



Guía práctica para la interpretación de las leucodistrofias: un abordaje sistematizado

Daniel López Zúñiga, José Pablo Martínez Barbero, Adolfo Jesús Ariza Sánchez, Alberto Prieto Gómez.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves,
Granada.

Objetivo docente:

- ✓ Explicar y resumir las definiciones, generalidades y bases genéticas de las enfermedades de la sustancia blanca.
- ✓ Proponer un método por pasos para facilitar la interpretación de los estudios de RM en estos pacientes
- ✓ Servir como fuente de consulta cuando nos enfrentemos a un posible caso de enfermedad dismielinizante.

Revisión del tema:

Las **leucodistrofias** son un grupo de enfermedades con gran variabilidad en sus manifestaciones clínicas y por imagen, todo ello agravado por la falta de consenso y confusión respecto a algunas definiciones sobre las enfermedades de la sustancia blanca. Esto hace que enfrentarse a cada caso y proponer un diagnóstico diferencial útil sean una tarea especialmente difícil para la mayoría de radiólogos.

Algunas de las definiciones descritas en la literatura y necesarias para su manejo serían:

- **Leucoencefalopatía:** cualquier desorden genético o adquirido que afecta fundamentalmente a la sustancia blanca del SNC, independientemente de que afecte o no al SNP. Las leucoencefalopatías hereditarias se dividen en: leucodistrofias y leucoencefalopatías genéticas (desórdenes sistémicos con afectación de la sustancia blanca como hallazgo secundario).
- **Hipomielinización y/o amielinización:** casi completa o total ausencia permanente de mielinización, sin incluir enfermedades con destrucción de la mielina (desmielinizantes).
- **Mielinización retardada:** mielinización tardía, pero progresiva. Suele ser secundario a enfermedades crónicas, que impiden la mielinización en su tiempo adecuado, pero siendo la mielina normal.
- **Dismielinización:** enfermedad con mielinización disfuncional que resulta en algún grado de mielina anormal con o sin desmielinización.
- **Desmielinización:** pérdida de mielina por cualquier insulto, de causa adquirida.

Clasificación de las leucoencefalopatías (figura 1).

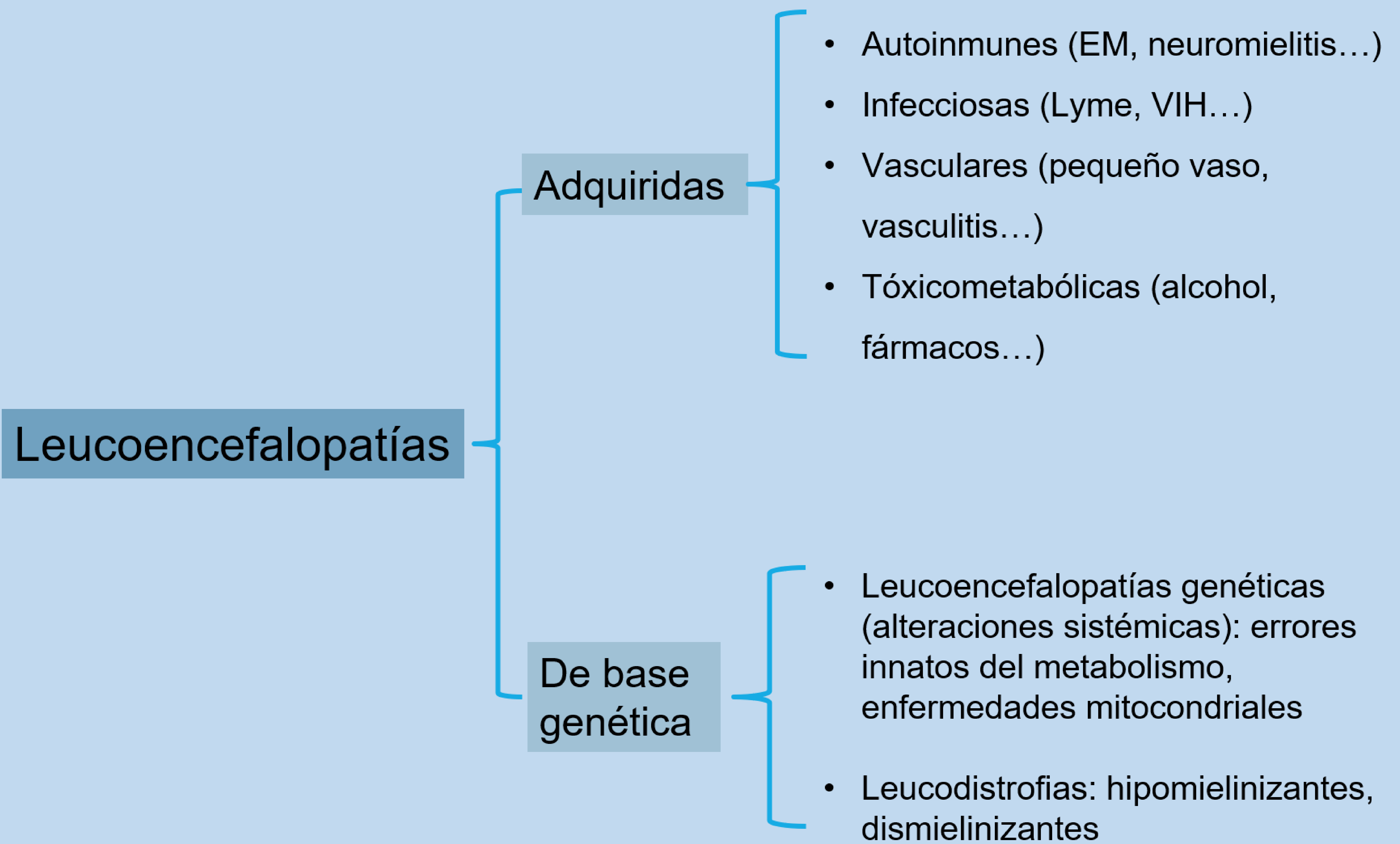


Figura 1. Clasificación de las leucoencefalopatías

Las **leucodistrofias** se producen por una mutación genética hereditaria que condiciona la producción anómala proteica. Al ser genéticas, tienden a afectar de forma bilateral y simétrica, con algunas excepciones.

Los **síntomas** son variables e inespecíficos. Deben sospecharse en niños con retraso del desarrollo. Tienen mal **pronóstico**, pues tienden a ser progresivas y fatales.

El **tratamiento** suele ser sintomático, algunas de ellas tienen un tratamiento específico (hidrocortisona, hormona del crecimiento, colecistectomía...). Los tratamientos curativos como la terapia génica están en desarrollo en la actualidad.

Es importante conocer el **proceso de mielinización** normal para interpretar correctamente las imágenes de RM:

- La mielinización ocurre desde el 5 mes hasta los 2 años de edad. Es producida por los oligodendrocitos en el SNC y las células de Schwann en el SNP. Se produce un engrosamiento progresivo de las vainas de mielina que forman vainas alrededor del axón, siendo la mielina rica en lípidos.
- El proceso sigue un patrón que consiste en: de caudal a craneal, de posterior a anterior, dirección centrífuga, las fibras sensitivas maduran antes que las motoras y las de proyección antes que las de asociación.
- La sustancia blanca (SB) no mielinizada tiene gran cantidad de agua, siendo hipointensa T1 e hiperintensa T2. La SB mielinizada tiene mayor contenido de lípidos, siendo hiperintensa T1 e hipointensa T2.
- Las secuencias potenciadas en T1 son las mejores para <1 año y las secuencias T2 entre 1 y 2 años de edad.

Se han descrito múltiples clasificaciones basadas en la patología, organela o proceso celular, desorden metabólico afecto o hallazgos por RM.

Como neuroradiólogos, proponemos una clasificación basada en los hallazgos por RM para facilitar la interpretación de estos estudios y poder elaborar un diagnóstico diferencial útil para el clínico. El método se divide en 5 pasos (figura 2):

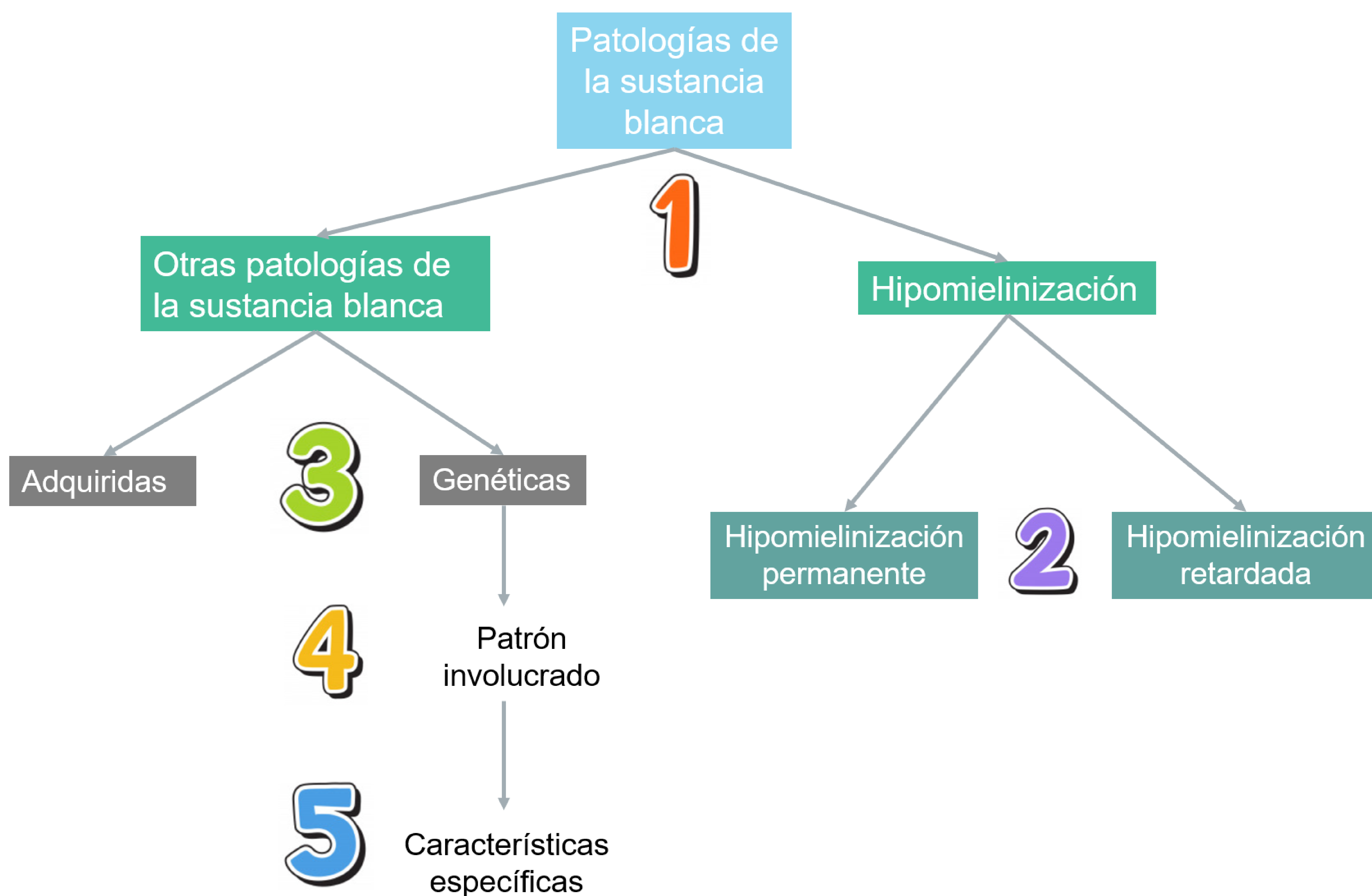


Figura 2. Esquema del método propuesto mediante RM.

1. Diferenciar entre hipomielinización y otras formas de patología de la sustancia blanca

La *hipomielinización* aparece hiperintensa en T2 e hiperintensa o isointensa en T1, mientras que la *desmielinización* aparece hiperintensa en T2 y marcadamente hipointensa en T1.

Las secuencias potenciadas en T1 son las mejores para evaluar la cantidad de mielina. Si hay poca o ninguna, la SB aparecerá hipointensa respecto a la sustancia gris (SG). Si hay moderada cantidad de mielina, aparecerá isointensa a la SG y conforme aumenta, aparecerá hiperintensa a la SG (figura 3).

2. Dentro de la hipomielinización, diferenciar si es retardada o permanente

La *mielinización retardada* (figura 4) es un hallazgo no específico en casi cualquier niño con retraso del desarrollo de cualquier causa, mientras que la hipomielinización permanente se debe a causas específicas.

La diferenciación se puede hacer mediante RMs consecutivas con un intervalo entre ellas. Se considera *hipomielinización permanente* cuando existe un patrón sin cambios de deficiente mielinización en dos RMs separadas por 6 meses en un niño mayor de 1 año.

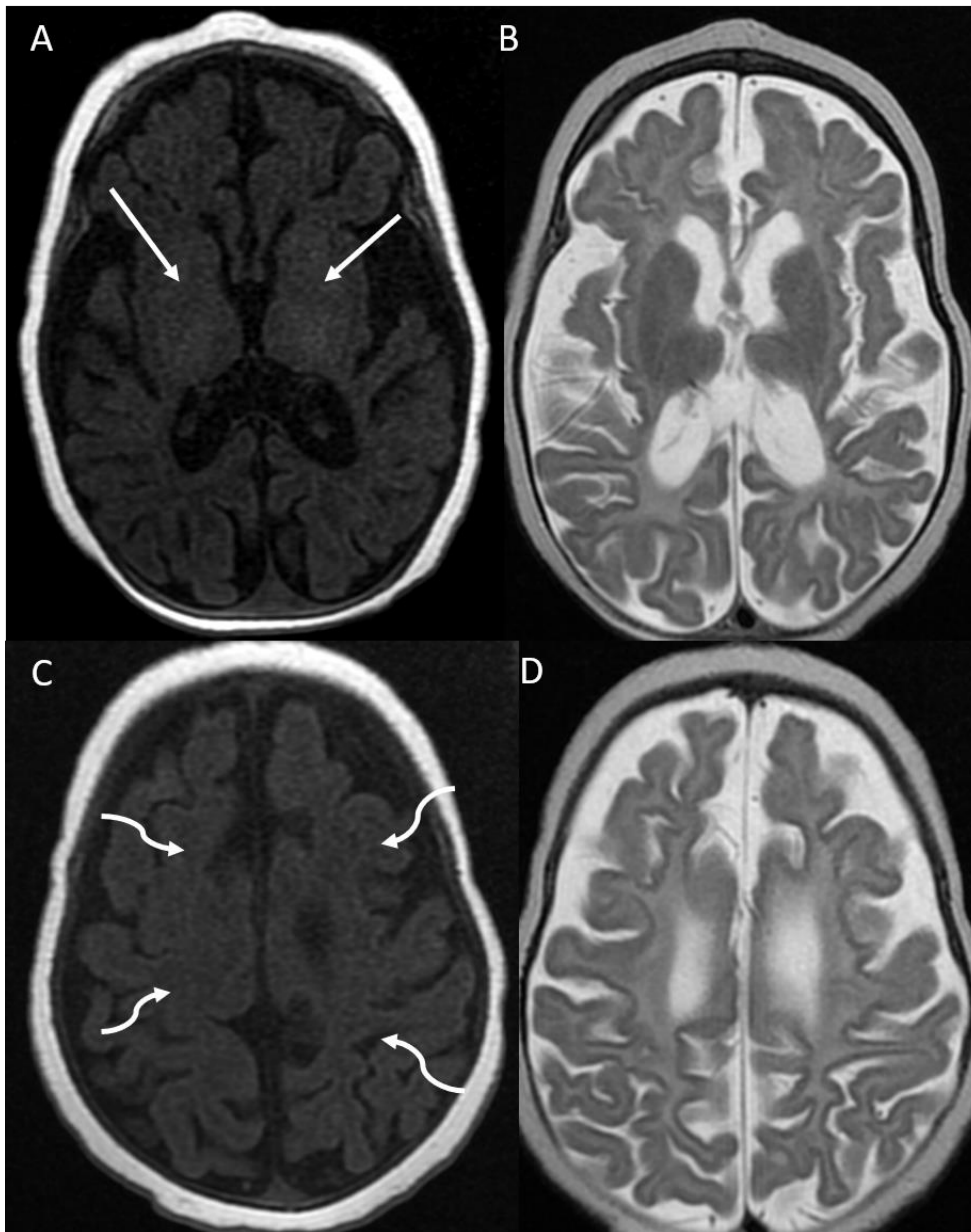


Figura 3. Lactante de 6 meses de edad con retraso psicomotor. Se muestran secuencias de RM potenciadas en T1 (A y C) y T2 (B y D) que muestran marcada hipomielinización con hipointensidad de la sustancia blanca en T1 e hiperintensidad en T2, más concretamente a nivel de ambas cápsulas internas (flechas rectas) y a nivel de los centros semiovais (flechas curvas), cuyas localizaciones ya deberían estar mielinizadas desde los 3 meses. Existe además marcada atrofia cerebral y cerebelosa generalizada con dilatación secundaria del sistema ventricular.

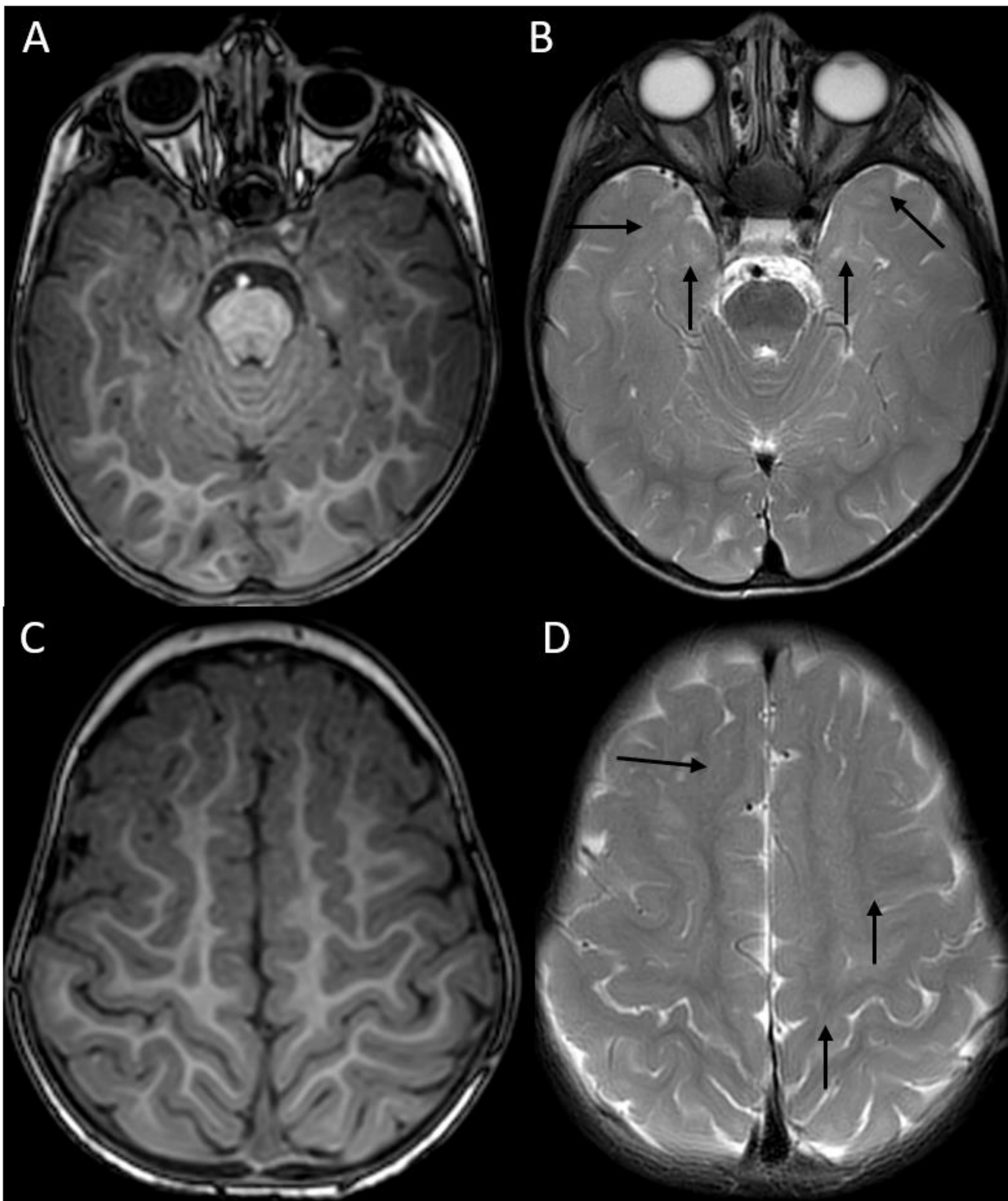


Figura 4. Paciente de 12 meses de edad con retraso global del desarrollo, con edad madurativa de 6-7 meses. Se muestran secuencias potenciadas en T1 (A y C) y T2 (B y D) donde se visualiza progresiva mielinización con considerable hiperintensidad T1 e hipointensidad T2 de la sustancia blanca aunque menos llamativa que la correspondiente para la edad del paciente y con persistencia de áreas de mielinización incompleta visibles como hiperintensidades subcorticales en secuencias T2 (flechas). Estos hallazgos son más propios de un paciente de 7 meses de edad, sugiriendo el diagnóstico de hipomielinización retardada.

3. Entre las otras patologías, identificar si la afectación de la sustancia blanca es simétrica o no.

Permite diferenciar entre leucoencefalopatías genéticas o adquiridas, siendo las primeras típicamente simétricas y bilaterales, aunque con excepciones como la afectación multifocal en algunas de ellas o la afectación simétrica en leucoencefalopatías adquiridas tóxicas (figura 5).

Es importante recordar que las adquiridas tienden a ser multifocales y asimétricas al principio, pero tienden a hacerse confluentes en fases más tardías de la enfermedad.

Las secuencias potenciadas en T2 son las mejores para detectar el patrón de afectación, apareciendo la SB hiperintensa.

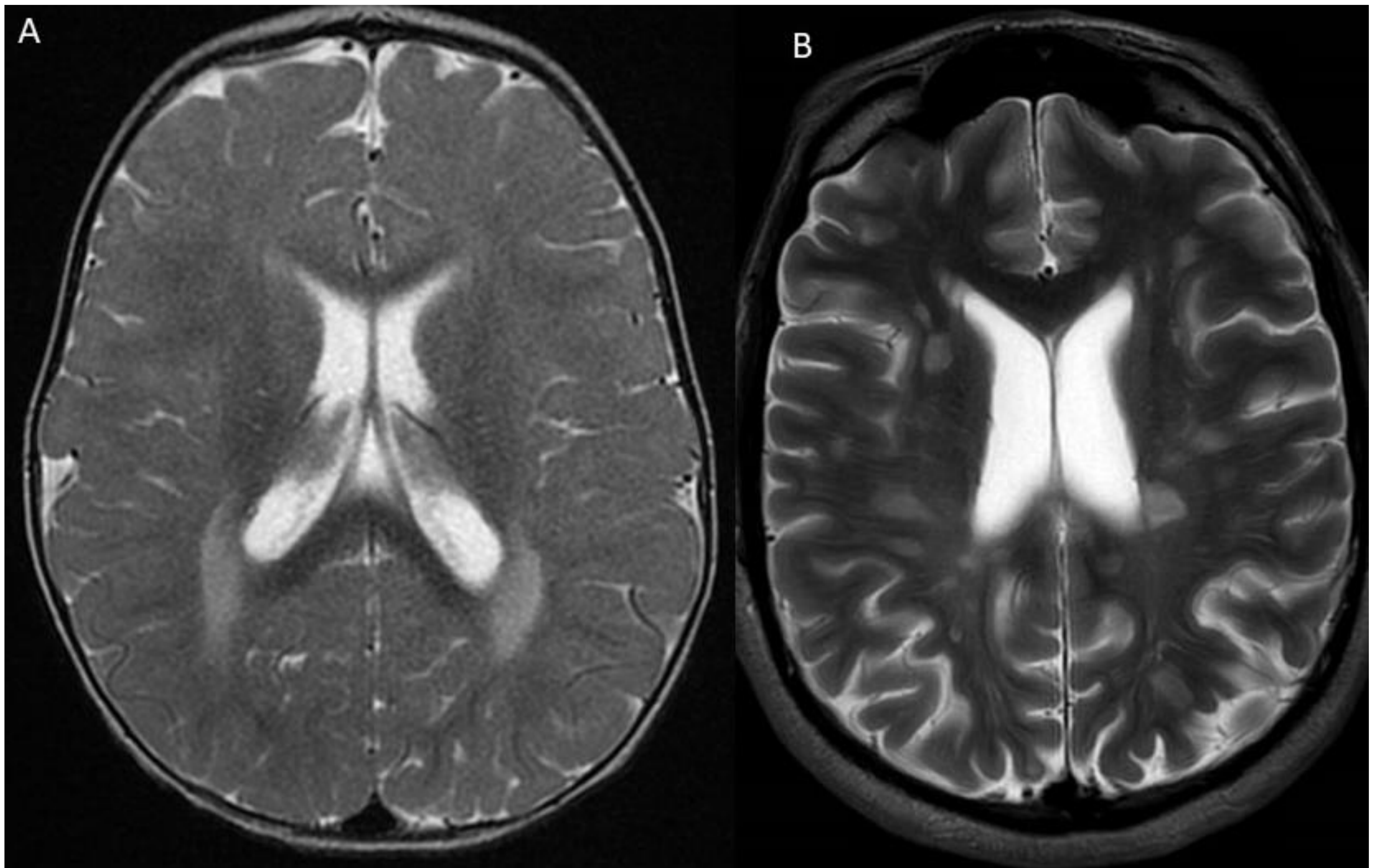


Figura 5. RM de cráneo con secuencias potenciadas en T2 que muestran hiperintensidades simétricas de la sustancia blanca parieto-occipital en paciente con enfermedad de Krabbe (A) e hiperintensidades asimétricas en paciente con esclerosis múltiple (B).

4. Describir el patrón de afectación de la sustancia blanca

Existen seis patrones clásicos de afectación de la SB, aunque podemos incluir algunas como la afectación difusa o de predominio temporal.

Deben hacerse algunas consideraciones respecto a los diferentes patrones: un paciente puede evolucionar de un patrón a otro y una misma leucodistrofia puede manifestarse con varios patrones. El patrón periventricular es muy inespecífico, mientras que el patrón subcortical es más infrecuente y específico. El patrón difuso es más típico de las enfermedades hipomielinizantes y es la etapa final de todas las enfermedades progresivas.

En la figura 6 se muestran los diferentes patrones de afectación por RM.

En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos de leucodistrofias basadas en el patrón de afectación.

5. Evaluar las características distintivas

Existen diferentes características que pueden ayudar a reducir el diagnóstico diferencial, como se puede apreciar en la tabla 2.

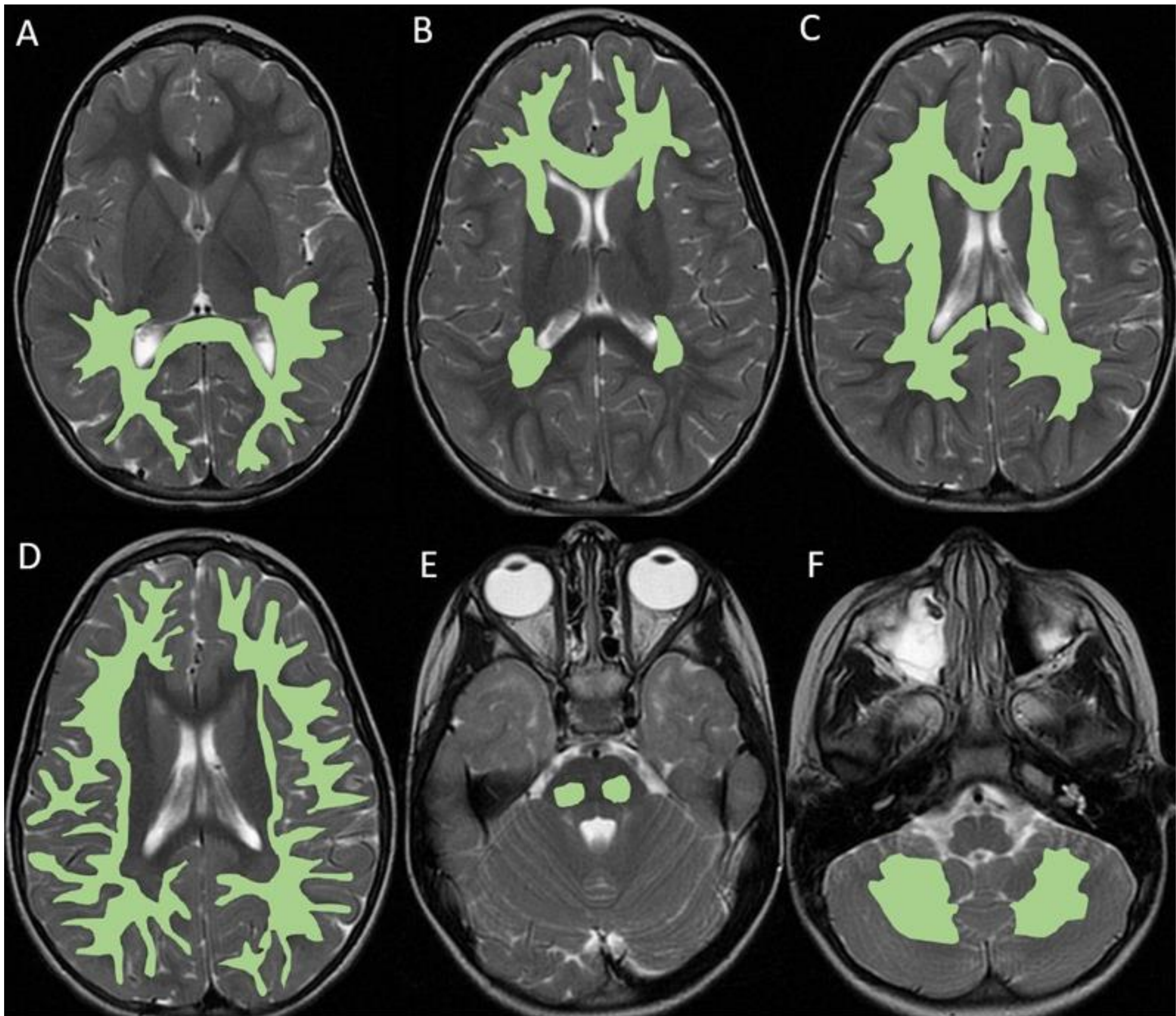


Figura 6. Patrones de afectación de las leucodistrofias mediante RM: parieto-occipital (A), frontal (B), periventricular (C), subcortical (D), tronco encefálico (E) y cerebeloso (F).

Patrón frontal	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenoleucodistrofia ligada al X • Leucodistrofia metacromática • Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides axonales y células gliales pigmentadas • Enfermedad de Alexander
Patrón parieto-occipital	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Krabbe • Adrenoleucodistrofia ligada al X
Patrón periventricular	<ul style="list-style-type: none"> • Leucodistrofia metacromática • Enfermedad de Krabbe • Leucoencefalopatía con afectación del tronco cerebral y médula espinal y elevación de lactato • Síndrome de Sjögren-Larsson • Enfermedad con Cuerpos de Poliglucosano del Adulto • Neurodegeneración asociada a la hidroxilasa de ácidos grasos
Patrón subcortical	<ul style="list-style-type: none"> • Aciduria L-2-hidroxiglutarica
Afectación del tronco de encéfalo	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alexander • Leucoencefalopatía con afectación del tronco cerebral y médula espinal y elevación de lactato • Leucodistrofia autosómica dominante de inicio de adulto • Leucodistrofia autosómica dominante asociada a gen LMNB-1 • Enfermedad con Cuerpos de Poliglucosano del Adulto
Afectación cerebelosa	<ul style="list-style-type: none"> • Xantomatosis cerebrotendinosa • Enfermedad de Alexander • Leucoencefalopatía con afectación del tronco cerebral y médula espinal y elevación de lactato • Leucodistrofia autosómica dominante de inicio de adulto • Aciduria L-2-hidroxiglutarica • Síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil • Leucoencefalopatía progresiva, con fallo ovárico
Afectación difusa	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente • Leucodistrofia metacromática • Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales • Fase final de las leucodistrofias desmielinizantes
Afectación temporal	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad con Cuerpos de Poliglucosano del Adulto • Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales

Tabla 1. Ejemplos de leucodistrofias basadas en el patrón de afectación por RM.

Lesiones con intensidad de señal similar al LCR (quistes, cavitaciones o lagunas)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente • Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides axonales y células gliales pigmentadas • Leucoencefalopatía con calcificaciones y quistes • CADASIL
Realce tras contraste	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alexander • Leucoencefalopatía con calcificaciones y quistes • Adrenoleucodistrofia ligada al X
Picos anormales en la espectroscopia por RM	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sjögren-Larsson • Xantomatosis cerebrotendinosa • Leucoencefalopatía con afectación del tronco cerebral y médula espinal y elevación de lactato
Anormalidades de señal en susceptibilidad magnética (calcificaciones o microhemorragias)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides axonales y células gliales pigmentadas • CADASIL • Enfermedad de Nasu-Hakola • Leucoencefalopatía con calcificaciones y quistes • Síndrome de Cockayne • Síndrome de Aicardi-Goutieres
Afectación de la médula espinal	<ul style="list-style-type: none"> • Leucodistrofia autosómica dominante de inicio de adulto • Enfermedad de Alexander • Leucoencefalopatía con afectación del tronco cerebral y médula espinal y elevación de lactato
Adelgazamiento del cuerpo caloso	<ul style="list-style-type: none"> • Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente • Leucodistrofia autosómica dominante asociada a gen LMNB-1 • Leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides axonales y células gliales pigmentadas • Leucoencefalopatía progresiva, con fallo ovárico

Tabla 2. Ejemplos de enfermedades con características distintivas por RM.

Conclusión:

Las leucodistrofias son enfermedades raras con mal pronóstico y tratamiento. Existe una falta de consenso y confusión respecto a algunas definiciones y clasificaciones, haciendo el diagnóstico para el radiólogo una tarea compleja.

Para poder ofrecer un diagnóstico diferencial útil para el clínico, es esencial aprender como es el proceso de mielinización normal y proponemos una clasificación basada en los hallazgos por RM para facilitar el diagnóstico.

Bibliografía:

- Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72(8):750-759.
- Ashrafi, M. R., Amanat, M., Garshasbi, M., Kameli, R., Nilipour, Y., Heidari, et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert review of neurotherapeutics*, 20(1), 65–84.
- Van der Knaap M, Schiffmann R., Mochel F., and Wolf N I. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurology*, 18(10), 962–972.
- Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(2):94-105.
- Branson HM. Normal myelination: a practical pictorial review. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013;23(2):183-195
- Resende LL, de Paiva ARB, Kok F, da Costa Leite C, Lucato LT. Adult Leukodystrophies: A Step-by-Step Diagnostic Approach. *Radiographics*. 2019;39(1):153-168.
- Waldman AT. Leukodystrophies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018 Feb;24(1, Child Neurology):130-149.
- Desai NK, Mullins ME. An imaging approach to diffuse white matter changes. *Radiol Clin North Am*. 2014 Mar;52(2):263-78.