se produce en ellos condicionará la aparición de una degeneración axonal tanto en sentido anterógrado como retrógrado (degeneración walleriana). Además, la disminución en el diámetro axonal producida por la inflamación y la desmielinización se transmite probablemente más allá de los límites de la lesión. Todo ello explicaría el hallazgo descrito por diferentes autores de una disminución del NAA en regiones de apariencia normal, lo que corrobora los hallazgos histopatológicos que muestran cómo el daño axonal sobrepasa los límites de las lesiones macroscópicas⁽⁵⁴⁾ (Figura 12). Así, a medida que la enfermedad progresara y las lesiones se hicieran más extensas, el daño axonal se haría más difuso y generalizado.

La ¹H-ERM tiene las ventajas de ofrecer información cuantitativa sobre el grado de daño axonal en amplias áreas del cerebro, de ser sensible a cambios temporales y de correlacionarse con la discapacidad y el deterioro cognitivo. Sin embargo, esta técnica requiere tiempos de exploración relativamente largos y personal experimentado, y presenta una reproducibilidad limitada, por lo que es difícil aplicarla en estudios longitudinales o multicéntricos⁽²⁰⁾.

b) Transferencia de magnetización

La TM es una técnica de RM que genera una forma de contraste diferente de las clásicas basadas en los tiempos de relajación longitudinal (T1) y transversal (T2), y cuyo

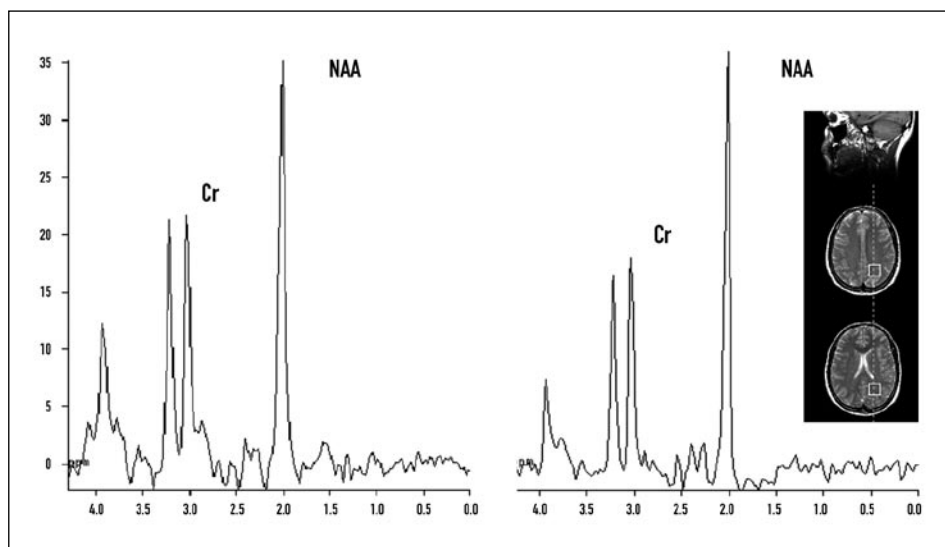


Figura 12. Examen de espectroscopia localizada de protón. El estudio obtenido sobre una zona de sustancia blanca de apariencia normal en un paciente con una forma progresiva de EM muestra una disminución en la concentración de NAA (izquierda). Compárese con un espectro obtenido en un sujeto sano (derecha). Para analizar visualmente estas diferencias es útil comparar la altura de la señal del NAA con la de la Cr. Cr: creatina; NAA: N-acetilaspártato.

mecanismo básico se fundamenta en el intercambio de magnetización entre los núcleos de ^1H que forman parte del agua libre, y los que forman parte del agua ligada a macromoléculas o de los propios grupos hidroxilo de las mismas. Este intercambio o TM induce una disminución de señal de RM, que será mayor cuanto mayor sea la concentración de moléculas de agua ligada, y se puede cuantificar a partir de los valores de relación de TM (RTM)⁽⁵⁵⁾.

Estudios experimentales han mostrado que la desmielinización y la pérdida axonal son los dos factores que más contribuyen a la disminución de la TM, tal como se ha podido observar en estudios clínicos de procesos que cursan con desmielinización y/o daño axonal como son la desmielinización tóxica, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la encefalitis subaguda por el virus de la inmunodeficiencia humana y la EM⁽⁵⁵⁾.

Se ha descrito una amplia variabilidad de los valores de RTM en las placas de EM, que se atribuye a la heterogeneidad de su sustrato patológico, con grados variables de edema, desmielinización, gliosis, daño axonal y remielinización. En las lesiones agudas de EM, existe una disminución transitoria en la RTM, que se produce como consecuencia del efecto de dilución que produce el edema y la presencia de desmielinización, con la consiguiente disminución efectiva en la relación entre protones ligados y libres⁽⁵⁶⁾. Por el contrario, en las lesiones más crónicas existe una pérdida de protones en la matriz macromolecular a medida que se destruye de forma irreversible la mielina y disminuye la densidad axonal. Ello aumenta considerablemente la concentración de agua libre, lo que hace que disminuya de forma importante la RTM, aproximándose a los valores del LCR, y mostrándose las lesiones hipointensas en las imágenes de RTM⁽⁵⁶⁾. En la EM esta técnica permite diferenciar las lesiones crónicas en relación con su contenido, es decir, distingue placas con escasa desmielinización o destrucción tisular, de lesiones con intensa desmielinización y pérdida axonal.

La información que ofrece la RTM es relativamente equivalente a la que se obtiene con las secuencias potenciadas en T1. Sin embargo, la RTM ofrece las ventajas de ser fácilmente cuantificable y de permitir el estudio no sólo de las lesiones, sino también de la sustancia blanca aparentemente normal. Ello es posible cuantificando el valor de RTM de todo el parénquima encefálico y representándolo en forma de histogramas normalizados con relación al volumen encefálico total⁽⁵⁷⁾ (Figura 13).

c) Difusión por resonancia magnética

La difusión por RM (dRM) es una técnica sensible al movimiento microscópico aleatorio o browniano de las moléculas de agua en el tejido cerebral a través de la aplicación de un gradiente de campo magnético que causa un desfase intravóxel y, por tanto, una disminución en la intensidad de la señal. Esta intensidad va a depender, entre otros factores, del coeficiente de difusión, que es menor en aquellas zonas donde el movimiento está restringido, las cuales se muestran hiperintensas en relación con el tejido normal. A partir de esta variación en la señal de la resonancia se puede calcular el coeficiente de difusión aparente (ADC) o porcentaje neto de traslación de las moléculas de agua por segundo, que es una variable que define las características físicas de los tejidos y mide la eficacia del movimiento browniano⁽⁵⁸⁾.

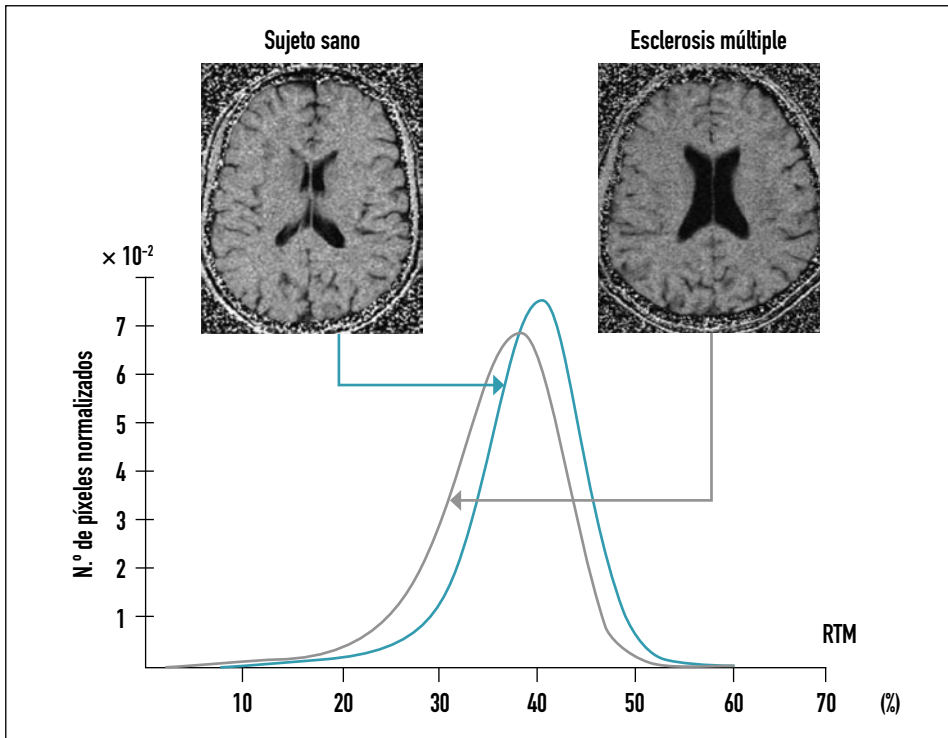


Figura 13. Análisis mediante histogramas de los valores de RTM. El análisis con histogramas de los mapas de RTM muestra una desviación hacia la izquierda de los valores obtenidos en la sustancia blanca de apariencia normal en un paciente con EM en relación con los de un sujeto normal. Este hallazgo indica la existencia de una afección difusa del tejido cerebral no visible mediante técnicas convencionales de RM. RTM: relación de transferencia de magnetización.

En el SNC la difusión de las moléculas de agua depende esencialmente del componente microestructural del tejido, incluyendo las membranas celulares y las organelas citoplasmáticas. La mayoría de los procesos patológicos que afectan al tejido cerebral modifican sus valores de ADC, bien incrementándolos como consecuencia de un aumento del agua libre (p. ej., edema vasogénico) o disminuyéndolos (p. ej., edema citotóxico).

Los valores de difusión también dependen de la dirección en que este movimiento se mida. Como consecuencia de ello, la dRM puede ofrecer información sobre el tamaño, la morfología, integridad y geometría de las estructuras que conforman los tejidos. Ello es especialmente relevante en el estudio de la sustancia blanca, ya que la dRM permite obtener información sobre la organización e integridad de los axones mielinizados.

Una medida de difusión independiente de la orientación de los axones es la llamada difusibilidad media (D), que se obtiene a partir de la media de los valores de ADC calculados en tres direcciones ortogonales. Para obtener información sobre la organización e integridad de las fibras axonales se obtienen los llamados mapas de

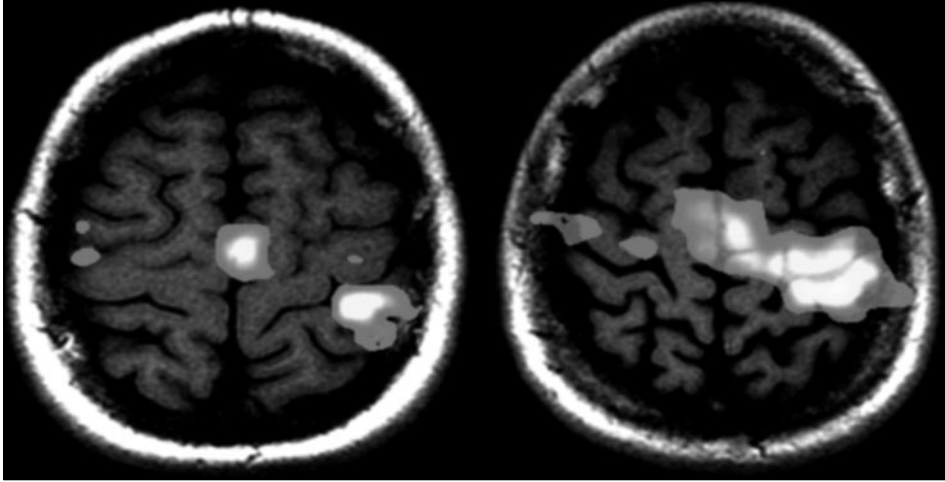


Figura 14. Estudio RM BOLD (activación motora derecha). Estudios obtenidos en un sujeto sano (izquierda) y en un paciente con una forma progresiva de EM (derecha). La activación cortical (áreas claras) se representa sobre una imagen anatómica ponderada en T1. En el paciente con EM (imagen derecha) la activación cortical incluye áreas más extensas, tanto a nivel del córtex motor primario como del área suplementaria motora, que las que se activan en un sujeto sano (izquierda). Ello refleja probablemente la aparición de mecanismos de compensación (plasticidad cerebral) que intentan minimizar las repercusiones funcionales de la enfermedad.

fracción anisotrópica (FA), a partir de los cuales se pueden obtener mapas axonales (tractografías), que ofrecen información sobre la organización de las conexiones corticales y de sus proyecciones en la sustancia blanca^(59,60).

La aplicación clínica de la dRM se emplea mayoritariamente en el estudio en fase hiperaguda de la isquemia cerebral, gracias a su gran sensibilidad y especificidad en la detección precoz del tejido isquémico⁽⁶¹⁾. Sin embargo, la dRM posee importantes aplicaciones clínicas y experimentales en otros procesos que afectan al SNC, entre los que destaca la EM⁽⁶²⁾.

En la EM los estudios de dRM muestran alteraciones en la D y en la FA, que reflejan los cambios histopatológicos del proceso desmielinizante⁽⁶³⁾.

Las placas desmielinizantes agudas muestran típicamente un patrón de anillo concéntrico, con una D aumentada y una marcada disminución del FA en su centro, lo que indica una mayor movilidad de las moléculas de agua (aumento del agua extracelular y desorganización de las fibras mielínicas y axonales), que se correlaciona con la presencia de exudados inflamatorios celulares y axones desmielinizados. En ocasiones, las placas agudas muestran una reducción transitoria de la D, que se recupera rápidamente en pocos días⁽⁶⁴⁾. Esta reducción podría explicarse por la existencia de alteraciones en el metabolismo energético, con presencia de edema citotóxico, y por la hiper celularidad existente (infiltración macrofágica).

Las placas crónicas, que corresponden a regiones relativamente acelulares con aumento del agua extracelular, muestran una moderada elevación de la D y una moderada reducción de la FA.

Diferentes estudios han mostrado un incremento de la D y una reducción de la FA en la sustancia blanca de apariencia normal en pacientes con EM⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Estas alteraciones se han identificado incluso en fases iniciales de la enfermedad, y su presencia se ha relacionado con la extensión de las lesiones visibles en secuencias convencionales⁽⁶⁸⁾. Si bien estas alteraciones son difusas, son más acentuadas en la proximidad de las lesiones visibles en secuencias T2, lo que indica que la extensión real de las placas desmielinizantes supera la extensión detectada en los estudios convencionales de RM.

También se han identificado alteraciones en la D en la sustancia gris cortical de pacientes con EM^(69,70), lo cual podría ayudar a cuantificar la extensión real del proceso desmielinizante y a establecer mejores correlaciones con las alteraciones cognitivas que presentan.

d) Perfusión por resonancia magnética

A partir de la administración intravenosa y en forma de bolo de contraste paramagnético, en combinación con la obtención ultrarrápida de imágenes ponderadas en T2*, es posible obtener información sobre el estado de la microcirculación cerebral. Esto se consigue a partir del análisis del efecto que produce el contraste durante su primer paso por la red capilar parenquimatosa, que es proporcional al volumen sanguíneo cerebral, que induce un efecto de susceptibilidad magnética que crea una heterogeneidad microscópica del campo magnético y, consecuentemente, una disminución en la señal de resonancia del tejido normalmente perfundido, que oscila entre el 30 y el 50%⁽⁷¹⁾.

Esta técnica es la base para la obtención de los estudios de perfusión por RM (pRM). La información obtenida a partir de estos estudios dinámicos de la microcirculación cerebral puede ser analizada a través de diferentes parámetros: volumen sanguíneo cerebral relativo (CBVr), flujo sanguíneo cerebral relativo (CBFr) y tiempo de tránsito medio (TTM).

Si bien la pRM se ha utilizado de forma predominante en el estudio del compromiso hemodinámico en la isquemia cerebral y en el análisis del grado de angiogénesis de tumores astrocitarios, recientemente también se ha utilizado en el estudio de posibles alteraciones microvasculares en el parénquima cerebral de pacientes con EM⁽⁷²⁻⁷⁴⁾. Estos estudios han demostrado la presencia de una alteración en la microcirculación en la sustancia blanca de apariencia normal en pacientes con EM, caracterizada por un incremento en el TTM y una disminución del CBVr y del CBFr. Si bien no han podido relacionarse estos hallazgos con estudios neuropatológicos, se ha sugerido que estas alteraciones no pueden explicarse simplemente por una disminución de la demanda metabólica, sino que se deben a un estado de hipoxia tisular inducido por un daño endotelial (vasculitis) con trombosis, que podría ser causa de lesión primaria del oligodendrocito.

e) Resonancia magnética funcional (BOLD)

La RM funcional es una técnica de imagen cuyo contraste se fundamenta en los cambios que se producen en el lecho capilar en la concentración relativa de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, inducidos por un incremento de la actividad cerebral. La

RM funcional se define, por tanto, de forma más adecuada como RM BOLD (*blood oxygenation level dependent*), lo que permite diferenciarla de otras técnicas funcionales de RM. A diferencia de la pRM, que utiliza como medio de contraste un trazador exógeno (como el gadolinio), la RM BOLD utiliza un trazador endógeno (desoxihemoglobina)⁽⁷⁵⁾.

Cuando existe un incremento de la actividad cerebral se produce un incremento de la actividad sináptica local que provoca un aumento del flujo sanguíneo local (vasodilatación) y del consumo de glucosa. Este aumento en el flujo sanguíneo no se acompaña, sin embargo, de un aumento en el consumo tisular de oxígeno, lo cual induce un aumento en la concentración relativa de oxihemoglobina con relación a la de desoxihemoglobina. Como consecuencia de estos cambios, se produce una reducción del efecto paramagnético sobre los protones vecinos, que experimentan, por tanto, una menor pérdida de magnetización transversal, detectable en secuencias ponderadas en T2 o, de forma más sensible, con secuencias T2*, con el consiguiente aumento de la señal de resonancia en las áreas corticales activadas.

La RM BOLD posee un indudable interés experimental en la EM gracias a su capacidad de detectar fenómenos de plasticidad cerebral. En pacientes con EM, los estudios de RM BOLD han demostrado la existencia de esta reorganización funcional, incluso en fases precoces de la enfermedad, y que ello parece ser un factor esencial en la recuperación clínica y en el mantenimiento de un nivel normal de función en presencia de una lesión neuroaxonal irreversible. Así, pacientes con EM y escasa discapacidad muestran en los estudios de RM BOLD un incremento de la activación cortical ante paradigmas motores, sensitivos y cognitivos, que incluye una mayor extensión de las áreas corticales que se activan normalmente, así como la activación de otras que no lo hacen en la población normal⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾ (Figura 14). Este patrón de activación cerebral viene determinado por la extensión de la lesión cerebral y por el grado de discapacidad. De esta manera, pacientes con un mayor grado de lesión tisular pero con una discapacidad leve muestran extensos cambios en la organización funcional, mientras que este fenómeno no se hace tan evidente cuando la discapacidad es grave, lo que indica un fallo progresivo en la capacidad adaptativa del córtex cerebral^(77,79).

Sin embargo, también se ha sugerido que este incremento en la activación cerebral no se debe únicamente a fenómenos de plasticidad cerebral. Así, durante las fases de recurrencia clínica se ha descrito un incremento reversible de activación, sin relación con la topografía del brote, que puede explicarse por un aumento en la concentración de glutamato (principal neurotransmisor excitador)⁽⁸⁰⁾. Otro mecanismo explicativo sería el de un incremento de la excitabilidad cortical secundario a una disminución de los mecanismos inhibitorios, que se relacionarían con la afección lesional del cuerpo calloso.

Los estudios de RM BOLD también se han utilizado como herramienta para monitorizar diferentes terapias farmacológicas o rehabilitadoras con efecto beneficioso sobre la discapacidad^(81,82). Es por ello por lo que en un futuro próximo podría utilizarse esta técnica como marcador de la progresión de la enfermedad y de la eficacia de diferentes terapias farmacológicas o rehabilitadoras.

3 / La resonancia magnética en el seguimiento de la esclerosis múltiple

La RM, gracias a su capacidad para detectar afección microscópica difusa y lesiones subclínicas y a la posibilidad de ofrecer parámetros cuantificables del grado de afección tisular, se ha convertido en una técnica de gran utilidad en el seguimiento de la enfermedad, incluyendo la evaluación –bien como marcador intermedio o definitivo– de la eficacia de nuevos tratamientos^(3,83). Sin embargo, la correcta aplicación de la RM en la evaluación de la eficacia de nuevos tratamientos precisa definir previamente el tipo y objetivo de los ensayos clínicos. Así, en ensayos preliminares o en fase II, la RM puede utilizarse como variable primaria de evaluación en la eficacia de un determinado tratamiento, mientras que en ensayos definitivos o en fase III, en los que la variable definitiva debe ser clínica, la RM sólo debe utilizarse como una variable secundaria.

RM en estudios exploratorios o ensayos clínicos en fase II

La cuantificación del número o incluso del volumen de lesiones con actividad inflamatoria a partir de imágenes adquiridas mediante secuencias ponderadas en T1 tras la administración endovenosa de contraste realizada con periodicidad mensual es un parámetro que puede ser utilizado como variable primaria en ensayos clínicos exploratorios o en fase II. La demostración con esta técnica de la ineficacia de un tratamiento a la hora de reducir la actividad lesional evita la posterior realización de estudios confirmatorios, con el ahorro resultante en tiempo, coste y riesgo para los enfermos.

RM en estudios confirmatorios o ensayos clínicos en fase III

En ensayos definitivos no pueden, sin embargo, utilizarse los parámetros de RM como variables principales en la valoración de la eficacia de un tratamiento, debido a la escasa correlación existente entre las escalas de disfunción clínica y el volumen lesional medido en imágenes adquiridas mediante secuencias en T2. A pesar de ello, la RM es útil en los ensayos definitivos, en los que generalmente se utiliza con periodicidad semestral o anual, empleando como parámetro el volumen lesional total medido en secuencias ponderadas en T2, con el objeto de determinar el índice de progresión lesional bajo el efecto de un tratamiento en comparación con su evolución natural.

Métodos de cuantificación lesional

Se pueden aplicar diferentes métodos de cuantificación para calcular el número y volumen lesional en pacientes con EM^(21,48,84,85).

a) Análisis cualitativo

Se basa en el análisis visual de las imágenes. Este método es útil en la cuantificación de lesiones activas, pero no lo es tanto para cuantificar el número total de lesiones en T2, especialmente en estudios longitudinales, que tengan como objeto analizar la evolución de la enfermedad. Para ello se hace preciso utilizar métodos de segmentación que delimiten las lesiones y que permitan calcular posteriormente su volumen total.

b) Análisis cuantitativo

Permite establecer el volumen lesional a partir de la determinación de las lesiones sobre las imágenes. Existen diferentes métodos que se pueden clasificar en: manual, semiautomático y automático.

- El método manual se realiza trazando el contorno de las lesiones con un cursor electrónico. Es un método sencillo, fácil de implementar y en manos de un operador experto consigue una buena variabilidad intraobservador. Sin embargo, es un método que requiere mucho tiempo de análisis y que presenta una gran variabilidad interobservador. Es, por tanto, un método aplicable en la cuantificación de estudios que incluyan pocos pacientes y realizados por un mismo observador, que haya demostrado una baja variabilidad.
- Otro método comúnmente utilizado es el de la segmentación semiautomática. Este método utiliza programas de segmentación basados en la determinación de la región de interés a partir de un punto de partida o de una referencia que da una información inicial al algoritmo de búsqueda para determinar la región. Este tipo de métodos requieren, sin embargo, la interacción de un operador experto que compruebe la calidad del resultado obtenido y lo corrija cuando lo considere preciso. Con estos métodos se consigue mejorar sensiblemente la variabilidad interobservador y se reduce el tiempo de análisis. La mayoría de los estudios de cuantificación lesional se realizan con programas debidamente validados de segmentación semiautomática.
- Finalmente, existen programas de segmentación automática que determinan las lesiones sin necesidad de la interacción de un observador. Estos métodos tienen las ventajas de minimizar la variabilidad y de permitir un análisis rápido de los estudios, pero no son muy precisos en la identificación de las placas desmielinizantes.

4 / Conclusiones

A pesar de que un diagnóstico de completa seguridad de EM sólo se puede realizar a partir de estudios autópsicos, en la práctica el diagnóstico se obtiene a partir de criterios clínicos y paraclínicos. La biopsia cerebral, que debe quedar limitada a casos excepcionales, permite confirmar la naturaleza inflamatoria y desmielinizante de una lesión, pero no permite por sí misma establecer el diagnóstico de EM, al no poder demostrar la

diseminación temporal y espacial de la enfermedad. Estos hechos, en cambio, pueden objetivarse con la RM gracias a su sensibilidad en la detección de lesiones desmielinizantes en el SNC y a su capacidad de detectar variaciones temporales de las mismas. Esta elevada sensibilidad debe ir acompañada de una elevada especificidad, lo cual se consigue con el correcto conocimiento de las características de señal, morfológicas, topográficas y evolutivas de las lesiones desmielinizantes.

La utilización de diferentes técnicas de RM permite realizar una aproximación, relativamente precisa, al sustrato patológico de las lesiones que afectan al SNC y detectar selectivamente las lesiones que tienen especial relevancia con las alteraciones clínicas que presentan estos enfermos, como son la desmielinización grave y el daño axonal. Ello está permitiendo optimizar el seguimiento de los cambios patológicos que se producen en la enfermedad, ya sea en su propia historia natural o cuando ésta se intenta modificar a través de diferentes tratamientos.

La correcta aplicación de la RM en el estudio de la EM requiere, sin embargo, una estandarización aceptable de las técnicas y secuencias a aplicar en las diferentes situaciones y formas clínicas de la enfermedad, así como de los sistemas de cuantificación del volumen lesional tanto a nivel macro como microscópico, lo que permitiría utilizar esta técnica como un auténtico marcador biológico del grado de afección y progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Uhlenbrock D, Seidel D, Gehlen W, Beyer HK, Haan J, Dickmann E, et al. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: comparison with clinical, CSF, and visual evoked potential findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9: 59-67.
- 2 Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, MacManus DG, Rudge P, McDonald WI, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 635-41.
- 3 Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 3-24.
- 4 Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995; 45: 255-60.
- 5 Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10: 303-5.
- 6 Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG, Taveras JM, et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology* 1991; 180: 215-21.
- 7 Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-69.
- 8 Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Kolson DL, Mannon LJ, et al. Isolated U-fiber involvement in MS: preliminary observations. *Neurology* 1998; 50: 1301-6.

- 9 Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005; 236: 254-60.
- 10 Brainin M, Reischer T, Neuhold A, Omasits M, Wicke L. Topological characteristics of brainstem lesions in clinically definite and clinically probable cases of multiple sclerosis: an MRI-study. *Neuroradiology* 1987; 29: 530-4.
- 11 Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085-96.
- 12 Lycklama A, Nijeholt GJ, Barkhof F, Scheltens P, Castelijns JA, Ader H, et al. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1041-8.
- 13 Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 448-56.
- 14 Rovira A, Alonso J, Cucurella G, Nos C, Tintoré M, Pedraza S, et al. Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T1-weighted and magnetization-transfer MR images. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1939-45.
- 15 van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, et al. Histopathologic correlates of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1282-8.
- 16 Van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR, Polman CH, Tobi H, Frequin ST, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995; 45: 1684-90.
- 17 Gass A, Filippi M, Rodegher ME, Schwartz A, Comi G, Hennerici MG. Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord, and optic nerve on T1-weighted MRI. *Neurology* 1998; 50: 548-50.
- 18 Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P, et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121: 687-97.
- 19 Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G; European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001; 57: 731-3.
- 20 Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future. *Neurology* 2002; 58: 1147-53.
- 21 Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676-95.
- 22 Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, Macmanus DG, Moseley IF, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988; 111: 927-39.
- 23 Hawkins CP, Munro PM, MacKenzie F, Kesselring J, Tofts PS, du Boulay EP, et al. Duration and selectivity of blood-brain-barrier breakdown in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis studied by gadolinium-DTPA and protein markers. *Brain* 1990; 113: 365-78.
- 24 Katz D, Taubenberger JK, Cannella B, McFarlin DE, Raine CS, McFarland HF. Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993; 34: 661-9.
- 25 Thompson AJ, Miller D, Youl B, MacManus D, Moore S, Kingsley D, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992; 42: 60-3.

- 26 Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. Open-ring imaging sign. Highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 2000; 54: 1427-33.
- 27 Smith ME, Stone LA, Albert PS, Frank JA, Martin R, Armstrong M, et al. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1993; 33: 480-9.
- 28 Leist TP, Gobbini MI, Frank JA, McFarland HF. Enhancing magnetic resonance imaging lesions and cerebral atrophy in patients with relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 57-60.
- 29 Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 353: 964-9.
- 30 Thompson AJ, Kermod AG, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, Moseley IF, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Br Med J* 1990; 300: 631-4.
- 31 Barkhof F, Frequin ST, Hommes OR, Lamers K, Scheltens P, van Geel WJ. A correlative triad of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Neurology* 1992; 42: 63-7.
- 32 Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003; 60: 640-6.
- 33 Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, Page R, Wang L, Barker GJ, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* 1996; 119: 701-8.
- 34 Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT, et al. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000; 54: 1689-91.
- 35 Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH, et al. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 327-37.
- 36 Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1698-704.
- 37 Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1489-96.
- 38 Bot JC, Barkhof F, Lycklama à Nijeholt G, van Schaardenburg D, Voskuyl AE, Ader HJ, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002; 223: 46-56.
- 39 Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Thompson AJ, MacManus DG, Compston DA, et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996; 119: 709-14.
- 40 Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-5.
- 41 McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for MS. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- 42 Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 2632-7.
- 43 Campi A, Filippi M, Comi G, Martinelli V, Baratti C, Rovaris M, et al. Acute transverse myelopathy: spinal and cranial MRI with clinical follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 115-23.

- 44 Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL, Liem M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995; 195: 725-32.
- 45 Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Kenndall BE, Thompson AJ, MacManus DG, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 372-8.
- 46 Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 239-45.
- 47 Isaac C, Li DK, Genton M, Jardine C, Grochowski E, Palmer M, et al. Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology* 1988; 38: 1511-5.
- 48 Filippi M, Horsfield MA, Tofts PS, Barkhof F, Thompson AJ, Miller DH. Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 1601-12.
- 49 IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-85.
- 50 Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilio G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1833-6.
- 51 Stone LA, Frank JA, Albert PS, Bash C, Smith ME, Maloni H, et al. The effect of interferon-beta on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 611-9.
- 52 Matthews PM, Francis G, Antel J, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1251-6.
- 53 Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, Brennan A, Tofts PS, Miller DH, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994; 117: 49-58.
- 54 Cucurella MG, Rovira A, Río J, Pedraza S, Tintoré MM, Montalbán X, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *NMR Biomed* 2000; 13: 57-63.
- 55 van Buchem MA. Magnetization transfer: applications in neuroradiology. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23 (Suppl 1): S9-S18.
- 56 Grossman RI. Magnetization transfer in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: S97-S99.
- 57 Phillips MD, Grossman RI, Miki Y, Wei L, Kolson DL, van Buchem MA, et al. Comparison of T2 lesion volume and magnetization transfer ratio histogram analysis and of atrophy and measures of lesion burden in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1055-60.
- 58 Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 534-46.
- 59 Pierpaoli C, Jezzard P, Bassar PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637-48.
- 60 Bassar PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996; 111: 209-19.
- 61 Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231-41.
- 62 Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 1526-32.
- 63 Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1491-9.

- 64 Rovira A, Pericot I, Alonso J, Río J, Grive E, Montalbán X. Serial diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesions: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 989-94.
- 65 Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G, Comi G, Filippi M. Intra-voxel and inter-voxel coherence in patients with multiple sclerosis assessed using diffusion tensor MRI. *J Neurol* 2002; 249: 875-83.
- 66 Ciccarelli O, Werring DJ, Barker GJ, Griffin CM, Wheeler-Kingshott CA, Miller DH, et al. A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging—evidence of Wallerian degeneration. *J Neurol* 2003; 250: 287-92.
- 67 Traboulsee A, Dehmeshki J, Peters KR, Griffin CM, Brex PA, Silver N, et al. Disability in multiple sclerosis is related to normal appearing brain tissue MTR histogram abnormalities. *Mult Scler* 2003; 9: 566-73.
- 68 Gallo A, Rovaris M, Riva R, Ghezzi A, Benedetti B, Martinelli V, et al. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 803-8.
- 69 Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 899-900.
- 70 Rovaris M, Bozzali M, Iannucci G, Ghezzi A, Caputo D, Montanari E, et al. Assessment of normal-appearing white and gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis: a diffusion-tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1406-12.
- 71 Röther J, Gückel F, Neff W, Schwartz A, Hennerici M. Assessment of regional cerebral blood volume in acute human stroke by use of single-slice dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996; 27: 1088-93.
- 72 Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology* 2004; 231: 645-52.
- 73 Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, Aktas O, McFarland H, Villringer A, et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 2004; 127: 111-9.
- 74 Adhya S, Johnson G, Herbert J, Jaggi H, Babb JS, Grossman RI, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage* 2006; 33: 1029-35.
- 75 Matthews PM, Jezzard P. Functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 6-12.
- 76 Filippi M, Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A, Colombo B, Scotti G, et al. A functional MRI study of cortical activations associated with object manipulation in patients with MS. *Neuroimage* 2004; 21: 1147-54.
- 77 Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005; 4: 618-26.
- 78 Werring DJ, Bullmore ET, Toosy AT, Miller DH, Barker GJ, MacManus DG, et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 441-9.

- 79 Mainero C, Pantano P, Caramia F, Pozzilli C. Brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis: insights from functional MRI studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 93-8.
- 80 Caramia MD, Palmieri MG, Desiato MT, Boffa L, Galizia P, Rossini PM, et al. Brain excitability changes in the relapsing and remitting phases of multiple sclerosis: a study with transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 956-65.
- 81 Mainero C, Inghilleri M, Pantano P, Conte A, Lenzi D, Frasca V, et al. Enhanced brain motor activity in patients with MS after a single dose of 3,4-diaminopyridine. *Neurology* 2004; 62: 2044-50.
- 82 Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003; 126: 2750-60.
- 83 Noseworthy JH. Clinical scoring methods for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: S80-S85.
- 84 Bakshi R, Dandamudi VS, Neema M, De C, Bermel RA. Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15 (4 Suppl): 30S-45S.
- 85 Pelletier D, Garrison K, Henry R. Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14 (3 Suppl): 11S-19S.

{ Enfermedades de la sustancia blanca. Diagnóstico diferencial por imagen }

Autora: Laura Oleaga Zufiría⁽¹⁾

Editores: Alfredo Rodríguez Antigüedad⁽²⁾, Rafael Arroyo González⁽³⁾

⁽¹⁾ Servicio de Radiodiagnóstico; ⁽²⁾ Servicio de Neurología.
Hospital de Basurto. Bilbao

⁽³⁾ Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

- 1/ Introducción
 - 2/ Enfermedades cerebrovasculares
 - 3/ Infecciones
 - 4/ Enfermedades autoinmunes
 - 5/ Traumatismos
 - 6/ Enfermedades metabólicas
 - 7/ Tumores
 - 8/ Iatrogenia
 - 9/ Leucodistrofias hereditarias
- Bibliografía

Resumen

Existe un gran número de enfermedades, de etiología diversa, que afectan al sistema nervioso central, que provocan lesiones fundamentalmente en la sustancia blanca y pueden tener una representación en los estudios de imagen similar a la de la esclerosis múltiple (EM).

Entre las variadas enfermedades de la sustancia blanca que pueden tener manifestaciones por imagen semejantes a la EM, se incluyen las enfermedades vasculares (vasculitis, vasculopatías), las metabólicas, las infecciosas, las autoinmunes, las traumáticas, los tumores, la iatrogenia y las leucodistrofias hereditarias.

La resonancia magnética (RM), debido a su sensibilidad, es la técnica de elección para el estudio de todo este grupo de enfermedades, aunque su especificidad es limitada.

Los estudios de RM, con secuencias convencionales o secuencias avanzadas, pueden contribuir a caracterizar los diferentes tipos de patologías que pueden afectar a la sustancia blanca contribuyendo, de esta manera, a mejorar el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

Ninguna de ellas tiene un patrón característico, claramente diferenciable del resto, pero la edad, los datos clínicos, la localización y la morfología de las lesiones en los estudios de RM pueden contribuir a su caracterización.

En RM existen unos patrones de afectación o localización que son más frecuentes en cada una de dichas patologías y que es preciso saber reconocer.

Asimismo, es necesario conocer las limitaciones de la técnica y el tipo de información que pueden aportar tanto las secuencias convencionales como las técnicas de imagen más avanzadas.

1 / Introducción

El diagnóstico radiológico de las enfermedades de la sustancia blanca sigue constituyendo un reto, debido a la gran cantidad de enfermedades que pueden provocar lesiones en la sustancia blanca con una apariencia similar.

El diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye enfermedades vasculares (vasculitis, vasculopatías), metabólicas, infecciosas, autoinmunes, traumáticas, tumores, iatrogenia y leucodistrofias hereditarias (Tabla 1).

Para la esclerosis múltiple (EM) se han establecido una serie de criterios clínicos y de resonancia magnética (RM) indicativos de diseminación temporal y espacial del proceso, que facilitan su diagnóstico; sin embargo, no existen criterios de RM específicos que permitan caracterizar otros procesos etiológicos que causan, asimismo, afectación de la sustancia blanca. En muchas ocasiones su presentación radiológica es similar a la de la EM y pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con ésta.

Aunque no existen criterios de imagen que nos permitan realizar un diagnóstico específico, los estudios de RM en pacientes con cuadros neurológicos que simulan una EM pueden mostrar lesiones de localización más característica en otro tipo de enfermedades o lesiones que no cumplan los criterios establecidos para el diagnóstico de EM, con lo que, de esta manera, se pueden diferenciar dos categorías, EM o no EM, con las implicaciones que esto tiene en el análisis y la valoración clínica de estos pacientes.

El Grupo Europeo de Resonancia Magnética en Esclerosis Múltiple (MAGNIMS) definió en el año 2005 una serie de datos a valorar en los estudios de RM, que no son característicos de EM, y que obligan a descartar otros diagnósticos⁽¹⁾.

Es necesario determinar, en los estudios de RM, si la afectación es únicamente de la sustancia blanca, de la sustancia gris, o de ambas; si hay afectación medular y/o del nervio óptico, así como la extensión de la misma. Es importante definir los

Tabla 1. Clasificación de enfermedades de la sustancia blanca

Enfermedades cerebrovasculares
<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones asociadas a la edad/hipertensión • CADASIL • Binswanger • Migraña • Vasculitis sistémicas (lupus, Behçet, Sjögren, panarteritis nodosa, Wegener) • Síndrome anticuerpo antifosfolípido • Angeítis primaria del SNC
Infecciones
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Lyme • Encefalitis por el VIH • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Panencefalitis esclerosante subaguda • Neurolúes
Enfermedades autoinmunes
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis aguda diseminada • Neuromielitis óptica • Sarcoidosis
Trauma
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad axonal difusa
Enfermedades metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> • Mielinólisis pontina central • Encefalopatía de Wernicke
Tumores
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma • Gliomatosis cerebral
Iatrogenia
<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia • Quimioterapia • Drogas • Leucoencefalopatía posterior reversible
Leucodistrofias hereditarias
<ul style="list-style-type: none"> • Alexander • Krabbe • Pelizaeus-Merzbacher • Canavan • Leucodistrofia metacromática • Adrenoleucodistrofia

CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 2. Localización más frecuente de las lesiones en patología de la sustancia blanca

Enfermedad	Localización
Encefalopatía hipertensiva	Sustancia blanca subcortical y periventricular
CADASIL	Sustancia blanca subcortical frontal y temporal, cápsula externa
Binswanger	Sustancia blanca subcortical
Migraña	Sustancia blanca periventricular, protuberancia
Lupus	Tronco cerebral, sustancia gris cortical
Sjögren, panarteritis nodosa, Wegener	Sustancia blanca, sustancia gris profunda
Angeítis primaria cerebral	Sustancia blanca subcortical y profunda
Behçet	Tronco cerebral, ganglios basales
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Fibras en U subcorticales
VIH	Sustancia blanca subcortical, bilateral, simétrica
Panencefalitis esclerosante subaguda	Sustancia blanca subcortical y sustancia gris cortical y ganglios basales
Neurolúes	Sustancia blanca subcortical, sustancia gris, realce leptomeníngeo
Encefalitis aguda diseminada	Sustancia blanca subcortical, sustancia gris cortical y profunda
Neuromielitis óptica	Médula espinal y nervios ópticos
Sarcoidosis	Tronco cerebral, ganglios basales. Afectación meníngea
Enfermedad axonal difusa	Sustancia blanca subcortical, cuerpo caloso, tronco cerebral
Mielinólisis pontina central	Protuberancia
Wernicke	Región periacueductal, III ventrículo, suelo del IV ventrículo, cuerpos mamilares, núcleos talámicos mediales, cabeza del caudado
Gliomatosis	Afectación de varios lóbulos, áreas confluyentes sustancia blanca y gris
Linfoma	Masas sustancia gris, importante realce, restricción difusión
Radioterapia, quimioterapia	Afectación difusa, confluyente, sustancia blanca periventricular
Encefalopatía posterior reversible	Lóbulos occipitales
Leucodistrofias	Variable, según tipo de leucodistrofia, antecedentes familiares

CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía;
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

márgenes, la localización de las lesiones, si existe o no realce, el tipo de realce, si es nodular o en anillo, la localización del mismo, si es intraparenquimatoso o leptomeníngeo, y la presencia o no de hemorragia. Todos estos datos, junto con los datos clínicos y de laboratorio, contribuyen a aumentar la especificidad de los estudios de RM (Tabla 2).

Bot *et al.*, en un artículo en el que analizaron la prevalencia de lesiones cerebrales y medulares en RM, en 25 pacientes con EM y 66 pacientes con otro tipo de proce-

tos neurológicos (cerebrovasculares, inflamatorios o infecciosos), encontraron lesiones medulares en el 92% de los pacientes con EM y únicamente en un 6% de los pacientes pertenecientes al otro grupo. Estos autores proponen que la asociación de imágenes de RM cerebral y medular aumenta la fiabilidad en la diferenciación de la EM, siendo rara la afectación medular en procesos neurológicos con manifestaciones cerebrales por imagen similares a las de la EM⁽²⁾.

El protocolo de RM debe incluir el estudio craneal, con imágenes potenciadas en T1, T2 y FLAIR para determinar la localización de las lesiones y su extensión en los tres planos anatómicos, imágenes potenciadas en T1 con gadolinio para demostrar realce, y secuencias EG para valorar la presencia de hemorragia.

El estudio de la médula espinal debe incluir secuencias potenciadas en T1 y T2, y secuencias potenciadas en T1 con gadolinio. En algunos protocolos se incluye una secuencia SE potenciada en densidad protónica; otros protocolos utilizan secuencias rápidas FLAIR o secuencias rápidas STIR.

Existen otro tipo de técnicas que pueden tener aplicación en casos determinados y que no forman parte de los estudios clínicos rutinarios. Estas técnicas, como la transferencia de magnetización (TM), perfusión, difusión, tensor de difusión (DTI), o espectroscopia, pueden en ocasiones ayudar a caracterizar y diferenciar las distintas entidades patológicas que provocan lesiones en la sustancia blanca.

Actualmente los equipos de 3T de uso clínico permiten obtener imágenes con una gran resolución espacial y una mayor relación señal/ruido que los equipos de 1.5 T. Se están produciendo al mismo tiempo grandes avances técnicos en el diseño y desarrollo de nuevas bobinas y secuencias. Todas estas mejoras quizás en un futuro puedan contribuir a aumentar la sensibilidad y especificidad de los estudios de RM en la evaluación de las lesiones de la sustancia blanca.

2 / Enfermedades cerebrovasculares

Hasta un 30% de los adultos sanos mayores de 60 años presentan áreas de hiperseñal en la sustancia blanca en secuencias potenciadas en T2 y en secuencias FLAIR, y su prevalencia aumenta con la edad. Estas lesiones de la sustancia blanca las podemos clasificar en dos grupos según su localización: **a)** periventriculares y **b)** profundas.

El principal factor de riesgo relacionado con este tipo de lesiones es la edad; otros factores asociados son la arterioesclerosis y la hipertensión sistólica⁽³⁻⁵⁾ (Figura 1).

En un trabajo publicado por De Leeuw *et al.*, se encontró mayor número de lesiones en la sustancia blanca subcortical de los pacientes con hipertensión arterial, así como en la sustancia blanca periventricular de los pacientes con hipertensión de larga evolución, y el número de lesiones era menor en los pacientes con la hipertensión correctamente tratada que en aquellos pacientes en los que la hipertensión no estaba adecuadamente controlada⁽⁶⁾.

La afectación de la sustancia blanca se asocia en muchos casos a pequeños infartos lacunares, por lo que se cree que puede estar ocasionada por una arteriopatía de pequeño vaso⁽⁵⁾. La mayoría de los casos son lesiones subclínicas y se desconoce su origen e importancia

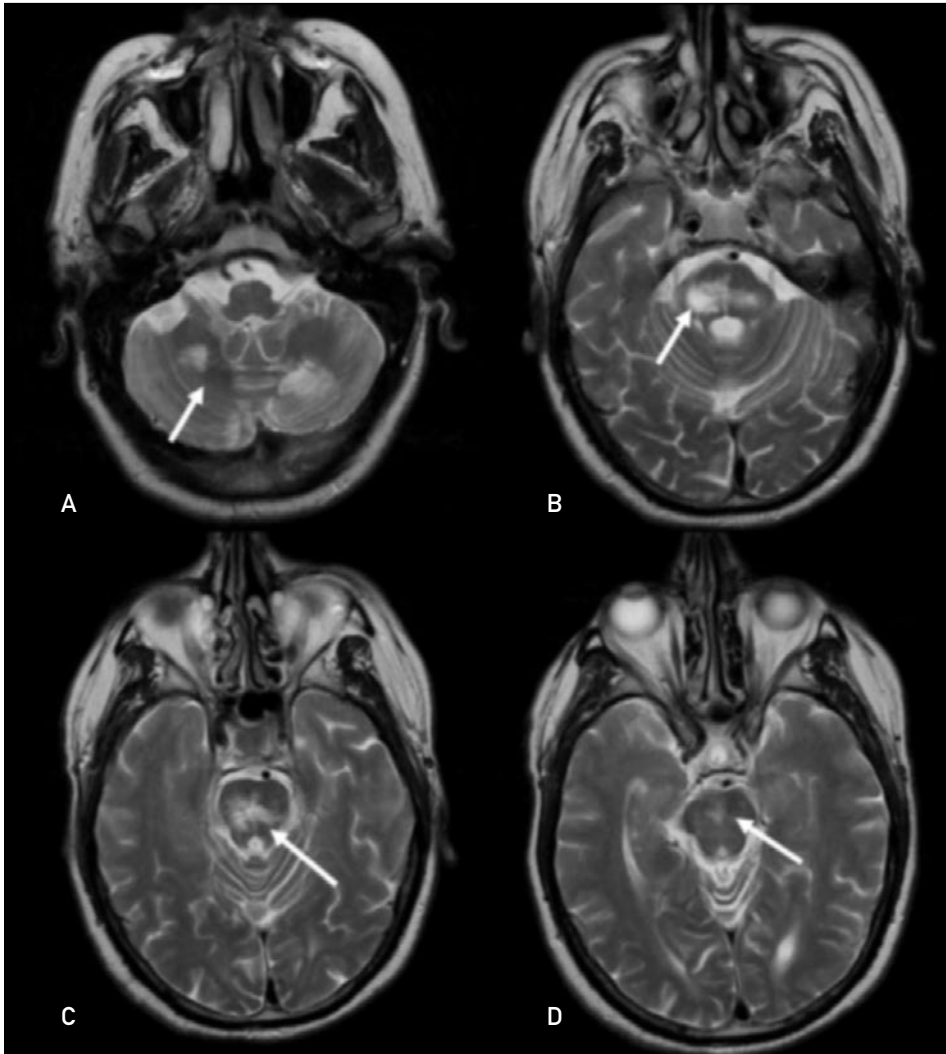


Figura 1. Encefalopatía hipertensiva. Paciente de 53 años con hipertensión sistólica grave, no controlada. RM axial potenciada en T2. Múltiples lesiones hiperintensas en la sustancia blanca (flechas) de ambos hemisferios cerebelosos (A), protuberancia (B, C) y mesencéfalo (D).

clínica o implicaciones⁽⁴⁾. El estudio histológico de estas lesiones demuestra que existe una sustitución del músculo liso de la pared de las arterias de pequeño calibre por un tejido fibrohistiocitario que provoca un engrosamiento de su pared y estenosis de la luz.

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad hereditaria que afecta a las arterias de pequeño calibre.

Los hallazgos en imágenes de RM, aunque no son específicos, demuestran lesiones confluentes en la sustancia blanca de los lóbulos temporales y frontales, con afectación

de las fibras en *U* y cápsula externa, pequeños infartos subcorticales distribuidos preferentemente en los centros semioviales, tálamos, ganglios de la base y protuberancia, que se manifiestan como áreas de hiperseñal en las series potenciadas en T2 y FLAIR⁽⁷⁾.

En un trabajo publicado por Auer *et al.* en el que analizan un grupo de 52 pacientes, 28 diagnosticados de CADASIL y 24 de encefalopatía subcortical arterioesclerótica, encontraron que los pacientes con CADASIL presentaban mayor afectación de la región temporal anterior, de la sustancia blanca paramedial frontal y de las fibras arcuatas⁽⁸⁾.

La encefalopatía esporádica subcortical de etiología arterioesclerótica o enfermedad de Binswanger presenta un patrón de afectación similar a la enfermedad de CADASIL. Se diferencia de esta última en que se presenta más tardíamente, está asociada a la hipertensión y no tiene una incidencia familiar.

También en pacientes con migraña es frecuente encontrar lesiones en la sustancia blanca, sin que haya factores asociados como anomalías de la coagulación o anticuerpos antifosfolípidos. La prevalencia de estas lesiones varía, en la bibliografía, entre un 12% y un 47%⁽⁹⁾. Aunque no está claro qué representan estas lesiones, podría tratarse de pequeños infartos secundarios a la oligohemia provocada por el ataque migrañoso.

En un metaanálisis publicado por Swartz *et al.* se demuestra que los pacientes con migraña tienen mayor riesgo de padecer lesiones en la sustancia blanca. Este riesgo es mayor incluso en pacientes jóvenes que no presentan otros factores de riesgo cerebrovascular⁽¹⁰⁾.

En otro trabajo publicado por Kruit *et al.*, en un grupo de 863 pacientes con migraña se detectó una mayor incidencia de lesiones hiperintensas en FLAIR y T2 en este grupo de pacientes que en la población normal, la mayor parte de las cuales estaban situadas en la protuberancia. La etiología de estas lesiones es desconocida (podrían deberse a déficits repetidos de perfusión o representar afectación vascular de pequeño vaso, o ambos factores asociados)⁽¹¹⁾.

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria sistémica de etiología desconocida que afecta predominantemente a adultos jóvenes. No existen datos analíticos o histopatológicos característicos de la misma y el diagnóstico se realiza utilizando los criterios diagnósticos fijados por el grupo de trabajo internacional sobre Behçet en 1990⁽¹²⁾.

Afecta preferentemente al tronco cerebral y a ambos hemisferios cerebrales. En RM se pueden ver focos hiperintensos en T2 y FLAIR, que se realzan con gadolinio, con afectación tanto de la sustancia blanca como de la sustancia gris. Es frecuente encontrar áreas de microhemorragia hiperintensas en T1 en fase aguda e hipointensas en T2 en fase crónica, además de las lesiones en la sustancia blanca. Las lesiones del tronco cerebral se sitúan en el área más central, a diferencia de la EM, en la que se localizan en el suelo del IV ventrículo y en los pedúnculos cerebelosos medios^(13,14).

El lupus se considera una enfermedad sistémica de etiología autoinmune. Se trata de una vasculopatía que afecta a las arteriolas y a los capilares, con necrosis de la pared vascular, microémbolos y microinfartos en el tronco y en la corteza cerebrales.

Las imágenes de RM demuestran infartos corticales, atrofia cortical y lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en la sustancia blanca periventricular y subcortical⁽¹⁵⁾.

En pacientes con síndrome de Sjögren o panarteritis nodosa (PAN) podemos encontrar en los estudios de RM lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en la sustancia blanca y sustancia gris profunda.

El síndrome anticuerpo antifosfolípido se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípido circulantes en sangre. Este tipo de anticuerpos se encuentra con más

frecuencia en pacientes con isquemia cerebral que en pacientes con otro tipo de proceso neurológico. Debe sospecharse en pacientes jóvenes con infartos cerebrales sin causa evidente, y con frecuencia se asocia a trombosis de los senos venosos. Puede producirse como una enfermedad primaria o asociarse a otras conectivopatías, como el lupus.

Se considera como una vasculopatía no inflamatoria mediada por el sistema inmune, en la que existe una hiperplasia endotelial que da lugar a una trombosis de las arteriolas y venas cerebrales. En los estudios de RM se pueden ver pequeñas áreas de infarto hiperintensas en T2 y FLAIR (**Figura 2**). Estos infartos pueden ser hemorrágicos y las secuencias eco de gradiente (EG), por su sensibilidad para demostrar el artefacto de susceptibilidad magnética ocasionado por los focos de microhemorragia, pueden ser de gran utilidad. Estas áreas de sangrado aparecen como hipointensas en las secuencias EG. Es frecuente encontrar atrofia cortical en los estudios de imagen^(16,17).

La angéitís primaria del sistema nervioso central es una angéitís que afecta de forma exclusiva al sistema nervioso central, sin enfermedad sistémica. En general, la afectación es cerebral, aunque puede haber afectación medular asociada. Se desconoce su etiología y se caracteriza por la presencia de inflamación y necrosis de los vasos cerebrales y meníngeos con o sin necrosis de su pared. En RM se ven lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en la sustancia blanca subcortical y profunda que se realzan con gadolinio⁽¹⁸⁾.

La enfermedad de Wegener es una vasculitís granulomatosa sistémica rara que puede afectar al sistema nervioso central. Hasta un 22-54% de los casos tienen afectación nerviosa periférica; la afectación cerebral es más rara y se produce en un 2-8% de los pacientes. Puede provocar afectación cerebral por contigüidad desde los senos paranasales, con afectación meníngea. También puede provocar una vasculitís granulomatosa con lesiones en la sustancia blanca, infartos y afectación meníngea, o pueden verse granulomas intraparenquimatosos que se manifiestan como masas hiperintensas en T2 y FLAIR, con edema y realce con gadolinio⁽¹⁹⁾.

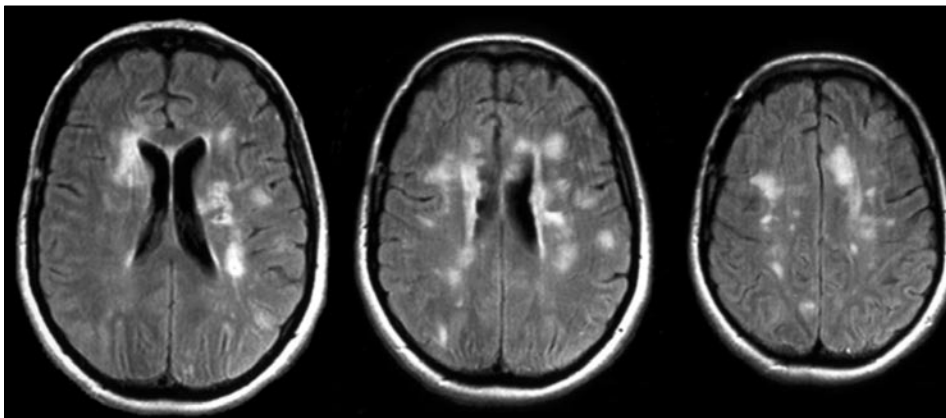


Figura 2. Síndrome anticuerpo antifosfolípido. Mujer de 45 años, con antecedente de accidente cerebrovascular menor un año antes, acude por cuadro confusional. En la analítica se demuestra anticuerpo anticardiolipina IgG positivo y un trastorno de la coagulación. RM axial FLAIR: múltiples lesiones hiperintensas mal definidas, de distribución periventricular y subcortical. Cortesía del Dr. Alfredo Rodríguez Antiguiedad.

3 / Infecciones

Dentro del grupo de infecciones que pueden afectar a la sustancia blanca y que se manifiestan como áreas de hiperseñal en las series potenciadas en T2 y FLAIR se encuentran la enfermedad de Lyme, la panencefalitis esclerosante subaguda diseminada, la encefalitis por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y la neurolúes.

La enfermedad de Lyme o borreliosis es una enfermedad multisistémica transmitida por la picadura de garrapata y causada por una espiroqueta (*Borrelia burgdorferi sensu lato*). En el sistema nervioso central vamos a encontrar lesiones en la sustancia blanca indistinguibles de la EM hiperintensas en T2 y FLAIR.

En un trabajo publicado por Agosta *et al.* en un grupo de 20 pacientes con neuroborreliosis, se analizó, mediante técnicas de TM y DTI, la sustancia blanca sin alteraciones morfológicas en las series convencionales y la médula espinal, midiendo al mismo tiempo el volumen cerebral. Encontraron que, a diferencia de la EM, no es frecuente que exista afectación de la sustancia blanca de apariencia normal en las imágenes de RM convencionales detectable mediante técnicas de TM o DTI, y la afectación medular es poco frecuente en la neuroborreliosis⁽²⁰⁾.

La panencefalitis subaguda esclerosante se presenta varios años después de padecer la enfermedad del sarampión. Generalmente se manifiesta por un deterioro mental y trastornos del comportamiento con mioclonias y crisis epilépticas. El diagnóstico se basa, en general, en los hallazgos electroencefalográficos, que son característicos, y en la demostración de títulos elevados de anticuerpos anti-sarampión en el líquido cefalorraquídeo. En fases iniciales de la enfermedad los estudios de imagen pueden ser normales. Cuando la enfermedad se encuentra más avanzada, los estudios de RM pueden demostrar lesiones focales hiperintensas en T2 y FLAIR, en la sustancia blanca subcortical. Posteriormente estas lesiones de la sustancia blanca tienen una apariencia más difusa y evolucionan a áreas de atrofia junto con afectación de los ganglios basales y la corteza⁽²¹⁾.

Algunos estudios recientes han descrito la utilidad de la evaluación de estos pacientes mediante espectroscopia y DTI para detectar afectación de la sustancia blanca. Podemos encontrar niveles altos de la relación colina/creatina y mioinositol/creatina, con niveles normales de N-acetilaspártato en espectroscopia. En las imágenes de DTI se puede demostrar un aumento de la difusividad media y una disminución de la fracción de anisotropía en áreas totalmente normales en las imágenes de RM convencionales⁽²²⁾.

La LMP es una enfermedad desmielinizante que se presenta en pacientes inmunodeprimidos y está ocasionada por un virus de la familia papovavirus.

En los estudios de RM las lesiones ocasionadas por la LMP son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR. En general, no tienen efecto de masa y no suelen realizarse con gadolinio, aunque pueden hacerlo. El realce, cuando se produce, es tenue. Es característica la afectación de las fibras en U subcorticales; la sustancia gris cortical y profunda aparecen respetadas (Figura 3).

Se han descrito casos de LMP con manifestaciones atípicas en RM, con afectación de la fosa posterior, realce, efecto de masa o infiltración de la sustancia gris.

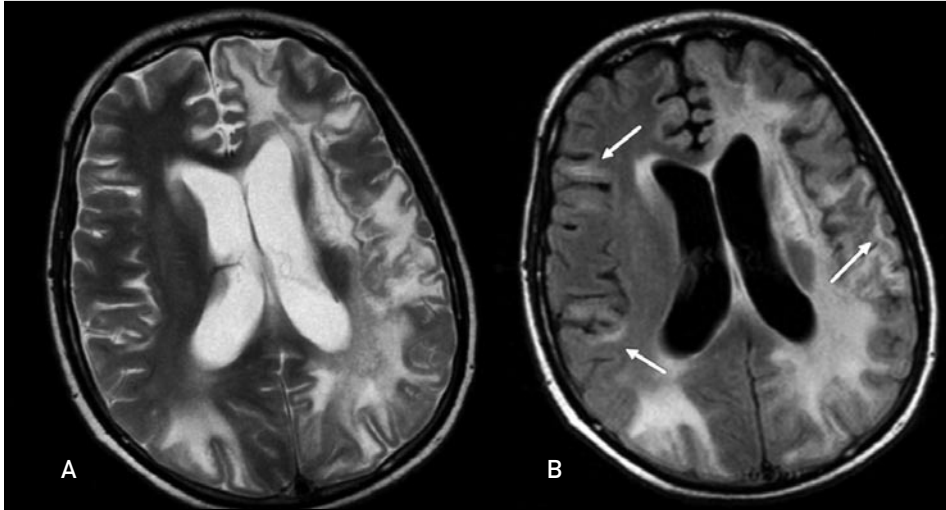


Figura 3. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente con VIH. **A:** RM axial potenciada en T2 en la que se demuestra una afectación mal definida de la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales y atrofia cerebral. **B:** Imagen axial FLAIR en la que se demuestra con mayor detalle la afectación de la sustancia blanca subcortical (flechas).

También se han publicado casos en los que en la evolución de la enfermedad, en aquellos pacientes que responden al tratamiento, éste induce una mejoría de la respuesta inmunitaria y provoca una reacción inmunitaria perivascular, con rotura de la barrera hematoencefálica. Las lesiones de la sustancia blanca en estos casos pueden mostrar efecto de masa transitorio con marcado realce^(23,24).

Algunos trabajos publicados en la bibliografía han demostrado la utilidad de las secuencias de TM para caracterizar las lesiones de la sustancia blanca en pacientes con VIH y diferenciar la LMP de la encefalopatía por el VIH.

En pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) estas dos infecciones pueden coexistir y es importante diferenciarlas, pues el pronóstico y el tratamiento son diferentes.

En las secuencias de TM las lesiones de LMP muestran una marcada reducción de la TM en comparación con la sustancia blanca normal; sin embargo, en las lesiones de la sustancia blanca por el VIH, la disminución de la TM es menor. Esta diferencia entre los dos procesos es probablemente debida a una fisiopatología distinta: en la LMP existe desmielinización, y en la afectación por el virus HIV lo que se produce es un fenómeno de gliosis⁽²⁵⁾.

El VIH afecta al sistema nervioso central y provoca lesiones con diferentes manifestaciones neurológicas. Hasta un 25-40% de los pacientes con sida presentan una encefalitis por el VIH en necropsias. En RM se manifiesta como áreas de hiperseñal en la sustancia blanca de forma bilateral y simétrica junto con atrofia cerebral. Cuando las lesiones son visibles, en general, la situación clínica del paciente es grave. Algunos trabajos en los que se han llevado a cabo estudios de espectroscopia de RM han tratado de demostrar cambios en la sustancia blanca que permitan detectar la enfermedad en fases precoces. Los

resultados de dichos trabajos todavía no son aplicables a la rutina clínica, pero pueden tener interés en un futuro para detectar lesiones no visibles en las imágenes convencionales y monitorizar el tratamiento de estos pacientes. Algunos estudios han demostrado en la encefalopatía por el VIH niveles de N-acetilaspártato disminuidos por la pérdida neuronal, así como niveles elevados de mioinositol debido a la gliosis⁽²⁶⁾.

El cálculo de la constante de difusión y la anisotropía en la sustancia blanca subcortical y en el cuerpo caloso se ha empleado en algunos trabajos para detectar anomalías en la sustancia blanca no visibles en las imágenes de RM convencionales. Aquellos pacientes con la constante de difusión más elevada y mayor disminución de la anisotropía son los que tienen la enfermedad más avanzada y mayor carga viral⁽²⁷⁾.

La sífilis está producida por el *Treponema pallidum*. La invasión del sistema nervioso central puede producirse en cualquier etapa de la infección y, aunque es rara, puede verse en pacientes que no han sido tratados y progresan a los estadios tardíos de la enfermedad.

En estos pacientes pueden verse infartos cerebrales, arteritis, afectación difusa de la sustancia blanca, masas intracraneales, atrofia o realce leptomeníngeo⁽²⁸⁾.

4 / Enfermedades autoinmunes

En los procesos inflamatorios que afectan a la sustancia blanca, con frecuencia, además de inflamación, existe desmielinización.

La encefalitis aguda diseminada (EAD) tiene una etiología alérgica o autoinmune. Se considera una respuesta inmune celular contra la proteína de la mielina. Tiene un curso autolimitado y aparece tras una historia reciente de vacunación o infección viral. Es más frecuente en niños que en adultos, a diferencia de la EM, con un pico de incidencia entre los 3 y los 10 años^(29,30).

Se manifiesta como lesiones en la sustancia blanca, múltiples, hiperintensas en las series potenciadas en T2 y FLAIR. En general, son lesiones de márgenes mal definidos, múltiples, con una distribución asimétrica. Tras la administración de gadolinio intravenoso, pueden presentar realce en anillo.

En los pacientes con EAD, la afectación de la sustancia blanca tiende a ser subcortical, respetando en general la sustancia blanca periventricular, a diferencia de la EM, en la que encontramos lesiones tanto en la sustancia blanca periventricular como en la subcortical.

Pueden encontrarse lesiones en la corteza cerebral y en la sustancia gris profunda y es frecuente que las lesiones cerebrales se asocien a afectación de la médula espinal (Figura 4).

La neuromielitis óptica o enfermedad de Devic es una enfermedad desmielinizante que afecta de forma selectiva a los nervios ópticos y a la médula espinal, respetando en general el parénquima cerebral, aunque pueden existir lesiones cerebrales. Clínicamente cursa a brotes y puede confundirse con la EM, aunque su pronóstico es peor. Es muy importante realizar el diagnóstico precozmente para evitar un retraso en la instauración del tratamiento, que difiere del que se emplea para el tratamiento de la EM, y evitar empeorar el pronóstico de estos pacientes.



Figura 4. Encefalitis aguda diseminada. Paciente de 3 años de edad con cuadro confusional tras un proceso viral previo. RM axial potenciada en T2. Áreas de hiperseñal (flechas) en protuberancia, en pedúnculo cerebeloso medio izquierdo y en ambos tálamos.

Los estudios de RM muestran lesiones hiperintensas en las series potenciadas en T2 y FLAIR en ambos nervios ópticos y afectación de la médula espinal continua que se extiende a lo largo de 3 cuerpos vertebrales o más.

Wingerchuk *et al.* han propuesto una serie de criterios necesarios para el diagnóstico de neuromielitis óptica, como son la presencia de neuritis, mielitis y al menos dos de los siguientes criterios:

1. Afectación objetivable en RM de la médula espinal que abarque al menos 3 cuerpos vertebrales en dirección cráneo-caudal.
2. Estudio de RM cerebral en el momento del brote que no cumpla criterios de EM.
3. Positividad para el autoanticuerpo NMO-IgG⁽³¹⁾.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa, multisistémica, idiopática, de etiología desconocida. Se cree que representa una respuesta inmune a un antígeno desconocido. La afectación del sistema nervioso central se ha descrito hasta en un 5% de los pacientes, aunque hay series de autopsias que describen lesiones en el sistema nervioso central hasta en un 14-27% de los pacientes. En general, se asocia a lesiones en otras localizaciones: es raro que exista únicamente afectación del sistema nervioso central⁽³²⁾.

En los estudios de RM podemos encontrar lesiones intraparenquimatosas y afectación leptomeníngea o dural. Las lesiones en la sustancia blanca tienden a localizarse en el tronco cerebral y en los ganglios de la base. En los estudios de RM presentan hiperseñal en T2 y FLAIR, y pueden realizarse o no tras la administración de gadolinio intravenoso.

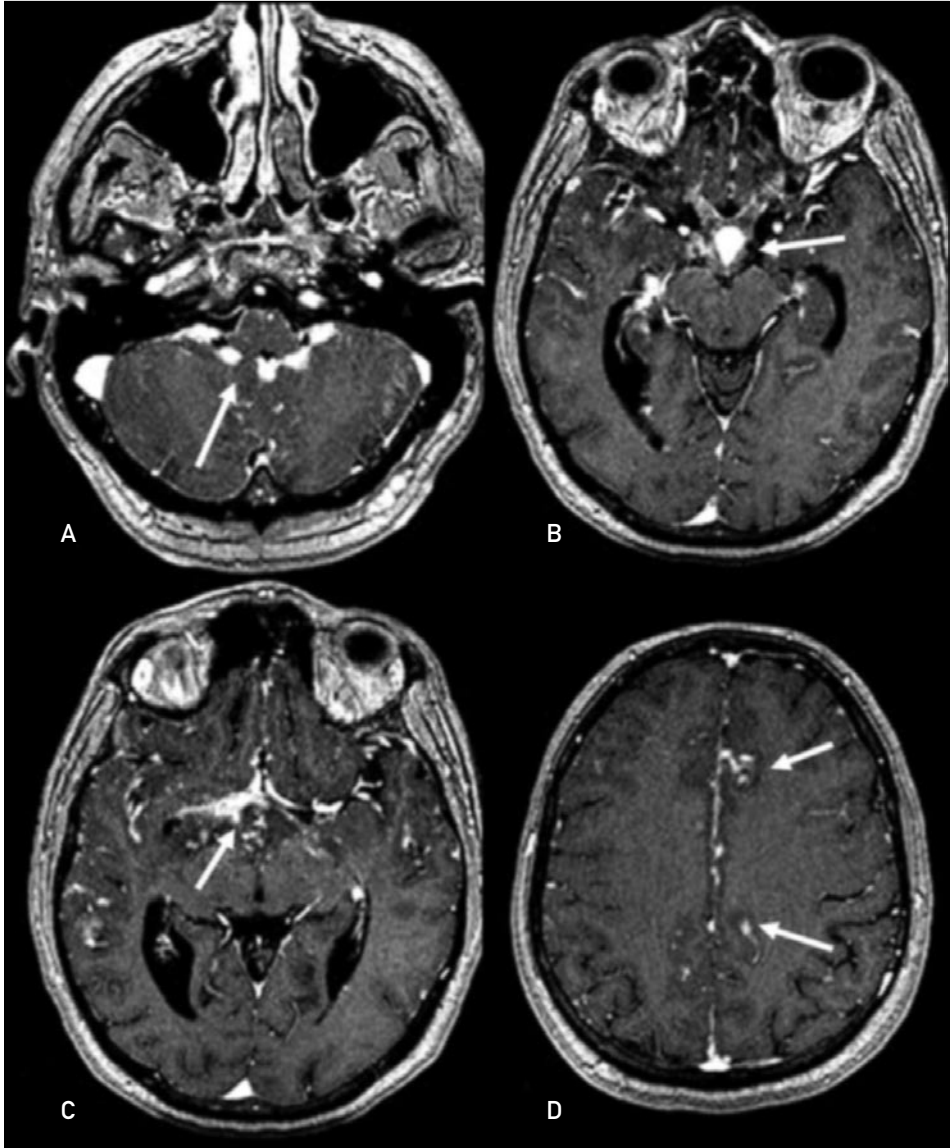


Figura 5. Sarcoidosis. Paciente con sarcoidosis pulmonar (parenquimatosa y ganglionar) y afectación del sistema nervioso central. RM axial potenciada en T1 con gadolinio. Múltiples áreas de realce nodular leptomeníngeo (flechas), en el bulbo y el cuarto ventrículo (A), en la región periquiasmática (B), en cisternas supraselares (C) y cisura interhemisférica (D).

Estas lesiones intraparenquimatosas son difíciles de diferenciar de la afectación por EM del sistema nervioso central; sin embargo, la presencia de realce leptomeníngeo y de masas dures con realce son datos característicos de la sarcoidosis⁽³³⁾ (Figura 5).

5 / Traumatismos

La afectación axonal difusa secundaria a un traumatismo se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones en la sustancia blanca con áreas de hemorragia petequiral. La localización más frecuente de estas lesiones es la sustancia blanca subcortical, el cuerpo calloso y el tronco cerebral.

En los estudios de RM aparecen como lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR. Las pequeñas áreas de hemorragia petequiral únicamente son visibles en las secuencias EG como focos de hiposeñal, debido al artefacto de sensibilidad magnética causado por el depósito de hemoglobina.

En la fase aguda del traumatismo estas lesiones pueden no ser visibles en las secuencias convencionales; sin embargo, en las secuencias de difusión, las lesiones aparecen marcadamente hiperintensas debido a la restricción de la difusión que se produce en las zonas donde existe daño axonal.

También utilizando secuencias de DTI se ha demostrado restricción de la anisotropía de la sustancia blanca en pacientes con traumatismo durante las primeras 24 horas, lo que indica que existe una lesión axonal difusa, no visible en secuencias convencionales o en secuencias de difusión^(34,35).

En los pacientes con déficit neurológico agudo, es importante conocer los antecedentes, pues estas lesiones axonales difusas pueden en ocasiones plantear problemas de diagnóstico diferencial con áreas de desmielinización. Las secuencias EG en estos casos son de gran utilidad, pues pueden demostrar focos petequirales de microhemorragia en múltiples localizaciones que orientan hacia el diagnóstico de enfermedad axonal difusa, junto con los antecedentes.

6 / Enfermedades metabólicas

La mielinólisis pontina central es un proceso desmielinizante agudo que se presenta en pacientes con hiponatremia tras una corrección rápida de la misma. La mayoría de los casos se produce en pacientes alcohólicos, con sepsis u oncológicos.

En RM se demuestra una hiperseñal en T2 y FLAIR en la porción central de la protuberancia (**Figura 6**). En ocasiones la afectación es extrapontina y en esos casos la localización más frecuente de las lesiones es en el putamen y los núcleos talámicos. También pueden encontrarse lesiones en la cápsula interna y en el cuerpo calloso.

La encefalopatía de Wernicke está provocada por un déficit de tiamina. En general se presenta en pacientes alcohólicos. En la fase aguda existe necrosis, proliferación vascular, gliosis y microhemorragia en los cuerpos mamilares, en los núcleos talámicos mediales, en la región periacueductal, en el suelo del cuarto ventrículo y en el vermis.

En RM se demuestran áreas de hiperseñal en T2 y FLAIR en la región periacueductal, rodeando al tercer ventrículo, en el suelo del cuarto ventrículo, en los núcleos talámicos

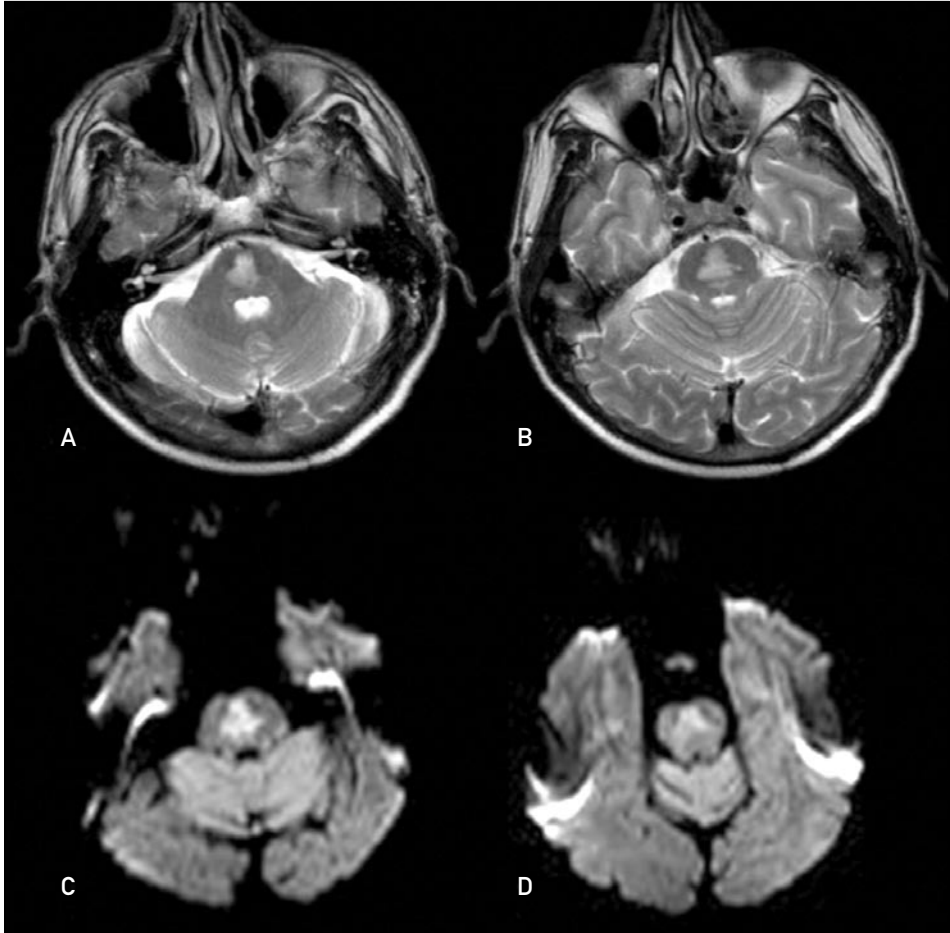


Figura 6. Mielinólisis pontina central. **A, B:** RM axial potenciada en T2. Lesión central hiperintensa en protuberancia. **C, D:** RM axial potenciada en difusión. Restricción del coeficiente de difusión en la lesión protuberancial.

mediales, en la cabeza del caudado y en los cuerpos mamilares. En la fase aguda las secuencias de difusión pueden mostrar restricción de la difusión en estas áreas. En la fase crónica puede haber atrofia de los cuerpos mamilares y del vermis cerebeloso⁽³⁶⁾.

7 / Tumores

Dentro de los tumores que pueden plantear dudas diagnósticas con las formas pseudotumorales de la EM se encuentran el linfoma y la gliomatosis cerebral.

La gliomatosis cerebral es un proceso tumoral infiltrante con proliferación astrocítica. Se caracteriza por la presencia de áreas de hiperseñal en T2 y FLAIR en la sustancia blanca y la corteza, confluentes con afectación de más de dos lóbulos cerebrales contiguos y mínimo efecto de masa, sin necrosis y sin que se demuestre realce tras la administración de gadolinio⁽³⁷⁾.

El linfoma cerebral primario tiene formas de presentación variables: puede ser hipointenso, hiperintenso o isointenso en relación con la corteza cerebral en secuencias

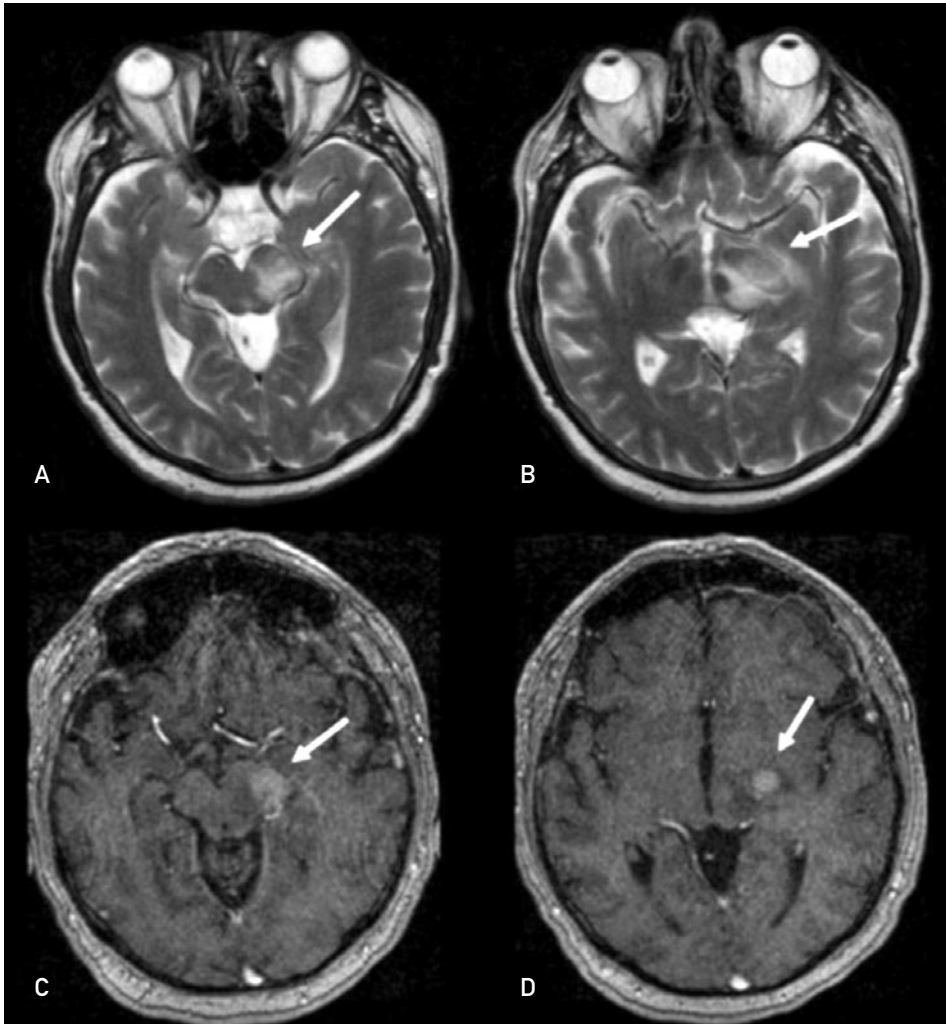


Figura 7. Linfoma cerebral primario. **A, B:** RM axial potenciada en T2. Lesión hiperintensa de contornos mal definidos (flechas) que afecta al mesencéfalo en el lado izquierdo e infiltra a nivel superior el tálamo. **C, D:** imagen axial potenciada en T1 con gadolinio. La tumoración presenta un realce homogéneo e intenso (flechas).

potenciadas en T2 (Figura 7). Puede ser unifocal o presentarse en forma de masas múltiples. Se realza de forma homogénea en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos puede presentar necrosis y realce en anillo. En las secuencias de difusión suele existir restricción del coeficiente de difusión⁽³⁸⁾.

8 / Latrogenia

Tanto la radioterapia craneal como la quimioterapia pueden provocar alteraciones en la sustancia blanca cerebral. Se produce una desmielinización en la sustancia blanca periventricular que en las imágenes de RM aparece como una afectación mal definida, difusa, sin efecto de masa ni realce. Se desconoce su significado y, en general, no se asocia a déficits neurológicos⁽³⁹⁾.

También puede ocurrir una afectación focal con necrosis que afecta preferentemente a la sustancia blanca. En estos casos los estudios de imagen muestran una masa en el área de radionecrosis, con efecto de masa, edema y realce en anillo.

La encefalopatía posterior reversible representa otra forma de afectación de la sustancia blanca que, en general, afecta a los lóbulos occipitales y se da en pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia (ciclofosfamida), pacientes trasplantados en tratamiento con inmunosupresores, en la eclampsia y en casos de hipertensión grave. Es un proceso reversible en el que se produce un edema vasogénico. En las secuencias de difusión no existe restricción del coeficiente de difusión y no hay realce, aunque se han descrito casos en los que el patrón de afectación no es típico y existe restricción del coeficiente de difusión y realce; asimismo, también se han descrito lesiones en otras localizaciones aparte de los lóbulos occipitales en relación con este síndrome⁽⁴⁰⁾.

9 / Leucodistrofias hereditarias

Existe un gran grupo de enfermedades hereditarias neurodegenerativas que afectan a la mielina y provocan una alteración difusa de la sustancia blanca. En general, se deben a déficits enzimáticos que provocan una síntesis anómala de la mielina. Son enfermedades que se producen en la infancia y únicamente pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con la EM cuando ésta se presenta en dicho grupo de edad⁽⁴¹⁾.

Se pueden clasificar en tres grupos principales: anomalías enzimáticas lisosomales, anomalías enzimáticas peroxisomales y anomalías mitocondriales.

Las anomalías enzimáticas lisosomales constituyen un grupo de enfermedades de la sustancia blanca en las que existe un déficit enzimático que provoca una acumulación de diferentes sustancias en los lisosomas de la membrana celular. Dentro de este grupo se encuentra la leucodistrofia metacromática. En los estudios de RM, en la leucodistrofia metacromática se observan lesiones confluentes en la sustancia blanca periventricular,

sin afectación de las fibras en *U*. Otras enfermedades que se incluyen en este grupo son la enfermedad de Krabbe, la de Nieman-Pick, la de Fabry, la mucopolisacaridosis, la gangliosidosis, la mucopolidosis y la enfermedad de Wolmann.

En las anomalías enzimáticas peroxisomales existe un déficit de enzimas que intervienen en el metabolismo celular. Entre estas enfermedades se encuentra la adrenoleucodistrofia. Es característica en esta enfermedad la afectación de la sustancia blanca que rodea las astas occipitales, aunque en raras ocasiones puede presentarse como lesiones de pequeño tamaño en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, que pueden simular lesiones de etiología vascular.

Dentro del grupo de las anomalías mitocondriales se encuentra la enfermedad de Leigh, en la que encontramos afectación del mesencéfalo, de los núcleos de la base, los núcleos dentados y la sustancia blanca cerebelosa, siendo rara la afectación de la sustancia blanca cerebral. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentra también el síndrome de MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome*), en el que la afectación es tanto cortical como de la sustancia blanca, con lesiones que simulan infartos.

La enfermedad de Canavan es una leucodistrofia espongiiforme causada por un déficit de la enzima N-acetilaspártilasa, que da lugar a una acumulación de ácido N-acetilaspártato en el cerebro, afecta a la sustancia blanca subcortical y a las fibras en *U*. Esta anomalía metabólica se detecta fácilmente mediante espectroscopia de RM, en la que se observa una elevación del pico de N-acetilaspártato.

Otras leucodistrofias de causa desconocida son la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher y la enfermedad de Alexander, la cual afecta preferentemente a la sustancia blanca frontal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol* 2006; 5: 841-52.
- 2 Bot JC, Barkhof F, Lycklama à Nijeholt G, van Schaardenburg D, Voskuyl AE, Ader HJ, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002; 223: 46-56.
- 3 Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274-82.
- 4 Bryan RN, Wells SW, Miller TJ, Elster AD, Jungreis CA, Poirier VC, et al. Infarctlike lesions in the brain: prevalence and anatomic characteristics at MR imaging of the elderly--data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997; 202: 47-54.
- 5 Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, Pohjasvaara T, Korpelainen M, Peltonen T, et al. Magnetic Resonance Imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 2053-8.

- 6 de Leeuw FE, Groot JC, Oudkerk M, Whittman JCM, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125: 765-72.
- 7 Skehan SJ, Hutchinson M, MacErlaine DP. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR findings. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 2115-9.
- 8 Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001; 218: 443-51.
- 9 Intiso D, Di Rienzo F, Rinaldi G, Zarrelli MM, Giannatempo GM, Crociani P, et al. Brain MRI white matter lesions in migraine patients: is there a relationship with antiphospholipid antibodies and coagulation parameters? *European Journal of Neurology* 2006; 13: 1364-9.
- 10 Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366-8.
- 11 Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006; 37: 1109-12.
- 12 Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçı B, and the neuro-Behçet's Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-81.
- 13 Çoban O, Bahar S, Akman-Demir G, Taşçı B, Yurdakul S, Yazıcı H, et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system. *Neuroradiology* 1999; 41: 255-60.
- 14 Tali ET, Atilla S, Keskin T, Simonson T, Isik S, Yuh WTC. MRI in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1997; 39: 2-6.
- 15 Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, et al. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology* 2003; 42: 773-7.
- 16 Provenzale JM, Heinz ER, Ortel TL, Macik BG, Charles LA, Alberts MJ. Antiphospholipid antibodies in patients without systemic lupus erythematosus: neuroradiologic findings. *Radiology* 1994; 192: 531-7.
- 17 Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 611-6.
- 18 Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001; 248: 451-68.
- 19 Provenzale JM, Allen NB. Wegener Granulomatosis: CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 785-92.
- 20 Agosta F, Rocca MA, Benedetti B, Capra R, Cordioli C, Filippi M. MR imaging assessment of brain and cervical cord damage in patients with neuroborreliosis. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 892-4.
- 21 Brismar J, Gascon GG, von Steyern KV, Bohlega S. Subacute sclerosing panencephalitis: evaluation with CT and MR. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 761-72.
- 22 Trivedi R, Gupta RK, Agarawal A, Hasan KM, Gupta A, Prasad KN, et al. Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1712-6.
- 23 Donovan Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, Booss J, Clifford DB, Cohen B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival? *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1896-906.
- 24 Thurnher MM, Donovan Post MJ, Rieger A, Kleibl-Popov C, Loewe C, Schindler E. Initial and follow-up MR imaging findings in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 977-84.

- 25 Ernst T, Chang L, Witt M, Walot I, Aronow H, Leonido-Yee M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and human immunodeficiency virus-associated white matter lesions in AIDS: magnetization transfer MR imaging. *Radiology* 1999; 210: 539-43.
- 26 Laubenberger J, Häussinger D, Bayer S, Thielemann S, Schneider B, Mundinger A, et al. HIV-related metabolic abnormalities in the brain: depiction with proton MR spectroscopy with short echo times. *Radiology* 1996; 199: 805-10.
- 27 Filippi CG, Ulug AM, Ryan E, Ferrando SJ, van Gorp W. Diffusion tensor imaging of patients with HIV and normal-appearing white matter on MR images of the brain. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 277-83.
- 28 Brightbill TC, Ihmeidan IH, Donovan Post MJ, Berger JR, Katz DA. Neurosyphilis in HIV positive and HIV negative patients: neuroimaging findings. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 703-11.
- 29 Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis Child* 2005; 90: 636-9.
- 30 Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TCS, Harding B, Neville GR. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-22.
- 31 Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
- 32 Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV, Mehta BM. MR of CNS sarcoidosis: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 655-69.
- 33 Pickuth D, Spielmann RP, Heywang-Köbrunner SH. Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis. *Eur Radiol* 2000; 10: 941-4.
- 34 Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 794-802.
- 35 Naganawa S, Sato C, Ishihara S, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, et al. Serial evaluation of diffusion tensor brain fiber tracking in a patient with severe diffuse axonal injury. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1553-6.
- 36 Zhong C, Jin L, Fei G. MR imaging of non-alcoholic Wernicke encephalopathy: a follow up study. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2301-5.
- 37 del Carpio-O'Donovan R, Korah I, Salazar A, Melançon D. Gliomatosis cerebri. *Radiology* 1996; 198: 831-5.
- 38 Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 563-72.
- 39 Rabin BM, Meyer JR, Berlin JW, Marymount MH, Palka PS, Russell EJ. Radiation induced changes in the central nervous system and head and neck. *Radiographics* 1996; 16: 1055-72.
- 40 Port JD, Beauchamp N. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998; 18: 353-67.
- 41 Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, Kim KJ, Wang KC, Cho BK, et al. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. *Radiographics* 2002; 22: 461-76.

{ Papel de la resonancia magnética en las fases iniciales de la enfermedad }

Autora: Mar Tintoré Subirana⁽¹⁾

Editores: José Carlos Álvarez-Cermeño⁽²⁾, Antonio García Merino⁽³⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neuroinmunología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

⁽²⁾ Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

⁽³⁾ Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

- 1/ Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple
 - 2/ Valor pronóstico de la resonancia magnética
 - 3/ La resonancia magnética en ensayos clínicos de primeros brotes
 - 4/ La resonancia magnética en la selección de pacientes candidatos a tratamiento, en pacientes con síndrome neurológico aislado y como predictor de la respuesta al tratamiento
 - 5/ Conclusiones
- Bibliografía

Resumen

Se han desarrollado a lo largo de las últimas décadas diversos criterios con el objetivo de facilitar el diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM), ya que ninguna exploración por sí misma es suficiente para alcanzar un diagnóstico de seguridad. Los más utilizados en los últimos 20 años han sido los criterios diagnósticos de Poser. Sin embargo, la importancia que ha adquirido la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de la enfermedad ha obligado a actualizar dichos criterios. Los propuestos por McDonald en 2001 y actualizados por Polman en 2005 otorgan gran relevancia a los hallazgos de los estudios de RM, ya que se admite la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM en pacientes con un único episodio clínico cuando se demuestra por RM la presencia de lesiones desmielinizantes diseminadas espacial y temporalmente. Los criterios radiológicos que se utilizan para definir diseminación espacial y temporal por RM se han ido modificando en los últimos tiempos y es probable que en un futuro lo sigan haciendo. La RM al inicio de la enfermedad, cuando el paciente tiene un primer brote, puede ser de clara utilidad como herramienta pronóstica para establecer la aparición de un segundo brote, así como para evaluar qué pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar discapacidad. La importancia de la RM en la selección individual de los pacientes candidatos a recibir tratamiento así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento en la práctica clínica diaria no ha sido bien establecida y es todavía controvertida.

1 / Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple

Se han desarrollado a lo largo de las últimas décadas diversos criterios diagnósticos con el objetivo de facilitar el diagnóstico, ya que ninguna exploración por sí misma es suficiente para alcanzar un diagnóstico de seguridad. En 1965 Schumacher enfatizó que la esclerosis múltiple (EM) era una afección del sistema nervioso central (SNC) con diseminación temporal y espacial de las lesiones. Si bien se han desarrollado posteriormente otras propuestas que ahora expondremos, estos conceptos siguen siendo capitales ante una sospecha de EM. Los criterios más utilizados en los últimos 20 años han sido los criterios diagnósticos de Poser *et al.*⁽¹⁾. Los criterios de Poser *et al.* de 1983 establecían tres niveles de certeza en el diagnóstico (EM definida, probable y posible) y se basaban en los hallazgos de la clínica, la presencia de bandas oligoclonales o aumento de IgG en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el resultado de los potenciales evocados multimodales y, en menor medida, en los hallazgos de la neuroimagen. Sin embargo, la importancia que ha adquirido la resonancia magnética (RM) en los últimos 20 años en el diagnóstico de esta enfermedad ha obligado a actualizar estos criterios diagnósticos. Los criterios diagnósticos de McDonald fueron elaborados por un amplio grupo de expertos liderados por el profesor W.I. McDonald, bajo los auspicios de la National Multiple Sclerosis Society de Estados Unidos y la Federación Internacional de Sociedades de Esclerosis Múltiple. Estos criterios no deben verse como una ruptura con los criterios de Poser *et al.*, sino más bien como una actualización que complementa los previos⁽²⁾. Los criterios diagnósticos propuestos por McDonald *et al.* otorgan gran relevancia a los hallazgos de los estudios de RM, ya que se admite la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM en pacientes con un único episodio clínico cuando se demuestra por RM la presencia de lesiones desmielinizantes diseminadas en espacio y tiempo. Los criterios de McDonald permiten, por tanto, el diagnóstico de la enfermedad en fases más tempranas, incluyendo las presentaciones monosintomáticas. En el año 2005 un nuevo grupo de expertos bajo los auspicios del Prof. CH. Polman publicaron una nueva actualización de los criterios diagnósticos de McDonald que también comentaremos⁽³⁾.

Estos criterios establecen dos niveles de certeza (EM o EM posible). Al igual que los previos, estos criterios se fundamentan en la demostración de la diseminación temporal y espacial de las lesiones. Sin embargo, se simplifican las categorías diagnósticas y se evitan términos utilizados en los criterios de Poser, como clínicamente probable, probable por laboratorio, etc., que eran confusos y difíciles de utilizar en la práctica clínica diaria. Al igual que en los criterios de Poser *et al.*, se mantiene la importancia de la clínica y ésta es imprescindible para poder llegar a un diagnóstico.

La RM adquiere un papel fundamental y se integra junto a los hallazgos de la clínica y de otros métodos diagnósticos paraclínicos (bandas oligoclonales, índice de IgG y potenciales evocados visuales).

Diseminación espacial

Los nuevos criterios permiten establecer el concepto de diseminación espacial por RM. Derivado de diversos trabajos existentes en la literatura, estos autores establecen que deben

utilizarse los criterios de resonancia de Barkhof para poder establecer que existe diseminación espacial por RM. Para ser exactos, deben existir al menos 3 de los 4 criterios de Barkhof para establecer el criterio de diseminación espacial por RM (Figuras 1A y 2)^(4,5). Evidentemente, se mantienen los conceptos existentes previamente de diseminación espacial clínicos (brote polirregional o multifocal) o derivados de la exploración física (neuritis óptica con signo de Babinski a la exploración). En aquellos casos en los que la RM no sea tan característica y no cumpla la existencia de 3 de los 4 criterios de Barkhof, los autores establecen un criterio alternativo, basado en la presencia de al menos 2 lesiones en la RM más presencia de bandas oligoclonales o aumento de IgG en el LCR (Figura 1B). Los criterios de Barkhof fueron elegidos por el panel de expertos, por su alta especificidad y razonable sensibilidad. En la actualización de 2005, se hacen unas recomendaciones para utilizar la RM medular en el diagnóstico. Se considera que una lesión medular puede considerarse como una lesión infratentorial para intentar cumplir 3 de los 4 criterios de Barkhof, y una lesión medular puede sustituir una le-

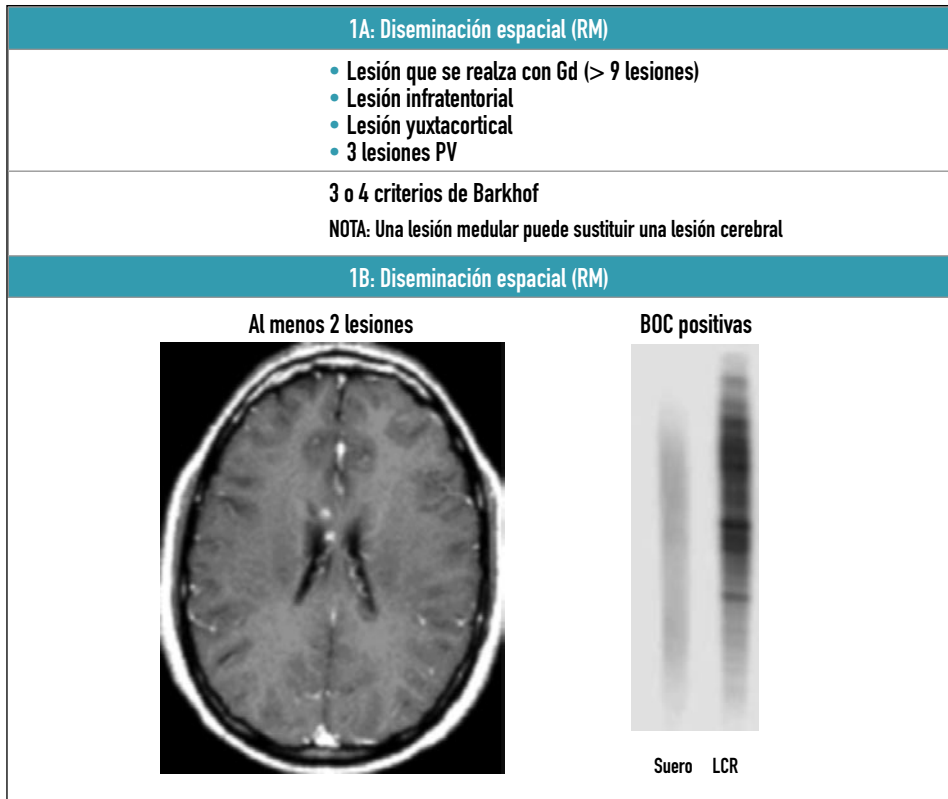


Figura 1. Criterios de diseminación espacial según los criterios de McDonald. **1A:** Presencia de al menos 3 de los 4 criterios de Barkhof. **1B:** Izquierda: presencia de al menos 2 lesiones. Derecha: ejemplo de bandas oligoclonales de IgG (isoelectroenfoque con inmunodetección con fosfatasa alcalina): presencia de bandas en el LCR y ausencia en el suero. BOC: bandas oligoclonales; Gd: gadolinio; LCR: líquido cefalorraquídeo; PV: policitemia vera.

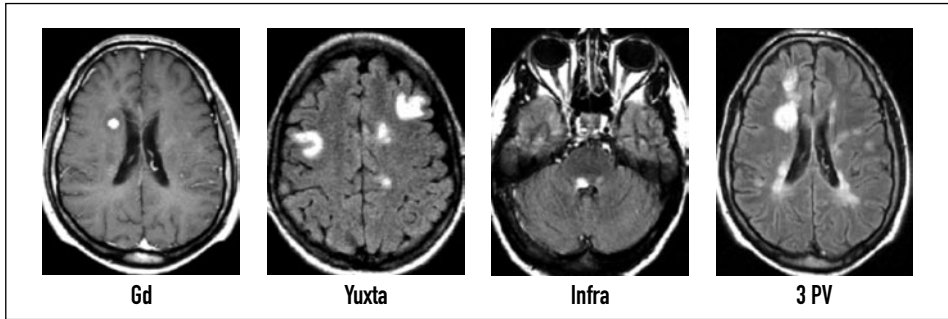


Figura 2. Ejemplos ilustrativos de los 4 criterios de Barkhof (1997). Gd: gadolinio; PV: policitemia vera.

sión cerebral para llegar a cumplir 9 lesiones. También se especifica que las lesiones medulares sugestivas de EM suelen tener más de 3 mm, pero menos de dos cuerpos vertebrales⁽³⁾.

Diseminación temporal

Los criterios de McDonald van a permitir utilizar la RM para llegar al diagnóstico de EM sin esperar a un segundo brote clínico^(2,3). Si realizamos una nueva RM 3 meses después del primer brote y en esa nueva RM vemos una lesión que se realza con el gadolinio en una zona diferente a la que ha motivado el brote, ya podremos considerar que existe diseminación temporal^(2,3). Si utilizamos las imágenes nuevas en T2 para considerar diseminación temporal, los criterios de McDonald consideraban que debíamos tener al menos una lesión nueva en T2 en dos RM separadas al menos por 3 meses y realizadas fuera de los 3 primeros meses que seguían al primer brote⁽²⁾. En la actualización de 2005 esta consideración se simplifica y puede cuantificarse cualquier lesión nueva en T2 siempre que la RM de referencia se realice después de los 30 primeros días tras el inicio de los síntomas⁽³⁾ (**Figura 3**).

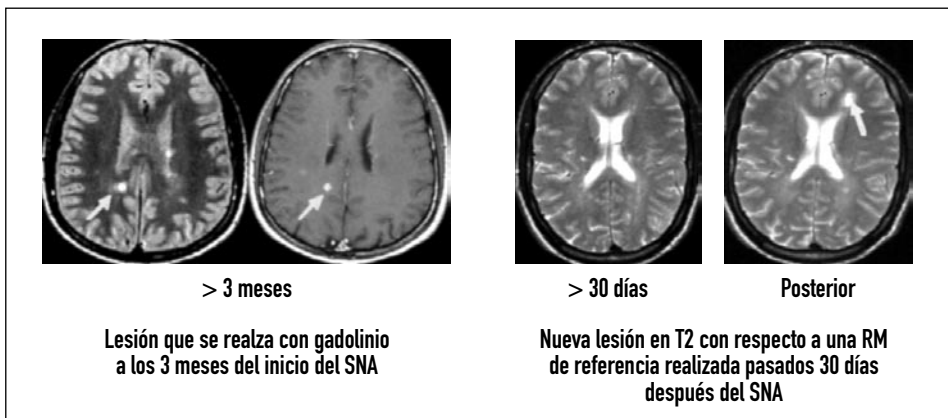


Figura 3. Diseminación temporal por resonancia de acuerdo con los criterios de McDonald (2001) y la modificación de Polman (2005). SNA: síndrome neurológico aislado.

Los criterios diagnósticos de diseminación espacial se han desarrollado para intentar mejorar la predicción de un segundo brote. Estos criterios, como hemos visto, se han centrado en valorar tanto el número como la actividad (presencia de realce con gadolinio) y la topografía de las lesiones. Existen unas determinadas topografías que se consideran características de enfermedad desmielinizante. Estas topografías son: región periventricular, yuxtacortical, infratentorial y medular.

Como hemos visto, los criterios diagnósticos de McDonald de 2001 incluyeron las características de la RM para demostrar la existencia de diseminación espacial y temporal. Estos criterios se aplicaron de manera retrospectiva a 2 cohortes de pacientes con un primer brote reclutados de forma prospectiva y a los que se había realizado estudios seriados de RM así como un seguimiento clínico estandarizado. Ambos estudios confirmaron que los criterios de 2001 son altamente específicos; sin embargo, su sensibilidad es menor^(6,7). Con la revisión de los criterios de McDonald realizada en 2005 y gracias a los cambios que esta modificación introduce:

- (i) mayor papel de la RM medular para llegar a demostrar diseminación espacial, aun conservando los 3 criterios de Barkhof como elemento fundamental, y
- (ii) se autoriza la presencia de una nueva lesión en T2 que ocurra en cualquier momento, con la única condición de que la RM de referencia esté realizada pasados los 30 primeros días del inicio de los síntomas,

probablemente se consigue mejorar la precisión global de los criterios. No existen, sin embargo, en la actualidad, estudios que hayan testado la sensibilidad y especificidad de estos nuevos criterios, pero se cree que las modificaciones de Polman pueden aumentar la sensibilidad sin comprometer la especificidad⁽⁸⁾. Existen, no obstante, ya nuevas propuestas para modificar los criterios radiológicos para indicar diseminación espacial y temporal.

El grupo del National Hospital of Queen Square en Londres liderado por el Prof. David Miller publicó recientemente una interesante propuesta para modificar los criterios radiológicos de diseminación espacial. Su propuesta contempla la siguiente modificación: debe existir al menos una lesión en al menos dos de las cuatro topografías características de enfermedad desmielinizante, a saber: región periventricular, yuxtacortical, infratentorial y medular⁽⁸⁾. Evidentemente, en el caso de un síndrome neurológico aislado (SNA) de tronco, la presencia de una lesión infratentorial no podría ser considerada, por ser la lesión sintomática, y en caso de un SNA medular no se consideraría la presencia de una lesión medular, ya que también podría corresponderse con la lesión sintomática. Esta propuesta de nuevos criterios para evaluar diseminación espacial ha sido evaluada en una amplia cohorte de pacientes europeos de Amsterdam, Barcelona, Copenhague y Londres, lo que confirma que estos nuevos criterios de diseminación espacial propuestos mantienen una alta especificidad y mejoran la sensibilidad⁽⁹⁾. También se ha presentado otra interesante propuesta para simplificar aún más la definición de diseminación temporal. Los criterios de McDonald revisados en 2005 condicionan la utilidad de una nueva lesión en T2 para indicar diseminación espacial al hecho de que la RM de referencia se haya realizado después de 30 días desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, dado que en muchas ocasiones las infraestructuras sanitarias han mejorado de manera muy notoria en los últimos años y dado que la angustia del paciente ante una sospecha clínica de neuritis óptica o mielitis es grande, nos encontramos con que de forma muy frecuente la

RM de referencia o diagnóstica se ha practicado a los pocos días después del inicio de los síntomas. Siguiendo las recomendaciones actuales, esta RM no sería útil para compararla con una posterior y demostrar o no la presencia de nuevas lesiones. Sin embargo, ya se han presentado trabajos que cuestionan ese punto de corte de los 30 días y que abogan por una simplificación que nos permitiría considerar cualquier lesión en T2 independientemente del momento en que se haya realizado la RM de referencia⁽¹⁰⁾.

En conclusión, los nuevos criterios diagnósticos revisados de McDonald mantienen el esquema diagnóstico de anteriores criterios y basan el diagnóstico de la enfermedad en la demostración de lesiones diseminadas en tiempo y espacio y, evidentemente, en la exclusión de otras patologías. La RM adquiere un papel principal y nos va a permitir, por tanto, anticipar el diagnóstico y realizarlo de forma más precoz.

2 / Valor pronóstico de la resonancia magnética

La presencia de lesiones silentes de características desmielinizantes se encuentra en aproximadamente un 50-70% de los pacientes que presentan un SNA. La mayoría de los pacientes con un primer brote y una RM anormal acabarán desarrollando una EM clínicamente definida (EMCD).

RM como herramienta para predecir conversión a EM clínicamente definida

Los estudios de cohorte en pacientes con primeros brotes han permitido determinar la utilidad de la RM como herramienta para predecir la conversión a EMCD. El estudio de cohorte de pacientes con SNA y seguidos de forma longitudinal durante 5, 10, 15 y 20 años ha permitido comprobar que los pacientes con un SNA y una RM basal normal presentan un bajo riesgo (20%) de llegar a presentar una EMCD⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Sin embargo, en aquellos pacientes con una RM basal con 3 o más lesiones, el riesgo de conversión asciende hasta prácticamente el 90%. Es importante reseñar, por otro lado, que, en aquellos pacientes con una RM basal que mostraba únicamente entre 1 y 3 lesiones, el riesgo es igualmente alto y cercano al 90%. Por lo tanto, la presencia de al menos una lesión asintomática en pacientes con un SNA parece ser significativa a la hora de determinar el riesgo de desarrollar la enfermedad⁽¹¹⁻¹⁴⁾. En un estudio de cohorte similar realizado en Barcelona con un seguimiento medio de 7 años, se pudo confirmar que la RM basal es una herramienta muy útil no sólo para predecir la proporción de pacientes que va a convertir a EMCD, sino también para predecir el tiempo hasta la conversión. En una cohorte de 157 pacientes y utilizando el número de criterios de Barkhof en la RM basal, pudimos comprobar que los pacientes con una RM basal con 3 o 4 criterios de Barkhof tienen un alto riesgo de conversión a EMCD y que lo harán además muy rápidamente en los primeros meses. Por el contrario, los pacientes con 0 criterios de Barkhof en la RM basal tienen un riesgo de conversión bajo y si convierten lo harán al cabo de años de seguimiento. En el

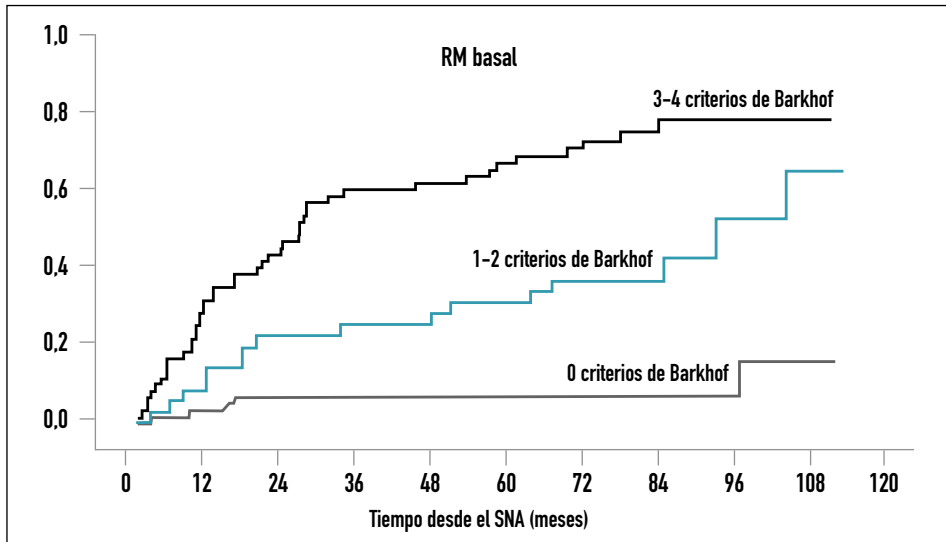


Figura 4. Conversión a EMCD en pacientes con SNA en función del número de criterios de Barkhof en la RM basal. EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; SNA: síndrome neurológico aislado.

medio tenemos un grupo con una RM basal con 1 o 2 criterios de Barkhof, que también acabarán convirtiéndose en un porcentaje muy alto cercano al 80%, pero más lentamente⁽¹³⁾ (Figura 4). Otros estudios han demostrado la utilidad de otros parámetros radiológicos para predecir la aparición de un segundo brote, como son el volumen de lesiones en T2 y la presencia de lesiones que se realzan con el gadolinio en la RM basal.

Si bien clásicamente los estudios de historia natural han reportado que los pacientes que inician su enfermedad con una neuritis óptica tienen un mejor pronóstico a largo plazo, la mayoría de los estudios de cohortes y los ensayos clínicos realizados en pacientes con un primer brote han mostrado que la ratio de conversión a EMCD es similar en los pacientes con una neuritis óptica en comparación con los pacientes que inician su enfermedad con un síndrome de tronco o una mielitis⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Nuestro grupo estudió una amplia cohorte de pacientes con SNA y observamos que, si bien como grupo, los pacientes con una neuritis óptica tenían una menor conversión a EMCD en comparación con los síndromes de tronco o las mielitis, estas diferencias desaparecían si considerábamos únicamente los SNA con una RM inicial patológica. Por lo tanto, parece que, una vez más, la RM inicial, y no tanto la topografía del SNA, va a marcar la diferencia en el pronóstico⁽¹⁷⁾.

Se han intentado aplicar técnicas más avanzadas de RM que permiten verificar el grado de daño tisular que presenta el paciente en el momento de un primer brote. Estas técnicas pueden demostrar la presencia de alteraciones sutiles no visibles en la RM convencional en lo que se ha llamado la sustancia blanca de aspecto normal y la sustancia gris de aspecto normal. Utilizando técnicas de transferencia de magnetización, Iannuci *et al.* encontraron que el grado de daño de la sustancia blanca de apariencia normal medido mediante esta técnica era un predictor de la aparición de un segundo brote⁽¹⁸⁾. Sin embargo, estos resultados no han podido ser confirmados por otros autores⁽¹⁹⁾.

La existencia de lesión en la sustancia blanca y la sustancia gris de aspecto normal también se ha estudiado mediante técnicas de espectroscopia y se ha podido confirmar que ambas están ya afectadas en pacientes con SNA^(20,21). Un estudio reciente confirmó la existencia de una afectación temprana de la sustancia gris en pacientes con SNA y, curiosamente, halló que la afección de la sustancia gris era independiente de la afección de sustancia blanca, lo cual indica quizás que el daño axonal no es simplemente un proceso retrógrado por afectación de la sustancia blanca sino que puede existir un proceso primario de daño axonal⁽²²⁾. Existe, no obstante, gran dificultad para utilizar todas estas técnicas en la práctica clínica diaria y por tanto su uso hoy en día debería probablemente reservarse a los trabajos de investigación.

RM como herramienta para predecir brotes en formas de EM recurrentes-remitentes

Gracias al esfuerzo del Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis Research (Munich, Alemania), el estudio de los grupos placebo de los principales ensayos clínicos realizados en EM ha podido ser realizado. En una reciente publicación, se analizaron 821 pacientes pertenecientes al grupo placebo de varios ensayos clínicos con el objetivo de hallar factores clínicos, demográficos y radiológicos asociados a la tasa de brotes. Se estudiaron los siguientes factores: edad al inicio de la enfermedad, duración de la enfermedad, sexo, EDSS (*expanded disability status scale*) basal, número de brotes en los 2 años previos y el curso de la enfermedad (recurrente-remitente [RR] o secundaria progresiva [SP]). En un segundo paso, a estos factores se añadió la presencia de lesiones que se realzan con gadolinio. El análisis univariado mostró que la razón de brotes era mayor para los pacientes más jóvenes, de sexo femenino, de curso RR y con lesiones que se realzan con el gadolinio. Una mayor tasa de brotes durante los 24 meses de duración de los ensayos clínicos también se asoció a una menor duración de la enfermedad, un menor EDSS al inicio del ensayo, una tasa de brotes mayor en los 2 años previos y mayor número de lesiones que se realzan con el gadolinio. Al realizar un modelo de predicción múltiple se utilizó un modelo de regresión de Poisson, y se constató que la duración de la enfermedad y la tasa de brotes previa eran los verdaderos factores predictores. El número de lesiones que se realzan con el gadolinio perdía significancia al considerar las otras covariables⁽²³⁾. El papel de las lesiones que se realzan con gadolinio como factor predictor del curso clínico es controvertido. Un metaanálisis que analiza 5 estudios de historia natural y 4 grupos placebo de ensayos clínicos mostró que la relación entre la presencia de lesiones activas en el estudio de RM basal y la tasa de brotes posterior era sólo marginal⁽²⁴⁾.

RM como herramienta para predecir discapacidad en el SNA

El estudio de la cohorte inglesa halló una relación entre el número de lesiones en la RM inicial y la discapacidad a los 5, 10 y 15 años⁽¹¹⁻¹³⁾. Los pacientes con RM basal normal, si llegaban a presentar la enfermedad, no desarrollaban discapacidad (EDSS $\geq 3,0$); por el contrario, eran aquellos pacientes con mayor número de lesiones en la

RM basal los que tenían un mayor riesgo de desarrollar un EDSS $\geq 3,0$ o un EDSS $\geq 6,0$ ⁽¹¹⁻¹³⁾. En la cohorte de Barcelona también pudimos comprobar que los pacientes con 3 o 4 criterios de Barkhof eran los que tenían mayor riesgo de desarrollar un EDSS $\geq 3,0$. De forma característica, los pacientes de la cohorte de Barcelona alcanzaban un menor grado de discapacidad en comparación con la cohorte inglesa y, además, la proporción de pacientes que alcanzaban un EDSS $\geq 3,0$ durante los 5 primeros años de seguimiento era mínima⁽¹⁵⁾.

Los coeficientes de correlación entre la RM basal y el EDSS a los 5 años fueron similares en la cohorte inglesa y en la cohorte de Barcelona ($r = 0,5$)^(11,15). Sin embargo, otros estudios, como el ensayo clínico *Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)*, no han hallado relación entre el número de lesiones basales y el EDSS a los 10 años⁽²⁵⁾.

RM como herramienta para predecir discapacidad en formas de EM recurrentes-remitentes

Los estudios transversales y longitudinales han mostrado siempre unas correlaciones clínico-radiológicas modestas entre el volumen lesional medido por RM y la discapacidad del paciente medida por el EDSS. La explicación probablemente e halle en la presencia de múltiples lesiones en regiones clínicamente silentes, en la no realización en muchas ocasiones de RM de la médula en muchos de estos estudios y en la dificultad de la RM convencional para identificar de forma selectiva las lesiones con daño tisular irreversible y para detectar el daño existente en la sustancia blanca y la sustancia gris de apariencia normal. Las dificultades también provienen de la propia escala que utilizamos para mediar la discapacidad clínica, como el EDSS. Recientemente, a través del Sylvania Lawry Centre, se pudo investigar la relación entre el volumen lesional medido en secuencias ponderadas en densidad protónica/T2 y factores clínicos que incluyen la discapacidad. Se pudieron analizar los datos radiológicos basales de 1.320 pacientes pertenecientes a los grupos placebo de 11 ensayos clínicos. Se hallaron relaciones significativas, aunque discretas o modestas, entre el volumen lesional en T2 y la edad al inicio de la enfermedad, la duración de la enfermedad, el curso de la enfermedad, la discapacidad medida mediante el EDSS, la tasa de brotes y el realce con gadolinio. Al realizar un análisis de regresión multivariado, este estudio mostró que la relación entre el volumen lesional en T2 y la discapacidad permanecía significativa siempre que los valores de EDSS fueran inferiores a 4,5⁽²⁶⁾. Los autores de este importante estudio concluyen que existe una relación con un importante efecto *plateau* entre el volumen lesional en T2 y la discapacidad. Esta observación puede explicar los resultados de estudios previos que mostraban una mejor correlación en las fases iniciales de la enfermedad entre el aumento en el número o volumen de lesiones en la RM y cambios en el EDSS. Biológicamente este efecto *plateau* puede reflejar un cierto límite superior en la medición de volúmenes lesionales por encima de un determinado techo. A partir de este límite, probablemente el incremento en el volumen lesional se ve contrarrestado por una importante pérdida de tejido cerebral y atrofia, lo que puede dificultar estas mediciones. Por lo tanto, las medidas del volumen lesional en T2 parecen poco sensibles cuando estudiamos poblaciones con una enfermedad más avanzada y más discapacitante⁽²⁶⁾.

3 / La resonancia magnética en ensayos clínicos de primeros brotes

Tres ensayos clínicos en fase III (*CHAMPS*, *ETOMS* y *BENEFIT*), realizados en pacientes con primeros brotes y RM patológica, han demostrado la utilidad del tratamiento temprano para retrasar la aparición de un segundo brote⁽²⁷⁻²⁹⁾. El estudio *CHAMPS* (interferón [IFN] β -1a IM semanal) en pacientes con SNA monofocal y RM patológica mostró la eficacia de este fármaco comparado con placebo⁽²⁷⁾. En un análisis por subgrupos *post hoc*, se comprobó que el efecto beneficioso del fármaco era mayor en aquellos pacientes con una enfermedad más activa definida como la presencia de una RM basal con, al menos, 9 lesiones en T2 y la presencia de una lesión que se realizaba con el gadolinio. El estudio *ETOMS* (IFN- β -1a sc semanal) en pacientes con SNA mono o multifocal y RM patológica apuntaba en la misma dirección y mostró que la eficacia del fármaco era mayor en aquellos pacientes con una RM con mayor volumen lesional inicial definida como la existencia de los 4 criterios de Barkhof⁽²⁸⁾. Sin embargo, el estudio *BENEFIT* (IFN- β -1b en pacientes con SNA mono o multifocal y RM patológica) ha mostrado que el efecto del fármaco es mayor en pacientes con una enfermedad menos avanzada, es decir, con una RM basal con menos de 9 lesiones⁽²⁹⁾. El análisis de subgrupos del estudio *BENEFIT* ha sido presentado en diversos foros internacionales. En el tiempo desde que se hizo el documento se ha publicado. Este subanálisis ha mostrado que el tratamiento es eficaz tanto en pacientes con neuritis óptica como en pacientes con síndromes de tronco, así como en mielitis y síndrome multifocales. En los síndromes multifocales en los que ya existe clínicamente diseminación espacial, parece que la RM no nos ayuda a seleccionar aquellos pacientes en los que el tratamiento va a aportar mayor beneficio; por el contrario, en los pacientes con una presentación monofocal y, por tanto, con una enfermedad menos avanzada, parece que la RM sí sería útil para seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento. En estos pacientes con un inicio monofocal, el efecto del tratamiento fue mayor cuando existían más de 9 lesiones y realce de gadolinio⁽³⁰⁾.

Estos tres ensayos clínicos van en la misma dirección, al indicar todos ellos que el tratamiento inmunomodulador es útil en pacientes con un SNA y una RM patológica. Cuando la RM basal tiene un volumen lesional importante y presenta, además, realce con el gadolinio, el consenso para realizar un tratamiento precoz es prácticamente unánime. Una presentación multifocal también puede considerarse un factor para considerar el tratamiento. El hecho de que el tratamiento también sea eficaz en aquellos pacientes con menos de 9 lesiones y sin realce de gadolinio hace también que muchos autores consideren que estos enfermos también sean candidatos a iniciar un tratamiento temprano. En cualquier caso, deben extremarse las precauciones y valorar un seguimiento clínico y radiológico^(31,32).

Debemos tener en cuenta que estos subanálisis realizados de forma *post hoc* tienen limitaciones y, por tanto, se deben considerar útiles para explorar únicamente tendencias. Por otra parte, el seguimiento en los ensayos clínicos es, en la mayoría de los casos, de 2 años y, por consiguiente, dichos ensayos no aportan datos a largo plazo. En este sentido, el estudio *CHAMPS* realizó un estudio de extensión a los 5 años

(*CHAMPIONS*), que permite confirmar que el efecto del fármaco se mantiene a los 5 años en cuanto a la disminución en el número de brotes, aunque no detecta diferencias en la discapacidad entre los pacientes que inician el tratamiento de forma inmediata y aquellos que lo empiezan después del segundo brote o al finalizar la fase doble ciego⁽³³⁾. El estudio *CHAMPIONS* tiene algunas limitaciones, puesto que únicamente un 50% de los pacientes fueron seguidos en este estudio. Para evitar este sesgo de selección, el estudio *BENEFIT* tiene diseñado desde su inicio un estudio de extensión que podrá aportar información de utilidad sobre el efecto del fármaco a largo plazo, así como sobre los datos de RM.

4 / La resonancia magnética en la selección de pacientes candidatos a tratamiento, en pacientes con síndrome neurológico aislado y como predictor de la respuesta al tratamiento

La mayoría de los expertos inician el tratamiento de forma inmediata si la RM basal tiene un importante volumen lesional (al menos 3 de los 4 criterios de Barkhof o más de 9 lesiones) y efectúan un seguimiento por RM en aquellos pacientes con un volumen lesional menor^(31,32). Si una RM de control practicada entre 3 y 6 meses después muestra la aparición de nuevas lesiones, la mayoría de los expertos inician entonces el tratamiento^(31,32). La utilización de la RM en el seguimiento de estos pacientes que han iniciado tratamiento no está en estos momentos establecida.

Se han producido en los últimos años incontables debates sobre si se debe o no utilizar la RM para seleccionar los candidatos a recibir tratamiento y sobre si se debe utilizar el seguimiento radiológico para monitorizar la eficacia de una terapia.

En las formas establecidas de la enfermedad en forma RR o SP, la utilización de la RM en la selección o monitorización de los tratamientos está más cuestionada, dada la escasa correlación que encontramos entre los datos de RM, la aparición de nuevos brotes y el EDSS. Otro dato controvertido es lo que consideramos para seleccionar a los pacientes que responden de forma parcial o no responden a un tratamiento. Son los llamados “malos respondedores”.

En la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Vall d’Hebron, se ha elaborado un estudio para evaluar si una RM realizada antes de iniciar el tratamiento con IFN- β y repetida a los 12 meses es útil para identificar a aquellos pacientes que presentan un incremento de su discapacidad durante los 2 primeros años de tratamiento. Se ha estudiado una cohorte de 178 pacientes con EMRR tratados con IFN- β . Después de 2 años de tratamiento, el 16% de los pacientes presentaba un incremento de su discapacidad de, al menos, 1 punto en la escala de EDSS confirmada a los 6 meses. Realizando un modelo de regresión logística, se comprobó que la presencia de, al menos, 3 lesiones nuevas en T2 o el incremento del volumen lesional en T1 superior a 1,2 cm³ a los 12 meses de tratamiento era el mejor factor predictor del aumento de discapacidad después de 2 años de tratamiento (OR: 8,3, IC 3,1-21,9; $p > 0,0001$, y OR: 3,8, IC: 1,2-12,6; $p < 0,027$, respectivamente)⁽³⁴⁾. En esta cohorte, la mediana de lesiones nuevas al año de tratamiento era de 1 en el grupo con un EDSS estable durante los 2 años de tratamiento, en comparación con una mediana de 4 lesiones nuevas en el grupo con un

incremento confirmado del EDSS. Todas estas observaciones parecen indicar que, dado que el proceso inflamatorio responsable de la enfermedad es en gran parte clínicamente silente, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, la RM puede ofrecernos una ventana hacia procesos patogénicos que no son evidentes desde el punto de vista clínico. Otro estudio realizado en una población de 172 pacientes con EMRR que participaba en un ensayo clínico con IFN- β frente a placebo mostró resultados similares. Este grupo utilizó tres definiciones distintas para diferenciar a los respondedores de los no respondedores: **a)** el número de brotes en los 2 años posteriores al inicio del ensayo clínico; **b)** el número de lesiones activas con gadolinio en el primer y segundo año del estudio, y **c)** la presencia de lesiones nuevas en T2 al segundo año comparado con la RM basal. Utilizando estas tres definiciones, se compararon los cambios en diversas escalas de evaluación, entre ellas el EDSS. La presencia de actividad de la enfermedad medida por RM, ya sea en términos de lesiones que se realzan con gadolinio o de lesiones nuevas en T2, ayudó a identificar a aquellos pacientes con una respuesta subóptima al tratamiento con IFN- β ⁽³⁵⁾. Datos de otro ensayo clínico muestran que los pacientes tratados con IFN- β pueden acumular 1 o 2 lesiones nuevas al año, mientras que con 4 o 5 lesiones nuevas en el grupo tratado con placebo⁽³⁶⁾. Estos datos parecen apoyar que aquellos pacientes que desarrollan muchas lesiones nuevas durante el tratamiento con IFN- β son probablemente no respondedores.

5 / Conclusiones

Si bien el papel de la RM en el diagnóstico de la enfermedad ha sido bien establecido, los criterios radiológicos que utilizamos para definir una RM como sugestiva de EM se han ido modificando a lo largo del tiempo y es probable que en un futuro lo sigan haciendo. La RM también parece de clara utilidad como herramienta pronóstica para establecer conversión y desarrollo de discapacidad en pacientes con un primer brote de la enfermedad. La importancia de la RM en la selección individual de los pacientes candidatos a recibir tratamiento, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento en la práctica clínica diaria, no ha sido bien establecida. Empiezan, sin embargo, a aparecer datos que nos destacan la utilidad de la RM en el seguimiento de pacientes tratados.

B | BIBLIOGRAFÍA

- 1 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research proposals. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
- 2 McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.

- 3 Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2005; 58 (6): 840-6.
- 4 Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-69.
- 5 Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-6.
- 6 Dalton CM, Brex PA, Miszkiet KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, et al. Application of the New McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002 ; 52 : 47-53.
- 7 Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003 ; 60 : 27-30.
- 8 Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiet KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (7): 830-3.
- 9 Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6 (8): 677-86.
- 10 Tur C, Tintoré M, Rovira Á, Nos C, Río J, Téllez N, et al. Very early scans for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14 (5): 631-5.
- 11 Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993; 116: 135-46.
- 12 O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: a 10 year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
- 13 Brex PA, Ciccarelli O, Jonathon I, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158-64.
- 14 Fisniku LK, Brex P, Dan AR, Miszkiet KA, Thompson A, Miller D. 20 year MRI and clinical follow-up of patients with clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 1): A331.
- 15 Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, J et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-72.
- 16 Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study (I): clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46.
- 17 Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005; 57 (2): 210-5.
- 18 Iannucci G, Tortorella C, Rovaris M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1034-8.
- 19 Traboulsee A, Dehmeshki J, Brex PA, Dalton CM, Chard D, Barker GJ, et al. Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology* 2002; 59: 126-8.
- 20 Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical satge of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433-7.

- 21 Fernando KT, Tozer DJ, Miszkiel KA, Gordon RM, Swanton JK, Dalton CM, et al. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2911-25.
- 22 Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miszkiel KA, Altmann DR, Fernando K, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004; 127: 1101-7.
- 23 Held U, Heigenhauser L, Shang C, Kappos L, Polman C; Sylvania Lawry Centre for MS Research. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology* 2005; 65 (11): 1769-75.
- 24 Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999; 353: 964-9.
- 25 Beck RW, Smith CH, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, Brodsky MC, et al.; Optic Neuritis Study Group. Neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1386-9.
- 26 Li DK, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, et al.; Sylvania Lawry Centre for MS Research. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 2006; 66 (9): 1384-9.
- 27 Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon-beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
- 28 Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al.; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.
- 29 Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-9.
- 30 Polman CH, Kappos L, Freedman MS, et al.; for the BENEFIT Study Group. Betaseron in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment (BENEFIT): Subgroup Analyses. *Neurology* 2006; 66: S02.002.
- 31 Frohman EM, Havrdova E, Lublin F, et al. Most patients with multiple sclerosis or clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch Neurol* 2007; 63: 614-9.
- 32 Pittock SJ, Weinshenker BG, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Keegan M, Wingerchuk DM, et al. Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 611-4.
- 33 Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, et al.; CHAMPIONS Study Group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66 (5): 678-84.
- 34 Rio J, Rovira A, Tintoré M. MRI changes predict response to interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: S170.
- 35 Rudick RA, Lee JC, Simon J, Ransohoff MR, Fisher E. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2004; 56: 548-55.
- 36 Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of relapses and disability by interferon-beta1a subcutaneously in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 197-206.