

Hiperintensidad de tracto corticoespinal en resonancia magnética nuclear como signo de lesión de neurona motora superior en esclerosis lateral amiotrófica, reporte de caso y revisión de literatura

High-intensity signal in the corticospinal tract in MRI as a sign of upper motor neuron lesion in amyotrophic lateral sclerosis: Case report and literature review

Alejandro Enríquez-Marulanda (1), Juan Pablo Uribe-Becerra (1), Ana María Granados (2), Masaru Shinchí (3)

RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que compromete principalmente el sistema motor. Puede ser adquirida de manera esporádica o hereditaria y presenta una incidencia que varía entre 1.5 a 2.7 casos por 100.000 personas/año, con una mediana de supervivencia de 2 a 4 años. Esta enfermedad está caracterizada por compromiso de ambas motoneuronas, superior e inferior y sus manifestaciones clínicas pueden variar desde leve debilidad muscular en etapas tempranas, hasta falla respiratoria asociada en etapas tardías. El diagnóstico es esencialmente clínico y se hace de acuerdo a los criterios revisados de El Escorial para el diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). A pesar de esto, el diagnóstico de ELA en etapas tempranas sigue siendo un reto, lo que retrasa su identificación. Por esta razón surge el interés por identificar nuevos biomarcadores que ayuden al diagnóstico más temprano de la entidad. A continuación se presentará el caso de una mujer de 53 años, a la cual se le realiza un diagnóstico de ELA y en la que se encuentra como hallazgo de resonancia magnética cerebral (RM) cerebral, hiperintensidad bilateral del tracto corticoespinal. Discutiremos en este caso la importancia de los hallazgos en neuroimagen como biomarcador de daño en la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: esclerosis lateral amiotrófica, tractos piramidales, biomarcador, neuroimagen (DeCS).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Alejandro Enríquez-Marulanda-Juan Pablo Uribe-Becerra, Revisión de la Literatura, Escritura y Revisión del Manuscrito.

Ana María Granados, Revisión y Edición de las Imágenes, Revisión del Manuscrito.

Masaru Shinchí, Atención del Paciente, Escritura y Revisión del Manuscrito.

SUMMARY

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder that mainly involves the motor system. It may be sporadic or hereditary, and has an incidence ranging from 1.5 to 2.7 cases per 100,000 persons / year, with a median survival of 2 to 4 years. This disease is characterized by damage of both upper and lower motor neurons, and its clinical manifestations can vary from mild muscle weakness in early stages, to respiratory failure associated in later stages. The diagnosis is based on clinical findings and is made according to the revised El Escorial criteria. Although, the diagnosis of ALS remains a challenge in the early stages and delays its identification. For this reason, interest to identify new biomarkers that help earlier identification and monitoring of the progression of the disease are being studied. Authors present a case of a woman of 53 years old with a clinical diagnosis of ALS and evidence of corticospinal tract high intensity signal on brain MRI. We will discuss the relevance of brain imaging findings as a biomarker of upper motoneuron damage in ALS.

KEY WORDS: Amyotrophic lateral sclerosis, pyramidal tracts, biomarkers, neuroimaging (MeSH).

(1) Médico rural de investigación; Fundación Clínica Valle del Lili; Universidad ICESI, Cali, Colombia

(2) Neuroradióloga; Fundación Clínica Valle del Lili; Universidad ICESI, Cali, Colombia

(3) Neurólogo clínico; Fundación Clínica Valle del Lili, Universidad ICESI, Cali, Colombia

Recibido 21/11/16. Aceptado: 5/07/17.

Correspondencia: Masaru Shinchí, masacali@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que compromete predominantemente el sistema motor (1, 2). Puede ser adquirida de manera esporádica, en la mayoría de los casos (90-95 %), o de manera hereditaria (5-10 %), por mutaciones de los genes *SOD1*, *TDP-43*, *FUS/ALS*, entre otros. En algunos casos también se puede encontrar asociada a demencia frontotemporal, por mutaciones del gen *C9ORF72* (2-4). La incidencia de ELA es esporádica, varía entre 1,5 a 2,7 por 100,000 personas/año (1), con una mediana de supervivencia de 2 a 4 años desde el inicio de los síntomas (2).

En la enfermedad clásica existe una degeneración tanto de neuronas motoras superiores como inferiores, lo cual lleva a debilidad progresiva, atrofia muscular, espasticidad y eventualmente falla respiratoria (5). Existen otras formas de ELA como la esclerosis lateral primaria, en donde hay afectación solamente de la neurona motora superior, y la atrofia muscular primaria, en donde solo hay afectación de la neurona motora inferior (6).

Actualmente existen varias teorías que intentan explicar la fisiopatología de la ELA, entre las que se encuentran el transporte axonal disfuncional, agregados de proteínas, excitotoxicidad por glutamato, estrés oxidativo, apoptosis, disfunción mitocondrial y activación de microglía (2). A pesar de lo anterior, aún no hay certeza del porqué de la degeneración selectiva de motoneuronas.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y está basado en la presencia de signos simultáneos de lesión de ambas neuronas motoras, superior e inferior, cumpliendo con los criterios revisados de El Escorial presentados por la *World Federation of Neurology Research Group* (7). A pesar de esto, el diagnóstico de ELA sigue siendo un reto en los estadios tempranos de la enfermedad y en ocasiones se ve retrasado entre 13 a 18 meses debido a que los pacientes pueden no presentar todos los signos en la primera evaluación por el neurólogo (4, 8). El inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad es impredecible, puede comenzar por un síndrome de neurona motora superior o inferior, y su progresión generalmente es variable (8). Es así como surge el interés por biomarcadores (bioquímicos, electrofisiológicos e imagenológicos) que puedan ayudar en la detección temprana de esta condición, debido a que por el momento no se cuenta con un test preciso para su diagnóstico (2, 9). El daño de neurona motora inferior se puede evidenciar objetivamente mediante el uso de técnicas electrofisiológicas, sin embargo, no hay marcadores fiables, adicionales a las manifestaciones clínicas, en cuanto a la lesión de neurona motora superior (5).

En el siguiente reporte de caso se discuten los hallazgos radiológicos en la resonancia magnética cerebral de una paciente afrodescendiente con diagnóstico de ELA, según los criterios establecidos, y su relación con el compromiso de la neurona motora superior, así como su relevancia en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Descripción del caso

Mujer de 53 años de edad procedente del departamento del Chocó que consulta al servicio de neurología debido a debilidad. Refiere que el cuadro inició hace 5 meses aproximadamente y que presenta un carácter progresivo. Inicialmente presentó debilidad de miembro superior derecho y luego compromiso de miembros inferiores; actualmente presenta debilidad en las 4 extremidades. Adicionalmente, refiere que ha presentado alteración en la fluidez del lenguaje, estreñimiento y múltiples episodios de caídas debido a “desequilibrio” e “incoordinación”. Manifiesta que en ocasiones se “ahoga”. La paciente presenta como único antecedente relevante hipertensión arterial tratada con valsartán. Niega antecedente familiar y personal de enfermedad neurológica.

Al examen físico la paciente se encuentra alerta, orientada, con signos vitales 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 75 lpm, sin signos de dificultad respiratoria. Presenta disartria severa, leve nistagmus horizontal, sin alteraciones en supra ni infraversión ocular, sin otras alteraciones en pares craneales. Se evidenció atrofia de músculos intrínsecos de la mano predominantemente en el miembro superior derecho. Presenta una fuerza de 3/5 en miembro superior derecho y en las demás extremidades de 4/5, reflejos músculo tendinosos ++++/++++ en las 4 extremidades, clonus anquiliano, sensibilidad superficial conservada, tono muscular aumentado. No se observaron fasciculaciones ni en lengua, ni tampoco en extremidades o tórax.

Trae consigo unas velocidades de conducción nerviosa y una electromiografía compatibles con lesión de motoneurona inferior.

De acuerdo a los hallazgos en el examen neurológico y de los test neurofisiológicos, se realizó una resonancia magnética cerebral y de unión craneocervical para descartar otras patologías (figuras 1, 2) en donde se evidenció una hiperintensidad bilateral en corteza precentral, brazo posterior de la capsula interna, pedúnculos cerebrales, porción anterior de la protuberancia y la unión bulboprotuberancial anterior comprometiendo el tracto corticoespinal en toda su extensión.

Se estableció un diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica y se prescribió riluzole, se dan órdenes de terapia física. La paciente no retornó a la consulta de control.

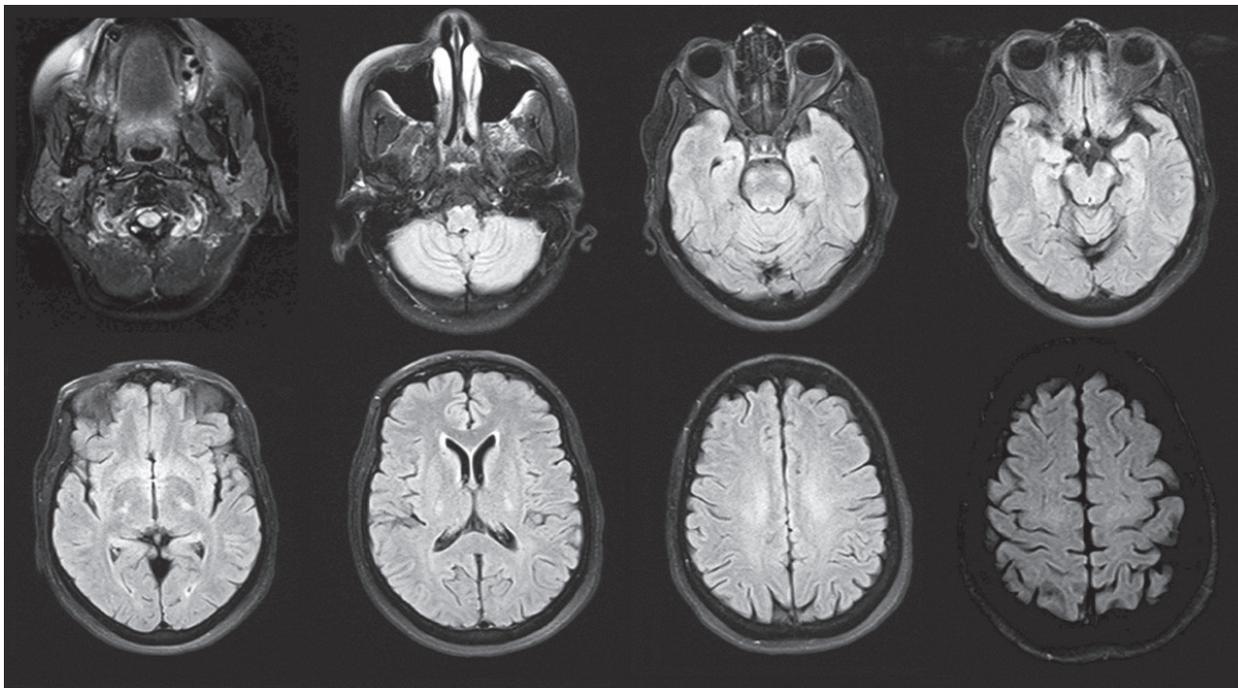


Figura 1. Resonancia magnética cerebral axial en secuencia FLAIR a nivel de la médula cervical, bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo, cápsula interna, centrum semiovale y giro precentral subcortical.

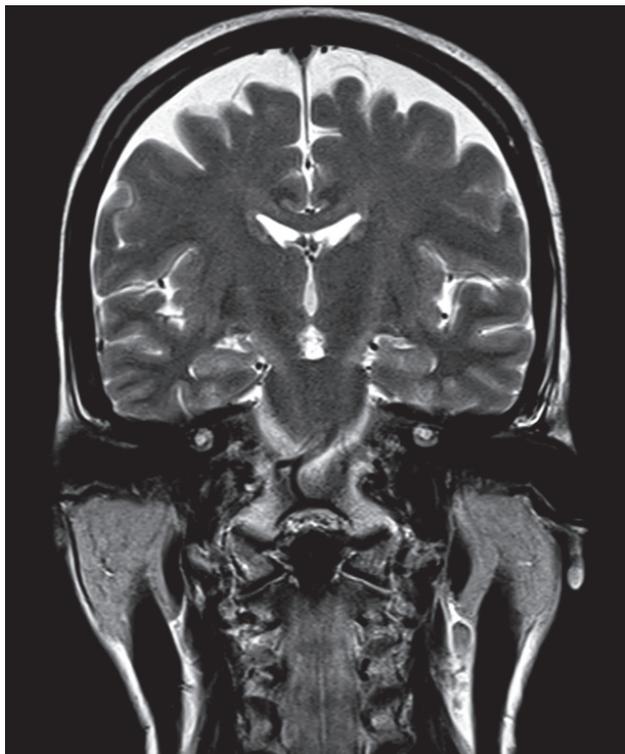


Figura 2. Resonancia magnética cerebral coronal en secuencia T2 que evidencia hiperintensidad bilateral del tracto corticoespinal desde la giro precentral subcortical hasta el tallo cerebral.

DISCUSIÓN

En las últimas décadas se han realizado grandes esfuerzos para encontrar nuevos genes y biomarcadores que ayuden no sólo para el diagnóstico y pronóstico de ELA, sino también para dilucidar su fisiopatología y monitorizar la progresión de la enfermedad, con el objetivo de generar nuevas alternativas de tratamiento que puedan ser evaluadas en ensayos clínicos (2, 10). La resonancia magnética nuclear ha sido clásicamente empleada en ELA para descartar diagnósticos diferenciales que pudieran explicar la lesión de motoneurona superior (lesiones cerebrales por esclerosis múltiple, enfermedad cerebrovascular, mielopatía cervical espondilótica, siringomielia, entre otros) (11), sin embargo, está podría ofrecer como biomarcador información del diagnóstico y pronóstico de ELA (1, 4-6, 9, 10, 12-14).

En pacientes con ELA se pueden observar cambios en la intensidad de la señal del tracto corticoespinal en la RM cerebral convencional como fue evidenciado en el caso presentado, lo que es posiblemente compatible con degeneración del tracto. Esto es observable especialmente en las secuencias T2, densidad de protones y FLAIR (4), en las que se puede evidenciar aumento de la señal bilateral pasando desde el *centrum semiovale*, la porción caudal del brazo posterior de la cápsula interna, pedúnculos cerebrales y la porción ventral del tallo cerebral (4, 11). Estos hallazgos pueden visualizarse con resonador convencional de 1,5T y

3T, e incluso se pueden observar hiperintensidades en el tracto corticoespinal en la médula espinal con el uso del resonador de 7T (5).

La frecuencia de la presencia de hiperintensidad en los diferentes niveles del tracto corticoespinal en estos pacientes es variable (15-76 %) y aún no es claro cuál es la secuencia de RM más sensible para detectarlo (4). La razón fisiopatológica de estos hallazgos se ha explicado por un fenómeno que surge de la degeneración walleriana del axón de las neuronas gigantes de Betz del área precentral, aunque aún no es claro si es realmente debido a esto (6). También se han propuesto teorías asociadas a la toxicidad por radicales libres, agregados de proteínas, apoptosis y mutaciones en la superóxido dismutasa 1 (SOD1) (15). Estas hiperintensidades se han descrito también en sujetos sanos (12) y en pacientes con otras condiciones como enfermedad de Krabbe, neuropatía de Charcot-Marie-Tooth ligada al X, ataxia de Friederich, déficit de vitamina B12 y la adrenomielseuropatía (11, 14). No obstante, en estas condiciones la hiperintensidad generalmente se limita al brazo posterior de la cápsula interna a diferencia de la ELA (11).

Un estudio realizado por Jiaoting Jin y colaboradores (15) comparó 82 pacientes con diagnóstico de ELA con 38 pacientes sanos de las mismas características en cuanto a la hiperintensidad del tracto corticoespinal a varios niveles (giro precentral subcortical, centrum semiovale, cápsula interna y pedúnculos cerebrales) en la RM cerebral. En este estudio se evidenció que la mayor sensibilidad fue para la hiperintensidad a nivel de la cápsula interna alcanzando un valor de 96,2 % pero con una especificidad muy baja de 34,2 %, esto debido a que se podría encontrar en la RM hiperintensidad del tracto en pacientes sanos o con distintas patologías, como se había mencionado previamente. Respecto a las otras estructuras, para este hallazgo imagenológico se encontró una sensibilidad del 86,1% para el giro precentral, 92,4 % centrum semiovale y 83,5 % para los pedúnculos cerebrales. Todo esto asociado a una especificidad de 71,1 %, 73,6 % y 78,9 %, respectivamente. Adicionalmente los autores observaron que cuando se combinaba el examen clínico con el hallazgo imagenológico en la resonancia magnética cerebral (examen mixto), se alcanzaría una sensibilidad de 94,9 % cuando la hiperintensidad se encontraba a nivel del giro precentral subcortical, 98,7 % la cápsula interna y centrum semiovale, y 93,7 % para los pedúnculos cerebrales; la especificidad reportada en el estudio para el examen mixto fue de 71,1 % para el giro precentral, 76,3 % centrum semiovale, 34,2 % cápsula interna y 78,9 % para los pedúnculos cerebrales.

Otros hallazgos observables en la RM cerebral convencional son un halo de reborde hipointenso en T2 en la parte posterior del giro precentral y atrofia cerebral regional, no solamente en la corteza precentral, sino también en otras

áreas cerebrales, lo que explicaría que la enfermedad no solamente compromete el sistema motor, sino también áreas de la cognición, como en los casos, asociada a demencia frontotemporal (11).

Recientemente la aplicación de técnicas de imagen más avanzadas que se han utilizado en ámbitos de investigación como la imagen de transferencia de magnetización (MTI), secuencia de difusión (DWI), imagen tensor de difusión (DTI), RM funcional y la espectroscopia por resonancia (H-MRSI), podrían ofrecer un futuro más prometedor respecto a la información sobre el daño de la motoneurona superior (14).

Aunque en la bibliografía se han publicado varios artículos que han estudiado los hallazgos de neuroimagen en pacientes con ELA, el consenso de la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) manifiesta, en cuanto a la hiperintensidad del tracto corticoespinal en RM cerebral, que esto sólo puede apoyar el diagnóstico de ELA en pacientes con previa sospecha de esta condición por historia clínica. Sin embargo, debido a la baja sensibilidad y especificidad de estos hallazgos, la búsqueda con el propósito de hacer el diagnóstico de ELA no está recomendado. Por otro lado, en cuanto a modalidades de neuroimagen más avanzadas, refieren que en la actualidad estas no tienen un rol claro en el diagnóstico y monitoreo de pacientes con enfermedades de la neurona motora (11).

A pesar del interés en disminuir los tiempos de diagnósticos, esto puede conllevar a una discusión ética, ya que en la actualidad no se cuentan con medicamentos neuroprotectores que modifiquen ampliamente el curso de la enfermedad; por el momento solo se dispone del medicamento riluzole, que ha mostrado un efecto modesto en prolongar la expectativa de vida de los pacientes con ELA (2-3 meses) (16). Un nuevo medicamento llamado edaravone fue evaluado en un estudio de fase 3 y evidenció que enlenteció el deterioro según las escalas funcionales específicas para un subgrupo de pacientes con ciertas características, sin embargo en este estudio no se estableció si su uso prolonga la supervivencia a largo plazo (17). Sin embargo, en cuanto a la monitorización de la progresión de la enfermedad, los biomarcadores imagenológicos podrían ser utilizados en un futuro para así generar nuevas alternativas de tratamiento que puedan ser evaluadas en ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad catastrófica de la que queda aún mucho por descubrir. Los biomarcadores imagenológicos como la hiperintensidad del tracto corticoespinal en la RM convencional pueden ofrecer información adicional en cuanto al diagnóstico y monitoreo de la enfermedad, sin embargo, todavía no se ha

establecido su utilidad fuera del ámbito de investigación en el abordaje clínico de rutina de la enfermedad. Las técnicas de neuroimagen avanzadas pueden constituir en un futuro una mejor caracterización del daño de la neurona motora superior y su progresión.

Conflictos de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Carrara G, Carapelli C, Venturi F, Ferraris MM, Lequio L, Chiò A, et al. A distinct MR imaging phenotype in amyotrophic lateral sclerosis: correlation between T1 magnetization transfer contrast hyperintensity along the corticospinal tract and diffusion tensor imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):733-9. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2855>
2. Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, Talbot K. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):94-109. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70293-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70293-X).
3. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AMT, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain.* 2012;135(Pt 3):693-708. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awr355>
4. Agosta F, Chiò A, Cosottini M, De Stefano N, Falini A, Mascalchi M, et al. The present and the future of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(10):1769-77. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2043>
5. Cohen-Adad J, Zhao W, Keil B, Ratai E-M, Triantafyllou C, Lawson R, et al. 7-T MRI of the spinal cord can detect lateral corticospinal tract abnormality in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2013;47(5):760-2. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23720>
6. Cheung G, Gawel MJ, Cooper PW, Farb RI, Ang LC, Gawal MJ. Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings. *Radiology.* 1995;194(1):263-70. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.194.1.7997565>
7. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1(5):293-9.
8. Kono Y, Sengoku R, Mitsumura H, Bono K, Sakuta K, Yamasaki M, et al. Clinical characteristics associated with corticospinal tract hyperintensity on magnetic resonance imaging in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;127:1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2014.09.011>
9. Bowen BC, Pattany PM, Bradley WG, Murdoch JB, Rotta F, Younis AA, et al. MR imaging and localized proton spectroscopy of the precentral gyrus in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(4):647-58.
10. Ding X-Q, Kollwe K, Blum K, Körner S, Kehbel S, Dengler R, et al. Value of quantitative analysis of routine clinical MRI sequences in ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011;12(6):406-13. <http://dx.doi.org/10.3109/17482968.2011.597402>
11. Filippi M, Agosta F, Abrahams S, Fazekas F, Grosskreutz J, Kalra S, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol.* 2010;17(4):526-e20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02951.x>
12. Abe K, Fujimura H, Kobayashi Y, Fujita N, Yanagihara T. Degeneration of the pyramidal tracts in patients with amyotrophic lateral sclerosis. A premortem and postmortem magnetic resonance imaging study. *J Neuroimaging.* 1997;7(4):208-12.
13. Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Sormani MP, Caputo D, Perini M, et al. MRI predictors of long-term evolution in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2010;32(9):1490-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07445.x>
14. Charil A, Corbo M, Filippi M, Kesavadas C, Agosta F, Munerati E, et al. Structural and metabolic changes in the brain of patients with upper motor neuron disorders: a multiparametric MRI study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10(5-6):269-79. <http://dx.doi.org/10.3109/17482960902777339>
15. Jin J, Hu F, Zhang Q, Jia R, Dang J. Hyperintensity of the corticospinal tract on FLAIR: A simple and sensitive objective upper motor neuron degeneration marker in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2016;367:177-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.005>
16. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD001447. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001447>
17. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):505-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30115-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30115-1)