

*Estudio del tracto corticoespinal
con resonancia magnética
convencional en la
esclerosis lateral amiotrófica*

Ángel Vázquez Olmos¹, Marina Lozano Ros², Juana María Plasencia Martínez², Carmen María Ortiz Morales² Silvia Torres del Rio², Carlos Vázquez Olmos²

¹Universidad de Murcia, Murcia; ²Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Introducción

La **esclerosis lateral amiotrófica (ELA)** es una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente al sistema motor, resultado de la afectación tanto de la primera como de la segunda neurona motora.

El diagnóstico continúa siendo fundamentalmente clínico, se hace de acuerdo a los criterios revisados de El Escorial¹ que divide a los sujetos en diagnósticos definitivo, probable, posible o de sospecha, y es apoyado por estudios neurofisiológicos, de entre los que la electromiografía es considerada la herramienta más útil, pero solo demuestra la afectación a nivel de la neurona motora inferior.

Las secuencias potenciadas en T2 resultan útiles en la identificación de lesiones patológicas que muestran un aumento en el contenido de agua, y en este contexto, identifican la degeneración walleriana del tracto corticoespinal. En este trabajo se analiza la importancia de este hallazgo de neuroimagen como marcador del daño de la neurona motora superior en esta enfermedad, y su potencial contribución a un diagnóstico más precoz.

El **Diagnóstico de la ELA** supone un reto en las etapas tempranas de la enfermedad. Por esta razón surge el interés por identificar nuevos biomarcadores que ayuden al diagnóstico de la entidad.

Los **Criterios de El Escorial** se sirven de la resonancia magnética únicamente para descartar otras enfermedades con clínica similar², y actualmente presenta una utilidad limitada en el diagnóstico directo.

Objetivos e Hipótesis

Objetivos

Valorar mediante resonancia magnética convencional la afectación del tracto corticoespinal en pacientes diagnosticados de esclerosis lateral amiotrófica con el fin de apoyar el difícil diagnóstico de esta enfermedad.

Hipótesis

La afectación de las neuronas motoras superiores en la ELA dará lugar a una degeneración walleriana de la vía piramidal que se manifestará como un aumento de la intensidad de señal del tracto corticoespinal en secuencias de resonancia magnética potenciadas en T2.

Material y Métodos

Se estudiaron **63 pacientes** con diagnóstico definitivo de ELA según los criterios revisados de El Escorial pertenecientes al “Ensayo clínico de utilización de las células madre de médula ósea autólogas en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (Extensión CMN/ELA)”. Y **26 voluntarios** sanos apareados con el grupo de casos para sexo y edad, sin historia previa de patología neurológica.

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico establecido siguiendo los criterios de la “World Federation of Neurology” (Criterios de El Escorial).
2. Evolución de la enfermedad mayor de 6 y menor de 36 meses.
3. Comienzo medular de la enfermedad.
4. Mayor de 18 y menor de 70 años.
5. Capacidad vital forzada $\geq 50\%$.
6. Tiempo total de la saturación de oxígeno $\leq 90\%$ inferior al 5% del tiempo de sueño
7. Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Enfermedad neurológica o psiquiátrica concomitante.
2. Necesidad de nutrición parenteral o nutrición enteral a través de gastrostomía endoscópica percutánea o sonda nasogástrica.
3. Enfermedad sistémica concomitante.
4. Tratamiento con corticoesteroides, inmunoglobulinas o inmunosupresores durante los últimos 12 meses.
5. Inclusión en otros ensayos clínicos.
6. Incapacidad para comprender el consentimiento informado.

Material y Métodos

Todos los sujetos fueron estudiados con el mismo equipo de Resonancia magnética (MRi LX.1.5T, GE Medical Systems, Milwaukee), e idéntico protocolo con **secuencia potenciada en T2** (parámetros técnicos: tiempo de repetición 2520 ms; tiempo de eco 100 ms; field of view 26x26; matriz 512 × 384; grosor de corte 5 mm; y espaciado 1 mm). Las imágenes fueron **anonimizadas** por un neurorradiólogo que eligió también la imagen a valorar dentro de la secuencia T2 con el fin de que no hubiera una interpretación de diferentes cortes entre los observadores.

Las imágenes se examinaron por una neurorradióloga y por un estudiante de medicina, valorando, **visualmente** y de forma **ciega**, la intensidad de señal del tracto corticoespinal en el tercio posterior de la cápsula interna izquierda con respecto a la señal del núcleo caudado. Se consideró como positivo o patológico cuando la intensidad del tracto corticoespinal fuera igual o mayor a la de la cabeza del núcleo caudado, y como negativo o normal cuando ésta fuera de menor intensidad. Las discrepancias que hubo en algunos sujetos fueron resueltas posteriormente de forma conjunta mediante consenso.

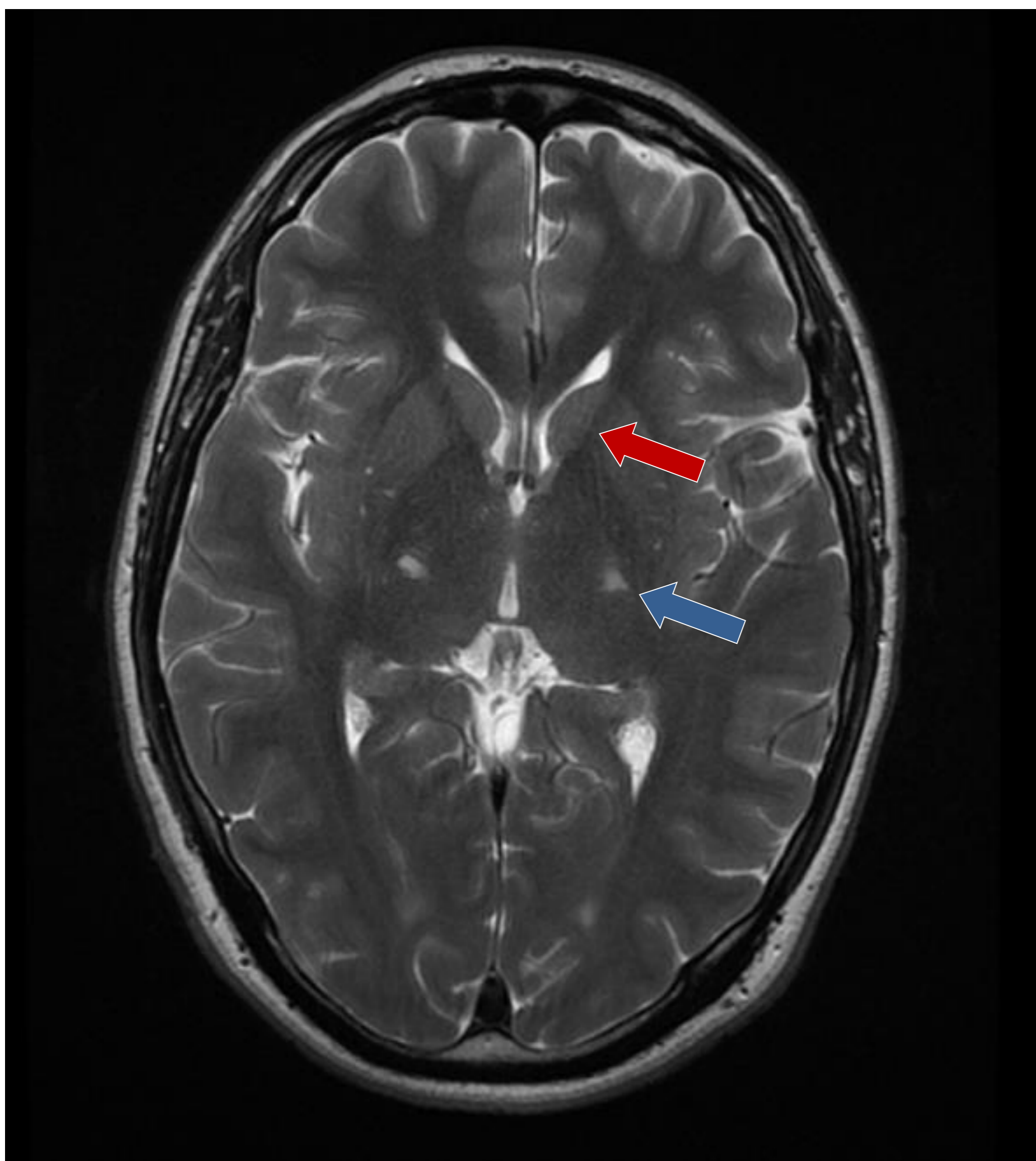
El **estudio de la concordancia** en la valoración de la intensidad de señal de la vía piramidal dicotomizada (hipointenso frente iso-hiperintenso) entre radióloga y estudiante se hizo mediante el programa MedCalc para Windows, y está representada por el coeficiente kappa.

Posteriormente, utilizando los datos de la tabla de consenso, se utilizó el test de Chi cuadrado para variables cualitativas dicotomizadas entre enfermos y sanos, y por otro lado hipointensidad e iso-hiperintensidad. Se construyó la tabla de contingencia determinando resultados estadísticamente significativos para valores de $p < 0,05$ y se obtuvieron los valores de S, E, VPP, VPN y OR. Este análisis se llevó a cabo mediante el software SPSS 19 para Windows.

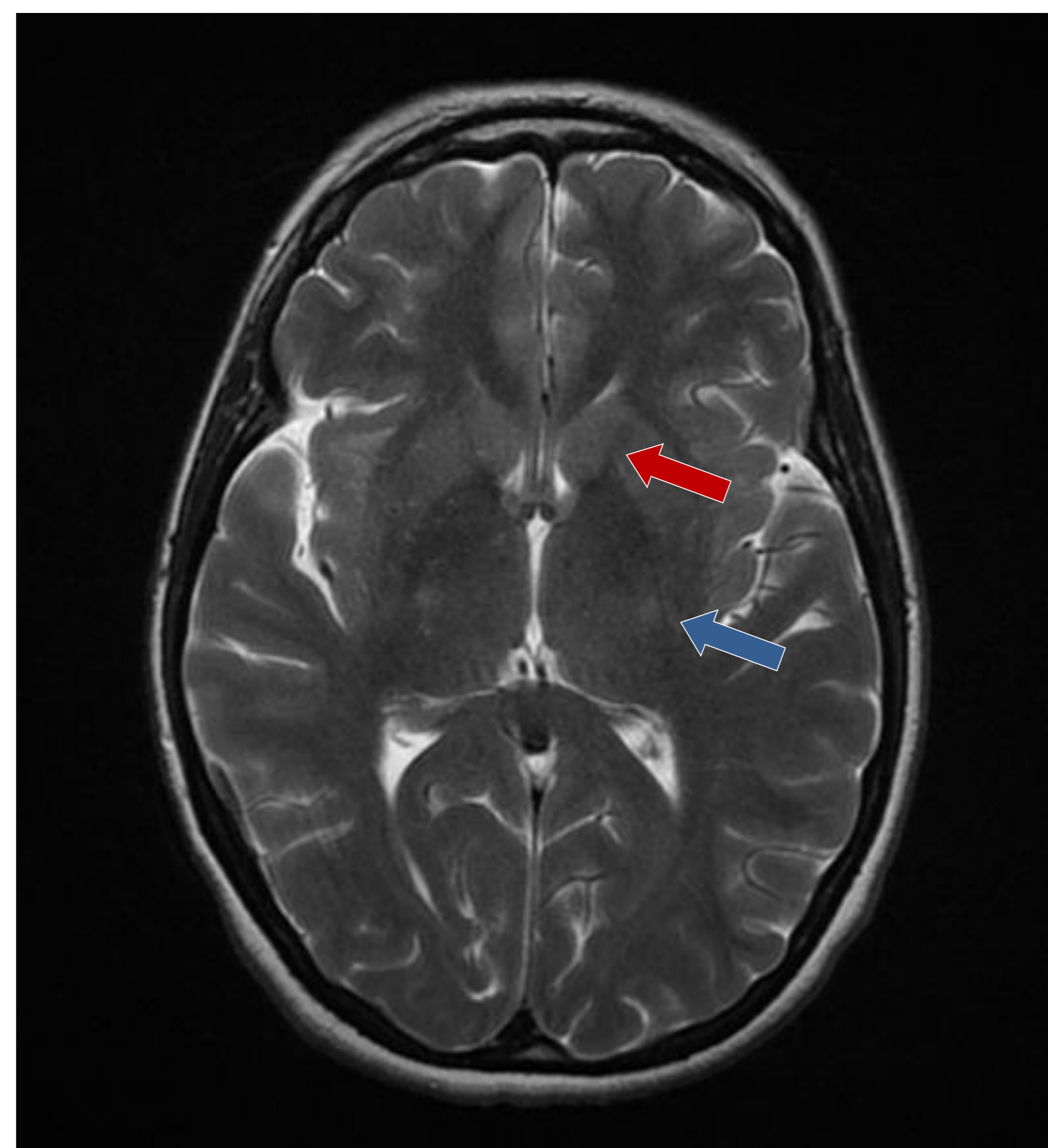
Positivo o patológico: intensidad de señal de la cápsula interna mayor o igual a la del núcleo caudado.

Negativo o normal: intensidad de señal menor a la del núcleo caudado.

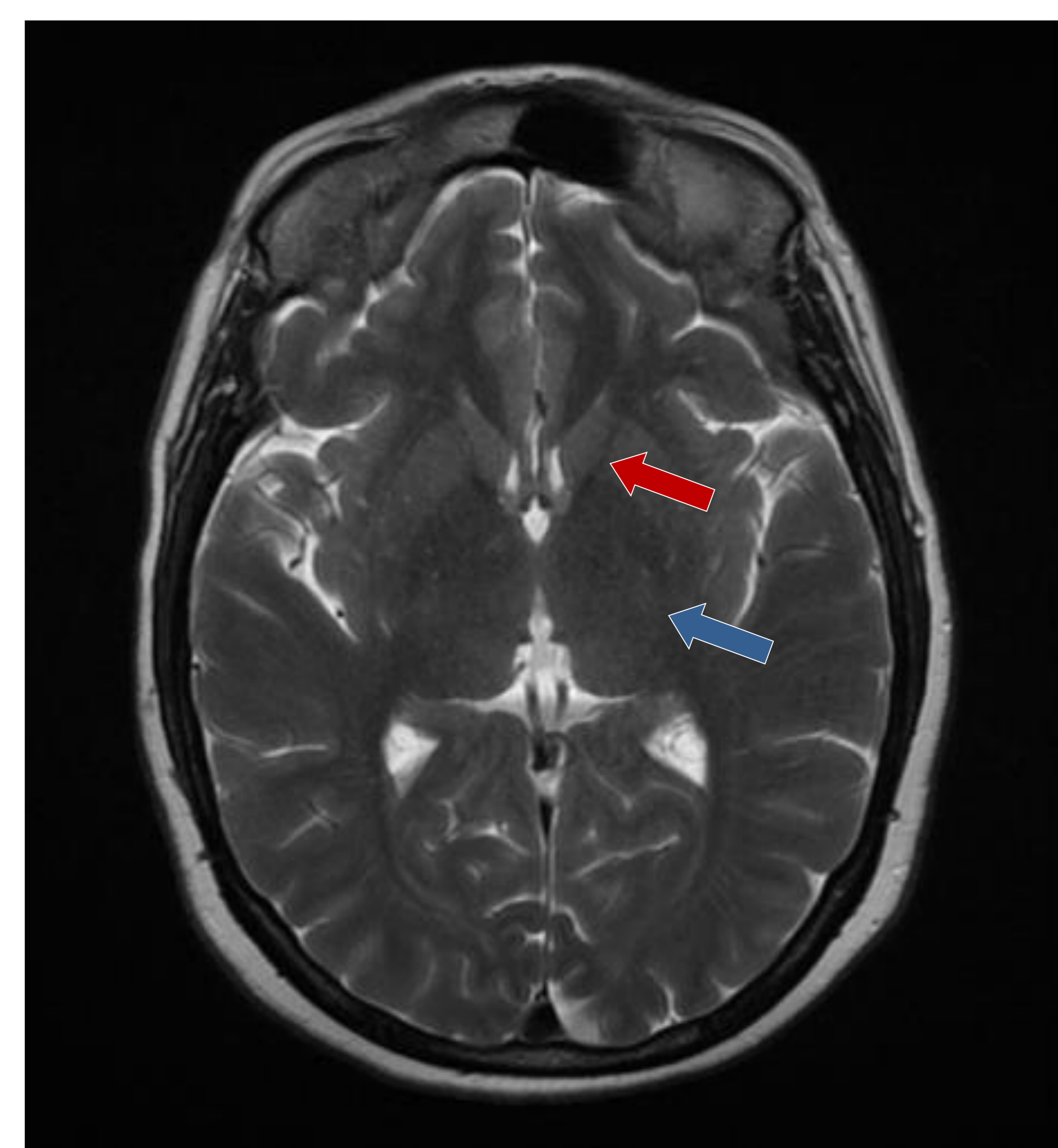
Secuencia T2



Hiperintensidad



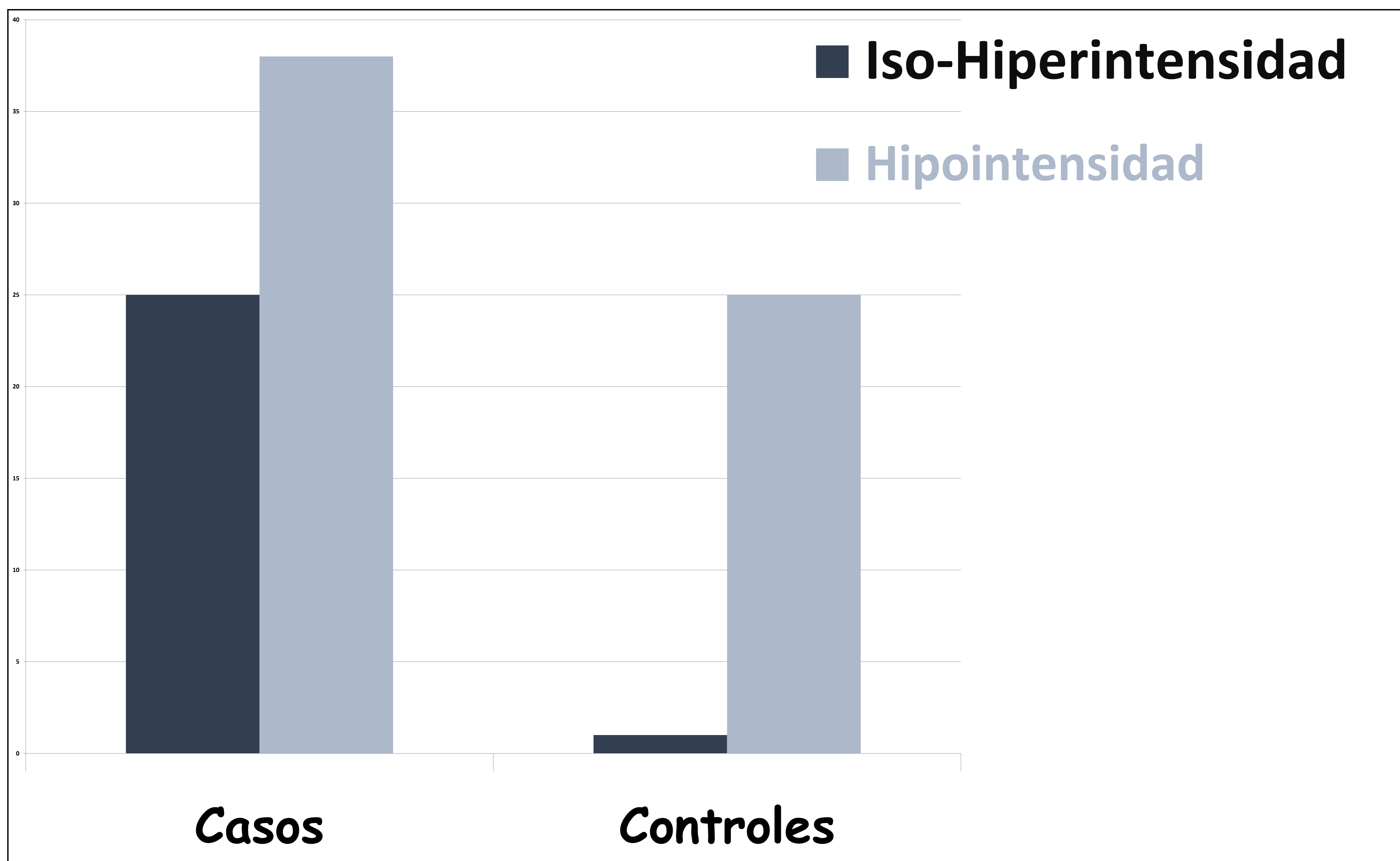
Isointensidad



Hipointensidad

Resultados

De los 63 pacientes estudiados con ELA se determinó el tracto corticoespinal como **hipointenso en 38** sujetos e **iso-hiperintenso en 25** de ellos. Mientras, en los controles se valoró el tracto corticoespinal como hipointenso en 25 sujetos y solo en 1 control como iso-intenso.



El análisis de los datos anteriores aportó una **sensibilidad** del 39,7%, **especificidad** del 96,2%, **VPP** del 96,2% y **VPN** del 39,7%.

Resultados

		Iso o Hiper	Hipo	Total
Caso	Recuento	25	38	63
	%	39,7%	60,3%	100,0%
		VPP 96,2%		
Control	Recuento	1	25	26
	%	3,8%	96,2%	100,0%
			VPN 39,7%	
Total	Recuento	26	63	89
	%	29,2%	70,8%	100,0%

En la **prueba de Chi cuadrado**, que evalúa la dependencia entre dos variables, en este caso entre la intensidad del tracto corticoespinal y la ELA, se obtuvo un valor estadísticamente significativo de 11.430, lo cual refleja la asociación entre ambas.

	Valor	gl	Significación asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	11.430	1	.001

Además, la **Odds ratio**, medida de estimación del riesgo, nos indica que la presencia de la iso- o hiperintensidad del tracto corticoespinal es 16,4 veces mayor en los sujetos con ELA.

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio	16.447	2.093	129.242

En el estudio de concordancia entre los dos examinadores se obtuvo un **coeficiente kappa** del 0,678 con un intervalo de confianza del 95% del 0,525-0,831, una concordancia moderada.

Discusión

Establecer unos criterios fiables que permitan el diagnóstico correcto de la ELA siempre ha sido un reto, sobre todo en el inicio de la enfermedad.

De forma clásica, la **resonancia magnética** se ha utilizado para descartar otras posibles causas de disfunción de la neurona motora superior. El objetivo futuro es encontrar en esta técnica datos que además apoyen a un diagnóstico de la ELA de forma directa, con una adecuada sensibilidad y especificidad.

En este sentido diversos estudios ya han buscado esta información gracias a las nuevas técnicas de RM que han ido surgiendo en las últimas décadas, como la espectroscopia, la RM funcional, el tensor de difusión, o las diversas secuencias obtenidas mediante transferencia de magnetización.

Los primeros artículos de imagen sugirieron ya cambios estructurales en la RM cerebral, entre ellos la hiperintensidad del tracto corticoespinal. Aunque no es un hallazgo específico de la ELA, en este estudio hemos decidido valorar este hallazgo en la imagen convencional potenciada en T2, apoyándonos en la fortaleza de un gran número de pacientes, y de la homogeneidad de la muestra, algo de lo que carecen la mayoría de los estudios previos.

En nuestro estudio hemos encontrado una baja sensibilidad de este hallazgo, pero con una alta especificidad, lo que nos parece real y acorde a lo que se observa en la práctica clínica.

Estudios anteriores como el llevado a cabo por **Yu Kono**³ y colaboradores publicado en 2014 estudió la hiperintensidad del tracto corticoespinal en imágenes potenciadas en T2 de 17 pacientes con ELA, 8 con diagnóstico definido de ELA y 9 indefinido. Encontraron positividad para un 47% de los pacientes, con un porcentaje más elevado en aquellos con diagnóstico definido, un 75%, relacionándolo con el mayor número de alteraciones de las neuronas motoras.

En el estudio de **Jiaoting Jin**⁴ y colaboradores publicado en 2015 analizó la hiperintensidad del tracto corticoespinal en imágenes FLAIR de RM de 82 pacientes con ELA clínicamente verificados y 38 controles sanos. La sensibilidad general encontrada en su estudio fue alta, pero no así la especificidad, resultados que son contrarios a los nuestros, pudiendo estar relacionado con la utilización de la secuencia FLAIR como explican estudios anteriores.

El estudio de **Protogerou**⁵ y colaboradores publicado en 2011 incluyó a 24 pacientes con ELA y a 51 voluntarios sanos para el estudio del tracto corticoespinal en imágenes potenciadas en T2. Identificaron un aumento de la intensidad de la señal en la parte posterior de la cápsula interna en 10 de los 51 voluntarios y en 14 de los 24 pacientes, un porcentaje que alcanza casi el 60%. El aumento de la intensidad en la cápsula interna de los sujetos control lo relacionan con un menor desarrollo de la mielinización en estas personas.

Estudios iniciales como el de **Lijuan Zhang**⁶ publicado en 2003, centraron su principal análisis en la intensidad de la sustancia blanca subcortical en 18 pacientes de ELA y 18 controles mediante RM FLAIR, evidenciando una sensibilidad de la hiperintensidad del 57% y una especificidad del 97%. También se analizó la intensidad del tracto corticoespinal, encontrando signos de hiperintensidad con mayor frecuencia en los pacientes afectados de ELA, sobre todo a nivel de la cápsula interna, pero al igual que en otros estudios, en esta área también pudo observarse cierta intensidad en imágenes FLAIR en algunos controles normales.

Mirowitz⁷ y colaboradores propusieron que los focos de señal alta en las extremidades posteriores de la cápsula interna en los controles normales se deben a la reducción de la mielinización, siendo la señal más pronunciada en las imágenes FLAIR debido a la mayor sensibilidad.

También en la publicación de **Hecht**⁸ de 2001 se estudiaron 31 pacientes con ELA y 33 sujetos sanos utilizando tanto la secuencia T2, densidad protónica y FLAIR. Concluyeron que la intensidad de señal del tracto corticoespinal era mayor en la secuencia FLAIR comparada con las otras dos, y concretamente se encontró hiperintensidad en el brazo posterior de la de la cápsula interna en 12 de los 31 pacientes y en ningún control, porcentaje similar al nuestro.

Entre las **limitaciones de este estudio** está la valoración visual o cualitativa de la intensidad de señal que puede llevar a diferencias en la interpretación. Por otro lado, la secuencia utilizada puede tener, comparada con los resultados de otros estudios en secuencia FLAIR, una menor sensibilidad; sin embargo aún no está claro cuál es la secuencia con mayor sensibilidad para detectar el aumento de intensidad de señal, y consideramos que una especificidad alta es una característica importante para un criterio diagnóstico en una enfermedad como la ELA.

Por tanto, nuestros resultados, en consonancia con estudios anteriores, apoyan la asociación entre la afectación de vía piramidal visible en la cápsula posterior y la ELA.

Conclusiones

El aumento de la intensidad de señal del tracto corticoespinal a nivel de la cápsula interna, valorado mediante resonancia magnética convencional de 1,5 teslas en secuencia axial potenciada en T2, **muestra una sensibilidad baja y una muy alta especificidad.**

Este hallazgo de **resonancia puede ser de utilidad como signo de afectación de la neurona motora superior en el diagnóstico de la ELA**, aunque siempre apoyados en una historia clínica y exploración neurológica completa del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994; 124:96-107.
2. Álvarez-Uría MJ, Sáiz A, Fernández C, Santamarta ME, Costilla S. Diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica: avances en RM. *Radiología.* 2011; 53(2):146-155.
3. Kono Y, Sengoku R, Mitsumura H, et al. Clinical characteristics associated with corticospinal tract hyperintensity on magnetic resonance imaging in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 127:1–4.
4. Jin J, Hu F, Zhang Q, Jia R, Dang J. Hyperintensity of the corticospinal tract on FLAIR: A simple and sensitive objective upper motor neuron degeneration marker in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2016; 367: 177-83.
5. Protogerou G, Ralli S, Tsougos I, et al. Hyperintensity of the corticospinal tract on FLAIR: A simple and sensitive objective upper motor neuron degeneration marker in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiol J.* 2011; 24: 226-23
6. Zhang L, Ulug AM, Zimmerman RD, Lin MT, Rubin M, Beal MF. The diagnostic utility of FLAIR imaging in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis. *J Magn Reson Imaging.* 2003; 17: 521—527.
7. Mirowitz, S, Sartor, K, Gado, M, Torack, R. Focal signal-intensity variations in the posterior internal capsule: normal MR findings and distinction from pathologic findings. *Radiology.* 1989; 172, 535–539.
8. Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, Hilz MJ, Heuss D, Neundörfer B. MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alterations in ALS patients more frequently than T2-, T1- and proton-density-weighted images. *J Neurol Sci.* 2001; 186: 37-44.