

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LA AMILOIDOSIS CEREBRAL

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: **Laura Koren Fernández**, Amaya Hilario Barrio, Elena Salvador Álvarez, Patricia Martín Medina, Ana Ramos González

Objetivos Docentes

Amiloidosis es un término genérico que engloba un grupo de enfermedades con una característica común: el depósito progresivo de péptido β -amiloide, un material proteico, extracelular, insoluble y resistente a la proteólisis.

La enfermedad por depósito de amiloide cerebral puede adoptar distintas formas de presentación siendo la angiopatía amiloide cerebral (AAC) y las placas seniles de la enfermedad del Alzheimer las más frecuentes y conocidas.

El objetivo del trabajo es revisar los hallazgos radiológicos característicos de las distintas formas de presentación de la amiloidosis cerebral.

Revisión del tema

1. Introducción

El término angiopatía amiloide se utiliza de forma genérica para describir una enfermedad neurológica caracterizada por el depósito amiloide en las paredes de las pequeñas y medianas arterias, arteriolas y capilares de la corteza cerebral y leptomeninges, lo que los predispone a la rotura y por tanto a la hemorragia.

Aunque existen formas de angiopatía amiloide hereditarias, es mucho más frecuente la angiopatía amiloide cerebral espontánea, cuyo principal factor de riesgo es la edad avanzada.

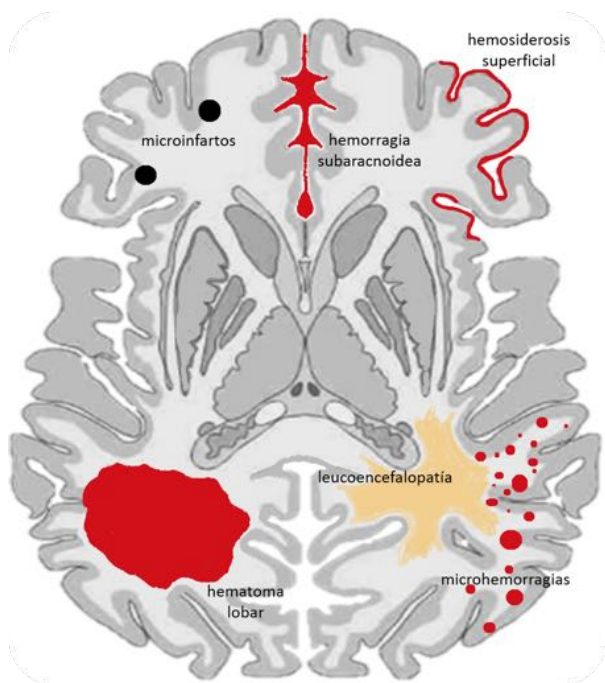
El depósito de péptido β -amiloide es también característico de la enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia es de un 80 – 90% (1). En estos pacientes los depósitos de amiloide no sólo se encuentran en las paredes vasculares sino que además son el principal componente de las placas seniles típicas de esta enfermedad. [Fig. 1](#)

2. Manifestaciones clínicas

La AAC es normalmente asintomática, pero se puede presentar como varias entidades clínicas, siendo la hemorragia intraparenquimatosa la más frecuente.

Los vasos con depósito de amiloide pierden elasticidad y se vuelven frágiles con predisposición a la formación de microaneurismas y a la rotura parietal. Se encuentran afectados preferentemente los lóbulos cerebrales y cerebelo y existe un respeto relativo de los ganglios de la base, tálamos, tronco de encéfalo y sustancia blanca profunda.

Forman también parte del espectro de manifestaciones de esta enfermedad las microhemorragias corticales, la hemosiderosis superficial, las hemorragias subaracnoideas focales, lesiones isquémicas y la leucoencefalopatía.



[Fig. 3](#) [Fig. 4](#)

3. Diagnóstico

Se estima que la AAC es responsable del 15% de las hemorragias intracerebrales en pacientes mayores de 60 años y de hasta el 50% en pacientes mayores de 70 años pero para poder realizar un diagnóstico de certeza es imprescindible una confirmación histológica por lo que la verdadera incidencia de la enfermedad es difícil de determinar.

Con el objetivo de evitar la realización de pruebas invasivas, se han establecido unos criterios para determinar la probabilidad de que una hemorragia sea debida al depósito de amiloide.

Clásicamente se han utilizado los criterios de Boston los cuales se basan en datos clínicos, signos radiológicos y hallazgos histológicos para establecer cuatro categorías (5). [Fig. 5](#)

CRITERIOS DE BOSTON CLÁSICOS			
AAC Definitiva	AAC Probable con confirmación anatomopatológica	AAC Probable	AAC Posible
El examen post-mortem muestra	Los datos clínicos y anatomopatológicos en los tejidos (hematoma evacuado o biopsia cortical) demuestran	Los datos clínicos y de RM o TC demuestran	Los datos clínicos y de RM o TC demuestran
<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia lobar, cortical o subcortical AAC con vasculopatía severa Ausencia de otros diagnósticos 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia lobar, cortical o subcortical Cierto grado de AAC en la muestra Ausencia de otros diagnósticos 	<ul style="list-style-type: none"> Múltiples hemorragias restringidas a región lobar, cortical o subcortical (hemorragia cerebelosa permitida). Edad > 55 años Ausencia de otra causa de hemorragia* 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia aislada lobar, cortical o subcortical Edad > 55 años Ausencia de otra causa de hemorragia*

*Otras causas de hemorragia intracerebral: sobredosificación de anticoagulantes (INR > 3.0), antecedente de TCE, ictus isquémico, tumor del SNC, malformación vascular, vasculitis, discrasia sanguínea, coagulopatía

Los diagnósticos de AAC probable y AAC posible no requieren confirmación anatomopatológica y se basan fundamentalmente en los hallazgos de las pruebas de imagen.

La secuencia eco de gradiente (T2*) y, sobre todo, la secuencia de susceptibilidad magnética (SWI) son claves para establecer la presencia y distribución de las microhemorragias pues son muy sensibles a la hora de identificar factores que alteran la homogeneidad del campo magnético como lo son el calcio, la sangre, los metales y el aire.

Los depósitos de hemosiderina generan el efecto “blooming” que consiste en una amplificación del área real de depósito por la magnificación del artefacto de susceptibilidad. Es precisamente el efecto “blooming” lo que hace que las hemorragias crónicas sean particularmente detectables en estas secuencias. [Fig. 6](#)

A fin de aumentar la sensibilidad para detectar la AAC, se han modificado los criterios de Boston incorporando el concepto de hemosiderosis superficial.

La hemosiderosis superficial hace referencia a la presencia de residuos lineares de sangre en las capas superficiales de la corteza se considera un marcador altamente sugestivo de enfermedad por depósito de amiloide. En secuencias eco de gradiente o secuencias de susceptibilidad tiene un aspecto “en vías de tren” en los planos axiales donde se observan los depósitos bilineares de hemosiderina en el córtex y la intensidad de señal normal del espacio subaracnoideo en el medio. [Fig. 7](#)

Se produce como consecuencia de microsangrados repetidos crónicos y esto explica que su localización no coincida necesariamente con la de un hematoma intraparenquimatoso lobar sino que la podemos encontrar a distancia. (6, 7).

[Fig. 8.](#)

CRITERIOS DE BOSTON MODIFICADOS			
AAC Definitiva	AAC Probable con confirmación anatomopatológica	AAC Probable	AAC Posible
El examen post-mortem muestra	Los datos clínicos y anatomopatológicos en los tejidos (hematoma evacuado o biopsia cortical) demuestran	Los datos clínicos y de RM o TC demuestran	Los datos clínicos y de RM o TC demuestran
<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia lobar, cortical o subcortical AAC con vasculopatía severa Ausencia de otros diagnósticos 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia lobar, cortical o subcortical Cierto grado de AAC en la muestra Ausencia de otros diagnósticos 	<ul style="list-style-type: none"> Múltiples hemorragias restringidas a región lobar, cortical o subcortical (hemorragia cerebelosa permitida). Hemorragia aislada lobar, cortical o subcortical y hemosiderosis superficial focal o diseminada. Edad > 55 años Ausencia de otra causa de hemorragia* 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia aislada lobar, cortical o subcortical Hemosiderosis superficial focal o diseminada Edad > 55 años Ausencia de otra causa de hemorragia*

*Otras causas de hemorragia intracerebral: sobredosificación de anticoagulantes (INR > 3.0), antecedente de TCE, ictus isquémico, tumor del SNC, malformación vascular, vasculitis, discrasia sanguínea, coagulopatía

Lin J, Trajan A, Demaree P, Richard J, Giese AD, Dingemans M, van Buchem MA, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. Neurology. 2010;74:1346-50.

[Fig. 9](#) [Fig. 10](#)

4. Tratamiento

No existe un tratamiento efectivo para el proceso subyacente de la angiopatía amiloide cerebral por lo que únicamente pueden tomarse medidas preventivas para disminuir el riesgo de hemorragias.

Se debe tratar de forma agresiva la hipertensión arterial y evitar en la medida de lo posible fármacos

antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos. En caso de presentarse episodios convulsivos se pueden emplear fármacos antiepilépticos aunque el valproato sódico se debe evitar por sus efectos antiplaquetarios.

5. Formas especiales de presentación

Existen dos formas especiales de presentación de la angiopatía amiloide que debemos conocer; la angiopatía amiloide inflamatoria y la variante pseudotumoral.

La **angiopatía amiloide inflamatoria** o **angeítis amiloidea** (ABRA: Amyloid - β related angiitis en inglés) es una forma de presentación poco frecuente y conocida de la enfermedad por depósito de amiloide cerebral.

En esta entidad los pacientes desarrollan una respuesta inflamatoria autoinmune contra el β - amiloide depositado en las paredes de los vasos. Los cambios inflamatorios vasculares y perivasculares se manifiestan radiológicamente en forma de edema vasogénico sin áreas de infarto, captación leptomeningea y microsangrados.

[Fig. 11](#) [Fig. 12](#) [Fig. 13](#)

Suele cursar con un cuadro clínico agudo o subagudo que combina deterioro cognitivo, crisis epilépticas, cefalea y déficits neurológicos focales (8, 9).

El diagnóstico de la angeítis amiloidea resulta inequívoco si existe confirmación histológica que revele la presencia de depósito de β -amiloide asociado a un infiltrado inflamatorio perivascular, transmural e intramural y a alteraciones propias de la angiopatía por depósito de amiloide.

Sin embargo cada vez es más frecuente que el diagnóstico se base en la presencia de hallazgos clínicos y radiológicos típicos para así evitar la realización de pruebas invasivas.

Los criterios propuestos por Chung *et al.* para establecer el diagnóstico de angeítis amiloide probable son los siguientes (9). [Fig. 14](#)

PROBABLE	DEFINITIVA
<p>Todos los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> Aparición aguda o subaguda de los síntomas > 40 años Al menos una de las siguientes manifestación clínica: cefalea, cambios de comportamiento o confusión, déficits neurológicos focales o crisis. En RM: hiperintensidades de señal parcheadas o confluentes en T2 o FLAIR que son : <ol style="list-style-type: none"> asimétricas sin/ con efecto de masa sin/ con realce leptomeningeo o parenquimatoso. Demostración de enfermedad por depósito de amiloide en las secuencias de susceptibilidad magnética: <ol style="list-style-type: none"> Múltiples microhemorragias corticales y subcorticales y/o Hematoma lobar reciente o previo Ausencia de neoplasia, infección u otra causa posible 	<p>Todos los anteriores y confirmación histológica con:</p> <ol style="list-style-type: none"> Inflamación perivascular, transmural y/o intramural Depósito de amiloide en los vasos del córtex y la leptomeninge del área afectada.

Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D et al. Central amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:20-6

El diagnóstico diferencial se debe hacer principalmente con la encefalopatía posterior reversible, las vasculitis primarias del SNC, las meningoencefalitis y con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (9). En el caso de la encefalopatía posterior reversible, los hallazgos pueden ser idénticos y será la presencia de microhemorragias el dato que proporcionará la clave para el diagnóstico.

El tratamiento en la fase aguda consiste en megadosis de corticoides con posterior pauta descendente sin embargo al menos el 25% no responde a corticoides o presenta un curso recidivante. En estos casos podría haber respuesta al tratamiento con inmunosupresores (8). [Fig. 15](#)

Se trata de una forma de presentación recientemente descrita pero que el radiólogo debe conocer para

poder sospecharla así diagnosticarla ya que una de las pocas causas de demencia potencialmente tratables y reversibles.

Los **amiloidomas** o **variante pseudotumoral** de la amiloidosis cerebral es la forma más rara de presentación, con pocos casos descritos en la literatura.

Se trata de depósitos focales de amiloide que se comportan como tumores de crecimiento lento. Pueden alcanzar gran tamaño, asocian poco o nulo efecto de masa y el diagnóstico diferencial debe hacerse con los gliomas de bajo grado y con el linfoma cerebral.

La edad de presentación es menor que en la AAC, oscila entre los 40 – 50 años (10, 11).

Las manifestaciones clínicas suelen ser en forma de crisis epilépticas, deterioro cognitivo, déficits focales, trastornos psiquiátricos y cefalea (11).

Pueden ser múltiples o solitarios, en la mayoría de los casos son supratentoriales, frecuentemente se localizan en la sustancia blanca profunda y pueden mostrar extensión hacia el ventrículo lateral (10).

En las pruebas de imagen se presentan como lesiones hiperdensas en TC sin contraste, hipointensas en T1, heterogéneas en T2, con captación de contraste que a veces muestra una disposición radial desde la periferia y con poco o nulo efecto de masa (10). [Fig. 16](#) [Fig. 17](#)

El diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos se establece por biopsia cerebral en la que se identifican masas de material amorfo eosinofílico rojo Congo positivo y con birrefringencia con luz polarizada, características del amiloide, sustituyendo al parénquima cerebral normal e intercaladas con agregados de células plasmáticas y linfocitos (11).

Imágenes en esta sección:

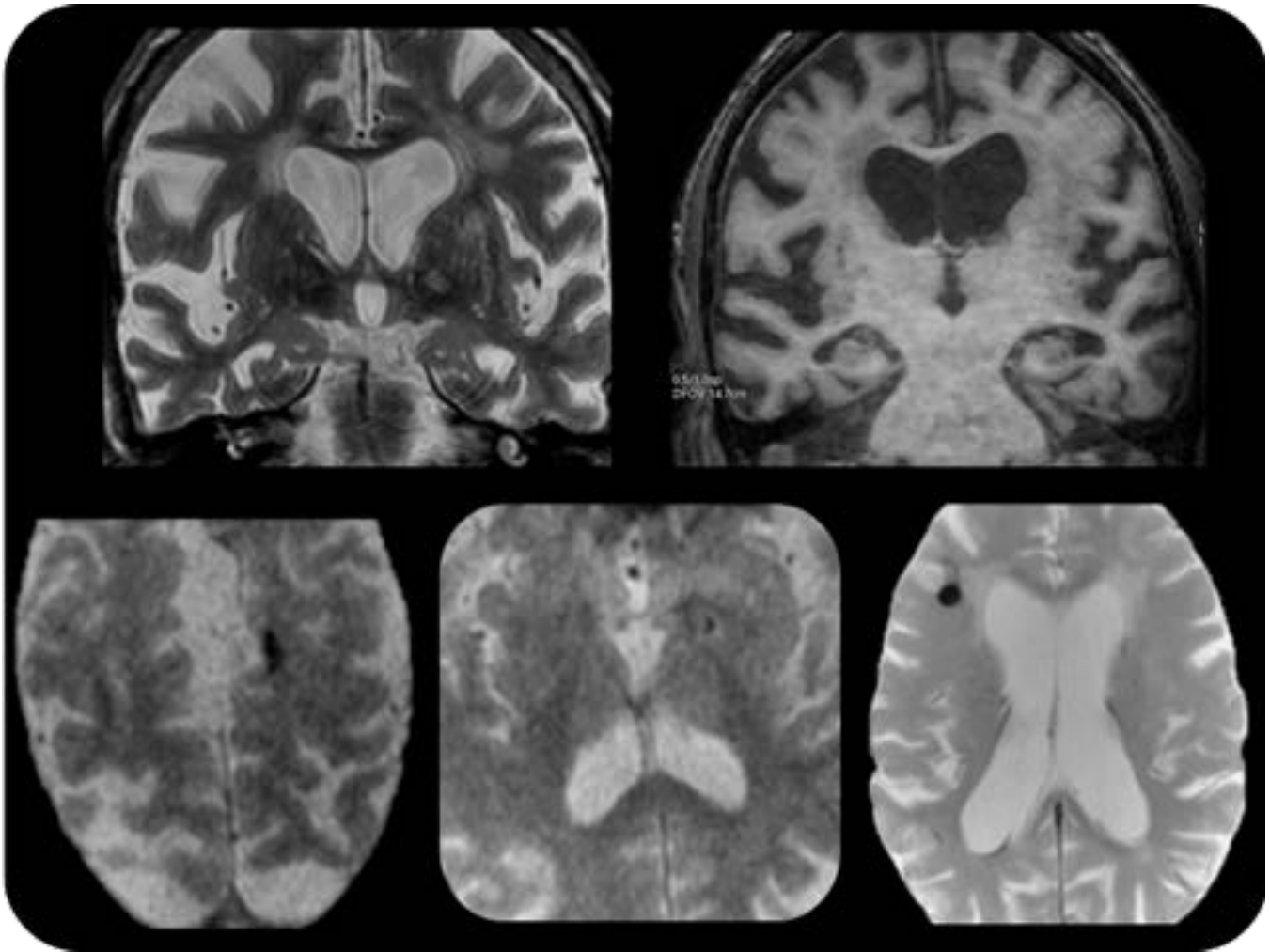


Fig. 1: Varón de 67 años con enfermedad de Alzheimer. Secuencias T2 y T1 en plano coronal donde se aprecia importante atrofia temporal y parietal. Secuencias T2* que revelan la presencia de microhemorragias en relación con depósito de amiloide.

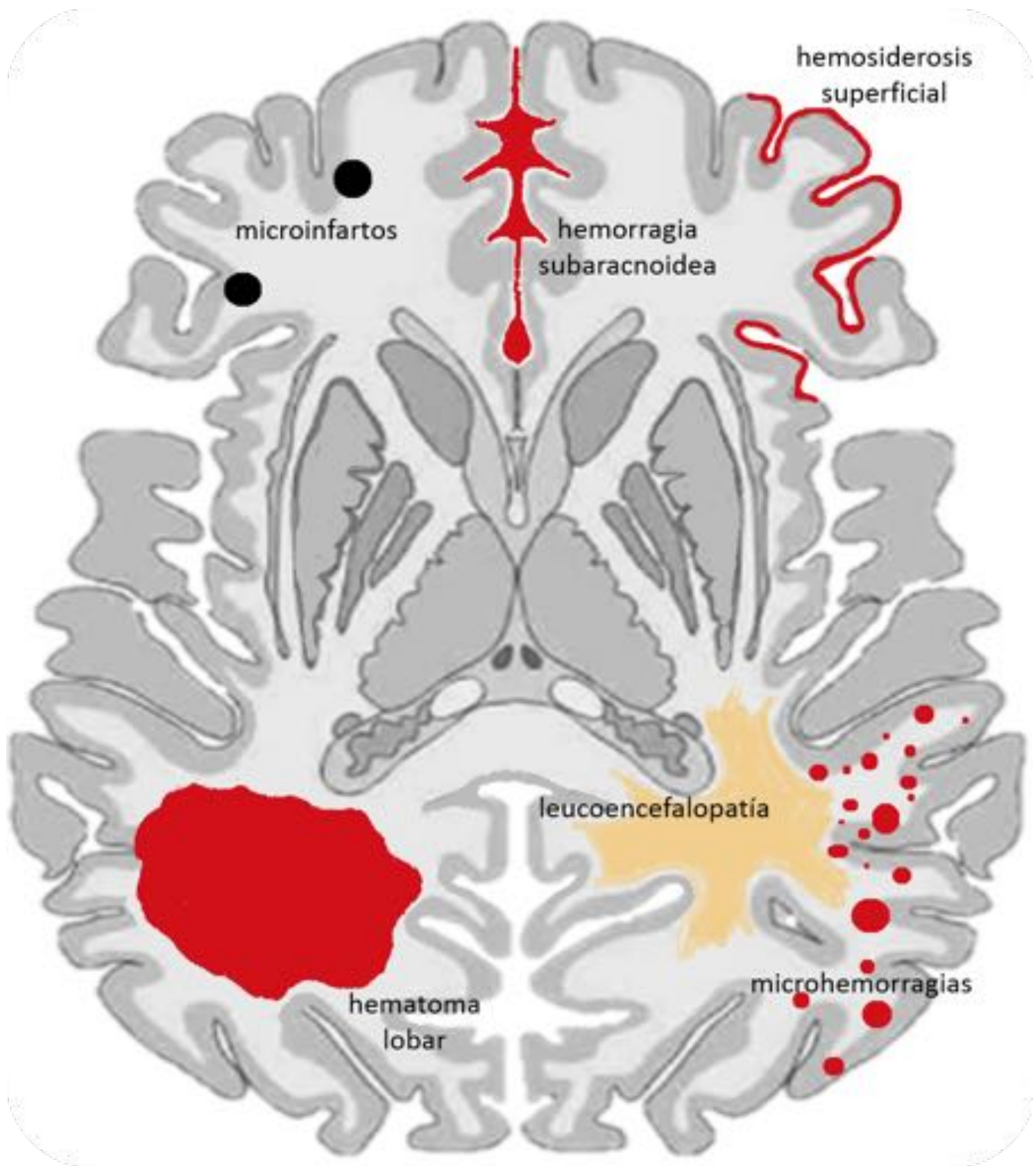


Fig. 2: Esquema con las manifestaciones típicas derivadas del depósito de amiloide cerebral.

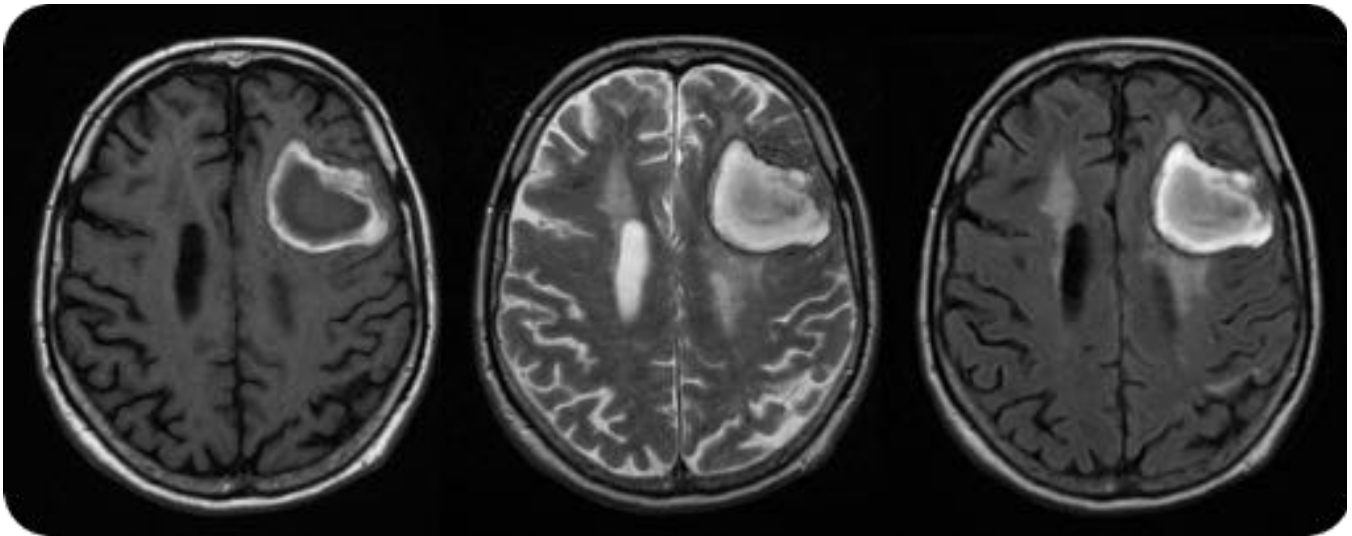


Fig. 3: Varón de 85 años con hematoma lobar frontal derecho secundario a AAC. Secuencias T1, T2 y FLAIR en plano axial

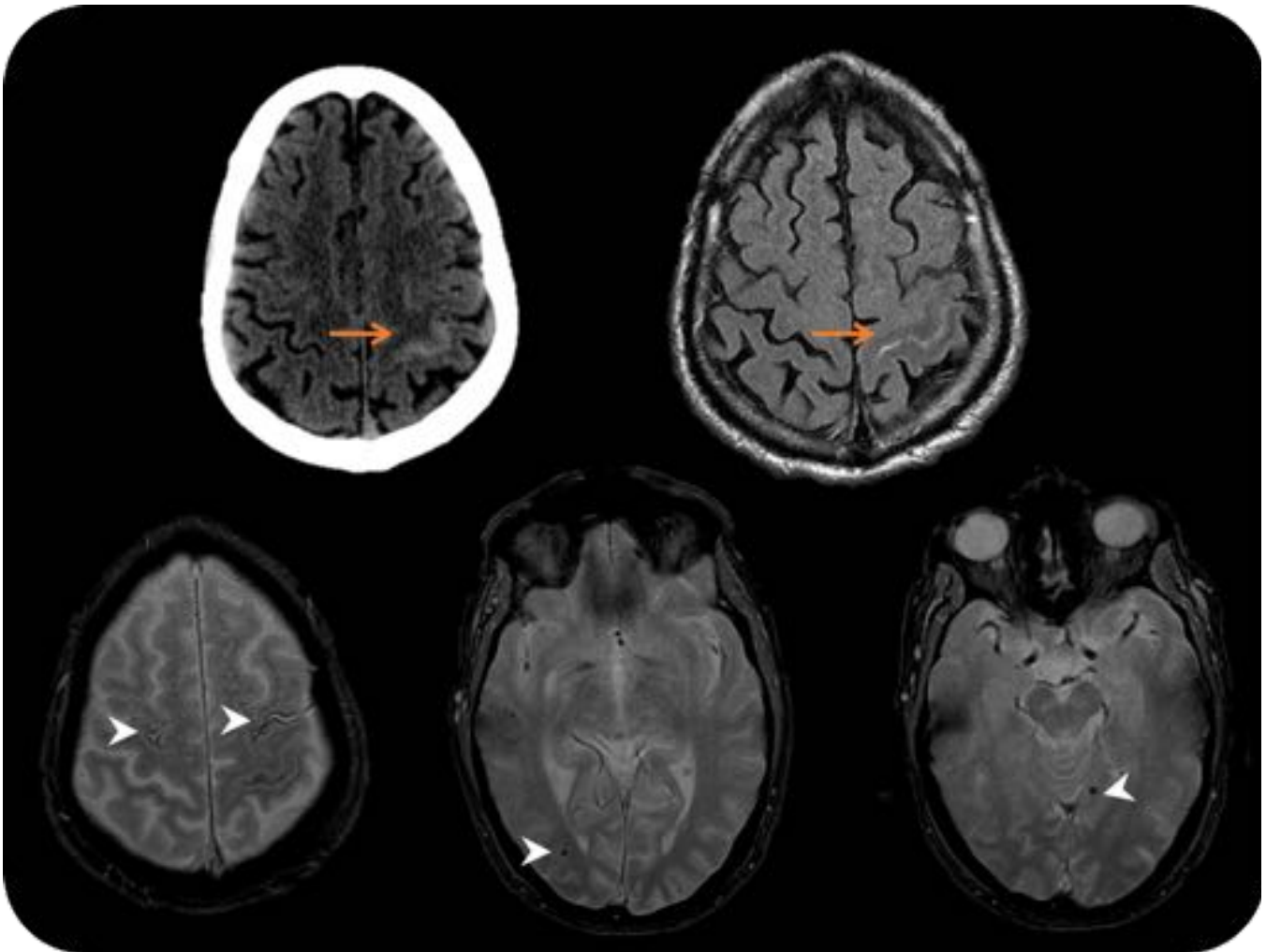


Fig. 4: Mujer de 77 años con hemorragia subaracnoidea focal espontánea (flechas naranjas) , hemosiderosis superficial y múltiples microhemorragias corticosubcorticales (puntas de flecha)

secundarias a AAC.

CRITERIOS DE BOSTON CLÁSICOS			
AAC Definitiva	AAC Probable con confirmación anatomopatológica	AAC Probable	AAC Posible
El examen post-mortem muestra	Los datos clínicos y anatomopatológicos en los tejidos (hematoma evacuado o biopsia cortical) demuestran	Los datos clínicos y de RM o TC demuestran	Los datos clínicos y de RM o TC demuestran
<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia lobar, cortical o subcortical AAC con vasculopatía severa Ausencia de otros diagnósticos 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia lobar, cortical o subcortical Cierto grado de AAC en la muestra Ausencia de otros diagnósticos 	<ul style="list-style-type: none"> Múltiples hemorragias restringidas a región lobar, cortical o subcortical (hemorragia cerebelosa permitida). Edad > 55 años Ausencia de otra causa de hemorragia* 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia aislada lobar, cortical o subcortical Edad > 55 años Ausencia de otra causa de hemorragia*

*Otras causas de hemorragia intracerebral: sobredosificación de anticoagulantes (INR > 3.0), antecedente de TCE, ictus isquémico, tumor del SNC, malformación vascular, vasculitis, discrasia sanguínea, coagulopatía

Fig. 5: Criterios de Boston clásicos

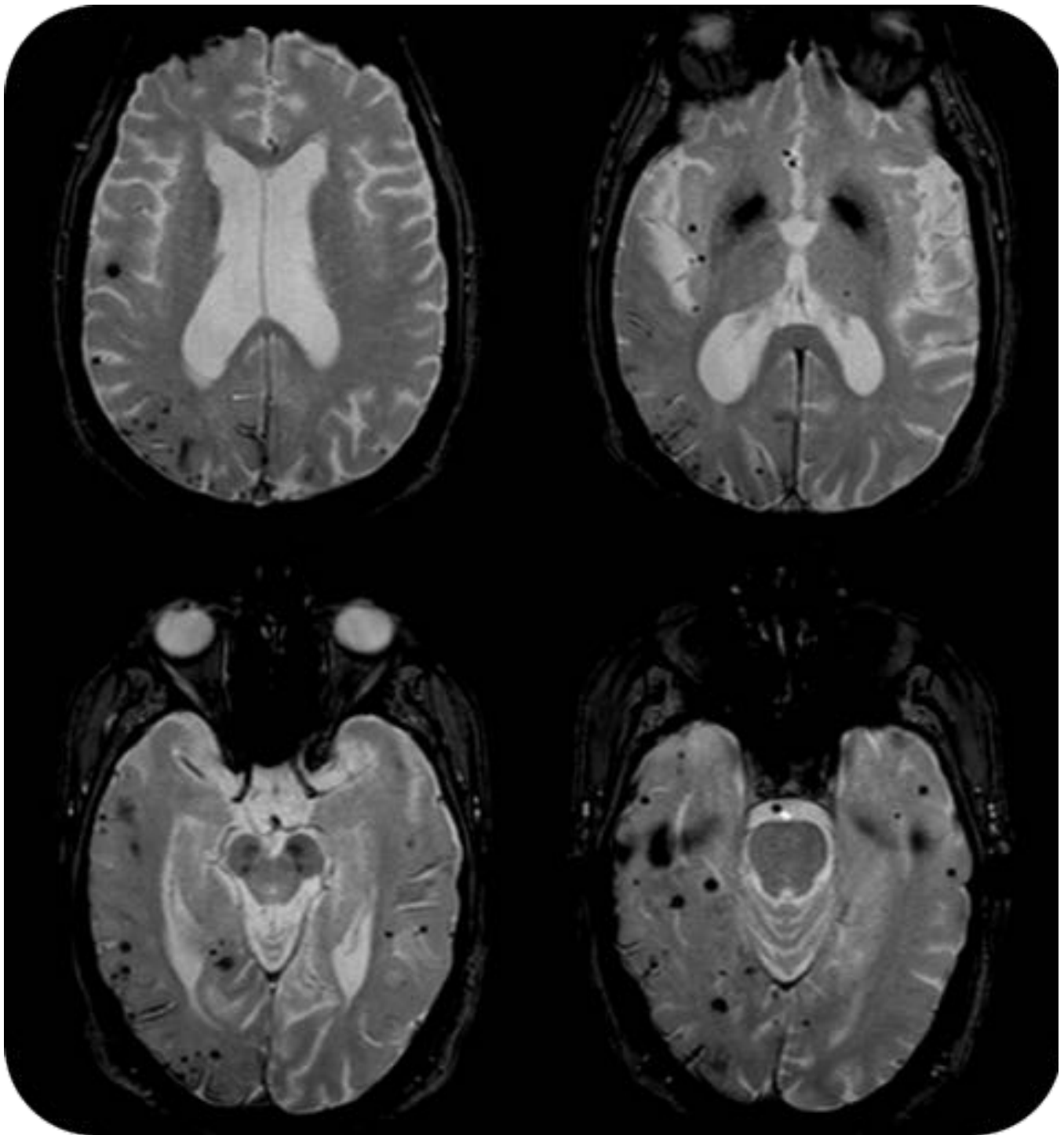


Fig. 6: Secuencias T2* donde se evidencian múltiples microhemorragias corticales y subcorticales en lóbulos temporales, occipitales y parietal derecho secundarias a AAC

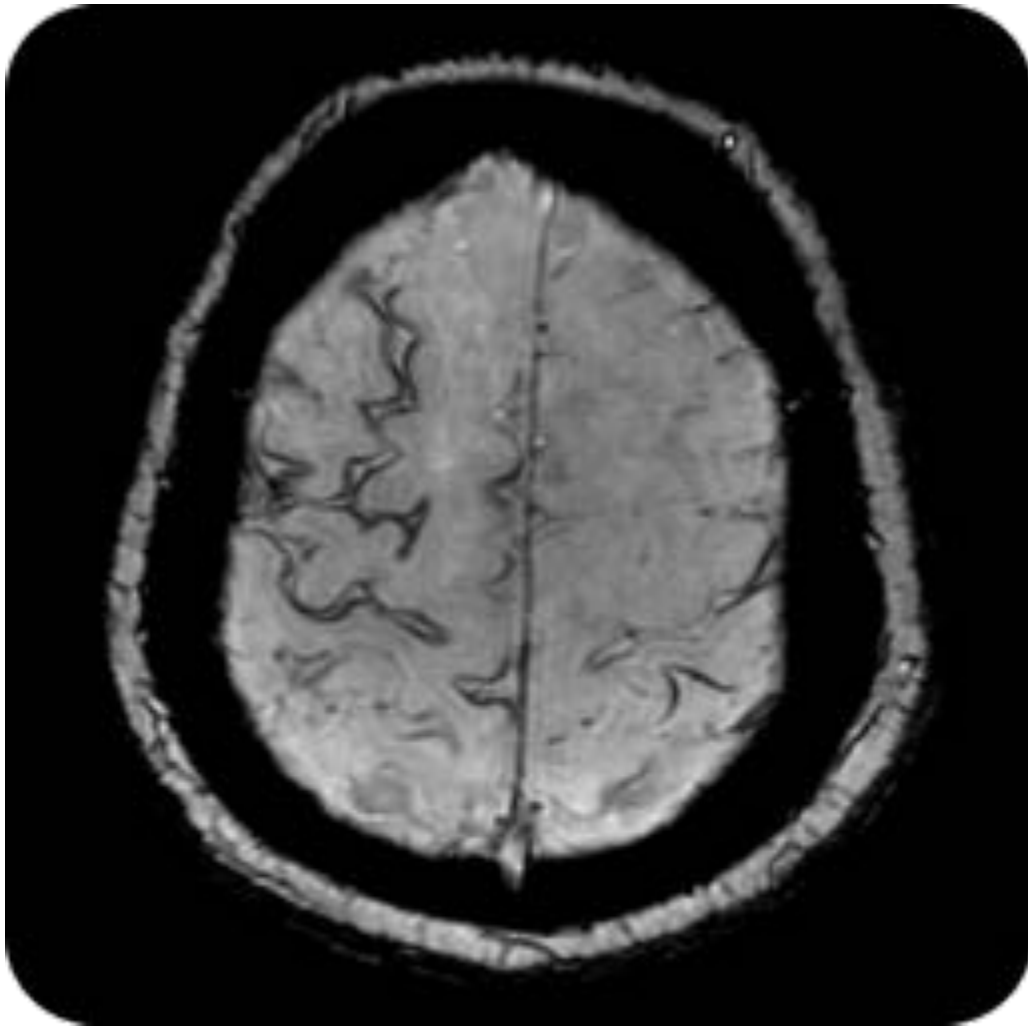


Fig. 7: Secuencia SWI donde se aprecia la imagen típica de la hemosiderosis superficial con aspecto en vías de tren.

CRITERIOS DE BOSTON MODIFICADOS			
AAC Definitiva	AAC Probable con confirmación anatomopatológica	AAC Probable	AAC Posible
El examen post-mortem muestra	Los datos clínicos y anatomopatológicos en los tejidos (hematoma evacuado o biopsia cortical) demuestran	Los datos clínicos y de RM o TC demuestran	Los datos clínicos y de RM o TC demuestran
<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia lobar, cortical o subcortical AAC con vasculopatía severa Ausencia de otros diagnósticos 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia lobar, cortical o subcortical Cierto grado de AAC en la muestra Ausencia de otros diagnósticos 	<ul style="list-style-type: none"> Múltiples hemorragias restringidas a región lobar, cortical o subcortical (hemorragia cerebelosa permitida). Hemorragia aislada lobar, cortical o subcortical y hemosiderosis superficial focal o diseminada. Edad > 55 años Ausencia de otra causa de hemorragia* 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia aislada lobar, cortical o subcortical Hemosiderosis superficial focal o diseminada Edad > 55 años Ausencia de otra causa de hemorragia*
<p>*Otras causas de hemorragia intracerebral: sobredosificación de anticoagulantes (INR > 3.0), antecedente de TCE, ictus isquémico, tumor del SNC, malformación vascular, vasculitis, discrasia sanguínea, coagulopatía</p> <p>Linn J, Halpin A, Demaree P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2020;74:1346-50.</p>			

Fig. 8: Criterios de Boston modificados

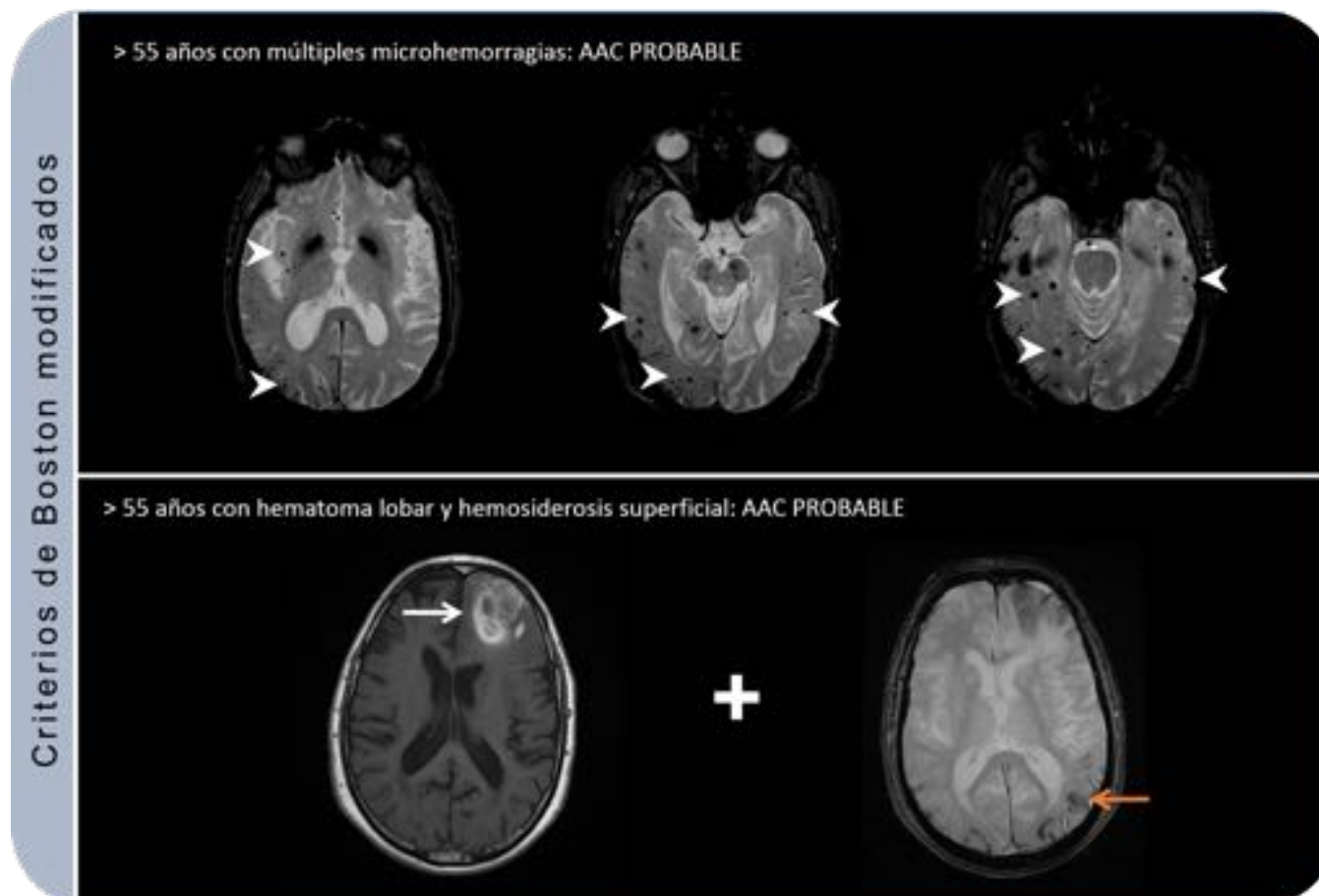


Fig. 9: ejemplos de AAC probable según los criterios de Boston modificados



Fig. 10: ejemplos de AAC posible según criterios de Boston modificados

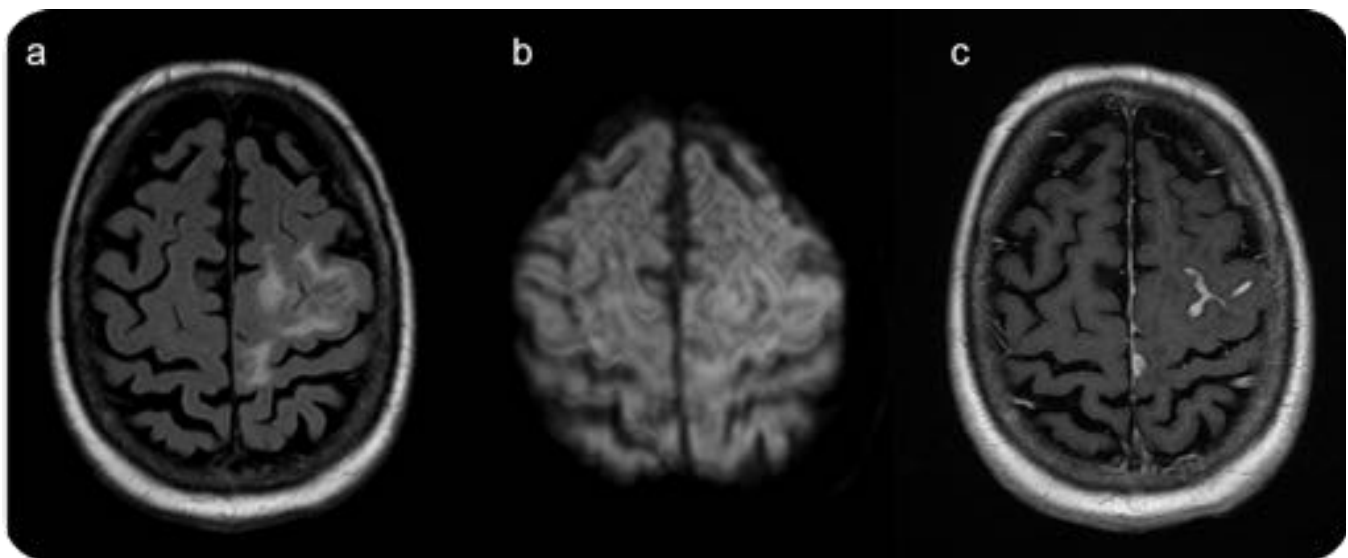


Fig. 11: Secuencias FLAIR (a), difusión (b) y T1 con gadolinio (c) de un varón de 81 años con alteración del comportamiento secundaria a angiopatía amiloide inflamatoria en las que se identifica edema vasogénico sin áreas de infarto y con captación leptomeníngea asociada.

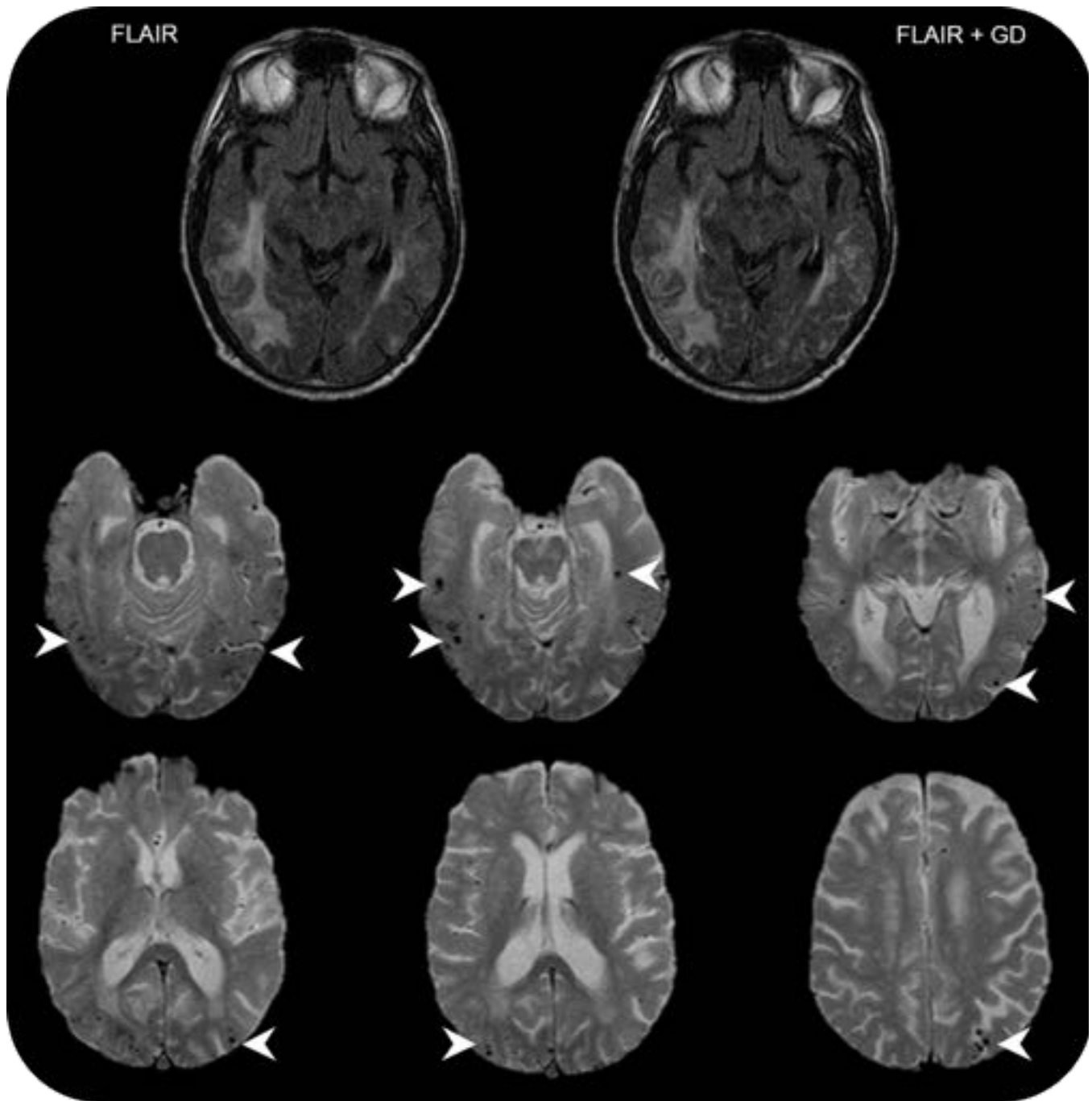


Fig. 12: Varón de 86 años con extenso edema vasogénico temporal bilateral con captación leptomenígea asociada. Las secuencias eco de gradiente demuestran la presencia de múltiples microhemorragias corticales y subcorticales (cabezas de flecha).

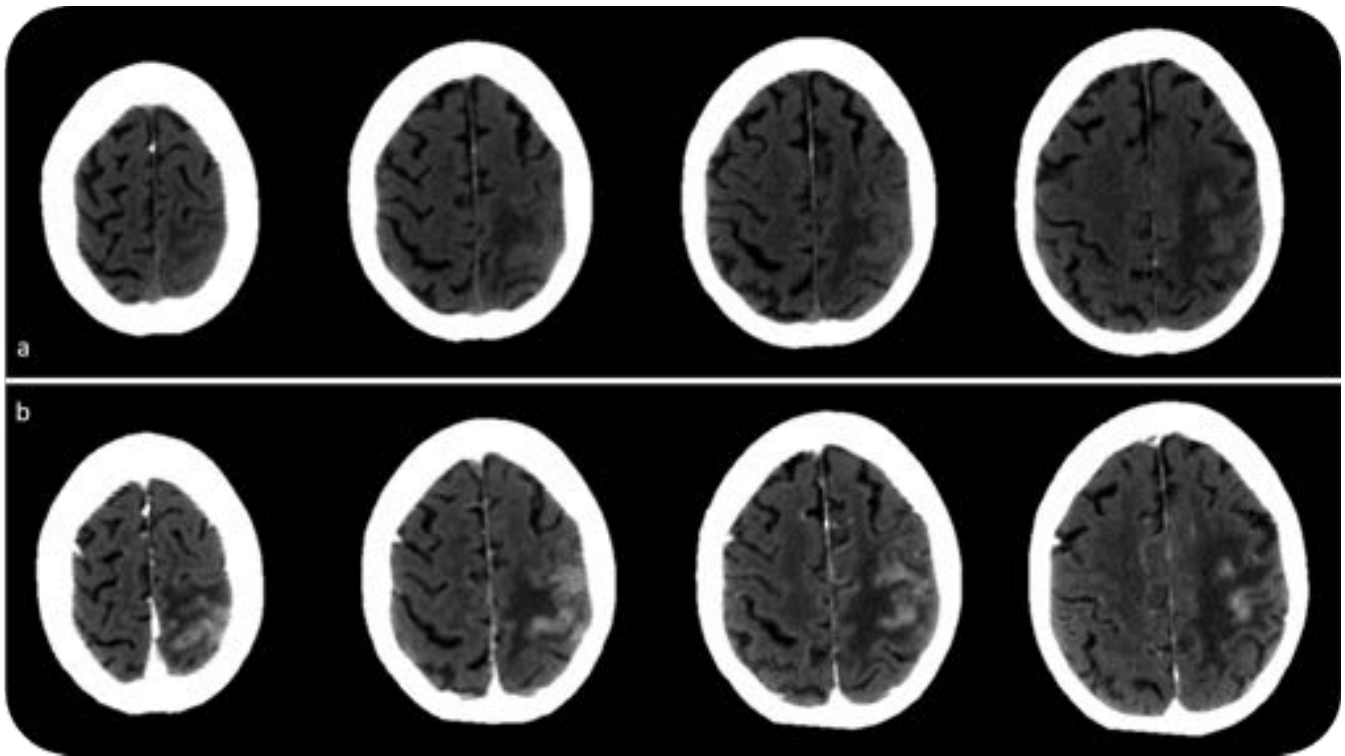


Fig. 13: Varón de 72 años que acude al Servicio de Urgencias por síndrome constitucional. La angiopatía amiloide inflamatoria puede también diagnosticarse mediante TC. Cortes axiales de TC sin (a) y con contraste yodado (b) que muestran muestra extenso edema vasogénico subcortical frontal izquierdo con captación leptomenínea asociada.

Propuesta de criterios diagnósticos para la angiopatía amiloide con inflamación vascular	
PROBABLE	DEFINITIVA
<p>Todos los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aparición aguda o subaguda de los síntomas 2. > 40 años 3. Al menos una de las siguientes manifestación clínica: cefalea, cambios de comportamiento o confusión, déficits neurológicos focales o crisis. 4. En RM: hiperintensidades de señal parcheadas o confluentes en T2 o FLAIR que son : <ol style="list-style-type: none"> a. asimétricas b. sin/ con efecto de masa c. sin/con realce leptomeníneo o parenquimatoso. 5. Demostración de enfermedad por depósito de amiloide en las secuencias de susceptibilidad magnética: <ol style="list-style-type: none"> a. Múltiples microhemorragias corticales y subcorticales y/o b. Hematoma lobar reciente o previo 6. Ausencia de neoplasia, infección u otra causa posible 	<p>Todos los anteriores y confirmación histológica con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inflamación perivascular, transmural y/o intramural 2. Depósito de amiloide en los vasos del córtex y la leptomeninge del área afectada.

Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:20-6

Fig. 14: Propuesta de criterios diagnósticos para la angiopatía amiloide con inflamación vascular.

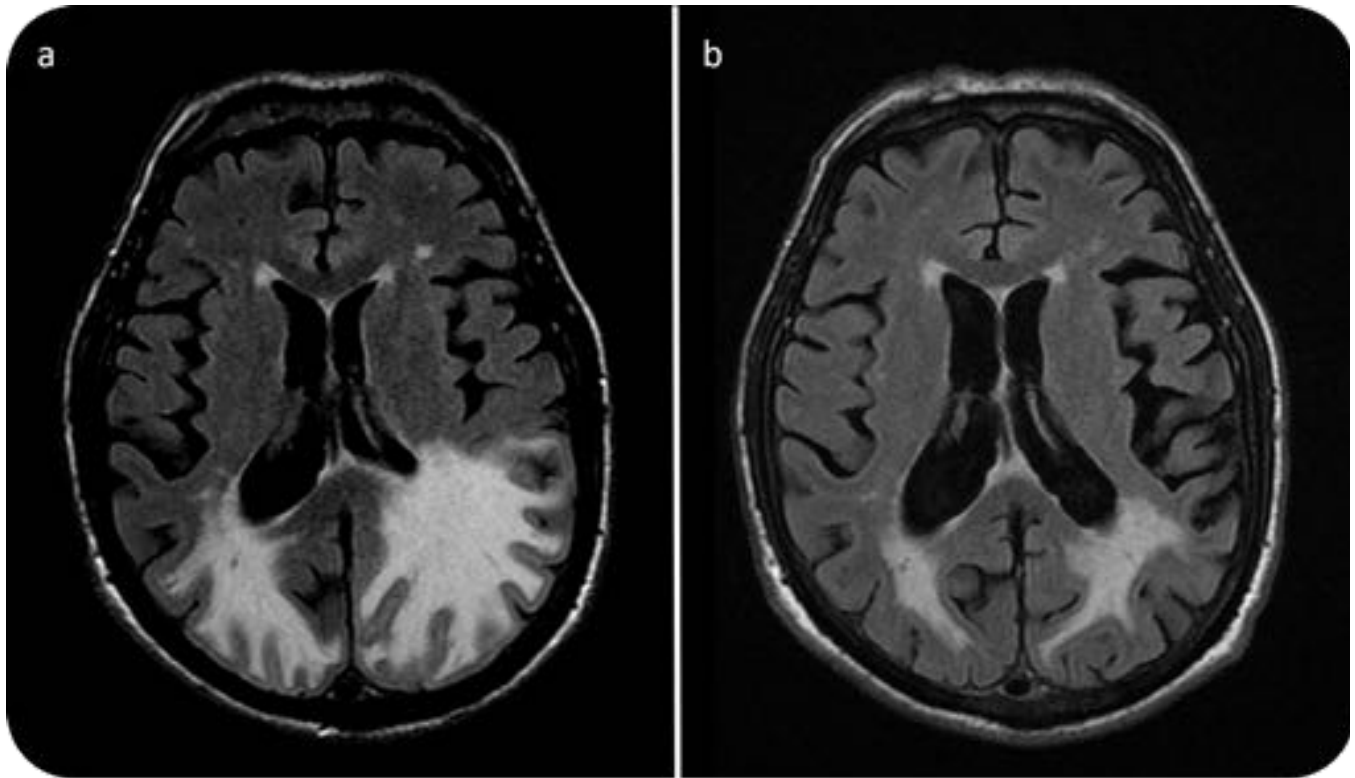


Fig. 15: Paciente con angiopatía amiloide inflamatoria antes (a) y después (b) de un mes con tratamiento corticoideo. Existe una evidente disminución del edema vasogénico parietal bilateral y mejoría del efecto de masa sobre el ventrículo lateral izquierdo.

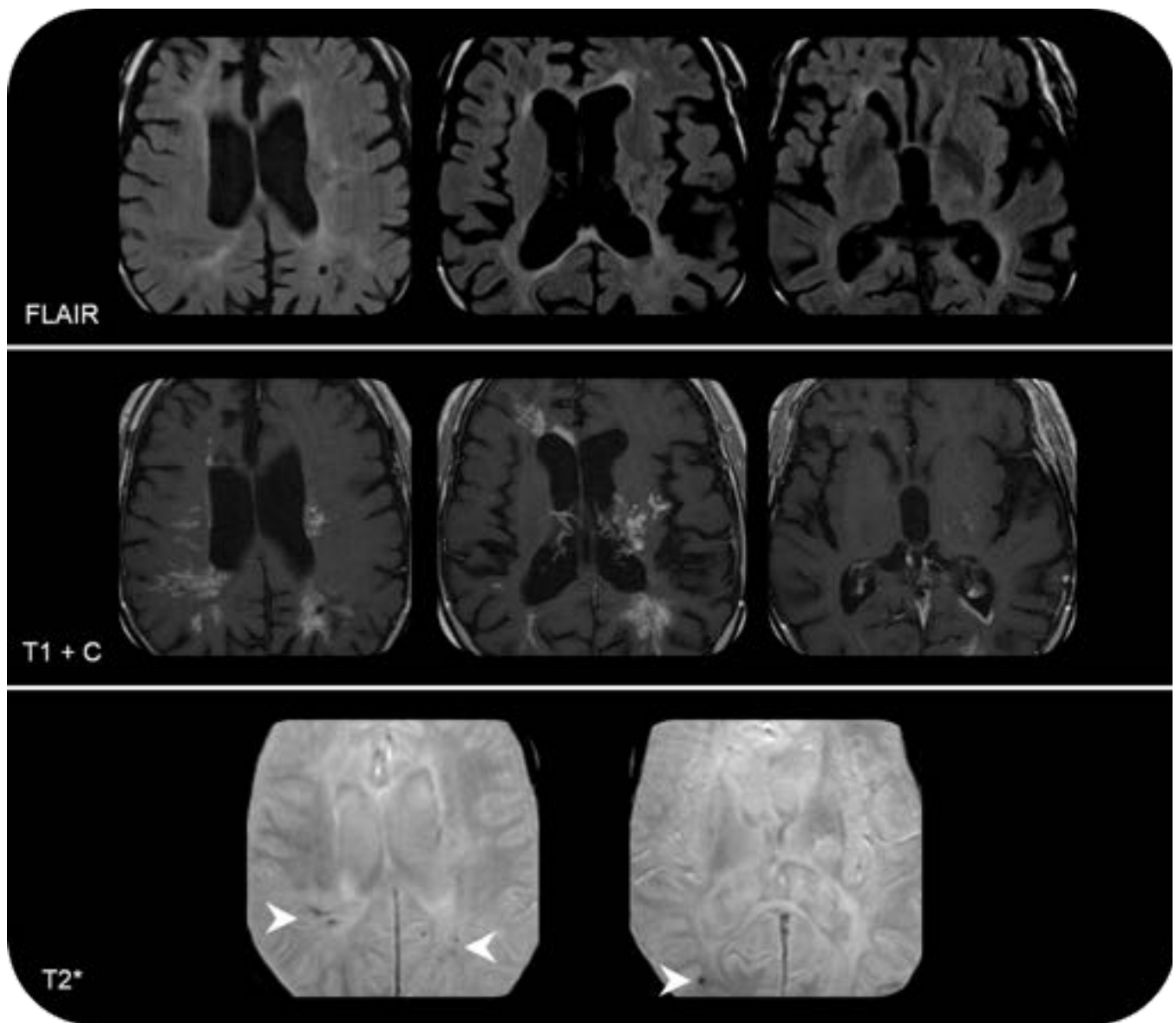


Fig. 16: Varón de 56 años con múltiples lesiones bilaterales periventriculares y en sustancia blanca profunda mínimamente hiperintensas en secuencias FLAIR y con intensa captación de contraste. Adoptan una disposición radial desde los ventrículos laterales. En T2* se observan varias microhemorragias (cabeza de flecha). AP compatible con amiloidomas cerebrales.

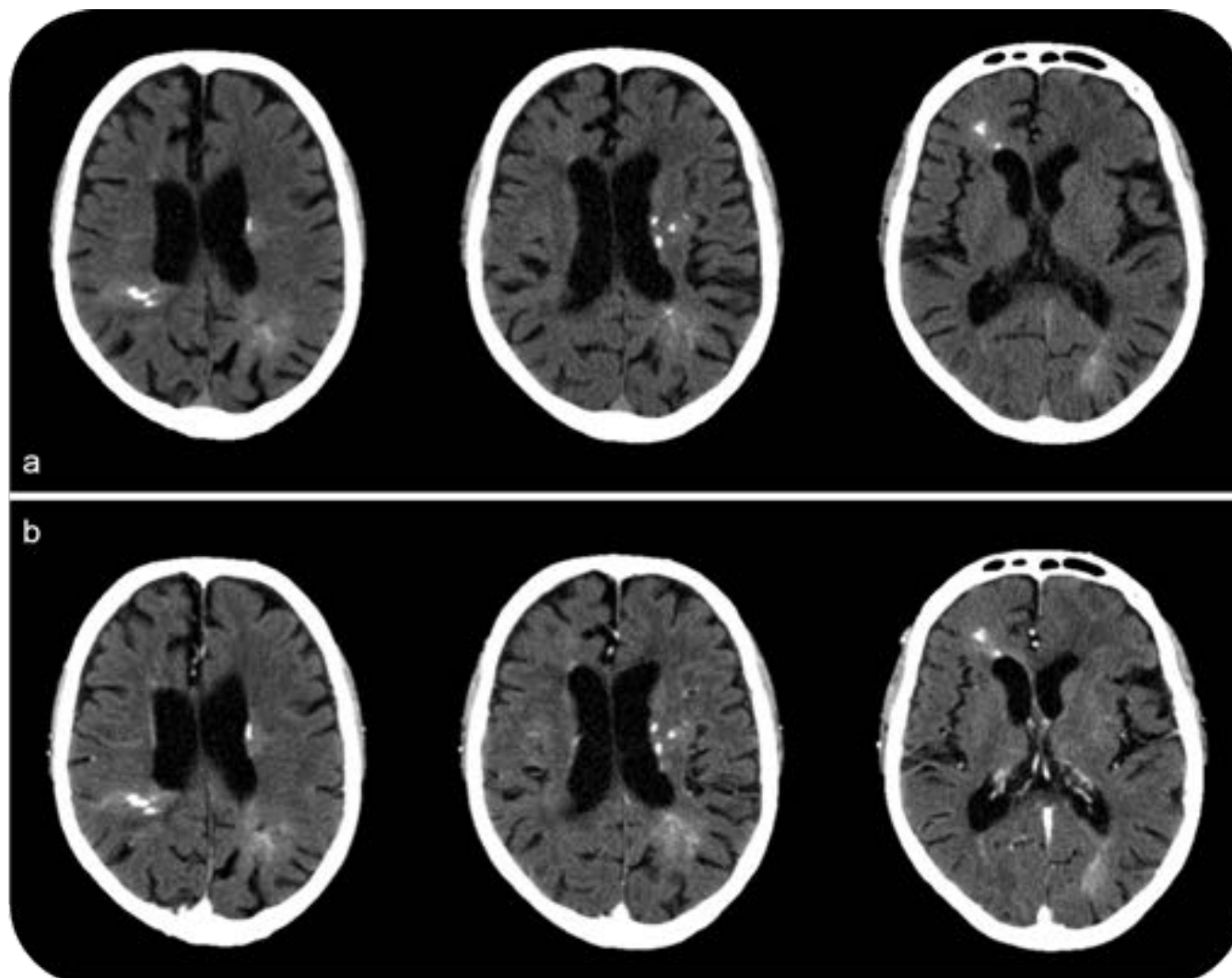


Fig. 17: Varón de 56 años con múltiples lesiones bilaterales periventriculares y en sustancia blanca profunda con calcificaciones puntiformes asociadas, hiperdensas en la TC sin contraste (a) y con captación muy leve tras la administración del mismo (b)

Conclusiones

El término amiloidosis engloba a un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de péptido β -amiloide.

La angiopatía amiloide cerebral que se manifiesta en forma de hemorragia lobar espontánea es la forma de presentación más frecuente pero existen otras variantes como la angiopatía amiloide inflamatoria o la forma pseudotumoral cuyas manifestaciones radiológicas difieren entre sí y debemos conocer.

La angiopatía amiloide inflamatoria es además una de las pocas causas de demencia potencialmente reversible por lo que el radiólogo debe estar familiarizado con esta entidad para incluirla en el diagnóstico diferencial de un paciente de edad avanzada con un cuadro de encefalopatía aguda c

subaguda.

Las secuencias eco de gradiente y de susceptibilidad magnética por su alta sensibilidad para detectar depósitos de hemosiderina son a menudo la clave a la hora de establecer un diagnóstico.

Bibliografía / Referencias

1. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *Journal of stroke*. 2015;17:17-30.
2. Calviere L, Cuvinciuc V, Raposo N, Faury A, Cognard C, Larrue V, et al. Acute Convexity Subarachnoid Hemorrhage Related to Cerebral Amyloid Angiopathy: Clinikoradiological Features and Outcome. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2016:article in press.
3. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron JC, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain: a journal of neurology*. 2015;138:2126-39.
4. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment *Neurology*. 1998;51:690-4.
5. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001;56(4):537-9.
6. Linn J, Herms J, Dichgans M, Bruckmann H, Fesl G, Freilinger T, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008;29:184-6.
7. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74:1346-50.
8. Vázquez-Costa JF, Baquero-Toledo M, Sastre-Bataller I, Mas-Estellés F, Vilchez-Padilla JJ. Angiopatia amiloide inflamatoria. *Neurología*. 2014;29:254-6.
9. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82:20-6.
10. Gandhi D, Wee R, Goyal M. CT and MR imaging of intracerebral amyloidoma: case report and review of the literature. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2003;24:519-22.
11. Foreid H, Barroso C, Evangelista T, Campos A, Pimentel J. Intracerebral amyloidoma: case report and review of the literature. *Clinical neuropathology*. 2010;29:217-22.