

Del “état vermoulu” de Pierre Marie a la atrofia granular de la corteza de Spatz y los microinfartos corticales: una patología vascular cerebral escasamente reconocida

J. J. Zarranz Imirizaldu

Catedrático Emérito. Departamento de Neurociencias. Universidad del País Vasco, Baracaldo, España.

RESUMEN

Introducción. Es muy conocido que Pierre Marie describió, como *état lacunaire*, el síndrome clínico, sobre todo motor, de los pacientes con infartos lagunares múltiples. Es menos conocido que describió, como *état vermoulu*, otro tipo de patología vascular por infartos aún más pequeños limitados a la corteza cerebral.

Material y método. Se han revisado los artículos y comunicaciones originales de Pierre Marie y su escuela. Se ha seguido la evolución del concepto de *état vermoulu* en los textos clásicos de neuropatología y en la bibliografía moderna.

Resultados. Pierre Marie relacionó el *état vermoulu* con la edad y el deterioro cognitivo y lo consideró más bien infrecuente. Madame Dejerine opinó, sin embargo, que esas lesiones son frecuentes si se estudian los cerebros en cortes seriados. El *état vermoulu* pasó a la literatura de otros países, de la mano de Hugo Spatz, con el nombre de atrofia granular de la corteza. En las décadas siguientes, los microinfartos corticales, base patológica del *état vermoulu*, recibieron escasa atención, sobre todo por no ser detectables en la neuroimagen básica (TAC y RM de hasta 3T). Esto ha hecho que la correlación de la clínica de los dos síndromes principales de la patología vascular cerebral de pequeños vasos, el deterioro cognitivo y el parkinsonismo, se haya orientado, de una manera probablemente sesgada, hacia las lesiones subcorticales, las únicas visibles en la neuroimagen básica y que, también, son las únicas que han sido tomadas en consideración en la neuropatología convencional.

Discusión. La RM de 7T permite detectar los microinfartos corticales subyacentes al *état vermoulu* y con ello estimar en su justa medida su verdadera contribución a la demencia y al parkinsonismo vasculares.

PALABRAS CLAVE

Infarto cerebral, arterioesclerosis, patología vascular de pequeño vaso, estado lagunar, atrofia granular, *état vermoulu*, microinfartos cerebrales, Pierre Marie, Dejerine

Introducción

La patología vascular cerebral abarca un extraordinario abanico de lesiones, empezando por la dicotomía básica entre las de base isquémica y las hemorrágicas, que no rara vez coexisten. A su vez, las lesiones isquémicas o infartos se pueden clasificar por su etiología (ateromatosis, arterioesclerosis, embolias de diferente origen, vasculitis, crisis hemodinámicas con hipoperfusión,

anoxia global, etc.). La etiología condiciona, en gran medida, el tipo anatómico de los infartos. La ateromatosis y las embolias de origen cardiaco, las más frecuentes, ocluyen arterias de mediano y gran calibre por lo que suelen producir infartos de territorios anatómicos extensos y precisos. Por el contrario, la arterioesclerosis da lugar a pequeños infartos en el territorio de las arteriolas perforantes, más aleatorios en su distribución,

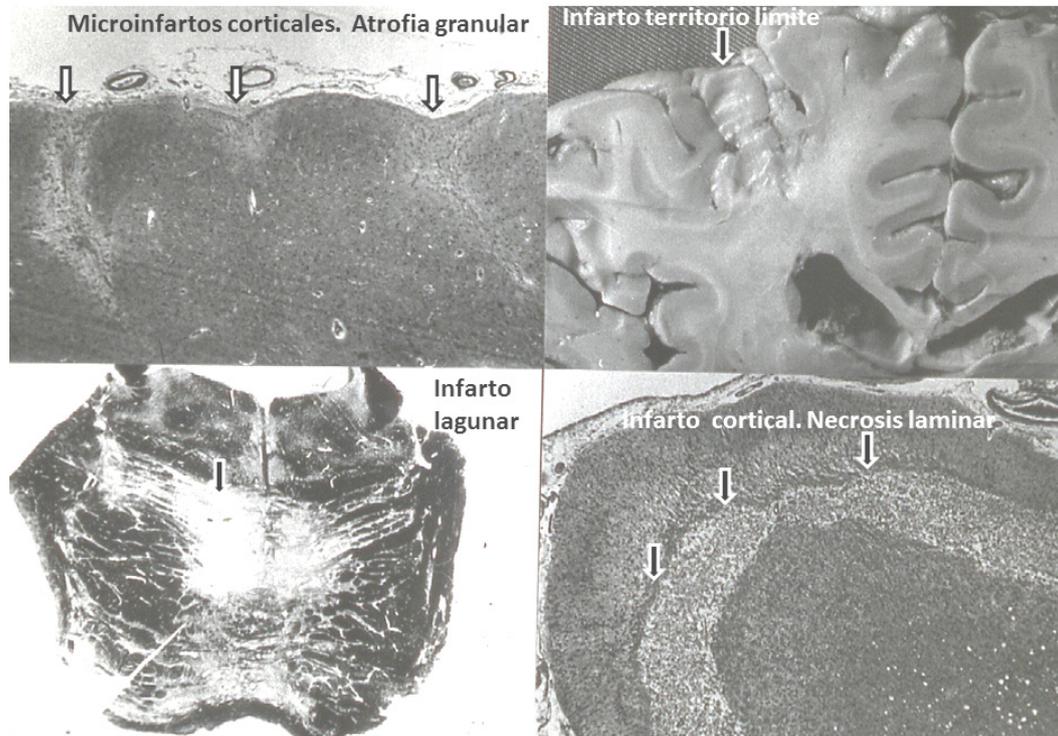


Figura 1. Diferentes variedades neuropatológicas de infartos cerebrales de vasos pequeños o hemodinámicos. Tomada de: Zarranz JJ. Patología vascular cerebral. En: Perianes J. Tratado de medicina interna. Barcelona: Toray; 1978.

aunque de clara preferencia subcortical o en el tronco cerebral. También se atribuye a la arterioesclerosis la rarefacción de la mielina de los hemisferios cerebrales (desmielinización sin infarto). Las crisis hemodinámicas o la anoxia producen lesiones en los territorios más vulnerables, como las necrosis laminares corticales (figura 1) y la esclerosis del hipocampo. Este esquema que relaciona una etiología con un tipo de patología vascular es demasiado simple y, en la práctica, la mayoría de los cerebros con patología vascular cerebral contienen infartos de morfología variada.

El reconocimiento de las dos manifestaciones patológicas principales y más frecuentes de la arterioesclerosis, como son los infartos de pequeño tamaño o lagunas y la desmielinización subcortical, se remonta al siglo XIX. Según Román¹, las lagunas fueron descritas por Dechambre en 1838 y clasificadas más tarde, en 1843, en varios subtipos por Durand-Fardel, el cual también reconoció el estado criboso y la leucopatía subcortical.

Otros autores clásicos que identificaron la “atrofia cerebral arteriosclerótica” y la “apoplejía miliar” por lagunas múltiples fueron Alzheimer y Binswanger, quien relacionó la demencia con la desmielinización subcortical extensa¹. Por su parte, Pierre Marie hizo hincapié en el cuadro clínico, especialmente en los trastornos motores, de los pacientes con infartos lagunares múltiples, al que denominó *état lacunaire*².

Son mucho menos conocidas otras dos aportaciones de Pierre Marie, una de ellas a través de su discípulo Dougherty^{3,4}, en las que describió un tipo diferente de infarto cortical de muy pequeño tamaño que denominó *état vermoulu* (figura 2), porque la superficie del cerebro aparece deformada por cráteres diminutos como si estuviera apollillado, carcomido o, en general, mordido por gusanos. Esta patología fue reconocida más tarde por otros neuropatólogos pero, al no ser detectable *in vivo* en la neuroimagen moderna, sea por tomografía computarizada (TAC) o por resonancia magnética

(RM) incluso de 3T, ha pasado desapercibida para los clínicos como causa de dos de los principales síndromes de la arterioesclerosis cerebral, la demencia y el parkinsonismo. Los microinfartos corticales tampoco se han considerado, en general, por los neuropatólogos en la correlación clínico-patológica de la demencia y el parkinsonismo de causa vascular.

El objetivo del presente trabajo es mostrar la evolución del concepto del *état vermoulu* por microinfartos corticales desde su descripción hasta su reconocimiento moderno mediante la RM de 7T.

Material y método

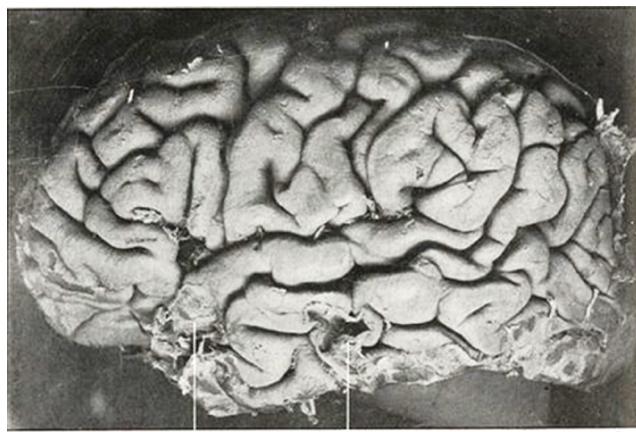
Se han revisado los artículos originales de Pierre Marie y Dougherty^{3,4} y otros que figuran en la bibliografía. También se han revisado los textos y atlas clásicos de neuropatología de mi propia biblioteca⁵⁻¹⁶. Para la búsqueda bibliográfica en PubMed se han utilizado las siguientes palabras clave: “*état vermoulu*”, “cerebral microinfarcts”, “granular atrophy”, “vascular parkinsonism”, “cerebral small vessel disease”, “vascular dementia” y “subcortical vascular dementia”.

Resultados

Breve resumen biográfico de Pierre Marie¹⁷⁻¹⁹

Pierre Marie nació en París en 1853, donde estudió primero la carrera de abogado y después la de medicina. Fue nombrado interno en 1878, entrando en el servicio de J.M. Charcot en La Salpêtrière. *Médecin des Hôpitaux* en 1888, profesor agregado en 1889 y jefe de servicio en Bicêtre en 1897. En 1907 fue promovido al cargo de profesor de anatomía patológica en la Facultad de Medicina, disciplina que contribuyó a desarrollar con sus discípulos y sucesores Charles Foix y Gustave Roussy. Volvió a La Salpêtrière, a la división Jacquart, en 1912. Tuvo que esperar a la muerte de Dejerine, con el que mantuvo una rivalidad profesional y personal muy fuerte²⁰, para ser nombrado profesor de la cátedra de enfermedades del sistema nervioso en 1917.

Pierre Marie fue, en la tradición de Charcot, un observador visual extraordinario y contribuyó a describir o actualizar una larga lista de enfermedades o síndromes: acromegalia, disostosis cleidocraneal hereditaria, osteoartropatía hipertrofiante pnéumica, espondilosis rizomélica (anquilosante de Strümpell), polineuropatía sensitivo-motora hereditaria (enfermedad de Charcot-



Deux plaques d'*état vermoulu* au niveau du lobe temporal.

Figura 2. *État vermoulu* (tomada de Dougherty⁴). Las lesiones corticales mostradas en esta imagen son de gran tamaño, mayores que los verdaderos microinfartos, apenas visibles o invisibles a simple vista.

Marie-Tooth), atrofia cerebelosa cortical tardía, heredoataxia con reflejos conservados, etc.

En 1923 editó *Neurologie* en dos volúmenes. Se retiró en 1925, con 72 años, y editó dos volúmenes de *Travaux et memoires*, en 1926 y 1928. Fue primer secretario de la Société Française de Neurologie y fundador, con Édouard Brissaud, de la *Revue Neurologique*. También dirigió *Pratique Neurologique*. Perteneció a la Académie Nationale de Médecine y fue nombrado *Commandeur de la Légion d'Honneur*. Sus últimos años se vieron amargados por la muerte de su esposa (erisipela), de su hija (apendicitis) y de su hijo (botulismo contraído en el Instituto Pasteur).

Las comunicaciones originales

La presentación de Pierre Marie³ fue en realidad posterior en el tiempo a la de su discípulo Dougherty⁴, ambas de su laboratorio de Bicêtre. De la de Pierre Marie solo nos ha llegado un breve resumen³. Al parecer fue una comunicación oral con la presentación de la pieza anatomopatológica. El resumen escrito dice textualmente:

Presento un nuevo caso de la lesión cortical que designo bajo el nombre de *état vermoulu*, lesión que ha sido objeto este año, en esta sociedad, de una comunicación de mi alumno el doctor

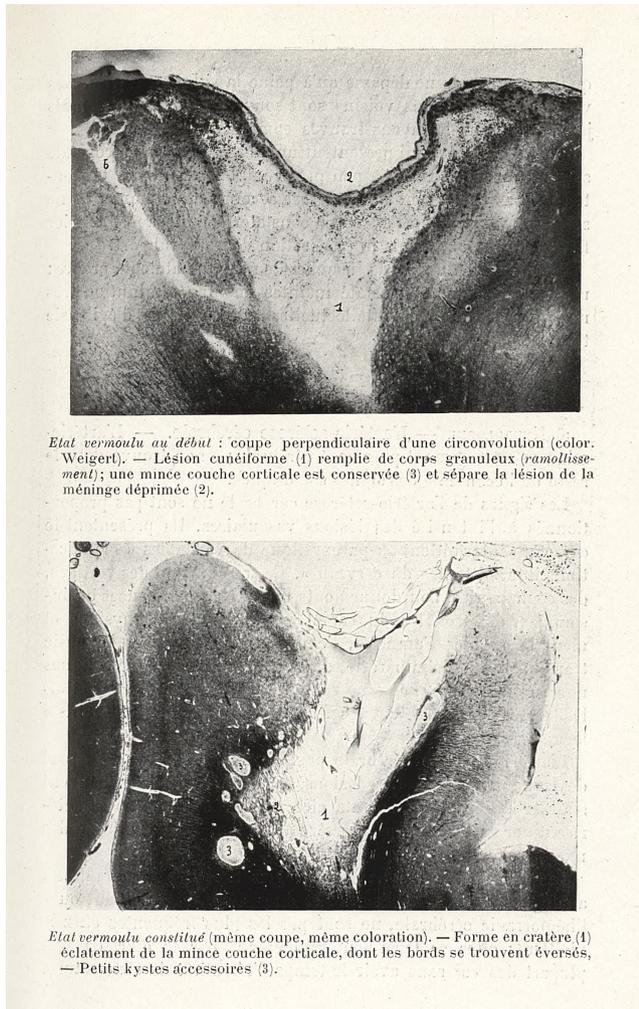


Figura 3. *État vermoulu* (tomada de Leri²²). Microinfartos corticales característicos en forma de cuña que producen un pequeño cráter en la superficie cortical.

Dougherty (de New York). En el caso actual se ve con la mayor nitidez que se trata de una especie de proceso ulcerativo que conlleva la destrucción de la corteza gris cerebral respetando la substancia blanca subyacente o interesándola a penas, es exactamente lo contrario de lo que ocurre en los infartos corticales (sic) en los que la superficie exterior de las circonvoluciones reblandecidas no están, generalmente, ni destruidas ni ulceradas.

No se entiende bien a qué se refiere Pierre Marie con el término “infartos corticales sin daño de la corteza”, salvo que sea una errata y quisiera decir “subcorticales”.

Con una mentalidad bastante cartesiana de clasificación patológica de los infartos cerebrales, es comprensible la idea que pudo guiar a Pierre Marie: ya he pasado a la historia dando el nombre de *état lacunaire* a los infartos múltiples subcorticales y ahora describo como *état vermoulu* los infartos puramente corticales.

De la comunicación de Dougherty⁴ nos ha llegado el texto completo con las figuras y la discusión de algunos de los presentes en la sesión. Se trata, en resumen, de una patología propia de los ancianos, presente en el 2% de los cerebros examinados (no precisa la edad ni el número de casos). La patología no es pura y se asocia a infartos lagunares y atrofia de tipo “senil”. La correlación clínica es difícil pero todos tenían deterioro cognitivo. Las lesiones son focos muy pequeños de reblandecimiento (el más grande, de 2 cm) y de distribución variable por la corteza. En cuanto a su patogenia, los atribuye a la obliteración de arteriolas y capilares, seguida de la muerte y desintegración del territorio correspondiente. De la observación de las figuras se diría que los cerebros contenían una mezcla de las verdaderas lesiones corticales diminutas, de pocos milímetros, a las que se aplica bien el concepto de *état vermoulu*, y otras lesiones corticales más extensas, próximas a las clásicas *plaques jaunes* por infartos antiguos (figura 2). En su figura 3 se muestra un infarto que afecta a toda una folia cerebelosa y la mitad de la adyacente, una lesión mucho más extensa de lo que se diría que se quiere individualizar como la base del *état vermoulu*. Esta combinación de diferentes tipos de infarto en el mismo cerebro es muy común y no sirve de argumento para invalidar el esfuerzo de resaltar la individualidad de los microinfartos puramente corticales.

En la discusión del caso de Dougherty se produjeron dos intervenciones interesantes. Por una parte, M.E. Dupré señaló, textualmente, que “había tenido ocasión de ver ese tipo de lesiones, que le habían sido mostradas por Nissl y Alzheimer en el laboratorio de Kraepelin. A menudo coexisten con las lesiones de encefalitis crónica subcortical de Binswanger que se observa en algunos arteriosclerosos dementes”.

Esta observación resulta muy ajustada a la realidad de la patología de los pequeños vasos cerebrales, al resaltar la asociación de los diminutos infartos corticales con la desmielinización subcortical y la demencia.

La segunda intervención, más extensa, fue de Mme. Dejerine, nacida Augusta Klumpke, esposa de Jules

Dejerine, el gran rival de Pierre Marie en la carrera hacia la cátedra de Charcot, que por entonces ostentaba todavía Fulgence Raymond. Ella misma era una extraordinaria neuróloga y neuropatóloga, autora de magníficas láminas anatómicas. Es fácil de suponer que el joven Dr. Dougherty debió pasar un mal rato con la rotunda intervención de Mme. Dejerine, que contenía una profunda carga de crítica metodológica. Dijo así:

En los numerosos hemisferios cerebrales patológicos, o considerados a primera vista como normales, que M. Dejerine y yo misma hemos tenido ocasión de procesar en cortes seriados y estudiar, nos ha ocurrido muy a menudo, en Bicêtre como en La Salpêtrière, el observar las lesiones señaladas por M. Dougherty: pequeños focos superficiales limitados a la sustancia gris de las circunvoluciones destruyéndola más o menos completamente.

Insistió más adelante en que los cortes seriados son fundamentales para detectar las lesiones del fondo de los surcos y no sólo las de las crestas, más accesibles a simple vista. Contrariamente a lo que afirmó Dougherty, creía que esas lesiones son capaces de producir una degeneración descendente secundaria. Además, recomendó que para el estudio de la anatomía normal no se utilizasen los cerebros de personas mayores, en los que esas lesiones corticales son frecuentes. Y concluyó, quizás con un punto de ironía y suficiencia, como quien se dirige a alguien que acaba de descubrir el Mediterráneo: “el hallazgo comunicado por M. Dougherty, sin ser raro, es sin embargo importante de conocer para quien se ocupa de las investigaciones sobre el cerebro”.

Así pues, Pierre Marie, a través de Dougherty, presentó su *état vermoulu* como una patología más bien rara y novedosa, mientras que Dupré señaló que era frecuente y conocida por Alzheimer y Nissl, y Mme. Dejerine, al margen de otras consideraciones, afirmó también que es frecuente si se estudia el cerebro completamente. En el fondo, estas opiniones encontradas, dependientes, al menos en parte, de la metodología de observación, han llegado hasta nuestros días.

Todavía dos años después, Ficaï —otro discípulo de Pierre Marie— presentó cuatro cerebros con *état vermoulu* procedentes de Bicêtre²¹ que, probablemente, fueran los mismos de trabajos anteriores. En aquella época era común publicar repetidamente los mismos casos, unas veces individualmente y otras en el contexto de tesis doctorales o recopilaciones y revisiones. Así

parece ocurrir también con la referencia que Léri —igualmente discípulo de Pierre Marie— dedicó al *état vermoulu* en su *Titres et travaux scientifiques*²². La figura macroscópica del cerebro que presentó es la misma que la de la comunicación de Dougherty⁴. Lo que aportó Léri son dos imágenes histológicas (figura 3) muy representativas de los pequeños infartos corticales en forma de cráteres característicos del *état vermoulu*.

El concepto de *état vermoulu* en otros países: la atrofia granular del córtex de Hugo Spatz

El concepto de *état vermoulu* fue muy pronto conocido en los EE. UU. de América según la noticia de una publicación con ese título aparecida en la *Revue Neurologique*²³. También pasó a Alemania, manteniéndose el mismo nombre en algunos trabajos^{24,25}.

Sin embargo, Spatz le dedicó varios artículos en los que utilizó por primera vez el nombre de atrofia granular de la corteza²⁶⁻²⁹. En el primero de ellos, atribuyó las lesiones a un mecanismo hemodinámico puesto que no encontró lesiones vasculares adyacentes a los microinfartos, ni parenquimatosas ni menígeas. Esta patogenia hemodinámica contradecía la hipótesis de Pierre Marie de una oclusión de arteriolas y capilares. Pero en los siguientes artículos, Spatz llamó la atención sobre que la base patológica podía ser una tromboangéitís obliterante²⁷⁻²⁹. De la mano de un autor tan influyente como Spatz, esa relación entre atrofia granular cortical y enfermedad de Buerger quedó como una noción clásica, especialmente en la literatura alemana (enfermedad de von Winiwarter–Buerger), pero también en la inglesa⁸. Por el contrario, otros autores³⁰ insistieron en que lo más importante en la patogenia de la atrofia granular cortical son los mecanismos hemodinámicos tales como espasmo, caída brusca de la presión en arteriolas y capilares, bajo débito sanguíneo, insuficiencia cardíaca, hipoxia, etc. La dicotomía patogénica entre oclusión microvascular o isquemia hemodinámica ya estaba definitivamente planteada.

En alguno de los siguientes trabajos sobre esta patología en los EE. UU. de América, se utilizó el nombre de atrofia granular³¹. Sin embargo, en el texto clásico de neuropatología de Weil⁵, en el capítulo de la patología vascular cerebral, se distingue claramente entre el estado criboso y el estado lagunar, y se vuelve a utilizar el término de *état vermoulu*; “la corteza puede mostrar

The scars forming after cortical softening produce many bizarre pictures. The cortex may show formation of holes, imitating a worm-eaten state (*état vermoulu*), or there may be deep fissures (fig. 92).

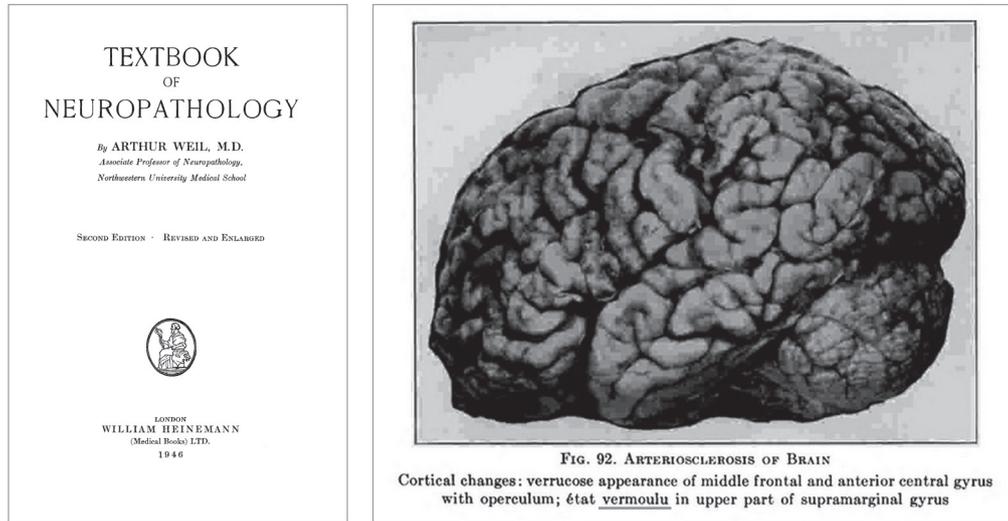


Figura 4. *État vermoulu* (tomada de Weil³¹).

la formación de agujeros que imitan la mordedura de gusanos”. Esto se ilustra en la figura 4.

Un artículo extenso sobre la atrofia granular se publicó en Suiza³². Siguiendo las ideas de otros autores^{29,33}, Wildi³² propuso dos tipos de lesiones. Unas serían más grandes, multifocales, de distribución irregular, de las que ofrece una imagen muy parecida a la original de Pierre Marie. Según Wildi, esta variedad sería la más rara y relacionada con una patología arteriolar, sobre todo hipertensiva, y dudó del verdadero papel de las vasculitis inflamatorias. También propuso otra variedad “sistematizada”, más frecuente. Para esta forma sistematizada (figura 5), reprodujo la descripción de Morel³³.

La atrofia granular se extiende como una banda de 1-2 dedos de anchura, desde el polo frontal hasta cerca del polo temporal, describiendo una amplia curva: sigue en toda su longitud a F2 hasta su pie, se continua (...) y flexiona hacia abajo (...) con la forma de una hoz (...) se sitúa sobre la zona anastomótica de la silviana con la arteria cerebral

anterior por una parte y la arteria cerebral posterior de otra parte (...) Además, es simétrica.

El autor concluyó que: 1) las lesiones de atrofia granular no son excepcionales, se encuentran en el 4,7% de todas sus autopsias si se examina el cerebro macroscópicamente después de extirpar las meninges, pero que no han recibido especial interés, y 2) la topografía patológica de la variedad sistematizada, bilateral y simétrica, debe tomarse muy en cuenta a favor de una patogenia hemodinámica, con isquemia de los territorios límite o anastomóticos, hasta el punto de añadir al concepto de atrofia granular el de “cardiopática”. Pero también insistió en que los mecanismos patogénicos se superponen, lo mismo que las lesiones, y que la atrofia granular coexiste, a menudo, con otros tipos de infartos, de leucopatía subcortical y de esclerosis del hipocampo.

La atrofia granular recibió poco interés en los textos y atlas neuropatológicos más modernos

Sólo en unos pocos de los textos y atlas de neuropatología de las últimas décadas que he podido consultar⁵⁻¹⁶, se

ha prestado atención a la atrofia granular como una variedad peculiar de patología vascular cerebral. La mencionan específicamente y la ilustran el ya citado Weil⁵, Greenfield⁸ y Escourolle y Poirier¹¹, relacionada básicamente con la arterioesclerosis y con los factores de fallo hemodinámico. Malamud e Hirano¹² añadieron en su atlas a esas causas un caso de atrofia granular por lupus eritematoso en la línea clásica de Spatz de relacionarla con vasculitis como la tromboangeítis de Buerger. Ferrer y Vidal³⁴ solo le dedicaron un breve párrafo al revisar la neuropatología de las enfermedades vasculares cerebrales. Consideraron que “es un término antiguo para designar lesiones de gliosis y atrofia focal que producen un aspecto granuloso en la superficie cortical de los territorios límite”.

Los microinfartos corticales pueden pasar desapercibidos en las autopsias cerebrales ordinarias

Como bien señalaron Mme. Dejerine⁴ y Wildi³², los microinfartos corticales pueden pasar desapercibidos tanto a una inspección macroscópica demasiado apresurada si no se retiran las meninges (figura 6), como al estudio macro- y microscópico si no se lleva a cabo un procesamiento riguroso con cortes seriados. Esta metodología basada en el estudio del cerebro en grandes bloques, sea tras inclusión en celoidina o parafina, sea en congelación, es muy costosa y no está al alcance, o no se lleva a cabo de ordinario, en la mayoría de los laboratorios de neuropatología. Cuando la presencia de los microinfartos es difusa y masiva (figura 7), su simple detección no ofrece dificultades, aunque sí su cuantificación. Pero cuando los microinfartos están restringidos a pocas circunvoluciones es preciso un estudio muy amplio para detectarlos (figura 8 A, B y C). Un muestreo basado en pequeños bloques es fácil que deje pasar desapercibidos los microinfartos corticales. Esta limitación se ha intentado solventar mediante muestreos más amplios. Westover et al.³⁵ incluyeron en su estudio muestras de hasta 23 áreas cerebrales, de las que se obtuvieron un máximo de 90 preparaciones histológicas, lo que, a pesar de todo, no representa ni 1 cm³ del parénquima cerebral según su propio cálculo. Analizando sus resultados, los autores llegaron a la conclusión de que si en un procesamiento ordinario de un cerebro se encuentran uno o dos microinfartos, es que probablemente hay cientos o miles. En una revisión de 32 artículos sobre la neuropatología de los microinfartos corticales, Brundel et al.³⁶ concluyeron

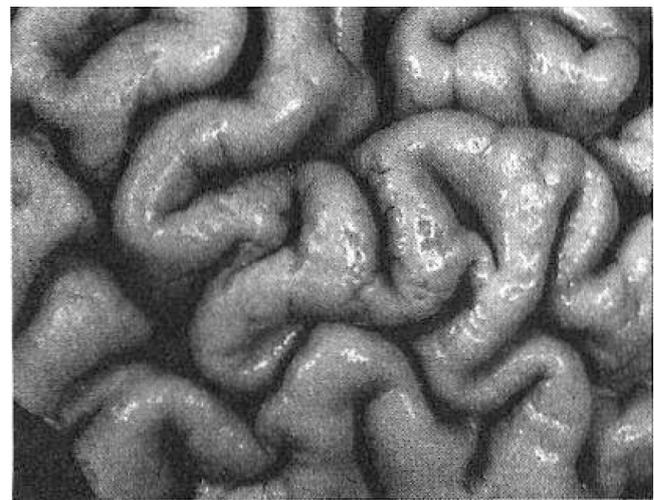
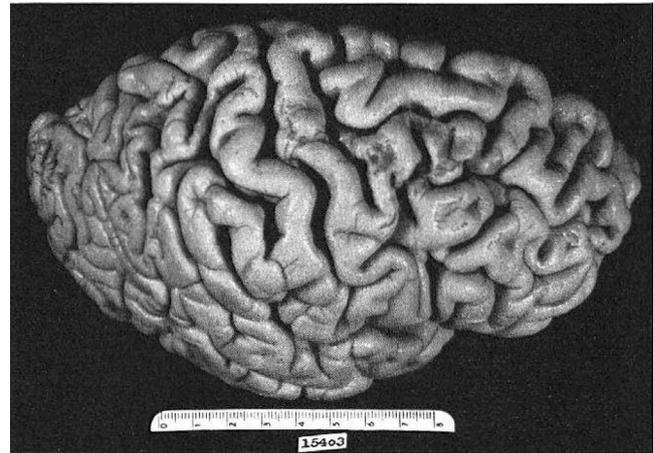


Figura 5. Atrofia granular (tomada de Wildi³²). A) Tipo I de Lindberg y Spatz. Las lesiones se presentan como ulceraciones corticales relativamente grandes, irregulares en su distribución. B) Tipo II o “sistemizado”. Las lesiones son muy pequeñas y siguen una distribución en banda, en F2 en esta imagen, estereotipada y simétrica en ambos hemisferios, en todos los casos.

que eran frecuentes en los cerebros de las personas ancianas, sobre todo con deterioro cognitivo, pero que como el muestreo no había sido completo ni sistemático, resulta imposible saber su verdadera densidad y su contribución a la clínica. Esta conclusión de que los microinfartos corticales son frecuentes va en la línea de lo que ya dijeron Mme. Dejerine y Alzheimer, entre los clásicos, y más recientemente Wildi³², y plantea el problema de su verdadera importancia en la producción de los dos síndromes neurológicos de base isquémica más importantes, el deterioro cognitivo/demencia y el parkinsonismo.

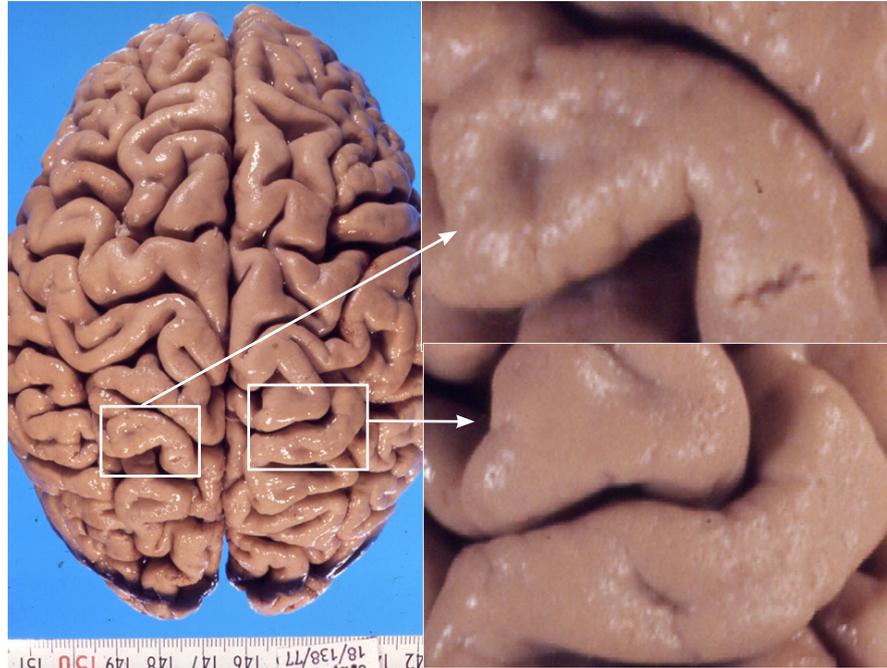


Figura 6. Los pequeños cráteres corticales propios del *état vermoulu* o atrofia granular se aprecian mejor en el cerebro fijado y retiradas las leptomeninges.

Los microinfartos corticales no se detectan en los estudios básicos de neuroimagen

La incorporación de la TAC y más tarde de la RM de hasta 1,5T a las técnicas de diagnóstico ordinario permitió apreciar *in vivo* cuatro de las lesiones características de la arterioesclerosis: alteración de la densidad o de la señal de la sustancia blanca, infartos lagunares, estado criboso de los ganglios basales y esclerosis del hipocampo. Pero no permitieron detectar los microinfartos corticales³⁷, que ni siquiera se observan fácilmente en la RM 3T. Esta carencia reforzó la idea dominante desde la década de 1990 de que tanto el deterioro cognitivo³⁸⁻⁴⁶ como el parkinsonismo⁴⁷⁻⁵⁰ de base isquémica se deben fundamentalmente a las lesiones subcorticales, y así se consideró al establecer los criterios de diagnóstico clínico y patológico de ambas entidades. Todavía en fecha tan reciente como 2013, las recomendaciones para el estudio estándar por neuroimagen de la patología debida a arterioesclerosis (*small vessel disease*) no incluían a los microinfartos corticales⁵¹.

Los microinfartos corticales se detectan en la RM 7T

Brundel et al.³⁶ demostraron por primera vez que los microinfartos corticales observados en la autopsia son detectables en la RM 7T *ex vivo*. Estudios más recientes mediante RM 7T demuestran que los microinfartos corticales son visibles tanto *ex vivo* como *in vivo*^{36,37,52-62}. Son frecuentes en las personas ancianas (24%) y con deterioro cognitivo (62% si es de origen vascular y 43% en la enfermedad de Alzheimer). Su distribución no es al azar y se concentran en las áreas corticales “en banda”, en donde se describió el predominio de la atrofia granular en la neuropatología clásica. La disautonomía y las crisis hemodinámicas probablemente incrementan su frecuencia⁶³.

El dilema de la correlación clínica con los microinfartos visibles en la neuropatología o en la neuroimagen

El “patrón oro” para la confirmación del diagnóstico clínico de muchas entidades neurológicas causantes de demencia o parkinsonismo, especialmente si son de base neurodegenerativa, es el estudio neuropatológico.

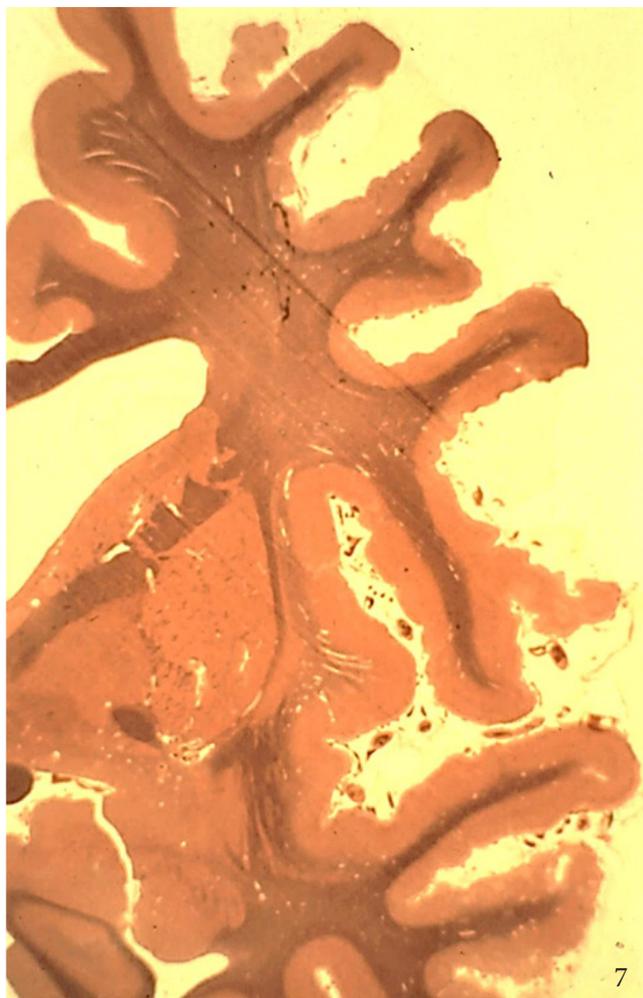


Figura 7. Corte coronal de un hemisferio cerebral (celoidina, hematoxilina-eosina). Todas las circunvoluciones del territorio de la arteria cerebral media son muy atróficas y presentan una cantidad incontable de pequeños infartos que les dan un aspecto típico carcomido (*état vermoulu*). Compárense con las circunvoluciones de la cara media dependientes de la arteria cerebral anterior, que son lisas y normales.

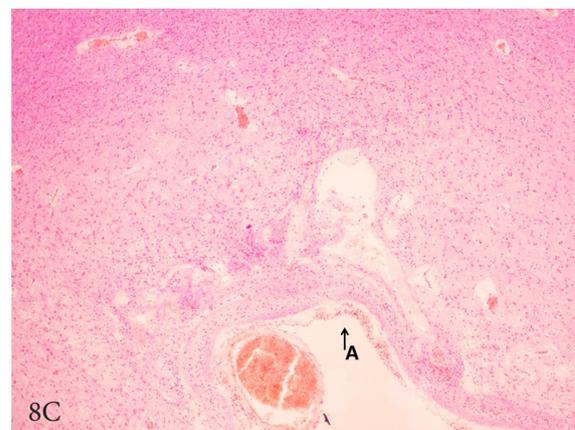
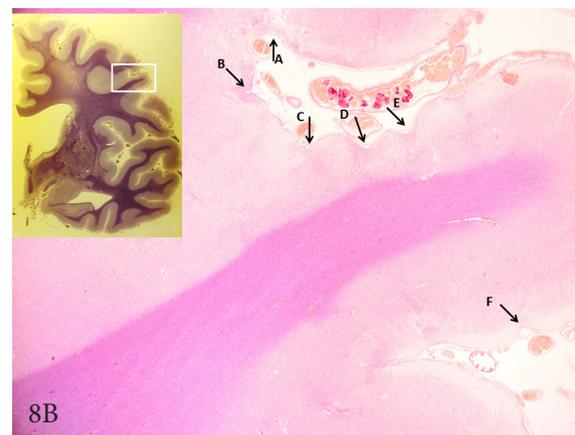
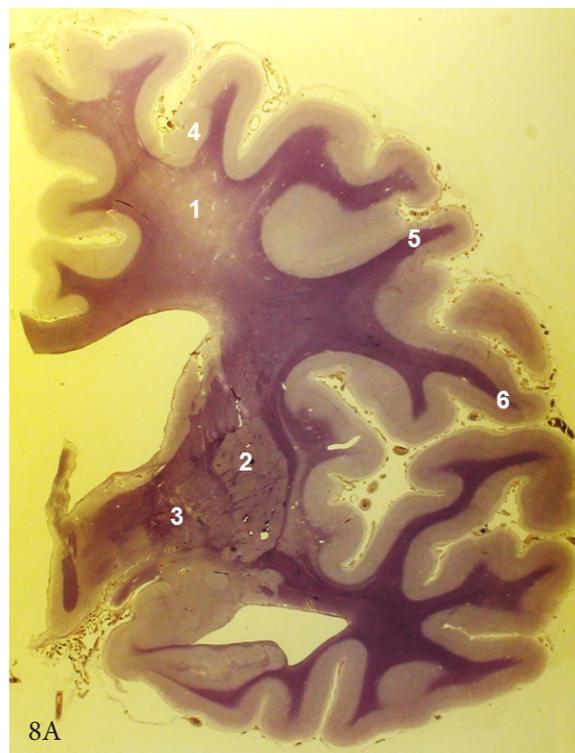


Figura 8. A) Corte coronal de un hemisferio cerebral (parafina, hematoxilina fosfotúngstica). La apariencia macroscópica parece escasamente patológica salvo la dilatación ventricular y cierta palidez mielínica subcortical. Sin embargo, histológicamente se aprecian las lesiones características de la arterioesclerosis en las seis localizaciones señaladas con números: 1) desmielinización sustancia blanca subcortical; 2) estado criboso; 3) infartos lagunares; 4, 5 y 6) microinfartos corticales. B) Microfotografía de la zona marcada como 5 en la figura 8A. Varios microinfartos corticales que le dan a la corteza un aspecto de atrofia granular. C) Imagen a mayor aumento del microinfarto señalado como A en la figura 8B. Compárense con la microfotografía de Leri en la figura 3.

En las principales de ellas, la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer, ha sido posible establecer estadios neuropatológicos de la densidad de las lesiones y de su distribución espacial en el cerebro, que permiten una correlación, aunque no siempre perfecta, con la clínica. Esa estadificación viene facilitada por la homogeneidad de las lesiones elementales a cuantificar en esos procesos, sean cuerpos o neuritas de Lewy en el caso de la enfermedad de Parkinson, sean placas seniles y ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer.

Pero una correlación similar con datos cualitativos y cuantitativos en la patología vascular cerebral, aunque se han hecho propuestas para extender y armonizar los estudios neuropatológicos,^{49,64-66} se presenta muy difícil por dos motivos: 1) la heterogeneidad de las lesiones cerebrales que pueden coexistir en el mismo cerebro y 2) su distribución más o menos aleatoria, que para un estudio cuantitativo completo requerirían seguir la metodología propuesta por Mme. Dejerine, procesando el cerebro entero en cortes seriados, tarea titánica imposible en la práctica ordinaria.

Por ello, el estudio volumétrico del cerebro entero en la RM 7T *in vivo* y *ex vivo* puede ser el subrogado de ese impracticable estudio neuropatológico completo. Una vez validadas neuropatológicamente las imágenes de los microinfartos corticales en la RM, sería posible su estudio cuantitativo —densidad y distribución espacial— y conocer su verdadera contribución al deterioro cognitivo y al parkinsonismo de base patológica vascular.

Con esa información, algunas incongruencias apreciadas frecuentemente en la clínica, como es el caso de los pacientes con factores predisponentes de la patología vascular que se presentan con demencia o parkinsonismo y que exhiben escasas lesiones subcorticales en la neuroimagen ordinaria, podrían, quizás, explicarse por una carga abundante de microinfartos corticales, un desapercibido *état vermoulu* de Pierre Marie.

Conflicto de intereses

No hay ningún conflicto de intereses en este trabajo. No se ha recibido ninguna ayuda pública ni privada.

Bibliografía

- Román GC. On the history of lacunes, *état criblé*, and the white matter lesions of vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 suppl 2;1-6.
- Marie P. Des foyers lacunaires de désintégration et des différents autres états cavitaires du cerveau. *Rev Med (Paris)*. 1901;21:281.
- Marie P. *État vermoulu* du cerveau. *Rev Neurol (Paris)*. 1905;13:1229-30.
- Dougherty M. Sur l'*état vermoulu* de l'écorce cérébrale. *Rev Neurol (Paris)*. 1904;13:1239-42.
- Weil A. *Textbook of neuropathology*. 2ª ed. Londres: Heinemann; 1946.
- Lichtenstein BW. *A textbook of neuropathology*. Filadelfia: WB Saunders; 1949.
- Biggart JH. *Pathology of the nervous system*. 3ª ed. Edimburgo: Livingstone; 1961.
- Blackwood W, McMenemey WH, Meyer A, Norman RM, Russell DS, eds. *Greenfield's neuropathology*. 2ª ed. Londres: Arnold; 1962.
- Blackwood W, Dodds TC, Sommerville JC. *Atlas of neuropathology*. Edimburgo: Livingstone; 1964.
- Adams R, Sidman RL. *Introduction to neuropathology*. Nueva York: McGraw-Hill; 1968.
- Escourolle R, Poirier J. *Manuel élémentaire de neuropathologie*. París: Masson; 1971.
- Malamud N, Hirano A. *Atlas of neuropathology*. 2ª ed. Berkeley: University of California Press; 1973.
- Adams JH, Corsellis JAN, Duchon LW, eds. *Greenfield's neuropathology*. 4ª ed. Nueva York; 1984.
- Hirano A, ed. *Color atlas of pathology of the nervous system*. 2ª ed. Tokio: Igaku-Shoin; 1988.
- Okazaki H, Scheithauer BW. *Atlas of neuropathology*. Nueva York: Gower Med Pub; 1988.
- Davis RL, Robertson DM. *Textbook of neuropathology*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991.
- Le bâillement [Internet]. [s.l.]: Walusinski O; [s.d]. Pierre Marie; 9 sep 2013 [consultado 3 dic 2020]. Disponible en: <http://baillement.com/lettres/marie.html>
- Pearce JMS. A note on Pierre Marie (1853-1940). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1583.
- Roussy G. *Nécrologie: Pierre Marie (1853-1940)*. La Presse Médicale. 1940;47:481-3.
- Roch Lecours A. Le duel. *Rev Neurol (Paris)*. Centenaire de la Société Française de Neurologie. 1999;155:833-47.
- Ficaï G. Note sur l'*état vermoulu* du cerveau. *Arch Méd Exp Anat Path*. 1907;4:541-50.
- BIU Santé [Internet]. París: Université de Paris; [s.d.]. *Etat vermoulu au début / Etat vermoulu constitué - Titres et travaux scientifiques*; [consultado 3 dic 2020]. Disponible en: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/images/index.php?refphot=med132568x58x05x0063>
- Edward-Mercur W. *État vermoulu*. Une forme de dégénération de l'écorce du cerveau. *Medical Record*. 1912;(2194):928.
- Schob. Kin eigenartiger Fall von diffuser arteriosklerotisch bedingter Firkkrankung der Groß- und Kleinhirnrind; paralyseähnliches Krankheitsbild. *Zbl Ges Neurol Psychiat*. 1911;6:60-81.

25. Esser A. Klinisches und Pathologisches zur Frage des sogenannten État vermoulu. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*. 1931;93:639-58.
26. Spatz H. Über einige charakteristische makroskopische Hirnbefunde bei Geistesund Nervenkranken. Mit Demonstrationen. *Zbl Ges Neurol Psychiat*. 1925;42:121.
27. Spatz H. Eber die Beteiligung des Gehirns bei der Winiwarter-Buergerschen Krankheit (Thromboendangiitis obliterans). *Dtsch Z Nervcnheilk*. 1935;136:86-131.
28. Spatz H. Pathologische Anatomie der Kreislaufstörungen des Gehirns. *Z Ges. Neurol Psychiat*. 1939;167:301-37.
29. Lindenberg R, Spatz H. Über die thromboendarteriitis obliterans der Hirngefäße (Cerebrale form der v. Winiwarter-Buergerschen Krankheit). *Virchows Arch*. 1939;305:531-57.
30. Pentschew A. Die granuläre Atrophie der Großhirnrinde. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1933/34;101:80-136.
31. Akelaitis AJ. Symmetrical bilateral granular atrophy of the cerebral cortex of vascular origin. A clinico-pathologic study. *Amer J Psychiat*. 1942;99:447-53.
32. Wildi E. État granulaire systématisé cardiopathique de l'écorce cérébrale (atrophie granulaire). Étude anatomo-clinique. *Bull Acad Suisse Sci Med*. 1959;15:18-83.
33. Morel F, Meyrat G. L'atrophie granulaire de l'écorce cérébrale. Contribution à l'étude de la forme systématisée de cette affection. *Schweiz Arch Neurol Psychiat*. 1944;76:316-25.
34. Vidal N, Ferrer I. Neuropathology of cerebrovascular diseases. *Hand Clin Neurol*. 2018;145:79-114.
35. Westover MB, Bianchi MT, Yang C, Schneider JA, Greenberg SM. Estimating cerebral microinfarcts burden from autopsy samples. *Neurology*. 2013;80:1365-9.
36. Brundel M, de Bresser J, Van Dillen JJ, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:425-36.
37. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JW, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol*. 2012;11:272-82.
38. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, et al. Vascular dementia (VaD): diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60.
39. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Desmond DW. Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903:262-72.
40. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000;58:23-30.
41. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1:426-36.
42. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37:2220-41.
43. Erkinjuntti T. Vascular cognitive deterioration and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 Suppl 1:189-94.
44. Inzitari D, Erkinjuntti T, Wallin A, del Ser T, Romanelli M, Pantoni L. Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903:510-21.
45. Smallwood A, Oulhaj A, Joachim C, Christie S, Smith AD, Esiri M. Cerebral subcortical small vessel disease and its relation to cognition in elderly subjects: a pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38:337-43.
46. Kalara RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke*. 2012;43:2526-34.
47. Hiroshi Y, Hiroshi N. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism: a clinicopathologic study. *Stroke*. 1997;28:965-9.
48. Peralta C, Werner P, Holl S, Kiechl S, Willeit J, Seppi K, et al. Parkinsonism following striatal infarcts: incidence in a prospective stroke unit cohort. *J Neural Transm*. 2004;111:1473-83.
49. Zijlmans JCM, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disorders*. 2004;18:630-40.
50. Zijlmans JCM. The role of imaging in the diagnosis of vascular parkinsonism. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010;20:69-76.
51. Warslaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonier C, Fazekas F, Frayne RI, et al. Neuroimaging standards for research into small vessels disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:822-38.
52. Wallin A, Román GC, Esiri M, Kettunen P, Svensson J, Paraskevas GP, Kapaki E. Update on vascular cognitive impairment associated with small-vessel disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:1417-41.
53. Van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, Engelen-Lee JY, Spliet WGM, Hendrik J, Luijten PR, Biessels GJ. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cer Blood Flow Metabol*. 2013;33:322-9.
54. Van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, Rozemuller AJM, Luijten PR, Spliet WGM, Biessels GJ. The spectrum of MR detectable cortical microinfarcts: a classification study with 7-tesla postmortem MRI and histopathology. *J Cer Blood Flow Metabol*. 2015;35:676-83.
55. Van Veluw SJ, Charidimou A, van der Kouwe AJ, Lauer A, Reijmer YD, Costantino I, et al. Microbleeds and microinfarct detection in amyloid angiopathy: a high-resolution MRI histopathology study. *Brain*. 2016;139:3151-62.

56. Van Veluw SJ, Shih AY, Smith ES, Chen C, Schneider JA, Warslaw JM, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol.* 2017;16:730-40.
57. De Reuck JL, Auger F, Durieux N, Cordonnier C, Deramecourt V, Pasquier F, et al. The topography of cortical microinfarcts in neurodegenerative diseases and in vascular dementia: a postmortem 7.0-tesla magnetic resonance imaging study. *Eur Neurol.* 2016;76:57-61.
58. De Reuck J, Auger F, Durieux N, Deramecourt V, Maurage CA, Cordonnier C, et al. Frequency and topography of small cerebrovascular lesions in vascular and mixed dementia: a post-mortem 7-tesla magnetic resonance imaging study with neuropathological correlates. *Folia Neuropathol.* 2017;55:31-7.
59. Cannistraro RJ, Badi M, Eldelman BH, Dickson DW, Middelbrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease. A clinical review. *Neurology.* 2019;92:1146-56.
60. Ferro D, Helnen R, de Brito Robalo B, Kuijf H, Jan Blesse GJ, Reijmer Y. Cortical microinfarcts and white matter connectivity in memory clinic patients. *Front Neurol.* 2019;10:571.
61. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019;18:684-96.
62. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, Melkas S, Niemin T, Brander A, et al. Global burden of small vessel disease-related brain changes on MRI predicts cognitive and functional decline. *Stroke.* 2020;51:170-8.
63. Hase Y, Polvikoski TM, Firbank MJ, Craggs LJJ, Hawthorne E, Platten C, et al. Small vessel disease pathological changes in neurodegenerative and vascular dementias concomitant with autonomic dysfunction. *Brain Pathol.* 2020;30:191-202.
64. Skrobot OA, Attems J, Esiri M, Hortobágyi T, Ironside JW, Kalara RN, et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain.* 2016;139:2957-69.
65. Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement.* 2018;14:280-92.
66. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer Coordinating Centre. *Brain.* 2013;136:2697-706.