

# Análisis patológico de la sustancia gris en la esclerosis múltiple

**Dra. Caterina Mainero**

Hospital General de Massachusetts (EE.UU.)

---

La sustancia gris involucra múltiples áreas, incluida la corteza cerebral, la corteza cerebelosa, la médula espinal y la sustancia gris profunda, según afirmó la Dra. Caterina Mainero, del Hospital General de Massachusetts (EE.UU.), durante la celebración del MSVirtual 2020: 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting.

Estas lesiones corticales pueden desarrollarse desde las etapas más tempranas de la enfermedad y pueden estar presentes incluso en población pediátrica. Además, pueden llegar a ser realmente extensas, ocupando alrededor del 68% del prosencéfalo total en la enfermedad progresiva.

Se han descrito cuatro tipos de lesiones corticales basados en estudios patológicos, en función de su ocupación del ancho cortical. Las de tipo I incluyen lesiones leucocorticales tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca y las de tipo II, lesiones intracorticales pequeñas (2,4 mm).

En las de tipo III, que son las más frecuentes, aparecen lesiones leucocorticales más grandes, que evitan las capas corticales superficiales. En algunos casos, pueden extenderse a varias circunvoluciones, "lo que lleva a un fenómeno denominado desmielinización subpial cortical general", explicó la Dra. Mainero.

Algunos estudios también han descrito lesiones intracorticales de tipo IV que afectan a todo el ancho de la corteza desde la superficie pial hasta la sustancia blanca.

## ¿Cuáles son los orígenes de la patología de la sustancia gris en la EM?

*"Existen algunas diferencias en la expresión del proceso patológico de la sustancia gris versus la sustancia blanca. De hecho, las lesiones de sustancia gris generalmente carecen de la infiltración de linfocitos parenquimatosos, de la deposición de anticuerpos y proteínas del complemento y de la ruptura de la barrera hematoencefálica que caracteriza a las placas de sustancia blanca",* expuso la especialista.

La pérdida neuronal se produce tanto en la lesión desmielinizada de la sustancia gris como en la sustancia gris de apariencia normal, "lo que sugiere que podría producirse independientemente de la desmielinización de la sustancia gris", aseveró la Dra. Mainero.

Estos hallazgos han llevado a plantear la hipótesis de que el daño en la sustancia gris podría deberse a procesos no inflamatorios o a la inflamación local de la sustancia gris; o ser una consecuencia



de lesiones en la sustancia blanca causadas por la inflamación.

Algunos estudios de resonancia magnética<sup>1,2</sup>, exponían una correlación significativa entre el daño de la sustancia blanca y la sustancia gris global o la atrofia cortical o talámica, lo que sugería la existencia de un vínculo entre el daño de la sustancia gris y blanca.

Sin embargo, otros estudios registraron hallazgos diferentes. En uno de ellos, realizado en 2015<sup>3</sup>, los investigadores observaron que la lesión intracortical y de la sustancia blanca eran procesos patológicos concomitantes en la EM que no se distribuyen de manera única de acuerdo con patrones específicos de la corteza atrayente, sino que su asociación podría reflejar un mecanismo dependiente de la etapa común.

En otro estudio de 2015<sup>4</sup>, se observó un gradiente en la patología cortical a lo largo de diferentes fenotipos de esclerosis múltiple en 7T utilizando análisis de superficie de las tasas de relajación T2\*. En la enfermedad temprana, los cambios de T2\* fueron focales y se limitaron principalmente al primer 25% de la profundidad cortical y a los surcos corticales. En etapas posteriores, los cambios en

T2\* involucraron láminas corticales más profundas y múltiples áreas corticales y circunvoluciones.

*“Pudimos detectar in vivo un gradiente en la expresión de la patología de la EM intracortical a través de las etapas de la enfermedad, lo que apoya la hipótesis de que la patología cortical en la EM puede ser, al menos en parte, la consecuencia de un proceso patógeno impulsado desde la superficie pial”, expuso la experta.*

Este mismo estudio observó que la asociación significativa entre la T2 cuantitativa laminar, la discapacidad neurológica y la gravedad de la enfermedad, prominente en las capas corticales externas e independiente de las lesiones de la sustancia blanca, proporciona in vivo evidencia de que este patrón de enfermedad cortical puede ser la base patológica para la progresión de la enfermedad en muchos casos de EM.

*“La evaluación longitudinal de las lesiones corticales en el 7T en una cohorte de 31 casos de EM<sup>5</sup> también ha demostrado que las nuevas lesiones corticales se desarrollan con mayor frecuencia en los surcos corticales que en las circunvoluciones, que son las áreas que la patología ha identificado como la principal localización de la inflamación meníngea”, afirmó la Dra. Mainero.*

*“Curiosamente, comentó la experta, no encontramos correlación entre la lesión de la sustancia gris y la acumulación de la lesión de la sustancia blanca, lo que respalda aún más la independencia entre estos dos procesos”.*

Según afirmó la Dra. Mainero, uno de los principales desafíos en relación a la patología de la sustancia gris es que todavía no se conoce cuál es el sustrato patológico exacto, especialmente en relación con la interacción entre la desmielinización, la neurodegeneración y el papel de la inflamación.

Por otra parte, *“todavía no estamos seguros de la evolución de las lesiones de la sustancia gris y la atrofia, especialmente en cuanto a las lesiones en la corteza que no suelen ser detectadas por resonancia magnética”, aseveró la experta.*

Aunque los estudios más recientes de resonancia magnética de campo ultra alto han demostrado una mayor sensibilidad a estas lesiones, todavía necesitan una optimización de las mediciones y una estandarización de los protocolos antes de que estos escáneres y técnicas novedosas se puedan utilizar en todos los centros de investigación.

La Dra. Mainero remarcó que *“todavía no sabemos cuál podría ser el papel de la patología de*

*la sustancia gris, no solo en la atrofia sino también en la desmielinización, la inflamación y la neurodegeneración en la evaluación de la respuesta al tratamiento de los pacientes”.*

## Bibliografía

- 1.Kolasinski J, Stagg CJ, Chance SA, Deluca GC, Esiri MM, Chang EH, et al. A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain*. 2012 Oct;135(Pt 10):2938-51.
- 2.Steenwijk MD, Daams M, Pouwels PJW, Balk LJ, Tewarie PK, Geurts JJ, et al. Unraveling the Relationship Between Regional Gray Matter Atrophy and Pathology in Connected White Matter Tracts in Long-Standing Multiple Sclerosis. 2015. *Human Brain Mapping*, 36(5), 1796-1807.
- 3.Louapre C, Govindarajan ST, Gianni C, Cohen-Adad J, Gregory M et al. Is the relationship between cortical and white matter pathologic changes in multiple sclerosis spatially specific? A multimodal 7-T and 3-T MR imaging study with surface and tract-based analysis. *Radiology*. 2016;278:524-535.
- 4.Mainero C, Louapre C, Govindarajan ST, Gianni C, Nielsen AS, Cohen-Adad J et al. A gradient in cortical pathology in multiple sclerosis by in vivo quantitative 7 T imaging, *Brain*, Volume 138, Issue 4, April 2015;932-945.
- 5.Treaba CA, Granberg TE, Sormani MP, Herranz E, Ouellette RA, Louapre C, et al. Longitudinal Characterization of Cortical Lesion Development and Evolution in Multiple Sclerosis with 7.0-T MRI. *Radiology*. 2019 Jun;291(3):740-749.

# Correlaciones patológicas de la desmielinización de la sustancia gris en la EM

**Prof. Ranjan Dutta**

Departamento de neurociencias.  
Lerner Research Institute en Cleveland (EE.UU.)

En la actualidad, se está desarrollando una intensa investigación para analizar las correlaciones patológicas de la desmielinización de la sustancia gris en la esclerosis múltiple (EM).

Según afirmó el Prof. Ranjan Dutta, del Departamento de Neurociencias del Lerner Research Institute en Cleveland (EE.UU.), la EM se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad de la sustancia blanca, "debido, en parte, a la facilidad de detección de las lesiones de la sustancia blanca en las secciones de autopsia cerebral. Sin embargo, las lesiones de sustancia gris no se pueden detectar microscópicamente. La única forma en que se pueden detectar es mediante análisis inmunohistoquímico", explicó el Prof. Dutta.

"Por lo que sabemos, expuso el experto, la desmielinización cortical conduce a la neurodegeneración en la EM y la desmielinización crónica puede conducir a la degeneración axonal y finalmente a la neurodegeneración. Los axones que se seccionan durante la desmielinización inflamatoria también pueden conducir a la neurodegeneración que se encuentra en la EM", según describió el especialista.

La desmielinización de la sustancia gris no siempre se limita a las regiones corticales externas, sino

que también afecta a las regiones de la sustancia gris profunda.

"En nuestro laboratorio estamos intentando averiguar cuál es la respuesta neuronal a nivel genético durante las desmielinizaciones de la sustancia gris<sup>1</sup>. Hemos podido comprobar que los niveles de expresión génica son muy diferentes dependiendo de la función neuronal, expuso el Prof. Dutta. Asimismo, hemos observado que el grado de atrofia juega un papel importante en el control de la expresión génica incluso más que la desmielinización".

## ¿Se pueden detectar las correlaciones de desmielinización cortical?

Con el objetivo de detectar las correlaciones de desmielinización cortical, el Prof. Dutta presentó los resultados de un estudio llevado a cabo por su centro de investigación en combinación con otro trabajo publicado en 2017<sup>2</sup>.

"Pudimos detectar 4 microRNAs que se modifican en la lesión de la sustancia gris y que están asociados con la alteración del volumen de sustancia gris. Estos 4 microRNAs controlan la expresión génica en lesiones corticales, se relacionan con medidas de atrofia de resonancia magnética y



se detectan en suero de pacientes con EM, por lo que podrían usarse como predictores de la pérdida de volumen cortical que se produce en pacientes con EM", explicó el experto.

En conclusión, el Prof. Dutta afirmó que la patología de la sustancia gris y los cambios moleculares en la EM es extremadamente heterogénea. La desmielinización está presente en múltiples regiones de la sustancia gris, generalmente común en el curso de la enfermedad progresiva, y la pérdida neuronal es menor en comparación con otras enfermedades neurodegenerativas.

Asimismo, la respuesta de las células gliales y las sinapsis es muy importante en la patología cortical. "La desmielinización cortical en la EM puede ser independiente de la desmielinización de la sustancia blanca y esto se puede estudiar utilizando la EM mielopática que brinda una oportunidad única para investigar la neurodegeneración primaria en la EM", finalizó el Prof. Dutta.

## Bibliografía

1. Tripathy et al. 2020. In preparation.
2. Regev K, Healy BC, Khalid F, Paul A, Chu R, Tauhid S, et al. Association Between Serum MicroRNAs and Magnetic Resonance Imaging Measures of Multiple Sclerosis Severity. JAMA Neurol. 2017 Mar 1;74(3):275-285.

# La atrofia cortical en la esclerosis múltiple puede comenzar en la pubertad

**Dr. Leszek Stawiarz**

Departamento de neurociencia clínica.  
Karolinska Institutet de Estocolmo (Suecia)

Investigadores suecos han demostrado que **la atrofia cortical se produce antes del inicio de los síntomas en los pacientes con esclerosis múltiple (EM)**, pudiendo comenzar en la pubertad. Los pacientes con EM a menudo presentan una reducción del volumen de sustancia gris en el momento del diagnóstico, lo que indica que la neurodegeneración se produce antes del inicio de los síntomas clínicos. Sin embargo, se sabe poco sobre el momento de aparición y la velocidad de la atrofia a lo largo del tiempo.

El Dr. Leszek Stawiarz, del departamento de neurociencia clínica del Karolinska Institutet de Estocolmo (Suecia), comentó que hoy en día se sabe que los volúmenes de todo el cerebro y la materia gris ya están disminuidos en el momento del diagnóstico de la EM en comparación con los controles sanos. *"Esta circunstancia, por supuesto, sugiere procesos tempranos de neurodegeneración que preceden a los síntomas clínicos, afirmó, aunque el inicio de la atrofia y la frecuencia de la misma en las primeras etapas y durante períodos prolongados en la EM aún es incierto"*.

*"Desde nuestro departamento de neurociencia iniciamos un estudio, amplió el especialista, con los objetivos de comparar la atrofia cortical en relación con la edad y la duración de la enferme-*

*dad, evaluar si la progresión de la atrofia puede tener un carácter lineal con la edad o con la duración de la EM, averiguar un posible impacto de la edad al inicio clínico en la progresión de la atrofia y adelantarnos al inicio de la atrofia cortical, según las trayectorias de progresión"*.

## **¿Cuándo comienza la atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple?**

Se realizaron imágenes volumétricas cerebrales estandarizadas de alta resolución en el estudio Stockholm Prospective Assessment of MS (StopMS). Se incluyeron un total de 1085 pacientes con EM (edad: 11-79 años, duración de la enfermedad: 0-48 años) y se realizaron 3642 resonancias magnéticas cerebrales.

Se utilizó FSL-SIENAX para evaluar el volumen cortical de la sustancia gris normalizado. Las tasas de atrofia cortical se evaluaron en relación con la edad y la duración de la enfermedad, respectivamente, y se estratificaron en cinco subgrupos de edad de inicio: <20, 20-30, 30-40, 40-50, > 50 años.

*"Los resultados obtenidos observaron que la atrofia cortical tuvo una progresión claramente lineal con la edad del paciente"*, destacó el Dr. Stawiarz.



A nivel de grupo, el volumen de sustancia gris cortical normalizado disminuyó en 3,1 ml/año. Las correspondientes tasas anuales de atrofia cortical fueron del 0,43% a los 17 años y del 0,53% a los 60 años.

Los pacientes con EM de inicio tardío comenzaron con un volumen cortical más bajo, pero siguieron la misma progresión lineal de la atrofia cortical con la edad, similar a la de los pacientes con un EM de inicio temprano. Se encontraron hallazgos similares para ambos sexos y todos los subtipos de EM.

Los pacientes con EM primaria progresiva, mayores en el momento del diagnóstico, tenían el volumen cortical más bajo en el momento del diagnóstico. La retroproyección de la trayectoria de la atrofia cortical a lo largo de las pendientes lineales relacionadas con la edad a valores normativos sugirió que la atrofia de la EM posiblemente puede comenzar a la edad de 13 años (momento de la pubertad).

*"Los análisis de volumen de sustancia gris similares frente a la duración de la enfermedad (en lugar de la edad) mostraron trayectorias de atrofia separadas, donde cada subgrupo de edad comenzó inicialmente con una diferencia de 350 ml en*

*el volumen y siguió su propia trayectoria casi-lineal"*, amplió el especialista.

Los subgrupos de edad de inicio temprano tuvieron una tasa de atrofia más alta con la duración de la enfermedad y los subgrupos de edad de inicio tardío tuvieron las tasas más bajas.

El estudio concluyó que la atrofia cortical progresa linealmente desde el momento de la pubertad, es decir, antes del primer síntoma de EM reportado *"y parece en gran medida independiente del tiempo desde su detección, diagnóstico o subtipo de EM"*, aseveró el Dr. Stawiarz.

Para este especialista, *"las evaluaciones de la neurodegeneración en la EM deben analizarse preferiblemente en relación con la edad del paciente y no con la duración de la enfermedad. La neurodegeneración temprana refuerza la necesidad de un tratamiento terapéutico temprano y pone de relieve la importancia de los tratamientos neuroprotectores"*.