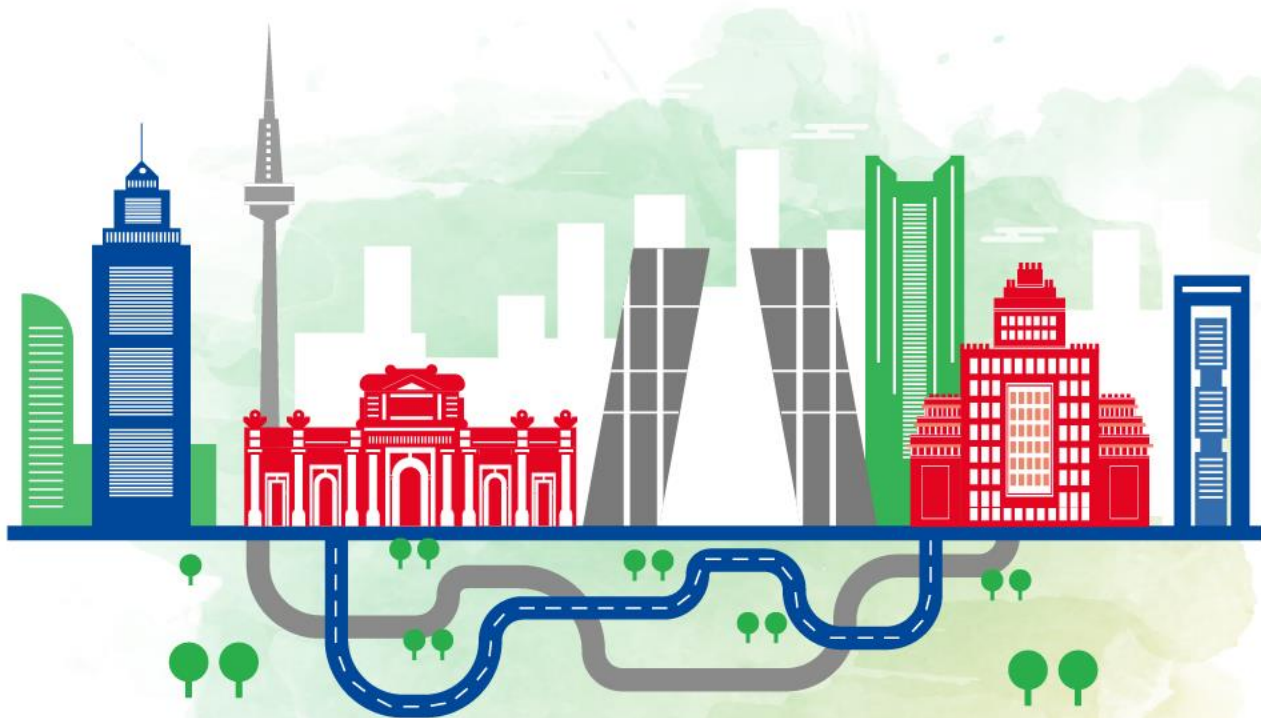


Radiología en la Patología Neurodegenerativa, Desmielinizante e Infecciosa del SNC

15 y 16 de febrero de 2024 | MADRID

Sede: CINESA. C/ Fuencarral 136

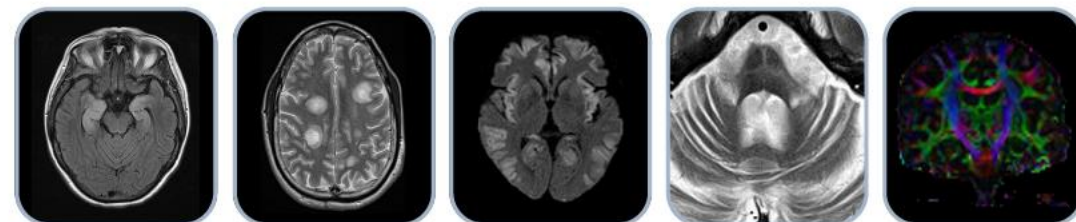


Enfermedad de pequeño vaso Demencia vascular

Rafael F. Ocete Pérez

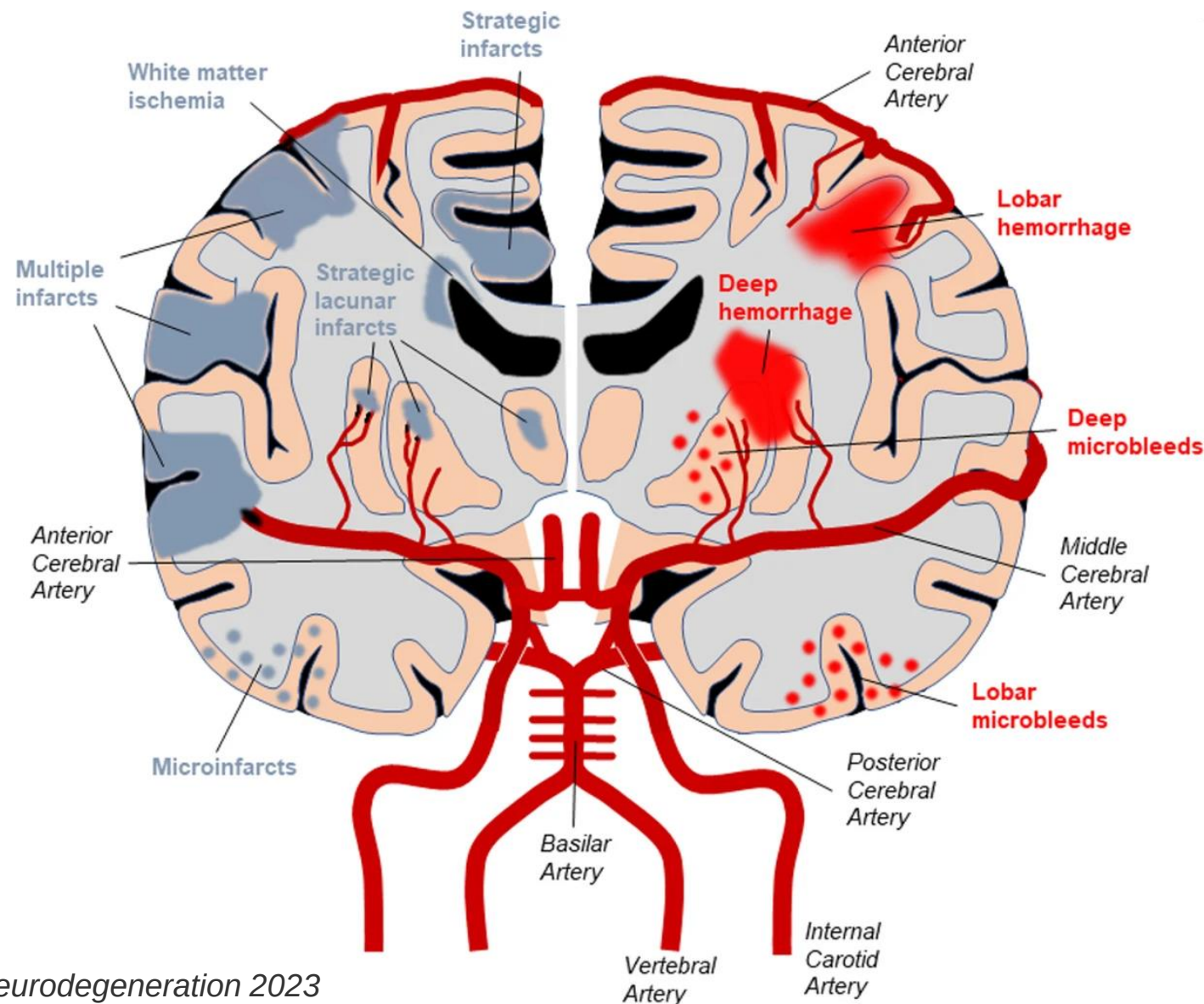
Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

Instituto de Biomedicina de Sevilla



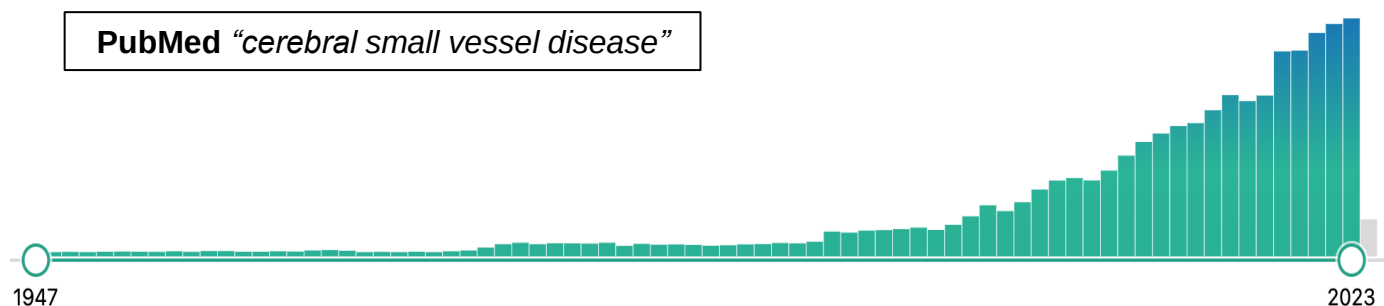
Guión

1. Introducción
2. Anatomía y fisiología
3. Componentes de la EPV
4. Demencia vascular
5. Conclusiones



Introducción

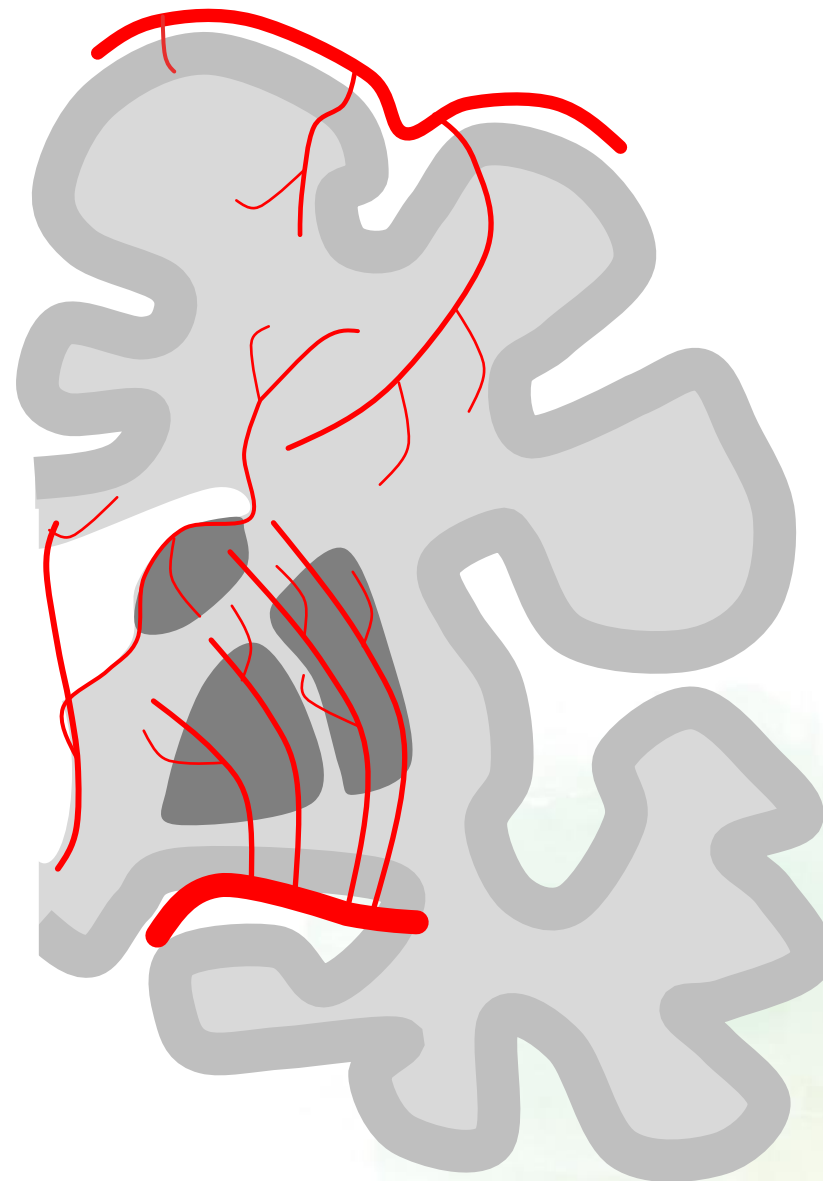
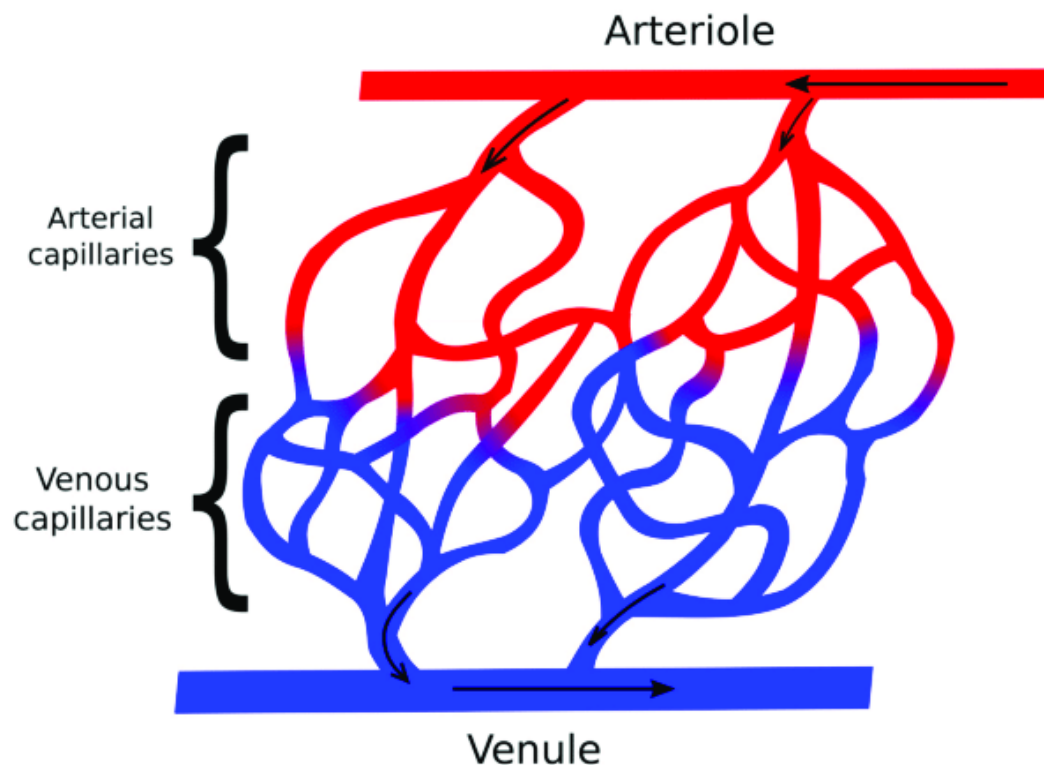
- La **EPV** es la enfermedad cerebral más prevalente jamás descrita.
- Entidad compleja, histológicamente heterogénea y todavía mal conocida que suscita un creciente interés en la literatura científica.



- La **EPV** es responsable de:
 - 25% eventos isquémicos cerebrales
 - 80% de las hemorragias cerebrales en ≥ 65 años
 - La mayoría de las demencias de origen vascular (presente en hasta el 45% de todas las demencias)

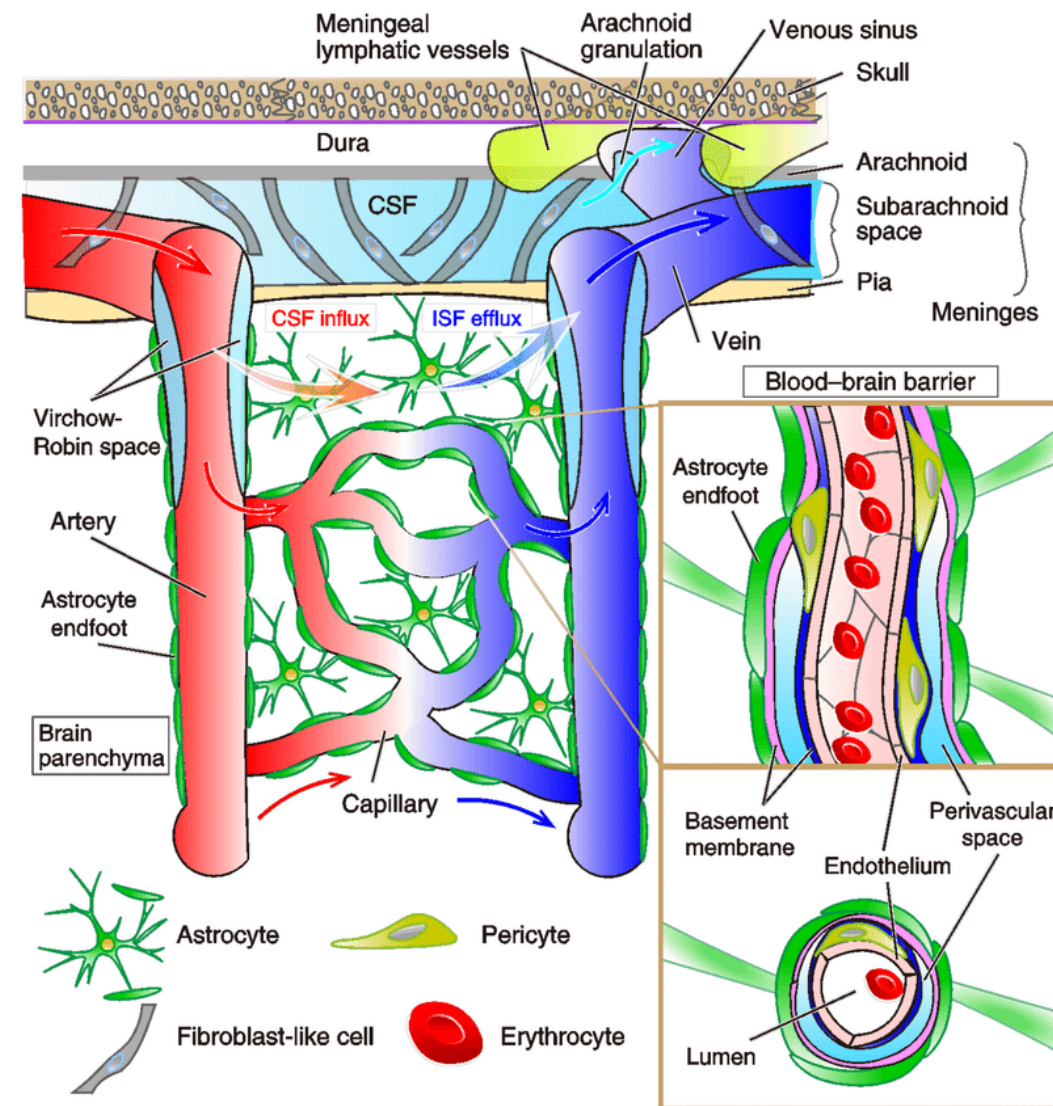
Anatomía y fisiología

- Los elementos estructurales principales que componen la microvasculatura cerebral son las ramas arteriales perforantes, las arteriolas, los capilares y las vénulas.



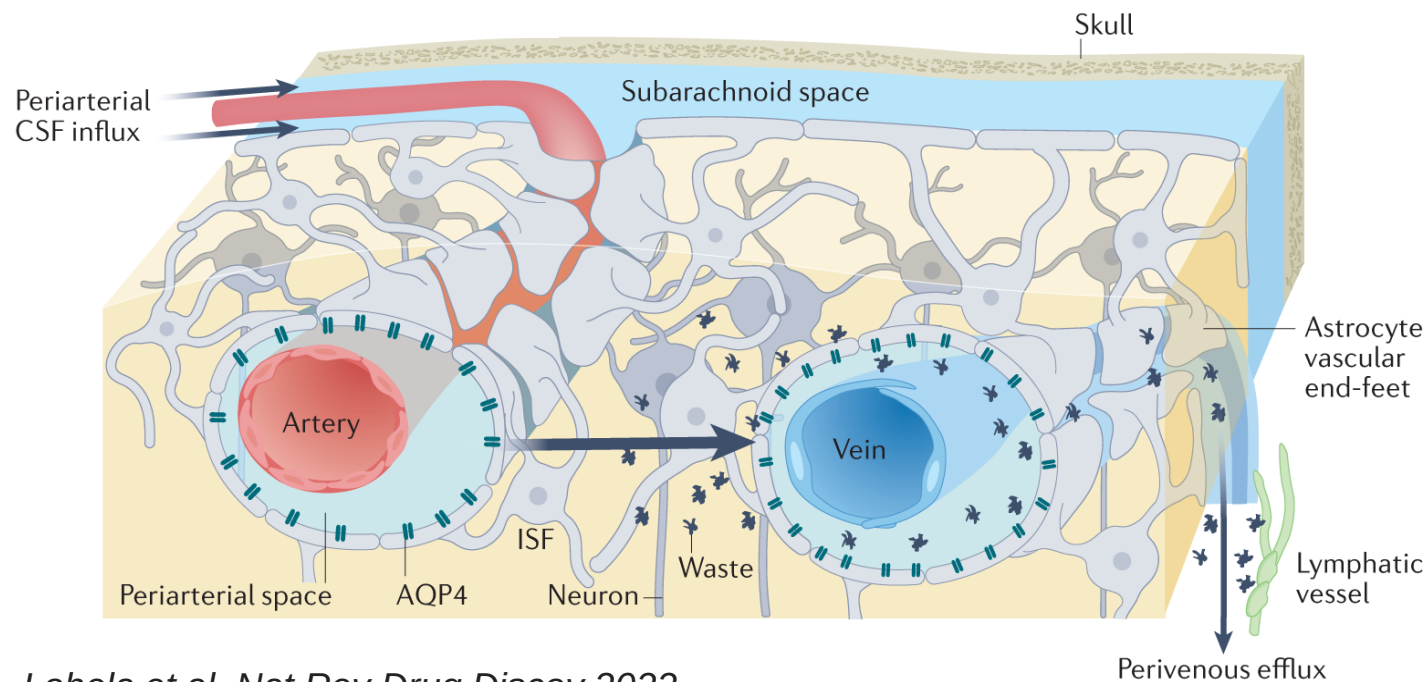
Anatomía y fisiología

- Los elementos estructurales principales que componen la microvasculatura cerebral son las ramas arteriales perforantes, las arteriolas, los capilares y las vénulas.
- Múltiples estirpes celulares implicadas: células endoteliales, pericitos, astrocitos, macrófagos perivasculares, fibroblastos perivasculares, células plasmáticas, linfocitos...
- Ingente y creciente descripción de genes, citocinas y proteínas de señalización y transporte de sustancias que participan en múltiples funciones:
 - Homeostasis glioneuronal
 - Regulación vasculomotora
 - Barrera hematoencefálica
 - Excreción de sustancias



Anatomía y fisiología

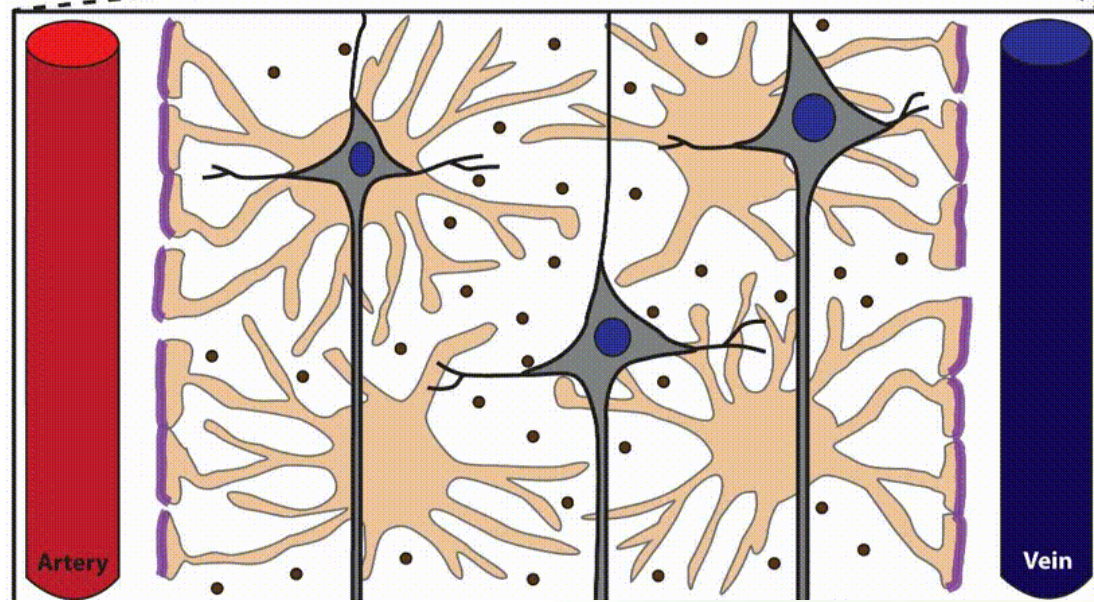
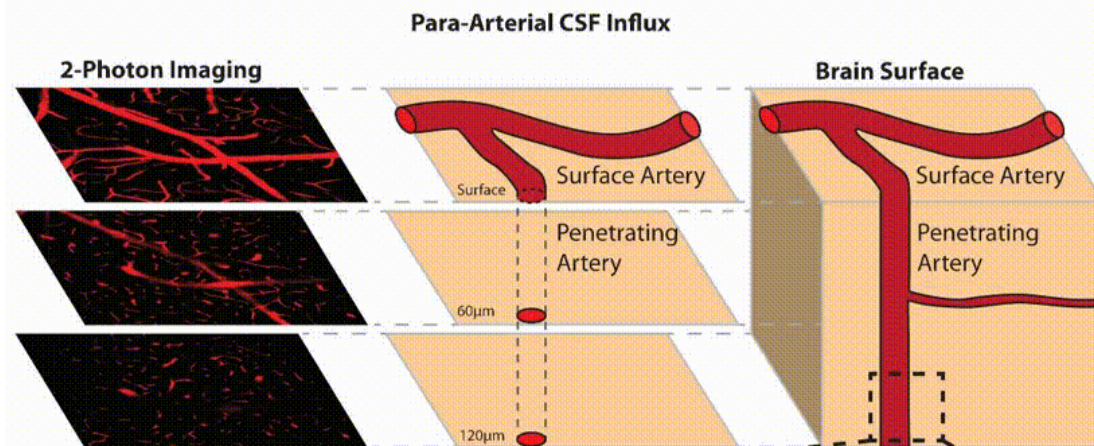
- Papel clave del sistema glinfático.



Lohela et al. Nat Rev Drug Discov 2022

Courtesy of Kevin Binz, Fewer lacunae

The glymphatic system



Anatomía y fisiología

FRCV	Hiperintensidades de SB	Lesiones lacunares	Microsangrados
Edad	++	?	<5
<u>HTA</u>	++	++	+++
DM	+/-	++	+
Tabaco	++	+/-	+/-
AOS	++	+/-	-
Dislipemia	+	+	-

Inoue et. Mol Neurodegeneration 2023



Microsoft Bing image creator

Anatomía y fisiología

Aunque las manifestaciones en imagen son comunes existen hasta 6 tipos distintos de EPV:

1. Arteriolosclerosis

- Engrosamiento hialino mural
- Forma más frecuente
- FRCV (HTA, DM)

2. Angiopatía amiloidea cerebral

- Depósito de β -amiloide en arterias leptomeníngeas, arteriolas y capilares
- Asociación con EA

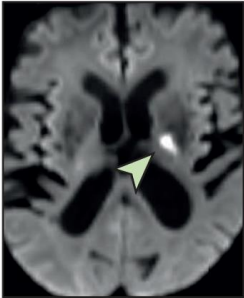
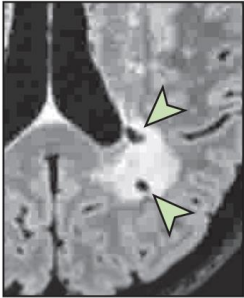
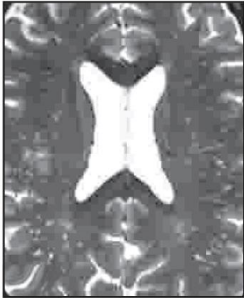
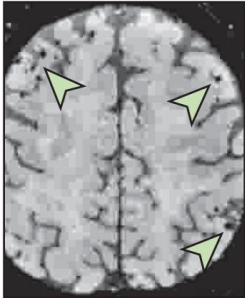
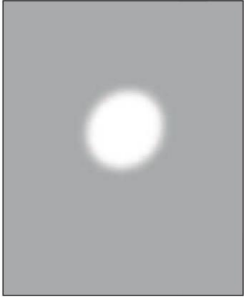
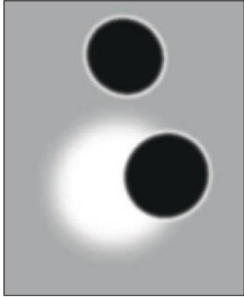
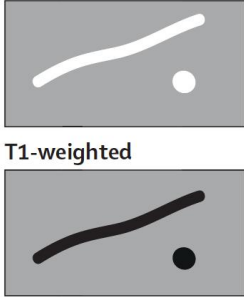
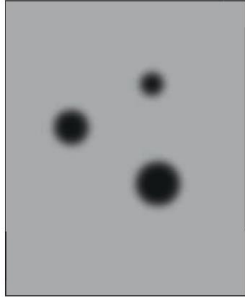
3. Genética o hereditaria: CADASIL, CARASIL, CARASAL, PADMAL, MELAS o enfermedad de Fabry.

4. Inflamatoria inmunomediada (vasculitis)

5. Colagenosis venosa

6. Secundaria a RT: arteritis, aneurismas, cavernomas, microangiopatía mineralizante

Marcadores de EPV

	Recent small subcortical infarct	Lacune	White matter hyperintensity	Perivascular space	Cerebral microbleed
Example image					
Schematic					
Usual diameter	≤20 mm	3–15 mm	Variable	≤2 mm	≤10 mm
DWI	↑	↔ (↓)	↔	↔	↔
FLAIR	↑	↓	↑	↓/↔	↔
T2-weighted	↑	↑	↑	↑	↔
T1-weighted	↓	↓	↔ (↓)	↓	↔
T2*-weighted	↔	↔	↑	↔	↓↓

Marcadores de EPV

	Recent small subcortical infarct	Lacune	White matter hyperintensity	Perivascular space	Cerebral microbleed	Cortical superficial siderosis	Cortical cerebral microinfarct
Example image							
Schematic							
Usual diameter	≤20 mm	3–15 mm	Variable	≤2 mm	≤10 mm	Variable	<4 mm
DWI	↑	↔ (↓)	↔	↔	↔	↔	↔/↑ (acute)
FLAIR	↑	↓	↑	↓/↔	↔	↔	↑/↓
T2-weighted	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↑
T1-weighted	↓	↓	↔ (↓)	↓	↔	↔	↓
T2*-weighted	↔	↔	↑	↔	↓↓	↓↓	↔

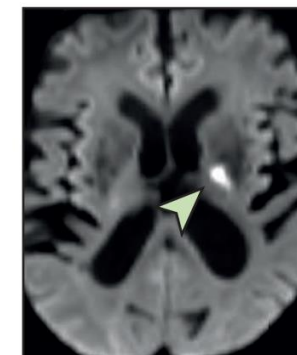
1. Infartos focales subcorticales recientes

- Lesiones isquémicas agudas/subagudas ≤ 20 mm en territorio de una arteria perforante subcortical, definidas por hiperseñal en T2/FLAIR/DWI, sin fenómeno de cavitación.
- Es el término propuesto en 2013 que menos adherencia ha tenido en la literatura posterior.
- STRIVE-2 diferencia:
 - **Infartos focales subcorticales recientes** cuando existe clínica concordante con la lesión.
 - **Lesiones positivas en DWI** si no existe clínica concordante, incidentales.



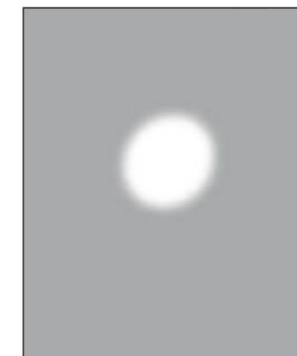
¿Tenemos siempre datos clínicos suficientes para poder decantarnos?

Recent small subcortical infarct



Example image

DWI



Schematic

Usual diameter

≤ 20 mm

DWI

↑

FLAIR

↑

T2-weighted

↑

T1-weighted

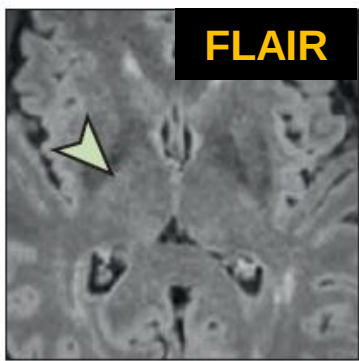
↓

T2*-weighted

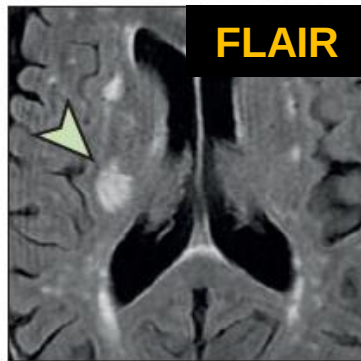
↔

- Variabilidad en su evolución temporal:
 - Desaparición
 - Lesión no cavitada
 - Lesión cavitada
 - Fenómenos hemorrágicos

Recovery
Disappeared
permanently



Non-cavitated lesion
White matter
hyperintensity



Cavitation
Full cavitation:
lacune



Partial cavitation



Partial cavitation
small cavity <3mm



Haemorrhagic lesion
Haemosiderin
smudge



2. Lesiones lacunares

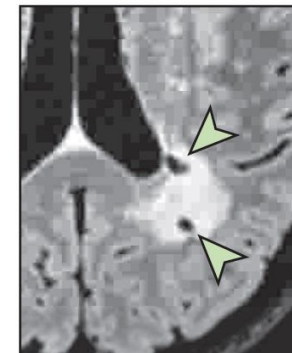
- Lesiones subcorticales redondeadas u ovoideas ≤ 15 mm con fenómeno de cavitación en FLAIR.
 - Corresponden a la evolución de infartos focales subcorticales o microsangrados subcorticales (si hiposeñal T2*/SWI asociada).
 - Su presencia aumenta el riesgo de ictus (x2) y supone un marcador de peor pronóstico funcional en pacientes con ictus previo.
- La primera descripción de la palabra latina “*Lacuna*” data de un informe de autopsia de Amédée Dechambre en 1838 para describir una cavitación cerebral subcentimétrica por un infarto subcortical.



Amédée Dechambre

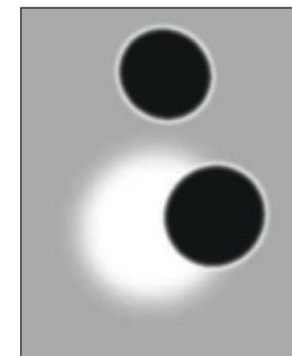
Lacune

Example
image



FLAIR

Schematic



Usual
diameter

3-15 mm

DWI

↔ (↓)

FLAIR

↓

T2-weighted

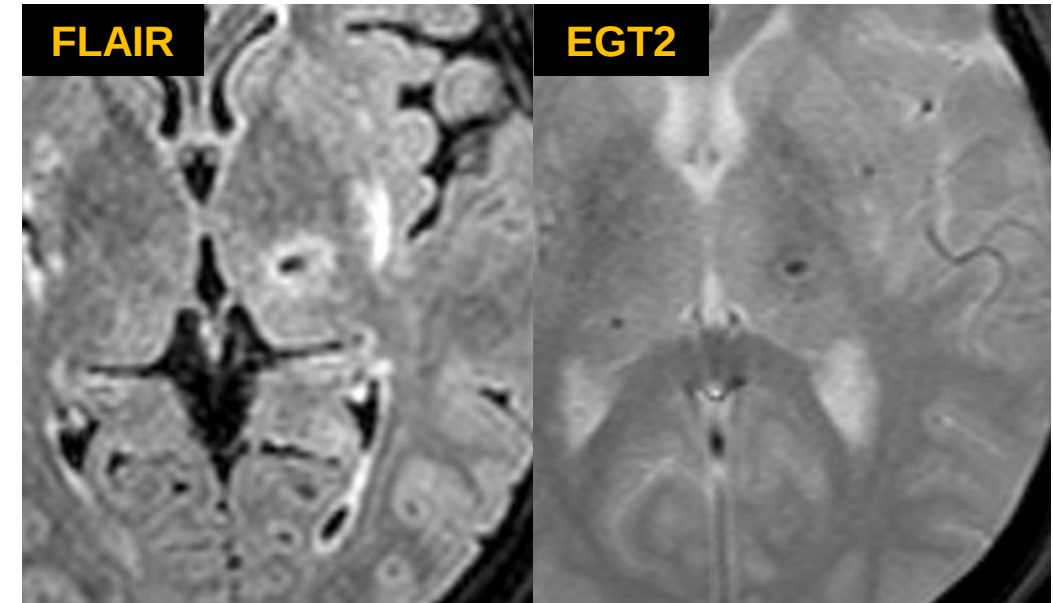
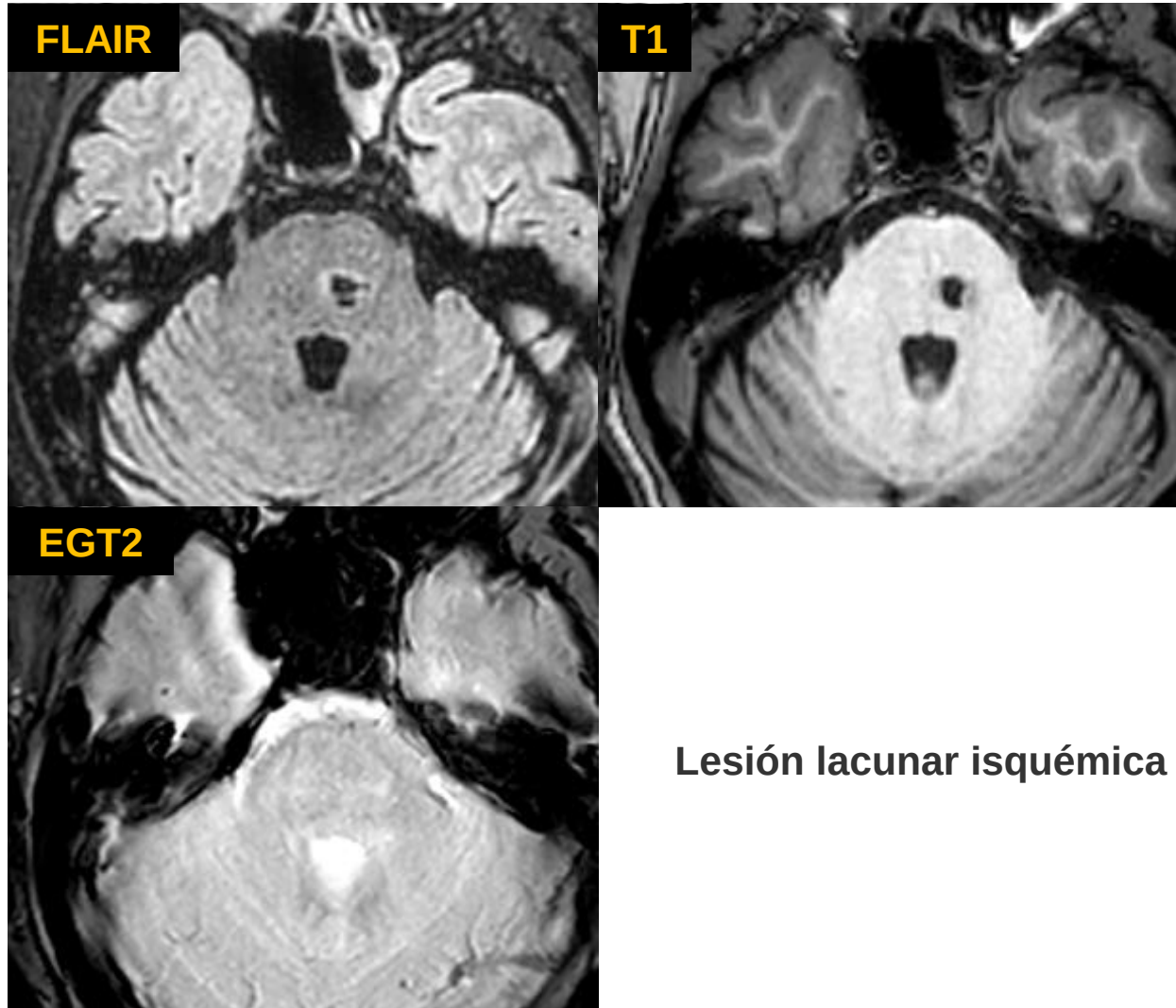
↑

T1-weighted

↓

T2*-weighted

↔

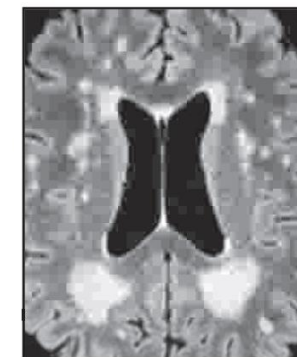


3. Hiperintensidades de sustancia blanca

- Manifestación de EPV más estudiada.
- Lesiones hiperintensas T2/FLAIR en sustancia blanca con distribución simétrica, sin restricción de la difusión.
- Representan un exceso de líquido intersticial asociado al daño de la microvasculatura.
- Pueden ser parcialmente reversibles.
- Se asocian con mayor riesgo y gravedad de ictus, deterioro cognitivo, muerte, dependencia, trastornos de la marcha, síntomas neuropsiquiátricos y afectación cognitiva multidominio incluyendo memoria.
- Dualidad:
 - Envejecimiento normal de los microvasos.
 - Hallazgo patológico secundario a degeneración de los microvasos por el efecto acumulado de los FRCV.

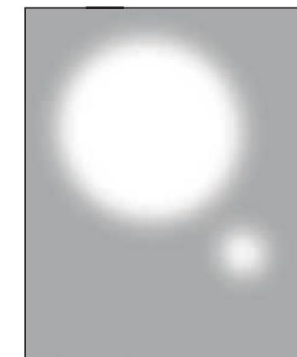
White matter
hyperintensity

Example
image



FLAIR

Schematic



Usual
diameter

DWI
FLAIR
T2-weighted
T1-weighted
T2*-weighted

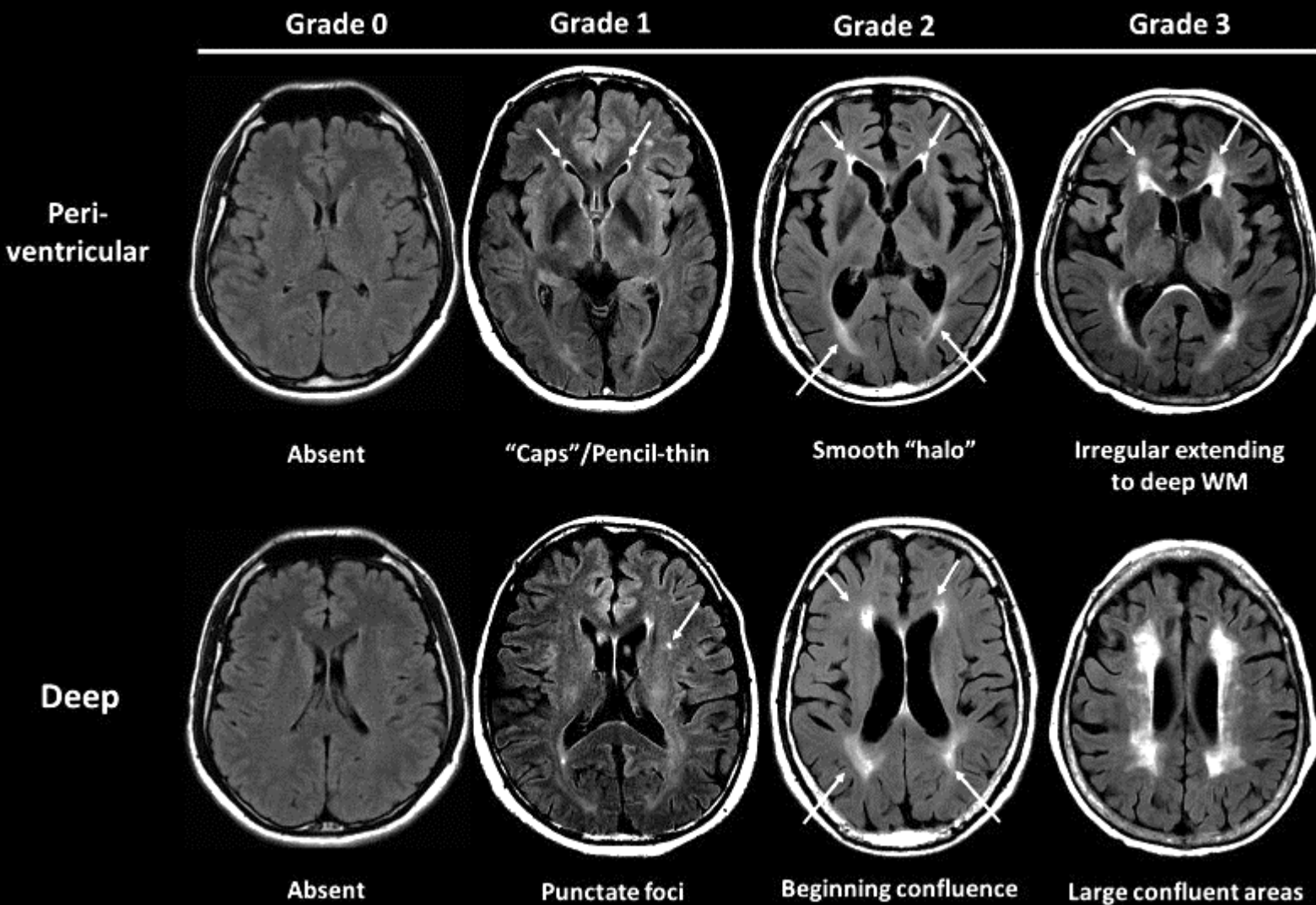
Variable

↔
↑
↑
↔ (↓)
↑

- Escalas visuales:
 - Fazekas (1987)
 - Scheltens (1995)
 - Van Swieten (1990)
 - ARWMH
- Recientes estudios avalan el uso de la escala de Fazekas en estudios de TC con buena concordancia con RM.
- Segmentación automática.

FLAIR

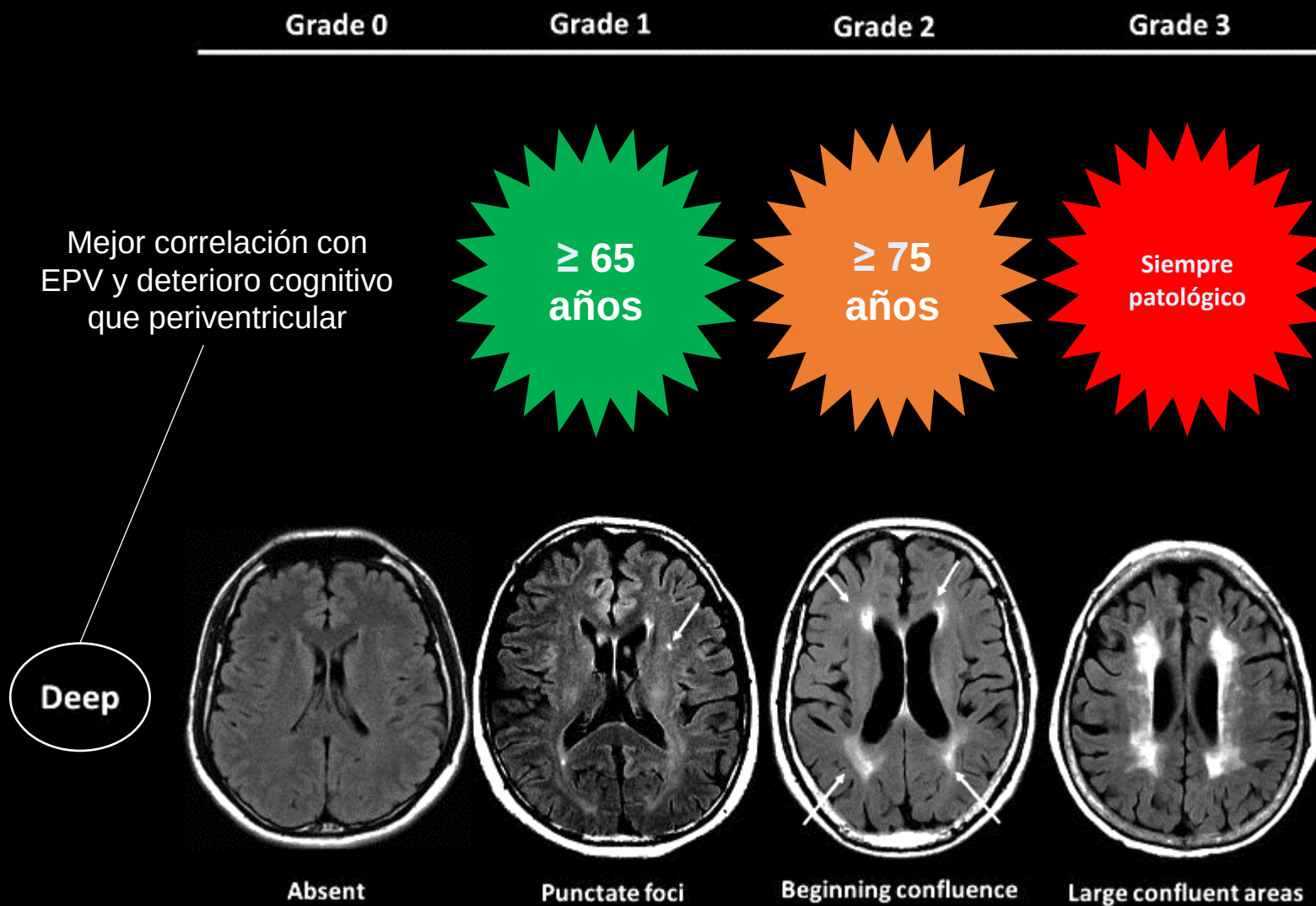
Fazekas Scale of White Matter Hyperintensity



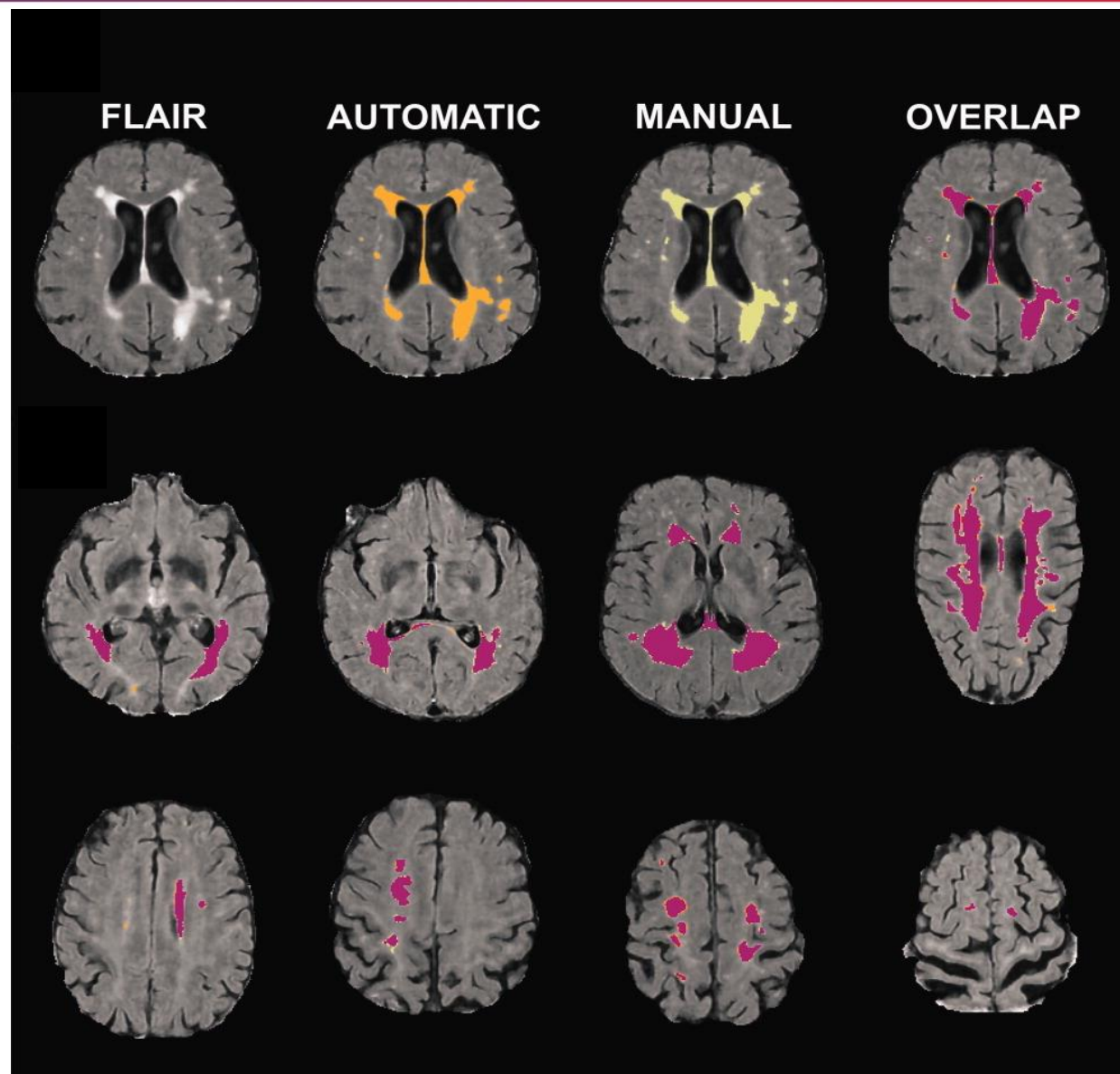
- Escalas visuales:
 - Fazekas (1987)
 - Scheltens (1995)
 - Van Swieten (1990)
 - ARWMH
- Recientes estudios avalan el uso de la escala de Fazekas en estudios de TC con buena concordancia con RM.
- Segmentación automática.

FLAIR

Fazekas Scale of White Matter Hyperintensity

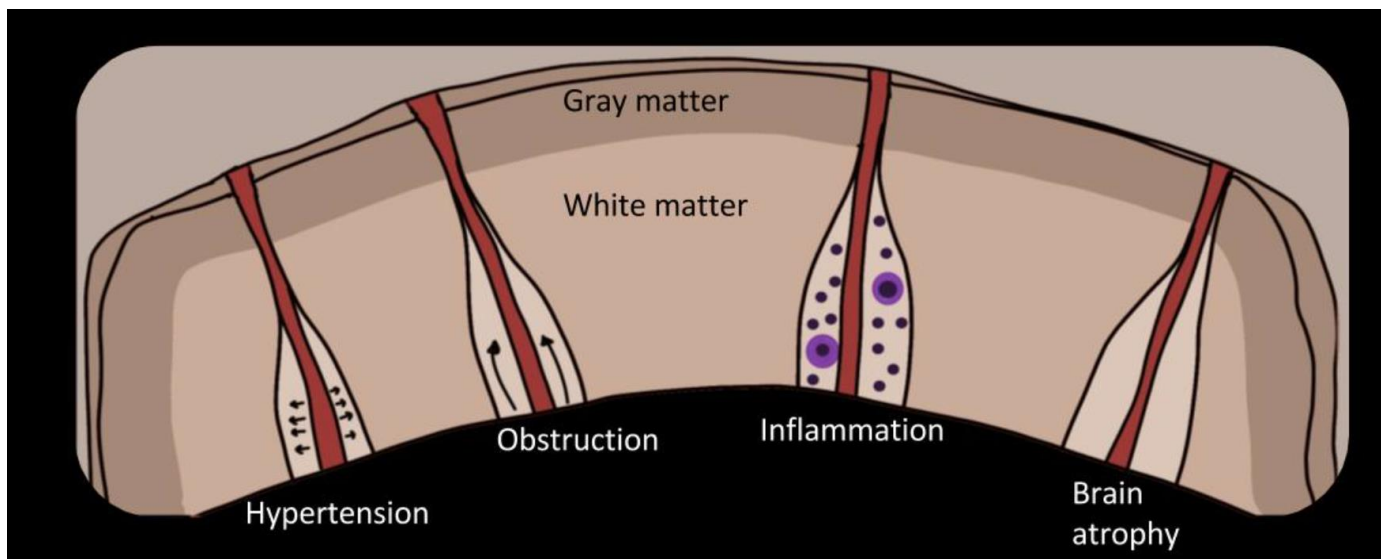


- Escalas visuales:
 - Fazekas (1987)
 - Scheltens (1995)
 - Van Swieten (1990)
 - ARWMH
- Recientes estudios avalan el uso de la escala de Fazekas en estudios de TC con buena concordancia con RM.
- Segmentación automática.



4. Espacios perivasculares (dilatados)

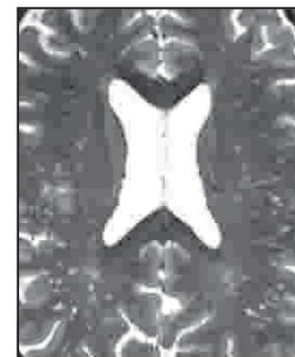
- Son cavidades rellenas de LCR redondeadas, ovaladas o lineales que siguen el curso típico de los vasos perforantes de sustancia blanca o sustancia gris profunda.
- En condiciones normales son < 3 mm.
- Ganglios basales (1), centros semiovais (2), tronco del encéfalo (3) y polo temporal (4).
- Aunque pueden ser fisiológicos una carga significativa se asocia con daño precoz por EPV y disfunción en el aclaramiento de solutos del sistema glinfático.
- La nueva clasificación de Boston 2.0 los incluye como marcador de AAC.
- Cuantificación mediante escalas visuales y sistemas computacionales.



Parra-Fuentes et al. ECR 2018

Perivascular space

Example image



T2-weighted



Schematic

T1-weighted



Usual diameter

≤2 mm

DWI

↔

FLAIR

↓/↔

T2-weighted

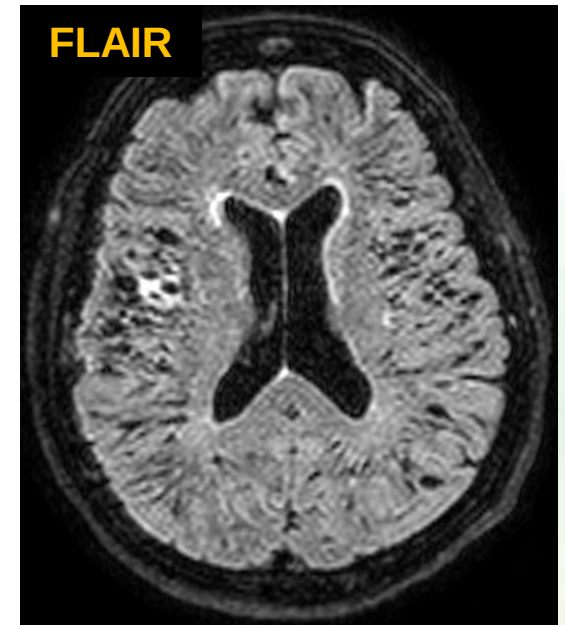
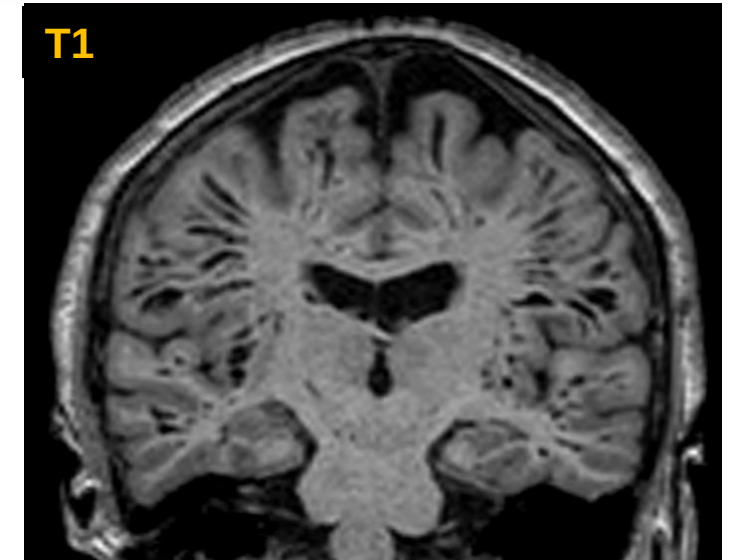
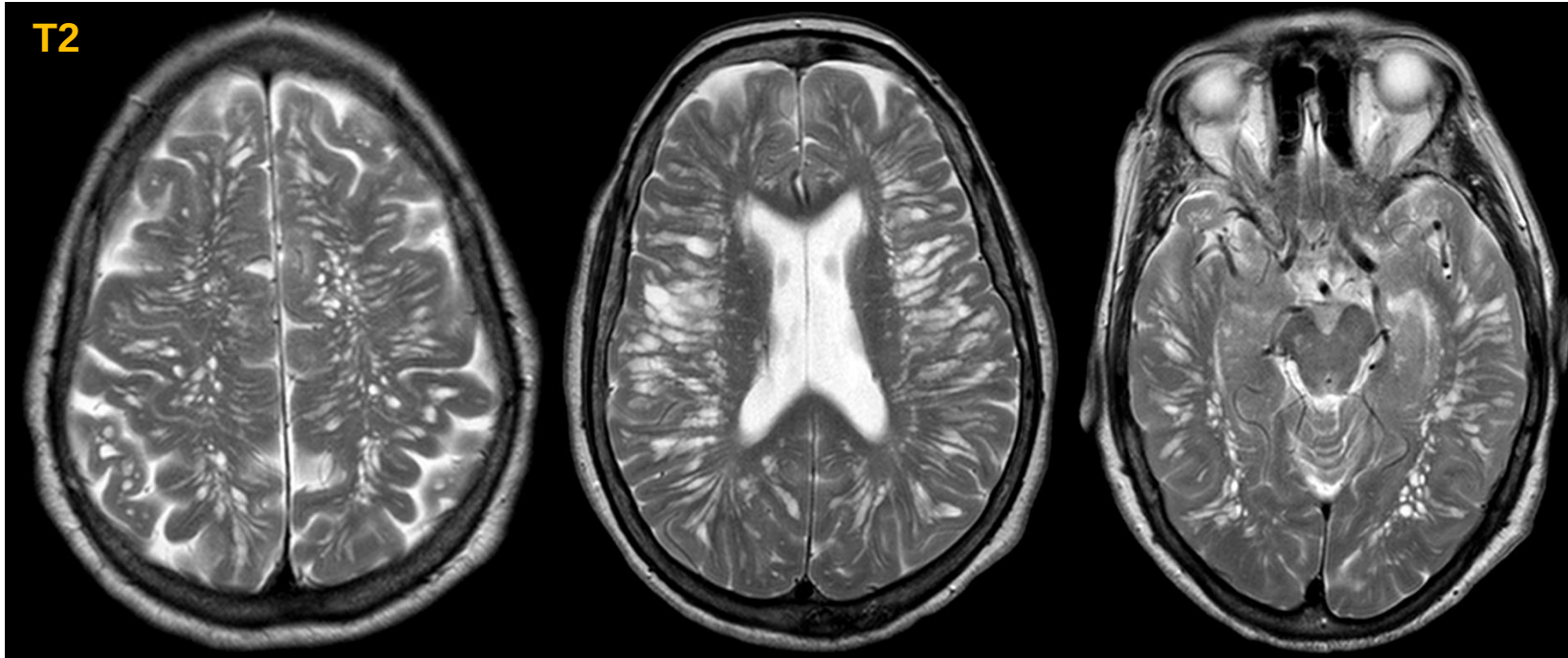
↑

T1-weighted

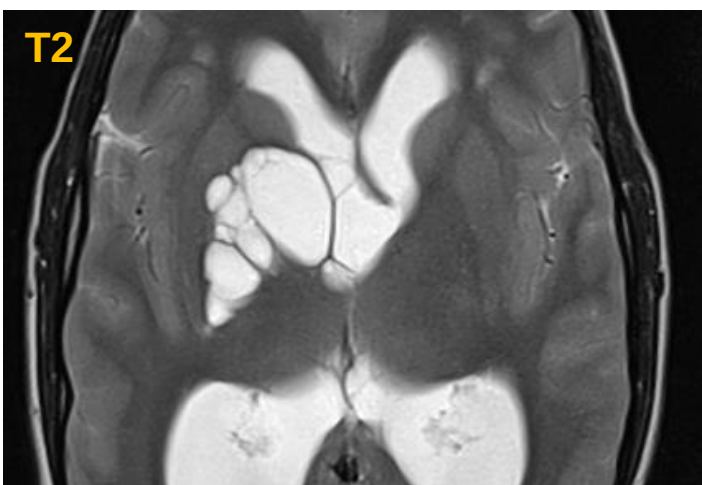
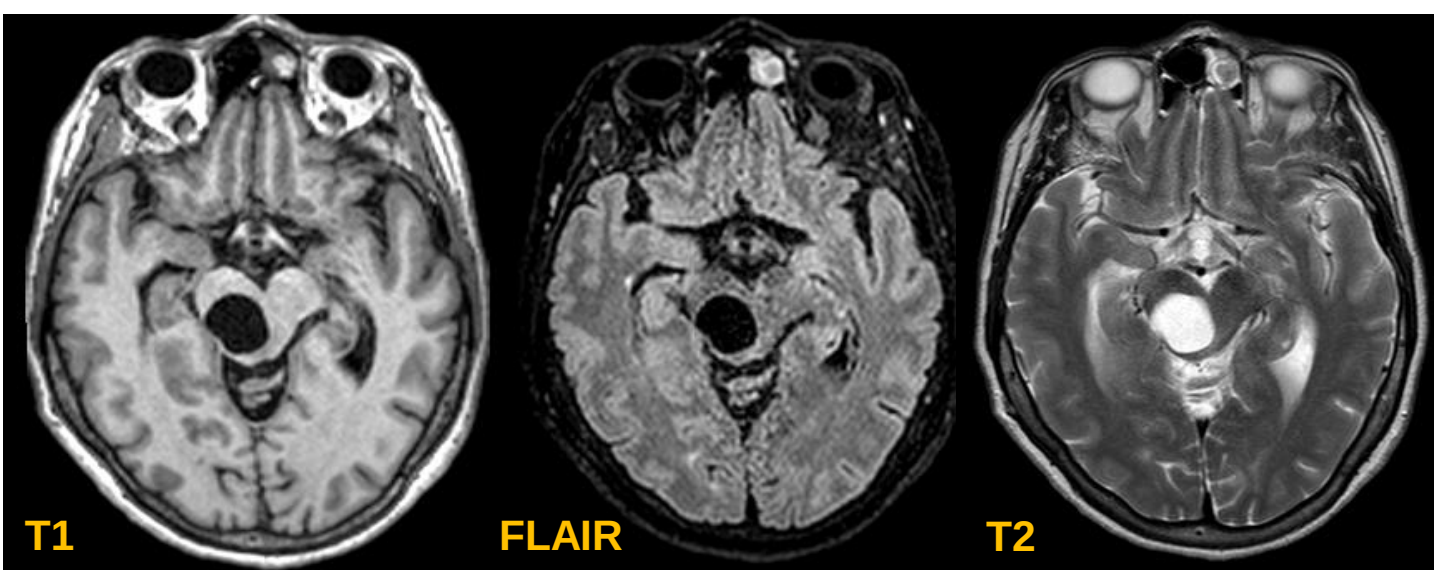
↓

T2*-weighted

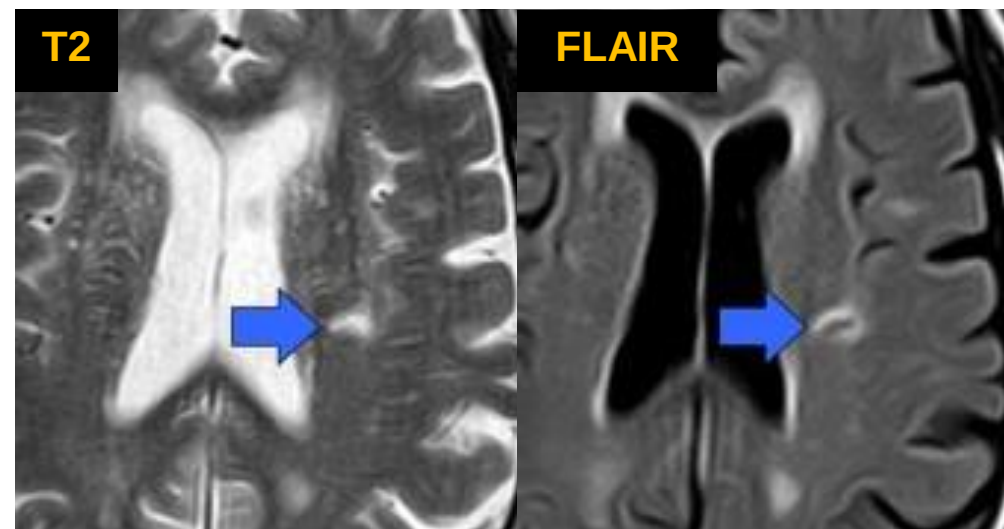
↔



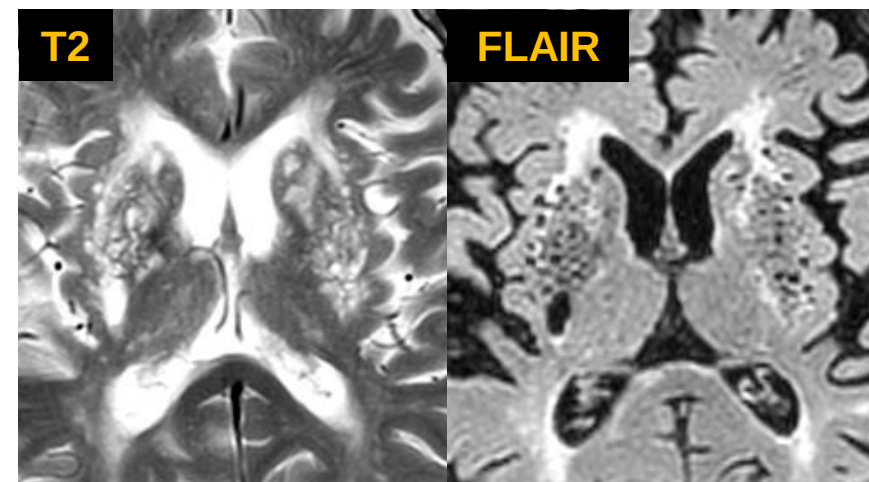
**Patrón de dilatación difusa de EPVs
Tipo II**



Dilataciones focales
pseudotumorales de EPVs



Gliosis circundante

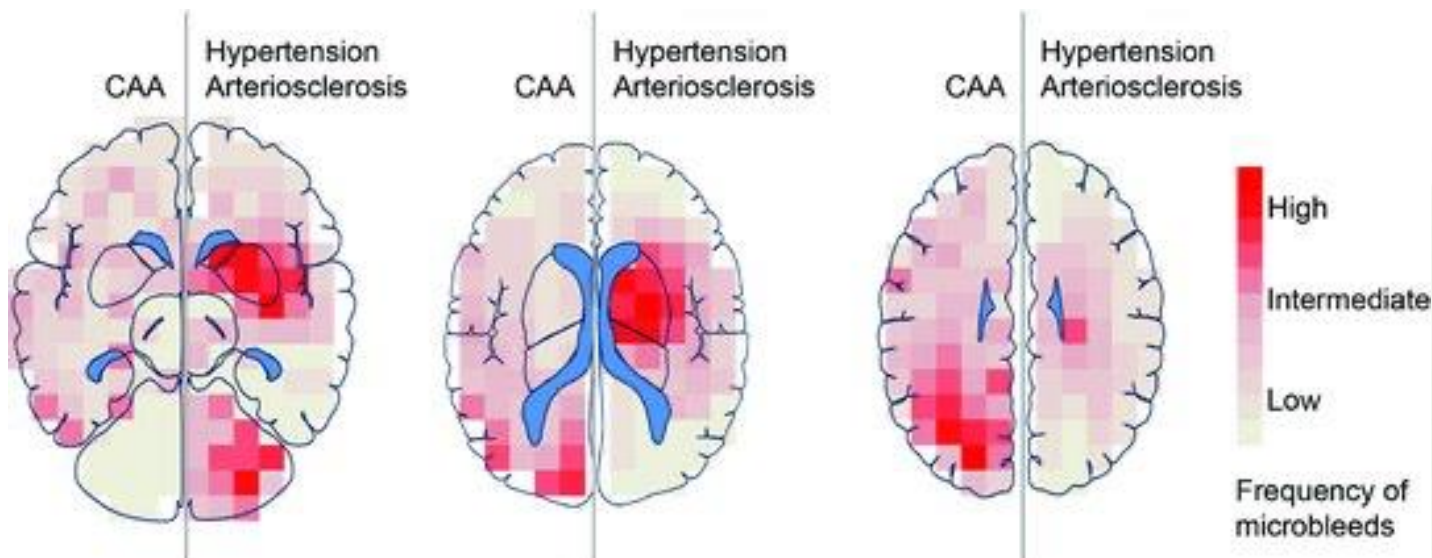


État criblé

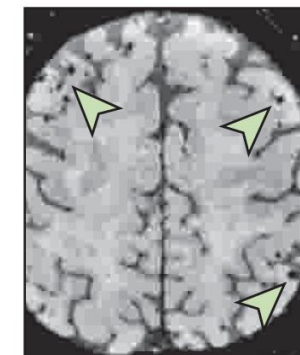
5. Microsangrados

- Focos ≤ 10 mm con baja señal en T2*/SWI.
- Corresponden a hemorragias intraparenquimatosas por rotura de pequeños vasos.
- Pueden considerarse fisiológicas si aisladas y <5 en pacientes ≥ 65 años.
- Localizaciones:
 - Arteriolosclerosis (HTA): ganglios basales, tálamos y tronco del encéfalo.
 - Angiopatía amiloide cerebral: regiones corticosubcorticales lobares.

Ambas pueden compartir mecanismos patofisiológicos y solaparse, pero la **coexistencia de lesiones profundas y corticales sugiere HTA**



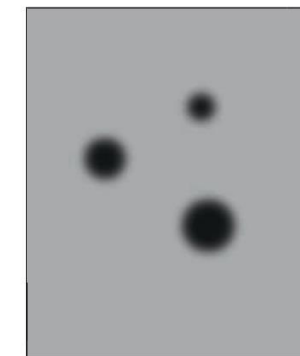
Cerebral microbleed



Example image

Cerebelosos no específicos

T2*-weighted and SWI



Schematic

Usual diameter
DWI
FLAIR
T2-weighted
T1-weighted
T2*-weighted

≤ 10 mm

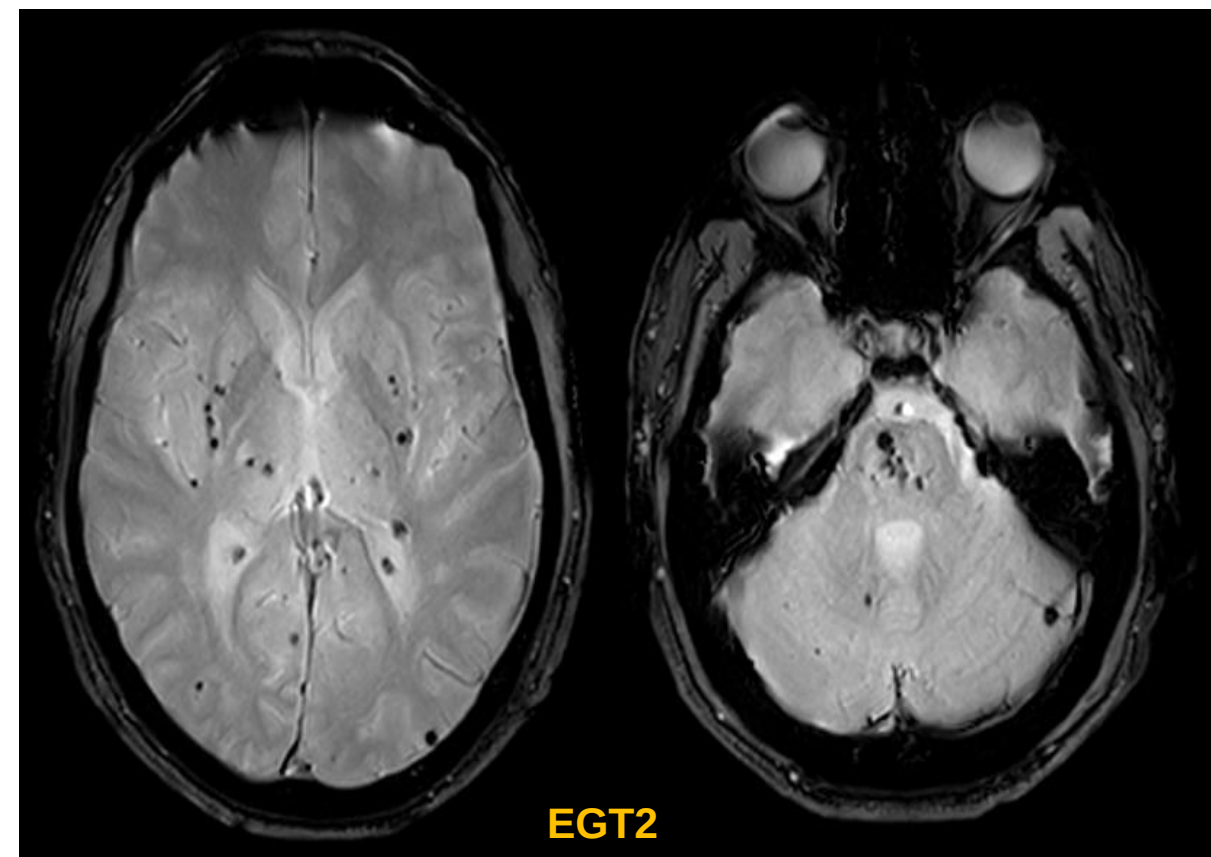
$\leftrightarrow$

$\leftrightarrow$

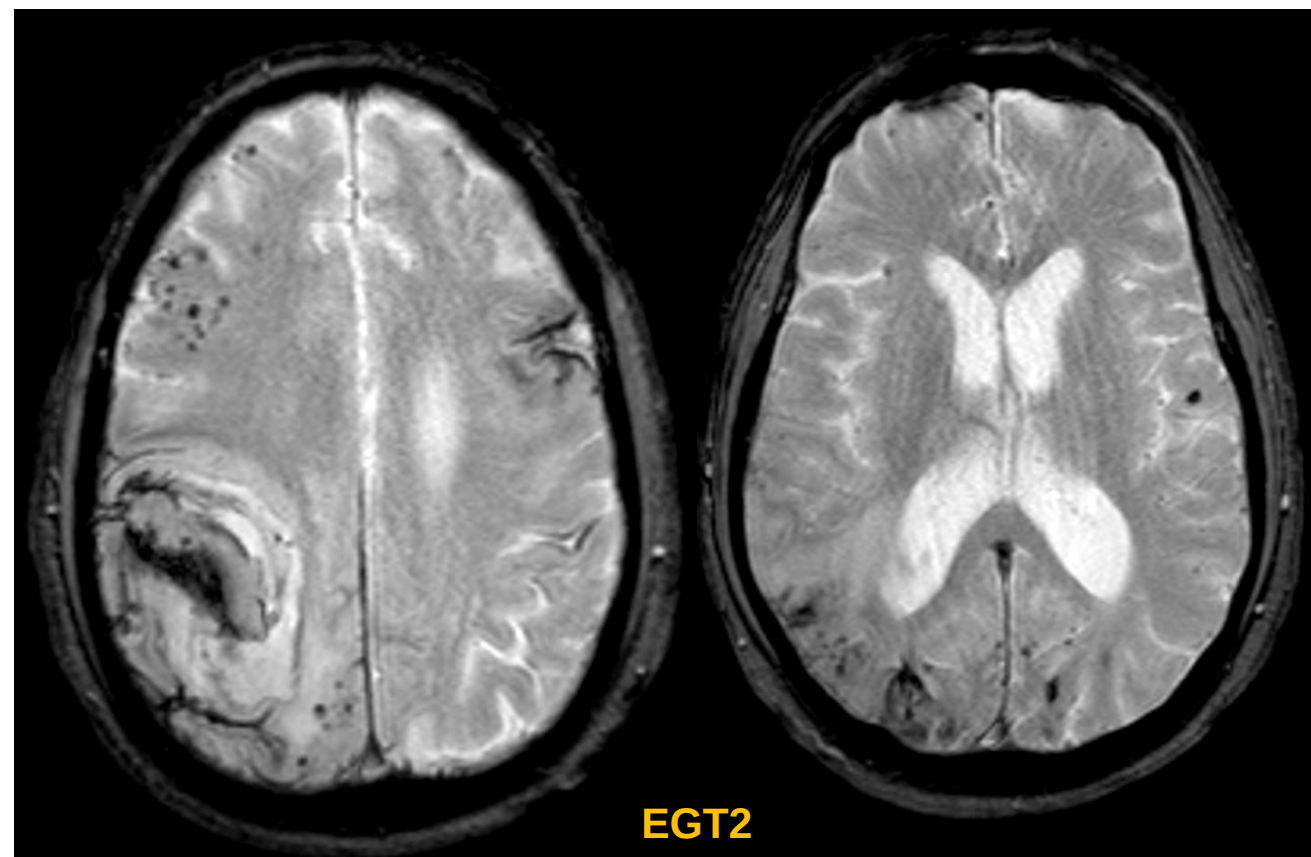
$\leftrightarrow$

$\leftrightarrow$

$\downarrow\downarrow$

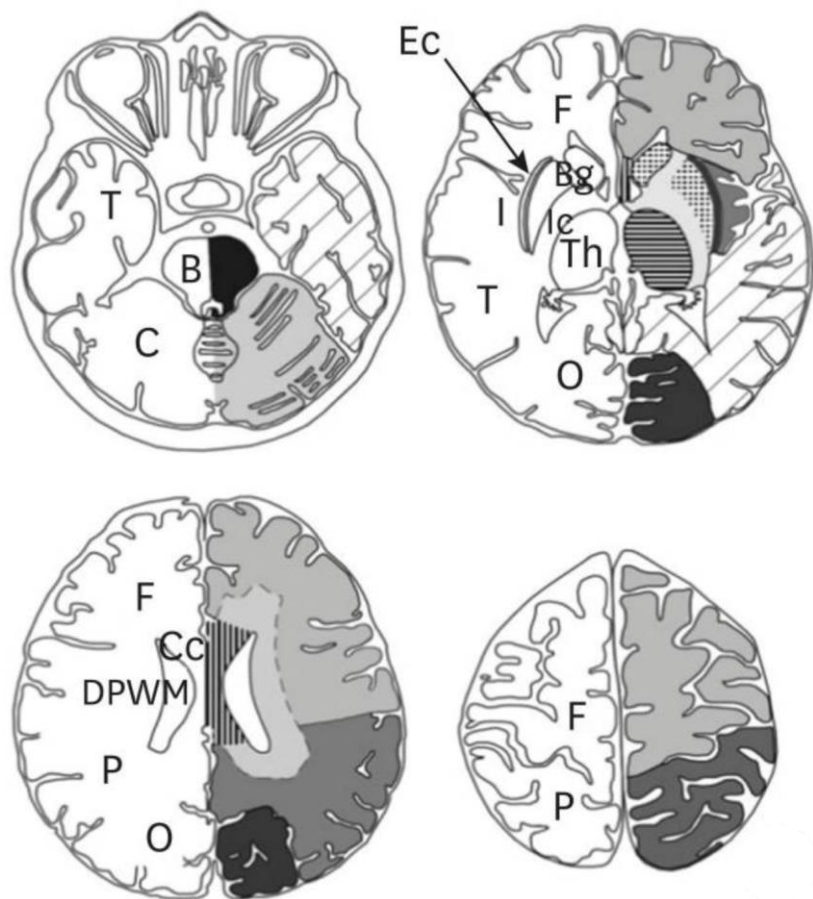


Encefalopatía hipertensiva crónica

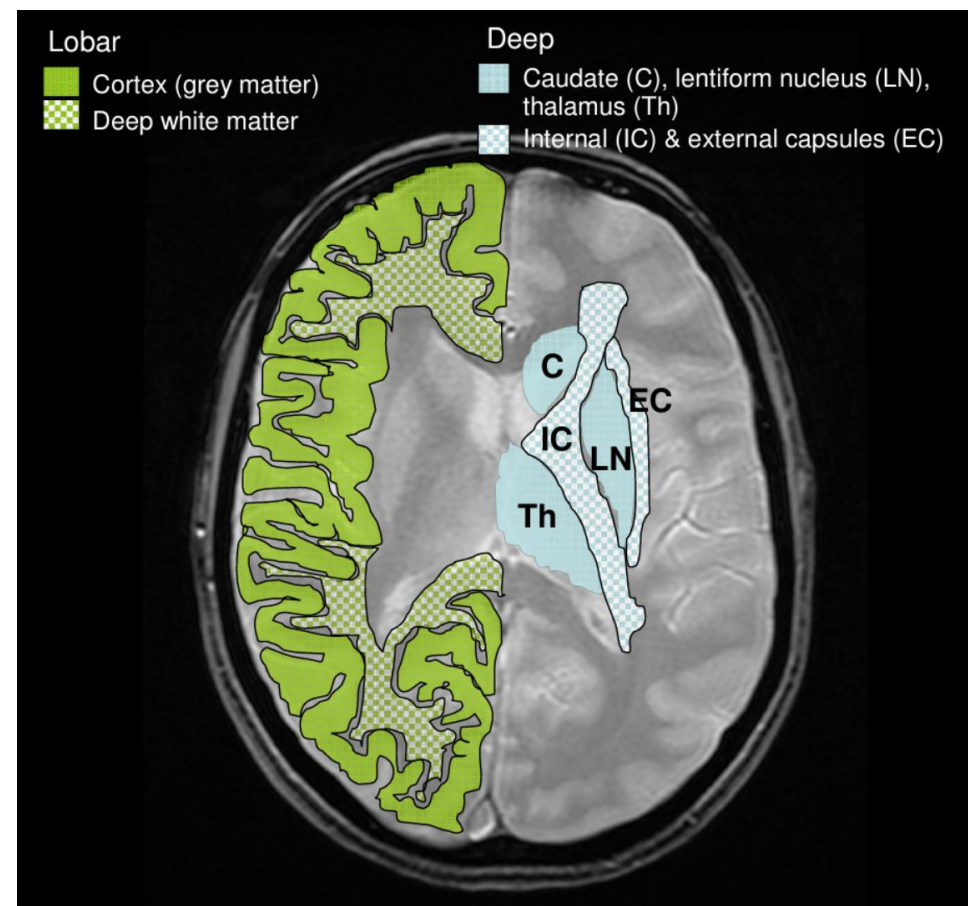


Angiopatía amiloidea cerebral

- Las escalas visuales más validadas para la descripción de microsangrados son MARS y BOMBS:



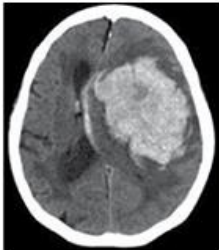
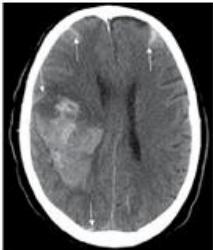
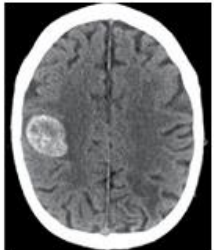
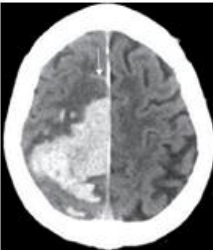
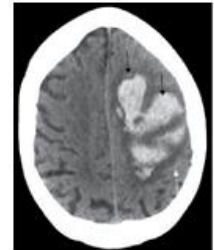
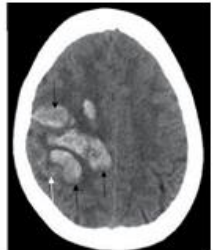
The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS)



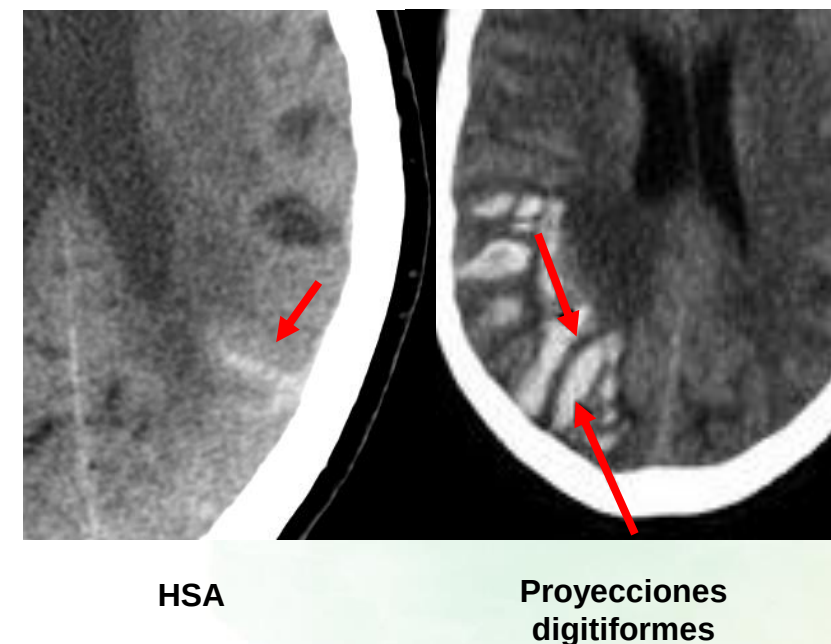
The Brain Observer MicroBleed Scale (BOMS)

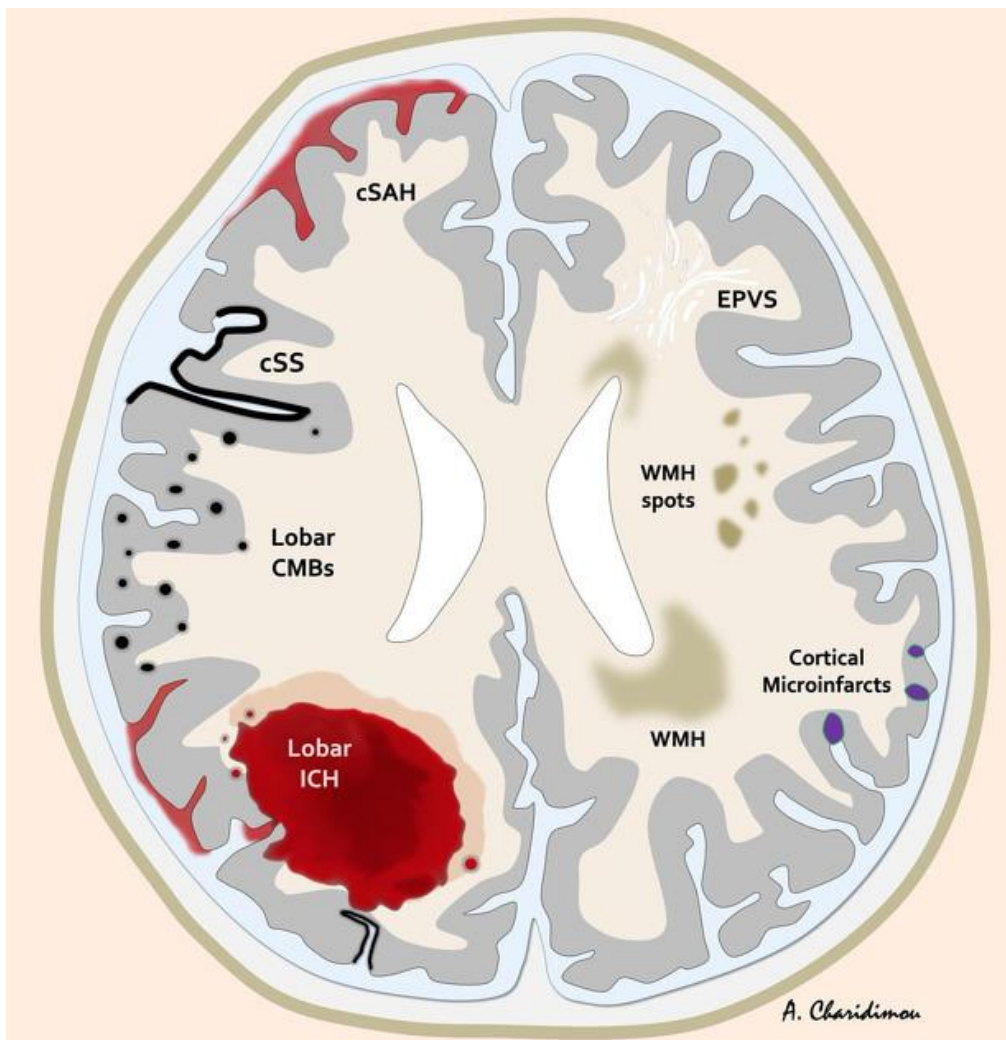
- Los mismos mecanismos de los microsangrados de la EPV justifican la aparición de hematomas intraaxiales de mayor entidad.
- La EPV es responsable de hasta el 80% de los hematomas intraparenquimatosos espontáneos.
- Las clasificaciones más validadas para la AAC son la **escala de TC de Edimburgo** y la **escala de RM Boston 2.0**.

Criterios Edimburgo para probabilidad de AAC						
Predictors	Low	Medium		High		
	Subarachnoid haemorrhage	-	+	-	+	+
	APOE ε4 possession	-	-	+	-	+
	Finger-like projections	-	-	-	+	+

Example of brain CT	Rule out sensitivity 100% (95% CI 88–100)			Rule in specificity 96% (95% CI 78–100)		
						

Diagnostic test accuracy





A. Charidimou

Courtesy of Rohit Sharma, Radiopaedia.org

Criterios Boston 2.0 para AAC

1. Definite CAA

Full brain post-mortem examination demonstrating:

- Spontaneous intracerebral haemorrhage, transient focal neurological episodes, convexity subarachnoid haemorrhage, or cognitive impairment or dementia
- Severe CAA with vasculopathy
- Absence of other diagnostic lesion

2. Probable CAA with supporting pathology

Clinical data and pathological tissue (evacuated haematoma or cortical biopsy) demonstrating:

- Presentation with spontaneous intracerebral haemorrhage, transient focal neurological episodes, convexity subarachnoid haemorrhage, or cognitive impairment or dementia
- Some degree of CAA in specimen
- Absence of other diagnostic lesion

3. Probable CAA

For patients aged 50 years and older, clinical data and MRI demonstrating:

- Presentation with spontaneous intracerebral haemorrhage, transient focal neurological episodes, or cognitive impairment or dementia
- At least two of the following strictly lobar haemorrhagic lesions on T2*-weighted MRI, in any combination: intracerebral haemorrhage, cerebral microbleeds, or foci of cortical superficial siderosis or convexity subarachnoid haemorrhage

OR

- One lobar haemorrhagic lesion plus one white matter feature (severe perivascular spaces in the centrum semiovale or white matter hyperintensities in a multispot pattern)†

- Absence of any deep haemorrhagic lesions (ie, intracerebral haemorrhage or cerebral microbleeds) on T2*-weighted MRI
- Absence of other cause of haemorrhagic lesions‡
- Haemorrhagic lesion in cerebellum not counted as either lobar or deep haemorrhagic lesion

4. Possible CAA

For patients aged 50 years and older, clinical data and MRI demonstrating:

- Presentation with spontaneous intracerebral haemorrhage, transient focal neurological episodes, or cognitive impairment or dementia
- Absence of other cause of haemorrhage‡
- One strictly lobar haemorrhagic lesion on T2*-weighted MRI: intracerebral haemorrhage, cerebral microbleeds, or foci of cortical superficial siderosis or convexity subarachnoid haemorrhage

OR

- One white matter feature (severe visible perivascular spaces in the centrum semiovale or white matter hyperintensities in a multispot pattern)†
- Absence of any deep haemorrhagic lesions (ie, intracerebral haemorrhage or cerebral microbleeds) on T2*-weighted MRI
- Absence of other cause of haemorrhagic lesions‡
- Haemorrhagic lesion in cerebellum not counted as either lobar or deep haemorrhagic lesion

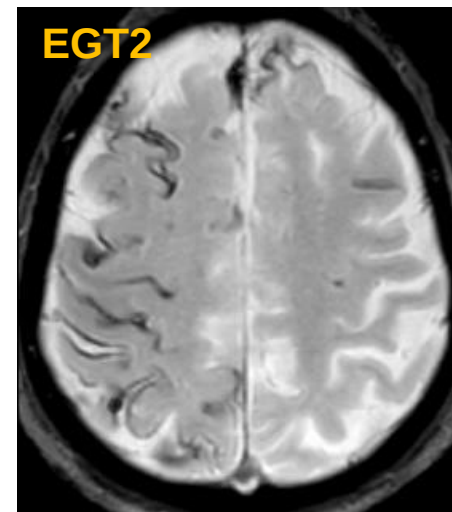
CAA=cerebral amyloid angiopathy. †Notable changes from the Boston criteria v1.5.

‡Other causes of haemorrhagic lesion: antecedent head trauma, haemorrhagic transformation of an ischaemic stroke, arteriovenous malformation, haemorrhagic tumour, CNS vasculitis. Other causes of cortical superficial siderosis and acute convexity subarachnoid haemorrhage should also be excluded.

Charidimou et al. Lancet Neurol 2022

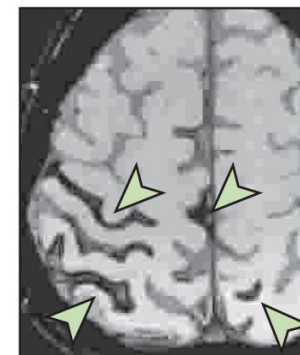
6. Siderosis cortical superficial

- Depósitos lineales de hemosiderina crónica hipointensos T2*/SWI en la superficie pial cortical.
- Múltiples orígenes potenciales: HSA traumática, HSA no traumática, transformación hemorrágica de infartos corticales...
- La mayoría de casos se debe a HSA por rotura de vasos leptomeníngeos secundarios a AAC.
- Es un potente predictor de futuros eventos clínicos en AAC.



Example image

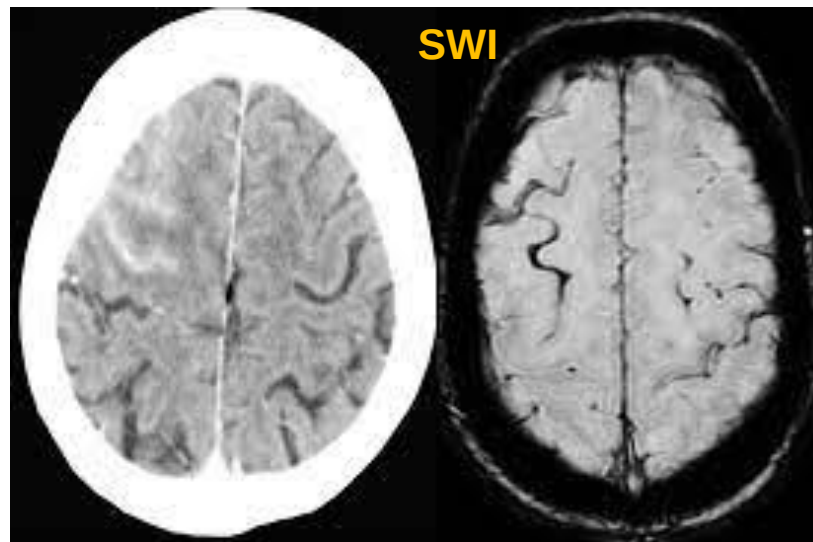
Cortical superficial siderosis



T2*-weighted and SWI



Schematic



Usual diameter

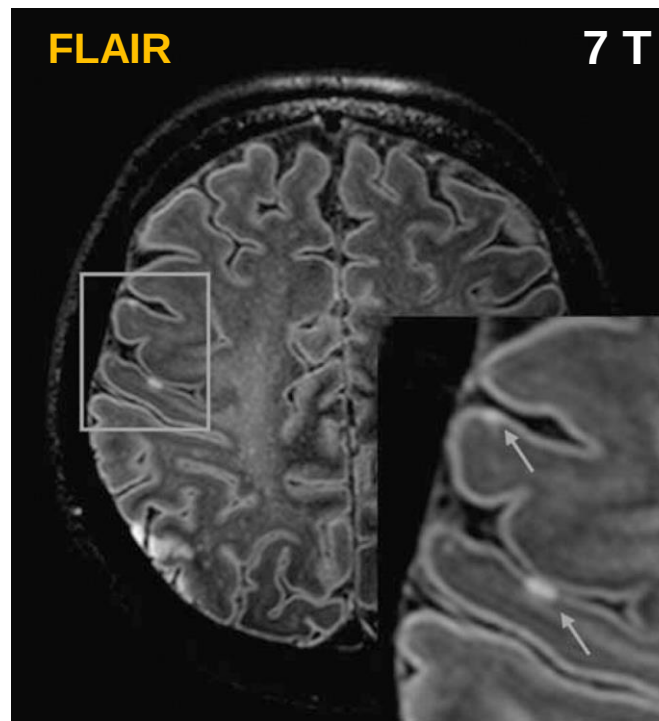
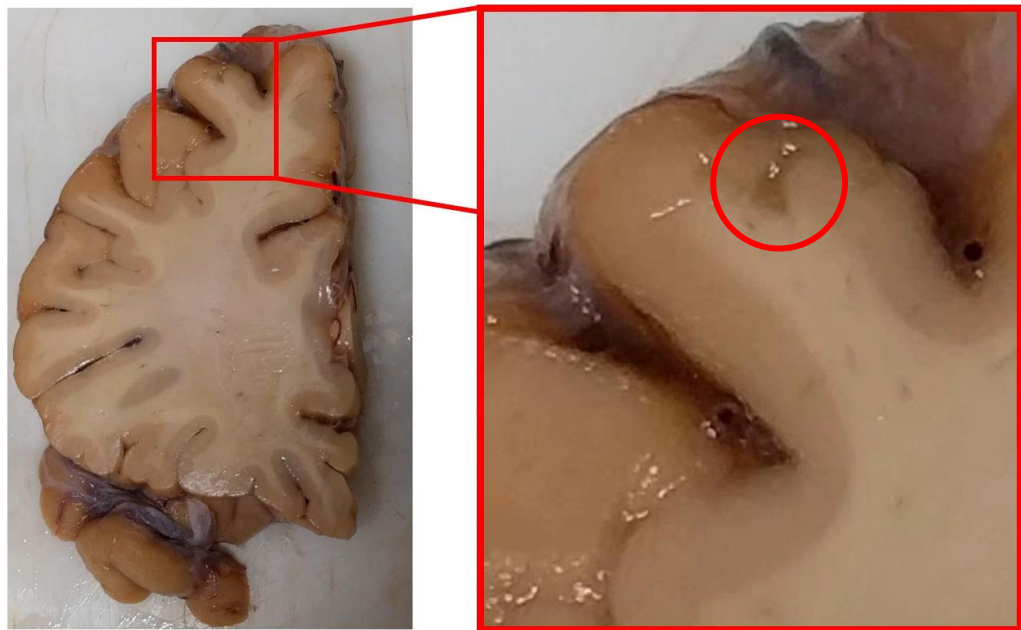
Variable

DWI
FLAIR
T2-weighted
T1-weighted
T2*-weighted

↔
↔
↔
↔
↓↓

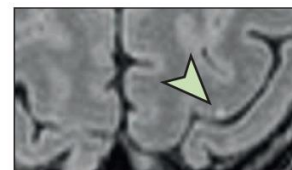
7. Microinfartos corticales

- No específicos de EPV (microembolismos).
- Hallazgo muy prevalente en necropsias, pero su tamaño <4mm limita su identificación en estudios de 1,5-3T.
- Alta asociación con deterioro cognitivo.

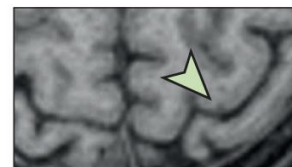


Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2016;32(3)

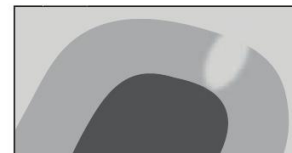
**Cortical cerebral
microinfarct**



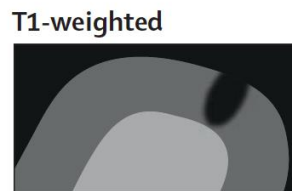
Example
image



T2-weighted



Schematic



T1-weighted

Usual
diameter

<4 mm

DWI

↔/↑ (acute)

FLAIR

↑/↓

T2-weighted

↑

T1-weighted

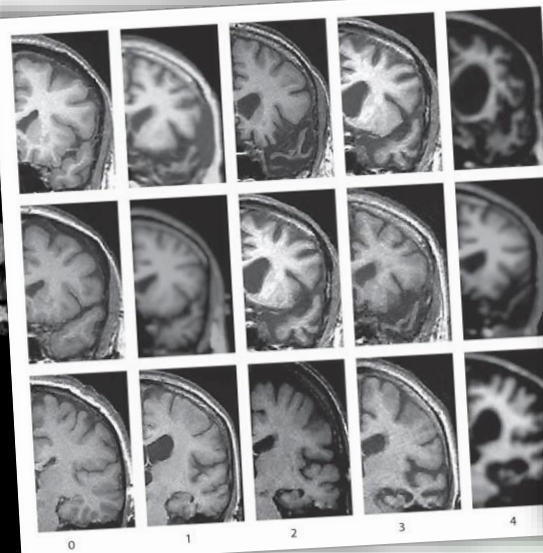
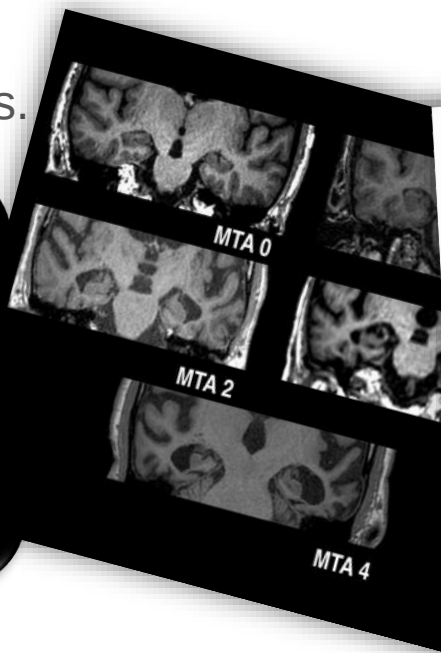
↓

T2*-weighted

↔

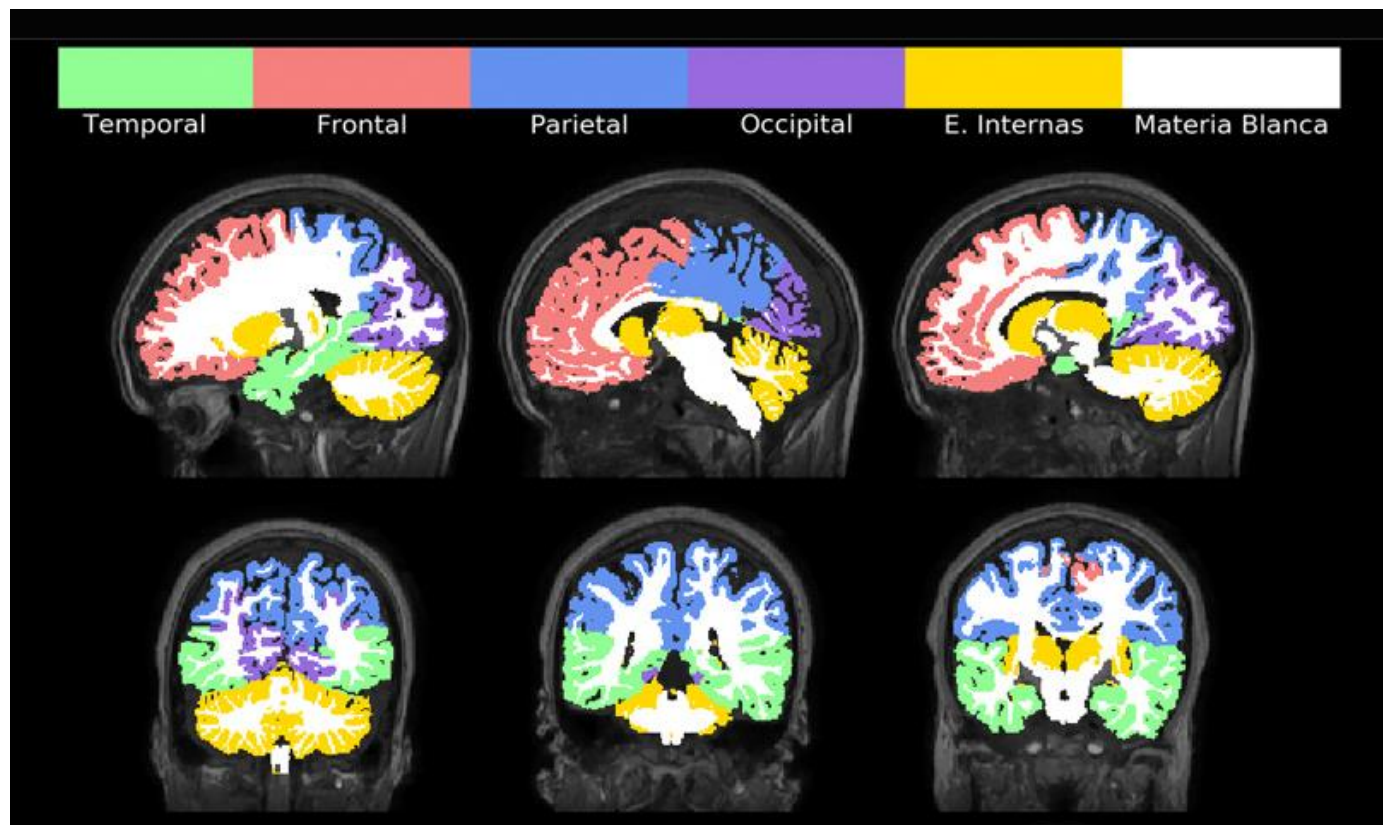
¿Atrofia?

- La **atrofia cerebral** no es un marcador específico de EPV.
 - Tanto la atrofia cortical como subcortical pueden ser secundarias a EPV.
 - Alto solapamiento con otras entidades, sin un patrón de atrofia específico de EPV.
- Valoración basada en escalas visuales y mejorada por algoritmos computacionales.



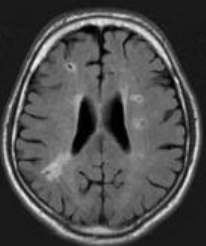
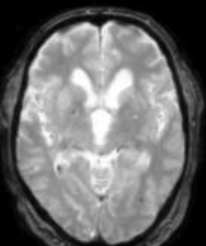
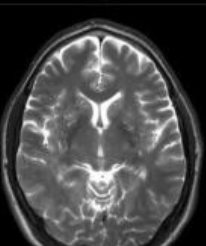
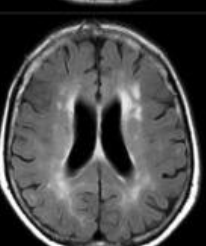
¿Atrofia?

- La **atrofia cerebral** no es un marcador específico de EPV.
 - Tanto la atrofia cortical como subcortical pueden ser secundarias a EPV.
 - Alto solapamiento con otras entidades, sin un patrón de atrofia específico de EPV.
- Valoración basada en escalas visuales y mejorada por algoritmos computacionales.



Total SVD score

- Puntúa de 0-4 la gravedad de la EPV.
- Escala simple, reproducible y de uso generalizado.

MRI feature	Visual assessment	Definition	Score	MRI example
Lacunes	International consensus definition ¹⁴	≥1 Lacune	1 point	
Microbleeds	International consensus definition ¹⁴	≥1 Microbleed	1 point	
Perivascular spaces	Semiquantitative scale ⁷	Moderate to severe perivascular spaces in basal ganglia	1 point	
White matter hyperintensities (WMH)	Fazekas scale ¹⁹	Periventricular WMH Fazekas 3 (extending into the deep white matter) and/or deep WMH Fazekas 2-3 (confluent or early confluent)	1 point	

Demencia vascular

- La **demencia vascular** supone la segunda causa de demencia (1ª la enfermedad de Alzheimer).
- Aunque existe solapamiento se puede subclasificar en:
 - Demencia secundaria a EPV
 - Demencia secundaria a patología de gran vaso: infartos territoriales estratégicos y demencia multiinfarto
 - Demencia secundaria a hipoperfusión (territorios frontera)
- Suscita un interés creciente en la literatura porque los FRCV son modificables y la entidad por tanto prevenible.
- Cuando se realiza el diagnóstico de demencia vascular ningún tratamiento puede revertir la clínica, el control en esta fase de FRCV solo enlentece la progresión del deterioro cognitivo.
- La clínica depende de la carga de enfermedad vascular, de la topografía y de la naturaleza de las lesiones (hemorragia >>> isquemia), pero es muy variable, con pobre-moderada correlación clínico-radiológica.

- Aproximación diagnóstica.
- Cuantificación de daño vascular.
- Mejor correlación con estado funcional del paciente.
- Reciente descripción de múltiples marcadores emergentes de enfermedad de pequeño vaso.
- ¿Próxima inclusión como criterios diagnósticos?



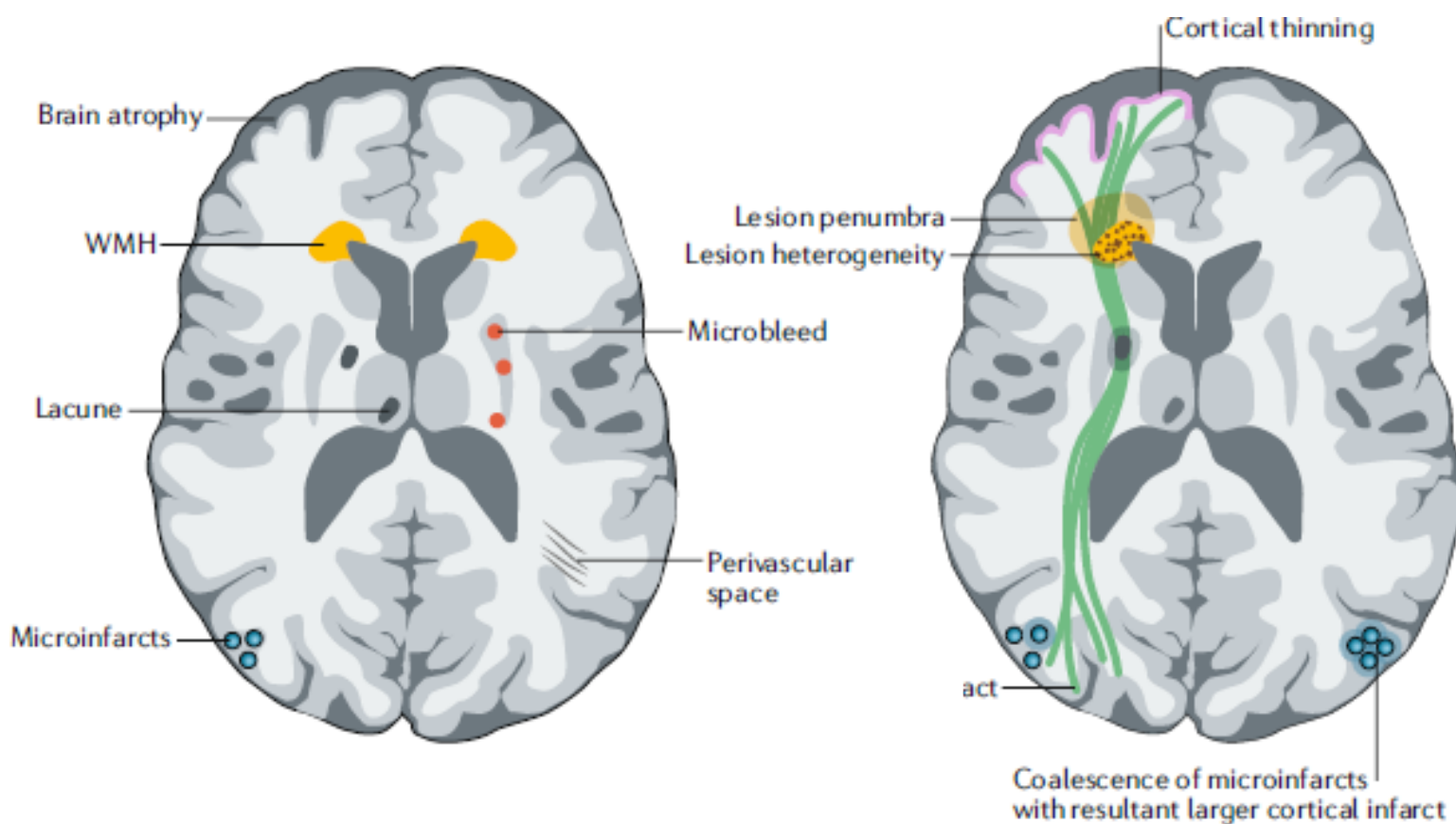
Clínico-asistencial

- TC
- T1 3D
- T2
- FLAIR 3D
- DWI
- SWI/T2*

Investigación

- DWI altos valores de b
- DTI
- R1 y R2* mapping
- ASL
- DCE
- DSE
- Transferencia de magnetización
- Algoritmos IA

“What you see is not what you get!”



- Áreas de penumbra alrededor de hiperintensidades de SB, lesiones lacunares y microsangrados con alteración funcional no visible en secuencias morfológicas en la periferia de las lesiones.
- Estas áreas de penumbra contribuyen a disfunción de las conexiones sinápticas.
- Por otro lado se describen mecanismos de resiliencia en redes neuronales.
- Estos hallazgos justifican en parte la variabilidad clínica.

Conclusiones

- La **EPV** es la entidad patológica cerebral más prevalente, responsable de $\frac{1}{4}$ de los infartos cerebrales y de más del 80% de las hemorragias intracraneales espontáneas. **Tenemos que estar actualizados y familiarizarnos con su nomenclatura.**
- Presenta una serie de marcadores de imagen comunes para distintos patrones histológicos que incluyen:
 1. **Infartos subcorticales recientes** (probablemente no fisiológicos)
 2. **Lesiones lacunares** (no fisiológicos)
 3. **Hiperintensidades de sustancia blanca** (envejecimiento +/- patología)
 4. **Espacios perivasculares dilatados** (envejecimiento +/- patología)
 5. **Microsangrados** (fisiológicos si < 5 en ≥ 65 años)
 6. **Siderosis cortical superficial** (no fisiológica)
 7. **Microinfartos corticales** (no fisiológicos)
- Marcadores emergentes con técnicas de RM avanzada aún no estandarizados.
- La **demencia vascular** es la segunda causa más frecuente de demencia. Los marcadores actuales de EPV no muestran una relación lineal con el deterioro. Una vez instaurada solo puede minimizarse su progresión por control de FRCV.

¡Muchas gracias!



rfocete@gmail.com

Plaza del Cabildo