



HALLAZGOS EMERGENTES DE RM EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Enrique Rodríguez Zafra¹; Cristina Auger Acosta¹; Mar Castillo Fortuño¹; Carla Miró Basllesté¹; Annalaura Salerno¹; Àlex Rovira Cañellas¹

¹Sección de Neurorradiología, Servicio de Radiología, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.

Objetivo docente

Presentar hallazgos novedosos por RM de las lesiones desmielinizantes en la esclerosis múltiple (EM) de valor diagnóstico y pronóstico.

Revisión del tema

La resonancia magnética (RM) se ha convertido en una técnica de imagen esencial en la esclerosis múltiple (EM) jugando un papel fundamental no solo en el **diagnóstico** y **pronóstico** de la misma sino también en la diferenciación con otras enfermedades inflamatorias. Su alta sensibilidad en la detección de las típicas lesiones de caracterizan la enfermedad nos permite:

- Evaluar cuantitativamente la **actividad** y **gravedad** de la enfermedad (Figura 1).
- Caracterizar el **curso de la enfermedad** a lo largo del tiempo.
- Monitorizar y predecir la **respuesta al tratamiento**.
- Detectar de forma precoz los **efectos adversos** relacionados con el tratamiento.

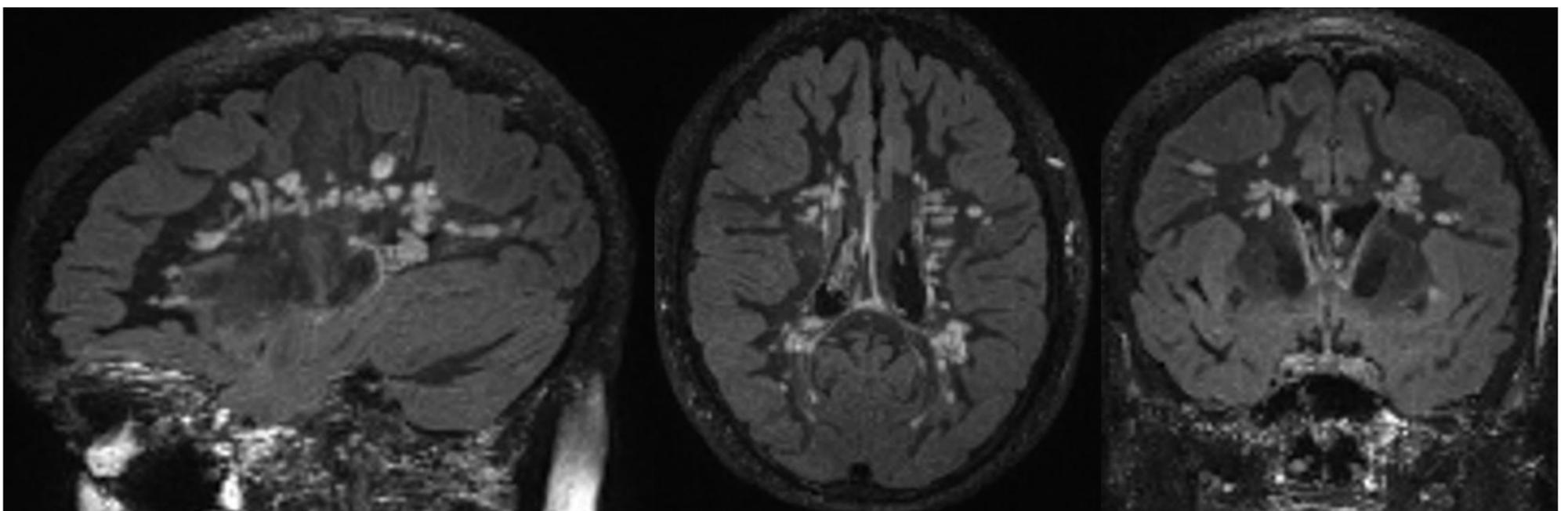


Figura 1. **Lesiones desmielinizantes en EM.** Imágenes multiplanares 3D FLAIR de lesiones desmielinizantes en paciente diagnosticado de EM.

Hallazgos radiológicos típicos de la EM

Los **criterios de McDonald 2017** aportan, en relación con versiones previas, una mayor sensibilidad, sin afectar la especificidad, en el diagnóstico de la EM [1], teniendo que demostrar diseminación tanto **espacial** como **temporal** de las lesiones desmielinizantes. Si bien las lesiones que evidenciamos en RM de los pacientes con EM no son completamente específicas de la enfermedad, existen ciertas características semiológicas y localizaciones típicas que ayudan en el diagnóstico diferencial (Figura 2).

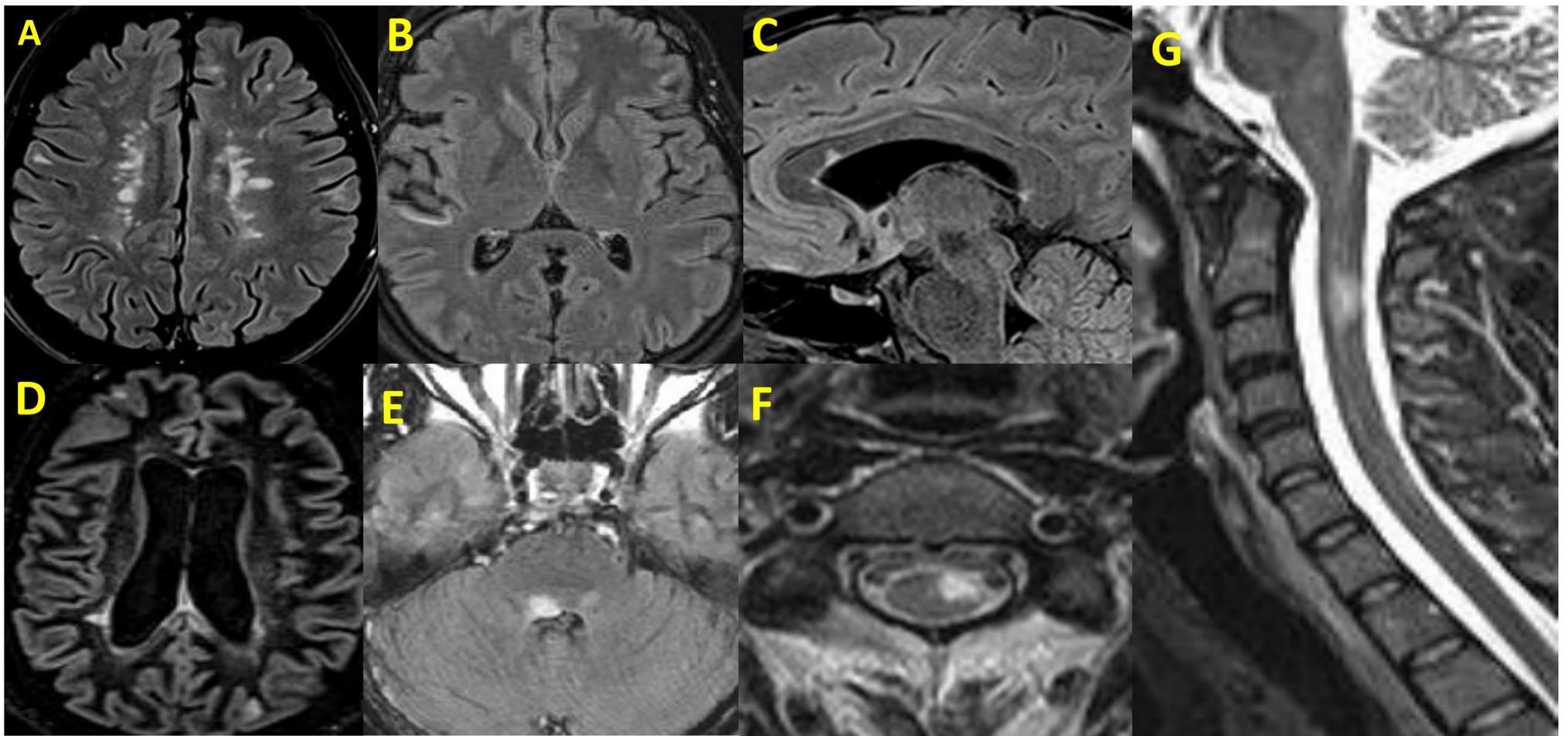


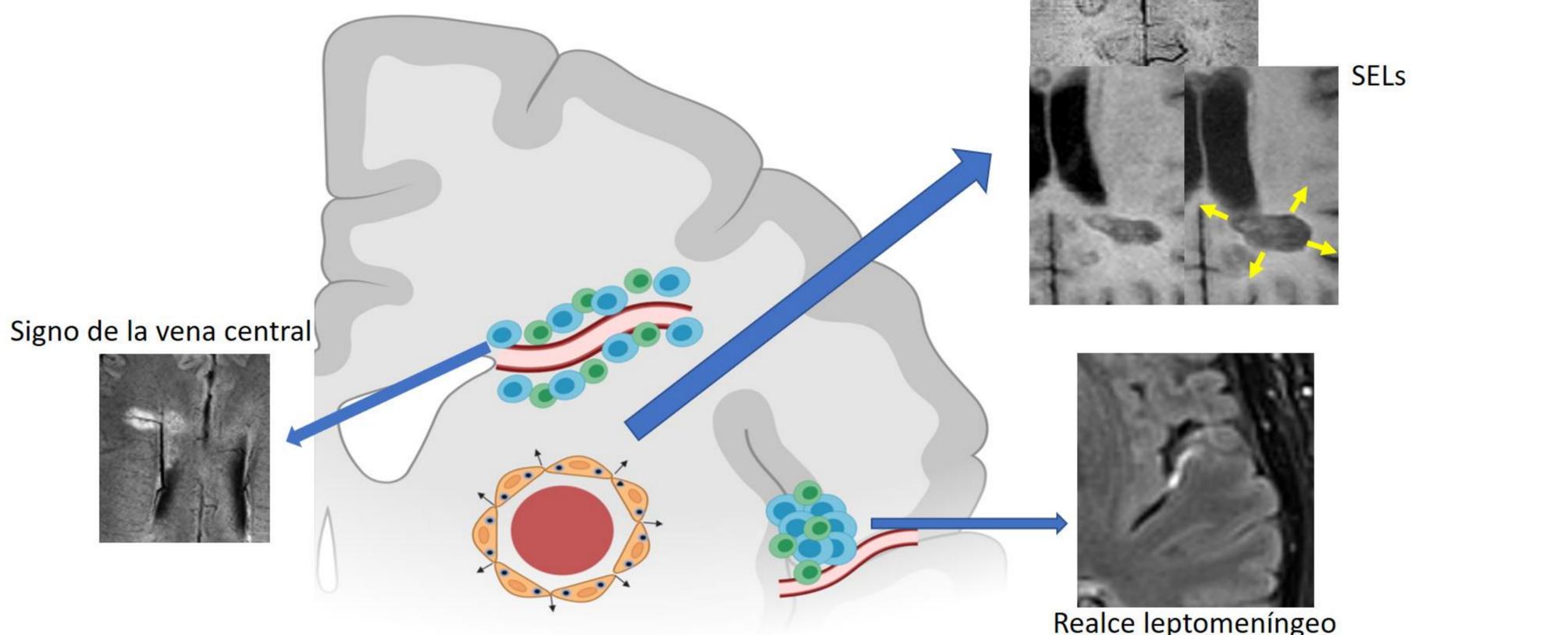
Figura 2. **Localizaciones típicas en esclerosis múltiple.** Periventriculares/ovoideas (A). Yuxtacorticales (B). Interfase calloso-septal (C). Corticales (D). Tronco encefálico (E). Lesión medular en el plano transversal (F) y sagital (G).

Más allá de los criterios de McDonald

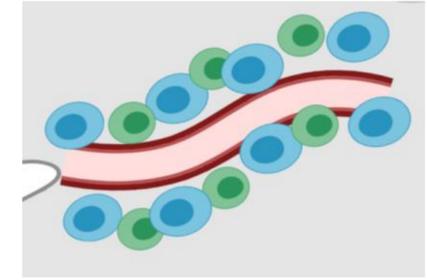
No obstante, la interpretación adecuada de los hallazgos de la RM en el diagnóstico de la EM es, en algunos casos, un verdadero desafío ya que diferentes enfermedades y afecciones pueden simular la apariencia radiológica de las lesiones desmielinizantes típicas. Es por ello, que existe la necesidad de identificar **características distintivas** para la EM que aumenten la **especificidad diagnóstica** de la RM, y que además contribuyan a predecir su pronóstico.

En esta revisión, mostramos las siguientes características por RM relativamente novedosas (diagrama) y que aportan un **valor diagnóstico** y/o **pronóstico** en el curso de la enfermedad:

1. Signo de la vena central
2. Anillos paramagnéticos
3. Lesiones de expansión lenta (SELS)
4. Realce leptomeníngeo



1. Signo de la vena central



- Se define como una hipointensidad lineal o puntiforme en secuencias de susceptibilidad magnética que aparece en el centro de una lesión hiperintensa visualizada en secuencias T2 en **al menos 2 cortes consecutivos** [2].
- Es la manifestación radiológica de la **distribución perivenular** de los infiltrados inflamatorios que conforman las placas desmielinizantes, descritos por Dawson en 1916 (Figura 3).
- Este signo **NO** es patognomónico de EM pero presenta una **alta sensibilidad y especificidad** en el diagnóstico de las lesiones desmielinizantes de EM [3, 4].

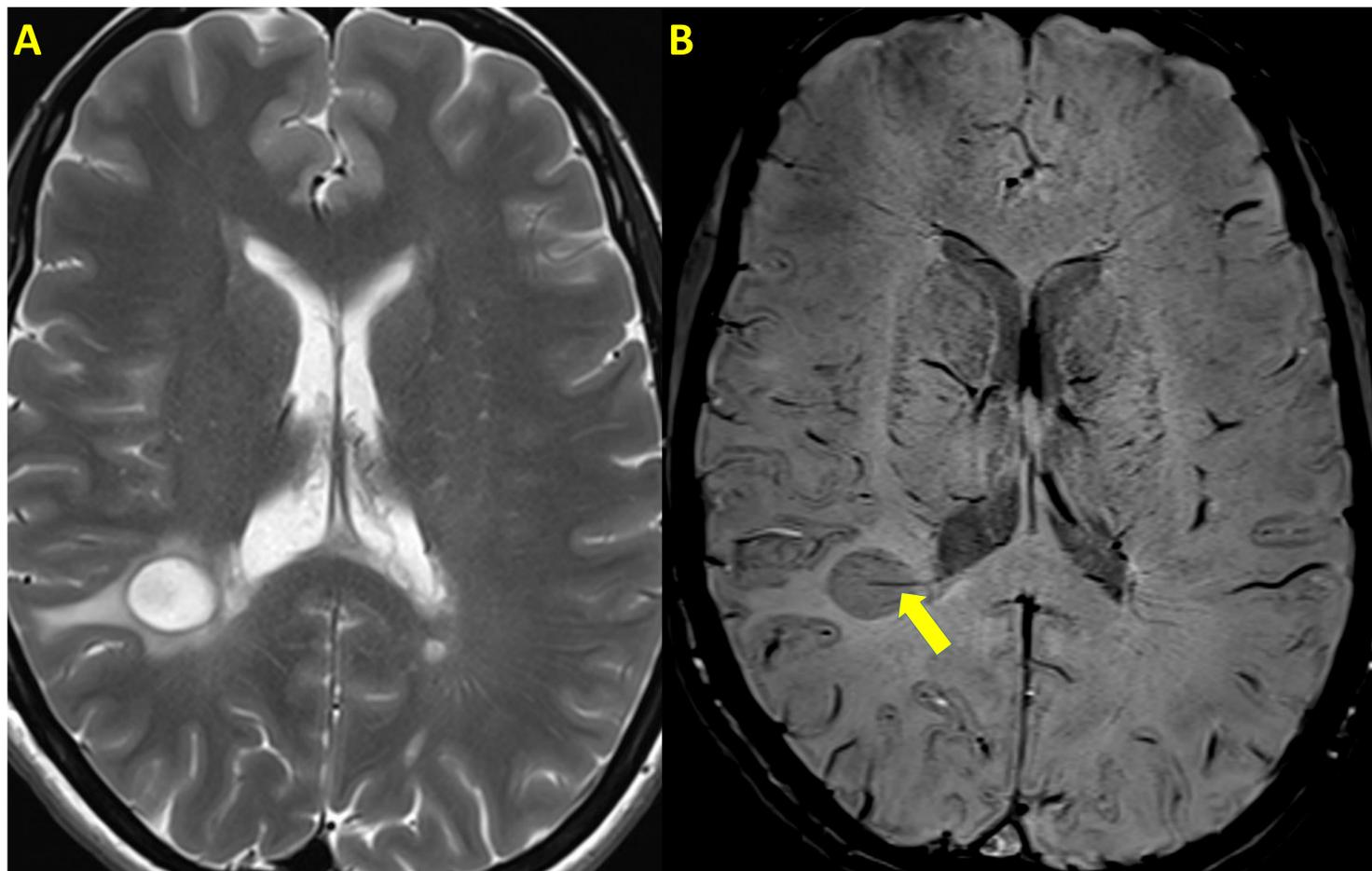


Figura 3. **Signo de la vena central.** Imágenes transversales en secuencias potenciadas en T2 (A) y en SWI (B). Se observa una típica lesión desmielinizante de morfología ovoidea atravesada por una vena (flecha).

- **Signo distintivo** de otras entidades como la migraña o la enfermedad cerebrovascular, así como de otras enfermedades desmielinizantes [3] como el espectro de la neuromielitis óptica, donde este signo aparece únicamente en un bajo porcentaje de las lesiones (<40%), mientras que en la EM este porcentaje es del 60-75%.
- El porcentaje de lesiones con dicho signo en la EM **disminuye discretamente con la edad** y presencia de **factores de riesgo cardiovasculares**.
- Este signo es especialmente útil en pacientes con **diagnóstico incierto/no concluyente de EM**, donde se ha propuesto un **umbral del 40-50% de lesiones** con este signo para discriminar entre EM y otras entidades, con una **sensibilidad y especificidad superior al 90%** [2].
- Aspectos técnicos (Figuras 4 y 5):
 - Se detecta de forma óptima utilizando de susceptibilidad magnética (**SWI**) de alta resolución, y sobre todo con secuencias 3D eco-planar en eco de gradiente (**3D EPI GRE**).
 - La sensibilidad de las secuencias SWI / 3D EPI GRE en la detección del signo de la vena central es directamente proporcional a la potencia del campo magnético en el que se obtienen [2].
 - Aumento de la sensibilidad en la visualización de las venas con la obtención de las secuencias SWI/3DEPI GRE durante o inmediatamente después de la administración de medio de contraste que contiene **gadolinio**.
 - La combinación de imágenes T2-FLAIR y SWI/3D EPI GRE (imágenes FLAIR*) facilita la identificación de este signo.

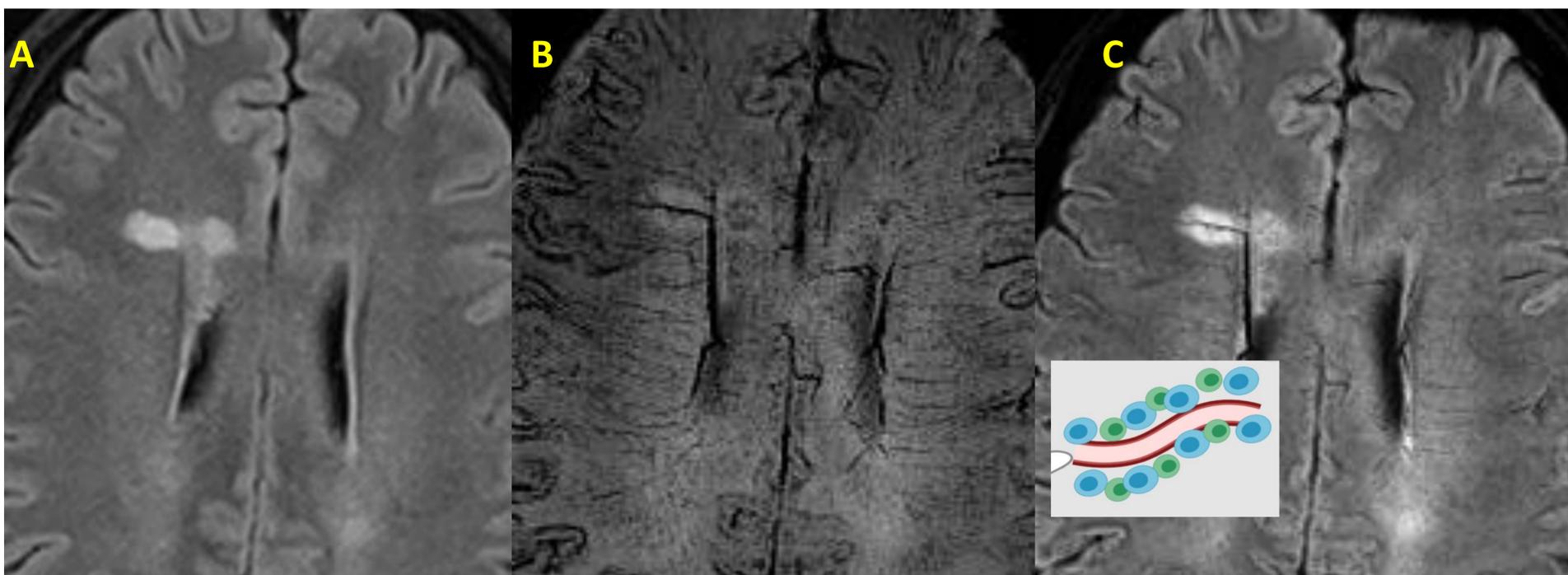


Figura 4. **Signo de la vena central.** Imágenes transversales potenciadas en secuencias T2-FLAIR (A), SWI (B) y T2-FLAIR* (C) que es combinación de imagen T2-FLAIR y de susceptibilidad magnética.

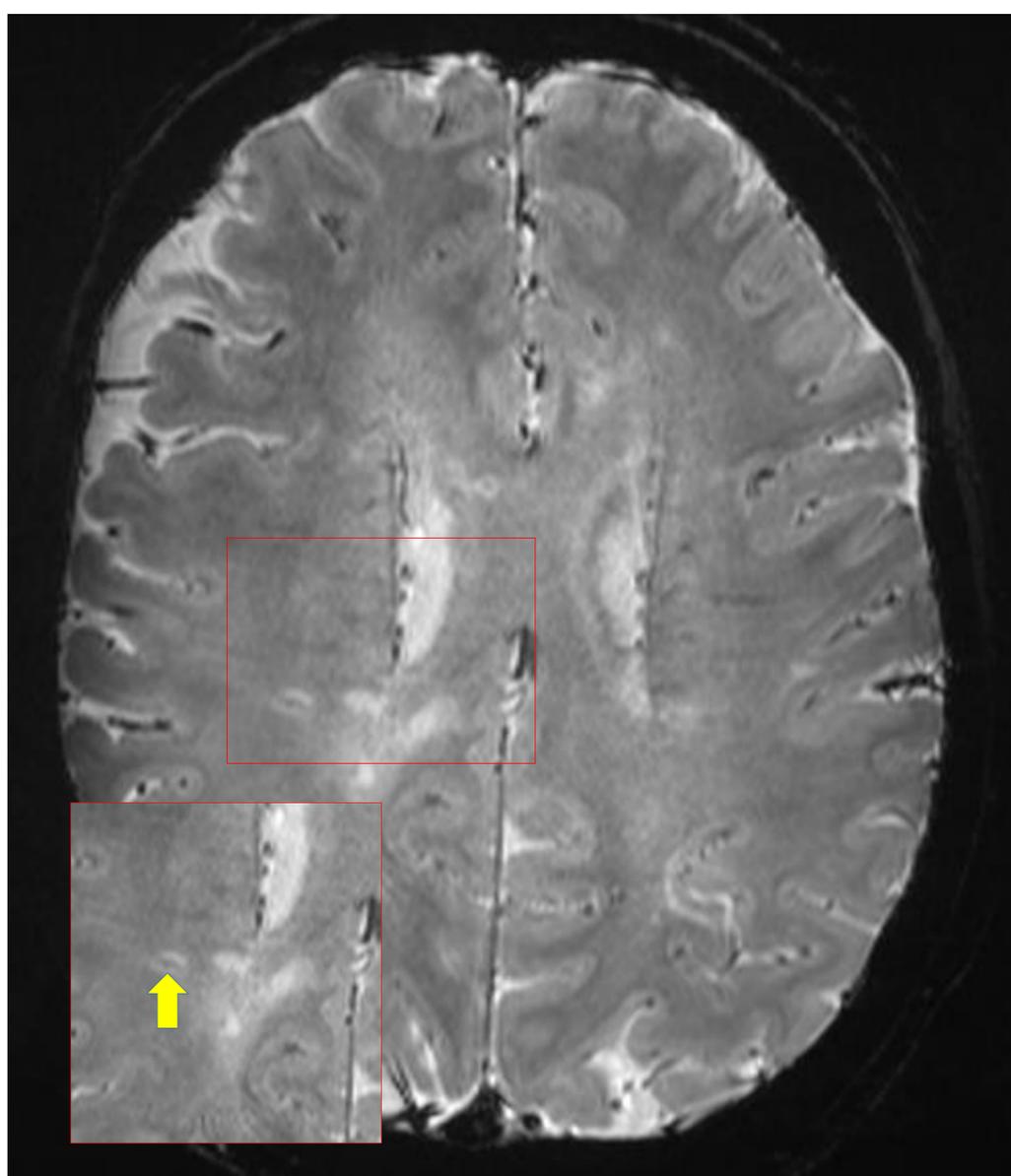
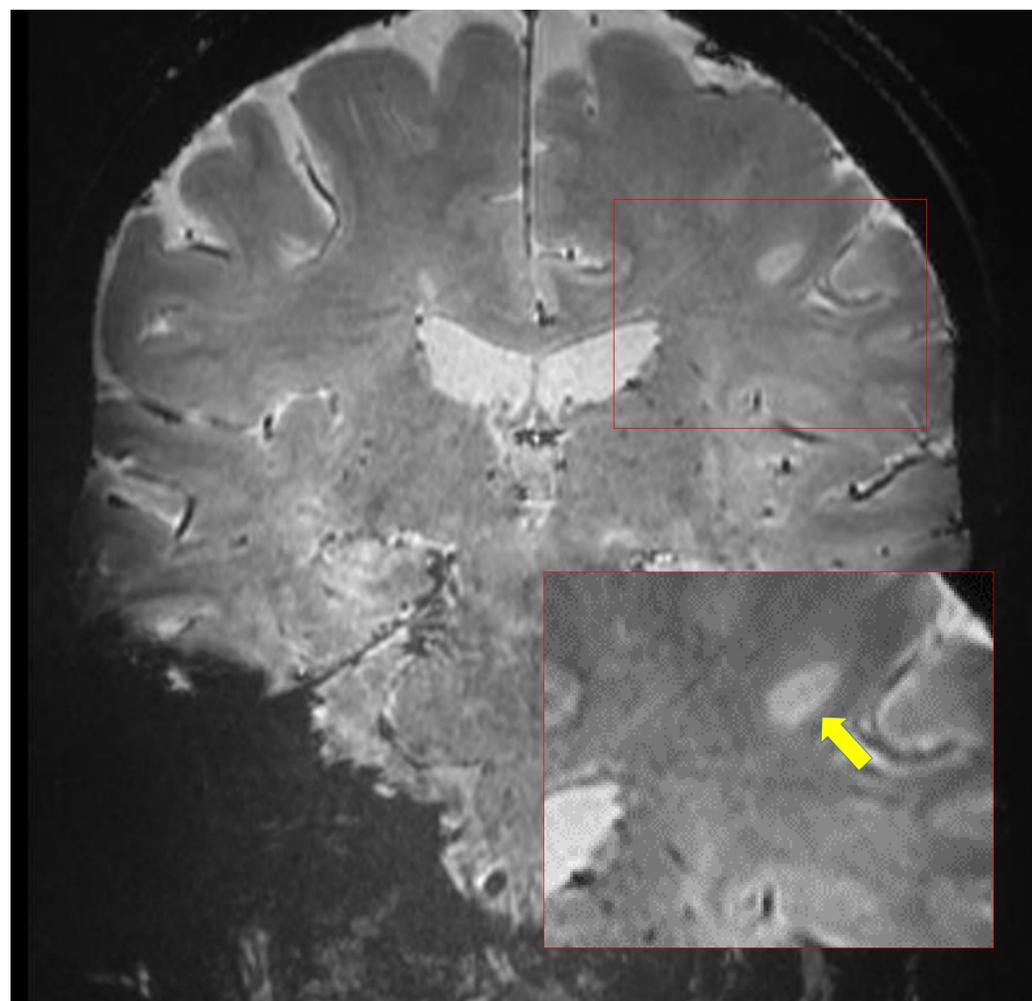
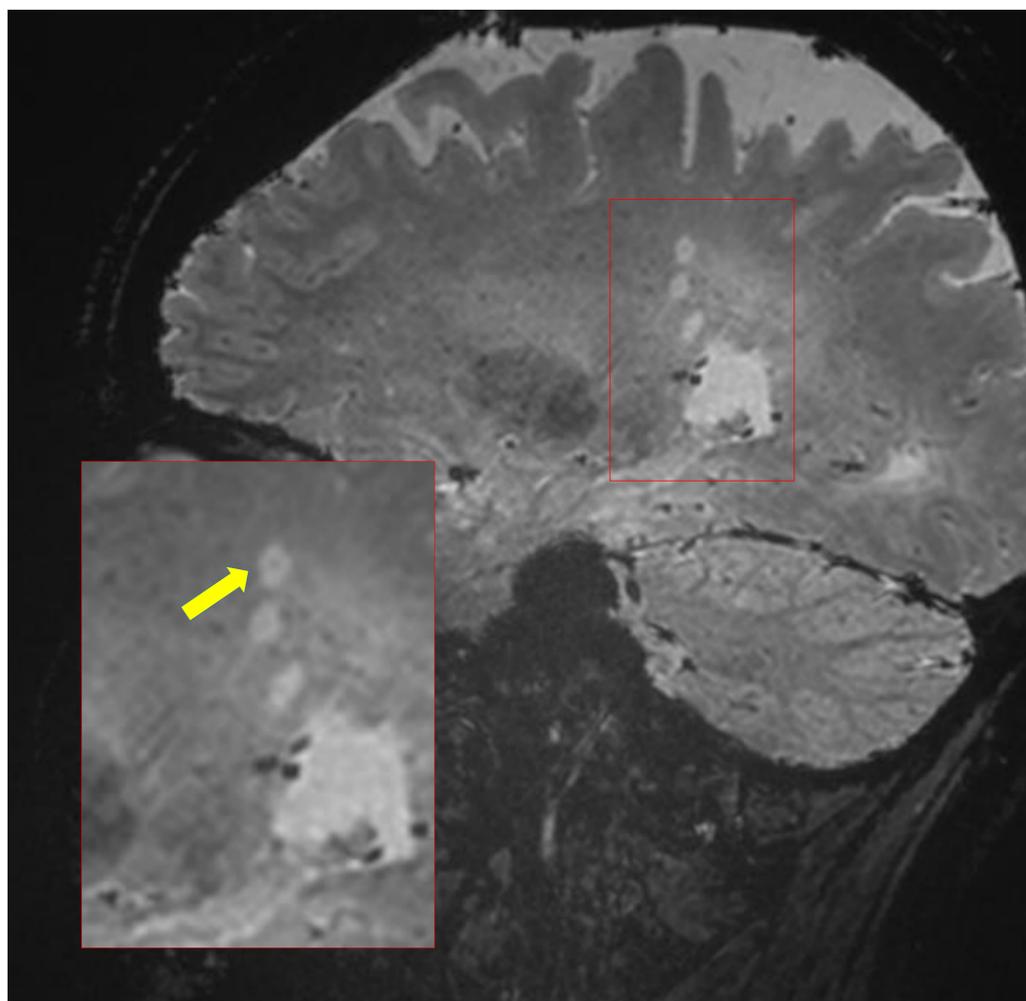


Figura 5. **Signo de la vena central.** Imágenes multiplanares en secuencia 3D segmentada con imagen eco planar eco de gradiente (3D-EPI GRE), con imágenes ampliadas que señalan el signo de la vena central (fechas) en el interior de las lesiones hiperintensas.

El uso de la **secuencia 3D-EPI GRE** tiene un valor adicional por la cobertura de volumen respecto a las imágenes eco-gradientes convencionales, sin incrementar el tiempo de adquisición.

2. Anillos paramagnéticos

- Se definen **como lesiones con borde hipointenso** en las secuencias de **susceptibilidad magnética** que reflejan **depósitos de hierro** en el margen de lesiones crónicas activas (**sin realce** tras la administración de gadolinio pero con presencia de un infiltrado inflamatorio crónico que induce un daño tisular progresivo [4].
- El **hierro** se localiza en el interior la **microglía activada/macrófagos** como consecuencia de fagocitosis de la mielina y oligodendrocitos, que tiene una elevada concentración de este elemento.
- Localización de predominio en sustancia blanca **periventricular** [5].
- Se detecta la presencia de al menos un anillo paramagnético en aproximadamente el **50% de pacientes con EM**.
- **Signo con valor pronóstico** debido al carácter más destructivo de las lesiones (en comparación con las que no presentan anillo paramagnético), que conlleva el desarrollo de discapacidad motora y cognitiva a una edad más temprana.

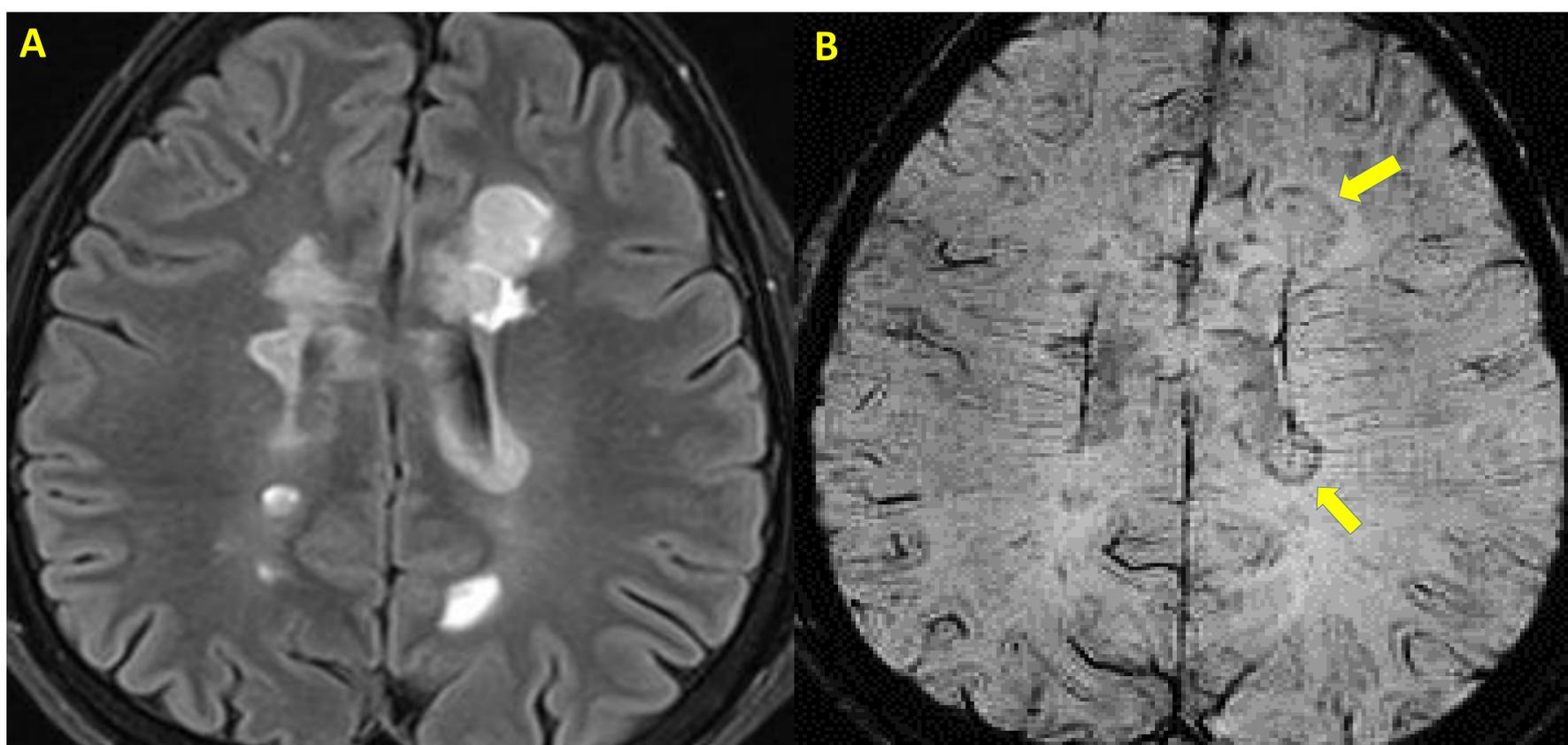


Figura 6. **Anillos paramagnéticos**. Imágenes transversales potenciadas en secuencias T2-FLAIR (A) y SWI (B). Se observa en B un anillo hipointenso (flechas en B) que refleja el depósito de hierro en la periferia de las lesiones.

- Presenta **alta especificidad diagnóstica**, aunque con un rendimiento **inferior** al signo de la vena central, dada su moderada sensibilidad. Rara vez se manifiestan en otras lesiones inflamatorias o vasculares, [4].
- Los anillos paramagnéticos pueden **desaparecer** lentamente con el tiempo (4-6 años) [6], reflejando su evolución a **placas crónicas inactivas**.
- Este signo tiene valor diagnóstico (alta especificidad) y **pronóstico**, y además podría utilizarse como un biomarcador para analizar la eficacia de nuevos tratamientos remielinizantes y anti-inflamatorios (como el **inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi)**) tanto en formas recurrentes como progresivas de EM [5].
- Aspectos técnicos:
 - Se evidencian en secuencias **SWI**, eco de Gradiente Multieco **T2*** o mapeo de susceptibilidad cuantitativa (**QSM**).
 - La administración de gadolinio **no** aumenta la sensibilidad de la visualización, a diferencia del signo de la vena central [4].
 - La **sensibilidad** de las secuencias SWI es proporcional al campo magnético empleado y al tiempo de eco (TE) utilizado (Figura 7).
 - Histológicamente, se ha demostrado una reducción de la densidad axonal en el borde exterior del anillo paramagnético, demostrando su carácter destructivo, por lo que se ha propuesto un seguimiento de la expansión de dichas lesiones mediante **secuencias T1** [6].

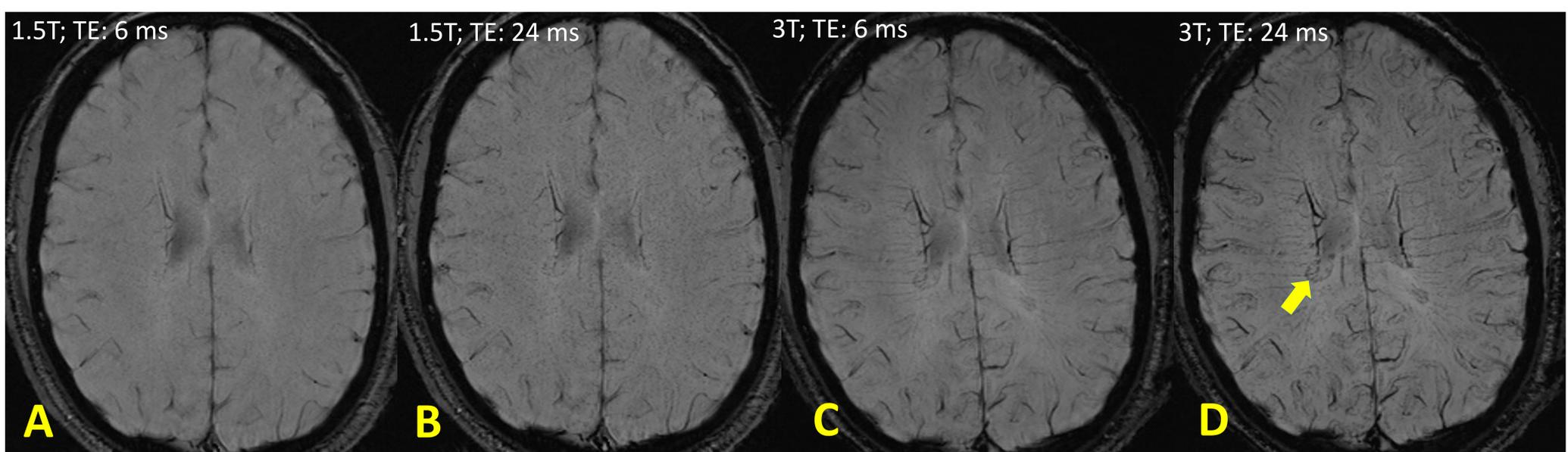
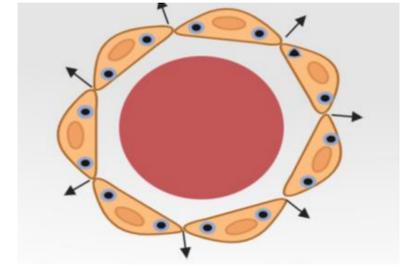


Figura 7. **Anillos paramagnéticos.** Imágenes trasversales en secuencia SWI obtenidas en campos magnéticos de 1,5T (A, B) y 3T utilizando tiempos de eco diferentes (C, D). Se puede observar una mayor visibilidad del anillo paramagnético en las secuencias SWI obtenidas en campos de 3T y con TE largo (flecha en D).

3. Lesiones de expansión lenta (SEL)



- Se definen como **lesiones T2 crónicas** que manifiestan una **expansión local concéntrica**, lenta y progresiva, no asociada a realce con gadolinio (Figura 8).
- Podría ser la manifestación radiológica de **las placas crónicas activas** (“smoldering”) descritas en los estudios anatómo-patológicos, donde se identificaba una degradación continua de la mielina.
- Las SELs muestran una **disminución progresiva en su intensidad en T1 y T2-FLAIR** que refleja la destrucción tisular progresiva [7], y son consideradas un indicador temprano de progresión de la enfermedad.

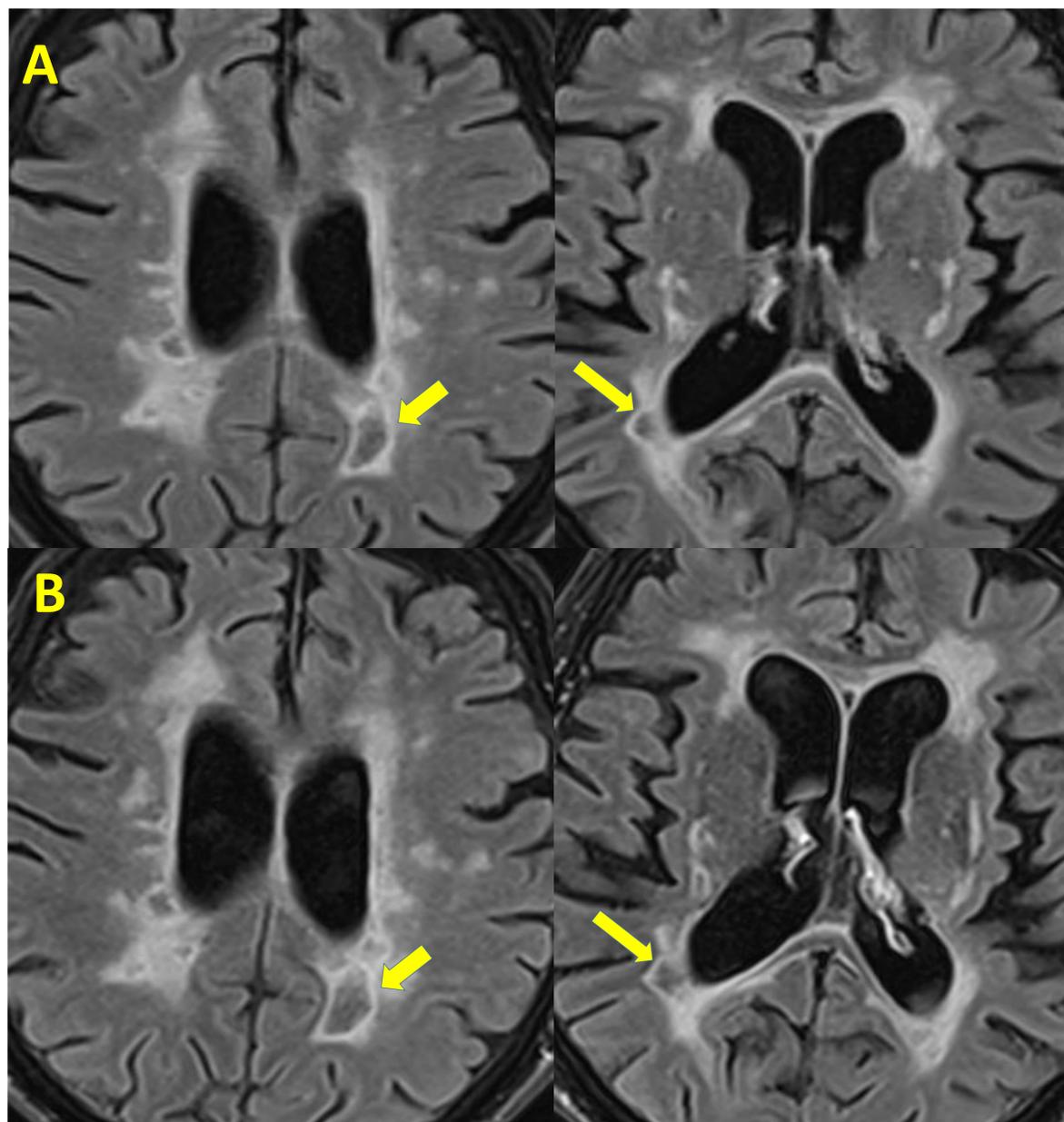


Figura 8. **Lesiones de expansión lenta (SEL)**. Estudio seriado de RM con imágenes T2-FLAIR obtenidas al comienzo de la enfermedad (A), y a los dos años (B) en un paciente con EM. Se observa aumento de tamaño e hiposeñal de algunas lesiones (flechas) a medida que progresa la enfermedad.

- La existencia de los **anillos paramagnéticos** se ha propuesto como un marcador de **SELS**, ya que las lesiones con anillo muestran un incremento significativo de su tamaño en comparación con las lesiones sin anillo [6-8] (Figura 9). Sin embargo, no existe plena concordancia entre SELs y anillos paramagnéticos (son más frecuentes las SELs), debido probablemente a una limitada sensibilidad de la RM en la detección de hierro en el margen de las lesiones desmielinizantes.
- El crecimiento de estas lesiones en anillo es muy lento (2% anual).
- Las lesiones sin anillo paramagnético tienden a reducir su tamaño, probablemente en relación al desarrollo de gliosis y a neurodegeneración lesional.
- Aspectos técnicos:
 - Su detección visual es difícil, debido a su lento crecimiento, y se precisan programas automáticos para detectarlas [7].
 - Técnicas como el ratio de transferencia de magnetización (**MTR**) o la difusión radial (**Dr**), que se consideran biomarcadores de desmielinización y daño axonal muestran respectivamente una disminución y aumento progresivo en el seno de SELs que indican la existencia de un daño tisular progresivo [9].

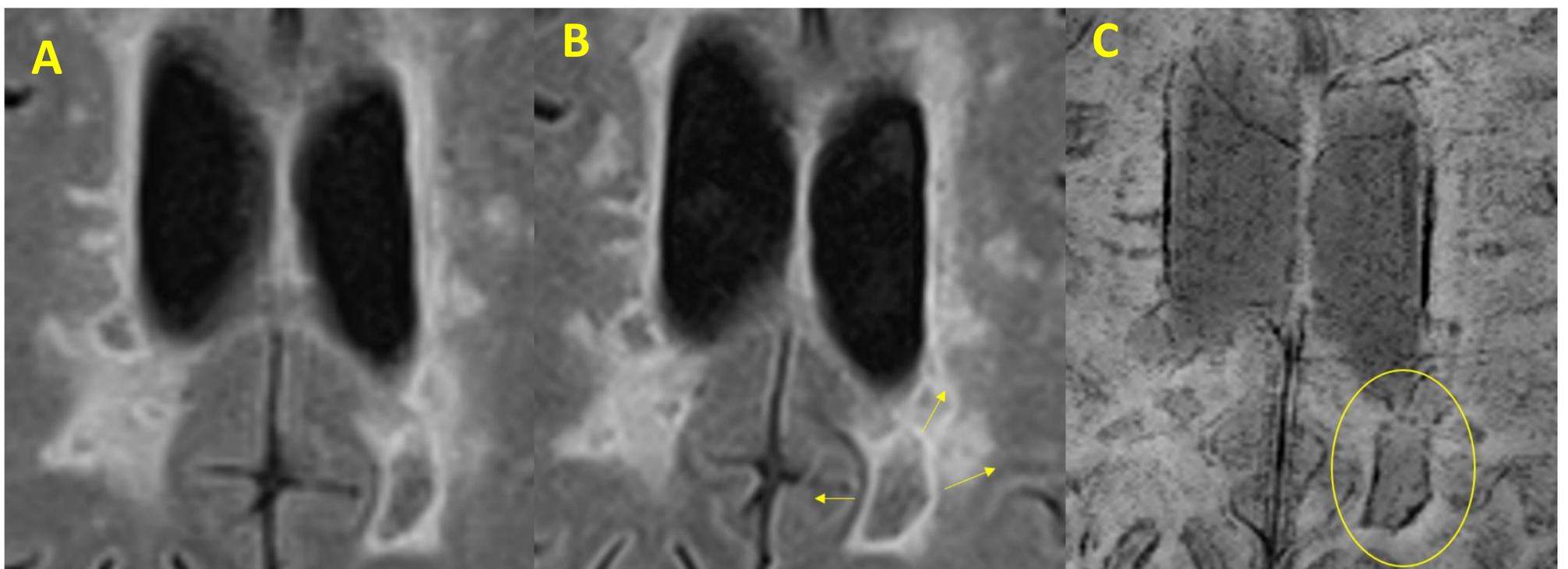


Figura 9. **SELS y signo del anillo hipointenso.** Estudio seriado de RM con imágenes transversales T2-FLAIR (A y B) y de susceptibilidad magnética (C) al comienzo de la enfermedad (A), y a los dos años (B y C) en un paciente diagnosticado de EM. Se observa aumento del tamaño de la lesión hipodensa (flechas en B) que se acompaña de un halo hipointenso en la imagen de susceptibilidad (círculo en C), que refleja la presencia de depósitos de hierro en la periferia de una lesión desmielinizante crónica.

4. Realce leptomeníngeo

- Recientemente, se ha descrito la correlación entre **el realce leptomeníngeo** focal o difuso atribuible a la presencia de un **infiltrado inflamatorio leptomeníngeo** en pacientes con EM (Figura 10).
- Esta inflamación crónica leptomeníngea se correlaciona con la **desmielinización subpial** secundaria a agregados de folículos ectópicos de linfocitos B, y es un hallazgo anatómo-patológico altamente **específico** de EM.
- La presencia de inflamación meníngea está relacionada con una **mayor desmielinización cortical, atrofia cortical** y un curso más grave de la enfermedad [10].
- El infiltrado leptomeníngeo induce una **disfunción de la barrera hemato-meníngea** de los vasos leptomeníngeos que permite la **exudación del medio de contraste** al espacio extravascular, que se identifica con RM en forma de realce.
- Este realce se identifican de forma óptima mediante secuencias **T2-FLAIR con contraste**, obtenidas al menos **10 minutos después** de su inyección (Figuras 10 y 11).
- Este realce es un hallazgo **inespecífico** para EM pudiendo aparecer en otros procesos inflamatorios/infecciosos/neoplásicos, e incluso en sujetos sanos de edad avanzada.
- Estos **realces son mayoritariamente persistentes** (varios años), indicando un proceso inflamatorio crónico que no responde a los tratamientos modificadores de la enfermedad [11] (Figura 12).
- Sin embargo, el número de realces persistentes se ha relacionado con progresión en la discapacidad neurológica [9].

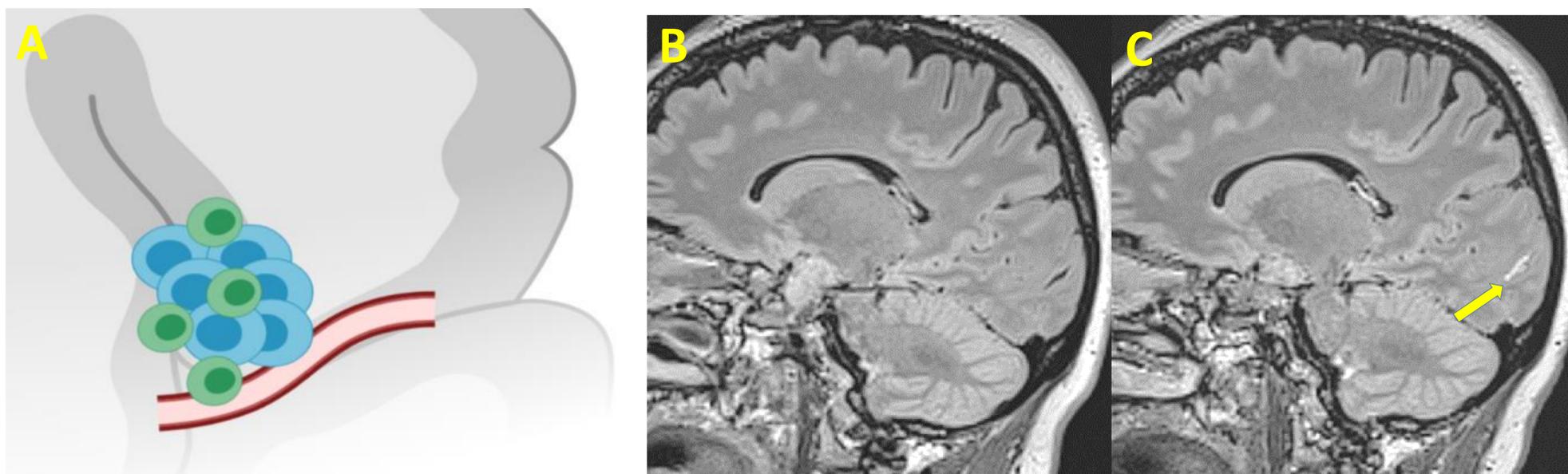


Figura 10. **Inflamación y realce leptomeníngeo.** Esquema de infiltrado inflamatorio leptomeníngeo formado por linfocitos B y T, que en contacto con los vasos leptomeníngeos produce un incremento en su permeabilidad. Imágenes transversales T2-FLAIR sin (A) y tras la administración de gadolinio (B). Obsérvese la presencia de un realce leptomeníngeo lineal en región occipital, únicamente visible en la imagen T2-FLAIR obtenida con gadolinio (flecha en C)

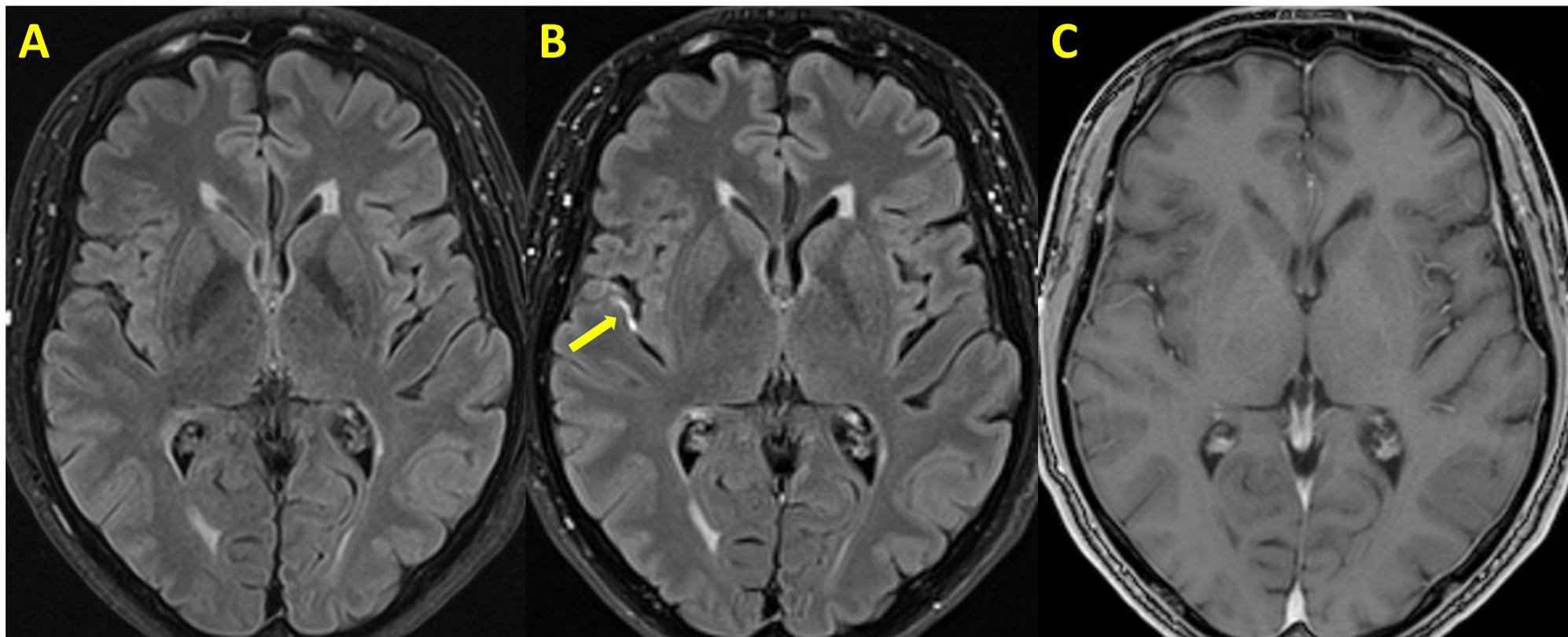


Figura 11. **Realce leptomeníngeo.** Imágenes transversales T2-FLAIR sin (A) y tras la administración de gadolinio (B), y T1 tras la administración de gadolinio (C). Obsérvese la presencia de un realce leptomeníngeo lineal en la ínsula derecha, únicamente visible en la imagen T2-FLAIR obtenida con gadolinio (flecha en B)

- Se han postulado nuevas dianas terapéuticas como el **inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi)**, ya que la BTK es un enzima que se expresa en los linfocitos B [11].
- En la actualidad, existen 4 inhibidores de **BTKi** aprobadas por la FDA en estudio: ibrutinib, evobrutinib, tolebrutinib y orelabrutinib. Estudios en modelos animales han demostrado una reducción del infiltrado inflamatorio crónico y del realce leptomeníngeo [11].

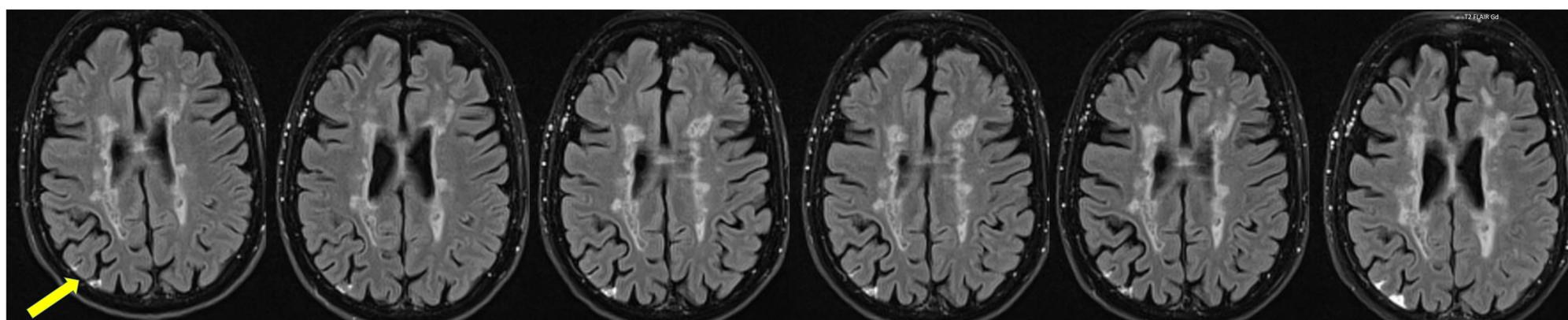


Figura 12. **Realce leptomeníngeo persistente en paciente afecta de EM.** Imágenes transversales T2-FLAIR tras la administración de gadolinio obtenidas de forma seriada entre 2013 y 2021. Obsérvese la presencia de un realce leptomeníngeo lineal en región parietal derecha, persistente a lo largo de los estudios.

Conclusión

- Los radiólogos debemos estar familiarizados con estos nuevos hallazgos, ya que incrementan la especificidad diagnóstica de la RM en la EM, lo que debería minimizar los diagnósticos incorrectos, y contribuyen a establecer el pronóstico de esta enfermedad.
- Además , en un futuro, algunos de estos hallazgos como son las SELs, los anillos paramagnéticos y el realce leptomeníngeo, podrían utilizarse como biomarcadores radiológicos para valorar la eficacia de nuevos tratamientos que tengan como diana la inflamación crónica en la EM, la cual es parcialmente responsable de la progresión de la discapacidad en estos pacientes.

Bibliografía

1. Thompson A, Banwell B, Barkhof F et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173
2. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1446
3. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, Carlucci G, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol.* 2018 Feb;83(2):283-94
4. Maggi P, Sati P, Nair G, Cortese ICM, Jacobson S, Smith BR, et al. Paramagnetic rim lesions are specific to multiple sclerosis: An international multicenter 3T MRI study. *Ann Neurol.* 2020;88(5):1034–42
5. Clarke M.A., Pareto D., Pessini-Ferreira L. et al. The value of 3T susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of multiple sclerosis *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:1001-1008
6. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Kornek B, Kasprian G, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis iron rim lesions in 7 T MRI. *Brain.* 2021;144(3):833–47
7. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 2019; 25:1915-1925
8. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol.* 2017;133(1):25–42
9. Elliott C, Arnold DL, Chen H, Ke C, Zhu L, Chang I, et al. Patterning chronic active demyelination in slowly expanding/evolving white matter MS lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(9):1584–91
10. Jonas SN, Izbudak I, Frazier AA, Harrison DM. Longitudinal persistence of meningeal enhancement on postcontrast 7T 3D-FLAIR MRI in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(10):1799–805
11. Bhargava P, Kim S, Reyes AA, Grenningloh R, Boschert U, Absinta M, et al. Imaging meningeal inflammation in CNS autoimmunity identifies a therapeutic role for BTK inhibition. *Brain.* 2021;144(5):1396–408