

Fracción de anisotropía del cuerpo calloso en esclerosis múltiple y síndrome antifosfolípidos

Dulce Bonifacio-Delgadillo, Roger Carrillo-Mezo, Arturo García-Márquez, Aurora Pérez Ruiz, José de Jesús Flores Rivera

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central (SNC). Asimismo, el síndrome antifosfolípidos (SAF) es otra enfermedad autoinmune desmielinizante. Ambas tienen manifestaciones clínicas similares y en ocasiones no es posible obtener un hallazgo apropiado para diferenciarlas por imagen de resonancia magnética (RM). En EM el cuerpo calloso es una estructura que invariablemente se ve afectada, a diferencia del SAF en el cual aparentemente no existe afectación del cuerpo calloso, por lo que se esperaba encontrar diferencia en la fracción de anisotropía (FA). En este estudio demostramos que existe una diferencia estadísticamente significativa de la FA del cuerpo calloso de los pacientes con EM (FA media: 0.65122; DE: 0.07588; $p=0.006$) y SAF (FA media: 0.66777; DE: 0.05715; $p=0.024$). Respecto al grupo control (FA media: 0.73222, DE: 0.03671). Sin embargo, no se encontró diferencia entre el grupo de pacientes con EM y el grupo de pacientes con SAF ($p=0.334$). El presente estudio contribuye al análisis de pacientes con SAF ya que demostró que al igual que en la EM también existe disminución de la FA del cuerpo calloso respecto a los sujetos control quizás secundaria a alteración microestructural de las vainas de mielina de la sustancia blanca de apariencia normal.

Palabras clave: cuerpo calloso, esclerosis múltiple, fracción de anisotropía, síndrome antifosfolípidos.

Anisotropy fraction of the corpus callosum in multiple sclerosis and antiphospholipid syndrome

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that affects 3.6 per 100,000 population per year. The antiphospholipid syndrome (APL) is an autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies and at least one clinical manifestation. Both diseases have similar clinical manifestations and sometimes it is not possible to obtain a proper finding to differentiate them by MRI. In MS, the *corpus callosum* is a structure that is invariably affected, unlike APL in which there is no apparent involvement of the *corpus callosum* and therefore we expected to find differences in the fractional anisotropy (FA) measured in the *corpus callosum* of patients, thus providing another tool to aid in the differential diagnosis. Our study showed statistically significant differences in the FA of the *corpus callosum* of patients with MS (FA rating: 0.65122; DE: 0.07588, $P = 0.006$) and APL (FA rating: 0.66777; DE: 0.05715, $P = 0.024$), and in the control group (FA rating: 0.73222, DE: 0.03671). However, no difference was found between the group of patients with MS and the group of patients with APL ($p = 0.334$). This study contributes to the study of patients with APL as it showed that like in MS, a reduced *corpus callosum* FA is observed with respect to control subjects, perhaps secondary to microstructural alteration of the myelin sheaths of white matter with normal appearance.

Key words: antiphospholipid syndrome, corpus callosum, fraction anisotropy, multiple sclerosis.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central (SNC). El marcador histopatológico es la presencia de placas focales de desmielinización con reparación glial reactiva en la sustancia blanca del cerebro y médula espinal¹. La incidencia mundial promedio es de 3.6 casos por 100,000 personas por año². Es más frecuente en mujeres con un índice de dos a uno respecto a los hombres. El pico de aparición es alrededor de los 30 años³.

Las lesiones desmielinizantes se desarrollan alrededor de pequeñas venas y vénulas y ocurren secundariamente a una reacción inflamatoria, principalmente compuesta por linfocitos y macrófagos. La desmielinización primaria se define como una destrucción selectiva de la mielina con preservación de los axones, el proceso de desmielinización se acompaña de la formación de una cicatriz astrocítica reactiva. Sin embargo, la preservación de los axones no es absoluta al observar lesión axonal en todas las lesiones de EM que se acompañan de reparación y remielinización. Los signos de remielinización se definen por aparición de nuevas vainas de mielina delgadas con nodos de Ranvier amplios. Lo cual se observa con frecuencia en lesiones de nueva aparición.

Estudios recientes han demostrado que en los pacientes con EM no sólo se afecta la sustancia blanca correspondiente a la placa; si no que también existe afectación global en la materia gris y en sustancia blanca de apariencia normal¹.

La RM es en promedio de 5 a 10 veces más sensible para seguimiento de desmielinización que valoraciones clínicas⁴.

Las lesiones de EM son patológicamente heterogéneas por lo que muestran elevada variabilidad de los índices de difusión. En general las lesiones de EM muestran incremento de la difusividad media (DM) o coeficiente de difusión aparente (ADC) y disminución de la fracción de anisotropía (FA) respecto a la sustancia blanca de apariencia normal (SBAN), lo cual indica que la disrupción de mielina y estructuras axonales ocasiona desorganización e incremento del espacio extracelular^{5,6}.

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por presencia de anticuerpos antifosfolípidos asociados por lo menos a una manifestación clínica, las más comunes son trombosis venosa o arterial y pérdida fetal recurrente. El síndrome puede ocurrir aislado (síndrome antifosfolípido primario) o en asociación con enfermedades del tejido conectivo (síndrome antifosfolípido secundario) en particular lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos antifosfolípidos son heterogéneos y pueden ser detectados por ELISA. Aunque

esta prueba detecta un grupo heterogéneo de anticuerpos, estos adquieren importancia cuando se asocian a manifestaciones clínicas.

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en la población normal es de 1 a 2% pero de 40% en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁷.

En 43% de los pacientes con SAF únicamente se reportaron anomalías intracraneales, 26% sólo tenían anomalías extracraneales y 4% tenían tanto anomalías intra y extracraneales.

Los hallazgos radiológicos reportados en pacientes con SAF incluyen infartos por trombosis arterial y de senos dúrales sin evidencia de infartos asociados.

Los dos tipos mayores de anomalías observadas son oclusión de arterias mayores o de sus ramas, los cuales son usualmente solitarios y sitios multifocales de estrechamiento y ensanchamiento sugestivos de vasculitis⁸.

La esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípidos son enfermedades crónicas, inmunomediadas, que afectan a adultos jóvenes, con predilección por el sexo femenino, cuyas manifestaciones neurológicas y por imagen de resonancia magnética pueden ser indistinguibles y no específicas⁹. Ambas tienen particular potencial de producir diferentes limitaciones, déficit y afectar la concepción individual de la calidad de vida¹⁰.

Difusión e imagen por tensor de difusión (DTI)

El término difusión molecular se refiere al concepto que cualquier molécula en un fluido se desplaza al azar impulsada por su energía térmica (movimiento browniano). En un sistema sin barreras una partícula se mueve libre en cualquier dirección por lo cual su difusión es isotrópica; sin embargo, el cerebro es complejo y lleno de estructuras y membranas globulares y fibrosas lo que ocasiona que las moléculas de agua tiendan a moverse con una dirección preferente, por lo cual su difusión es anisotrópica^{11,12}.

En los tractos de sustancia blanca la difusión es anisotrópica, mientras más anisotrópico su valor se acerca más a uno y mientras más isotrópico su valor se acerca a cero. Se ha demostrado que la dirección de la máxima difusividad coincide con la orientación de la fibra. Esta información puede ser obtenida mediante tensor de difusión, un modelo matemático tridimensional¹³.

Recibido: 4 mayo 2009. Aceptado: 25 mayo 2009.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Dulce Bonifacio-Delgadillo. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama 14269 México, D.F. E-mail: drabonifacio@yahoo.com.mx

Tabla 1. Criterios por RM de Mc Donald modificados en el 2005.

Criterios para diseminación en espacio	Criterios para diseminación en tiempo
<ul style="list-style-type: none"> • 9 lesiones hiperintensas en T2 • 1 lesiones con realce posgadolinio • ≥ 3 lesiones periventriculares • ≥ 1 lesión yuxtacortical • ≥ 1 lesión en fosa posterior o en médula espinal. • Cualquier número de lesiones en médula espinal puede ser incluida en el conteo total de lesiones. 	<ul style="list-style-type: none"> • Una lesión que realce con gadolinio ≥ 3 meses después de síndrome clínico aislado. • Una nueva lesión en T2 en base al estudio obtenido ≥ 30 días después de un síndrome clínico aislado.

Tabla 2. Criterios de Sapporo para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido definido: se considera si se presenta al menos uno de los criterios clínicos y se cumple al menos uno de los criterios de laboratorio.

Criterios clínicos	Criterios de laboratorio
1. Trombosis vascular: Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido. *	1. Anticuerpos anticardiolipina o IgG y / o isotipo de IgM en sangre presente en título alto o medio, en 2 o más ocasiones con un lapso de tiempo entre ambas de por lo menos 6 semanas.
2. Morbilidad asociada a embarazo: <ol style="list-style-type: none"> a) Muerte inexplicada de un feto morfológicamente normal de 10 o más semanas de gestación b) Nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal hasta antes de la 34^a semana de la gestación debido a preeclampsia grave o eclampsia o insuficiencia placentaria grave c) Tres o más abortos espontáneos inexplicables consecutivos antes de la 10^a semana de gestación, con exclusión de anomalías anatómica u hormonales maternas o anomalías cromosómicas paternas o maternas. 	2. Anticoagulante lúpico presente en plasma, en 2 o más ocasiones con un lapso de tiempo entre ambas de por lo menos 6 semanas, detectado de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia con los siguientes pasos: <ol style="list-style-type: none"> a) Prolongación de la coagulación dependiente de fosfolípidos demostrado en una prueba de selección. b) Actividad inhibitoria en estudios mixtos. c) Evidencia de que la actividad inhibitoria es dependiente de fosfolípidos. d) Exclusión de otras coagulopatías.

*Trombosis debe ser confirmada por estudios de imagen o Doppler o histopatología, con la excepción de trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica debe presentarse trombosis sin importante inflamación en la pared del vaso. La morfología fetal normal debe ser documentada por ecografía o por examen directo del feto¹⁵.

La difusión anisotrópica de las fibras axonales orientadas coherentemente puede explotarse para la caracterización cuantitativa y mapeo anatómico de tractos de sustancia blanca. Si se adquieren por lo menos seis conjuntos de imágenes codificados en difusión en por lo menos seis direcciones no colineares y además por lo menos un conjunto de imágenes tiene un valor de $b=0$ s/mm² se podrá calcular un tensor de difusión¹⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 27 sujetos de ambos géneros, mayores de 16 años, que no tuvieran materiales ferromagnéticos incompatibles con equipos de resonancia magnética de 3 teslas, todos firmaron consentimiento informado.

Se incluyeron en el estudio nueve pacientes que reunieron los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple brote-remisión (tabla 1) el promedio de edad fue de 36.1 años (ocho mujeres y un hombre); nueve pacientes que re-

unieron los criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípidos (tabla 2) con promedio de edad de 39.7 años (siete mujeres y dos hombres) y nueve voluntarios sanos con un promedio de edad de 39.5 años (cinco mujeres y cuatro hombres).

Se realizó estudio de resonancia magnética con un Resonador *General Electric* de 3 teslas, con bobina de cabeza de alta resolución de 8 canales, gradientes de 33mT/ con secuencias convencionales de T1 (TE16.1, TR 2300, TI 750), T2 propel (TE 128.6, TR 5000), T1 con contraste (gadolinio), T2 *flair* (TE 120, TR 70 000), de todo el encéfalo en los tres planos ortogonales y se agregó secuencia de imagen por tensor de difusión adquirida en sagital (TE 77.7, TR 10 000, FOV 24, con grosor de corte 3.0, espacio 0, matriz frecuencia 128 x fase 128) con el uso de gradientes de campos pulsado en 21 direcciones con imagen eco planar (*single-shot echo planar*), en un plano transversal.

El posprocesamiento de la secuencia de tensor de difusión se llevó a cabo con el software *functool advantage*

Workstation 4.3 de General Electric, para determinar los valores de la fracción de anisotropía del cuerpo calloso la cual fue tomada en la línea media (figura 1).

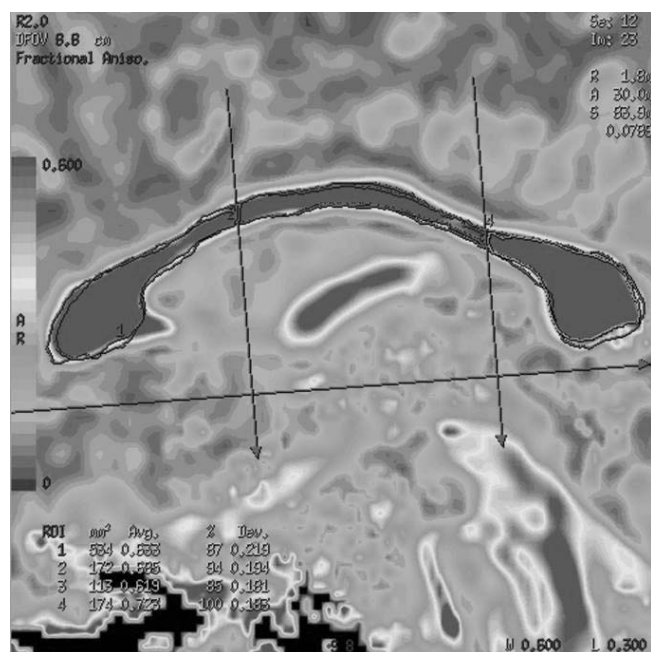


Figura 1. Línea media fracción de anisotropía del cuerpo calloso.

RESULTADOS

El promedio de la FA en la línea media del cuerpo calloso de pacientes con EMBR fue de 0.65122 con una desviación estándar (DE: 0.07588), en pacientes con SAAF

Tabla 3. Fracción de anisotropía en la línea media del cuerpo calloso.

	EM	SAF	CONTROL
Media	0.6512222	0.671625	0.7322222
Desviación estándar	0.07588277	0.0598425	0.03671777

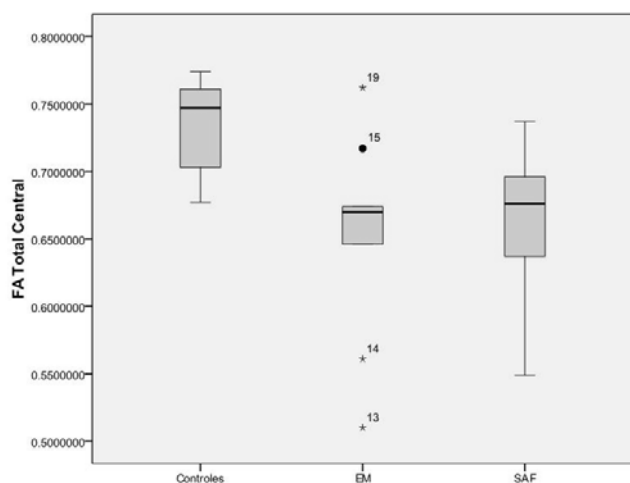


Figura 2. Diferencias entre los grupos.

fue de 0.66777 (DE: 0.05715) y en el grupo control fue de 0.73222 (DE: 0.03671) (tabla 3). Es decir se encontró diferencia estadísticamente significativa entre controles y los dos grupos, el de EM ($p=0.006$) y de SAF ($p=0.024$). Entre los grupos de SAF y EM no hubo diferencia ($p=0.334$) (figura 2).

La FA medida en la línea media en los pacientes de EM tuvo correlación negativa respecto al tiempo de evolución de la enfermedad con un valor de -0.790 (figura 3). Mientras que en el SAF mostro mínima disminución respecto al tiempo de evolución de la enfermedad con un valor de -0.071 (figura 4).

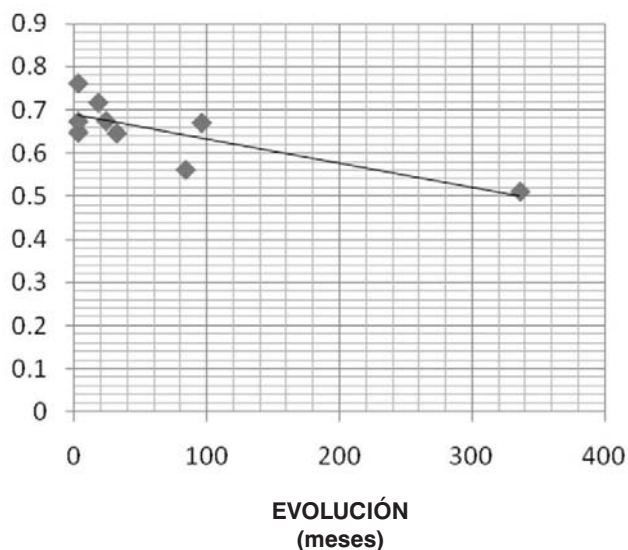


Figura 3. Línea media en los pacientes de EM.

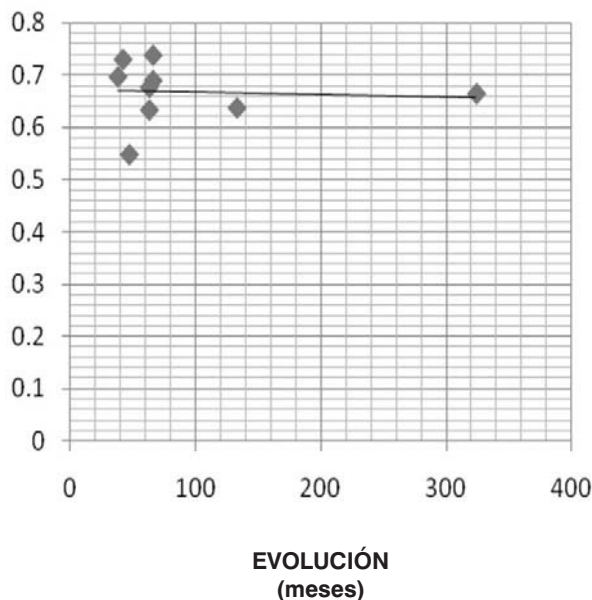


Figura 4. Línea media en los pacientes con SAF.

DISCUSIÓN

En este estudio observamos que existe diferencia estadística significativa de la FA del cuerpo caloso entre el grupo control y el de pacientes con EM.

Múltiples estudios han demostrado reducción de la FA tanto en sustancia blanca en pariencia sana como en las placas desmielinizantes de EM¹⁵. Se ha reportado diferencia estadística significativa en la FA medida en el cuerpo caloso de pacientes con EMBR y neuromielitis óptica remitente-recurrente¹⁶. Debido a que no se ha demostrado que la sustancia blanca aparentemente sana se encuentre alterada en el SAF se esperaba encontrar diferencia en la FA del cuerpo caloso de los sujetos con SAF y EM, el presente estudio demostró reducción de la FA en ambas enfermedades, lo cual quizás sea secundario a cambios microestructurales en la mielina de los tractos de sustancia blanca.

Se ha demostrado que la EM es un proceso dinámico y que el daño en la sustancia es acumulativo³, lo cual se demostró al encontrar correlación negativa de los valores de la FA con respecto al tiempo de evolución de la EM; sin embargo, en pacientes con SAF no se encontró esta franca correlación, lo cual se encuentra en relación a que no se trata de una patología dinámica y que el daño a la sustancia blanca se presenta únicamente durante la fase aguda de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Los autores consideramos que la FA puede ser una herramienta de apoyo para la caracterización de la enfermedad desmielinizante; sin embargo, no fue posible diferenciar EM y SAF mediante la determinación de este valor en la sustancia blanca del cuerpo caloso.

El presente estudio contribuye al análisis de pacientes con SAF al demostrar que al igual que en la EM también existe disminución de la fracción de anisotropía del cuerpo caloso quizás secundaria a alteración microestructural de las vainas de mielina de la sustancia blanca de apariencia normal.

Proponemos que la FA se utilice como una herramienta más en el seguimiento de pacientes con EM; ya que muestra franca disminución de su valor respecto al tiempo de evolución de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Lassmann H. The pathologic substrate of magnetic resonance alterations in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:563-76.
2. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71:129-35.
3. Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:589-622.
4. Simon JH, Li D, Traboulsee A. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:455-61.
5. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1165-76.
6. Pascual-Lozano AMM-B, MC, Boscá-Blasco I, Valero-Merino C, Coret-Ferrer F, Martí-Bonmatí L, Martínez-Granados B, Celda B, Casanova-Estruch B. Relación entre el volumen lesional cerebral total en resonancia magnética secuencia T2 y el daño neuroaxonal en la sustancia blanca aparentemente normal del tronco del encéfalo en la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Rev Neurol* 2007;45:468-73.
7. Provenzale JM, Ortel TL. Anatomic distribution of venous thrombosis in patients with antiphospholipid antibody: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:365-8.
8. Provenzale J, Barboriak D, Allen N, Ortel T. Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:611-6.
9. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005;44:434-42.
10. Hincapié-Zapata MES-E JC, Pineda-Tamayo R, Anaya JM. Calidad de vida en esclerosis múltiple y otras enfermedades crónicas autoinmunes y no autoinmunes. *Rev Neurol* 2009;48:225-30.
11. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006;26 Suppl 1:S205-23.
12. Oleaga L, Lafuente J. Monografía SERAM. Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. Primera ed. España: Médica Panamericana; 2007.
13. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:356-69.
14. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:632-41.
15. Marco R, Federica A, Elisabetta P, Massimo F. Diffusion Tensor MR Imaging. *Neuroimaging Clinics of North America* 2009;19:37-43.
16. Yu CS, Lin FC, Li KC. Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1009-15.