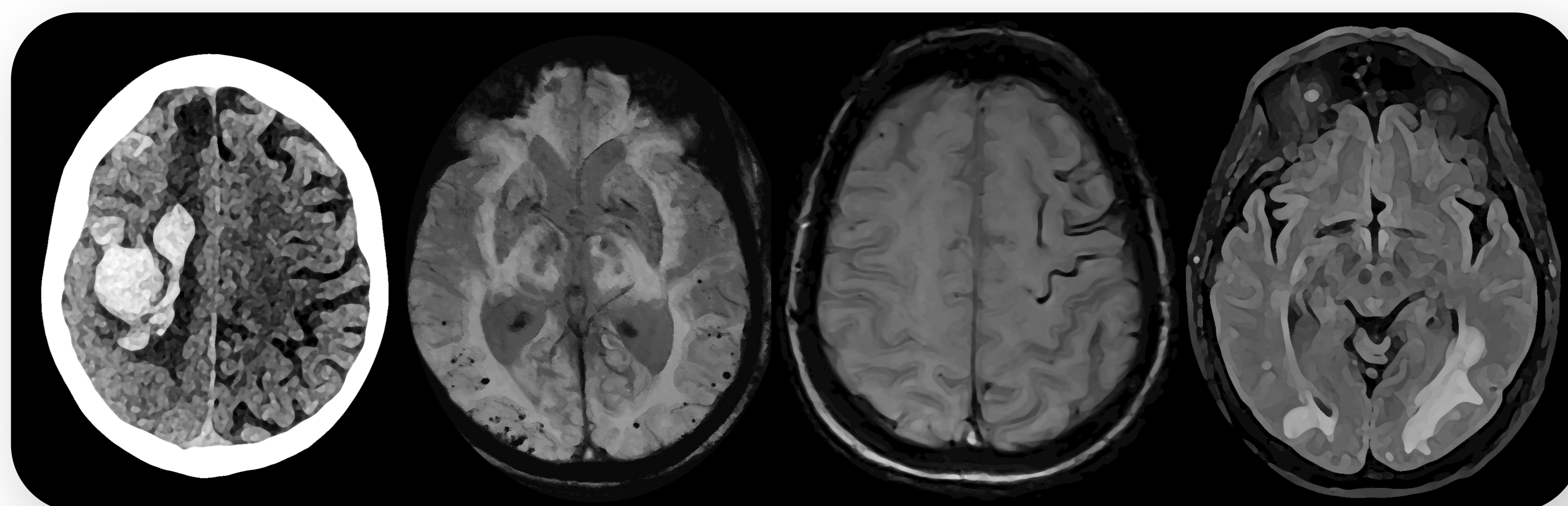


Angiopatía amiloide cerebral: hallazgos radiológicos y diagnóstico diferencial de sus principales formas de presentación



Iñigo Deba Ayarza¹, Virginia Díaz Fontaneda¹, Manex Lasa Gurrutxaga¹,
Leire Ormaetxe Albeniz¹, Irene Díaz Mediavilla¹, Itziar Aza Martínez¹,
Lander Antón Mendez¹, Juan José Gómez Muga¹.

¹Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Basurto, Bilbao.

OBJETIVO DOCENTE

- Revisar la presentación clínica y los hallazgos por imagen de la angiopatía amiloide cerebral, incluyendo la inflamación y la angeítis relacionada con la angiopatía amiloide.
- Realizar el diagnóstico diferencial de cada una de las presentaciones radiológicas y describir los recientemente actualizados criterios diagnósticos de la angiopatía amiloide.

REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL (AAC)

Microangiopatía frecuente caracterizada por el depósito progresivo de proteína β -amiloide en las paredes de vasos cerebrales leptomeníngeos y corticales [1].

Tres formas principales:

AAC esporádica o asociada a la edad: enfermedad frecuente, en ocasiones asintomática. Es el objetivo de este trabajo.

AAC hereditaria: poco frecuente, asociada con el síndrome de Down o mutaciones en la proteína precursora de β -amiloide (APP) entre otras. Afecta a pacientes de edad media.

AAC iatrogénica: prionopatía poco frecuente por transmisión de β -amiloide mediante colgajos de duramadre u hormona de crecimiento obtenidas de cadáveres.

AAC inflamatoria

Subtipo relativamente poco frecuente y agresivo en el que existe una reacción inflamatoria vascular y perivascular contra el depósito de β -amiloide.

Incluye:

- Inflamación relacionada con la AAC.
- Angeítis relacionada a la AAC.



Figura 1. Diferencias entre la angiopatía amiloide cerebral no inflamatoria y sus formas inflamatorias. En estas últimas se aprecia un significativo infiltrado inflamatorio vascular y perivascular [2].

La enfermedad de Alzheimer (EA) también es debida a la presencia de placas de amiloide pero, debido a su diferente fisiopatología y presentación clínico-radiológica, no será revisada en este trabajo.

REVISIÓN DEL TEMA

EPIDEMIOLOGÍA

Es una causa subestimada de enfermedad cerebrovascular, tanto clínica como radiológicamente, porque muchos pacientes son asintomáticos [1].

Es la segunda causa más frecuente de hemorragia intraparenquimatosa aguda en pacientes mayores de 70 años, después de la etiología hipertensiva [1].

FACTORES DE RIESGO

Edad

- La incidencia aumenta con la edad. En alguna serie de autopsias:
60-70 años: 33%
90 años: 75%

FRCV

- Los factores de riesgo cardiovascular habituales no aumentan directamente el riesgo de aparición y progresión de la AAC.
- La hipertensión arterial sí aumenta el riesgo de hemorragia intraparenquimatosa en pacientes con AAC [1].

Apo E

- Apolipoproteína que regula el metabolismo lipídico.
- Importancia de 3 polimorfismos del gen ApoE: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$.
- ApoE4 y ApoE2: aumentan el riesgo de AAC y hematoma lobar [2].

Demencia

- Mayor prevalencia en pacientes con demencia (80% en pacientes con EA) [1].

Factores genéticos

- Existen formas familiares (herencia autosómica dominante) que son poco frecuentes.

La angiopatía amiloide cerebral no tiene relación con la amiloidosis.

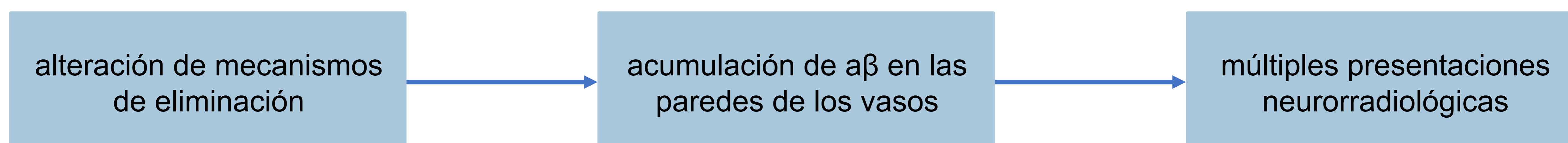
REVISIÓN DEL TEMA

FISIOPATOLOGÍA

La AAC se caracteriza por el **depósito de la proteína β -amiloide** en las capas media y la adventicia de los vasos pequeños y medianos de la **corteza cerebral, el subcórtez y las leptomeninges**.

Los cambios estructurales en la pared vascular relacionados con el depósito de β -amiloide se asocian con necrosis fibrinoide, fragmentación focal de la pared vascular y microaneurismas, que predisponen a presentar episodios repetidos de fuga vascular o hemorragia macroscópica. Además, en las zonas de necrosis fibrinoide, también puede producirse un estrechamiento luminal, que puede dar lugar a cambios isquémicos (microinfartos).

Histológicamente, los depósitos de β -amiloide teñidos con rojo Congo muestran la clásica birrefringencia amarillo-verde bajo la luz polarizada [2-5].

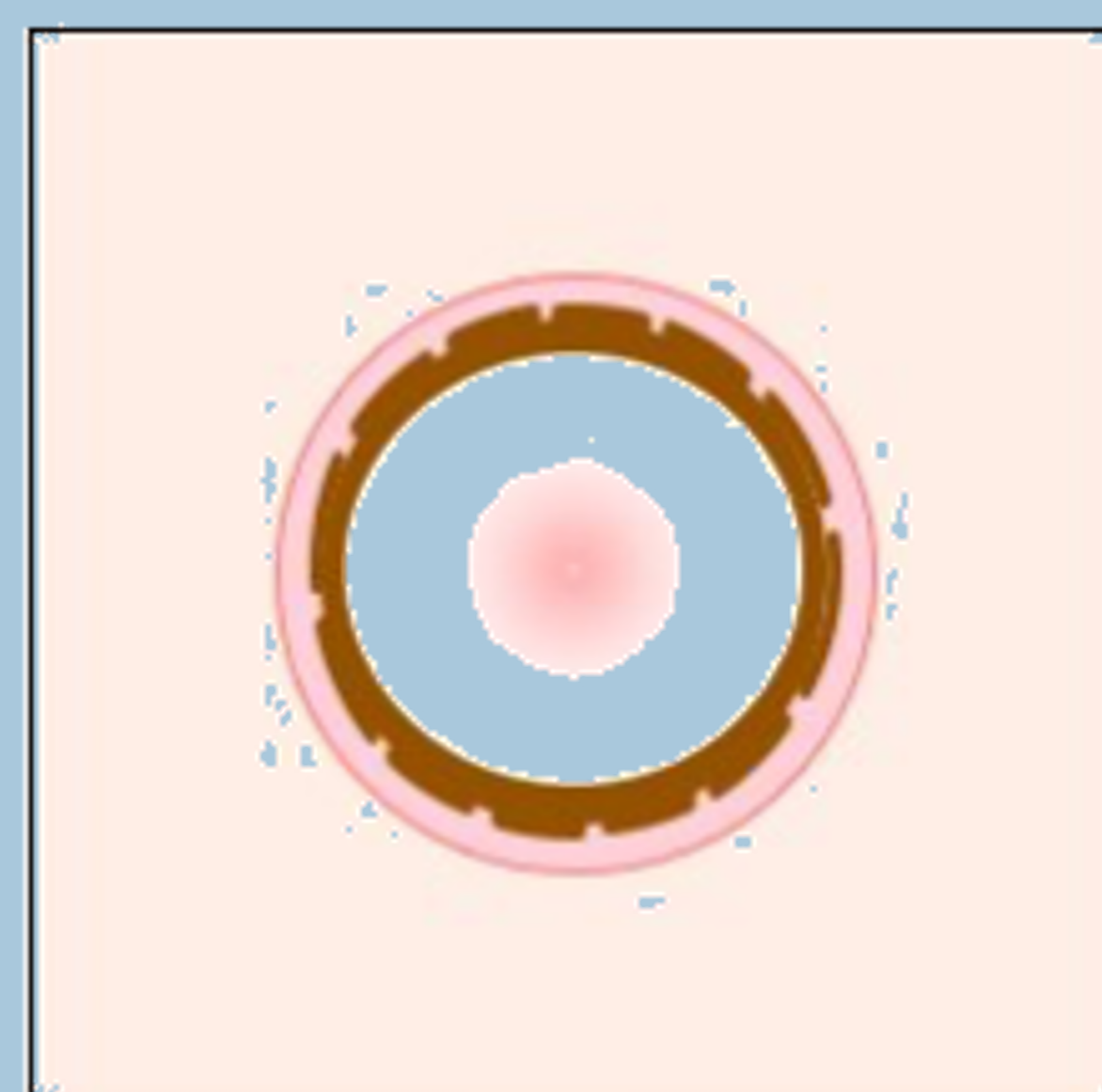


AAC

Inflamación relacionada con AAC

Angeítis relacionada con AAC

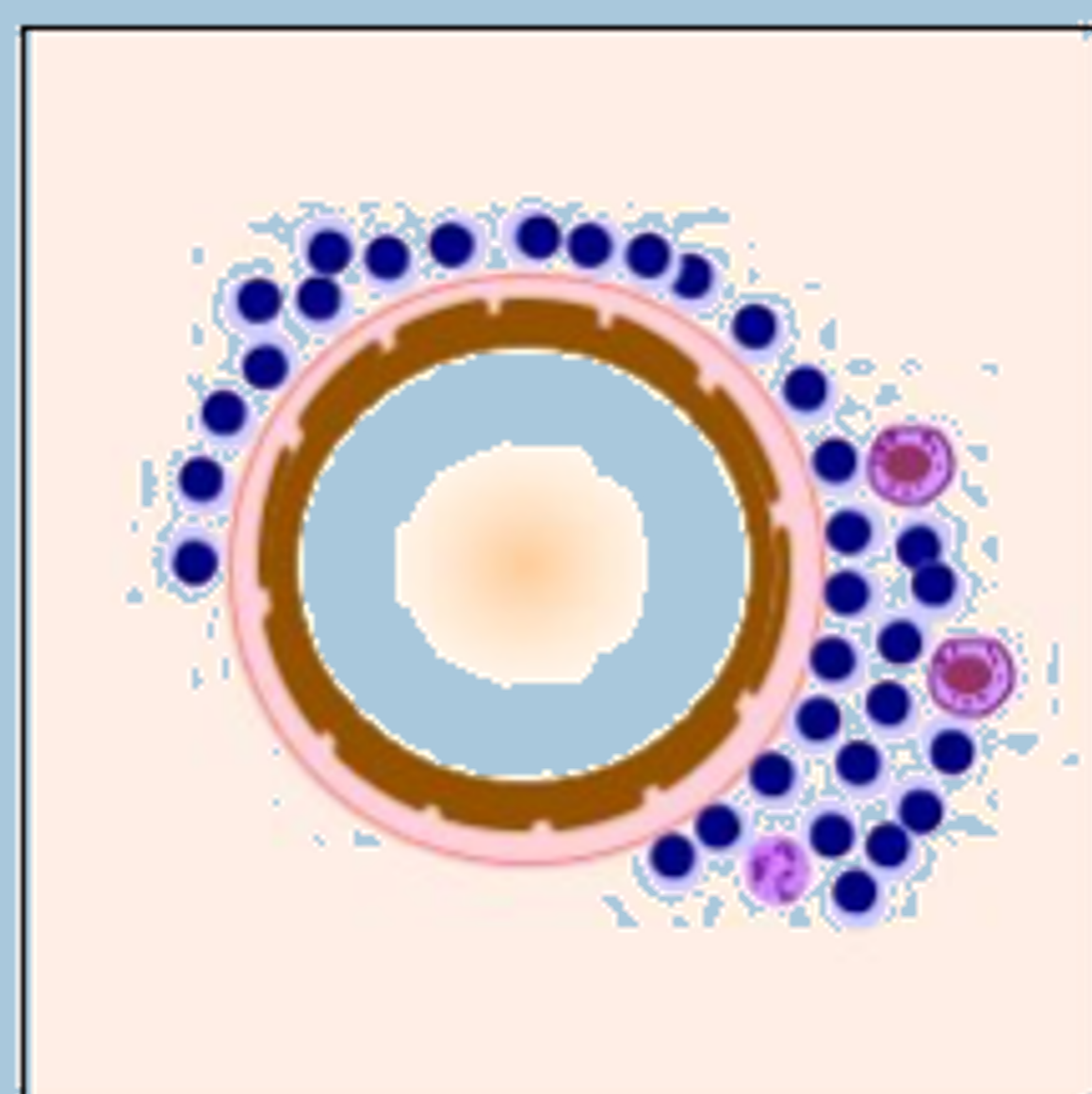
- Depósito de β -amiloide
- Necrosis fibrinoide
- Células inflamatorias (centradas en el β -amiloide)



Deposito vascular de amiloide en usencia de inflamación

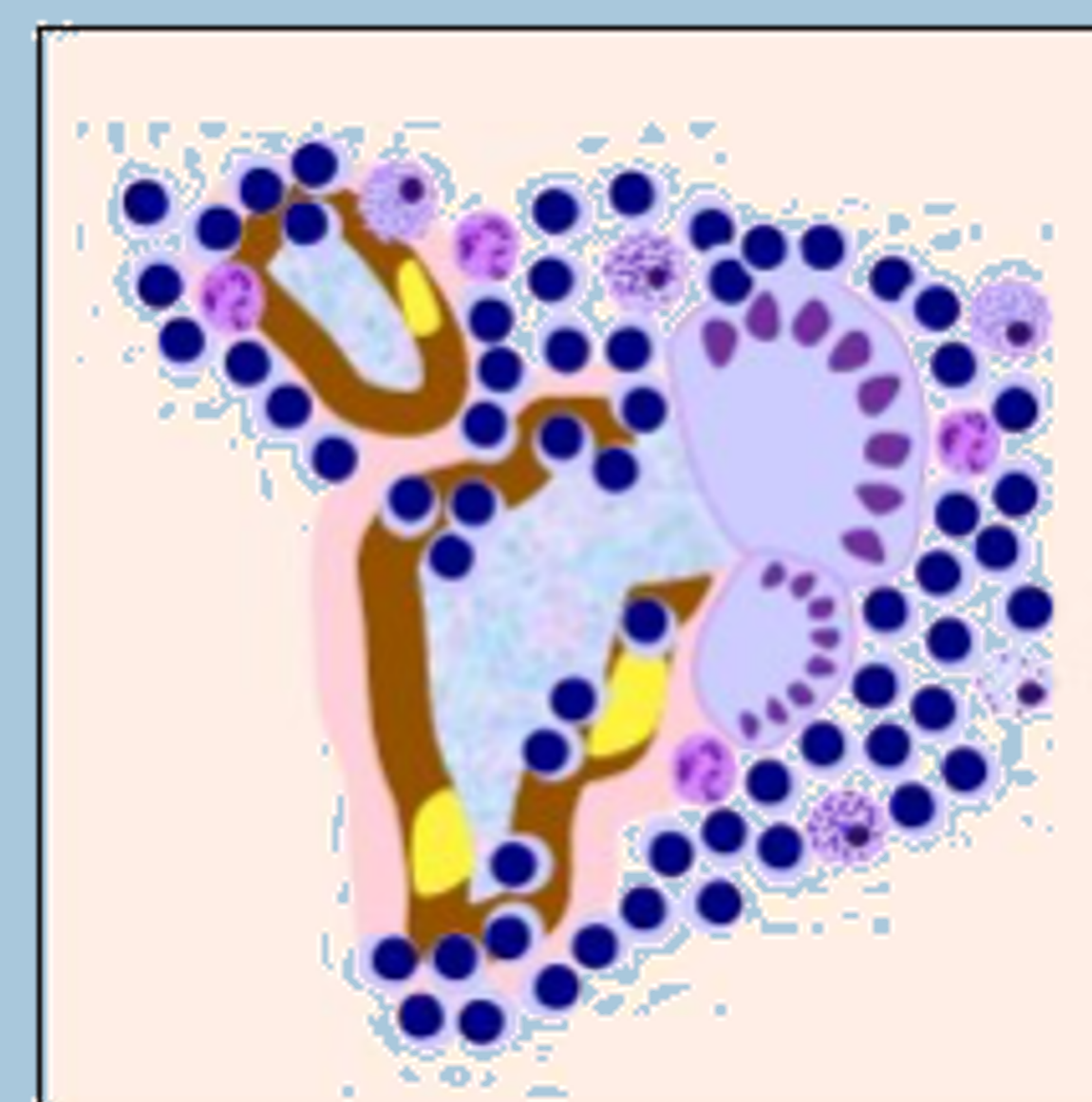
- Debilidad de la pared vascular:
- Microhemorragias
 - Hemorragias macroscópicas intraparenquimatosas
 - Hemorragia subaracnoidea

- Estenosis:
- Microinfartos corticosubcorticales
 - Leucoaraiosis



Inflamacion perivascular (no vasculitis)

- Inflamacion del parénquima adyacente con edema vasogénico



Inflamacion angiodestructiva transmural o intramural (vasculitis)

- Engrosamiento mural y realce de los vasos leptomeningeos

Figura 2. Diagrama mostrando la base neuropatológica de la angiopatía amiloide cerebral no inflamatoria, de la inflamación relacionada con la AAC y de la angeítis relacionada con la AAC. *Adaptado de referencias [2, 3].*

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Asintomático: algunas de las lesiones radiopatológicas pueden ser clínicamente silentes (microhemorragias, siderosis superficial cortical) o provocar algún **déficit neurológico focal transitorio**.

En caso de **hemorragia intraparenquimatosa lobar** [6]:

- Ictus.
- Cefalea.
- Crisis.
- Disminución del nivel de consciencia.

Deterioro cognitivo (tres patrones):

- Deterioro gradual: demencia vascular progresiva por hemorragias lobares, leucopatía isquémica y microinfartos.
- Deterioro en escalera: por hemorragias macroscópicas lobares recurrentes.
- El deterioro rápidamente progresivo es poco frecuente en la forma no inflamatoria de la angiopatía amiloide cerebral.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

1. Hemorragia intraparenquimatosa
2. Microhemorragias cerebrales
3. Hemorragia subaracnoidea cortical y siderosis superficial cortical
4. Leucoencefalopatía isquémica
5. Microinfartos y lacunares lobares
6. Otros

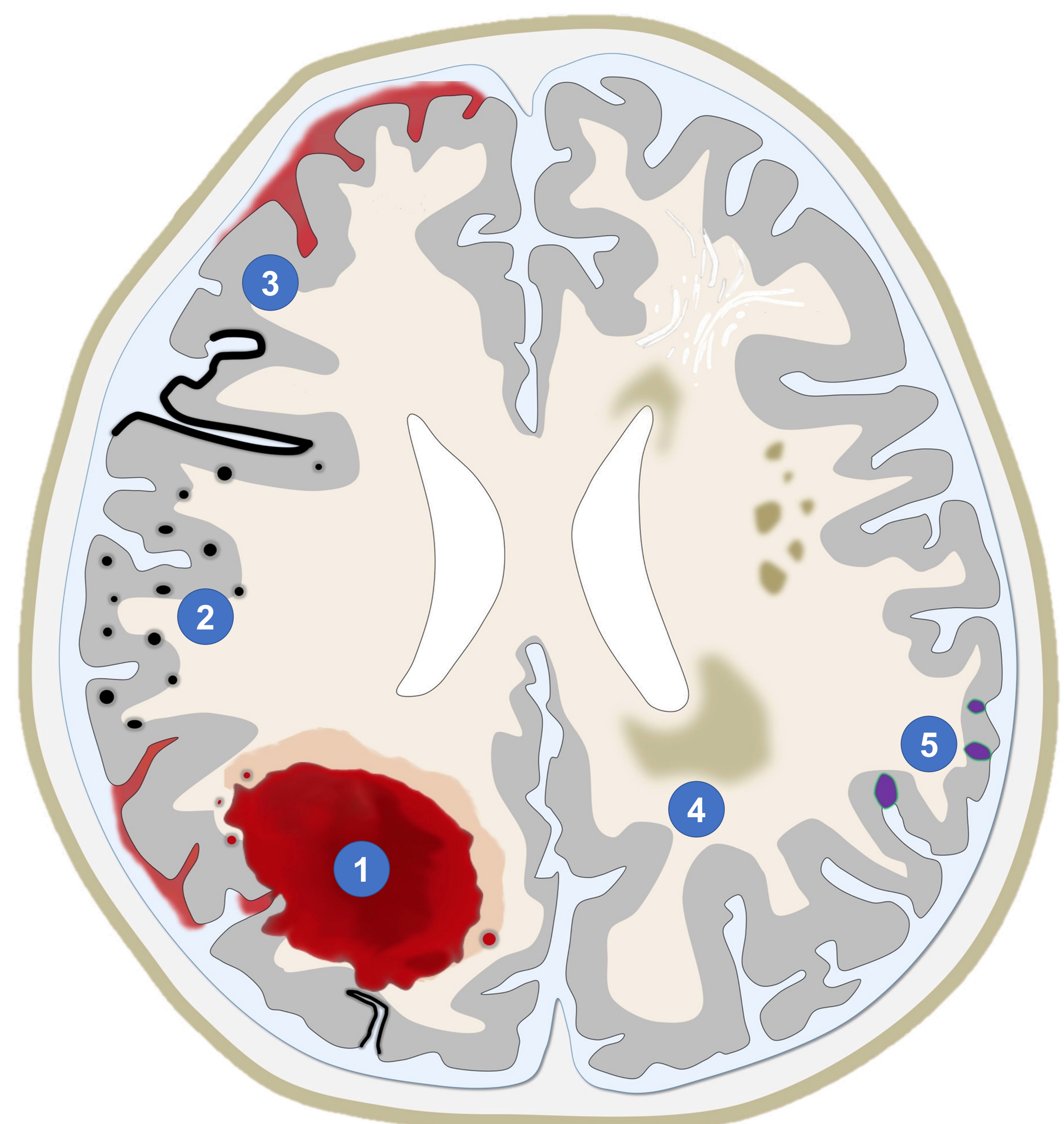


Figura 3. Diagrama con las principales formas de presentación radiológica de la angiopatía amiloide cerebral no inflamatoria. *Adaptado de A Charidimou [2].*

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

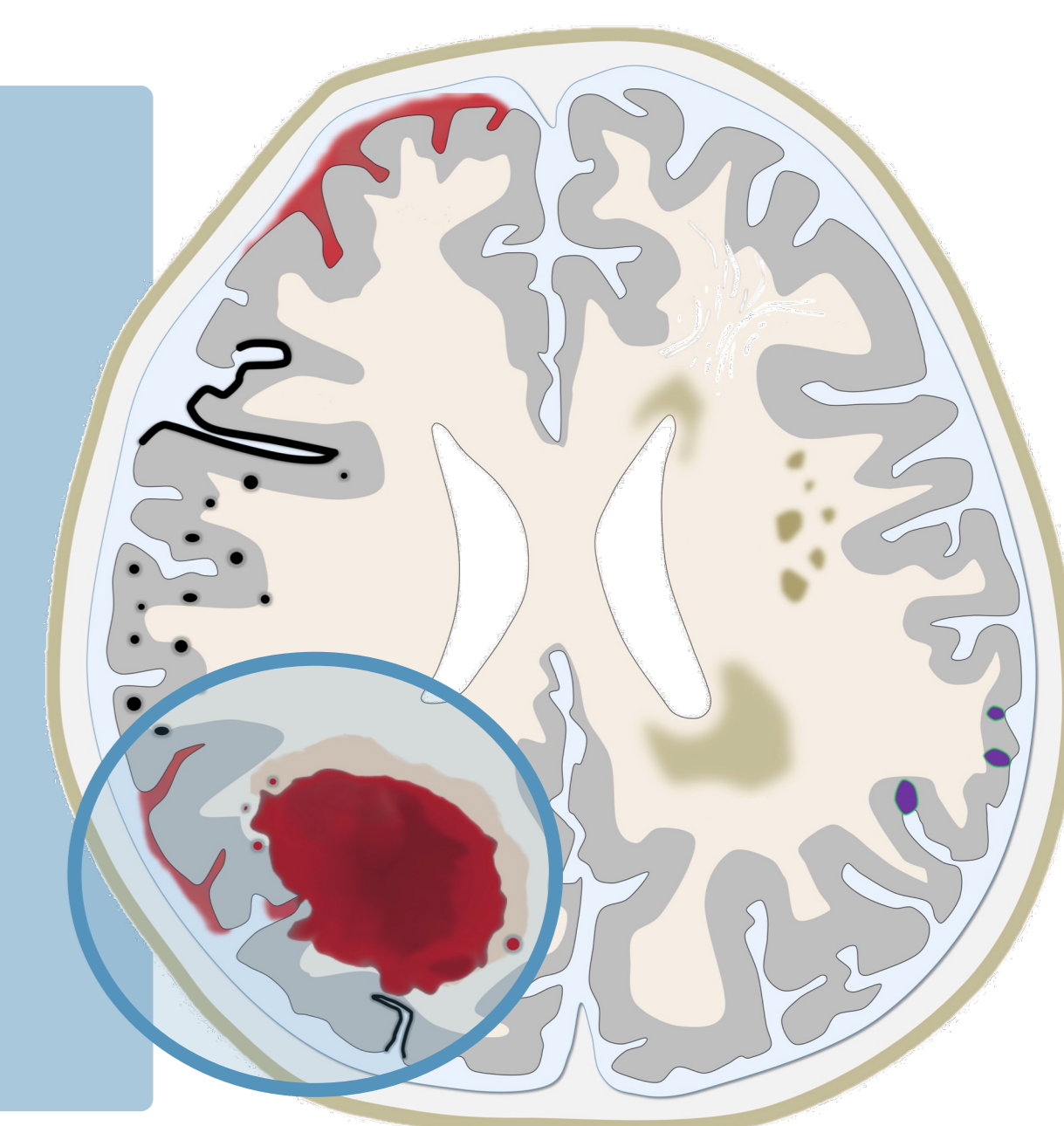
1. HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Déficit neurológico brusco (ictus).
- Cefalea.
- Náuseas y vómitos.
- Crisis epiléptica.
- Disminución del nivel de consciencia.
- Asintomático en ocasiones.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- Localización corticosubcortical con predominio posterior.
- Suelen asociar hemorragia subaracnoidea, subdural o intraventricular.
- Alto riesgo de recurrencia.

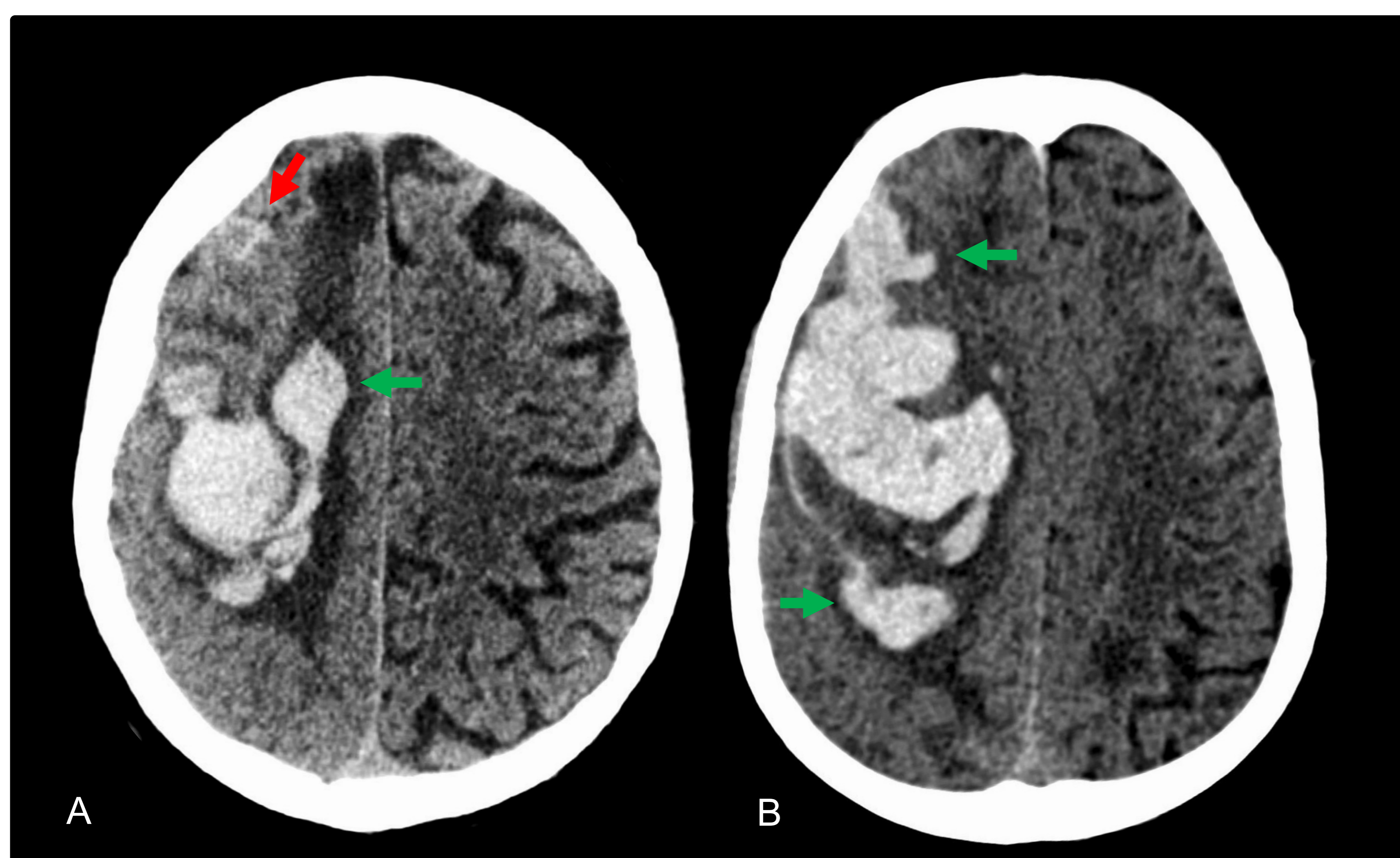


| Hemorragia intraparenquimatosa lobar | | Probabilidad de AAC moderada/severa | | |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------|------|
| | | Baja | Intermedia | Alta |
| Predictores | Hemorragia subaracnoidea | - | + | + |
| | Proyecciones digitiformes | - | - | + |

Tabla 1. Criterios de Edimburgo simplificados.

Los criterios de Edimburgo fueron inicialmente propuestos en 2018 para el diagnóstico de la hemorragia intraparenquimatosa lobar asociada a la angiopatía amiloide cerebral. Pueden ser utilizados para confirmar o descartar la posible etiología amiloide de las hemorragias agudas. Los criterios completos combinan los hallazgos de TC con el genotipo de la apolipoproteína E.

Los criterios de Edimburgo simplificados incluyen exclusivamente los hallazgos de TC y son de mayor utilidad en el ámbito de la urgencia, manteniendo una sensibilidad y especificidad elevada. Es necesario valorar la presencia de hemorragia subaracnoidea asociada y la presencia de proyecciones de morfología digitiforme de la hemorragia intraparenquimatosa.



Caso 1. Mujer de 79 años con cefalea, hemiparesia izquierda y disminución del nivel de consciencia, en ausencia de traumatismo craneoencefálico. TC cerebral sin contraste en el plano axial (A y B), donde se observa un hematoma intraparenquimatoso agudo lobar frontoparietal derecho. Presenta proyecciones de morfología digitiforme en la sustancia blanca (flechas verdes) y asocia focos de hemorragia subaracnoidea cortical (flecha roja). Teniendo en cuenta los criterios de Edimburgo simplificados, los hallazgos indican una alta probabilidad de angiopatía amiloide como etiología de la hemorragia espontánea.

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

1. HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA ESPONTÁNEA

HEMORRAGIA POR MICROANGIOPATÍA HIPERTENSIVA

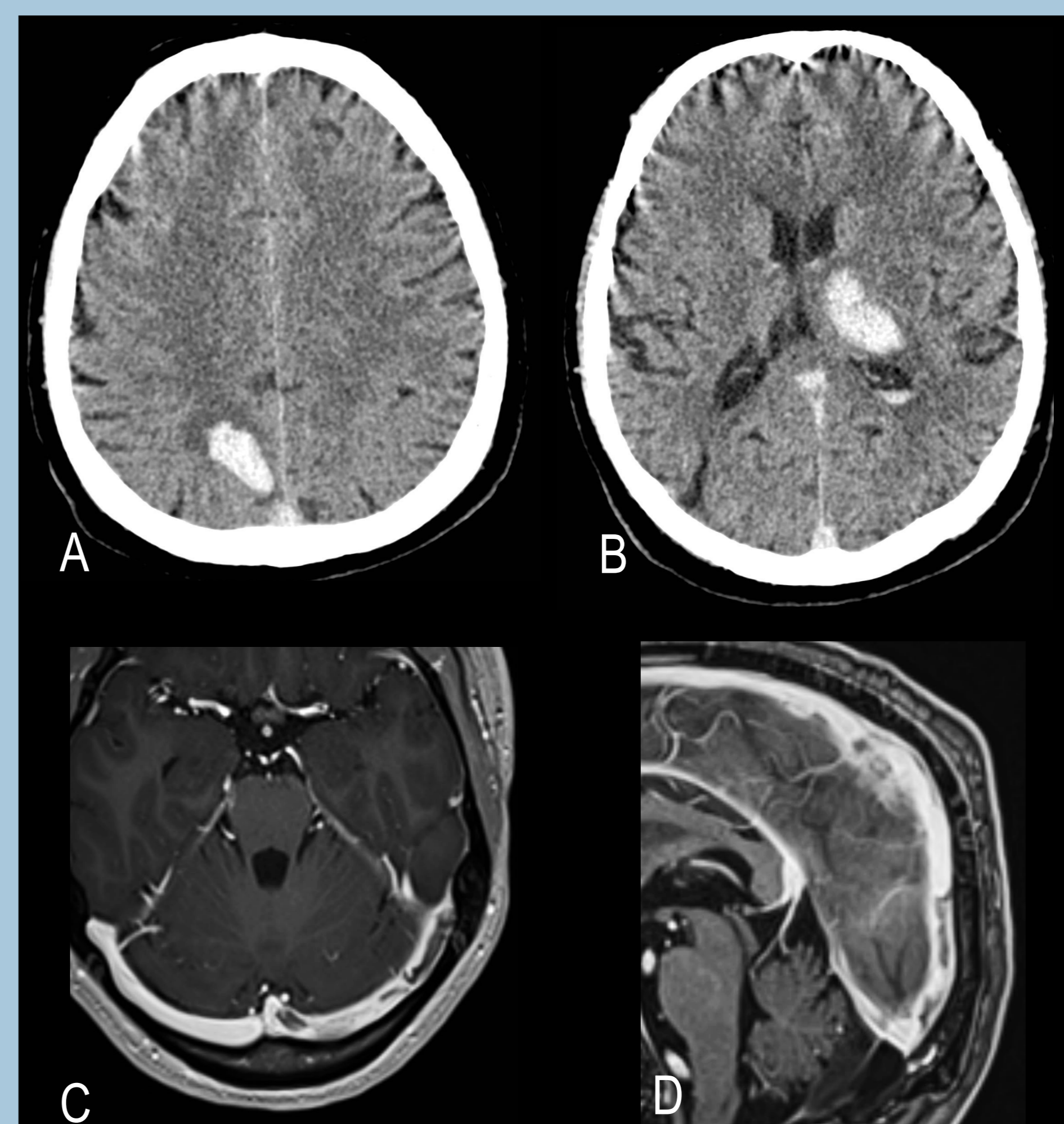
Localizada en ganglios basales, tálamo y protuberancia. Pacientes con hipertensión arterial no controlada, por rotura de microaneurismas (de Charcot-Bouchard) de ramas perforantes lenticuloestriadas y pontinas.



Varón de 52 años hipertenso con hemiparesia izquierda. TC cerebral axial sin contraste. Hematoma intraparenquimatoso agudo centrado en el brazo posterior de la cápsula interna y tálamo derechos, sin efecto masa significativo.

HEMORRAGIA POR TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

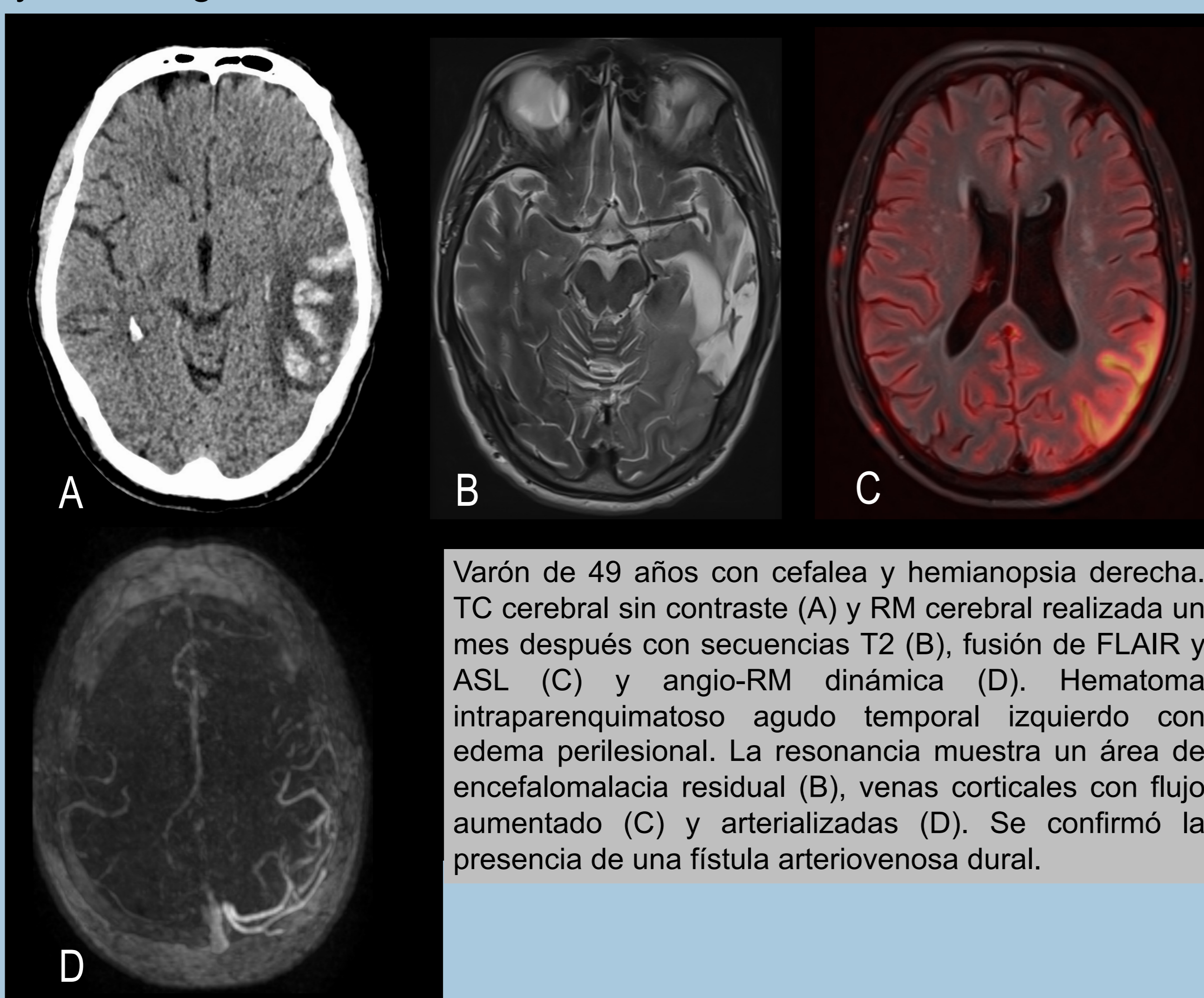
Sospecharla en hematomas de localización atípica y en diferentes territorios vasculares. Signo de la vena o el seno hiperdenso en TC sin contraste. Realizar venografía por TC o RM.



Mujer de 64 años con cefalea y hemiparesia derecha. TC cerebral axial sin contraste (A, B) y RM cerebral con secuencias T1 GRE con contraste (C y D). Hematomas intraparenquimatosos agudos en el lóbulo parietal derecho y tálamo izquierdo, con extensión intraventricular. Defecto de repleción en el seno longitudinal superior y seno transversal izquierdo. Hallazgos en relación con trombosis venosa cerebral complicada con infarto venoso y hematoma intraparenquimatoso.

HEMORRAGIA POR MALFORMACIÓN CEREBROVASCULAR

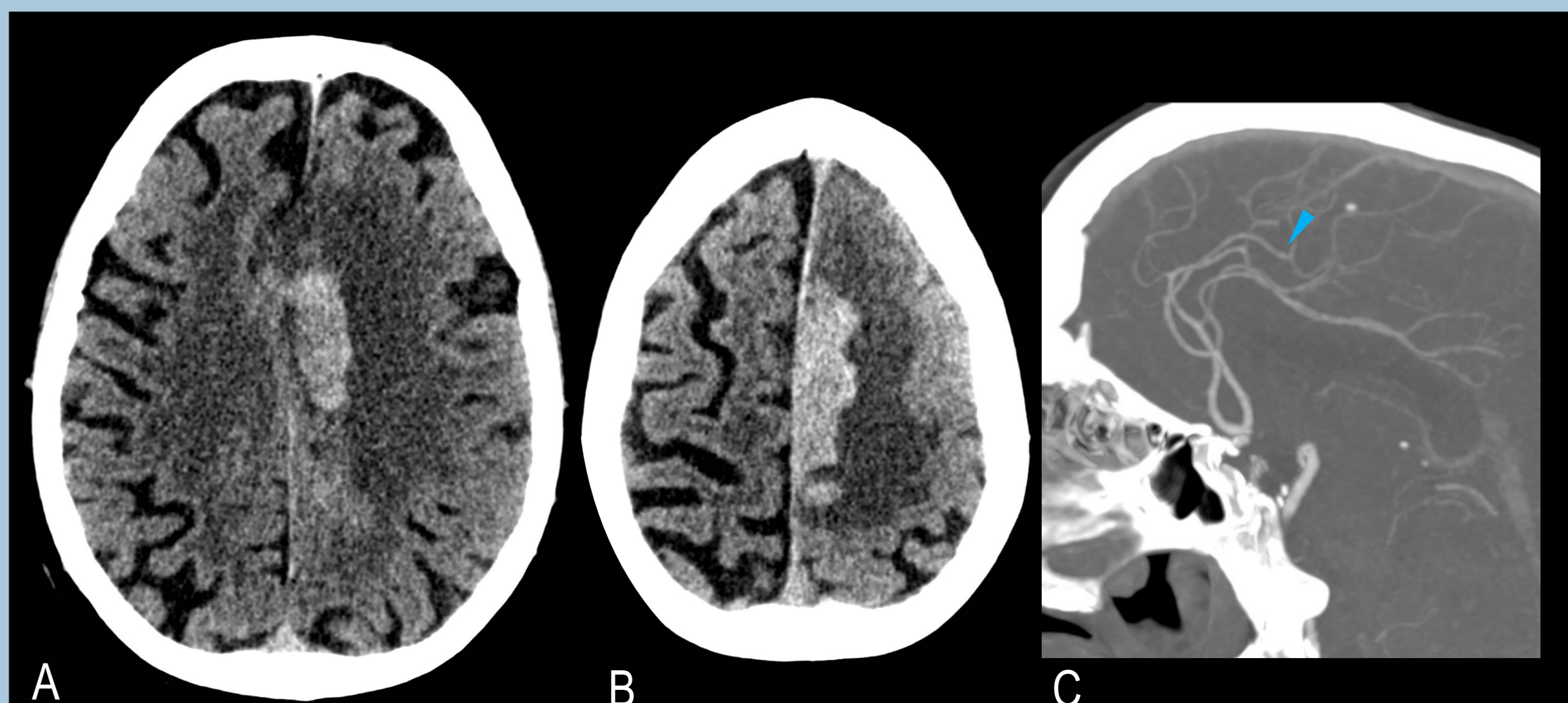
Sospecharla en pacientes jóvenes, presencia de calcificaciones en el lecho del hematoma o localizaciones atípicas. Realizar angio-TC y/o arteriografía.



Varón de 49 años con cefalea y hemianopsia derecha. TC cerebral sin contraste (A) y RM cerebral realizada un mes después con secuencias T2 (B), fusión de FLAIR y ASL (C) y angio-RM dinámica (D). Hematoma intraparenquimatoso agudo temporal izquierdo con edema perilesional. La resonancia muestra un área de encefalomalacia residual (B), venas corticales con flujo aumentado (C) y arterializadas (D). Se confirmó la presencia de una fístula arteriovenosa dural.

TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA DE ICTUS ISQUÉMICO

En el momento que aparece la transformación hemorrágica, el infarto subyacente suele ser fácilmente visible, con edema citotóxico por isquemia que sigue un territorio vascular concreto. Oclusión arterial en angio-TC en ausencia de tratamiento de reperfusión previo.

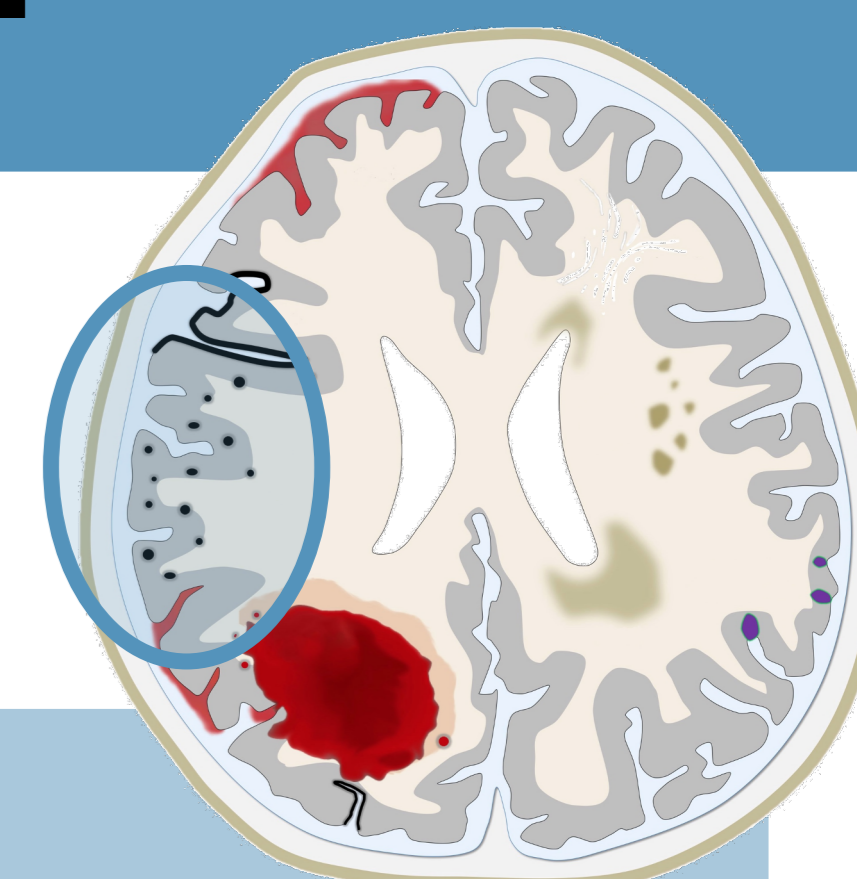


Varón de 84 años con hemiparesia derecha de predominio en extremidades inferiores. TC cerebral axial sin contraste (A,B) y angio-TC tras la administración de contraste intravenoso. Edema citotóxico en territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) izquierda con hematoma en el lecho del infarto. Oclusión de rama callosamarginal de la ACA izquierda (punta de flecha azul en C).

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

2. MICROHEMORRAGIAS CEREBRALES

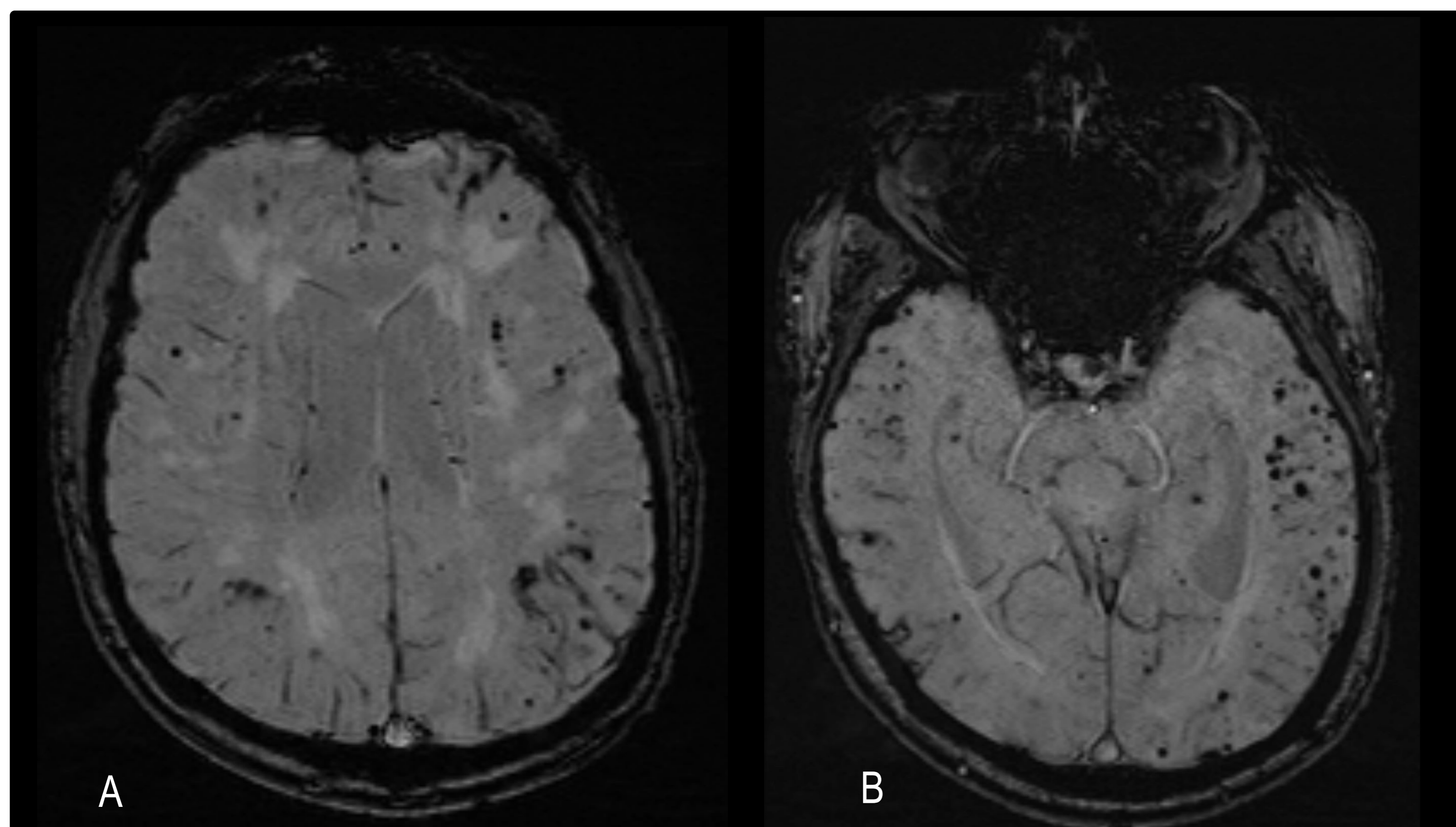


PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Asintomático.
- Déficit neurológico focal transitorio.
- Deterioro cognitivo progresivo.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- Focos puntiformes de 2-10 mm con vacío de señal en SWI/T2* [7].
- Localización corticosubcortical.
- Predominio parietoccipital.
- Respeto de ganglios basales y protuberancia.

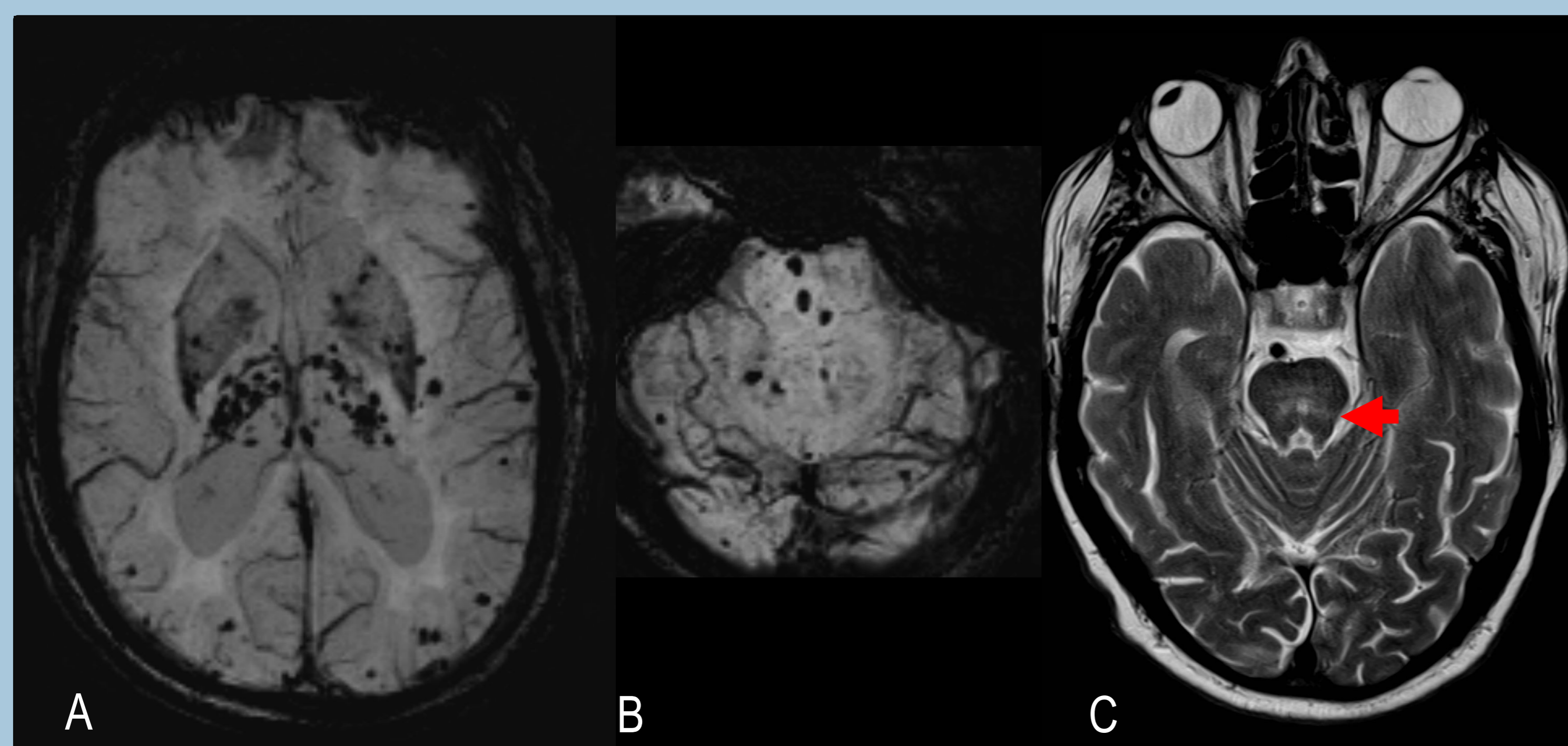


Caso 2. Hombre de 81 años asintomático, con varios episodios previos de déficit neurológico focal transitorio y deterioro cognitivo leve. RM con secuencias de susceptibilidad magnética (SWI) en el plano axial (A y B). Múltiples focos puntiformes de hiposeñal de localización corticosubcortical y distribución predominantemente posterior afectando a regiones parietales y temporooccipitales, compatibles con microhemorragias cerebrales. El número y distribución de las microhemorragias sugiere etiología amiloidea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MICROHEMORRAGIAS CEREBRALES MÚLTIPLES

MICROANGIOPATÍA HIPERTENSIVA

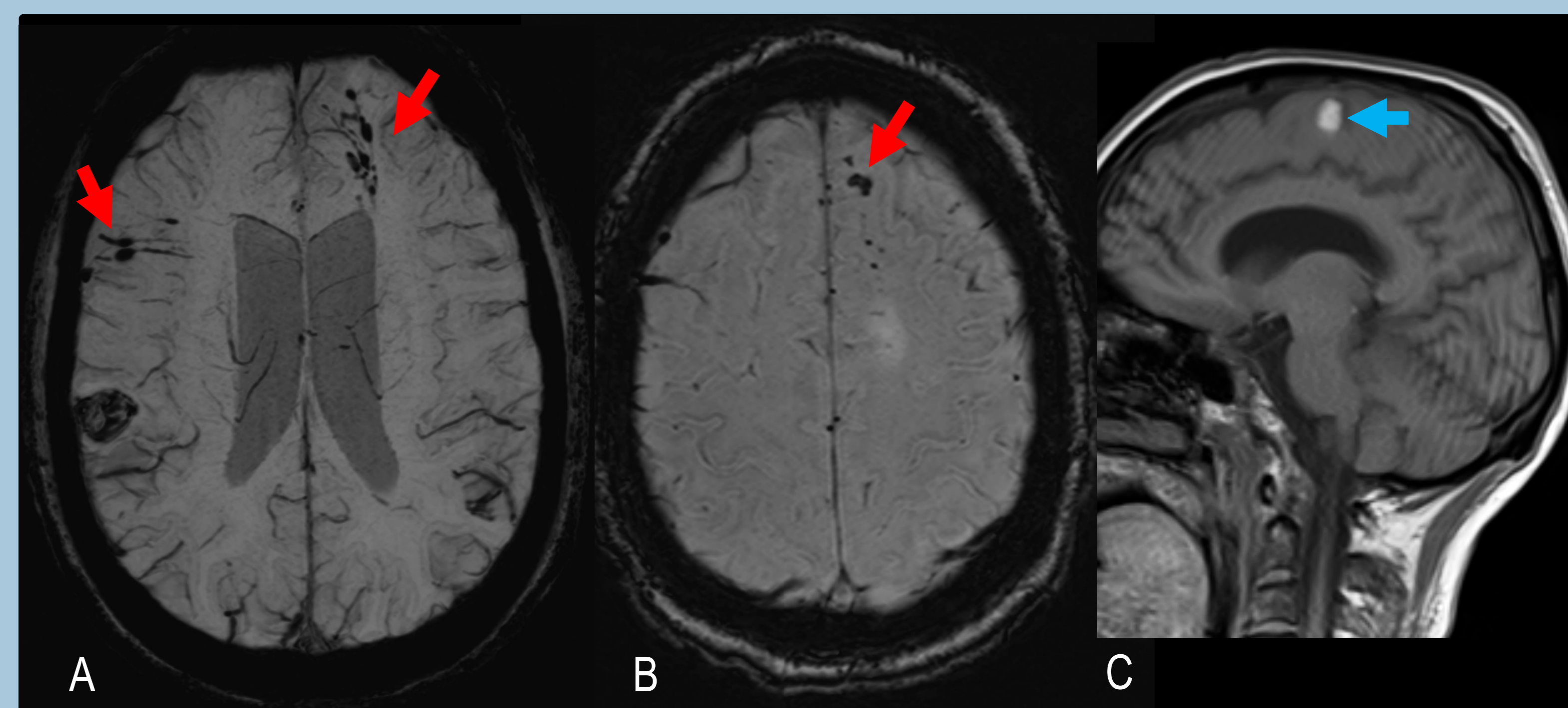
Microhemorragias profundas afectando a ganglios basales, tálamos y troncoencéfalo. Las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR en la protuberancia profunda son características.



Varón de 63 años hipertenso. RM cerebral con secuencias SWI (A, B) y T2 (C) axiales. Múltiples microhemorragias en ganglios basales, tálamos bilaterales y en la protuberancia. Lesiones hiperintensas de aspecto isquémico microvascular crónico en la protuberancia profunda (flecha roja en C). Los hallazgos son característicos de la microangiopatía hipertensiva.

LESIÓN AXONAL DIFUSA

Antecedente traumático de alta energía. Las microhemorragias afectan a la unión de sustancia gris y sustancia blanca, cuerpo caloso y troncoencéfalo dorsolateral, dependiendo del grado.

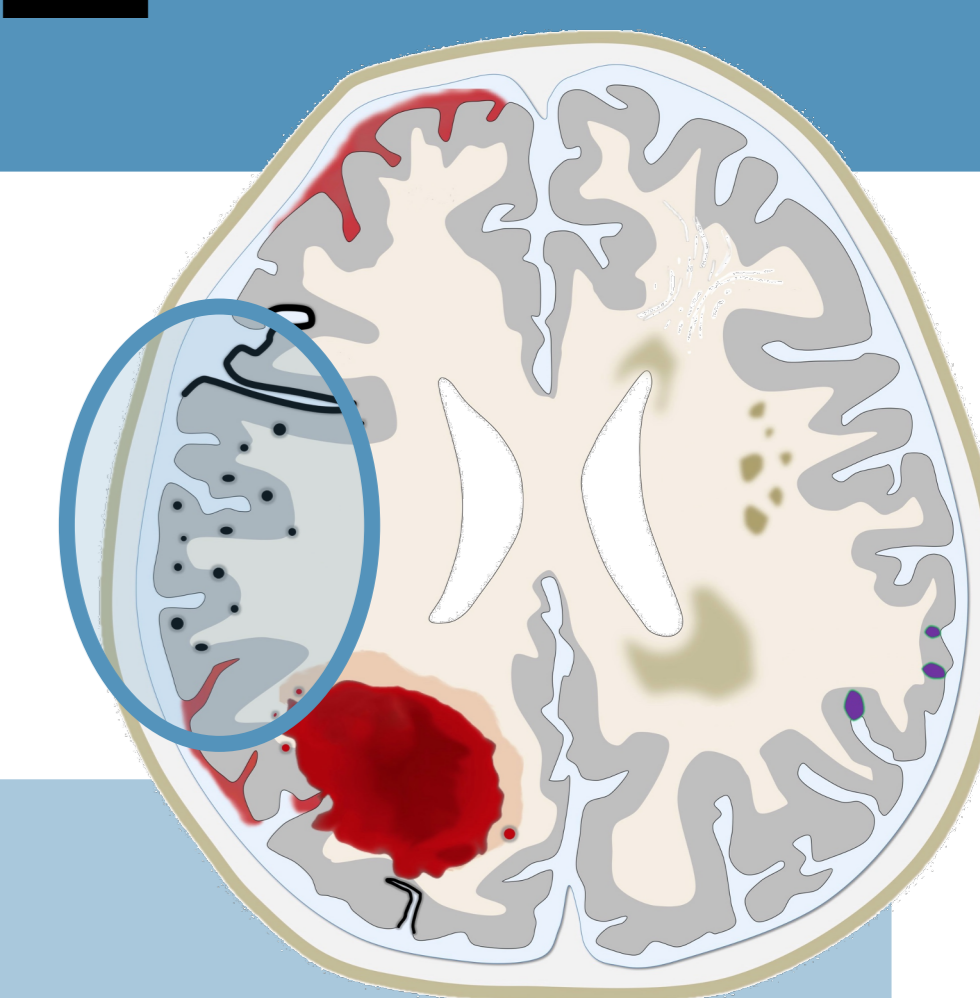


Varón de 41 años, politraumatizado en accidente de tráfico. RM cerebral con secuencias SWI axiales (A, B) y T1 sagital (C). Microhemorragias en la unión corticosubcortical frontal bilateral (flechas rojas en A y B) y hematoma subagudo subcortical frontal derecho (flecha azul en C), con distribución característica de hemorragias por lesión axonal difusa, sin afectación del cuerpo caloso (grado 1 de Adams).

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

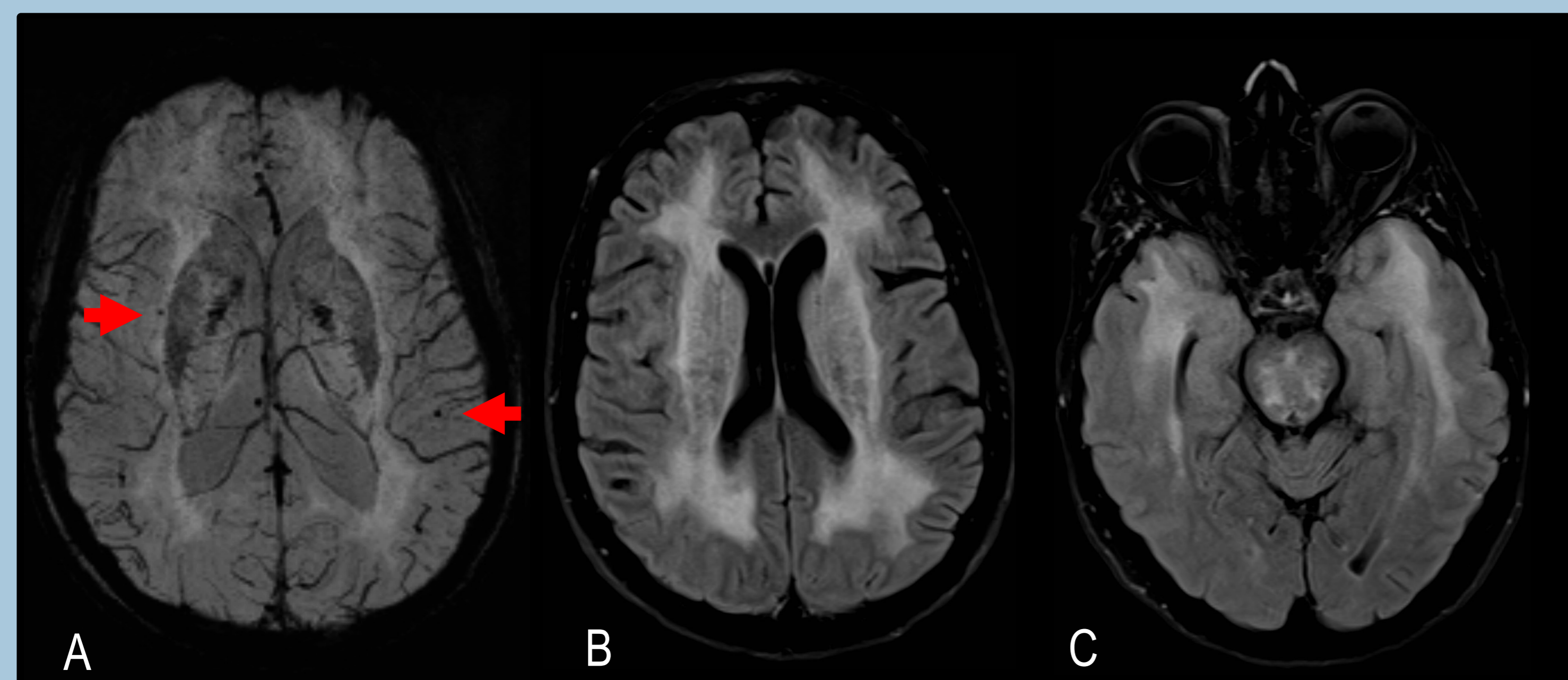
2. MICROHEMORRAGIAS CEREBRALES



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MICROHEMORRAGIAS CEREBRALES MÚLTIPLES

CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía)

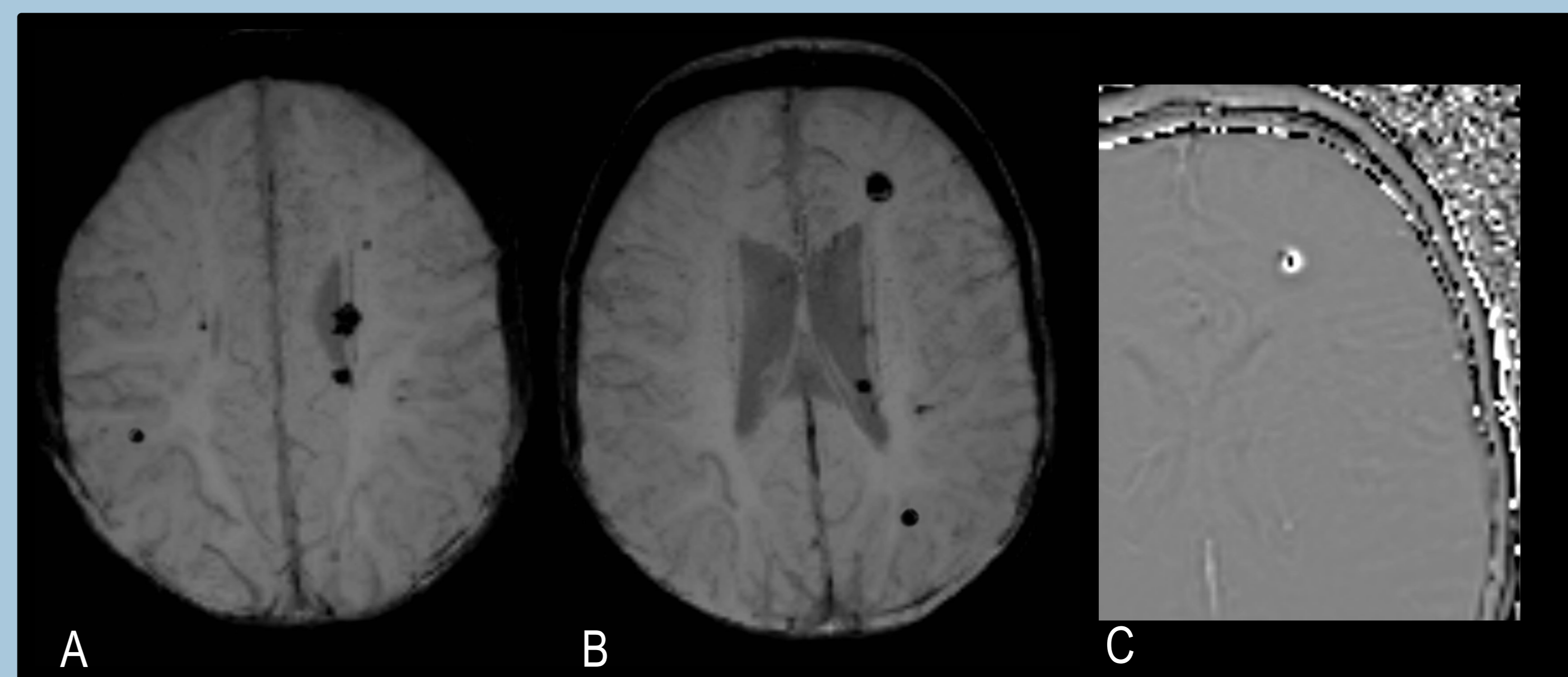
Las microhemorragias no siguen ninguna distribución característica. Asocia leucoaraiosis difusa, con comienzo en lóbulos temporales anteriores y capsulas externas.



Varón de 48 años con varios episodios de accidentes isquémicos transitorios. RM cerebral con secuencias SWI (A) y FLAIR (B, C) axiales. Al menos 5 microhemorragias subcorticales (flechas en A) y leucoaraiosis difusa con afectación de los lóbulos temporales anteriores. El estudio genético confirmó CADASIL (mutación en el gen NOTCH3).

MALFORMACIONES VENOSAS CAVERNOSAS MÚLTIPLES

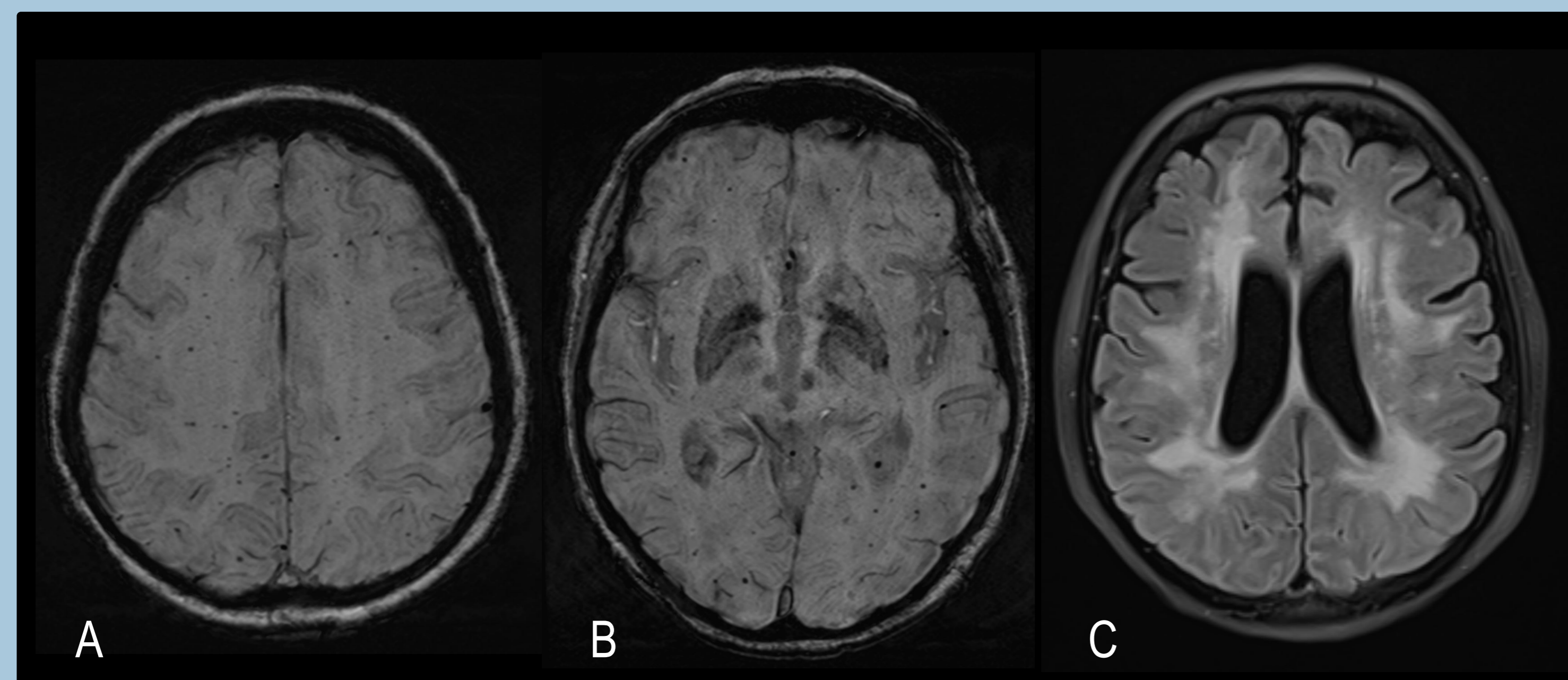
Los cavernomas de pequeño tamaño pueden ser indistinguibles de microhemorragias y pueden no ser visibles en las secuencias spin-echo habituales. Las secuencias de susceptibilidad magnética son las más sensibles para su detección.



Niña de 5 años con primera crisis epiléptica. RM cerebral con secuencias de susceptibilidad magnética SWI (A, B) y fase (B, C) axiales. Lesiones nodulares múltiples con restos hemáticos, algunas polilobuladas y otras milimétricas, compatibles con malformaciones venosas cavernosas.

MICROANGIOPATÍA INDUCIDA POR RADIOTERAPIA

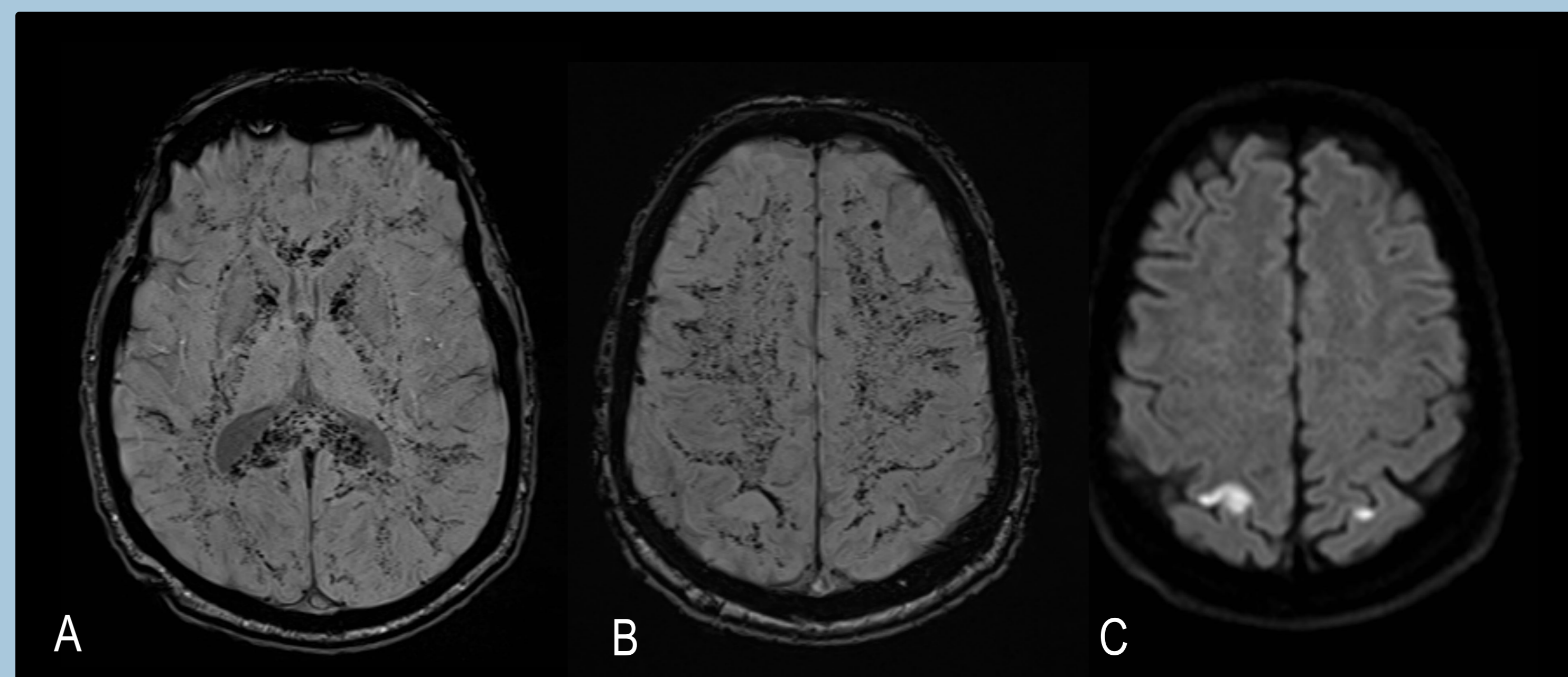
Microhemorragias difusas aleatorias sin distribución característica. Suele existir leucoaraiosis y otros cambios también asociados a la RT. Presentación generalmente tardía (más de 90 días tras RT), con mayor riesgo a mayor dosis y tras radioterapia holocraneal.



Varón de 59 años con antecedente de radioterapia holocraneal. RM cerebral con secuencias SWI (A, B) y FLAIR (C) axiales. Múltiples microhemorragias de distribución difusa y leucoaraiosis avanzada, atribuible a cambios postradioterapia.

MICROHEMORRAGIAS MÚLTIPLES DEL PACIENTE CRÍTICO

Secundarias a procesos graves como sepsis, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o endocarditis. Su distribución varía con la etiología. Pueden asociar lesiones isquémicas y otros signos de encefalopatía hipóxico-isquémica.



Varón de 60 años ingresado en cuidados intensivos con necesidad de ECMO. RM cerebral con secuencias SWI (A, B) y DWI (C) axiales. Múltiples microhemorragias en la sustancia blanca subcortical y profunda no presentes en estudios previos al ingreso (no mostrado) y lesiones isquémicas agudas corticales bilaterales.

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

3. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA CORTICAL (HSAc) Y SIDEROSIS SUPERFICIAL CORTICAL (SSc)

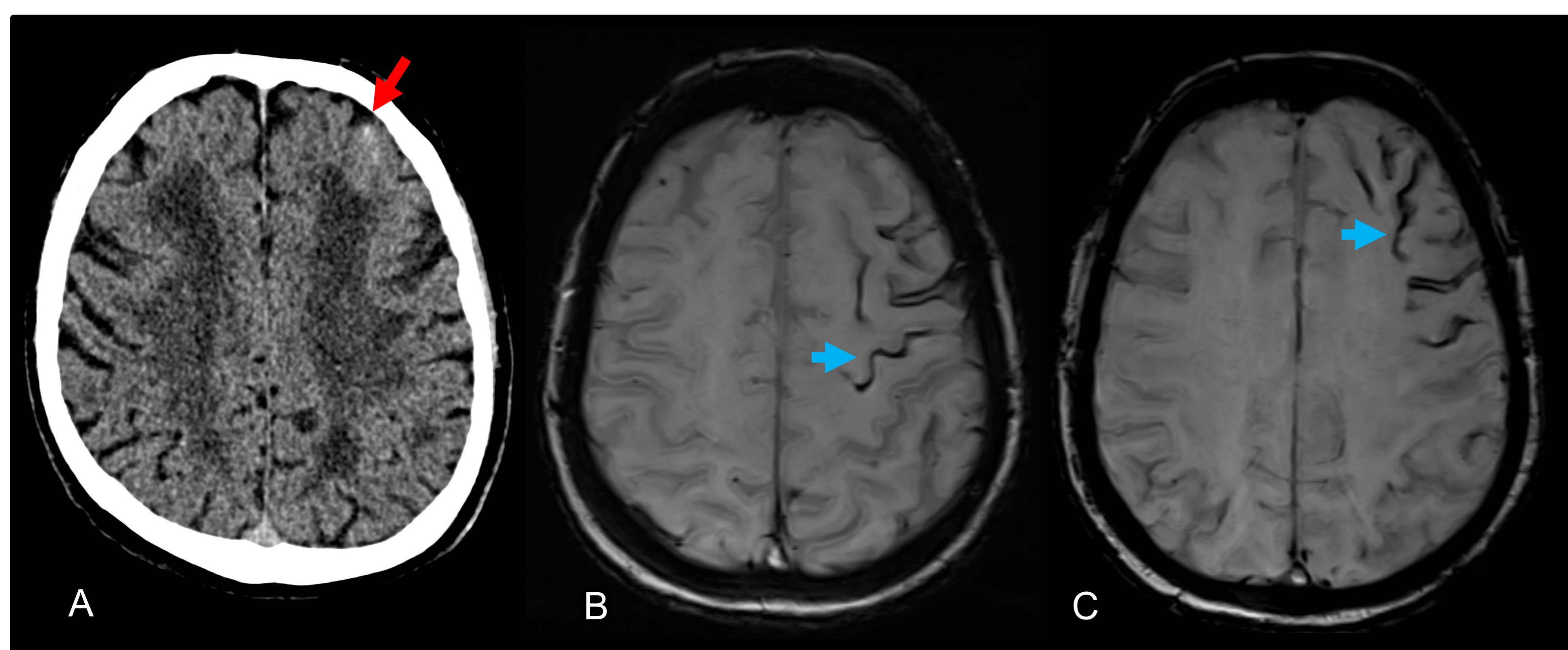
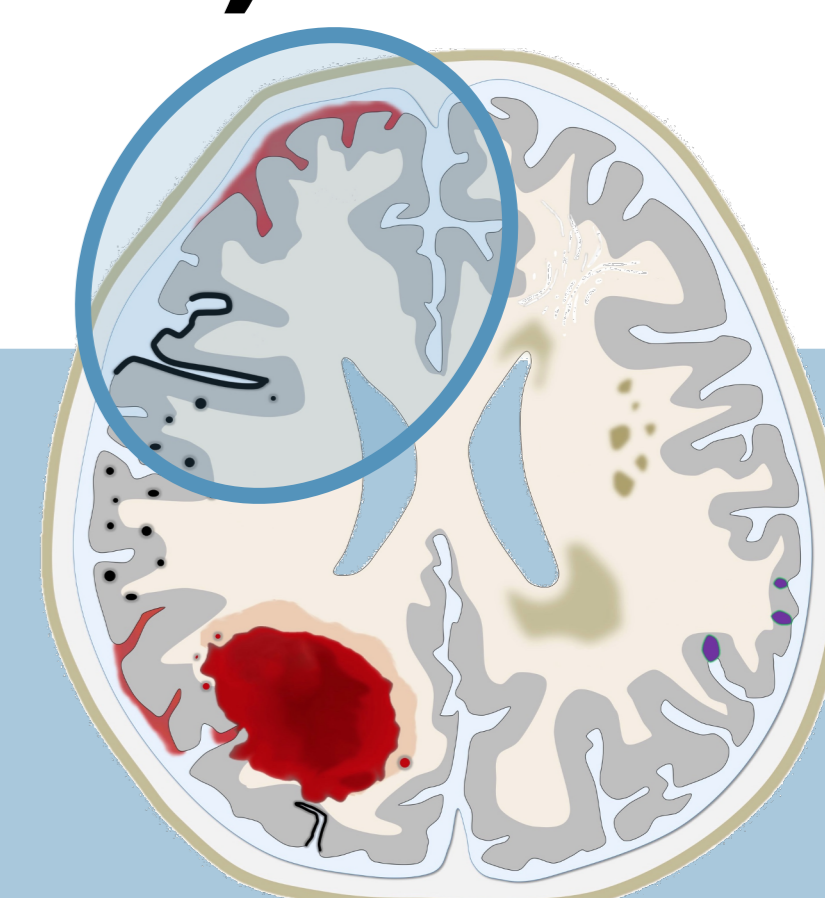
PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Asintomático.
- Déficit neurológico focal transitorio, incluyendo síntomas motores y sensitivos.
- Crisis epiléptica.
- La cefalea es poco frecuente.

HSAc y SSc son **predictores de hemorragias intraparenquimatosas** futuras.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- HSAc**
 - Hiperdensidad en surco cortical, a veces no visible en TC.
 - Hiperintensidad FLAIR e hipointensidad T2*/SWI en surco cortical.
 - Más frecuentemente sintomáticas en torno al giro precentral.
- SSc**
 - Deposito subpial de hemosiderina.
 - Hipointensidades giriformes en T2*/SWI/ tapizando los surcos corticales.
 - Infratentorial poco frecuente.



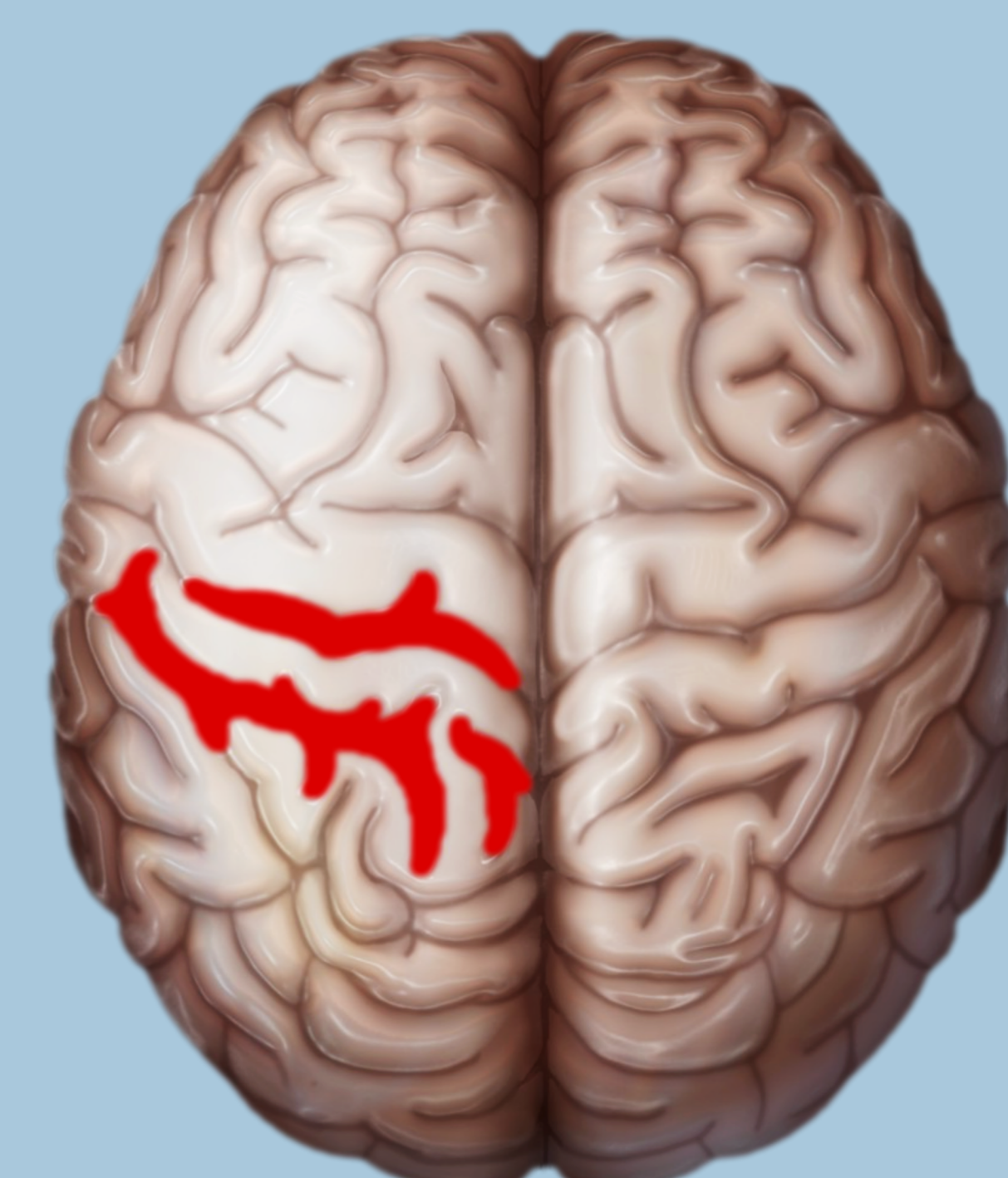
Caso 3. Varón de 80 años con episodio de déficit neurológico focal transitorio. Episodios autolimitados de similares características los meses previos. TC cerebral urgente sin contraste intravenoso en el plano axial (A) y RM cerebral con secuencias SWI en el plano axial (B, C). Foco de hemorragia subaracnoidea aguda cortical frontal izquierda (flecha roja en A). Además, se observan varios focos de siderosis superficial en múltiples surcos corticales (flechas azules en B y C) en relación con restos hemáticos por hemorragias subaracnoideas corticales previas, sugestivas de angiopatía amiloide cerebral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HSA CORTICAL NO TRAUMÁTICA

El patrón de HSA no traumática limitada a surcos de la convexidad es poco probable que sea de etiología aneurismática, debido a la localización profunda de la mayoría de los aneurismas.

Ante una HSA en surcos corticales sin antecedente traumático debemos pensar [8]:

- En pacientes mayores: la mayoría son por angiopatía amiloide (50%) y también pueden ocurrir por vasculitis o trombosis venosa.
- En pacientes adultos jóvenes: síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, consumo de drogas, vasculitis, trombosis venosa o enfermedad de Moyamoya.



REVISIÓN DEL TEMA

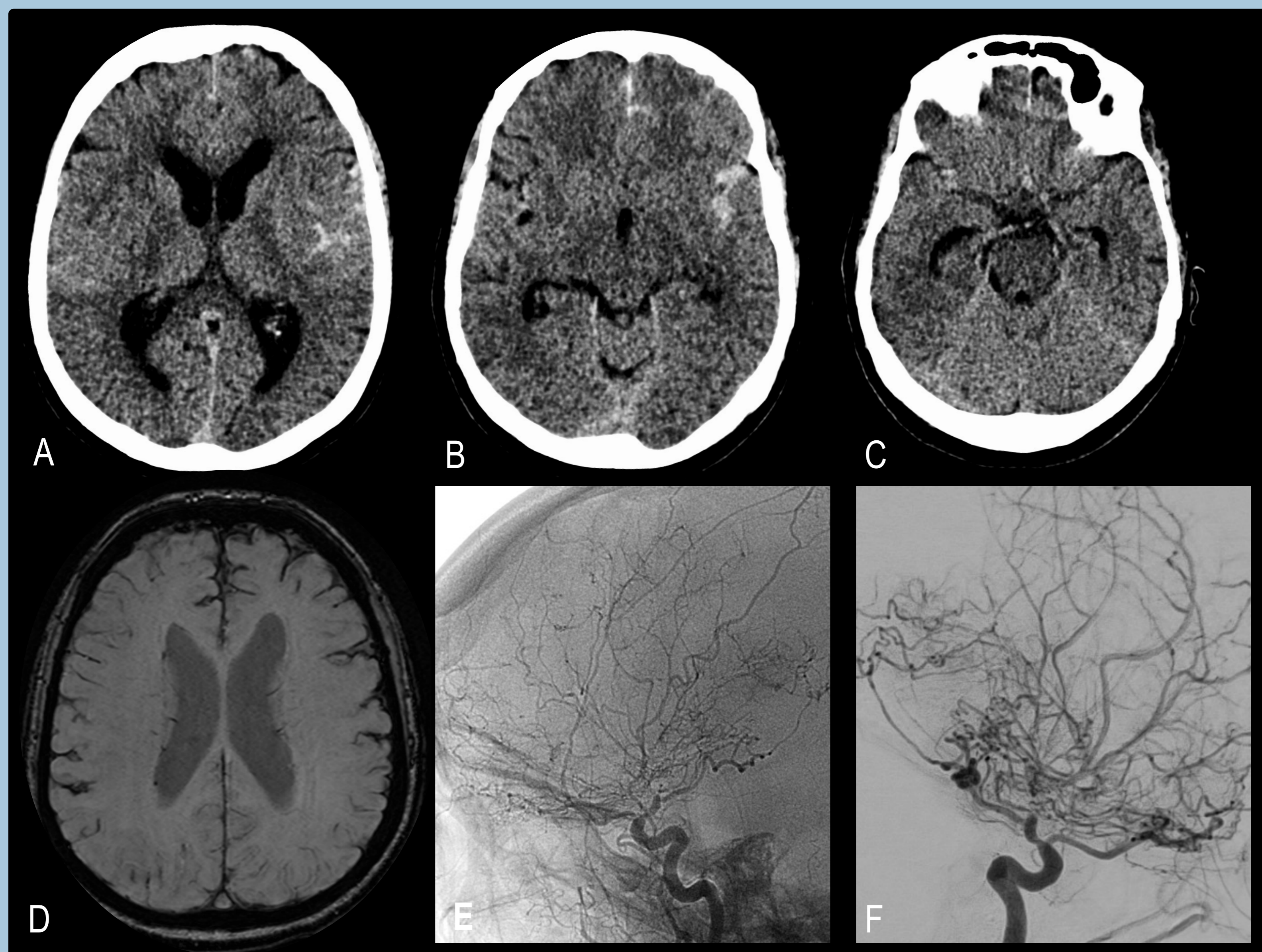
ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

3. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA CORTICAL (HSAc) Y SIDEROSIS SUPERFICIAL CORTICAL (SSc)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HSA CORTICAL NO TRAUMÁTICA

FENÓMENO DE MOYAMOYA

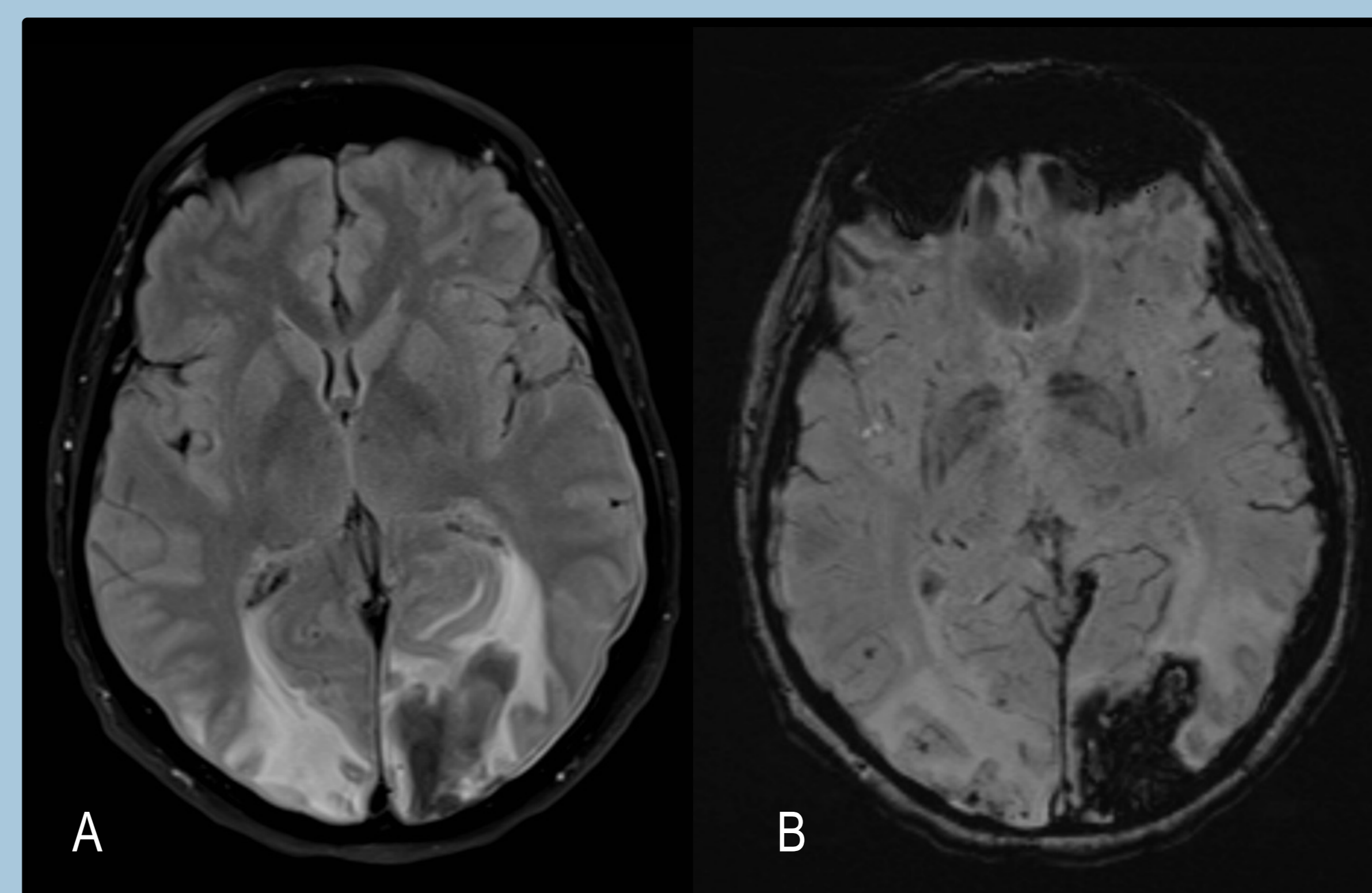
Puede estar provocado por cualquier causa que condicione estenosis u oclusión de arterias del polígono con formación de colaterales lenticuloestriadas y piales que son frágiles y pueden provocar HSA espontánea.



Mujer de 74 años con cefalea brusca de alta intensidad. TC cerebral sin contraste (A-C), RM cerebral con secuencia SWI (D) y arteriografía cerebral (E, F). HSA limitada a surcos corticales con predominio frontal bilateral. La arteriografía demostró una estenosis preoclusiva de ambas carótidas internas terminales con arterias cerebrales medias filiformes y colaterales talamoestriadas y piales hacia arterias corticales (síndrome de Moyamoya).

SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE (PRES)

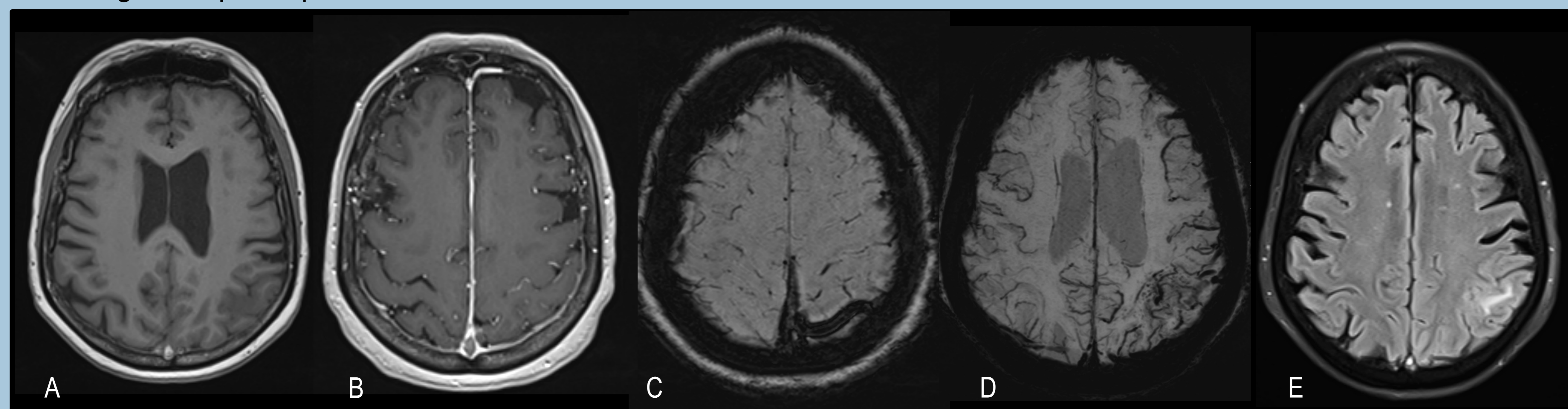
Puede presentar HSAc, SSc o incluso hemorragias parenquimatosas de localización típicamente parietoccipital al igual que el edema vasogénico.



Varón de 60 años con crisis hipertensiva. RM cerebral con secuencias FLAIR (A) y SWI (B). Edema vasogénico bilateral en lóbulos parietoccipitales compatible con PRES. Transformación hemorrágica bilateral con hematoma parenquimatoso y HSA izquierdos y microhemorragias derechas.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

La congestión venosa se puede complicar con hemorragia subaracnoidea, microhemorragias, infarto isquémico y hemorragia intraparenquimatosa.

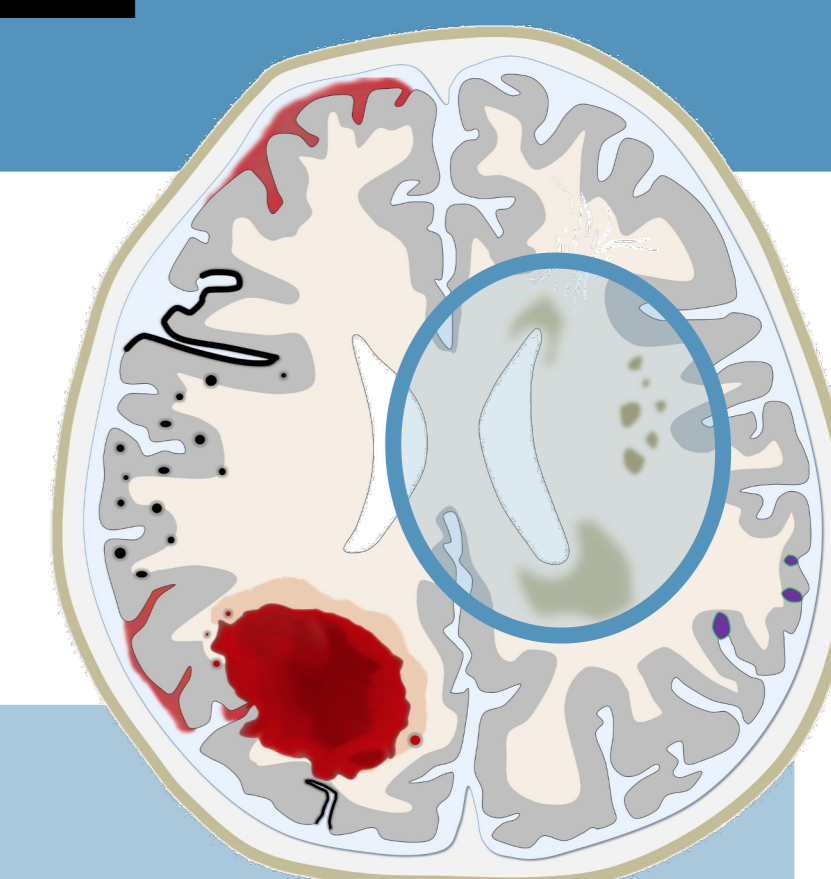


Mujer de 70 años con cefalea. RM cerebral con secuencias T1 (A), T1 C+ (B), SWI (C, D) y FLAIR (E). Trombosis venosa subaguda del seno sagital superior y venas corticales parietales izquierdas (signo de la cuerda en C) con congestión venosa y pequeño foco de HSA cortical secundaria.

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

4. LEUCOARAIOSIS



Concepto radiológico que incluye cambios por desmielinización, pérdida axonal y gliosis.

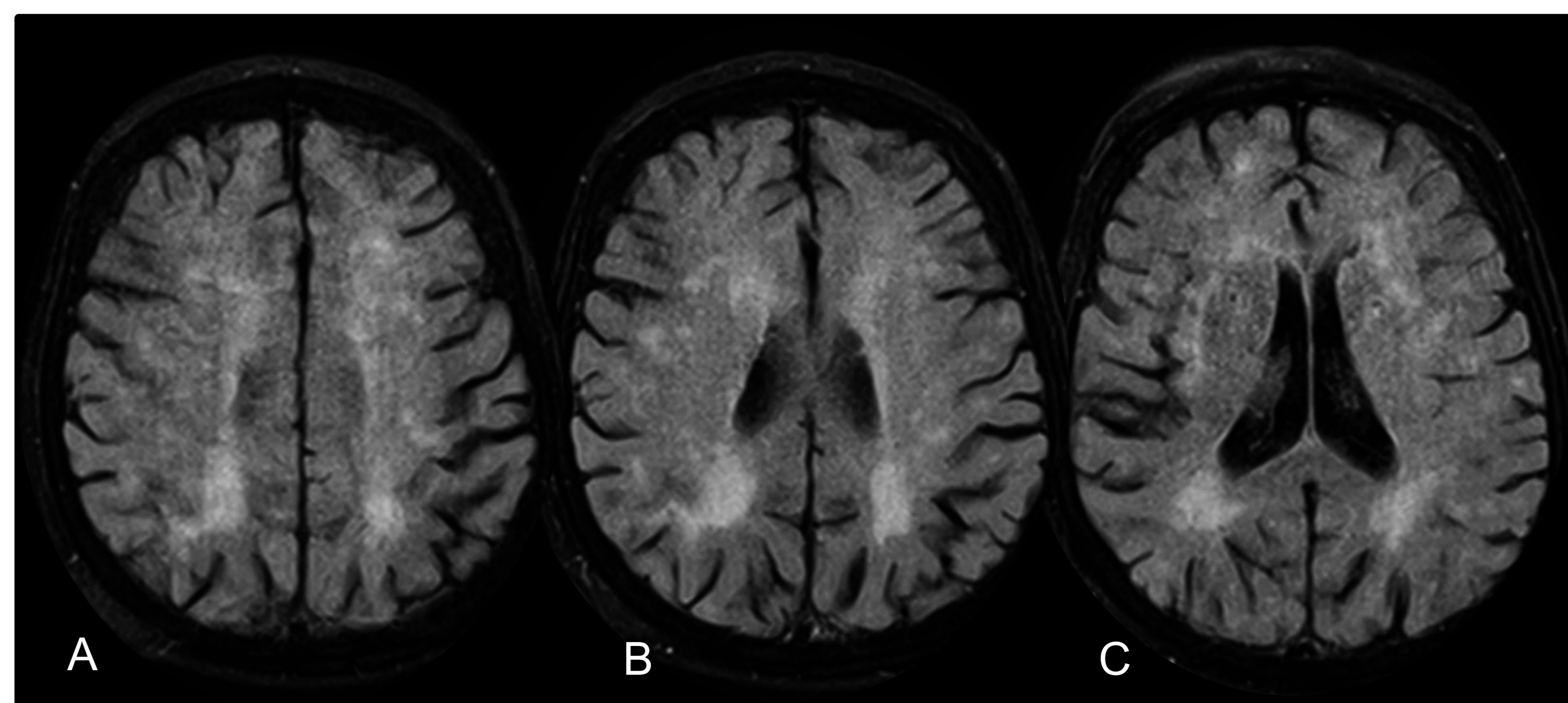
Dos teorías: 1) hipoperfusión por acumulo de amiloide en pequeños vasos corticales 2) microinfartos repetidos [6].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Asintomático.
- Deterioro cognitivo.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- Hipodensidad en TC e hiperintensidad en T2/FLAIR en centros semiovais y sustancia blanca profunda con respeto de las fibras en U subcorticales.
- **Irreversible**, a diferencia de AAC inflamatoria.
- Similar distribución que la leucoaraiosis de etiología hipertensiva. Algunos estudios describen dominancia de la sustancia blanca posterior en pacientes con AAC.

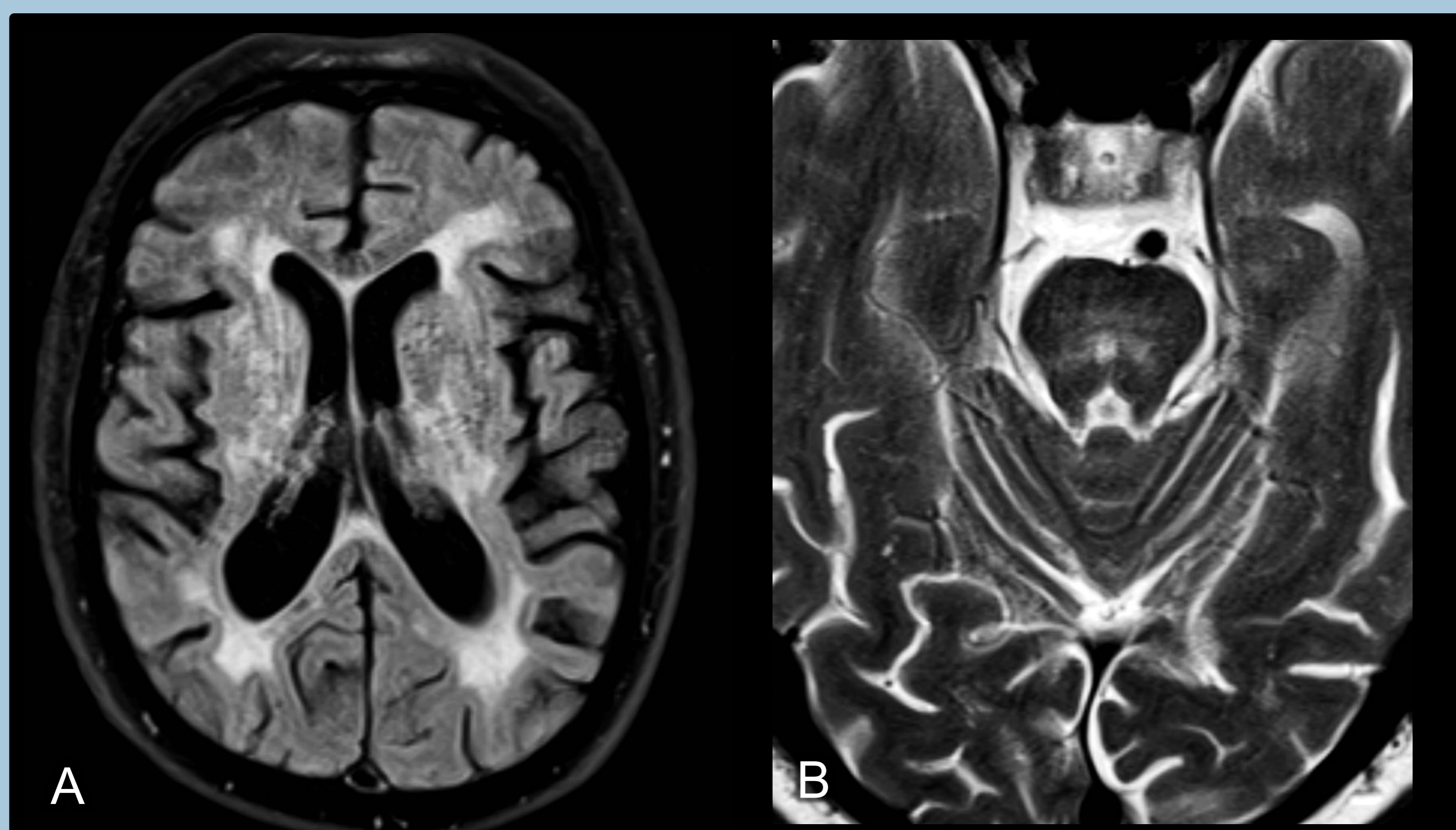


Caso 4. Varón de 82 años con angiopatía amiloide cerebral probable. RM cerebral con secuencias FLAIR en el plano axial (A, B y C). Lesiones hiperintensas en la sustancia blanca supratentorial bilateral con predominio subcortical posterior. El patrón de afectación es poco específico y puede ser indistinguible de otras causas de leucopatía isquémica microvascular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

LEUCOENCEFALOPATÍA ATEROSCLERÓTICA SUBCORTICAL O ENFERMEDAD DE BINSWANGER

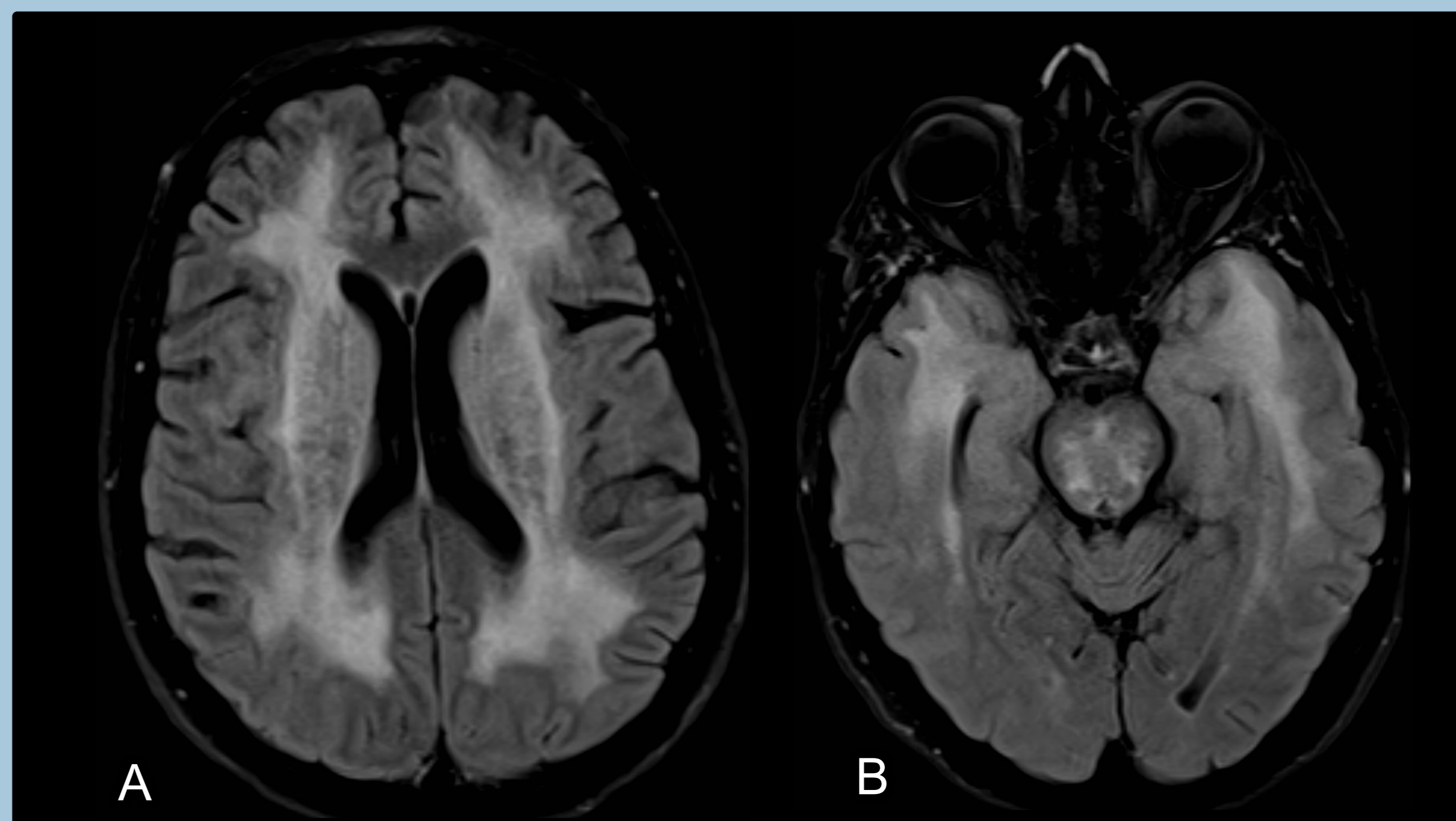
Lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical y periventricular con respeto de las fibras en "U". Es un tipo de demencia vascular y los pacientes suelen presentar tensiones arteriales mayores de 160/90 mmHg.



Varón de 63 años hipertenso. RM cerebral con secuencias FLAIR (A) y T2 (B). Extensa hiperintensidad de la sustancia blanca superficial y profunda y lesiones hiperintensas en la protuberancia profunda, todo ello de aspecto isquémico crónico microvascular.

CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía)

Fenotipo clínico similar en pacientes más jóvenes y con transmisión autosómica recesiva. Predominio de lóbulos temporales anteriores y lóbulos frontales superiores, además de las cápsulas externas. Presencia de microhemorragias.



Varón de 48 años con varios episodios de accidentes isquémicos transitorios. RM cerebral con secuencias FLAIR (A, B) axiales. Leucopatía bilateral difusa con afectación de los lóbulos temporales anteriores. El estudio genético confirmó CADASIL (mutación en el gen NOTCH3).

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

5. MICROINFARTOS E INFARTOS LACUNARES LOBARES

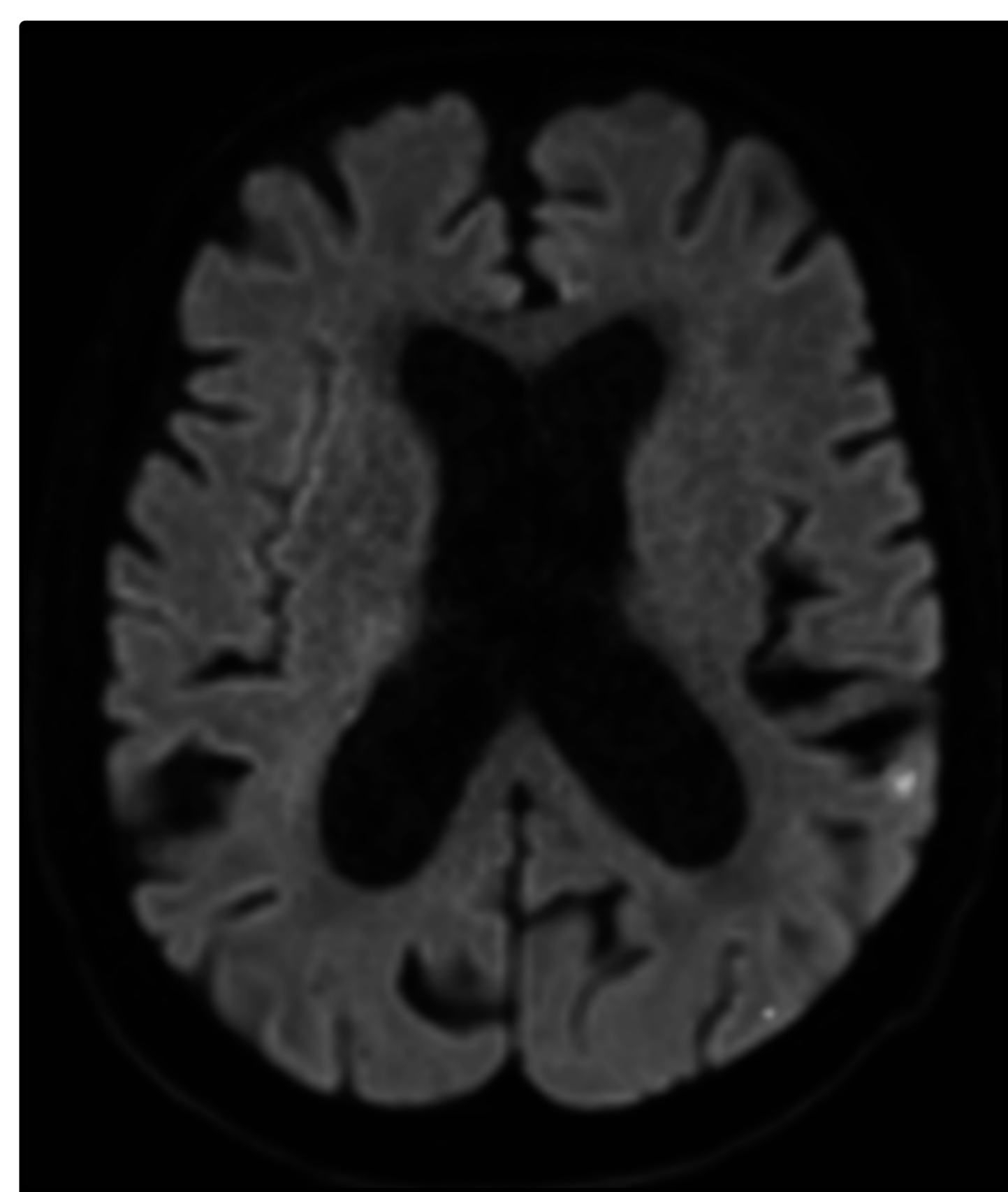
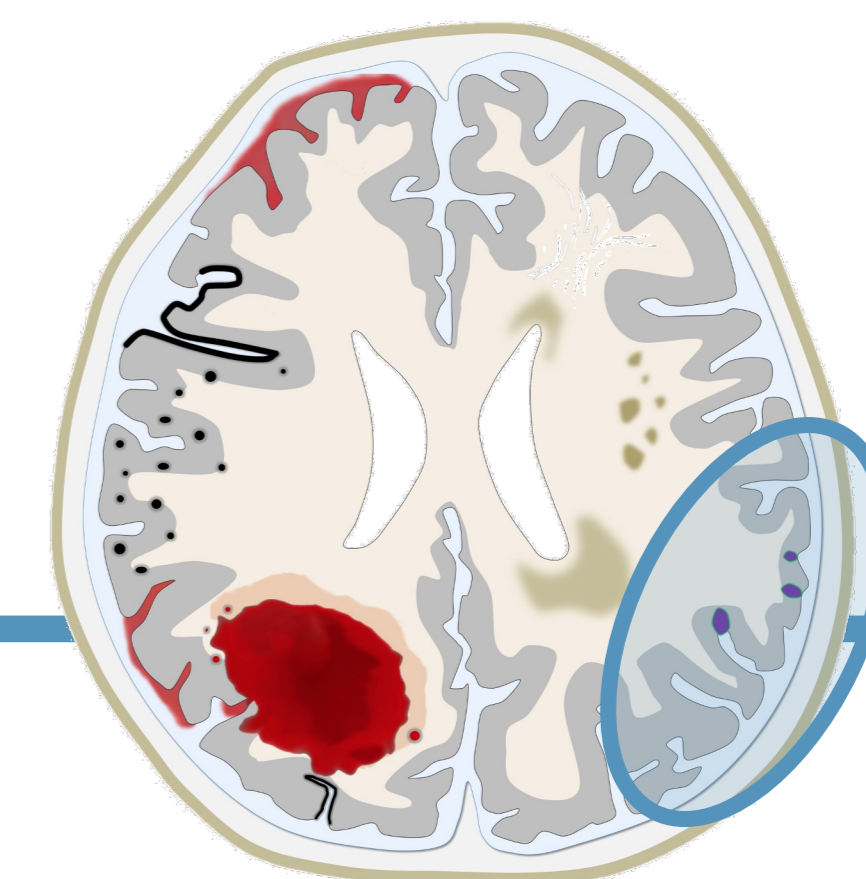
Infarto lacunar: 3-15 mm
Microinfarto: < 3 mm

PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Generalmente asintomáticas.
- Déficit neurológico focal transitorio.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- Lesiones puntiformes u ovoideas con restricción a la difusión (DWI↑, ADC↓).
- Localizados en la sustancia blanca cortical, sustancia gris cortical, cerebelo.

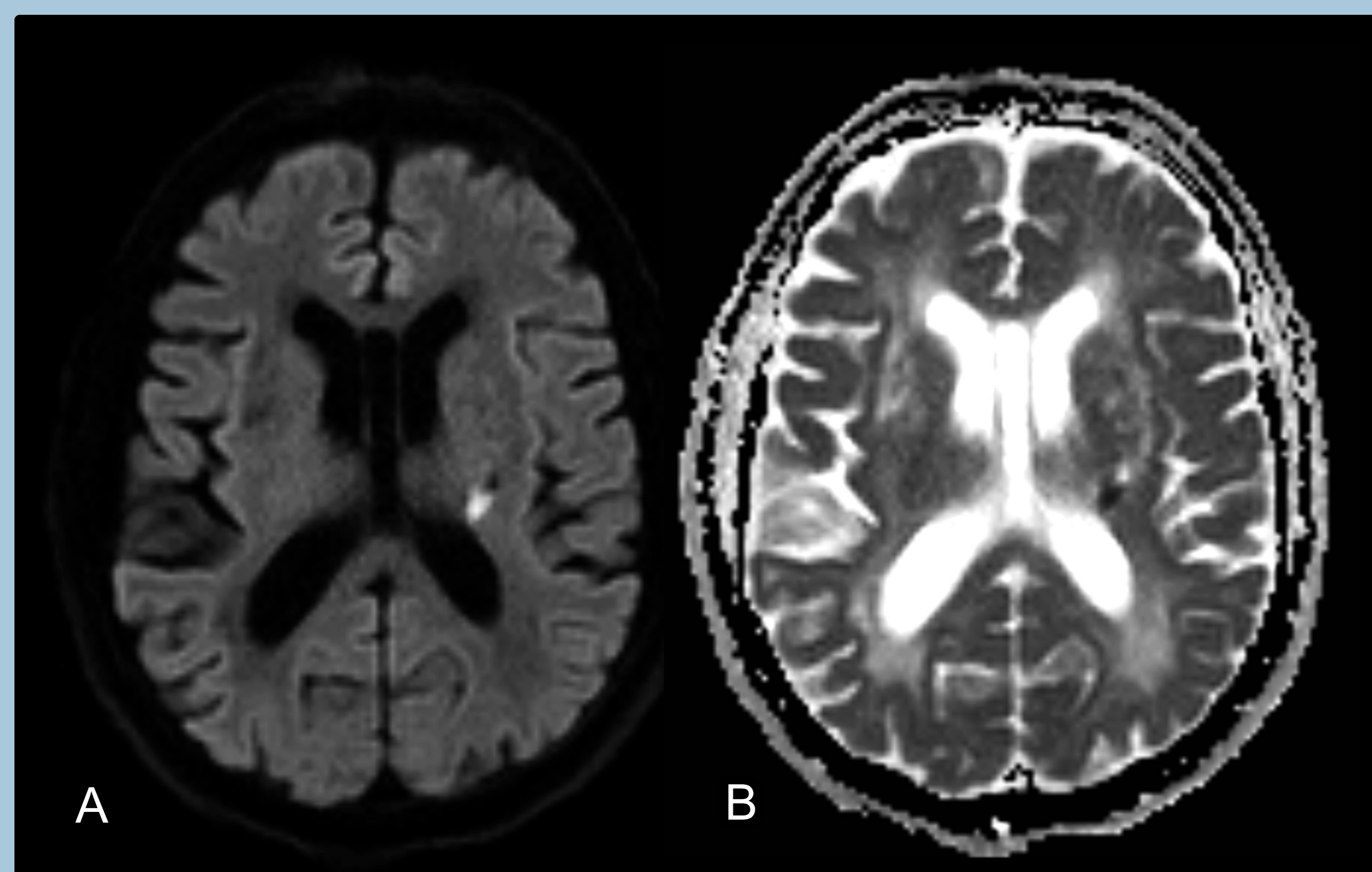


Caso 5. Varón de 82 años con angiopatía amiloide cerebral probable y episodio de déficit neurológico focal transitorio. RM cerebral con secuencia de difusión (B=1000). Se observan dos focos puntiformes de restricción a la difusión de localización subcortical en el lóbulo parietal izquierdo en relación con infartos isquémicos. La localización puede ser inespecífica en ausencia de otros hallazgos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

INFARTO LACUNAR POR MICROANGIOPATÍA HIPERTENSIVA

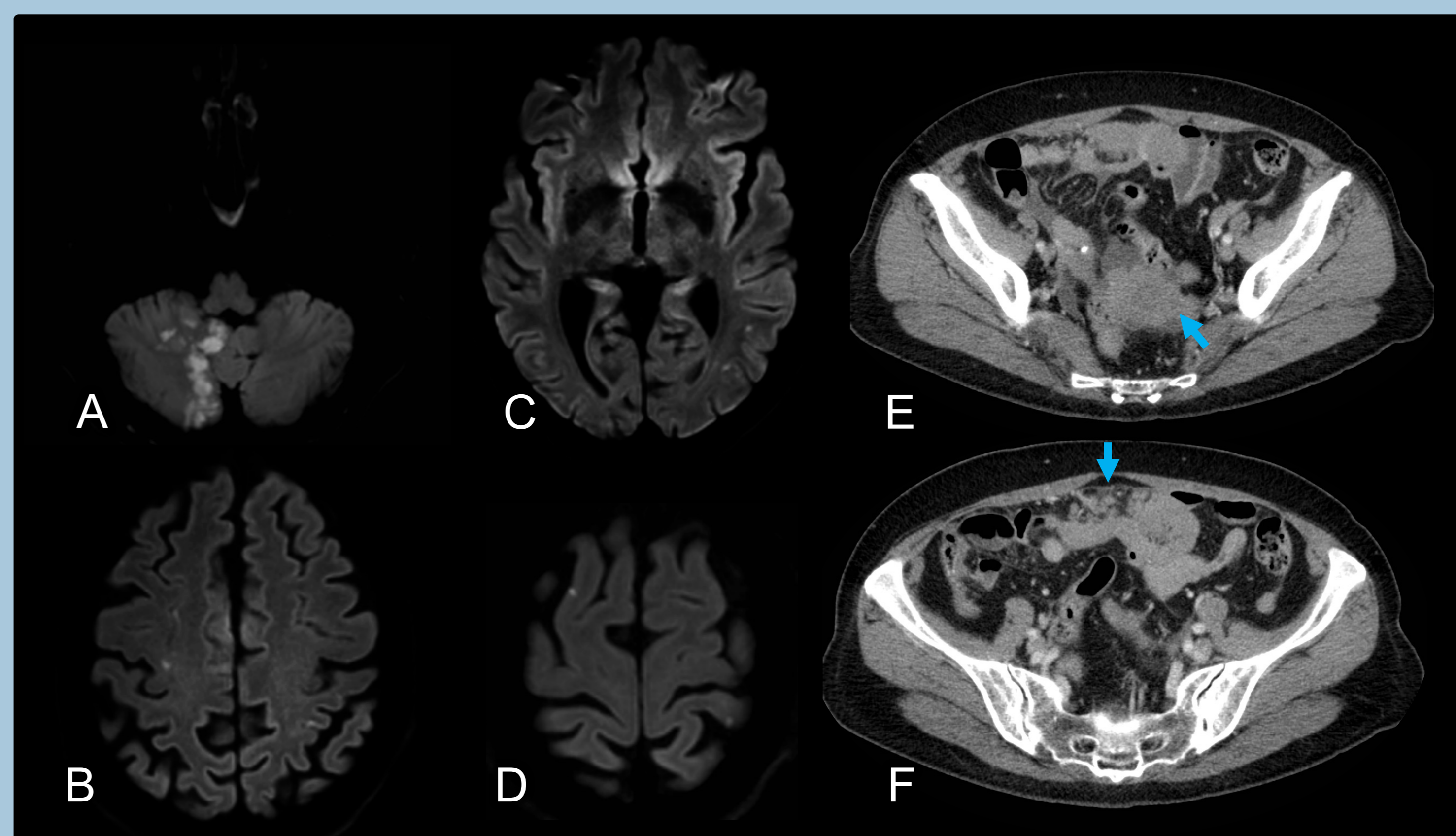
Al igual que las microhemorragias, suelen tener una localización profunda en ganglios basales, cápsula interna, tálamos y protuberancia, por oclusión de arterias perforantes.



Varón de 70 años hipertenso con hemiparesia derecha. RM cerebral con secuencias DWI (A) y ADC (B) axiales. Foco de restricción a la difusión en relación con infarto isquémico lacunar agudo en el brazo posterior de la capsula interna izquierda.

SÍNDROME DE TROUSSEAU

Infartos isquémicos en múltiples territorios vasculares diferentes, de localización cortical y yuxtacortical. La presencia del “signo de los tres territorios” es específico para una hipercoagulabilidad de etiología neoplásica.



Mujer de 79 años con ataxia. RM cerebral con secuencias DWI (A-D) y TC abdominopélvico con contraste intravenoso (E, F). Múltiples infartos isquémicos agudos, el mayor en hemisferio cerebeloso derecho, y microinfartos corticosubcorticales en ambos hemisferios cerebrales. La presencia de infartos agudos en tres territorios vasculares sugiere síndrome de Trousseau. Se confirmó una neoplasia de ovario con carcinomatosis peritoneal (flechas azules en E y F).

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

6. OTROS

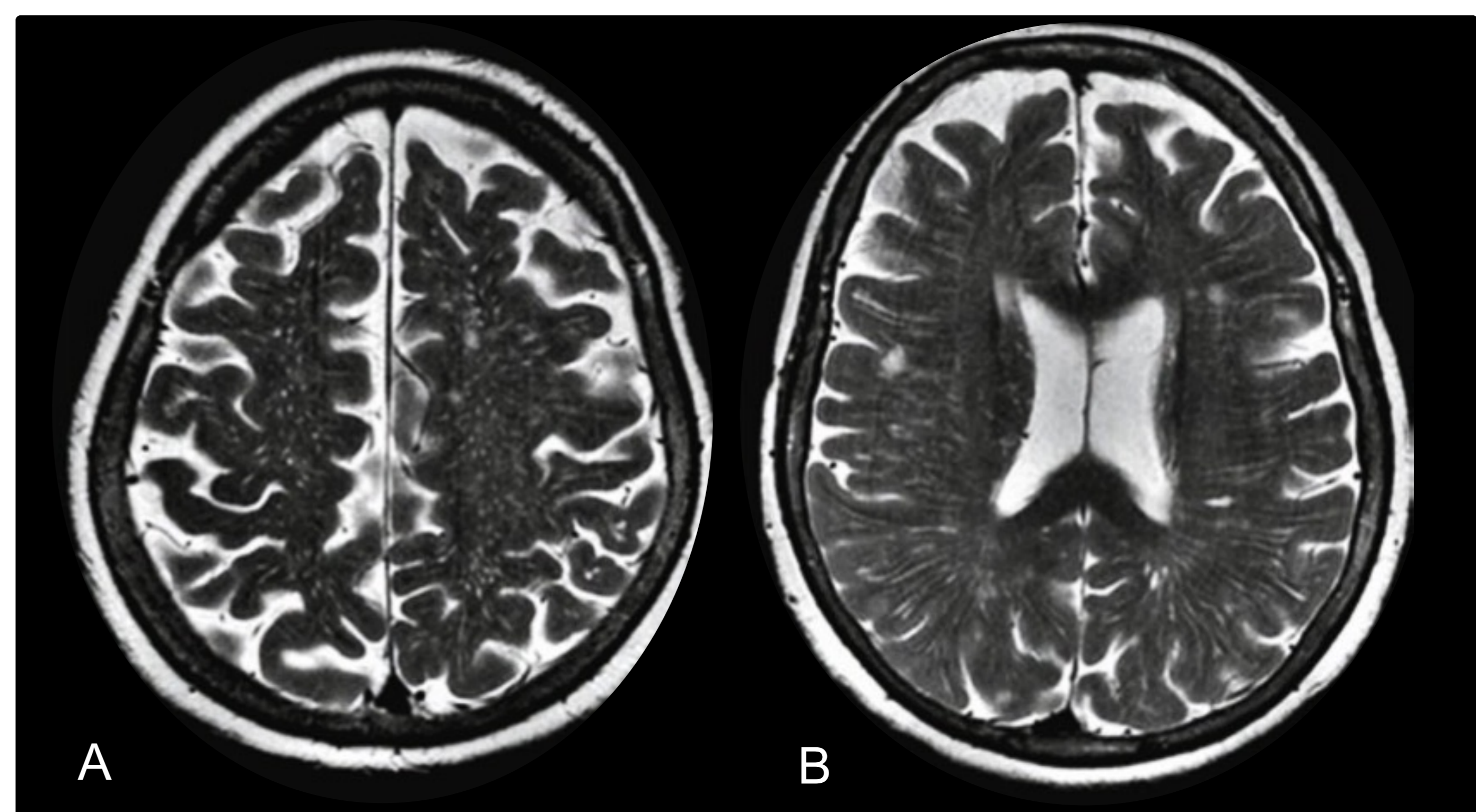
6.1. ESPACIOS PERIVASCULARES DILATADOS

PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Asintomático.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

- Señal isointensa al LCR en todas las secuencias. Forma de líneas y puntos, dependiendo del plano de corte.
- En torno a las arterias perforantes medulares cuando atraviesan la sustancia gris cortical (tipo II): afectación de centros semiovais.
- Respecto de ganglios basales y protuberancia.



Caso 6. Varón de 85 años con angiopatía amiloide cerebral probable y demencia moderada. RM cerebral con secuencias T2 en el plano axial (A, B). Múltiples espacios perivasculares dilatados en la sustancia blanca subcortical y centros semiovais (tipo II) además de una atrofia cortical difusa.

Tipos de espacios perivasculares dilatados:

- Tipo I: en los ganglios basales en torno a las arterias lenticuloestriadas.
- Tipo II: en la corteza cerebral en torno a las arterias perforantes medulares que van a la sustancia blanca subcortical y profunda [2].
- Tipo III: en la unión pontomesencefálica, mesencéfalo y tálamo, en torno a las arterias perforantes coliculares.

6.2. ATROFIA CORTICAL

PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Asintomático.
- Deterioro cognitivo progresivo lineal o en escalera.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

No hay un patrón específico. Suelen ser necesarias las secuencias T1 para su valoración volumétrica evolutiva.

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

DIAGNÓSTICO

Debido a sus múltiples formas de presentación y al diagnóstico diferencial que permiten muchos de estos hallazgos radiológicos por separado, el diagnóstico de la angiopatía amiloide cerebral se realiza mediante los **criterios de Boston**, cuya versión más reciente es la 2.0. Se basan en los criterios de Boston originales y los criterios de Boston modificados, que se propusieron en 1995 y 2010, respectivamente [9].

CRITERIOS DE BOSTON 2.0 (se dividen en 4 niveles de certeza diagnóstica)

AAC DEFINITIVA:

Estudio postmortem del parénquima encefálico del paciente habiendo demostrado:

- hemorragia intraparenquimatosa espontánea, episodios neurológicos focales transitorios, HSAC, deterioro cognitivo o demencia
- AAC avanzada con vasculopatía
- ausencia de lesiones de otra etiología

AAC PROBABLE CON APOYO HISTOLOGICO:

Datos clínicos y muestra patológica (hematoma evacuado o biopsia cortical) demostrando:

- presentación con hemorragia intraparenquimatosa espontánea, episodios neurológicos focales transitorios, HSAC, deterioro cognitivo o demencia
- cierto grado de AAC en la muestra
- ausencia de lesiones de otra etiología

AAC PROBABLE:

No se requiere confirmación histopatológica

Pacientes de 50 años o más

Presentación clínica con hemorragia intraparenquimatosa espontánea, episodios neurológicos focales transitorios, deterioro cognitivo o demencia

La RM demuestra uno de los dos siguientes:

- al menos dos de las siguientes lesiones hemorrágicas estrictamente lobares en T2*/SWI: hemorragia intraparenquimatosa, microhemorragias cerebrales o focos de SSc o HSAC (focos distintos de SSc y HSAC se cuentan como lesiones hemorrágicas independientes), ○
- una lesión hemorrágica lobar más una lesión de la sustancia blanca: espacios perivasculares dilatados en centros semiovais (>20 visibles en un hemisferio) o hiperintensidades de la sustancia blanca en un patrón multifocal (>10 focos subcorticales bilaterales)

En ausencia de lesiones hemorrágicas profundas y otras causas de hemorragia (las lesiones hemorrágicas en el cerebelo no cuentan ni como lesión hemorrágica lobar ni como profunda).

AAC POSIBLE:

No se requiere confirmación histopatológica

Pacientes de 50 años o más

Presentación clínica con hemorragia intraparenquimatosa espontánea, episodios neurológicos focales transitorios, deterioro cognitivo o demencia

La RM demuestra uno de los dos siguientes:

- una lesión hemorrágica estrictamente lobar en T2*/SWI: hemorragia intraparenquimatosa, microhemorragias cerebrales o focos de SSc o HSAC, ○
- una lesión característica de sustancia blanca: espacios perivasculares dilatados en centros semiovais (>20 visibles en un hemisferio) o hiperintensidades de la sustancia blanca en un patrón multifocal (>10 focos subcorticales bilaterales)

En ausencia de lesiones hemorrágicas profundas y otras causas de hemorragia (las lesiones hemorrágicas en el cerebelo no cuentan ni como lesión hemorrágica lobar ni como profunda).

El nivel de certeza “AAC probable” tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 95% [9].

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL

DIAGNÓSTICO

Novedades significativas en los criterios de Boston v2.0 en comparación con los criterios de Boston modificados v1.5 (2010).

1. El límite de edad se reduce de 55 a 50 años.
2. La presentación clínica sugestiva de AAC es un requisito previo para aplicar los criterios, cumpliendo alguna de las siguientes:
 - Hemorragia intracerebral espontánea
 - Episodios neurológicos focales transitorios
 - Deterioro cognitivo o demencia
3. La presencia y multiplicidad de focos de SSc y HSAC tienen mayor peso, ya que pacientes que sólo presentan varios focos de SSc pueden ser diagnosticados de "AAC probable".
4. Se incluyen lesiones características no hemorrágicas (espacios perivasculares dilatados tipo 2 e hiperintensidades de la sustancia blanca en un patrón multifocal). Por lo tanto, puede diagnosticarse una "AAC posible" en ausencia de lesiones hemorrágicas.
5. INR>3 ya no se incluye como criterio de exclusión [9].

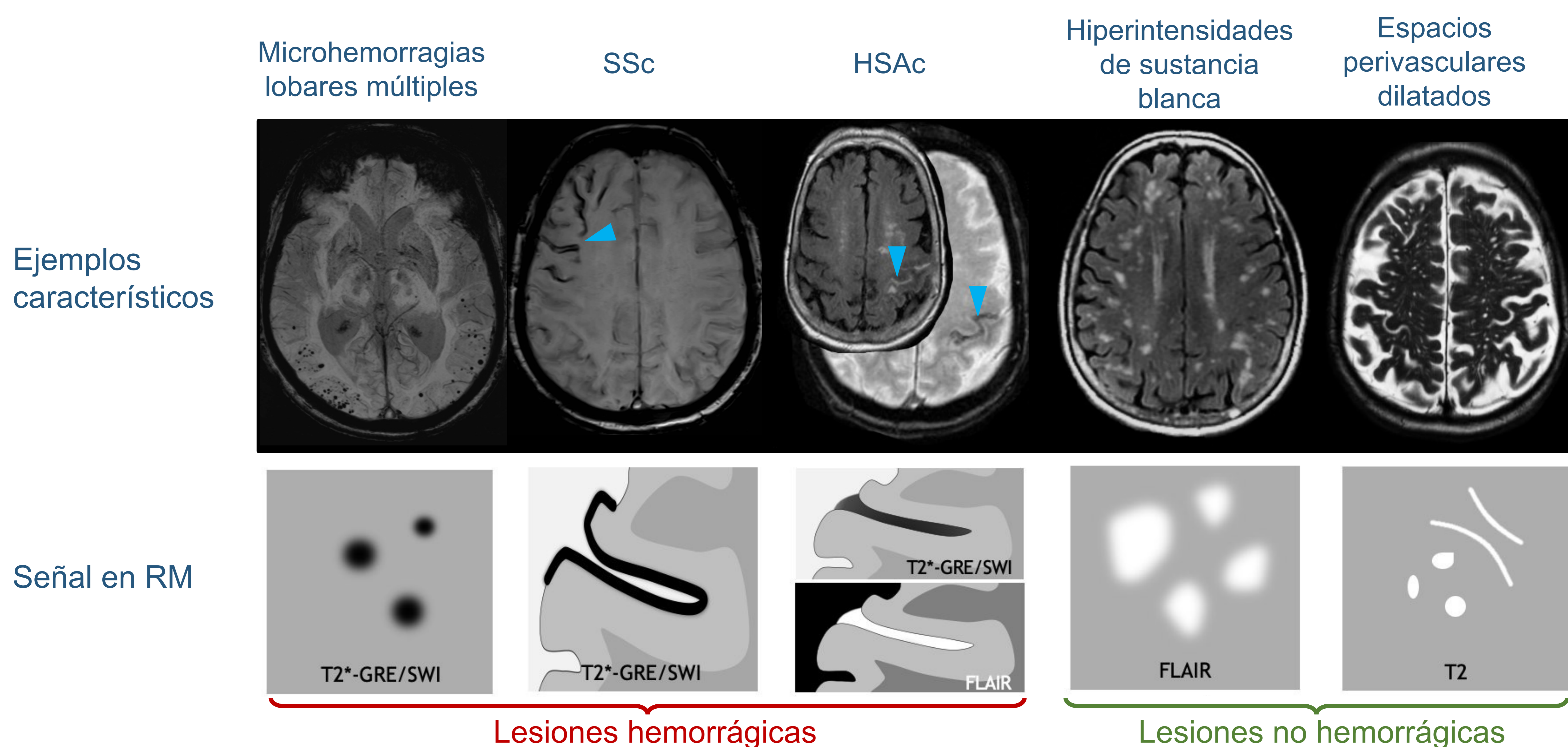


Figura 4. Esquema de las principales lesiones hemorrágicas y no hemorrágicas que forman parte de los criterios de Boston. Se aprecia la importancia de las secuencias de susceptibilidad magnética y FLAIR. *Diagramas de A Charidimou, adaptado.*

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATIA AMILOIDE CEREBRAL INFLAMATORIA

Subtipo agresivo y relativamente poco frecuente de AAC con presentación clínica diversa y hallazgos radiológicos característicos [3].

Se diferencian dos subtipos patológicos:

- **Inflamación relacionada con la AAC**, donde existe una inflamación perivascular no destructiva.
- **Angeítis relacionada a la AAC**, donde la inflamación presenta una extensión transmural o intramural.

AAC INFLAMATORIA

Inflamación relacionada con la AAC

Angeítis relacionada con la AAC

TERMINOLOGÍA

Históricamente, se consideraba que la inflamación relacionada con la AAC era la única forma de AAC inflamatoria, mientras que se pensaba que la angeítis relacionada con la AAC (ABRA, por sus siglas en inglés) representaba la coexistencia de una angeítis primaria del sistema nervioso central y una AAC.

Además, algunos autores siguen creyendo que la AAC inflamatoria y la angeítis por AAC son dos entidades de enfermedad diferentes. La primera representa la forma inflamatoria de la AAC, mientras que la segunda es una enfermedad independiente o un subtipo de angeítis primaria del SNC asociada a la AAC.

En los últimos años, se ha ido aceptando que estos dos tipos patológicos son esencialmente similares, y constituyen un **espectro continuo de manifestaciones de una misma enfermedad** [3].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se caracteriza por una **presentación aguda/subaguda** aunque también puede ser crónica:

- deterioro cognitivo
- trastornos conductuales
- disminución del nivel de consciencia
- cefalea
- convulsiones
- déficit neurológicos focales...

FISIOPATOLOGÍA

Comparte características patológicas con la AAC no inflamatoria, aunque en la inflamación relacionada con la AAC existe un prominente **infiltrado inflamatorio perivascular o transmural**.

El mecanismo fisiopatológico no es del todo conocido aunque existen diferentes hipótesis. La más respaldada es aquella que indica que la inflamación es producida por una **respuesta autoinmune a la proteína β -amiloide** depositada en la pared de los vasos [3].

REVISIÓN DEL TEMA

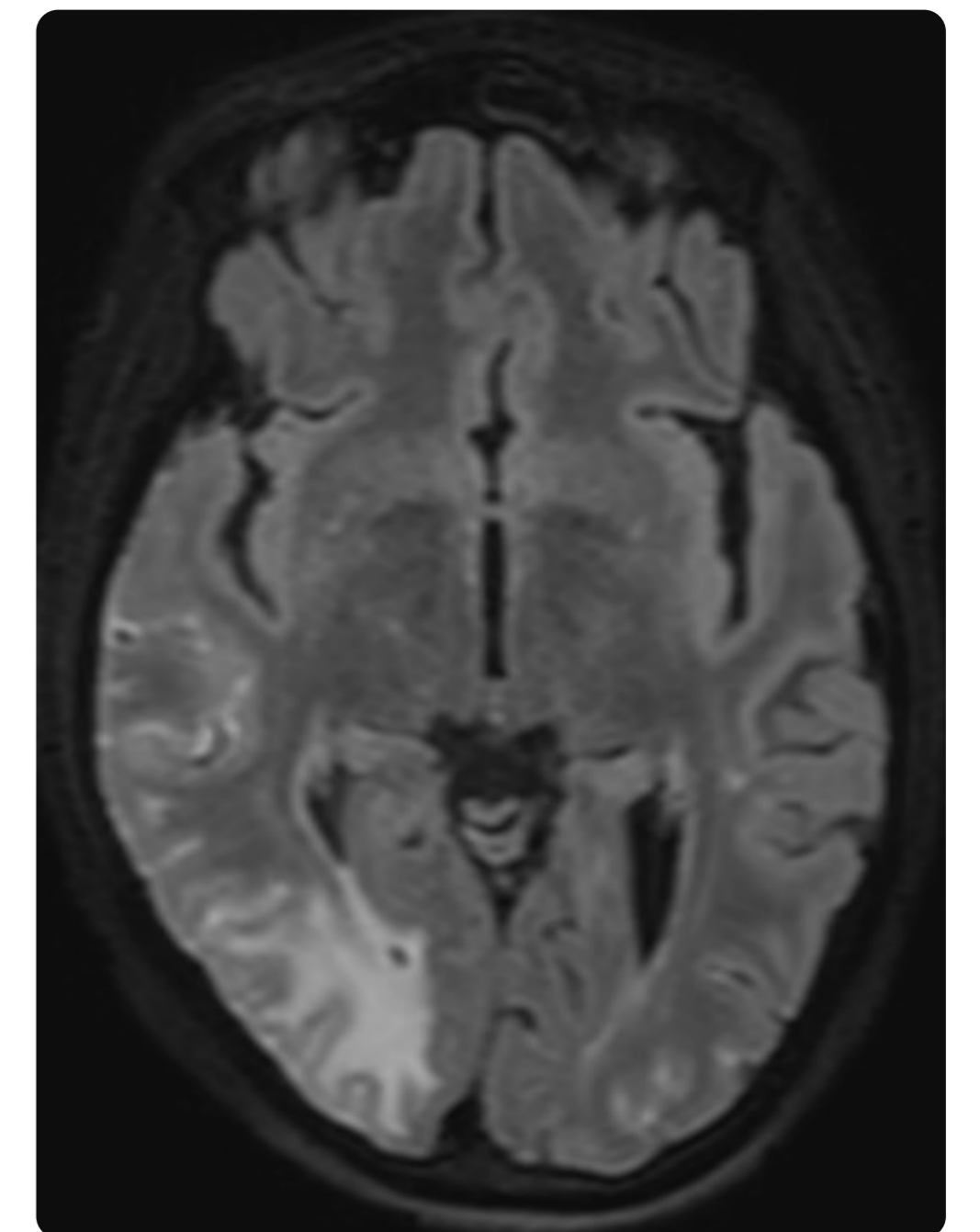
ANGIOPATIA AMILOIDE CEREBRAL INFLAMATORIA

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Lesiones en la sustancia blanca:

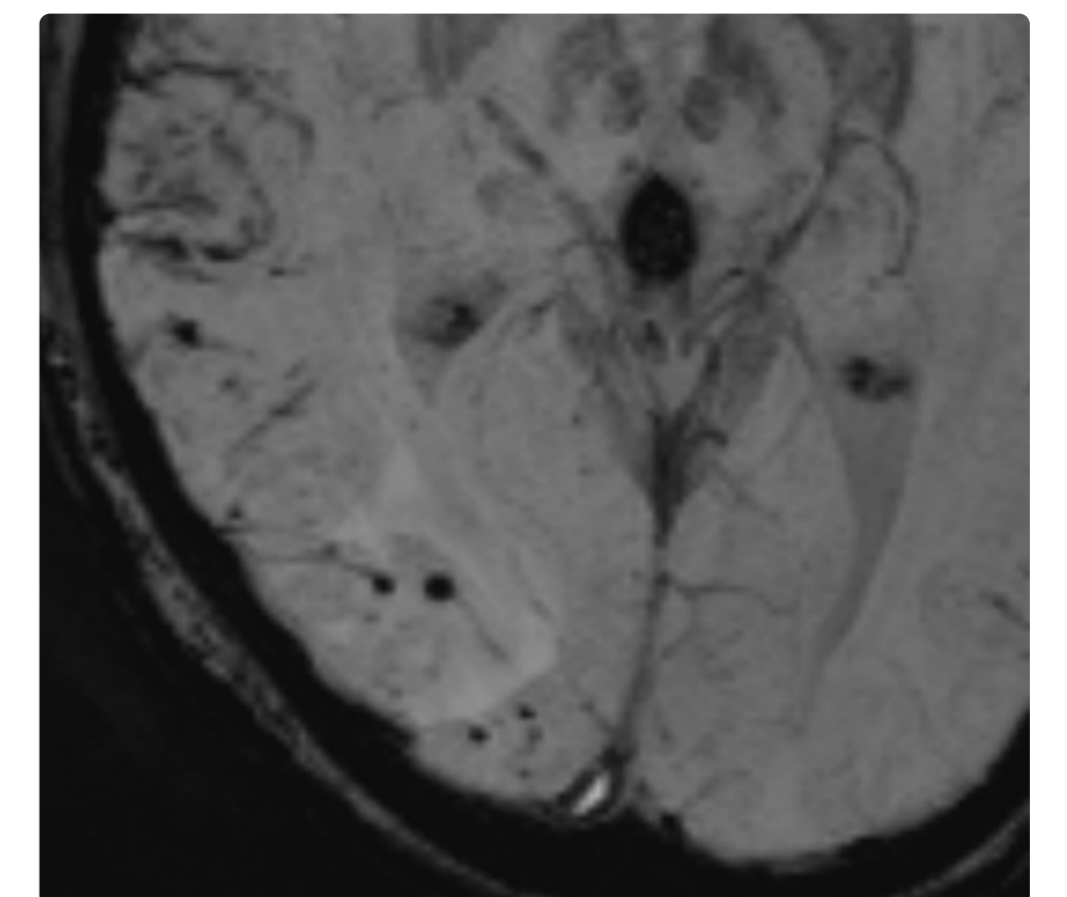
Los criterios diagnósticos para una "probable" angiopatía amiloide cerebral inflamatoria requieren hiperintensidades de la sustancia blanca en secuencias T2-FLAIR que sean asimétricas y se extiendan a la sustancia blanca inmediatamente subcortical.

Para cumplir este criterio, la asimetría no debe ser residual a una hemorragia intraparenquimatosa previa.



Lesiones hemorrágicas:

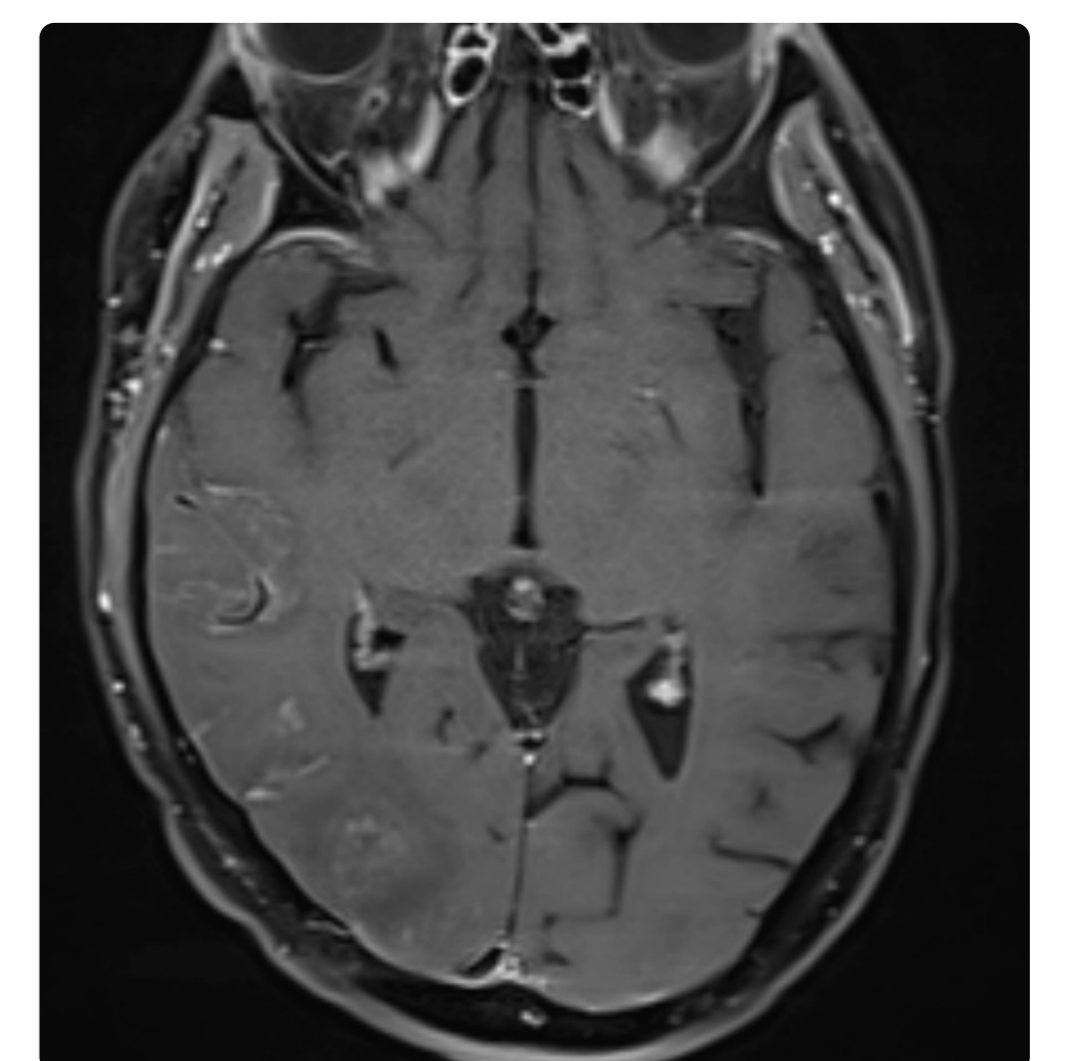
Los criterios diagnósticos requieren al menos una de las siguientes lesiones hemorrágicas descritas previamente y visualizadas en secuencias T2*/SWI: hemorragia intraparenquimatosa, microhemorragia, siderosis superficial cortical.



Afectación leptomenígea y/o vascular:

En aproximadamente la mitad de los pacientes se puede apreciar realce leptomeníngeo tras la ministración de contraste.

Las secuencias de alta resolución de pared vascular con sangre negra pueden mostrar múltiples estenosis con engrosamiento y realce parietal.



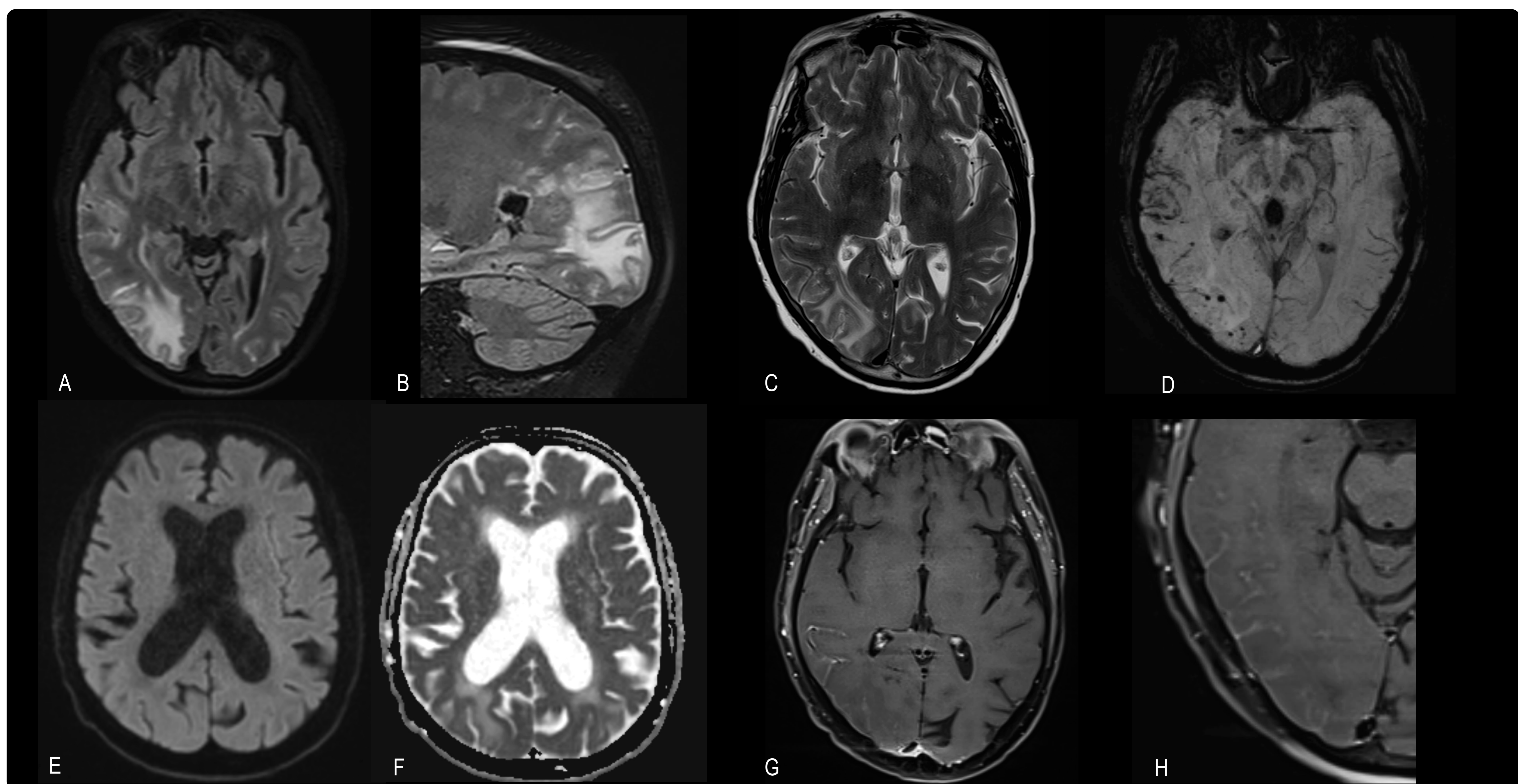
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Edad > 40 años.
2. Al menos una de las siguientes características clínicas no atribuibles a una hemorragia aguda:
 - a) Cefalea
 - b) Disminución del nivel de consciencia
 - c) Cambios conductuales
 - d) Deficit neurológico focal y/o crisis convulsiva
3. RM con hiperintensidades asimétricas en la sustancia blanca con extensión subcortical.
4. Al menos una de las siguientes lesiones hemorrágicas: hemorragia intraparenquimatosa, microhemorragia, siderosis superficial cortical.
5. Ausencia de causas neoplásicas, infecciosas u otras.

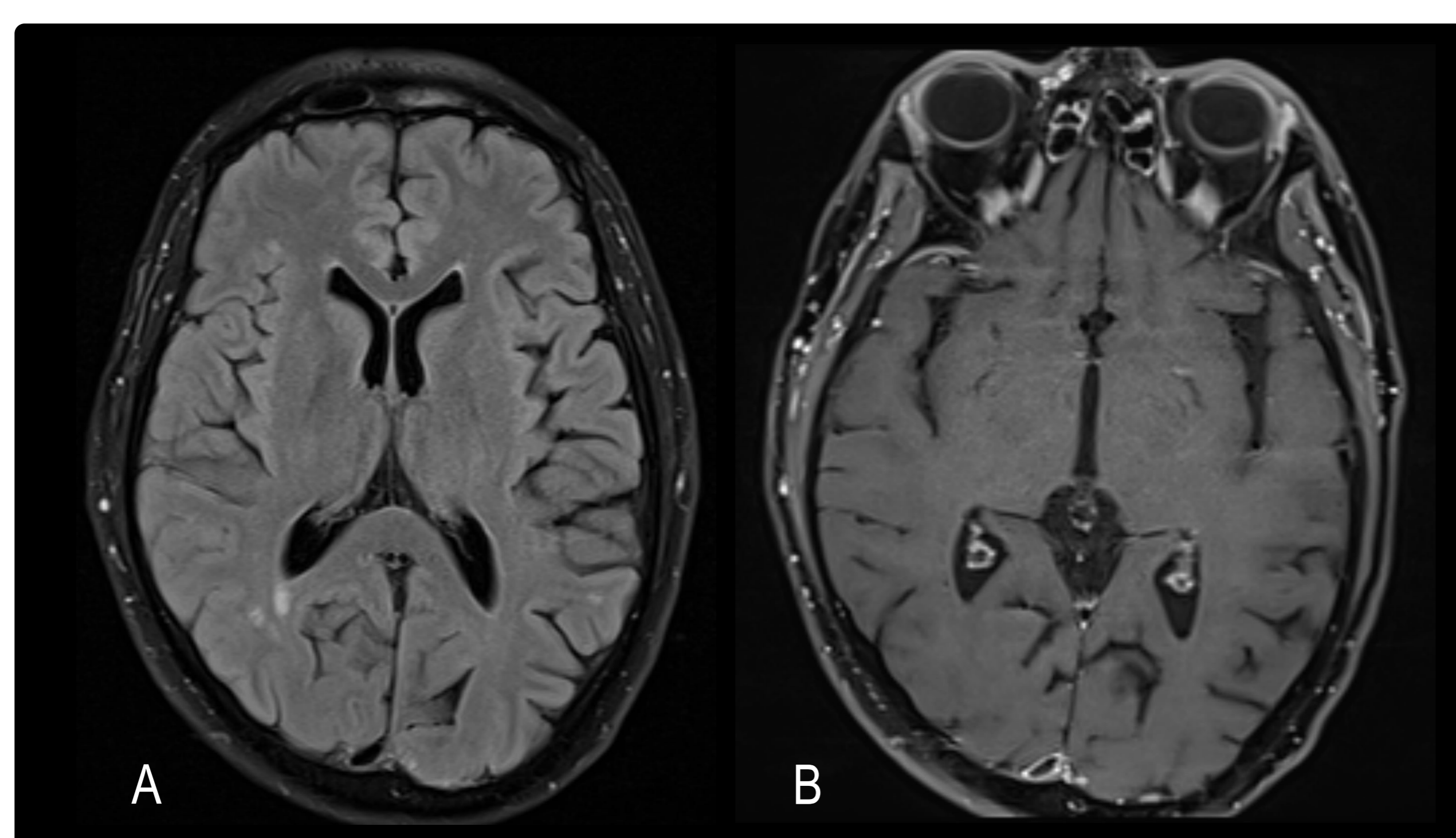
REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATIA AMILOIDE CEREBRAL INFLAMATORIA

INFLAMACIÓN RELACIONADA CON LA AAC



Caso 7A. Varón de 75 años con disminución del nivel de consciencia y primer episodio de crisis epiléptica. RM cerebral con secuencias FLAIR con contraste en el plano axial (A) y sagital (B), T2 (C) SWI (D) DWI (E) ADC (F) y T1 TSE con contraste (G, H) en el plano axial. Hiperintensidad de la sustancia blanca subcortical parietooccipital derecha y en menor medida temporal posterior sin restricción a la difusión en relación con edema vasogénico, con borramiento de surcos adyacentes. Las secuencias de susceptibilidad muestran múltiples focos microhemorrágicos corticosubcorticales de predominio en el parénquima edematoso y focos de siderosis superficial cortical temporal derecho. Tras la administración de contraste se observa un realce de la pared de los vasos corticales (flecha roja en G) y leptomeninges (flecha azul en H) en dicha localización sin evidencia de otros realces patológicos. Los hallazgos descritos cumplen criterios para el diagnóstico de probable angiopatía cerebral inflamatoria.

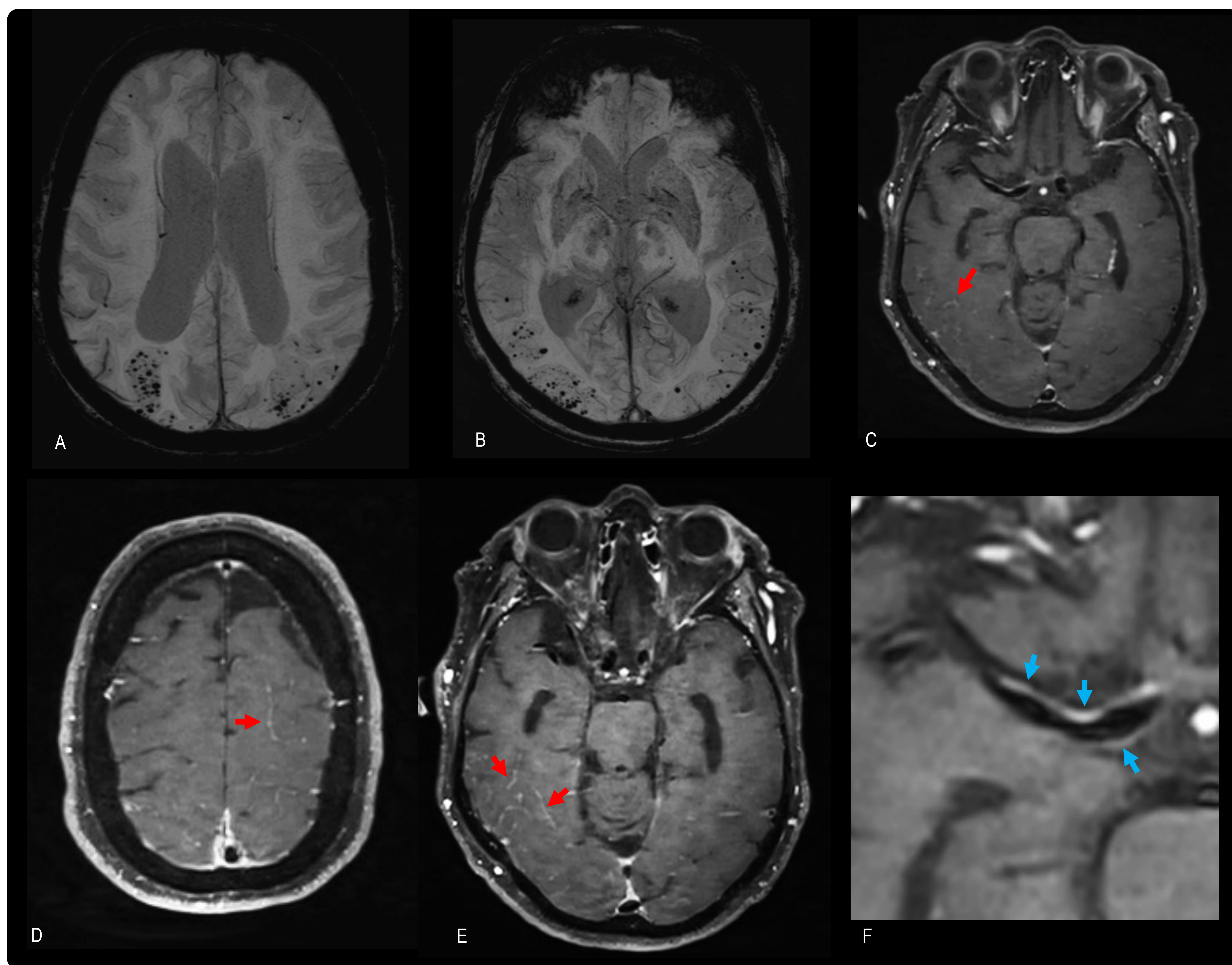


Caso 7B. El mismo paciente que la figura anterior 3 meses después de recibir tratamiento corticoideo. RM cerebral con secuencias FLAIR (A) y T1 TSE con contraste (B) en el plano axial. Práctica resolución de la hiperintensidad de sustancia blanca en región hemisférica posterior derecha y ausencia de realce leptomeníngeo tras la administración de contraste en relación con buena respuesta radiológica y resolución de los signos inflamatorios secundarios a angiopatía amiloide cerebral.

REVISIÓN DEL TEMA

ANGIOPATIA AMILOIDE CEREBRAL INFLAMATORIA

ANGEITIS RELACIONADA CON LA AAC



Caso 8. Mujer de 71 años con angiopatía amiloide cerebral y varios episodios recientes de déficit neurológicos focales resueltos. RM cerebral con secuencias SWI (A, B) y T1 TSE con contraste (C-F). Las secuencias de susceptibilidad magnética muestra múltiples focos microhemorrágicos de localización cortical y córticosubcortical con predominio en la región parietooccipital bilateral. Además se observan realces leptomeníngeos en surcos de la región parietooccipital bilateral, temporal posterior derecho y en menor medida en la convexidad frontoparietal izquierda (flechas rojas en C, D y E), junto con un engrosamiento mural y realce de algunas de las ramas principales del polígono de Willis, más llamativo en el segmento M1 derecho (flechas azules en C y en F). Los hallazgos indican la presencia de signos de angeítis relacionada con la angiopatía amiloide cerebral.

REVISIÓN DEL TEMA

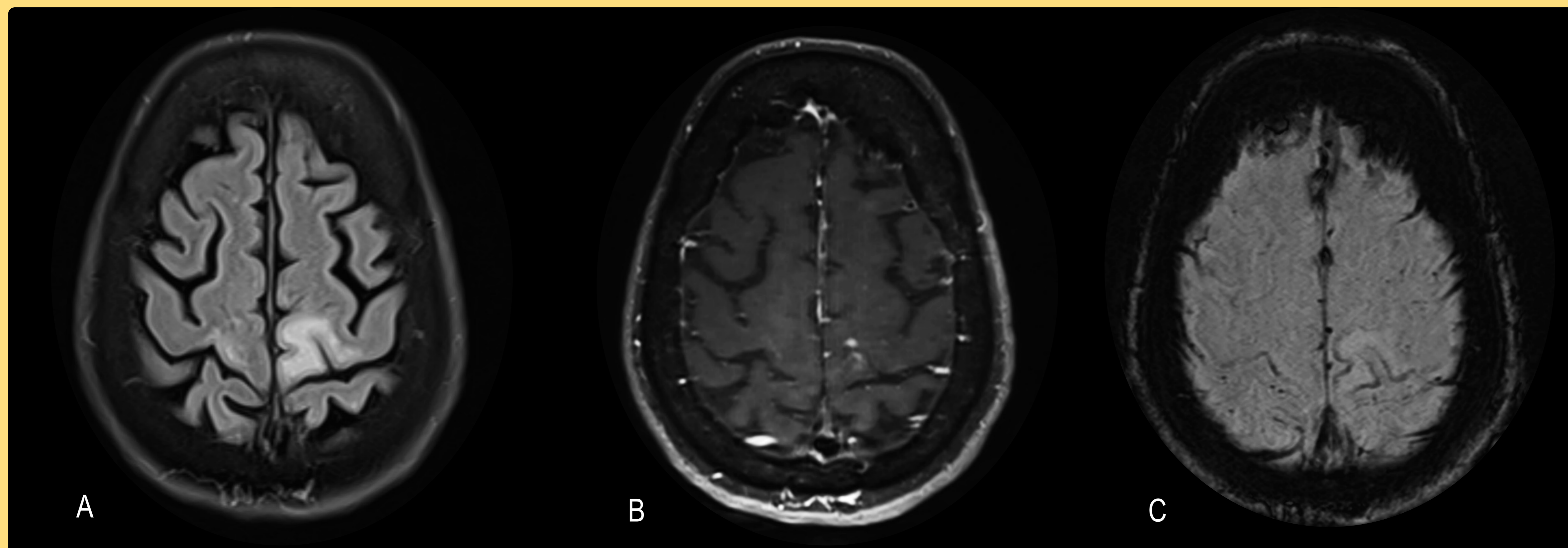
ANGIOPATIA AMILOIDE CEREBRAL INFLAMATORIA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la angiopatía amiloide cerebral inflamatoria se basa en los criterios diagnósticos previamente descritos, y en ellos se especifica que **debe excluirse otras posibles etiologías**, como el síndrome de encefalopatía posterior reversible, las vasculitis primarias del sistema nervioso central, trombosis venosa cerebral, encefalomiелitis aguda diseminada, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalitis autoinmune, entre otras [3].

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA Y SÍNDROME INFLAMATORIO POR RECONSTITUCIÓN INMUNE (LMP-IRIS)

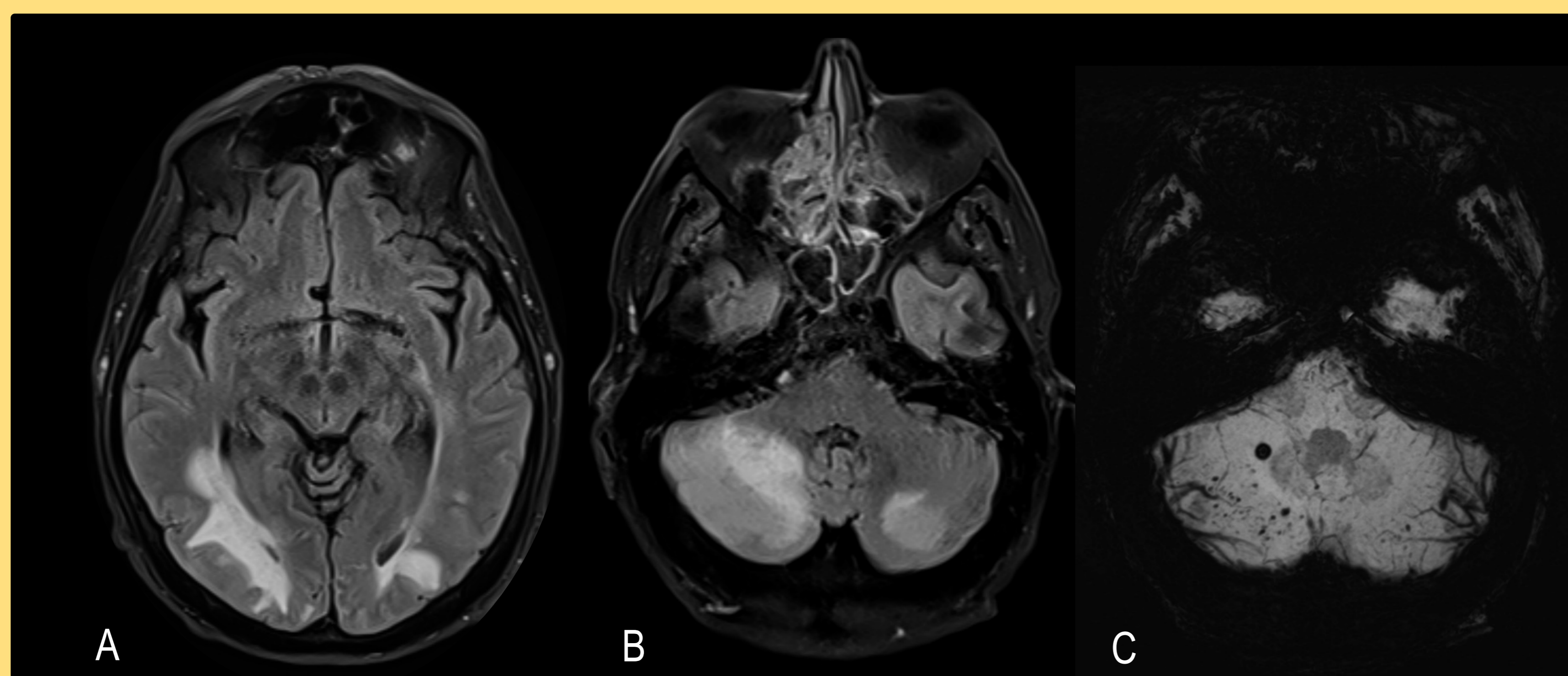
Pacientes inmunocomprometidos o con tratamientos inmunomoduladores. Hiperintensidad asimétrica de la sustancia blanca y en el caso de la LMP-IRIS suele existir un realce puntiforme. Puede existir restricción a la difusión en los márgenes de la alteración de señal de sustancia blanca (frente de avance) e hiposeñal en SWI de las fibras en U afectadas presumiblemente por mayor contenido de hierro en los oligodendrocitos, pero no veremos las lesiones hemorrágicas características de angiopatía amiloide.



Mujer de 70 años en tratamiento con rituximab. RM cerebral con secuencias FLAIR (A), T1 C+ (B) y SWI (C) axiales. Hiperintensidad de la sustancia blanca frontal bilateral con predominio izquierdo con realces puntiformes asociados (flecha roja en B). Hiposeñal yuxtacortical en secuencias de susceptibilidad por el depósito de sustancias paramagnéticas. Los hallazgos son sugestivos de LMP-IRIS.

SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

El edema vasogénico con predominio posterior puede ser similar. Los pacientes suelen ser más jóvenes y presentan hipertensión. En las secuencias de susceptibilidad magnética no habrá microhemorragias lobares bilaterales aunque puede haber lesiones hemorrágicas en el parénquima afectado. Las microhemorragias cerebelosas no forman parte de los criterios de Boston para angiopatía amiloide.



Mujer de 39 años con eclampsia. RM cerebral con secuencias FLAIR (A, B) y SWI (C) axiales. Edema vasogénico en lóbulos parietoccipitales y hemisferios cerebelosos bilaterales con predominio derecho, compatible con PRES, con microhemorragias en el parénquima cerebeloso edematoso.

CONCLUSIONES

- La angiopatía amiloide cerebral es una enfermedad infradiagnosticada por su presentación clínica variable, muchas veces silente, siendo de gran interés las secuencias de susceptibilidad magnética para la valoración de las lesiones hemorrágicas.
- Su forma inflamatoria tiene múltiples presentaciones radiológicas que se reúnen en los criterios de Boston v2.0 recientemente actualizados.
- La angiopatía amiloide inflamatoria es un subtipo poco frecuente pero agresivo que incluye la inflamación relacionada con la AAC y la angeítis relacionada con la AAC.
- Conocer los hallazgos radiológicos y sus principales diagnósticos diferenciales permite un diagnóstico preciso. Así se podrá realizar un control de factores de riesgo de hemorragia en las formas no inflamatorias e iniciar tratamiento inmunosupresor en las formas inflamatorias, de cara a mejorar el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chao CP, Kotsenas AL, Broderick DF. Cerebral Amyloid Angiopathy: CT and MR Imaging Findings. Radiographics 2006 Sep 01,;26(5):1517-1531.
2. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. 2017 -03-13;140(7):1829.
3. Wu J, Yao M, Ni J. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: current status and future implications. Chinese medical journal 2021 Feb 23,;134(6):646-654.
4. Miller-Thomas MM, Sipe AL, Benzinger TLS, McConathy J, Connolly S, Schwetye KE. Multimodality Review of Amyloid-related Diseases of the Central Nervous System. Radiographics 2016 Jul;36(4):1147-1163.
5. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2012 Feb 01,;83(2):124-137.
6. Sakurai K, Tokumaru AM, Nakatsuka T, Murayama S, Hasebe S, Imabayashi E, et al. Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition. Insights Imaging 2014 Jun 01,;5(3):375-385.
7. Haller S, Haacke EM, Thurnher MM, Barkhof F. Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications. Radiology 2021 Apr 1,;299(1):3-26.
8. Calviere L, Raposo N, Cuvinciuc V, Cognard C, Bonneville F, Viguier A. Patterns of convexal subarachnoid haemorrhage: clinical, radiological and outcome differences between cerebral amyloid angiopathy and other causes. J Neurol 2018 Jan 1,;265(1):204-210.
9. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron J, Pasi M, Albuquer JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. Lancet neurology 2022 Aug 1,;21(8):714-725.

ICONOGRAFÍA

Los diagramas incluidos son adaptados de esquemas y dibujos de las referencias indicadas en el pie de foto. Las imágenes radiológicas de los casos representativos y de los diagnósticos diferenciales son del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Basurto.