

UTILIDAD DE SWI EN EL PROTOCOLO RM DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Ilyan **Mezinskiy Kushnerev**¹, Pablo **Naval-Baudin**¹,
Albert **Pons Escoda**¹, Albert **Castillo Pinar**¹, Laura
Chavarriaga Jimenez¹, Antonio **Martínez-Yélamos**², Sergio
Martínez-Yélamos², Carles **Majós**¹

¹ Servicio de Radiología

² Servicio de Neurología

**Hospital Universitario de Bellvitge
Barcelona**

OBJETIVO DOCENTE

JUSTIFICACIÓN

- La esclerosis múltiple (EM) combina diferentes fenómenos:
 - **Inflamatorios agudos:** Linf. T, complemento, oligodentropatía...)
 - **Inflamatorios crónicos/“smoldering”**
 - **Lesiones subpiales/cortical:** Infiltrados inflamatorios leptomeníngeos que no, atrofia cortical, infiltración macrofágica
- Condiciona **lesiones en diferentes formas más allá de lesiones hiperintensas de sustancia blanca**. Se observan lesiones parenquimatosas focales, difusas degenerativas, o leptomeníngeas con afectación cortical contigua.
- La **proporción** de estos fenómenos inter-paciente **es variable**
- Esta variabilidad podría justificar diferencias clínicas entre pacientes que dificultan optimización del tratamiento.
- **Alteraciones del metabolismo del hierro** parecen **ligadas a procesos de degeneración** y podrían ayudar a tipificar estos pacientes.
- **Secuencias de susceptibilidad (SWI)** permiten **visualizar depósitos ferromagnéticos**, además de visualizar **la vena central**.
- Estas secuencias son prometedoras para la mejor tipificación de las diferentes formas de actividad intra-paciente.

OBJETIVO

- Revisar la evidencia de diferentes aplicaciones de SWI en pacientes con EM.

36 Congreso Nacional

XXXI Congreso CIR

seram



Málaga

25/28 MAYO 2022

Palacio de Ferias y Congresos

24 MAYO

CURSO PRECONGRESO

RSNA

seram



REVISIÓN DEL TEMA

Fisiopatología

1. Lesiones agudas de sustancia blanca. Desmielinización temprana cae en 3 categorías

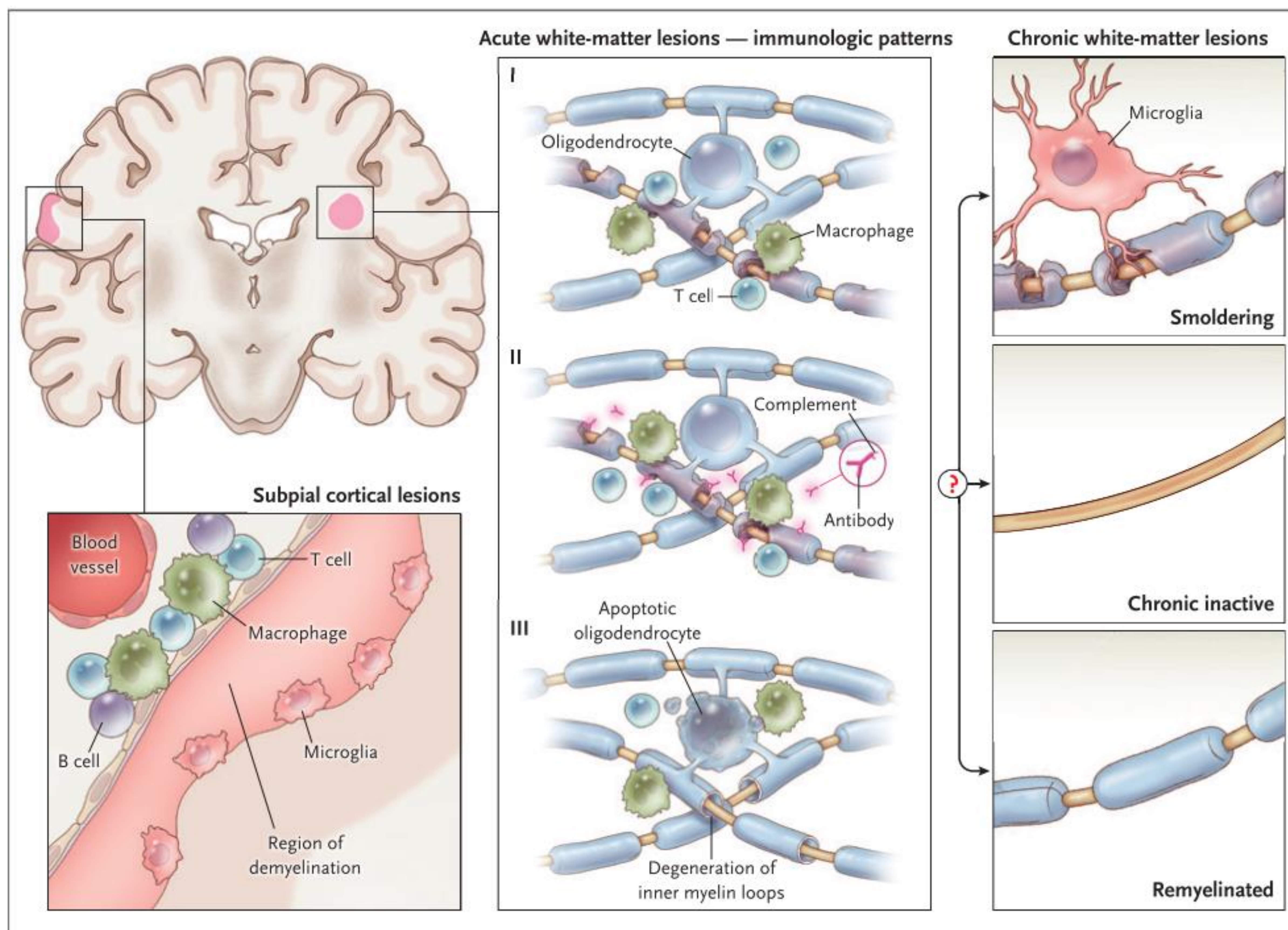
- I. Fondo de fagocitos mononucleares e infiltración perivascular por células T
- II. Igual que tipo 1, pero se añade depósito de inmunoglobulinas y activación del complemento
- III. Patrón de oligodendropatía, comienza en la mielina más cercana al axón. Simula procesos virales, tóxicos e isquémicos, puede ser muy destructivo

2. Lesiones crónicas de sustancia blanca

- Remielinizada: Remielinización parcial de una lesión aguda
- Crónica inactiva: lesión residual que no remieliniza sin actividad subyacente
- Crónica activa/smoldering: Inflamación crónica y degeneración de la mielina. Más típica de formas progresivas. Actividad macrofágica con depósito de hierro.

3. Lesiones subpiales

- También más frecuentes en formas progresivas. Agregados inflamatorios que no atraviesan barrera hematoencefálica se acumulan en la piamadre. Asociada a activación posiblemente secundaria de microglía que bordean neuropilo y se caracteriza por desmielinización de la corteza



Epidemiología

- Afecta a más de 2,5M de personas en todo el mundo.
- Enfermedad **neurológica crónica no traumática más frecuente en pacientes jóvenes y de edad media** en países desarrollados.
- **Debut entre 20-40 años**. Ratio Mujeres : hombres 2:1.
- Aumento gradual de incidencia con la distancia del ecuador.
- Etiología **multifactorial**: factores genéticos y ambientales
- **Gran impacto socioeconómico**

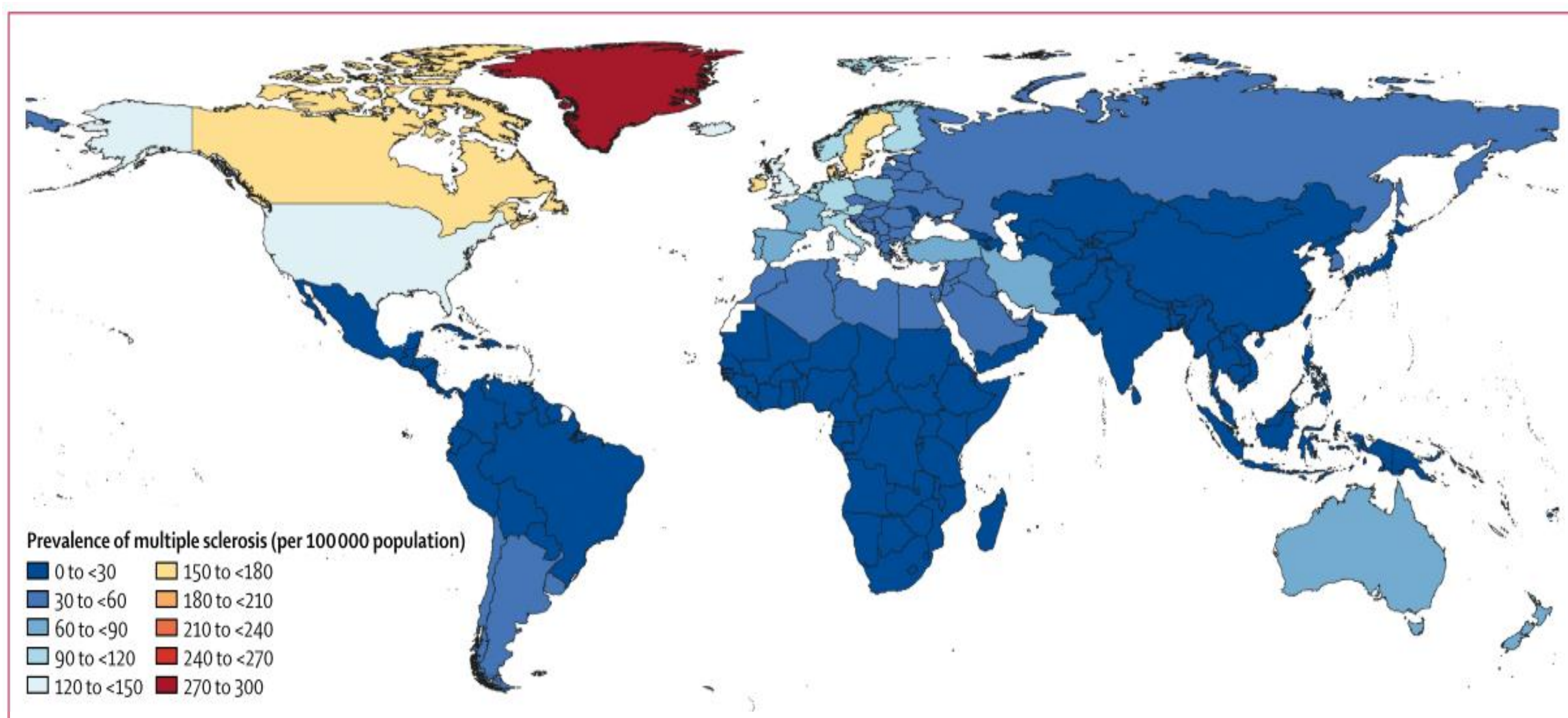
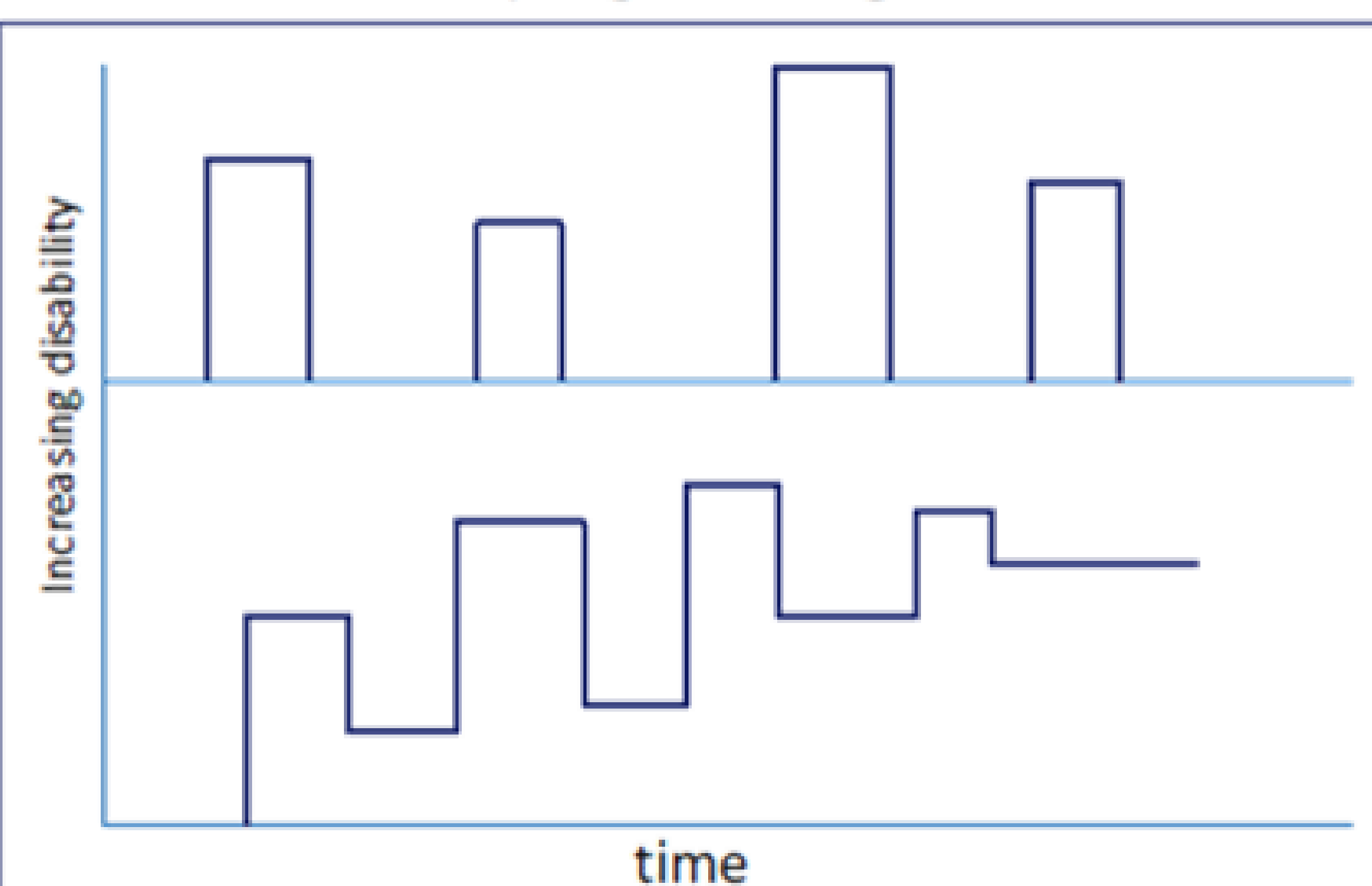


Figure 1: Age-standardised multiple sclerosis prevalence per 100 000 population in 2016 for both sexes, by location

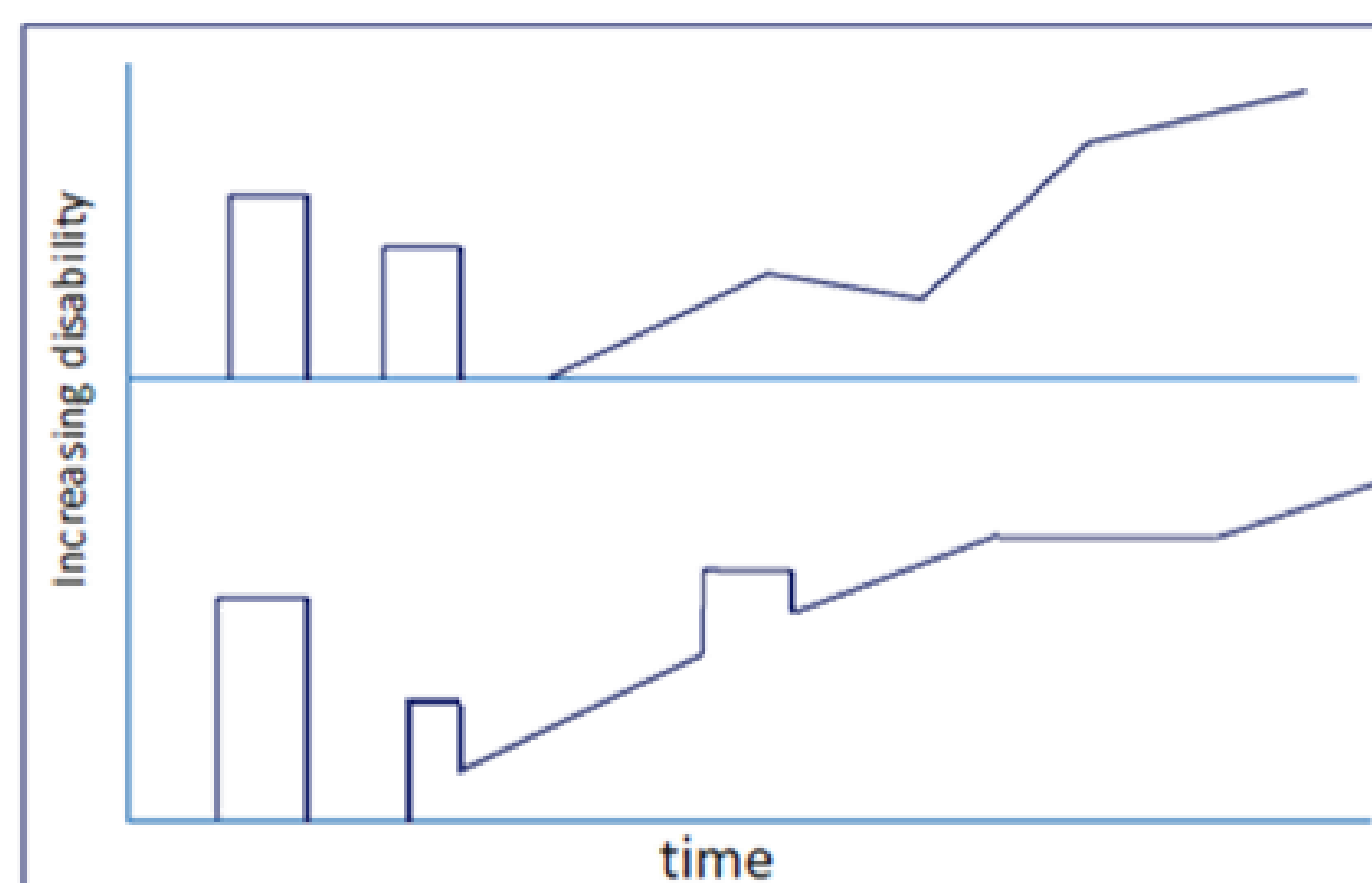
Fenotipos de la enfermedad

- Fenotipos EM según características clínicas (Lublin et al 2014)
 - Síndrome clínicamente aislado (CIS)
 - RM lesiones “típicas”: 80% progresa a EM
 - RM no lesiones típicas: 10-20% progresa a EM
 - Síndrome radiológico aislado (RIS)
 - EM remitente recurrente (EMRR)
 - 85%. F>M 2:1
 - EM secundariamente progresiva (EMSP)
 - 65% de EMRR
 - EM primariamente progresiva (EMPP)
 - 10-15% M=F
- 10-20% EMRR “benigna”. Mínima o nada de acúmulo de discapacidad

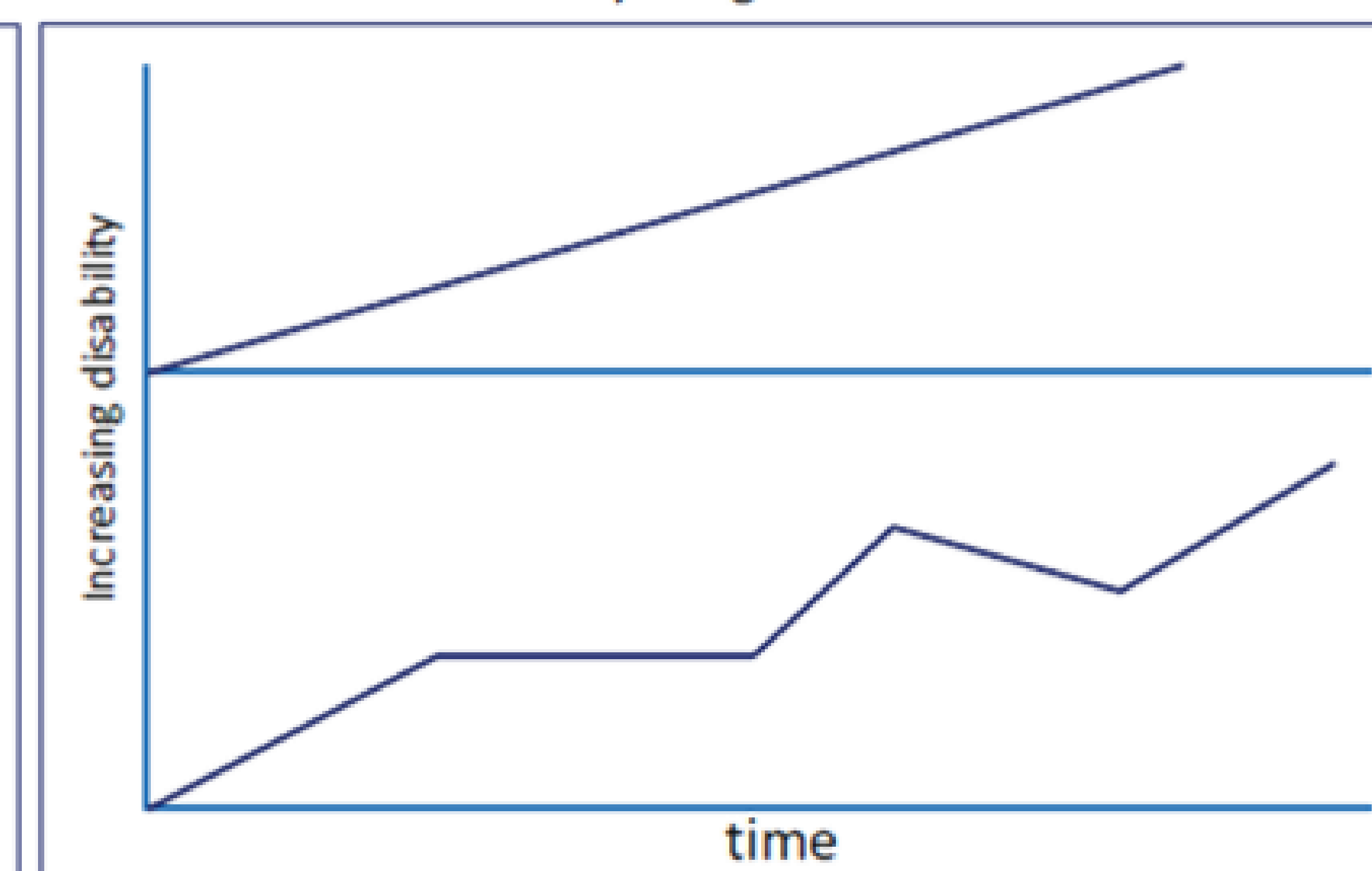
Relapsing-Remitting MS



Secondary Progressive MS



Primary Progressive MS



❖ La gran variedad clínica y pronóstica podría deberse a la variable composición de procesos fisiopatológicos causantes intercurrentes.

❖ Con la aparición de terapias cada vez más dirigidas, se hace importante la correcta clasificación pronóstica de los pacientes, que posibilite plantear manejo más individualizado.

Diagnóstico por RM

Criterios de McDonald 2017

!! Los criterios McDonald no se desarrollan para diferenciar EM de otras entidades, sino para identificar alta probabilidad de EM en **pacientes con síndrome clínico aislado (CIS)** típico, una vez **descartados diagnósticos alternativos**.

Para el diagnóstico de EM se requiere demostración de: Diseminación en espacio (DIS) y diseminación en tiempo (DIT) ya sea clínica o por imagen. Después de descartar otras causas. Bandas oligoclonales en LCR pueden sustituir DIT.

Criterios McDonald RM de DIS y DIT en pacientes con CIS:

1. Diseminación en espacio (DIS)

1 lesión en ≥ 2 áreas del SNC:

- Yuxtacortical/cortical
- Periventricular (* mayores/FRCV prudente buscar más)
- Infratentorial
- Cordón medular

2. Diseminación en tiempo (DIT)

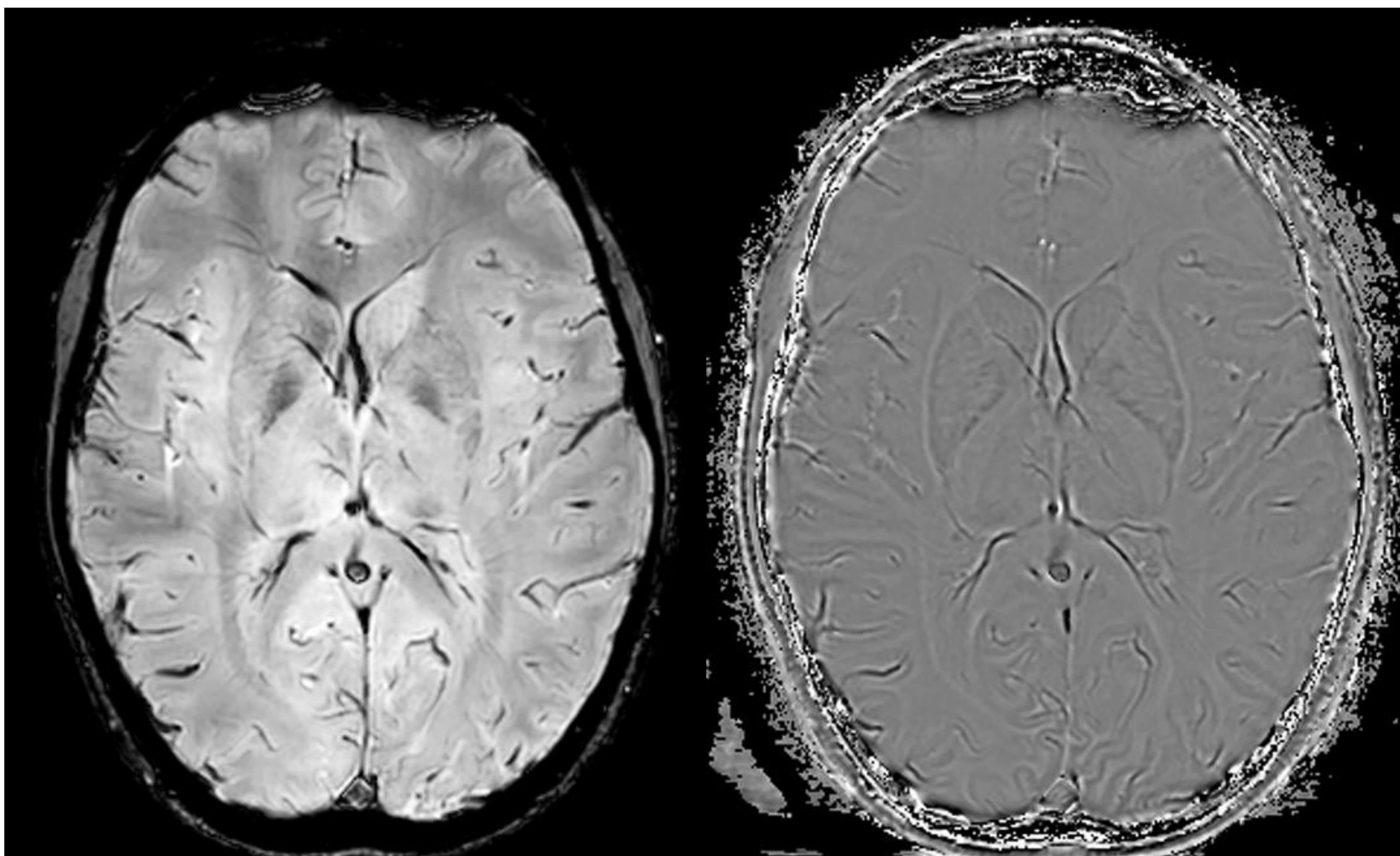
- Nueva lesión hiperintensa en T2 o con realce con Gadolinio
- Presencia simultánea de lesiones con y sin realce con Gadolinio

Criterios McDonald de diagnóstico de EM primaria progresiva:

- ❖ 1 año de incapacidad progresiva independiente de remisión clínica
- ❖ Dos de los siguientes criterios:
 - ≥ 1 lesiones hiperintensas T2 en regiones características de EM
 - \geq Dos lesiones hiperintensas T2 en cordón medular
 - Presencia de bandas oligoclonales en LCR

Secuencias de susceptibilidad magnética (SWI)

- '*Magnetizability*' o capacidad de un material para magnetizarse bajo la influencia de un campo magnético externo B_0 , atrayéndolo y alineándose con éste.
- Aumenta con la cantidad de e- no apareados que rodean a un núcleo.
- Los materiales se pueden clasificar de menor a mayor susceptibilidad en:
 - i. **Diamagnéticos** (valores de susceptibilidad negativos): mayoría de componentes de la sangre.
 - ii. **Paramagnéticos** (valores de susceptibilidad positivos; +1): hierro, aire, gadolinio (Gd).
 - iii. **Superparamagnéticos** (+1000): ferritina, hemosiderina.
 - iv. **Ferromagnéticos** (+5000): hierro, acero.



Imágenes magnitud (izquierda) y de fase (derecha) derivadas obtenidas mediante una máquina de referencia derecha (Philips Ingenia 3T)

Utilidad de la SWI

SWI permite obtener información adicional sobre las lesiones de la EM, permitiendo mayor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones desmielinizantes (incluyendo fases tempranas de la enfermedad), la detección de diseminación en el tiempo en una sola exploración sin necesidad de lesiones con captación de Gd y realizar el diagnóstico diferencial de lesiones simuladoras.

- **Signo de la vena central**
- **Anillo de hierro/paramagnético (iron rim)**
- **Alta sensibilidad para captación de contraste**
- **Diagnostico diferencial de entidades simuladores**

Signo de la vena central

Signo de la vena central: El espacio perivascular que rodea las venas y vénulas facilita la interacción de células inmunitarias con las presentadoras de antígeno, lo cual favorece la inflamación perivenular típica de las placas de EM.

Por ello el signo de la vena central se encuentra presente en una alta proporción de lesiones de todos los fenotipos clínicos de EM. Además permite diferenciar EM de lesiones simuladoras.

Se ha observado una mayor proporción de lesiones con vena central en sustancia blanca periventricular y profunda.

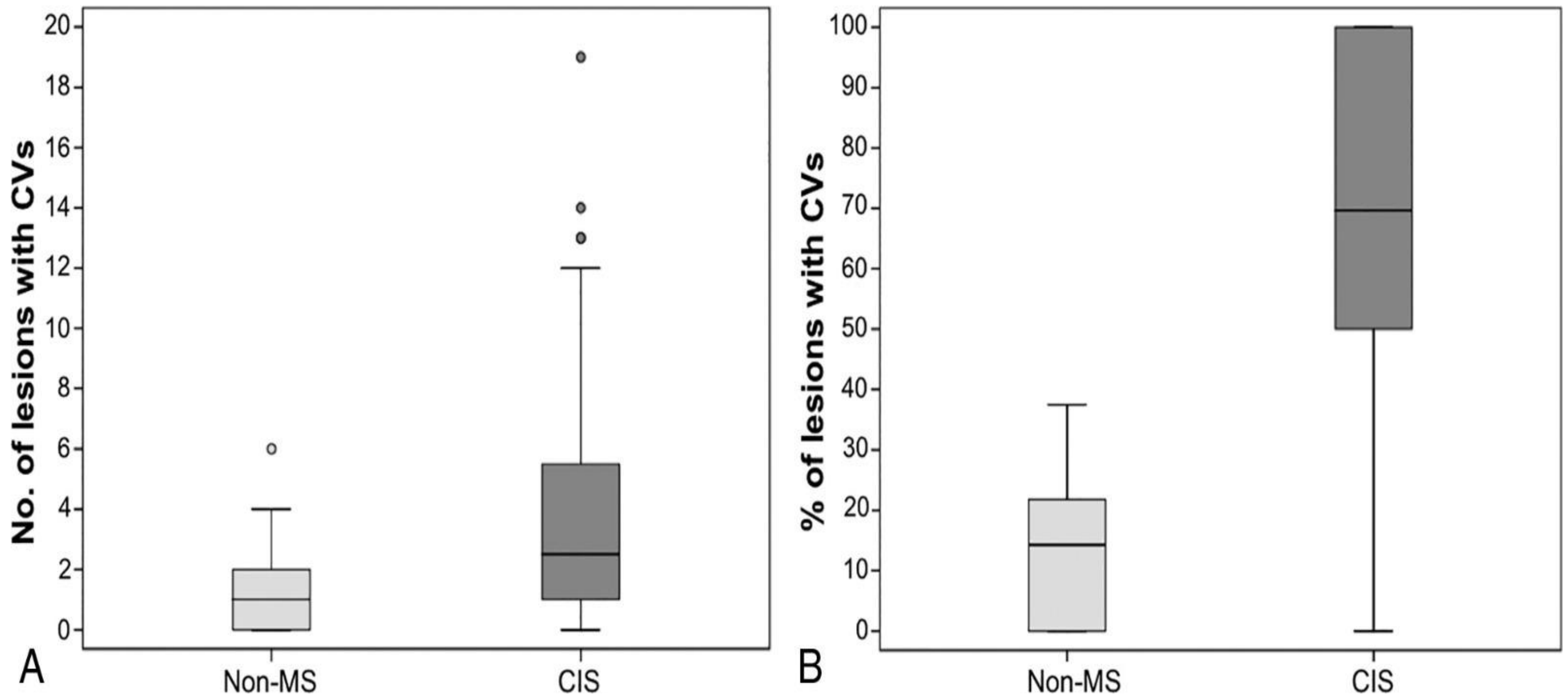
Definición radiológica del signo de la vena central **según Sati P et al Nat Rev Neurol 2016:**

Características

1. Fina línea o punto hipointenso
2. Observable en 2 planos perpendiculares
3. Vena <2 mm
4. Atraviesa la lesión
5. Localización central en la lesión

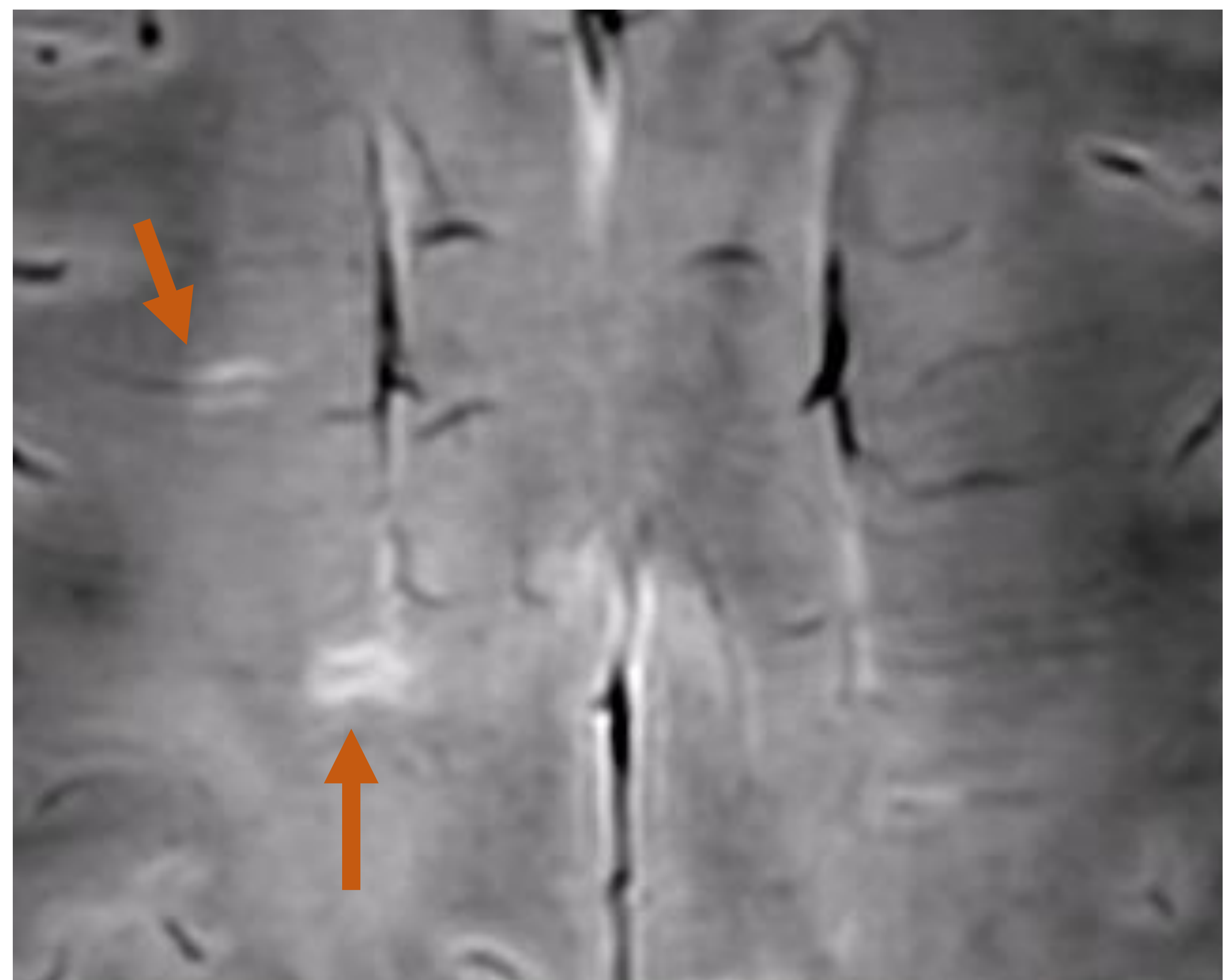
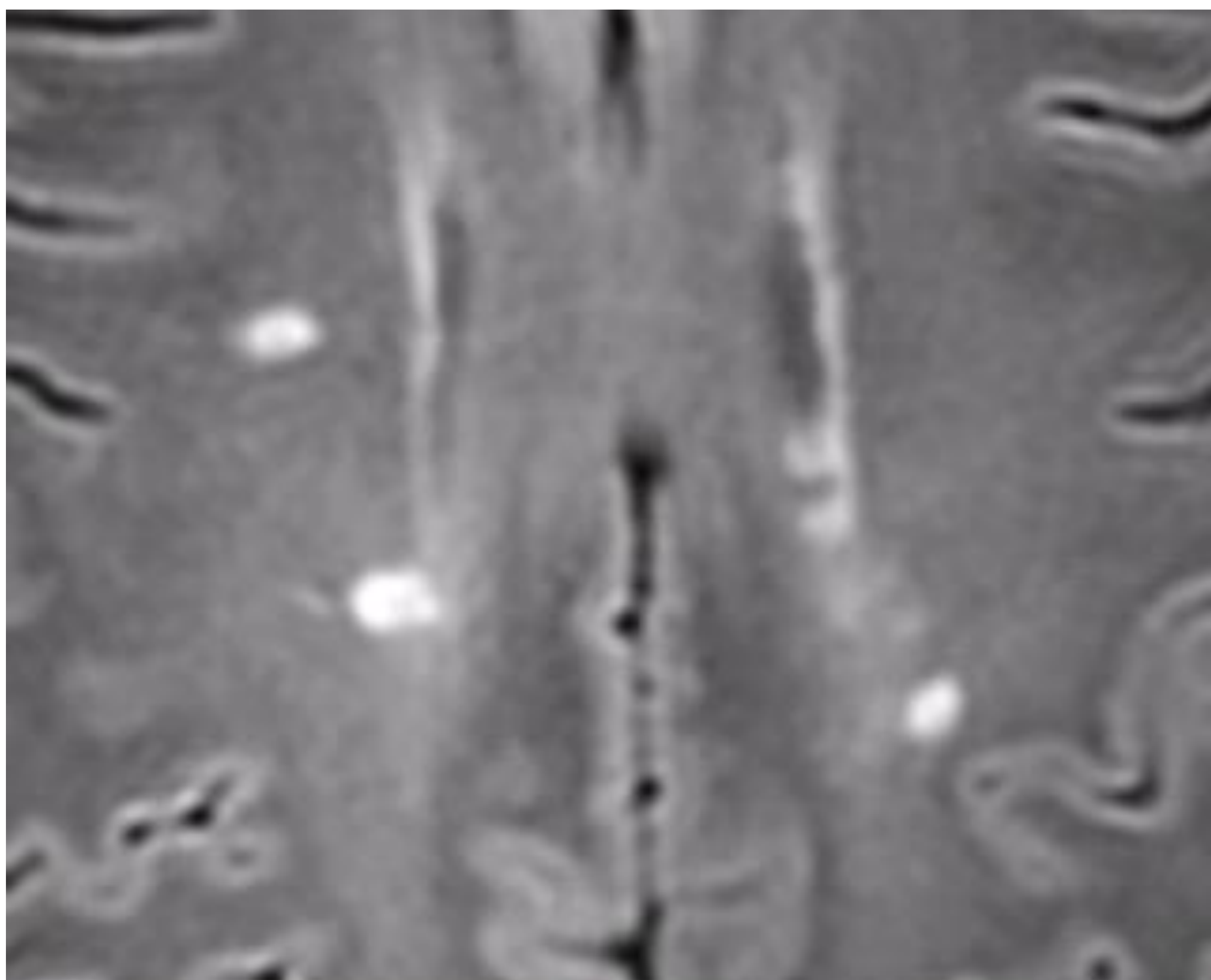
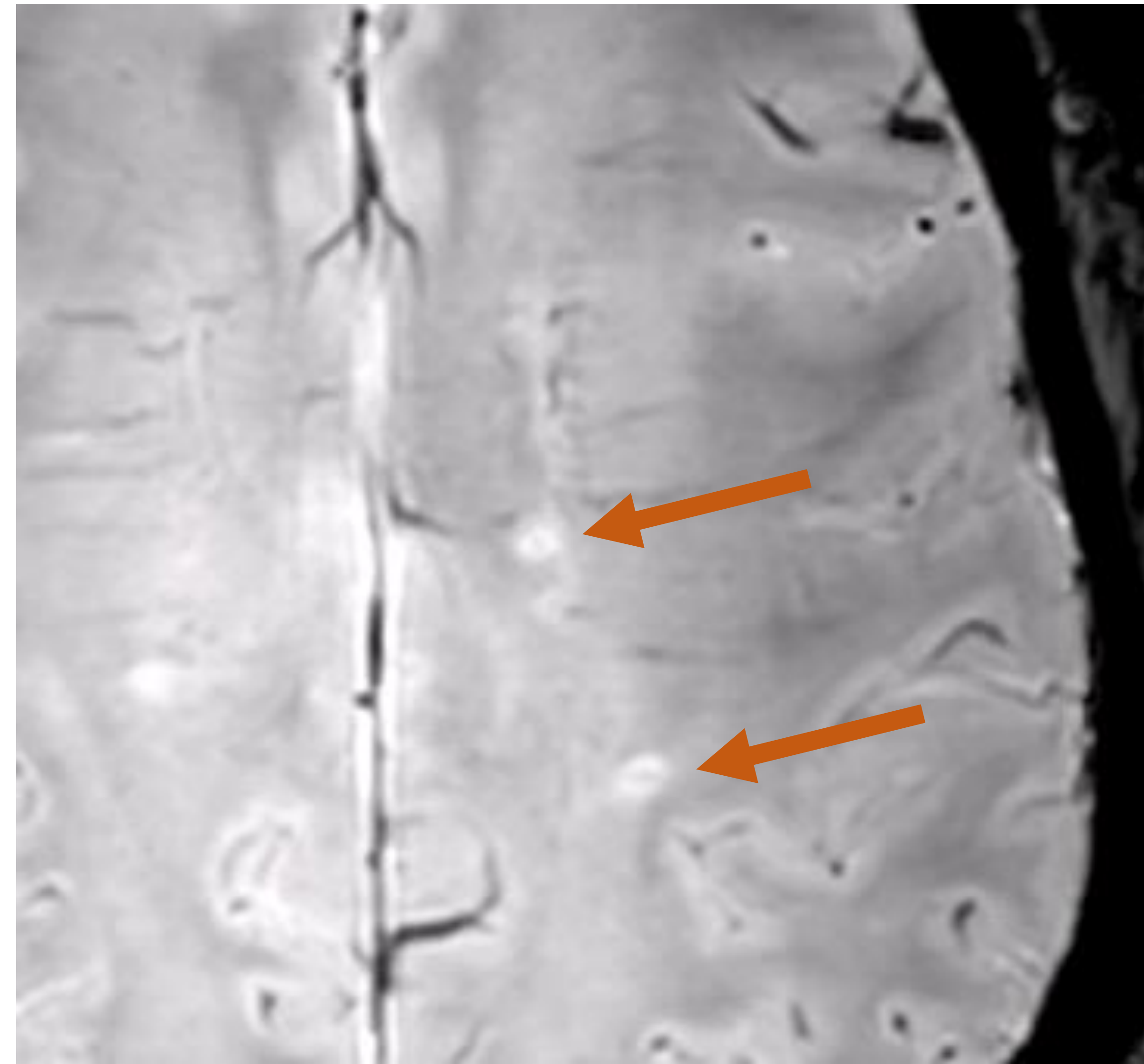
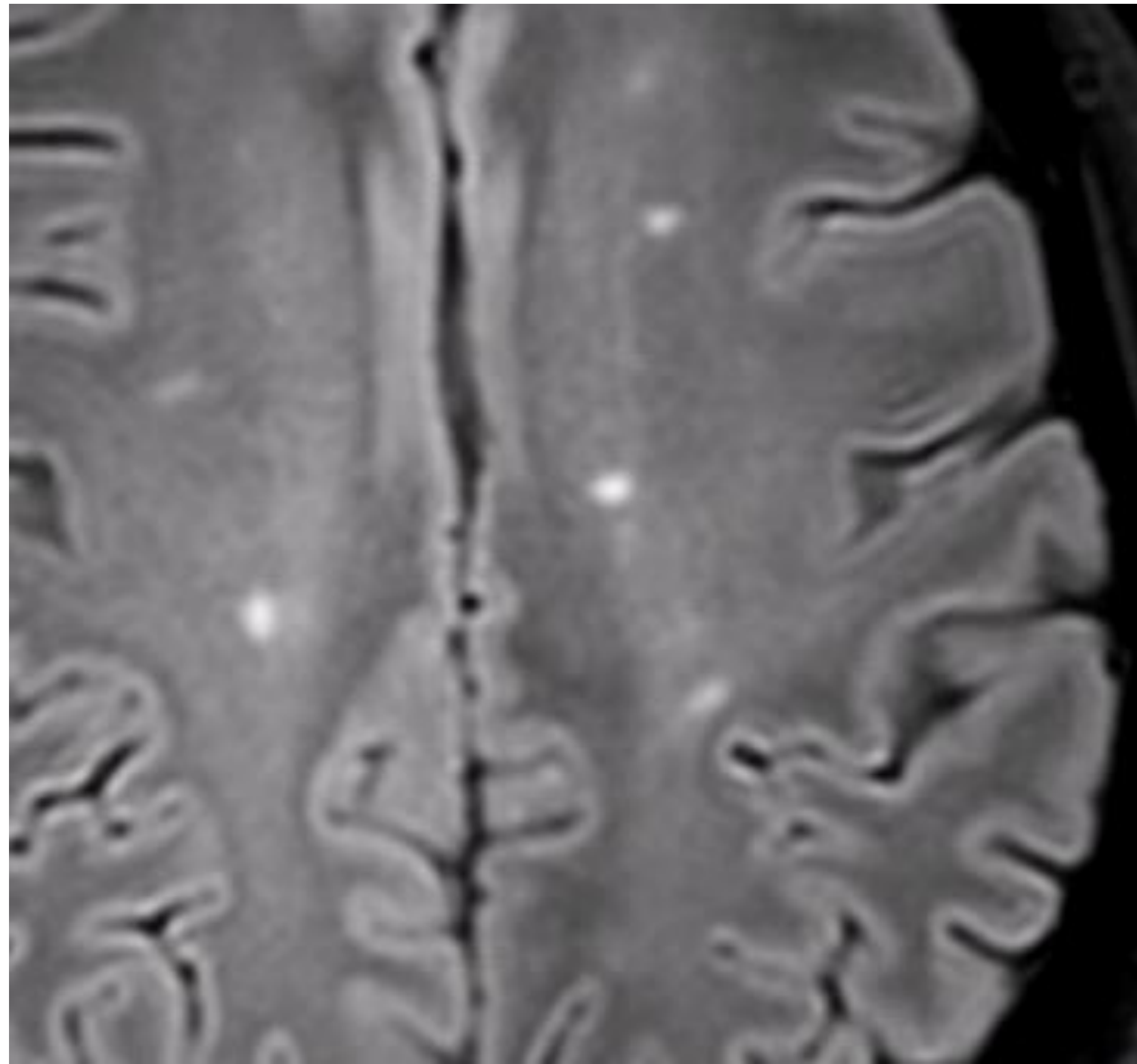
Criterios de exclusión de lesiones

1. Lesión < 3 mm
2. Lesiones confluentes
3. Múltiples venas visibles
4. Lesión poco visible



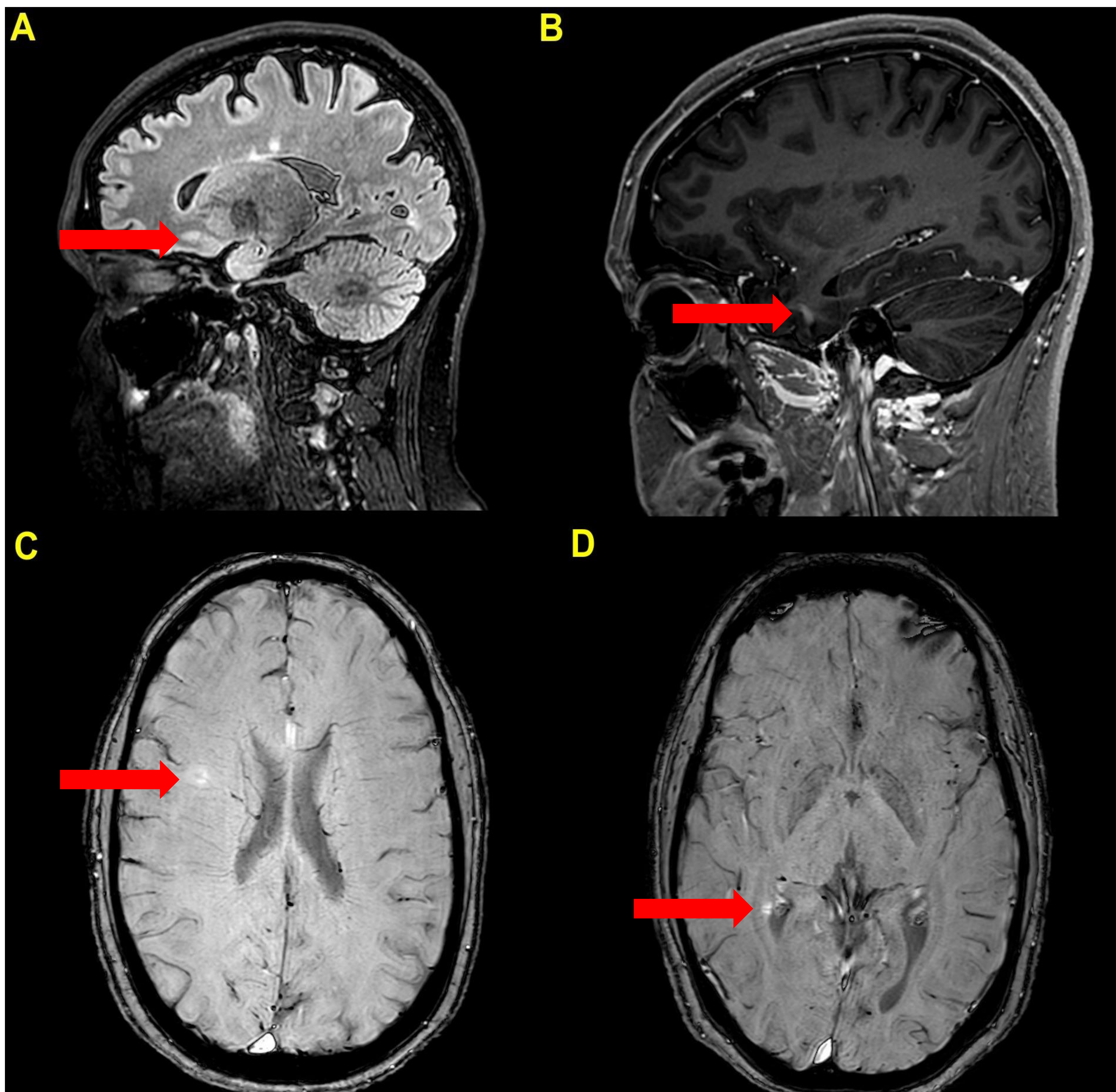
Comparación de la incidencia de lesiones con vena central en grupos de síndrome clínicamente aislado y no EM. A: número de lesiones con vena central; B: porcentaje de lesiones con vena central.

Se puede deducir por lo tanto que las lesiones con vena central son más frecuentes en el síndrome clínicamente aislado, lo que puede ayudar al diagnóstico de EM.



Izquierda FLAIR, derecha SWI (mismo corte).

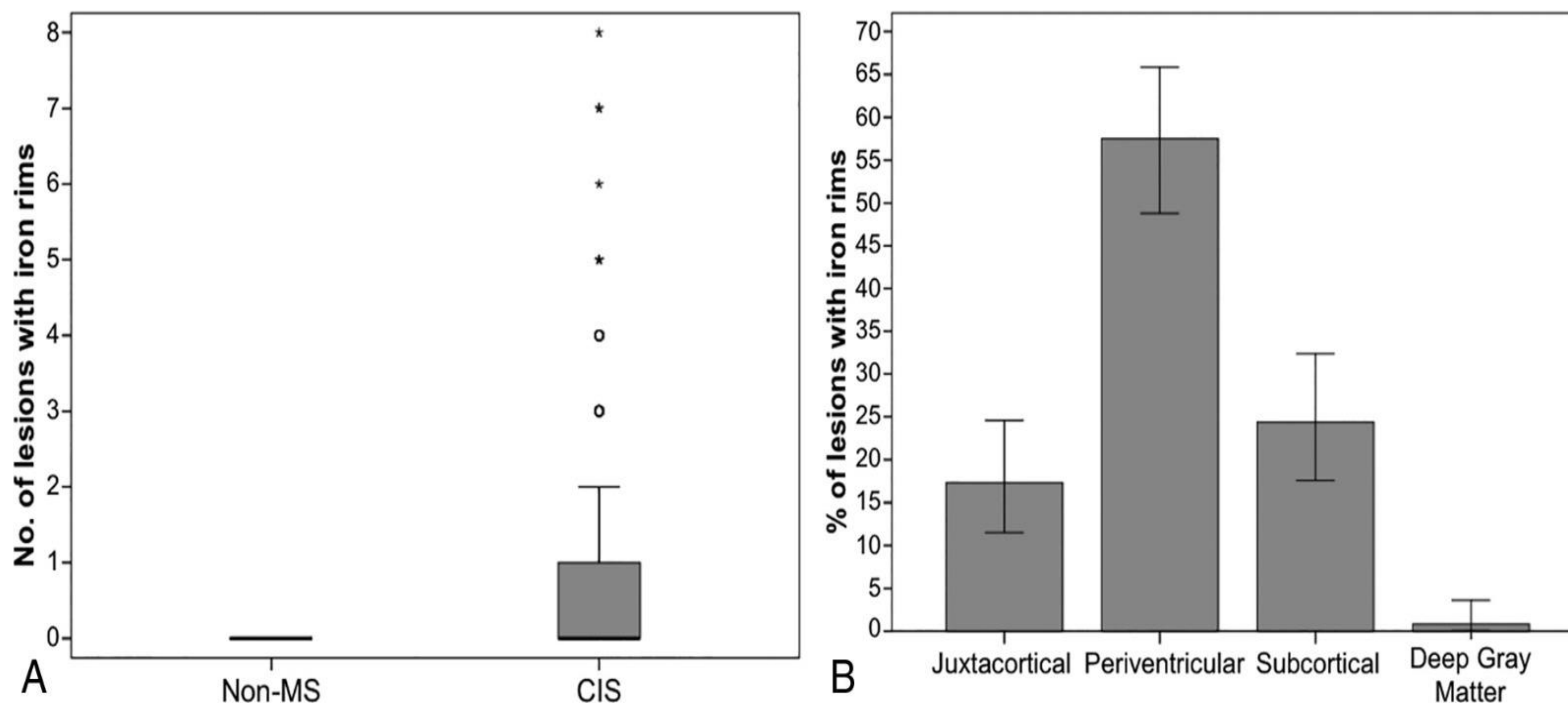
Múltiples lesiones desmielinizantes. Casi todas ellas muestran una vena central en SWI.



Estudio de seguimiento de mujer de 28 años. A: lesiones hiperintensas en FLAIR, lineales-ovoideas periventriculares y en contacto con el cuerpo calloso, y una yuxtacortical frontobasal (flecha). B: lesión yuxtacortical temporal anterior derecha que realza en estudio T1Gd (flecha). C: secuencia SWI en la que se visualiza lesión hiperintensa subcortical frontal derecha, con vena central en su interior (flecha). D: lesión hiperintensa en secuencia SWI, periventricular adyacente al asta occipital del ventrículo lateral derecho, con vena central en su interior (flecha).

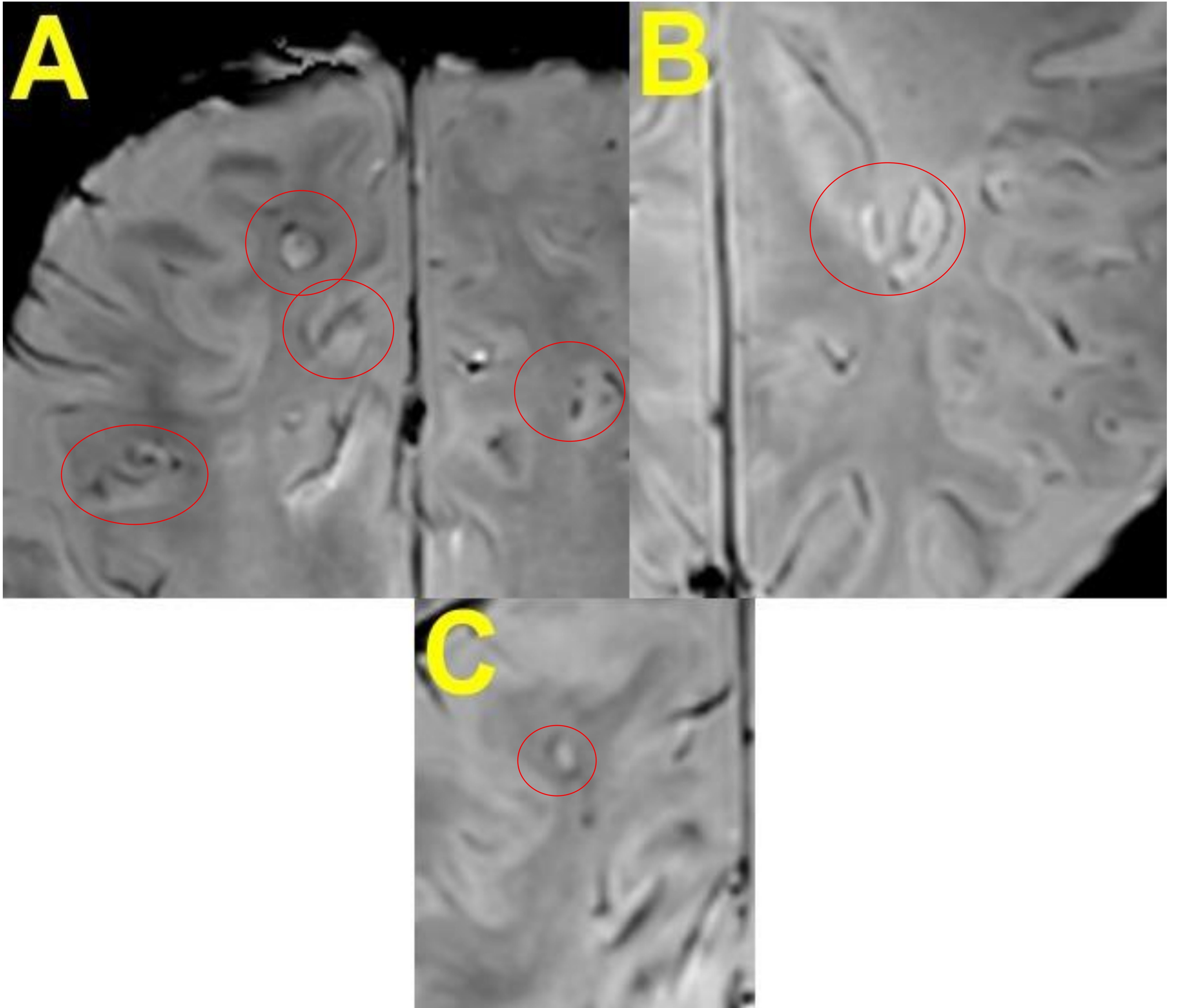
Signo del anillo de hierro

- **Anillo de hierro:** Específico (aprox. 50% de pacientes). Refleja inflamación crónica.
 - Lesiones crónicas activas: Alto nivel de hierro en periferia. Mal pronóstico funcional.
 - Lesiones crónicas inactivas: Marcada reducción en contenido de hierro respecto a parénquima sano.
 - El hecho de visualizar ambos tipos de lesión en el mismo estudio podría permitir diagnosticar diseminación en el tiempo a pesar de no disponer de lesiones que realcen con Gd ni bandas oligoclonales en LCR.

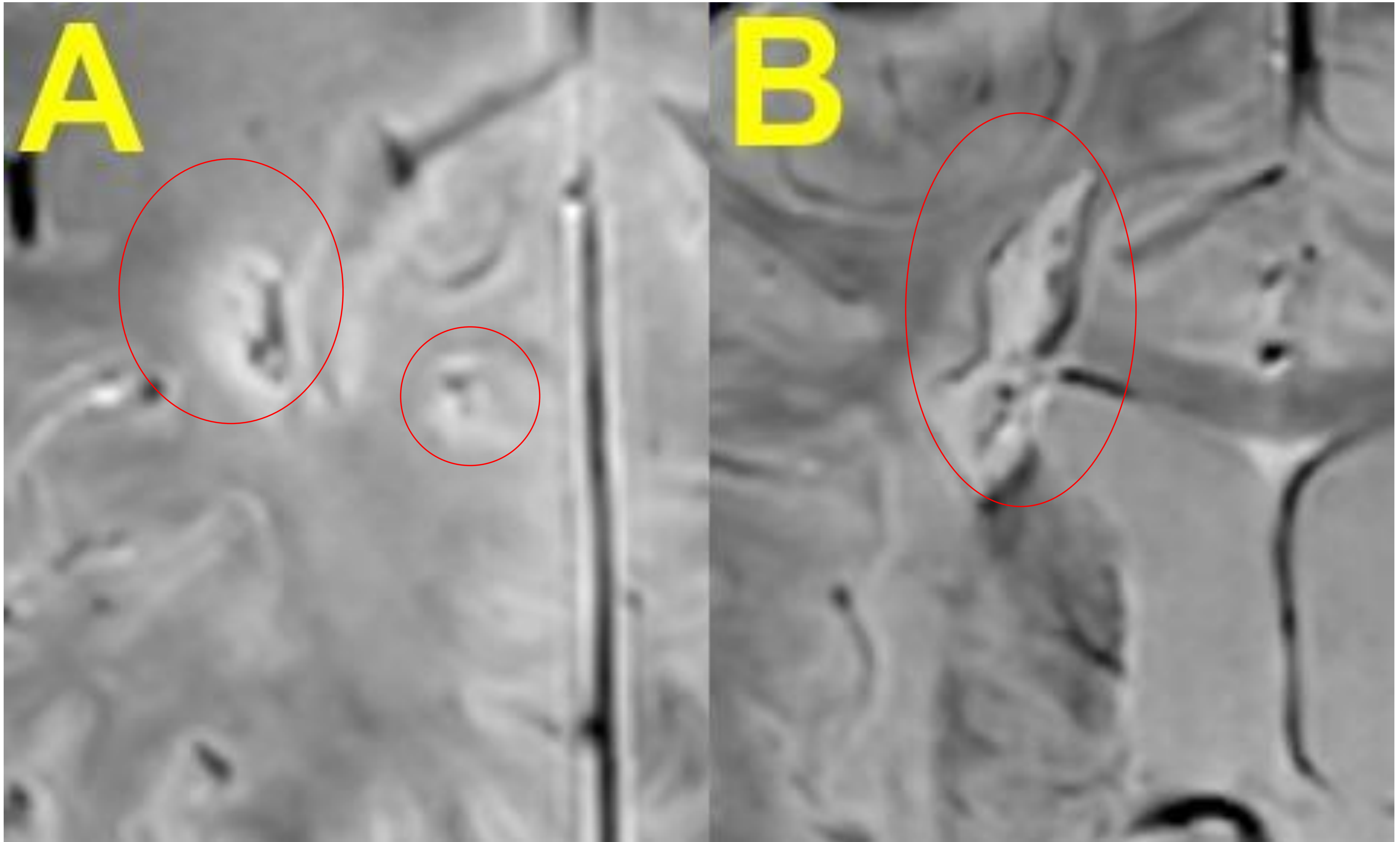


Comparación de la incidencia de lesiones con anillos de hierro en grupos de síndrome clínicamente aislado y no EM. A: número de lesiones con anillos de hierro (por paciente); B: localización de lesiones con anillos de hierro en el grupo de síndrome clínicamente aislado.

Podemos deducir por lo tanto que al igual que la vena central el anillo de hierro es específico de lesiones de EM tempranas, como las que se dan en el síndrome clínicamente aislado. Además es más frecuente en lesiones periventriculares.



EM en secuencias SWI de paciente con EM, que presenta múltiples lesiones con anillo de hierro y vena central.



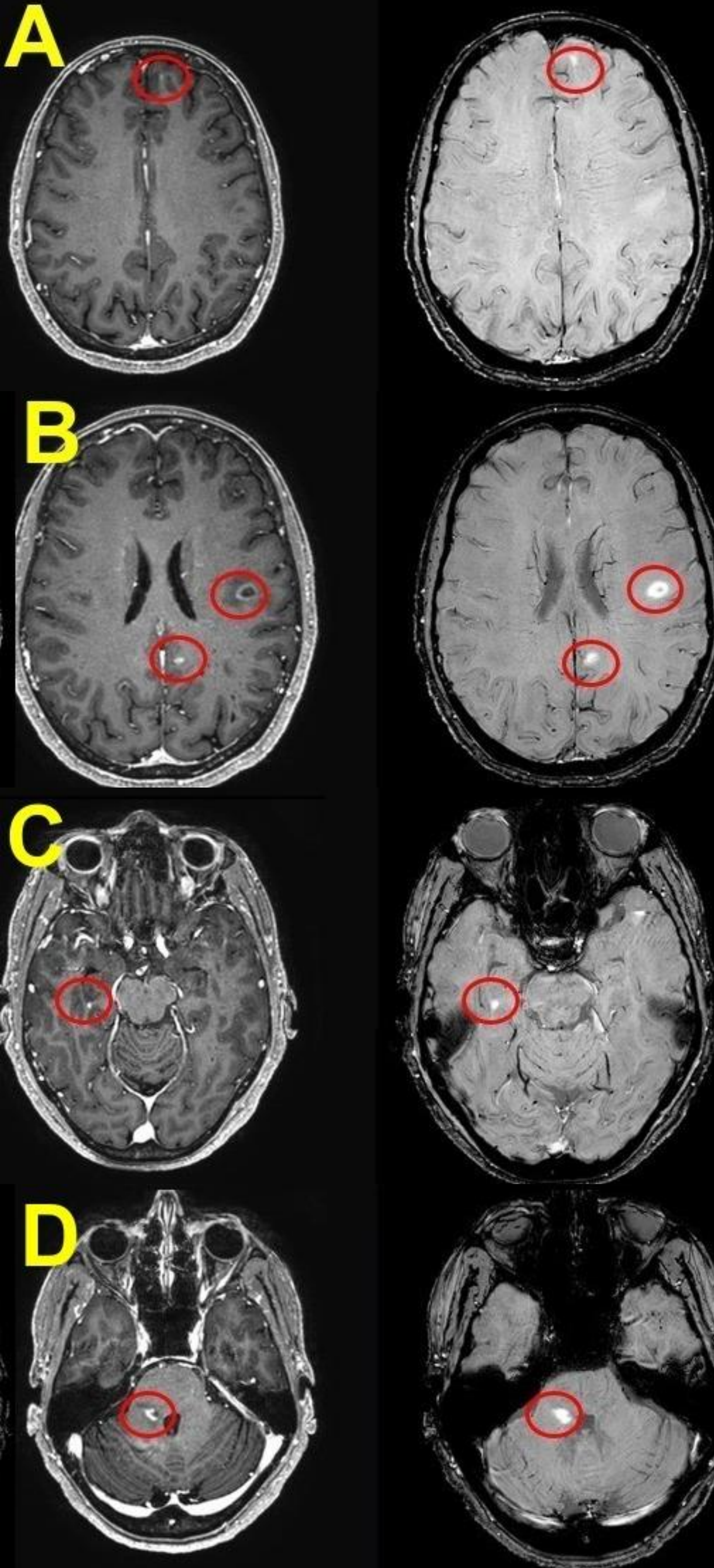
SWI en mismo paciente de la diapositiva anterior, con lesiones con vena central y anillo de hierro.

Alta sensibilidad para captación de contraste

Alta sensibilidad para captación de contraste: La captación de contraste traduce alteración de la barrera hematoencefálica, traduciendo de esta manera actividad inflamatoria de la enfermedad.

SWI con contraste muestra mayor sensibilidad para detección de contraste que secuencias 3DT1
Gradiente tipo MPRAGE.

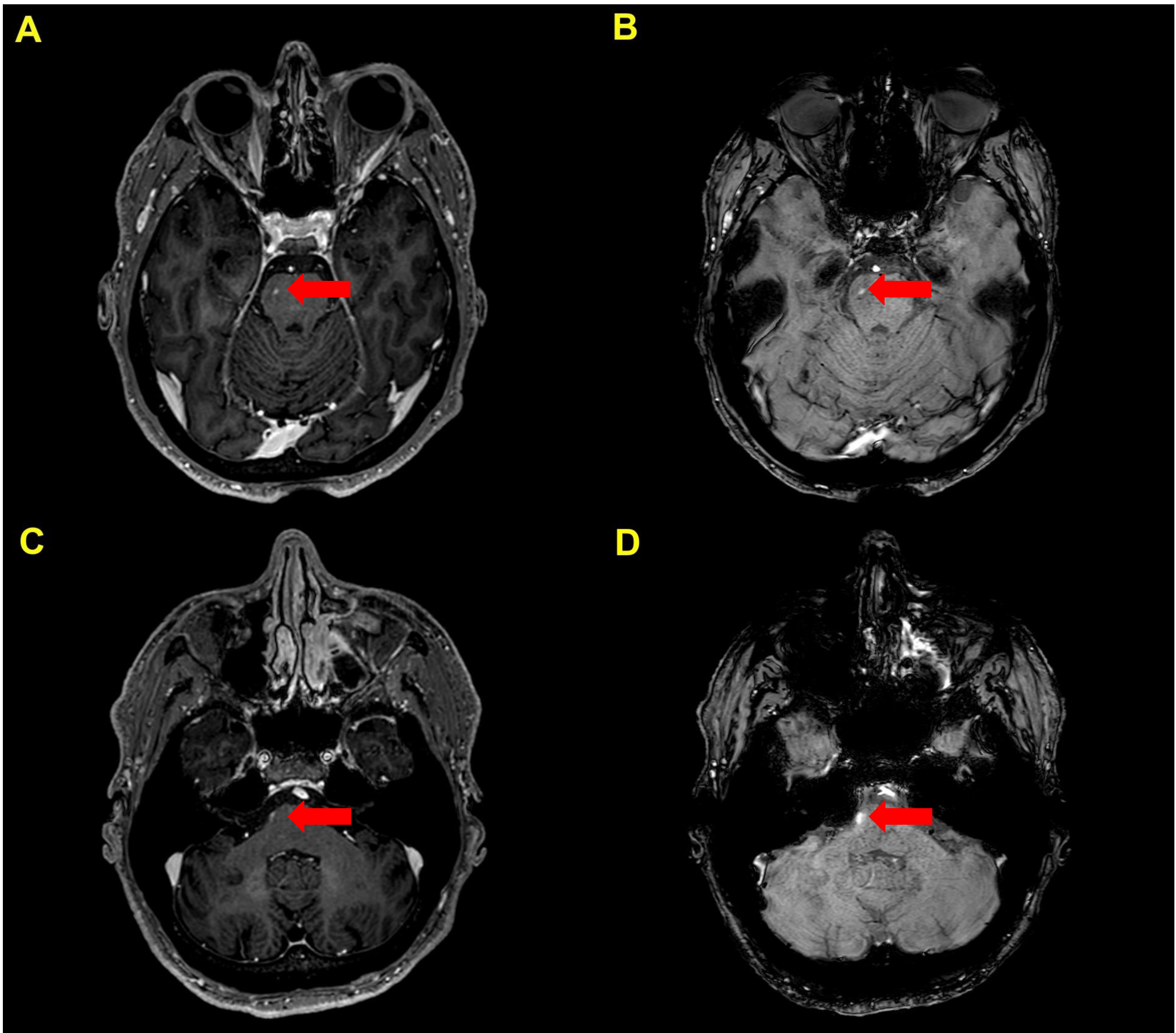
Por ello además de aportar valor al diagnóstico la SWIGd puede ayudar a modificar la actitud terapéutica.



Izquierda: 3D-T1TFFE post-Gd
Derecha: SWI post-Gd

Se identifican múltiples lesiones hipercaptantes tanto en secuencia T1TFFE como SWI tras administración de contraste.

Algunas de ellas se observan más conspicuas en la secuencia SWI que en la T1TFFE

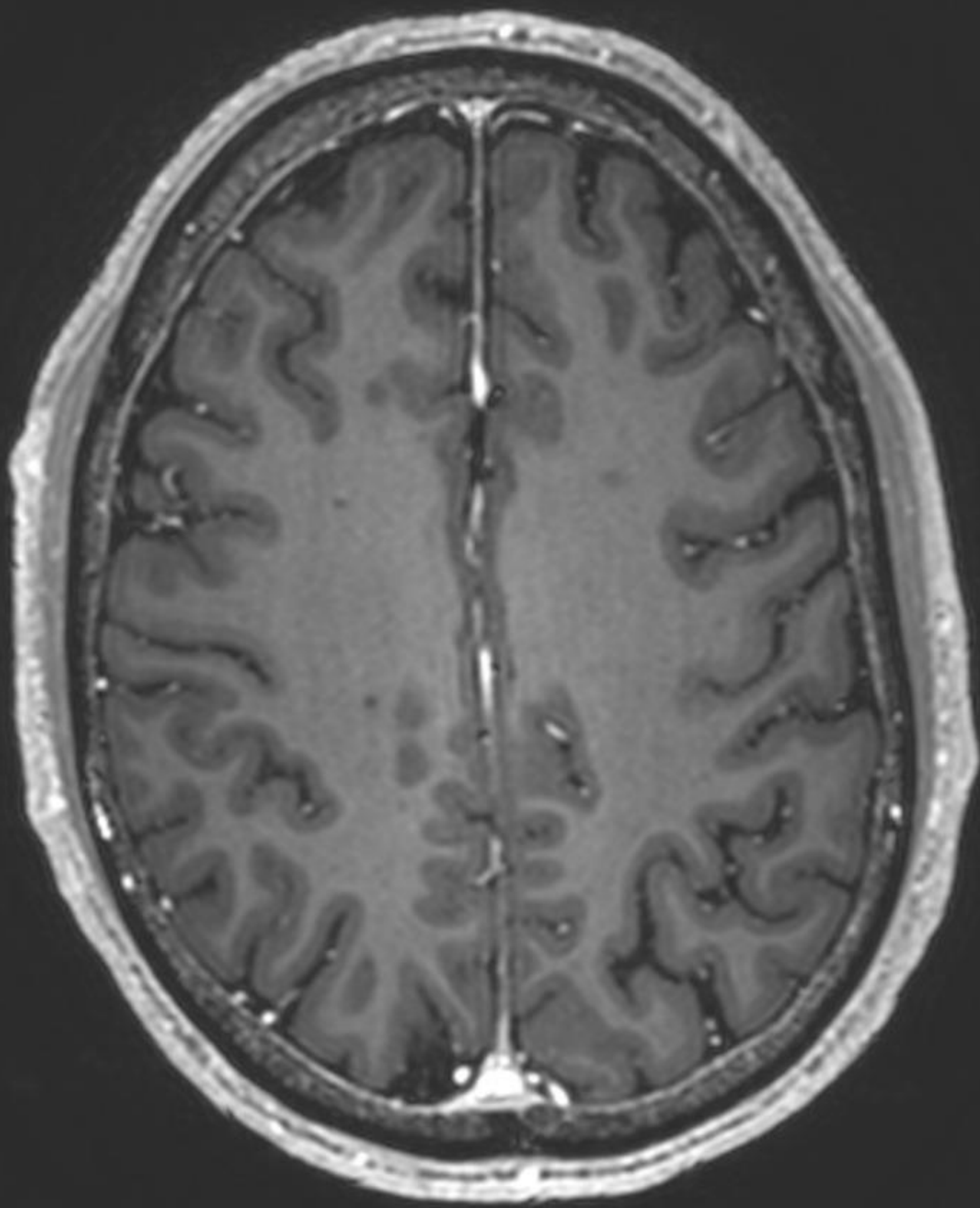


Izquierda: 3D-T1-TFFE post-Gd.

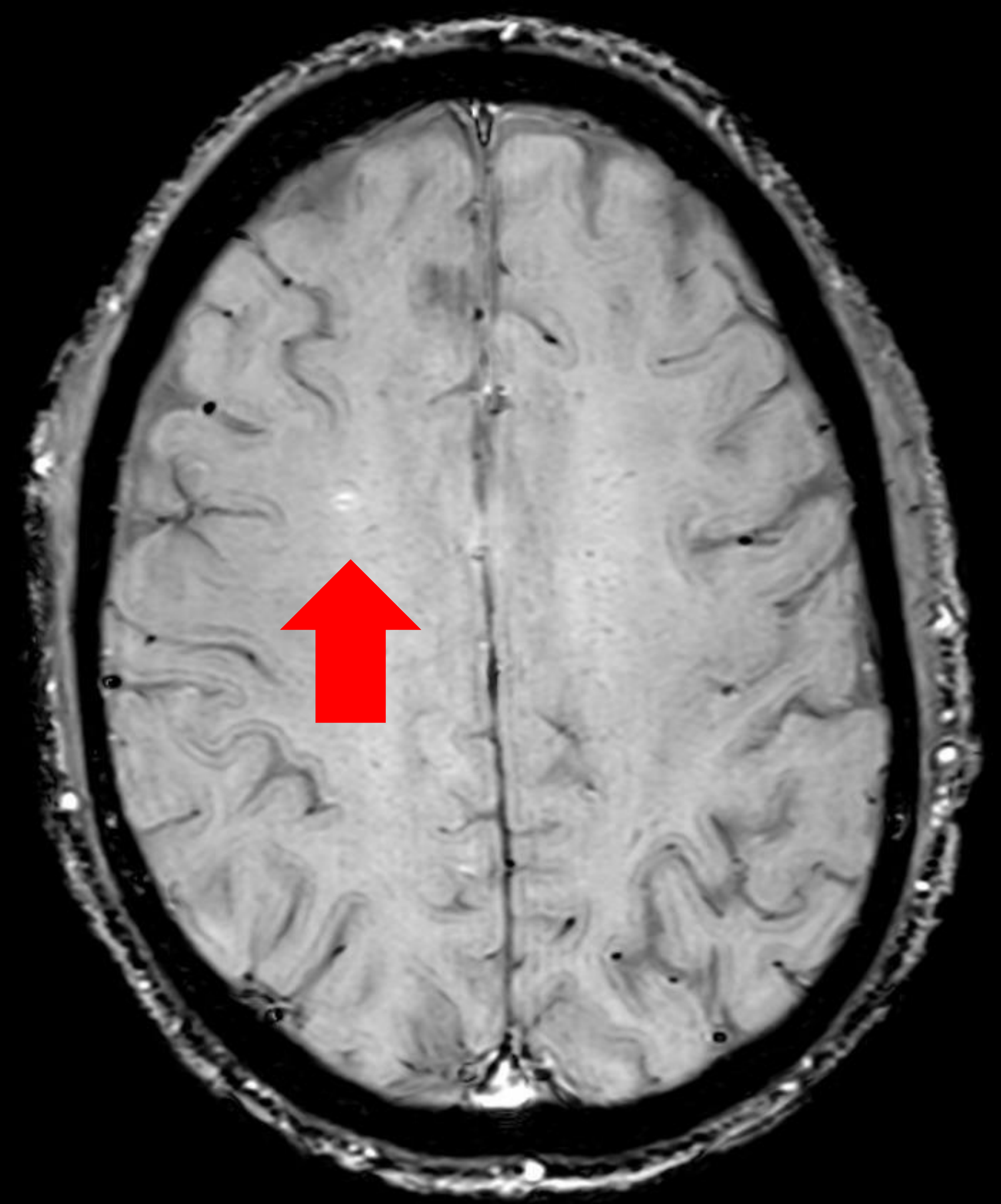
Derecha: SWI postGd.

Lesiones hipercaptantes a nivel mesencefálico derecho y protuberancual subpial derecho que se observan algo más conspicuas en secuencia SWI.

A



B

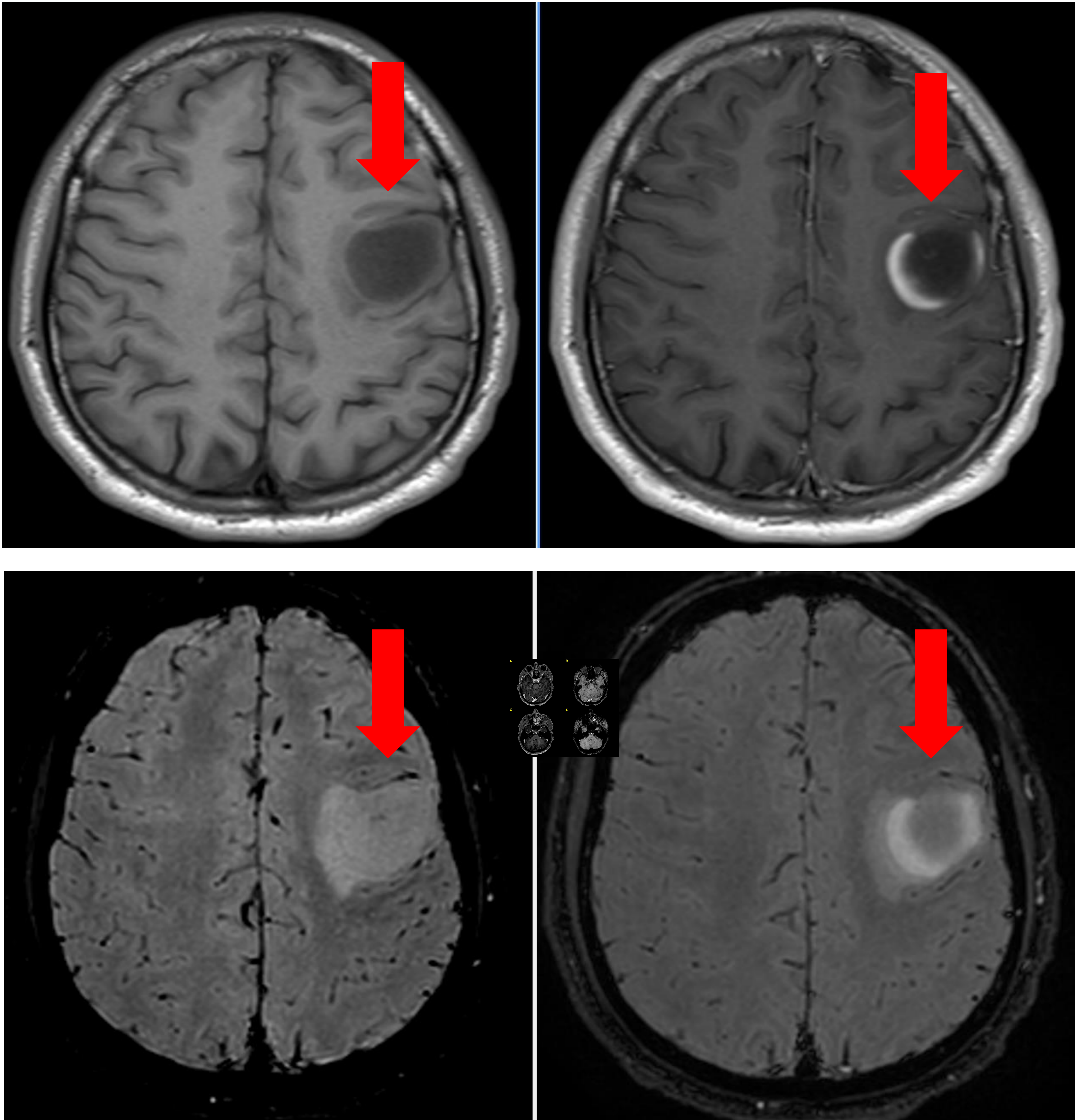


Izquierda: 3D-T1-TFFE post-Gd.

Derecha: SWI postGd.

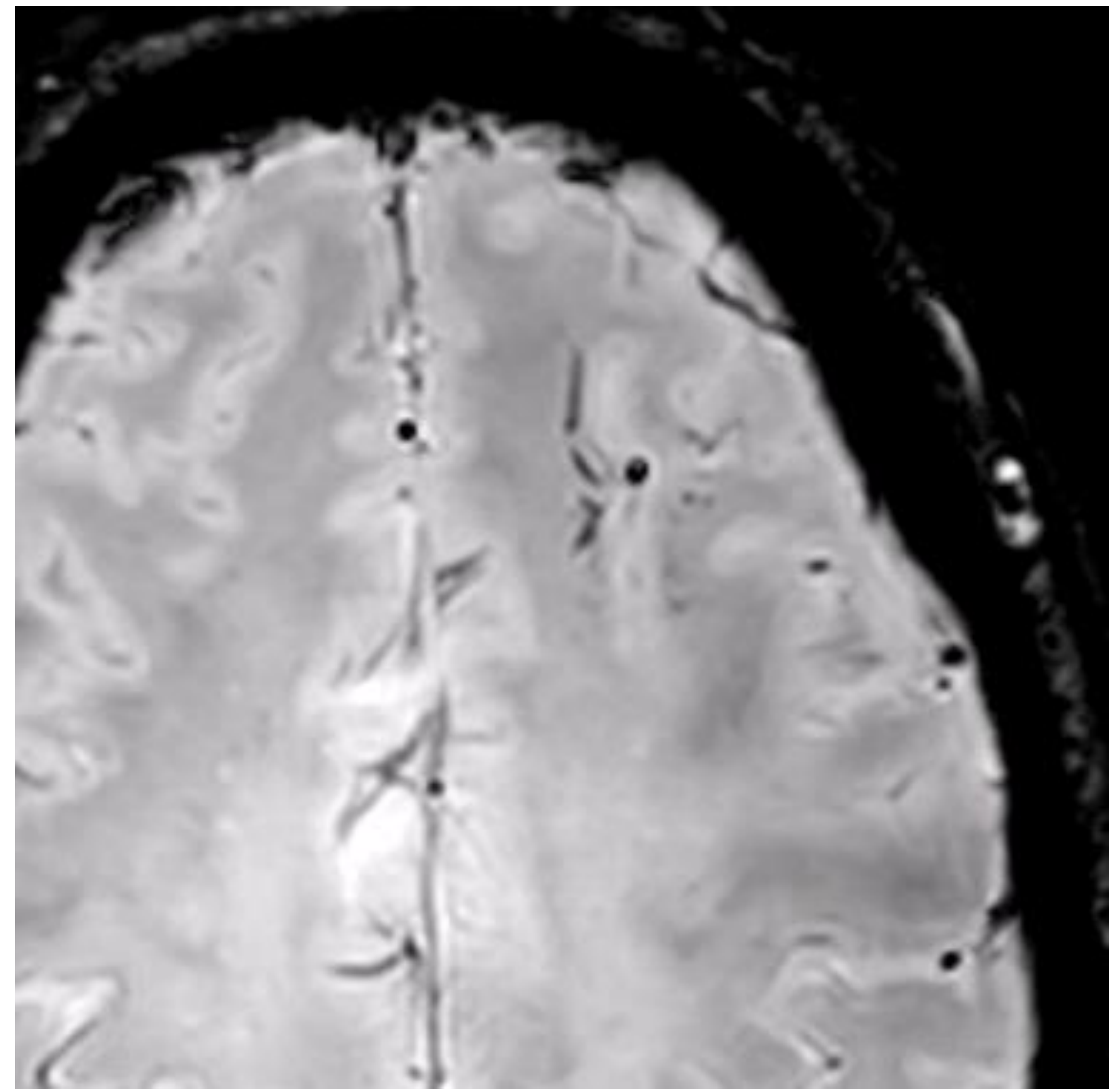
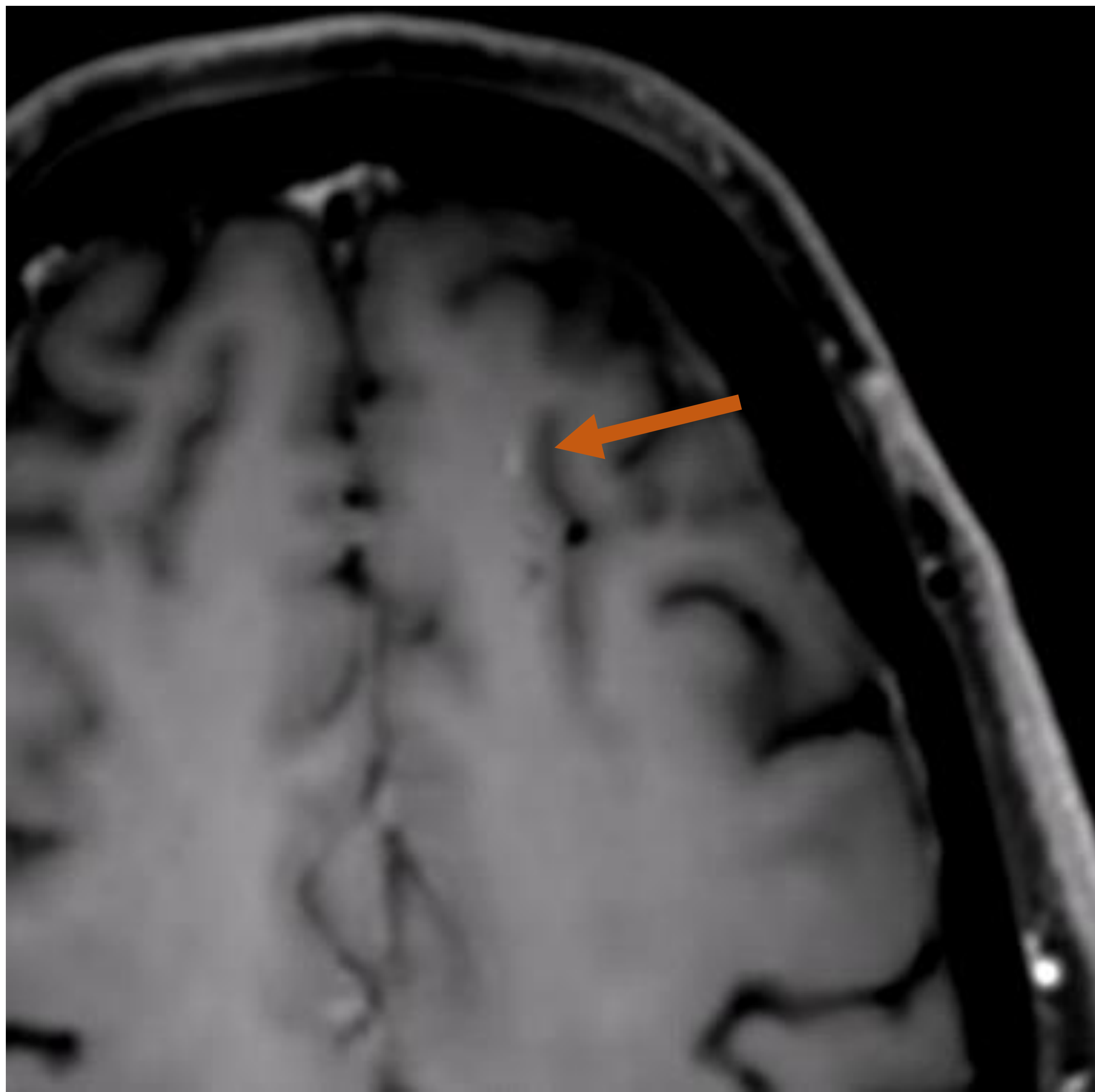
No se visualizan lesiones en secuencia T1Gd.

En la secuencia SWIGd se objetiva una lesión de la corona radiata frontal derecha con vena central en su interior. Retrospectivamente, ampliando la imagen y visualizando MPR se intuía una muy discreta captación en anillo.



Varón de 20 años, con lesión pseudotumoral con realce en anillo abierto a la periferia y discreto edema vasogénico. A: T1. B: T1Gd. C: SWI. D: SWI + Gd.

Diagnóstico diferencial de simuladores

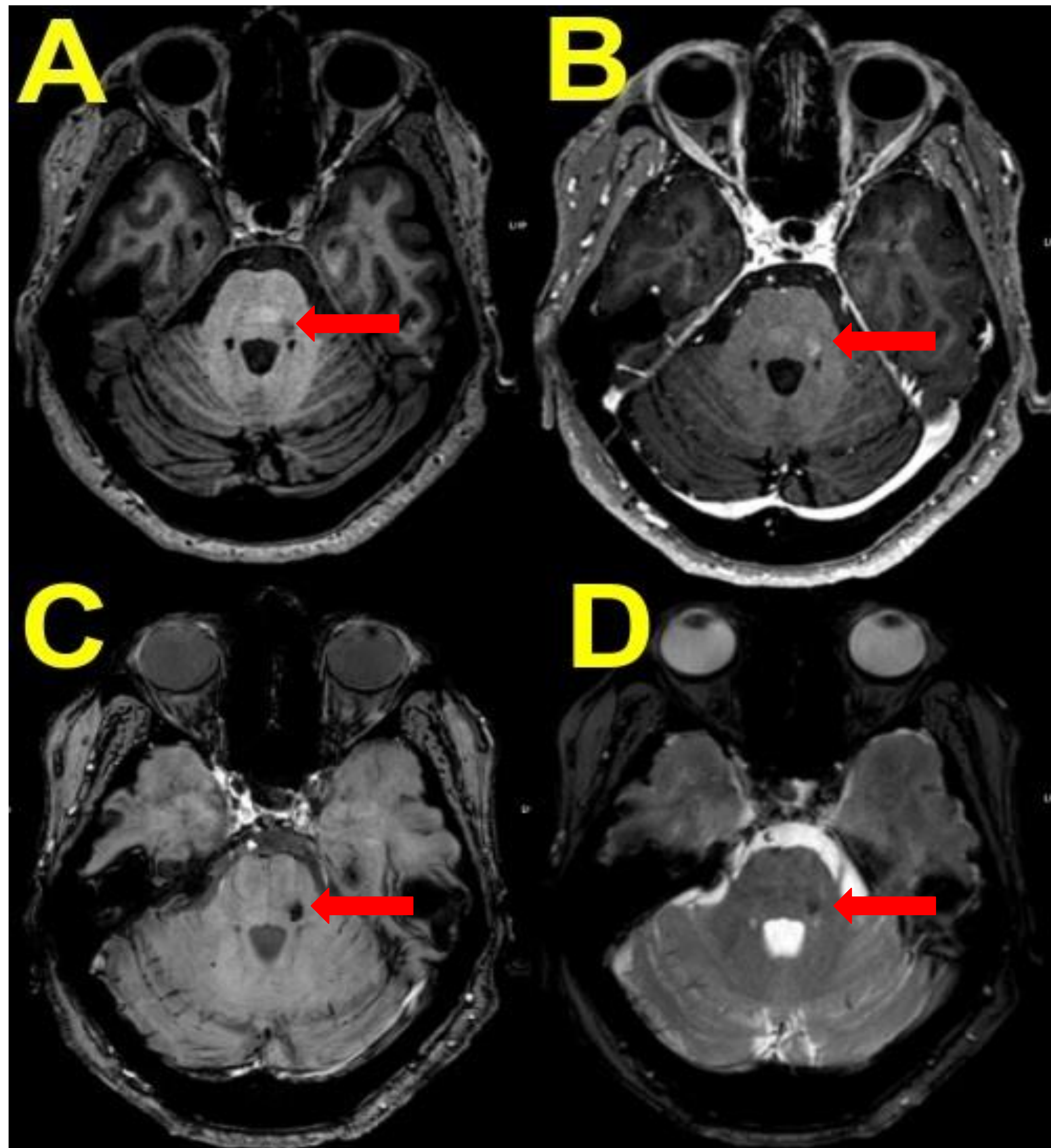


Izquierda: 3D-T1-TSE + Gd

Derecha: SWI

En secuencia T1 + Gd se intuye una sutil captación cortical puntiforme adyacente a lo que parecen vasos de un angioma venoso.

En secuencia SWI se confirma que la captación es intravascular y corresponde a una rama venosa de la “cabeza de medusa” del angioma venoso y no una captación parenquimatosa.



Teleangiectasia capilar en RM de seguimiento de hombre de 72 años. A: en T1 se objetiva un foco hipointenso sin efecto masa en pedúnculo cerebeloso izquierdo. B: la misma lesión presenta discreto realce tras administrar contraste, que podría traducir lesión desmielinizante activa. C: en secuencia SWI Gd no se visualiza realce y muestra hipointensidad. D: hipointensidad discretamente visible en secuencia T1FFE. Se atribuye la lesión a una teleangiectasia capilar.

Alteraciones del metabolismo de hierro en EM

- Hay evidencia de una disregulación del metabolismo del hierro en EM: se acumula en sustancia gris y depleciona en sustancia blanca.
- La acumulación del hierro promueve citotoxicidad por aumento del estrés oxidativo, niveles de citoquinas proinflamatorias, toxicidad de glutamato y defectos en la reparación de ADN.
- El hierro es cofactor de enzimas que promueven la supervivencia de oligodendrocitos y la remielinización.

Alteraciones GLOBALES del metabolismo del hierro

- **Acúmulo de hierro** en estructuras profundas de sustancia gris.
- **Acúmulo de hierro** se asocia a **progresión**. Mayor en enfermedad secundariamente progresiva que remitente recurrente y menor en síndrome clínico aislado.
- **Acúmulo de hierro** en estructuras profundas se asocia con **discapacidad y atrofia** de la sustancia gris.
- **Depleción de hierro en sustancia blanca normal en formas progresivas**, disminuyendo a medida que avanza la enfermedad.

Alteraciones LOCALES del metabolismo del hierro

- **Acúmulo de hierro** en áreas de inflamación y placas desmielinizantes.
- **Acúmulo de hierro** en lesiones activas. Peor pronóstico.
- **Depleción de hierro** o nivel similar a controles en lesiones inactivas o remielinizadas
- **Lesiones crónicas inactivas** presentan **dramática disminución de hierro y mielina**.

- Las secuencias de susceptibilidad usadas actualmente en la práctica clínica permiten una valoración cualitativa del hierro.
- Existen secuencias cuantitativas, tales como el "Quantitative Susceptibility Mapping" y "T2 mapping", que permiten una valoración más objetiva del acúmulo de hierro.
- Dichas secuencias podrían tener utilidad en el seguimiento de formas progresivas de EM, permitiendo valorar de forma más efectiva el pronóstico y ajustar mejor el tratamiento.

CONCLUSIONES

Conclusiones

Algunas aplicaciones de la SWI en el protocolo de EM son:

- Detección de la vena central (útil para el diagnóstico)
- Detección de anillo de hierro
 - Útil para el diagnóstico
 - Las lesiones con anillo de hierro parecen relacionadas con inflamación crónica y lesiones de expansión lenta. Por lo cual podrían ser de mal pronóstico funcional.
- Alta sensibilidad para detectar captación (SWI post-contraste)
- Diferenciación de otras lesiones hipercaptantes.

Aparte de esto, las alteraciones del metabolismo del hierro parecen muy implicadas en la EM.

Por todo ello la SWI y secuencias cuantitativas (quantitative susceptibility Mapping) podrían tener mucha utilidad en el diagnóstico, seguimiento y caracterización de las lesiones de pacientes con EM.

REFERENCIAS

Referencias

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. Longo DL, ed. *N Engl J Med* 2018;378:169–80.
2. Wallin MT, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:269–85.
3. Rovira À, Barkhof F. Multiple Sclerosis and Variants. In: *Clinical Neuroradiology*. Cham: Springer International Publishing; 2019:727–67.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73.
5. Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann CRG, Henry RG, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec 11;12(12):714–22.
6. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, et al. Value of 3T susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2020;41(6):1001–8.
7. Maggi P, Sati P, Nair G, Cortese ICM, et al. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol* 2020;88:1034–42.
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;133:25–42. doi:10.1007/s00401-016-1636-z.
9. Do Amaral LLF, Fragoso DC, Nunes RH, Littig IA, Da Rocha AJ. Gadolinium-enhanced susceptibility-weighted imaging in multiple sclerosis: Optimizing the recognition of active plaques for different MR imaging sequences. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(4):614–9.
10. Stephenson E, Nathoo N, Mahjoub Y, Dunn JF, Yong VW. Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug 8;10(8):459–68.
11. Filippi M, Wattjes M, Ciccarelli O, Reich D, Banwell B, De Stefano N et al. International magnims-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of standardized MRI in MS. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;429:117782.
12. Sarbu N, Shih R, Jones R, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos J. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2016;36(5):1426-1447.