

Factores Pronósticos de la Esclerosis Múltiple

Prognostic Factors In Multiple Sclerosis.

Edgar Patricio Correa-Díaz,^{1,2} Elisa Jácome-Sánchez,³ Germaine Torres-Herrán,¹ Luis Masabanda-Campaña,¹ Guillermo Baño-Jiménez,¹ María José Altamirano-Brito,³ Denny Santos-Saltos,¹ Francisco Caiza-Zambrano,¹ Andrés Ortega Heredia,¹ Victor Paredes González,⁴ María Ariana García Castillo,⁵ Fernando Guillén-López⁶

Resumen

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del Sistema Nervioso Central que afecta a la población adulta joven. La prevalencia de esta entidad es heterogénea en el mundo y baja en el Ecuador. El diagnóstico se basa en los criterios de McDonald 2017. Una vez que el diagnóstico se ha establecido, es necesario determinar si los pacientes tienen factores de mal pronóstico los cuales van a generar un impacto en el tipo de tratamiento a elegir. Al momento, se han estudiado factores pronósticos epidemiológicos, clínicos, biomoleculares y de imagen los cuales nos permiten predecir si la enfermedad tiene un comportamiento agresivo o por el contrario un curso benigno. El número de lesiones en las imágenes de resonancia magnética cerebral, la presencia de lesiones en tronco encefálico y médula espinal son los factores que han demostrado tener un impacto en la progresión de discapacidad. La presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo tiene un rol fundamental en la conversión de un síndrome clínico aislado en esclerosis múltiple clínicamente establecida. Los niveles bajos de vitamina D ha demostrado estar asociado con mal pronóstico pero su aplicabilidad en países como el Ecuador es aún tema de investigación.

Palabras claves: esclerosis múltiple clínicamente establecida, síndrome clínico aislado, neurofilamentos, bandas oligoclonales.

Abstract

Multiple sclerosis is an inflammatory and degenerative disease of the central nervous system which affects young adults. The prevalence of multiple sclerosis in the world is heterogeneous and is low in Ecuador. The diagnosis is based on the McDonald 2017 criteria. Once the diagnosis has been made, it is necessary that any negative factors which will impact the type of treatment used be identified. At this time, factors such as epidemiological, clinical, biomolecular, and magnetic resonance images, which will allow us to identify if the case is aggressive or benign, are studied. The number of lesions shown in a brain MRI, the presence of lesions in the brain stem and spinal cord are factors which have been demonstrated to have an impact on the progression of disability. The presence of oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid has a fundamental role in the conversion of an isolated clinical syndrome to multiple sclerosis. Low levels of vitamin D have been associated with a negative prognosis, however how important vitamin D is in the prognosis of MS in countries such as Ecuador is still an area to be studied.

Keywords: Multiple Sclerosis clinically defined, clinical isolated syndrome, neurofilaments, oligoclonal bands.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 1, 2018

Introducción

Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del Sistema Nervioso Central (SNC) la cual afecta a la población adulta joven. La prevalencia de esta enfermedad es heterogénea en el mundo siendo éstas altas en Europa y Norte América (prevalencias que superan los 100 casos por 100.000 habitantes) mientras que la misma es baja o intermedia en países de América Latina (prevalencias entre 1.5-38 casos por

100.000 habitantes)^{1,2} El Ecuador es un país de baja prevalencia (3-5 casos por 100.000 habitantes). La presencia de esta enfermedad es mayor en ciudades como Quito y Cuenca en donde existe menor población indígena y más población blanca y mestiza, sugiriendo la influencia de población europea en la presencia de la enfermedad.^{3,4,5}

El diagnóstico de EM se basa en los recientes criterios de McDonald 2017 en los cuales la presencia de bandas oligoclonales tienen un rol.⁶ El inicio de trata-

¹Servicio de Neurología. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito.

²Universidad Central del Ecuador. Quito

³Posgrado de Medicina Interna, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

⁴Hospital Voz Andes y Fundación Ecuatoriana de Esclerosis Múltiple. Quito

⁵Neurorradiología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

⁶Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca

Correspondencia

Edgar Patricio Correa-Díaz, MD. MSc

Servicio de Neurología

Hospital Carlos Andrade Marín

Quito, Ecuador

E-mail: patocorrea2010@yahoo.com

miento de esta enfermedad depende del grado de actividad de la misma medido a través de factores demográficos, clínicos, moleculares y de imagen. Por este motivo, el propósito de la siguiente revisión es describir el impacto de dichos factores en el pronóstico de la enfermedad.

Factores Pronósticos Epidemiológicos

Género

En EM, el género juega un rol fundamental en la evolución de la enfermedad, puesto que es más común en el sexo femenino que en el masculino con una proporción de hombre/mujer de 2:1. Un efecto que se ha mantenido a través de los años.⁷ Sin embargo, desde sus inicios se ha considerado que en EM la progresión de la enfermedad es más rápida en el sexo masculino en comparación con el sexo femenino (38% CI 95%: 19% - 60%, $p=0.0005$).⁸

Edad

Según la historia natural de la enfermedad, la EM afecta a poblaciones cuyas edades se concentran entre los 20 a 40 años.⁹ Sin embargo, la influencia de la edad de inicio en el pronóstico de la enfermedad ha sido ampliamente discutida y controversial hasta que un reciente estudio realizado en una población Europea encontró que la edad de inicio fue un marcador temprano de progresión de la discapacidad de tal manera que, los pacientes con EM remitente recurrente (EMRR) que tuvieron un peor pronóstico fueron aquellos cuya edad de inicio de los síntomas fue mayor, entre los 34.6 ± 10.5 años ($p < 0,00005$).¹⁰

Etnia

Las mayores prevalencias de EM son encontradas en el norte de Europa, norte de América, sur de Canadá, Nueva Zelanda y sur de Australia cercanos a 200 casos por cada 100,000 habitantes.⁹ Y como se ha visto, EM es más común en regiones cuyas poblaciones provienen del norte de Europa y es menos frecuente en regiones con poblaciones nativas como África y Asia.¹ Ecuador en cambio tiene una población mestiza principalmente, en la cual la contribución genética al cromosoma Y de la población fue 70% Europea, 28% Amerindia y 2% Africana,¹¹ la cual podría explicar la baja prevalencia de esta enfermedad propia de población caucásica. Estudios han demostrado que los Afroamericanos tienen un riesgo más alto de progresión de la discapacidad en relación a los Caucásicos americanos, ya que el 67% de los primeros requirieron de un apoyo de bastón al caminar ($p < 0.001$).¹²

Factores pronósticos clínicos

La EM es habitual que se presente como un síndrome clínico aislado (SCA) en aproximadamente el 85%,¹³ ya sea como una neuritis óptica típica en un 37%, oftalmoplejía internuclear en el 32% o una mielitis parcial en el 44%.¹⁴ Una vez que se ha presentado un primer ataque,

hay que determinar el riesgo de desarrollar EM y el grado de discapacidad, esta última mediante la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) que va desde un valor de 0 a 10.¹⁵

Existen varios factores clínicos que predicen un mayor riesgo de recaídas tempranas en sujetos portadores de un SCA, lo que determina una mayor probabilidad de un segundo evento desmielinizante provocando una mayor actividad de la enfermedad durante el primer año, condicionando una mayor discapacidad.^{16,17}

Topografía

En relación a la topografía, Tintoré et al., han demostrado en 169 pacientes con SCA, que la presencia de al menos una lesión infratentorial fue asociada con mayor riesgo de conversión de un SCA a una EM clínicamente definida (EMCD), en 71.4% de los pacientes (HR 3.3). El riesgo de alcanzar una escala expandida de discapacidad (EDSS) de 3 fue del doble (HR: 2.4) en un lapso de 7 años en aquellos con lesiones infratentoriales. Adicionalmente, la presencia de una lesión cerebelosa también fue asociada con un incremento en el riesgo de EMCD (HR de 2.4), pero, no aumentó el riesgo de discapacidad (HR de 1.3 $p > 0.05$). Por el contrario, la presencia de al menos una lesión en tronco encefálico aumentó el riesgo de conversión de un SCA a EMCD (HR de 2.9) además, del riesgo de discapacidad (HR de 2.5); en tanto que la existencia de lesiones en cerebelo y tronco encefálico en conjunto acrecentó el riesgo de conversión y de discapacidad. De modo que existe peor pronóstico con aquellas lesiones ubicadas en el tronco encefálico en comparación con las cerebelosas e incluso tuvieron curso más agresivo.¹⁵

En cuanto a la neuritis óptica (NO), Rizzo y Lessell siguieron a 60 pacientes con NO típica durante 15 años encontrando que el 74% de las mujeres desarrollaron EM frente a un 34% de varones. Otro estudio que incluyó a 320 pacientes con SCA, de los cuales 123 tuvieron NO se les siguió con resonancia magnética (RM) cerebrales durante 2-3 años, encontrándose que el riesgo de conversión a EM definida fue del 5,9% si la RM era normal y del 55% si había lesiones cerebrales.¹⁸ Al igual que lo que ocurre con las lesiones de tronco encefálico, las lesiones en médula espinal que se encuentran al inicio de la enfermedad fueron asociadas con recaídas, lo que se convertiría en un criterio para inicio de terapia de manera inmediata.¹⁵ Un hallazgo para tomar en cuenta es que las anomalías de la médula espinal se encuentran con frecuencia en pacientes con EMCD, mientras que en pacientes que presentan SCA la prevalencia de lesiones es menor.¹⁹

Biomarcadores como factores pronósticos en EM

Se han planteado varios biomarcadores para monitorear el curso de la EM, que nos ayudan como una medida sensible y confiable para valorar el daño neuronal, pero

a su vez que nos sirvan como un factor pronóstico de la enfermedad y el cambio que estos podrían presentar al estar frente a una terapia eficaz.

Vitamina D

En la EM se han explorado varios factores contribuyentes que desempeñan una función coadyuvante como es la genética, infecciones y otras exposiciones ambientales, las cuales promueven un proceso autoinmune que conduce a la enfermedad. En varios estudios observacionales se ha sugerido que los niveles séricos bajos de vitamina D o 25(OH)D como un contribuyente ambiental para desarrollar EM además, de la relación inversa entre la exposición solar, radiación ultravioleta con el riesgo e inicio de la enfermedad, el grado de modulación de la actividad y la prevalencia de EM.²⁰⁻²⁴

Los niveles inferiores de 25(OH)D están asociados con una probabilidad de 2.0 veces de que se produzca EM en pacientes con SCA, su asociación a un antecedente familiar en primer grado incrementa el riesgo hasta 15 veces. En EMRR se ha demostrado que los niveles más bajos de 25(OH)D se asocian significativamente con peor pronóstico de la enfermedad y un mayor número de recaídas, independientemente de otros factores como son infecciones, sexo, género, discapacidad y uso de terapia inmunomoduladora.

La EM al ser una enfermedad que empeora con la insuficiencia de vitamina D y al mismo tiempo al verse limitada a la exposición de luz solar, se ha tratado de correlacionar el nivel sérico de vitamina D y la asociación de suplementos de vitamina D, evidenciando que entre ambos hay un argumento inaplicable, ya que el uso de suplementos no ha tenido ningún efecto en las recaídas.²⁵

En el ensayo BENEFIT realizado durante 2 años, se concluyó que aquellos pacientes con niveles de 25(OH)D ≥ 50 nmol/L, tenían un menor riesgo -39%- de desarrollar nuevas lesiones que realcen en gadolinio, por lo tanto por cada incremento en 10ng/ml de 25(OH)D el riesgo de recaídas posteriores disminuyó en un 34%, con lo que se consiguió un menor compromiso de la discapacidad 20, 26. Por lo tanto, la evidencia de receptores de vitamina D y CYP27B1 en las diferentes células inmunitarias y nerviosas constituiría una primera indicación de las posibles acciones de la vitamina D en la EM, de igual modo, al establecer una mejor relación entre las células Th2 (protectoras) y Th1 (agresivas), con el efecto global de una disminución de la inflamación, se deduce que la vitamina D parece influir en el riesgo y el curso de la EM, al tener efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios potencialmente beneficiosos en los pacientes.²⁵

Es necesario reconocer que se debe investigar el impacto de este factor ambiental en el pronóstico de discapacidad en áreas como el Ecuador en donde los rayos ultravioletas y la exposición solar están presentes durante

todo el año. Un estudio llevado a cabo en Quito demostró que pacientes con EM e individuos sanos tuvieron niveles bajos de vitamina D. Adicionalmente se encontró que, no hubo una correlación entre los niveles de vitamina D y el grado de discapacidad. Por lo que, el impacto de este factor ambiental debe de ser estudiado en nuestra población y que involucre a más sujetos.¹

Neurofilamentos de cadena ligera (NFL)

En la EM son necesarios biomarcadores que expresen daño tisular y que a su vez permitan el monitoreo de la actividad de la enfermedad. Los NFL son los biomarcadores más estudiados, están estructurados por cadenas ligeras, medias, pesadas, α -internexina y periferina en los axones mielinizados, que son liberadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de una lesión axonal ya sea por una enfermedad neurológica degenerativa (demencia, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica) o traumática (lesiones de la médula espinal).^{27,28}

Existen varias técnicas analíticas ultrasensibles para el estudio de anticuerpos, como la matriz de molécula única (SiMoA), que permite la cuantificación de biomarcadores de proteínas en muestras de sangre a concentraciones muy bajas.²⁹ El método SiMoA para cuantificar los NFL en suero es más sensible que los estudios por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). La tecnología altamente sensible de SiMoA en un futuro podrá ayudar a medir la gravedad de la enfermedad, determinar el pronóstico de la misma y la respuesta a las intervenciones de tratamiento en enfermedades neurológicas.³⁰

La concentración de NFL en líquido cefalorraquídeo (LCR) predice la severidad de la EM, tal como se ha demostrado en algunos estudios en los que se midió los NFL tanto en LCR como en suero, antes y después de la terapia modificadora de la enfermedad (TME), reportando una correlación de $r=0.62$ ($p<0.001$) entre las dos, y dando como resultado que en pacientes con EMRR y EM progresiva las concentraciones séricas fueron significativamente más altas (16.9ng/L y 23ng/L) respectivamente; mientras que posterior a TME los niveles se redujeron a 15.7 ng/L (IQR 9.6-22.7) ($p=0.001$). Es así que Axelsson et al., mencionan que el nivel medio de NFL en LCR disminuyó en un 51% (1.781 ng/L) en 12-24 meses de terapia inmunosupresora, por lo que los NFL en el LCR son marcadores potenciales cuando el tratamiento es eficaz.^{28,31}

Se ha demostrado que en pacientes con SCA y con EMRR los niveles de NFL en LCR son los mejores marcadores predictivos de la actividad de la enfermedad en un 93% de los pacientes estudiados; adicionalmente, los anticuerpos de NF-L generados durante la enfermedad también pueden ser patógenos y desempeñar un papel en la progresión de la neurodegeneración.^{32,33} Además, se identificaron niveles altos de NFL en suero de pacientes cuyas lesiones realizaban con gadolinio en los estudios de

RM cerebral y de cordón espinal (62.5pg/ml). Adicionalmente, hubo asociación con daño inflamatorio agudo y pérdida neuronal crónica difusa que generó progresión de la discapacidad medida por EDSS (de 1.5 puntos con un EDSS de 0, de 1 punto con un EDSS de 1.0-5.5 y de 0.5 puntos con un EDSS de 6.0). Tomando en conjunto todos estos resultados, los niveles de NFL en LCR y en suero representan un marcador pronóstico del curso clínico de la enfermedad.³⁴

Bandas Oligoclonales (BOC)

Las BOC representan una clase limitada de anticuerpos que se representan como bandas discretas en gel de agarosa. En condiciones normales la inmunoglobulina G (IgG) presente en el LCR proviene principalmente de la difusión pasiva desde el plasma. El aumento de la síntesis intratecal de IgG evidencia una alteración inmunológica y un proceso inflamatorio en el SNC, cuya síntesis intratecal puede medirse de forma cuantitativa, principalmente a través del índice IgG o de forma cualitativa a través de la presencia de bandas oligoclonales.³⁵

La presencia de BOC en LCR indica una actividad inflamatoria crónica dentro del SNC, que es positiva en alrededor del 87.7% de pacientes con EM y en el 68% de pacientes con SCA. En este último, al ser positiva tiene una asociación importante con el riesgo de conversión de EMCD, independientemente de la ubicación anatómica del SCA, con un 91% de sensibilidad y un 94% de especificidad, además de una mayor precisión frente a la diseminación en espacio en la RM cerebral (70% frente a 58%), lo que globalmente da una mejor precisión diagnóstica.^{36,37,38}

Por lo tanto, la presencia de BOC en LCR tiene implicaciones pronósticas, ayudándonos a predecir el riesgo de conversión de SCA a EM clínicamente definida.²⁷

Tabaquismo

El tabaquismo es un factor ambiental modificable, cuyo interés ha formado parte de numerosos estudios. En la EM se ha investigado la relación entre el hábito de fumar y el incremento en el riesgo de desarrollo y la progresión de la enfermedad, es así que la duración e intensidad del consumo de tabaco, tiene una relación inversa con el incremento de este riesgo, y una asociación más fuerte en hombres que en mujeres.³⁹

Como la etiología de la EM aún no se conoce con exactitud, se han propuesto numerosos mecanismos para explicar los efectos adversos del tabaquismo en la enfermedad, incluidos efectos en el sistema inmune, efectos inmunomoduladores, desmielinización y de disrupción en la barrera hematoencefálica, los cuales no han sido concluyentes.⁴⁰

Estudios de asociación del genoma han identificado varios genes de riesgo como el HLA-DRB1*15:01, que tiene una asociación muy fuerte con el riesgo de desarro-

llar EM en fumadores, y el HLA-A2*02:01, catalogado como gen protector, explicando que el hábito de fumar ocasiona que múltiples partículas y gases que ingresan al organismo, estimulen una serie de mecanismos inflamatorios principalmente mediados por los macrófagos y las células epiteliales, que posteriormente liberarán citoquinas para el reclutamiento de células inmunes circulantes. Es así que la presencia de este factor, previo al inicio de alguna sintomatología neurológica, incrementa el riesgo de susceptibilidad a desarrollar EM (RR 1,48; IC 95%: 1,35-1,63; $p < 10^{-15}$).^{41,42}

En la exposición crónica al humo de tabaco se produce de manera progresiva un agotamiento y disfunción de mecanismos de defensa inmune innata, con el consecuente desarrollo de estructuras linfoides terciarias y disregulación en la homeostasis de células T, llevando a una inflamación sistémica que se caracteriza por aumento de leucocitosis, linfocitosis, incremento de las células T CD4/CD8, proteína C reactiva y los niveles de IL-6.⁴¹ Dentro de la exposición pasiva al humo de cigarrillo la identificación del gen HLA-DRB1*15 se asocia a un aumento en la posibilidad de desarrollar EM (OR= 3.7; IC 95%: 1,17-11,9).⁴³

Una revisión sistemática y meta análisis, demuestra que la asociación entre fumar y el incremento del EDSS en pacientes con EM (Diferencia Media Estandarizada (DME)=0.15, 95% IC = 0.01-0.28), no tenía ninguna relación con el riesgo de alcanzar un EDSS de 4 (HR=1.24, IC 95%=0.89-1.72) o EDSS de 6 (HR=1.17, IC del 95%=0,88-1,57), por lo que fumar tampoco tuvo efecto en el Score de Severidad de Esclerosis Múltiple y en el incremento de la carga lesional en T2 (DME = 0.14, IC 95% = -0.04-0.32, y SMD=0.07, 95% CI=-0.08-0.22, respectivamente).⁴⁴ Pero si se plantea el impacto que ocasiona el cese del hábito tabáquico, al menos de 1 año, y su expresión en la progresión de la enfermedad catalogada por EDSS, demostrando una disminución de 0.96 veces (IC 95%: 0.95 a 0.97) el riesgo de alcanzar un EDSS de 4.0 y una disminución de 0,97 veces de alcanzar un EDSS de 6.0.⁴⁵

Resonancia Magnética como factor de pronóstico en EM

El rol que cumple la RM en el diagnóstico de EM es fundamental, además actualmente es una herramienta útil para determinar el pronóstico de la patología tomando en consideración el número y la localización de las lesiones; como muestra de ello en un estudio prospectivo en 156 pacientes con SCA demostró que las lesiones observadas en RM inicial predice la transformación a EMCD, tomando en cuenta los criterios de Barkhof se observó que al tener 0 criterios hay bajo riesgo de progresar a EMCD mientras que al tener 1 a 2 criterios, el riesgo es intermedio HR: 6,1 IC 95% (2.2-16) y al cumplir 3 a 4 criterios el riesgo es alto HR: 17 IC 95% (6.7-43) para progresión de SCA a EMCD. Además, se concluyó que

a mayor número de lesiones mayor riesgo de progresión de discapacidad según el score de EDSS. Así tenemos que los pacientes con 1 a 3 lesiones el HR fue 4.3 (IC 95% 1.3–14.8); 4-9 lesiones fue HR 7.4, (IC 95% 2.3–24.5); y 10 o más lesiones fue HR 19.3 (IC 95% 6.8–54.6) 46. Prosperini et al., han observado en 394 pacientes con EM tratados al menos un año con IFN- β que, la aparición de 1 nueva lesión en T2 podría aumentar hasta 15 veces el riesgo de progresión de la discapacidad, incluso en ausencia de brotes clínicos ($p < 0,001$).⁴⁷

Lesiones infratentoriales

Las lesiones infratentoriales en RM son de particular importancia ya que su presencia puede actuar como un factor pronóstico en la EM como se establece en las guías de consenso MAGNIMS; además menciona que el número de lesiones en T2 en pacientes con SCA también se ha asociado con mayor discapacidad, tomando en consideración además la topografía de las lesiones, la presencia de al menos una lesión cerebelosa y de tronco encefálico están relacionadas con una tasa de conversión elevada a EMCD.⁴⁸

Otro ejemplo que sustenta lo planteado lo demuestra un estudio realizado en 42 pacientes con SCA en los que se les realizó RM para determinar la relación de lesiones y la progresión de la patología. De estos 42 pacientes, 26 progresaron a EMCD y de este grupo, 14 tuvieron una discapacidad importante dado por un score de EDSS ≥ 3 en promedio de tiempo de 6,4 años. Solo 5 pacientes progresaron a discapacidad severa establecido a través de un EDSS ≥ 6 ; de estos, 4 presentaron lesiones infratentoriales (LR+: 11,27, $p=001$, HR 6,3); 3 de ellos más de 2 lesiones; lo que demuestra que la presencia de lesiones infratentoriales actúan como factor pronóstico de discapacidad en EM. Las lesiones ponderadas en T1, hipointensas y captantes de gadolinio no mostraron valor pronóstico en la progresión de discapacidad.⁴⁹

Lesiones medulares

Se debe tener en consideración que las lesiones en médula espinal observadas por RM son útiles para determinar diseminación en tiempo y espacio según los criterios de McDonald 2010. Aunque como se sugiere en la revisión de los criterios McDonald 2017, la RM no es obligatoria en todos los pacientes con EM, se recomienda realizarla solo cuando la presentación clínica sugiera una localización en dicha área.⁶ Sin embargo, es importante recalcar que las lesiones espinales además de ayudar a establecer el diagnóstico de EM son un factor pronóstico relevante como se evidenció en un estudio observacional de 207 pacientes con SCA en el cual, la presencia de lesiones espinales o el incremento de lesiones en dicha área representó un aumento del riesgo entre 2 a 3 veces de conversión desde SCA a EMCD (HR:1.9, IC

del 95%: 1.03-3.6, $p = 0.041$); además, se observó que las lesiones espinales fueron asociadas con un mayor riesgo de alcanzar un EDSS 3.0 a corto plazo (HR: 5):⁵⁰ Otro ejemplo, es un estudio observacional de 121 pacientes con SCA en el que durante el seguimiento se evidenció que las lesiones espinales tienen 14,4 veces mayor riesgo de conversión a EMCD en comparación con los pacientes que no tenían lesiones espinales (95% CI: 2.60-80.03). Llama la atención que los pacientes con SCA y sintomatología espinal de inicio, la probabilidad de conversión a EMCD fue inferior (HR 1,24 IC 95%: 0,35) en comparación con pacientes sin sintomatología espinal en los cuales la probabilidades de conversión a EMCD fue de 6,48 (IC del 95%: 2,34-17,95). Por lo que se sugiere realizar RM de médula espinal al momento del diagnóstico aun si no existe clínica de mielitis.¹⁹

Un estudio observacional retrospectivo en el cual se tomaron datos de una cohorte de 239 pacientes con EMRR con clínica sugestiva de lesiones espinales, se encontró que la relación entre la presencia de lesiones espinales y el riesgo de alcanzar EDSS 4.0 fue de 4 (HR 4.4 CI 2.1-9.0, $p < 0.001$) demostrando que pacientes con al menos una lesión espinal, alcanzaron una puntuación de 4.0 en el EDSS frente los pacientes que no tenían lesiones (tiempo promedio de 145 meses en el grupo sin lesiones versus 103.9 meses en el grupo con lesiones).⁵¹

Atrofia cerebral

En pacientes con EM se observa pérdida de tejido cerebral, conocido con el término de atrofia que refleja el daño neuro-axonal permanente subyacente en esta patología. Esta medida no solo sirve para identificar la progresión de la enfermedad sino que también ayuda como un factor predictor de progresión de discapacidad y en la conversión a EMCD.⁵²

La atrofia cerebral, que es considerada como la carga neta acumulada de la enfermedad, es la última consecuencia de los procesos patológicos que suceden en el cerebro. La atrofia cerebral en EM aparece normalmente en forma de ventrículos agrandados y un tamaño reducido del cuerpo calloso.⁵³

La atrofia cerebral está presente en todos los estados de la enfermedad, de forma progresiva, incluyendo pacientes con EM temprana,⁵⁴ lo cual incide en la necesidad de una intervención neuroprotectora temprana. La tasa de atrofia es mayor en EM (0.6–1.0% anual) que en el proceso de envejecimiento normal (0.1–0.3% anual).⁵⁴⁻⁵⁹

En un estudio prospectivo de 99 pacientes con SCA el 53.3% desarrolló EMCD, la tasa media de atrofia cerebral fue mayor que el grupo que no desarrolló EMCD (con -0.50%/año vs -0.26%/año respectivamente), además se evidenció que la atrofia cerebral ocurrió aun en fases tempranas de la EM.⁶⁰ Otro ejemplo que corrobora que la atrofia cerebral sirve como factor pronóstico en la EM

es un estudio observacional prospectivo en 109 pacientes con EMRR en tratamiento con interferón. Durante el seguimiento se observó que los pacientes con mayor pérdida de volumen cerebral global más allá de -0.86% estuvieron relacionados con mayor riesgo de progresión de la enfermedad a los 4 años (sensibilidad 71.4%, intervalo de confianza del 95% [IC]50% -86.2%; especificidad 65.5%, 95% CI 54.8% -74.8%); de la misma manera, por el cambio de volumen de sustancia blanca en el primer año de la terapia con interferón b fueron más propensos a aumentar la discapacidad en la escala de EDSS durante los 4 años de seguimiento.⁶¹

La atrofia de sustancia blanca y gris puede generar un impacto en los déficits neuropsicológicos en el paciente.⁶² Se ha demostrado que la atrofia en la sustancia gris estuvo asociada más frecuentemente a déficits cognitivos.^{63,64,65}

Por lo tanto, la evaluación del volumen cerebral no tiene un papel en el diagnóstico de la EM, pero podría ser un buen predictor de la discapacidad a largo plazo.⁶⁶

Conclusión

Los factores pronósticos nos permiten tomar decisiones en el tratamiento de la enfermedad. El sexo masculino, la edad de presentación y la etnia afroamericana han demostrado -de los factores demográficos- tener una relación con peor pronóstico de la enfermedad. Los síntomas clínicos resultados de lesiones infratentoriales (tronco encefálico y cerebelo) han demostrado estar asociados con mal pronóstico. Los niveles bajo de vitamina D están asociados a mal pronóstico, sin embargo, se requieren de estudios que confirmen estos resultados en poblaciones cercanas a la línea ecuatorial. Los niveles de neurofilamentos

Factores Epidemiológicos	
Género	Las mujeres se ven más afectadas (2:1 en relación a los hombres), pero no se ha demostrado una clara vinculación del cromosoma X con el desarrollo de la enfermedad. ⁷ La progresión de la enfermedad es más rápida los hombres, (38% CI 95%: 19% - 60%, p = 0.0005) aunque ambos requieren uso de bastón a edades similares (58 - 60 años). ⁸
Edad de inicio	Afecta sobre todo a poblaciones cuyas edades se concentran entre los 20 y 40 años. ⁹ Mayor edad de inicio (34.6 ± 10.5 años) es marcador de mal pronóstico (p <0,00005). ¹⁰
Etnia	La EM es más común en regiones cuyas poblaciones provienen del norte de Europa y es menos frecuente en regiones con poblaciones nativas como África y Asia. ¹ Los Afroamericanos tienen un riesgo más alto de progresión de la discapacidad que los Caucásicos americanos. (OR 1.67 p<0.001). ¹²
Factores clínicos	
Topografía	La presencia de al menos una lesión infratentorial se asocia con mayor riesgo de conversión de un SCA a una EMCD (HR 3.3). ¹⁵ La presencia de al menos una lesión en tronco encefálico aumentó el riesgo de discapacidad (HR de 2.5) incluso se relacionan a mayor agresividad de la enfermedad. ¹⁵ Las lesiones en médula espinal que se encuentran al inicio de la enfermedad se asociada con mayor riesgo de recaídas, por lo que es un criterio para inicio de terapia de manera inmediata. ¹⁵
Biomarcadores	
Vitamina D	Estudios observacionales sugieren que un nivel sérico bajo es un contribuyente ambiental para desarrollar EM y que en EMRR la baja concentración sérica se asocia con peor pronóstico y mayor número de recaídas. ²⁰⁻²³ Parece influir en el riesgo de desarrollo y en el curso de la EM (efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios) sin embargo el uso de suplementos no ha tenido ningún efecto en las recaídas. ²⁵
Neurofilamentos de cadena ligera	Su concentración en LCR es el mejor marcador predictivo de la actividad y su concentración sérica podría predecir la severidad de la enfermedad (en EMRR y EM progresiva las concentraciones son significativamente más altas). ²⁸ Los niveles LCR y en suero representan un marcador pronóstico del curso clínico de la enfermedad. ³⁴
Bandas oligoclonales	Su presencia en LCR indica una actividad inflamatoria crónica dentro del SNC. ³⁵ Su concentración en LCR tiene implicaciones pronosticas (riesgo de conversión de SCA a EMCD) independientemente de la ubicación anatómica del SCA (Sensibilidad 91% y Especificidad 94). ^{27, 36, 37, 38}
Tabaco	Su presencia previo al inicio de síntomas incrementa el riesgo de susceptibilidad a desarrollar EM (RR 1,48; IC 95%: 1,35-1,63; p<10-15). ^{41, 42} La exposición pasiva se asocia a un aumento en la posibilidad de desarrollar EM (OR= 3.7; IC 95%: 1,17-11,9). ⁴³ El cese del hábito tabáquico (al menos de 1 año) demuestra una disminución de progreso de discapacidad. ⁴⁵
Factores de Imagen	
Resonancia magnética	Herramienta útil para determinar el pronóstico de la patología tomando en consideración el número y la localización de las lesiones (a mayor número de lesiones mayor riesgo de progresión de discapacidad según el score de EDSS). ⁴⁶ La aparición de 1 nueva lesión en T2 podría aumentar hasta 15 veces el riesgo de progresión de la discapacidad, incluso en ausencia de brotes clínicos (p<0,001). ⁴⁷

Tabla 2. Factores de buen y mal pronóstico en Esclerosis Múltiple

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad < 40 años	Edad mayor a 40 años
Sexo femenino	Sexo masculino
Etnia Caucásica	Etnia afroamericana
Inicio unifocal	Inicio multifocal
Síntoma sensorial aislado (Neuritis óptica)	Afectación del sistema eferente (motor, cerebelar)
Recuperación completa del ataque	Recuperación parcial o nula de una recaída
Intervalo largo entre recaídas	Alta tasa de recaída en los primeros dos años
Sin discapacidad después de 5 años	Discapacidad después de 5 años
RM normal/carga lesional baja	RM anormal con gran carga lesional
Sin lesiones en fosa posterior y médula espinal	Con lesiones en fosa posterior y médula espinal
Sin atrofia cerebral	Atrofia cerebral
LCR negativo para bandas oligoclonales	LCR positivo para bandas oligoclonales
Niveles normales de Vitamina D	Niveles bajos de Vitamina D
Niveles bajos de NFL en LCR	Altos niveles de NFL en LCR
No tabaquismo	Tabaquismo

Abreviaturas. RM: resonancia magnética, LCR: líquido cefalorraquídeo, NFL: neurofilamentos.

y el tabaquismo tienen un rol en el grado de actividad de la enfermedad. Finalmente, el número de lesiones en RM, las lesiones infratentoriales, las lesiones asintomáticas en cordón espinal y la atrofia espinal han demostrado ser los marcadores de imagen de mal pronóstico. Un breve resumen de estos factores puede ser visto en las tabla 1 y 2. Todos estos factores deben ser tomados en consideración en aquellos pacientes con EM de reciente diagnóstico con el fin de elegir un apropiado tratamiento.

Referencias

- Correa P, Paredes V, Martínez B. Prevalence of multiple sclerosis in Latin America and its relationship with European migration. ; 2: p. 1 - 10.
- Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, Giunta D, Correale J, Fiol M, Ysraelit M, Cáceres F, Fernández N, Saladino M, Garcea O, Silva B, Alonso R, Carrá A. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016; 7(07).
- Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibañez T, Díaz F. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología*. 2010; 25(5): p. 309 - 313.
- Correa P, Ortiz A, Torres G, Buestan M, Martínez B, Paredes V, Jácome C, Vásquez V, Zambrano J, Flores E, Benalcázar E, Barros J, Acosta C. The Clinical and Epidemiological Spectrum of Multiple Sclerosis in Quito, Ecuador. *Journal of Neurological Disorders*. 2016; 4(7).
- Correa P, Torres G, Ortiz M, Buestan M, et al. Epidemiology of Multiple Sclerosis in the Andean Region of Ecuador. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018; 24: p. 11-117.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018 Feb; 17(2): p. 162-173.
- Sadovnick D. European Charcot Foundation Lecture: The natural history of multiple sclerosis and gender. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009 Sep 26;(286): p. 1 - 5.
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *NEUROLOGY* 2006;66:172-177. 2006; 66: p. 172 - 177.
- Aguirre Cruz L, Flores Rivera J, De La Cruz Aguilera D, Rangel López E, Corona T. Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans. *Autoimmunity*. 2011; 44: p. 571-575.
- Cierny D, Lehotsky J, Hanysova S, Michalik J, Kantorova E, Sivak S, Kurca E, Dobrota D, Jesenska L. The age at onset in Multiple Sclerosis is associated with patient's prognosis. *Bratisl Med J*. 2017; 118(6): p. 374 - 377.
- Poulsen L, Børsting C, Tomas C, Gonzalez-Andrade, Lopez-Pulles R, Gonzalez-Solorzano J, Morling N. Typing of Amerindian Kichwas and Mestizos from Ecuador with the SNPforID multiplex. *Forensic Science International: Genetics*. 2011; 5: p. 105-107.
- Cree B, Khan O, Bourdette D, Goodin D, Cohen J, Marrie R, Glidden D, Weinstock-Guttman B, Reich D, Patterson N, Haines J, Pericak-Vance M, DeLoa C, Oksenberg J, Hauser S. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63: p. 2039-2045.
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, Bestwick JP, Meier U, Marta M, Dalla Costa G, Runia T, Evdoshenko E, Lazareva N. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21(8).
- Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Is Optic Neuritis More Benign Than Other First Attacks in Multiple Sclerosis? *Annals of Neurology*. 2005 Feb; 57(2): p. 210 -215.
- Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, Nos C, Edo M, Castillo J, Horga A, Perez-Miralles F, Huerga E, Comabella M. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010; 75: p. 1933-1938.
- Mowry E, Pesic M, Grimes B, Deen S, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *Journal of Neurology*. 2009; 256: p. 1061-1066.

17. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Di Pauli F, Auer M, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PLoS One*. 2016; 11(7).
18. Ayuso T, Aliseda D, Ajuria I, Zandío B, Mayor S, Navarro M. Inflammatory optic neuritis. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2009; 32(2): p. 249-263.
19. Sombekke M, Wattjes M, Balk L, Nielsen J, Vrenken H, Uitdehaag B, Polman C, Barkhof F. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2013 Jan 1; 80(1): p. 69-75.
20. Shoemaker TJ, Mowry EM. A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy. *Mult Scler*. 2018 Jan; 24(1): p. 6-11.
21. Koch-Henriksen N, Sørensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology*. 2010 May; 9(5): p. 520-532.
22. Spelman T, Gray O, Trojano M, Petersen T, Izquierdo G, Lugeschi A, Hupperts R, Bergamaschi R, Duquette P, Grammond P, Giuliani G, Boz C. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol*. 2014 Dec; 76(6): p. 880-890.
23. van der Mei IA, Ponsonby A, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, Butzkueven H, Kilpatrick T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*. 2003 Aug; 327(7410).
24. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, Leong A, Greenwood CM, Thanassoulis G, Richards JB. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015 ; 12(8).
25. Wang C, Zeng Z, Wang B, Guo S. Lower 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Higher Relapse Risk in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22(1): p. 38-43.
26. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BG, Comi G, Cook S, Goodin DS, Filippi M, Hartung HP, Jeffery DR, O'Connor P, Suarez G, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C, Ascherio A. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurology*. 2015 Dec; 72(12): p. 1458-1465.
27. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2014 Jan; 13(1): p. 113-126.
28. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, Malmeström C, Svenningsson A, Olsson T, Piehl F, Blennow K, Lycke J. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology*. 2017 Nov; 89(22): p. 2230-2237.
29. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, Piech T, Patel PP, Chang L, Rivnak AJ, Ferrell EP, Randall JD, Provuncher GK, Walt DR, Duffy DC. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol*. 2010 Jun; 28(6): p. 595-599.
30. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, Liman V, Norgren N, Blennow K, Zetterberg H. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Oct; 54(10): p. 1655-1661.
31. Axelsson M, Malmeström C, Gunnarsson M, Zetterberg H, Sundström P, Lycke J, Svenningsson A. Immunosuppressive therapy reduces axonal damage in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Jan; 20(1): p. 43-50.
32. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, Blennow K, Zetterberg H, Lundberg P, Dahle C, Vrethem M, Ernerudh J. Neurofilament light chain in cerebrospinal fluid and prediction of disease activity in clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2017 May; 24(5): p. 703-712.
33. Puentes F, van der Star BJ, Boomkamp SD, Kipp M, Boon L, Bosca I, Raffel J, Gnanapavan S, van der Valk P, Stephenson J, Barnett SC, Baker D, Amor S. Neurofilament light as an immune target for pathogenic antibodies. *Immunology*. 2017 Dec; 152(4): p. 580-588.
34. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, Zecca C, Blennow K, Zetterberg H, Leppert D, Kappos L, Gobbi C, Kuhle J. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017 Jun; 81(6): p. 857-870.
35. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2013 Sep; 262(1-2).
36. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, Castelló J, Vidal-Jordana A, Galán I, Nos C, Mitjana R, Mulero P, de Barros A, Rodríguez-Acevedo B, Midaglia L, Sastre-Garriga J, Rovira A, Comabella M, Montalban X. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018 Apr; 141(4): p. 1075-1084.
37. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug; 84(8): p. 909-914.

38. Gastaldi M, Zardini E, Leante R, Ruggieri M, Costa G, Cocco E, De Luca G, Cataldo I, Biagioli T, Ballestrini C, Castellazzi M, Fainardi E, Pettini P, Zaffaroni M, Giunti D. Cerebrospinal fluid analysis and the determination of oligoclonal bands. *Neurological Sciences*. 2017 Oct; 38(2): p. 217–224.
39. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple Sclerosis. *The Lancet*. 2018 Apr; 391(10130): p. 1622–1636.
40. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015; 14(3): p. 263-273.
41. Ammitzbøll C, Börnsen L, Romme Christensen J, Ratzner R, Romme Nielsen B, Søndergaard HB, von Essen MR, Sellebjerg F. Smoking reduces circulating CD26hiCD161hi MAIT cells in healthy individuals and patients with multiple sclerosis. *J Leukoc Biol*. 2017 May; 101(5): p. 1211-1220.
42. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Jan; 6(1).
43. Lavery AM, Collins BN, Waldman AT, Hart CN, Bar-Or A, Marrie RA, Arnold D, O'Mahony J, Banwell B. The contribution of secondhand tobacco smoke exposure to pediatric multiple sclerosis risk. *Mult Scler*. 2018 Jan.
44. Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O, Mousavi S, Abdolalizadeh A, Moradi Lakeh M, Sahraian M. Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;: p. 1-8.
45. Tanasescu R, Constantinescu C, Tench C, Manouchehrinia A. Smoking Cessation and the Reduction of Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Cohort Study. *Nicotine Tob Res*. 2018 Apr; 20(5): p. 589-595.
46. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Sep; 67(6): p. 968-972.
47. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Nov; 16(11): p. 1202-1209.
48. Rovira A, Wattjes M, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano N, Filippi M, Auger C, Rocca MA, Barkhof F, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Miller D, Montalban X. 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): p. 471-482.
49. 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): p. 217-221.
50. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tur C, Castelló J, Río J, Vidal-Jordana A, Galán I, Rodríguez-Acevedo B, Midaglia L, Nos C, Mulero P, Arévalo MJ, Comabella M, Huerga E, Auger C, Montalban X, Tintore M. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler*. 2018 Mar; 24(3): p. 301-312.
51. D'Amico E, Patti F, Leone C, Lo Fermo S, Zappia M. Negative prognostic impact of MRI spinal lesions in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016 Febrero 9.
52. Dalton CM, Brex P, Jenkins R, Fox N, Miszkiel K, Crum W, O'Riordan J, Plant G, Thompson A, Miller D. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Aug; 73(2): p. 141–147.
53. Dietemann JL, Beigelman C, Rumbach L, Vouge M, Tajahmady T, Faubert C, Jeung MY, Wackenheim A. Multiple sclerosis and corpus callosum atrophy: relationship of MRI findings to clinical data. *Neuroradiology*. 1988; 30(6): p. 478-480.
54. Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT, Miller DH. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology*. 2000 Apr; 54(8): p. 1689-1691.
55. Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Okada K, Yamashita K. Gender effects on age-related changes in brain structure. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21 (1): p. 112-108.
56. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology*. 2000; 214(3): p. 665-670.
57. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, Harvey RJ, Rossor MN, Miller DH, Thompson AJ. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology*. 2000; 54(4): p. 807-812.
58. Kalkers NF, Ameziane N, Bot JC, Minneboo A, Polman CH, Barkhof F. Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol*. 2002; 59(10): p. 1572-1576.
59. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 ; 23(8): p. 1327-1333.

60. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, Swanton JK, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(2): p. 204-208.
61. Pérez-Miralles FC, Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, Río J, Auger C, Pareto D, Tintoré M, Rovira A, Montalban X. Predictive value of early brain atrophy on response in patients treated with interferon β . *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Jul; 2(4).
62. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000 ; 66(5): p. 685-692.
63. Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol*. 2004 ; 61(2): p. 226-230.
64. van Munster CE, Jonkman LE, Weinstein HC, Uitdehaag BM, Geurts JJ. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience*. 2015; 303: p. 446-461.
65. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66(9): p. 1144-1150.
66. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015; 10(11): p. 597-606.