

## Recomendaciones para la utilización e interpretación de la RM en la esclerosis múltiple: republicación parcial

Àlex Rovira<sup>1,10,11</sup>, Cristina Auger<sup>1,10</sup>, Mar Tintoré<sup>2,11</sup>, José Carlos Álvarez Cermeño<sup>3,11</sup>, Francisco Bravo-Rodríguez<sup>4,10</sup>, Beatriz Brea<sup>5,10</sup>, Guillermo Izquierdo<sup>6,11</sup>, Cecilio Poyatos<sup>7,10</sup>, José María Prieto<sup>8,11</sup>, Jorge Villanúa<sup>9,10</sup>.

### Afiliación:

Unitat de Ressonància Magnètica (IDI) (Servei de Radiologia) <sup>1</sup> y Unitat de Neuroimmunologia Clínica, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat)<sup>2</sup>. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid<sup>3</sup>. Sección de Neurorradiología Diagnóstica y Terapéutica. Servicio de Radiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba<sup>4</sup>. Servicio de Radiología. . Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid<sup>5</sup>. Unidad de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla<sup>6</sup>. Servicio de Radiología. Hospital Dr. Peset, Valencia<sup>7</sup>. Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña<sup>8</sup>. Unidad Donosita, OSATEK. Hospital Donosita. San Sebastián<sup>9</sup>. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurorradiología (SENR)<sup>10</sup>. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM)<sup>11</sup>.

Estas guías han sido parcialmente publicadas previamente en “Neurología” (Neurología. 2010;25(4):248—265).

### Correspondencia:

Àlex Rovira.

Unidad de RM. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Passeig Vall d'Hebron 119-129

08035 Barcelona.

e-mail [alex.rovira@idi-cat.org](mailto:alex.rovira@idi-cat.org)

## Resumen

1. Introducción
2. Recomendaciones para el uso de la RM en función del fenotipo clínico
  - RM en pacientes con un primer episodio clínico sugestivo de tener un origen desmielinizante
  - RM en formas remitentes-recurrentes de EM.
  - RM en formas primarias progresivas de EM
3. Aspectos técnicos
  - Recomendaciones técnicas para la adquisición de los estudios de RM en EM
  - Protocolos recomendados
  - Reposicionamiento de los estudios de RM cerebrales
  - Administración de contraste
  - Guía para la identificación de lesiones que realzan con contraste
  - Tipo de contraste, dosis y modo de administración
  - Lesiones activas en secuencias T2
  - Recomendaciones generales en la identificación de lesiones activas en T2
  - Definición de lesiones activas en T2
  - Definición de las características topográficas y morfológicas de las lesiones desmielinizantes detectadas por RM
  - Secuencias de doble inversión-recuperación
  - RM de alto campo (3,0T)
4. Informe radiológico de los estudios de RM
5. Técnicas no convencionales de RM en el diagnóstico y seguimiento de la EM
  - Espectroscopia de protón
  - Volumen cerebral
  - Área medular
  - Transferencia de magnetización
  - RM difusión
  - RM funcional
6. Conclusiones

## Referencias

## 1. Introducción

La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con esclerosis múltiple (EM) (1). Como consecuencia de esta alta sensibilidad, la RM se ha convertido en una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la EM sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, tanto en relación con la frecuencia y la gravedad de futuras recurrencias clínicas, como con el grado de discapacidad futura (2-3). Además contribuye de forma relevante a una mejor comprensión de su historia natural y a la valoración de la eficacia de nuevos tratamientos (4-5).

Los nuevos criterios diagnósticos propuestos por McDonald et al. (6) dan gran relevancia a los hallazgos de los estudios de RM, ya que se admite la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM en pacientes con un único episodio clínico cuando se demuestra por RM la presencia de lesiones desmielinizantes en el SNC diseminadas en espacio y tiempo (tabla 1).

**Tabla 1.** Diseminación en espacio y tiempo por RM según los criterios diagnósticos McDonald 2005.

<p>Criterios de diseminación en el espacio</p>	<p>A) Tres de los siguientes:            Una lesión que realce con gadolinio o nueve lesiones hiperintensas en T2 si ninguna realza con gadolinio.            Al menos, una lesión infratentorial.            Al menos, una lesión yuxtacortical.            Al menos, tres lesiones periventriculares.</p> <p>Contribución de la RM medular: Una lesión en la medula espinal puede ser considerada equivalente a una lesión infratentorial; una lesión medular que realce con gadolinio es equivalente a una lesión cerebral que realce con gadolinio; el número total de lesiones medulares puede contribuir, junto con las lesiones cerebrales, a alcanzar el número requerido de lesiones en T2.</p> <p>B) Dos lesiones más presencia BOC</p>
<p>Criterios de diseminación en el tiempo</p>	<p>A) Al menos, una lesión que realce con gadolinio en una RM obtenida pasados tres meses del inicio primer brote y en una topografía diferente al mismo.</p> <p>B) Al menos, una lesión nueva en T2 identificada en una RM, obtenida en cualquier momento tras una RM de referencia, realizada al menos 30 días después del inicio de los síntomas.</p>

La introducción en los últimos años de terapias que modifican el curso de la enfermedad, especialmente desde sus etapas más iniciales, hace preciso establecer unas recomendaciones sobre la forma de utilizar e interpretar la RM de manera eficaz no sólo en el diagnóstico inicial de la enfermedad, sino también en su seguimiento (5). Las recomendaciones establecidas en este documento están dirigidas a la práctica asistencial y no a estudios de investigación o a ensayos clínicos en los que las técnicas a utilizar y los tipos de análisis a realizar son diferentes (7,8).

## 2. Recomendaciones para el uso de la RM en función del fenotipo clínico

- **RM en pacientes con un primer episodio clínico sugestivo de tener un origen desmielinizante**

Una RM craneal debe obtenerse en todo paciente con un cuadro clínico sugestivo de corresponder a un primer brote de origen desmielinizante. En esta situación la RM debe realizarse con carácter preferente y siempre que sea posible antes de iniciar el tratamiento corticoideo, ya que éste suprime temporalmente el realce con el contraste de las lesiones activas (9). El objeto de este estudio inicial es identificar la existencia de lesiones desmielinizantes en el SNC y definir sus características (topográficas, morfológicas y numéricas), así como descartar lesiones de origen no desmielinizante causales del cuadro clínico.

A pesar de que la RM orbitaria tiene una elevada sensibilidad en detectar la afección del nervio óptico en la fase aguda de una neuritis óptica, esta exploración no se considera necesaria para confirmar este diagnóstico, a menos que existan hallazgos clínicos atípicos (síntomas progresivos en varias semanas, ausencia de dolor, papilitis, recuperación incompleta), en cuyo caso la RM tiene como objeto descartar procesos causales de origen no desmielinizante (10,11).

En pacientes en el que el cuadro clínico se inicia con un síndrome medular, debe realizarse, además del estudio de RM cerebral, una RM medular con el objeto de confirmar la lesión desmielinizante sintomática y sobre todo descartar lesiones causales de otro origen. La RM medular, (especialmente del segmento cervical) también está indicada cuando los hallazgos de la RM cerebral no sean concluyentes, ya que la presencia de lesiones desmielinizantes medulares subclínicas apoya el diagnóstico de EM.

- **RM en formas remitentes-recurrentes de EM.**

En la EM remitente-recurrente (EMRR), en la que los pacientes han presentado brotes en diversas topografías y en diferentes momentos, teóricamente no sería necesario confirmar el diagnóstico mediante RM. Sin embargo, en nuestro entorno, donde el acceso a la RM es fácil, se hace discutible establecer un diagnóstico de EM sin el apoyo de un estudio de RM compatible. Así, es altamente aconsejable practicar un estudio de RM cerebral en todo paciente diagnosticado clínicamente de EM en caso de que no se le hubiera realizado esta exploración en un momento relativamente próximo al establecimiento de este diagnóstico, con el objetivo de confirmarlo. Los estudios RM cerebrales deben complementarse con un estudio RM medular en pacientes diagnosticados clínicamente de EM en los que el estudio RM cerebral sea normal o con hallazgos no concluyentes. En estos casos la detección de lesiones subclínicas en la médula espinal de características desmielinizantes apoyaría el diagnóstico clínico (12,13).

En aquellos pacientes en los se haya establecido el diagnóstico clínico de EM, la existencia de un estudio RM cerebral y medular normales, debe hacer reconsiderar este diagnóstico.

- **RM en formas primaria progresivas de EM**

Es indispensable practicar un estudio de RM cerebral y medular en todo paciente diagnosticado clínicamente de EM primaria progresiva (EMPP) en caso de que no se le hubieran realizado en un momento relativamente próximo al establecimiento de este diagnóstico. El objetivo de estos estudios es excluir procesos que pudieran ser causa de un cuadro de discapacidad progresiva (tumor intracráneo, fístula dural espinal, etc.) y confirmar la presencia de lesiones desmielinizantes, cuya presencia y número se incluyen dentro de los criterios diagnósticos de esta forma clínica de EM (6,14,15).

### **3. Aspectos técnicos**

- **Recomendaciones técnicas para la adquisición de los estudios de RM en EM**

Los estudios deben efectuarse de forma óptima en equipos de alto campo (1,5T-3,0T) si bien son aceptables los de campo medio (1,0T).

En los estudios cerebrales, las secuencias en eco de espín rápidas (*fast/turbo*) para la obtención de imágenes ponderadas en densidad protónica (DP) y T2 (también llamadas secuencias T2 de doble eco [corto y largo] son preferibles a las secuencias en eco de espín

convencionales (16). Ello se explica por la menor duración en la adquisición de las primeras, lo cual minimiza los artefactos de movimiento. Las secuencias *fast*-FLAIR pueden utilizarse de forma complementaria a las secuencias T2 y, en general, es recomendable obtenerlas en los planos sagital y transversal, al menos en los estudios diagnósticos, por su alta sensibilidad en la detección de lesiones en el cuerpo caloso y yuxtacorticales (17) (Figuras 1 y 2). Si bien algunos estudios han demostrado una mayor sensibilidad de la secuencia *fast*-FLAIR en comparación con las secuencias T2 de doble eco, en la detección de lesiones supratentoriales, ésta es claramente inferior en la detección de lesiones infratentoriales (Figura 3) y medulares. Por tanto, no es recomendable utilizar esta secuencia como sustituto a la secuencia T2 de doble eco (18). Una estrategia que ofrece una máxima sensibilidad en un tiempo razonable es la combinación de secuencias *fast*-T2 de doble eco y *fast*-FLAIR (19).

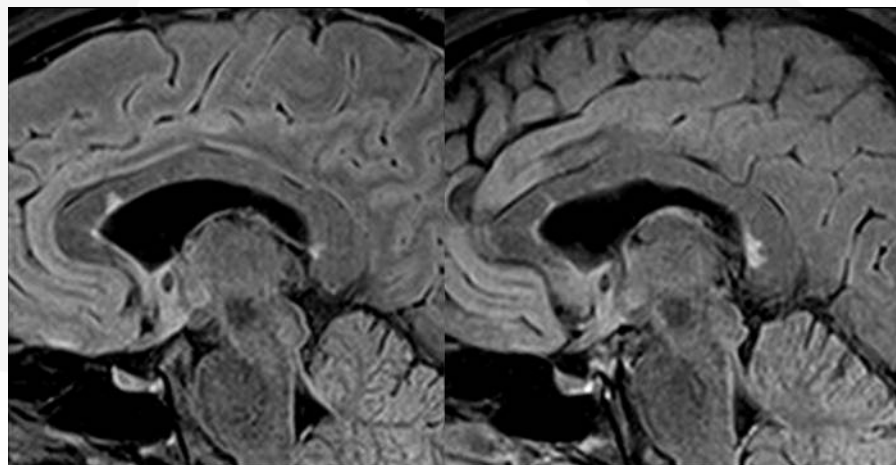


Figura 1. RM cerebral. Secuencia *fast*-FLAIR en el plano sagital en paciente con un primer episodio clínico sugestivo de tener un origen desmielinizante. Se observan lesiones focales hiperintensas en la superficie subependimaria del cuerpo caloso.

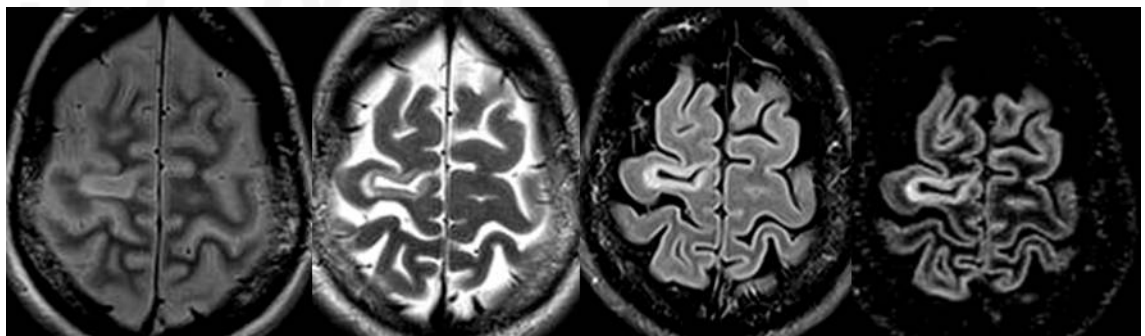




Figura 2. RM cerebral en un paciente con EM clínicamente definida. Secuencias ponderadas en densidad protónica, T2, *fast*-FLAIR y DIR en el plano transversal. Se observa una lesión yuxtacortical frontal izquierda. La lesión se objetiva mejor en las secuencia *fast*-FLAIR y DIR.

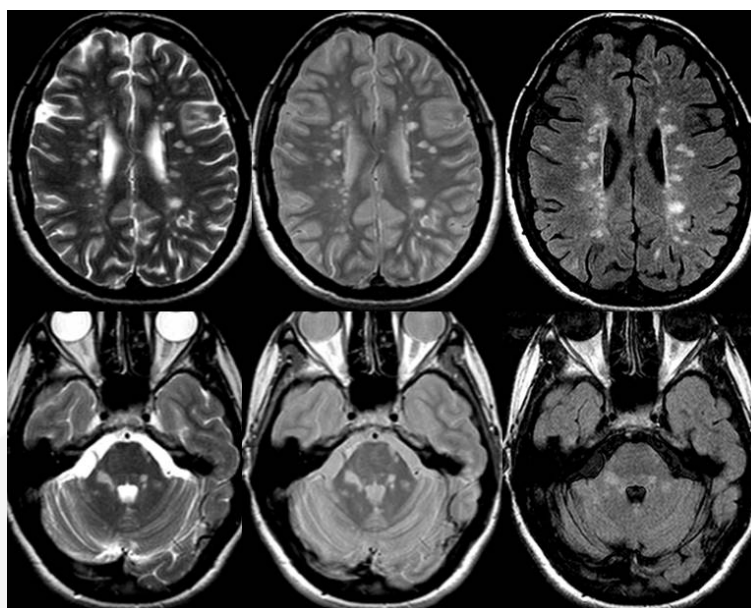


Figura 3. RM cerebral. Secuencias ponderadas en T2 (izquierda), densidad protónica (centro) y *fast*-FLAIR (derecha) en el plano transversal en un paciente con EM clínicamente definida. Se observan múltiples y pequeñas lesiones desmielinizantes supratentoriales y en la fosa posterior. La secuencia *fast*-FLAIR muestra de forma ligeramente más evidente que las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica las lesiones supratentoriales, pero es claramente inferior en la detección de las lesiones infratentoriales.

En los estudios medulares las secuencias en eco de espín convencionales ponderadas en densidad protónica y T2 son las más sensibles en la detección de lesiones focales en el plano sagital. Sin embargo, los artefactos producidos por el movimiento pulsátil del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la propia médula espinal obligan a obtener estas secuencias sincronizadas con el ciclo cardíaco o con el pulso periférico, lo que conlleva tiempos de adquisición excesivamente largos. La utilización de secuencias en eco de espín *fast* ponderadas en densidad protónica y T2, si bien son ligeramente menos sensibles, son más rápidas, no precisan sincronización cardíaca o con el pulso periférico y son de suficiente calidad diagnóstica en la mayoría de los casos (20,21) (Figura 4). Las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica pueden adquirirse de forma sincrónica (doble eco) o independiente. La primera de estas estrategias requiere tiempos de adquisición más cortos, pero disminuye significativamente la relación señal-ruido de las imágenes obtenidas con el eco largo.



Figura 4. RM medular. Secuencias ponderadas en densidad protónica (izquierda) y T2 (derecha) obtenidas en el plano sagital en un paciente con EM clínicamente definida, que muestran pequeñas lesiones desmielinizantes medulares. Las secuencias en densidad protónica son muy sensibles en la detección de las lesiones, al mostrarse hiperintensas en relación con el tejido medular normal y al líquido cefalorraquídeo. Las secuencias T2 facilitan su localización en el seno de la médula espinal.

Si bien algunos estudios han mostrado una mayor sensibilidad de las secuencias STIR en la detección de lesiones medulares, estas secuencias inducen con frecuencia artefactos que son causa de falsos positivos, por lo que no se recomienda su uso de forma aislada. Para reducir los artefactos derivados de la pulsación del LCR es recomendable, en la obtención de imágenes transversales de la médula espinal, utilizar secuencias en eco de gradiente con un tiempo de eco corto en el segmento cervical, si bien también pueden utilizarse secuencias *fast* ponderadas en T2 (21). La elección de una de estas dos secuencias vendrá determinada por las características de los equipos. En el segmento medular dorsal las imágenes transversales deben adquirirse con secuencias *fast* ponderadas en T2 con eco largo. Los estudios medulares se benefician de la utilización bobinas *phase-array* de columna (22), que permiten adquirir imágenes de alta resolución con campos de visión amplios, obteniéndose estudios completos del cordón medular de alta calidad en tiempos de adquisición cortos.

La resolución en plano de las imágenes obtenidas en los estudios RM cerebrales debe ser isotrópica (1mm x 1mm) y el grosor entre 3 y 5 mm. (sin separación entre cortes). Los cortes obtenidos deben abarcar todo el parénquima encefálico, para lo que se requieren aproximadamente 24 si se utilizan cortes con un grosor de 5mm y 42 cuando son de 3 mm. La adquisición de cortes con un grosor de 5 mm permite obtener estudios en tiempos relativamente cortos y probablemente sea la estrategia a utilizar en la mayoría de las situaciones. La obtención de estudios con cortes contiguos de 3mm incrementa la



sensibilidad en la detección de lesiones de pequeño tamaño, reduce el impacto del efecto de volumen parcial, facilita el corregistro entre diferentes secuencias y el análisis cuantitativo de las mismas, pero incrementa el tiempo de examen y disminuye la relación señal/ruido de las imágenes obtenidas. Este aumento de la sensibilidad en la detección de lesiones con la utilización de cortes de 3mm no ha demostrado impacto significativo en el diagnóstico de la enfermedad. Por lo tanto, la decisión de utilizar cortes de 3 o 5 mm va a depender del tipo de análisis que se realice de las imágenes obtenidas. Por ejemplo, en estudios longitudinales que van a ser analizados de forma cuantitativa (cálculo del volumen lesional) es recomendable utilizar cortes de 3 mm. En todo caso, los estudios de RM deben realizarse siempre que sea posible con las mismas características (7, 23).

Los estudios medulares deben obtenerse con cortes contiguos de 3mm de grosor y pixeles de 1 x 1mm).

- **Protocolos recomendados**

Los protocolos recomendados para los estudios cerebrales y medulares en el diagnóstico inicial y de seguimiento varían en función de las marcas y campos de los equipos de RM. A modo aproximativo las tablas 2 y 3 recogen las secuencias y parámetros técnicos más aconsejables en equipos de 1,5 T, que son los más utilizados en la práctica clínica habitual.

Tabla 2

Técnica de RM para estudios cerebrales (1,5T)						
PARÁMETROS	Densidad protónica	T2	3D T1	T1	FLAIR	T1 gadolinio
Tipo de secuencia	SE o fast SE	SE o fast SE	SPGR, MPRAGE, TFE	SE	Fast FLAIR	SE
TR (ms)	2.800-4.000	2.800-4.000	Variable en función del equipo	450-650	8.000-1.2000	450-650
TE (ms)	14-20	80-120	Variable en función del equipo	<25	80-120	<25
TI (ms)	-	-	Variable en función del equipo	-	2.200-2.800	-
Orientación	Oblicua transversal	Oblicua transversal	Sagital o coronal o transversal	Oblicua transversal	Sagital/oblicua transversal	Oblicua transversal
Número de cortes	24-44	24-44	140-160	24-44	24-44	24-44
Adquisiciones	2	2	1-2	1-2	2	2
Grosor (mm)	3-5mm	3-5mm	1-1,5 mm	3-5mm	3-5mm	3-5mm
Separación (mm)	0	0	0	0	0	0
Compensación de flujo	Opcional	Opcional	-	No	Si	Sí
Gadolinio	Puede obtenerse tras la administración de gadolinio	Puede obtenerse tras la administración de gadolinio			Puede obtenerse tras la administración de gadolinio	(0.2 cc/kg) Adq: 5-20 min. tras inyección de gadolinio
Indicación	Siempre	Siempre	Opcional. Si se pretende realizar análisis volumétrico cerebral	Siempre en el diagnóstico inicial, opcional en el seguimiento	Siempre en el diagnóstico inicial, opcional en el seguimiento	Siempre

Resolución en plano = 1 x 1 mm

Orientación oblicua transversal: paralela a la línea subcallosa

Tabla 3.

Técnica de RM para estudios medulares (1,5 T)						
PARÁMETROS	Densidad protónica	T2	T1	T2 (axial cervical)	T2 (axial dorsal)	T1 gadolinio
Tipo de secuencia	SE o <i>fast</i> SE	SE o <i>fast</i> SE	SE	EG/Fast SE	<i>Fast</i> SE	SE
TR (ms)	2.800-4.000	2.800-4.000	450-650	700-900/2.800-4.000	2.800-4.000	450-650
TE (ms)	14-20	80-120	<25	20-30/80-120	80-120	<25
Orientación	Sagital	Sagital	Sagital	Transversal	Transversal	Sagital/Transversal
Número de cortes	11	11	11	variable	variable	variable
Adquisiciones	2-4	2-4	2	2	2	2
Grosor (mm)	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm
Gap (mm)	0	0	0	variable	variable	0/variable
Gadolinio						(0.2 cc/kg) Adq: 5-20 min. tras inyección
Sincronismo cardíaco	Necesario si se utilizan secuencias SE	Necesario si se utilizan secuencias SE	-	-	-	-
Indicación	Siempre	Siempre	Opcional	Opcional Confirmar lesiones identificadas en el plano sagital o sobre segmentos medulares con alta sospecha clínica	Opcional Confirmar lesiones identificadas en el plano sagital o sobre segmentos medulares con alta sospecha clínica	Opcional Si se pretende identificar actividad inflamatoria

Resolución en plano = 1 x 1 mm

Las secuencias en plano sagital deben abarcar idealmente toda la extensión medular. De forma adicional pueden realizarse secuencias con campos de visión reducidos para estudios de segmentos medulares con alta sospecha clínica de lesión o para confirmar lesiones no bien definidas en las imágenes holomedulares. Si el estudio medular se realiza tras un estudio cerebral en el que se ha administrado contraste, deben obtenerse las secuencias T1 con contraste antes de las secuencias T2 de doble eco. No es necesario obtener en esta situación secuencias antes de la administración de contraste.

Las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica pueden adquirirse de forma sincrónica (doble eco) o independiente.

- **Reposicionamiento de los estudios de RM cerebrales**

La demostración de los cambios temporales de las lesiones desmielinizantes (diseminación temporal en pacientes con sospecha diagnóstica de EM, y progresión en número y tamaño de las lesiones en pacientes con EM) puede realizarse mediante estudios seriados de RM cerebral. El análisis visual o automático de los cambios en el número y volumen de estas lesiones puede verse enormemente dificultado por diferencias en el posicionamiento de los cortes tomográficos obtenidos entre los estudios de RM a comparar. Pequeñas variaciones en el reposicionamiento de los cortes pueden dificultar la detección visual de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño e inducir variaciones en la cuantificación del volumen lesional que pueden superar las esperadas en un año (24). Por lo tanto, es esencial la utilización de una técnica de reposicionamiento reproducible y sencilla que incluso permita la comparación de estudios de RM cerebral obtenidos en centros diferentes.

La técnica de reposicionamiento más utilizada es la descrita por Gallagher et al. (25) que precisa como único prerequisite la posibilidad de obtener planos tomográficos

en doble oblicuidad. La utilización de cortes de 3 mm. y de elementos de fijación de la cabeza durante el examen contribuye a facilitar el reposicionamiento de los estudios, y por lo tanto, a minimizar los errores de cuantificación lesional (26). La utilización de técnicas de corrección entre secuencias obtenidas en tiempos diferentes es una buena estrategia para evitar errores derivados de un mal posicionamiento (27). En los últimos años se han ido incorporando técnicas de reposicionamiento automático basadas en la aplicación de herramientas de inteligencia artificial que reconocimiento tras un entrenamiento adecuado las estructuras del tallo cerebral y cuerpo calloso, que permiten un reposicionamiento correcto con mínimos márgenes de error (28).

- **Administración de contraste**

La utilización de secuencias ponderadas en T1 en combinación con la inyección de contraste paramagnético (compuestos que contienen gadolinio) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria (4), a partir del realce (hiperseñal) que muestran. Este realce parece ser un acontecimiento constante en las lesiones desmielinizantes de nueva aparición, al menos en las formas recurrentes de la enfermedad, y puede adoptar diferentes formas (29) (nodular, anillo completo, anillo incompleto) (Figura 5). Un realce en anillo incompleto es un signo muy específico de lesiones desmielinizantes, de gran ayuda para diferenciar lesiones desmielinizantes seudotumorales de lesiones tumorales o infecciosas. Los segmentos de la periferia de la lesión en los que no hay realce coinciden con el margen de la lesión que contacta con la sustancia gris, donde hay menor grado de reacción inflamatoria, y por lo tanto de realce.

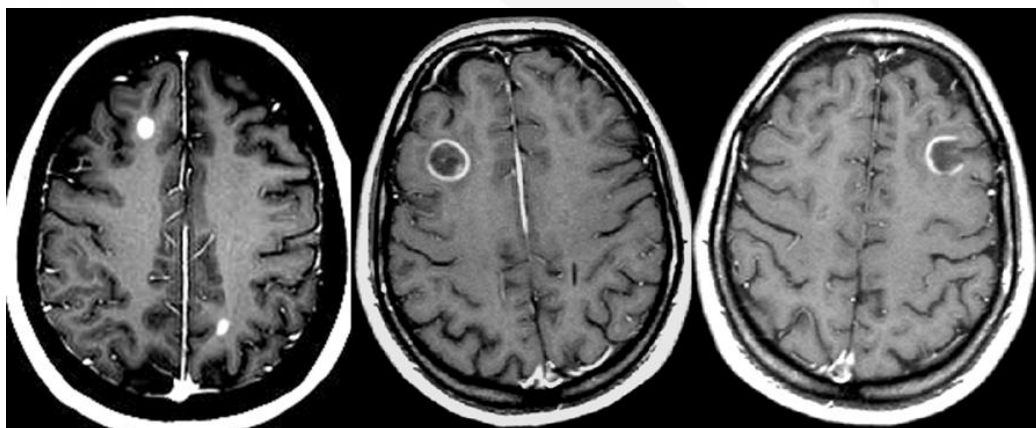


Figura 5. RM cerebral (secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste) en 3 pacientes diferentes que muestran lesiones con actividad inflamatoria. Nótese los diferentes tipos de realce: nodular (izquierda), en anillo (centro), y en anillo incompleto (derecha). Este último patrón de realce es muy característico de las lesiones inflamatorio-desmielinizantes.

El realce con el contraste de las lesiones agudas es reversible y tiene una duración media de 3 semanas, si bien en un 3% de los casos es de más de dos meses (30). En ocasiones este realce puede reaparecer en la periferia de lesiones crónicas reactivadas. La administración de corticoides suprime rápidamente el realce de las lesiones desmielinizantes agudas, si bien puede producirse un efecto rebote de la actividad tras la supresión de este tratamiento.

La utilización de secuencias con contraste tiene relevancia en el diagnóstico inicial de la enfermedad tanto para demostrar diseminación espacial como temporal de las lesiones desmielinizantes según los criterios propuestos por McDonald et al. (6). También tiene relevancia en los estudios de seguimiento que pretenden valorar el grado de actividad inflamatoria y progresión lesional (3).

- **Guía para la identificación de lesiones que realzan con contraste (30)**

Una lesión que se realza con contraste se define como un área de incremento de señal evidente en secuencias ponderadas en T1 en relación con la misma área en una secuencia T1 de las mismas características obtenida antes de la administración de contraste, o en caso de no disponer de ella, en relación con el tejido adyacente normal (con señal normal en secuencias ponderadas en T2). Focos de hiperseñal de pequeño tamaño (1 pixel) no deben ser considerados como lesiones con realce, ya que la mayoría de ocasiones corresponden a estructuras vasculares.

Las lesiones que se realzan con el contraste se asocian, en prácticamente todos los casos, con focos de hiperseñal en las secuencias T2. Esta condición es obligada cuando se consideran lesiones en la fosa posterior y altamente recomendable en las de localización supratentorial. No es imprescindible esta condición en lesiones supratentoriales de localización corticoyuxtacortical, donde la sensibilidad de las secuencias T2 no es tan elevada. Sin embargo, en esta última localización es importante no confundir una lesión con realce con una estructura vascular leptomeníngea.

Se define una lesión con realce como “nueva” la que se localiza sobre una lesión visible en T2, y que no se realizaba en el estudio previo. En la mayoría de los casos, esta lesión también es nueva en T2, si bien ocasionalmente puede observarse un realce sobre una lesión preexistente en T2.

Se define una lesión como con “realce persistente” la que ya se identificaba en un estudio de RM efectuado previamente. Normalmente estas lesiones se asocian a una hiperseñal persistente en secuencias T2, si bien su tamaño puede variar.

Algunas placas desmielinizantes pueden ser parcial o completamente hiperintensas en secuencias ponderadas en T1 sin administración de contraste. La presencia de estas lesiones es relativamente frecuente, especialmente en las formas secundarias progresivas, y se asocian a atrofia cerebral y discapacidad (32). No se conoce el mecanismo exacto de esta hiperseñal en T1, ya que no se han realizado estudios de correlación radio-patológica. En todo caso, este hecho hace recomendable realizar secuencias T1 sin contraste antes de la administración de gadolinio, al menos en los estudios iniciales, para evitar falsos positivos en la interpretación de lesiones activas en las secuencias T1 con contraste.

Los artefactos de flujo pueden dificultar la interpretación de lesiones con realce especialmente en la fosa posterior. Por ello, es necesario que las lesiones con realce situadas en fosa posterior se asocien a un área de hiperseñal en T2, y que las secuencias T1 tras contraste se obtengan con gradientes de compensación de flujo que minimizan los artefactos.

La valoración de las lesiones que realzan con contraste puede hacerse a partir del análisis visual de su número total (teniendo en cuenta que una lesión identificada en cortes consecutivos sólo cuenta como una) o bien cuantificando el número de áreas en las que se ve realce. Esta última forma de cuantificación se aproxima más al análisis volumétrico de las lesiones con realce.

- **Tipo de contraste, dosis y modo de administración**

Los contrastes utilizados en la práctica clínica son los que contienen gadolinio, que se administra vía intravenosa a una concentración de 0,5/1,0 mmol/ml, y con una dosis de 0,1 mmol/kg de peso. La adquisición de la secuencia T1 tras la inyección de contraste debe realizarse al menos 5-10 minutos tras su administración, y no más tarde de 20 minutos.

La utilización de dosis triple de contraste (0,3 mmol/kg) y/o la obtención de la secuencia T1 de forma retardada (20-30 minutos) son estrategias que si bien aumentan la sensibilidad en la detección de lesiones con realce, también disminuye la especificidad (33-35). El incremento de coste derivado del uso de estas estrategias, así como la falta de datos que demuestren una mayor eficacia (diagnóstica y pronóstica) de los estudios de RM hace que no estén justificadas su utilización en la práctica clínica habitual. Una estrategia razonable para incrementar la sensibilidad en la detección de lesiones activas es la utilización combinada de dosis doble (0,2 mmol/kg de peso) y un retraso en la adquisición de 5-10 minutos (Figura 6). Este intervalo puede utilizarse para obtener las secuencias *fast-T2* o *fast-FLAIR*, sin que ello influya de forma significativa en su interpretación.



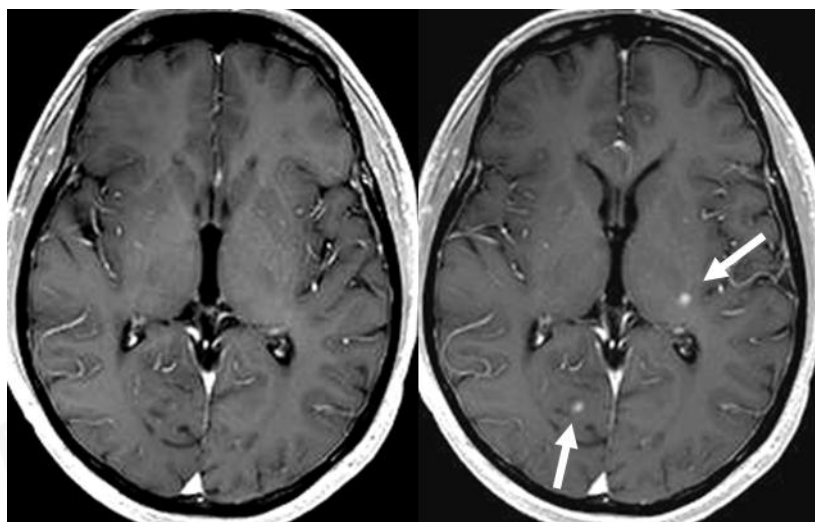


Figura 6. RM cerebral con secuencias ponderadas en T1 con contraste en paciente con EM. La imagen de la derecha se obtuvo tras la administración de una dosis simple de contraste (0,1mmol/kg de peso) y la de la izquierda tras una dosis doble (0,2mmol/kg de peso). Obsérvese el incremento en la sensibilidad en la detección de lesiones activas con el uso de doble dosis (flechas).

La administración intravenosa de compuestos que contienen gadolinio está contraindicada o debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada/grave (fallo renal agudo o estadios de enfermedad renal crónica 3, 4 y 5), pacientes que van a recibir o han recibido un trasplante hepático y neonatos, debido al riesgo de desarrollar una fibrosis sistémica nefrogénica (36). Este riesgo se minimiza con la administración de las dosis mínimas necesarias y con la utilización de compuestos de gadolinio con una mayor estabilidad. También debe valorarse con precaución el administrar contraste a pacientes gestantes y en lactancia, ya que el gadolinio atraviesa la barrera placentaria y se excreta con la leche, por lo que es incorporado por el feto o ingerido por el lactante, que al tener un desarrollo renal incompleto presentan un riesgo potencial de desarrollar una fibrosis sistémica nefrogénica. Es por ello que se aconseja el post-poner estudios de RM de seguimiento en pacientes con EM gestantes o en período de lactancia.

- **Lesiones activas en secuencias T2.**

Si bien la identificación de lesiones activas se efectúa habitualmente a partir de la detección de lesiones que se realzan con el contraste, también se pueden identificar mediante la detección de lesiones nuevas o que han aumentado de tamaño en las secuencias T2 de doble eco. La utilización combinada de estas dos secuencias (T1 con contraste y T2) incrementa en un 10-15% el número de lesiones activas detectadas

visualmente, en relación con la utilización aislada de las secuencias T1 con contraste (9). En este sentido se ha propuesto como medida de actividad de la enfermedad la utilización del “CUAL” (*Combined Unique Active Lesion*) que se define como la suma de lesiones nuevas o aumentadas en T2 que no realcen con el contraste y de lesiones nuevas que se realcen con el contraste (37).

La utilización de secuencias ponderadas en T2 en la detección de lesiones activas requiere el seguimiento estricto de unas recomendaciones que permitan alcanzar grados de precisión y reproducibilidad aceptables. En caso contrario, se ha descrito una reproducibilidad intraobservador de únicamente un 33% (38). La identificación de lesiones activas se efectúa a partir del análisis visual conjunto de secuencias ponderadas en T2 de doble eco (corto y largo) obtenidas tanto con secuencias convencionales como con secuencias *fast* (figura 7).

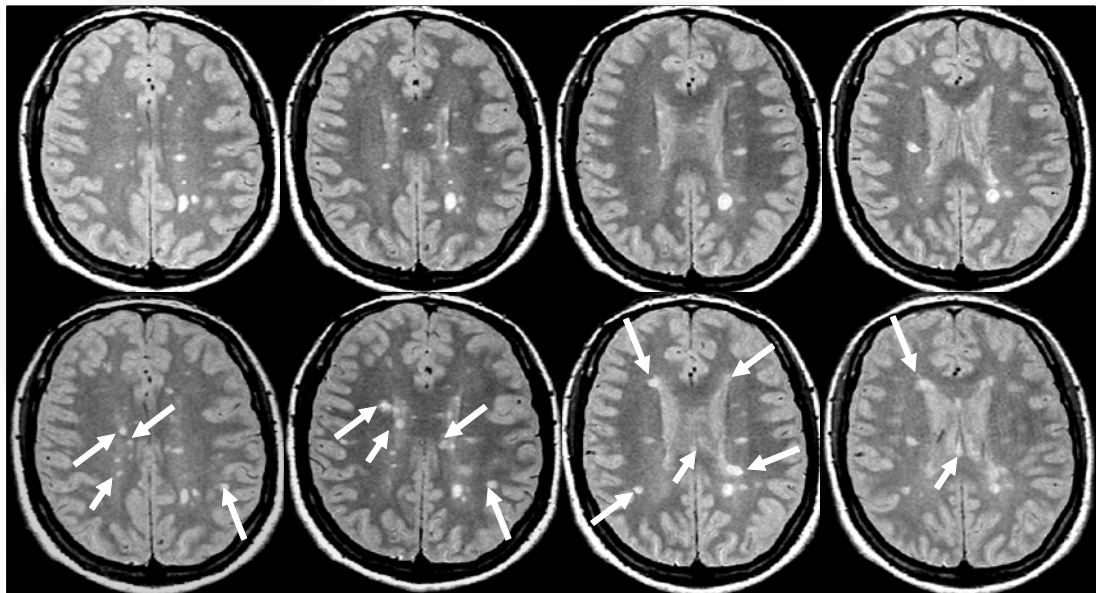


Figura 7. Lesiones nuevas en secuencias T2. Estudio seriado de RM cerebral en un paciente diagnosticado de EM (secuencias ponderadas en T2 con eco corto). El estudio inicial (fila superior) muestra múltiples lesiones focales de características desmielinizantes. El examen de seguimiento obtenido con las mismas características técnicas y anatómicas un año más tarde muestra múltiples lesiones nuevas (flechas).

- **Recomendaciones generales en la identificación de lesiones activas en T2 (39).**

Es recomendable adoptar una actitud general conservadora en la identificación de lesiones activas en T2 para reducir los falsos positivos.

- Pequeños focos de hiperseñal (< 3mm.) no deben considerarse relevantes.
- Áreas en las que únicamente se identifica una tenue hiperseñal en relación con el parénquima normal no deben tenerse en cuenta.

- La intensidad de señal de una lesión potencialmente activa debe ser mayor que la de la sustancia gris adyacente en la secuencia T2 obtenida con eco corto.
- En caso de que una lesión potencialmente activa sea isointensa en relación con la sustancia gris adyacente en la secuencia T2 con eco corto, aún puede considerarse como lesión si su señal es claramente hiperintensa en el eco largo o si se identifica en dos cortes consecutivos.
- El correcto reposicionamiento entre los estudios a comparar es un factor crítico para valorar lesiones activas en T2. En caso de reposicionamiento subóptimo se deben analizar con especial detalle los cortes adyacentes antes de asignar una lesión como activa, ya que desplazamientos rotacionales y paralelos pueden causar cambios aparentes en el tamaño y la posición de las lesiones.
- En pacientes con volúmenes lesionales elevados se hace especialmente difícil detectar lesiones activas en T2, sobre todo si el reposicionamiento no es óptimo. En esta situación se debe adoptar una actitud especialmente conservadora.

- **Definición de lesiones activas en T2**

Las lesiones activas detectadas en las secuencias ponderadas en T2 se pueden subclasificar en “nuevas” y “aumentadas” (39).

Una lesión “nueva” se define como un área de hiperseñal en T2 que aparece en una zona de tejido que era normal en un estudio realizado previamente en secuencias T2 con eco corto. En general, es recomendable que esta hiperseñal se confirme tanto en las secuencias T2 tanto con eco corto como con eco largo. Esta condición es obligada en aquellas regiones anatómicas más susceptibles a artefactos de flujo, como los polos temporales y la fosa posterior. Una lesión también debe considerarse “nueva” si es contigua a una lesión preexistente pero conectada a ella por una zona de sustancia blanca menos hiperintensa. En la fosa posterior cualquier lesión “nueva” debe identificarse tanto en las secuencias T2 obtenidas con eco largo como en las de eco corto (figura 8). Estas últimas son las más afectadas por artefactos de flujo, por lo que la detección de lesiones “nuevas” debe fundamentarse en las secuencias de eco largo.

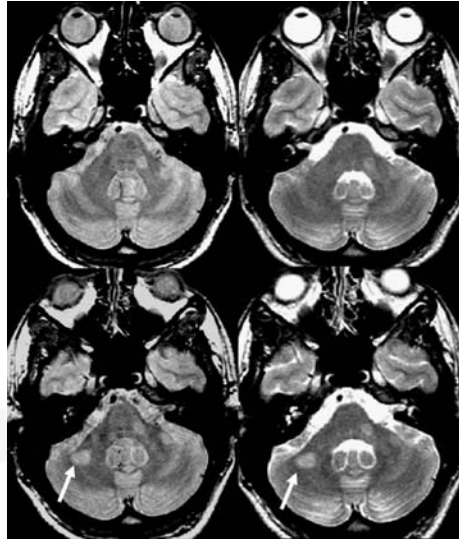


Figura 8. Lesiones nuevas infratentoriales. Estudio seriado de RM cerebral en un paciente diagnosticado de EM (secuencias ponderadas en T2 con eco corto y largo). El estudio inicial (fila superior) muestra lesiones focales de características desmielinizantes en la protuberancia, y el examen de seguimiento obtenido un año más tarde una lesión nueva en el hemisferio cerebeloso derecho visible tanto en el eco corto como en el largo (flechas). La identificación de lesiones nuevas en la fosa posterior debe confirmarse en los dos ecos de las secuencias T2

Las lesiones “aumentadas” son aquellas que han modificado de forma evidente su volumen en relación con un estudio previo. En ocasiones es difícil determinar si una lesión ha aumentado de tamaño o simplemente ha modificado su forma por efecto de un reposicionamiento subóptimo. Por este motivo no debe considerarse una lesión como “aumentada” si sólo ha modificado su forma. Los criterios para definir una lesión como “aumentada” incluyen el incremento de su diámetro en al menos un 100% o la detección de incremento en al menos dos cortes consecutivos (figura 9). En lesiones de menos de 5 mm de diámetro deben cumplirse ambos criterios para clasificar una lesión como “aumentada”. Dada la dificultad en hacer cumplir estos criterios en lesiones situadas en la fosa posterior, se recomienda no contemplar esta posibilidad en lesiones de esta localización.

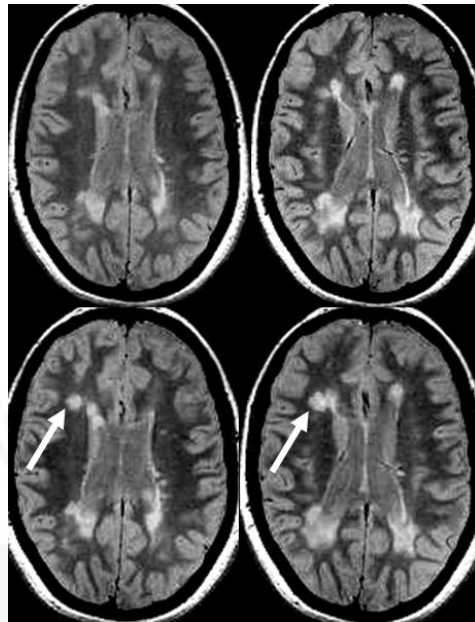


Figura 9. Lesiones aumentadas en secuencias T2. Estudio seriado de RM cerebral en un paciente diagnosticado de EM (secuencias ponderadas en T2 con eco corto). El estudio inicial (fila superior) muestra lesiones desmielinizantes subcorticales y periventriculares. En el examen de seguimiento obtenido un año más tarde se identifica una lesión aumentada de tamaño, que se confirma en dos cortes consecutivos (flechas).

- **Definición de las características topográficas y morfológicas de las lesiones desmielinizantes detectadas por RM**

La precisa identificación de las características de las lesiones focales detectadas en secuencias T2 es fundamental para determinar la posibilidad de su origen desmielinizante. Además, sus características topográficas contribuyen a determinar el riesgo de que un síndrome clínico aislado de probable origen desmielinizante convierta en el futuro a EM, ya que se incluyen dentro de los criterios diagnósticos de McDonald (6). Se hace preciso, por lo tanto, disponer de unas definiciones lo más precisas posibles de las características morfológicas y topográficas de las lesiones desmielinizantes.

Deben descartarse como lesiones los pequeños focos de hiperseñal con un diámetro inferior a 3 mm especialmente si se sitúan en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontales. También deben excluirse los focos de hiperseñal atribuibles a espacios perivasculares de Virchow-Robin (son isointensos con el LCR en las secuencias ponderadas en T2, tanto en el eco largo como en el corto y en las secuencias *fast-FLAIR*).

Las lesiones hiperintensas detectadas en las secuencias ponderadas en T2 se definen de la siguiente forma (40):

- Lesiones subcorticales: lesiones localizadas en la sustancia blanca hemisférica cerebral que no contactan con las superficies ventriculares ni con el córtex.



- Lesiones cortico-yuxtacorticales: lesiones que afectan la sustancia gris cortical y/o sustancia blanca yuxtacortical (fibras en “U”) (Figura 2). La sustancia gris también contiene fibras mielinizadas, aunque en menor proporción que la sustancia blanca y, por lo tanto, las lesiones desmielinizantes pueden afectar la sustancia gris cortical, tanto cerebral como cerebelosa. Sin embargo, las lesiones corticales puras, que se describen con frecuencia en los estudios neuropatológicos, son difíciles de identificar en los estudios de RM, probablemente debido a su pequeño tamaño, el escaso contraste que muestran en relación con el LCR que las rodea, y la menor reacción inflamatoria que presentan en comparación con las que afectan a la sustancia blanca. Las lesiones yuxtacorticales, que son más fáciles de identificar con RM, especialmente con la utilización de secuencias *fast-FLAIR* y sobre todo DIR (doble inversión recuperación), se diferencian de las lesiones subcorticales en que las primeras están en contacto con la sustancia gris cortical, mientras que las en las segundas existe sustancia blanca normal interpuesta. Las lesiones periventriculares de gran tamaño que alcanzan periféricamente la sustancia blanca yuxtacortical no deben considerarse yuxtacorticales. La presencia de al menos una lesión cortico-yuxtacortical es uno de los criterios diagnósticos propuestos por McDonald para demostrar diseminación en el espacio (6, 41).
- Lesiones periventriculares: lesiones que contactan con los ventrículos laterales o menos frecuentemente con el tercer ventrículo (figura 10). Las lesiones infratentoriales que contactan con la superficie del cuarto ventrículo no se consideran periventriculares. La presencia de al menos 3 lesiones periventriculares es uno de los criterios diagnósticos propuestos por McDonald para demostrar diseminación en el espacio (6, 41).

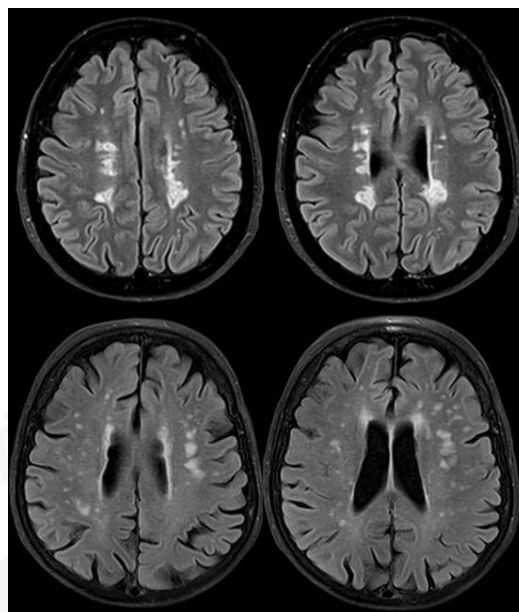


Figura 10. Secuencias transversales *fast-FLAIR* en un paciente con EM clínicamente definida (fila superior) y en un paciente con una enfermedad cerebrovascular (fila inferior). En el paciente con EM se observan lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea, con su eje mayor perpendicular a las paredes ventriculares. Nótese las diferentes características morfo-topográficas de las lesiones de origen vascular.

- Lesiones de cuerpo calloso: lesiones focales o difusas situadas en esta comisura interhemisférica, que también pueden ser consideradas periventriculares. Las secuencias *fast-FLAIR* obtenidas en el plano sagital son especialmente sensibles en la detección de estas lesiones (Figura 1). En este plano, se requiere que las lesiones se sitúen en los dos tercios mediales del cuerpo calloso para evitar incluir las paracallosas. Las bandas transcallosas corresponden a lesiones líneas que atraviesan transversalmente el cuerpo calloso (se observan de forma óptima en secuencias ponderadas en T2 obtenidas en el plano transversal), y corresponden a una degeneración walleriana del cuerpo calloso secundaria a lesiones paracallosas. Estas bandas no deben considerarse como lesiones de cuerpo calloso.
- Lesiones talámicas o de ganglios basales: lesiones que se sitúan claramente en el seno de los núcleos grises. No se deben incluir aquellas lesiones que afecten los tractos de sustancia blanca y que contacten marginalmente con los núcleos.
- Lesiones infratentoriales: lesiones que se sitúan en cerebelo, mesencéfalo, protuberancia o bulbo raquídeo. Debido a los frecuentes artefactos existentes en las imágenes de RM de la fosa posterior se requiere que estas lesiones se identifiquen tanto en el eco corto como en el largo de las secuencias T2. Las secuencias *fast-FLAIR* son menos sensibles que las secuencias *fast-T2* de doble eco en la identificación de lesiones infratentoriales (Figura 3). La presencia de al menos una

lesión infratentorial es uno de los criterios diagnósticos propuestos por McDonald para demostrar diseminación en el espacio (6, 41).

- Lesiones ovoideas: lesiones de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales (42). En la mayoría de pacientes con EM clínicamente definida, existe al menos una placa de morfología ovoidea. Esta característica morfo-topográfica se explica por la predisposición de las placas desmielinizantes a situarse alrededor de las vénulas (dedos de Dawson), que en la sustancia blanca que rodea los ventrículos laterales tienen un trayecto perpendicular a las paredes ependimaria. Esta característica ayuda a diferenciar por RM placas de EM de lesiones de origen vascular, las cuales no muestran esta morfología. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta morfología ovoidea debe analizarse exclusivamente en imágenes obtenidas en el plano transversal (Figura 11), ya que en el plano sagital tanto las placas de EM como las lesiones vasculares pueden adoptar esta morfología.

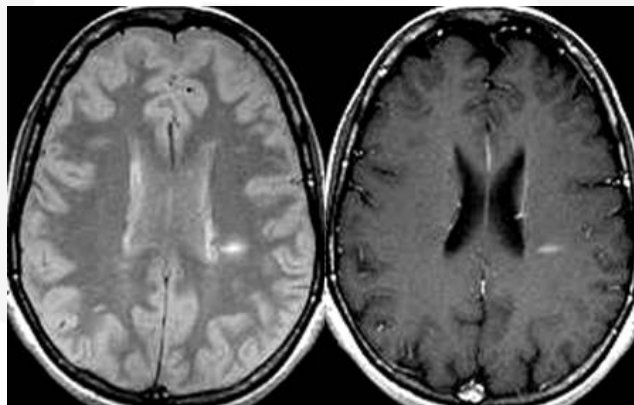


Figura 11. RM cerebral. Secuencias ponderadas en densidad protónica (izquierda), y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en un paciente con un síndrome neurológico aislado. Obsérvese la típica lesión desmielinizante de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje antero-posterior del cráneo, que además se realza con el gadolinio.

- Agujeros negros: lesiones hipointensas en secuencias en eco de espín ponderadas en T1 en relación con la sustancia gris normal, siempre asociadas con un área de hiperseñal en secuencias T2 (Figura 12). Esta hiposeñal, que refleja la presencia de destrucción tisular irreversible, permite, por lo tanto, diferenciar aquellas lesiones desmielinizantes que histopatológicamente tienen escasa destrucción tisular, las cuales se muestran isointensas con la sustancia blanca normal, de las que tienen un alto grado de destrucción tisular y de disminución en la densidad axonal (43). Esta especificidad se pierde si las secuencias T1 se

obtiene con eco de gradiente o inversión recuperación, ya que en ellas prácticamente todas las lesiones visibles en T2 se muestran hipointensas. Los agujeros negros se detectan con mayor frecuencia en pacientes con formas progresivas de EM especialmente en el parénquima supratentorial, mientras que en general su detección es escasa en el infratentorial y en la médula espinal (44). No se deben considerar agujeros negros aquellas lesiones que tengan las características anteriores pero que muestren realce total o parcial (generalmente periférico) tras la administración de contraste. Estos “pseudoagujeros negros” son lesiones activas con un componente edematoso y desmielinizante, cuyos tamaño e hiposeñal en T1 pueden reducirse o desaparecer tras resolución de la actividad inflamatoria (cese del realce con el contraste) y desarrollo de remielinización. Es frecuente que estos agujeros negros activos persistan durante unos meses tras el cese del realce con el contraste, por lo que estrictamente un agujero negro debe considerarse crónico cuando persiste sin realce durante al menos 6 meses. Estos agujeros negros “crónicos” son irreversibles y su número o volumen se han relacionado con el grado de discapacidad, por lo que estos parámetros se han utilizado como un marcador de progresión del componente neurodegenerativo de la enfermedad. Algunos fármacos inmunomoduladores disminuyen la proporción de lesiones activas con gadolinio que se convierten en agujeros negros crónicos (45).

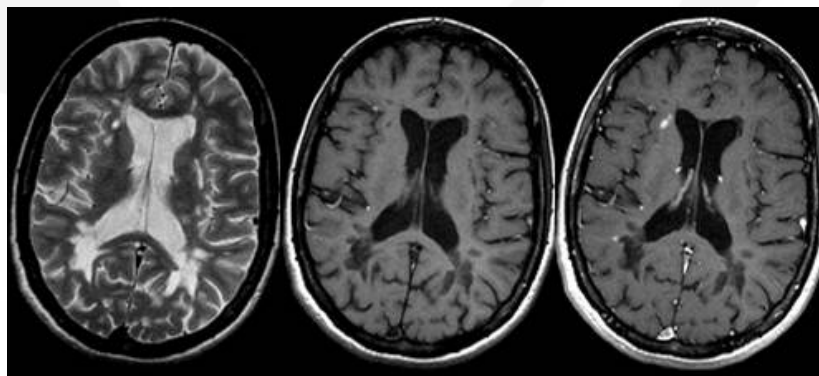


Figura 12. RM cerebral. Secuencias ponderadas en T2 (izquierda), T1 (centro) y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en paciente con EM secundaria progresiva. Obsérvese como muchas de las lesiones visibles en las secuencias T2 son hipointensas en las secuencias T1, sin mostrar realce tras la administración de contraste (agujeros negros irreversibles).

- Lesiones seudotumorales: no se ha definido un diámetro mínimo a partir del cual una lesión desmielinizante focal se considera seudotumoral, si bien éste podría establecerse en 3 cm. No debe interpretarse como lesiones seudotumorales las áreas lesionales resultantes de la confluencia de múltiples lesiones. Las lesiones

seudotumorales corresponden generalmente a lesiones activas en situación hemisférica cerebral que pueden causar síntomas clínicos sugestivos de un proceso expansivo, si bien también pueden ser asintomáticas. En algunas ocasiones, puede ser difícil diferenciar las lesiones seudotumorales de lesiones tumorales o infecciosas. En estos casos, el contexto clínico, la presencia de un realce en anillo incompleto (Figura 13) o de un patrón lesional tipo Baló, y la detección de lesiones adicionales de características desmielinizantes en el resto del tejido cerebral o la médula espinal son los datos de más ayuda para establecer un correcto diagnóstico diferencial. La obtención de secuencias de difusión y de un examen de espectroscopia localizada de protón sobre la lesión puede ser de ayuda diagnóstica, para diferenciarlas de procesos tumorales o abscesos.

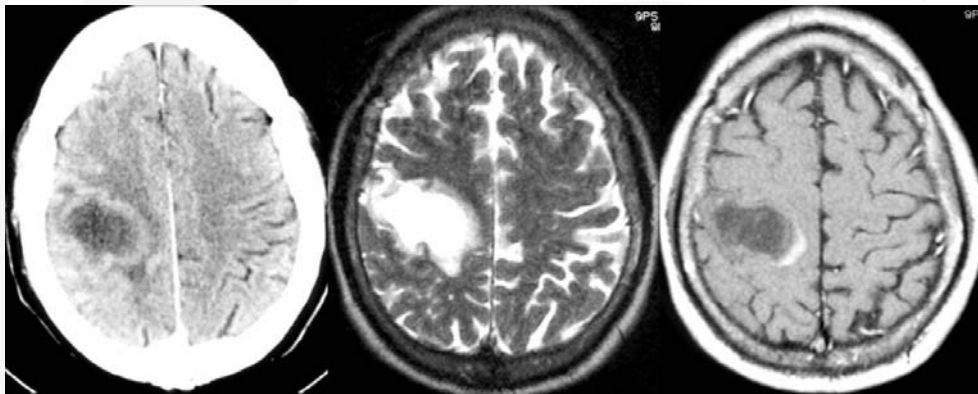


Figura 13. TC cerebral con contraste (izquierda) y RM cerebral con secuencias ponderadas en T2 (centro) y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en paciente con una lesión seudotumoral de origen desmielinizante. Obsérvese como la lesión muestra un realce en anillo incompleto con su margen abierto en contacto con la sustancia gris cortical.

- Lesiones tipo Baló: corresponden a lesiones, generalmente seudotumorales con un aspecto en secuencias ponderadas en T2 en “capas de cebolla” o con un patrón en mosaico, reflejando las bandas más hipointensas y generalmente de menor grosor zonas de sustancia blanca con mielina más conservada y las hiperintensas, más gruesas, áreas de sustancia blanca desmielinizada (Figura 14). En lesiones de gran tamaño es frecuente la existencia de un centro sin bandas completamente desmielinizado. Tras la administración de contraste, las lesiones tipo Baló suelen realzar de forma periférica, en ocasiones adoptando un patrón concéntrico.



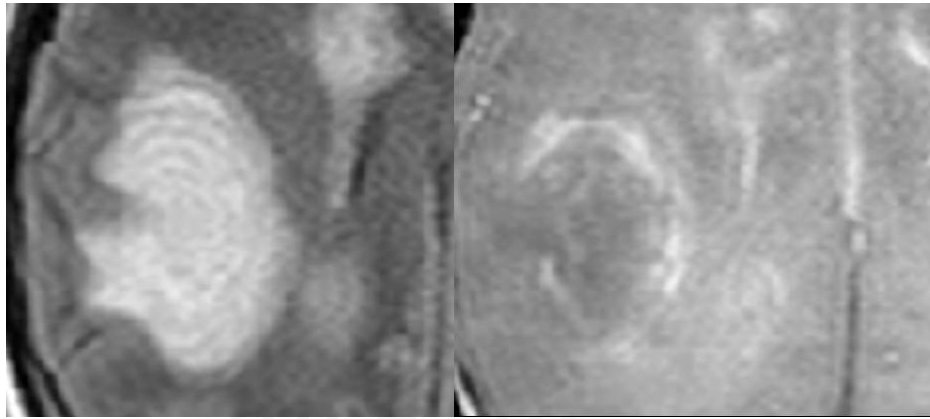


Figura 14. RM cerebral con secuencias ponderadas en T2 (izquierda) y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en paciente con una lesión desmielinizante tipo Baló. Obsérvese el característico patrón de bandas concéntricas y el realce periférico con el contraste.

- Sustancia blanca sucia (“*dirty white matter*”): áreas focales o difusas de discreta hipersignal en secuencias ponderadas en T2, en relación con la sustancia blanca normal, localizadas en la sustancia blanca próxima o no a lesiones focales subcorticales o periventriculares, y que afectan, predominantemente y en ocasiones de forma simétrica, a la sustancia blanca profunda periventricular de los hemisferios cerebrales, especialmente en pacientes con formas progresivas de EM (Figura 15). Su señal es menos intensa que la de las lesiones focales y se aproxima a la de la sustancia gris cortical. Estas áreas, que deben tener al menos 10 mm de diámetro y que hay que identificar en al menos dos cortes transversales consecutivos, representan un componente difuso del proceso desmielinizante y de daño axonal (46); en ocasiones son difíciles de diferenciar de la sustancia blanca normal, por lo que su presencia aislada no debe considerarse como un hallazgo anormal.

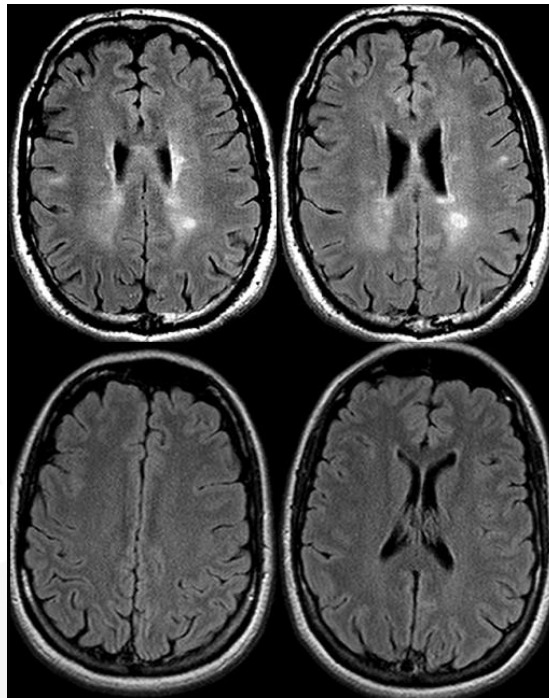


Figura 15. RM cerebral. Secuencias transversales *fast-FLAIR* obtenidas en un paciente con EM (fila superior) y en un sujeto sano (fila inferior). Obsérvese como además de las lesiones focales existe una discreta hiperseñal difusa de la sustancia blanca hemisférica en el paciente con EM (*dirty white matter*) en comparación con las imágenes obtenidas en el sujeto sano.

- Lesiones medulares: las lesiones medulares son muy frecuentes en pacientes con EM y su detección incrementa la sensibilidad y la especificidad de los estudios de RM. Las lesiones en esta localización deben tener ciertas características para poder ser consideradas típicas de EM: ser hiperintensas en secuencias ponderadas en T2, tener más de 3 mm de diámetro pero con una extensión craneocaudal inferior a dos cuerpos vertebrales, no producir tumefacción importante de la médula (con excepción de algunas lesiones sintomáticas en fase aguda, que pueden tener un aspecto pseudotumoral), y afectar de forma incompleta el área transversal medular (15).

- **Secuencias de doble inversión-recuperación**

Las secuencias de doble inversión-recuperación (DIR) se han introducido recientemente en el arsenal técnico de la RM. Estas secuencias utilizan un doble pulso de saturación que anula la señal del LCR y de la sustancia blanca (47). Como resultado la sustancia blanca aparece hipointensa, lo que permite un mayor contraste con las lesiones desmielinizantes (hiperintensas). La secuencia DIR mejora el contraste de las lesiones cortico-yuxtacorticales (48) (figura 2) e infratentoriales, e incrementa la sensibilidad en la detección de este tipo de lesiones en comparación con las secuencias clásicas (*fast-T2* de doble eco y *fast-Flair*). Su limitada disponibilidad en los equipos actuales y una baja relación señal-ruido, que obliga a

tiempos de adquisición relativamente largos, son factores que han limitado su aplicación en los estudios clínicos. La calidad de esta secuencia se ve claramente favorecida con la utilización de equipos de 3,0T. No hay suficientes evidencias que permitan recomendar esta secuencia DIR en sustitución de las secuencias *fast-T2* de doble eco y *fast-Flair* en el estudio por RM de pacientes con EM.

- **RM de alto campo (3,0T)**

Una forma de incrementar la sensibilidad de la RM en la detección de lesiones desmielinizantes en el SNC es mediante la utilización de equipos de alto campo (3,0 T). Estos equipos permiten detectar un 20–50 % más de lesiones que realzan con gadolinio o hiperintensas en T2 en relación con equipos de RM de 1,5T (49,50). Sin embargo, no hay datos que indiquen que esta mayor sensibilidad tenga impacto sobre la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con una EM establecida. No obstante, en pacientes con un síndrome neurológico aislado, la mayor sensibilidad de los equipos de 3,0 T permite establecer con mayor frecuencia los criterios diagnósticos de diseminación espacial y temporal, lo que podría influir en un tratamiento precoz de un mayor número de pacientes (51). Las secuencias *fast-Flair* y DIR se benefician especialmente de los campos de 3,0 T al incrementar su relación señal-ruido. Sin embargo, el efecto del alto campo sobre las secuencias T1 es negativo, especialmente cuando se utilizan secuencias en eco de espín (alarga los tiempos de relajación longitudinal y, por lo tanto, disminuye el contraste tisular), por lo que es recomendable sustituirlas por secuencias eco de gradiente (52). El inconveniente de esta estrategia es que las secuencias eco de gradiente no son selectivas en la detección de agujeros negros crónicos, ya que la mayoría de lesiones visibles en T2 se muestran hipointensas con esta secuencia.

#### **4. Informe radiológico de los estudios de RM**

Una adecuada interpretación radiológica de los estudios de RM realizados en el diagnóstico inicial o de seguimiento en pacientes con EM requiere un adecuado conocimiento de datos clínicos y demográficos. Esta información debe incluir de forma explícita los siguientes datos: grado de discapacidad, tipo y fecha de inicio del síndrome neurológico aislado en estudios de diagnóstico inicial, motivo por el que se solicita una RM de seguimiento en pacientes con una EM establecida (determinación de la actividad de la enfermedad previo al inicio de

tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor, evaluación de respuesta al tratamiento, presentación de síntomas atípicos, progresión clínica insospechada,...), y tratamientos que recibe o que ha recibido el paciente que puedan afectar los hallazgos de los estudios de RM (corticoides, inmunomoduladores, inmunosupresores,...).

El informe radiológico debe incluir una información mínima adecuada a las necesidades clínicas y debe incluir una descripción de las características de las lesiones desmielinizantes en secuencias T2: número tamaño, forma, y localización (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, cuerpo calloso); presencia y número de lesiones hipointensas en secuencias T1; presencia y número de lesiones que se realzan con contraste; así como la presencia y grado subjetivo de atrofia. En los estudios diagnósticos deben descartarse la existencia de lesiones no desmielinizantes causales del cuadro clínico y valorar de forma adecuada las características de las lesiones focales de sustancia blanca con el objetivo de establecer un correcto diagnóstico diferencial con otros procesos que puedan manifestarse con lesiones de características similares a las de la EM. Además en estos estudios diagnósticos deben aplicarse los criterios de diseminación espacial y temporal incluidos en los criterios diagnósticos de McDonald 2005.

Además, siempre que se disponga de estudios previos debe realizarse un análisis comparativo en el que se debe hacer constar la presencia y número de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en secuencias T2, número de lesiones nuevas que realzan con contraste, y progresión de la atrofia y del número de lesiones hipointensas en secuencias T1. Finalmente en estos estudios de seguimiento hay que descartar la existencia de patología concomitante relevante y la aparición de procesos relacionadas con el tratamiento recibido, como por ejemplo la leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales. De forma opcional pero altamente recomendable puede utilizarse una hoja de recogida de datos específica para los estudios de RM en EM que incluyan la información más relevante obtenida.

## **5. Técnicas no convencionales de RM en el diagnóstico y seguimiento de la EM**

En los últimos años se está realizando un gran esfuerzo en el desarrollo y la aplicación clínica de nuevas técnicas de RM que permitan detectar de forma específica, sencilla y reproducible lesiones macro o microscópicas cuyo substrato patológico mejor se correlacione con el grado de discapacidad clínica permanente, como son la desmielinización grave y la destrucción axonal.

Entre estas técnicas, cabe destacar la estimación del grado de daño axonal a partir de la cuantificación de la concentración de N-acetilaspártato obtenida mediante espectroscopia de protón, el cálculo del volumen cerebral y del área medular transversal, como medida de atrofia, la cuantificación del grado de mielinización a partir de la relación de transferencia de magnetización, y la utilización de secuencias de difusión que caracterizan parcialmente el sustrato lesional de las lesiones macroscópicas y microscópicas y que miden la integridad y organización de las fibras axonales. Finalmente la RM funcional se ha utilizado en pacientes con EM para evaluar el efecto de la neuroplasticidad cerebral que explicaría, al menos parcialmente, la disociación clínico-radiológica en estos pacientes.

Sin embargo la rentabilidad de estas técnicas no convencionales en el diagnóstico y el seguimiento de la EM es limitada fuera de estudios experimentales o de ensayos clínicos, por lo que en general su uso no está justificado en los estudios de RM tanto diagnósticos como de seguimiento en la práctica clínica (5, 53-55).

- **Espectroscopia de protón.**

La espectroscopia de protón (ERM) es una técnica que permite obtener, en pacientes con EM, información bioquímica de las alteraciones patológicas existentes en lesiones visibles en las secuencias T2 y en el tejido aparentemente normal. Hay cierta controversia en la literatura en relación con el valor diagnóstico de la ERM en el estudio de lesiones seudotumorales de origen desmielinizante para diferenciarlas de procesos tumorales. Así, algunos autores, apuntan a que no existen suficientes diferencias en el patrón espectral entre ambos procesos (disminución de n-acetil aspártato, elevación de la colina y de lípidos) (56,57), mientras que otros sí las encuentran, especialmente cuando se utilizan tiempos de eco diferentes y se realiza un análisis cuantitativo de diferentes metabolitos, entre los que se incluye el mioinositol (58-60). Por lo tanto, si bien la ERM puede utilizarse en casos seleccionados para la caracterización de lesiones seudotumorales, se debe ser cauto a la hora de tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas únicamente fundamentadas en sus hallazgos.

La ERM es capaz de detectar alteraciones bioquímicas en la sustancia blanca de apariencia normal en pacientes con EM (disminución de n-acetil aspártato, elevación de la colina), por lo que en estudios experimentales estos datos se han utilizado en la evaluación de la progresión de la enfermedad. La complejidad técnica de los estudios de ERM, su limitada reproducibilidad y el coste en tiempo han impedido el uso de la ERM como técnica de utilidad clínica en pacientes con EM. Además, los resultados en ensayos clínicos, aunque en ocasiones han demostrado recuperaciones significativas del patrón espectral en pacientes en



tratamiento con fármacos inmunomoduladores, se han obtenido en pequeños grupos de pacientes reclutados de forma unicéntrica. Por lo tanto, no hay datos suficientes que justifiquen el uso de la ERM en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM. Recientemente se han publicado unas guías para la obtención de estudios multicéntricos de ERM (61) que intentan estandarizar los estudios realizados en diferentes centros.

- **Volumen cerebral**

Está bien demostrado que los pacientes con EM desarrollan de forma progresiva atrofia cerebral. Los mecanismos por los que se produce esta atrofia progresiva no se conocen completamente, si bien parece claro que es consecuencia de una pérdida axonal y mielínica. La relación entre la extensión de lesiones focales identificadas en las secuencias T2 en el tejido cerebral y el grado de atrofia no está bien determinada, ya que hay una disociación entre ellas. Esta disociación apunta a que hay otros mecanismos en el desarrollo de atrofia, como puede ser la presencia de una alteración difusa microscópica en la sustancia blanca y en la sustancia gris cortical y subcortical.

La cuantificación de la atrofia cerebral con RM se utiliza como medida del grado de pérdida de tejido cerebral en pacientes con EM (53,62,63). Estudios longitudinales han mostrado como el grado de atrofia progresa en algunos pacientes, y que esta progresión se correlaciona con un empeoramiento de la discapacidad neurológica. La medida del volumen cerebral se puede calcular de una forma relativamente sencilla y rápida a partir de la obtención de imágenes ponderadas en T1 a las que se les aplica programas automáticos de segmentación que calculan de forma reproducible los volúmenes intracraneal y del parénquima cerebral. De esta manera, el volumen cerebral se puede expresar en valores relativos, lo que elimina las diferencias interindividuales en el tamaño del cráneo y facilita la realización de estudios transversales y multicéntricos.

La astrocitosis reactiva es un fenómeno que podría enmascarar la detección de atrofia cerebral en la EM, como consecuencia de aumentar el volumen cerebral. Además, el grado de atrofia puede verse sesgado por fluctuaciones en la concentración de agua atribuibles tanto a las lesiones activas, como al efecto antiedema y antiinflamatorio de determinados tratamientos (corticoides, inmunomoduladores) que producen un efecto de “seudoatrofia”. Estos factores que influyen en la medida del volumen cerebral hacen que, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad, este parámetro subestime el grado real de daño axonal.

La pérdida de volumen cerebral, que es aproximadamente 4 veces mayor en pacientes con EM que en la población normal, se produce principalmente a expensas de la sustancia gris, incluso en las fases iniciales de la enfermedad. En comparación con el análisis volumétrico global cerebral o selectivo de la sustancia blanca, el análisis volumétrico selectivo de la sustancia gris (figura 16) se correlaciona mejor con el grado de discapacidad y la presencia de alteraciones neurocognitivas en pacientes con EM (64,65). Además, la detección de atrofia de la sustancia gris es la única forma cuantitativa de evaluar, mediante RM, el daño cortical en pacientes con EM, dada la insensibilidad de las técnicas convencionales en detectar la extensión lesional en ella. Por lo tanto, es aconsejable que los estudios volumétricos cerebrales cuantifiquen de forma selectiva la sustancia gris, para lo cual se hacen necesarios programas de segmentación automáticos. Sin embargo, la precisión de estas medidas selectivas pueden verse alterada por la presencia de lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca que, con frecuencia, los programas de segmentación automática clasifican de forma errónea como sustancia gris aparentemente normal (66), produciendo falsos incrementos en el volumen de la sustancia gris con la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, estos programas de segmentación deben utilizarse con enmascaramiento de las lesiones, lo que enlentece el procedimiento, haciéndolos difícilmente aplicables en la práctica clínica. Además, la cuantificación de la atrofia cerebral es relativamente insensible frente a cambios temporales cortos (aproximadamente del 1-2% anual en los diferentes fenotipos de la enfermedad) (67,68), por lo que no parece una medida útil en la evaluación individual del efecto neuroprotector de fármacos inmunomoduladores, al menos a corto plazo. Diferentes ensayos clínicos han mostrado como el tratamiento inmunomodulador es capaz de frenar la pérdida de volumen cerebral.



Figura 16. Segmentación automática regional cerebral. A partir de secuencias T1 (izquierda) se aplican programas que permiten realizar un análisis volumétrico selectivo de la sustancia gris (centro) y de la sustancia blanca (derecha).

- **Área medular**

La atrofia medular es un hallazgo relativamente frecuente en las formas progresivas de la enfermedad. Esta atrofia es más evidente en el segmento cervical y no guarda relación con el volumen lesional en T2, tanto cerebral como medular. El origen más probable de esta atrofia medular es la destrucción axonal secundaria a degeneración walleriana. Diferentes estudios han demostrado como el grado de atrofia de la médula cervical se correlaciona de forma significativa con el grado de discapacidad neurológica, mejorando sensiblemente la correlación clínica obtenida con las medidas de volumen o número lesional en T2 tanto cerebral como medular. La atrofia medular puede ser cuantificada en el segmento cervical a partir de imágenes tridimensionales ponderadas en T1 obtenidas en el plano sagital a partir de las cuales se realizan reconstrucciones transversales sobre el segmento C2-C3 en las que se calcula su área (69) (figura 17).

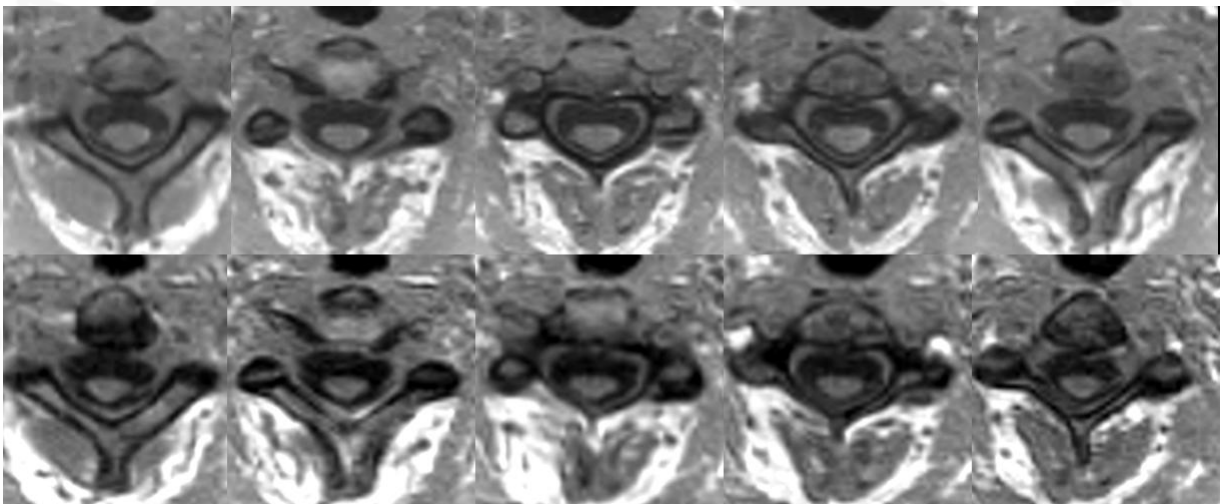


Figura 17. RM medular. Cuantificación del área transversal del segmento medular cervical a tiempo basal (fila superior) y 6 años más tarde (fila inferior). Imágenes ponderadas en T1 en el plano transversal obtenidas a partir de una secuencia 3D en el plano sagital. Obsérvese la disminución del área transversal medular tras 6 años de seguimiento (área medular de 68,6 mm<sup>2</sup> en el estudio inicial y 54,9 mm<sup>2</sup> en el de seguimiento).

- **Transferencia de magnetización**

Esta técnica de RM permite obtener datos cuantitativos, a partir de la relación de transferencia de magnetización (MTR), que miden de forma indirecta el grado de mielinización tanto de las placas desmielinizantes macroscópicas como de la sustancia blanca y gris de apariencia normal (70-72). Algunos estudios han demostrado como los valores de MTR varían con la evolución de las placas desmielinizantes, y como esta variación se explica por la progresión en el grado de desmielinización (disminución de los valores de MTR) o por el desarrollo de remielinización (incremento de los valores de MTR) (73-74). Esta capacidad

de los valores de MTR de cuantificar, aunque de forma indirecta, el grado de mielinización de una placa en estudios longitudinales hace que este parámetro se haya propuesto como un marcador de remielinización, y, por lo tanto, como una medida de eficacia en ensayos clínicos que analicen el efecto neuroprotector y neuroregenerador de nuevos tratamientos. Sin embargo, su utilización en los estudios de RM diagnósticos y de seguimiento individual en pacientes con EM no está justificada, ya que no ha demostrado valor diagnóstico y pronóstico (54,55).

- **RM difusión**

La secuencia de difusión por RM puede utilizarse de forma complementaria a las secuencias convencionales en los estudios diagnósticos, con el objetivo de caracterizar lesiones desmielinizantes focales, que planteen un diagnóstico diferencial con lesiones de naturaleza vascular aguda o infecciosa (abscesos). Las imágenes del tensor de difusión permiten analizar la estructura, organización e integridad de las fibras axonales cerebrales y medulares en pacientes con EM mediante diferentes parámetros como son la difusibilidad media y la fracción de anisotropía (75), que son capaces de detectar alteraciones no solo en el seno de las lesiones visibles en las secuencias ponderadas en T2, sino también en la sustancia blanca y sustancia gris de apariencia normal (76). Estas variables han mostrado una correlación con el grado de discapacidad neurológica y de deterioro cognitivo. A pesar de que estas alteraciones parecen estar presentes desde fases tempranas de la enfermedad, diferentes estudios han sido incapaces de detectar cambios en los parámetros de difusión en estudios longitudinales a uno o dos años. Todo ello hace que, en el momento actual, y de todas las técnicas no convencionales de RM, sea la más alejada de una aplicación clínica (bien en la práctica clínica habitual o en ensayos clínicos) (54,55).

La RM difusión también permite obtener mapas axonales (tractografía) que ofrecen información sobre la organización de las conexiones corticales y de sus proyecciones en la sustancia blanca. Esta técnica permite una visualización de los tractos de sustancia blanca tanto medulares como cerebrales y es capaz de objetivar alteraciones en su integridad no detectables con secuencias convencionales de RM, y que podrían explicar determinadas manifestaciones clínicas (77). Su utilidad actual se limita esencialmente a estudios de investigación.

- **RM funcional**

La RM funcional (RMf) es una técnica de RM que permite visualizar áreas cerebrales que se activan en relación con una tarea o un estímulo específico. El uso clínico más habitual de la RMf es la identificación prequirúrgica de zonas funcionalmente críticas, con el objetivo de facilitar la práctica de una cirugía lo más funcional posible. La RMf también se está utilizando en el estudio de la anatomía funcional normal y en investigar el fenómeno de neuroplasticidad tanto en sujetos sanos como en pacientes con diferentes procesos neurológicos o psiquiátricos, entre los que destaca la EM. En pacientes con diferentes fenotipos de EM y grados de discapacidad, la RMf muestra cambios en el patrón de activación cortical ante paradigmas motores, sensitivos y cognitivos que probablemente reflejan una reorganización funcional cerebral como respuesta a la lesión tisular (78). Estos cambios incluyen un aumento en la intensidad de la activación cerebral normal y el reclutamiento de áreas corticales que normalmente no se activan (figura 18). Estos hallazgos, que se han interpretado como fenómenos adaptativos o compensatorios, intentan minimizar el grado de discapacidad neurológica y cognitiva atribuible al daño neuroaxonal irreversible, y explicarían, al menos parcialmente, la disociación clínico-radiológica entre la extensión y gravedad del daño tisular detectados por RM y de discapacidad en estos pacientes. Estos patrones de hiperactividad cortical, que se identifican ya en las fases más tempranas de la enfermedad, pueden variar en el tiempo en relación con un agotamiento de la capacidad de reorganización cortical y pueden modularse con terapias farmacológicas y rehabilitadoras (79). En un futuro, quizá pueda utilizarse la RMf como un marcador en la evaluación de la eficacia de terapias que modulen o promuevan el fenómeno de neuroplasticidad.



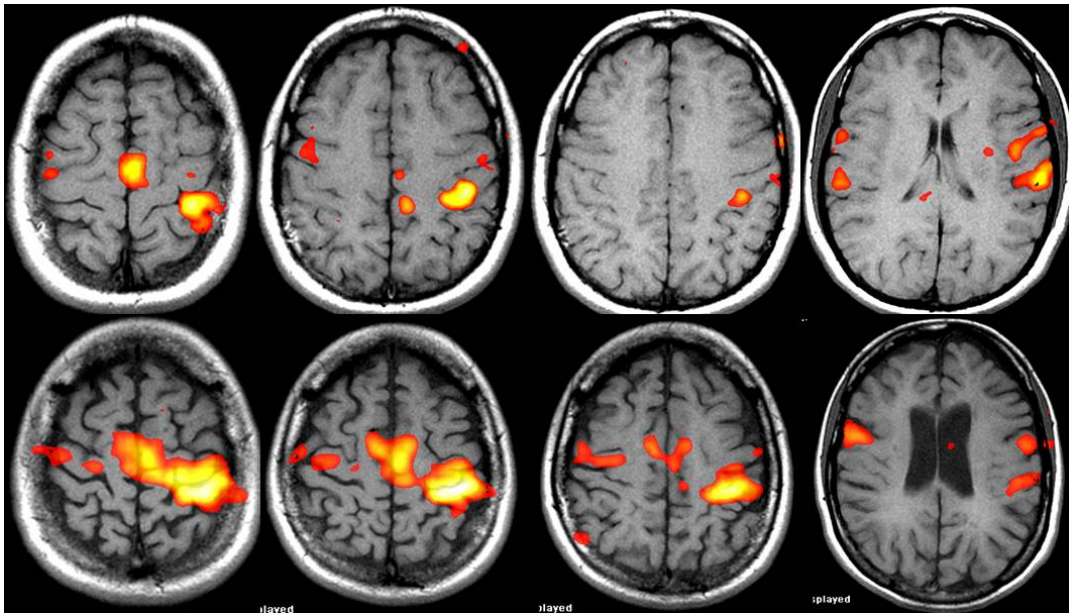


Figura 18. RM funcional. Estudio de RM funcional obtenido en un sujeto sano durante una tarea motora simple (movimiento flexo-extensor de la mano derecha) (fila superior). Obsérvese el típico patrón de activación del hemisferio cerebral contralateral (áreas motoras primaria y suplementaria izquierdas), y en menor grado del área motora primaria homolateral. Un estudio de RM funcional obtenido con las mismas características en un paciente con una EM remitente recurrente y escasa discapacidad neurológica (fila inferior) muestra una hiperactivación tanto del córtex sensoriomotriz y área suplementaria motora contralaterales, como del córtex motor primario y área suplementaria motora homolaterales (comparar con el patrón de activación del sujeto sano).

## 6. Conclusiones

La RM es una técnica muy sensible y relativamente específica en la identificación de lesiones desmielinizantes en el SNC. Esta técnica ofrece información diagnóstica y pronóstica de gran relevancia, pero todavía es limitada la información obtenida del sustrato patológico lesional, incluso con técnicas de RM no convencionales, las cuales hoy apenas aportan valor diagnóstico y pronóstico añadido a las técnicas convencionales.

Disponer de unas recomendaciones para la realización y la interpretación de los estudios de RM en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EM en la práctica clínica debe servir para racionalizar los recursos y para optimizar los resultados clínicos derivados de su práctica.

## Referencias

1. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53:448-457.
2. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002; 346:158-164.
3. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al .Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006; 67:1242-1249.
4. Miller DH, Runge P, Johnson G, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988; 111:927-939.
5. Filippi M, Dousset V, McFarland HF, Miller DH, Grossman RI. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the white matter study group. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15:499-504
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al . Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
7. Filippi M, Horsfield MA, Ader HJ, et al. Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43:499-506
8. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121:3-24.
9. Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116:1077-1094.
10. Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005; 11:537-41.
11. Miller DH, Weishenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scl* 2008; 14: 1157-74.
12. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, et al. Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996; 119:709-714.

13. Bot JC, Barkhof F, Lycklama a Nijeholt G, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology*. 2002; 223:46-56.
14. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*. 2000; 47:831-835.
15. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005; 58:840-846.
16. Patola WB, Coulter BA, Chipperfield PM, Lingawi SS. A comparison of conventional spin-echo and fast spin-echo in the detection of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:657-667.
17. Hashemi RH, Bradley WG, Chen DY, et al. Suspected multiple sclerosis: MR imaging with a thin-section fast FLAIR pulse sequence. *Radiology* 1995; 196:505-510.
18. Gawne-Cain ML, O'Riordan JI, Thompson AJ, Moseley IF, Miller DH. Multiple sclerosis lesion detection in the brain: a comparison of fast fluid-attenuated inversion recovery and conventional T2-weighted dual spin echo. *Neurology* 1997; 49:364-370
19. Yousry TA, Filippi M, Becker C, Horsfield MA, Voltz R. Comparison of MR pulse sequences in the detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18:959-963.
20. Lycklama à Nijeholt GJ, Castelijns JA, Weerets J, et al. Sagittal MR of multiple sclerosis in the spinal cord: fast versus conventional spin-echo imaging. *Am J Neuroradiol* 1998; 19:355-360.
21. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2003; 2:555-562
22. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43:2632-2637.
23. Molyneux PD, Tubridy N, Parker GJ, et al. The effect of section thickness on MR lesion detection and quantification in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:1715-1720.
24. Gawne-Cain ML, Webb S, Tofts P, Miller DH. Lesion volume measurement in multiple sclerosis: how important is accurate repositioning? *J Magn Reson Imaging* 1996; 6:705-713.

25. Gallagher HL, MacManus DG, Webb SL, Miller DH. A reproducible repositioning method for serial magnetic resonance imaging studies of the brain in treatment trials for multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:439-441.
26. Filippi M, Marciano N, Capra R, et al. The effect of imprecise repositioning on lesion volume measurements in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49:274-276.
27. Tan IL, van Schijndel RA, Fazekas F, et al. Image registration and subtraction to detect active T(2) lesions in MS: an interobserver study. *J Neurol.* 2002; 249:767-73.
28. Nelles M, Gieseke J, Urbach H, Semrau R, et al. Pre- and postoperative MR brain imaging with automatic planning and scanning software in tumor patients: an individual comparative study at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30:672-7.
29. Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology.* 2000; 54:1427-1433.
30. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology.* 2003; 60:640-646
31. Barkhof F, Filippi M, van Waesberghe JH, et al. Improving interobserver variation in reporting gadolinium-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49:1682-1688.
32. Janardhan V, Suri S, Bakshi R. Multiple sclerosis: hyperintense lesions in the brain on nonenhanced T1-weighted MR images evidenced as areas of T1 shortening. *Radiology.* 2007; 244:823-831
33. Filippi M, Yousry T, Campi A, et al. Comparison of triple dose versus standard dose gadolinium-DTPA for detection of MRI enhancing lesions in patients with MS. *Neurology* 1996; 46:379-384.
34. Mathews VP, Caldemeyer KS, Ulmer JL, Nguyen H, Yuh WT. Effects of contrast dose, delayed imaging, and magnetization transfer saturation on gadolinium-enhanced MR imaging of brain lesions. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:14-22.
35. Sardanelli F, Iozzelli A, Losacco C, Murialdo A, Filippi M. Three subsequent single doses of gadolinium chelate for brain MR imaging in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24:658-662.
36. Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol.* 2008; 66:230-4.
37. Li DK, Paty DW, the UBC MS/MRI Analysis Research Group and the PRISMS Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled study of interferon-beta la in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46:197–206.
38. Van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995; 45:1684-1690.
39. Molyneux PD, Miller DH, Filippi M, et al. Visual analysis of serial T2-weighted MRI in multiple sclerosis: intra- and interobserver reproducibility. *Neuroradiology* 1999; 41:882-888.
40. CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002; 59:998-1005
41. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120:2059-2069.
42. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989; 10:303-305.
43. Van Walderveen MAA, Barkhoff F, Hommes OR, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995; 45:1684-1690.
44. Gass A, Filippi M, Rodegher ME, Schwartz A, Comi G, Hennerici MG. Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord, and optic nerve on T1-weighted MRI. *Neurology* 1998; 50:548-550.
45. Bagnato F, Gupta S, Richert ND, et al. Effects of interferon beta-1b on black holes in multiple sclerosis over a 6-year period with monthly evaluations. *Arch Neurol* 2005; 62:1684–88
46. Seewann A, Vrenken H, van der Valk P, et al. Diffusely abnormal white matter in chronic multiple sclerosis: imaging and histopathologic analysis. *Arch Neurol*. 2009;66:601-9
47. Bedell BJ, Narayana PA. Implementation and evaluation of a new pulse sequence for rapid acquisition of double inversion recovery images for simultaneous suppression of white matter and CSF. *J Magn Reson Imaging* 1998 8:544–547
48. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 2005; 236:254–260
49. Erskine MK, Cook LL, Riddle KE, Mitchell JR, Karlik SJ. Resolution-dependent estimates of multiple sclerosis lesion loads. *Can J Neurol Sci* 2005; 32:205–212



50. Sicotte NL, Voskuhl RR, Bouvier S, Klutch R, Cohen MS, Mazziotta JC. Comparison of multiple sclerosis lesions at 1.5 and 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2003; 38:423–427
51. Wattjes MP, Harzheim M, Kuhl CK, et al. Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic MR imaging criteria for multiple sclerosis? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27:1794-1798.
52. Schmitz BL, Aschoff AJ, Hoffmann MH, Grön G. Advantages and pitfalls in 3T MR brain imaging: a pictorial review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26:2229-37.
53. Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRx.* 2004; 1:284-294.
54. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx.* 2005; 2:277-303.
55. Zivadinov R, Stosic M, Cox JL, Ramasamy DP, Dwyer MG. The place of conventional MRI and newly emerging MRI techniques in monitoring different aspects of treatment outcome. *J Neurol.* 2008; 255 Suppl 1:61-74.
56. Law M, Meltzer DE, Cha S. Spectroscopic magnetic resonance imaging of a tumefactive demyelinating lesion. *Neuroradiology* 2002; 44:986-989
57. Ernst T, Chang L, Walot I, Huff K. Physiologic MRI of a tumefactive multiple sclerosis lesion. *Neurology* 1998; 51:1486-1488
58. De Stefano N, Caramanos Z, Preul MC, Francis G, Antel JP, Arnold DL. In vivo differentiation of astrocytic brain tumors and isolated demyelinating lesions of the type seen in multiple sclerosis using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1998; 44:273-278
59. De Stefano N, Bartolozzi ML, Guidi L, Stromillo ML, Federico A. Magnetic resonance spectroscopy as a measure of brain damage in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2005; 233:203-208
60. Majós C, Aguilera C, Alonso J, et al. Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:544-51
61. De Stefano N, Filippi M, Miller D, et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology.* 2007; 69:1942-1952
62. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know *Mult Scler.* 2006; 12:679-687

63. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006; 5:158-170.
64. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol.* 2008; 64:255-65.
65. Rudick RA, Lee JC, Nakamura K, Fisher E. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *J Neurol Sci.* 2009 15;282(1-2)
66. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, et al. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain.* 2002;125:327-37
67. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 53:1698-1704.
68. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125:1676-1695
69. Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JI, et al. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain.* 1996; 119:701-8.
70. Rovira A, Alonso J, Cucurella G, et al. Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T1-weighted and magnetization-transfer MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20:1939-1945.
71. Horsfield MA. Magnetization transfer imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005;15:58S-67S
72. Oreja-Guevara C, A. Charyl, D. Caputo, R. Cavarretta, M. P. Sormani, M. Filippi. Magnetization transfer magnetic resonance imaging and clinical changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2006; 63:736-40.
73. Chen JT, Collins DL, Atkins HL, et al. Magnetization transfer ratio evolution with demyelination and remyelination in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2008;63:254-62
74. Giacomini PS, Levesque IR, Ribeiro L, et al. Measuring demyelination and remyelination in acute multiple sclerosis lesion voxels. *Arch Neurol.* 2009;66:375-81
75. Rovaris M, Gass A, Bammer R, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005; 65:1526-32
76. Oreja-Guevara C, M. Rovaris, G. Iannucci, P. Valvasina, D. Caputo, R. Cavarretta, M. P. Sormani, P. Ferrante, G. Comi, M. Filippi. Progressive grey matter damage in patients

with relapsing-remitting MS: A longitudinal diffusion tensor MRI study. Archives of Neurology 2005; 62:578-84.

77. Renoux J, Facon D, Fillard P, et al. MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in inflammatory diseases of the spinal cord. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27:1947-51.
78. Pantano P, Mainero C, Caramia F. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. J Neuroimaging. 2006; 16:104-114.
79. Mainero C, Inghilleri M, Pantano P, et al. Enhanced brain motor activity in patients with MS after a single dose of 3,4-diaminopyridine. Neurology 2004; 62:2044-2050.

