

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas «Julio Trigo»
Hospital Universitario Clínico Quirúrgico «General Calixto García»

Leucoaraiosis. Aspectos fisiopatológicos y diagnóstico por imagen

Leukoaraiosis. Physiopathologic aspects and diagnostic imaging

Sonia Virgen Ramírez Navarro^I, Eduardo Álvarez Rosell^{II}, Carlos Paradela Ferrera^{III}, Eddy Álvarez Ramírez^{IV}

^IEspecialista Primer Grado en Medicina Interna. Asistente. e-mail: soniavirgen@infomed.sld.cu

^{II}Especialista Primer Grado en Imagenología. Instructor. e-mail: eduardo.alvarez@infomed.sld.cu

^{III}Especialista Primer Grado en Gineco-obstetricia. Asistente. MSc en Atención Integral a la Mujer. e-mail: carlosparadela@infomed.sld.cu

^{IV}Estudiante 4to año de la Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas «Julio Trigo».

RESUMEN

Introducción: El concepto de Leucoaraiosis, entidad relacionada con la enfermedad de pequeños vasos, hipertensión arterial y envejecimiento poblacional, surge a raíz de la introducción de nuevas modalidades de diagnóstico por imagen como la Tomografía Computarizada y la imagen por Resonancia Magnética.

Objetivos: Describir los aspectos fisiopatológicos más importantes de la Leucoaraiosis y la importancia de las técnicas de imagen como la imagen por Resonancia Magnética en su diagnóstico.

Material y Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica automatizada en bases de datos MEDLINE (motor de búsqueda PubMed) a través de las palabras clave: Leucoaraiosis, enfermedad cerebral de pequeños vasos e imagen por Resonancia Magnética, basándonos en la selección y análisis crítico de publicaciones preferentemente emitidas en los últimos 5 años.

Desarrollo: La Leucoaraiosis está caracterizada por cambios de la sustancia blanca. Múltiples han sido las hipótesis que sustentan la fisiopatología de la Leucoaraiosis: causa isquémica (la más defendida), disfunción endotelial, ruptura de la barrera hematoencefálica o combinación de ellas. No obstante, los cambios fisiopatológicos asociados a la Leucoaraiosis permanecen inciertos. Por otro lado, técnicas de imagen como la Resonancia Magnética logran profundizar en los diferentes hallazgos que caracterizan a la condición.

Conclusiones: El envejecimiento poblacional asociado a la alta prevalencia de Leucoaraiosis unido a la mayor disponibilidad de técnicas de imagen neurodiagnóstica condiciona un mejor entendimiento de sus aspectos fisiopatológicos, los cuales aún son controvertidos.

Palabras clave: Leucoaraiosis, enfermedad cerebral de pequeños vasos, imagen por Resonancia Magnética.

ABSTRACT

Introduction: Leukoaraiosis is related to the small cerebral vessel disease and mainly associated with the aging of population and the high prevalence of hypertension. Computed tomography and magnetic resonance imaging pave the way to its apparition.

Objectives: To describe the most importance physiopathologic aspects of leukoaraiosis and the relevance of imaging techniques as magnetic resonance imaging to diagnose it.

Material and Methods: It was made a review through automatized data base MEDLINE (PubMed as search engine) using leukoaraiosis, cerebral small vessel disease and magnetic resonance imaging as descriptors. The review was based on the selection and critical analysis of publications, most appearing in the last five years.

Development: Leukoaraiosis is characterized by changes in the periventricular white matter. The associated physiopathologic changes remain doubtful and not completely explained being the hypothesis centred in the chronic ischemia, bloodbrain barrier breakdown and endothelial damage or in their combination. On the other hand, new neuroradiologic techniques as magnetic resonance imaging appear to allow to deeply analyze the different imaging findings that support the diagnosis of the leukoaraiosis.

Conclusions: Aging associated to high prevalence of leukoaraiosis as well as the availability of improved brain imaging techniques permit a better understanding of its physiopathologic aspects which are even controversial.

Key words: Leukoaraiosis, cerebral small vessel disease, Magnetic Resonance imaging.

INTRODUCCIÓN

El término de Leucoaraiosis aparece, en 1987, cuando Hachinski lo utiliza para referirse a una alteración en las imágenes de Tomografía Computarizada (TC) e Imagen por Resonancia Magnética (IRM) que consiste en zonas de hipodensidad e

hiperintensidad respectivamente localizadas en la sustancia blanca de regiones periventriculares y subcorticales sin proponer ninguna correlación clínica o patológica solo dando nombre a unas imágenes anormales relativamente frecuentes.¹ Se trata, por tanto, de un término de neuroimagen descriptivo que se asocia a diferentes situaciones clínicas y patológicas, entre ellas, al deterioro cognitivo.

La prevalencia de la Leucoaraiosis difiere marcadamente entre los estudios efectuados. Rangos que varían de 5,3% a 95% han sido reportados.²

Esta entidad, íntimamente relacionada con la enfermedad cerebral de pequeños vasos, aún suscita debate en cuanto a su terminología y fisiopatología. Los cambios de probable naturaleza isquémica originados por hipoperfusión a nivel de territorios arteriales distales profundos y arteriolares pudieran tener un papel importante en su patogénesis.^{3,4}

Los principales factores de riesgo para la presencia de Leucoaraiosis son la edad y la hipertensión arterial, aunque existen otros factores, como la *Diabetes Mellitus*, enfermedades cardíacas o estenosis arteriales. Estos factores se han visto asociados a alteraciones en la microcirculación cerebral, lo que conduce a una desmielinización de origen vascular, que podría pensarse como el origen de la Leucoaraiosis,⁵ aunque otros muchos mecanismos son evocados en la actualidad.

La imagen por Resonancia Magnética constituye la técnica por excelencia en su diagnóstico y con cada vez mayor disponibilidad de unidades de este tipo existe un reconocimiento creciente, en los últimos años, de estas alteraciones de la sustancia blanca principalmente en la población geriátrica.

OBJETIVO

Describir los aspectos más significativos de la fisiopatología de la Leucoaraiosis, así como profundizar en la importancia de las técnicas de imágenes, principalmente la imagen por Resonancia Magnética en su diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

A través de los descriptores leucoaraiosis, enfermedad cerebral de pequeños vasos e imagen por Resonancia Magnética se realizó una búsqueda bibliográfica automatizada en bases de datos MEDLINE, utilizando PubMed como motor de búsqueda, con 70% de las referencias, publicadas entre el 2007 y 2012, centrando la selección en aquellas revistas de mayor impacto, mejor capacidad para responder a lagunas en el conocimiento de la Leucoaraiosis y la mejor calidad de sus diseños de investigación; la información más relevante fue ordenada, evaluada y estructurada para su redacción.

DESARROLLO

Bases anatomofisiológicas de la Leucoaraiosis

La sustancia blanca recibe su aporte sanguíneo de un complejo sistema de microvascularización cerebral, formado por pequeñas arteriolas penetrantes que surgen de las principales arterias cerebrales formando ángulos rectos. Se trata de

arterias terminales que son de gran longitud (40-50 mm), pequeño tamaño (entre 100 y 400 μ m), y carecen de anastomosis y colaterales. Debido a ello, la sustancia

blanca periventricular se convierte en una zona de vascularización limitrofe, lo que la hace particularmente susceptible a sufrir lesiones por isquemia. La afectación de estas arteriolas, en las que se origina un estrechamiento y disminución de la luz arterial, producirían una disminución del aporte sanguíneo, que de manera crónica sería la responsable de la presencia de la leucoaraiosis.^{5,6}

Fisiopatología de la Leucoaraiosis

La Leucoaraiosis junto a la enfermedad de pequeños vasos, con la cual está muy relacionada, así como la aterosclerosis cerebral y la angiopatía amiloide son consideradas las alteraciones más frecuentes del cerebro humano en pacientes longevos.⁷ La fisiopatología de la Leucoaraiosis aún no está del todo dilucidada.

La causa isquémica ha sido la hipótesis que más se ha defendido a través de los años. Ello está fundamentado en las características anatómicas y funcionales de la circulación sanguínea en la sustancia blanca. La isquemia cerebral y la microangiopatía son sugeridas como las principales causas de Leucoaraiosis y junto a esto la hipertensión arterial ampliamente reportada como factor de riesgo importante para estas lesiones.⁸ Estudios histológicos indican la asociación con arteriolosclerosis de pequeños vasos en el cerebro consistente en reemplazo del músculo liso mural por material fibrohialino lo cual resulta en engrosamiento de la pared y a veces estrechamiento de la luz.⁹

La disfunción endotelial es considerada uno de los elementos de mayor relevancia. Sin embargo, estudios recientes concluyen que aunque la disfunción endotelial pudiera tener un papel importante en la enfermedad de pequeños vasos, probablemente no sea específico de esta entidad y puede estar presente en otros tipos de enfermedad cerebrovascular.¹⁰ La hipertensión arterial, considerada uno de los factores de riesgo más importantes de Leucoaraiosis, puede originar alteraciones endoteliales que propicien paso de proteínas plasmáticas al interior de la pared vascular y provoquen degeneración hialina y fibrosis y con ello engrosamiento de la pared, estrechamiento de la luz vascular, reducción del flujo sanguíneo e isquemia.

La ruptura de la barrera hematoencefálica, como teoría no isquémica y que podría estar relacionada con la disfunción endotelial misma, pudiera ocasionar lesión de la sustancia blanca. Componentes del plasma que normalmente no son permeables a través de la barrera hematoencefálica, entran en el espacio intersticial y parénquima cerebral ocasionando daño neuronal y glial.¹¹ A su vez esta pérdida de plasma produciría desorganización de la pared arterial y lipohialinosis.^{5,6}

Por lo tanto, en general, la Leucoaraiosis puede ser originada por la isquemia cerebral crónica, la ruptura de la barrera hematoencefálica y por disfunción del endotelio o bien por la combinación de algunas de ellas, a la luz de los conocimientos actuales.

Leucoaraiosis y enfermedad de pequeños vasos

Los estudios patológicos sugieren que la Leucoaraiosis es una manifestación de enfermedad cerebral de pequeños vasos coexistiendo ambas a menudo.^{2,12} Los infartos lacunares son debido a la oclusión de pequeños vasos perforantes, lo cual difiere de la Leucoaraiosis. Sin embargo, en pacientes individuales, un tipo de manifestación por imagen puede predominar, llevando a la noción de que existen subtipos de enfermedad cerebral de pequeños vasos: Leucoaraiosis isquémica en la

cual se combinan la Leucoaraiosis con el antecedente de un síndrome clínico lacunar y el infarto lacunar aislado en el cual una presentación clínica similar se acompaña de múltiples lesiones lacunares pero sin Leucoaraiosis en la imagen^{6,13} La combinación de estos dos procesos está relacionada con el mayor riesgo de accidente vascular-encefálico, reportado en pacientes con leucoaraiosis.¹⁴ La dilatación de los espacios perivasculares es otro hallazgo frecuente en la enfermedad de pequeños vasos siendo su significado clínico incierto. Otro hallazgo común encontrado lo constituye la microhemorragia cerebral limitada a los espacios perivasculares representando salida de los componentes sanguíneos a través de la pared más que una hemorragia libre.

Diagnóstico por imágenes de Leucoaraiosis

Los signos y síntomas clínicos asociados a Leucoaraiosis son relativamente poco específicos por lo que su diagnóstico es obtenido a través de técnicas por imagen utilizando la Tomografía Computarizada (TC) y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

Cuando el término Leucoaraiosis fue introducido, solo la TC estaba ampliamente disponible por lo que los primeros reportes aparecen en imágenes tomográficas. Múltiples técnicas se han utilizado y ensayado en la actualidad para su diagnóstico principalmente aquellas derivadas de estudios de perfusión como: Tomografía Computarizada con Xenón, Tomografía por emisión de positrones, Tomografía por emisión de fotón único y Tomografía Computarizada por perfusión.^{15,16}

No obstante, la IRM es la técnica más extendida en la valoración de la Leucoaraiosis que incluyen secuencias ponderadas en T2 y FLAIR. (Figura)

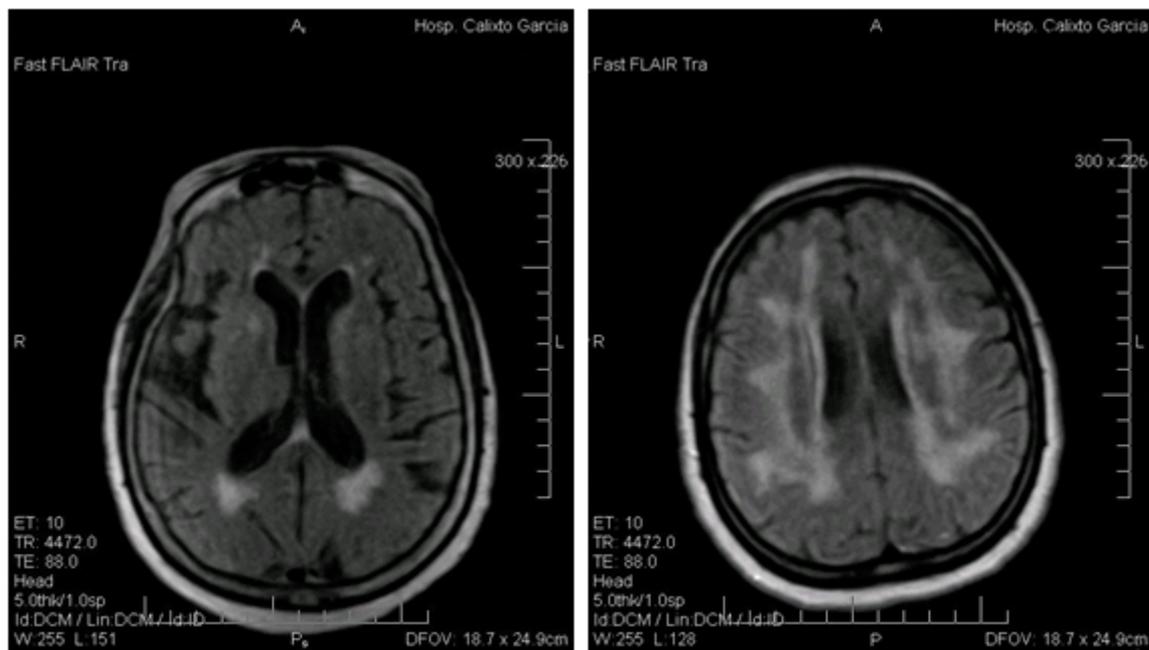


Figura: Imágenes axiales de Resonancia Magnética encefálica ponderada en secuencia FLAIR donde se aprecian hiperintensidades periventriculares características de leucoaraiosis de dos casos en diferentes estadios.

Los cambios de sustancia blanca aparecen como áreas de baja atenuación en la TC y áreas de aumento de señal en secuencias T2 y FLAIR en la IRM. La IRM posee mayor sensibilidad que la TC en la detección de pequeñas lesiones, mientras las lesiones mayores son detectadas igualmente por ambos métodos.¹⁷ Nuevas

secuencias son de utilidad aportando una mayor información. Las secuencias de gradiente de eco son útiles ya que poseen mayor sensibilidad para detectar la presencia de microhemorragias cerebrales que son características en la enfermedad de pequeños vasos. Técnicas de difusión por IRM permiten la distinción entre un nuevo infarto lacunar en un cuadro de Leucoaraiosis.¹⁸

La progresión de la enfermedad tiende a seguir un patrón general. Inicialmente son observadas las lesiones periventriculares hacia el borde (gorros) de los ventrículos laterales extendiéndose, en relación con la severidad de la enfermedad, alrededor de ellos.

La escala cualitativa de Fazekas para determinar la magnitud de las lesiones de la sustancia blanca en IRM es la más utilizada, clasificando como grado 0, a la ausencia de lesión; grado 1, a la existencia de lesiones focales; grado 2, al comienzo de la confluencia de lesiones y como grado 3, las lesiones difusas que comprenden regiones enteras aunque modelos experimentales de escalas cuantitativas han sido utilizados y prometen ser de mayor utilidad en un futuro.⁵

CONCLUSIONES

El envejecimiento poblacional, asociado a la alta prevalencia de Leucoaraiosis y a múltiples factores de riesgo, entre ellos la hipertensión arterial y la propia edad geriátrica, así como la cada vez mayor disponibilidad de técnicas de imagen neurodiagnósticas condiciona, por parte de la comunidad médica, una adecuada comprensión de esta entidad para su adecuado diagnóstico y una mayor profundización en los aspectos fisiopatológicos, los cuales aún permanecen polémicos y controvertidos.

La introducción y desarrollo de nuevas modalidades de diagnóstico por imágenes proveerán al médico de nuevas herramientas para el adecuado entendimiento de esta afección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis. Arch Neurol. 1987; 44 (1): 1-23.
2. Grueter EB, Schulz GU. Age-related cerebral white matter disease (Leukoaraiosis): a review. Postgrad Med J. 2011; 88: 79-87.
3. O'Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, *et al.* Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic Leukoaraiosis. Neurology. 2002; 59: 321-326.
4. Ovbiagele B, Saber LJ. Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Currents concepts and therapeutic implications. Cerebrovasc Dis. 2006; 22: 83-90.
5. Jiménez I, Agulla J, Pouso M, Sabucedo M, Rodríguez-Yáñez M, *et al.* Deterioro cognitivo asociado a la Leucoaraiosis: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. Rev Neurol. 2008; 47 (10): 536-544.

6. O'Sullivan M. Leukoaraiosis. *Pract Neurol*. 2008; 8: 26-38.
7. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010; 119:277-90.
8. Guo X, Pantoni L, Simoni M, Bengtsson C, Bjorkelund C, *et al*. Blood pressure components and changes in relation to white matter lesions: a 32- Year prospective population study. *Hypertension*. 2009; 54: 57-62.
9. Muñoz GD. Leukoaraiosis and ischemia. Beyond the Myth. *Stroke*. 2006; 37: 1348-1349.
10. Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K. A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. *Stroke*. 2010; 41:434-42.
11. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol*. 2009; 65:194-202.
12. Baune BT, Ponath G, Rothermundt M. Association between cytokines and cerebral MRI changes in the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009; 22:2334.
13. Khan U, Porteus L, Hassan A. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:702-6.
14. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 2010; 41: 139-143.
15. Huynha TJ, Murphyc B, Pettersen JA, Tub H, Sahlasf DJ *et al*. CT perfusion quantification of small- vessel ischemic severity. *AJNR*. 2008; 29: 1831-1836.
16. Luia YW, Tanga ER, Allmendingerb AM, Spektorb V. Evaluation of CT Perfusion in the setting of cerebral ischemia: Patterns and pitfalls. *AJNR*. 2010; 31: 1552-1563.
17. Appelman AP, Vincken KL, Van der Graaf Y. White matter lesions and lacunar infarcts are independently and differently associated with brain atrophy: the SMART-MR study. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29:28-35.
18. Smith R, Ropele S, Ferro J, Madureira S, Verdelho A, *et al*. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoaraiosis and disability in the elderly study. *Stroke*. 2010; 41(5): 402-8.

Recibido: 15 de enero de 2013.

Aprobado: 30 de mayo de 2013.