

LEUCOARAIOSI NELL' ANZIANO E LA MALATTIA DEI PICCOLI VASI CEREBRALI:

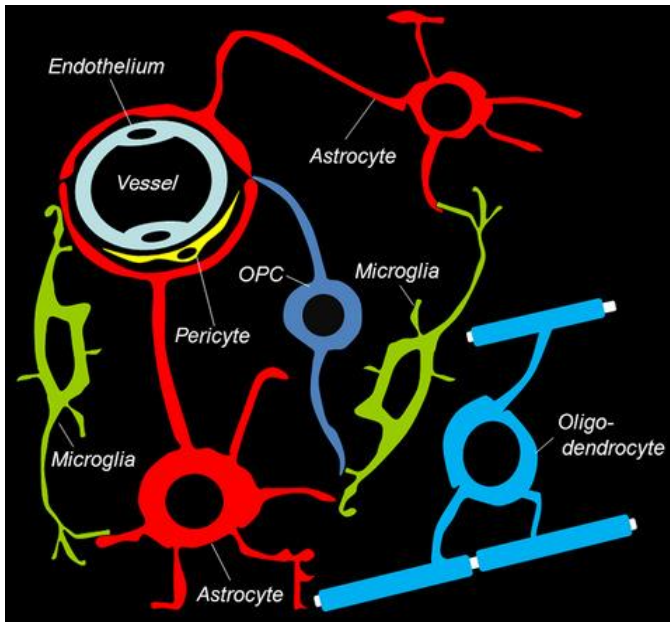
SIGNIFICATO

Nel 1987, Hachinski introdusse il concetto di *leucoaraiosi* (LAR) riferendosi ad alterazioni riscontrabili nelle immagini della Tomografia Computerizzata (TC) e della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale, in particolare nella sostanza bianca degli emisferi. La RMN dà risultati più completi e dettagliati a riguardo. Le lesioni possono essere puntiformi o estese, focali o diffuse. Le correlazioni cliniche della LAR sono state studiate successivamente: la sua presenza è associata a diminuzione del flusso ematico cerebrale e ad aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica (J Magn Reson Imaging 2010; 32: 184). E' imputata a patologia dei piccoli vasi cerebrali (SVD), di cui si parlerà più avanti, che comporta un ridotto reclutamento del circolo collaterale in presenza di occlusioni di arterie di più grosso diametro (Stroke 2020;51: 1404). La SVD compromette la struttura della connettività del network cerebrale comportando effetti clinicamente diffusi e variabili sulla funzionalità del cervello; si potrebbero forse identificare diversi fenotipi della LAR (*Scientific Reports* 2020; vol 10, Article number: 9210) (Brain 2020;143: 1249).

La SVD si manifesta con infarti sottocorticali, lacune, iperintensità della sostanza bianca, microbleeds, atrofia corticale e leucoaraiosi (Lancet Neurol 2018); può associarsi a malattie neurodegenerative ed esacerbare il deficit cognitivo, la disabilità fisica ed altri sintomi della neurodegenerazione. La LAR (rarefazione della sostanza bianca) è riportata nei referti di neuromaging: è un termine descrittivo che può essere associato a varie situazioni cliniche e patologiche, ed è eterogeneo, dato che si riferisce a diversi tipi di alterazioni morfologiche della sostanza bianca (vedi scala di Fazekas). Nella LAR le alterazioni della sostanza bianca appaiono variamente disposte nella zona periventricolare e si trovano molto frequentemente nelle persone anziane, attribuite a ridotto apporto ematico. La LAR richiede una più precisa associazione con i quadri clinici neurologici e psicogeriatrici. La presenza di tale alterazione infatti si riscontra spesso in soggetti con disturbi dell'equilibrio, depressione, cadute ricorrenti, o alterazioni delle prestazioni cognitive e del linguaggio.

Nella sostanza bianca sono presenti diverse specie cellulari che interagiscono fra loro, quali astrociti, oligodendrociti, microglia/macrofagi e periciti. L'unità gliovasale della sostanza bianca è formata da astrociti che hanno contatti con l'endotelio dei microvasi e da cellule gliali ed endoteliali che interagiscono funzionalmente in modalità paracrina. Con gli astrociti, i periciti hanno un ruolo importante nella unità gliovascolare in quanto modulano il diametro vascolare. Gli oligodendrociti producono la guaina mielinica che isola gli assoni dei neuroni del sistema nervoso centrale. La mielina è una delle più complesse strutture biologiche conosciute: essenziale per la trasmissione rapida dello stimolo necessario per realizzare una efficiente connessione fra zone diverse del cervello umano. Accanto alle tipiche popolazioni di oligodendrociti disposti a separare e sostenere i neuroni avvolgendo i loro neuriti così da trasformarli in cilindri (assoni mielinizzati), sono presenti popolazioni significative di *cellule progenitrici* di oligodendrociti adulti (*oligodendrocyte progenitor cells*, OPC), e di elementi non-mielinizzanti detti *oligodendrociti perineuronali* o *satelliti*, che possono generare elementi formanti mielina

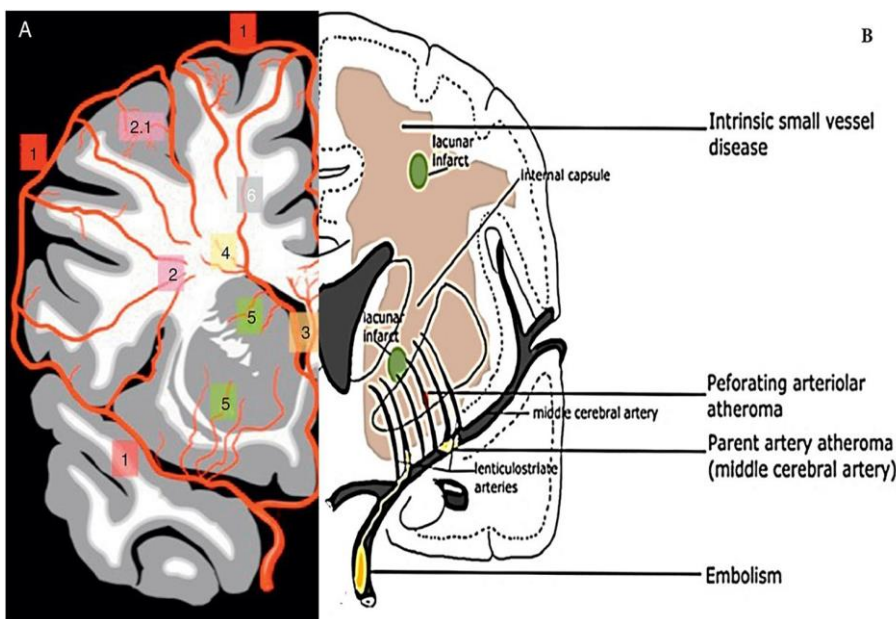
nel corso della vita o come risposta a danni neurologici. Gli *oligodendrociti* sono generati da cellule staminali neurali presenti nella cosiddetta *zona ventricolare* (VZ), una specifica area che circonda il ventricolo. A differenza dei neuroni e degli astrociti che sono prodotti in molte se non in tutte le aree dell'encefalo, gli *oligodendrociti* si sviluppano solo in alcuni territori.



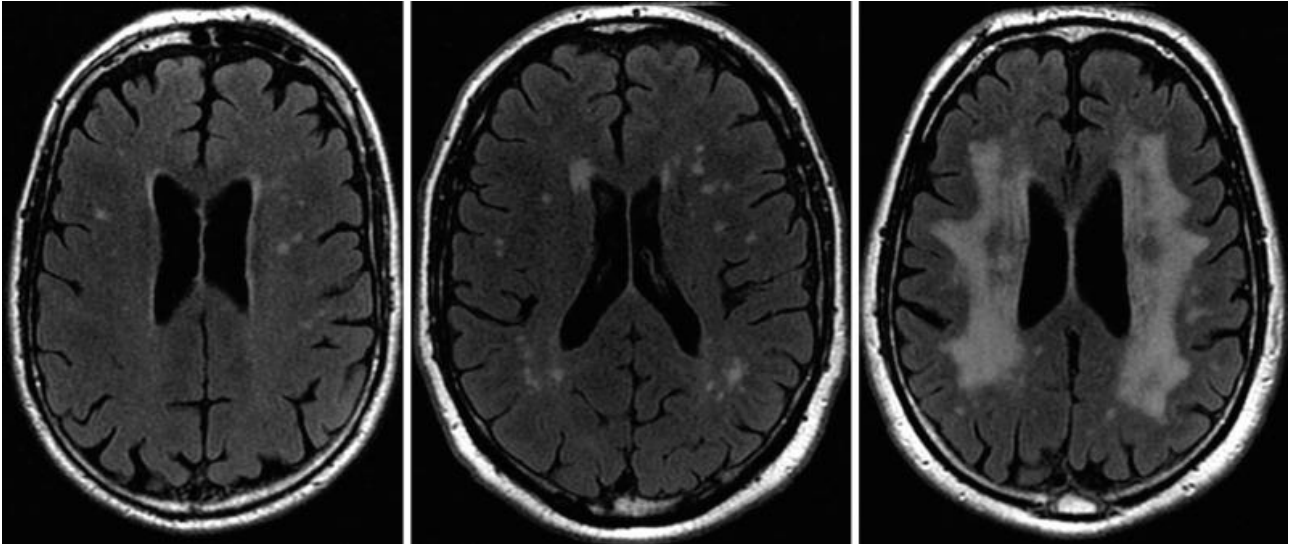
E' noto che la sostanza bianca è irrorata da un complesso sistema di micro-vascularizzazione cerebrale, formato da piccole arteriole penetranti che sorgono ad angolo retto dalle principali arterie cerebrali. Sono arterie terminali molto lunghe e di piccole dimensioni. Per questo la sostanza bianca intorno ai ventricoli (periventricolare) risulta particolarmente predisposta ad alterazioni da attribuire ad ischemia acuta, ma soprattutto cronica. La compromissione di queste arteriole (malattia delle piccole arterie) con restringimento e diminuzione del lume, riduce l'apporto ematico e di ossigeno cronicamente con lesioni che configurano una condizione denominata leucoaraiosi.

La malattia dei piccoli vasi cerebrali (cSVD) colpisce non solo le arteriole, ma anche le piccole vene e i capillari producendo così lesioni di vario tipo come gli infarti lacunari cerebrali, oppure emorragie profonde e corticali (per approfondimenti, si veda: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186915/pdf/jos-2017-02922.pdf>).

La sostanza bianca è irrorata da un sistema di micro-circolazione cerebrale molto complesso, formato da piccole arteriole penetranti che sorgono dalle principali arterie cerebrali, formando angoli retti. Si tratta di arterie terminali lunghe e di piccole dimensioni. Per questo la sostanza bianca intorno ai ventricoli (periventricolare) risulta particolarmente predisposta ad alterazioni da attribuire a ridotto apporto ematico. La compromissione di queste arteriole con restringimento e diminuzione del lume, riduce l'apporto ematico e di ossigeno con lesioni che configurano come sopra anticipato, la condizione di leucoaraiosi.



Per quanto riguarda la morfologia della leucoaraiosi o white matter lesions è utilizzata la scala di Fazekas per definirne l'entità: da sinistra a destra 1. lesioni puntiformi, 2. lesioni inizialmente confluenti e 3. lesioni confluenti. Il punteggio di zero segnala l'assenza di lesioni della sostanza bianca.



Nella figura che segue sono tipizzate le immagini da RMN riscontrabili nella malattie dei piccoli vasi cerebrali. In alto vi sono le immagini tipiche riscontrabili, al centro la loro schematica rappresentazione, e sotto il diametro medio delle lesioni e le loro caratteristiche rilevate con tecniche specifiche di RMN. Sono inoltre indicate con quali metodologie si evidenziano meglio le singole lesioni. In particolare: DWI, si riferisce ad immagini pesate in diffusione; FLAIR: visualizza l'encefalo con pesatura ponderata in T2 e soppressione del segnale da liquido cefalorachidiano, consentendo di misurare il volume delle are iperdense della sostanza bianca. SWI: metodologia utilizzata per la diagnosi di sclerosi multipla, in grado di evidenziare emosiderina, ferritina e calcio; GRE: gradient-recalled echo. (Stroke and vascular neurology 2018; pag 83, 1: e000035). Ulteriori dettagli in [Lancet Neurology 2013; 12: 822-8](#) .

	Recent small subcortical infarct	White matter hyperintensity	Lacune	Perivascular space	Cerebral microbleed
Example image					
Schematic					
Usual diameter	≤20 mm	Variable	3–15 mm	≤2 mm	≤10 mm
Comment	Best identified on DWI	Located in white matter	Usually have hyperintense rim	Most linear without hyperintense rim	Detected on GRE seq., round or ovoid, blooming
DWI	↑	↔	↔/(↓)	↔	↔
FLAIR	↑	↑	↓	↓	↔
T2	↑	↑	↑	↑	↔
T1	↓	↔/(↓)	↓	↓	↔
T2*-weighted GRE	↔	↑	↔ (↓ if haemorrhage)	↔	↓↓

↑ Increased signal ↓ Decreased signal ↔ Iso-intense signal

La presenza di aree iperdense della sostanza bianca (WMH) è frequentemente riscontrata nelle RMN cerebrali. Utilizzando i dati ottenuti con la RMN cerebrale in soggetti di età media con un approccio machine learning si sono identificati i fattori associati alla presenza di WMH, ovvero età, ipertensione, prediabete e componenti sociali dell'ambiente di vita. Questi fattori dovrebbero guidare le strategie preventive nei singoli soggetti che invecchiano (Sci Rep 2021; 11: 2325).

Pertanto le lesioni della sostanza bianca di varia morfologia riscontrate nel corso di accertamenti di neuroimaging (LAR) sono di diverso tipo e significato; la RMN precisa meglio la loro estensione, localizzazione e anche il loro significato. Esse devono essere seriamente considerate dal punto di vista clinico in quanto interessano aree del cervello del network cerebrale (connectoma) molto importanti nella patogenesi delle malattie psicogeriatriche. Le implicazioni cliniche della LAR rappresentano quindi un importante settore di ricerca clinica geriatrica.