

Depósito de hierro en Esclerosis Múltiple. Evaluación a través de Resonancia Magnética

* Dr. Héctor R. Martínez, FACP, **Dr. José H. Arredondo-Estrada,
 **Dr. David Garza, **Dr. Javier Onofre-Castillo,
 **Dr. Antonio Guardiola Fernández, **Dr. José H. Arredondo-Galán

RESUMEN:

Introducción: El depósito de hierro se ha observado en diferentes enfermedades cerebrales. El hierro se localiza dentro de la molécula de ferritina en casi cualquier célula; al liberarse por daño celular, cataliza la generación del radical hidroxilo. En este estudio describimos pacientes con EM definida y depósitos de hierro detectados en IRM, aunque la importancia de la presencia de depósitos de hierro en EM no ha sido establecida. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados con EM definida. Se les realizó evaluación clínica, LCR (bandas oligoclonales y proteína básica de mielina), potenciales evocados multimodales e IRM de cerebro (0.5 Tesla) en secuencias T1 y T2. El déficit neurológico se evaluó mediante la escala de EDSS en la mayoría de los casos. **Resultados:** Seis de 55 pacientes con EM definida presentaron depósitos cerebrales de hierro en IRM (4 mujeres y 2 hombres, edad promedio 41.3 años) observándose como áreas hipointensas (T1 y T2) en tálamo en 3 enfermos (incluyendo hipotálamo en uno y núcleo lenticular en otro), hipotálamo en 2 y cápsula interna en 1 caso. La magnitud de la afección neurológica (EDSS) fue discretamente mayor que en el resto del grupo. Debido al número de enfermos no pudo efectuarse análisis comparativo. **Discusión:** Se han descrito depósitos cerebrales de hierro en pacientes seniles reflejando envejecimiento y/o apoptosis. En EM la IRM puede mostrar hipointensidades relacionadas con presencia de hierro. Este hallazgo se ha asociado con déficit neurológico severo, prolongado y ruptura axonal. El hierro liberado por daño axonal y oligodendrogial parece condicionar mayor destrucción tisular por radicales libres. Nuestros pacientes con depósitos de hierro presentaron mayor afección clínica. **Conclusión:** El depósito de hierro en EM puede determinar mayor deterioro neurológico. El mecanismo de lesión mediado por hierro en EM puede ser importante pero su valor clínico no se ha establecido. La confirmación de este hallazgo con mayor número de enfermos definirá la necesidad de tratar de limitar estos depósitos.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(4): 204-207

ABSTRACT:

Introduction: Iron deposits have been observed in several neurodegenerative diseases of Central Nervous System (CNS). When iron is released from damaged cells it catalyses the production of free radicals which increases the lesion. We described MS patients with cerebral iron deposits detected through MRI. **Material And Methods:** Retrospective study in hospitalized patients with defined MS. Clinical evaluation, CSF analysis (oligoclonal bands and myelin basic protein) multimodal evoked potentials and brain MRI were performed. EDSS scale was used for evaluation of disability. **Results:** Six of 55 patients with defined MS had iron deposits. Four females and two males with average age of 41,3 years. Three patients had deposits in thalamus (one of them with deposits in hypothalamus and other in lenticular nucleus) Two patients had deposits in hypothalamus and one in internal capsule. The neurological deficit (EDSS) was not different from the rest of the cases. **Discussion:** Cerebral iron deposits reflects aging or apoptosis. In MS the MRI may show hypointensities related to iron deposits. These deposits has been correlated with severe and prolonged neurological deficit and axonal rupture. In our patients the presence of iron deposits seems to produce more clinical deterioration during follow up. Adequate comparison was not possible to achieve due to the small number of patients and the lack of appropriate information. **Conclusion:** Iron deposits may produce greater neurological damage in MS patients. The mechanism of injury by iron in MS may be an important pathophysiological feature, however, its clinical value has not been defined.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(4): 204-207

*Servicio de Neurología, Hospital Universitario UANL
 **Departamento de Radiología, Hospital José A. Muguerza, Monterrey, N.L. México.
 Correspondencia dirigida a: Dr. Héctor R. Martínez, Loma Grande 2717 PB 15, Colonia Lomas de San Francisco, Monterrey, N.L. CP 64710, México. E-mail hospitaluni@infosel.net.mx Teléfonos: 8346-3292, 8348-5885 Fax: 8348-9266

INTRODUCCIÓN

El acúmulo de hierro en diversas áreas del cerebro se ha descrito en enfermedades vasculares, degenerativas, y anóxicas, principalmente en ganglios basales e hipotálamo¹⁻⁹. El hierro se encuentra en todas las células del cuerpo humano, dentro de la molécula de ferritina la cual se considera el depósito corporal de hierro (figura 1). Cada molé-

na mayor daño por su tendencia a catalizar la producción de radicales libres. En los pacientes con EM aquí descritos, la presencia de depósitos de hierro parece condicionar mayor deterioro clínico durante su evolución en comparación con el resto de los enfermos con EM. Lo pequeño del número de pacientes descritos y la falta de información apropiada de algunos enfermos de nuestra serie no permite realizar una adecuada comparación. Los depósitos de hierro en diferentes áreas cerebrales deben buscarse intencionadamente en la IRM de pacientes con EM. Su detección en IRM, su correlación con la magnitud de las manifestaciones clínicas y el grado de

incapacidad durante el seguimiento nos permitirán entender la participación del hierro acumulado en algunas regiones encefálicas de pacientes con EM. Además de lo anterior se podrá definir la necesidad de establecer medidas terapéuticas tendientes a disminuir estos depósitos. En conclusión, la presencia de hierro en el cerebro de pacientes con EM debe buscarse en forma intencionada en la IRM. Su presencia sugiere la posibilidad de mayor deterioro neurológico. La confirmación de la participación del hierro en el incremento del daño cerebral en pacientes con EM puede ayudarnos a definir la necesidad de formas de tratamiento tendientes a disminuirlos.

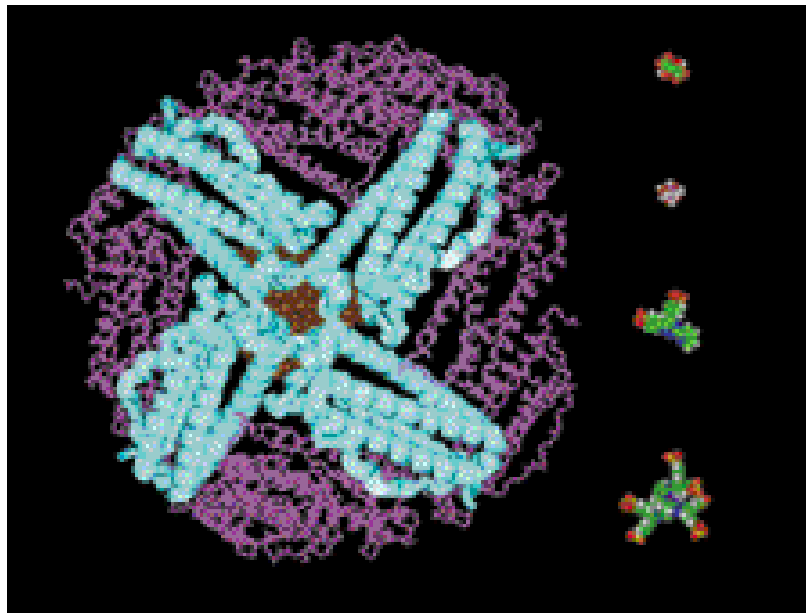


Figura 1. Molécula de Ferritina

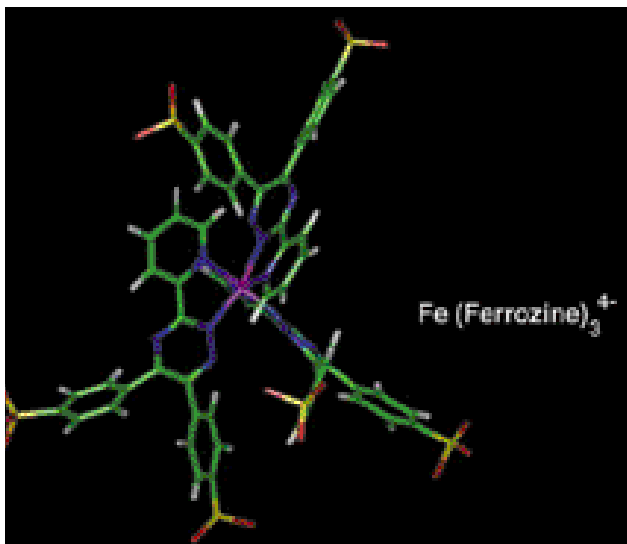


Figura 2. Átomo de Hierro (Fe)

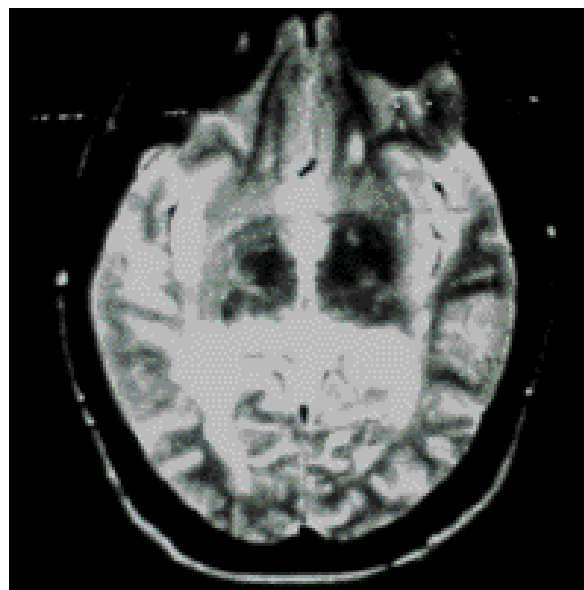


Figura 3. Depósitos de hierro en IRM-T2 . se observan como zonas hipointensas

cula de ferritina contiene cerca de 4,000 átomos de hierro en un centro cristalino en forma de fosfato-óxido-ferrico¹⁰ (figura 2). La síntesis de ferritina es inducida por éste átomo en la mayoría de los tejidos. Al liberarse de su depósito debido a la presencia de daño celular, el hierro cataliza la generación del radical hidroxilo, el cual es considerado como el más tóxico de los radicales libres¹¹. Los mecanismos de lesión mediados por el hierro en pacientes con esclerosis múltiple (EM) pueden ser importantes aunque su valor clínico en la actualidad no ha sido definido⁴⁻⁸. A través de la imagen por resonancia magnética (IRM) se ha podido visualizar en cierta forma el acúmulo de hierro en el parénquima cerebral⁶⁻⁸. La presencia de este átomo se ha podido comprobar en estudios neuropatológicos^{1,7,8,9}. En este reporte describimos pacientes con el diagnóstico de EM definida en quienes la IRM muestra la presencia de hierro. Además de describir la frecuencia de depósitos de hierro en nuestros enfermos con EM definida, tratamos de correlacionar su presencia con la magnitud de la afección clínica y la evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con EM hospitalizados durante los últimos 10 años. La mayoría de los enfermos llenaban los criterios de Poser de EM remitente-recurrente, el 10% de los pacientes presentaron el primer brote de EM al momento de admitirse al hospital. Además de la revisión clínica, los enfermos se evaluaron mediante estudio de LCR (bandas oligoclonales, proteína básica de mielina, índice de IgG, cuantificación de Inmunoglobulinas) y potenciales evocados multimodales. La IRM se realizó con equipo Gyroscan (Philips) y/o equipo Sigma (GE) de 0.5 Tesla. Se efectuaron secuencia de T1 (TE 16-60 y TR 500 milisegundos), densidad de protones y T2 (TE 80 y TR 2000 milisegundos) mediante antena de cráneo en planos axial, sagital y coronal. Las imágenes se obtuvieron en secciones de 8 mm en matriz 256 X 256. En algunos pacientes se efectuó además IRM de órbitas y/o médula espinal por mostrar datos compatibles con afección clínica en dicha topografía. En los enfermos con EM y que mostraron depósitos de hierro en la IRM se les efectuó seguimiento clínico determinándose el grado de incapacidad mediante la escala de Kurtzke (EDSS: expanded disability status scale) o a través de comunicación con el paciente o neurólogo tratante.

RESULTADOS

Durante el período señalado se hospitalizaron 55 pacientes con EM definida. El 90% llenaron los criterios de Poser de EM remitente-recurrente y el

10% se admitieron con el primer brote de enfermedad desmielinizante compatible con EM. De este universo, la IRM detectó la presencia de acúmulo de hierro en seis enfermos (figura 3-5). Cuatro pacientes fueron del sexo femenino y dos del masculino cuyas edades fluctuaron de 20-58 años (promedio 41.3 años). Tres enfermos mostraron zonas hipointensas en imágenes dependientes de T1 y T2 en el tálamo incluyendo hipotálamo en uno de ellos y el núcleo lenticular en otro (figura 3). Dos pacientes presentaron zonas hipointensas en hipotálamo y uno en la cápsula interna. La magnitud de la afección neurológica en estos pacientes durante su hospitalización no fue diferente en comparación con aquellos enfermos que mostraron únicamente lesiones de la sustancia blanca. Durante el seguimiento la evolución clínica, incluyendo el grado de incapacidad de estos enfermos no pudo compararse con el resto del grupo debido a que de algunos pacientes no se obtuvo información concluyente de parte de la familia, el enfermo y/o el médico tratante. No obstante lo anterior, nuestra información preliminar obtenida durante la hospitalización sugiere que aquellos pacientes con depósitos de hierro muestran mayor deterioro clínico durante la evolución.

DISCUSIÓN

La IRM nos ha permitido visualizar la presencia de hierro en el parénquima cerebral¹. En imágenes de T2 se han detectado zonas hipointensas en núcleos extrapiramidales³⁻⁵. Se ha demostrado que estas hipointensidades dependen de la presencia de hierro⁹. En el SNC se han descrito depósitos de hierro en personas de la tercera edad principalmente en globo pálido, núcleo rojo, sustancia nigra y cerebelo, reflejando probablemente el proceso de envejecimiento cerebral y la apoptosis de estos grupos neuronales¹. En el cerebro de enfermos con EM ocurren depósitos anormales de hierro que causan acortamiento del T2 en la IRM, hallazgo denominado "T2 negro" (figura 3-5)²⁻⁵. En la EM se han descrito áreas hipointensas en ganglios basales como en nuestra serie aunque nuestros casos mostraron primordialmente zonas hipointensas en el tálamo en relación con acúmulo de hierro (figura 4,5)⁴⁻⁷. La presencia de depósitos de hierro en pacientes con EM se ha relacionado con manifestaciones prolongadas de la enfermedad, déficit neurológico severo y ruptura axonal¹¹⁻¹². Patológicamente la EM es un proceso inflamatorio con pérdida de mielina aunque recientemente se ha descrito que el daño axonal explica la magnitud del déficit neurológico y sus secuelas¹². El hierro liberado de su depósito intracelular de ferritina (figura 1), debido a lesión axonal, neuronal y de la oligodendroglia, condicio-

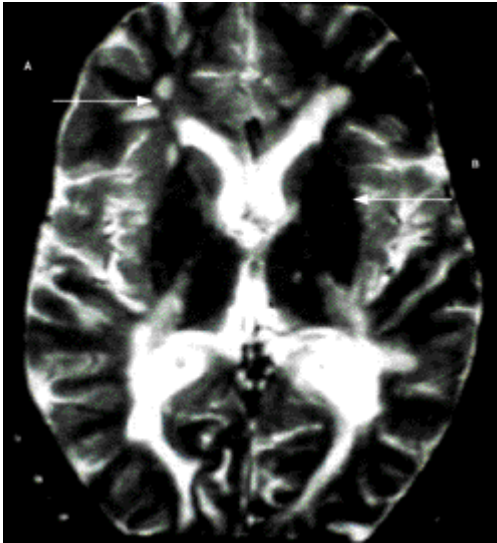


Figura 4. Placas de desmielinización (A), y depósitos de hierro en núcleos basales (B)

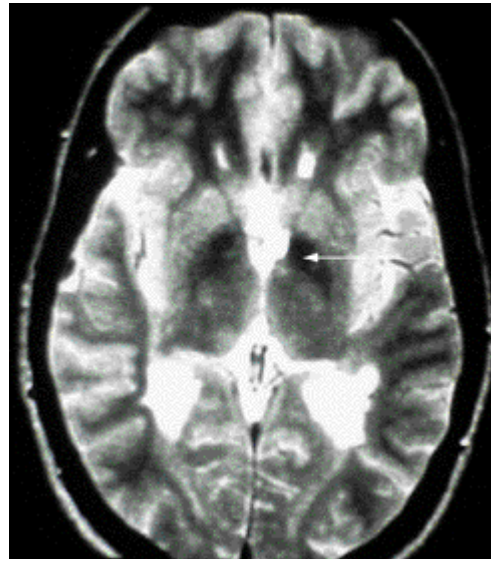


Figura 5. IRM mostrando depósitos de hierro Que se observan como áreas hipointensas en T2 ("T2 negro"). (flecha)

REFERENCIAS

- Walton JC, Kaufmann JC. Iron deposits and multiple sclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 1984 108(9): 755-756
- Craelius W, Migdal MW, Luessenhop CP, Sugar A, Mihalakis I. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Arch Pathol Lab Med* 1984 108(9): 397-399
- LeVine SM. Iron deposits in multiple sclerosis and Alzheimer disease. *Brain Res* 1997 760 (1-2) 298-303
- Grimaud J, Millar J, Thorpe JW, Moseley IF, McDonald WI, Miller DH. Signal Intensity on MRI of basal ganglia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59 (3): 306-308
- Drayer B, Burger P, Hurwitz B, Dawson D, Cain J. Reduced signal intensity on MR images of thalamus and putamen in multiple sclerosis: increased iron content? *AJR* 1987; 149 (2): 357-363
- Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V. MRI T2 shortening ("black T2") in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation. *Neuroreport* 2000; 11 (1) 15-21
- Truyen L, van Wawsberghe JH, van Walderveen MA, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47 (6): 1469-1476
- Schenker C, Meier D, Wichmann W, Boesiger P, Valavanis A. Age distribution and iron dependency of the T2 relaxation time in the globus pallidus and putamen. *Neuroradiology* 1993; 35 (2) 119-124
- Brooks DJ, Luthert P, Gadian D, Marsden CD. Does signal-attenuation on high field T2 weighted MRI of the brain reflect regional cerebral iron deposition? Observations on the relationship between regional cerebral water proton T2 values and iron levels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52: 108-111
- Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *NEJM* 1982, 306; 25: 1520-1528
- Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke* 1996; 27: 1124-1129
- Trapp BC, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *NEJM* 1998; 338: 278-285

