

# LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

Dra. Carolina Heresi V.

Dra. María de los Ángeles Avaria B.

La Leucomalacia Periventricular (LMPV) es la lesión de la sustancia blanca (SB) dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales y sus regiones adyacentes. Habitualmente es bilateral y tiene dos componentes básicos, la necrosis focal, con la consecuente formación de quistes, y la gliosis difusa, que involucra a los astrocitos y a la microglía (1).

La LMPV se presenta en dos formas: LMPV-quística: se refiere a la forma clásica, con necrosis focal macroscópica que determina la presencia de quistes, y LMPV-no quística: presenta necrosis focal microscópica, que evoluciona con pequeñas cicatrices gliales, sin formación de quistes. En ambos tipos hay gliosis difusa periférica a las áreas de necrosis (1). Se describe una tercera forma, que se presenta sin necrosis focal, con gliosis difusa, de significado patológico incierto, que sería la variante más leve en un continuo donde la LMPV quística sería la más grave y la LMPV no quística la forma intermedia (1).

El desarrollo de las unidades de cuidados intensivos neonatales ha permitido la sobrevivencia de RNPT con pesos al nacer menores a 1500gr. Aproximadamente el 10% de ellos desarrollarán alteraciones motoras importantes, y hasta 50% tendrán alteraciones sensoriales, cognitivas y trastornos conductuales. La LMPV es la lesión cerebral que determina estas condiciones y es la causa más frecuente de Parálisis Cerebral (PC) en los RNPT (2,3). El tipo específico de PC secundaria a LMPV es la diplejía espástica.

En la actualidad la LMPV-quística ocurre menos frecuentemente, y es la forma más asociada a desarrollo de Parálisis Cerebral (PC) (3). Las lesiones más sutiles como LMPV-no quística, la hemorragia petequeal y las lesiones cerebelosas se asocian a daño cognitivo y trastornos conductuales, siendo las más frecuentes entre los recién nacidos de pretérmino (RNPT) (4).

Una revisión sistemática reciente demostró que tanto la LMPV como las hemorragias intracerebrales (grados 3 y 4) son factores de riesgo relevantes para desarrollo de PC. El uso de corticoides antenatales tienen evidencia moderada en relación a la prevención de evolución a PC (5). Otra revisión sistemática reciente demostró fuerte asociación de LMPV-quística con desarrollo de PC (86%) y discapacidad intelectual (50%) (3).

## Epidemiología

La incidencia de LMPV en los RNPT no está clara, y depende de la calidad de las unidades neonatales, la edad en la que se hace la imagen (mientras más cerca al término mayor

porcentaje de detección de lesiones) y del método imagenológico usado para determinarla en cada estudio. Diversos estudios muestran incidencias variables de lesión de SB en diferentes grupos de RNPT, con frecuencias entre 30-75%, asociándose otras lesiones como pérdida neuronal en tálamo y ganglios de la base, necrosis pontina, y hemorragia intracerebral (1).

La incidencia de LMPV tiene alta correlación con prematuridad, y con bajo peso al nacer (<1500gr) y un poco menos con coriomionionitis (2). La hipocarbica asociada al manejo con ventilación mecánica en RNPT se relaciona con LMPV (6). Si bien es una lesión característica de los prematuros, también puede estar presente en los recién nacidos de término expuestos a hipoxia, particularmente en aquellos recién nacidos de términos que sometidos a cirugías cardíacas (2).

## Fisiopatología

El daño que se produce en el cerebro en desarrollo expuesto a hipoxia/isquemia e inflamación puede ser devastador, y el patrón de lesión resultante es altamente edad dependiente. En los RNPT los oligodendrocitos inmaduros y las neuronas de la subplaca son especialmente vulnerables, resultando en el patrón de la LMPV (2).

La fisiopatología de la LMPV es multifactorial (Figura 1). Las primeras descripciones destacaron el rol de la hipoxia/isquemia. El desarrollo de la investigación en esta área ha demostrado la importancia de la inflamación y de la excitotoxicidad en la fisiopatología de la LMPV. El conocimiento de la fisiopatología es fundamental para el desarrollo de estrategias de prevención y eventualmente de tratamiento de los recién nacidos afectados.

El rol de la hipoxia /isquemia es evidente. La lesión característicamente se produce en áreas de vascularización arterial terminal (territorios limítrofes), en un cerebro con sistema de autorregulación de flujo cerebral inmaduro, y por lo tanto pasivo. El grado de desarrollo de la vasculatura es dependiente de la edad gestacional. Las áreas limítrofes son muy sensibles a los cambios de presión arterial sistémica, determinando disminución de la presión de perfusión cerebral, con hipoxia secundaria a nivel de la SB adyacente a los ventrículos laterales (1).

La SB del RNPT está formada por pre-oligodendrocitos deficientes en enzimas antioxidantes y alto contenido de hierro, lo que los hace muy vulnerables al daño por radicales libres. La microglia es activada por mecanismos relacionados con la inflamación y con la hipoxia/isquemia, lo que determina producción de radicales libres y citoquinas pro-inflamatorias que dañan a los pre-oligodendrocitos vulnerables (1).

La hipoxia/isquemia provoca aumento de la disponibilidad de glutamato extracelular, por fallas en la recaptura del glutamato, dependientes de las bombas Na/k ATPasa. Los pre-oligodendrocitos son muy vulnerables a la excitotoxicidad por glutamato, tanto mediada por receptores de glutamato (AMPA y NMDA), como no mediada por estos. Los pre-oligodendrocitos tienen sobre-expresión de receptores AMPA y NMDA comparados con los oligodendrocitos

maduros. El resultado final del aumento del glutamato extracelular es la pérdida de pre-oligodendocitos (1).

Las áreas de necrosis focal evolucionan a la formación de quistes. Los quistes pequeños pueden desaparecer en el tiempo en forma de cicatrices gliales, con calcificación asociada. La pérdida de los pre-oligodendrocitos determina alteración de la formación de la mielina, provocando disminución del volumen de la SB, y aumento del tamaño de los ventrículos laterales, con bordes irregulares (1)

Las neuronas de la subplaca son muy vulnerables a la isquemia en el cerebro del RNPT. Están en pleno desarrollo entre las semanas 22 y 34 de edad gestacional y se relacionan con el desarrollo de la conectividad axonal, y por lo tanto con la maduración de las vías tálamo-corticales. Su pérdida determina el compromiso, motor, visual y cognitivo asociado a la LMPV(1,2).

Los RNPT, especialmente los menores de 32 semanas, son vulnerables las hemorragias de la matriz germinal, lo que puede ocurrir concomitante a la LMPV. Las hemorragias que están confinadas la matriz germinal no tienen mayor efecto en el pronóstico, pero las hemorragias intraventriculares pueden determinar el desarrollo de hidrocefalia. La hidrocefalia severa puede dañar aún más lo vía corticoespinal, aumentando el riesgo de desarrollar parálisis cerebral (7)

## Diagnóstico por Imágenes

La ecografía cerebral es el método más usado para el diagnóstico de la LMPV, observándose aumento de la ecogenicidad periventricular con o sin quistes asociados. La RM de cerebro además permite evaluar el daño difuso de la SB, y el impacto sobre otras regiones como el tálamo y la corteza. Las lesiones cerebrales más sutiles son posibles de reconocer con RM de cerebro, sin embargo su significado permanece incierto (7).

### Ecografía cerebral:

La ecografía es una técnica imagenológica no invasiva, sin radiación, que se puede realizar sin sedación, incluso en pacientes en ventilación mecánica. Las imágenes que se obtienen por la fontanela anterior permiten visualizar los ventrículos laterales, la SB periventricular y subcortical, cuerpo calloso, tálamo y ganglios de la base. Y las imágenes obtenidas por la fontanela mastoidea son de la fosa posterior: pedúnculos cerebrales, vermis, hemisferios cerebelosos, cuarto ventrículo, placa cuadrigémina y cisterna magna. La fontanela posterior permite en algunos caso visualizar mejor los lóbulos occipitales, los cuernos occipitales de los ventrículos laterales y permite distinguir entre un plexo coroideo prominente y una hemorragia intracerebral pequeña (8).

En la ecografía la LMPV puede verse como hiperecogenicidad alrededor de los ventrículos laterales con bordes espiculares, o lesiones nodulares focales. El seguimiento ecográfico semanal permite observar la aparición de quistes de diferente tamaño en la SB periventricular posteriormente (8). Los quistes pequeños pueden no ser evidentes a la ecografía. La LMPV-

quística ya no es un hallazgo frecuente en la actualidad, y se necesitan ecografías seriadas para reconocer los quistes, que se demoran en desarrollarse entre 2 y 4 semanas (9).

La recomendación de los expertos es realizar ecografía cerebral de rutina a todos los RNPT de 30 semanas, entre los 7 y 14 días de edad, y repetirla entre las 36 y 40 semanas de edad corregida. Esta estrategia permite detectar lesiones como la LMPV, y además las hemorragias intraventriculares y la hidrocefalia (10).

Este esquema ha demostrado tener alta sensibilidad para mostrar LMPV quística, que aparece en la primera semana, y suele desaparecer alrededor de las 40 semanas de edad corregida. También permite evidenciar quistes periventriculares secundarios a sepsis, enterocolitis necrotizante y otras infecciones en cualquier momento del periodo neonatal, dilatación periventricular post-hemorragia intraventricular y los infartos que pueden ocurrir en el brazo posterior de la capsula interna después de la primera semana de vida (8).

Se recomienda repetir la ecografía en casos de deterioro clínico, y en particular si presentan rash, fiebre o diarrea, porque se sabe que las infecciones virales (enterovirus, parechovirus y rotavirus) pueden también producir LMPV (4).

La ecografía cerebral de alta resolución realizada con este esquema permite detectar lesiones en la mayoría de los RNPT (83%) que evolucionan posteriormente con PC (11). Sólo el 4% de los RNPT con eco cerebrales normales desarrollan PC (12). La ecografía permite entregar pronóstico. Los RNPT con hiperecogenicidad o LMPV con quistes localizados en su mayoría logran marcha independiente, mientras que sólo el 10% de los RNPT con LMPV con quistes difusos logra marcha independiente (13).

## Resonancia magnética (RM) cerebral

Los estudios en los últimos años muestran que la ecografía tiene un rol limitado en reconocer las lesiones de SB leves, y por eso en la actualidad se considera la a RM cerebro el gold estándar en la evaluación del daño de la SB (4).

Las imágenes de RM cerebro permiten establecer pronóstico. Se ha observado que los RNPT con compromiso de LMPV-quística, con lesiones parieto-occipital tienen alto riesgo de desarrollar parálisis cerebral (14). Además, la RM de cerebro realizada a las 40 semanas de edad corregida permite observar el grado de mielinización del brazo posterior de la capsula interna, y cuando está retrasado o ausente, se observa alto riesgo de PC (7).

Aunque la RM cerebro no está disponible fácilmente, en el caso del estudio de LMPV se recomienda realizar RM convencional en RNPT con ecografías que muestran LMPV focal para determinar mejor el pronóstico (8).

Las nuevas técnicas de RM, incluyendo el tensor-difusión están en el ámbito de la investigación y muy probablemente permitirán entender mejor el impacto de los cuidados intensivos neonatales en el cerebro en desarrollo, pero por ahora no dan información específica para el

pronóstico de un niño en particular (4). La RM con tractografía realizada a las 40 sem permite observar disminución del volumen talámico y alteraciones en las vías cortico-espinales en aquellos niños que evolucionan con PC (15). Las investigaciones actuales con RM cerebro con tractografía han mostrado además que la alteración de la conectividad tálamo-cortical pueden predecir el daño cognitivo (4).

## Prevención y manejo:

La prevención de la LMPV requiere un manejo colaborativo continuo, con estrategias que deben iniciarse prenatales, continuando durante el parto y en los cuidados post-natales. Si bien no se han descrito estrategias específicas para la prevención de la LMPV, es evidente que la prevención del parto prematuro y los cuidados neonatales adecuados, contribuyen a la prevención de LMPV (16).

El uso de corticoides antenatales parece prevenir la evolución a PC en RNPT (5). Se ha descrito que evitar PCO<sub>2</sub> arterial bajo 35mmHg y PO<sub>2</sub> > 60mmHg reducen sustancialmente el riesgo de PC en RNPT sometidos a ventilación mecánica (F).

Un estudio demostró que se reduce la incidencia de LMPV en recién nacidos de bajo peso al nacer con falla respiratoria usando NO inhalado, posiblemente por la mejoría de la oxigenación relacionada con este tratamiento, sin embargo estudios posteriores no han demostrado diferencias en la incidencia de PC en niños con DBP tratados y no tratados (17). El grupo colaborativo MAPPINO está evaluando el impacto iNO en cuanto a muerte, daño pulmonar crónico y LMPV en RNPT (18), con resultados que se esperaban para 2010, y que aún no han sido publicados.

Estudios realizados en modelos animales sometidos tanto a hipoxia/isquemia como a inflamación, sugieren que las estrategias farmacológicas destinadas a neutralizar el daño sobre los pre-oligodendrocitos glutamato, radicales libres y citoquinas inflamatorias pueden disminuir la severidad de la LMPV (2).

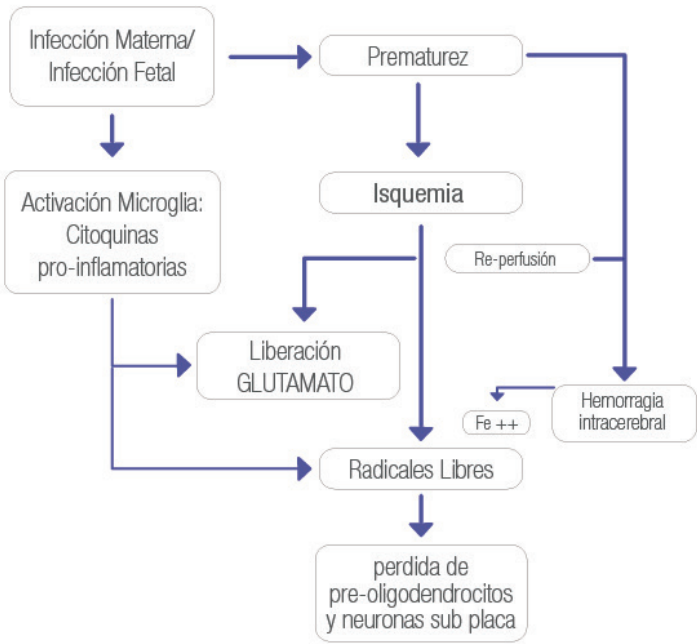
En los modelos animales la mielinización sucede en el período postnatal, mientras que en el desarrollo del cerebro humano la mielinización sucede en el tercer trimestre de gestación. La evaluación del compromiso motor, sensorial y cognitivo no es exactamente igual en el modelo animal que en seres humanos. A pesar de las diferencias, los estudios en modelos animales han permitido abrir la perspectiva a diversas estrategias de prevención de la LMPV, basadas principalmente en:

- modular los receptores de glutamato, para prevenir la pérdida de los pre-oligodendrocitos, por ejemplo con NBQX o Topiramato, que inhiben receptores AMPA
- disminuir el efecto de los radicales libres y las citoquinas pro-inflamatorias
- disminuir o evitar la activación de la microglia
- mejorar los mecanismos de defensa de los pre-oligodendrocitos y de las neuronas inmaduras, por ejemplo con Eritropoyetina

Todas estrategias están por ahora en estudio a nivel de modelo animal, sin evidencia que sustente su uso en la clínica hasta ahora (2).

Por ahora el manejo de la LMPV se basa en la prevención del parto prematuro, los cuidados perinatales adecuados, el diagnóstico oportuno con uso racional de ecografía, y el aporte de la RM donde esté disponible. La evaluación postnatal de los RNPT y RNT de alto riesgo en el marco de un programa de seguimiento integral permite detectar eventuales alteraciones del desarrollo psicomotor, motoras, sensoriales y cognitivas e instalar las medidas de rehabilitación pertinentes y oportunas.

Figura 1: Esquema de los mecanismo involucrados en la Fisiopatología de la LMPV



Adaptado de JJ. Volpe, Neurology of the newborn. 5ta edición, 2008.

## Bibliografia.

1. Volpe J. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Neuropathology and Pathogenesis. In: *Neurology of the Newborn.*; 2008:347-399.
2. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in Periventricular Leukomalacia. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1291-1295. doi:10.1001/archneur.65.10.1291.
3. Hielkema T, Hadders-Algra M. Motor and cognitive outcome after specific early lesions of the brain - a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:46-52. doi:10.1111/dmcn.13047.
4. De Vries LS, Benders MJNL, Groenendaal F. Progress in Neonatal Neurology with a Focus on Neuroimaging in the Preterm Infant. *Neuropediatrics.* 2015;46(4):234-241. doi:10.1055/s-0035-1554102.
5. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016;n/a - n/a. doi:10.1111/dmcn.12972.
6. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci.* 2011;29(4):423-440. doi:10.1016/j.ijdevneu.2011.02.012.
7. De Vries LS, van Haastert IC, Benders MJNL, Groenendaal F. Myth: Cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(5):279-287. doi:10.1016/j.siny.2011.04.004.
8. Argyropoulou MI, Veyrac C. The rationale for routine cerebral ultrasound in premature infants. *Pediatr Radiol.* 2015;45(5):646-650. doi:10.1007/s00247-014-2985-1.
9. Pierrat V, Duquennoy C, van Haastert I, Ernst M, Guillel N, de Vries L. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(3):F151-F156.
10. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2002;58:1726-1738. doi:10.1212/WNL.59.10.1663.
11. de Vries L, van Haastert I, Rademaker K, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr.* 2004;144:815e20.
12. Ancel P, Livinec F, Larroque B. EPIPAGE Study Group. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics.* 2006;117:828e35.
13. van Haastert I, de Vries L, Eijssers M, Jongmans M, Helders P, Gorter J. Gross motor functional abilities in preterm-born children with cerebral palsy due to periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:684e9.
14. Jeon T, Kim J, Yoo S. Neurodevelopmental outcomes in preterm infants: comparison of infants with and without diffuse excessive high signal intensity on MR images at near-term-equivalent age. *Radiology.* 2012;263(2):518-526.
15. Kersbergen KJ, de Vries LS, Groenendaal F, et al. Corticospinal Tract Injury Precedes Thalamic Volume Reduction in Preterm Infants with Cystic Periventricular Leukomalacia. *J Pediatr.* 2015;167(2):260-268.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.05.013.

16. Martin JB. Prevention of Intraventricular Hemorrhages and Periventricular Leukomalacia in the Extremely Low Birth Weight Infant. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2011. doi:10.1053/j.nainr.2011.07.006.
17. Walsh MC, Hibbs AM, Martin CR, et al. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes of Ventilated Preterm Infants Treated with Inhaled Nitric Oxide. *J Pediatr.* 2010;156(4):556-561.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.011.
18. Askie LM, Ballard R a, Cutter G, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2010;10(Cid):15. doi:10.1186/1471-2431-10-15.