

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA 24 MAYO
25 2018

Palacio de Congresos Belzarte
23 mayo Cursos Precongresos

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA: PATRONES DE DAÑO CEREBRAL EN RM

Margalida Pons Perelló

Antonio Mas Bonet

Marc Viles Garcia

Maria José Picado Valles

Maria del Carmen Gassent Balaguer

Maria del Carmen Ballester Ruiz

Hospital Universitari Son Espases, Palma, España



seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA 24 MAYO
27 2018

Palacio de Congresos Eduardo
23 mayo Cursos Precongreso

OBJETIVO DOCENTE

Describir los diferentes patrones en neuroimagen que se pueden observar en pacientes con daño cerebral en el contexto de microangiopatía trombótica (MAT)

REVISIÓN DEL TEMA

DEFINICIÓN

Las MAT son un grupo de trastornos oclusivos microvasculares definidos por la presencia de:

- Anemia hemolítica microangiopática, con esquistocitos en el frotis de sangre periférica
- Trombocitopenia
- Disfunción orgánica, sobre todo renal y con afectación del Sistema Nervioso Central (SNC)

El daño en células endoteliales es el factor desencadenante de la secuencia de eventos que desembocan en MAT

CLASIFICACIÓN

Las MATs pueden ser primarias o secundarias

Las formas más frecuentes de MAT **PRIMARIA** son:

• **Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT):**

- Puede ser idiopática, también llamada autoinmune o adquirida
- O congénita, causada por un déficit en los niveles del enzima ADAMTS13

• **Síndrome hemolítico urémico (SHU)**, asociado a disfunción del complemento, que puede ser:

- Típico causado por una infección por un patógeno productor de toxinas. Los más conocidos son:
 - *E. Coli* O157:H7: la mayoría de los casos después de diarrea sanguinolenta
 - *S. Dysenteriae* serotipo 1
 - *S. Pneumoniae*
- Atípico: alteraciones genéticas

Las MATs pueden ser **SECUNDARIAS** a:

- Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido,...
- Fármacos: ciclosporina, tacrolimus, cisplatino,...
- Otros: trasplante de progenitores hematopoyéticos, neoplasias, VIH, gomerulopatías,...

CLASIFICACIÓN



CLÍNICA

- Las manifestaciones clínicas consisten en isquemia/infarto órgano-terminal
- En la PTT, prevalecen las lesiones cerebrales
- En el SHU, prevalecen las renales
- Hasta un 60% de los pacientes con PTT desarrollan síntomas neurológicos, así como 25-40% de los pacientes con SHU
- Los **síntomas neurológicos** son múltiples e incluyen: déficits neurológicos focales, convulsiones y alteración del nivel de consciencia
- En la PTT, las manifestaciones neurológicas clásicamente son descritas como fluctuantes y recurrentes
- Las MATs son infrecuentes, y la incidencia de las MATs varia en función del diagnóstico subyacente:
 - El SHU es más común que la PTT, pero las formas más frecuentes en pacientes adultos son la PTT idiopática y la MAT secundaria

HALLAZGOS RM

Típicamente consisten:

- Hiperintensidades en T2 y FLAIR, con o sin alteraciones en la difusión (infartos o lesiones edematosas)
- Micro o macrohemorragias
- Pueden aparecer en múltiples localizaciones, frecuentemente en ambos tálamos y ganglios de la base
- También se han descrito en el córtex cerebral, sustancia blanca, cuerpo calloso, hipocampos, tronco cerebral y cerebelo
- Otras manifestaciones:
 - Sd. encefalopatía posterior reversible
 - Apariencia arrosariada de arterias de gran/mediano calibre
 - Trombosis venosa

Un patrón de RM diagnóstico o patognomónico aún no se ha descrito, probablemente debido a cohortes pequeñas y heterogéneas de pacientes

FISIOPATOLOGÍA

- Una de las posibilidades es que sea debido a una pérdida de las estrechas uniones en la barrera hematoencefálica → edema cerebral
 - Esto podría explicar el desarrollo de encefalopatía posterior reversible, así como hemorragias
- Algunas series de casos con SHU inducido por infección por *E. Coli* han señalado que podría haber una patología tóxico-metabólica o inflamatoria (mediada por anticuerpos) detrás de las manifestaciones neurológicas en lugar de múltiples infartos debido a microtrombosis
 - También describieron que las localizaciones de las lesiones en la RM no se correlacionaban con la sintomatología

TRATAMIENTO

- Es empírico, debido a que la fisiopatología de las complicaciones neurológicas no está clara
- Puede ser con corticoides, plasmaféresis, rituximab, eculizumab, ...
 - El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína del complemento C5, e inhibiendo la formación del complejo del complemento terminal
 - Es una estrategia de tratamiento efectiva cuando se sospecha una TMA mediada por complemento
- Las MATs sin el tratamiento adecuado están asociadas con una elevada morbilidad, incluyendo insuficiencia renal crónica y muerte

REVISIÓN DE CASOS

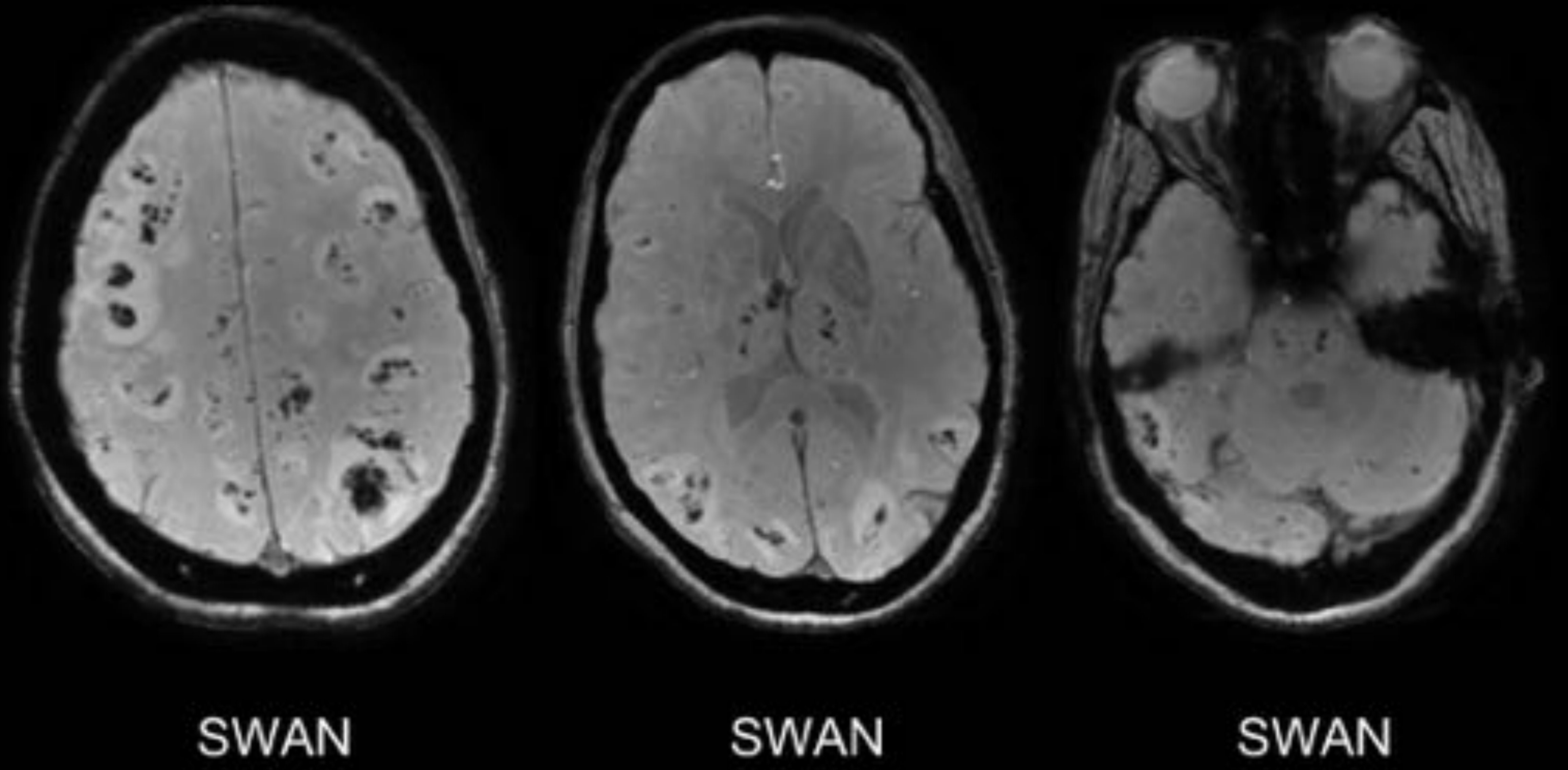
- 10 pacientes con RM cerebral con criterios de MAT entre 2015 y 2016
- A todos se les hizo una RM diagnóstica y una de seguimiento, después de ser tratados con Eculizumab
- Los estudios incluían secuencias SWAN/T2* y 3D TOF
- Encontramos **4 patrones diferentes de daño cerebral**
 - Hemorrágico
 - Edema cerebral difuso
 - Hiperintensidades en ambos hipocampos
 - Hiperintensidades difusas de la sustancia blanca
- En la mayoría de los pacientes, en la RM de control tras el tratamiento con Eculizumab no había empeoramiento de las lesiones e incluso, en uno, las lesiones habían mejorado

Patrón hemorrágico

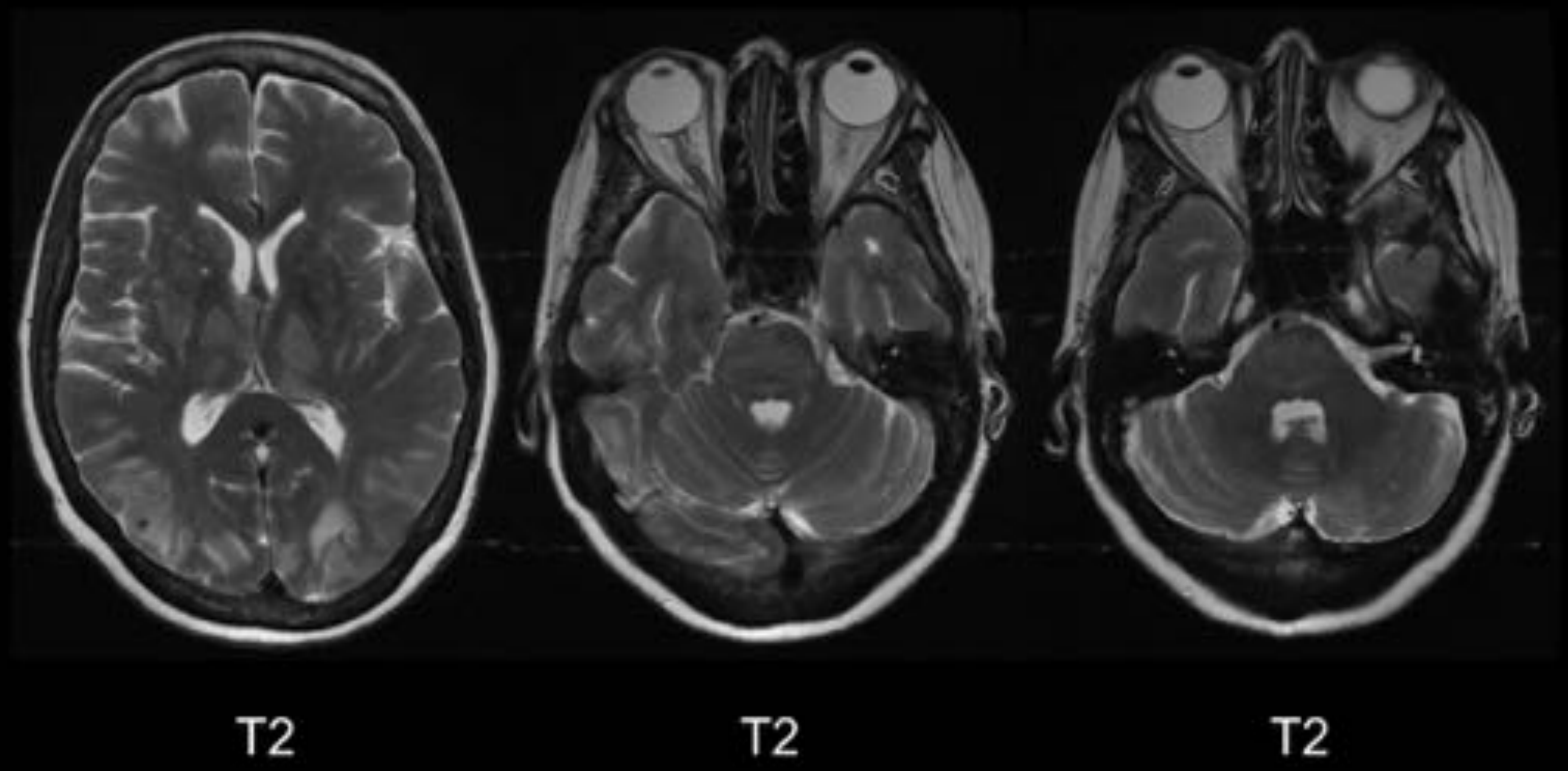
- Mujer de 64 años con antecedente de lupus eritematoso sistémico y Sd. Sjögren
- Presentó hematuria macroscópica y dolor abdominal, así como trombocitopenia, anemia hemolítica e insuficiencia renal aguda
- Después de unas horas en el hospital, presentó convulsiones y una disminución del nivel de consciencia
- Bajo la elevada sospecha de PTT (secundaria a una enfermedad autoinmune), se trató con corticoides, plasmaféresis y, después, Eculizumab
- Se le realizó una RM a los dos días del ingreso:
 - Patrón hemorrágico con múltiples hiperintensidades en la sustancia blanca
- Y otra RM 4 días más tarde:
 - Mejoría de las lesiones hiperintensas
- A pesar de la mejoría radiológica, la paciente falleció días mas tarde a causa de las lesiones del tronco cerebral y la inestabilidad hemodinámica

Patrón hemorrágico

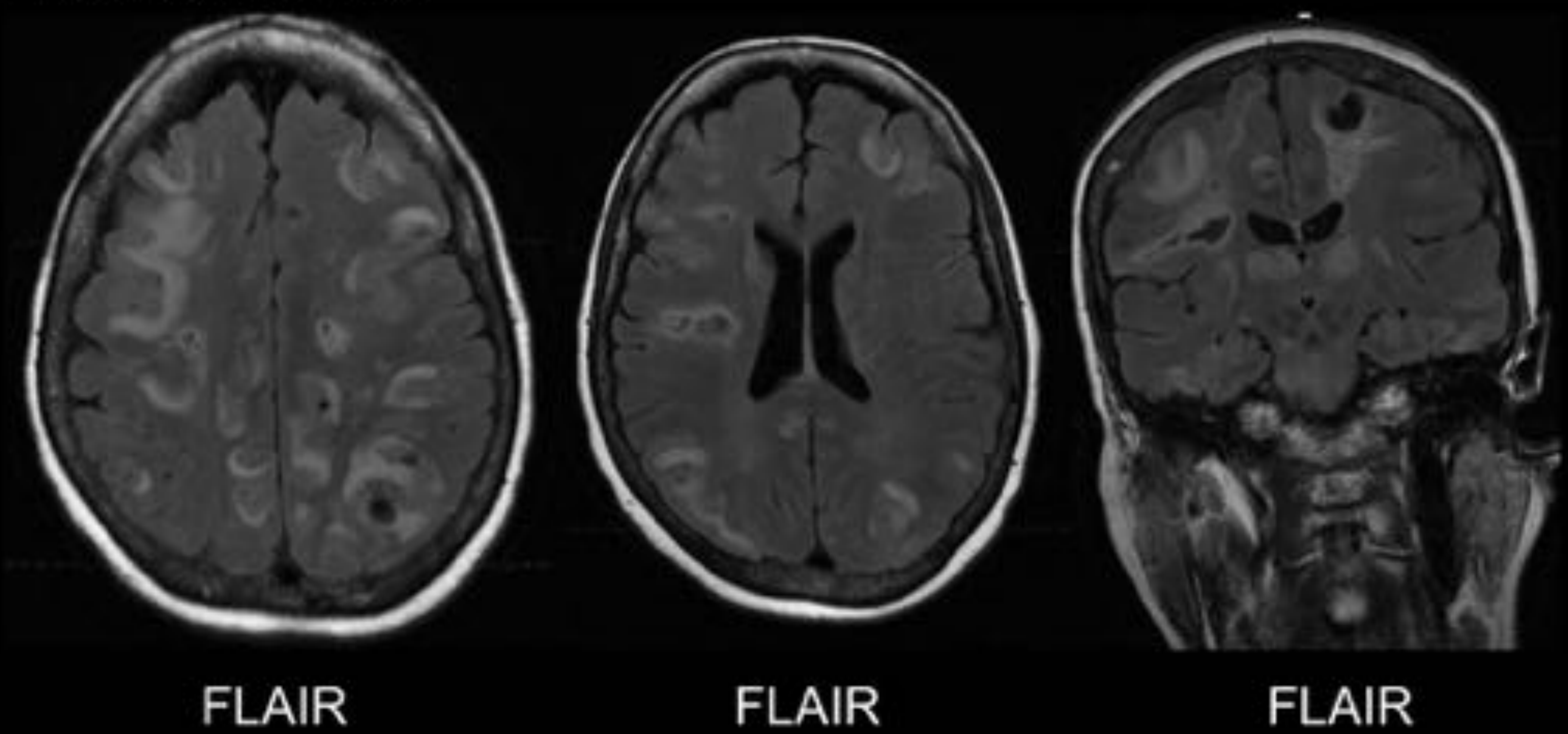
Múltiples focos hemorrágicos en la sustancia blanca subcortical, tálamos y protuberancia



Hiperintensidades en ambos tálamos, protuberancia y sustancia blanca subcortical, asociadas a los focos hemorrágicos

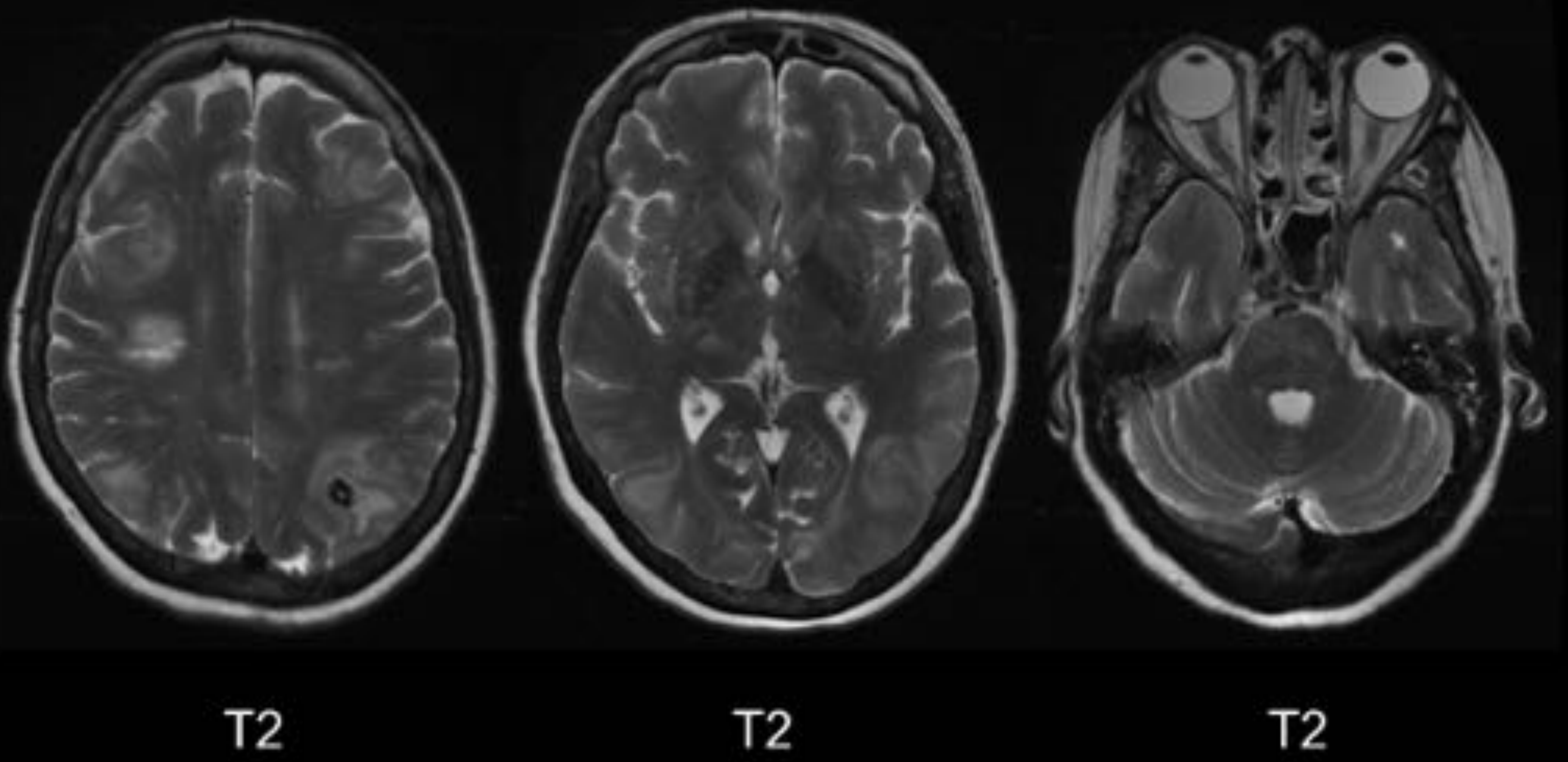


*Múltiples focos hemorrágicos con hiperintensidades perilesionales debidas a edema vasogénico
El edema vasogénico también afecta a las fibras en U de la sustancia blanca*

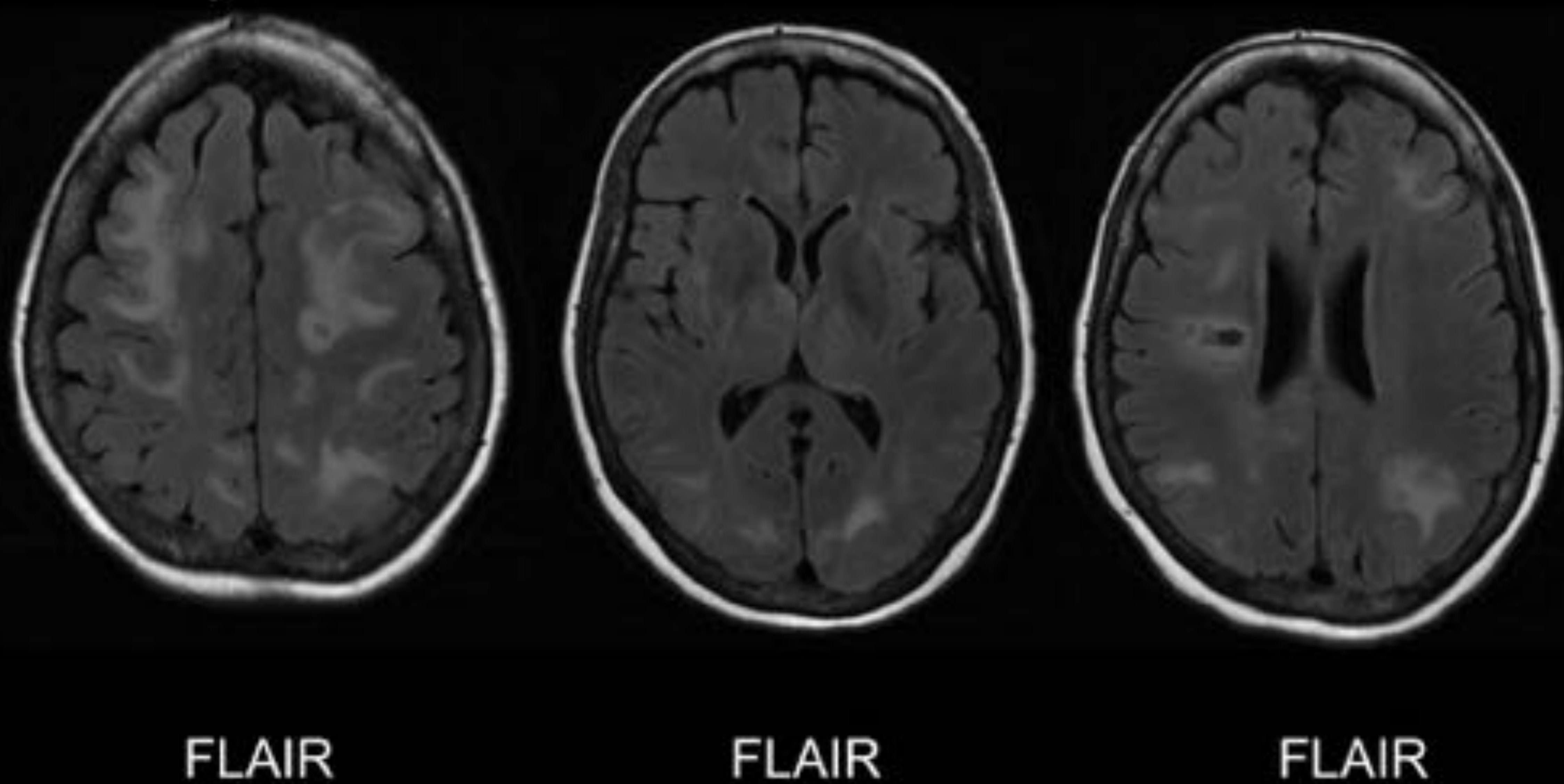


Patrón hemorrágico

No se observa incremento en tamaño ni en número de las hiperintensidades en sustancia blanca

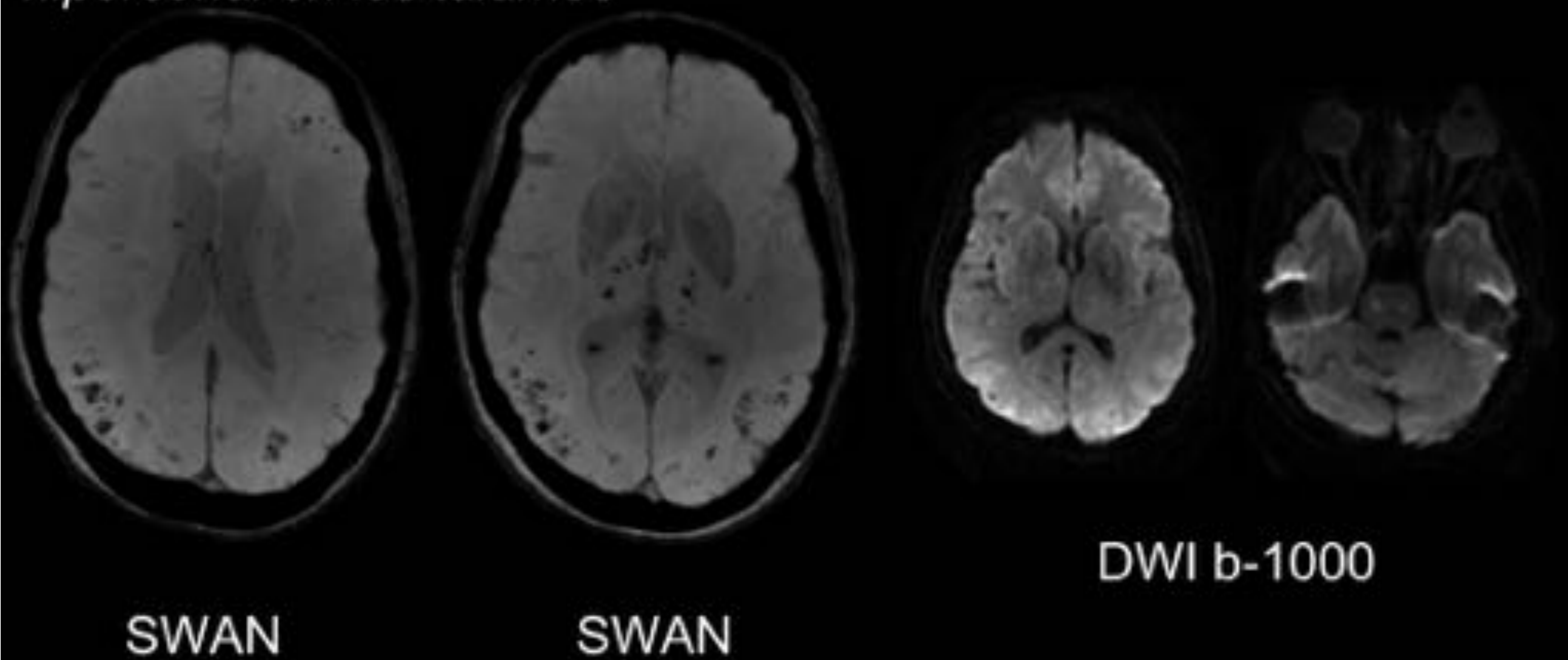


Las lesiones hemorrágicas se permanecen estables, con una reducción importante del tamaño de las hiperintensidades de los tálamos y las fibras en U bilaterales



Estabilidad de los focos hemorrágicos

Focos de restricción en la difusión a nivel de la protuberancia y a nivel cortical y subcortical parietooccipital. No se observa hiperseñal en los tálamos



4 días después

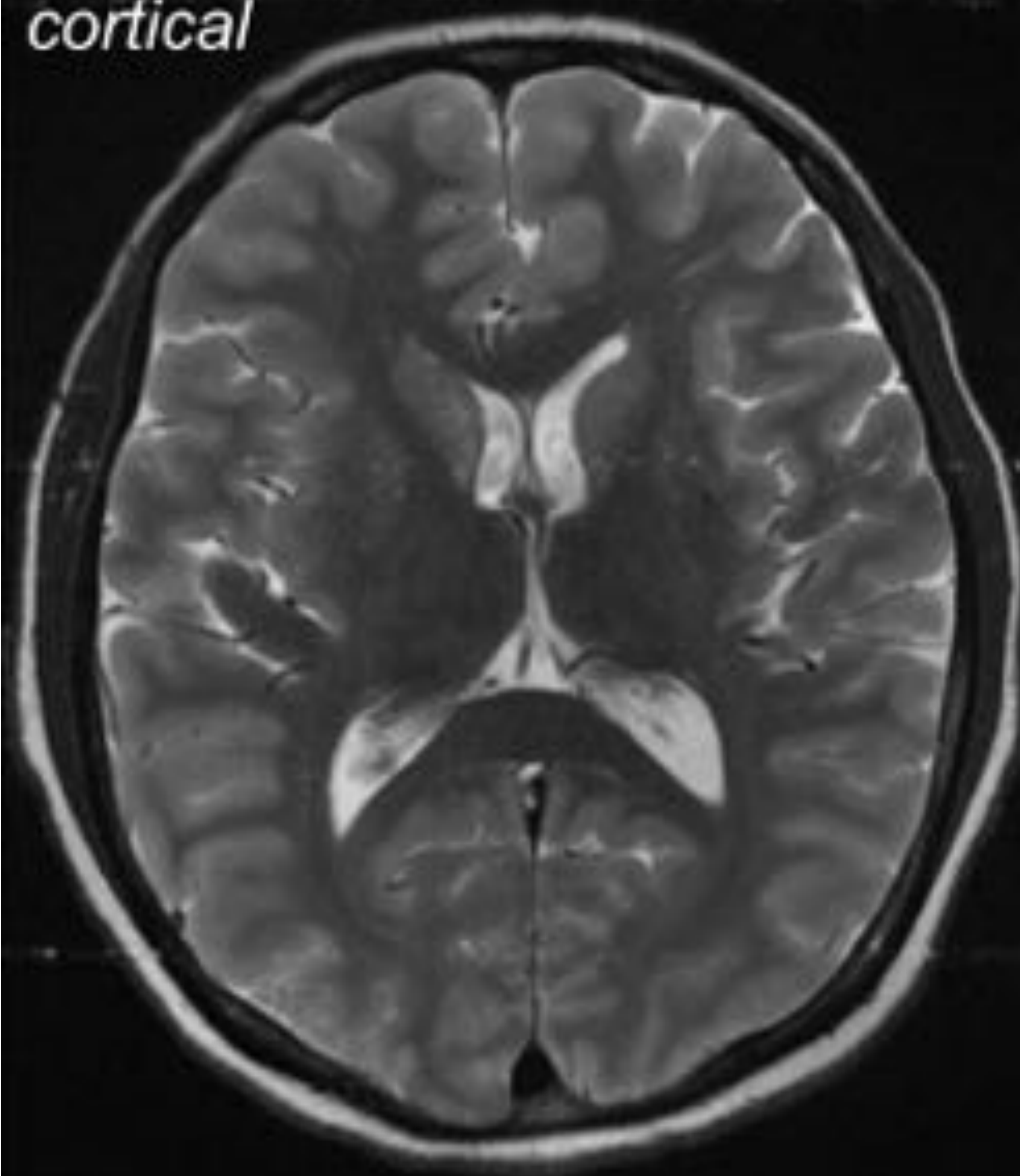
Edema cerebral difuso

- Mujer de 45 años con antecedente de SHU 3 años atrás
- Presentó una disminución del nivel de consciencia acompañada de hipotensión arterial
- Dados sus antecedentes y a las alteraciones observadas en su analítica sanguínea, se sospechó otro brote de SHU atípico
- Se trató con corticoides, plasmaféresis y Eculizumab

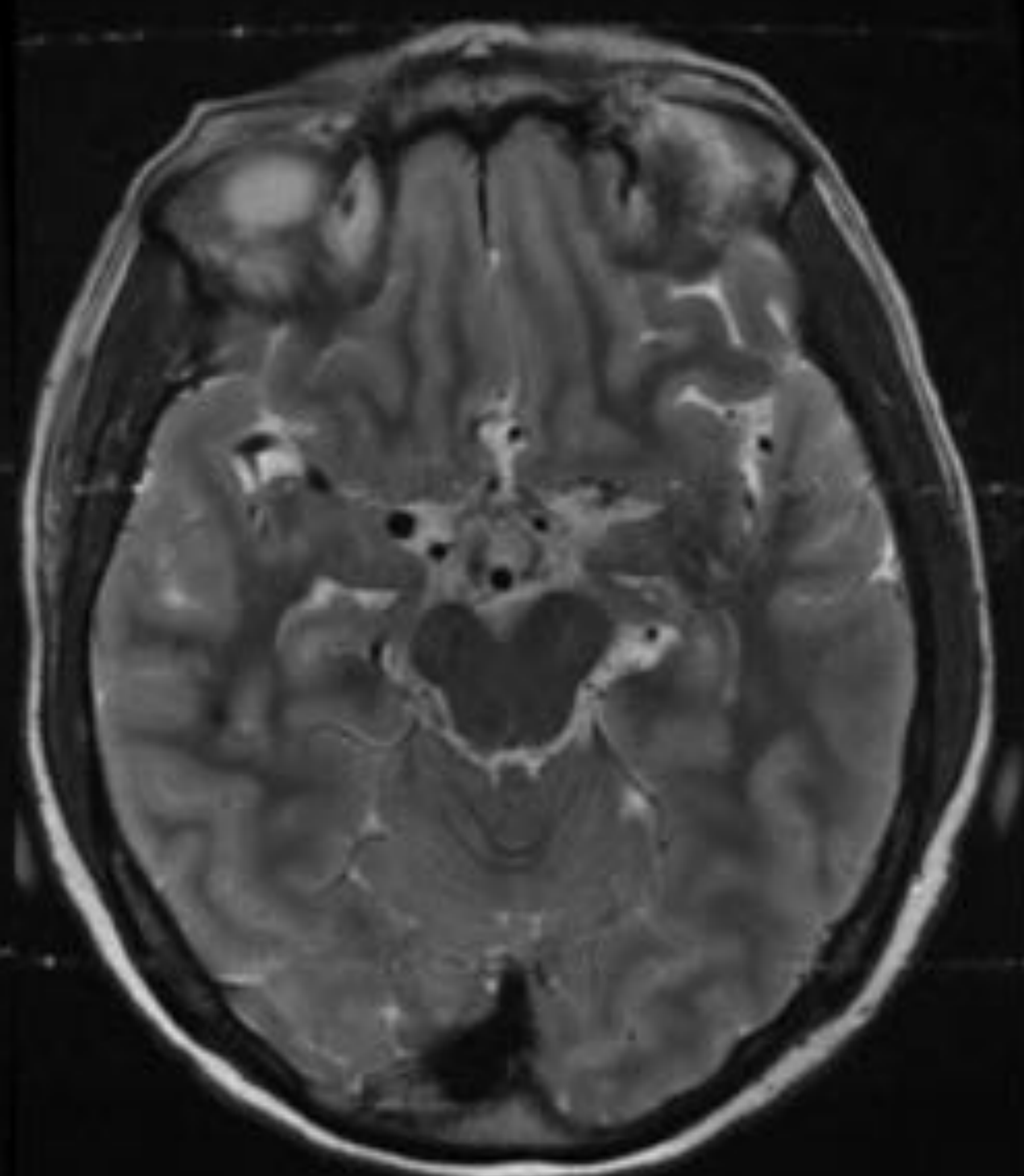
- Se realizó una RM durante los primeros días de hospitalización, donde se observó un patrón de edema cerebral cortical
- Una semana después, se realizó otra RM que no mostraba empeoramiento

Edema cerebral difuso

Borramiento de surcos de predominio en lóbulos posteriores y en el hemisferio cerebeloso derecho, indicando edema cerebral cortical

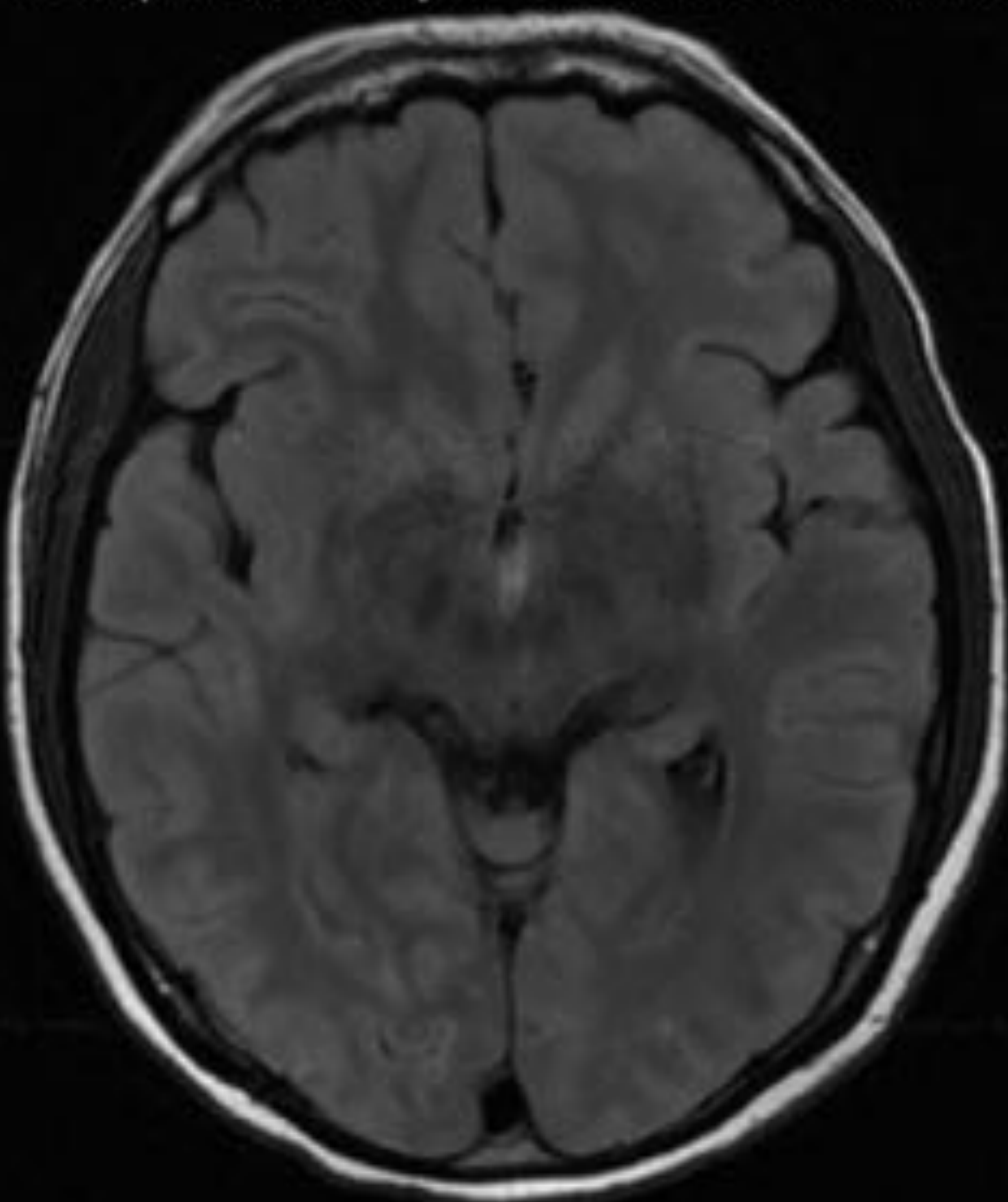


T2

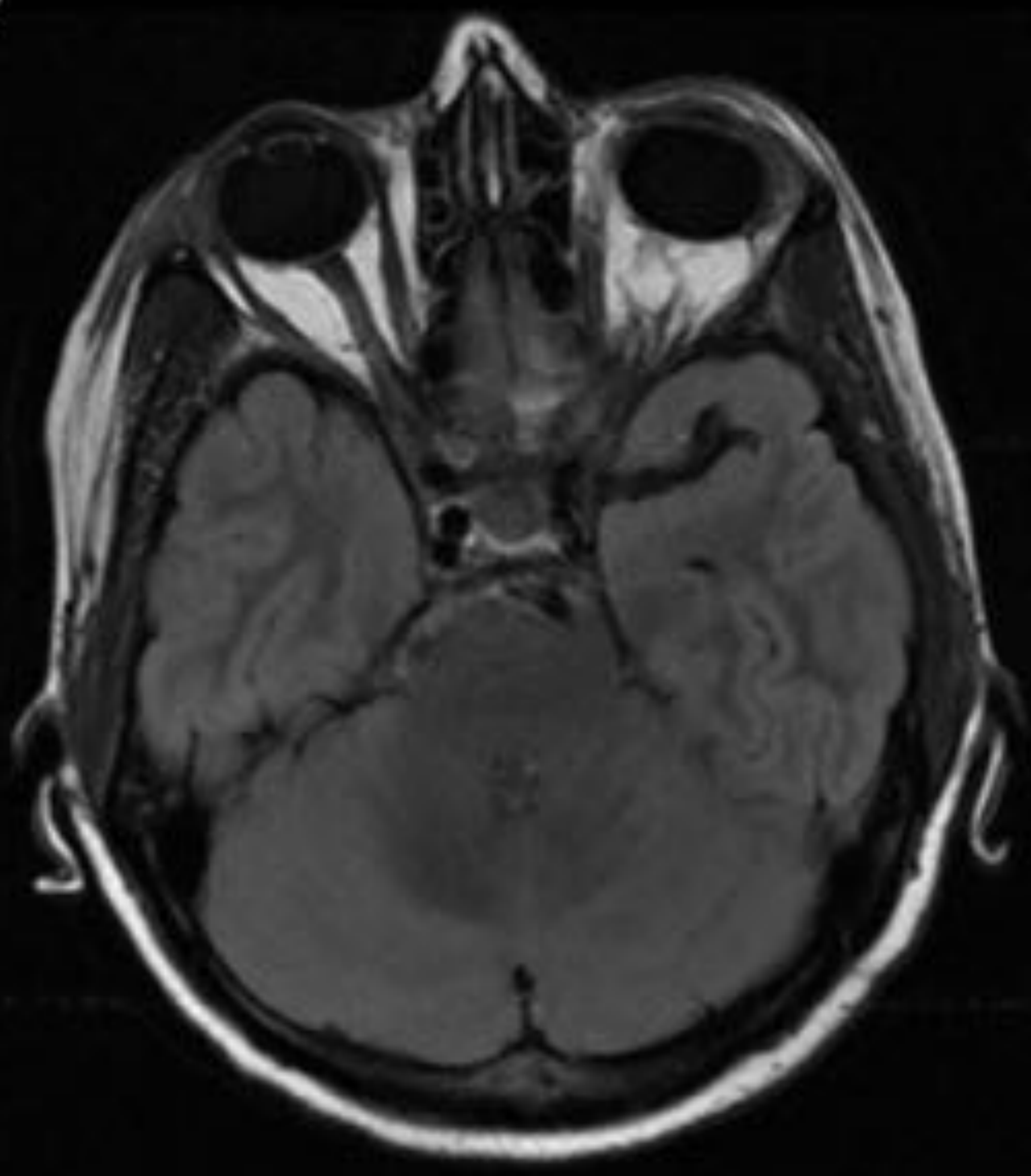


T2

Borramiento bilateral de surcos en el córtex temporo-parieto-occipital, de predominio derecho



FLAIR

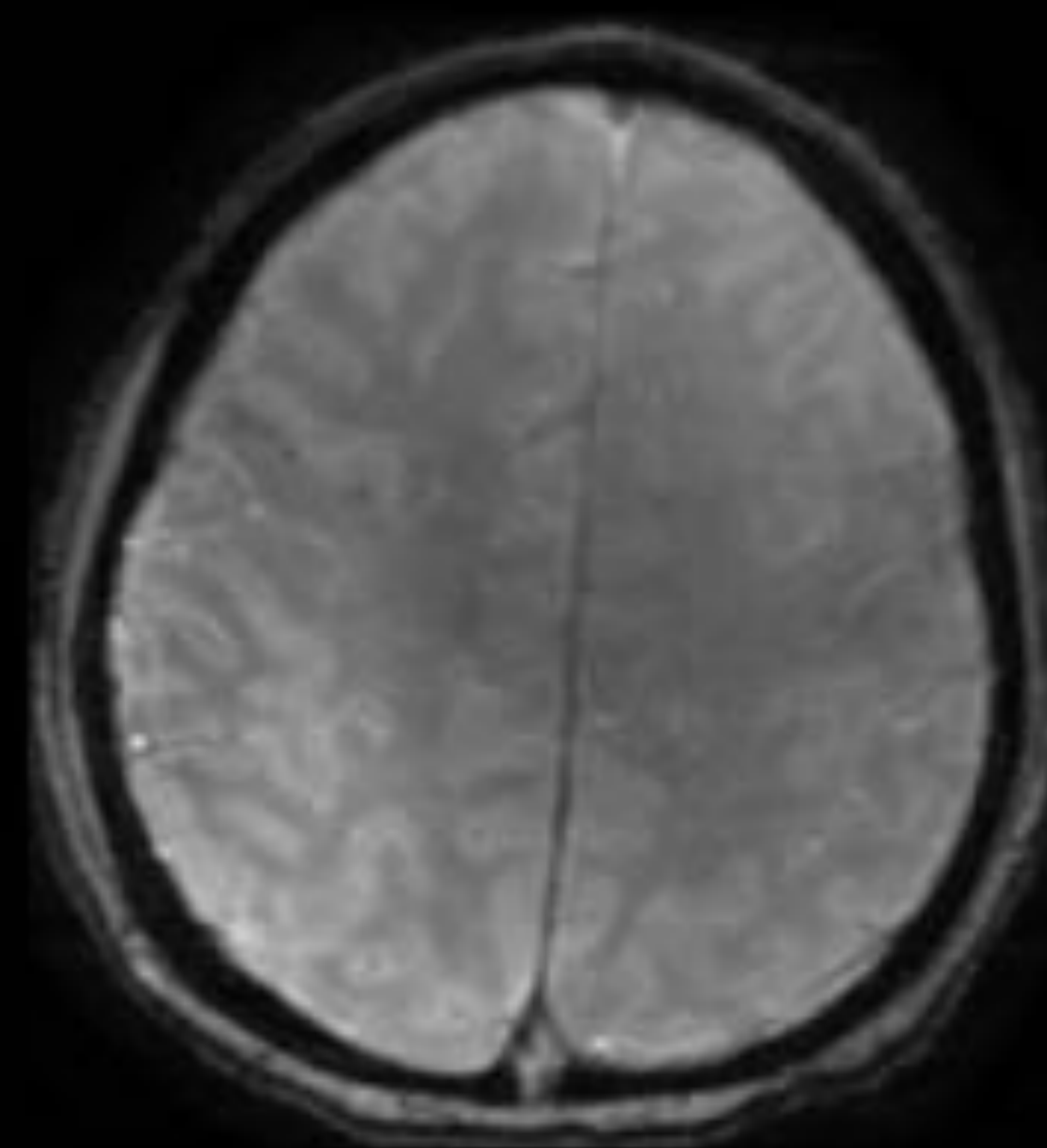


FLAIR

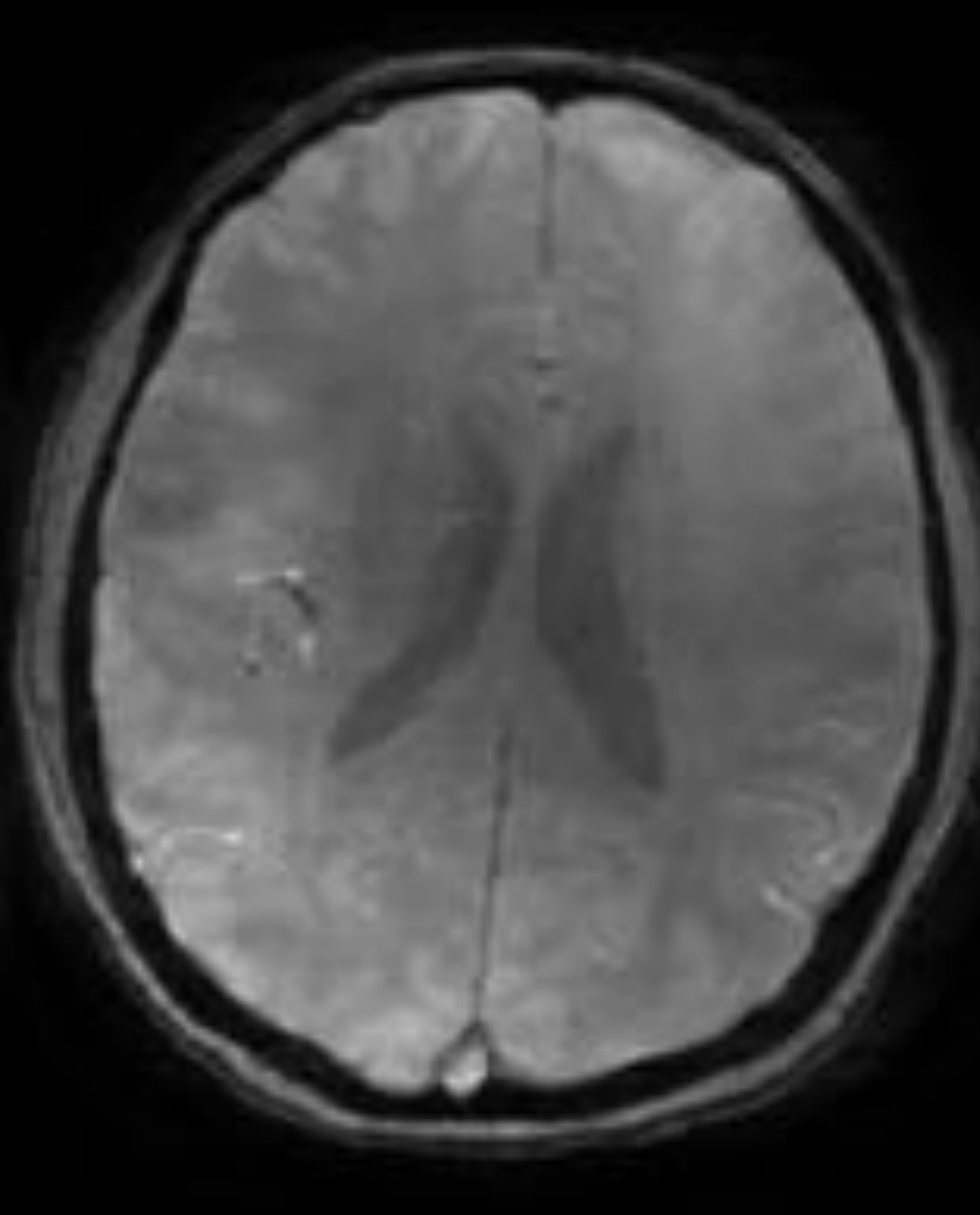
Edema cerebral difuso

Edema cortical y yuxtacortical, sin identificarse focos hemorrágicos

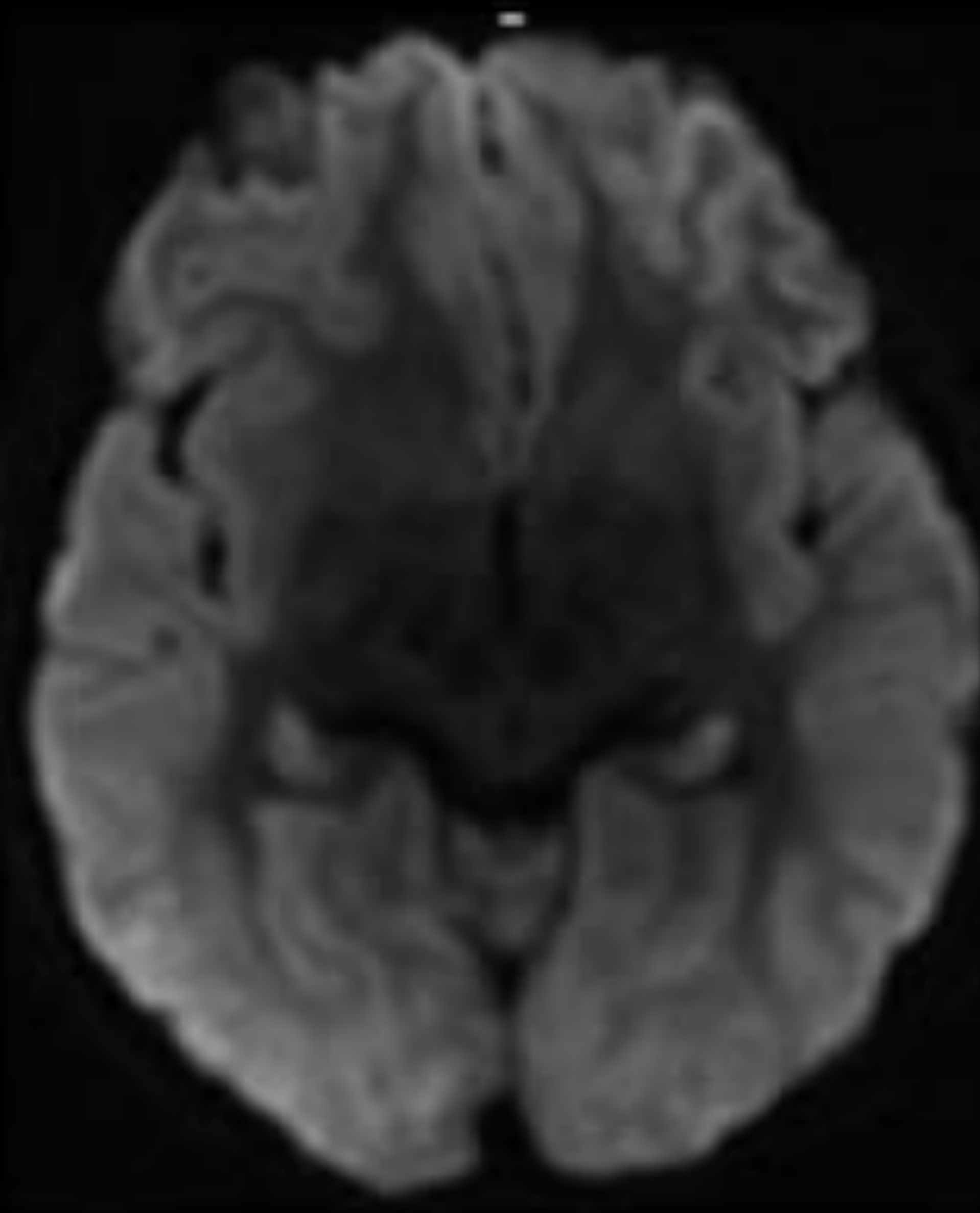
Tenue hiperintensidad cortical en DWI b-1000



T2*

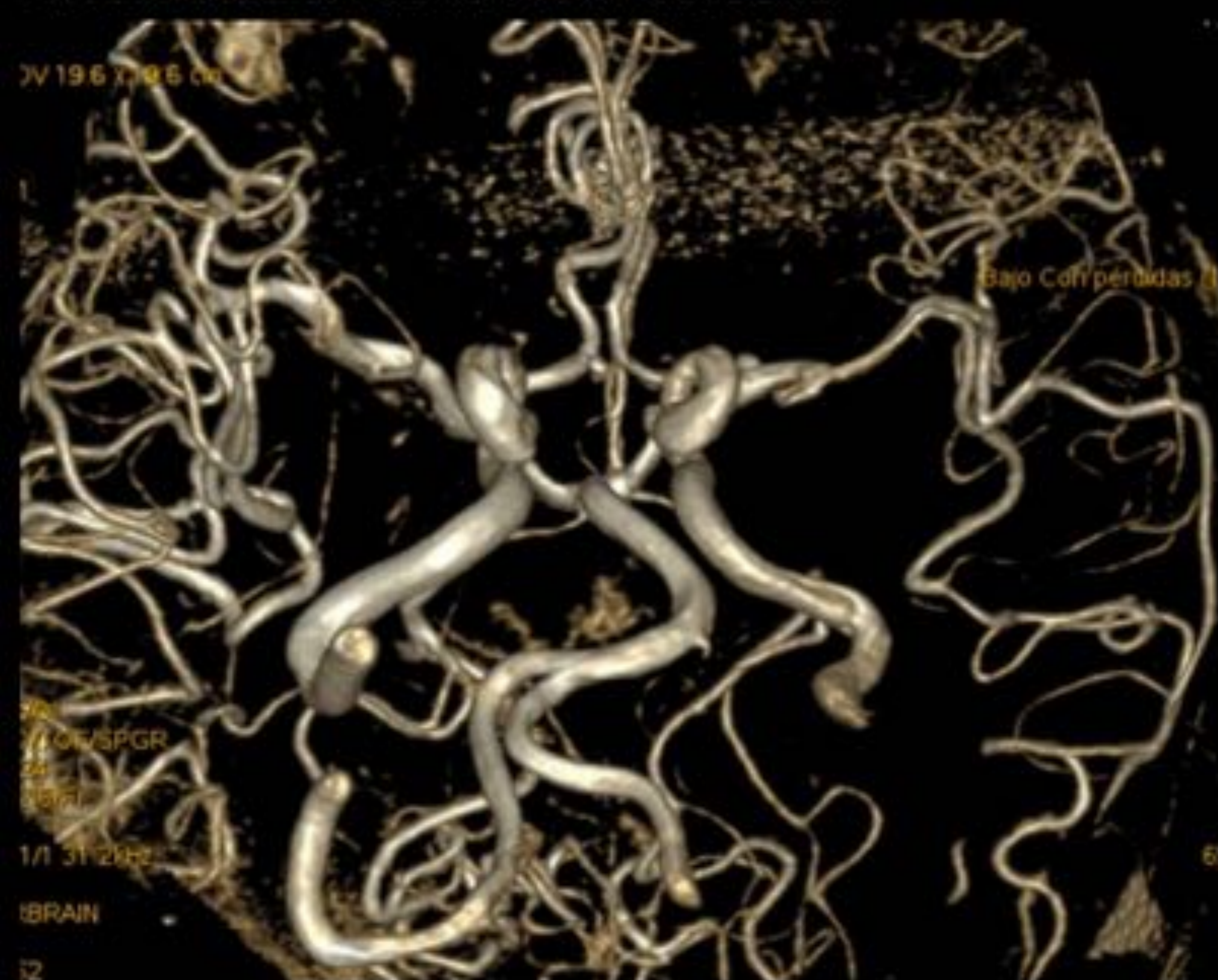


T2*



DWI b-1000

Vasodilatación de la ACM derecha

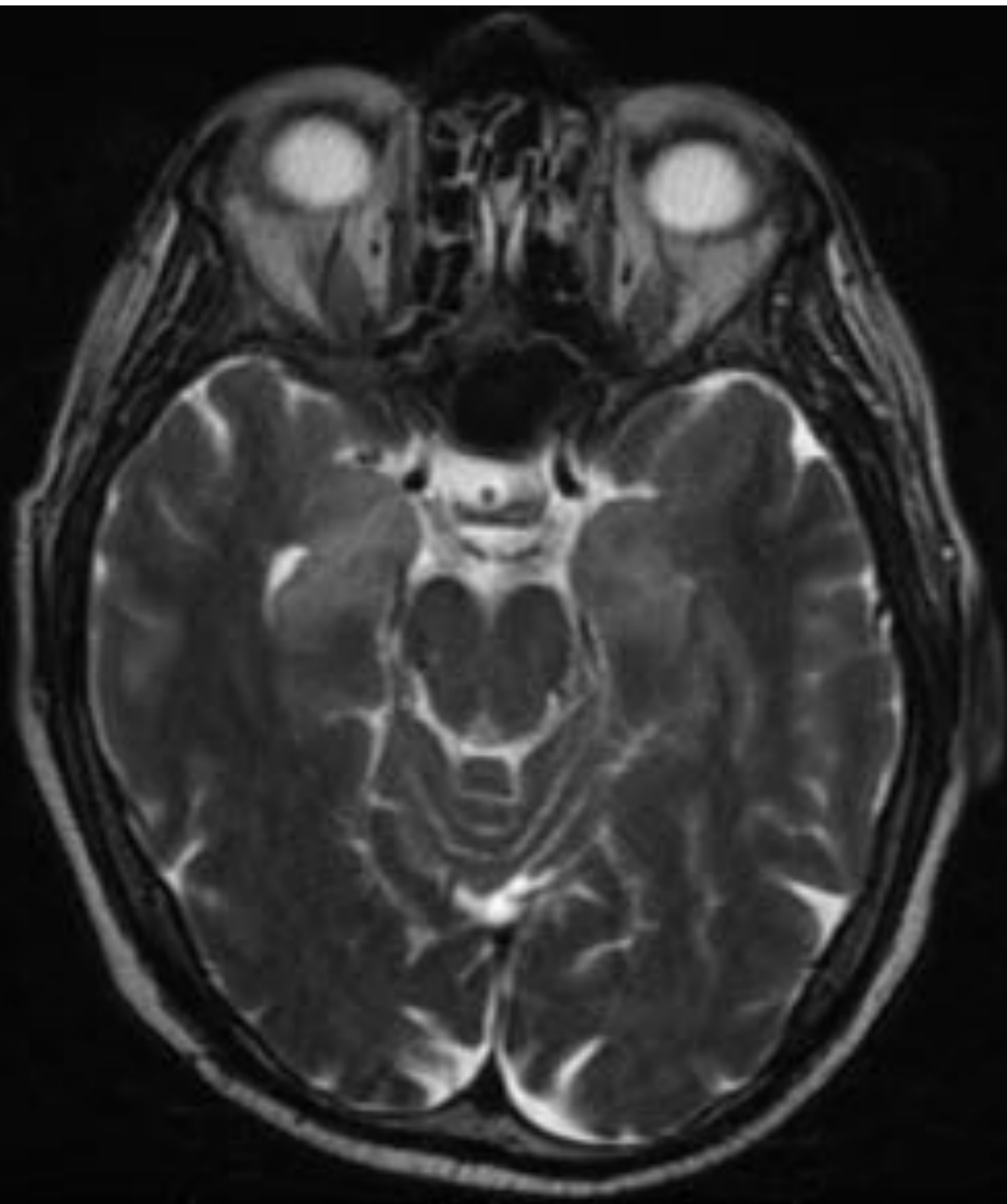


3D TOF

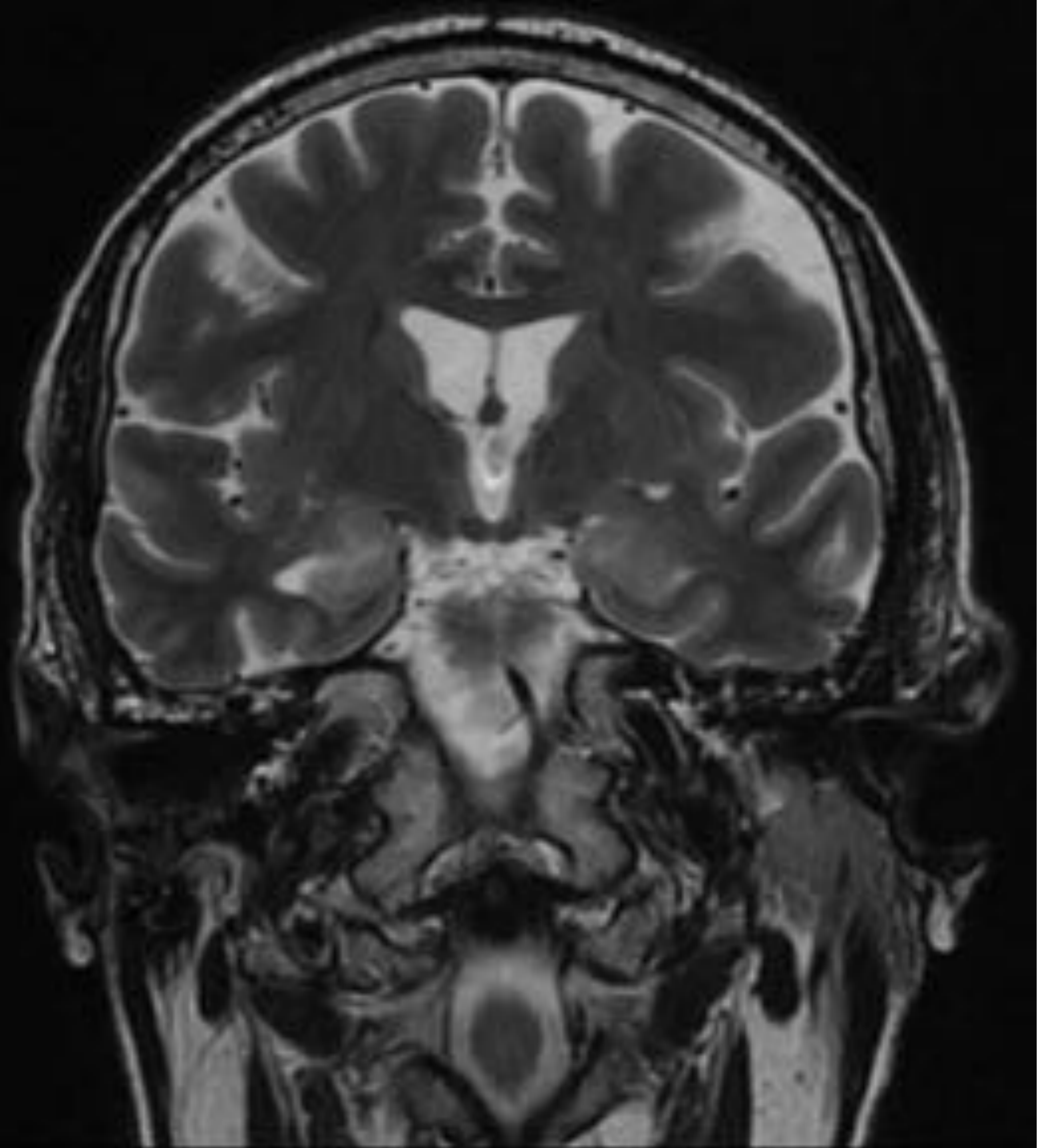
Hiperintensidades en ambos hipocampos

- Hombre de 51 años con antecedente de linfoma no-Hodgkin
- Presentó un síndrome confusional después de recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos, con alucinaciones, discurso incoherente y alteraciones de la memoria a corto plazo
- Las hallazgos por imagen sugirieron un patrón de encefalitis límbica, que se atribuyó a MAT secundaria a tacrolimus – había estado en tratamiento con tacrolimus después del trasplante
- El paciente fue tratado con Eculizumab
- RM a las 2 semanas: no cambios significativos
- RM a los 5 meses: atrofia hipocámpica como consecuencia del episodio de MAT

Hiperintensidades en ambos hipocampos

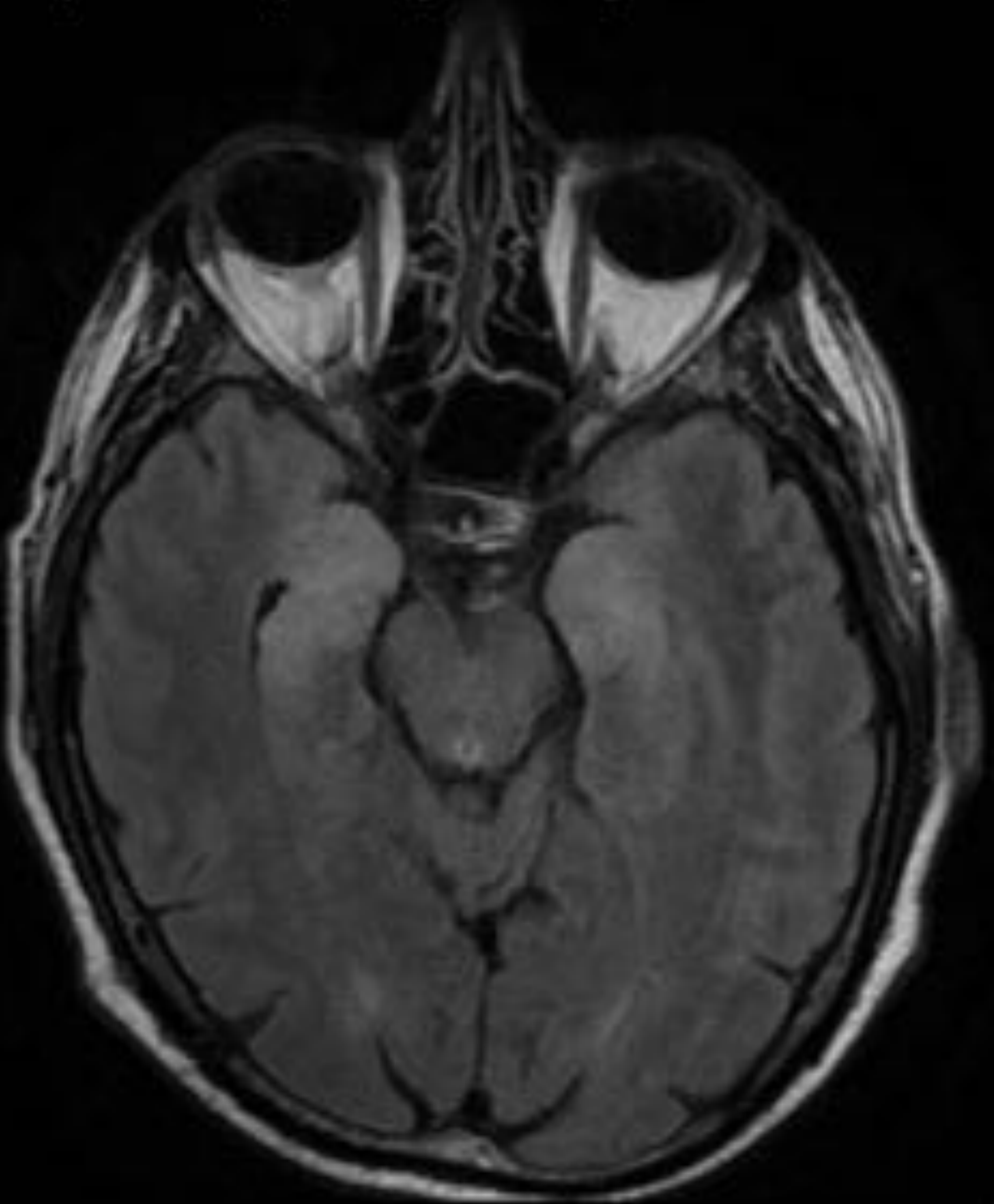


Ax T2

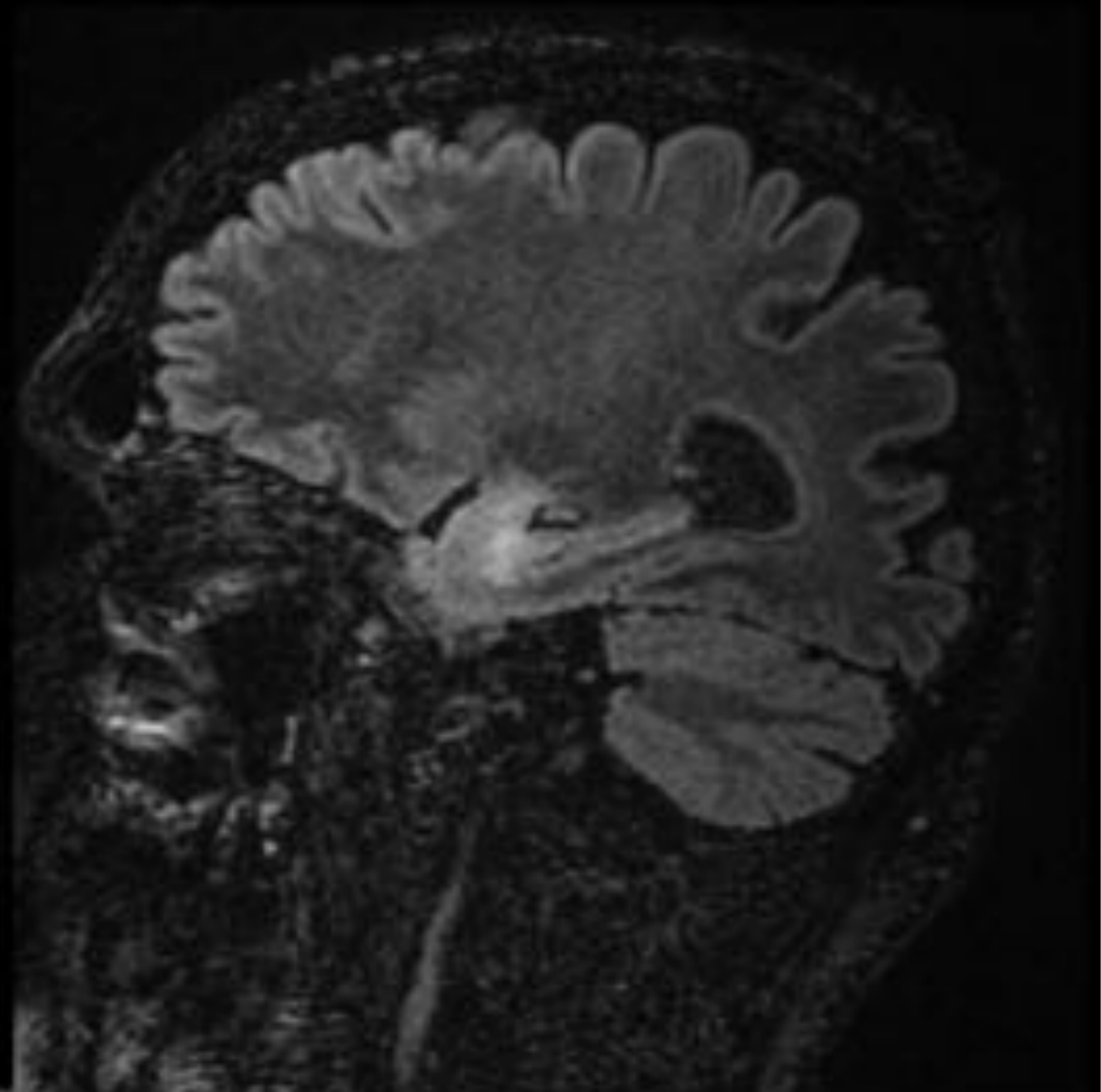


Cor T2

Hiperintensidades bilaterales y simétricas a nivel de ambos hipocampos y amígdalas en T2 y en FLAIR



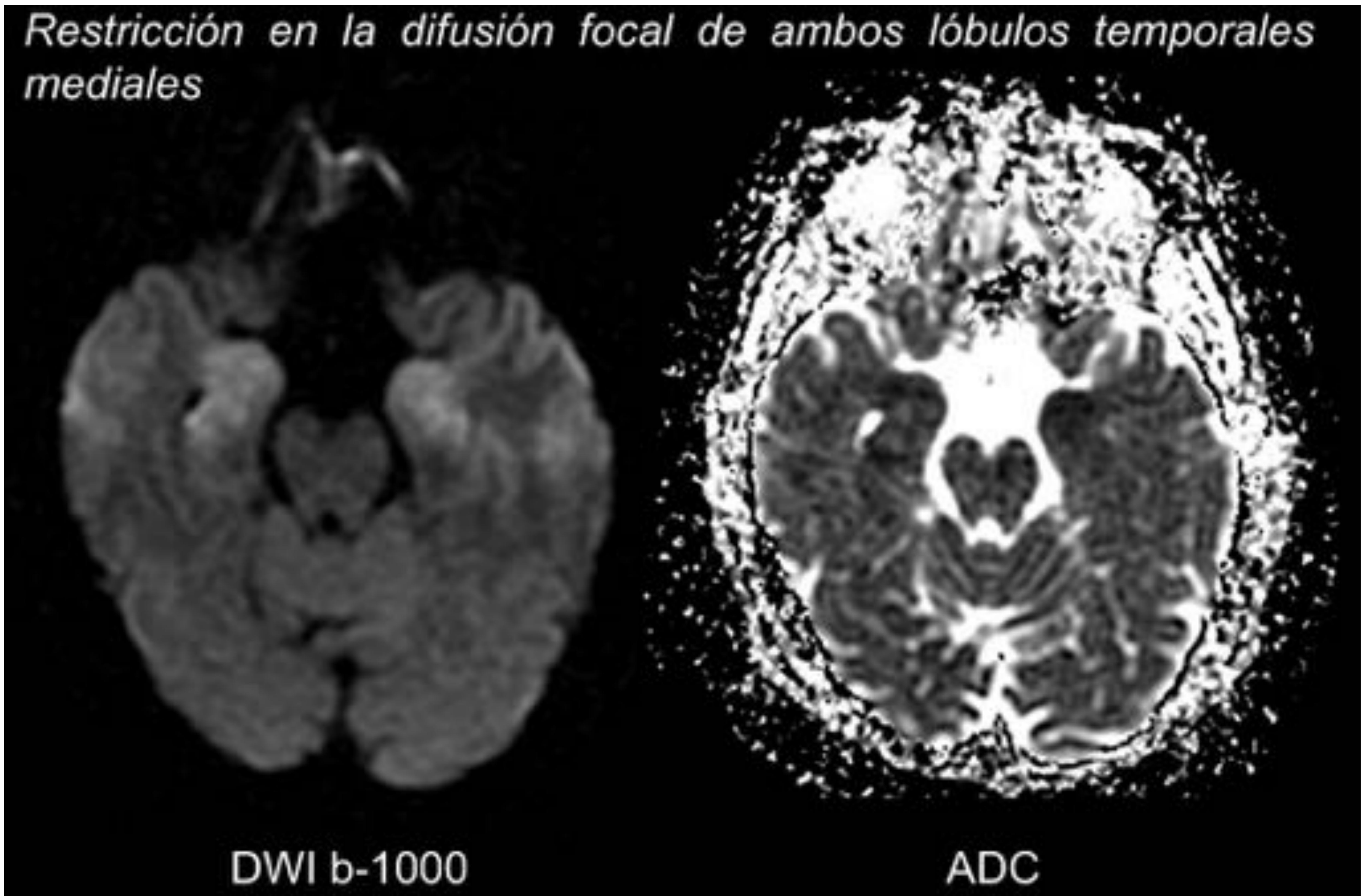
Ax FLAIR



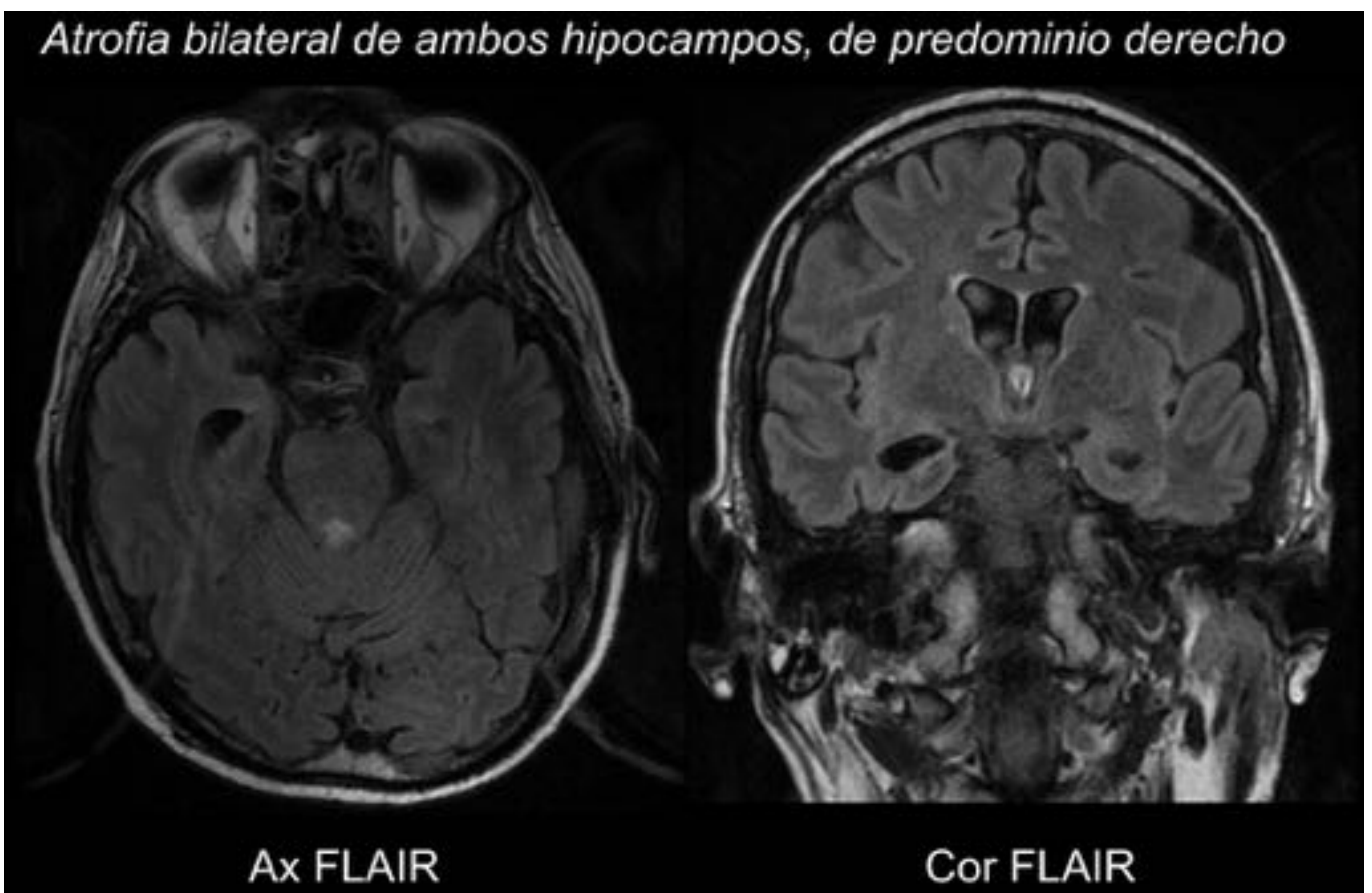
Sag FLAIR

Hiperintensidades en ambos hipocampos

Restricción en la difusión focal de ambos lóbulos temporales mediales



Atrofia bilateral de ambos hipocampos, de predominio derecho



5 meses después

Hiperintensidades difusas de la sustancia blanca

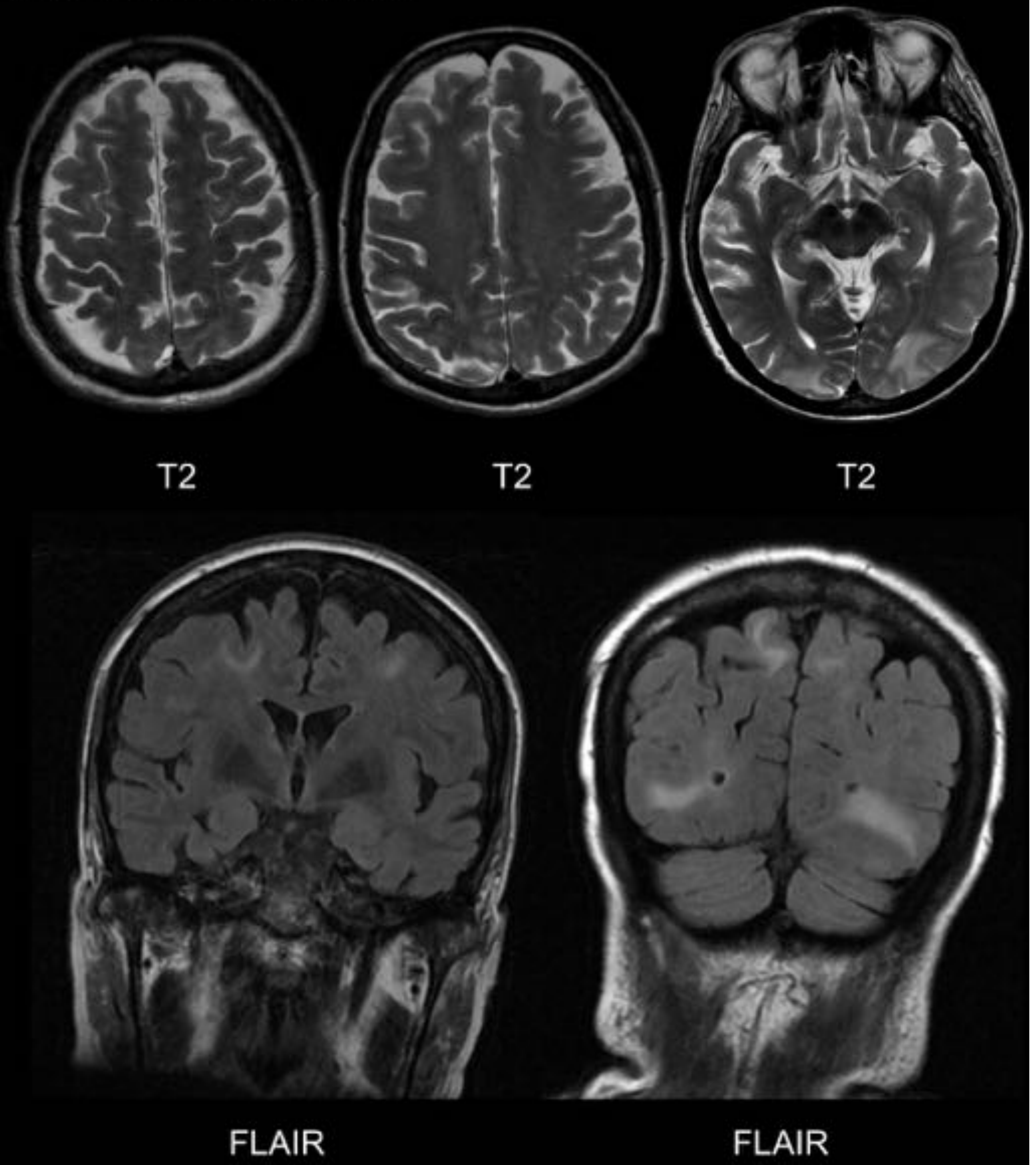
- Mujer de 51 años con síndrome mielodisplásico tratada con trasplante alogénico
- Después del trasplante aparece insuficiencia renal, anemia hemolítica y trombocitopenia
- Y presenta convulsiones, todo ello en el contexto de MAT secundaria a trasplante
- Se trató con Eculizumab

- RM a los 4 días de presentar la clínica neurológica:
 - Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en la sustancia blanca
 - Hematoma intraparenquimatoso occipital izquierdo

- RM 1 semanas después:
 - Sin cambios significativos

Hiperintensidades difusas de la sustancia

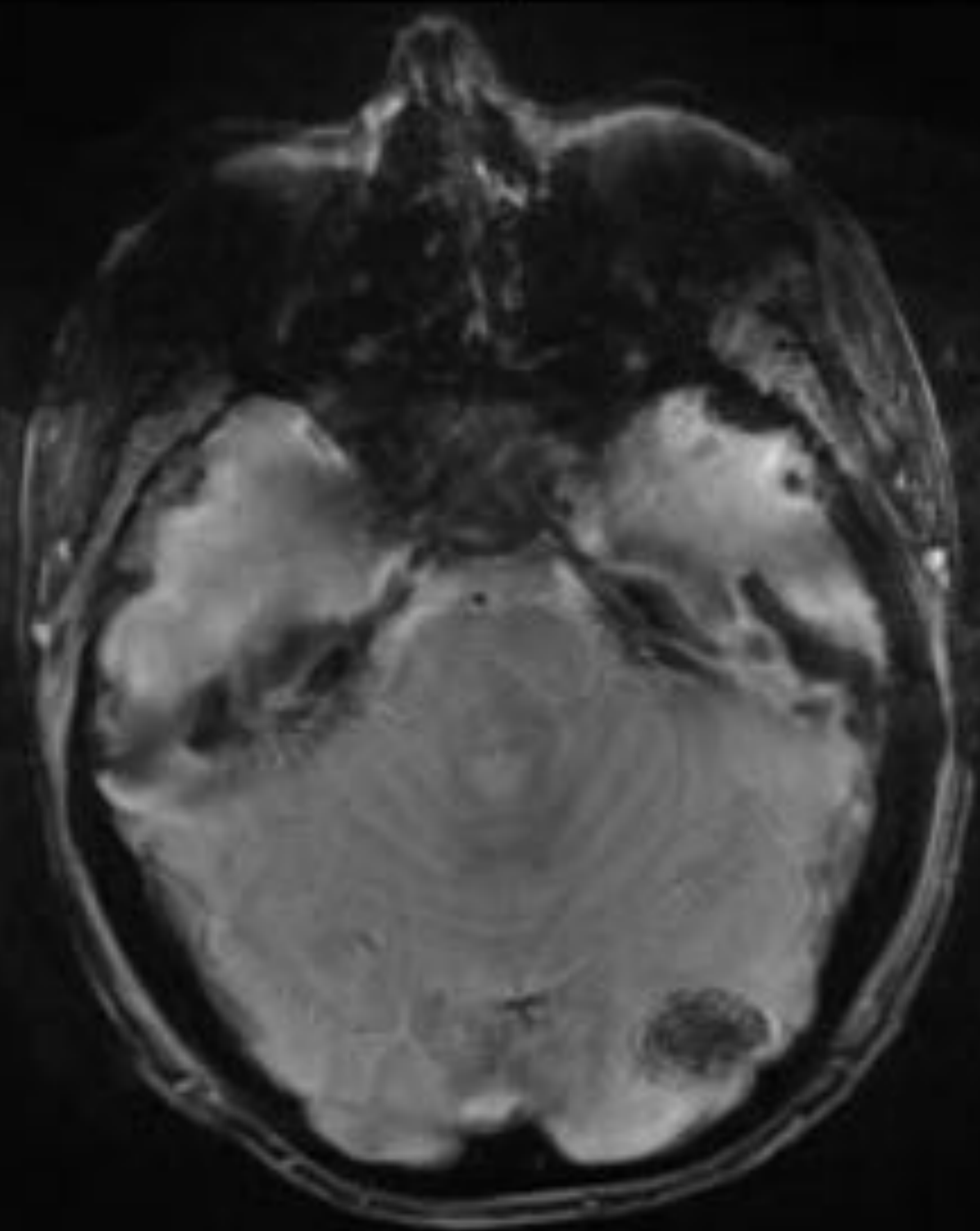
Múltiples lesiones hiperintensas, de predominio en la sustancia blanca subcortical frontal bilateral, parietal derecha y occipital bilateral en T2 y en FLAIR



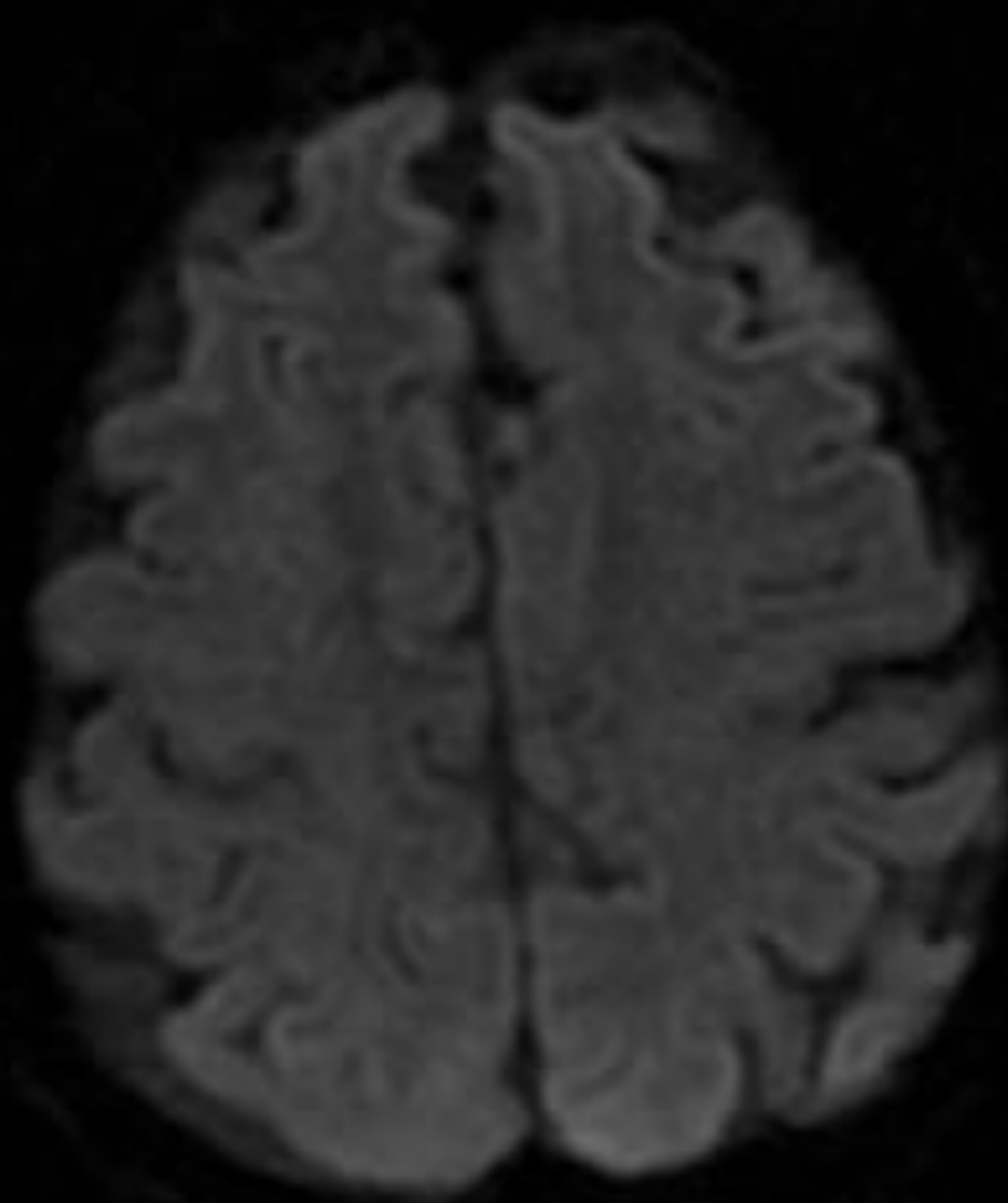
Hiperintensidades difusas de la sustancia blanca

Sangrado occipital izquierdo

No se observa hiperseñal en las imágenes de difusión



T2*



DWI b-1000

CONCLUSIÓN

La RM es una herramienta útil para valorar el daño cerebral en la MAT y puede ayudar en llegar a un diagnóstico y tratamiento precoz, mejorando el pronóstico de estos pacientes

REFERENCIAS

- Wengenroth, M., Hoeltje, J., Repenthin, J., Meyer, T. N., Bonk, F., Becker, H., ... & Bruening, R. (2013). Central nervous system involvement in adults with epidemic hemolytic uremic syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, 34(5), 1016-1021.
- Löbel, U., Eckert, B., Simova, O., Meier-Cillien, M., Kluge, S., Gerloff, C., ... & Fiehler, J. (2014). Cerebral magnetic resonance imaging findings in adults with haemolytic uraemic syndrome following an infection with *Escherichia coli*, subtype O104: H4. *Clinical neuroradiology*, 24(2), 111-119.
- Contreras, E., de la Rubia, J., del Río-Garma, J., Díaz-Ricart, M., García-Gala, J. M., & Lozano, M. (2015). Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Medicina Clínica*, 144(7), 331-e1.
- Weissenborn, K., Donnerstag, F., Kielstein, J. T., Heeren, M., Worthmann, H., Hecker, H., ... & Tryc, A. B. (2012). Neurologic manifestations of *E coli* infection–induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*, 79(14), 1466-1473.
- Agarwal, R., Davis, C., Altinok, D., & Serajee, F. J. (2014). Posterior reversible encephalopathy and cerebral vasoconstriction in a patient with hemolytic uremic syndrome. *Pediatric neurology*, 50(5), 518-521.
- Ellchuk, T. N., Shah, L. M., Hewlett, R. H., & Osborn, A. G. (2011). Suspicious neuroimaging pattern of thrombotic microangiopathy. *American Journal of Neuroradiology*, 32(4), 734-738.
- Noorbakhsh-Sabet, N., & Zand, R. (2016). Thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant progressive cerebral microbleeds. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(11), e214-e215.
- Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Bates, V. E., & Kinkel, P. R. (1999). Thrombotic thrombocytopenic purpura: brain CT and MRI findings in 12 patients. *Neurology*, 52(6), 1285-1285.
- Gitiaux, C., Krug, P., Grevent, D., Kossorotoff, M., Poncet, S., Eisermann, M., ... & Desguerre, I. (2013). Brain magnetic resonance imaging pattern and outcome in children with haemolytic-uraemic syndrome and neurological impairment treated with eculizumab. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(8), 758-765.