



Vol. 73 • Núm. 1
Enero-Febrero • 2019
pp 5-10

Recibido: 19/04/2018
Aceptado: 20/11/2018

Artículo de investigación

Análisis volumétrico cerebral mediante imagen por resonancia magnética en el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple y su correlación con la discapacidad

Volumetric analysis of brain, by magnetic resonance imaging, in the monitoring of patients with multiple sclerosis and its correlation with disability

Nadia Organista-Mondragón,* Óscar Marrufo-Meléndez,† Verónica Rivas-Alonso,§ Camilo Ríos-Castañeda||

* Myr. MC. Médico adscrito de Resonancia Magnética, Hospital Central Militar.

† Doctor en Resonancia Magnética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

§ Especialista en Esclerosis Múltiple y Enfermedades Desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

|| Investigador Nacional nivel III, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la causa principal de discapacidad no traumática en jóvenes, es una enfermedad neurodegenerativa. En México la padecen entre 11-20 de cada 100,000 habitantes; 80-85% con el tipo remitente recurrente (EMRR); la pérdida de volumen cerebral aumenta en estos pacientes, al compararlos con la población general. **Objetivo:** Obtener volumetría cerebral por resonancia magnética (RM) de los pacientes con EMRR en el seguimiento a dos años y describir la pérdida de volumen cerebral y su correlación con la escala de discapacidad extendida (EDSS). **Material y métodos:** Se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico de EMRR, tomando un estudio de RM cerebral basal y otro a dos años, obteniendo volumetría cerebral de 29 estructuras con el *software* FreeSurfer. **Resultados:** Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos a lo largo del tiempo en la volumetría cerebral total ($p = 0.051$). Disminución de volumen del hipocampo izquierdo y el putamen derecho. Correlación moderada con la diferencia de las volumetrías del globo pálido izquierdo y las de la escala de discapacidad a dos años. **Conclusiones:** La disminución de la sustancia gris subcortical (globo pálido) en dos años de seguimiento podría ser un predictor de discapacidad. Las estructuras con mayor pérdida de volumen: volumen cerebral total, hipocampo izquierdo y putamen derecho, podrían considerarse marcadores de neurodegeneración en el proceso de EM.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, volumetría cerebral, escala de discapacidad extendida, resonancia magnética.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is the main cause of non-traumatic disability in young people, it is a neurodegenerative disease. In Mexico it affects 11-20 per 100,000 population; 80-85% presents with the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS); brain volume loss is increased in affected people compared with general population. **Objective:** Obtain brain volumetric magnetic resonance imaging (MRI) of the patients with RRMS in the two year follow-up, describe their brain volume loss and its correlation with the expanded disability status scale (EDSS). **Material and methods:** 15 patients with a diagnosis of RRMS were studied at baseline and two years later brain MRI, obtaining brain volumetry of 29 structures using FreeSurfer software. **Results:** There were statistically significant difference between the subjects over time in the total cerebral volumetry ($p = 0.051$). Decreased volume of the left hippocampus and right putamen. Moderate correlation between differences of the left globus pallidus volumetries and two-year disability scales. **Conclusions:** The decrease in subcortical gray matter (globus pallidus) in two-years follow-up could be a disability predictor. Structures with greatest volume loss: total brain volume, left hippocampus and right putamen, could be considered markers of neurodegeneration in the MS process.

Keywords: Multiple sclerosis, cerebral volumetry, expanded disability status scale, magnetic resonance imaging.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central.¹ El desarrollo de este padecimiento comienza entre los 20 y 40 años de edad. Las primeras descripciones fueron realizadas por Jean-Martin Charcot en el año 1868, enfocadas principalmente hacia la sustancia blanca.²

Además de la destrucción de la unidad de mielina de oligodendrocitos, la pérdida neuronal y la lesión axonal son bien reconocidas en la esclerosis múltiple.³

La patología de la EM se caracteriza por lesiones multifocales en el sistema nervioso central (SNC), tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris, con infiltrados celulares inflamatorios perivenulares, desmielinización, transección axonal, degeneración neuronal y gliosis.⁴ El deterioro y la discapacidad varían en los diferentes pacientes a lo largo del tiempo. La escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) de Kurtzke es la más utilizada en la evaluación del deterioro y discapacidad en la EM.⁵

La atrofia refleja el resultado de la destrucción y el proceso patológico irreversible secundario a la pérdida axonal, desmielinización y gliosis.^{6,7} Progresas con una tasa aproximada de 1% por año,⁸ considerablemente mayor que la pérdida anual de 0.18-0.3% de los controles sanos,⁹ a diferencia de lo que ocurre en pacientes con EM, que es entre 0.5 y 1.3% por año.¹⁰

Actualmente, en resonancia magnética (RM) se pueden obtener imágenes volumétricas isotrópicas

ponderadas en T1 y mediante FreeSurfer, un *software* de imagen cerebral del que pueden extraerse datos cuantitativos de volumen para una gama de estructuras cerebrales.¹¹

Estas mediciones en pacientes con EM pueden utilizarse en el seguimiento de los pacientes y en la evaluación de nuevas terapias destinadas a reducir el daño axonal, por lo que nos planteamos el objetivo de evaluar la volumetría cerebral en el seguimiento a dos años en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente para observar su progresión y su correlación con la escala de discapacidad extendida.

Material y métodos

Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo; fue realizado en pacientes con diagnóstico de EM tratados en la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), que contaran con valoración por medio de la escala EDSS en su expediente y con estudio de RM que incluyera secuencia 3D-T1 SPGR en el periodo de 2013-2016.

Las imágenes fueron adquiridas por un equipo *General Electric* (GE) de 1.5 Tesla, se tomaron las imágenes potenciadas en 3D-T1 SPGR en formato DICOM. Posteriormente, a través del programa dcm2nii (Chris Rorden's: mayo 2016) se transfirieron a formato NIfTI. Los datos se analizaron por medio del programa FreeSurfer para obtener la

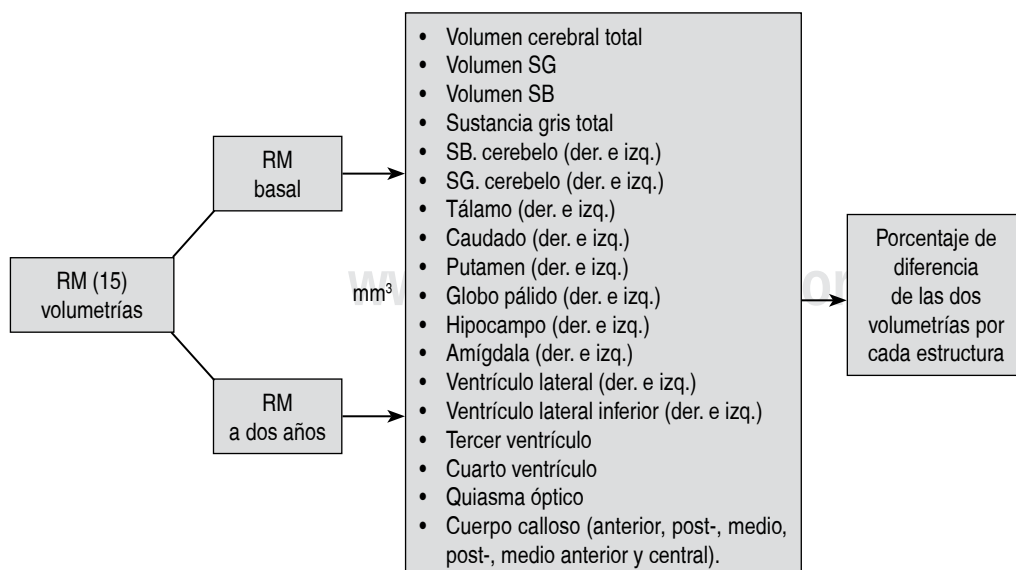


Figura 1:

Diagrama de la metodología de las volumetrías cerebrales de los estudios de RM basal y a dos años.

Figura 2:

Imágenes del programa FreeSurfer en las que se observa la segmentación volumétrica de la sustancia gris (imagen de la derecha) y sustancia blanca (imagen de la izquierda).

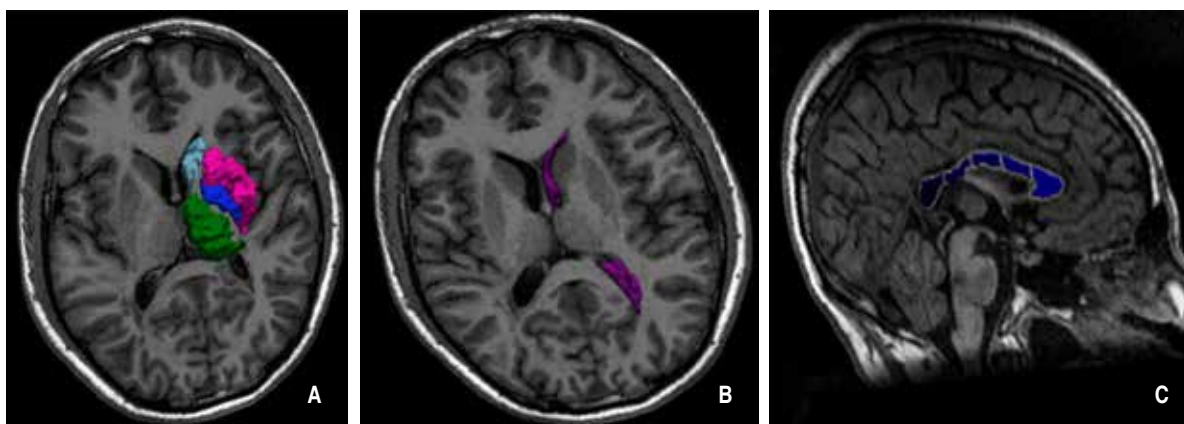
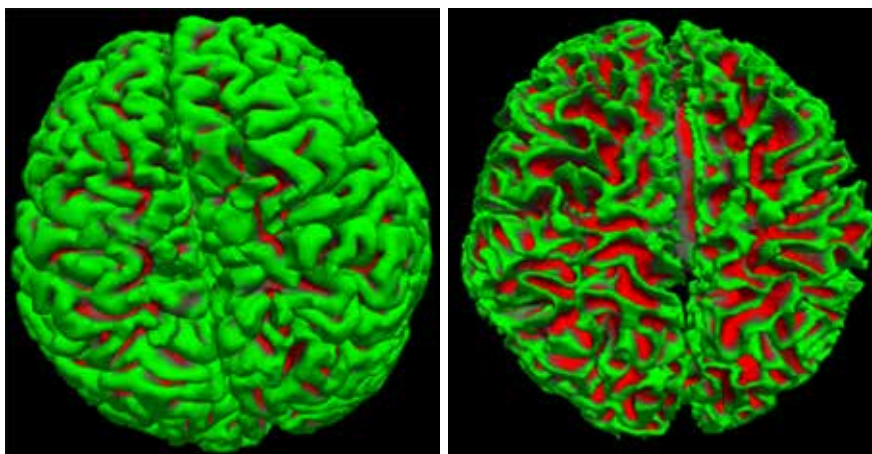


Figura 3: Imágenes 3D de las volumetrías por estructura cerebral. (A) se identifican los núcleos de la base izquierdos: en azul cielo la cabeza del caudado, azul rey el globo pálido, rosa el putamen y verde el tálamo. (B) se observa en púrpura el ventrículo lateral izquierdo, y en una reconstrucción sagital (C) la imagen demuestra la división que realiza en el cuerpo calloso dividiéndolo en cinco segmentos.

volumetría de las diferentes regiones cerebrales expresadas en milímetros cúbicos (*Figura 1*). Del expediente clínico se tomaron los datos como edad, género, medicamento recibido, y la puntuación de la escala EDSS recibida durante su consulta después de realizada la RM en un rango de una semana aproximadamente.

Se obtuvieron los porcentajes de diferencia entre la primera volumetría y la segunda para cada región cerebral analizada y de las puntuaciones de la escala EDSS.

Análisis estadístico: el coeficiente de correlación de Spearman ρ (rho) entre la diferencia de porcentajes de las volumetrías de las estructuras cerebrales y el porcentaje de la diferencia de la escala de discapacidad (EDSS). Se empleó un modelo lineal general de medidas repetidas para valorar las

diferencias intrasujeto de las diferencias de las volumetrías de las estructuras cerebrales e intersujeto con la edad y el género de los pacientes, así como por el tratamiento recibido con el programa SPSS Statistics versión 22.

Resultados

Se incluyó un total de 15 sujetos con una edad promedio de 27.6 años, siendo la mayoría del sexo masculino en un 60%. El promedio de puntaje de la escala EDSS en el grupo completo fue de 3-4.

El procesamiento de segmentación en el programa FreeSurfer se muestra en las *figuras 2 y 3*.

En el *cuadro 1*, los 15 pacientes presentaron una diferencia de porcentaje cerebral global en las dos

volumetrías realizadas en seguimiento a dos años, encontrando una media de 5.4% con una rango máximo de 44.15% y mínimo de -2.63%.

En la *figura 4* se observa la comparación de las medias de las volumetrías del hipocampo izquierdo previa y posterior a dos años. Se identificó una disminución del volumen del hipocampo izquierdo en la volumetría posterior, mediante un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas se obtuvo una significancia de 0.035.

En la *figura 5* se describe la comparación de las medias de las volumetrías del putamen derecho previa y posterior a dos años. Se identifica una disminución del volumen del putamen derecho en la volumetría posterior, mediante un análisis de modelo lineal general con medidas repetidas se obtuvo una significancia de 0.006.

En el *cuadro 2* se observa que existe correlación con una significancia bilateral de 0.043 y un coeficiente de correlación de 0.528, que equivale a una valor de p de moderada correlación entre el porcentaje de diferencia a dos años de las volumetrías del globo pálido izquierdo y el porcentaje de la diferencia de la escala de discapacidad.

Discusión

En nuestro estudio longitudinal, al comparar las volumetrías cerebrales en un periodo de dos años se detectaron diferencias intrasujetos en el volumen cerebral total, observando una disminución en la segunda volumetría obtenida en los pacientes. Hallazgos esperados de acuerdo con lo que describió Bitsch sobre la patogenia de la EM, que incluye procesos de inflamación, desmielinización, gliosis y daño axonal, que en última instancia conducen a un daño tisular irreversible y al desarrollo de atrofia cerebral con la subsiguiente pérdida de volumen cerebral.^{4,12}

Cuadro 1: Valores estadísticos de la diferencia de porcentaje del volumen cerebral global.

Válido (n)	15
Perdidos (n)	0
Media	5.4253
Mediana	3.1294
Desviación estándar	11.44535
Rango	46.77
Mínimo	-2.63
Máximo	44.15

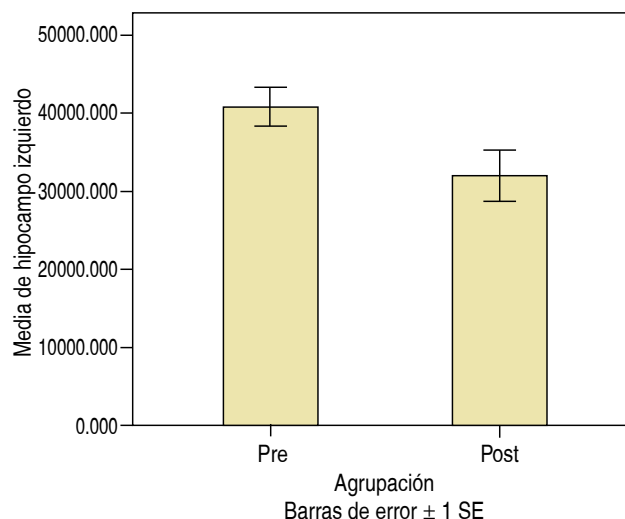


Figura 4: Gráfica de barras que compara las volumetrías previa y posterior del hipocampo izquierdo.

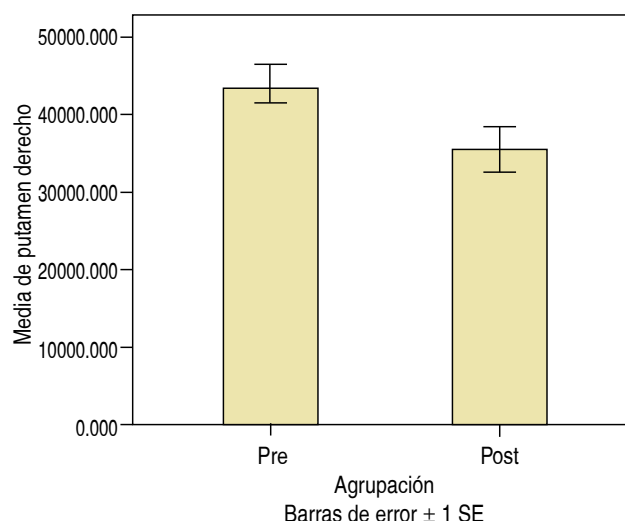


Figura 5: Gráfica de barras que compara las volumetrías previa y posterior del putamen derecho.

Se encontró que en nuestra muestra el paciente que mostró mayor disminución de volumen en el seguimiento a dos años fue de 44.1% y el de menor diferencia presentó -2.63%; es decir, aumentó su volumen cerebral. Esto puede explicarse por las condiciones que influyen en el volumen cerebral, ambientales, hidratación, genéticos, tratamiento, etcétera.¹³

Coincidimos con lo descrito en la literatura respecto a la moderada correlación que se detectó

Cuadro 2: Correlación no paramétrica ρ de Spearman.

			Diferencia de la escala clínica	Diferencia de pálido izquierdo
ρ de Spearman	Diferencia de la escala clínica	Coeficiente de correlación	1.000	0.528*
		Sig. (bilateral)		0.043
		n	15	15
	Diferencia de pálido izquierdo	Coeficiente de correlación	0.528*	1.000
		Sig. (bilateral)	0.043	15
		Nn	15	

* La correlación es significativa en el nivel 0.05 (dos colas).

con el globo pálido izquierdo (0.528) y la escala de discapacidad en el seguimiento a dos años; Onu reportó que el puntaje de la EDSS mostró correlación significativa con disminución de volúmenes de sustancia gris específicamente en putamen, caudado y globo pálido en el seguimiento a seis meses.¹⁴

Jacobsen reportó que la pérdida de volumen cortical y del putamen se correlacionó con la progresión de la discapacidad después de cinco años.¹⁵

Zivadinov observó correlación entre la atrofia del tálamo y la discapacidad en pacientes con EMRR en un estudio longitudinal a cinco años.¹⁶

Se detectaron mayores diferencias en las estructuras subcorticales de sustancia gris como lo describe la literatura, aunque en nuestro estudio no correlacionaron con la escala de discapacidad, probablemente por el tiempo de seguimiento, que fue a muy corto plazo. Recientemente se ha descrito que la pérdida de volumen cerebral en un año es predictiva en la escala EDSS 10 años después.¹⁷

Conclusión

Se encontró que la disminución de la sustancia gris subcortical en la temporalidad de dos años, específicamente en el globo pálido, podría ser un predictor de discapacidad mayor que la atrofia de la sustancia blanca, volumen cerebral total y otras estructuras evaluadas.

Las estructuras que mayor disminución de volumen presentaron en dos años fueron el volumen cerebral, el hipocampo izquierdo y el putamen derecho, por lo que podríamos considerarlos marcadores sensibles de neurodegeneración en el proceso de EM, así como

hallazgos pronósticos reconocibles en RM para la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2004; 70: 1935-1944.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002; 359 (9313): 1221-1231.
- Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2003; 23: 4967-4974.
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000; 123: 1174-1183.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33: 1444-1452.
- 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): 840-846.
- Rovira A, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *European Journal of Radiology*. 2008; 67 (3): 409-414.
- Miller DH, Barkhof F, Frank JA et al. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002; 125: 1676-1695.
- Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006; 30: 730-748. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.07.001.
- Cotton F, Weiner H, Jolesz F, Guttman C. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 2003; 60: 640-646.
- Dale AM, Fischl B et al. Cortical surface-based analysis: segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999; 9 (2): 179-194.
- Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2008; 18 (4): 589-622, IX-X.
- Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 709-718.

14. Onu M, Roceanu A, Ferastraoar V et al. Gray matter changes in demyelinating disease: correlations whit clinical scores. A Journal of Clinical Medicine. 2015; 10 (4): 319-324.
15. Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr K et al. Brain atrophy and disability progression in multiples sclerosis patients: a 10 year follow-up study. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014; 85: 1-7.
16. Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O et al. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34: 1931-1939.
17. Sastre-Garriga P, Rovira A. Brain atrophy in multiple sclerosis. Neuroimaging Clin N Am. 2017; 27: 289-300.

Dirección para correspondencia:**Nadia Organista-Mondragón**Av. Fuente de Tritones D404,
Col. Lomas de Tecamachalco, 53950,
Naucalpan, Estado de México.**E-mail:** nadrom82@live.com.mx