

ENFERMEDAD DIFUSA DE LA
SUSTANCIA BLANCA: MÁS ALLÁ DE
LA ENFERMEDAD VASCULAR DE
PEQUEÑO VASO Y LA ENFERMEDAD
DESMIELIZANTE

María Eugenia Rodríguez Cabillas

Sergio Rodríguez Muñoz

María José Romero Rivera

Carmen Sánchez de la Orden

HOSPITAL DE SAN CARLOS, SAN FERNANDO (CÁDIZ)

OBJETIVOS DOCENTES

- Describir las distintas enfermedades de la sustancia blanca en adultos de distribución difusa que nos hemos encontrado en nuestro medio, mostrando en qué puntos se asemejan y en cuales se diferencian.
- Conocer la forma de presentación de entidades menos frecuentes que van a afectar a la sustancia blanca.

REVISIÓN DEL TEMA

- Las enfermedades que afectan de manera difusa a la sustancia blanca incluyen un amplio espectro de entidades que van a conducir a una alteración en la mielinización de la misma, ya sea afectando a su formación (enfermedades dismielinizantes) o bien, alterando una mielina ya formada normal (enfermedades desmielinizantes).
- Dentro de las enfermedades desmielinizantes, podemos dividir las en cuatro grandes:
 - Origen autoinmune
 - Etiología infecciosa
 - Origen vascular
 - Origen tóxico-metabólicas
- Cada uno de estos grupos incluyen múltiples entidades, algunas de ellas se incluyen en la tabla 1.

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

AUTOINMUNE

- Esclerosis múltiple
- Enfermedades relacionadas

INFECCIOSAS

- Enfermedad de Lyme
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Encefalopatía por VIH

VASCULAR

- Arteriolosclerosis
- Angiopatía cerebral amiloide
- CADASIL
- Angeitis primaria del SNC
- Síndrome de Susac
- Neurolupus

TÓXICO-METABÓLICAS

- Mielinolisis osmótica
- Intoxicación por gases (CO, NO,...)
- Leucoencefalopatía por metotrexate
- Síndrome encefalopatía posterior reversible

REVISIÓN DEL TEMA

- Dada la amplia extensión de la patología desmielinizantes, en nuestro trabajo nos vamos a centrar en casos de nuestro servicio en las que se aprecia una alteración de la sustancia blanca de manera confluyente/difusa, en forma de hiperintensidad de señal en secuencias de TR largo en la RM.
- Mediante una revisión de casos en nuestro medio, expondremos las siguientes patologías:
 - Envejecimiento normal
 - Arterioloesclerosis
 - Esclerosis múltiple
 - Intoxicación por gases (CO, NO,...)
 - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- Aunque no es una patología como tal, a veces, el proceso de mielinización fisiológico abarca más tiempo de los 2 años habituales, visualizando en estos niños, una alteración en el patrón de señal en forma de hiperintensidad difusa de la sustancia blanca. Por lo que hemos incluido en nuestro trabajo, un estudio donde se identifican dichas áreas de mielinización terminal.

ENVEJECIMIENTO NORMAL

- Se tratan de cambios fisiológicos de la sustancia blanca en la población sana, sin clínica asociada, que ocurren a partir de los 50 años.
- En RM se traducen en hiperintensidad difusa leve en secuencias potenciadas en T2 y Flair.
- No muestran anomalías en el patrón de señal en secuencias de Difusión ni realzan con la administración de contraste IV paramagnético.

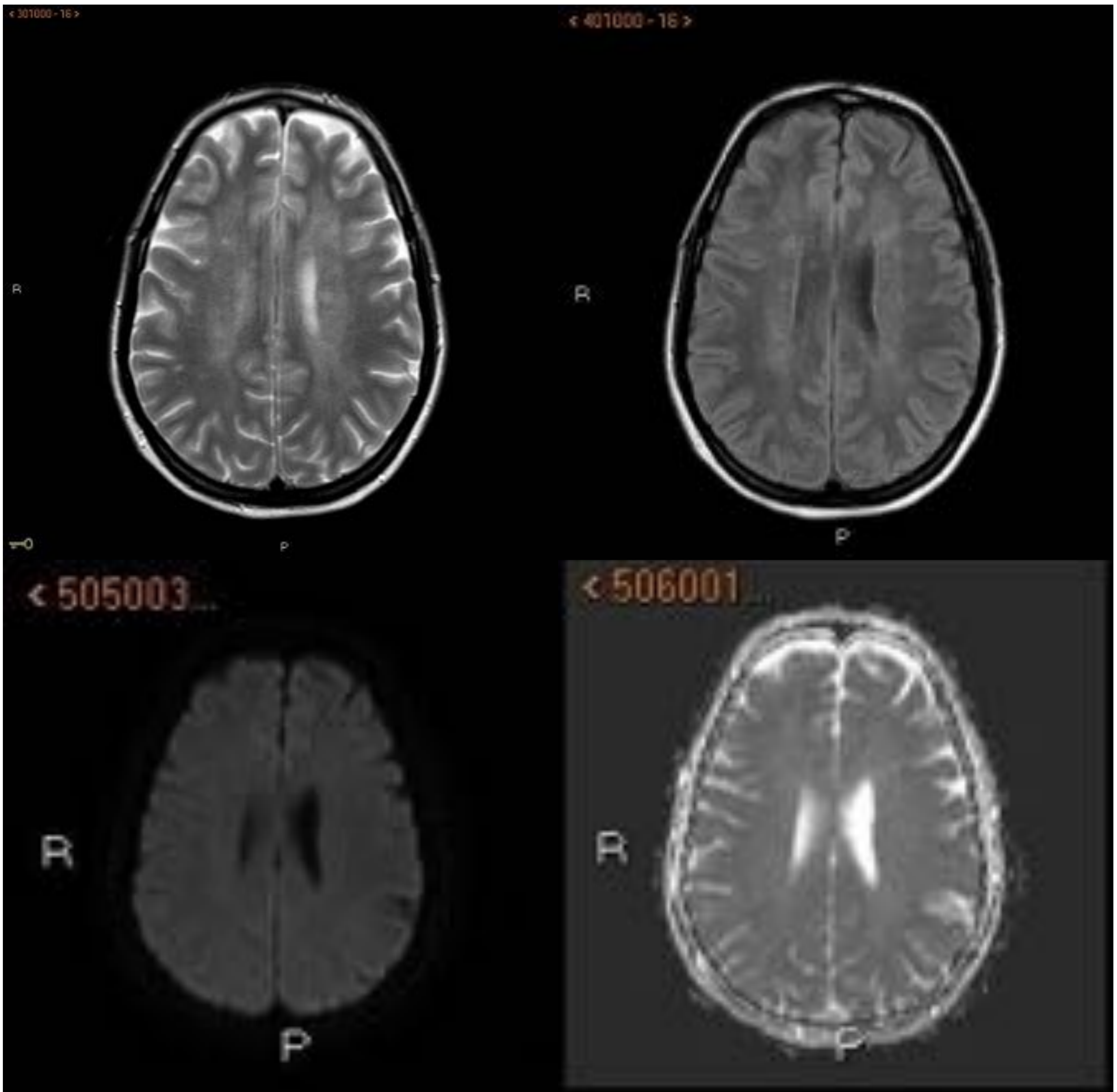


Figura 1.- Secuencias en plano axial potenciadas en T2, FLAIR y secuencia de difusión de paciente de 78 años, donde se puede visualizar una hiperseñal difusa en secuencias de TR largo, que afecta a corona radiada de manera bilateral y simétrica. No se objetiva alteración en secuencia de difusión.

ARTERIOLOESCLEROSIS

- La arterioloesclerosis se encuentra dentro de las enfermedades de pequeño vaso; siendo, con diferencia, la entidad más frecuente (hasta el 45% de las demencias están causadas por dicha patología).
- Altamente relacionada con factores de riesgo cardiovascular.
- Por encima de los 60 años, el 80% de la población muestran signos de enfermedad de pequeño vaso.
- Existen tres formas de presentación: focal, confluyente y difusa, centrándonos en nuestro trabajo en esta última.
- Afecta a regiones vasculares limítrofes que, a nivel supratentorial, se corresponderían con: núcleos basales, corona radiada y centro semioval. Infratentorialmente, interesa, sobre todo, a regiones centrales del tronco cerebral, dado el patrón centrípeto vascular del mismo.
- En el estudio de RM veremos áreas de hiperintensidad en las zonas afectas en secuencias potenciadas en T2 y Flair, predominando en las zonas de vascularización limítrofes como se ha expuesto previamente. Normalmente, respetan el lóbulo temporal, cuerpo calloso, córtex y las fibras en U.
- No presentan restricción a la difusión ni realzan tras la administración de contraste IV.
- Suelen asociarse infartos lacunares de evolución aguda, subaguda o cónica.
- Con el tiempo y, dado al rango de edad que suele afectar, también veremos atrofia córtico-subcortical.

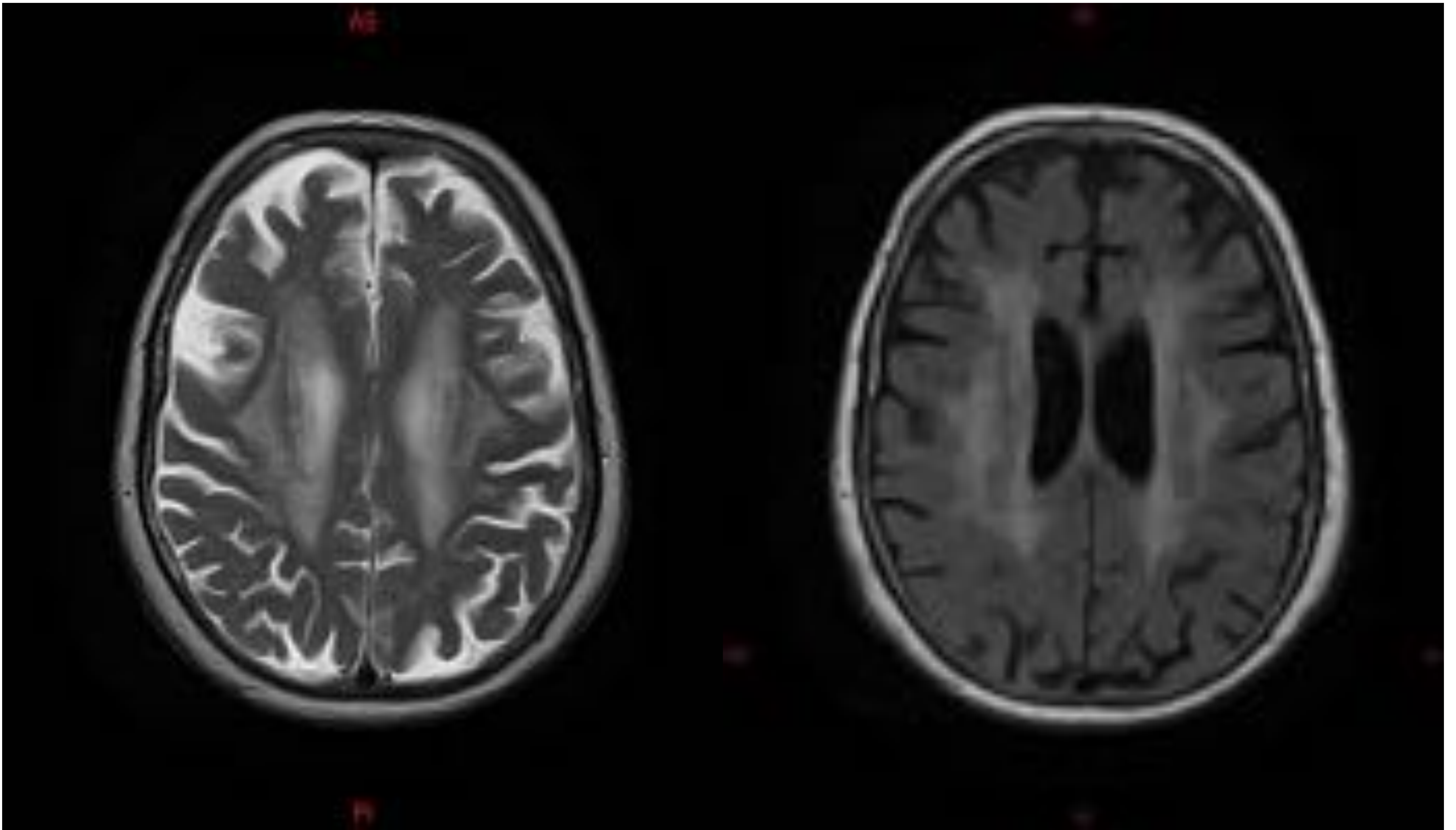


Figura 2.- Imágenes de RM en plano axial mediante secuencias T2W y FLAIR donde se visualiza una marcada alteración de la señal, consistentes en áreas de alta señal confluentes, que se localizan en la sustancia blanca profunda de centro semioval, corona radiada, de localización periventricular, todo ello de forma bilateral, en relación con enfermedad isquémica de pequeño vaso o leucoaraiosis. Además se asocia a cierta atrofia córtico-subcortical en relación con la edad del paciente.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Dentro de las enfermedades autoinmunes que afectan a la sustancia blanca, la **esclerosis múltiple** es la más frecuente.
- Su etiología es desconocida.
- Es la principal causa de discapacidad motora de origen no traumático en adultos jóvenes, afectando entre 15-250/100000.
- Tiene prevalencia en el género femenino (2:1).
- Dicha entidad se caracteriza por la presencia de placas que traducen una inflamación/desmielinización perivenular con relativa conservación axonal.
- Su clínica es muy variada, dependiendo del área afectada, pudiendo tratarse de un déficit motor, sensorial o autonómico.
- Dependiendo de su evolución, existen distintos subtipos clínicos: forma remitente-recurrente (más frecuente), forma progresiva secundaria, forma progresiva primaria y forma progresiva recidivante.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- La RM es la principal herramienta no clínica para el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad.
- Para su diagnóstico y seguimiento, nos regimos por los criterios de McDonald (tabla 2).
- Las características en RM también es variada, afectando de manera característica a la región periventricular, cápsula interna, cuerpo calloso y pedúnculos cerebelosos medios.
- Se identifican en forma de múltiples hiperintensidades de señal en secuencias potenciadas en T2, en torno a los 5-10 mm (aunque pueden ser de mayor tamaño). Las más características son de morfología ovoidea, perpendiculares a los ventrículos (clásicos dedos de Dawson).
- Si bien su morfología puede ser también redondeadas, lineales, ovaladas,...
- En fases avanzadas, dichas lesiones pueden llegar a confluir entre ellas, dando una hiperintensidad difusa de la sustancia blanca.
- En fase aguda, las lesiones pueden presentar restricción en secuencias de difusión así como realce del contraste IV en forma de anillo completo o incompleto (con apertura hacia la perifería).
- Mediante secuencias eco de gradiente o SWI, hasta en un 45%, podremos observar en las lesiones una vena central.
- Las lesiones hipointensas en secuencias potenciadas en T1 (“agujeros negros”), se correlacionan con daño histológico severo, mayor grado de desmielinización y pérdida axonal.

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO
1.- Dos o más brotes Dos o más lesiones	
2.- Dos o más brotes. Evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio demostrado por: -Dos o más lesiones por RM compatibles con EM -LCR + (presencia de bandas oligoclonales o elevación del índice de inmunoglobulinas) -Esperar otro brote en otro sitio diferente
3.- Un brote con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrado por: -RM -segundo brote clínico
4.- Un brote. Evidencia clínica objetiva de una lesión (presencia monosintomática o síndrome clínico aislado)	Diseminación en el espacio demostrado por: -Dos o más lesiones por RM compatibles con EM -LCR + y Diseminación en el tiempo por: -RM -Segundo brote clínico

Tabla 2.- Criterios de McDonald 2017

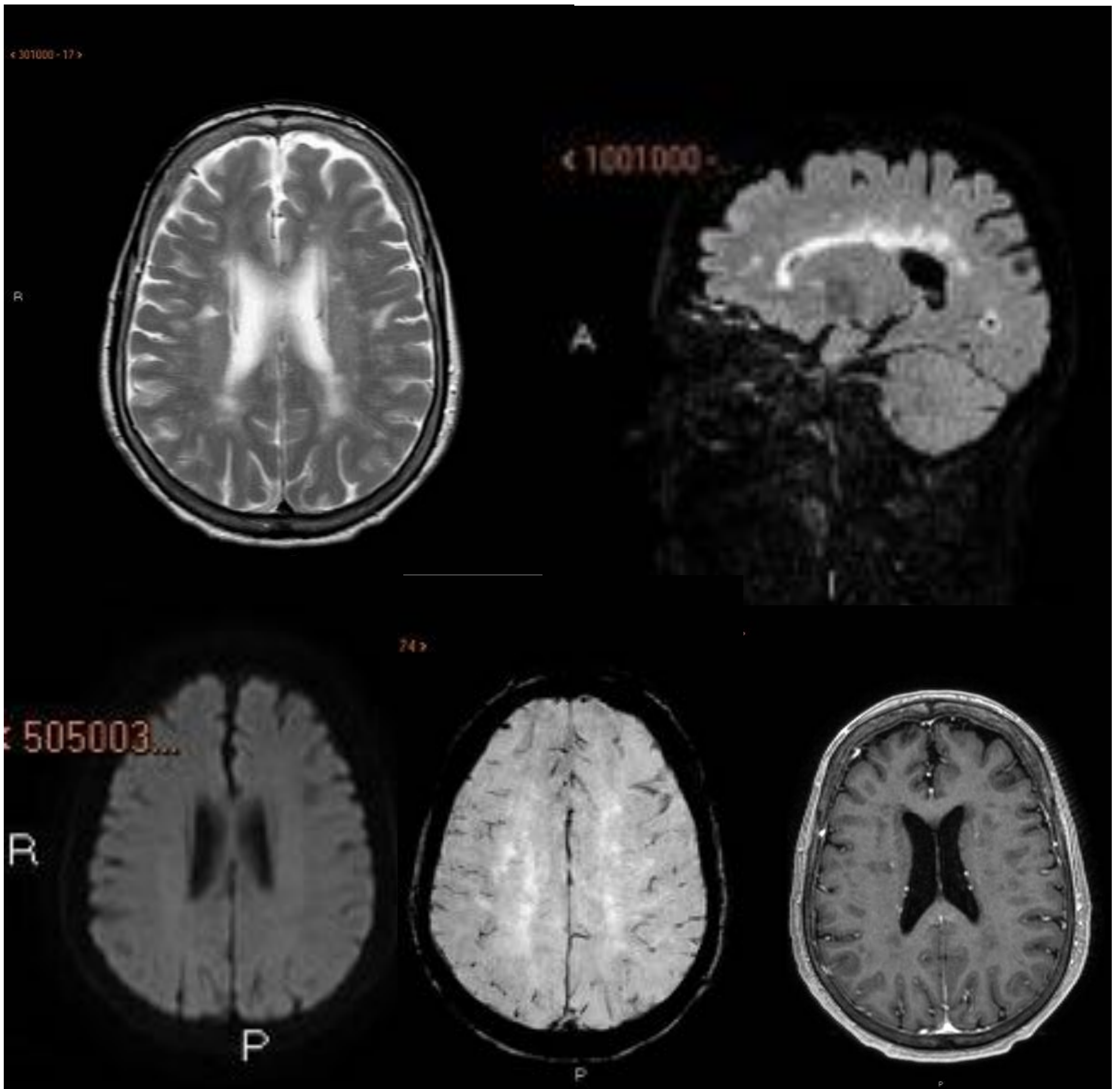


Figura 3.- Estudio de RM en paciente con esclerosis múltiple sin actividad, mostrando imágenes de secuencias axial T2W, sagital FLAIR, secuencia de difusión, SWI y axial T1W_MPR con contraste IV. Se identifica una extensa afectación de la sustancia blanca con presencia de múltiples lesiones hiperintensas en las secuencias de TR largo, a nivel de periventricular, en la sustancia blanca profunda y algunas de ellas yuxtacorticales y subcorticales profundas así como perpendicular a ventrículos laterales. Tienen tendencia a confluir entre ellas. No realzan con el contraste IV ni muestran restricción a la difusión.

INTOXICACIÓN POR CO

- La intoxicación por CO condiciona una disminución severa del aporte de oxígeno al cerebro durante un largo periodo de tiempo (hipoxia cerebral global).
- El inicio de los síntomas debido a intoxicación por CO se producen días o semanas después de la misma y se tratan de síntomas neuropsiquiátricos (desde parkinsonismo, mutismo aquinético a la psicosis).
- En ausencia de otra patología que interfiera en la recuperación, ésta será prácticamente completa al año del suceso hasta en el 75% de los casos.
- En su etiopatogenia interfiere, por una parte, el hecho de que el CO compite de manera directa en el transporte de la hemoglobina con el O₂, y por otra, a la toxicidad directa del CO hacia la mielina. Así mismo, las áreas de vascularización limítrofe cerebrales, presentan especial sensibilidad a la hipoxemia, siendo éstas las primeras áreas afectas. Todo ello conduce a un proceso desmielinizante, en principio, reversible.
- De manera característica afecta a la sustancia blanca profunda supratentorial, de manera bilateral y simétrica, normalmente de manera difusa aunque también puede expresarse de manera focal (con predilección por lóbulos frontales y parietales).
- En RM veremos una hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 y Flair en aquellas áreas afectas, con restricción a la difusión y sin realce patológico con el contraste IV.
- Al revertir el cuadro clínico, los hallazgos de imagen también se normalizarán.

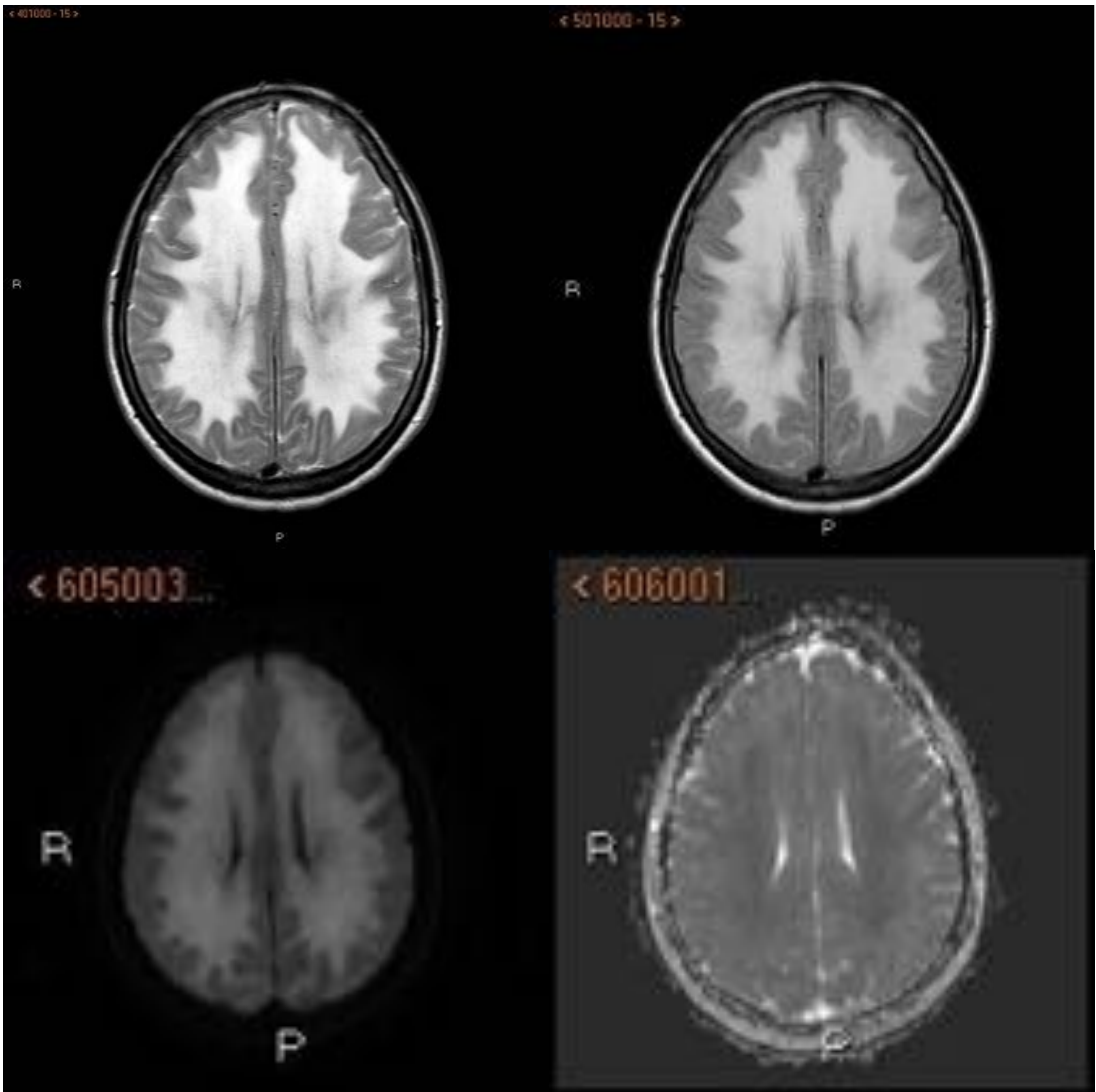


Figura 4.- Imágenes de RM en paciente de 59 años con antecedentes de intoxicación por CO, en incidencia axial ponderadas en T2, FLAIR y secuencia de difusión, en las que llama la atención una extensa afectación difusa de toda la sustancia blanca profunda supratentorial de centros semiovais y corona radiada, de manera bilateral y simétrica, que se traduce en restricción en el mapa de ADC.

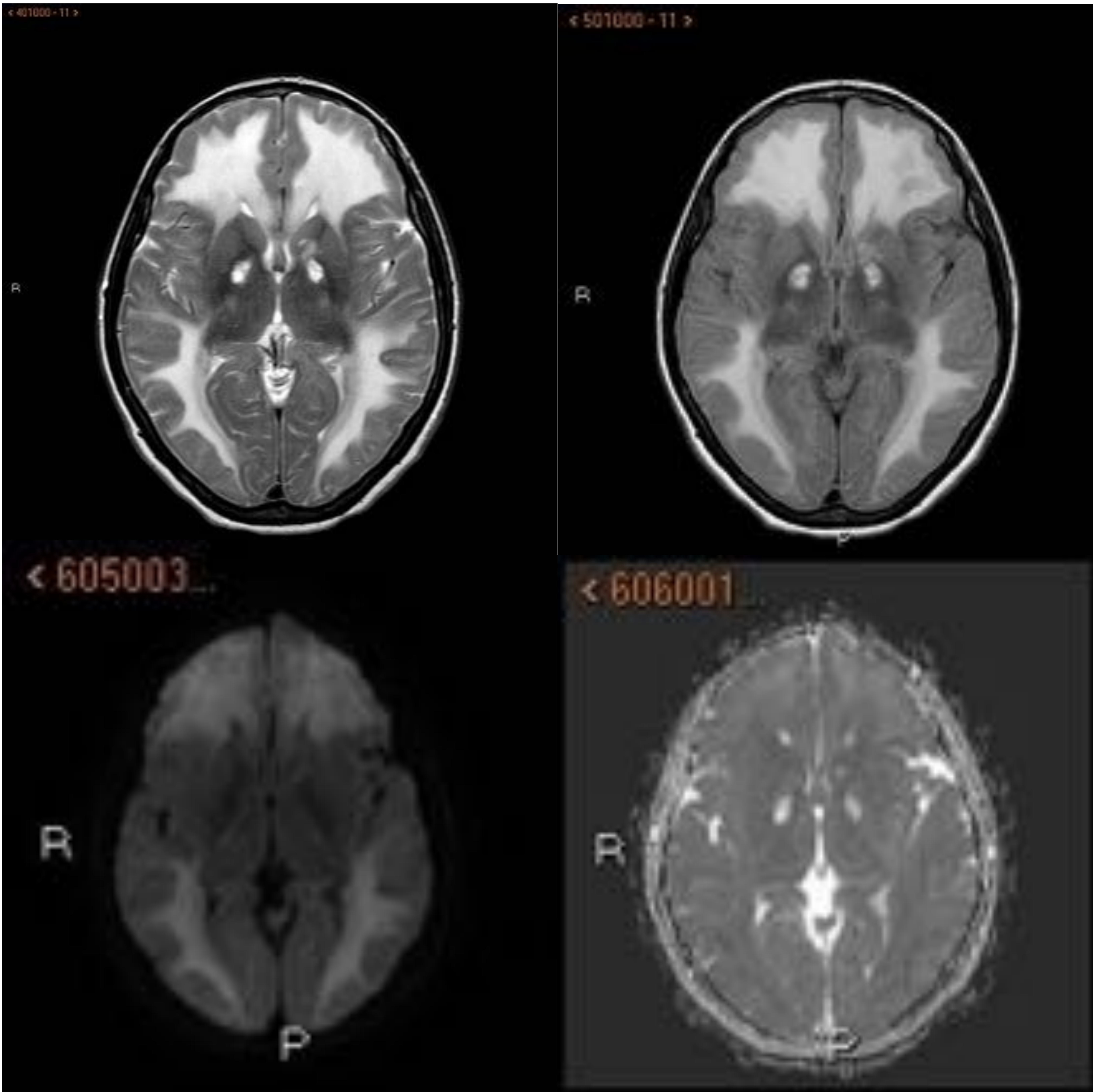


Figura 5.- Imágenes de RM en un plano más caudal a la figura 3 donde se visualiza una alteración focal de la señal con hiperintensidad en T2W y FLAIR en ambos globos pálidos así como en polo anterior del putamen y cabeza del caudado izquierdos. Actualmente no presentan restricción a la difusión (en estudio previo, que no se muestra, sí existía), en relación con mayor tiempo evolutivo de dichas lesiones.

Todo ello compatible con encefalopatía hipóxica retardada en el contexto de intoxicación por CO.

INTOXICACIÓN POR NO

- La intoxicación por NO ocurre, la mayoría de las ocasiones, en pacientes que practican el buceo profundo con botella de aire comprimido (o cualquier otra mezcla que contenga nitrógeno) y se sumergen a altas profundidades (mayor de 30 metros).
- Cuando el nitrógeno satura los tejidos debido a la presión y se emerge a una velocidad mayor de la debida, se forman burbujas de nitrógeno en nuestro torrente circulatorio, suficientemente grandes como para provocar un bloqueo venoso, lo que provoca la llamada "descompresión" o enfermedad de la descompresión.
- Apenas existe bibliografía radiológica de los daños ocasionados por buceo a nivel cerebral, no existiendo estudios con evidencia clara de lo ocurrido a nivel cerebral y la realización de buceo profundo no controlado.
- En nuestro trabajo exponemos un caso de paciente con práctica habitual del buceo, con intoxicación por NO, tratado mediante cámara hiperbárica, y con alteración cognitiva progresiva.

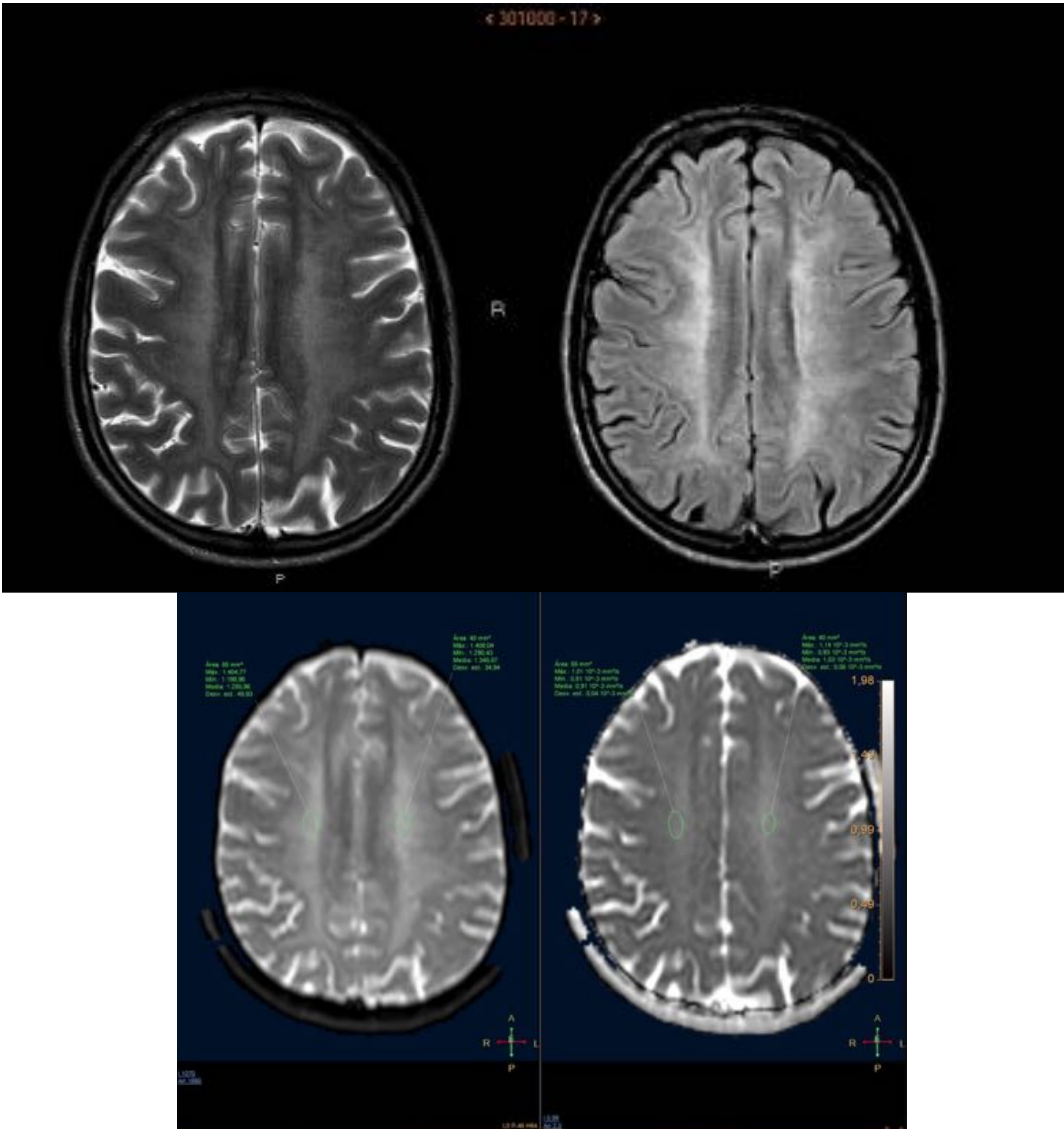


Figura 6.- Paciente de 40 años con antecedente de intoxicación por NO (por buceo), tratado con cámara hiperbárica. Se muestran imágenes en plano axial de secuencias T2W, Flair y difusión. Existe una evidente afectación de la sustancia blanca profunda de centros semiovais y corona radiada, de manera bilateral y simétrica, respetando las fibras en U, que no traduce clara restricción a la difusión.

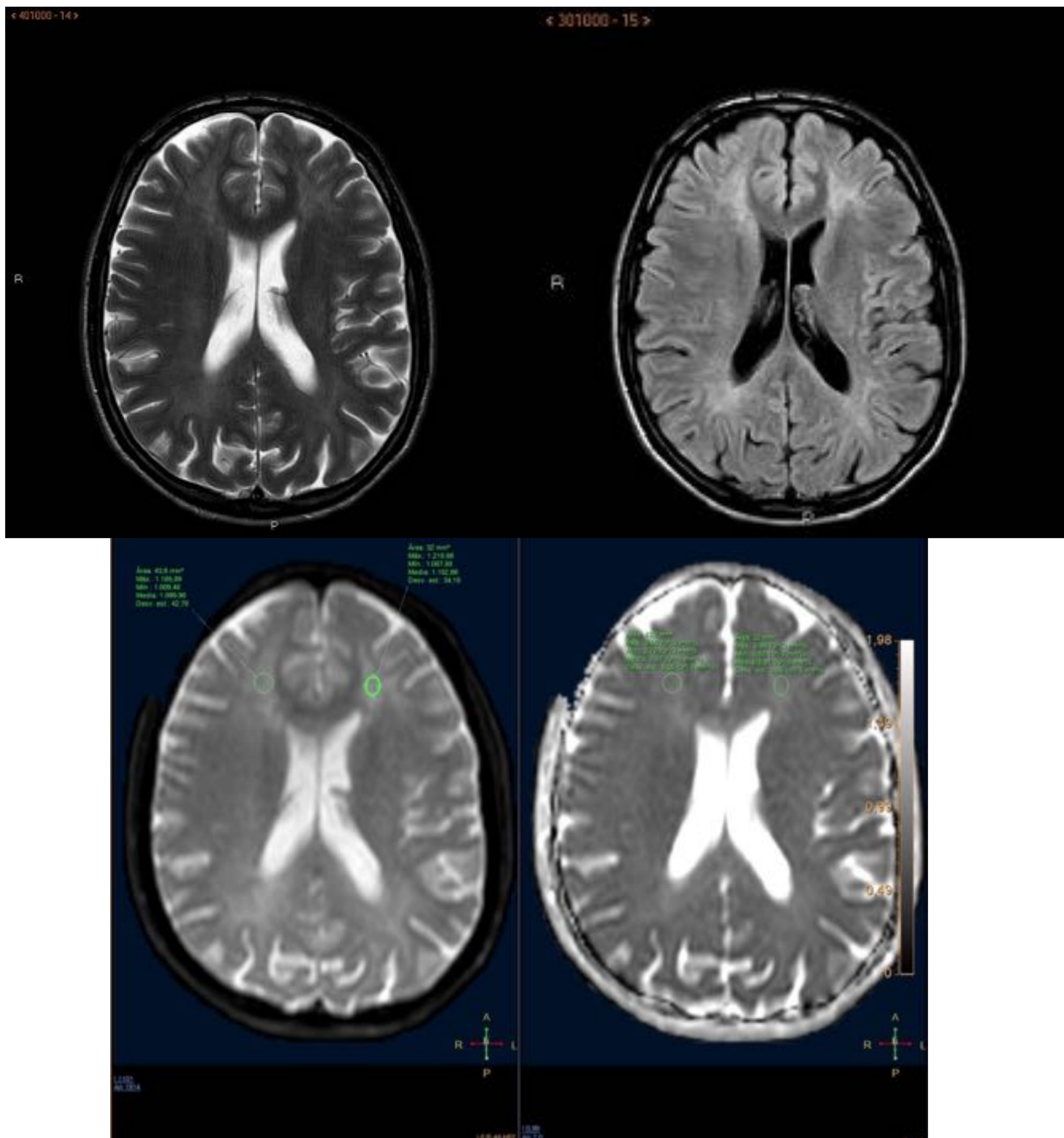


Figura 7.- Mismo paciente que el de la figura 6, en un plano más caudal, con similares hallazgos a los descritos a pie de figura de la misma.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

- Enfermedad poco frecuente (1/1000000) producida por un un acúmulo de partículas infecciosas llamadas priones.
- Se van a producir cambios espongiiformes a nivel cerebral, con pérdida neuronal y gliosis con afectación tanto de los astrocitos como de la microglia.
- La clínica es variable, siendo lo característico la tríada de demencia subaguda rápidamente progresiva, mioclonias y alteraciones motoras (extrapiramidales o cerebelosas).
- Es característico pero no específico, alteraciones en el patrón de EEG (70% patológico), mostrando éste complejos de ondas agudas periódicas bi o trifásicas, precedidas o no de actividad delta rítmica.
- Así mismo, también se aprecian anomalías en el LCR, con aumento de CSF tau y/o proteína 14-3-3. Si bien, este hecho traduce la existencia de destrucción neuronal, por lo que, evidentemente, no es patognomónico de esta entidad, observándose también en otras enfermedades tales como AVC, encefalitis, ELA,...
- El valor de las pruebas de imagen es como prueba inicial a fin de descartar otras patologías así como buscar, en caso de sospecha, signos característicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.
- El diagnóstico definitivo es histológico mediante biopsia cerebral junto a una clínica compatible.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT- JAKOB

- A nivel de prueba de imagen, el TAC inicial puede ser normal hasta en el 80% de los casos. Apareciendo de manera evolutiva, una atrofia difusa secundario al daño ocasionado.
- La RM es más sensible a los cambios producidos, siendo los hallazgos más característicos:
 - Hiperintensidad en secuencias de TR largo (T2 y FLAIR) a nivel de ganglios basales (caudado y putamen), tálamo y córtex cerebral (siguiendo un patrón giriforme, sobre todo en lóbulos frontales, parietales y temporales).
 - Normalmente la afectación es bilateral, aunque puede ser asimétrica con mayor predilección por un hemisferio, sobre todo en fases iniciales.
 - Se han descrito dos signos típicos, no siempre presentes: “**signo del pulvinar**” (hiperintensidad simétrica de ganglios basales y núcleo pulvinar) y “**signo de palo de hockey**” (hiperintensidad simétrica del núcleo talámico pulvinar y dorsomedial).
 - En la secuencia de difusión existe una restricción a la misma en las áreas afectas.
 - Tras la administración del contraste IV, no se evidencia realces patológicos del mismo.
- En caso de alta sospecha clínica y pruebas de imagen negativas, se recomienda repetición de la misma, con especial atención a las secuencias de difusión (secuencia más sensible a los cambios iniciales).

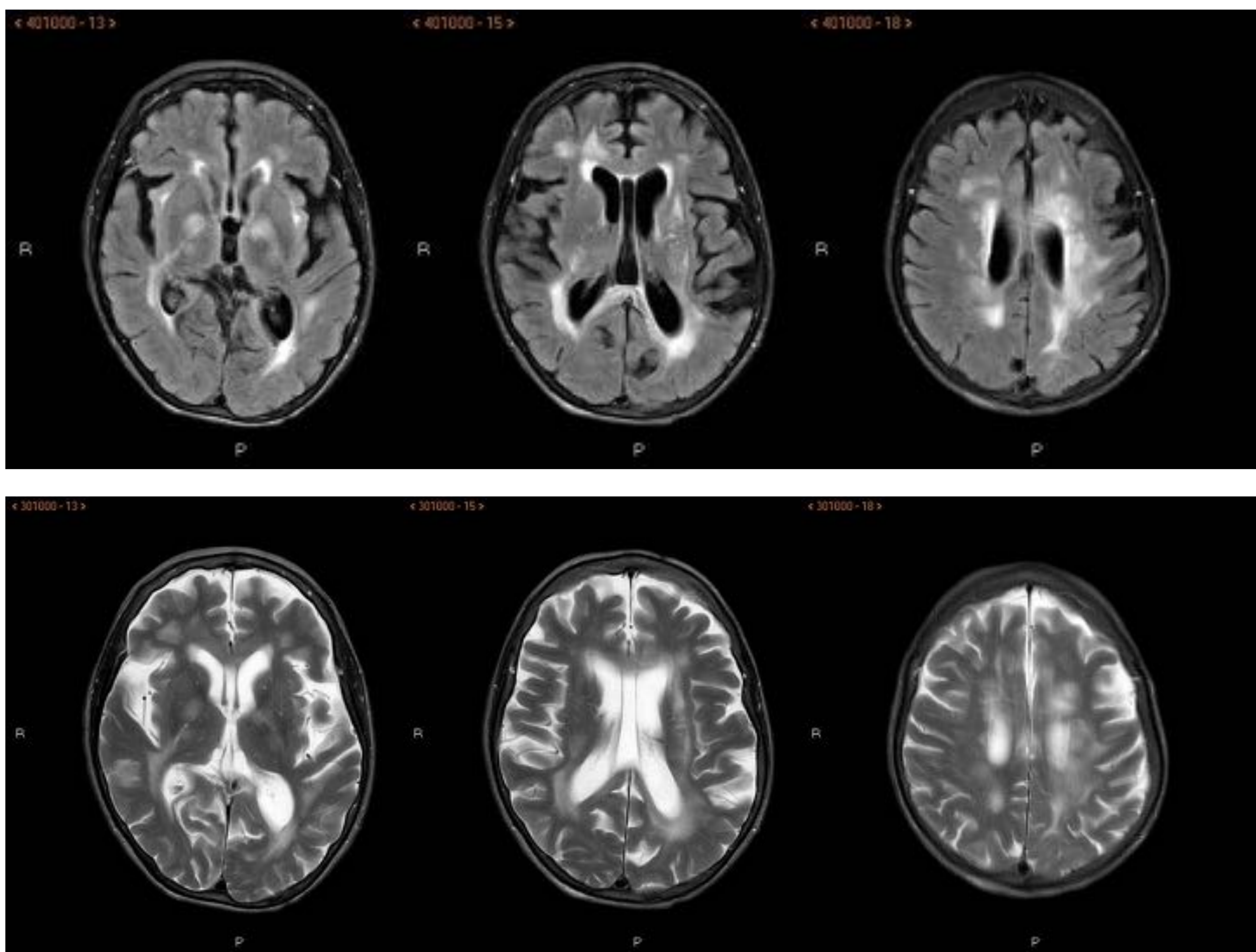


Figura 8.- Paciente de 79 años a la que se le diagnostica enfermedad de Creutzfeld-Jacob, presentando una clínica subaguda de alteración de la marcha y demencia rápidamente progresiva. Se muestran imágenes, en distintos niveles, de RM en plano axial mediante secuencias FLAIR y T2W, donde se evidencia una clara afectación difusa, bilateral y prácticamente simétrica (cierto predominio del lado izquierdo) de la sustancia blanca profunda de centros semiovais, corona radiada, cuerpo calloso y ganglios de la base (tálamos y ambos núcleos pálidos) , en forma de hiperseñal en secuencias de TR largo.

El estudio también se aprecia atrofia acorde a la edad de la paciente y, como variantes de la normalidad, un septum pellucidum y cavum vergae.

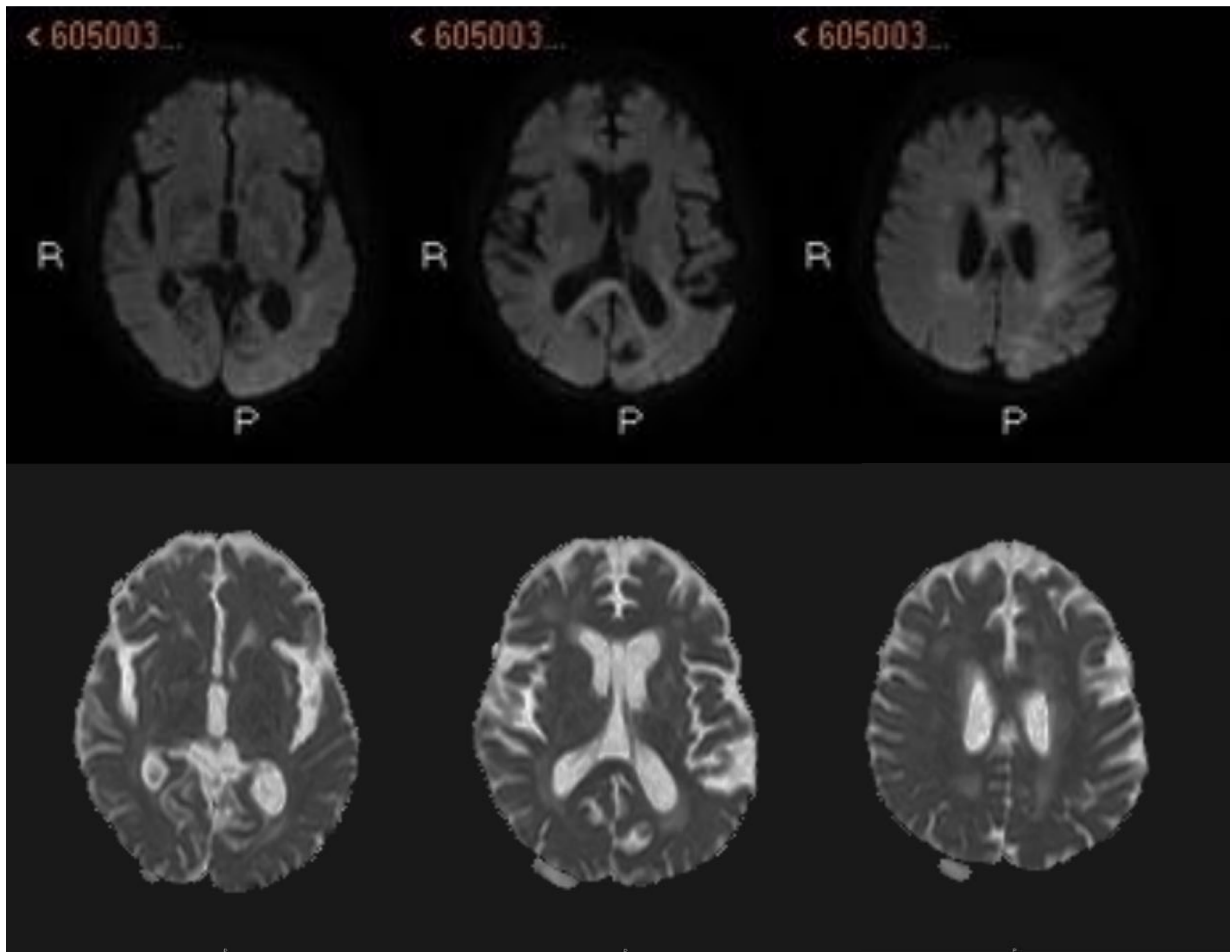


Figura 9.- Mismo paciente anterior, mostrando hiperintensidad de señal en la secuencia de epidifusión afectando de manera más evidente a áreas de corona radiada de manera bilateral y rodete de cuerpo calloso, que se traduce en restricción en el mapa de ADC.

ALTERACIÓN EN LA MIELINIZACIÓN NORMAL

- El proceso de mielinización comienza a nivel intrauterino (5º mes) y se prolonga hasta aproximadamente los 2 años de edad.
- Dicho proceso sigue un patrón ampliamente conocido: de caudal a craneal, de dorsal a ventral y de central hacia la periferia.
- Es posible valorar la normal progresión de la mielinización mediante la realización de RM.
- Así, al nacimiento se identifica, en secuencias potenciadas en T2, una sustancia blanca más hiperintensidad que la sustancia gris; y a la inversa en secuencias potenciadas en T1.
- Conforme va progresando la mielinización, dicho patrón se va invirtiendo, mostrando una mayor hipointensidad en secuencias T2 la sustancia blanca, quedando hiperintensas las áreas aún inmaduras (sin mielinizar).
- A veces, quedan áreas hiperintensas en sustancia blanca adyacente a la porción posterior de los ventrículos laterales, más allá de los 2 años, en relación con zonas de mielinización terminal y pueden persistir durante años, sin significación patológica.

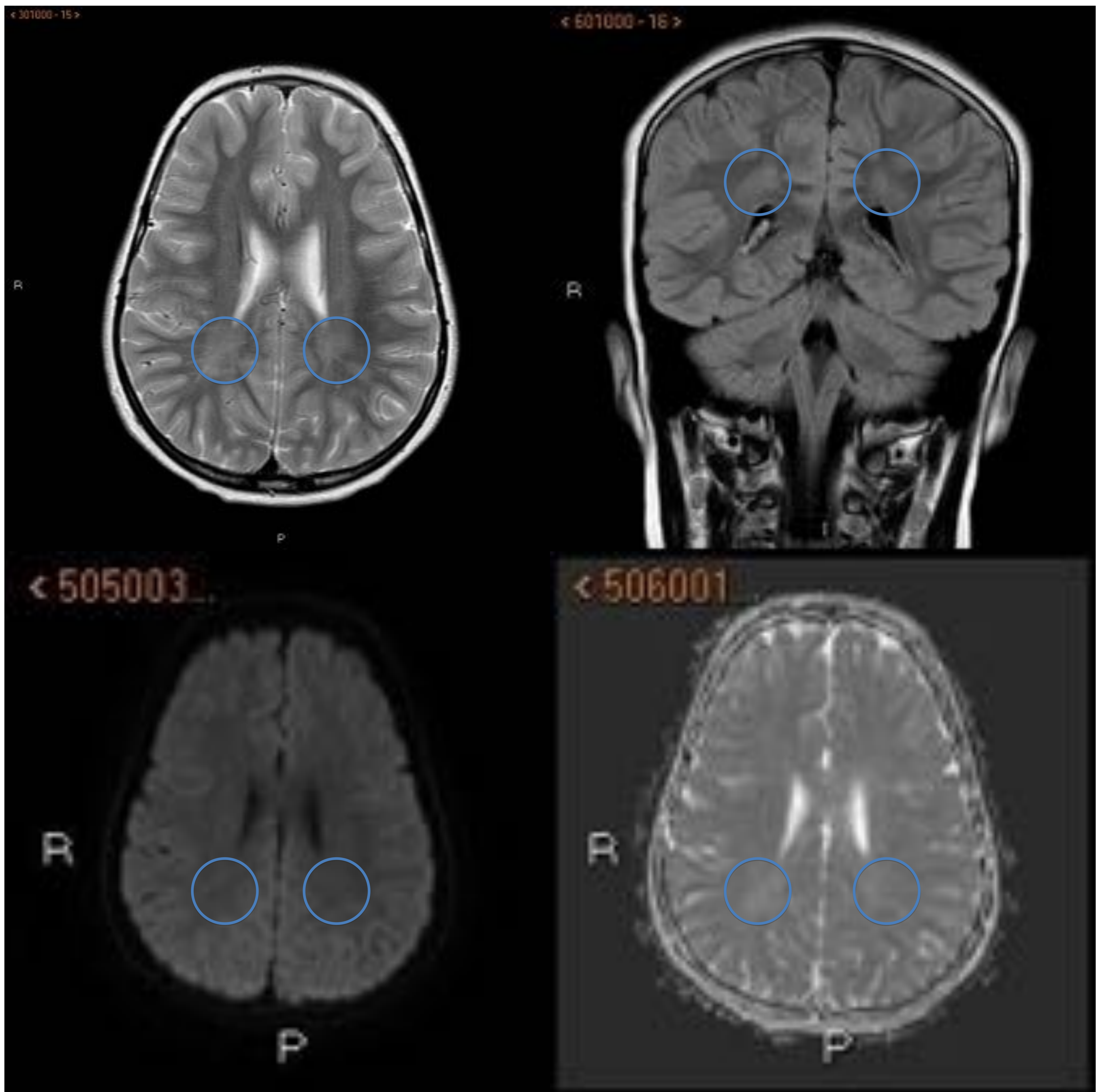


Figura 10.- Estudio RM de paciente de 8 años de edad con cefaleas de repetición. Se muestran secuencias potenciadas en T2 axial, FLAIR coronal y secuencia de difusión. Podemos identificar como existe una hiperseñal difusa de aspecto algodonoso en centros semiovales y áreas priventriculares de manera bilateral y simétrica, sobre todo en regiones posteriores a los mismos (círculos azules). No se traduce en restricción en secuencia de difusión. Todo ello en relación con áreas centrales de mielinización.

CONCLUSIÓN

- El estudio de RM para la patología neurológica se ha convertido en la exploración de referencia. La enfermedad vascular de pequeño vaso y la EM son, con diferencia, la patología más frecuente, si bien en nuestro quehacer diario nos encontramos con otras enfermedades que van a seguir un patrón de distribución similar a éstas, siendo fundamental saber sus características, en qué se diferencian desde el punto de vista de la imagen así como conocer el contexto clínico del paciente.