
Fisiopatología de la leucoaraiosis. Correlación anatómo-radiológica con resonancia magnética

Physiopathology of leukoaraiosis. Anatomic radiological correlation with magnetic resonance

J. Olier¹, T. Tuñón², G. Delgado³, J. Gállego³, F. Lacruz³, J.M. Manubens⁴, J.M. Martínez-Peñuela², I. Ferrer⁵

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética (RM) habitualmente demuestra alteraciones en la señal de resonancia de la sustancia blanca cerebral del anciano, denominadas leucoaraiosis (LA)¹. Su heterogeneidad puede explicar la falta de consenso en los distintos estudios de correlación clínica y anatómica de la LA^{2,4}. Su correlación histológica se ha establecido, sobre todo, con el estudio de cerebros de autopsia y RM pre o postmortem^{5,7}. Los objetivos de este trabajo son la definición radiológica de la LA, su correlación anatómo-radiológica y la discusión acerca de su fisiopatología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes. Se han estudiado 33 cerebros procedentes de autopsias consecutivas y no seleccionadas del Hospital de Navarra. Nueve pertenecían a mujeres y 24 a hombres, con una edad media de 65,7 años (33-89). Cinco cerebros

sin alteraciones formaron un grupo control.

Protocolo de IRM. Los cerebros se fijaron en formol durante dos semanas. Los estudios de RM se realizaron en el equipo del Hospital de Navarra, con un imán de 1,5 Teslas. Se obtuvieron secuencias de espín eco ponderadas en T1 (SPT1), T2 (SPT2) y densidad protónica (SPDP). Se alcanzó una resolución espacial de 0,59 mm, con un campo de visión de 150 mm y una matriz de 256 por 256. Se midieron los volúmenes de las siguientes estructuras: encéfalo, cerebro, sistema ventricular supratentorial, cuerpo caloso y estructuras de la fosa posterior. Las alteraciones de la señal de la sustancia blanca se clasificaron por su localización y extensión (Tabla 1).

Anatomía-patológica. Se seleccionaron todas las regiones con alteraciones macroscópicas o de IRM, que fueron tratadas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina (HE), Luxol fast blue (LFB) para

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 3): 99-102.

1. Servicio de Radiología.
2. Servicio de Anatomía Patológica.
3. Servicio de Neurología. Hospital de Navarra.
4. Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Camino.
5. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de los Príncipes de España. Barcelona.

Correspondencia:

J. Olier
Sección de Neurorradiología
Hospital de Navarra
C/Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno 948 422263
Fax 948 422303

mielina, Bodian para axones, Bielschowsky y TAU para neurofibrillas, Rojo Congo para amiloide, anticuerpos para proteína ácida glial (GFAP), proteína básica de mielina (MBP) y ubiquitina. Un neuropatólogo (TT) graduó los siguientes factores: palidez mielínica, espongiosis, gliosis, espacios perivascuales, angiopatía amiloidea, placas de Alzheimer y arteriolosclerosis. Además, en diez arteriolas del centro oval de cada cerebro, se midieron los diámetros de las siguientes estructuras: vaso, luz vascular,

espacio perivascular y espongiosis perivascular y se calcularon índices porcentuales.

Análisis estadístico: Se aplicaron *t* de student y *Chi* cuadrado para los datos cualitativos (grados de leucoaraiosis). Análisis de la varianza, test de Scheffe y curvas de regresión logística para la comparación de las mediciones cuantitativas (edad, volúmenes cerebrales y medidas vasculares) y cualitativas.

Tabla 1. Clasificación de leucoaraiosis.

Leucoaraiosis	Grado 0	Grado I	Grado II
Les. periventriculares (LPV)	pequeñas o ausentes	> de 5 mm	> 5 lesiones coalescentes grave presentes y coalescentes
Les. subcorticales (LSC)	ninguna	de 1 a 5 mm	
Hiperseñal difusa (HSD)	pequeñas o ausentes	moderada	
Les. puntiformes y lineales (LPL)	pequeñas o ausentes	presente	

RESULTADOS

Todas las lesiones eran hiperintensas en SPT2 y SPDP. El examen histológico de las lesiones periventriculares (LPV) demostró palidez mielínica, espongiosis, gliosis y pérdida focal del epéndimo. La palidez mielínica y la espongiosis tenían una buena correlación topográfica con las lesiones de IRM. La extensión y densidad celular de la gliosis eran menores que los cambios radiológicos. La mayoría de las lesiones puntiformes y lineales (LPL) de la sustancia blanca eran hiperintensas en SPDP y más frecuentes en los lóbulos frontales y parietales. Los espacios perivascuales (EVR) alrededor de arteriolas medulares penetrantes del centro oval no tenían un aumento estadísticamente significativo. El neuropilo perivascular de la sustancia blanca con LPL (grados I y II) exhibía espongiosis, palidez mielínica y una gliosis variable. Se encontró hialinosis arteriolar en más de la mitad de los cerebros, todos con factores de riesgo vascular y LA. El diámetro transversal medio de las LPL de la sustancia blanca era de 1,31 mm. (0,5 a 1,8). El diámetro transversal medio de los

EVR de mayor tamaño, en los cortes histológicos correlativos, era de 0,26 mm. La retracción tisular, producida por los procedimientos histológicos fue del 24.3%. El diámetro medio de la espongiosis perivascular, de la misma región anatómica, fue de 0,76 mm. Se encontraron 150 lesiones subcorticales (LSC) en 25 cerebros, la mayoría con LPL en su interior o en las cercanías. La hiperseñal difusa (HSD) de la sustancia blanca de 28 cerebros estaba atravesada por LPL. Histológicamente, la hiperseñal difusa correspondía a áreas similares de palidez mielínica y espongiosis. Las LSC no tenían unos márgenes tan bien definidos. La correlación neuropatológica de ambas era similar, con un predominio perivascular de las alteraciones tisulares. La gliosis era variable. Su densidad celular y extensión no justificaban todos los cambios de IRM. No encontramos interrupción axonal ni degeneración walleriana, salvo en un cerebro con angiopatía amiloidea. La sustancia blanca de los cerebros con leucoaraiosis grave tenía depósitos de ubiquitina. No se encontraron infartos lacunares en la sustancia blanca de ninguno de los cerebros estudiados.

El aumento del grado de los subtipos de LA estaba estadísticamente relacionado ($P < 0,001$). Los índices volumétricos cerebrales relativos demostraron una relación estadísticamente significativa, entre el aumento de la relación del volumen ventricular y el volumen cerebral y lesiones periventriculares mayores de 5 mm ($P < 0,001$). No se encontraron asociaciones significativas entre los diámetros de los EVR y el grado de LA o la edad de cada cerebro. La estenosis de la luz arteriolar se asociaba con HSD grave ($P = 0,04$) y con el aumento de la espongiosis perivascular ($P = 0,007$). El aumento de la espongiosis se asociaba con: LPV mayores de 5 mm. ($P = 0,03$), disminución de los volúmenes cerebrales y cerebelosos absolutos ($P = 0,009$), y con la presencia de LSC ($P < 0,001$), HSD ($P < 0,001$) y LPL ($P = 0,007$). La edad avanzada se asociaba con el aumento del grado de LA ($P < 0,001$) y de la espongiosis perivascular ($P = 0,009$).

DISCUSIÓN

Los cerebros con lesiones periventriculares (LPV) siempre tienen una pérdida del epéndimo y un aumento del volumen ventricular⁸. La disminución de la velocidad de difusión de fluidos parenquimatosos, pro-

ducida por el menor bombeo sistólico que produce la atrofia cerebral, el aumento de la presión ventricular por la mayor tensión arterial sistólica del anciano y la pérdida de la barrera endimaria, que regula el intercambio hídrico entre el sistema ventricular y el parénquima cerebral circundante⁹ podrían favorecer el depósito de líquido periventricular y la formación de la hiperseñal característica¹⁰ (Fig. 1). Las lesiones subcorticales (LSC), la hiperseñal difusa (HSD) y las lesiones puntiformes y lineales (LPL) tienen una correlación histológica y una topografía similares, además las LPL influyen en la formación gráfica de las LSC y de la HSD y su fisiopatología debe ser común. La hialinosis arteriolar, de los cerebros con LA, produce una alteración de la barrera hematoencefálica. La presencia de suero mielínico en la sustancia blanca perivascular, favorecida por un mecanismo de "martillo de agua" que provoca la hipertensión sistólica mantenida, produciría la pérdida de mielina y una espongiosis perivascular^{11,12}. La extensión de la espongiosis y la coalescencia de múltiples cambios perivasculares podría ser la génesis de la HSD y de muchas LSC de la sustancia blanca cerebral. Las lesiones en la sustancia blanca alejada de los vasos se podrían explicar por la pobre circulación colateral del centro oval,

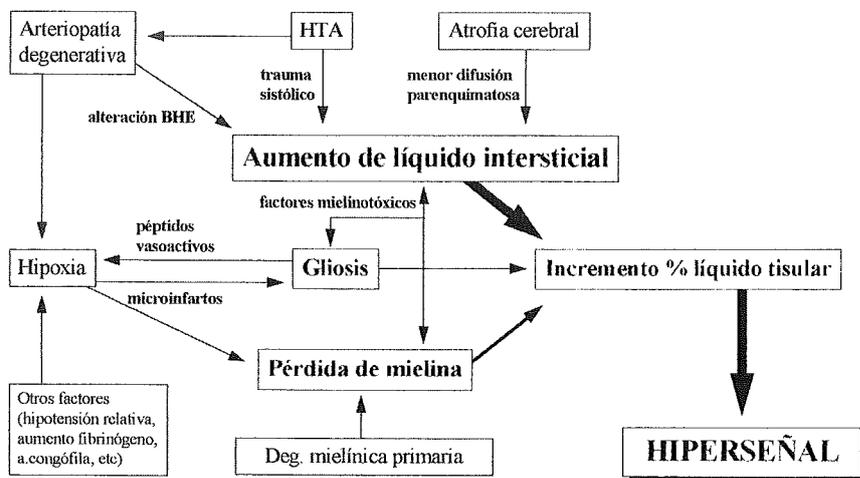


Figura 1. Factores hidrodinámicos, microvasculares y degenerativos.

que lo hace más sensible a la hipoxia¹³. Los factores de riesgo vascular¹³, episodios de hipotensión relativa¹⁴, el aumento de la viscosidad sanguínea⁹ y la presencia de péptidos vasoactivos, relacionados con la astrocitosis³ contribuyen a la hipoxia del centro oval del anciano. Ésta puede producir microinfartos diseminados, palidez mielínica y espongirosis^{9,14}. La hipótesis de una desmielinización primaria del anciano se ve apoyada por la presencia de productos proteicos de degradación (depósitos de ubiquitina)¹⁵. La degeneración walleriana sería otro factor de atrofia mielínica, en cerebros con angiopatía congófila.

La leucoaraiosis reúne una serie heterogénea de alteraciones de la señal de resonancia de la sustancia blanca del cerebro de los ancianos, que están producidas por un edema intersticial crónico (espongirosis) y que es secundario a la pérdida de mielina. La compleja fisiopatología de esta forma de atrofia cerebral, sin pérdida de volumen, debe incluir factores hidrodinámicos, microvasculares y degenerativos primarios.

Agradecimientos: Los autores agradecen al profesor Miguel Andérez su invaluable aportación en el tratamiento estadístico de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. HACHINSKI VC, POTTER P, MERSKEY H. Leuco-Araiosis. Arch Neurol 1987; 44: 21-23.
2. ALMKVIST O, WAHLUND LO, ANDERSSON-LUNDMAN G et al. White matter hyperintensity and neuropsychological functions in dementia and healthy aging. Arch Neurol 1992; 49: 626-632.
3. BALOH RW, VINTERS HV. White matter lesions and disequilibrium in older people. II Clinicopathologic correlation. Arch Neurol 1995; 52: 975-981.
4. TUPLER LA, COFFEY CE, LOGUE PE et al. Neuropsychological importance of subcortical white matter hyperintensity. Arch Neurol 1992; 49: 1248-1252.
5. MUÑOZ DG, HASTAK SM, HARPER B et al. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on MRI. Arch Neurol 1993; 50: 492-497.
6. YUE NC, ARNOLD AM, LONGSTRETH WT et al. Sulcal, ventricular and white matter changes at MRI in the aging brain: Data from the cardiovascular health study. Radiology 1997; 202: 33-39.
7. HORIKOSHI T, YAGI S, FUKAMACHI A. Incidental high intensity foci in white matter on T2-weighted MRI. Frequency and clinical significance in symptoms free adults. Neuroradiology 1993; 35: 151-155.
8. SZE G., ARMOND S.J., BRANDT-ZAWADZKI M et al. Foci of MRI signal (pseudolesions) anterior to the frontal horns: histologic correlation of a normal finding. Am J Neuroradiol 1986; 7: 381-387.
9. CAPLAN LR. Binswanger's disease-revisited. Neurology 1995; 45: 626-633.
10. MILHORAT TH, HAMMOCK MK, FENSTEMACHER JD et al. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. Science 1971; 173: 330-332.
11. CHIMOWITZ MI, AWAD IA, FURLAN AJ. Periventricular lesions on MRI. Facts and theories. Stroke 1989; 20: 963-967.
12. KIRKPATRICK JB, HAYMAN LA. White matter lesions of clinical healthy brains of elderly subjects: possible pathologic basis. Radiology 1987; 162: 509-511.
13. MOODY DM, BELL MA, CHALLA VR. Features of cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: An anatomic study. Am J Neuroradiol 1990; 11: 431-439.
14. BRUN A, ENGLUND E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. Ann Neurol 1986; 19: 253-262.
15. FERRER I, PUMAROLA M, RIVERA R et al. Primary central white matter degeneration in old dogs. Acta Neuropathologica 1993; 86: 172.