

# Imágenes RM ponderadas en susceptibilidad magnética como alternativa al contraste paramagnético para identificar lesiones agudas en pacientes con esclerosis múltiple

Giovanni Caruana<sup>1</sup>, Cristina Auger Acosta<sup>1</sup>, Lucas M. Pessini Ferreira<sup>1</sup>, Willem Calderon Miranda<sup>1</sup>, Annalaura Salerno<sup>1</sup>, Andrea de Barros<sup>1</sup>, Jaume Sastre Garriga<sup>2</sup>, Xavier Montalbán Gairín<sup>2</sup>, Àlex Rovira Cañellas<sup>1</sup>

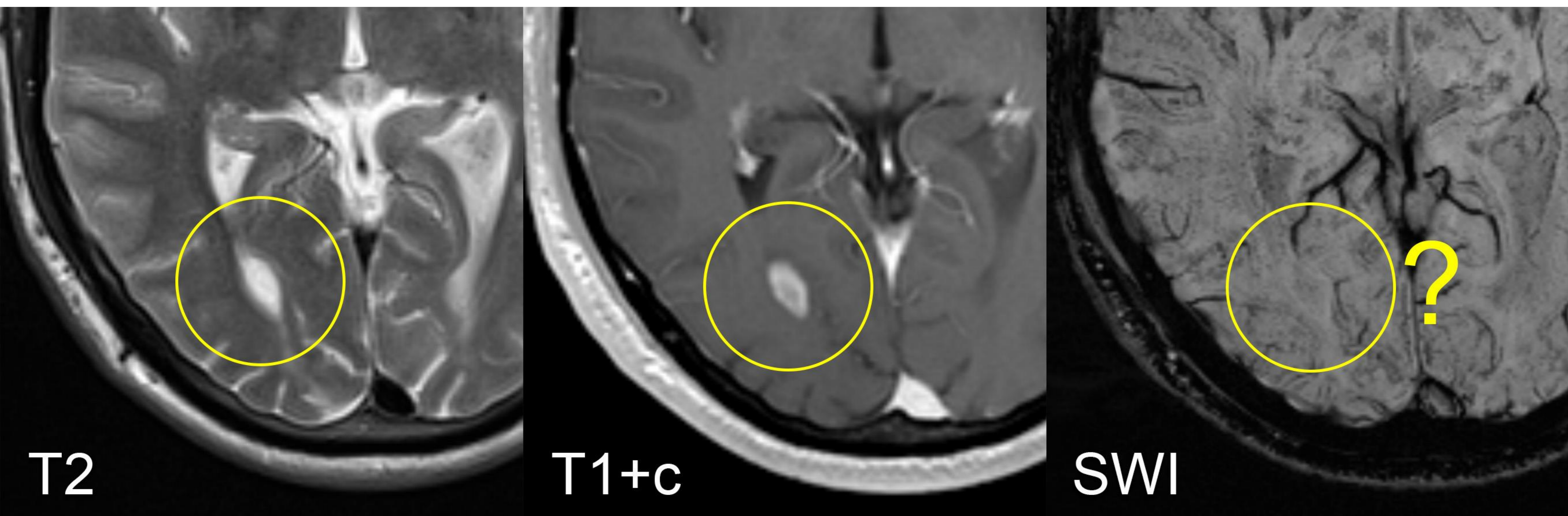
<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona;

<sup>2</sup>Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Barcelona.

## OBJETIVO

La actividad inflamatoria aguda de las lesiones desmielinizantes en la esclerosis múltiple (EM) se evalúa tradicionalmente mediante imágenes RM ponderadas en T1 tras la administración de contraste paramagnético.

El objetivo del estudio es determinar si una evaluación cualitativa de la señal en secuencias ponderadas en susceptibilidad magnética (SWI) de las nuevas lesiones hiperintensas en T2 podría ser de utilidad en la distinción entre lesiones agudas y crónicas, sin necesidad de administrar contraste.



Existen datos que sugieren que en las lesiones desmielinizantes de EM la susceptibilidad magnética intralesional aumenta significativamente a medida que pasan desde un estadio agudo a crónico. [1-2]

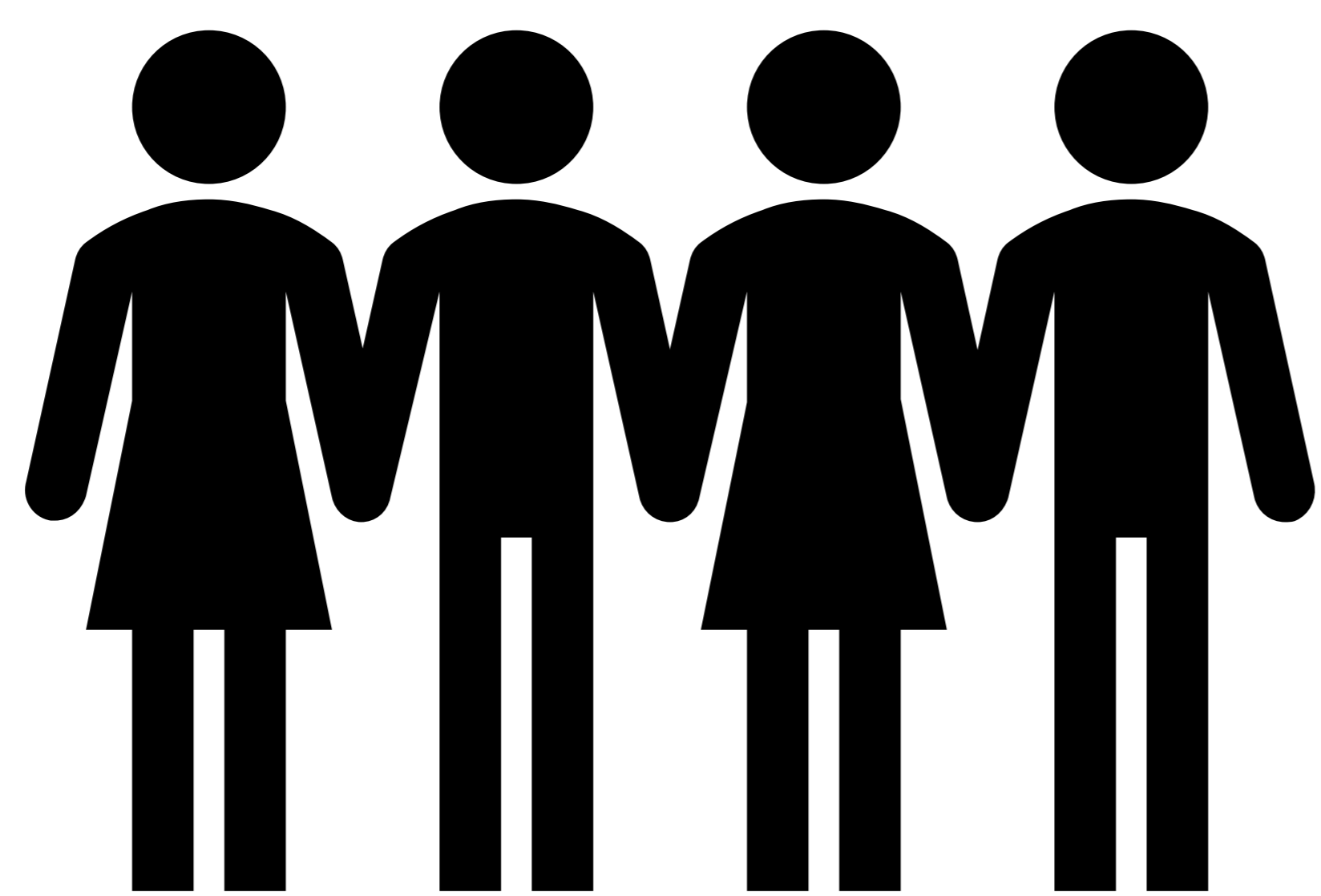
Esto se debe principalmente a una acumulación de hierro en los macrófagos y la microglía presentes en las lesiones y, en cierta medida, a la degradación de la mielina. [1-3]

# MATERIAL Y MÉTODO

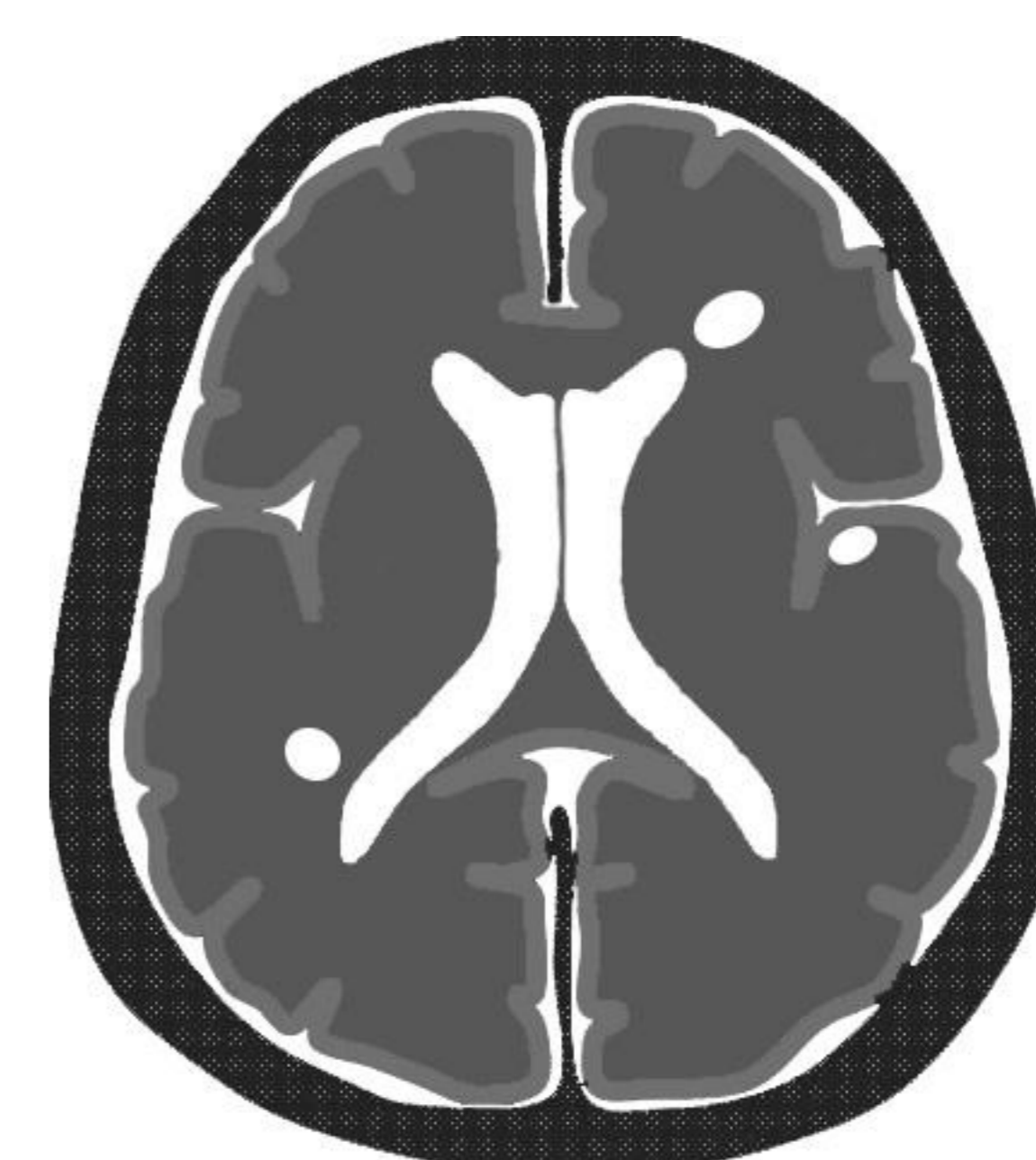
Se revisaron los informes de los estudios RM de **1312 pacientes con EM** (diagnosticados según criterios de McDonald 2010) realizados en nuestro centro entre 2011 y 2018, buscando pacientes que hubieran desarrollado **nuevas lesiones hiperintensas en T2** y con los siguientes **criterios de inclusión**:

- ✓ Edad 18-65 años
- ✓ Curso recidivante-remitente de EM
- ✓ RM realizadas con el mismo protocolo en un equipo de 3T
- ✓ RM de seguimiento realizada como máximo a los 18 meses desde el estudio basal
- ✓ Presencia de nuevas lesiones hiperintensas en T2 con un tamaño > 3mm

Se encontraron **55 pacientes** que cumplían dichos criterios, con un total de **169 lesiones nuevas** visibles en secuencias ponderadas en T2.



55

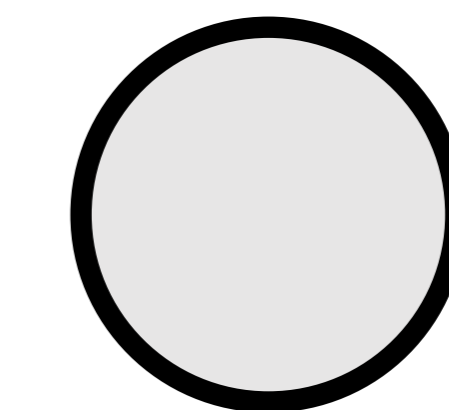


169

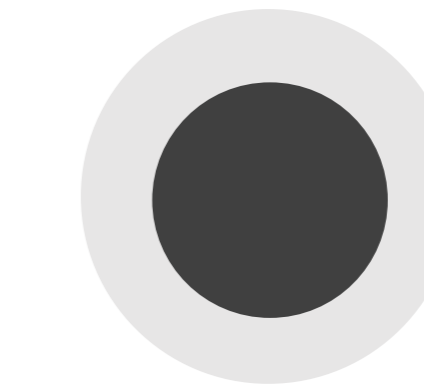
# MATERIAL Y MÉTODO

Dos neurorradiólogos determinaron el patrón de señal de las lesiones en imágenes SWI, considerando cinco categorías:

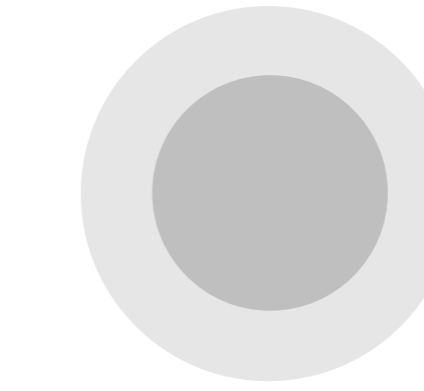
Anillos hipointensos, completos o parciales



Hipointensidad marcada



Hipointensidad leve



Iso/hiperintensidad



Indeterminado



Anillo hipointenso (completo)



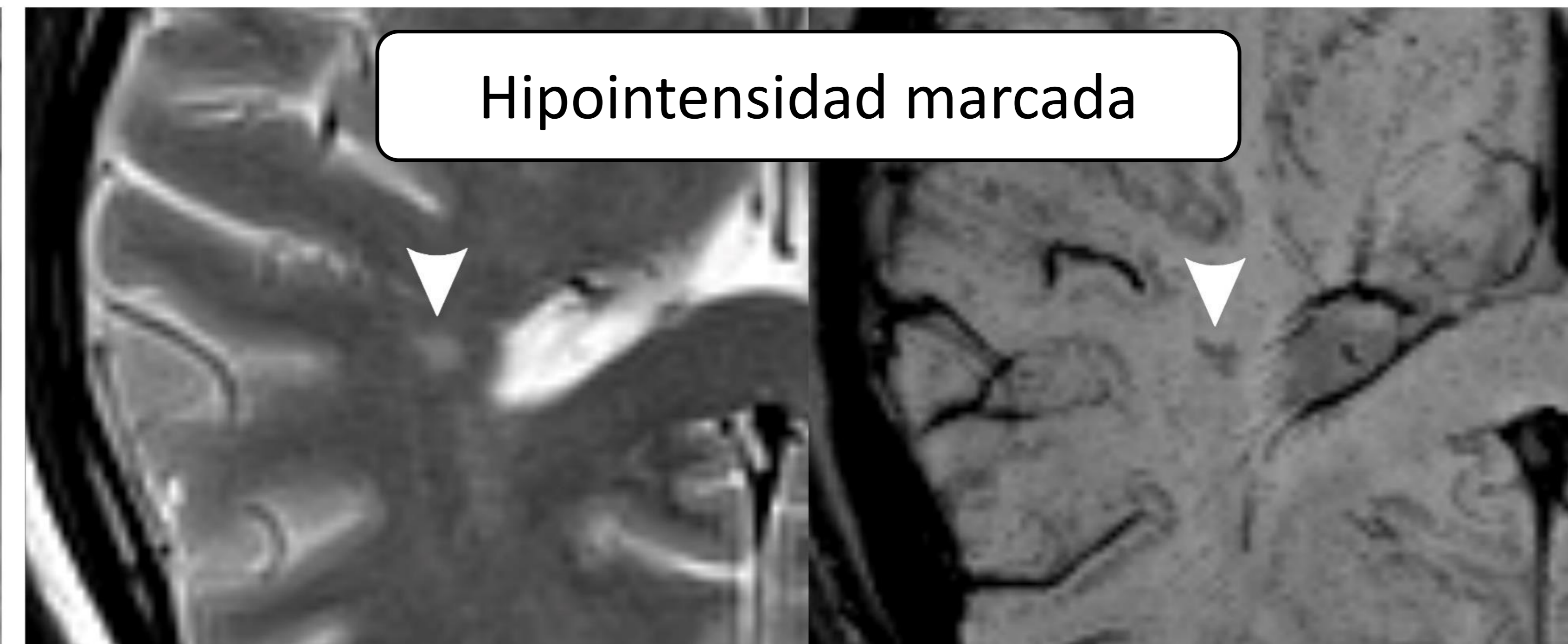
Anillo hipointenso (parcial)



Hipointensidad marcada



Hipointensidad marcada



Hipointensidad leve

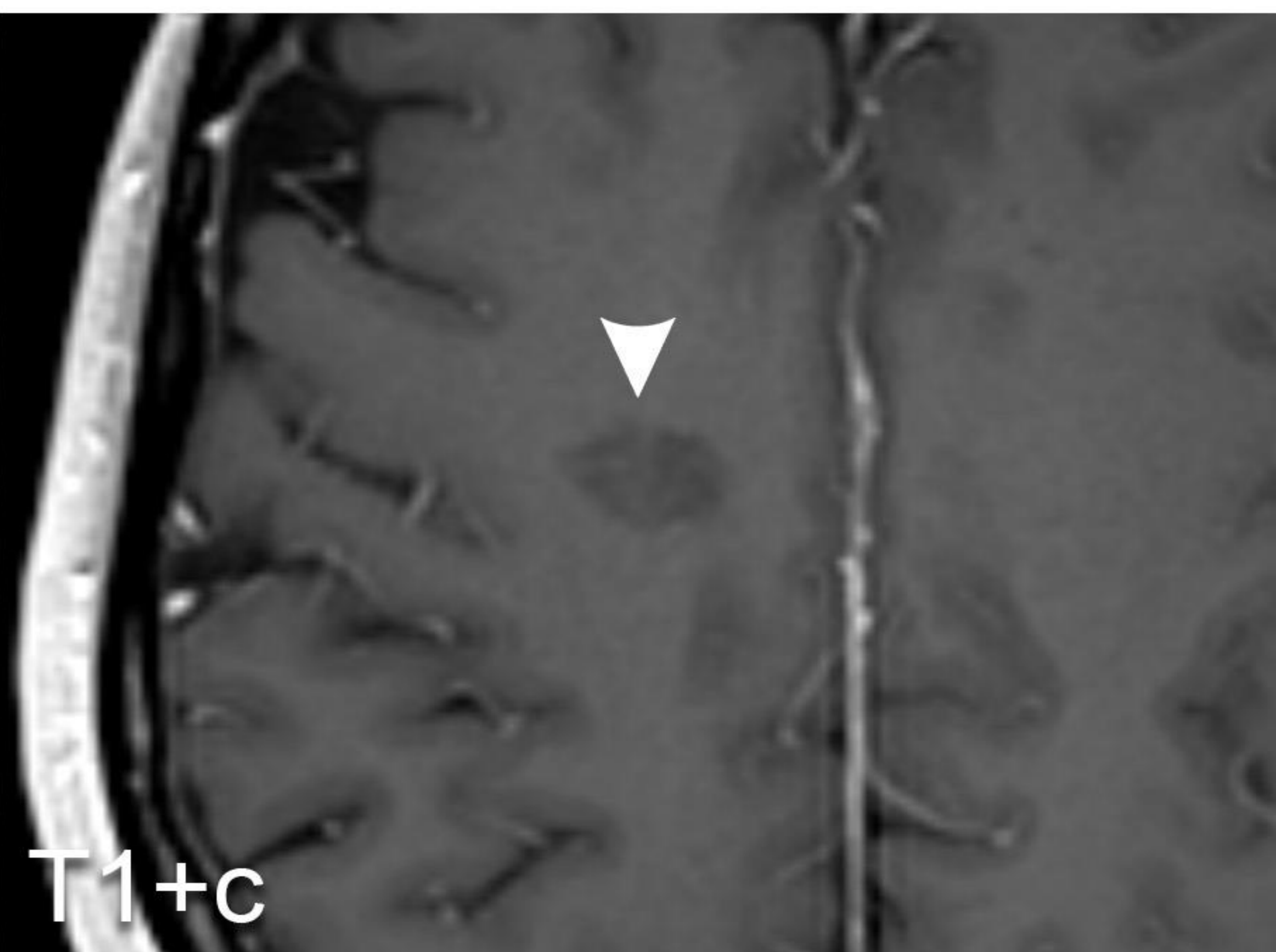
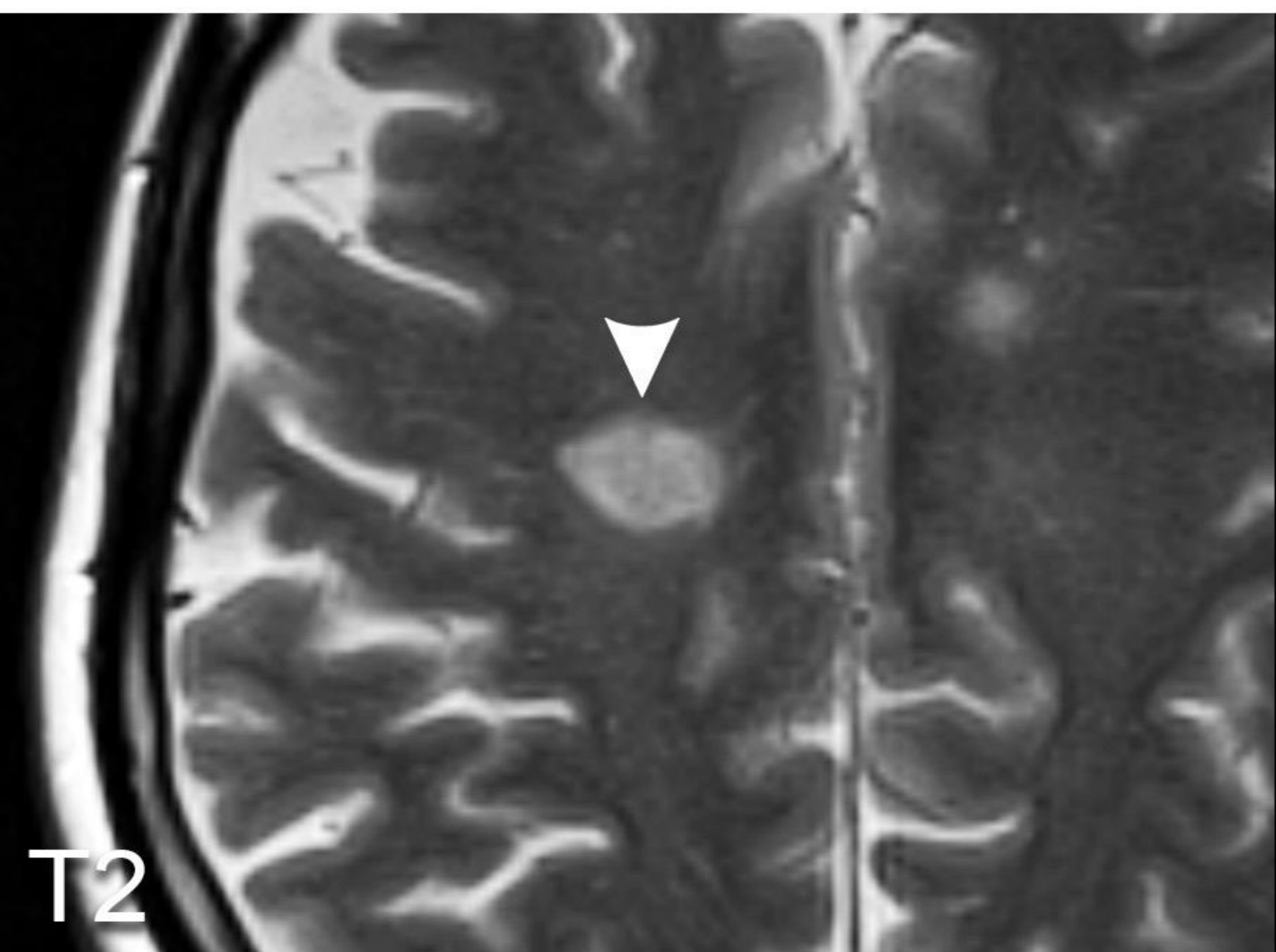
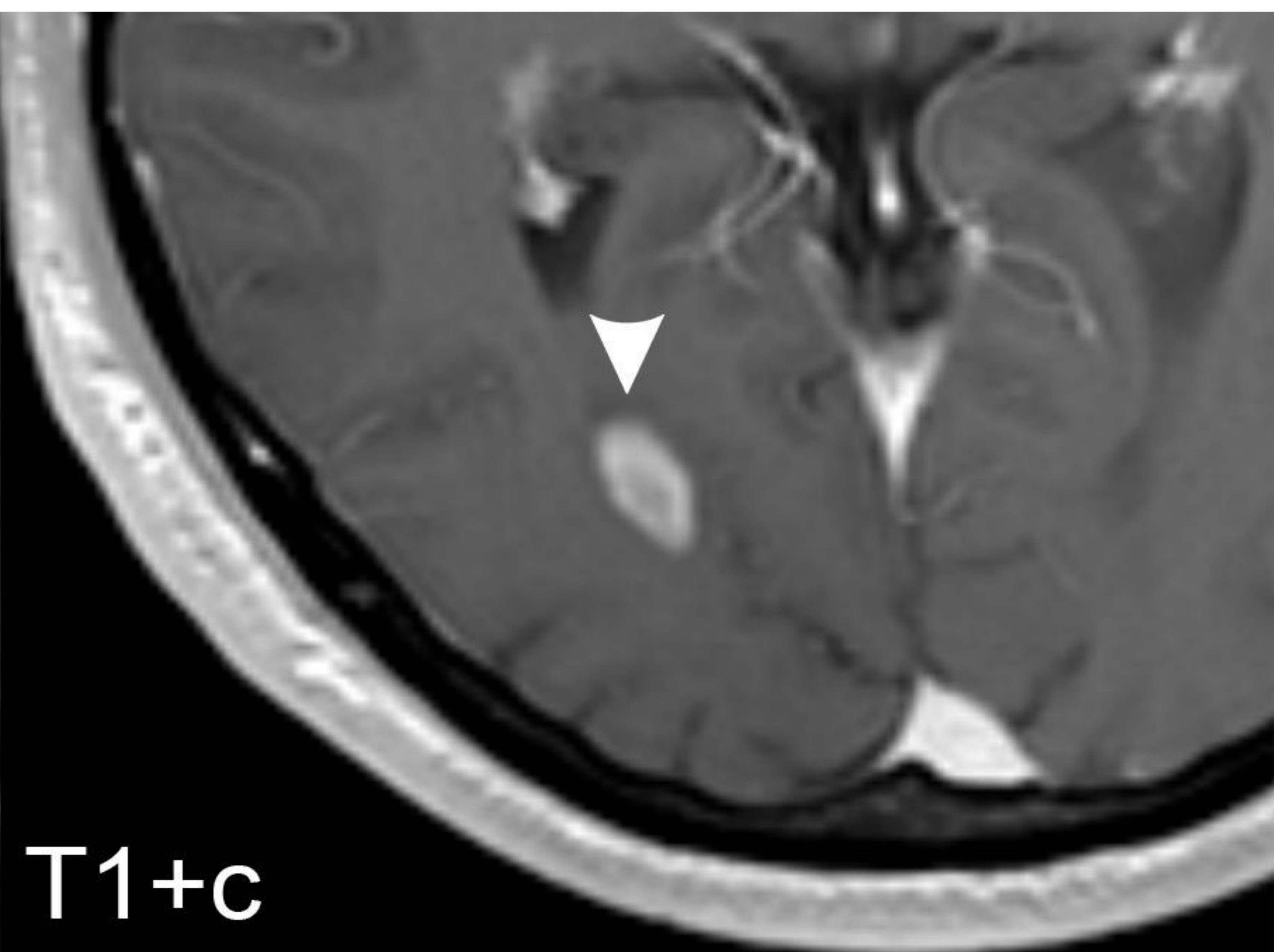
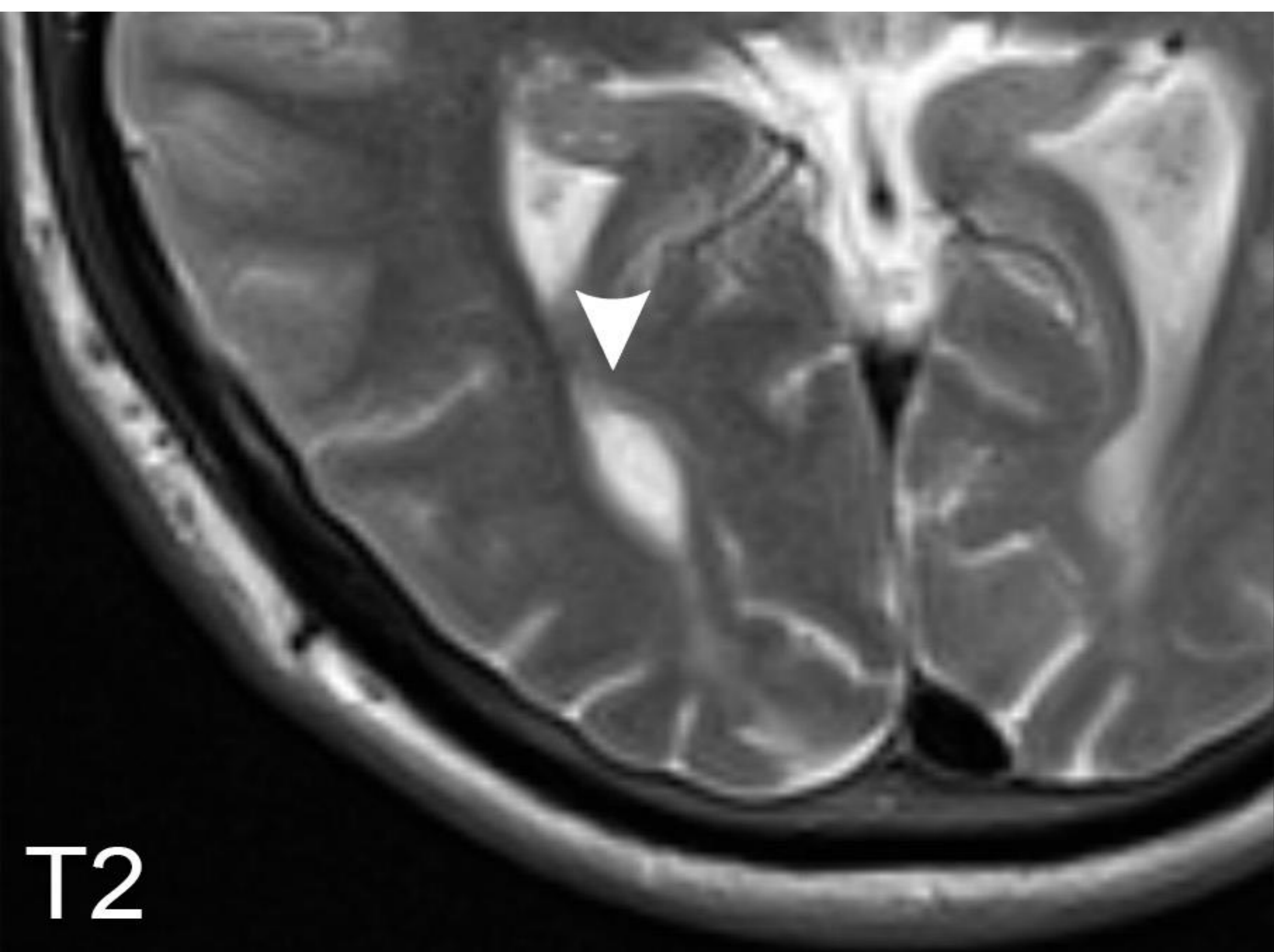


Iso/hiperintensidad



## MATERIAL Y MÉTODO

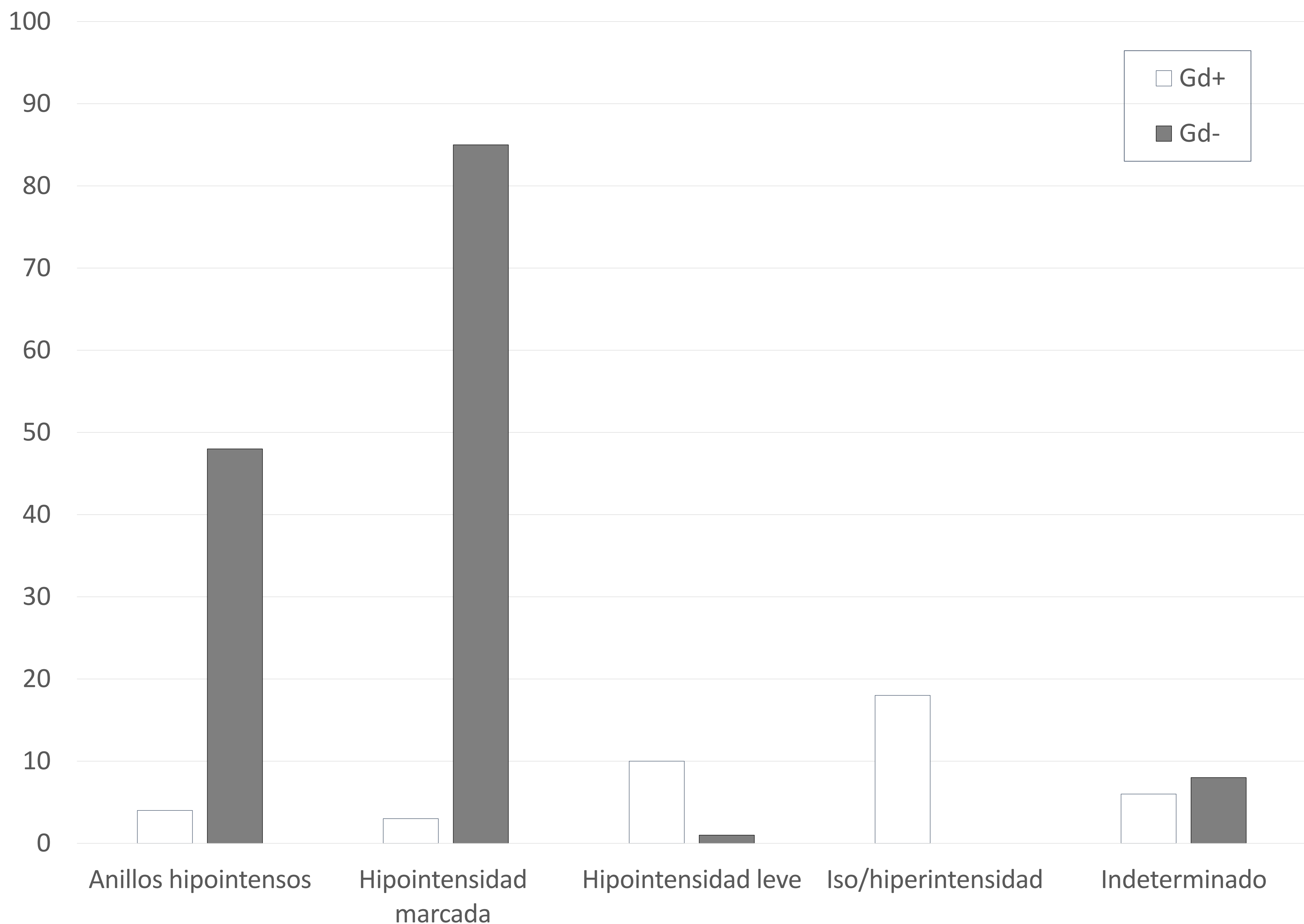
Otros dos neurorradiólogos evaluaron la presencia de realce de las lesiones en secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste paramagnético.



Se utilizó el test exacto de Fisher para determinar si cada patrón de señal SWI estaba asociado a la presencia o ausencia de realce post-contraste.

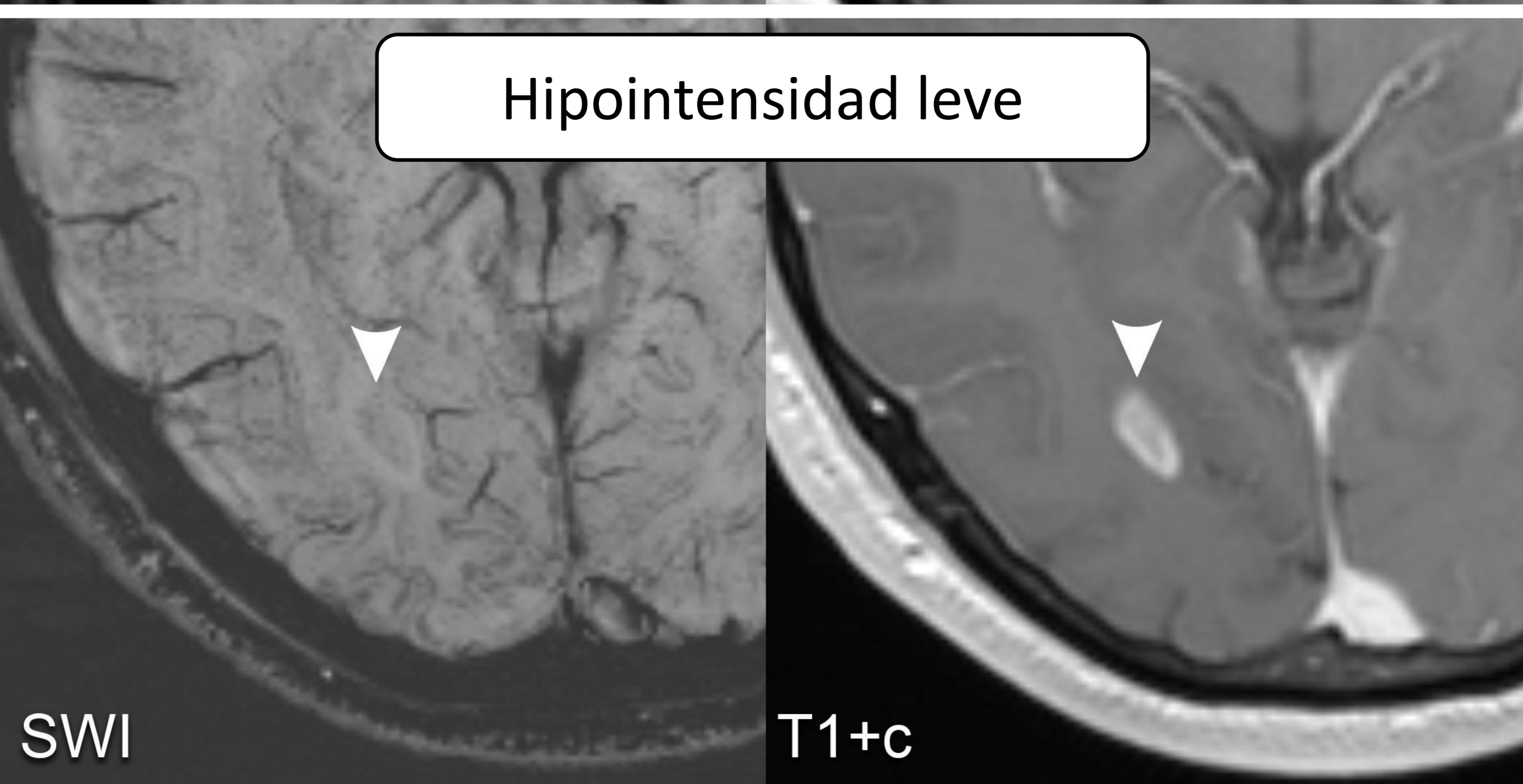
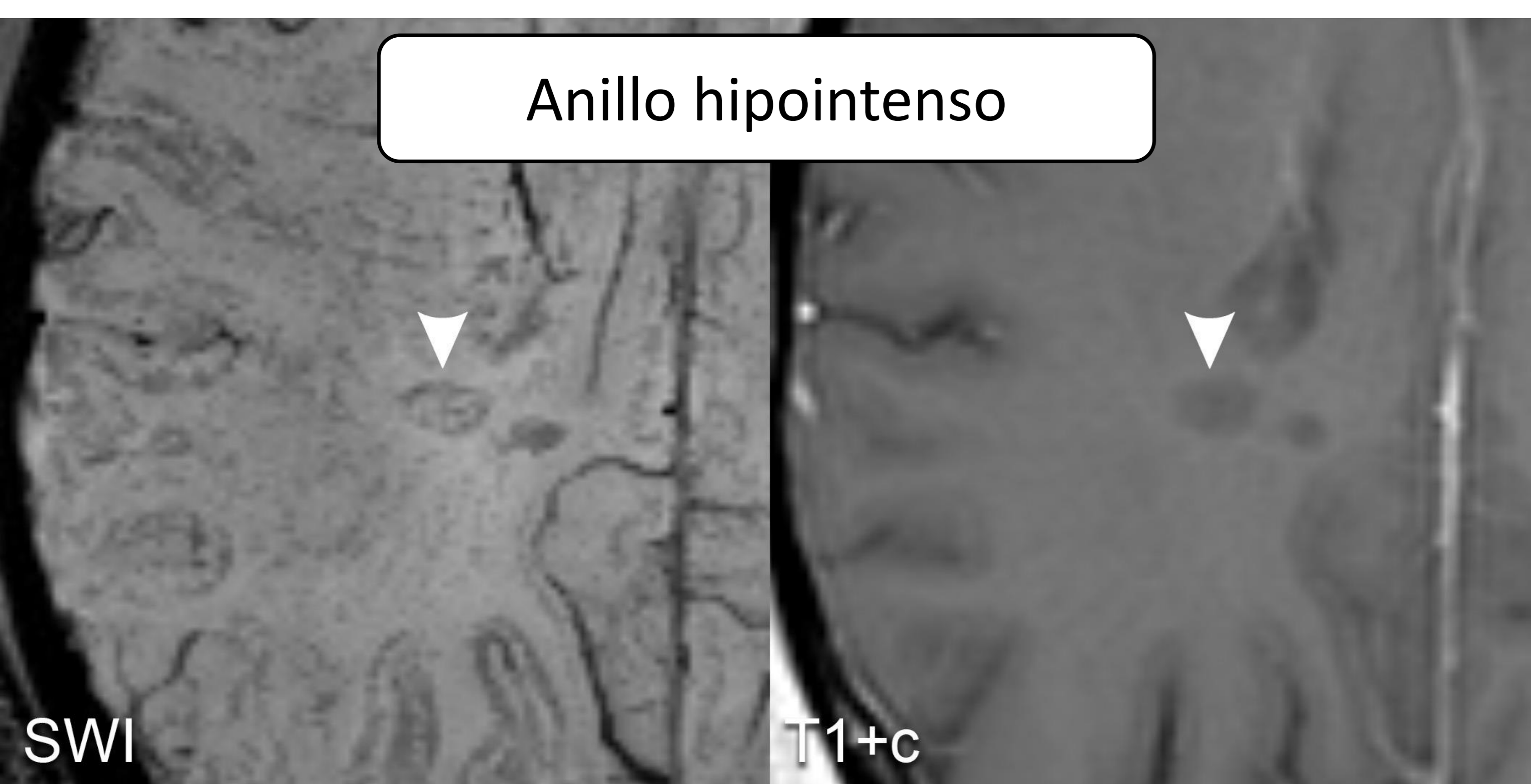
# RESULTADOS

Patrón SWI	Número lesiones		Gd+		Gd-	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Anillos hipointensos	52	(30.8%)	4	(7.7%)	48	(92.3%)
Hipointensidad marcada	88	(52.1%)	3	(3.4%)	85	(96.6%)
Hipointensidad leve	11	(6.5%)	10	(90.9%)	1	(9.1%)
Iso/hiperintensidad	18	(10.7%)	18	(100.0%)	0	(0.0%)
Indeterminado	14	(8.3%)	6	(42.9%)	8	(57.1%)



# RESULTADOS

Asociación	Patrón SWI	Sensibilidad	Especificidad	<i>p</i>
Gd-	Anillos hipointensos	37.5%	90.2%	<0.001
	Hipointensidad marcada	66.4%	92.7%	<0.001
	<b>Anillos hipointensos o hipointensidad marcada</b>	<b>93.0%</b>	<b>82.9%</b>	<b>&lt;0.001</b>
Gd+	Hipointensidad leve	24.4%	99.2%	<0.001
	Iso/hiperintensidad	43.9%	100.0%	<0.001
	<b>Hipointensidad leve o Iso/hiperintensidad</b>	<b>68.3%</b>	<b>99.2%</b>	<b>&lt;0.001</b>



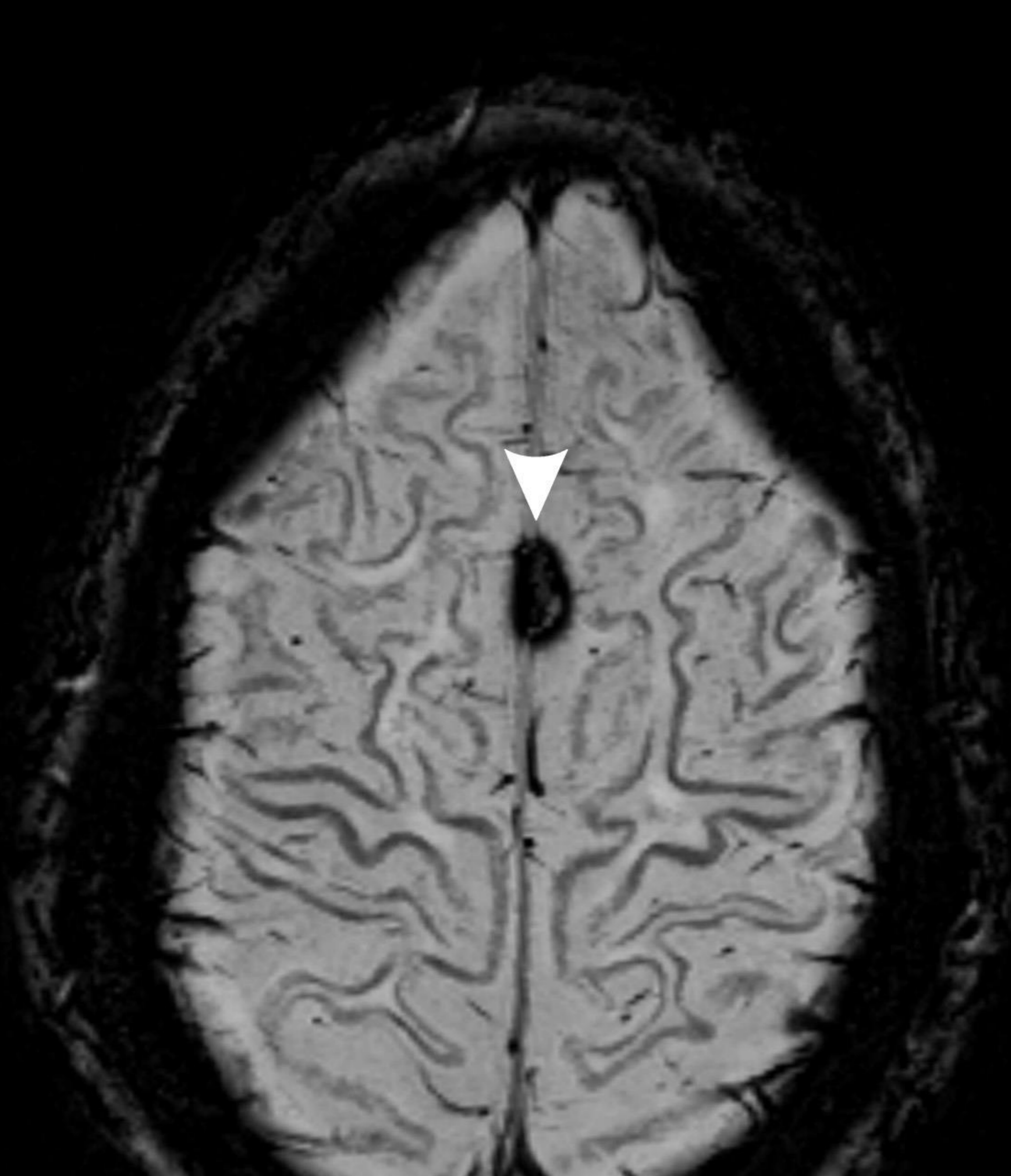
# DISCUSIÓN

## Imágenes de susceptibilidad magnética (SWI)

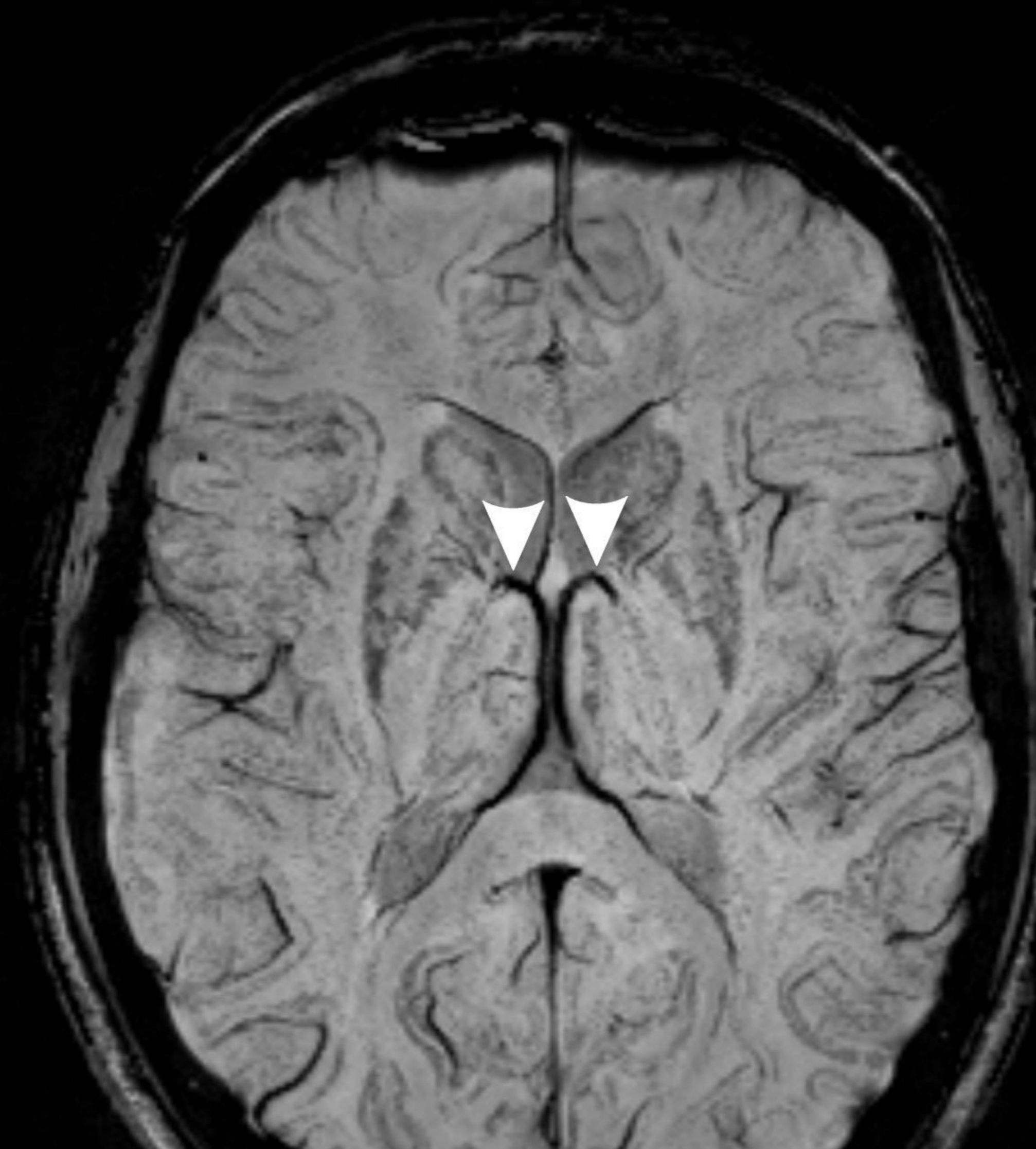
Son imágenes RM generadas a partir de secuencias 3D eco de gradiente (que combinan la información de magnitud y fase), particularmente sensibles a las inhomogeneidades del campo magnético secundarias a la presencia de *sustancias paramagnéticas o ferromagnéticas* (ej.: desoxihemoglobina, hemosiderina, calcio, hierro).

Las regiones con alteraciones de la susceptibilidad magnética se muestran hipointensas en dichas imágenes.

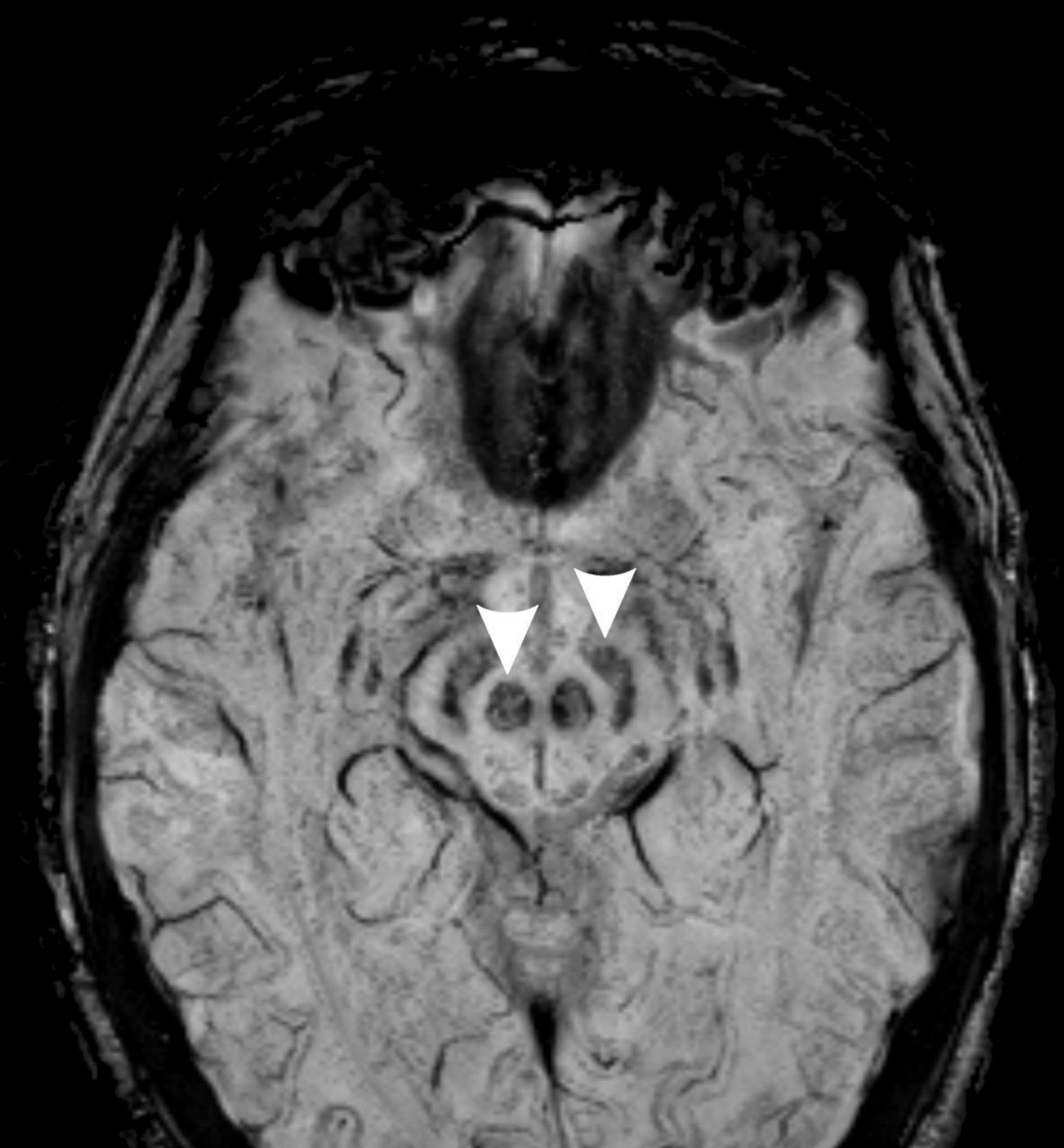
La disminución focal de una sustancia diamagnética (ej. mielina) también puede aumentar la inhomogeneidad local del campo magnético, resultando en una discreta hipointensidad en secuencias SWI.



Calcificación  
(calcio)



Venas  
(desoxihemoglobina)



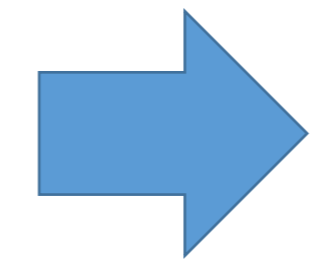
Sustancia negra, núcleos rojos  
(hierro)



# DISCUSIÓN

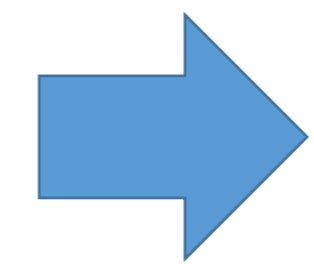
## Lesiones agudas (< 6 semanas)

Permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)



Realce en secuencias T1 post-contraste, que persiste durante una media de 3 semanas [4]

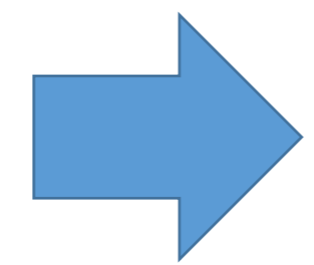
No existe desmielinización marcada ni acumulación de hierro



No se observa hipointensidad significativa en SWI [2], lo que puede explicar la asociación encontrada con hipointensidad leve o iso/hiperintensidad.

## Lesiones crónicas recientes (6 meses – 3 años)

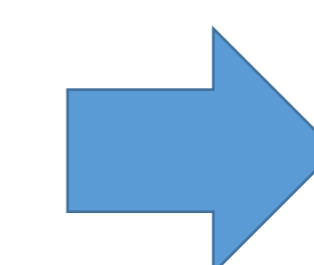
Reparación de la BHE



Ausencia de realce post-contraste

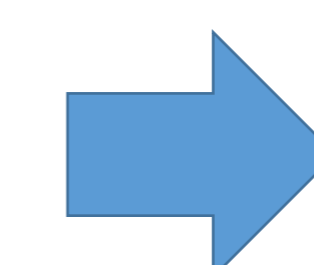
Aumento progresivo de la susceptibilidad magnética [1-2]

A nivel central: se hipotetiza que se debe a una pérdida marcada de mielina (diamagnética) y/o a depósito de hierro en el interior de macrófagos. [3, 5, 6]



Hipointensidad marcada central en SWI

A nivel periférico: acumulación de hierro en la microglía que rodea las lesiones, potencialmente responsable de un mantenimiento de la inflamación en algunas lesiones (lesiones crónicamente activas, “smoldering lesions”) si bien en ausencia de realce post-contraste. [5, 7]

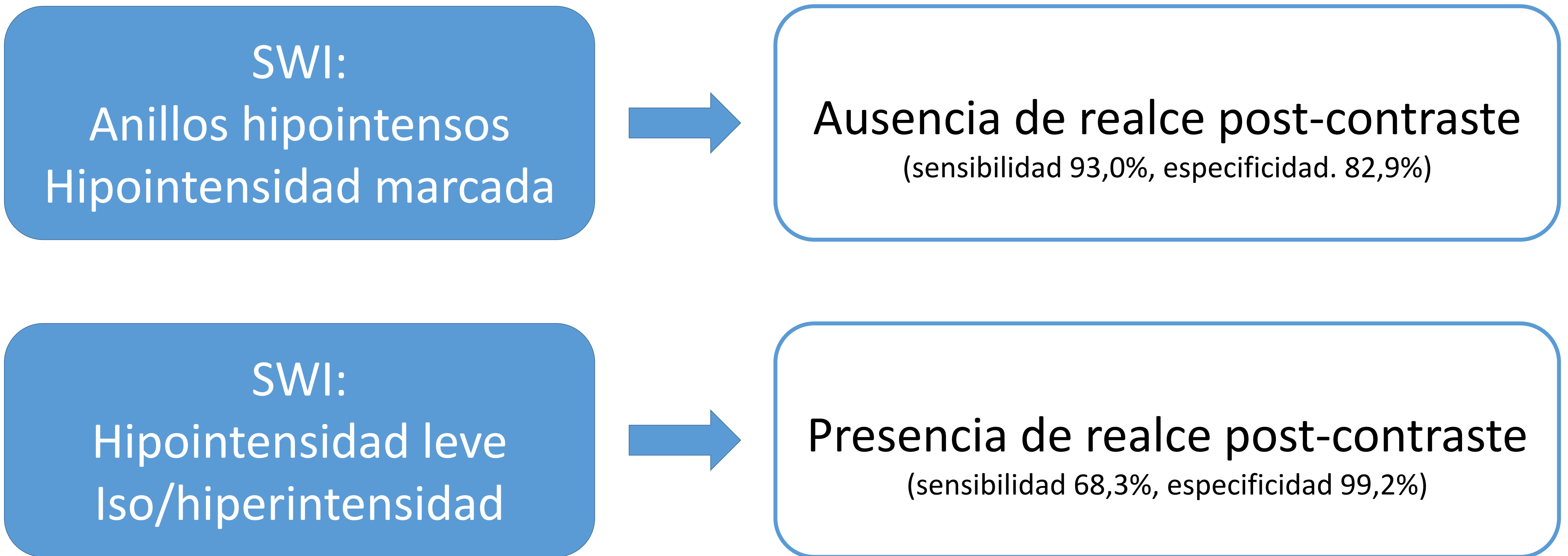


Hipointensidad marcada periférica en SWI (anillo hipointenso)

## Lesiones crónicas antiguas (>3 años)

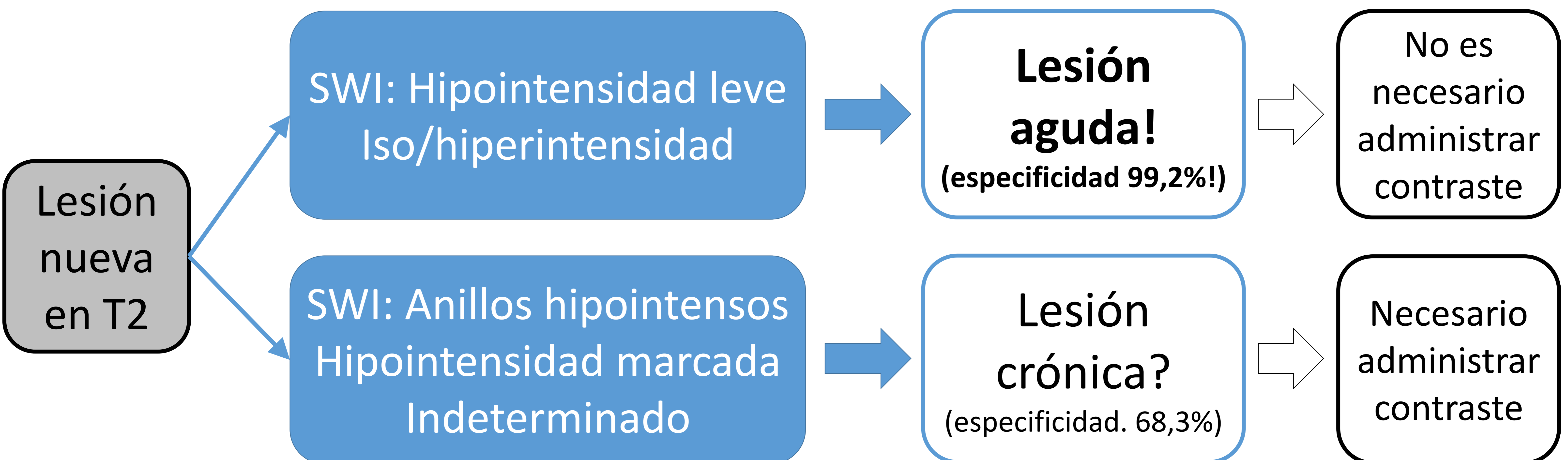
Disminución de la susceptibilidad magnética hasta volver a valores similares a los de la sustancia blanca normal [1-2]

# DISCUSIÓN



Desafortunadamente, la sensibilidad moderada de la secuencia SWI para detectar las lesiones agudas (68,3%) no permite la sustitución de la administración de medio de contraste paramagnético.

No obstante, existe una posible aplicación clínica en pacientes en los cuales no se puede administrar contraste o se prefiere no hacerlo (rechazo de la administración, insuficiencia renal grave, embarazo):



# DISCUSIÓN

## Revisión de la literatura

Estudios que apoyan la teoría que la susceptibilidad magnética aumenta a medida que las lesiones pasan de un estadio agudo a uno crónico reciente:

## Quantitative Susceptibility Mapping of Multiple Sclerosis Lesions at Various Ages<sup>1</sup>

[1]

Weiwei Chen, MD, PhD  
Susan A. Gauthier, DO, MPH  
Ajay Gupta, MD  
Joseph Comunale, MD  
Tian Liu, PhD  
Shuai Wang, MS  
Mengchao Pei, MS  
David Pitt, MD  
Yi Wang, PhD

### Purpose:

To assess multiple sclerosis (MS) lesions at various ages by using quantitative susceptibility mapping (QSM) and conventional magnetic resonance (MR) imaging.

### Materials and Methods:

Retrospectively selected were 32 clinically confirmed MS patients (nine men and 23 women; 39.3 years  $\pm$  10.9) who underwent two MR examinations (interval, 0.43 years  $\pm$  0.16) with three-dimensional gradient-echo sequence from August 2011 to August 2012. To estimate the ages of MS lesions, MR examinations performed 0.3–10.6 years before study examinations were studied. Hyperintensity on T2-weighted images was used to define MS lesions. QSM images were reconstructed from gradient-echo data. Susceptibility of MS lesions and temporal rates of change were obtained from QSM images. Lesion susceptibilities were analyzed by *t* test with intracenter correlation adjustment and Bonferroni correction in multiple comparisons.

### Results:

MR imaging of 32 patients depicted 598 MS lesions, of which 162 lesions (27.1%) in 23 patients were age measurable and six (1.0%) were only visible at QSM. The susceptibilities relative to normal-appearing white matter (NAWM) were 0.53 ppb  $\pm$  3.34 for acute enhanced lesions, 38.43 ppb  $\pm$  13.0 (positive; *P* < .01) for early to intermediately aged nonenhanced lesions, and 4.67 ppb  $\pm$  3.18 for chronic nonenhanced lesions. Temporal rates of susceptibility changes relative to cerebrospinal fluid were 12.49 ppb/month  $\pm$  3.15 for acute enhanced lesions, 1.27 ppb/month  $\pm$  2.31 for early to intermediately aged nonenhanced lesions, and  $-0.004$  ppb/month  $\pm$  0 for chronic nonenhanced lesions.

### Conclusion:

Magnetic susceptibility of MS lesions increased rapidly as it changed from enhanced to nonenhanced, it attained a high susceptibility value relative to NAWM during its initial few years (approximately 4 years), and it gradually dissipated back to susceptibility similar to that of NAWM as it aged, which may provide new insight into pathophysiologic features of MS lesions.

<sup>1</sup>From the Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, China (W.C.); Departments of Neurology (S.A.G.) and Radiology (W.C., A.G., J.C., T.L., S.W., M.P., Y.W.), Weill Cornell Medical College, 515 E 71st St, New York, NY 10021; Department of Biomedical Engineering, Cornell University, Ithaca, NY (T.L., Y.W.); Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Seoul, South Korea (Y.W.); School of Electronic Engineering, University

# DISCUSIÓN

## Revisión de la literatura

Estudios que apoyan la teoría que la susceptibilidad magnética aumenta a medida que las lesiones pasan de un estadio agudo a uno crónico reciente:

## Longitudinal Change in Magnetic Susceptibility of New Enhanced Multiple Sclerosis (MS) Lesions Measured on Serial Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) [2]

Yan Zhang, MMed,<sup>1</sup> Susan A. Gauthier, DO, MPH,<sup>3</sup> Ajay Gupta, MD,<sup>2</sup> Joseph Comunale, MD,<sup>2</sup> Gloria Chia-Yi Chiang, MD,<sup>2</sup> Dong Zhou, PhD,<sup>2</sup> Weiwei Chen, MD, PhD,<sup>1</sup> Ashley E. Giambone,<sup>4</sup> Wenzhen Zhu, MD,<sup>1</sup> and Yi Wang, PhD<sup>2,5\*</sup>

**Purpose:** To measure the longitudinal change in multiple sclerosis (MS) lesion susceptibility using quantitative susceptibility mapping (QSM).

**Materials and Methods:** The study was approved by our Institutional Review Board. Longitudinal changes in quantitative susceptibility values of new enhanced-with-Gd MS lesions were measured at baseline magnetic resonance imaging (MRI) and on a follow-up MRI in 29 patients within 2 years using a 3D multiple echo gradient echo sequence on a 3T scanner. Paired *t*-test and the generalized estimating equations (GEE) model was used to analyze the longitudinal change.

**Results:** Lesion susceptibility values relative to normal-appearing white matter (NAWM) changed from  $3.61 \pm 6.11$  ppb when enhanced-with-Gd at the baseline MRI to  $20.42 \pm 10.23$  ppb when not-enhanced-with-Gd at the follow-up MRI ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** MS lesion susceptibility value increases significantly as the lesion evolves from enhanced-with-Gd to not-enhanced-with-Gd, serving as a disease biomarker.

# DISCUSIÓN

## Revisión de la literatura

Estudios con hipótesis y metodología similares al nuestro:

Magn Reson Med Sci, Vol. 10, No. 3, pp. 185–192, 2011

### MAJOR PAPER

## Detection of Active Plaques in Multiple Sclerosis using Susceptibility-weighted Imaging: Comparison with Gadolinium-enhanced MR Imaging [8]

Masako SUZUKI<sup>1</sup>, Kohsuke KUDO<sup>2\*</sup>, Makoto SASAKI<sup>2</sup>, Satoshi TAKAHASHI<sup>1</sup>, Jyunko TAKAHASHI<sup>1</sup>, Noriyuki FUJIMA<sup>3</sup>, Ikuko UWANO<sup>2</sup>, Hisashi YONEZAWA<sup>1</sup>, Masako KUDO<sup>1</sup>, Hikoaki FUKAURA<sup>1</sup>, Naoki ISHIZUKA<sup>1</sup>, and Yasuo TERAYAMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and <sup>2</sup>Advanced Medical Research Center, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

<sup>3</sup>Department of Radiology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

(Received January 7, 2011; Accepted March 30, 2011)

**Purpose:** Susceptibility-weighted (SW) imaging is a magnetic resonance (MR) imaging technique reported effective in visualizing multiple sclerosis (MS) plaques, but its capacity to distinguish active plaques remains unclear. We evaluated active plaque detection by SW compared with contrast-enhanced MR imaging.

**Methods:** We prospectively examined 11 patients using a 3-tesla scanner. Two neuroradiologists independently evaluated signal changes of plaques and accompanying low signal rims in 74 plaques on various SW images (magnitude, phase, and minimum intensity projection [minIP]), and on contrast-enhanced T<sub>1</sub>-weighted images (T<sub>1</sub>WI). We correlated signal alterations on various SW images and contrast enhancement on T<sub>1</sub>WI using Fisher's exact test and calculated sensitivity and specificity for predicting gadolinium enhancement.

**Results:** Only changes in plaque signal on SW magnitude images correlated significantly with contrast enhancement of the plaques ( $P=0.008$ ), and high signal intensity had 0.556 sensitivity and 0.787 specificity for predicting contrast-enhanced plaques. Furthermore, plaques with rims of low signal showed sensitivity of 0.296 and specificity of 0.957.

**Conclusions:** Susceptibility-weighted magnitude, but not phase or minIP, images can predict MS plaques with contrast enhancement with high specificity.

# DISCUSIÓN

## Revisión de la literatura

Estudios con hipótesis y metodología similares al nuestro:


Neuroradiology

<https://doi.org/10.1007/s00234-020-02605-7>

DIAGNOSTIC NEURORADIOLOGY



## Quantitative susceptibility-weighted imaging in predicting disease activity in multiple sclerosis [9]

Selvadasan Vinayagamani<sup>1</sup> · Sekar Sabarish<sup>1</sup> · Sruthi S. Nair<sup>2</sup> · Vaibhav Tandon<sup>2</sup> · Chandrasekharan Kesavadas<sup>1</sup> · Bejoy Thomas<sup>1</sup> 

Received: 8 October 2020 / Accepted: 10 November 2020

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

### Abstract

**Purpose** Repeated use of Gadolinium (Gd) contrast for multiple sclerosis (MS) imaging leads to Gd deposition in brain. We aimed to study the utility of phase values by susceptibility weighted imaging (SWI) to assess the iron content in MS lesions to differentiate active and inactive lesions.

**Methods** MS persons who underwent MRI were grouped into group 1 with active lesions and group 2 with inactive lesions based on the presence or absence of contrast enhancing lesions. Phase values of lesions ( $P_L$ ) and contralateral normal white matter ( $P_N$ ) were calculated using the SPIN software by drawing ROI. Subtracted phase values ( $P_S = P_L - P_N$ ) and iron content ( $P_S/3$ ) of the lesions were calculated in both groups.

**Results** We analyzed 69 enhancing lesions from 22 patients (group 1) and 84 non-enhancing lesions from 29 patients (group 2). Mean-subtracted phase values and iron content corrected for voxels in ROI were significantly lower in enhancing lesions compared to non-enhancing lesions ( $p < 0.001$ ). A cut-off value 2.8  $\mu\text{g/g}$  for iron content showed area under the curve of 0.909 with good sensitivity.

**Conclusion** Quantification of iron content using SWI phase values holds promise as a biomarker to differentiate active from inactive lesions of MS.

# DISCUSIÓN

## Pitfalls

Lesiones con un patrón SWI que no refleja la asociación que hemos encontrado:

4 lesiones agudas con anillo hipointenso: un estudio con equipo RM de 7T [10] ha demostrado la presencia de un fino anillo paramagnético en lesiones agudas, y de un anillo más grueso en lesiones crónicas. Es posible que con un equipo de 3T a veces no sea posible diferenciar los dos tipos de anillos.

3 lesiones agudas con hipointensidad central: ¿vena central prominente?

1 lesión crónica con hipointensidad leve: dificultad al diferenciar entre hipointensidad leve y marcada en algunas lesiones

6 lesiones agudas y 8 lesiones crónicas clasificadas como indeterminadas: puede ser difícil determinar el patrón en secuencia SWI, sobre todo en lesiones de pequeño tamaño.

# DISCUSIÓN

## Limitaciones

Todas las imágenes se han obtenido con un equipo de 3T, no disponible en todos los centros. Los resultados no se pueden generalizar a los equipos de 1,5T, y es posible que una resolución más baja de las secuencias SWI haga la valoración del patrón SWI más difícil.

No hemos incluido en el estudio lesiones ya presentes en la RM anterior, aunque presentaran realce post-contraste. En la práctica clínica no sería viable analizar el patrón SWI de todas las lesiones desmielinizantes ya presentes a la hora de valorar la administración de contraste.

Hemos utilizado una valoración cualitativa y no cuantitativa, que sería más precisa, objetiva y reproducible. La implementación de una valoración cuantitativa requiere secuencias dedicadas (Quantitative Susceptibility Mapping, QSM), no utilizadas de forma rutinaria. De todos modos, la variabilidad interobservador ha resultado buena (k de Cohen = 0,78).



## CONCLUSIONES

En pacientes con EM, el análisis cualitativo del patrón de señal de nuevas lesiones en secuencias RM de susceptibilidad magnética (SWI) permite determinar la probabilidad de que presenten realce tras la administración de contraste paramagnético, con alta especificidad aunque con una sensibilidad moderada.

Si bien no permite sustituir el uso del medio de contraste paramagnético, puede evitar su utilización en algunos contextos clínicos, ya que encontrar una lesión nueva en secuencias T2 que muestre hipointensidad leve o iso/hiperintensidad en secuencias SWI permite clasificarla como aguda con alta especificidad (99,2%).

# REFERENCIAS

- [1] Chen W, Gauthier SA, Gupta A, et al. Quantitative Susceptibility Mapping of Multiple Sclerosis Lesions at Various Ages. *Radiology*. 2014;271(1):183-192. doi:10.1148/radiol.13130353
- [2] Zhang Y, Gauthier SA, Gupta A, et al. Longitudinal change in magnetic susceptibility of new enhanced multiple sclerosis (MS) lesions measured on serial quantitative susceptibility mapping (QSM). *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(2):426-432. doi:10.1002/jmri.25144
- [3] Deh K, Ponath GD, Molvi Z, et al. Magnetic susceptibility increases as diamagnetic molecules breakdown: Myelin digestion during multiple sclerosis lesion formation contributes to increase on QSM. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(5):1281-1287. doi:10.1002/jmri.25997
- [4] Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 2003;60(4):640-646. doi:10.1212/01.WNL.0000046587.83503.1E
- [5] Eisele P, Fischer K, Szabo K, Platten M, Gass A. Characterization of Contrast-Enhancing and Non-contrast-enhancing Multiple Sclerosis Lesions Using Susceptibility-Weighted Imaging. *Front Neurol*. 2019;10(OCT):1-7. doi:10.3389/fneur.2019.01082
- [6] Blindenbacher N, Brunner E, Asseyer S, et al. Evaluation of the 'ring sign' and the 'core sign' as a magnetic resonance imaging marker of disease activity and progression in clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2020;6(1):205521732091548. doi:10.1177/2055217320915480
- [7] Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol*. 2017;133(1):25-42. doi:10.1007/s00401-016-1636-z
- [8] Suzuki M, Kudo K, Sasaki M, et al. Detection of Active Plaques in Multiple Sclerosis using Susceptibility-weighted Imaging: Comparison with Gadolinium-enhanced MR Imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(3):185-192. doi:10.2463/mrms.10.185
- [9] Vinayagamani S, Sabarish S, Nair SS, Tandon V, Kesavadas C, Thomas B. Quantitative susceptibility-weighted imaging in predicting disease activity in multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 2021;63(7):1061-1069. doi:10.1007/s00234-020-02605-7
- [10] Absinta M, Sati P, Gaitán MI, et al. Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: A new window into the inflammatory process. *Ann Neurol*. 2013;74(5):669-678. doi:10.1002/ana.23959

# NOTA

El trabajo presentado se encuentra en fase de publicación en la revista

**“American Journal of Neuroradiology” (AJNR)**

con el título

**“Susceptibility-weighted imaging as an alternative to contrast-enhanced imaging to detect acute multiple sclerosis lesions”**

Autores:

Giovanni Caruana<sup>1</sup>, Cristina Auger Acosta<sup>1</sup>, Lucas M. Pessini Ferreira<sup>1</sup>,  
Willem Calderon Miranda<sup>1</sup>, Andrea de Barros<sup>1</sup>, Annalaura Salerno<sup>1</sup>, Jaume  
Sastre Garriga<sup>2</sup>, Xavier Montalbán Gairín<sup>2</sup>, Àlex Rovira Cañellas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona;*

<sup>2</sup>*Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Barcelona.*