

# Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Carmen Echávarri Zalba<sup>1</sup>, María Cristina Caballero Martínez<sup>2</sup>, Ana Isabel Aramendía Díaz<sup>3</sup> y Teresa Cabada Giadás<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico adjunto de Neurología. Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades. Barcelona.

<sup>2</sup>Médico adjunto de Anatomía Patológica. Centro de Investigación Biomédica. Banco de Tejidos Neurológicos de Navarra. Cibernet. Pamplona.

<sup>3</sup>Técnico superior de Anatomía Patológica y Citología. Centro de Investigación Biomédica. Banco de Tejidos Neurológicos de Navarra. Cibernet. Pamplona.

<sup>4</sup>Médico adjunto de Radiología. Servicio de Radiología. Hospital de Navarra. Pamplona.

## Resumen

**Introducción.** El término leucoaraiosis describe cambios en la sustancia blanca (SB) cerebral que aparecen como hiperintensidades en secuencias potenciadas en T2 en resonancia magnética (RM). Se desconoce la etiopatogenia de la leucoaraiosis. En diferentes estudios se ha comparado la lesión de SB en RM *post mortem* e histopatología, encontrando resultados discordantes. **Objetivo.** El objetivo de este estudio es describir y cuantificar de forma visual los cambios de SB en RM *post mortem* y en el estudio histológico, y correlacionar dichos hallazgos. **Métodos.** Se estudia una muestra de 46 cerebros procedentes del Banco de Tejidos Neurológicos de Navarra del Centro de Investigación Biomédica del Servicio Navarro de Salud. Se cuantifica de forma visual la leucoaraiosis sobre el hemisferio derecho tanto en estudio de RM como en cortes histopatológicos. Se valoran distintas regiones afectadas y en tres de ellas (subcortical frontal, subcortical parietal y periventricular frontal) se correlacionan los hallazgos radiológicos e histopatológicos. **Conclusión.** Se ha encontrado una relación significativa entre la extensión de leucoaraiosis en RM *post mortem* e histopatología cuantificada de forma visual. **Discusión.** Este estudio aporta datos que contribuyen a la investigación sobre la etiopatogenia y significado de la leucoaraiosis e incide en la necesidad de trabajar de forma homogénea, especialmente en lo referente a las escalas que cuantifican la leucoaraiosis.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;44:15-23)

## Abstract

**Introduction.** Leukoaraiosis describes changes in cerebral white matter that appear as hyperintensities in T2 potentiated magnetic resonance imaging (MRI) sequences. The etiopathogenesis of leukoaraiosis is still unknown. There is some disagreement between histopathology and the findings of previous studies comparing white matter hyperintensities in post-mortem MRI. **Objectives.** This study aims to describe and visually quantify changes in white matter both in post-mortem MRI and in histologic studies, and to correlate the findings. **Method.** A study was made of forty six brain tissue samples from the «Banco de Tejidos Neurológicos del Centro de Investigación Biomédica del Servicio Navarro de Salud» (Brain Bank of the Biomedical Investigation Centre of Navarra Health Service). Visual assessment of leukoaraiosis in the right hemisphere was carried out not only by MRI but also by analysing histopathologic samples. Three affected regions were evaluated; subcortical frontal, subcortical parietal and periventricular frontal, and radiologic and histopathologic findings were correlated. **Conclusions.** A statistically significant relation was found between the area showing leukoaraiosis on MRI and that been seen by visual histopathological assessment. **Discussion.** The study contributes to research findings regarding the etiopathogenesis and clinical expression of leukoaraiosis and emphasizes the need of working in an homogeneous way, especially with regard to quantification scales for measuring leukoaraiosis.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;44:15-23)

Echávarri Zalba C et al. Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

**Palabras clave:** leucoaraiosis, resonancia magnética *post mortem*, banco de cerebros, muestras de histopatología.

**Keywords:** *leukoaraiosis, post-mortem magnetic resonance imaging, brain bank, histopathologic samples.*

## Introducción

El término leucoaraiosis describe cambios en la señal de la sustancia blanca (SB) que aparecen como hiperintensidades en secuencias de resonancia magnética (RM) craneal potenciadas en T2 y densidad protónica<sup>1</sup>. Estudios epidemiológicos asocian la leucoaraiosis con la edad y con factores de riesgo cardiovascular (FRCV)<sup>2</sup> como hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM); la leucoaraiosis es marcador pronóstico de ictus e infarto de miocardio<sup>3</sup>.

La señal hiperintensa en la SB se ve frecuentemente en ancianos no dementes y, aunque las asociaciones al respecto son débiles e inconsistentes<sup>4-6</sup>, las hiperintensidades de SB extensas se relacionan con deterioro cognitivo leve, demencia y pérdida de velocidad psicomotora<sup>7,8</sup>. Hay estudios que muestran la asociación de leucoaraiosis de localización periventricular (PV) con FRCV, edad e HTA<sup>9</sup>, y con enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>10</sup>.

Es sabido que los hallazgos de RM *post mortem* son comparables a los obtenidos en imágenes *premortem*<sup>11</sup> y que estas secuencias generalmente no son suficientemente específicas para demostrar los cambios patológicos subyacentes a la leucoaraiosis. Parece, aunque no está claro<sup>12</sup>, que el tamaño de la lesión en RM es un predictor útil del grado de daño tisular<sup>13</sup>. La leucoaraiosis en RM no es visible en la inspección macroscópica<sup>14</sup> y no existe acuerdo en la bibliografía sobre si la RM es más sensible que el microscopio para detectar estos cambios<sup>14-16</sup>. Los primeros estudios publicados sobre la correlación histopatológica visual de RM *post mortem* en ancianos no dementes y con EA muestran que los cambios histológicos incluían pérdida de

mielina y axones, astrogliosis, pérdida de oligodendrocitos, activación microglial y dilatación de espacios perivasculares hasta un grado variable<sup>13,16,17</sup>. Fazekas et al. aportaron un esquema para la descripción de la lesión de SB<sup>13</sup>. Estos autores diferencian hiperintensidades de SB profunda o subcortical (SC) de PV. Las clasifican (de menor a mayor extensión) en punteado, confluyente precoz o confluyente y, en *caps* (casquete), halo liso o suave, respectivamente. El *cap* es menor de 1 mm.

Dentro de estas áreas difusas de desmielinización a menudo se aprecian infartos lacunares<sup>18</sup>. La angiopatía amiloidea (AA) también se relaciona con la alteración de la SB, aunque estudios cualitativos y cuantitativos de RM definen que el sustrato neuropatológico de estos cambios es todavía desconocido<sup>4,15</sup>. Normalmente se encuentra mayor extensión de leucoaraiosis en las regiones frontal y occipital, particularmente entre controles<sup>19</sup>, aunque esto no siempre es así<sup>20</sup>. En pacientes con deterioro cognitivo, la leucoaraiosis es más extensa en la región PV posterior y el cuerpo calloso<sup>21</sup>. Es sabido que la leucoaraiosis es mayor en EA que en controles, ya que existe una extensa denudación del epéndimo, gliosis y una pérdida axonal más grave<sup>4,16,20,22</sup>.

En la EA existe pérdida neuronal especialmente del hipocampo<sup>23</sup>, y la presencia de atrofia del lóbulo temporal medial (LTM) es útil en la detección de EA<sup>24-27</sup>, pero menos útil para diferenciar demencias<sup>25</sup>. La volumetría del hipocampo ha evidenciado un buen correlato histológico<sup>26,28,29,30</sup>, también en estudios de RM *post mortem*<sup>31</sup>. Un menor volumen de hipocampo se asocia a mayor edad y a la presencia de patología de tipo Alzheimer independientemente de la edad<sup>25,32,33</sup>. Se ha observado relación entre un menor volumen del hipocampo y leucoaraiosis en la región frontal y parietooccipital<sup>34</sup>.

Además, la patología vascular a menudo acompaña a la enfermedad de Alzheimer, y comparten FRCV comunes<sup>35</sup>, con lo que puede existir un efecto aditivo en el deterioro cognitivo en demencia<sup>36</sup>. Aun en pacien-

Recibido para su publicación: 12 de marzo de 2009.  
Aceptado para su publicación: 31 de julio de 2009.  
Correspondencia: C. Echávarri Zalba.  
E-mail: [echavarrizalba@hotmail.com](mailto:echavarrizalba@hotmail.com)

## Echávarri Zalba C et al. Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

tes sin FRCV se observa un correlato de leucoaraiosis similar entre EA y controles, lo que sugiere que ésta puede representar una forma acelerada de cambios asociados a la edad<sup>15</sup>. En este caso se cree que la AA puede tener un papel etiopatogénico<sup>22</sup>.

### Objetivos del estudio

1. Cuantificar de forma visual en RM *post mortem* la leucoaraiosis y el volumen del hipocampo y, respecto a la leucoaraiosis, describir los hallazgos microscópicos subyacentes y establecer una correlación entre la extensión en RM y en histopatología.
2. Estudiar la relación entre la extensión y la distribución de leucoaraiosis, el volumen del hipocampo y otros factores como edad, AA y FRCV en pacientes con demencia sin ella.

### Material y métodos

#### Muestra

Se valoraron un total de 63 cerebros, obtenidos de forma consecutiva desde septiembre de 2005 hasta diciembre de 2007. Diecisiete cerebros procedieron de estudios de autopsia realizados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Navarra a personas sin antecedentes neurológicos de interés, y 46 cerebros de pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad neurodegenerativa que donaron el cerebro al Banco de Tejidos Neurológicos de Navarra. Se excluyeron 15 cerebros procedentes del Banco, 11 por lesión vascular extensa y 4 por otras causas (metástasis cerebrales, sospecha de enfermedad desmielinizante y uno por edad temprana). En tres cerebros, la leucoaraiosis no fue valorable en todos los cortes por dificultades técnicas. El número de cerebros finalmente estudiados fue de 48 (17 de autopsia y 31 del Banco de Tejidos).

#### Procesamiento del tejido cerebral

El estudio radiológico y neuropatológico se realizó sobre el hemisferio cerebral derecho porque el hemisferio

izquierdo se congela, en secciones coronales de 1 cm a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Tras la fijación en formol al 10% durante aproximadamente 3 semanas, el cerebro se introdujo en una solución de agar al 1,5% para mejorar la consistencia y el contraste y posteriormente se realizó el estudio de RM.

### Resonancia magnética *post mortem*

Los estudios de RM se realizaron con un equipo de 1,5 Teslas (Magnetom, Siemens, Erlangen, Alemania), con una bobina de cabeza de 12 canales. Se obtuvieron las siguientes secuencias: T1 sagital; TR 500, TE 7, 8, grosor de corte 3 mm, FOV 200, matriz 460 × 512. DP-T2 axial; TR 2800, TE 14-82, grosor de corte 5 mm, intervalo 30%, FOV 200, matriz 448 × 512. FLAIR 3D coronal; TR 6000, TE 353, un bloque con 160 cortes, grosor de corte 1 mm, FOV 200, matriz 258 × 256.

Todas las imágenes fueron revisadas por un neuroradiólogo experimentado que era ciego al diagnóstico.

#### Parámetros valorados

- Volumen del hipocampo. Se midió mediante trazado manual de imágenes consecutivas en el plano coronal usando guías de límites neuroanatómicos.
- Escala visual de leucoaraiosis. Se utilizaron distintas escalas visuales, tomando como referencia la de Fazekas. Para realizar la correlación histológica, se valoraron cuatro cortes (subcortical frontal o anterior, subcortical parietal o posterior, periventricular frontal o anterior y periventricular occipital o posterior). La leucoaraiosis en los dos cortes subcorticales se clasificó, según su extensión, en punteado, poco confluyente o confluyente y en los dos cortes periventriculares como menor de 1 mm (*cap*) o mayor de 1 mm (incluida la lesión confluyente). Se describen a continuación los diferentes aspectos a los que se hizo referencia en cada escala: la afectación PV total es la suma de puntuaciones obtenidas en PV anterior y posterior, dividida de 0 a 2 (1 si puntúa entre 1 y 2, 2 si puntúa entre 3 y 4). La SC total es la suma de puntuaciones obtenidas en SC anterior y poste-

## Echávarri Zalba C et al. Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

rior, dividida de 0 a 3 (1 si puntúa de 1 a 2, 2 si puntúa de 3 a 4 y 3 si puntúa de 5 a 6). La anterior total es la suma de puntuaciones obtenidas en SC y PV anterior, dividida de 0 a 3 (1 si puntúa de 1 a 2, 2 si puntúa de 3 a 4 y 3 si puntúa 5). La posterior total es la suma de puntuaciones obtenidas en SC y PV posterior, dividida de 0 a 3 (1 si puntúa de 1 a 2, 2 si puntúa de 3 a 4 y 3 si puntúa 5).

Se ha recogido la presencia de infartos territoriales o lacunares; se consideró enfermedad vascular cerebral la existencia de uno o más de cualquiera de éstos.

### Histopatología

Se incluyeron muestras de diferentes áreas cerebrales en parafina para un estudio histológico. Se obtuvieron secciones histológicas a 4 micras que se tiñeron con hematoxilina-eosina y a 3 micras para estudio inmunohistoquímico con una serie de anticuerpos específicos (tau, beta amiloide, alfasinucleína, PrPSc, ubiquitina y TDP43) para obtener un diagnóstico patológico. El neuropatólogo y el neurorradiólogo seleccionaron tres secciones correspondientes a las de RM: dos cortes anteriores (PV y SC) y un corte posterior SC sobre los que se realizó el estudio de correlato histopatológico. En los cerebros de autopsia no se cuantificó la leucoaraiosis.

### Parámetros valorados

- Diagnóstico patológico. Los casos se agruparon en diferentes categorías: EA, demencia mixta (DM), demencia vascular (DV), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, demencia frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy y parálisis supranuclear progresiva. Se diferenciaron cerebros con patología Alzheimer (placas amiloides y ovillos neurofibrilares incluyendo casos de EA y DM) o con patología vascular (incluye DV y DM) del resto (controles y otras demencias).
- Escala visual de leucoaraiosis. Se crearon escalas visuales tomando como referencia la escala de

Fazekas, y quedaron recogidas lesiones histopatológicas subyacentes: desmielinización (palidez de mielina), espacios perivasculares dilatados (EPV), hialinosis y denudación del epéndimo. La afectación SC anterior y posterior puntúa de 0 a 3 y la PV anterior de 0 a 2. La afectación SC total es la suma de puntuaciones obtenidas en SC anterior y posterior, dividida de 0 a 3 (1 si puntúa de 1 a 2, 2 si puntúa de 3 a 4 y 3 si puntúa de 5 a 6). La extensión de desmielinización, hialinosis, EPV en los tres cortes valorados puntúa de 0 a 2 la primera, y de 0 a 1 las otras dos, según la intensidad subjetiva de la lesión. Se recogió la existencia de AA.

### Análisis estadístico

Se analizaron los datos con el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), y aplicamos la prueba estadística de Kruskal-Wallis.

### Resultados

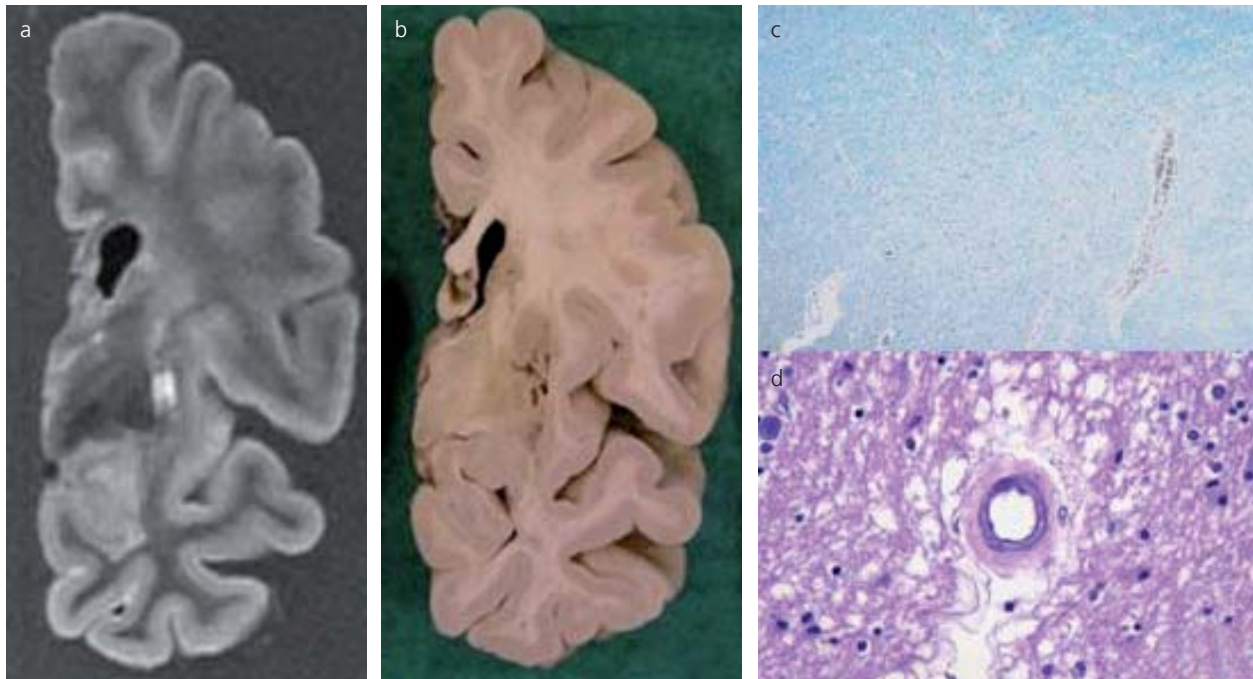
La media de edad de los cerebros fue de 80,1 años. La distribución por sexos fue: 52,1% de varones y 45,8% de mujeres. El 29,2% tenían lesión vascular cerebral. El 37,5% tenían HTA. EL 22,9% AA (fig. 1). El 27,1% tenían dos o más FRCV.

La distribución por diagnósticos fue la siguiente: 17 pacientes sanos (controles); 13 (27,1%) EA; 2 (4,2%) DV; 10 (20,8%) DM, y 6 (12,5%) otros diagnósticos. Del total, el 47,9%<sup>23</sup> tenía patología tipo Alzheimer (fig. 2) y el 25%<sup>12</sup> PV.

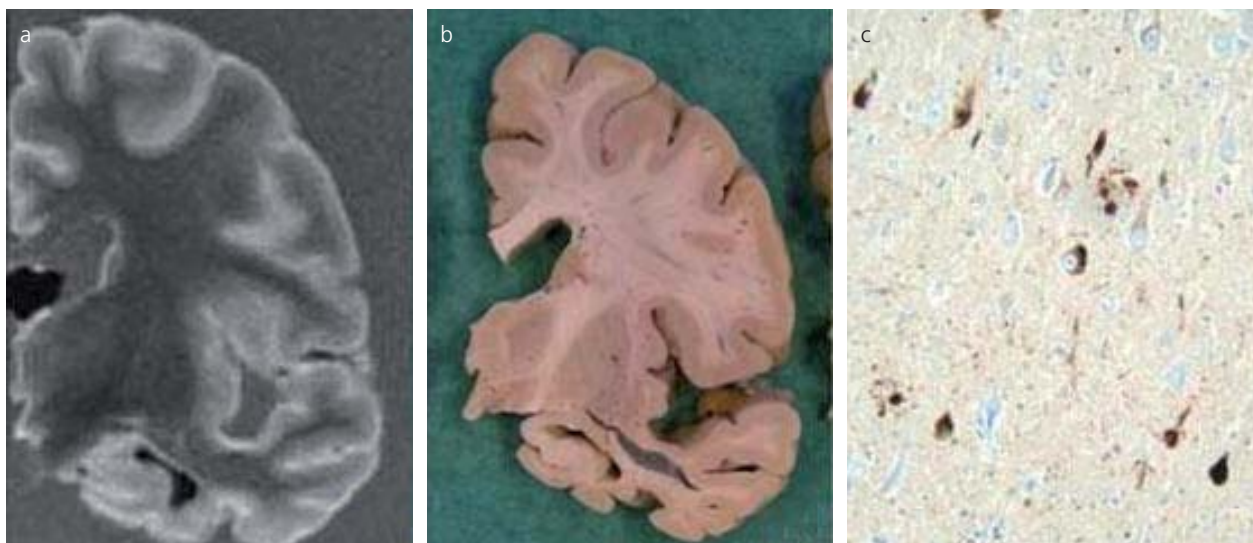
### Leucoaraiosis en RM *post mortem*

Lo más frecuente (54,2%) fue encontrar cerebros con una cantidad moderada de leucoaraiosis (puntuación de 2). La afectación más extensa estuvo en la región SC (31,3% de los cerebros con leucoaraiosis SC puntuaban 3). La leucoaraiosis anterior (1,60 DT [desviación típica] 1,026) fue mayor que la posterior (1,56 DT 0,848); en la anterior 35,5% puntuaban 1 y 25% 3 y en la posterior 41,7% puntuaban 1 y 14,6% 3. Dentro de

Echávarri Zalba C et al. Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias



**Figura 1.** a) Corte coronal. Resonancia magnética *post mortem*. Leucoaraiosis alrededor del ventrículo (hiperintensidad en la sustancia blanca) y espacios perivasculares dilatados en lóbulo temporal. b) Sección macroscópica equivalente a la figura a. La leucoaraiosis no se visualiza. c) Corte microscópico correspondiente a área de leucoaraiosis. Se observa desmielinización (tinción de luxol). d) Dilatación de espacio perivascular con área de desmielinización alrededor del vaso (tinción de hematoxilina-eosina).



**Figura 2.** a y b) Atrofia de hipocampo en corte coronal en RM *post mortem* y patología en cerebro con enfermedad de Alzheimer. c) Patología Alzheimer. Ovillos neurofibrilares (inmunohistoquímica con proteína tau).

la región SC, fue más extensa la posterior (1,58 DE [desviación estándar] 1,048), y dentro de la PV, la anterior (1,33 DE 0,753). No se encontraron diferencias significativas respecto a la extensión de la leucoaraiosis

entre pacientes con demencia o sin ella ( $p < 0,092$ ), aunque la extensión de la leucoaraiosis fue mayor en cerebros con demencia. En los cortes PV el 54% de los cerebros puntuaron 1 (de éstos, el 56% posterior y el

## Echávarri Zalba C et al. Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

39,6% anterior) y el 35,4% puntuaron 2 (de estos 10,4% posterior y 45,9% anterior). En los cortes SC el 35,4% de los cerebros puntuaron 1 (39,5% posterior y 35,4% anterior), el 54,2% puntuaron 2 (18,8% posterior y 8,3% anterior), y el 4,2% 3 (27,1% anterior y 27,1% posterior).

### Leucoaraiosis en histopatología

La inspección macroscópica no objetivó la lesión. Dentro de la región SC, la mayor extensión de lesión estuvo en el corte posterior (puntuación de 1,85 DE 0,770). En el corte SC posterior, el 37% de los cerebros puntuaron 1, el 22,3% 2 y 37% 3. En el corte SC anterior el 50% puntuaron 1, el 26,9% 2 y el 19,2% 3. En el corte PV anterior el 51,9% puntuaron 1 y el 37,0% 2.

### Correlato de leucoaraiosis en resonancia magnética *post mortem* y en histopatología

Se encontró una relación significativa entre la cantidad de lesión observada en RM y en estudio histopatológico en los tres cortes valorados (SC anterior y posterior y PV frontal) con  $p < 0,001$ ,  $p < 0,007$  y  $p < 0,001$ , respectivamente.

### Lesión histopatológica subyacente

Tanto en la región anterior y posterior SC como PV, una mayor extensión histopatológica de la lesión se asoció a mayor desmielinización ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,003$  y  $p < 0,02$ , respectivamente). En el corte PV anterior también hubo una relación significativa entre la cantidad de lesión y la presencia de más hialinosis vascular ( $p < 0,048$ ) y más espacios perivasculares dilatados ( $p < 0,025$ ), no así con la denudación del epéndimo. No se encontró relación entre la lesión vista en RM y en estudio histopatológico.

### Atrofia de hipocampo, grado y distribución de leucoaraiosis en resonancia magnética

La leucoaraiosis anterior total y la SC anterior se relacionaron con patología vascular cerebral ( $p < 0,006$  y

$p < 0,004$ , respectivamente). No se encontró relación entre los distintos diagnósticos y el grado de leucoaraiosis; sí entre el menor volumen hipocampal y la localización anterior de la leucoaraiosis ( $p < 0,034$ ). El volumen del hipocampo fue de 31,30 cm<sup>3</sup> en el grupo control, 21,90 cm<sup>3</sup> en el grupo de cerebros con EA y 26,84 cm<sup>3</sup> en el grupo con demencia no Alzheimer ( $p < 0,05$ ). La atrofia de hipocampo se relacionó con mayor edad ( $p < 0,006$ ), con la existencia de demencia ( $p < 0,007$ ) y de patología Alzheimer ( $p < 0,01$ ).

### Factores de riesgo vascular, infartos y angiopatía amiloide

La patología Alzheimer se relacionó con la presencia de enfermedad vascular cerebral ( $p < 0,028$ ). En edades mayores, la HTA se relacionó con patología vascular ( $p < 0,009$ ) y no con patología Alzheimer ( $p < 0,05$ ). En concreto, la presencia de infartos territoriales se asoció a la localización SC anterior de la leucoaraiosis ( $p < 0,008$ ).

La existencia de FRCV, mayor edad y AA se asocia con mayor cantidad de leucoaraiosis total SC ( $p < 0,014$ ,  $p < 0,034$  y  $p < 0,018$ , respectivamente). La AA fue más frecuente en cerebros con patología Alzheimer que en los controles ( $p < 0,004$ ). Los cerebros con diagnóstico patológico de EA y AA tuvieron más leucoaraiosis ( $p < 0,005$ ).

### Discusión

En el trabajo presentado se asumen varias limitaciones metodológicas, algunas de ellas consecuencia de dificultades técnicas. Por un lado, la diferenciación de la leucoaraiosis en PV y SC ha sido cuestionada. Se propone que podría haber otra clasificación distinta a la inicialmente planteada por Fazekas, en relación con las diferencias fisiopatológicas: *caps* y halo fino deberían analizarse por separado y las hiperintensidades irregulares y confluentes profundas deberían tratarse juntas<sup>13</sup>. Resulta además difícil diferenciar estas dos regiones en estudios RM *post mortem* e histopatología<sup>18,22</sup>. En este estudio se objetiva que la RM *post mor-*

Echávarri Zalba C et al. Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

*tem* cuantifica la lesión de SB con igual validez que la histopatología, aunque no se ha podido establecer una relación entre la leucoaraiosis medida en RM y la lesión histológica subyacente. Aun teniendo en cuenta las dificultades para encontrar secciones neuropatológicas exactamente equivalentes con secciones de estudios de RM, se ha concluido que la lesión de SB no queda ni infra ni supervalorada en cortes de RM *post mortem*. Aunque la pérdida de mielina ha sido el hallazgo que mejor se ha correlacionado con la leucoaraiosis en los cortes histopatológicos, paradójicamente no se ha hallado correlación entre la lesión y la denudación del epéndimo. No se han observado distintos tipos de lesiones subyacentes en las dos regiones diferenciadas, PV y SC y el corte PV anterior ha sido el que mejor se ha correlacionado con la extensión las lesiones observadas, tanto la desmielinización, como la hialinosis y la presencia de espacios perivasculares dilatados. No se han encontrado diferencias reseñables en cuanto a la distribución de la leucoaraiosis, tanto medida en RM como en histología que pudieran justificar esta mayor «expresividad» del corte PV anterior. En cualquier caso, las dificultades técnicas antes descritas dificultan atribuir valor a este dato.

No se ha encontrado en este estudio relación entre FRCV y la existencia de patología degenerativa y/o vascular, aunque la patología Alzheimer se ha asociado a lo que hemos llamado enfermedad vascular cerebral. Teniendo en cuenta que se cree que la leucoaraiosis, presente en cerebros con demencia y sin ella y con enfermedad vascular cerebral y sin ella, forma parte de un continuo patológico desde SB normal a anormal<sup>1,15</sup>, realizar los estudios sobre cerebros no dañados, es decir, sobre cadáver, aportar datos inmunohistoquímicos y realizar estudios de imagen con mayor resolución daría información más valiosa sobre la histopatología y etiopatogenia de la leucoaraiosis. Evidentemente, en este estudio no se han podido aportar datos al respecto al no haber comparado histopatología de cerebros con demencia y sin ella.

La relación entre el volumen hipocámpico y la leucoaraiosis —en este estudio la leucoaraiosis de distribución anterior en concreto— parece explicarse porque el hipocampo depende en gran parte de las

proyecciones con áreas de asociación cortical frontales y parietales que van a través de la sustancia blanca, y la interrupción de estas conexiones pueden producir atrofia de hipocampo<sup>37</sup>.

Un importante tema de controversia es cómo medir la leucoaraiosis, y también el volumen del hipocampo. Las escalas visuales no reflejan la atrofia de hipocampo de forma tan precisa como volumetría y, aunque todas las escalas que miden afectación de SB establecen una relación con el volumen total, se sabe que las escalas visuales son menos sensibles para discriminar grupos clínicos<sup>38</sup>. Homogeneizar la forma de cuantificar la leucoaraiosis mediante una escala común ayuda a avanzar en la investigación en este campo.

Se corrobora en este estudio que la atrofia hipocámpica es un marcador de demencia, asociado también a mayor edad, sin poder determinar su especificidad sobre la EA, si bien el volumen de hipocampo es menor en EA respecto a otras demencias, y en otras demencias menor que en controles.

Respecto a los resultados en relación al grado y distribución de leucoaraiosis en RM *post mortem* en los distintos diagnósticos hay que destacar que, aunque se ha observado mayor extensión de leucoaraiosis total en cerebros con demencia respecto a controles, la diferencia no es significativa, a diferencia de otros datos de la bibliografía<sup>4,16</sup>. La leucoaraiosis se relaciona con la presencia de AA y existe una relación entre cerebros con patología Alzheimer que tienen AA y la cantidad total de leucoaraiosis. Aunque no hemos diferenciado cerebros de pacientes con FRCV y sin ellas, esto apoyaría la hipótesis de que la AA tiene un papel en la etiopatogenia que relaciona, desde este punto de vista, patología vascular y degenerativa, tal y como se ha mencionado antes.

Por último, destacar que, en medio de los avances y dificultades en el conocimiento de la etiopatogenia y el significado de la leucoaraiosis, las cuales se han comentado en este artículo, resulta evidente que, dada la heterogeneidad de estas lesiones, la investigación en este campo es un reto al cual nos vemos lanzados<sup>12</sup>. A este respecto, en este trabajo se aporta un dato no estudiado previamente que es que la medida visual de leucoaraiosis en estudios de RM *post*

Echávarri Zalba C et al. Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

*mortem* se correlaciona con las realizadas en estudios histopatológicos.

## Bibliografía

1. Malees F, Simpson J, Matthews F, Brayne C, Lewis C, Barber R, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly. Molecular pathology suggest origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006; 37:1391-8.
2. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham study. *Stroke*. 2004;35:1857-61.
3. Muñoz. D. Leukoaraiosis and ischemia. Beyond the myth. *Stroke*. 2006;37:1248-9.
4. Gouw A, Seewann A, Vrenken H, Van der Flier WM, Rozemuller JM, Barkhof F, et al. Heterogeneity of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: post-mortem quantitative MRI and neuropathology. *Brain*. 2008;16:1-13.
5. Englund E. Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13(Supl 2):11-3.
6. Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, DeCarli C, Reed BR, Jagust WJ. Different mechanisms of episodic memory failure in MCI. *Neuropsychologia*. 2005;43: 1688-97.
7. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute twin study. *Arch Neurol*. 2001;58:643-47.
8. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke*. 2004;35:404-9.
9. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Dusek T, Zach E, Reinhart B, et al. Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. *Neurology*. 1993;43:2490-4.
10. Burns JM, Church JA, Johnson DK, Xiong C, Marcus D, Fotenos AF, et al. White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62:1870-6.
11. Grafton S, Sumi S, Stimac G, Alvord E, Shaw C, Nochiln D. Comparison of post-mortem magnetic resonance imaging and neuropathologic findings in the cerebral white matter. *Arch Neurol*. 1991;48:293-8.
12. Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Kapeller P, Roob G, Flooh E. The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Transm*. 1998;53(Supl):31-9.
13. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43:1683-9.
14. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo J, Nauta J, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114:7-12.
15. Lena B, Bogdanovic N, Wahlund L. Postmortem MRI and histopathology of white matter changes in Alzheimer brains. A quantitative, comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:205-12.
16. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters E, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology*. 1995;45:883-8.
17. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *Am J Neuroradiol*. 1991;12:915-21.
18. Ferrer I, Bella R, Serrano M, Martí E, Guionnet N. Arteriolosclerotic leucoencephalopathy in the elderly and its relation to white matter lesions in Binswanger's disease, multi-infarct encephalopathy and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1990;98:37-50.
19. Wen W, Sachdev P. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in healthy 60-to-64 year-old individuals. *Neuroimage*. 2004;22:144-54.
20. Gootjes L, Teipel SJ, Zebuhr Y, Schwarz R, Leinsinger G, Scheltens P, et al. Regional distribution of white matter hyperintensities in vascular dementia, Alzheimer's disease and healthy aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18:180-8.
21. Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Orteha M, Martinez O, Mungas D, et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*. 2006;67:2192-8.
22. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters E, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology*. 1995;45:883-8.
23. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995;3:271-80.
24. Scheltens P, Korf E. Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Curr Opin Neurol*. 2000;13:391-6.
25. Van de Pol M, Hensel A, Barkhof F, Gertz H, Sheltens P, Van der Flier W. Hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: age matters. *Neurology*. 2006;66:236-8.
26. Jack C, Dickson D, Parisi J, Xu Y, Cha R, Brien P, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002;58:750-7.

Echávarri Zalba C et al. Estudio de correlación histológica de leucoaraiosis en estudios de resonancia magnética *post mortem* en cerebros con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

27. De Leon M, George A, Golomb J, Tarhish C, Convit A, Kluger A, et al. Frequency of hippocampus atrophy in normal elderly and Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging*. 1997;18:1-11.
28. Yuan-yu H, Norbert Schuff, An-tao Du, Kevin M, Xiaoping Z, Dawn Hardin, et al. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:305-10.
29. Bobinski M, de Leon M, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis H, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2000;95:721-5.
30. Csernansky J, Hamstra J, Wang L, Mckeel D, Joseph L, Grado M, et al. Correlations between antemortem hippocampal volume and postmortem neuropathology in AD subjects. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18:190-5.
31. Barkhof T, Polvikoski, E, van Straaten R, Kalaria N, Sulkava R, Aronen H, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a post-mortem MRI study in the very old. *Neurology*. 2007;69:1521-7.
32. Grundman M, Jack CR Jr, Petersen RC, Kim HT, Taylor C, Datvian M, et al. Hippocampal volume is associated with memory but not nonmemory cognitive performance in patients with mild cognitive impairment. *J Mol Neurosci*. 2003;20:241-8.
33. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in «probable» Alzheimer disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *JNNP*. 1992;55:967-72.
34. De Leeuw F, Barkhof F, Scheltens P. White matter lesions and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2004;62:310-2.
35. Smith EE, Egorova S, Blacker D, Killiany RJ, Muzikansky A, Dickerson BC, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol*. 2008;65(1):94-100.
36. Van der Flier E, van Straaten C, Barkhof F, Ferro J, Pantoni L, Basile A, et al. Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the Ladis study. *JNNP*. 2005;76(11):1497-1500.
37. Von Bohlen, Halbach O, Sicker K. Morphological alterations in the amygdala and hippocampus of mice during ageing. *Eur J Neurosci*. 2002;16:2434-40.
38. Van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, et al. The LADIS Group. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the Ladis study. *Stroke*. 2006;37:836-40.