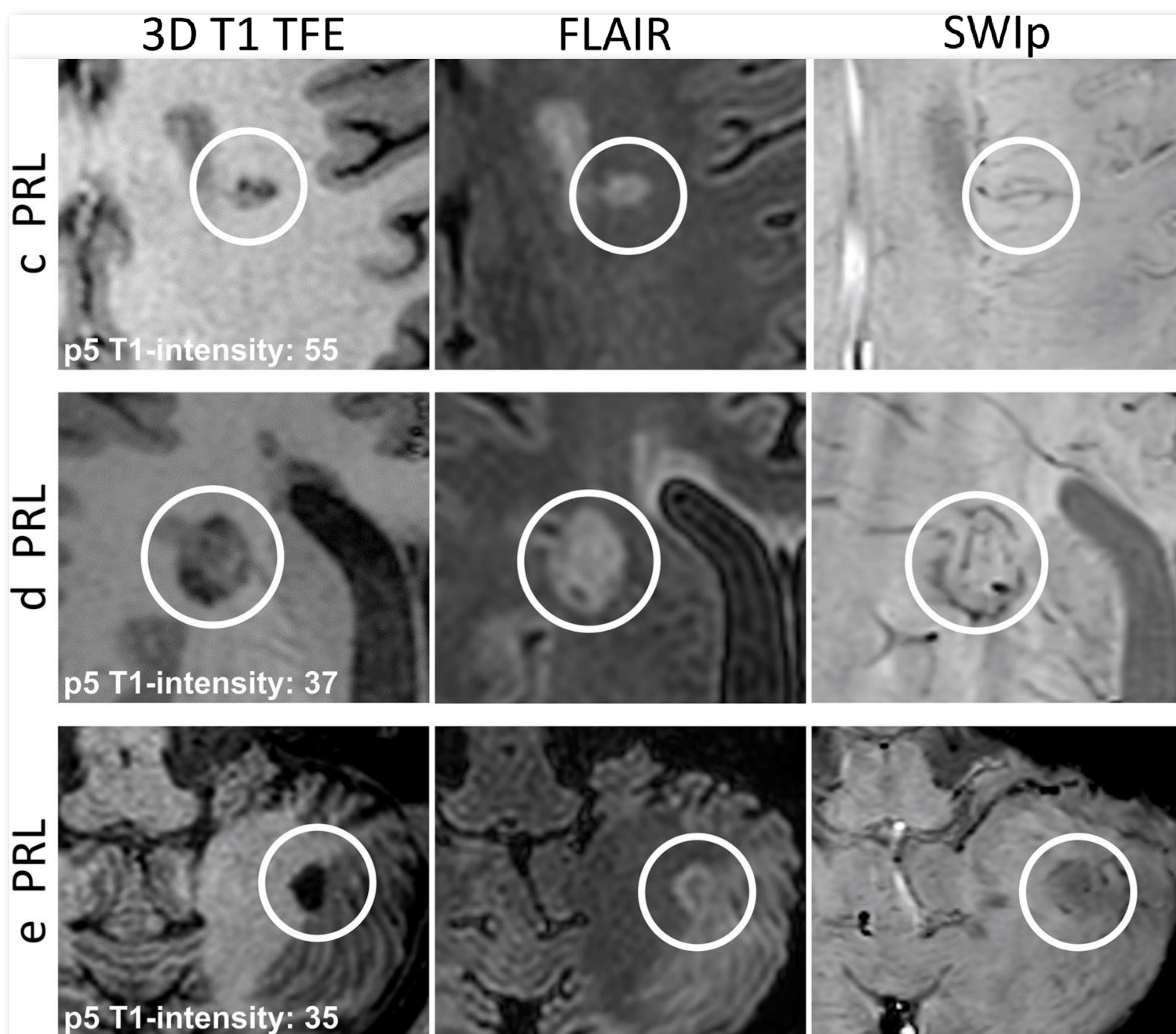


Focos cuantificables profundamente hipointensos en 3DT1TFE son característicos de las lesiones con ribete paramagnético de la esclerosis múltiple



Pablo Naval Baudín¹, Albert Pons Escoda¹, Pablo Arroyo-Pereiro², Àngels Camins¹, Antonio Martínez Yélamos², Nahum Calvo¹, Mònica Cos¹, Sergio Martínez Yélamos², Carles Majos¹

¹Radiología, Hospital Universitari de Bellvitge

²Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge

Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Contexto: Importancia de biomarcadores pronósticos



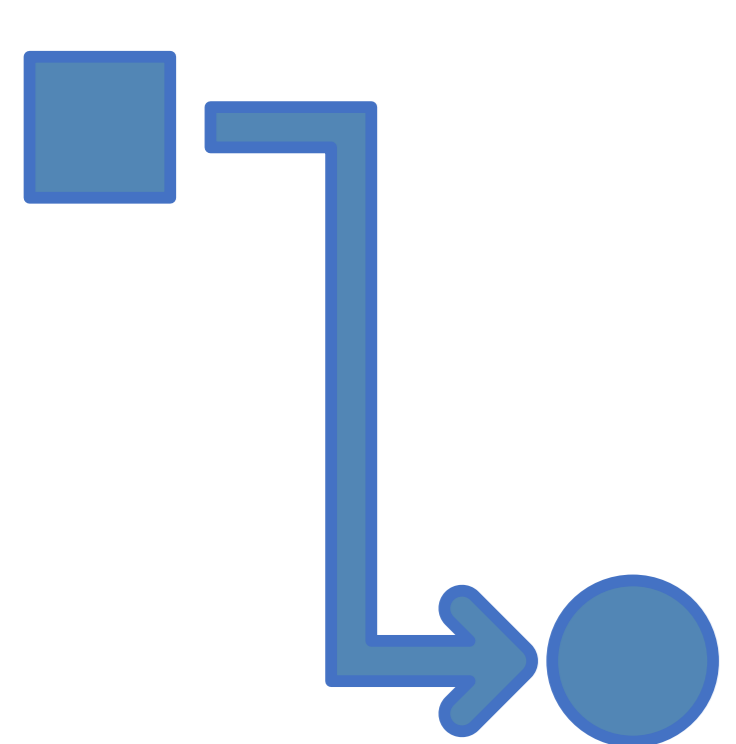
Esclerosis múltiple: enfermedad de **evolución muy variable**
→ Abanico desde **formas “benignas”** ...
...hasta **formas rápidamente discapacitantes**



Históricamente, los tratamientos han ido dirigidos al control de **actividad en formas EMRR¹**



Actualmente hay un cambio de paradigma terapéutico.
Razones:
→ Aprobado: **tratamiento EMSP²**
→ Aprobado: **tratamiento EMPP³**
→ Evidencia de: **uso temprano de tratamientos de alta eficacia en pacientes con alta actividad inflamatoria demora empeoramiento de la discapacidad⁴**



Acentúa la **necesidad de biomarcadores** de enfermedad progresiva para:
→ Identificación temprana de **candidatos a tratamiento**
→ Identificación de biomarcadores que sirvan de **outcome subrogado** para facilitar y acelerar ensayos

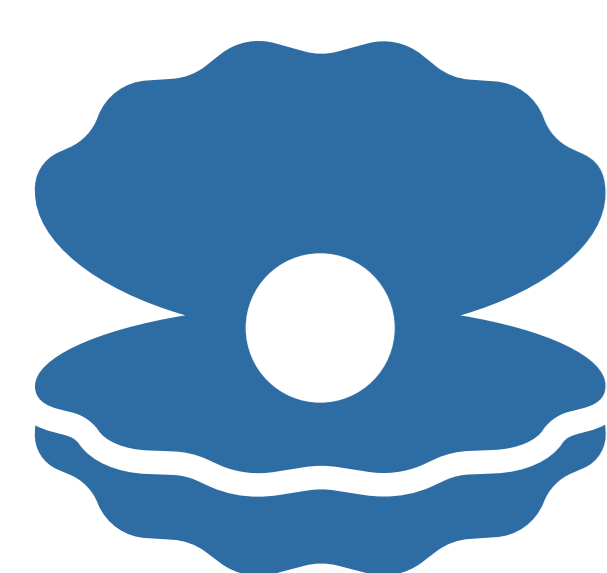
1. Oh J, Bar-Or A (2022) Emerging therapies to target CNS pathophysiology in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 18:466–475.

2. Kappos L, et al (2018) Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 391:1263–1273

3. Wolinsky, et al (2020). Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Neurology, 19(12), 998-1009.

4. Harding K, et al (2019) Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. JAMA Neurol 76:536–541.

Contexto: Lesiones crónicas activas como biomarcadores pronósticos



Nuevos tratamientos de alta eficacia con elevada supresión de brotes y actividad aguda ponen de manifiesto que **gran parte de la progresión de la discapacidad ocurre independientemente de brotes agudos**¹



Se introduce el concepto de **PIRA** (*progression independent of relapse activity*), como proceso y potencial *outcome* terapéutico de principal interés²

Se plantea la **actividad inflamatoria crónica** como posible importante actor en PIRA³. Se caracteriza por:

- Baja celularidad
- Acúmulo microglial/macrofágico en periferia, con depósito férrico
- Indemnidad de barrera hematoencefálica



La inflamación crónica activa se identifica en RM como:

- **Lesiones con ribete paramagnético (PRLs)**⁴
- **Lesiones lentamente expansivas (SELS)**⁴

No obstante, tanto las PRLs como las SELs son **difíciles de identificar en imagen RM convencional**

1.Kappos L, et al . Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA neurology. 2020 Sep 1;77(9):1132-40.

2.Kappos L, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA neurology. 2020 Sep 1;77(9):1132-40.

3.Absinta, M.,et al . (2019). Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. JAMA neurology, 76(12), 1474-1483.

4.Dal-Bianco A., et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. Acta Neuropathol 2017;133:25–42.

Objetivos



1. Evaluar **3D T1 TFE** como marcador accesible de **PRLs**.
2. Comparar **perfil de intensidad PRLs** vs otras lesiones de sustancia blanca en **3DT1TFE MRI**.

Métodos: Reclutamiento



Database:

- Peticiones RM de unidad EM HUB entre agosto 2019 y junio 2020



Criterios inclusión:

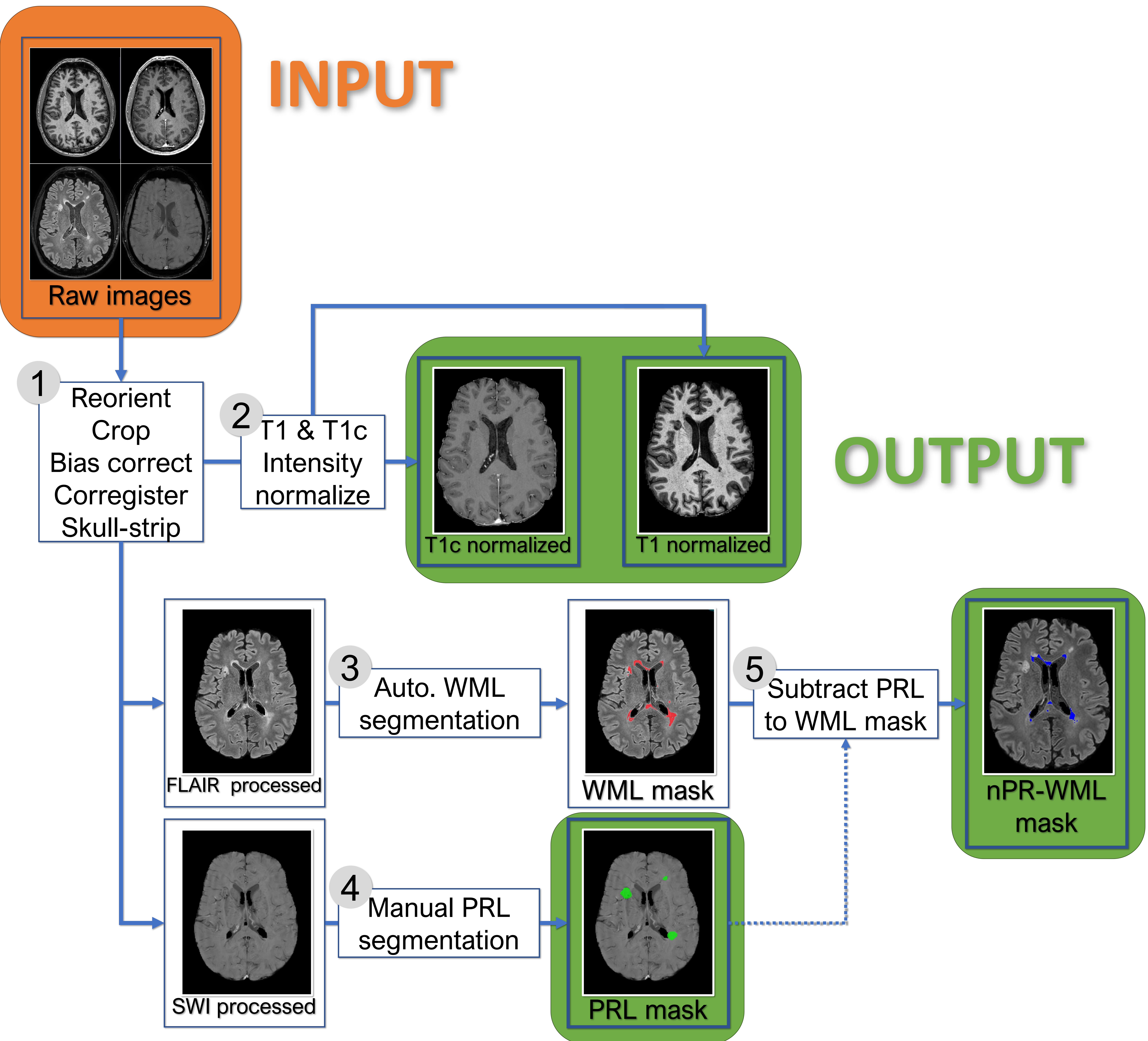
- Diagnóstico de EMRR o EMSP
- RM Philips 3T
- Protocolo mínimo: 3D-T1 TFE, 3D-FLAIR y SWIp



Selección:

- Consecutiva 10 EMRR
- 10 EMSP balanceados edad, sexo, años de evolución

Métodos: Procesado y segmentación



Métodos: Análisis de datos

Comparación datos demográficos/lesiones:

Test exacto de Fisher (datos categóricos)

Mann-Whitney U test (cuantitativas)

Análisis voxel-wise:

Suma de todos los vóxeles de todas las lesiones de cada categoría

Representación en histogramas de frecuencia relativa

Análisis lesion-wise:

Descartar lesiones hipercaptantes

Mann-Whitney U test: p5 de intensidad de cada lesión

Boxplot: p5 intensidad de cada lesión

Clasificador de lesiones:

Test/Train 50%

Clasificador UNI-variable: p5 intensidad T1 nromalizada

Punto óptimo de clasificación: Paquete R "cutpointr"
opción `spec_constrain`

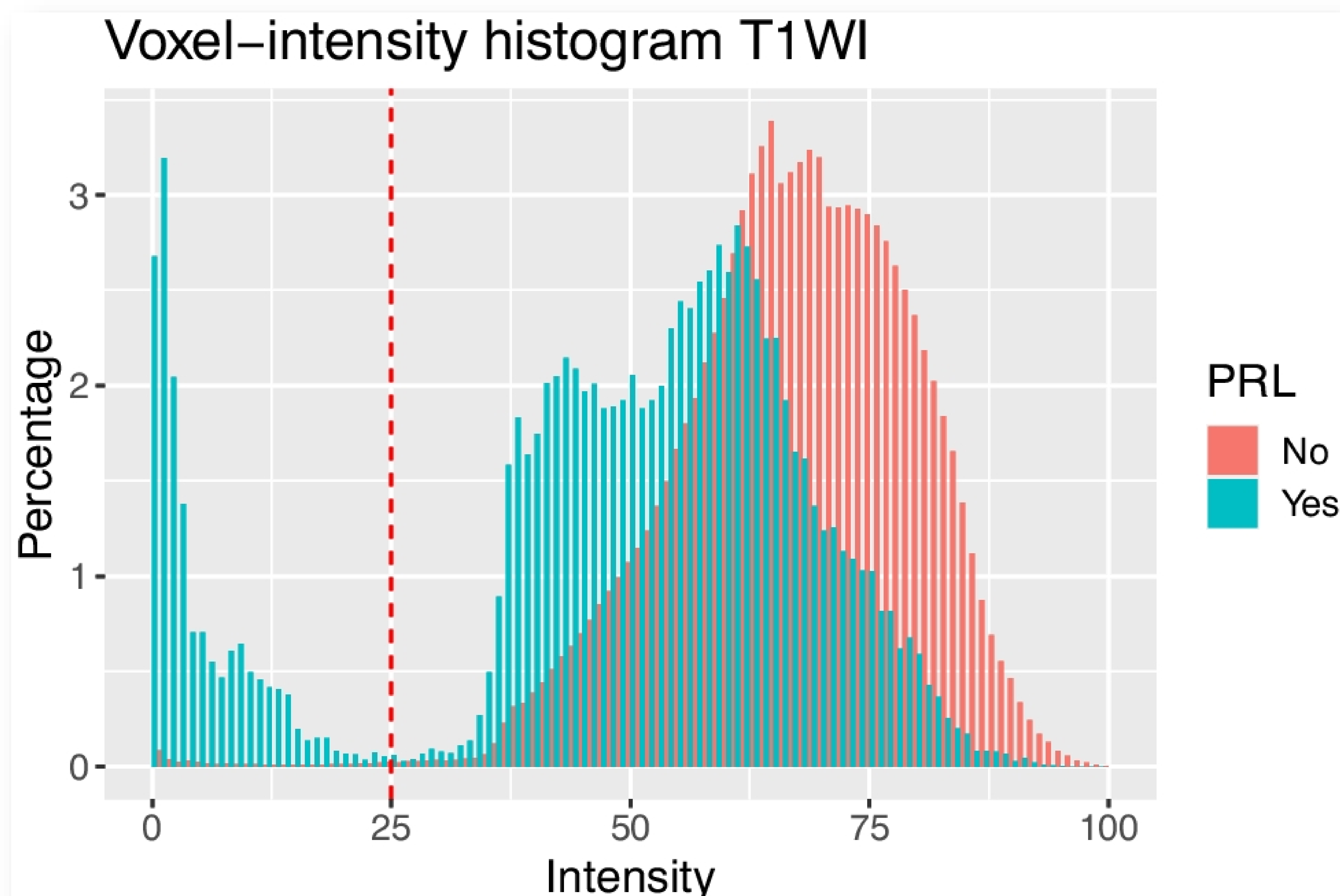
Fisher exact test. ROC curve.

Resultados: Datos demográficos

	Todos <i>n</i> = 20	EMRR <i>n</i> = 10	EMSP <i>n</i> = 10	<i>p</i>
PRL presentes <i>n</i> (porcentaje)	14 (70%)	5 (50%)	9 (90%)	.14
Número PRL Mediana (rango)	1 (0-8)	0.5 (0-8)	2.5 (0-6)	.02 *
Volumen PRL Mediana (rango)	.25 (0-7.43)	.078 (0-7.43)	.62 (0-4.12)	.07
Número WML Mediana (rango)	90.5 (64-428)	101.5 (64-428)	116 (73-237)	.79
Volumen WML Mediana (rango)	10.78 (2.16-25.63)	6.49 (2.16-17.78)	15.29 (3.72-25.63)	.04 *

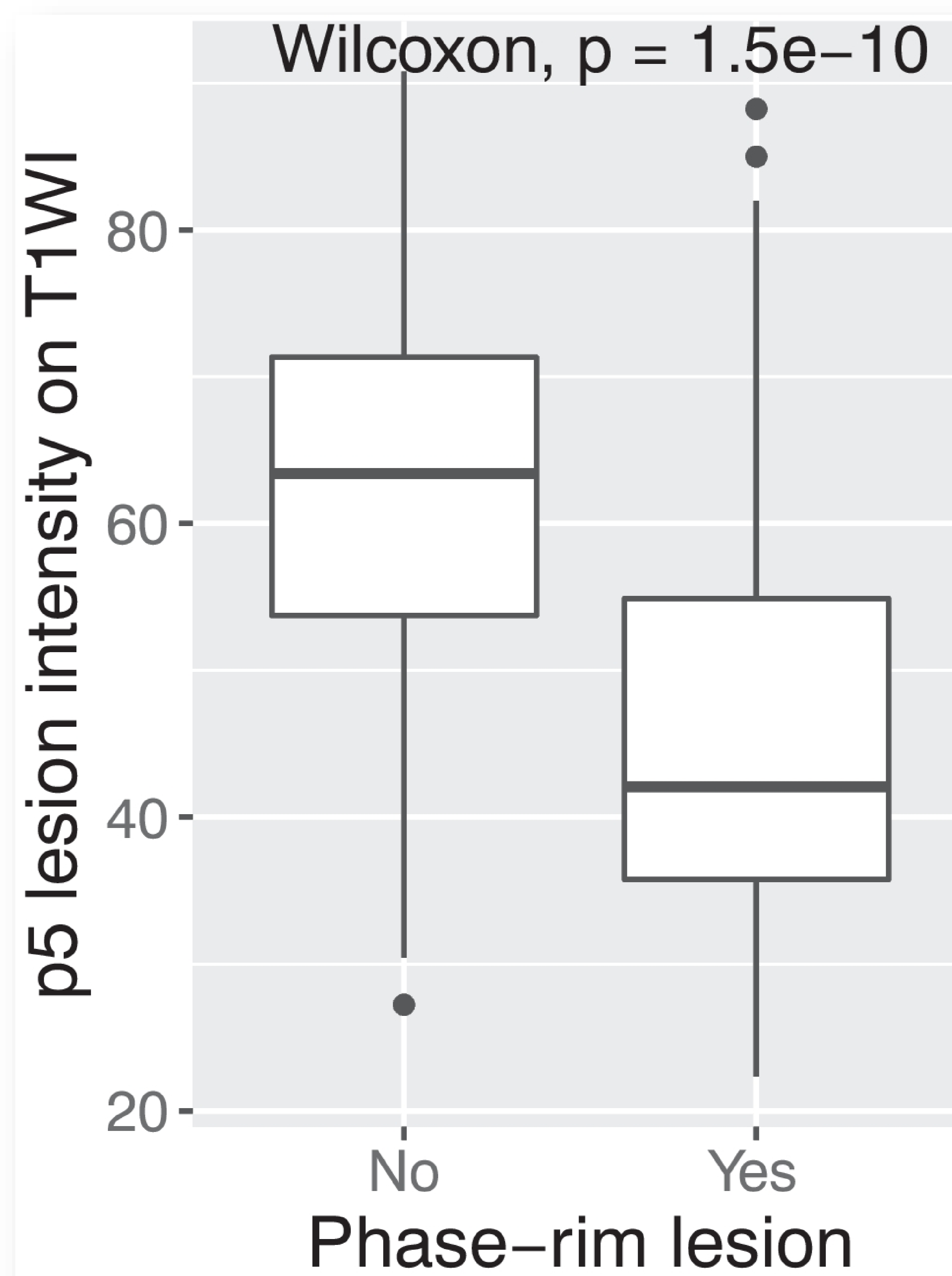
Resultados: Análisis vóxel a vóxel

- **Histogramas de intensidad normalizada diferentes** entre PRLs y nPR-WMLs:
- **PRLs:**
 - Distribución bimodal de PRLs
 - 14% de vóxeles PRLs en segmento hipointenso
- **nPR-WMLs**
 - Distribución unimodal de nPR-WML
 - 0.5% de vóxeles PRLs en segmento hipointenso



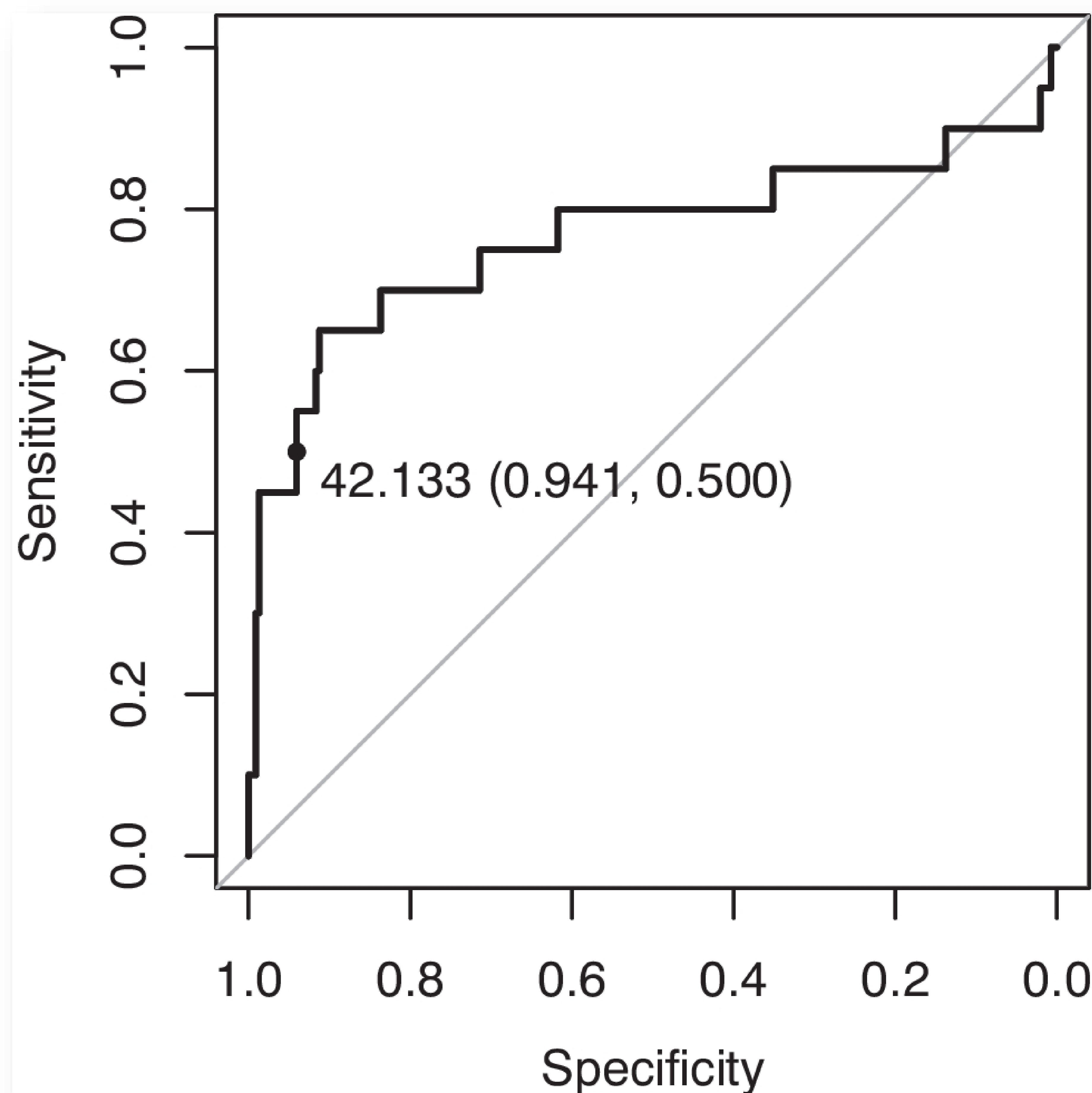
Resultados: Análisis lesión a lesión

- Se identifican:
 - 1075 nPR-WMLs
 - 39 PRLs
- Se analiza **percentil 5 (p5)** de intensidad normalizada T1 de cada lesión.
- **Intensidad p5 de PRLs < nPR-WMLs** ($p < 0.0001$)

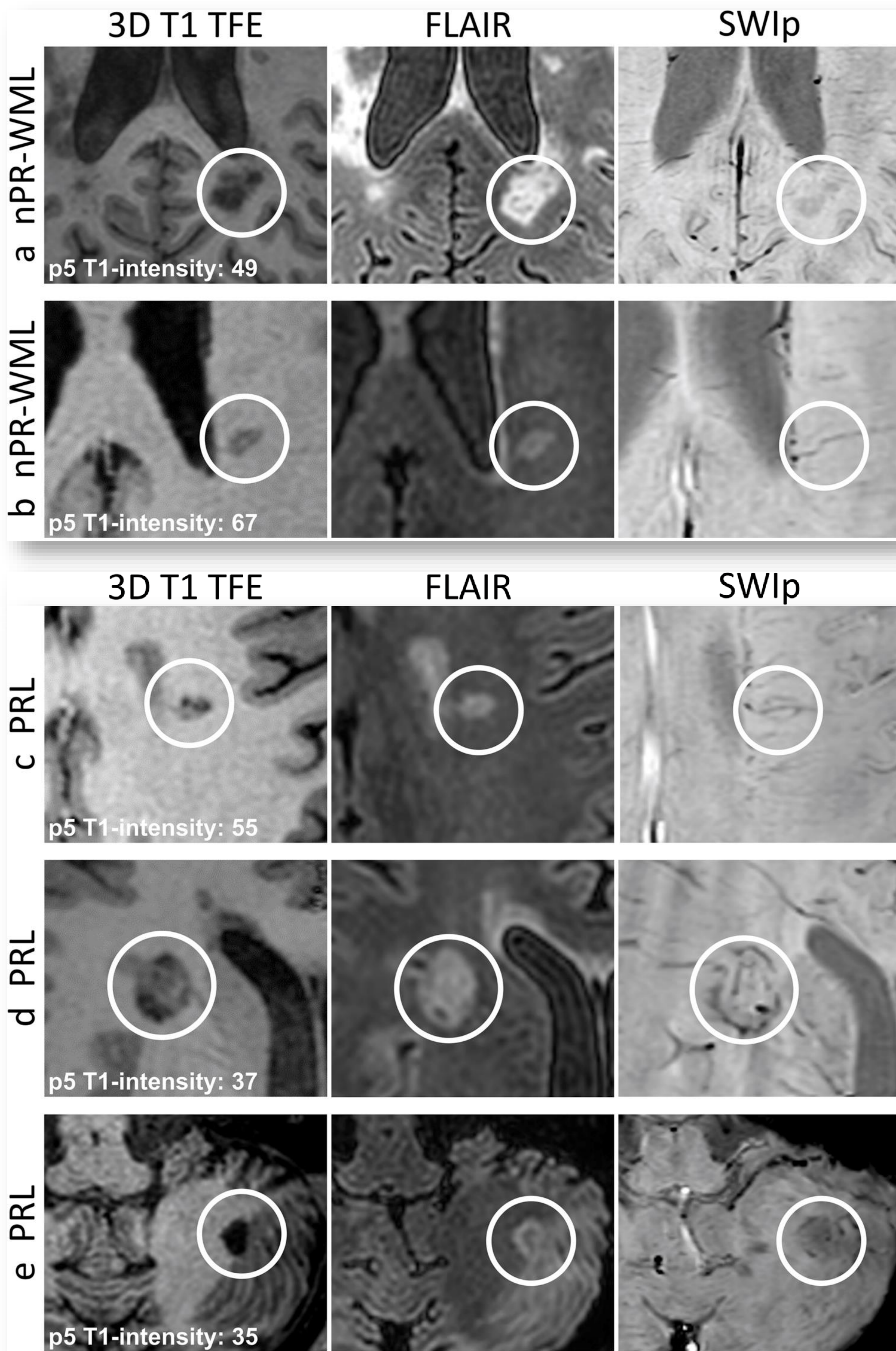


Resultados: Clasificador de lesiones

- Clasificador univariable basado en:
 - **p5 intensidad normalizada** en T1 sin contraste
- Punto de corte automático óptimo priorizando especificidad
- En conjunto de prueba:
 - Sensibilidad: 0.526
 - Especificidad: 0.959
 - VPP: 0.313
 - VPN: 0.982
 - F1: 0.392



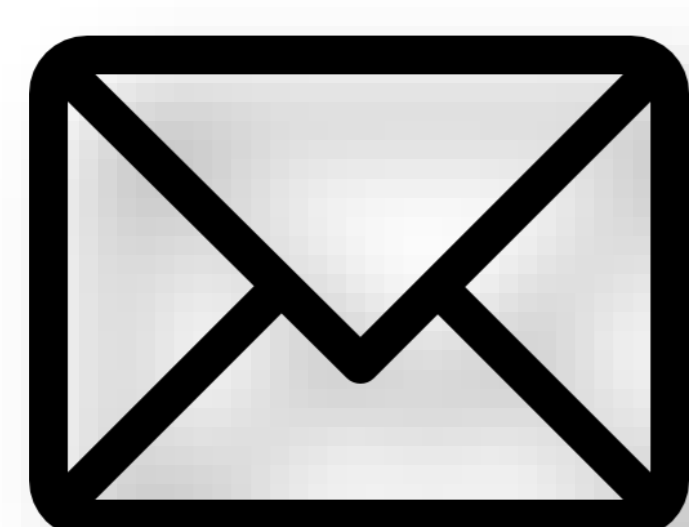
Resultados: Ejemplos visuales



Conclusiones

- Las **PRLs** en EM presentan una **hipointensidad T1 característica** en la resonancia magnética 3DT1TFE.
- La **3DT1TFE normalizada** se puede utilizar para **identificar y cuantificar sistemáticamente** estos focos profundamente hipointensos.
- La hipointensidad T1 profunda puede actuar como un **marcador subrogado para las PRLs**.
- **Mayor accesibilidad de T1** facilita **implementación**.

Dudas y sugerencias:



pnaval@bellvitgehospital.cat



@pnavalbaudin

Si te ha interesado y quieres saber más...

....este trabajo se ha publicado OpenAccess en la edición de **Febrero 2024** de **European Radiology**:

European Radiology (2024) 34:1337–1345
<https://doi.org/10.1007/s00330-023-09784-w>

European Radiology
ESRF EUROPEAN SOCIETY
OF RADIOLOGY

NEURO



Deeply 3D-T1-TFE hypointense voxels are characteristic of phase-rim lesions in multiple sclerosis

Pablo Naval-Baudin^{1,2,3,4} · Albert Pons-Escoda^{1,2,3,4} · Angels Camins^{1,2,3} · Pablo Arroyo⁴ · Mildred Viveros^{1,2} · Josep Castell¹ · Mònica Cos^{1,2} · Antonio Martínez-Yélamos^{3,4,5} · Sergio Martínez-Yélamos^{3,4,5} · Carles Majós^{1,2,3}