

Evaluación de la intensidad de señal en núcleo dentado, puente, globus pallidus y tálamo en pacientes con esclerosis múltiple: Valoración de la retención de gadolinio

Cherina Herazo-Bustos¹, Carolina Tramontini J.², Juan Andrés Mora S.³, Felipe Aluja J.¹, Carlos Navas⁴.

1. Residente de Radiología, Fundación Universitaria Sanitas. Colombia.

2. Neurorradióloga, jefe del departamento de Radiología, Clínica Universitaria Colombia. Docente Fundación Universitaria Sanitas. Colombia.

3. Radiólogo, Clínica Universitaria Colombia. Colombia.

4. Neurólogo, Clínica Universitaria Colombia. Colombia.

Evaluation of signal intensity in dentate nucleus, pons, globus pallidus and thalamus in patients with multiple sclerosis: Assessment of gadolinium retention¹

Abstract. *Introduction:* Recently, some studies have reported accumulation of gadolinium in the brain of patients with multiple administrations of gadolinium-based contrast. Patients with multiple sclerosis are subjected to multiple contrasting resonances and could become a population at risk. *Objective:* To determine whether repeated intravenous exposure to gadolinium is associated with more intensity in the thalamus, dentate nucleus, pons and the globus pallidus. *Methods:* A retrospective study of 60 patients with MS who had undergone two or more contrasted MRs between 2007 and 2015, was performed. The ratios calculated were: dentate nuclei-to-pons (DNP), thalamus-to-pons (TP), caudate nuclei-to-pons (CNP), globus pallidus-to-thalamus (GPT), globus pallidus-to-pons (GPP), by reviewing simple T1 axial sequences. Relative changes were calculated and compared with the number of contrasted MRs. The concordance between observers and the intraclass correlation coefficient was evaluated. *Results:* There was no evidence of increased signal intensity in T1 sequences (DNP 0.524, GPT 0.466, GPP 0.684, TP 0.771, CNP 0.352). As there were no differences, the Spearman coefficient showed no correlation between relative changes and the number of resonances performed. Inter-observer agreement was almost perfect (0.982) for all structures. *Conclusion:* Our study did not find a statistically significant increase in the T1 signal intensity in patients with multiple sclerosis. However, there are factors to consider, such as the type of gadolinium and the time lapse between administrations.

Keywords: Multiple Sclerosis, Gadolinium deposit, MR.

Resumen. *Introducción:* Recientemente, algunos estudios han informado acumulación de gadolinio en el cerebro de los pacientes con múltiples administraciones de contraste basado en gadolinio. Los pacientes con esclerosis múltiple son sometidos a múltiples resonancias contrastadas y podrían convertirse en una población de riesgo. *Objetivo:* Determinar si la exposición repetida por vía intravenosa a gadolinio se asocia con mayor intensidad en el tálamo, el dentado, el puente y el globo pálido. *Métodos:* Se realizó un estudio retrospectivo núcleo de 60 pacientes con EM que habían sido sometidos a dos o más RM contrastadas entre 2007 - 2015. Se calcularon las razones núcleo dentado – puente (DNP), tálamo- puente (TP), núcleo caudado- puente (CNP), globus pallidus – tálamo (GPT), globus pallidus – puente (GPP), revisando secuencias T1 axiales simples. Se calcularon los cambios relativos y se compararon con el número de RM contrastadas. Se evaluó la concordancia entre observadores con el coeficiente de correlación intraclass. *Resultados:* No hubo evidencia de aumento de la intensidad de la señal en secuencias T1 (DNP 0,524, 0,446 GPT, GPP 0,684, 0,771 PT, CNP 0.352). Al no existir diferencias, el coeficiente de Spearman no mostró correlación entre los cambios relativos y el número de resonancias realizadas. La concordancia interobservador fue casi perfecta (0.982) para todas las estructuras. *Conclusión:* Nuestro estudio no encontró un aumento estadísticamente significativo en la intensidad de la señal T1 en pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, hay factores a considerar, tales como el tipo de gadolinio y el lapso de tiempo entre las administraciones.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Deposición de gadolinio, MR.

1. This work was presented in the ESR 2016 as an oral presentation

Herazo-Bustos, et al. Evaluación de la intensidad de señal en núcleo dentado. Rev Chil Radiol 2017; 23(1): 2-6.

Correspondencia: Cherina Herazo Bustos / cherihb4@hotmail.com

Trabajo recibido el 23 de noviembre de 2016. Aceptado para publicación el 17 de marzo de 2017.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más común del sistema nervioso central¹ aunque por años se han identificado múltiples posibles causas y factores desencadenantes, hasta el momento su fisiopatología exacta es aún desconocida y la enfermedad constituye la causa más frecuente de discapacidad no traumática en el adulto joven¹.

La prevalencia a nivel mundial es variable, entre grupos de alta (30/100.000), media (5-30/100.000) o baja (<5/100.000) prevalencia, siendo Colombia un país de baja prevalencia².

A lo largo de la enfermedad los pacientes con EM requieren múltiples estudios con resonancia magnética que deben ser realizados con medio de contraste tipo gadolinio. En los últimos meses se han publicado varios estudios y un comunicado de la FDA acerca de la acumulación del gadolinio en el cerebro de animales y humanos³⁻⁵, e incluso existe un pronunciamiento de la FDA acerca de la acumulación de gadolinio en pacientes y animales con función renal normal⁶. Esta acumulación de gadolinio en el cerebro de pacientes está directamente relacionada con el número de estudios contrastado a los que son sometidos. Los pacientes con esclerosis múltiple podrían llegar a ser una población en riesgo por alto número de estudios contrastados a los que son sometidos y, por ende, tendrían un mayor riesgo de acumulación de gadolinio, principalmente en los ganglios basales y núcleo dentado.

Al momento no se cuenta con información de pacientes latinoamericanos a este respecto, por tanto, nuestro objetivo es establecer la variación de intensidad de señal de núcleo dentado, globo pálido, puente y tálamo en secuencias T1 simples en pacientes con esclerosis múltiple con dos o más resonancias magnéticas contrastadas.

Materiales y métodos

Pacientes

Realizamos un estudio observacional retrospectivo de pacientes adultos (> 18 años) con EM confirmada según los criterios revisados de McDonald 20107 que tenían al menos dos RM contrastadas que incluye una secuencia axial sin contraste T1, realizadas entre 2007-2015 en las Clínica Universitaria Colombia y la Clínica Reina Sofía. El estudio fue aprobado por el comité ético la Fundación Universitaria Sanitas.

Los criterios de exclusión fueron: 1) pacientes con hipoxia, lesiones isquémicas o neoplásicas que involucran núcleo dentado, globo pálido, el tálamo o

protuberancia; 2) historia de la radiación holocraneal, hemorragia cerebral, evento cerebrovascular o infección intracraneal; 3) imágenes T1 insatisfactorios y 4) disminución de la tasa de filtración renal (60 cc/min/1,73 m²).

Evaluación de imágenes y análisis estadístico.

Las resonancias se realizaron con un equipo de 1,5 Tesla General Electric © HD23. El protocolo de imágenes sigue los lineamientos internacionales de EM, incluyendo axial T1, DP, T2 y FLAIR, sagital FLAIR, coronal T2 e imágenes contrastadas en T1 en los tres planos. En nuestra institución usamos tanto gadopentetato de dimeglumina y gadobutrol, con doble dosis para la esclerosis múltiple⁸.

Uno de los autores que no formó parte de la evaluación de las imágenes, realizó la aleatorización de las imágenes y eliminó la información clínica del paciente. Las imágenes fueron revisadas en el sistema IMPAX por dos radiólogos (C.T, J. M, 15 y 4 años de experiencia), de forma independiente.

Dibujaron una región de interés (ROI, por sus siglas en inglés) en las imágenes ponderadas en T1 sin contraste en el puente, ambos núcleos dentados, globos pálidos, tálamos y núcleos dentados, utilizando el promedio entre las estructuras izquierda y derecha para el análisis.

Se calcularon las relaciones núcleo dentado- puente (DNP), tálamo- puente (TP), núcleo caudado- puente (CNP), globo pálido- tálamo (GPT) y globo pálido- puente (GPP), de la siguiente manera: la relación de DNP se calculó dividiendo la intensidad de señal media de los núcleos dentados entre el puente (P).

Los cambios relativos entre la primera y última MRI se calcularon como lo describió Errante⁹, donde x es la última resonancia magnética y 1 la primera en el mismo paciente. Estos datos se contrastaron con el número de resonancias magnéticas contrastadas realizadas.

Tomamos en cuenta los datos demográficos, número de RM contrastadas y el tiempo entre las resonancias. Las variables continuas se presentan como medias y DE si son de distribución normal, a menos que se indique lo contrario. Se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon y el coeficiente de correlación de Spearman con un nivel de significancia estadísticamente significativo si P < 0,05.

Se evaluó la concordancia entre los observadores con el coeficiente de correlación intraclase¹⁰ con un modelo de efectos aleatorios. Este análisis se realizó en STATA 11,2 MP (StataCorp, LP, College Station Texas).

Resultados

En nuestra base de datos se identificaron 67 pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple, se excluyeron 3 pacientes por presentar lesiones diferentes a la EM, y 4 con secuencia T1 no satisfactorias. Se incluyeron un total de 60 pacientes, todos ellos con función renal normal.

Las características demográficas y clínicas se presentan en la Tabla 1, el rango del número de resonancias es de 2-14, el intervalo entre las resonancias es de 2 - 45 meses, con tiempo entre la primera y última resonancias de 3,9-97,46 meses (Tabla 2).

Las razones en la primera y última resonancia magnética se presentan en la tabla 2. El valor de p que se presenta es el de la variación relativa calculada.

Los pacientes fueron clasificados según si se sometieron ≤ 5 imágenes de resonancia magnética o ≥ 6 , sin encontrar diferencias significativas (Figuras 1 y 2).

Como no hubo diferencias en la evaluación, el coeficiente de Spearman no mostró correlación entre los cambios relativos de las proporciones y el número

de resonancias: DNP 0.202 (P = 0,122), GPT: -0,044 (P = 0,740), GPP: -0,078 (P = 0,552), TP: -0,062 (p = 0,638), CNP: -0,181 (p = 0,166).

La correlación entre observadores fue casi perfecta: 0,982 (IC del 95% = 0,97- 0,99) para todas las estructuras evaluadas.

Discusión

Este estudio no mostró aumento significativo de intensidad de la señal en las estructuras evaluadas, después de la realización de múltiples resonancias contrastadas, incluso cuando se clasifican por el número (más o menos de 6 RM).

Estudios anteriores han demostrado marcadas diferencias en la acumulación de gadolinio después de la administración de los diferentes agentes de contraste, específicamente con gadodiamida, y últimamente también depósitos con el uso de gadopentetato de dimeglumina^{3,5}. Además, concentraciones de gadolinio significativamente más bajas después de la administración de agentes macrocíclicos¹¹,

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 60 pacientes con EM.

Variable	Resultado
Edad*	41,38 (11,14)
Sexo	
Femenino	41 (68,3%)
Masculino	19 (31,7%)
Número de RM*	4,85 (2,79)
Interválo entre resonancias (meses)	14,55 (8,6)
Tiempo entre la primera y última RM (meses)	47,76 (27,7)
* = presentado como media (DE).	

Tabla 2. Cambios relativos en nuestra cohorte.

Razón	Primera RM	Última RM	Valores p
Razón DNP	1,03 (1-1,09)	1,05 (1,01-1,12)	0,52
Razón GPT	1,01 (0,99-1,06)	1,04 (0,96-1,11)	0,44
Razón T-puente	1,07 (1-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	0,77
Razón GP-puente	1,08 (1,01-1,07)	1,08 (1-1,19)	0,68
Razón CN puente	1,06 (1,02-1,08)	1,06 (0,96-1,1)	0,35

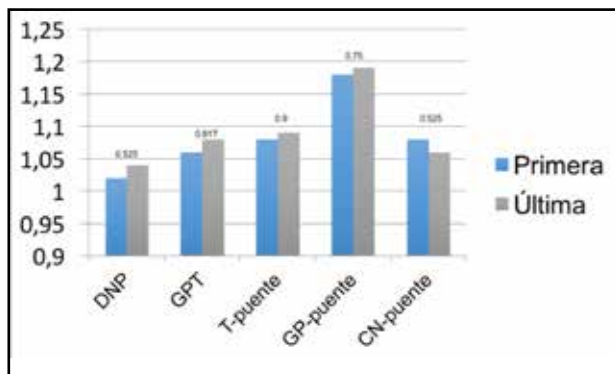


Figura 1. Cambios relativos en pacientes con menos de 6 RM.
Azul oscuro: primera resonancia
Gris: última resonancia
Los valores en la parte superior de las barras son valores p de la diferencia.

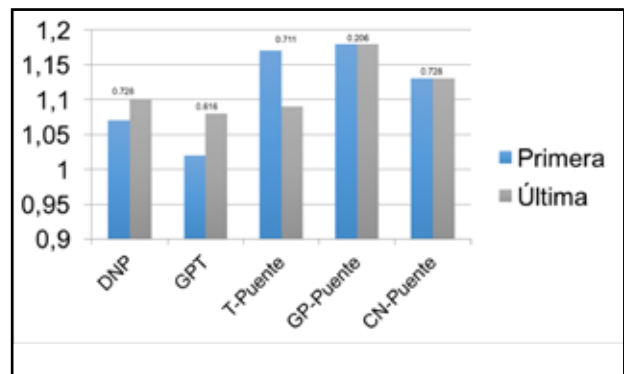


Figura 2. Cambios relativos en pacientes con 6 o más RM.
Azul oscuro: primera resonancia
Gris: última resonancia
Los valores en la parte superior de las barras son valores p de la diferencia.

considerando que los quelatos macrocíclicos son más estables que los quelatos lineales^{12,13} y están asociados con la concentración de suero más baja en el tiempo⁶.

En nuestro caso, el 25% de las imágenes de resonancia magnética se realizaron con un agente macrocíclico (gadobutrol) y 75% con agentes lineales (gadopentetato dimeglumina). Cada paciente recibió diferentes tipos de contraste a bases de gadolinio y ningún paciente recibió exclusivamente gadopentato dimeglumina en la totalidad de las resonancias. Aunque vemos una tendencia a aumentar la relación de DNP en pacientes que se sometieron a ≥ 6 imágenes de resonancia magnética, no fue estadísticamente significativa.

A pesar que el tiempo entre la primera y última MRI es comparable a los estudios previos¹⁴, el intervalo entre MR en nuestro estudio fue más largo que otros estudios mencionados 11,28 semanas por Radbruch et al⁵, en comparación con 14,55 meses en nuestro estudio). En un estudio en el cual se administraron múltiples dosis gadodiamida a animales, se demostró que la hiperintensidad no se resolvió después de 5 semanas¹⁵, pero períodos de tiempo más largos no se han estudiado aún. Nuestros hallazgos sugieren un periodo de lavado de gadolinio más largo de lo que se considera, lo que debe ser confirmado con otro tipo de estudios.

Hasta donde sabemos, ésta es la primera serie de pacientes con EM latinoamericanos donde se evalúa la retención de gadolinio.

El estudio tiene algunas limitaciones: su carácter retrospectivo, el hecho de que no tenemos un grupo de comparación (lineal vs macrocíclico) y que ambos tipos de agentes fueron utilizados en cada paciente.

En conclusión, no hemos encontrado ningún aumento en la intensidad de la señal en el tálamo,

el núcleo dentado, protuberancia y el globo pálido después de la administración de agentes basados en gadolinio de configuración lineal o macrocíclicos en pacientes con esclerosis múltiple.

Bibliografía

- Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(3): 268-77.
- Pradilla G, León-Sarmiento FE. Esclerosis múltiple en Colombia: cerrando la brecha Multiple sclerosis in Colombia: closing the gap. *Acta Neurol Colomb* 2007; 23(1): 15-17.
- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014; 270(3): 834-841.
- McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015; 0(0): 1-11.
- Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Heiland S. Gadolinium Retention in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus Is Dependent on the Class of Contrast Agent. *Radiology* 2015; 0(0): 1-9.
- FDA. Gadolinium-Based Contrast Agents & Nephrogenic Systemic Fibrosis. FDA Briefing Document [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM190850.pdf>
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
- Stecco A, Migazzo E, Saponaro A, Scarabino T, Tesser F, Monaco F, et al. Gadolinium dose optimisation in patients with multiple sclerosis: intra- and inter-individual comparisons. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 37-42.

9. Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. Progressive Increase of T1 Signal Intensity of the Dentate Nucleus on Unenhanced Magnetic Resonance Images Is Associated With Cumulative Doses of Intravenously Administered Gadodiamide in Patients With Normal Renal Function, Suggesting Dechelation. *Invest Radiol* 2014; 0(0): 1-6.
10. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clínica*. 1998;110(4):142–5.
11. Ramalho J, Castillo M, Nunes RH, Ramalho M, Dale BM, Semelka RC. High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Images: Evaluation of Two Linear 2015; 0(0): 1-9.
12. Robert P, Violas X, Grand S, Lehericy S, Idée J-M, Ballet S, et al. Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats. *Invest Radiol* febrero de 2016; 51(2): 73-82.
13. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Hepp J, Kickingereder P, Wick W, et al. High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images: Evaluation of the Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadobutrol. *Invest Radiol* 2015; 50(12): 805-810.
14. Ramalho J, Semelka RC, AIObaidy M, Ramalho M, Nunes RH, Castillo M. Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus following gadobenate dimeglumine in patients with and without previous multiple administrations of gadodiamide. *Eur Radiol* 2016.
15. Robert P, Lehericy S, Grand S, Violas X, Fretellier N, Idée J-M, et al. T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference Between Linear and Macrocyclic Agents. *Invest Radiol* 2015; 50(8): 473-480.