



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 3

Biomarcadores en esclerosis múltiple

Lección 2 Neuroimagen

Dra. Sara Eichau Madueño

Unidad de Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología,
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

1. Introducción

La neuroimagen es una herramienta esencial en la actualidad para diagnosticar y valorar el pronóstico de la esclerosis múltiple (EM), para realizar un seguimiento adecuado de la actividad radiológica y monitorizar posibles efectos adversos de las terapias modificadoras de la enfermedad.

La aplicación de los exámenes de resonancia magnética (RM) cerebral y medular supuso una revolución en el diagnóstico y el manejo clínico de la EM. La RM constituye la herramienta más sensible para detectar la presencia de lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central (SNC) ^{(1) (2)}. La elevada sensibilidad de la RM para detectar las lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca la ha convertido en una herramienta útil para el diagnóstico, el pronóstico e incluso de monitorización de la respuesta al tratamiento ^{(3) (4)}. Actualmente, es posible realizar un diagnóstico precoz de la EM desde el primer episodio clínico gracias a los hallazgos de imagen ^{(5) (6) (7) (8)} y, además, la neuroimagen puede ayudar a definir el fracaso terapéutico a terapias diferentes terapias inmunomoduladoras ^{(9) (10)}.

2. El uso de resonancia magnética para el diagnóstico de esclerosis múltiple

2.1. Introducción al diagnóstico y técnicas de detección

La revisión de los criterios de EM de McDonald de 2017 ⁽⁸⁾ confirmó la necesidad de usar técnicas de RM cerebral y de médula espinal, junto con la correlación clínica y la ayuda del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). También pusieron de manifiesto la necesidad de estandarizar la adquisición e interpretación de las pruebas de neuroimagen para evitar diagnósticos erróneos ^{(8) (11) (12)}, ya que estas técnicas proporcionan ayuda para el diagnóstico pero también información pronóstica ⁽¹³⁾.

La diseminación en el espacio (DIS) necesaria para el correcto diagnóstico de EM requiere la presencia de lesiones hiperintensas en T2 en 4 áreas del SNC, incluyendo lesiones a nivel periventricular, cortical o yuxtacortical, regiones cerebrales infratentoriales y la médula espinal. La presencia de al menos una lesión hiperintensa en T2 en la RM en 2 de estas regiones demuestra la diseminación en el espacio⁽⁸⁾.

La RM es una técnica compleja que muestra las diferentes estructuras según la intensidad de señal dominante en diferentes tejidos (**Tabla 1**).

Tejido	T1	T2	T2 FLAIR
Líquido cefalorraquídeo	Hipointenso	Hiperintenso	Hipointenso
Sustancia blanca	Hipointenso	Hipointenso	Hipointenso
Corteza	Hipointenso	Hiperintenso	Hiperintenso
Grasa	Hiperintenso	Hiperintenso	Hiperintenso
Lesión inflamatoria	Hipointenso	Hiperintenso	Hiperintenso

Tabla 1. Comparación entre secuencias T1, T2 y FLAIR en resonancia magnética (RM).

2.2. Caracterización de lesiones en la esclerosis múltiple

2.2.1. Secuencias ponderadas en T2

Todas las lesiones de EM se muestran, con independencia de su sustrato patológico o fase evolutiva, hiperintensas en las secuencias ponderadas en densidad protónica y T2.

Estas secuencias nos muestran la carga lesional total, ya que se pueden visualizar tanto las lesiones antiguas como las nuevas.

Típicamente, las lesiones de EM son hiperintensas en secuencias ponderadas de densidad protónica y T2. Suelen ser múltiples y de pequeño tamaño (casi siempre menores de 25 mm), aunque en ocasiones son mayores o confluyentes y tienen una morfología nodular, pero también ovoidea, con su eje mayor perpendicular al eje

anteroposterior de los hemisferios cerebrales. Esto es debido a la predisposición de las lesiones a situarse alrededor de las vénulas (**Figura 1**).

Tienden a situarse en la sustancia blanca periventricular, el cuerpo calloso, la sustancia blanca yuxtacortical y a nivel infratentorial, con predominio en los pedúnculos cerebelosos medios, el suelo del IV ventrículo y la protuberancia.

Son frecuentes también las lesiones corticales, pero son difíciles de visualizar con RM inferiores a 3 teslas (T). También son muy frecuentes las lesiones yuxtacorticales, que se consideran un hallazgo específico inicial en la enfermedad.

Las lesiones de EM afectan a las fibras en U, sobre todo en los lóbulos frontales (**Figura 1**).

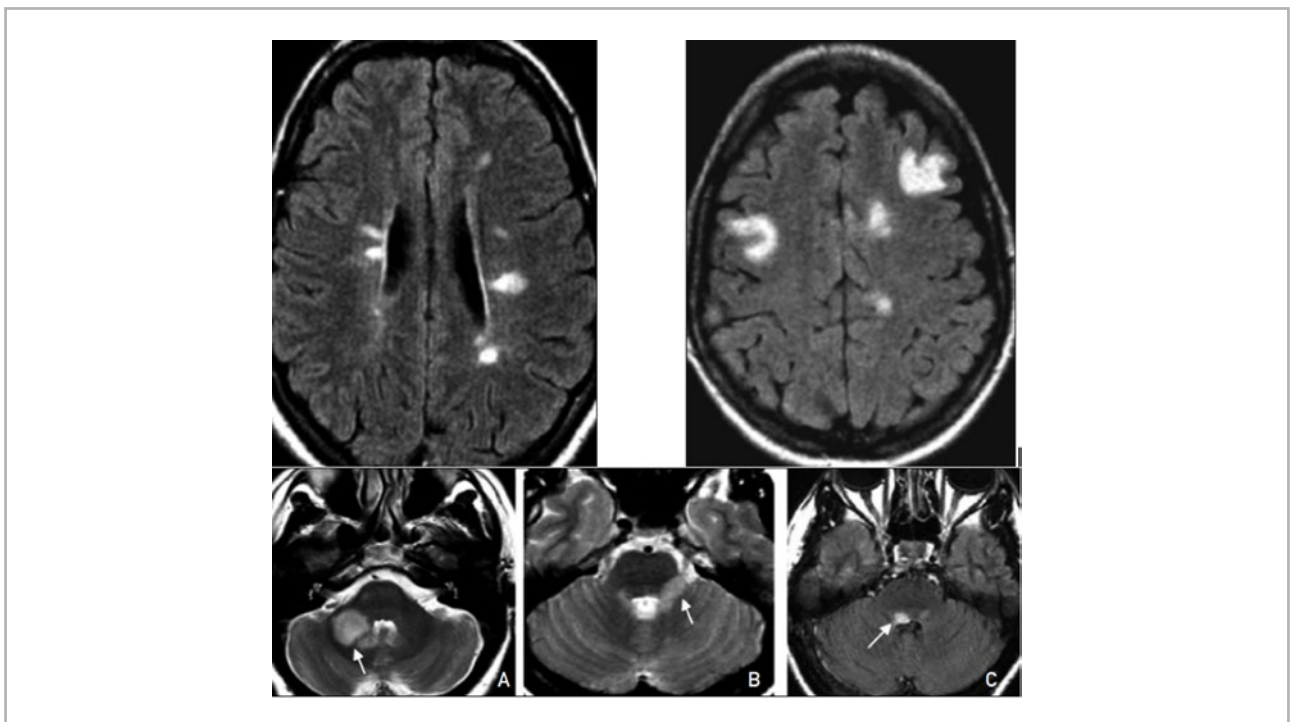


Figura 1. Resonancia magnética (RM) en esclerosis múltiple (EM). Imagen en FLAIR izquierda: se observan lesiones características en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea, con su eje mayor perpendicular a las paredes ventriculares. Derecha: se observan lesiones en situación yuxtacortical en ambos lóbulos frontales que afectan a las fibras en U. Imagen ponderada en T2: lesiones típicas de EM en pedúnculos cerebelosos medios (A, flecha), en la periferia de la protuberancia (B, flecha) y en el suelo del IV ventrículo (C, flecha).

2.2.2. Secuencias ponderadas en T1/secuencias ponderadas en T1 con gadolinio

Las secuencias T1 podrían considerarse la secuencia con las imágenes más anatómicas, lo que da como resultado imágenes que se parecen más a la apariencia de los tejidos que se ven macroscópicamente. Esta modalidad es muy útil antes y después del contraste para distinguir las lesiones nuevas/activas de las antiguas.

Entre un 10 y un 20% de las lesiones visibles en T2 se identifican en T1 de forma hipointensa. En las placas crónicas esta hiposeñal es permanente por destrucción tisular.

La utilización de secuencias potenciadas en T1 en combinación con la inyección de contraste paramagnético (gadolinio) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria. El gadolinio tiene un poderoso efecto paramagnético que induce un acortamiento de los tiempos de relajación longitudinal. En secuencias ponderadas en T1 con gadolinio se visualiza un realce periférico incompleto habitualmente, que ayuda por ejemplo a diferenciar lesiones pseudotumorales de lesiones de otra etiología ⁽¹⁴⁾.

El uso del gadolinio sigue siendo importante durante el diagnóstico de la EM para mostrar la diseminación en el tiempo (DIT) y para descartar diagnósticos alternativos ⁽⁸⁾.

2.2.3. Secuencia T2 con recuperación de la inversión del fluido atenuada (T2 FLAIR)

La secuencia T2 FLAIR permite la supresión de la señal hiperintensa del LCR en una secuencia T2, lo que permite una mejor delineación de la lesión. Esta secuencia detecta más claramente las lesiones periventriculares y es la mejor opción para detectar lesiones juxtacorticales (y en ocasiones corticales).

2.2.4. Afectación medular

La presencia de lesiones en la médula espinal en pacientes con EM es de alrededor del 90% y las lesiones pueden ser subclínicas en un 30-40% de los casos. Son de morfología ovoidea con su eje mayor orientado craneocaudalmente, localizándose tanto a nivel central como anterior y posterior, aunque tienden a situarse en los cordones posteriores. La mayoría se sitúa a nivel cervical o dorsal alto y no sobrepasan los 2 cuerpos vertebrales ^{(15) (16)}.

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 ni cerebral ni medular.

2.3. Recomendaciones técnicas y protocolos de detección

Recientemente, los grupos de estudio Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis Study Group (MAGNIMS) y Consortium of Multiple Sclerosis Centres (CMSC) han publicado unas recomendaciones y unos protocolos estandarizados para el diagnóstico, el seguimiento y la monitorización de la seguridad en EM ⁽¹⁵⁾ resumidos en la **Tabla 2**.

Para el diagnóstico de EM en la actualidad se prefieren las técnicas de adquisición tridimensionales (3D) (sobre todo para las secuencias FLAIR y ponderadas en T1) a las bidimensionales (2D). La adquisición de FLAIR sagital 3D se considera la secuencia principal para el diagnóstico y la monitorización de la EM ⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, los expertos comentan que en los centros donde no se puedan adquirir secuencias FLAIR 3D de suficiente calidad, las secuencias de pulso bidimensionales (2D) de alta calidad (es decir, con un grosor de corte de ≤ 3 mm y sin espacio entre cortes) pueden ofrecer una alternativa aceptable.

El uso de escáneres de 1,5 T sigue siendo suficiente para la detección de lesiones cerebrales en el momento del diagnóstico, siempre que las exploraciones sean de buena calidad y con una resolución espacial adecuada (es decir, una resolución en el plano de píxeles de ≤ 1 mm $\times$ 1 mm).

Secuencia/Protocolo de RM	Diagnóstico	Seguimiento	Seguridad
Secuencias axiales ponderadas en T2 (TSE o FSE)	Recomendado	Recomendado (opcional si se realiza un FLAIR 3D)	Recomendado (opcional si se realiza un FLAIR 3D)
FLAIR sagital ponderado en T2 (preferiblemente en 3D; la supresión de grasa es opcional)	Recomendado	Recomendado	Recomendado
FLAIR axial ponderado en T2 (innecesario si se obtiene un FLAIR sagital 3D con reconstrucción multiplanar; la supresión de grasa es opcional)	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Secuencias axiales (o sagitales 3D) ponderadas en T1 después del contraste	Recomendado	Opcional	Opcional
Imágenes ponderadas por difusión (DWI)	Opcional	Opcional (considerar para diagnóstico diferencial)	Recomendado
Recuperación de doble inversión o PSIR para detectar lesiones corticales o yuxtacorticales	Opcional	Opcional	Opcional
Secuencias ponderadas en T1 de alta resolución (adquisición isotrópica en 3D; para la evaluación cuantitativa del volumen cerebral)	Opcional	Opcional	No es requerido
<i>Susceptibility-weighted imaging</i> /Imágenes ponderadas de susceptibilidad	Opcional para detectar signo de vena central	No es requerido	No es requerido
Protocolo RM del nervio óptico			
Secuencias axiales y coronales ponderadas en T2 con supresión de grasa o STIR del nervio óptico	Opcional	No es requerido	No es requerido
Secuencias axiales y coronales ponderadas en T1 con supresión de grasa después del contraste del nervio óptico	Opcional	No es requerido	No es requerido
Protocolo RM de la médula espinal			No es requerido
Al menos 2 de: secuencias sagitales ponderadas en T2 (TSE o FSE), secuencias ponderadas en densidad de protones o STIR	Recomendado	Opcional	No es requerido
Secuencias sagitales 3D fuertemente ponderadas en T1 (PSIR o adquisición rápida de ecos de gradiente con magnetización) solo para el segmento cervical	Opcional	Opcional	No es requerido
Ponderación axial en T2 (TSE o FSE) o eco con recuperación de gradiente para corroborar, caracterizar y confirmar las lesiones detectadas en las imágenes sagitales o para detectar lesiones en segmentos de la médula espinal con alta sospecha clínica de afectación	Opcional	Opcional	No es requerido
Secuencias sagitales ponderadas en T1 (TSE o FSE) antes del contraste	Opcional	Opcional	No es requerido
Secuencias sagitales ponderadas en T1 (TSE o FSE) después del contraste	Recomendado	Opcional	No es requerido
Secuencias axiales ponderadas en T1 (TSE o FSE) después del contraste	Opcional	Opcional	No es requerido

Adaptado y traducido de Wattjes et al. [15]

Tabla 2. Protocolo estandarizado de resonancia magnética (RM), nervio óptico y médula espinal según las recomendaciones del Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis Study Group (MAGNIMS).

MAGNIMS recomienda el uso de secuencias axiales simples (por ejemplo, eco tardío) ponderadas en T2, secuencias eco dual en T2 (es decir, turbo o eco de espín rápido), secuencias axiales y sagitales de recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR) en T2 y secuencias axiales ponderadas en T1 con contraste, preferiblemente de 3 T (1) ⁽¹⁸⁾.

La inclusión de la RM de médula espinal es cada vez más importante, no solo para el diagnóstico según los criterios de McDonald de 2017 y para demostrar la DIS, sino también para descartar otras etiologías de mielitis ⁽⁸⁾. El protocolo debería incluir secuencias en T2 y secuencias de *short time inversion recovery* (STIR). La adquisición únicamente de T2 no es suficiente por su sensibilidad limitada y, por este motivo, se requiere una segunda secuencia (STIR) ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾. La secuencia STIR permite suprimir la señal de determinados elementos o tejidos de forma específica (grasa, agua).

2.3.1. Proceso de estandarización

- Las exploraciones deberán realizarse en escáneres que tengan un campo magnético de al menos 1,5 T (preferiblemente de 3,0 T).
- Las RM basal y de seguimiento deberían realizarse siempre en la misma máquina y con un adecuado reposicionamiento de los cortes a estudiar con el objetivo de asegurar que se pueda detectar la aparición de nuevas lesiones.
- Para las secuencias bidimensionales se recomienda no superar un grosor de corte de 3 mm (vóxel $3 \times 1 \times 1$ mm) con un espacio entre cortes de 0 mm.
- Se recomienda el uso de un medio de contraste (gadolinio) a una dosis de 0,1 mmol/L.
- La secuencia T1 poscontraste se adquirirá con un retraso mínimo de 5 minutos, e idealmente de 10 minutos, tras su administración.

2.4. Indicación de resonancia magnética en el diagnóstico

2.4.1. Evaluación basal

Tras un síndrome clínico aislado (SCA) o el primer episodio compatible con la enfermedad, la realización de una RM cerebral tiene como objetivo evidenciar la presencia de lesiones típicas que cumplan los criterios de DIS y DIT, confirmando el diagnóstico de EM. Si el paciente presenta síntomas sugestivos de una afectación medular, debe incluirse también una RM cervicodorsal⁽¹⁵⁾. En el caso de un SCA no medular, también se aconseja la realización de una RM medular, que incluya al menos el segmento cervical, ya que esta puede aportar datos pronósticos **(Tabla 2)**.

2.4.2. Seguimiento radiológico

En aquellos pacientes que han presentado un SCA y su RM basal no demuestra la presencia de DIS y DIT, la RM cerebral debería repetirse tras 3-6 meses. Si tras esto, el diagnóstico de EM no puede establecerse, se deberá valorar repetir la RM cerebral de forma anual, con el fin de objetivar la aparición de nuevas lesiones.

En aquellos pacientes que están recientemente diagnosticados de EM se recomienda realizar al menos una nueva RM cerebral de seguimiento tras 12 meses de la RM basal, con el objetivo de monitorizar la actividad de la enfermedad ⁽¹⁵⁾.

3. El uso de la resonancia magnética en el pronóstico de la esclerosis múltiple

En la actualidad la RM se usa como herramienta para predecir el pronóstico en la EM y así plantear un tratamiento adecuado para cada paciente. Los factores pronósticos en la EM se usan en la práctica clínica diaria para realizar una terapia personalizada y elegir la terapia con la suficiente eficacia para cada paciente en particular, según sus factores demográficos y las características clínicas y radiológicas de la enfermedad ⁽¹³⁾.

Las medidas convencionales de la RM no correlacionan completamente con la discapacidad en la EM ⁽²¹⁾, pero su capacidad para predecir la evolución de la enfermedad ha sido sistemáticamente mayor que la de las características clínicas tempranas. El ensayo de tratamiento de la neuritis óptica (ONTT) fue uno de los primeros estudios prospectivos en demostrar que el número de lesiones T2 al inicio podía predecir la conversión de SCA a EM clínicamente definida (EMCD) y este hallazgo se ha reproducido con un seguimiento prolongado de 15 años ^{(22) (23)}. Múltiples estudios posteriores han confirmado que un número elevado de lesiones T2 al inicio del estudio se asocia con un mayor riesgo de conversión a EM ^{(24) (25) (26)}.

La localización de las lesiones también es pronóstica, ya que las lesiones infratentoriales se asocian con mayor riesgo de conversión a EM ⁽²⁷⁾ y junto a las lesiones medulares son predictivas de discapacidad tras una media de 6 años de seguimiento ⁽²²⁾. Las pruebas sugieren que la topografía de las lesiones es un factor predictivo independiente del pronóstico de los pacientes con SCA. En una cohorte relativamente pequeña de pacientes con SCA, la presencia de 2 o más lesiones infratentoriales fue la característica de la RM con mayor valor predictivo de la discapacidad tras un seguimiento medio de casi 9 años ⁽²⁸⁾. La presencia de lesiones medulares en el SCA predice la conversión a EM remitente recurrente (EMRR), sean o no sintomáticas ⁽²⁸⁾.

4. El uso de la resonancia magnética para la monitorización de la enfermedad y la respuesta al tratamiento

Ante el amplio abanico terapéutico existente actualmente, cada vez se hace más necesario protocolizar de forma estandarizada el uso de la RM en el seguimiento de la EM para predecir la respuesta individual al tratamiento. La detección temprana de los pacientes con alto riesgo de una respuesta subóptima es importante para permitir elegir el tratamiento más adecuado.

La presencia de lesiones activas en la RM cerebral, ya sea al inicio o durante el primer año tras el comienzo del tratamiento (en tratamientos continuos) es una buena medida de respuesta al tratamiento.

Según MAGNIMS, se recomienda realizar una RM inicial (antes de iniciar una terapia) y una RM basal (*rebaseline*) 3-6 meses tras el inicio de un fármaco nuevo, para respetar el tiempo de retraso terapéutico de los tratamientos modificadores de la enfermedad y evitar que se decida que un tratamiento no es eficaz sobre la base de la actividad de la RM en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento ⁽¹⁵⁾. La RM con gadolinio no es necesaria para la nueva RM basal, ya que la actividad de la enfermedad en esta exploración puede basarse en la

detección de nuevas lesiones en T2, excepto en pacientes con una actividad clínica inesperada tras el inicio del tratamiento, en los que la RM con gadolinio puede ser útil para identificar la actividad de la lesión.

Posteriormente, se hará un seguimiento anual con la administración de gadolinio opcional.

En los pacientes que muestran actividad asintomática de la enfermedad en una RM de seguimiento, se puede considerar una exploración adicional 6 meses más tarde, generalmente sin gadolinio ⁽¹⁵⁾.

Del mismo modo, en los pacientes con sospecha de actividad clínica que no se confirma en la RM cerebral o de la médula espinal, se puede considerar una nueva RM cerebral 6 meses más tarde. En estas situaciones, la persistencia de la enfermedad clínica o radiológica es suficiente para identificar a los pacientes con una respuesta subóptima al tratamiento ⁽²⁹⁾. La actividad de la RM en esta nueva exploración de seguimiento puede definirse exclusivamente por las lesiones T2 nuevas o en aumento, sin necesidad de realizar exploraciones con gadolinio ⁽¹⁵⁾.

5. El uso de la resonancia magnética para la monitorización de la seguridad de las terapias modificadoras de la enfermedad

Otra utilidad creciente de la RM en EM es la monitorización de posibles efectos adversos con las terapias utilizadas o la detección de hallazgos diferentes a las lesiones de EM.

Utilizamos la RM para detectar y monitorizar lesiones compatibles con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Su incidencia es mayor en pacientes tratados con natalizumab. Sin embargo, la LMP no está relacionada exclusivamente con el natalizumab y se ha asociado, aunque con una frecuencia mucho menor, con otras terapias de EM ^{(30) (31) (32)}.

En ocasiones, puede ser difícil diferenciar entre lesiones de EM y una LMP en estadio inicial. En la LMP, las lesiones pueden ser corticales en la mitad de los casos y tienden a envolver a las fibras en U. Además, es típico encontrar lesiones puntiformes hiperintensas en secuencias T2 cercanas a la lesión principal. Generalmente, el tamaño de la lesión es mayor de 3 cm, tiene bordes mal definidos y muestra un realce parcheado o puntiforme tras gadolinio ^{(33) (34)}.

El protocolo abreviado de RM cerebral que se recomienda para el cribado de la LMP incluye secuencias de imágenes FLAIR, ponderadas en T2 y ponderadas en difusión. Si se dispone de secuencias FLAIR 3D de alta calidad, las secuencias convencionales ponderadas en T2 son opcionales. Las imágenes ponderadas en T1 con gadolinio se recomiendan si se detecta una nueva lesión sospechosa en la RM de vigilancia y en el seguimiento de las lesiones de LMP para la detección temprana.

La recomendación general en pacientes en tratamiento con natalizumab seronegativos para virus JC es realizar una RM anual de control con un protocolo que incluya secuencias en T2, difusión y FLAIR ⁽¹⁵⁾.

En cuanto a pacientes seropositivos, hay mayor controversia en cuanto a la frecuencia de monitorización de RM; el grupo MAGNIMS recomienda, en pacientes de alto riesgo de LMP, seropositivos y con una duración del tratamiento mayor de 18 meses, realizar RM con el mismo protocolo cada 3-4 meses ⁽¹⁵⁾.

El agrandamiento de la presunta lesión de la LMP y el síndrome inflamatorio de inmunorreconstitución típico de la LMP en la RM de seguimiento deben considerarse como un apoyo al diagnóstico de la LMP, independientemente de los resultados negativos del LCR, incluso cuando se hayan realizado pruebas repetidas ^{(15) (35) (36)}.

6. La medición del volumen cerebral

La atrofia cerebral es la pérdida gradual de volumen cerebral y puede ser extensa y temprana en la EM. La pérdida del volumen cerebral en la EM es casi del 0,5 al 1,35% anual, superior a los límites del envejecimiento normal, que son en torno al 0,1-0,5% anual^{(36) (37)}.

Las medidas de atrofia cerebral mediante RM reflejan la pérdida tisular y hoy por hoy no están estandarizadas ni protocolizadas en la práctica clínica diaria, pero es posible obtenerlas mediante programas informáticos de procesamiento de imagen.

La atrofia cerebral global y de la sustancia gris ha mostrado estar relacionada con los cambios de la escala expandida de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale* -EDSS-), especialmente dentro de los primeros años de evolución de la EM^{(38) (39)}.

La atrofia de la sustancia gris ha mostrado ser un mejor marcador de imagen para predecir la progresión de la discapacidad que la sustancia blanca^{(40) (41) (42)}.

La medición del volumen cerebral no solo es interesante para el diagnóstico y el pronóstico, sino también para monitorizar la respuesta al tratamiento. Numerosas terapias utilizadas hoy en la EM están demostrando un efecto sobre el lentecimiento de la tasa de atrofia anualizada⁽⁴³⁾, que incluyen fingolimod⁽⁴⁴⁾ alemtuzumab^{(45) (46) (47)}, ocrelizumab⁽⁴⁸⁾, teriflunomida⁽⁴⁹⁾, ozanimod⁽⁵⁰⁾ y ofatumumab⁽⁵¹⁾, entre otros. El desarrollo de la pseudoatrofia y otros factores confusores hacen que, como valor aislado, la medición de la atrofia cerebral tenga una baja especificidad, debiéndose asociar a otros marcadores.

Por otro lado, existen también otras estructuras de interés afectadas, más allá de la atrofia global, que pueden tener una mayor implicación sobre la discapacidad, como áreas corticales específicas o la sustancia gris profunda (tálamo y cerebelo). La medida de la pérdida de sustancia gris en la médula espinal también ha de ser tomada en cuenta, pues recientes investigaciones la relacionan muy estrechamente con la discapacidad del paciente^{(52) (53) (54) (55)}.

7. Técnicas avanzadas de resonancia magnética

En investigación, se ha definido como “técnicas no convencionales” a diferentes técnicas o secuencias de RM que, en primer lugar, no se requieren en la práctica clínica habitual y, en segundo, están en desarrollo y expansión para ayudar a mejorar la precisión del diagnóstico y el pronóstico de la EM.

7.1. Espectroscopia por resonancia magnética

Esta técnica de RM detecta picos de metabolitos en el tejido nervioso, que pueden señalar alteración en áreas de sustancia blanca en apariencia normal. Los distintos picos se han relacionado con distintos aspectos de la enfermedad ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁷⁾:

- Pico de N-acetil-aspartato: es un marcador de disfunción mitocondrial y de lesión neuronal.
- Pico de creatina: marcador de gliosis.
- Pico de lactato: marcador de presencia de células inflamatorias.
- Pico de lípidos, macromoléculas: asociado con fenómenos de remielinización o desmielinización.

7.2. Secuencias que detectan lesiones corticales: DIR, FLAIR 3D poscontraste

La detección de las lesiones corticales en EM mediante las secuencias de doble inversión-recuperación (DIR) y FLAIR 3D pueden ayudar al diagnóstico de EM, ya que están presentes como criterio diagnóstico para la DIS según la nueva revisión de los criterios diagnósticos.

7.3. Secuencias que detectan acúmulo de hierro: T2*, SWAN

Permiten la visualización de depósitos de hierro en el tejido nervioso en forma de deoxihemoglobina, ferritina o hemosiderina^{(58) (59)}. Se ha observado que el acúmulo de hierro en los oligodendrocitos de los pacientes con EM se incrementa con la edad y con la evolución de la enfermedad, y que puede conducir finalmente a daño mitocondrial por estrés oxidativo⁽⁶⁰⁾.

El uso de secuencias ponderadas en T2* o en susceptibilidad, preferiblemente a 3 T en combinación con secuencias FLAIR para producir las llamadas imágenes FLAIR*, puede mostrar el llamado signo de la vena central^{(61) (62)}.

Las recomendaciones de MAGNIMS sobre el uso del signo de la vena central apuntan a que puede utilizarse como marcador de diagnóstico diferencial en casos seleccionados y en centros con experiencia en la adquisición de imágenes, pero no se recomienda su uso para la clínica rutinaria⁽¹⁵⁾.

7.4. Secuencias por tensor de difusión (DWI)

Las imágenes ponderadas por difusión se incorporan con frecuencia a los protocolos de imágenes cerebrales para el diagnóstico y el seguimiento de la EM, pero su valor es bajo. Las lesiones desmielinizantes agudas pueden presentar una intensidad de señal alta en esta secuencia y un coeficiente de difusión aparente bajo. Las secuencias de difusión (DWI) miden el grado de libertad del movimiento y la direccionalidad de las moléculas de agua en un tejido (como, por ejemplo, a través de los axones de la sustancia blanca), permitiendo otra técnica de imagen llamada tractografía⁽⁶³⁾.

MAGNIMS recomienda que el uso de estas secuencias se debe restringir a centros con un nivel suficiente de experiencia con estandarización de la adquisición de imágenes, para asegurar una calidad de imagen suficiente y una adecuada interpretación de las imágenes⁽¹⁵⁾.

7.5. Medición de lesiones de expansión lenta, lesiones con anillo paramagnético e infiltrados leptomeníngeos

La medición de las lesiones de expansión lenta (SELS), que son regiones concéntricas de lesiones existentes que muestran expansión local e hipointensidad a menudo progresiva, se visualizan en las exploraciones ponderadas en T1. Estas lesiones reflejan la pérdida de tejido en curso y su presencia se ha propuesto como un marcador de RM de la actividad inflamatoria crónica^{(64) (65)}. Se necesita una alta estandarización de adquisición de las imágenes para su correcta identificación, por lo que no se recomienda de rutina⁽¹⁵⁾.

Otras lesiones estudiadas actualmente son lesiones con bordes paramagnéticos de hierro; se visualizan en secuencias de RM ponderadas por susceptibilidad magnética, lo que refleja la acumulación de hierro en la microglía. Estas lesiones con bordes paramagnéticos se han propuesto como un marcador de la progresión de la enfermedad silente. Tienden a expandirse lentamente con el tiempo y se asocian con una enfermedad más agresiva⁽⁶⁶⁾. Tampoco se recomienda su uso en la práctica clínica diaria actualmente.

En la actualidad se está estudiando también el papel de la inflamación leptomeníngea en pacientes con EM. Parece que el realce leptomeníngeo podría estar relacionado con la desmielinización subpial y la atrofia cortical^{(67) (68)}. Los focos suelen ser constantes durante un largo periodo de tiempo y no se ha demostrado ningún efecto de los tratamientos modificadores de la enfermedad sobre el tamaño o el número de los focos⁽⁶⁷⁾. Por lo tanto, este marcador de imagen no se recomienda para controlar la progresión de la EM⁽¹⁵⁾.

8. Otras técnicas de neuroimagen

8.1. El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) en esclerosis múltiple

La PET permite obtener imágenes específicas, cuantitativas y no invasivas de los procesos fisiológicos y patológicos *in vivo*. La técnica se basa en ligandos radiomarcados que se acumulan en los tejidos y estructuras objetivo. Los radiomarcadores son radioisótopos de vida media corta, como el ^{11}C , el ^{15}O y el ^{18}F .

Las dianas de la PET en EM son la microglía, los macrófagos, astrocitos reactivos, neuronas y mielina. Mediante las técnicas de PET, es posible obtener imágenes de las lesiones de la EM y de los cambios inflamatorios en la sustancia blanca de apariencia normal y en la sustancia gris, pero también de los cambios funcionales del cerebro.

Así, la PET podría ser un marcador clave de la patogénesis de la neurodegeneración en EM. Las imágenes PET de los procesos neuroinflamatorios han demostrado que la activación de las células inmunitarias innatas dentro y fuera de las lesiones es un mecanismo patogénico relevante en la EM, incluso en las fases más tempranas de la enfermedad.

Los nuevos trazadores de PET que se dirigen específicamente a las células inmunitarias innatas, los linfocitos, las vías metabólicas, las moléculas endoteliales y los astrocitos activos podrían aportar nuevos conocimientos sobre el papel de la inflamación en la neurodegeneración de la EM.

Las imágenes PET de la mielina en pacientes con EM han demostrado que la pérdida de mielina y el fracaso de su reparación pueden contribuir a la acumulación de la discapacidad clínica y las de las mitocondrias y las vesículas sinápticas pueden utilizarse para detectar los primeros cambios metabólicos y estructurales en las neuronas de la EM ^{(69) (70)}.

8.2. El uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en esclerosis múltiple

La OCT es una técnica de imagen no invasiva que se utiliza para obtener las imágenes y cuantificar las capas de la retina. También proporciona información del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (pRNFL) y el volumen macular, que se correlaciona con la pérdida axonal.

El grosor de la pRNFL y de la capa plexiforme interna de células ganglionares (mGCIPL) se reconocen como marcadores de daño axonal difuso en la EM. En la EM, la pérdida axonal se produce ya en las primeras fases y la cuantificación del grosor del pRNFL proporciona una medida indirecta de la pérdida axonal y neuronal en las vías visuales anteriores ^{(71) (72)}.

En una neuritis óptica se produce un adelgazamiento de la pRNFL, que contiene axones no mielinizados, de las capas combinadas de células ganglionares maculares y plexiforme interna (mGCIPL), y de las dendritas, y como secuelas aparecería una atrofia secundaria con el tiempo. Varios estudios relacionados con la EM han demostrado que el adelgazamiento de la pRNFL y la mGCIPL se asocia con un aumento de la discapacidad clínica y la pérdida de volumen cerebral ^{(73) (74) (75) (76)}.

Recientemente, se ha publicado el estudio *OCTiMS*, un estudio prospectivo multicéntrico que analiza la OCT como marcador de la pérdida neuroaxonal de la retina. Lo hace a lo largo de 3 años en 397 pacientes con EMRR comparados con sujetos sanos y evalúa los cambios en el grosor medio de la pRNFL y de la mGCIPL, junto con su posible asociación con la pérdida de volumen cerebral, la puntuación de la EDSS y otras medidas clínicas y paraclínicas ⁽⁷⁷⁾. En este estudio encontraron que la atrofia de la mGCIPL se correlaciona con la atrofia cerebral, pero no hubo correlación de los datos de la OCT con la progresión de la discapacidad.

Conclusiones

- La RM constituye la herramienta más sensible para detectar la presencia de lesiones desmielinizantes en el SNC.
- La elevada sensibilidad de la RM para detectar las lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca la ha convertido en una herramienta útil para el diagnóstico, el pronóstico e incluso de monitorización de la respuesta al tratamiento.
- La DIS necesaria para el correcto diagnóstico de la EM requiere la presencia de lesiones hiperintensas en T2 en 4 áreas del SNC, incluyendo lesiones a nivel periventricular, cortical o yuxtacortical, regiones cerebrales infratentoriales y de la médula espinal. La presencia de al menos una lesión hiperintensa en T2 en la RM en 2 de estas regiones demuestra la DIS.
- El uso de escáneres de 1,5 T sigue siendo suficiente para la detección de lesiones cerebrales en el momento del diagnóstico, siempre que las exploraciones sean de buena calidad y con una resolución espacial adecuada (es decir, una resolución en el plano de píxeles de $\leq 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$).
- La inclusión de la RM de la médula espinal es cada vez más importante, no solo para el diagnóstico según los criterios de McDonald de 2017 y para demostrar la DIS, sino también para descartar otras etiologías de mielitis.
- Según MAGNIMS se recomienda realizar una RM inicial (antes de iniciar una terapia) y una RM basal (*rebaseline*) 3-6 meses tras el inicio de un fármaco nuevo, para respetar el tiempo de retraso terapéutico de los tratamientos modificadores de la enfermedad y evitar que se decida que un tratamiento no es eficaz sobre la base de la actividad de la RM en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento.
- Las medidas de atrofia cerebral mediante RM reflejan la pérdida tisular y en la actualidad no están estandarizadas ni protocolizadas en la práctica clínica diaria, pero es posible obtenerlas mediante programas informáticos de procesamiento de imagen.

- Existen técnicas avanzadas como la espectroscopia por RM, secuencias DIR, secuencias que detectan acúmulo de hierro y secuencias de difusión, que no se requieren en la práctica clínica habitual, pero están en auge para ayudar a mejorar la precisión del diagnóstico y el pronóstico de la EM.
- Mediante las técnicas de PET, es posible obtener imágenes las lesiones de la EM y de los cambios inflamatorios en la sustancia blanca de apariencia normal y en la sustancia gris, pero también de los cambios funcionales del cerebro.
- La OCT es una técnica de imagen no invasiva que se utiliza para obtener las imágenes y cuantificar las capas de la retina. Varios estudios han demostrado que el adelgazamiento de la pRNFL y la mGCIPL se asocia con un aumento de la discapacidad clínica y la pérdida de volumen cerebral.

Referencias bibliográficas

1. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al.; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015 Aug;11(8):471-82. Erratum in: *Nat Rev Neurol*. 2015 Aug;11(8):483. [\[Pubmed\]](#)
2. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1336-46. [\[Pubmed\]](#)
3. Uhlenbrock D, Seidel D, Gehlen W, Beyer HK, Haan J, Dickmann E, et al. MR imaging in multiple sclerosis: comparison with clinical, CSF, and visual evoked potential findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988 Jan-Feb;9(1):59-67. [\[Pubmed\]](#)
4. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157-69. [\[Pubmed\]](#)
5. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7. [\[Pubmed\]](#)
6. 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 Dec;58(6):840-6. [\[Pubmed\]](#)
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. [\[Pubmed\]](#)

8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. [\[Pubmed\]](#)
9. Río J, Castelló J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*. 2009 Jul;15(7):848-53. [\[Pubmed\]](#)
10. Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):605-12. [\[Pubmed\]](#)
11. Gherdes R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, et al.; MAGNIMS study group. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol*. 2018 Apr;14(4):199-213. Erratum in: *Nat Rev Neurol*. 2018 Mar 20;14(4):213. [\[Pubmed\]](#)
12. Solomon AJ, Pettigrew R, Naismith RT, Chahin S, Krieger S, Weinshenker B. Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria. *Mult Scler*. 2021 Feb;27(2):250-8. [\[Pubmed\]](#)
13. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300. [\[Pubmed\]](#)
14. Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology*. 2000 Apr 11;54(7):1427-33. [\[Pubmed\]](#)
15. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-70. [\[Pubmed\]](#)
16. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993 Dec;43(12):2632-7. [\[Pubmed\]](#)
17. Friedman DP, Tartaglino LM, Fisher AR, Flanders AE. MR imaging in the diagnosis of intramedullary spinal cord diseases that involve specific neural pathways or vascular territories. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Sep;165(3):515-23. [\[Pubmed\]](#)
18. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Mar;37(3):394-401. [\[Pubmed\]](#)
19. Philpott C, Brothie P. Comparison of MRI sequences for evaluation of multiple sclerosis of the cervical spinal cord at 3 T. *Eur J Radiol*. 2011 Dec;80(3):780-5. [\[Pubmed\]](#)

20. Bot JC, Barkhof F, Lycklama à Nijeholt GJ, Bergers E, Polman CH, Adèr HJ, Castelijns JA. Comparison of a conventional cardiac-triggered dual spin-echo and a fast STIR sequence in detection of spinal cord lesions in multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2000;10(5):753-8. [\[Pubmed\]](#)
21. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol.* 2002 Jun;15(3):239-45. [\[Pubmed\]](#)
22. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkiel KA, Altmann DR, Plant GT, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Feb;16(2):156-65. [\[Pubmed\]](#)
23. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008 Jun;65(6):727-32. [\[Pubmed\]](#)
24. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008 Mar;131(Pt 3):808-17. [\[Pubmed\]](#)
25. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Mult Scler.* 2015 Jul;21(8):1013-24. [\[Pubmed\]](#)
26. Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology.* 1995 Feb;45(2):255-60. [\[Pubmed\]](#)
27. Tintoré M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74. [\[Pubmed\]](#)
28. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004 Feb;61(2):217-21. [\[Pubmed\]](#)
29. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013 Sep;9(9):504-12. [\[Pubmed\]](#)
30. Diebold M, Altersberger V, Décard BF, Kappos L, Derfuss T, Lorscheider J. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy under dimethyl fumarate treatment without severe lymphopenia or immunosenescence. *Mult Scler.* 2019 Oct;25(12):1682-5. [\[Pubmed\]](#)
31. Nakahara J, Tomaske L, Kume K, Takata T, Kamada M, Deguchi K, et al. Three cases of non-carryover fingolimod-PML: Is the risk in Japan increased? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Apr 10;6(3):e559. [\[Pubmed\]](#)
32. Giovannoni G. De Novo PML on ocrelizumab. Oct 16, 2019. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
33. Wijburg MT, Witte BI, Vennegoor A, Roosendaal SD, Sanchez E, Liu Y, et al. MRI criteria differentiating asymptomatic PML from new MS lesions during natalizumab pharmacovigilance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Oct;87(10):1138-45. [\[Pubmed\]](#)

34. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Feb;87(2):117-25. [\[Pubmed\]](#)
35. Scarpazza C, Signori A, Prosperini L, Sormani MP, Cosottini M, Capra R, Gerevini S; Italian PML Group. Early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Mar;90(3):261-7. [\[Pubmed\]](#)
36. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-S48. [\[Pubmed\]](#)
37. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jan;87(1):93-9. [\[Pubmed\]](#)
38. Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, et al. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2009 Jul 15;282(1-2):112-9. [\[Pubmed\]](#)
39. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiet KA, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008 Sep;64(3):247-54. Erratum in: *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):232. [\[Pubmed\]](#)
40. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*. 2008 Sep;64(3):255-65. [\[Pubmed\]](#)
41. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, Borgwardt S, Radue EW, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1098-106. [\[Pubmed\]](#)
42. 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 Jul 15;282(1-2):106-11. [\[Pubmed\]](#)
43. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou GM, Heliopoulos I, Kilidireas C, Voumvourakis K. The effect of disease modifying therapies on brain atrophy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 10;10(3):e0116511. [\[Pubmed\]](#)
44. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15. [\[Pubmed\]](#)
45. CAMMS223 Trial Investigators; Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1786-801. [\[Pubmed\]](#)

46. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab versus interferon β -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):338-48. [\[Pubmed\]](#)
47. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al.; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39. [\[Pubmed\]](#)
48. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al.; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-34. [\[Pubmed\]](#)
49. Radue EW, Sprenger T, Gaetano L, Mueller-Lenke N, Wuerfel J, Wolinsky JS, et al. Teriflunomide slows brain volume loss in relapsing MS: a SIENA analysis of the TEMSO MRI dataset. *Mult Scler*. 2015;21(S11):782.
50. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al.; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1009-20. [\[Pubmed\]](#)
51. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al.; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):546-57. [\[Pubmed\]](#)
52. Steenwijk MD, Geurts JJ, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain*. 2016 Jan;139(Pt 1):115-26. [\[Pubmed\]](#)
53. Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):223-34. [\[Pubmed\]](#)
54. Lansley J, Mataix-Cols D, Grau M, Radua J, Sastre-Garriga J. Localized grey matter atrophy in multiple sclerosis: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies and associations with functional disability. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Jun;37(5):819-30. [\[Pubmed\]](#)
55. Schlaeger R, Papinutto N, Panara V, Bevan C, Lobach IV, Bucci M, et al. Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. *Ann Neurol*. 2014 Oct;76(4):568-80. [\[Pubmed\]](#)
56. Rovira A, Alonso J. 1H magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis and related disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013 Aug;23(3):459-74. [\[Pubmed\]](#)
57. Horsfield MA, Barker GJ, Barkhof F, Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Guidelines for using quantitative magnetization transfer magnetic resonance imaging for monitoring treatment of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2003 Apr;17(4):389-97. [\[Pubmed\]](#)

58. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, Deistung A, Goessler W, Scheurer E, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage*. 2012 Sep;62(3):1593-9. [\[Pubmed\]](#)
59. Haacke EM, Makki M, Ge Y, Maheshwari M, Sehgal V, Hu J, et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Mar;29(3):537-44. [\[Pubmed\]](#)
60. Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia*. 2014 Nov;62(11):1816-30. [\[Pubmed\]](#)
61. Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann CR, Henry RG, et al.; NAIMS Cooperative. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):714-22. [\[Pubmed\]](#)
62. Sati P, George IC, Shea CD, Gaitán MI, Reich DS. FLAIR*: a combined MR contrast technique for visualizing white matter lesions and parenchymal veins. *Radiology*. 2012 Dec;265(3):926-32. [\[Pubmed\]](#)
63. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. *Mult Scler Int*. 2013;2013:671730. [\[Pubmed\]](#)
64. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, Kappos L, Barkhof F, Bernasconi C, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler*. 2019 Dec;25(14):1915-25. [\[Pubmed\]](#)
65. Popescu BF, Frischer JM, Webb SM, Tham M, Adiele RC, Robinson CA, et al. Pathogenic implications of distinct patterns of iron and zinc in chronic MS lesions. *Acta Neuropathol*. 2017 Jul;134(1):45-64. [\[Pubmed\]](#)
66. Blindenbacher N, Brunner E, Asseger S, Scheel M, Siebert N, Rasche L, et al. Evaluation of the 'ring sign' and the 'core sign' as a magnetic resonance imaging marker of disease activity and progression in clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2020 Mar 30;6(1):2055217320915480. [\[Pubmed\]](#)
67. Zivadinov R, Ramasamy DP, Vaneckova M, Gandhi S, Chandra A, Hagemeyer J, et al. Leptomeningeal contrast enhancement is associated with progression of cortical atrophy in MS: A retrospective, pilot, observational longitudinal study. *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1336-45. [\[Pubmed\]](#)
68. Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese IC, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jul 7;85(1):18-28. [\[Pubmed\]](#)
69. Bodini B, Tonietto M, Airas L, Stankoff B. Positron emission tomography in multiple sclerosis - straight to the target. *Nat Rev Neurol*. 2021 Nov;17(11):663-75. [\[Pubmed\]](#)
70. Högel H, Rissanen E, Vuorimaa A, Airas L. Positron emission tomography imaging in evaluation of MS pathology in vivo. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(11):1399-412. [\[Pubmed\]](#)

71. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, Bucci MG, Pierelli F. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Oct;40(11):2520-7. [\[Pubmed\]](#)
72. Kuchling J, Paul F. Visualizing the Central Nervous System: Imaging Tools for Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol*. 2020 Jun 17;11:450. [\[Pubmed\]](#)
73. Vidal-Jordana A, Pareto D, Cabello S, Alberich M, Río J, Tintoré M, et al. Optical coherence tomography measures correlate with brain and spinal cord atrophy and multiple sclerosis disease-related disability. *Eur J Neurol*. 2020 Nov;27(11):2225-32. [\[Pubmed\]](#)
74. Shi C, Jiang H, Gameiro GR, Hu H, Hernández J, Delgado S, Wang J. Visual Function and Disability Are Associated With Focal Thickness Reduction of the Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer in Patients With Multiple Sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Mar 1;60(4):1213-23. [\[Pubmed\]](#)
75. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al.; IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016 May;15(6):574-84. [\[Pubmed\]](#)
76. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, Selmaj K. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol*. 2008 Oct;255(10):1555-60. [\[Pubmed\]](#)
77. Paul F, Calabresi PA, Barkhof F, Green AJ, Kardon R, Sastre-Garriga J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A 3-year prospective multicenter study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Dec;8(12):2235-51. [\[Pubmed\]](#)