

ORIGINAL

Diferencias en la tasa de atrofia global y regional y del volumen lesional entre género en esclerosis múltiple

J.I. Rojas*, L. Patrucco, C. Besada, J. Funes y E. Cristiano

Sección de Neuroinmunología y Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 3 de mayo de 2012; aceptado el 4 de octubre de 2012

Accesible en línea el 14 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Atrofia cerebral;
Structural image
evaluation using
normalisation
of atrophy;
Structural Image
Evaluation
Normalization
Atrophy regional;
Esclerosis múltiple

Resumen

Introducción: Algunos estudios demostraron una evolución clínica diferente de la esclerosis múltiple (EM) entre los varones y las mujeres. Son escasos los trabajos que muestran esta diferencia con técnicas no convencionales de resonancia magnética (RM). El objetivo es investigar las diferencias estructurales cerebrales en RM entre los varones y las mujeres con EM durante el curso de la enfermedad.

Métodos: Se incluyeron pacientes con EM forma recaída-remisión (EMRR), con al menos 6 años de seguimiento desde el inicio, que tuviesen una RM basal y al sexto año del primer evento desmielinizante. Se midió: volumen cerebral total (VCT), volumen de sustancia gris neocortical (VSG), volumen de sustancia blanca (VSB), volumen lesional (VL) y tasa de atrofia cerebral global (TAG) y regional (TAR). Se analizaron las diferencias transversales (basal y al sexto año) y longitudinales entre sexos, utilizando SIENAXr®, SIENA®, SIENAr® y SepInria.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes, 25 mujeres. El seguimiento fue de $7,3 \pm 0,2$ años. No hubo diferencias entre edad ni EDSS de inicio, tiempo de seguimiento o tratamiento, VCT, VSG, VSB ni de VL en la RM basal. A los 6 años no se observaron diferencias en EDSS ni en VSB; sin embargo los varones tuvieron una reducción del VCT ($p=0,002$) y VSG ($p \leq 0,001$) y un incremento del VL ($p=0,02$) y de TAG ($p < 0,001$) respecto de las mujeres. Regionalmente, las mujeres presentaron mayor atrofia frontal subcortical que los varones.

Discusión: Este es el primer estudio que muestra diferencias regionales de atrofia y de volumen lesional entre género en una población latinoamericana con EM.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Brain atrophy;

Sex-related differences in atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients

Abstract

Introduction: Previous studies showed gender-associated clinical and MRI differences in multiple sclerosis (MS) evolution. However, only few studies were done with non conventional MRI techniques and no one was done in a South American MS population. The aim of this study was to

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.rojas@hospitalitaliano.org.ar (J.I. Rojas).

Structural image evaluation using normalisation of atrophy; Structural Image Evaluation Normalization Atrophy regional; Multiple sclerosis

investigate gender differences according to nonconventional MRI measures in patients with MS from Buenos Aires, Argentina.

Methods: Relapsing-remitting MS patients (RRMS) with at least 6 years of follow up and an MRI at onset and at 6 years were included. Patients were assessed using nonconventional MRI measures: total brain volume (TBV), neocortical grey brain volume (GBV), white brain volume (WBV), lesion load (LL), % of brain volume change between onset and year 6 (% BVC) and regional brain volume change. Gender-related MRI differences were investigated using general linear model analysis.

Results: The 45 patients were included (25 female). Mean follow up time was 7.3 ± 0.2 years. No differences in age, EDSS at onset, DMD treatment, TBV, GBV, WBV neither LL were found between gender at baseline. Six years later, males showed a decrease in TBV ($P=.002$) and GBV ($P \leq 0.001$) and an increase in LL ($P=.02$) and % BVC ($P < .001$) vs. females. Female patients showed a decrease in the volume of frontal subcortical region.

Discussion: This is the first study showing differences in brain volume changes between gender in MS patients from South America. Future studies will confirm our initial findings.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central (SNC), caracterizada patológicamente por la presencia de múltiples lesiones que progresan en el tiempo, generando en la mayoría de los pacientes afectados una discapacidad significativa a los 20-30 años después del inicio de la misma¹⁻³.

Estudios previos han demostrado una evolución diferente de la EM entre los varones y las mujeres. Algunos de ellos encontraron una mayor progresión de la discapacidad física entre los varones respecto de las mujeres⁴⁻⁶, así como la presencia de un mayor número de lesiones inflamatorias en las secuencias convencionales T1 y T2 de la RM también en los varones respecto de las mujeres^{5,7}.

La aparición de nuevas técnicas de RM ha permitido medir la atrofia de distintas regiones del SNC⁸. Estas técnicas incluyen la medición longitudinal de la atrofia cerebral mediante el uso del *software Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy* (SIENA[®]), la evaluación del daño de la sustancia blanca con el *software Tracted Based Spatial Statistics* (TBSS[®]), la medición de la atrofia cortical y subcortical localizada con técnicas de *Voxel Based Morphometry*, y otras más recientemente incorporadas⁸. Si bien su uso ha sido diseminado en el campo de la investigación en EM, ha sido escasa su aplicación con el fin de investigar diferencias estructurales cerebrales de género en pacientes con EM durante la evolución de la enfermedad.

Diseñamos un estudio longitudinal con el objetivo de investigar las diferencias estructurales cerebrales en RM entre los varones y las mujeres con EM.

Métodos

Pacientes

Se incluyeron pacientes con EM forma recaída-remisión (EMRR)⁹⁻¹¹, con al menos 6 años de seguimiento desde el inicio de la enfermedad, asistidos en la Sección de Neuroinmunología y Enfermedades Desmielinizantes del Servicio

de Neurología del Hospital Italiano de Buenos Aires. El comienzo de la enfermedad fue definido como la aparición del primer signo/síntoma sugestivo de desmielinización del SNC comprometiendo los nervios ópticos, tronco cerebral, médula espinal u otras regiones, y no atribuible a otras enfermedades¹². La evaluación clínica inicial fue realizada en todos los casos por un neurólogo con experiencia en el manejo de las enfermedades desmielinizantes, considerando aspectos demográficos, clínicos y estudios complementarios. A los pacientes se les efectuó una RM de cerebro dentro de los primeros 60 días del primer evento desmielinizante y al sexto año de seguimiento. La misma se efectuó con resonador Siemens de 1.5 Teslas con técnicas de adquisición estandarizadas de imágenes para pacientes con enfermedades desmielinizantes (densidad protónica, T2 convencional, FLAIR, T1 sin y con contraste endovenoso). Se analizó en cada paciente la RM realizada en cada tiempo de captura para medir el volumen cerebral total (VCT), el volumen de sustancia gris neocortical (VSG) y el volumen de sustancia blanca (VSB), así como el volumen lesional (VL) y la tasa de atrofia cerebral global (TA_g) y regional (TA_r). Se analizaron las diferencias transversales y longitudinales entre los varones y las mujeres. Se utilizaron los *software* SIENAX[®], SIENA[®], SIENAr y SepInria[®] para llevar a cabo las mediciones.

Técnicas de análisis

Medición del volumen cerebral total

Utilizando las secuencias T1 de la RM, se realizaron las mediciones de los volúmenes cerebrales VCT, VSG y VSB aplicando el método y el *software* automatizado de medición de atrofia cerebral SIENAX[®]¹³. Para realizar la medición, SIENAX[®] utiliza la herramienta *brain extraction tool* (BET), parte de los *software* de la librería FSL-FMRIB'S para extraer el cerebro y el cráneo de las imágenes de RM. Una vez extraído, un programa de segmentación tisular (FAST[®], otro *software* parte de la librería FSL)¹⁴ posteriormente segmenta la imagen obtenida en sustancia gris neocortical, sustancia blanca y LCR, estimado así una vez segmentado el VCT, VSG y el VSB¹⁵. Mediante ese proceso, SIENAX[®] es capaz de obtener

Tabla 1 Características de la población

Variable	Varones	Mujeres	Valor de p
N	20	25	
Edad al inicio, <i>media</i> ± <i>DS</i>	34,2 ± 1,1	33,5 ± 1,6	0,76
EDSS al inicio	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,37
INM, <i>n</i> (%)	20 (100)	24 (96)	0,61
Tiempo medio de seguimiento, (<i>media</i> ± <i>DS</i>)	7,1 ± 0,3 años	7,5 ± 0,6	0,26

EDSS: expanded disability status scale; INM: inmunomodulador.

Tabla 2 Comparación basal de los volúmenes cerebrales entre género

	Varones (n = 20)	Mujeres (n = 25)	Valor de p
VCT ($\times 10^6$ mm ³)	1,65	1,66	0,45
VSG ($\times 10^6$ mm ³)	0,58	0,61	0,95
VSb ($\times 10^6$ mm ³)	1,1	1	0,13
VL (mm ³)	1.370	1.237	0,60

VCT: volumen cerebral total; VL: volumen lesional; VSb: volumen de sustancia blanca; VSG: volumen de sustancia gris.

Tabla 3 Comparación al sexto año de seguimiento de los volúmenes cerebrales entre varones y mujeres

	Varones(n = 20)	Mujeres(n = 25)	Valor de p
EDSS final	3,5 ± 1,0	3,0 ± 0,5	0,06
MSSS	6,1 ± 0,8	5,6 ± 0,6	0,08
VCT ($\times 10^6$ mm ³)	1,34	1,45	0,002
VSG ($\times 10^6$ mm ³)	0,45	0,56	< 0,001
VSb ($\times 10^6$ mm ³)	0,96	0,94	0,22
%TA _g	-1,9	-3,2	< 0,001
VL (mm ³)	3.427	2.321	0,01

%TA_g: porcentaje de atrofia cerebral global; EDSS: *expanded disability status scale*; MSSS: *multiple sclerosis severity score*; VCT: volumen cerebral total; VL: volumen lesional; VSb: volumen de sustancia blanca; VSG: volumen de sustancia gris.

volúmenes cerebrales precisos y de manera automatizada. Ese volumen cerebral una vez obtenido es luego multiplicado por un factor de normalización preestablecido y ya incorporado al *software*, que determina los volúmenes cerebrales finales normalizados para el paciente.

Análisis de la atrofia cerebral global y regional

Se estimó mediante el porcentaje de cambio del volumen cerebral entre las RM con el *software* SIENA^{®13}, incorporado dentro de la biblioteca FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk>). El *software* realiza la extracción de las imágenes del cerebro y del cráneo de las secuencias axiales de T1 obtenidas en los 2 puntos de tiempo separados. Esas 2 imágenes son luego alineadas una con la otra. Posteriormente, esas imágenes alineadas son segmentadas con el fin de diferenciar el tejido cerebral del tejido no cerebral y desplazamientos perpendiculares. Luego de la segmentación y alineación, el programa mide segmento por segmento para detectar el porcentaje de cambio del parénquima cerebral entre las RM1 y RM2. Esta técnica es utilizada actualmente para cuantificar el cambio del volumen cerebral y la atrofia en los pacientes con EM. Para la atrofia regional se utilizó el *software* SIENAr[®], variante de SIENA[®], para detectar regiones de atrofia entre grupos de pacientes.

Medición del volumen lesional

Para la medición del volumen lesional se utilizó el *software* SepInria[®], diseñado para medir volúmenes lesionales de manera semiautomática en las secuencias de imágenes de T2 y DP.

Análisis estadístico

Las características basales de la cohorte evaluada fueron reportadas en porcentajes para los datos categóricos y en media con su desvío estándar (DE) para los datos continuos. Los datos entre varones y mujeres fueron comparados mediante la prueba exacta de Fisher y la *U* de Mann-Whitney para datos categóricos y continuos respectivamente. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos. La recolección y el análisis de los datos se realizaron con el programa Stata[®] v. 9.1.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resultados

Se incluyeron 45 pacientes, 25 mujeres. El tiempo medio de seguimiento fue de $7,3 \pm 0,2$ años. No se observaron diferencias en la edad de inicio, EDSS, tiempo de seguimiento

ni tratamiento recibido entre los varones y las mujeres (tabla 1). Tampoco hubo diferencias entre género en el VCT, VSG, VSB ni el VL en la primera RM (tabla 2). Al sexto año no se observaron diferencias en el EDSS, en el *multiple sclerosis severity score* (MSSS) scale ni en el VSB; sin embargo, en los varones se observó una reducción significativamente mayor del VCT ($p=0,002$) y VSG ($p\leq 0,001$) y un incremento significativo del VL ($p=0,02$) y de la TAg ($p<0,001$) respecto al grupo de las mujeres (tabla 3). Regionalmente, las mujeres presentaron mayor atrofia frontal subcortical respecto al grupo de varones, mientras que en estos se observó significativamente mayor atrofia global (fig. 1).

Discusión

Son escasos los trabajos que muestran diferencias con técnicas no convencionales de RM entre género en pacientes con EMRR. En nuestro estudio se observó una mayor TAg en los varones respecto a las mujeres, mientras que estas presentaron una mayor atrofia frontal subcortical. Este hallazgo no se asoció con diferencias en la discapacidad física medida por EDSS ni en el MSSS de la muestra, probablemente por el corto tiempo de observación y por la baja sensibilidad del instrumento (EDSS y MSSS) para detectar cambios sutiles que puedan presentarse. Probablemente, distintas funciones cognitivas tengan un mejor correlato que los aspectos físicos con los hallazgos de RM encontrados.

Los resultados de este estudio están en línea con los recientes hallazgos volumétricos en pacientes con EM¹⁶. Antulov et al., demostraron la presencia de diferencias entre los varones y las mujeres con EM respecto a la atrofia regional, siendo en los primeros más marcado el compromiso del VCT y del VSG total. Si bien este estudio incluyó una gran cantidad de pacientes, no se cuenta con el seguimiento longitudinal de los mismos para detectar los cambios estructurales cerebrales a lo largo de la evolución de la enfermedad¹⁶.

Una posible explicación a las diferencias encontradas entre género estaría en el posible rol que tendrían las hormonas sexuales sobre la respuesta inmune. Se ha reportado que la testosterona tendría un efecto inhibitorio sobre la respuesta autoinmune mediando a los linfocitos B y la producción de autoanticuerpos^{17,18}. El descenso entonces de la biodisponibilidad de testosterona en los varones durante el envejecimiento, alteraría el control regulatorio de los linfocitos B llevando a una respuesta inmune más agresiva en estos respecto de las mujeres¹⁹. Esta teoría está apoyada por recientes hallazgos, donde varones con EM bajo tratamiento con testosterona experimentaron una reducción en la tasa de atrofia cerebral al incorporárseles un tratamiento sustitutivo con testosterona¹⁹. Así mismo, otros estudios han demostrado una preservación del volumen de sustancia gris asociado con el reemplazo hormonal de testosterona en pacientes con síndrome de Klinefelter y cromosoma x supernumerario apoyando esta teoría hormonal²⁰. Más allá de estas observaciones, la posible relación entre la influencia de testosterona y los cambios estructurales cerebrales requiere de mayores investigaciones para establecer una asociación causal determinada.

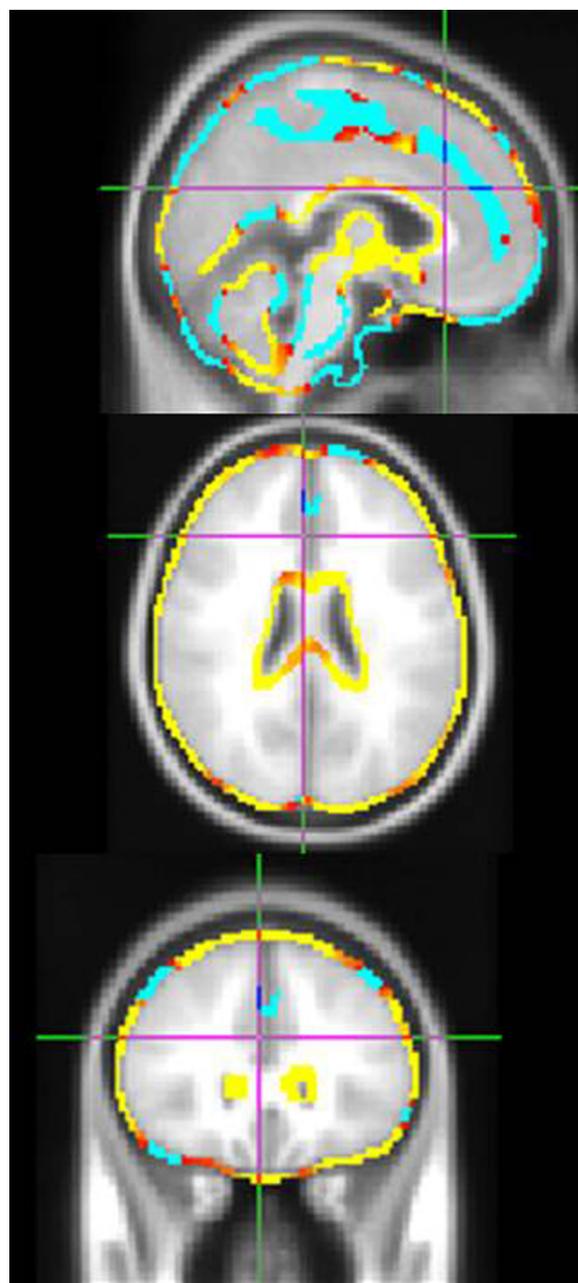


Figura 1 Atrofia cerebral comparativa entre los varones y las mujeres. En color azul se muestran las zonas de atrofia en el seguimiento longitudinal, en las mujeres comparativamente con los varones, mientras que en color amarillo/rojo se observan las zonas de atrofia cerebral en los varones comparativamente con las mujeres. Los colores presentes en esta figura únicamente pueden apreciarse en la versión electrónica del artículo.

Es importante destacar como limitación al presente estudio la característica observacional del mismo, sin embargo, el balanceo y lo estricto de los criterios de inclusión, reducen la posibilidad de sesgos y confundidores en la observación establecida.

En conclusión, nuestro estudio demuestra que los cambios estructurales entre varones y mujeres difieren durante el curso de la EM, siendo mayor la atrofia global a expensas de la sustancia gris cortical en los varones mientras que un

mayor compromiso subcortical frontal fue observado en las mujeres.

Este es el primer estudio longitudinal que emplea mediciones no convencionales de RM (volúmenes estructurales, volúmenes lesionales y tasa de atrofia global y regional) en Latinoamérica, y que muestra diferencias regionales entre género en una población con EM. Futuros estudios ayudarán a confirmar nuestras observaciones iniciales, así como a establecer el posible rol que las hormonas sexuales tendrían en esta observación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, Swanton JK, Plant GT, Thompson AJ, et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:204–8.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221–31.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.
4. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*. 1998;339:285–91.
5. Horakova D, Cox JL, Havrdova E, Hussein S, Dolezal O, Cookfair D, et al. Evolution of different MRI measures in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 and 5 years: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:407–14.
6. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:269–74.
7. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S. "Gender gap" in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol*. 2003;10:95–7.
8. Filippi M, Rocca MA. Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:212–7.
9. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227–31.
10. 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.
11. 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;58:840–6.
12. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4:281–8.
13. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*. 2002;17:479–89.
14. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20:45–57.
15. Smith SM, de Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25:466–75.
16. Antulov R, Weinstock-Guttman B, Cox JL, Hussein S, Durfee J, Caiola C, et al. Gender-related differences in MS: a study of conventional and nonconventional MRI measures. *Mult Scler*. 2009;15:345–54.
17. Peeva E, Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. *Immunol Lett*. 2005;101:123–43.
18. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Testosterone suppresses anti-DNA antibody production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1703–11.
19. Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V, Klutch R, Steiner B, Drain AE, et al. Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Neurol*. 2007;64:683–8.
20. Patwardhan AJ, Eliez S, Bender B, Linden MG, Reiss AL. Brain morphology in Klinefelter syndrome: extra X chromosome and testosterone supplementation. *Neurology*. 2000;54:2218–23.