

37 Congreso
Nacional
CENTRO DE
CONVENCIONES
INTERNACIONALES

Barcelona
22/25
MAYO 2024

seram
Sociedad Española de Radiología Médica

FERM
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE RADIOLOGÍA MÉDICA

RC | RADIOLEGS
DE CATALUNYA

Neuroimagen en las encefalopatías tóxico-metabólicas: de la distribución topográfica al diagnóstico

José Manuel Gómez Sousa, Celia Estévez Ruiz,
Mariana Pontes Martins Ramalho, Mauricio José
Fernández, Rubén Méndez Rodríguez

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Objetivo docente

- Describir los patrones de neuroimagen de las diferentes encefalopatías tóxico-metabólicas basados en la distribución topográfica de las lesiones, y conocer algunos hallazgos específicos que nos pueden ayudar a lograr el diagnóstico.

Revisión del tema

- Las encefalopatías tóxico-metabólicas son un conjunto heterogéneo de trastornos secundarios a la presencia de una droga o toxina exógena o endógena que se acumula en el organismo.
- Su sintomatología suele ser inespecífica en forma de síndrome confusional, por lo que el diagnóstico clínico es en la mayoría de ocasiones difícil.
- El papel del radiólogo puede ser decisivo, ya que muchas de estas condiciones son potencialmente letales y pueden producir graves secuelas.
- Con frecuencia nos encontraremos hallazgos de imagen inespecíficos, pero existen ciertos patrones de neuroimagen característicos.
- Mediante una aproximación sistemática basada en la distribución topográfica de las lesiones y el reconocimiento de algunos signos específicos podremos alcanzar el diagnóstico o restringirlo a un grupo concreto de entidades.

Fisiopatología

Edema citotóxico

- Intracelular, aumento de volumen del soma neuronal.
- Secundario a fallo mitocondrial, produce acúmulo de lactato.
- Afectación predominante de la sustancia gris con expresión inicial en secuencias de difusión.
- Habitualmente irreversible.
- Los ejemplos más característicos son el infarto cerebral y la encefalopatía hipóxico-isquémica, que no se tratarán en esta revisión al considerarse entidades propias.

Edema vasogénico

- Aumento de las moléculas de agua en el espacio extracelular.
- Implica ruptura de la barrera hematoencefálica por algún agente lesivo.
- No restringe la difusión.
- Potencialmente reversible.
- Uno de los ejemplos más característicos es el PRES.

Fisiopatología

Edema intramielínico

- Aumento de moléculas de agua en el espacio periaxonal e intramielínico.
- Se produce por acúmulo de glutamato en la hendidura sináptica.
- Afecta fundamentalmente a la sustancia blanca y al cuerpo calloso y es la vía final de muchas encefalopatías.
- Puede ser reversible una vez eliminado el tóxico o aumentada su depuración.
- Hay restricción a la difusión. Un ejemplo sería la mielinolisis central pontina.

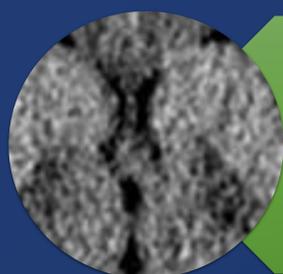
Excitotoxicidad

- Excesiva liberación de aminoácidos excitadores en la hendidura sináptica.
- Predilección por la sustancia gris donde hay mayor número de receptores para este transmisor.
- Potencialmente reversible.
- Existe restricción en secuencias de difusión. Un ejemplo es la encefalopatía hepática crónica.

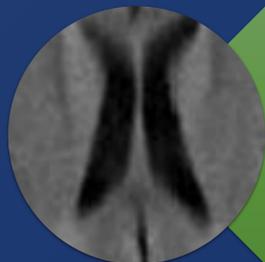
Patrones de neuroimagen

- Algunos patrones se relacionan con el mecanismo fisiopatológico del daño.
- Cada patrón puede señalar un diagnóstico más probable e incluso indicar el pronóstico:
 - ✓ Ganglios basales y tálamo: mal pronóstico, irreversibilidad.
 - ✓ Sustancia gris cortical: peor evolución.
 - ✓ Sustancia blanca, cuerpo calloso: potencial reversibilidad, mejor pronóstico.
- Puede haber más de un patrón y afectación de otras estructuras.

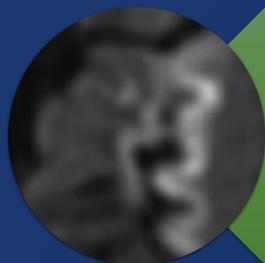
Patrones de neuroimagen



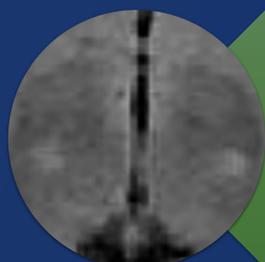
1. Ganglios basales/tálamo



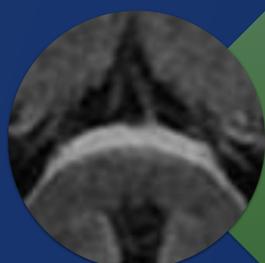
2. Sustancia blanca



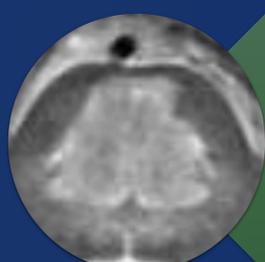
3. Corteza



4. Tractos corticoespinales



5. Cuerpo calloso



6. Protuberancia

1. Ganglios basales/tálamo

- Es la región más afectada en las encefalopatías tóxico-metabólicas debido a su alta demanda metabólica.
- Se clasifican según su comportamiento en RM:

1.1 Hiperintensidad T2/FLAIR

- Intoxicación por monóxido de carbono (CO)
- Toxicidad por vigabatrina
- Encefalopatía de Wernicke

1.2 Hipointensidad T2

- Trastornos del metabolismo del calcio

1.3 Hiperintensidad T1

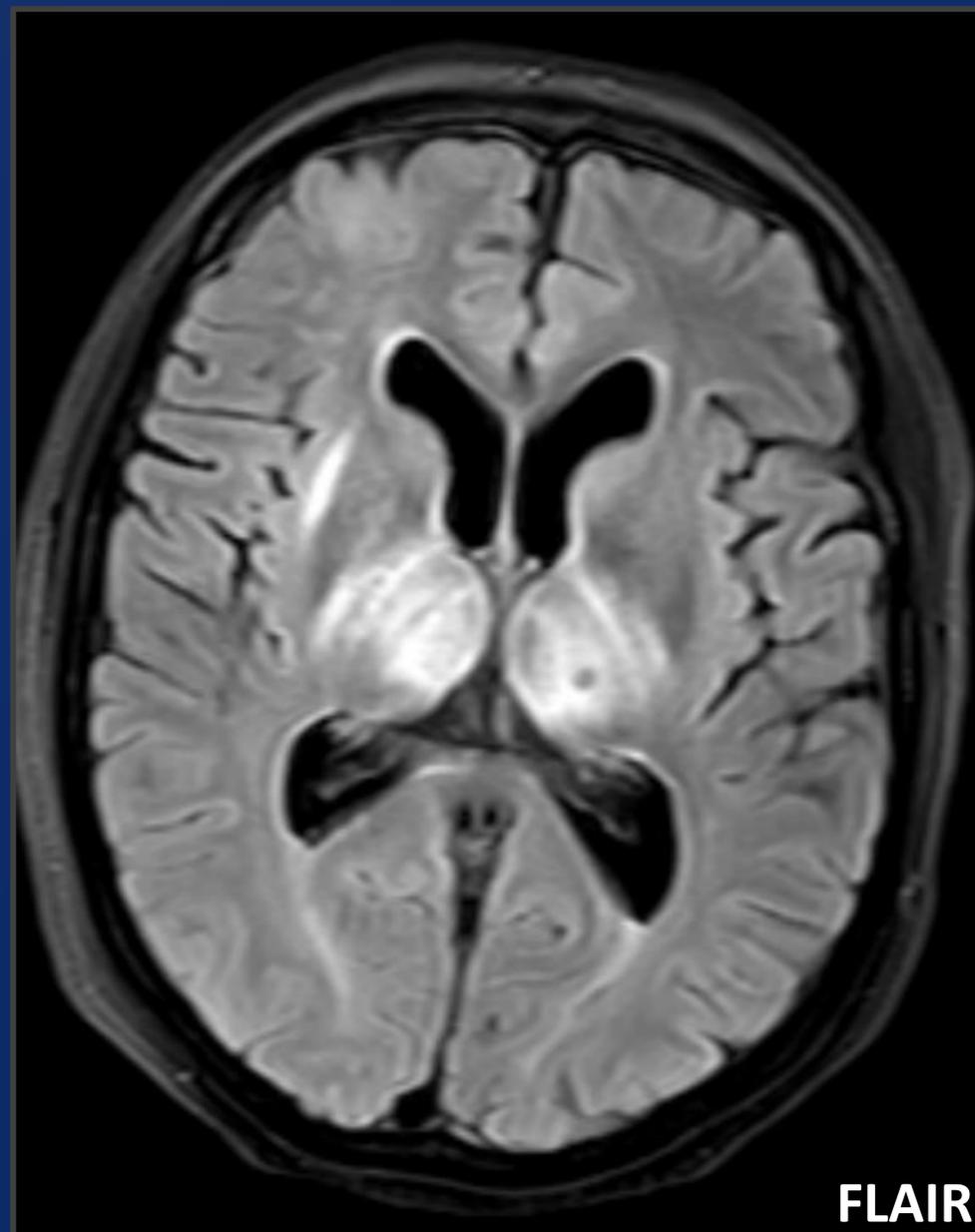
- Encefalopatía hepática crónica

1.1.1. Intoxicación por monóxido de carbono

FASE AGUDA:

- Emergencia médica común y causa frecuente de muerte accidental o intencional. Síntomas inespecíficos.
- Hipoxia tisular por formación de carboxihemoglobina (COHb).
- Topografía: necrosis de globos pálidos (alto contenido en Fe, pobre circulación anastomótica) **-figura 1-**.
- Menos común: afectación de hipocampo, putamen, caudado, tálamo, cerebelo, cuerpo calloso, corteza.
- RM: hiperseñal en T2/FLAIR.
T1: hiposeñal, a veces anillo hiperintenso (hemorragia).
DWI: restricción.

Figura 1. Mujer de 46 años con sospecha de intento autolítico mediante inhalación de CO, con mala evolución tras su ingreso en UCI. En RM se objetivan lesiones bilaterales y simétricas afectando a globos pálidos y tálamos.



1.1.1. Intoxicación por monóxido de carbono

FASE SUBAGUDA:

- Semanas tras la intoxicación. Debido a peroxidación y degradación de la mielina.
- En este caso la afectación suele ser bilateral, extensa, simétrica y confluyente de la sustancia blanca supratentorial periventricular (leucoencefalopatía tóxica).
- RM: hiperintensidad en T2/FLAIR con restricción de la difusión (**figura 2**). Parcial o completamente reversible.

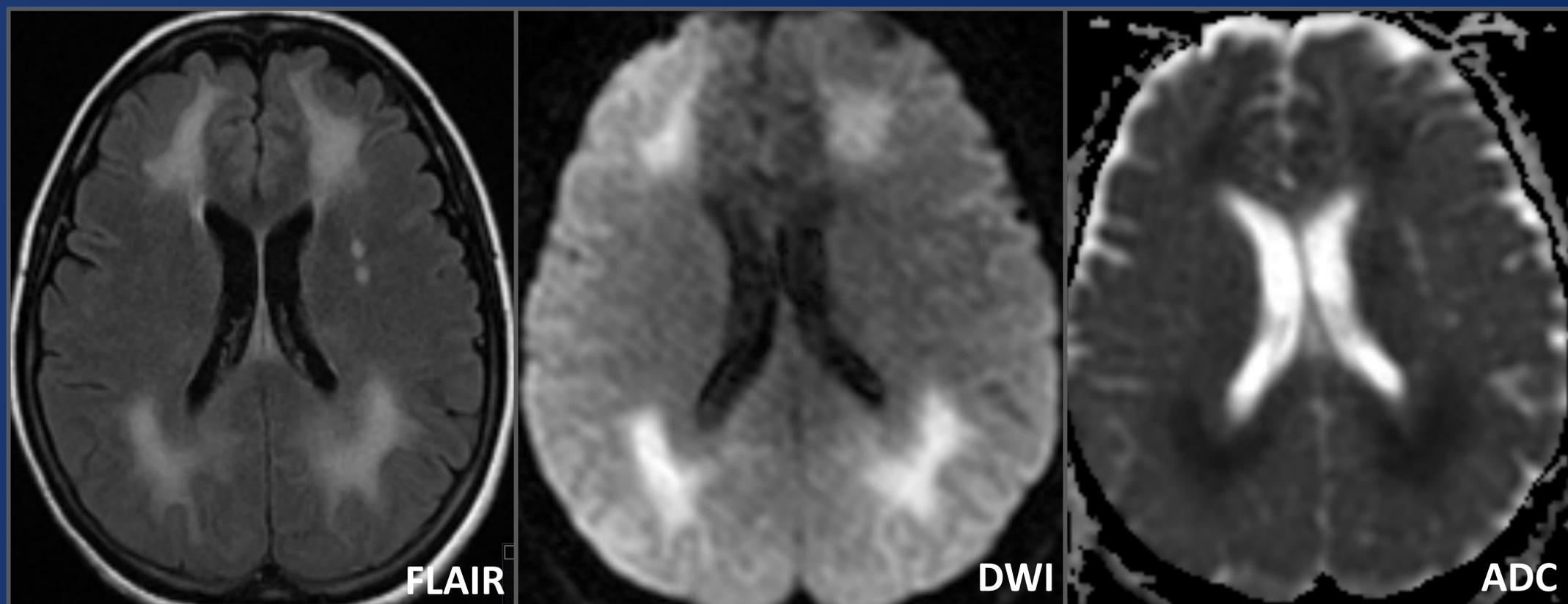


Figura 2. Mujer de 57 años con sospecha un mes antes de intoxicación por CO secundaria a la mala combustión de un brasero. Fue traída nuevamente por cuadro confusional, con punción lumbar y demás estudios de laboratorio sin alteraciones. La RM mostró los hallazgos típicos de intoxicación subaguda por CO.

1.1.2. Toxicidad por vigabatrina

- Anticomercial empleado en el tratamiento de epilepsias refractarias en adultos y de espasmos infantiles. Mayor riesgo a menor edad (típica en menores de 1 año).
- Clínica inespecífica, o asintomáticos.
- RM: alteraciones en el 30% de los casos. Hiperseñal en T2/FLAIR en tálamos, globos pálidos, troncoencéfalo o núcleos dentados con restricción de la difusión (**figura 3.1**).
- Normalización tras la retirada de fármaco (**figura 3.2**).

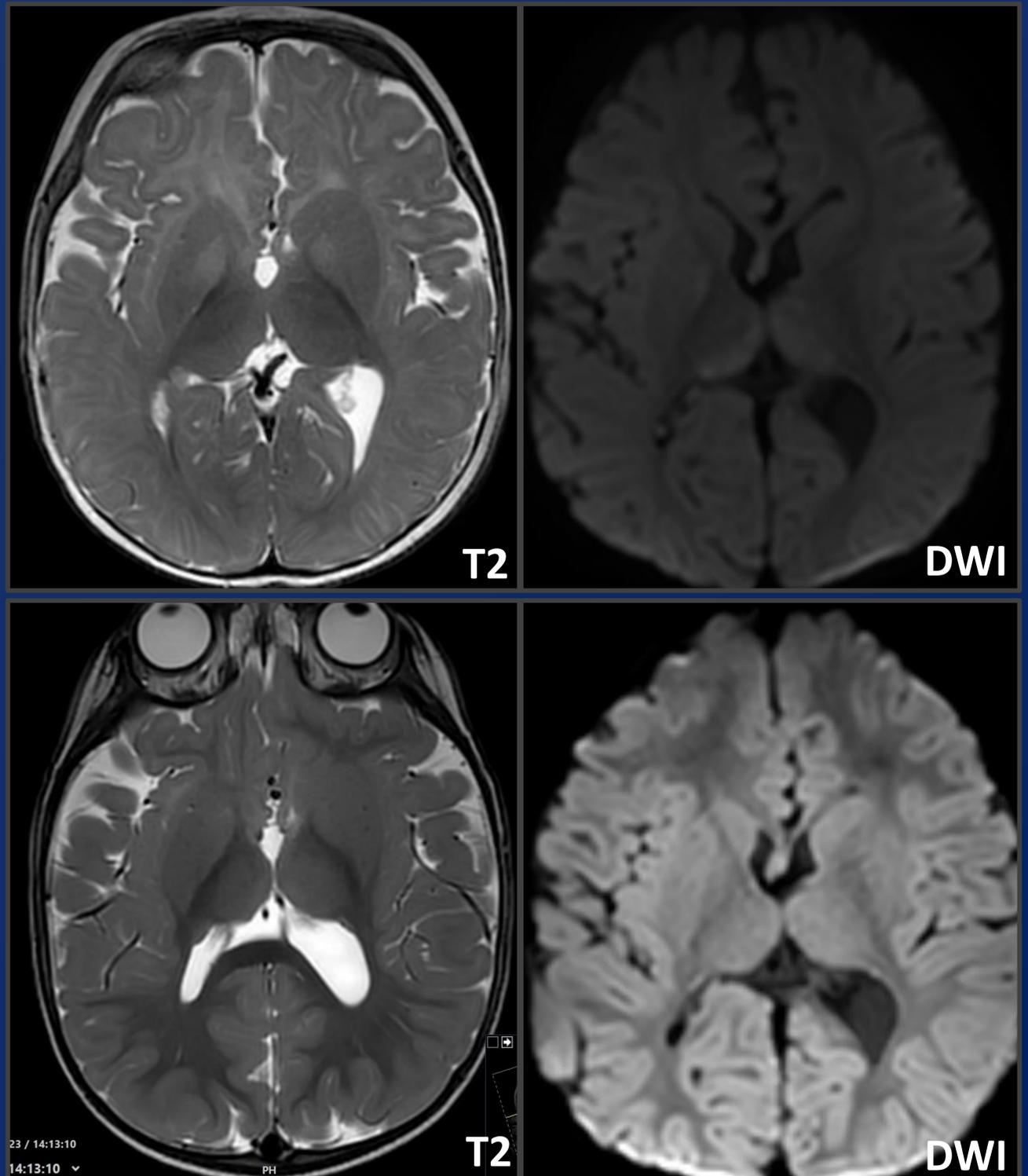


Figura 3. Lactante de 6 meses con síndrome de West y asimetría ventricular en tratamiento con vigabatrina; en la RM realizada tras una de las crisis se objetivaba una hiperseñal bilateral y simétrica afectando al aspecto anterior de los globos pálidos, y discretos focos de restricción en los núcleos mediales talámicos. Resolución de las lesiones en el control realizado 7 meses tras la retirada del fármaco.

1.1.3. Encefalopatía de Wernicke

- Síndrome neuropsiquiátrico agudo o subagudo producido por el déficit de vitamina B1 o tiamina, habitualmente secundario al consumo de alcohol o malnutrición.
- Tríada clínica clásica: ataxia, oftalmoplejia y cuadro confusional.
- Lesiones típicas en regiones adyacentes al tercer ventrículo: tálamo (85%), hipotálamo, cuerpos mamilares, sustancia gris periacueductal (**figura 4**).
- Hiperseñal en T2/FLAIR y restricción en DWI en estadios precoces.
- T1 C+: útil en casos dudosos, en alcohólicos es típico el hiperrealce de los cuerpos mamilares.

1.1.3. Encefalopatía de Wernicke

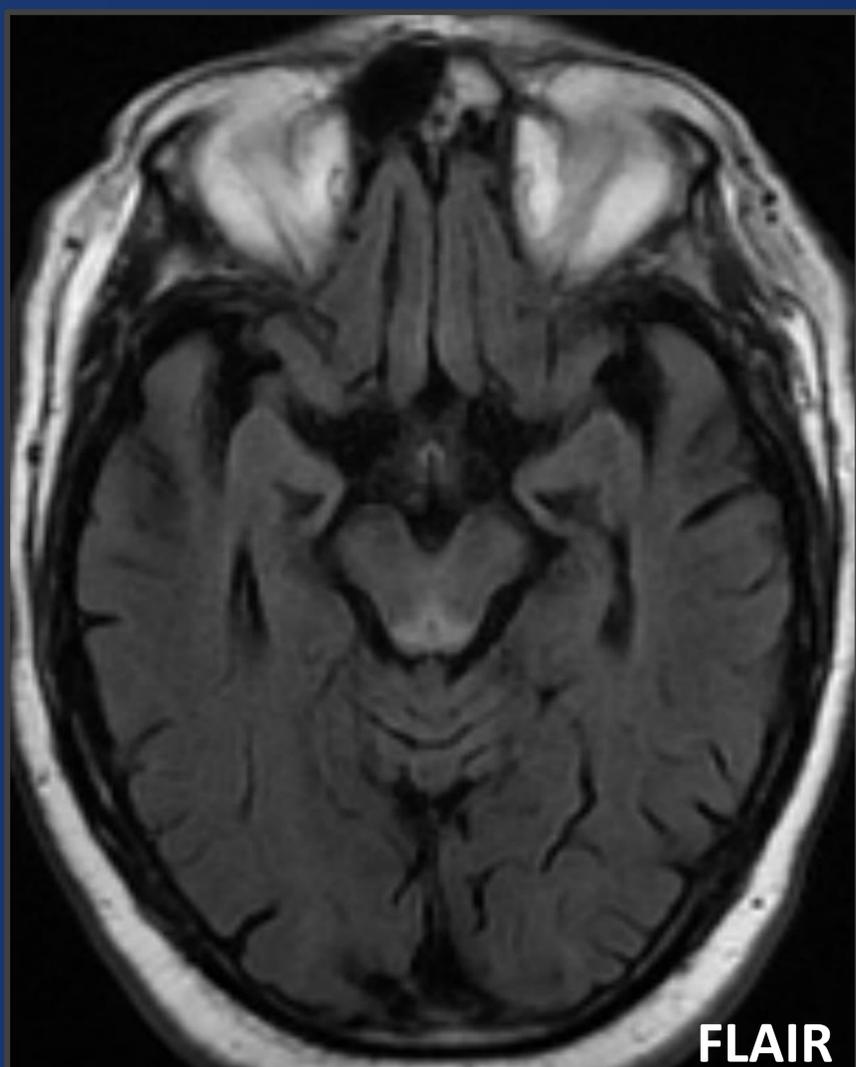
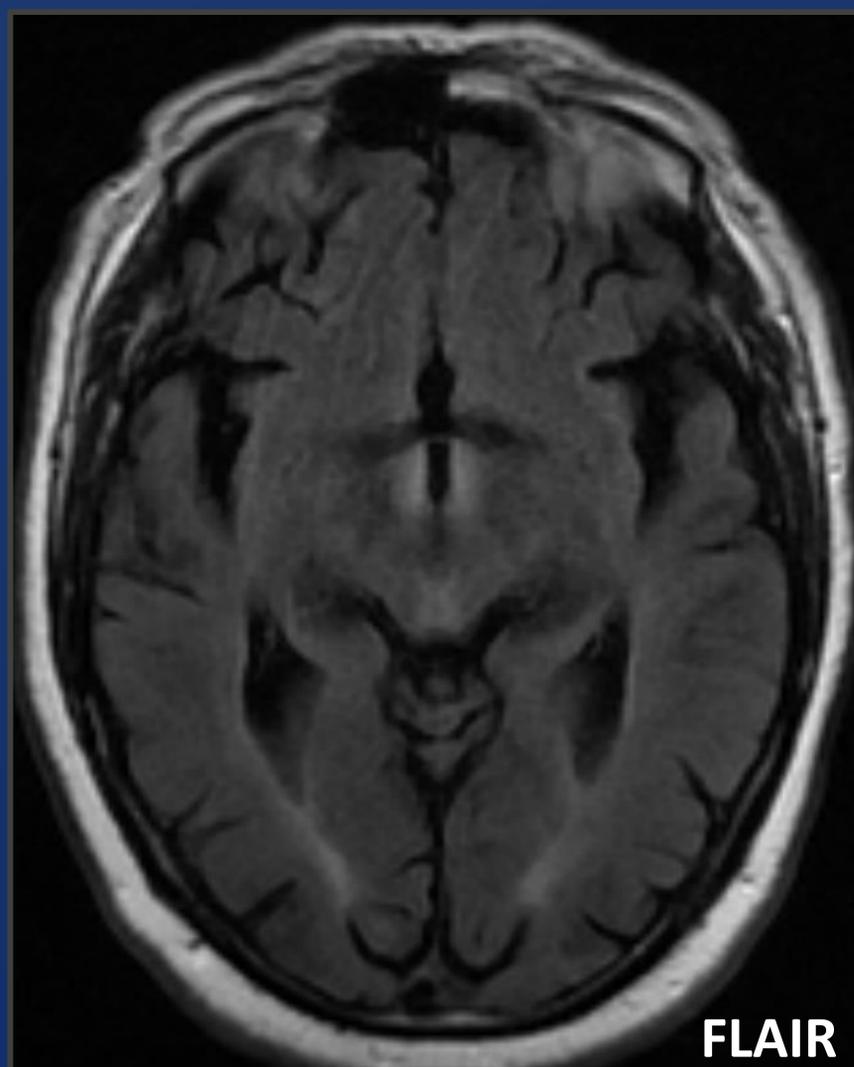
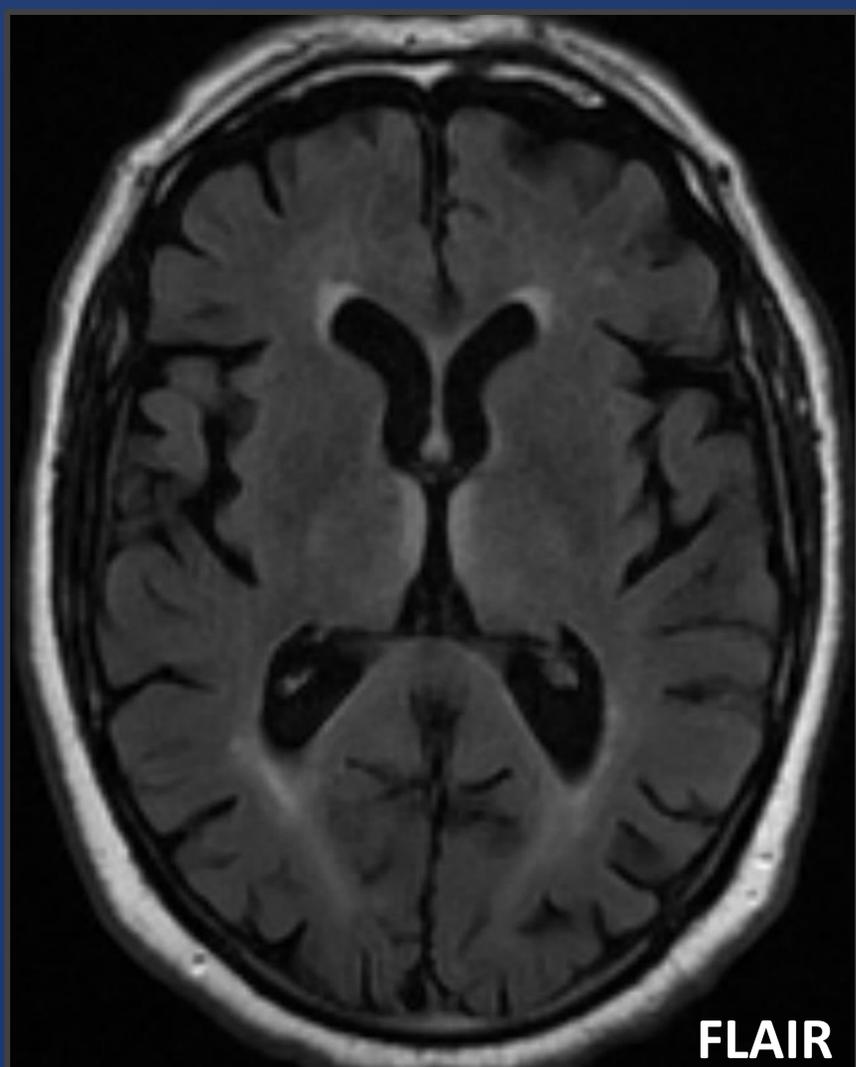


Figura 4. Varón de 86 años con antecedentes de gastrectomía subtotal por cáncer gástrico. Consultó en Urgencias por diplopiya y disartria de 24 horas de evolución, con la impresión diagnóstica inicial de síndrome de posible etiología vascular. Tras los hallazgos de la RM, con afectación de las localizaciones típicas adyacentes al III ventrículo, se inició tratamiento con tiamina IV con recuperación rápida y completa.

1.2. Trastornos del metabolismo del calcio

- Hipo (habitualmente postquirúrgico) e hiperparatiroidismo (adenomas).
- Ambos favorecen el depósito de calcio en el SNC. Los trastornos con causa subyacente conocida se engloban dentro del síndrome de Fahr.
- La mayoría de sujetos permanecen asintomáticos.
- Depósitos cálcicos bilaterales y simétricos en globo pálido, putamen y caudado. El tálamo, la sustancia blanca y el núcleo dentado pueden afectarse (**figura 5**).
- RM: hiposeñal en T2 e hiper en T1. SWI: efecto “*blooming*”.

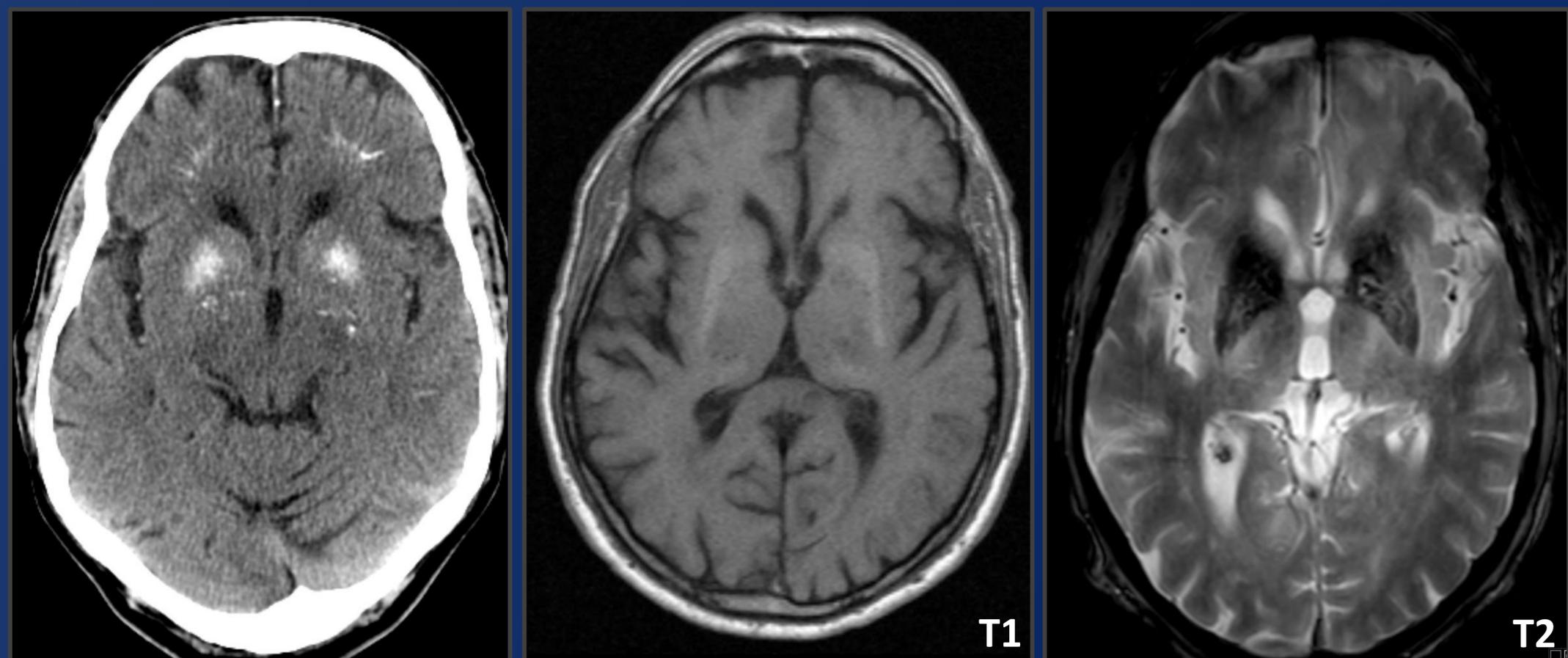


Figura 5. Diferentes casos de síndrome de Fahr con hallazgos típicos en TC y RM: afectación de ganglios basales y sustancia blanca subcortical bilateral y simétrica.

1.3. Encefalopatía hepática crónica

- Síndrome clínico potencialmente reversible, más común en cirróticos con hipertensión portal. Acúmulo de neurotóxicos: manganeso, amonio.
- También en trabajadores de la soldadura y asociada a nutrición parenteral y trombosis portal.
- Clínica inespecífica y fluctuante: deterioro cognitivo, trastornos motores.
- RM: hiperintensidad T1 bilateral en globos pálidos y sustancia negra (80-90%) **–figura 6–**, menos común hipófisis e hipotálamo.

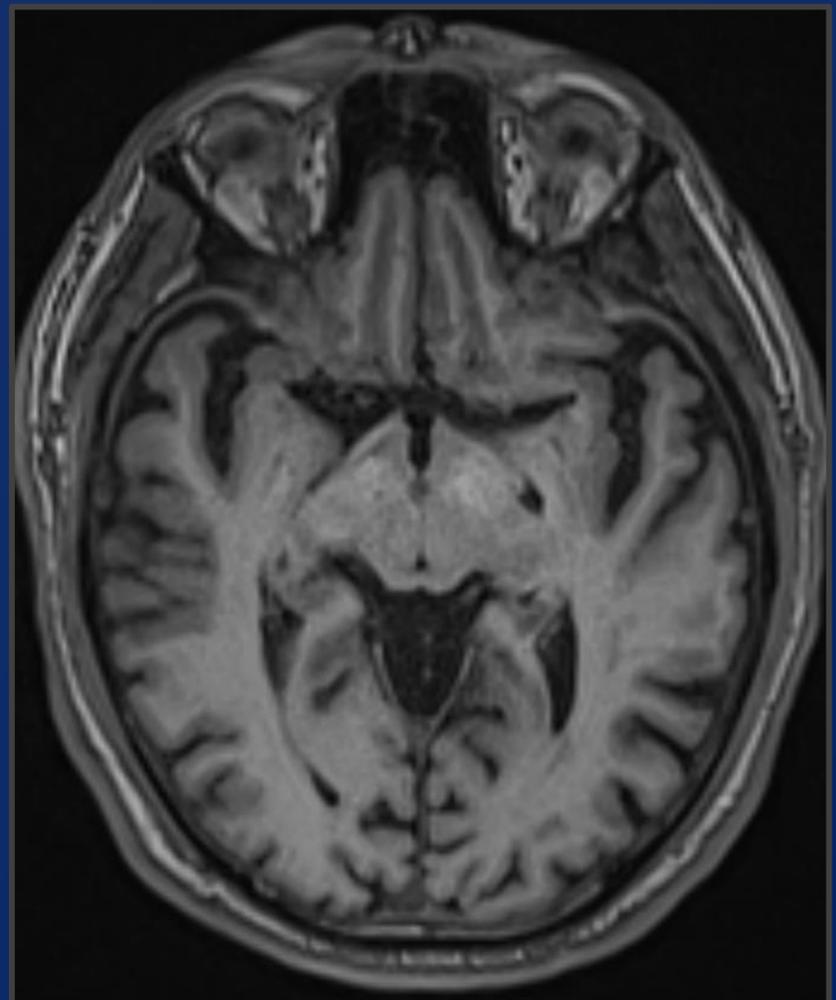
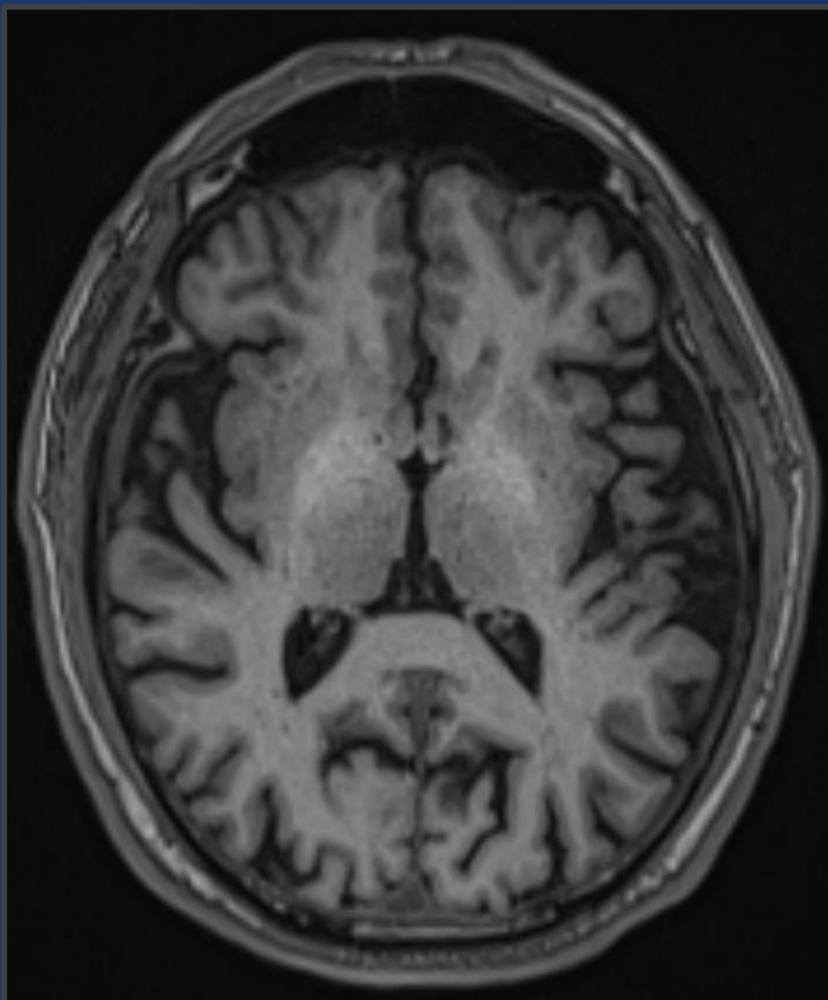
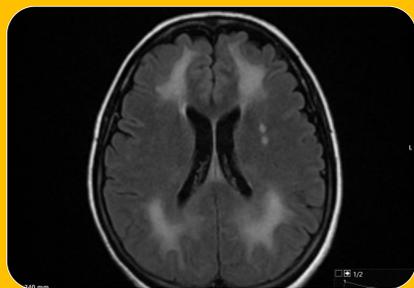
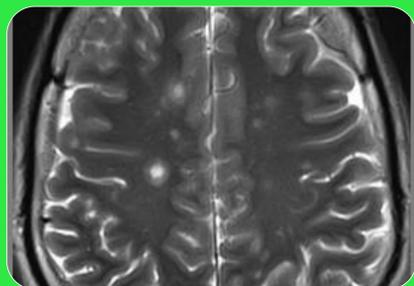


Figura 6. Síndrome rígido-acinético en varón de 71 años con historia de enolismo crónico. En secuencias potenciadas en T1 se objetiva una sutil afectación de globos pálidos y mesencefálica.

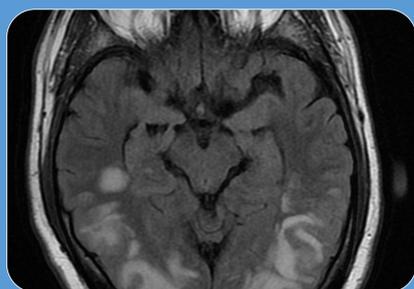
2. Sustancia blanca



2.1 Periventricular



2.2 Desmielinizante-*like*



2.3 Parieto-occipital subcortical

2.1.1 Intoxicación por metotrexato

- Incidencia 0,5-4,5%. Mayor riesgo con dosis altas, vía intratecal y en niños.
- Clínica inespecífica, a veces asintomáticos. Aparición 2-14 días después, excepcionalmente tras meses o años.
- Patrón mas habitual: leucoencefalopatía tóxica. También con ciclosporina, 5-fluorouracilo y fludarabina. Reversible.
- Afectación inicial de la sustancia blanca periventricular, simétrica o asimétrica, y de centros semiovais. Extensión a través de varios territorios vasculares. Respeto de las fibras “en U” subcorticales.
- RM: restricción precoz en DWI e hiperseñal en T2/FLAIR (**figura 7**).

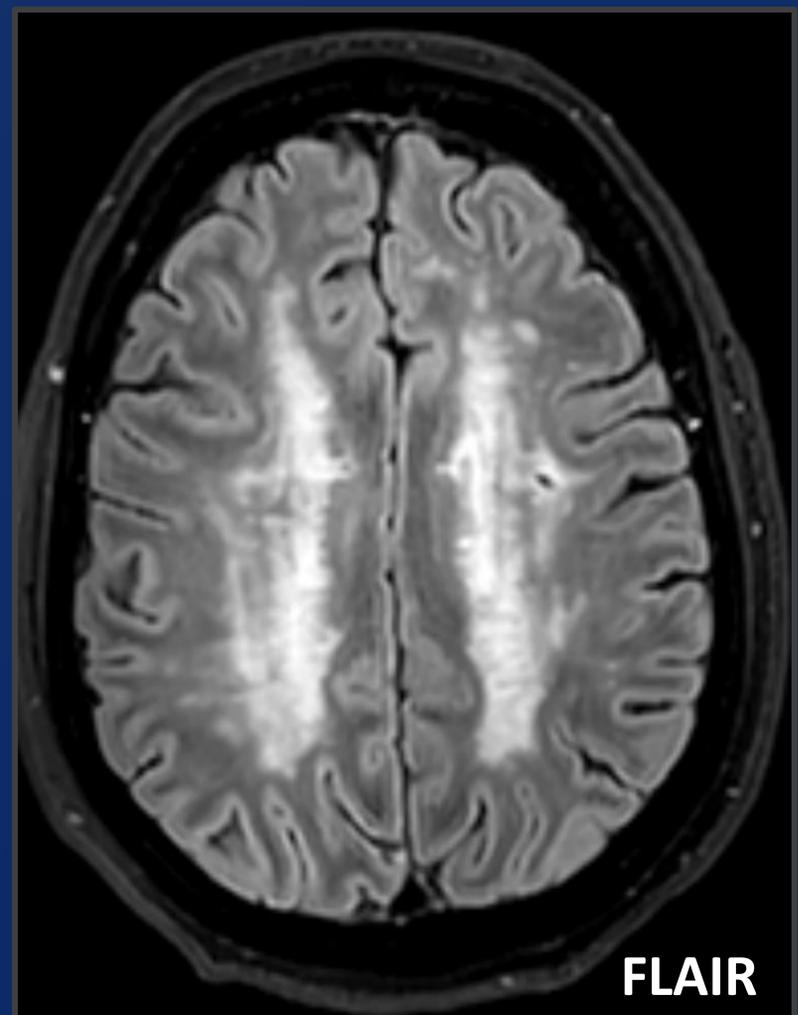
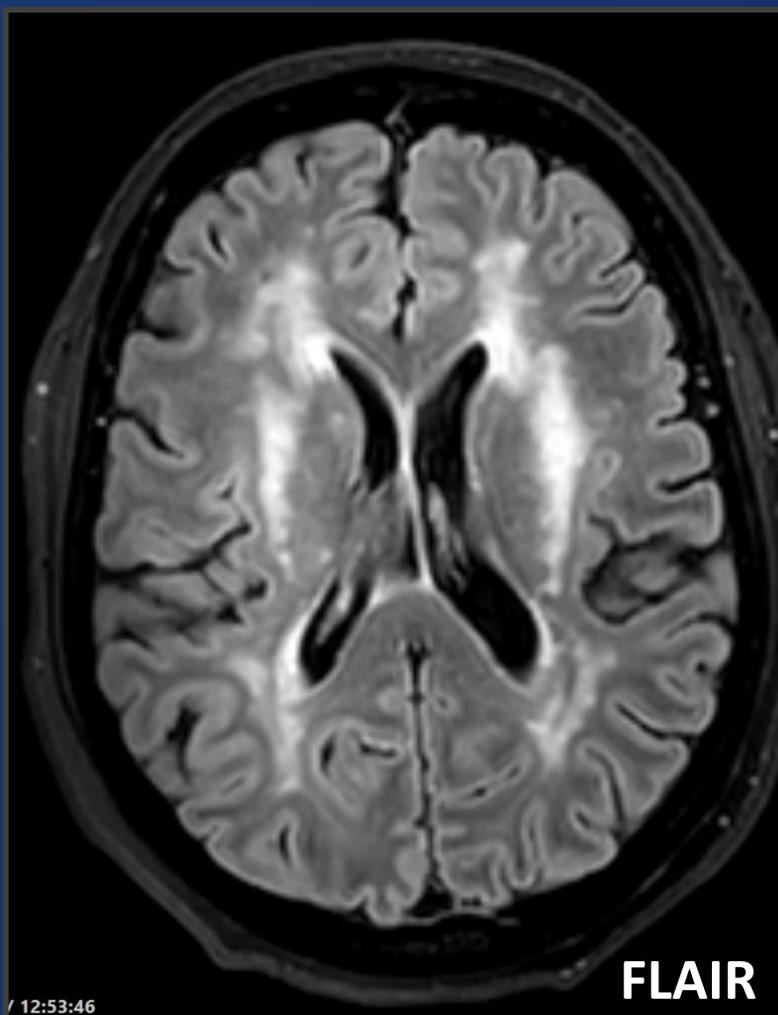


Figura 7. Mujer de 40 años con artritis reumatoide que tras iniciar tratamiento con metotrexato presentó un cuadro confusional. Afectación bilateral y simétrica de centros semiovais y sustancia blanca periventricular.

2.1.2 Leucoencefalopatía inducida por heroína

- Opioide más común y una de las drogas más relacionadas con muertes por sobredosis. Puede existir periodo de latencia entre el consumo y la aparición de las lesiones.
- Heroína inyectada: ACV con afectación de globos pálidos.
- Heroína inhalada ("*chasing the dragon*"): hiperseñal T2/FLAIR con afectación simétrica de la sustancia blanca periventricular y selectiva del brazo posterior de la cápsula interna.
- Sustancia blanca infratentorial: la heroína puede producir lesiones bilaterales simétricas en ambos hemisferios cerebelosos con respecto del núcleo dentado, "*alas de mariposa*" (**figura 8**).

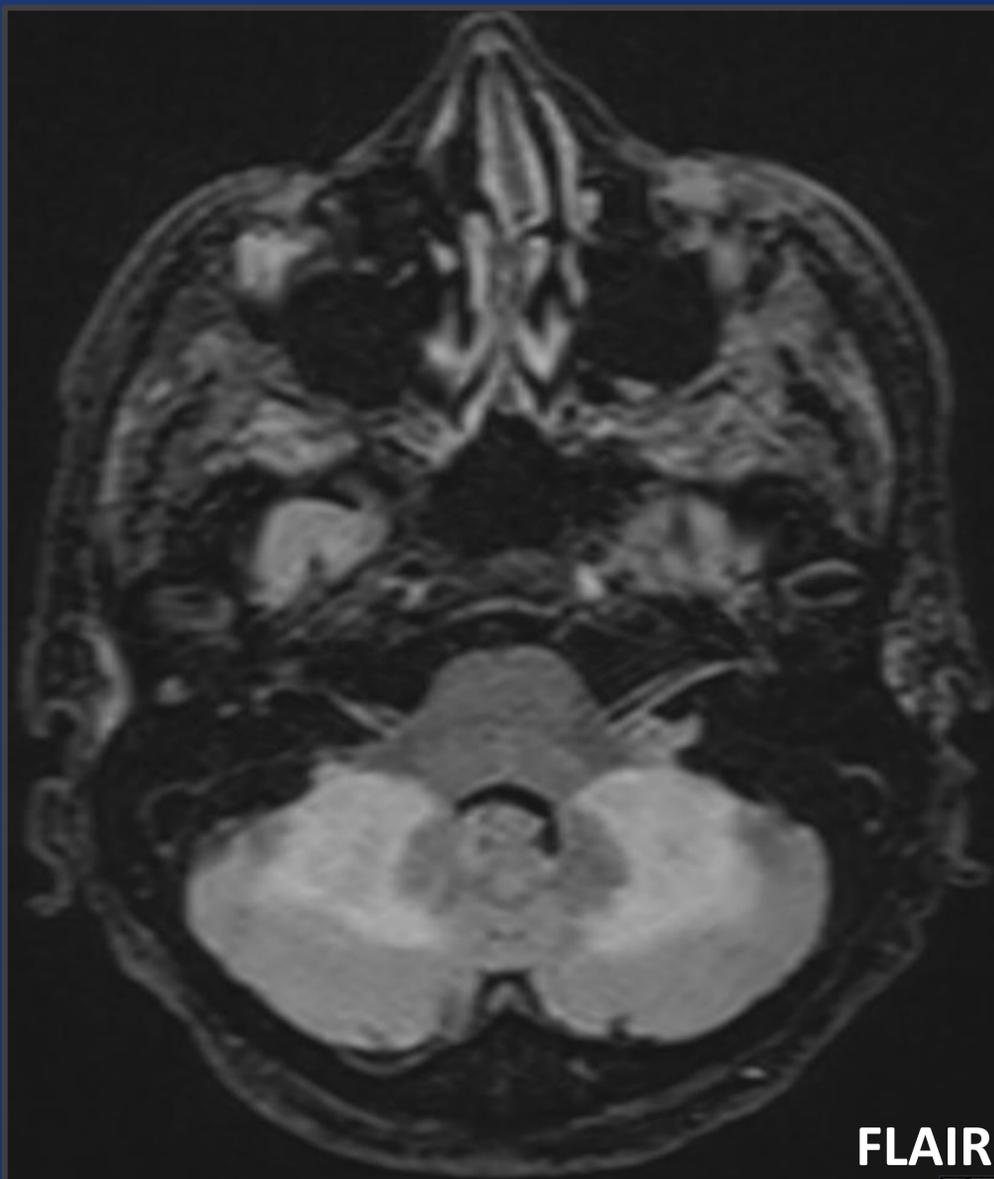


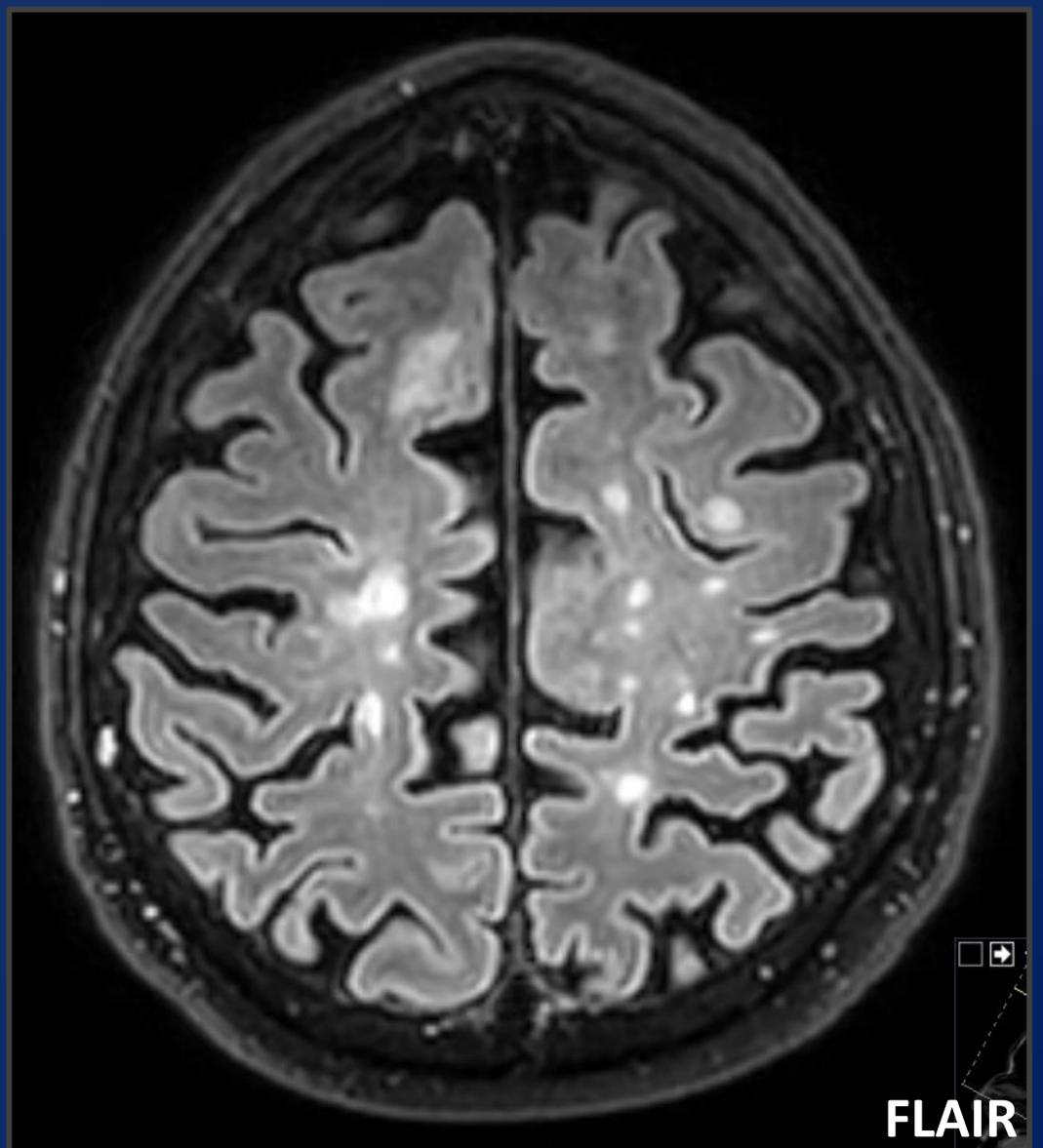
Figura 8.

Varón de 52 años, drogodependiente con consumo crónico de heroína inhalada. Consulta por inestabilidad de la marcha con imposibilidad para la deambulaci3n. En RM afectaci3n de la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebelosos con respecto de núcleos dentados.

2.2 Intoxicación por levamisol y otros agentes inmunosupresores y quimioterápicos

- Levamisol: antihelmíntico e inmunomodulador retirado en la mayoría de países por emplearse como adulterante de la cocaína. Sospechar en jóvenes con clínica de ictus.
- Anti-TNF: empleados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y algunos tipos de tumores.
- Vincristina: tratamiento de leucemia, enfermedad de Hodgkin y cáncer de pulmón *oat cell*.
- RM: lesiones ovoideas tumefactivas con hiperseñal en T2/FLAIR y distribución perivenular (**figura 9**). Suelen resolverse tras el tratamiento con corticoides.

Figura 9. Varón de 51 años en tratamiento con vincristina por carcinoma microcítico de pulmón que presentaba dificultad para la deambulación y alteraciones sensitivas. En la RM múltiples lesiones en sustancia blanca bihemisférica de aspecto tumefactivo y distribución perivenular.



2.3 PRES (síndrome de encefalopatía posterior reversible)

- Síndrome clínico-radiológico caracterizado por síntomas neurológicos agudos (síndrome confusional, crisis comiciales) y edema vasogénico subcortical potencialmente reversible.
- Más común en mujeres jóvenes. Daño endotelial secundario a: HTA (80%), sepsis, preeclampsia, tratamiento inmunosupresor, QT...
- Varios patrones de neuroimagen, 90% parietooccipital. Afectación simétrica y bilateral. Hemorragia 10-25%.
- TC: hipodensidades córtico-subcorticales (**figura 10**). RM: lesiones hiperintensas en T2/FLAIR. DWI/ADC: sin restricción.

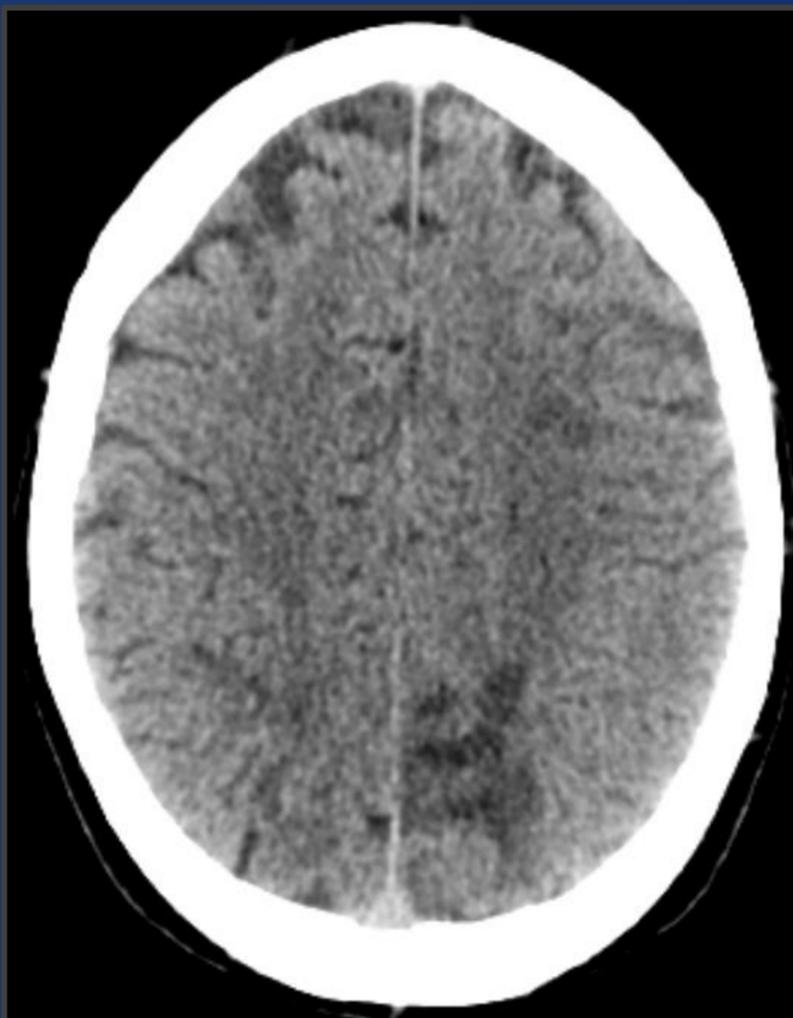


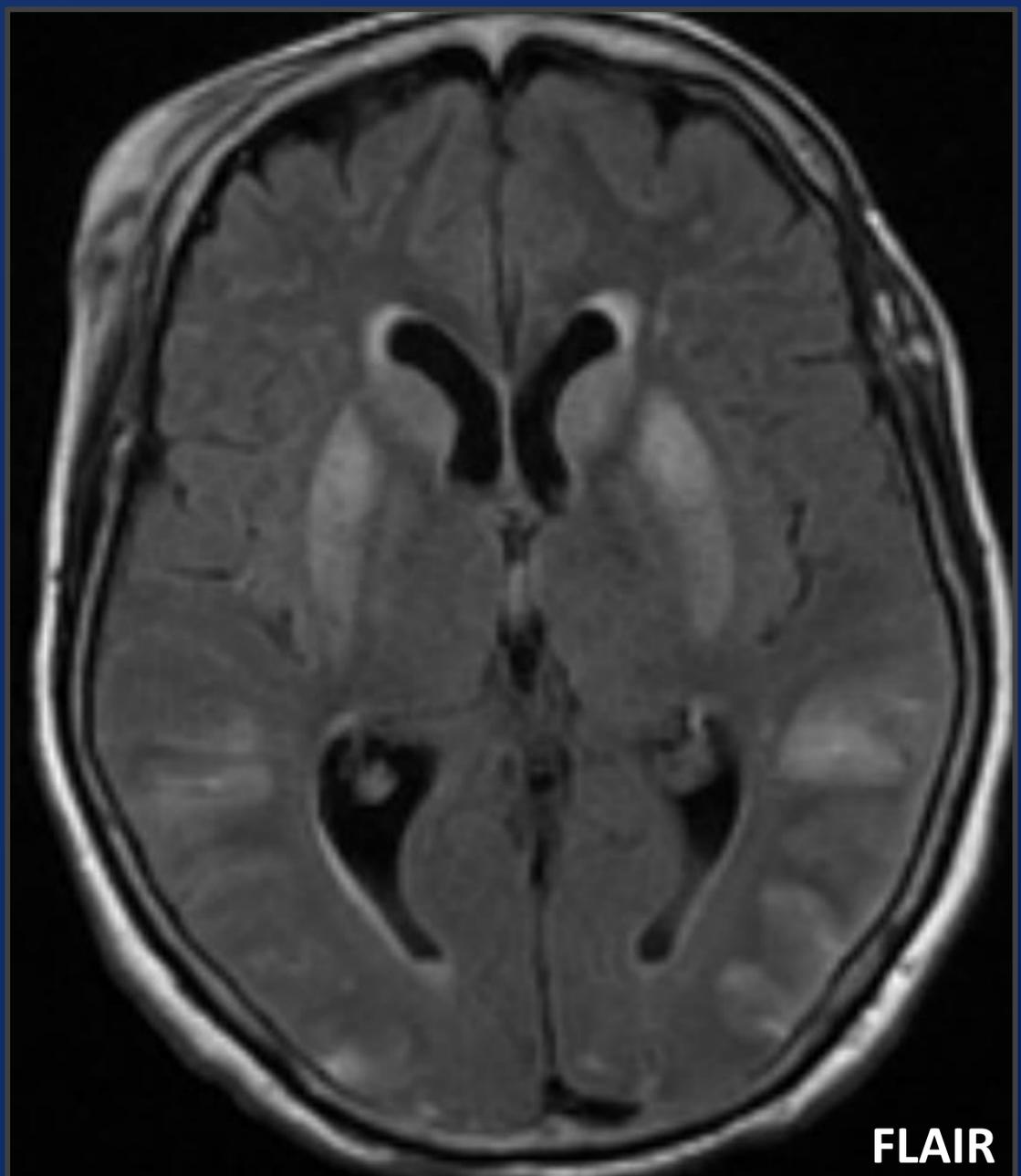
Figura 10. Varón de 37 años en tratamiento por linfoma de Hodgkin que sufrió parada cardio-respiratoria recuperada. Los hallazgos de TC muestran la afectación típica del PRES.

3.1 Encefalopatía hipoglucémica

- Aparece normalmente tras sobredosificación accidental de hipoglucemiantes o en casos de insulinoma.
- Clínica: síntomas de neuroglucopenia, crisis comiciales y coma.
- RM: hiperseñal simétrica en T2/FLAIR e intensa restricción precoz en DWI con afectación del córtex parieto-occipital y temporal (**figura 11**).
- Puede haber afectación de ganglios basales (mal pronóstico). La afectación talámica, de la sustancia blanca y del cerebelo es menos común en adultos.

Figura 11.

Mujer de 68 años, diabética insulinodependiente con coma hipoglucémico con mala respuesta al tratamiento. La RM muestra los hallazgos típicos con afectación de la corteza parietooccipital y en este caso de ganglios basales.



3.2 Encefalopatía hepática aguda e hiperamonémica

- La insuficiencia hepática aguda es la principal causa de hiperamonemia.
- Otras causas: infecciones y sepsis, fármacos (valproico, paracetamol...).
- Clínica: sd. confusional, mioclonías, asterixis, coma.
- RM: hiperseñal T2/FLAIR en circunvoluciones insulares y cingulares, con intensa restricción en DWI (**figura 12**). Los ganglios basales suelen estar afectados.
- Indemnidad relativa de lóbulos occipitales, corteza perirrolándica y sustancia blanca.

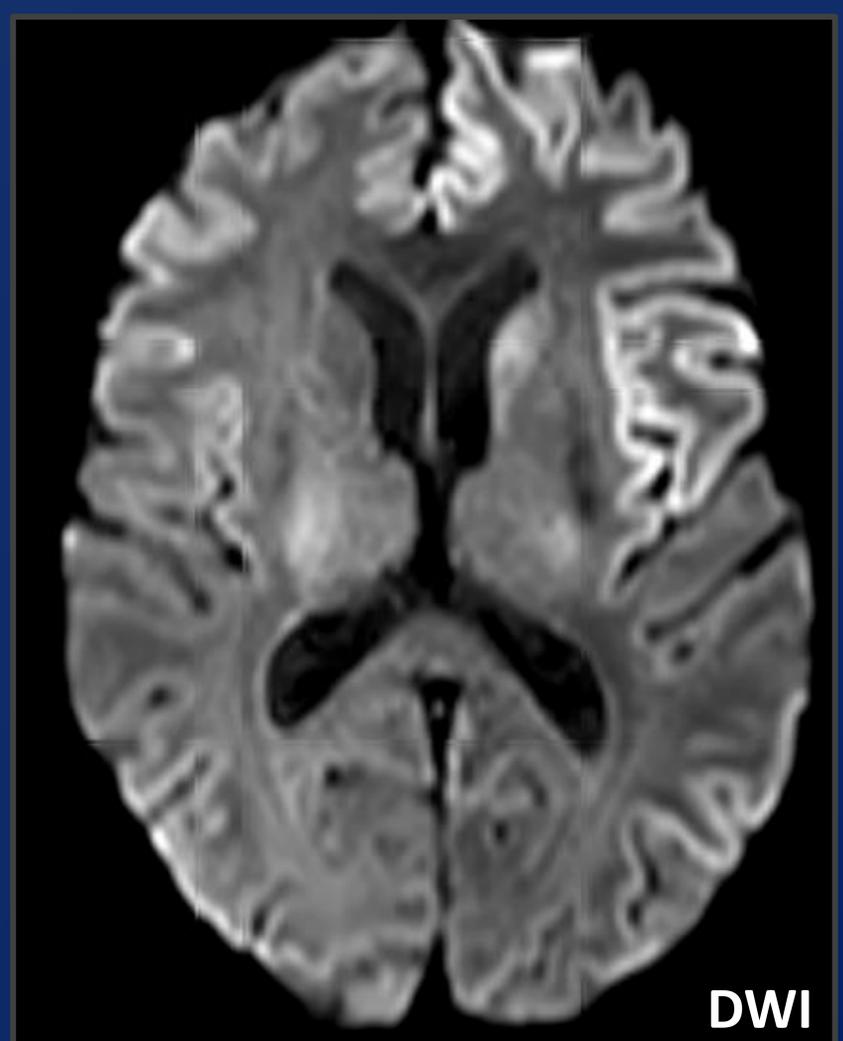
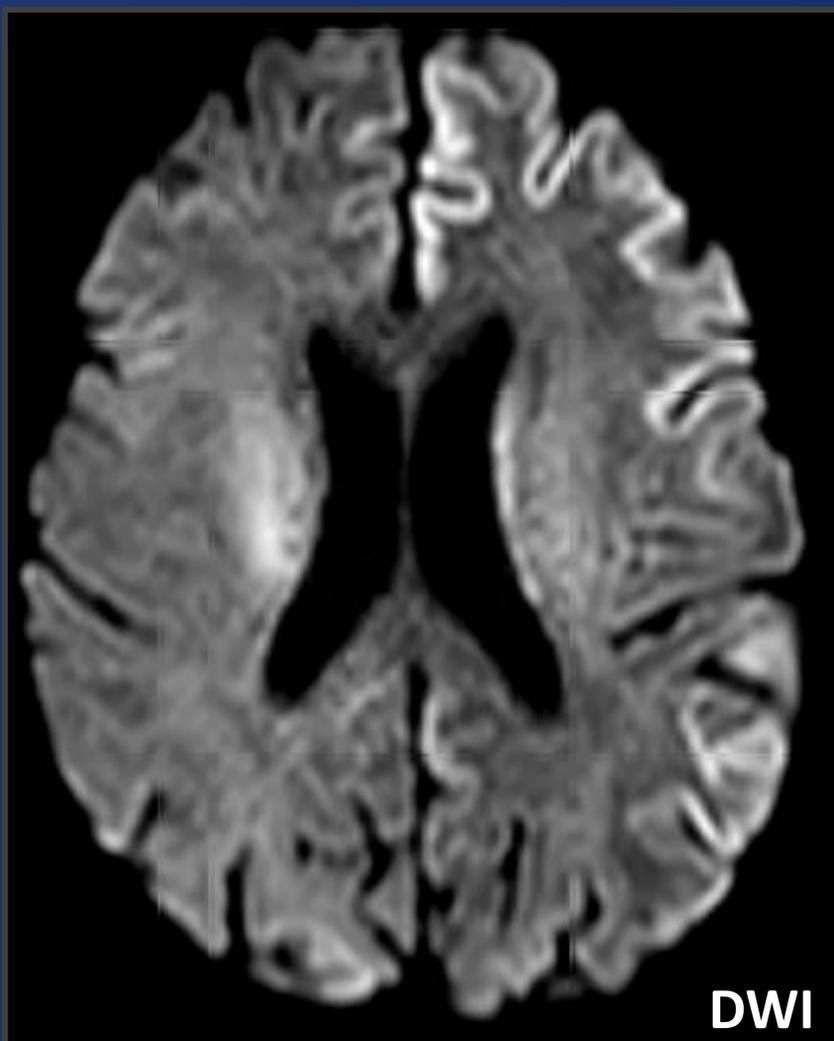


Figura 12. Hombre de 66 años con historia de enolismo crónico, ingresa por síndrome confusional con rápida evolución a coma. En RM hiperseñal en secuencias de difusión en córtex insular y parietotemporal así como en el giro cingular y ganglios basales izquierdos.

4. Déficit de vitamina B12

- Por déficit de factor intrínseco, malabsorción (Crohn, ileítis), fármacos (IBP, metformina), malnutrición...
- **Excepcional en la actualidad.** Produce anemia megaloblástica y degeneración combinada subaguda: posible afectación encefálica, medular, de nervios ópticos y nervios periféricos.
- Clínica: marcha inestable, debilidad de MMII, rigidez.
- La afectación neurológica suele preceder a la anemia, y tiende a resolverse tras tres meses de tratamiento (no siempre).
- RM: hiperseñal T2/FLAIR en tractos corticoespinales. En la RM medular es típica la afectación de cordones posteriores (“*V invertida*”).

5.1. Enfermedad de Marchiafava-Bignami

- Desmielinización osmótica y necrosis del cuerpo calloso. Relacionada con el alcoholismo y el déficit vitamínico del complejo B. Típica de varones entre los 40-60 años.
- Forma aguda: más frecuente, rápida progresión a coma y muerte. Crónica: demencia progresiva, lesiones focales y atrofia.
- TC: hipodensidad focal o difusa (**figura 13.1**). En ocasiones pueden verse signos de microhemorragia.
- RM: afectación de las capas intermedias inicialmente del cuerpo (“*signo del sándwich*”) y variable de la sustancia blanca.
- Hiperintensidad T2/FLAIR y baja señal en secuencias T1 (**figura 13.2 y 13.3**). Puede realzar, y restringir en secuencias DWI en fase aguda.

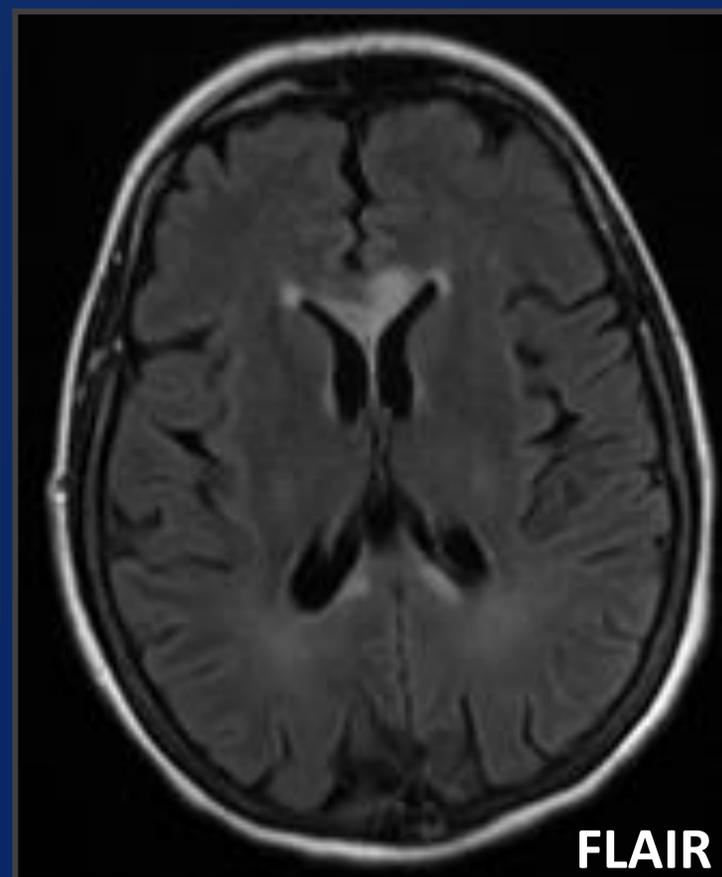
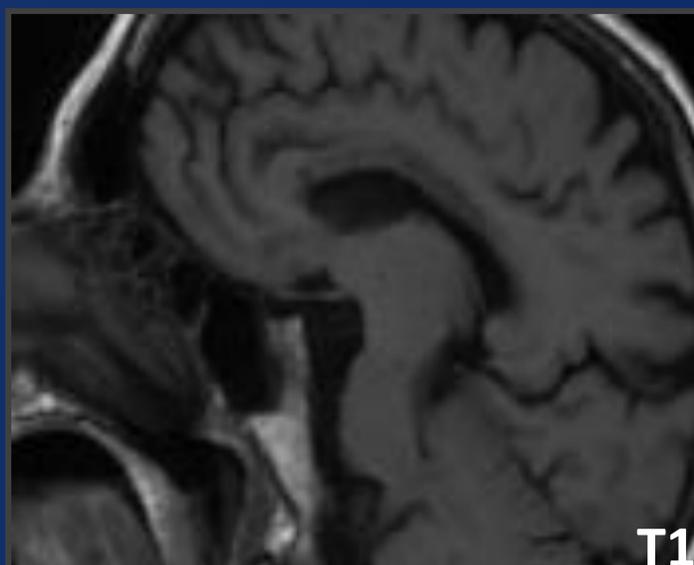


Figura 13. Varón de 49 años con antecedentes de enolismo crónico, encontrado en la vía pública con bajo nivel de consciencia. En TC y secuencias de RM afectación difusa del cuerpo calloso, más acusada en la rodilla.

5.2. Lesión citotóxica del cuerpo calloso (CLOCC)

- Forma leve de leucoencefalopatía tóxica aguda, pacientes usualmente asintomáticos. Habitualmente reversible.
- Excitotoxicidad y edema intramielínico relacionada con la retirada de anticomiciales, infecciones víricas y trastornos hidroelectrolíticos.
- RM: lesión localizada habitualmente en el esplenio, ovoidea, hiperintensa en T2/FLAIR e hipointensa en T1, con restricción de la difusión y sin realce. En ocasiones puede extenderse al resto del cuerpo calloso (**figura 14**).

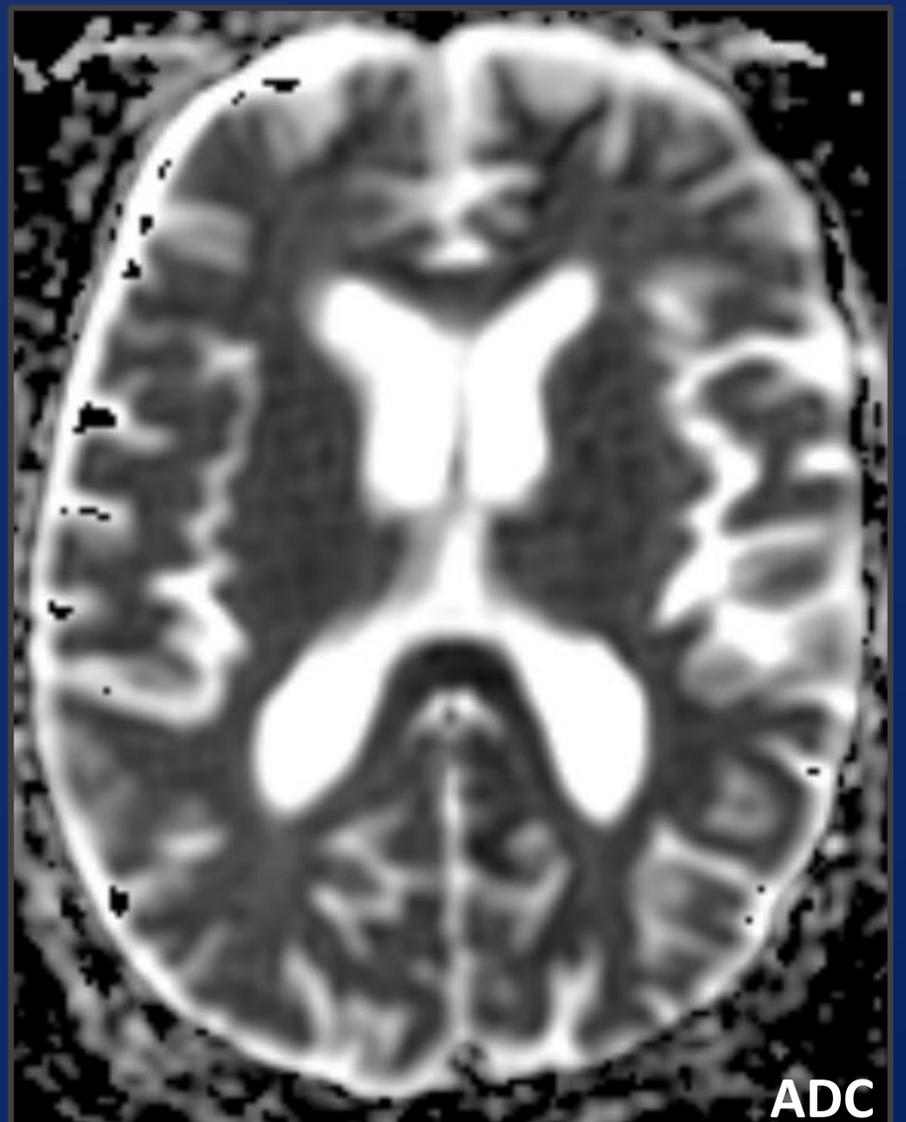
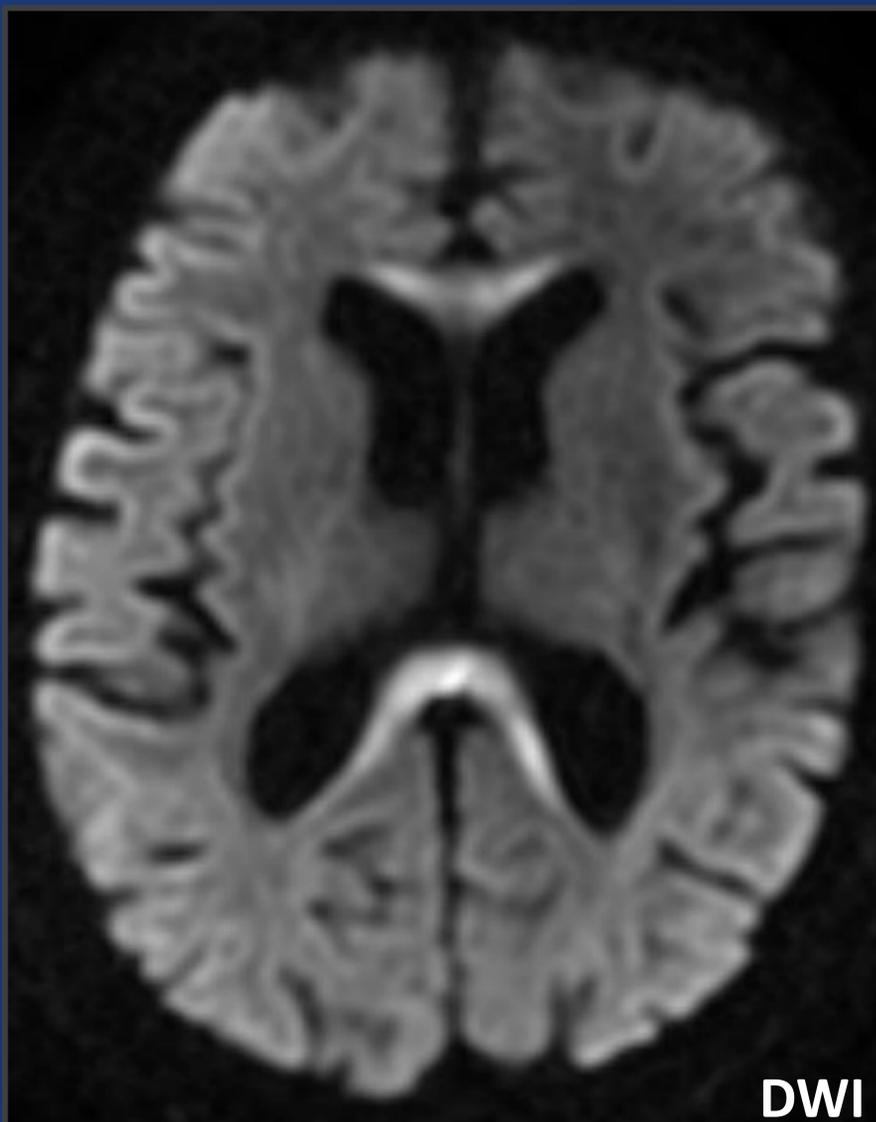


Figura 14. Varón de 48 años con clínica y estudio de LCR compatible con encefalitis vírica. Existe restricción de la difusión afectando al cuerpo calloso, más evidente a nivel del esplenio.

6. Mielinolisis central pontina

- Síndrome relacionado con la rápida corrección de hiponatremias graves y otros trastornos hidroelectrolíticos. Denominado síndrome de desmielinización osmótica en casos de afectación extrapontina.
- Aparece en pacientes con enfermedades crónicas. Mala evolución (mortalidad 30-80%): tetraparesia, parálisis pseudobulbar, coma y muerte.
- Topografía: lesión pontina simétrica, redondeada y central. Suele respetar la periferia y los tractos corticoespinales (*“signo del tridente”*).
- TC: lesión hipodensa no tumefactiva.
- RM: leve restricción en las primeras 24 h. Hiperseñal en T2/FLAIR que puede tardar 2 semanas en aparecer (**figura 15**).

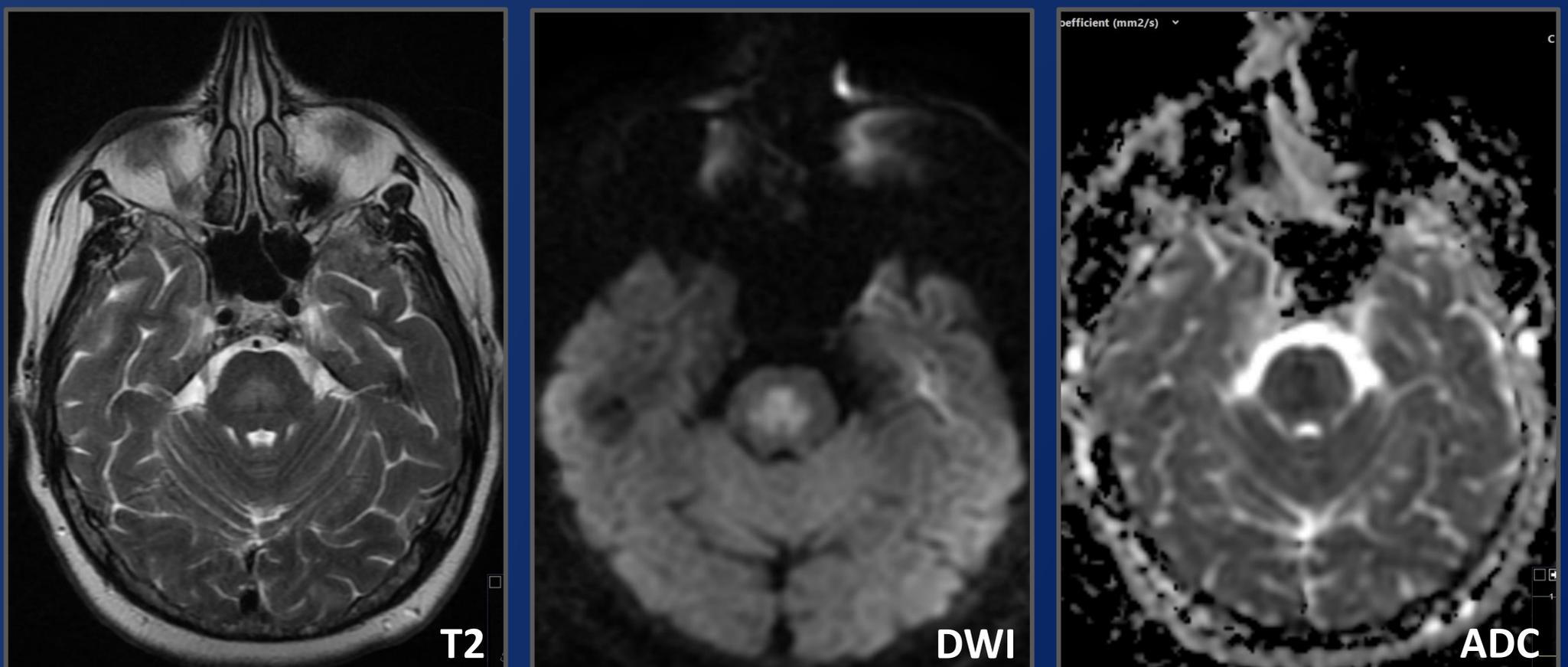


Figura 15. Mujer de 68 años, pluripatológica y polimedicada. Ingreso una semana antes por hiponatremia grave corregida; reingresó por bajo nivel de consciencia. En RM alteración de señal en la región pontina central con restricción en secuencias de difusión.

Tratamiento y pronóstico

- El tratamiento suele consistir en medidas de soporte vital, retirada del tóxico si es conocido o corrección del trastorno hidroelectrolítico desencadenante, y en las técnicas de depuración extrarrenal.
- En ocasiones existe tratamiento específico (antídoto).
- El pronóstico es, en general, favorable según las series:
 - ✓ 70-80%: alta desde Urgencias.
 - ✓ 20-25%: ingreso hospitalario.
 - ✓ 2%: UCI.
 - ✓ <1%: éxitus.

Conclusiones

- El diagnóstico diferencial de este grupo de enfermedades es extenso y complejo, aunque el patrón de neuroimagen en ocasiones es muy específico.
- Los hallazgos de RM pueden establecer el pronóstico de los pacientes.
- La historia clínica es indispensable. Su combinación con los hallazgos de imagen puede ayudarnos a alcanzar un diagnóstico.

Bibliografía

- Imaging patterns of toxic and metabolic brain disorders. Arthur . de Oliveira, Matheus V Paulino, Ana P F Vieira, Alexander M McKinney, Antonio J da Rocha, Germana T Dos Santos, Claudia da Costa Leite, Luis F de Souza Godoy, Leandro T Lucato. Radiographics. 2019 Oct;39(6):1672-1695. DOI: 10.1148/rg.2019190016
- Toxic and acquired metabolic encephalopathies: MRI appearance. Pranshu Sharma, Muneer Eesa, James N Scott. American Journal of Roentgenology. 2009 Sep;193(3):879-86. DOI: 10.2214/AJR.08.2257
- Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. Yoshiaki Ota, Aristides A Capizzano, Toshio Moritani, Shotaro Naganawa, Ryo Kurokawa, Ashok Srinivasan. Japanese journal of Radiology. 2020 Sep;38(9):809-820. DOI: 10.1007/s11604-020-00989-3
- Osmotic demyelination dyndrome. Stephanie A. Howard, Justine A. Barletta, Roman A. Klufas, Ali Saad, Umberto De Girolami. Radiographics Vol. 29, No. 3. May 1 2009. <https://doi.org/10.1148/rg.293085151>
- Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. Phillip L Pearl, Louis G Vezina, Russell P Saneto, Robert McCarter, Elizabeth Molloy-Wells, Ari Heffron, Stacey Trzcinski, William M McClintock, Joan A Conry, Nancy J Elling, Howard P Goodkin, Marcio Sotero de Menezes, Raymond Ferri, Elizabeth Gilles, Nadja Kadom, William D Gaillard. Epilepsia. 2009 Feb;50(2):184-94. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01728.x