

Discrepancia entre clínica e imagen: esclerosis múltiple en fase intermedia. Presentación de un caso y revisión del tema

Rivera-Olmos VM,¹ Hutton GJG,² Breitbach WT³

RESUMEN

Las técnicas de resonancia magnética (RM) son esenciales en el diagnóstico y en la evaluación del proceso de la esclerosis múltiple (EM), ya que en su evolución se presenta como una enfermedad inflamatoria, desmielinizante y axono-neuronal destructiva. Imágenes T1 reforzadas por Gadolinio (GD) DTPA representan lesiones inflamatorias activas no siempre correlacionadas con ataques clínicos. En etapas tempranas, junto con los "hoyos negros" T1, presagian el desarrollo de atrofia. El aumento en la "carga" de enfermedad indica progreso de la EM y se mide con imágenes T2 y FLAIR. Las fases cronológicamente intermedias de la enfermedad pueden presentar discrepancias entre anormalidad de imagen y discapacidad neurológica (EDSS). Se describe el curso clínico de una paciente que debuta con EM Recurrente Progresiva que supeditado a fases de tratamientos (esteroides, ciclofosfamida, Betainterferón 1-b y Mitoxantrona) se modifica a la forma Remitente/Recurrente. Los factores asociados a la discrepancia radiológica y clínica son discutidos.

Palabras clave: discrepancias, esclerosis múltiple, resonancia magnética, EDSS.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 158-162

Discrepancy between clinics and image techniques: intermediate phase of multiple sclerosis. A case report and review of the literature.

ABSTRACT

Utilization of magnetic resonance techniques is essential in assessing the evolving process of multiple sclerosis (MS) an inflammatory, demyelinating and axonal-neuronal destructive disease. Gadolinium enhanced T1 images may represent active inflammatory lesions not always correlating with clinical attacks. In early stages along with "black holes" they predict atrophy. 'Burden of Disease' may signal progression measured by T2 FLAIR images. During intermediate evolution of the disease discrepancies between image and neurological disability (EDSS) are present. The clinical course of a patient with onset as Relapsing Progressive disease modified to Relapsing/Remitting by phased therapies (steroids, cyclophosphamide, Betainterferon 1-b and Mitoxantrone), is described. The associated factors to the radiological and clinical discrepancy are discussed.

Key words: Discrepancies, multiple sclerosis, magnetic resonance, EDSS.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 158-162

INTRODUCCIÓN

El concepto actual de la patología de la esclerosis múltiple involucra procesos inflamatorios y desmielinizantes que en algunos individuos serán periódicamente activos e inactivos en otros. Las zonas de daño tisular y formación gliótica o "placas" se

desarrollan en momentos diferentes y en distintos lugares del SNC. Espontáneamente el proceso puede producir destrucción axonal y eventualmente por degeneración retrógrada (o posiblemente apoptosis celular primaria) muerte neuronal con el consecuente daño estructural irreversible y con esto deterioro y progreso de la discapacidad neurológica.

Marcadores radiológicos utilizando RM presagian el aumento en la "carga" lesional y el desarrollo de atrofia cerebral, que es muchas veces signo de tendencia o franca presencia de enfermedad progresiva. Sin embargo, utilizando la escala de discapacidad de Kurtzke,¹ conocida universalmente como EDSS por las siglas en inglés de "Expanded Disability Status Scale" (Tabla 1), frecuentemente

1. Profesor Titular de Neurología, Baylor College of Medicine
2. Profesor asistente de Neurología, Baylor College of Medicine
3. Enf. Certificada en EM. Instructora, Baylor College of Medicine

Correspondencia: Dr. Victor M. Rivera-Olmos
 Director de la Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic
 One Baylor Plaza NB 302
 Houston, Texas, 77030
 E-mail: vrivera@bcm.tmc.edu

Tabla 1
Escala de discapacidad de Kurtzke "Expanded Disability Status Scale" (EDSS)
(Niveles de disfunción principales. Mediciones intermedias no se muestran)

10	Muerte asociada a esclerosis múltiple.
8-9.5	Restricción a silla de ruedas o cama. Dependencia absoluta.
6-7.5	Uso de equipo para deambular: andadera (7.5), muletas, férulas, bastón (6.0).
4-7.0	Dificultad para caminar progresiva desde la capacidad de hacerlo por 500 metros (4.0) hasta sólo 5 metros (7.0).
1-3.5	Paciente ambulatorio con signos mínimos o moderados.
0	Examen neurológico normal.

no se demuestra correlación con la presencia de severidad radiológica. Así, un *EDSS* bajo o relativamente estable puede estar presente con hallazgos de RM marcadamente anormales mientras que una RM con apariencia relativamente benigna puede presentarse en pacientes con *EDSS* elevados y con gran discapacidad neurológica.

Es factible también que la introducción de tratamiento inmunomodulador o "neuroprotectores" contribuya a la facilitación de estos fenómenos.

El siguiente caso ilustra esta discrepancia y la presencia de fluctuaciones clínicas supeditadas a efecto terapéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino nacida en El Paso, Texas, de origen mexicano, que desarrolló a la edad de 15 años (1988) ataxia progresiva y disfagia. La deambulación deterioró al grado que en dos semanas sólo podía gatear y su transporte dependió de silla de ruedas (*EDSS* 8.0). En esa ocasión una TAC cerebral detectó lesiones múltiples subcorticales. El tratamiento con esteroides por vía intravenosa mejoró los síntomas considerablemente y la paciente, aunque persistió con ataxia, era capaz de caminar sin ayuda ilimitadamente (*EDSS* 4.5). Tres años más tarde (1991), a la edad de 18, desarrolló incremento rápido en la ataxia y en la dificultad para deambular, aumento de la frecuencia urinaria, problemas con visión y memoria y fue referida por primera vez a nuestro centro. Su examen neurológico mostró agudeza visual de 20/400 bilateralmente, nistagmus, disartria moderada con lenguaje escandido, movimiento oscilatorio vertical de la cabeza, ataxia troncal, temblor rubral de extremidades superiores, hiperreflexia y limitación de marcha a tres pasos con asistencia total debido a ataxia (*EDSS* 7.0). Estudios urodinámicos señalaron disinergia esfinteriana. El LCR mostró cinco bandas oligoclonales y aumento en la concentración e índice de producción intratecal de IgG. La RM cerebral mostró lesiones múltiples en la sustancia blanca de regiones subcortica-

les y profundas, en tallo cerebral y atrofia global moderada. Una lesión en anillo en región parietal derecha fue reforzada con la administración de gadolinio (GD) DTPA intravenoso (IV). La paciente fue sometida a bolos mensuales de Solu CH3-prednisona IV por seis meses consecutivos.

Ante la recurrencia de exacerbaciones, la paciente y su familia aceptaron el uso de inmunosupresión a pesar del riesgo de insuficiencia ovárica, amenorrea, infertilidad o menopausia prematura. Ciclofosfámi- da (CF) IV fue administrada periódicamente y en reforzamientos (750 mg/m²) por un total de 14 dosis durante tres años. A la edad de 21 (1994), se añadió betainterferón 1-b (BIFN), 8 MUI por inyección subcutánea cada tercer día. Hubo mejoría en el lenguaje, el nistagmus, el movimiento oscilatorio ce- fático y en la marcha. Aunque atáxica, era capaz de deambular sin apoyo y sin descanso por lo menos 100 metros (*EDSS* 5.5). La RM, sin embargo, continuó demostrando intermitentemente áreas de actividad reforzadas por GD, confluencia de lesiones, aumento en el número y volumen de las mismas. A pesar de la mejoría clínica la presencia de anomalías radiológicas condujo a la continuación de las terapias. Se mantuvo BIFN y se discontinuó CF en vista de que la dosis total había pasado de 10 gramos. Durante este proceso terapéutico no hubo alteraciones menstruales, episodios de cistitis o leucopenia persistente. A la edad de 29 años se implementa protocolo con mitoxantrona (MT) IV (12 mg/m²) cada tres meses en vista del aumento en la disfunción cognoscitiva, temblor y ataxia, y la detección de lesiones activas por RM con aumento de atrofia cerebral y de "carga" de enfermedad. Se omite BIFN para evitar toxicidad. La dosis final de MT fue administrada a la edad de 32 años, ya que la acumulación "total de vida" había llegado a 144 mg. No se detectaron alteraciones hemato- lógicas, cardiorrespiratorias o genitourinarias. El ecocardiograma bidimensional fue normal con fracción de eyección de ventrículo izquierdo de 65-69% (normal > 50%). Alteraciones cognoscitivas (principalmente en el área de memoria), nistagmus multidireccional, palidez de nervio óptico y ataxia

persistieron, sin embargo, la deambulaci3n fue independiente usando f3rula en el pie izquierdo (EDSS 6.0). En esta ocasi3n *despu3s de 16 a3os de evoluci3n de la enfermedad* estudios con RM mostraron atrofia cerebral generalizada, cortical y subcortical y del cuerpo calloso, gran dilataci3n de los ventr3culos y lesiones desmielinizantes por T2. No se obtuvo reforzamiento con GD (Figuras 1, 2 y 3).

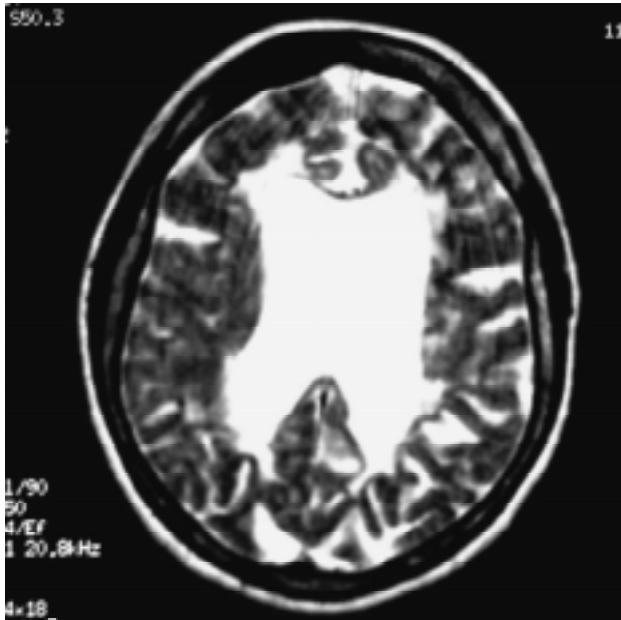


Figura 1. Im3genes axiales de resonancia magn3tica T2 mostrando dilataci3n ventricular severa, lesiones desmielinizantes periventriculares y atrofia cortical y subcortical.

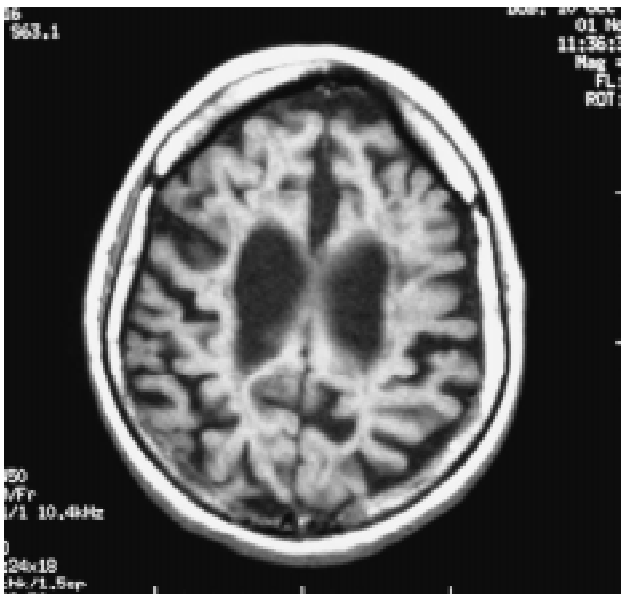


Figura 2. Im3genes axiales de resonancia magn3tica T1 mostrando dilataci3n ventricular masiva debida a atrofia cerebral. Lesiones desmielinizantes no son visibles con esta t3cnica debido a atrofia global subcortical.

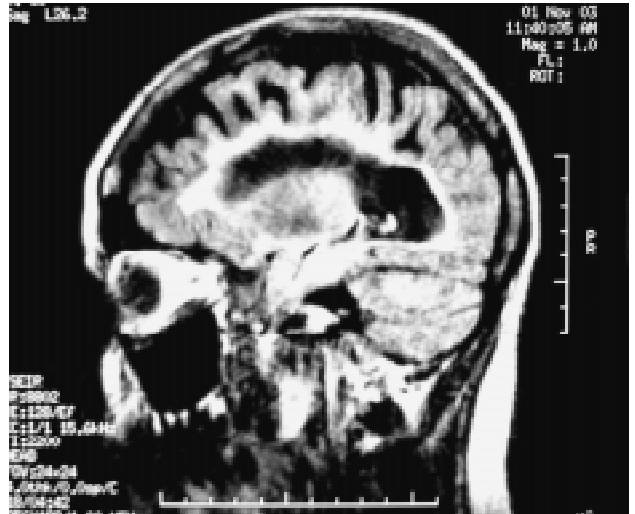


Figura 3. Corte sagital de resonancia magn3tica, im3genes FLAIR, indicando atrofia cortical y del cuerpo calloso. Se3ales anormales pericallosales se confunden en trayectos venulares periventriculares como "Dedos de Dawson".

DISCUSI3N

Trapp y cols.² han demostrado en estudios postmortem la presencia de secci3n axonal en lesiones inflamatorias independientemente de la edad de las mismas o duraci3n de la enfermedad. Esto indica que el da3o axonal ocurre precozmente en la EM. La implicaci3n cl3nica es la posibilidad de d3ficits progresivos o irreversibles desde fases tempranas. La implicaci3n radiol3gica es el desarrollo de lesiones de diferentes tipos que se visualizan a trav3s de la RM.

Analizando diferentes aspectos t3cnicos provistos por RM, en estados de actividad inflamatoria la administraci3n de GD DTPA IV realza lesiones agudas visualizadas por im3genes T1 debido al escape del medio de contraste del compartimiento vascular hacia estas lesiones localizadas en el tejido del SNC, propiciado por ruptura de la barrera hematoencef3lica. Cl3nicamente este fen3meno puede correlacionar con sintomatolog3a de ataque agudo. Entre 30 a 70% de pacientes con la forma de EM *Remitente/Recurrente* muestran lesiones activas con reforzamiento GD, sin embargo, se considera que la RM demuestra de 5 a 10 veces m3s actividad que lo que se manifiesta cl3nicamente.^{3,4} Actividad inflamatoria aguda es detectada frecuentemente por RM durante periodos cl3nicamente silentes, lo que a3ade al riesgo de eventual deterioro neurol3gico sin anuncio previo. Lesiones T1 reforzadas por GD IV presagian el desarrollo de atrofia cerebral, as3 como lo hacen tambi3n los "hoyos negros" (*vide infra*).

Im3genes T1 no reforzadas hipointensas corresponden a lesiones con necrosis axonal caracterizando los "hoyos negros". 3stos representan todos los estadios de da3o tisular y contribuyen al desarrollo

de atrofia y ensanchamiento del sistema ventricular. Estas lesiones ocurren raramente en el tallo y médula posiblemente debido a la presión intersticial en esas áreas.⁵ Lesiones visualizadas por imágenes T2 son también áreas en evolución fisiopatológica y contribuyen a la información sobre "carga" de la enfermedad: número de lesiones, volumen, confluencia. Este hallazgo ayuda a determinar el curso y pronóstico de la enfermedad.^{6,7} Técnicas FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) o *recuperación de inversión de atenuación líquida*, reduce la señal normalmente brillante del LCR producida por imagen común de T2 aumentando visualización de lesiones periventriculares y contribuyendo al estudio de la "carga" lesional.⁸ Técnicas relativamente novedas como RM espectroscópica, transferencia de magnetización y otras, representan gran potencial para el estudio de los diferentes aspectos en la evolución fisiopatológica de la EM.⁹

La atrofia es el mejor indicador de neurodegeneración siendo, sin embargo, una manifestación de estadio final. La severidad de la atrofia correlaciona con el nivel de discapacidad y disfunción cognoscitiva, así como lo hace también la presencia de afeción del cuerpo calloso, característicamente presentando atrofia con disminución de volumen y en los trayectos perivenulares desmielinizados los "Dedos de Dawson".¹⁰ No aplica este principio al grado de discapacidad neurológica medido por EDSS.¹¹ Históricamente hallazgos por la RM correlacionan pobremente con el grado de discapacidad.^{12,13}

Este caso clínico ilustra un debut temprano (15 años) de una forma agresiva de EM *Recurrente/Progresiva* seguida por periodos de mejoría clínica y de *remisión* relativas adjudicados al uso de diversas terapias. La enfermedad adquiere entonces una forma de EM *Remitente/Recurrente*. El grado de discapacidad neurológica fluctúa manifestada por niveles cambiantes en el EDSS. Una situación especial en nuestro caso es el hecho que la paciente requiere de tratamiento inicialmente en 1988 cuando las posibilidades actuales de inmunomodulación (Vg. betainterferones, acetato de glatirámico) no estaban disponibles. Tratada al principio con pulsos mensuales de Solu CH3- prednisolona con resultados aceptables, posteriormente en 1991 y debido a la persistencia de exacerbaciones, inmunosupresión con quimioterapia (CF) se administra periódicamente por tres años. En 1994 se añade Betainterferón 1-b, ya entonces disponible en los Estados Unidos aprobado por la FDA. Posteriormente y a pesar de que no se desarrollan efectos colaterales serios con CF y que la dosis total alcanza más de 10 gramos, por razones de seguridad la quimioterapia se suspende. La conducta clínica conduce entonces al ini-

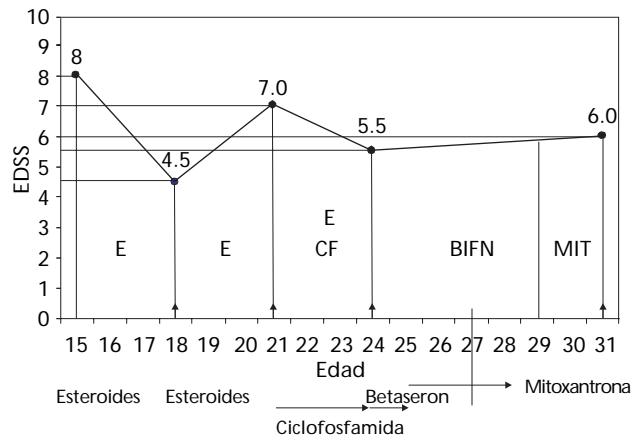


Figura 4. Cambios de discapacidad neurológica (EDSS) y agentes terapéuticos.

cio de mitoxantrona, inmunosupresor aprobado por la FDA para formas de EM extremadamente reinicidentes y progresivas y se continúa hasta llegar a la dosis "total de vida" de 144 mg. La literatura oncológica ha reportado el desarrollo de cardiotoxicidad (cardiomiopatía irreversible) con dosis "total de vida" sobre 140 mg.¹⁴

A pesar de la presencia de anomalías neurológicas sustanciales, bajo diversos tratamientos, la paciente mantiene actualmente un estado de función adecuado dentro de las circunstancias y sus limitaciones (Figura 4).

Los estudios por RM son esenciales en el diagnóstico temprano, en la decisión de tratamiento precoz, como instrumento de pronóstico (lesiones T1 reforzadas por GD y "hoyos negros" predicen desarrollo de atrofia) y de progreso de enfermedad ("carga" de lesiones T2 y de FLAIR), así como en la medición de la proporción de la atrofia misma. Técnicas recientes de imagen utilizando determinación bioquímica (RM espectroscópica) y cambios en difusión de agua en el tejido (RM por tenso-difusión) hacen posible la detección de daño axonal y enfermedad progresiva particularmente cuando las imágenes convencionales por RM son de apariencia normal en la sustancia blanca. Estas técnicas hacen posible el detectar la pérdida de proporción de las señales bioquímicas (N-acetil aspartato y complejo colina/creatina-fosfo-creatina) y de difusión de agua tisular producidas por estructuras neurales profundas, por axones y neuronas, pero no producidas por la mielina.¹⁵ Esto indica que el obtener señales anormales por espectroscopia o tenso-difusión provenientes de zonas en la sustancia blanca aparentemente normales a la RM convencional, denota que el daño estructural axono-neuronal está ya presente. Las implicaciones terapéuticas son enormes al poder detectar enfermedad progresiva y destructiva en pacientes

con estudios convencionales aparentemente estables.

Es factible que con el advenimiento de nueva tecnología la discrepancia radiológica-clínica presente en algunos casos durante las fases intermedias de la evolución cronológica de la enfermedad pueda comprenderse mejor, resultando de esta manera en un manejo más eficiente.

REFERENCIAS

1. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-52.
2. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278-85.
3. Li DKB, Filippi M, Petkau J, et al. T2 lesion burden on MRI plateaus as MS disability accumulates. *Multiple Sclerosis* 2003; ECTRIMS, Vol. 9 (Suppl. 1): P252
4. Brex PA, Ciccarelli O, Riordan JL, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158-64.
5. Leadership initiatives in MS: MRI in the management of MS. Executive Summary© Intramed Educational Group. 230 Park Avenue South. New York, NY.
6. Khoury SJ, Guttmann CR, Orav EJ, et al. Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden. *Neurology* 1994; 44: 2124.
7. Molyneux PD, Filippi M, Barkhof F. Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion burden in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 332-9.
8. Rivera VM. Neuroimagen de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2001; 32(3): 283-5.
9. Filippi M. Non-conventional MR techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001; 22: 195-200.
10. Alonso J, Borrás X, Aymerich J, et al. Selective brain atrophy and cognitive impairment in relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003; ECTRIMS, Vol. 9 (Suppl. 1): P440.
11. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 283-6.
12. McDonald WI. NMR in diagnosis, monitoring treatment and epidemiology of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 161 (Suppl. 161): 52-3.
13. Miller DH, Barkhof F, Berry I, et al. Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: concerted action guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 34: 683-8.
14. Novantrone® (mitoxantrone) for injection concentrate [package insert]; Seattle, WA: Immunex Corporation; 2000.
15. Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CAM, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology* 2001; 56: 926-33.

