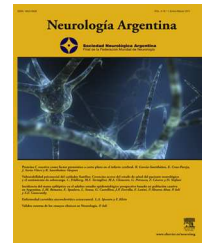




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Resonancia Magnética y esclerosis múltiple clínicamente definida: correlación con los síntomas iniciales. Análisis retrospectivo de 87 casos



Néstor David Genco*, Mercedes Caspi, Sebastián Ianardi, Juan Cruz y Pablo Ariza

Servicio de Neurología, Hospital Lagomaggiore, Grupo de Neurólogos en Formación-Sociedad Neurológica, Mendoza, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de junio de 2014

Aceptado el 28 de julio de 2014

Palabras clave:

Esclerosis múltiple
Resonancia magnética
Síntomas de inicio

R E S U M E N

Introducción: La esclerosis múltiple se caracteriza por la presencia de lesiones desmielinizantes primarias en el sistema nervioso central. La revisión de los criterios Mc Donald (MC) 2010 enfatiza la necesidad de simplificar el diagnóstico, anteriormente realizado bajo los criterios de Barkhof/Tintoré (BT).

Objetivos: El objetivo de este trabajo es analizar si en pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida de nuestra región existe correlación entre la clínica de inicio y los hallazgos de resonancia, aplicando criterios BT o MC.

Materiales y métodos: Se analizaron 385 RMI (0,5 T); 87 cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: estudio entre enero del 2002 y enero del 2012, lesión con patrón desmielinizante primario, mismo equipo de estudio y personal de análisis.

Edad inicio: 18-55 años, manifestaciones neurológicas al inicio de la enfermedad, potencial evocado visual con latencia de P100, presencia de bandas oligoclonales en el LCR. Diagnóstico confirmado por especialista. Se usaron criterios BT y MC 2010. El análisis se realizó con Epi Info7.

Resultados: La presencia de síntomas motores al inicio se correlaciona con la presencia de 9 o más lesiones en T2 (IC > 95%, $p = 0,02$), OR de 3,33 (1,11-9,94) y con una o más lesiones infratentoriales en t2 (IC > 95%, $p = 0,03$), OR de 2,66 (1,07-6,64).

Conclusiones: Nuestro trabajo es el primero realizado en nuestro medio y cuenta con un número de pacientes significativo. En nuestra población, la presencia de síntomas motores al inicio de la enfermedad parece predecir una alta carga lesional, ya sea por la presencia de más de 9 lesiones en T2, como también de un mayor compromiso infratentorial. No se observó relación estadísticamente significativa al aplicar criterios MC, ni con otros síntomas de inicio. Los hallazgos deberán valorarse en el contexto regional, así como por las limitaciones del bajo campo magnético y del análisis retrospectivo.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidgenco@hotmail.com (N.D. Genco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.07.002>

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Magnetic Resonance and Clinically Definite Multiple Sclerosis: Correlation with initial symptoms. Retrospective analysis of 87 cases

A B S T R A C T

Keywords:

Multiple sclerosis
Magnetic resonance
Initial symptoms

Introduction: Multiple sclerosis is characterized by the presence of primary demyelinating lesions in the central nervous system. The revised McDonald criteria (MC) 2010 emphasize the need to simplify the diagnosis, previously performed under the criteria of Barkhof/Tintoré (BT).

Objectives: The aim of this paper is to analyze whether patients with CDMS in our region correlation between clinical onset and MRI findings, applying criteria BT or MC.

Materials and methods: We analyzed 385 MRI (0.5 T). 87 met the following inclusion criteria: study between January 2002 - January 2012, primary demyelinating lesion pattern, same team of personal study and analysis, starting age: 18-55 years, neurological manifestations at onset of disease, visual evoked potential P100 latency, presence of CSF oligoclonal bands. Diagnosis confirmed by specialist. There were used BT and MC 2010 criteria. The analysis was realized by Epi Info7.

Results: The presence of the start motor symptoms correlates with the presence of 9 or more lesions in t2 (IC > 95%, $P=.02$), OR of 3.33 (1.11 to 9.94) and with one or more infratentorial lesions in t2 (CI > 95%, $P=.03$), OR 2.66 (1.07 to 6.64).

Conclusions: Our study is the first conducted in our environment, and has a significant number of patients. In our population, the presence of motor symptoms at onset of the disease seems to predict high lesion load, either by the presence of more than 9 T2 lesions, as well as a greater commitment infratentorial. No statistically significant relationship was observed when applying MC criteria or other symptoms start. The findings should be valued in the regional context, as well as by the limitations of low magnetic field and retrospective analysis.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por la presencia de lesiones desmielinizantes primarias en el sistema nervioso central. Su etiología se desconoce y su variabilidad epidemiológica regional permite presuponer mecanismos inmunomediados producidos por mimetismo molecular, dados por una base genética predisponente y un disparador o «trigger» ambiental¹. Los avances más recientes permiten inferir también un daño axonal y cortical, así como su naturaleza degenerativa asociada a los típicos cambios inflamatorios-desmielinizantes de la sustancia blanca^{2,3}.

La revisión de los criterios Mc Donald (MC) 2010 enfatiza la necesidad de simplificar el diagnóstico imagenológico, anteriormente realizado según los criterios Barkhof/Tintoré (BT), distribuyendo el antiguo «conteo» de lesiones en T2, en áreas de localización o afectación⁴⁻⁸. El criterio de nuevas lesiones en T2, o nuevas que realzan con gadolinio, o incluso la coexistencia de lesiones gadolinio positivas —Gd (+)— con otras que no realzan —gadolinio negativas o Gd (—)— apoya actualmente el criterio de diseminación temporal^{9,10}.

El patrón evolutivo es importante. La discapacidad en las formas primariamente progresivas parecen correlacionarse mejor con los hallazgos en resonancia, en lo que a localización lesional refiere¹¹.

Diversos reportes señalan que particularmente la población masculina y aquella que inicia con síntomas motores y

cerebelosos se correlacionan con un peor pronóstico, debido al mayor índice de discapacidad y a un aumento de frecuencia de brotes en etapas tempranas^{12,13}.

El correlato clínico-radiológico en esta enfermedad ha sido descrito clásicamente como «paradójico» o «disociado», debido a la presencia de numerosas lesiones en pacientes oligosintomáticos, si bien estudios de mayor complejidad recientes permiten mejorar la asociación entre área dañada y los síntomas referidos¹⁴.

Objetivos

En este contexto, el objetivo de este trabajo es analizar si en pacientes de nuestra región con diagnóstico de esclerosis múltiple clínicamente definida existe correlación entre la clínica de inicio y los hallazgos de resonancia, aplicando criterios imagenológicos tradicionales (BT) y MC 2010.

Materiales y métodos

Población

Esta investigación se realizó en el Servicio de Resonancia Magnética de la Fundación Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN), en la provincia de Mendoza, uno de los principales centros de neuroimágenes del interior del país. Se realizó

Tabla 1 – Selección de pacientes**Criterios de inclusión**

RMI cerebro con gadolinio con lesión con patrón desmielinizante primario
 Mismo equipo de estudio
 Mismo personal de análisis
 Edad inicio: 18-55 años
 Clínica inicio y actual
 PEV: con latencia de P100
 Bandas oligoclonales en el LCR
 Diagnóstico confirmado por especialista
 RMI de primer brote disponible para análisis

Criterios de exclusión

Síndrome radiológico aislado
 RMI no realizadas en FUESMEN y en el mismo equipo (p. ej., las hechas en 1,5 T o 0,2 T), o sin gadolinio
 RMI informadas por otro equipo profesional
 Pacientes con diagnósticos alternativos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, VIH, déficit de B12, sífilis, hipotiroidismo, enfermedades inmunológicas
 Pacientes con síntomas atípicos que agreguen diagnóstico alternativo; ejemplo: hipoacusia (síndrome de Susac)

un análisis retrospectivo utilizando los recursos de la base de datos de informes, imágenes, consentimientos informados y protocolos de enfermedad desmielinizante.

Selección de los pacientes

Entre enero del 2002 y enero del 2012, 385 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple se realizaron una resonancia magnética en este centro. Para la adquisición de imágenes se utilizó un resonador 0,5 tesla. De los 385 pacientes, solo 87 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión (tabla 1). El principal motivo de exclusión fue la ausencia de datos sobre la realización de bandas oligoclonales en el LCR (N=283) y, en segundo lugar, la falta de disponibilidad de una primera resonancia (N=15).

Se determinó el compromiso imagenológico siguiendo tanto los criterios BT como también MC 2010. Para su análisis se utilizó Epi Info7.

Definiciones

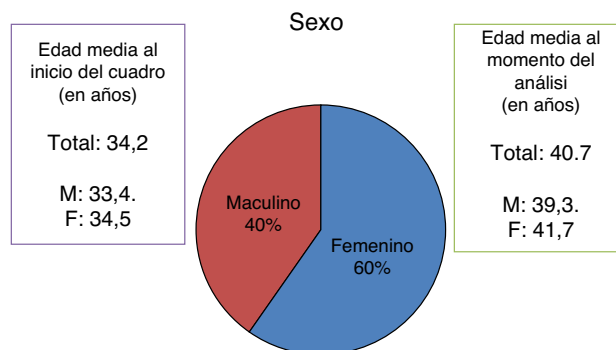
Esclerosis múltiple clínicamente definida: aquella que presenta 2 o más ataques clínicos y la evidencia objetiva de 2 o más lesiones. (Sustentado por resonancia magnética, potencial evocado visual alterado y bandas oligoclonales en el LCR)⁴⁻⁸.

Síntomas de inicio: aquellos síntomas referidos por el paciente como los primeros identificados en su consulta médica, relacionados con el diagnóstico de esclerosis múltiple.

Síntomas motores: se consideró como síntoma motor a toda aquella debilidad expresada en los miembros y/o referida a la bipedestación y marcha, que implique al paciente la necesidad o no de asistencia.

Resultados

El análisis demográfico de la población estudiada (fig. 1) demuestra predominio del sexo femenino y una edad media de presentación cercana a los 35 años.

**Figura 1 – Datos demográficos de la muestra que cumple con criterios de inclusión y exclusión (N = 87).**

El 100% de los pacientes se hallaba al momento del análisis bajo tratamiento de mantenimiento con interferones o acetato de glatiramer.

El análisis por frecuencia combinada arroja mayor presencia de hallazgos positivos bajo los criterios MC (tabla 2).

El 100% de los pacientes presenta una o más lesiones periventriculares y cerca del 94% presenta al menos una nueva lesión en T2 o gadolinio positiva en controles sucesivos, lo que resalta la alta sensibilidad de los criterios MC.

La presencia de síntomas motores al inicio fue lo más frecuente (tabla 3) y se correlaciona con la presencia de 9 o más lesiones en T2 (IC > 95%, p = 0,02), OR de 3,33 (1,11-9,94) y con una o más lesiones infratentoriales en T2 (IC > 95%, p = ,03), OR de 2,66 (1,07-6,64).

Tabla 2 – Análisis por frecuencia combinada de criterios imagenológicos positivos (N = 87. hallazgos positivos = 667)**Criterios de Barkhof/Tintoré (total: 305)**

3 o más lesiones periventriculares: (25,9%) (79)
 Una o más lesiones yuxtacorticales: (23,6%) (72)
 9 o más lesiones en T2: (22,9%) (70)
 Una o más lesiones infratentoriales: (17,3%) (53)
 Una o más lesiones que capten gadolinio: (10,1%) (31)

Criterios de McDonald 2010 (total: 362)

Una o más lesiones periventriculares: (24%) (87)
 Lesión nueva en T2 o gadolinio positiva: (22,6%) (82)
 Una o más lesiones yuxtacorticales en T2: (19,6%) (71)
 Una o más lesiones infratentoriales en T2: (13,8%) (50)
 Una o más lesiones en médula espinal en T2: (10,7%) (39)
 Lesiones gadolinio negativas, gadolinio positivas simultáneas: (9,1%) (33)

Tabla 3 – Principales síntomas al inicio de la enfermedad

	N = 87 (%)
Motores	64,3 (56)
Visuales	58,6 (51)
Sensitivos	57,4 (50)
Fatiga	41,3 (36)
Vértigo y ataxia	28,7 (25)
Trastorno del lenguaje	22,9 (20)

Discusión

Se dispone de múltiples reportes que comparan la sensibilidad y la especificidad de ambos criterios, y el advenimiento de los nuevos introdujo definitivamente la categoría de síndrome desmielinizante aislado como entidad definida y tratable, hecho que era estudiado por numerosos autores que apoyaban el tratamiento temprano de estos pacientes¹⁰. Sin embargo, el aumento de sensibilidad otorgado por estos criterios ha provocado cierto decremento en su especificidad y distintos autores señalan que si bien su valor pronóstico en relación con la discapacidad es alto, su rendimiento como método diagnóstico en etapas tempranas mejora aún más con el uso de metodologías complementarias^{10,12,15,16}.

En nuestro estudio, se destaca la sensibilidad de los nuevos criterios, donde el 100% de los pacientes presentar una o más lesiones periventriculares en T2, resaltando este criterio como elemento diagnóstico pivotal.

Sin embargo, mientras que el efecto clínico de una nueva lesión puede ser difícil de determinar, la ausencia de nuevas lesiones en la resonancia magnética conlleva un pronóstico favorable y se ha demostrado que las nuevas lesiones pueden evitarse en gran parte con el tratamiento¹⁶.

El hecho de que los pacientes con formas de inicio motoras tengan mayor probabilidad de discapacidad a largo plazo en series internacionales, al igual que altas cargas lesionales en T2, parece coincidir en nuestra población con los hallazgos en la resonancia y su correlación con los síntomas de inicio, los cuales, además, parecen ser independientes del tratamiento realizado. En este último apartado, deberá profundizarse con estudios prospectivos.

En cuanto a la validación de los criterios en nuestra región y la aplicación de los mismos en nuestro país, recientemente se han publicado trabajos realizados que valoran la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos al aplicar los criterios MC 2010 en pacientes autóctonos, ayudando a su validación nacional e internacional¹⁷.

Por otra parte, la correlación entre los síntomas de inicio y las imágenes en T2 está siendo analizada incluso en poblaciones con síndrome desmielinizante aislado. Kalron et al. analizaron una serie de pacientes con el fin de objetivar la frecuencia del compromiso motor en etapas recientes del diagnóstico, midiendo el volumen lesional de los sitios afectados con resonador de 3 tesla¹⁸. En este estudio en 42 pacientes, demostraron que aquellos con mayor cantidad de compromiso motor al inicio se correlacionaban directamente con un mayor volumen lesional. Esto destaca, a nuestro entender, la vital importancia de que en los distintos ensayos de investigación terapéutica se individualice y categorice en distintos subgrupos de pacientes por el tipo de manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad, y no solo por sus hallazgos en imagen.

Conclusiones

Nuestro trabajo es el primero realizado en nuestra provincia y cuenta con un número de pacientes significativo. En nuestra población, la presencia de síntomas motores al inicio de

la enfermedad parece predecir una alta carga lesional, ya sea por la presencia de más de 9 lesiones en T2, como también de un mayor compromiso infratentorial, independientemente del tratamiento realizado. Si bien el 100% de los pacientes presenta al menos una lesión periventricular y el 94% de una lesión nueva en T2 o una nueva prueba con gadolinio positiva, no se observó relación estadísticamente significativa, al aplicar criterios MC, con síntomas motores ni con otros síntomas de inicio. Los hallazgos deberán valorarse en el contexto regional, como también por las limitaciones del bajo campo magnético y del análisis retrospectivo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frohman E, Michael K, Racke M. Multiple sclerosis. The plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354:942-55.
2. Siffrin V, Vogt J, Radbruch H, Nitsch R, Zipp F. Multiple sclerosis —candidate mechanisms underlying CNS atrophy. *Trends Neurosci*. 2010;33:202-10.
3. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68 22 Suppl 3:S22-31.
4. Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;1:227-31.
5. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite MS. *Brain*. 1997;120:2059-69.
6. Tintore M, Rovira A, Martínez M, 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.
7. 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.
8. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;70:1079-83.
9. LeBrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlewski S, Brassat D, de Seze J, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and visual evoked potential. *Arch Neurol*. 2009;66:841-6.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
11. Bodini B, Battaglini M, de Stefano N. T2 lesion location really matters: A 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:72-80.
12. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: Clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:357-64.
13. Visscher BR, Liu KS, Clark VA, Detels R, Malmgren RM, Dudley JP, et al. Onset symptoms as predictors of mortality and

- disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1984;70:321–8.
14. Hackmack K, Weygandt M, Wuerfel J. Can we overcome the «clinico-radiological paradox» in multiple sclerosis? *J Neurol.* 2012;259:2151–60.
 15. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: Correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler.* 1999;5:283–6.
 16. Schäffler N, Köpke S, Winkler L, Schippling S, Inglese M, Fischer K, et al. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis —a systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2011;124:151–64.
 17. Patrucco L, Rojas J, Miguez JS, Cristiano E. Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2013;19:1297–301.
 18. Kalron A, Achiron A, Dvir Z. Motor impairments at presentation of clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: Characterization of different disease subtypes. *NeuroRehabilitation.* 2012;31:147–55.