



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 4

Biomarcadores en la esclerosis lateral amiotrófica

Lección 2 Neuroimagen

Dr. Alberto Cabrera Zubizarreta

Neurorradiólogo. Unidad de Resonancia Magnética de Osatek.
Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, Bizkaia

1. Introducción

La enfermedad de motoneurona comprende un grupo de enfermedades que afectan principalmente a las neuronas motoras en el córtex motor, el tronco y el cuerno anterior de la médula espinal, con varios fenotipos clínicos que incluyen entidades como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la forma más común, con la afectación de neuronas motoras superiores e inferiores, la esclerosis lateral primaria (ELP), con afectación de neuronas superiores, la parálisis bulbar progresiva (PBP), con mayor afectación del tronco o la atrofia muscular progresiva (AMP), con un mayor compromiso de neuronas motoras inferiores.

La clínica comienza con debilidad en la musculatura distal o bulbar con extensión a regiones contiguas y lleva al fallecimiento del paciente, habitualmente por insuficiencia respiratoria, con una supervivencia media desde el debut de la enfermedad de 2 a 3 años. La enfermedad es esporádica en el 85% de los casos y con herencia familiar en el 15% restante, conociéndose la mutación responsable en aproximadamente el 60% de los casos familiares. En la población europea la mutación más frecuente es la expansión C9ORF72, seguida de mutaciones en los genes *SOD1*, *TARDBP* y *FUS*. Se desconoce el origen en las formas esporádicas, aunque se han descrito mutaciones presentes en formas familiares. Probablemente tenga un origen multifactorial, con procesos que incluyen el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la exotoxicidad, la agregación proteica, las alteraciones en el transporte axonal y la neuroinflamación, entre otros.

Histopatológicamente, se observa pérdida de neuronas piramidales de Betz en la capa V del córtex motor y de neuronas motoras en núcleos motores del tronco y la médula espinal anterior, astrogliosis reactiva en el córtex motor, la sustancia blanca subcortical y la sustancia gris espinal, atrofia y cuerpos de inclusión en las neuronas viables, agregados citoplasmáticos en la glía y activación de la microglía con acúmulo de hierro en forma de ferritina en las capas medias del córtex motor. Estos cambios son responsables de la atrofia del giro precentral, de las raíces ventrales espinales y de la degeneración del tracto corticoespinal.

Aunque inicialmente contemplada como una enfermedad que estaba confinada al dominio motor, hoy en día está considerada como un continuo que abarca desde la ELA pura hasta la demencia frontotemporal (DFT) pura. Se caracteriza por un depósito de proteína TDP-43 en las neuronas motoras superiores de la corteza

motora, las inferiores del tronco y el cuerno anterior de la médula y en el córtex frontotemporal. Es un síndrome heterogéneo que se solapa clínica, patológica y genéticamente con la DFT. De hecho, el 50% de los pacientes presentarán déficit cognitivo, desde una forma leve hasta una demencia de tipo frontotemporal.

Idealmente, los biomarcadores deberían acortar el diagnóstico, facilitar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y ayudar en la monitorización de la progresión de la enfermedad y del efecto de los tratamientos.

La heterogeneidad clínica y la ausencia de biomarcadores consistentes, a pesar de la incorporación de biomarcadores objetivos a los ensayos, como la estimulación magnética transcraneal, el estudio de neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo o las técnicas electrofisiológicas, conllevan un retraso en el diagnóstico y dificultan el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos en fases iniciales de la enfermedad.

A pesar de que el avance de las técnicas de imagen, entre ellas la resonancia magnética (RM), hoy por hoy no disponemos de marcadores de imagen validados.

La revisión se centrará en el potencial futuro de los biomarcadores de imagen por RM en el diagnóstico, la estratificación y la monitorización terapéutica de los pacientes con ELA, la forma clínica más frecuente de la enfermedad.

2. Biomarcadores estructurales

La secuencia estructural T1 es la técnica de imagen más empleada, ya que ofrece un excelente contraste entre la sustancia blanca y la gris. Hay múltiples técnicas de segmentación con las que se obtienen medidas volumétricas cuantitativas. El análisis más simple consiste en la obtención de áreas de interés (*region of interest* -ROI-) en las regiones afectas por la enfermedad para determinar su volumen o la segmentación manual de las regiones. Hay técnicas de análisis computacional mucho más complejas para obtener medidas cuantitativas del volumen y del grosor cortical y de las áreas subcorticales, con segmentación automatizada del volumen (*voxel based morphometry* -VBM-) o superficie (*surface based morphometry* -SBM-), con comparación grupal y generación de mapas estadísticos que muestran los acúmulos de vóxeles con diferencias significativas.

2.1. Atrofia cortical

El biomarcador más frecuentemente utilizado por RM es el volumen cerebral, ya sea de forma global o regional (por ejemplo, volumen cortical global, volumen cortical regional, volumen de la sustancia blanca...). También se ha estudiado el volumen medular, pero el número de publicaciones es muy pequeño.

Se ha observado una pérdida de volumen cortical en el córtex pre- y poscentral y, ocasionalmente, en el córtex premotor, mayor en la forma de ELA que en la ELP.

También se ha descrito una atrofia talámica en ciertos fenotipos clínicos, como la ELA/bvFTD o ELA/C9orf72*. Algunos estudios longitudinales han visto una atrofia progresiva de estructuras subcorticales como tálamos, caudado, putamen y amígdala, pero estos datos no se han corroborado en otras series.

La atrofia del cuerpo calloso es un hallazgo menos frecuente, que también tiene resultados dispares entre publicaciones. La pérdida de volumen es mayor en la región III, correspondiente a las fibras homotópicas que conectan las áreas centrales.

Existen variaciones en función del fenotipo clínico y del genotipo. Así, pacientes que comienzan con clínica en una extremidad presentan mayor atrofia en la parte del homúnculo motor correspondiente y lo mismo ocurre para las formas de presentación bulbar.

El patrón de atrofia también varía entre la ELA y la ELP. En la primera hay una mayor pérdida de volumen cortical poscentral, en la cara lateral del córtex precentral, rodilla de cuerpo calloso y putamen, mientras que la segunda muestra más atrofia en la cara medial del córtex precentral, esplenio del cuerpo calloso y tálamo. La atrofia en las formas bulbares es más difusa y se extiende al córtex frontotemporal y los giros temporal superior y supramarginal.

Los genotipos C9orf72+ tienen más atrofia en las áreas motoras que los C9orf72-. Los portadores C9orf72+ presintomáticos mayores de 40 años también tienen más atrofia que los controles sanos.

Los pacientes del espectro ELA/DFT tienen más atrofia tanto en el córtex motor y premotor como en áreas extramotoras, como el córtex orbitofrontal y frontomedial, que los apacientes con ELA sin FTD.

Hay muy pocos estudios longitudinales en pacientes con ELA, con resultados inconsistentes probablemente debido al escaso número de pacientes reclutados, la variabilidad tanto clínica como en el intervalo entre estudios, así como a la disparidad de las técnicas de análisis del volumen y/o grosor cortical realizadas. Algunos estudios en 1,5 T han observado progresión de la atrofia cortical a los 9 meses, pero otros estudios de grosor y superficie cortical realizados en equipos de 3 T a los 3-10 y 8 meses no demostraron diferencias.

2.2. Degeneración del tracto corticoespinal

Se ha descrito una hiperintensidad a lo largo del tracto corticoespinal, en la sustancia blanca subcortical, la corona radiada, la cápsula interna, los pedúnculos cerebrales y la protuberancia en pacientes con ELA (**Figura 1**). La especificidad de la técnica alcanza el 76%, con una sensibilidad del 48%. La especificidad es mayor en la sustancia blanca subcortical y en el centro semioval, pero la sensibilidad es mayor en la cápsula interna, con mayor concentración de fibras corticoespinales. La secuencia más sensible y con mayor correlación interobservador es el FLAIR.

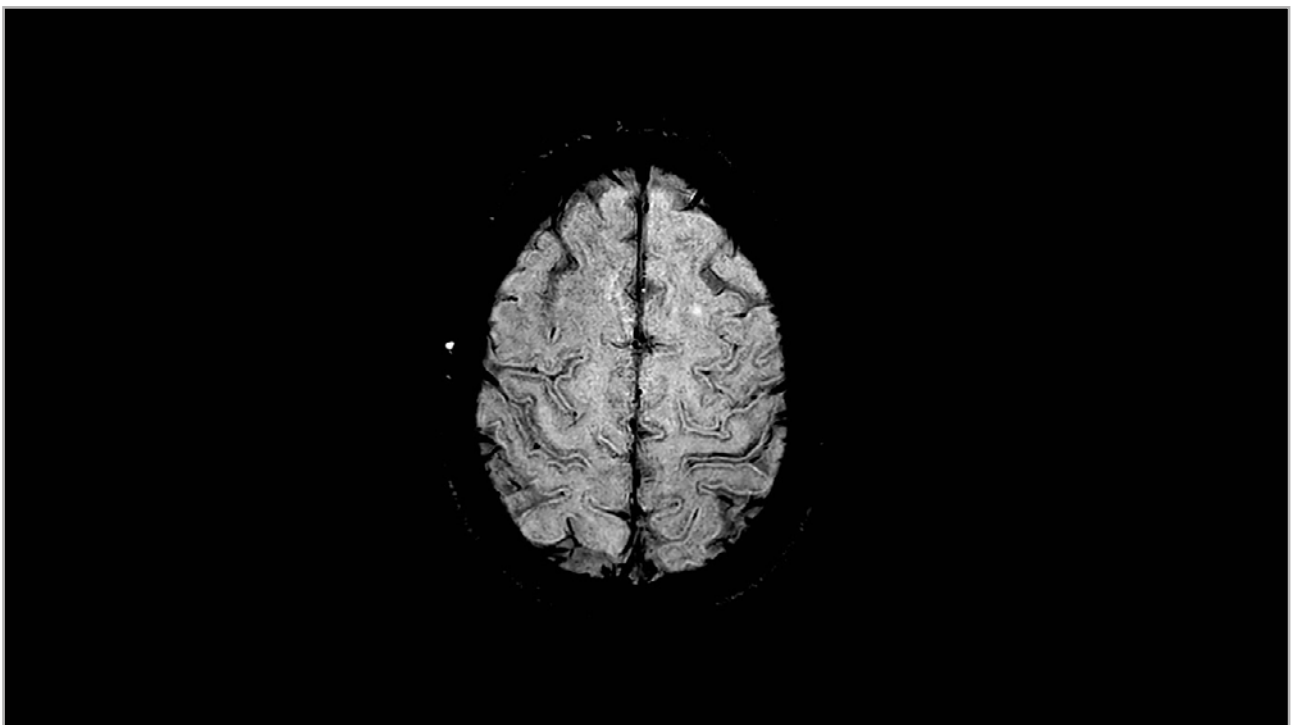


Figura 1. Hiposeñal cortical precentral izquierda en paciente con debilidad muscular en la extremidad superior derecha.

Esta alteración de la señal del tracto motor es más frecuente en pacientes con enfermedad avanzada (72%) frente a los estados iniciales (17%). La proporción de este signo, sin embargo, tiene gran variabilidad no solo en la comparación con controles sanos, sino también entre los diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad. Un estudio encontró el signo en un 30% de los pacientes con ELA sin demencia y en ninguno con demencia, aunque el número de casos era muy limitado. También es necesario saber que no se trata de un hallazgo específico de enfermedad de motoneurona, que es posible encontrar una leve hiperseñal en pacientes mayores y que se describe también como degeneración walleriana tras un insulto, habitualmente isquémico, en la vía corticoespinal.

Un metaanálisis que incluía 519 pacientes y 389 controles encontró una relación de probabilidades (*odds ratio*) de 2,21 (IC 95%: 1,40-3,49). Este efecto se mantenía en estudios con grupo control y con bajo riesgo de parcialidad (*bias*).

2.3. Acúmulo de hierro cortical

2.3.1. Análisis cualitativo

En la ELA, la presencia de una hiposeñal cortical en el córtex motor en las secuencias de susceptibilidad magnética (SWI) se conoce como el “signo de la banda motora” (**Figura 2**). Habitualmente, presenta una distribución bihemisférica y simétrica, en áreas homotópicas del homúnculo. Este depósito parece debido a un acúmulo de hierro en forma de ferritina en la microglía del córtex motor. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con el signo varía mucho en la literatura, con un máximo publicado del 90% hasta cifras muy inferiores. Sí se ha visto que en estudios de casos control el porcentaje de pacientes con ELA que lo presentan es muy superior, un 70-80% frente a un 5% en los controles sanos. Cuanto mayor es la hiposeñal del córtex, reflejando un mayor depósito de hierro, peor es la discapacidad clínica del paciente.

No es, sin embargo, un signo específico, ya que ocasionalmente es visible en pacientes de edad avanzada, sin enfermedad de motoneurona, y también se ha descrito en las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson.

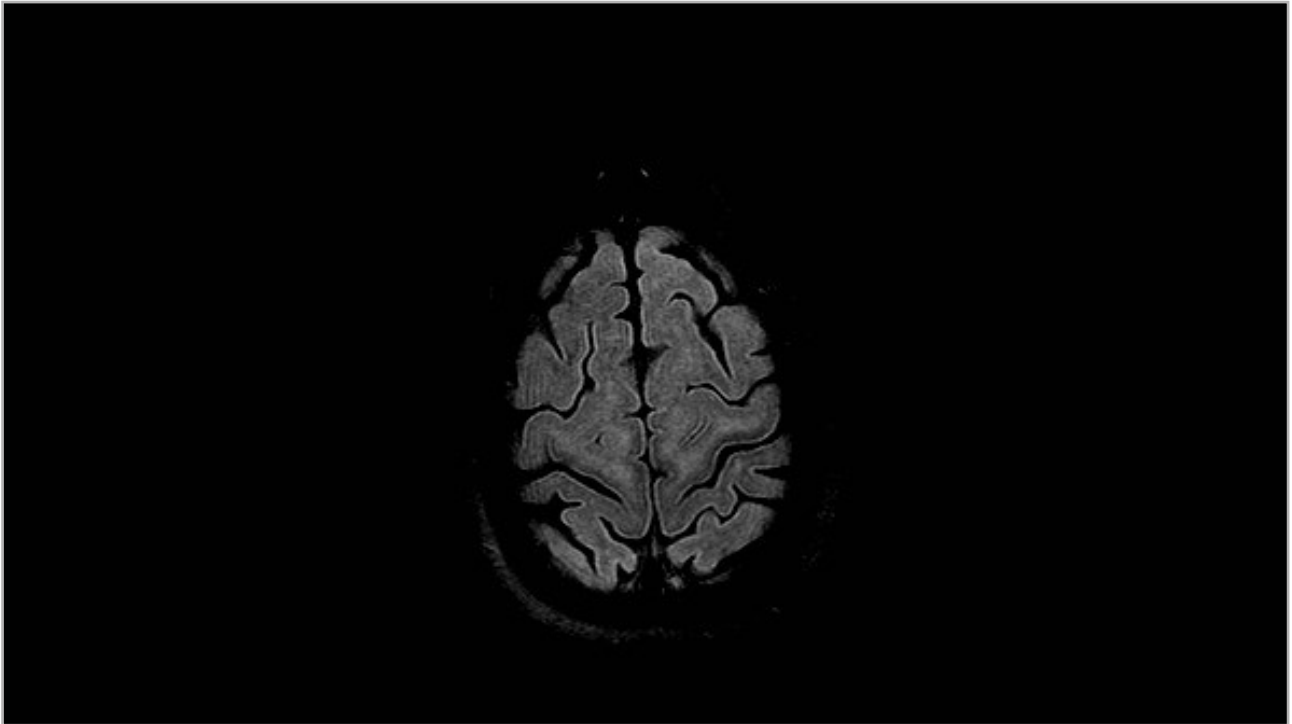


Figura 2. Hiperseñal subcortical precentral bilateral.

La detección del signo se beneficia del campo magnético alto. Así, la sensibilidad en 3 T es mayor que en 1,5 T (y todavía mayor en 7 T).

El análisis semicuantitativo parece que mejorará los resultados de la valoración cualitativa. Así, se ha visto que subdividiendo el córtex motor en 3 áreas, correspondientes a la extremidad superior, la inferior y la región bulbar, el depósito de hierro se correlaciona con la localización de la clínica. El depósito regional de hierro podría así utilizarse como medida de progresión de la enfermedad.

2.3.2. Cuantificación del hierro

Actualmente, podemos cuantificar la cantidad de hierro tisular con relaxometría (el recíproco de la relajación transversal $R2^* = 1/T2^*$) o mediante secuencias QSM (*quantitative susceptibility imaging*), que utilizan los cambios de fase de la secuencia SWI para generar un contraste que mide el depósito de hierro en cada vóxel. Con esta técnica, se ha observado un aumento de la susceptibilidad en el córtex motor que se correlacionaba con el déficit clínico. En los pacientes con

forma bulbar se ha observado un aumento del depósito de hierro en hasta el 74% de los casos, localizado en la cara lateral del córtex precentral, en la localización correspondiente a la cara, la lengua, la masticación y la deglución. También se ha visto un aumento del depósito en la sustancia blanca subcortical, a lo largo del tracto corticoespinal y en el cuerpo calloso, correlacionado en esta última localización con la severidad de la enfermedad. Un hallazgo reciente es el depósito de hierro cortical en áreas corticales no contiguas. Probablemente refleje depósito patológico en focos celulares dispersos entre sí y explique un inicio multifocal o secuencial de la enfermedad.

La **Tabla 1** resume los hallazgos estructurales descritos en la literatura.

Hallazgo principal		Fenotipo	Nivel de evidencia
Patrón atrofia	Atrofia global Atrofia cerebelosa Atrofia lobar frontal y temporal Atrofia tronco y médula Atrofia hipocampo	C9orf72*ELA/bvFTD, ELA/bvFTD ELA/bvFTD, C9orf72* ELA	2 1/2 1 2 2
Pérdida SG cortical	Adelgazamiento córtex motor Pérdida volumen pre- y poscentral, y prefrontal		2 2
Pérdida SG subcortical	Pérdida volumen talámico Atrofia longitudinal tálamo, caudado, putamen, amígdala	ELA/bvFTD, C9orf72+,	1 4/2
Pérdida SB	Pérdida volumen global Pérdida volumen cuerpo calloso	ELP	2 1
Cambios señal	Hiperintensidad tracto corticoespinal Hiposeñal córtex motor (signo de banda motora)	Estadio avanzado	2 2
Otros	Aumento hierro en núcleos subcorticales		1

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; ELP: esclerosis lateral primaria; SB: sustancia blanca; SG: sustancia gris

Tabla 1. Resumen de los hallazgos estructurales cerebrales y medulares en pacientes con enfermedad de motoneurona.

3. Biomarcadores funcionales (Tabla 2)

Hallazgo principal	
DTI	Disminución FA y aumento ADC en tracto corticoespinal Disminución FA en cuerpo calloso Disminución FA en sustancia blanca extractora
FMRI	Alteración activación cerebral en tarea motora Alteración activación cerebral en tarea no motora Disminución conectividad cerebral en red sensorimotora Anomalías en conectividad cerebral en redes no motoras
Espectroscopía	Disminución de la concentración absoluta de NAA en córtex motor Disminución ratio NAA/Cr en córtex motor Disminución NAA/Cho en córtex motor Aumento Myo/Cr en córtex motor Alteración metabólica en tracto corticoespinal Alteración metabólica en áreas no motoras

DTI: tensor de difusión; FMRI: *functional magnetic resonance imaging*

Tabla 2. Resumen

3.1. Tensor de difusión (*diffusion tensor imaging -DTI-*)

3.1.1. DTI

La señal de difusión por RM mide el movimiento aleatorio del agua dentro de un vóxel. Al tratarse de un movimiento tridimensional, puede estar limitado en algunas direcciones por las estructuras biológicas, tal y como ocurre en la sustancia blanca, por la estructura microtubular axonal y la vaina de mielina. Este fenómeno, que se denomina anisotropía, se puede demostrar con el DTI, que permite caracterizar de forma exquisita detalles de la microestructura tisular cerebral. Los parámetros más habitualmente estudiados del DTI son la anisotropía fraccional (FA), media (MD), difusividad axial (AD) y la difusividad radial (RD). De forma simplista, la FA se relaciona con la integridad de la mielina y la densidad y el paralelismo de las fibras; la AD mide la difusión de agua en la dirección axonal, considerándose un marcador de integridad axonal; la RD mide la difusión de agua perpendicular al axón y es un marcador de integridad de la mielina; y la MD valora la difusión en los 3 ejes principales.

Al igual que ocurre en otras técnicas de RM, el análisis computacional de las métricas del tensor se puede realizar por diferentes aproximaciones, utilizando ROI, análisis de vóxel (VBM) o análisis estadísticos basados en los tractos (*tract-based spatial statistics* -TBSS-).

Los estudios de DTI en pacientes con ELA han demostrado de forma consistente un aumento de la MD y un descenso de la FA en los tractos corticoespinales. La pérdida de neuronas piramidales motoras y la degeneración axonal del tracto corticoespinal junto con la proliferación glial y la expansión de la matriz extracelular contribuirían a los cambios observados. Aunque esta alteración está presente en toda la vía, es más evidente en el brazo posterior de la cápsula interna, el *sweet spot* en el que confluyen las fibras descendentes de los córtex motor y premotor. Se ha sugerido que los hallazgos en esta región podrían tener valor pronóstico. Algunos estudios han mostrado también alteraciones de la FA en el cuerpo calloso, así como en algunas áreas cerebrales no motoras como en lóbulo frontal, el cíngulo, lóbulos parietal, temporal, hipocampo y región parahipocampal, tálamo y cerebelo.

Los estudios que han valorado la FA del cuerpo calloso han observado que los cambios son más evidentes en la región central y posterior del cuerpo calloso correspondientes a las fibras homotópicas que unen los córtex motores y premotores. Sin embargo, esta afectación tiene menor correlación con la severidad de la enfermedad que la alteración de la FA en la vía corticoespinal. La disminución de la FA se acompaña de un incremento de la RD que sugiere una degeneración walleriana de las fibras comisurales secundaria a la muerte neuronal en el córtex motor y premotor. Tampoco es un hallazgo específico, ya que la alteración de los parámetros del DTI en el cuerpo calloso han sido descritos en otras patologías neurodegenerativas, incluyendo la paraparesia espástica hereditaria.

Hay estudios que han demostrado una correlación entre este valor de FA y la severidad de la enfermedad, la velocidad de progresión, así como con medidas clínicas y electrofisiológicas de degeneración de la neurona motora superior. Sin embargo, estos hallazgos no son consistentes, ya que múltiples estudios no han conseguido demostrar una clara relación entre los parámetros del tensor y las medidas clínicas.

También se ha utilizado para evaluar diferencias entre los fenotipos clínicos y se ha observado que los pacientes con presentación bulbar son los que tienen alteraciones cerebrales más marcadas de la FA. Incluso se ha llegado a observar

que pacientes con AMP presentan alteraciones de la FA en la sustancia blanca subcortical precentral y a lo largo del tracto corticoespinal. Sin embargo, estos resultados vuelven a ser inconsistentes, ya que otros estudios en pacientes con AMP no demuestran estas alteraciones. Se ha observado que pacientes asintomáticos portadores de la mutación *SOD1*, comparados con población sana, también muestran un descenso de la FA en la cápsula interna.

Estudios que comparaban ELA con ELP han mostrado diferencias, con mayor alteración de la FA en la sustancia blanca subcortical precentral y el cuerpo caloso en pacientes con ELP, y giro frontal superior en pacientes con ELA. Los resultados en la vía corticoespinal son dispares, ya que hay publicaciones que encuentran diferencias, con mayor descenso de FA en la ELA, que no son reproducidas por otros autores.

Hay pocos estudios que hayan valorado de forma longitudinal los cambios del TDI, pero se ha sugerido que la técnica es sensible a la progresión de la enfermedad. Se ha observado una disminución lineal de la FA en el tracto corticoespinal a los 6 y 8 meses, así como un aumento de la MD y RD. Sin embargo, otro estudio que utilizaba TBSS para el análisis mostró un incremento de la AD del brazo posterior de la cápsula interna, sin modificaciones en la FA, MD o RD. Utilizando la teoría de grafos sobre el tensor, se observó una alteración de la conectividad estructural frontal y parietal, más allá de las áreas motoras, consistente con los cambios histológicos observados en el espectro de la ELA/DFT. En estudios que combinaban análisis del grosor cortical y TDI los resultados son discordantes. Algunos muestran disminución del grosor cortical en áreas motoras asociadas a una pérdida de volumen del tracto corticoespinal, con FA conservada, mientras que otros muestran disminución de la FA del tracto corticoespinal con preservación del grosor cortical y subcortical.

Aunque el uso de biomarcadores de imagen, en este caso DTI, para ensayos clínicos es muy atractivo, basado en los cambios de FA obtenidos en los estudios longitudinales, el número de pacientes que es necesario incluir en cada brazo terapéutico de un ensayo clínico para obtener poder estadístico duplica o triplica el número de los que es necesario incluir utilizando escalas clínicas.

3.1.2. Curtosis y NODDI

Se han utilizado técnicas de difusión más avanzadas en el estudio de pacientes con ELA, como la curtosis (*diffusion kurtosis imaging* -DKI-) y el análisis de orientación y dispersión de neuritas (*neurite orientation dispersion and density imaging* -NODDI-).

La DKI cuantifica la distribución no gaussiana del agua en un vóxel. Las medidas de curtosis son equiparables a las del DTI -curtosis media (KD), curtosis axial (KA) y curtosis radial (RK)- y facilita un análisis microestructural más complejo que permite evaluar la difusión en la sustancia gris. El modelo y la adquisición son más complejas que en un DTI convencional y su uso es muy limitado.

En los pocos estudios disponibles se ha observado una reducción de la MK, AK y RK en el córtex motor de pacientes con clínica leve-moderada. En otro estudio se observó que la RK se asociaba con la Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R) y en un estudio con VBM se identificó una disminución de MK y RK cortical en el giro precentral, el lóbulo paracentral y el cíngulo anterior, y en la sustancia blanca a lo largo de la vía motora y en áreas extramotoras del lóbulo parietal y occipital. Solo la disminución de RK en la sustancia blanca subcortical precentral mostró correlación positiva con la ALSFRS-R.

El NODDI es una técnica de difusión que permite una caracterización más específica de la microestructura tisular, estimando la densidad de las neuritas y su organización espacial o complejidad geométrica. Se obtienen 2 índices, el índice de densidad neuronal (*neurite density index* -NDI-) y el índice de dispersión de orientación (*neurite orientation dispersion index* -ODI-), que son los 2 factores principales de la FA del DTI convencional.

Se ha observado una disminución del NDI a lo largo del tracto corticoespinal y en el cuerpo calloso, así como un aumento del ODI en el brazo anterior de la cápsula interna. Los pacientes con afectación bulbar y de ambas extremidades presentaban un mayor descenso del NDI que aquellos que solo tenían afecta una extremidad. Se ha comparado la técnica con el DTI convencional y se ha visto que NODDI es más sensible en la detección de las alteraciones de la vía motora y en áreas no motoras tanto en pacientes esporádicos como en portadores asintomáticos de la mutación C9orf72+. Aunque la introducción de estas 2 técnicas es muy reciente, es probable que su uso aumente en los próximos años.

3.2. Functional magnetic resonance imaging (FMRI)

El uso de la FMRI para el estudio de la enfermedad de motoneurona es relativamente reciente, aunque el número de artículos publicados ha crecido en los últimos años. Facilita el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad, así como la identificación de biomarcadores en su progresión clínica. Sin embargo, tiene el inconveniente de que la mayoría de los estudios son comparaciones caso-control y no se ha demostrado en el momento actual una validez individual.

La RM funcional se ha utilizado en pacientes con ELA. Un reciente metaanálisis evaluó 55 artículos que los cuales 18 usaban paradigmas de tarea motora, 12 paradigmas de tarea no motora y 25 analizaban RM funcional en reposo o *resting-state*.

3.2.1. Tarea motora

Los pacientes con ELA presentan como norma un aumento de la actividad bihemisférica en las tareas motoras, con un reclutamiento de áreas de procesamiento motor al inicio de la enfermedad. Comparados con un grupo control, se identifica un incremento de la activación en el córtex motor primario, M1, córtex premotor, área motora suplementaria (SMA) y giro cingular. También aumenta la activación en áreas encargadas del aprendizaje motor como el cerebelo, el tronco y el putamen, así como en áreas no motoras en el córtex temporal, parietal y sensitivo primario, S1.

Se han observado diferencias entre fenotipos. Se ha descrito un aumento de la activación en zonas premotoras anteriores y una mayor activación cingular anterior en pacientes con mayor afectación de neurona motora superior frente a la inferior. Los pacientes con ELA necesitan reclutar el sistema motor de los ganglios de la base para ejecutar tareas motoras simples. De hecho, aquellos pacientes con menor activación en áreas extramotoras tienen una progresión más rápida que aquellos que consiguen activarlas.

Estas alteraciones reflejan la plasticidad compensatoria a medida que se desarrollan nuevas sinapsis que compensan la pérdida de neuronas piramidales en M1.

Sin embargo, esta compensación no es ilimitada. Algunos estudios demostraron una menor activación en las áreas motora primaria contralateral, SMA y córtex prefrontal. Es debido a que cuando la enfermedad progresa hay una disminución

de la actividad en M1 contralateral y en las áreas motoras prefrontales. Estas áreas coinciden con las zonas de atrofia cortical en los estudios de volumetría.

Estudios longitudinales han demostrado 2 fases en la activación motora: una inicial con aumento de la actividad contralateral y de áreas secundarias y una posterior en la que la activación declina con la progresión de la enfermedad.

3.2.2. Tarea no motora

Los estudios de tarea con paradigma no motor aportan evidencia sobre los cambios cognitivos, emocionales y de procesamiento sensitivo en los pacientes con enfermedad de motoneurona.

Se ha observado una alteración de la activación prefrontal que sugiere un fallo del procesamiento léxico y fonológico, así como de la memoria de trabajo. Estudios longitudinales con tarea go/no-go que activan el hipocampo han mostrado un incremento de la activación a lo largo de 3 meses que refleja la compensación funcional secundaria a la plasticidad neuronal en el inicio de la enfermedad, de forma similar al aumento de la activación de la red por defecto (*default mode network* -DMN-) en las fases iniciales del déficit cognitivo leve de otros procesos neurodegenerativos.

3.2.3. *Resting-state* o conectividad en reposo

Los estudios detectan cambios significativos en 3 redes funcionales, la red somatosensorial (*sensorimotor network* -SMN-), la red ejecutiva frontoparietal (*frontal parietal network* -FPN-) y la DMN.

La SMN es responsable del control motor, mientras que las otras dos redes participan en procesos cognitivos y ejecutivos motores. Estos resultados nuevamente apoyan la participación de sistemas no motores en el curso de la enfermedad, para compensar el déficit de la red motora.

Se ha descrito tanto una disminución como un incremento de la conectividad funcional entre SMN y DMN. En las fases iniciales, cuando la mayoría de la función motora está preservada, ya se observan cambios en la conectividad funcional.

Este aumento de la conectividad puede ser compensatorio o debido a la lesión de circuitos inhibitorios. Es mayor en pacientes con mayor daño estructural hasta que, llegado un punto, declina con la progresión clínica. Así, se ha visto que aquellos pacientes con mayor preservación de los tractos corticoespinales en DTI mantenían una mejor conectividad funcional que aquellos que ya mostraban una alteración muy marcada de la vía.

Otro de los hallazgos compartidos por diferentes estudios es el cambio de la conectividad cerebelosa, tanto en los pacientes esporádicos sintomáticos como en portadores asintomáticos de mutaciones genéticas asociadas a ELA.

Las principales limitaciones de los estudios funcionales de pacientes con ELA son el tamaño muestral, la variabilidad clínica de los pacientes estudiados, el efecto de la medicación, que no suele incluirse en el análisis, y la variabilidad en las técnicas de pre- y posprocesado de la señal BOLD.

3.3. Espectroscopía

La espectroscopía por RM (ERM) estudia la composición metabólica de los tejidos *in vivo*. En los campos magnéticos clínicos podemos distinguir los picos correspondientes a N-acetil-aspartato (NAA), marcador de integridad neuronal; colina (Cho), marcador de integridad de membrana; creatina (Cr), marcador del metabolismo energético; y mioinositol (Myo), indicador de proliferación glial; o de glutamato y glutamina (Glx), marcador del sistema glutatérgico, entre otros. La cuantificación de los metabolitos puede ser absoluta, aunque en la práctica clínica es más habitual que los resultados se expresen de forma semicuantitativa como ratios normalizadas con la Cr.

Los estudios de ERM muestran de forma consistente una disminución del pico de NAA, reflejando la neurodegeneración y la pérdida neuronal, un aumento de la Glx y del Myo, secundaria a la astrocitosis y proliferación de la microglía, así como una depleción de GABA, con la consiguiente pérdida de control inhibitorio.

La depleción de NAA aparece no solo en el córtex motor, sino a lo largo de todo el tracto corticoespinal. También se ha descrito en el tálamo y ganglios de la base, en el córtex cingular, parietal, frontal y ocasionalmente occipital. Es mayor en pacientes con enfermedad probable/definitiva.

Esta depleción se ha descrito tanto en la ELA como en la ELP e incluso en la AMP, aunque en estos casos la pérdida neuronal es menor. Los pacientes con forma bulbar de la enfermedad tienen ratios NAA/Cr menores que la AMP. La NAA/Cr bulbar aparece disminuida de forma casi exclusiva en el tronco en pacientes con forma bulbar de la enfermedad.

Estudios longitudinales han mostrado una caída del pico de NAA y de la ratio NAA/Cr en periodos de hasta 28 meses, probablemente asociados a progresión de la enfermedad.

El Myo también aumenta en el córtex motor de los pacientes en forma probable/definitiva, por la mayor astrogliosis. Los resultados de Glx son contradictorios, habiéndose descrito tanto depleción como aumento en el córtex motor. La depleción se correlaciona con la caída de NAA y parece secundaria a la pérdida neuronal.

En estudios en equipos de 7 T se ha observado que la disminución de NAA total (tNAA) y Glx precentral se correlaciona con la escala de severidad ALSFRS-R.

Otros estudios han mostrado una correlación moderada entre la concentración de los metabolitos y la lateralización de síntomas o progresión. La medida de NAA/Cho en lóbulos frontales se ha asociado a déficit de la función ejecutiva.

Se ha empleado la técnica en portadores asintomáticos de la expansión C9orf72+, observando una disminución de tNAA/Cr y Glx/Cr en el putamen y en el tálamo, respectivamente.

Sin embargo, al igual que con el resto de las técnicas de imagen, hay una gran variabilidad metodológica entre los estudios (univóxel frente a multivóxel, tiempo de eco -TE- corto o largo...) que limita el valor clínico de la prueba. Aún más, no hay un consenso sobre qué metabolito o metabolitos reflejan mejor la enfermedad ni su progresión, aunque el NAA en el córtex y la vía motora es el más prometedor. Es también habitual que las escalas clínicas usadas para evaluar la disfunción de la neurona motora superior, que pueden tener diferente sensibilidad a la patología, también varíen entre estudios.

Es probable que el uso clínico de campo ultraalto (7 T) mejore la resolución y la sensibilidad espectral.

3.4. Transferencia de magnetización (*magnetization transfer* -MT-) cuantitativa

La MT usa como contraste el intercambio de energía entre los protones ligados a macromoléculas, no visibles en secuencias convencionales de RM, y los protones del agua libre. A partir de la técnica se puede obtener medidas cuantitativas (qMTi), con parámetros como la fracción de macromoléculas (esto es, mielina) (f), el intercambio de transferencia de magnetización (Kf) y la relajación transversal de los protones libres (esto es, agua) (T2f). Se ha empleado en el estudio de la esclerosis múltiple y es posible que se introduzca como marcador futuro en la patología neurodegenerativa.

Conclusiones

- En resumen, los biomarcadores cualitativos de RM en la ELA, aunque correlacionan con la severidad, la duración y la progresión de la enfermedad, son por lo general poco específicos y poco sensibles en el diagnóstico de la enfermedad. El análisis semicuantitativo de alguna de las técnicas, como la SWI, podría mejorar el diagnóstico clínico de los pacientes.
- El análisis cuantitativo mejora los resultados, pero por lo general son estudios de caso-control, lo que limita su uso en la práctica clínica. Es probable que el análisis multimodal, con uso combinado de técnicas estructurales o de técnicas estructurales y funcionales mejore la exactitud diagnóstica de cada una de las medidas individuales.
- Apesar de encontrar diferencias entre fenotipos y genotipos de la enfermedad, los biomarcadores por RM no son superiores a la evaluación clínica en la estratificación de los pacientes y en la progresión de la enfermedad.
- Los biomarcadores de imagen ofrecen indudables ventajas frente a la evaluación clínica en la monitorización del resultado de un ensayo clínico, pero en el caso de la ELA el número de participantes en los estudios es bajo, hay pocas publicaciones que tengan más de 30-40 sujetos por grupo, con una gran heterogeneidad en la inclusión de los diferentes fenotipos clínicos que contribuye a la gran variabilidad de los resultados.

- El número de estudios longitudinales es también pequeño, sin una estandarización adecuada, lo que dificulta la implementación de estudios multicéntricos y la homogeneización de los resultados. A ello hay que sumar que el curso de la enfermedad es rápido y en los estudios a más de 6 meses la tasa de abandono supera el 50%.

Bibliografía

- Barritt AW, Gabel MC, Cercignani M, Leigh PN. Emerging Magnetic Resonance Imaging Techniques and Analysis Methods in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol*. 2018 Dec 4;9:1065. [\[Pubmed\]](#)
- Dai Z, Chen Y, Yan G, Xiao G, Shen Z, Wu R. Progress of magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Radiol Infect Dis*. 2019;6:1-7. Disponible en: [\[Enlace\]](#)
- Donatelli G, Caldarazzo Ienco E, Costagli M, Migaleddu G, Cecchi P, Siciliano G, Cosottini M. MRI cortical feature of bulbar impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2019;24:101934. [\[Pubmed\]](#)
- Düzel E, Costagli M, Donatelli G, Speck O, Cosottini M. Studying Alzheimer disease, Parkinson disease, and amyotrophic lateral sclerosis with 7-T magnetic resonance. *Eur Radiol Exp*. 2021 Aug 26;5(1):36. [\[Pubmed\]](#)
- Foerster, BR, Dwamena BA, Petrou M, Carlos RC, Callaghan BC, Churchill, CL, et al. Diagnostic accuracy of diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Acad Radiol*. 2013 Sep;20(9):1099-106. [\[Pubmed\]](#)
- Grolez G, Moreau C, Danel-Brunaud V, Delmaire C, Lopes R, Pradat PF, et al. The value of magnetic resonance imaging as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol*. 2016 Aug 27;16(1):155. [\[Pubmed\]](#)
- Kocar TD, Müller HP, Ludolph AC, Kassubek J. Feature selection from magnetic resonance imaging data in ALS: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Oct 13;12:20406223211051002. [\[Pubmed\]](#)
- Mazón M, Vázquez Costa JF, Ten-Esteve A, Martí-Bonmatí L. Imaging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. The Example of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurosci*. 2018 Oct 25;12:784. [\[Pubmed\]](#)
- Menke RA, Agosta F, Grosskreutz J, Filippi M, Turner MR. Neuroimaging Endpoints in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Jan;14(1):11-23. [\[Pubmed\]](#)
- Müller HP, Dreyhaupt J, Roselli F, Schlecht M, Ludolph AC, Huppertz HJ, Kassubek J. Focal alterations of the callosal area III in primary lateral sclerosis: An MRI planimetry and texture analysis. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102223. [\[Pubmed\]](#)



- Müller HP, Dreyhaupt J, Roselli F, Schlecht M, Ludolph AC, Huppertz HJ, Kassubek J. Focal alterations of the callosal area III in primary lateral sclerosis: An MRI planimetry and texture analysis. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102223. [\[Pubmed\]](#)
- Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging in aging and neurologic diseases. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:191-227. [\[Pubmed\]](#)
- Shen D, Cui L, Cui B, Fang J, Li D, Ma J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Functional MRI Investigation of Motor Neuron Disease. *Front Neurol.* 2015 Nov 24;6:246. [\[Pubmed\]](#)
- Turner MR, Agosta F, Bede P, Govind V, Lulé D, Verstraete E. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomark Med.* 2012 Jun;6(3):319-37. [\[Pubmed\]](#)
- Zejlou C, Nakhostin D, Winklhofer S, Pangalu A, Kulcsar Z, Lewandowski S, et al. Structural magnetic resonance imaging findings and histopathological correlations in motor neuron diseases-A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2022 Aug 30;13:947347. [\[Pubmed\]](#)