

Lesiones axonales difusas en niños con trauma craneoencefálico

(Diffuse axonal injury in children with cranioencephalic trauma)

Florentino Garduño Hernández*

RESUMEN

La lesión axonal difusa (LAD) es un componente frecuente en el traumatismo craneoencefálico (TCE), el término es usado para definir el daño estructural, grave y difuso de la materia blanca cerebral, que resulta de la energía mecánica ejercida sobre la cabeza, causa estado de coma, y finalmente discapacidad permanente o a la muerte. Por ahora el mejor tratamiento para la LAD, siguen siendo la prevención y la promoción de las medidas de seguridad, que resultarán en la disminución de las cifras de la morbilidad y mortalidad. El presente trabajo hace una revisión de la LAD en niños.

Palabras clave: Lesión axonal difusa, traumatismo craneoencefálico, niños.

SUMMARY

The diffuse axonal injury (DAI) is a frequent component in traumatic brain injury, the term is used to define the severe and diffuse structural damage of white matter of the brain, as a result of mechanical input to the head, it causes prolonged coma and finally permanent disability or death. For now the best treatment for axonal injury are prevention and the promotion of safety measures, so decrease the morbidity and death. This article reviews about DAI in children.

Key words: Diffuse axonal injury, traumatic brain injury, children.

La lesión axonal difusa (LAD) es frecuente en el traumatismo craneoencefálico (TCE), lo que conduce a un estado de coma y finalmente conduce a discapacidad permanente o a la muerte del paciente. El término se emplea para definir el daño estructural grave y difuso de la materia blanca cerebral, debido a la energía mecánica ejercida sobre la cabeza.^{1,2} En este informe se hace una revisión acerca de la LAD en niños.

Strich, en 1956, fue quien describió los aspectos clínicopatológicos de pacientes con TCE que permanecieron en estado de coma hasta la muerte; en todos encontró que tuvieron lesión difusa de la materia blanca cerebral, secundaria a la sección de los axones por las fuerzas generadas en el trauma. Sin embargo, el concepto y la difusión de la LAD se le atribuye a Adams y Gennarelli quienes hicieron tres publicaciones sobre este tema en 1982.^{1,3-5}

Mecanismos de lesión. El mecanismo del TCE focal es el impacto que causa lesiones que se aprecian a simple vista: tal es el caso de las contusiones y los hematomas. Mientras que en el TCE difuso son las fuerzas iniciales, angulares o rotacionales (aceleración-desaceleración) las que causan lesiones y no siempre son visibles. Si bien la LAD tiene su origen en las fuerzas iniciales, es frecuente que las de contacto coexisten y contribuyan al daño.^{1,6}

El cerebro es relativamente flexible cuando se somete al efecto de una inercia lenta, pues se adapta al cambio y recobra su estado físico original sin sufrir daño; sin embargo, cuando este efecto ocurre muy rápido, a menos de 50 milisegundos, la materia blanca se deforma en forma considerable. Así pues, factores como la magnitud, la localización, la duración, la dirección y la velocidad de la fuerza, son los que determinan la gravedad del daño axonal.^{1,6}

Las características anatómicas juegan un papel importante en el patrón de la LAD, por una parte la hoz del cerebro y el tentorio actúan como barreras, interfiriendo

* Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario de Puebla.

do en el movimiento del cerebro, y por otro lado, la diferencia entre las densidades de la materia blanca y gris origina que sus estructuras se muevan y se detengan en momentos diferentes, tales condiciones provocan las fuerzas que estiran y seccionan a los axones.⁶⁻⁸

Las fuerzas iniciales ejercen principalmente en la unión de la materia blanca-gris y en la materia blanca centroaxial profunda, afectando al cuerpo calloso, las áreas periventricular e hipocampal, los pedúnculos cerebrales, los colículos superiores y la formación reticular. Esto se explica porque cuando la cabeza se mueve en rotación al plano coronal, el movimiento del hemisferio cerebral va por delante en la misma dirección que la cabeza, y es frenado por la hoz del cerebro, traccionándolo en sentido opuesto, en tanto que el hemisferio cerebral (que va por atrás) choca contra ella. El cuerpo calloso, al estar fijo a la hoz, tiene una menor movilidad que los hemisferios cerebrales, lo que produce fuerzas en el punto donde estas tres estructuras se unen,⁶⁻⁸ debido a que en la región anterior del cuerpo calloso la hoz es más corta y puede permitir un desplazamiento transitorio del cerebro a donde estas fuerzas son menores; sin embargo en la parte posterior y en la hoz es más amplia, lo que evita el desplazamiento. Así, las estructuras más comprometidas son el esplenio y el cuerpo posterior del cuerpo calloso, por su proximidad al borde libre de la hoz, pero pueden ser dañadas otras estructuras, como el *septum pellucidum*, el fórnix, el tálamo e hipotálamo, el cíngulo, el núcleo caudado, la arteria pericallosa, las venas subependimarias y el tallo cerebral superior.^{7,8}

Por mucho tiempo se pensó que la lesión axonal era una lesión primaria, donde los axones son seccionados durante el trauma, pero se ha comprobado que también puede ocurrir como una lesión secundaria, debido a que algunos axones se seccionan tardíamente, aún no determinado, a partir de la lesión inicial. El trauma induce permeabilidad focal del axolema, por lo que se incrementa la entrada de calcio y éste genera la activación de proteasas, calpaínas y caspasas, que originan la degradación del citoesqueleto del axón y su desconexión.^{2,9,10}

Etiología. La LAD ocurre con mayor frecuencia en adultos (42%) que en niños (22%), con predominio del sexo masculino, y en cuanto al mecanismo y la causa de este problema es semejante en ambos. Se asocia a accidentes de tránsito que ocurren a alta velocidad, sea en los pasajeros del vehículo o en peatones. En los niños estos accidentes son la causa de las lesiones en 71% de los casos, y en un porcentaje por caídas: en actividades deportivas y recreativas, dependiendo de la actividad, la edad, el nivel de competición, y las medidas de seguridad que se tomen. Cabe mencionar que el maltrato infantil, como causa, contribuye con 6% de los casos.^{4,11-14}

Patología. Aunque la lesión axonal ha sido descrita como «difusa» por el patrón de lesiones en la materia blanca, sería más correcto calificarlas por su carácter multifocal. Sin embargo, la apariencia de las lesiones depende del tiempo de supervivencia de la persona lesionada. Si han pasado horas o días, las lesiones del cuerpo calloso típicamente hemorrágicas, menores de 5 mm, se extienden en el sentido anteroposterior varios centímetros en la parte inferior y a un lado de la línea media. Algunas veces las lesiones se encuentran restringidas al esplenio de manera bilateral y afectando los márgenes laterales. Después de varios días, las lesiones son de aspecto granular y macroscópicamente no están visibles, pero a medida que transcurre el tiempo se muestran de menor tamaño o de aspecto quístico.^{1,4,6}

De acuerdo a la gravedad de las lesiones se identifican en tres grados: En el grado I hay evidencia histológica de lesión axonal en la materia blanca de los hemisferios cerebrales, en el cuerpo calloso y el tallo cerebral e incluso del cerebelo, pero sin lesiones focales; en el grado II hay además lesión focal del cuerpo calloso, y en el grado III se observa lesión focal de los cuadrantes dorsolaterales del tallo rostral.⁵

Patogénesis. De acuerdo al grado de estiramiento y el daño axonal, hay cuatro estadios.^{1,2}

Estadio I. Con lesión de la membrana axonal y cambios en el flujo iónico. El estiramiento de los axones es menor al 5% y la deformación mecánica se localiza en el nodo de Ranvier y en la región paranodal. Como consecuencia se presentan cambios iónicos con salida de K⁺ y entrada de Na⁺, Ca²⁺ y Cl⁻, ocurre una falla temporal en la generación y propagación de los potenciales de acción. En estadio de la lesión, el axón puede aún recuperarse sin daño alguno en cuestión de minutos.

Estadio II. Con daño reversible del citoesqueleto. En esta fase el estiramiento axonal es entre 5 y 10% y se presentan cambios iónicos adicionales que causan edema local, con deterioro leve en el transporte axoplásico que se acompaña de alteraciones menores en la citoarquitectura. En este estadio todavía es posible una recuperación de la estructura y de la función axonal.

Estadio III. Axotomía secundaria, caracterizada por estiramiento del 15 al 20% y desequilibrio iónico completo, con una liberación del calcio que activa proteasas y fosfolipasas que da inicio a un proceso de autodestrucción, lo que favorece la liberación de radicales libres, citocinas, prostaglandinas y leucotrienos. En consecuencia, el axolema se vuelve inestable con la acumulación de organelos de transporte y la lesión de la membrana, por lo que hay edema, discontinuidad del axón o axotomía secundaria, en un lapso de 24 a 72 h. La autorreparación no es posible como sucede en los estadios I y II, a menos

que el proceso se detenga y se evite un daño permanente del axón.

Estadio IV. Axotomía primaria. Consiste en una interrupción de la estructura axónica justo al momento del trauma y es debido a un estiramiento que excede de 20% produciendo falla irreversible de las funciones neuronales. La axotomía primaria se presenta en pocos axones, en comparación con los estadios I al III; es más común en la región nodal, pero ocasionalmente se le observa en el área internodal. El hallazgo característico de la desconexión del axón, es la formación, en su terminal, de un bulbo o retracción en forma de «pelota».

Presentación clínica. Las manifestaciones clínicas y la gravedad de estos pacientes dependen del número y localización de los axones afectados. Gennarelli describió tres categorías de LAD, según la duración del coma y la evidencia de compromiso del tallo.¹⁵

LAD leve. El coma dura de 6 a 24 horas, los signos de tallo sí están presentes, desaparecen dentro de algunas horas, pero pueden existir trastornos de la memoria si se afecta el fórnix, en estos casos el pronóstico es favorable.

LAD moderada. Cuando el coma dura más de 24 horas, días o semanas, pero los signos del tallo mejoran después de 24 horas el pronóstico es reservado y la recuperación es incompleta en los sobrevivientes.

LAD grave. En este caso el coma es persistente, los signos del tallo se observan después de las 24 horas, asociándose a respuestas simpáticas como hipertensión arterial, sudoración excesiva e hipertermia. Generalmente hay progresión hacia el estado vegetativo y la mortalidad es elevada.

En la forma grave y típica de la LAD, los pacientes permanecen inconscientes desde el momento del trauma hasta la muerte, mostrando decorticación o descebración. Así, el coma inmediato y prolongado es la característica de la LAD, lo cual permite diferenciarla de lesiones focales, asociadas a herniación tentorial y compresión del tallo, que también ocasionan estado de coma, pero éste se presenta tardíamente, por lesiones con efecto de tumor o por el edema cerebral. En un grupo de niños, el 84% nunca tuvieron un periodo de lucidez, desde el trauma a la muerte.^{12,16}

Estado vegetativo (EV). Esta condición corresponde a los casos descritos por Strich, está relacionada a la LAD de los grados 2 y 3 en el 70% de los casos. Aunque existe daño amplio de la corteza cerebral, materia blanca subcortical, tálamo, cerebelo y ganglios basales, las funciones hipotalámicas y autonómicas del tallo están suficientemente conservadas en la mayoría de los niños. En el coma y en el EV, el paciente no tiene conocimiento de sí mismo ni del medio que le rodea; pero mientras

que en el primero permanece con los ojos cerrados y no puede despertarse, en el EV sí es posible hacerlo. Además en el EV, no existe evidencia de una conducta sostenida, reproducible, propositiva o voluntaria como respuesta a estímulos visuales, auditivos o nociceptivos. Los enfermos se encuentran afásicos, con incontinencia vesical y anal, sin embargo presentan ciclos de vigilia-sueño, y respuestas variables de algunos reflejos (pupilar, oculocefálico, corneal, nauseoso y espinales). Se considera permanente al EV irreversible, no obstante los niños tienen más posibilidad de sobrevivir que los adultos.¹⁷⁻¹⁹

Neuroimagen. La tomografía computarizada (TAC) y la imagen por resonancia magnética (IRM) del cráneo, son los estudios más comunes y accesibles para identificar la LAD. En algunos casos hay imágenes evidentes pero la ausencia de éstas no descarta la lesión axonal.

En el manejo inicial de los pacientes con TCE, la TAC es el estudio de neuroimagen de elección, por su disponibilidad, por ser un procedimiento que se realiza con rapidez, y porque no interfiere con el equipo para apoyo vital. Además, es más sensible para la identificación de fracturas, hematomas o hemorragias. Su principal utilidad para el médico y el enfermo es poder decidir si la lesión requiere o no de manejo quirúrgico.^{7,8,16,20,21}

En la fase temprana del trauma, el estudio de TAC en un paciente con LAD puede ser normal, aun cuando la valoración clínica indica que el compromiso neurológico es obvio. Cuando se llegan a observar lesiones, éstas pueden consistir en pequeñas hemorragias o lesiones hipodensas en el cuerpo calloso y en la unión materia gris-blanca cerebral. Las hemorragias son también observadas en la cápsula interna de la materia gris periventricular y en los cuadrantes dorsolaterales del tallo. La IRM es más sensible que la TAC, para mostrar las lesiones de la sustancia blanca cerebral, del cuerpo calloso y el tronco. Esta sensibilidad mejora con la secuencia FLAIR (de las siglas en inglés Fluid Attenuated Inversion Recovery) o con la inversión-recuperación con atenuación de líquidos, que nulifica o reduce la señal originada por el líquido cefalorraquídeo. En la secuencia FLAIR y en las lesiones hay señales puntiformes e hiperintensas, lo que se atribuye a su mayor contenido de agua. Se ha observado que pacientes con TCE moderado o grave, tienen TAC normal o con lesiones mínimas en el 30% de los casos; en cambio la IRM mostró lesiones en el 98% de los casos, principalmente del tipo de la LAD y de la hemorragia subaracnoidea.^{7,8,16,20,21}

Aunque la IRM no aclara la extensión de la LAD a diferencia de los hallazgos anatomo-patológicos, es la técnica de imagen que ofrece ser más sensible que la TAC, aun cuando en la fase aguda del TCE moderado o grave,

se debe considerar como estudio complementario y se recomienda se haga dentro de las dos semanas siguientes al trauma.^{7,8,16,20,21}

Inmunohistoquímica. La proteína precursora de β -amiloide es una glucoproteína de membrana que producen las neuronas y normalmente fluye a través del axón en concentración no detectable, pero cuando este flujo se altera por la lesión axonal, esta glucoproteína se acumula en los bulbos axonales. La identificación de anticuerpos contra el precursor de esta proteína permite diagnosticar el daño axonal, aun pocas horas después de que el paciente haya muerto, pero este hecho no es exclusivo de las lesiones por trauma.^{1,6}

Tratamiento. Dependiendo de la valoración correcta del paciente y el correcto apoyo vital desde el momento mismo del trauma, va a ser su abordaje inicial, seguido de su traslado inmediato a una Unidad de Cuidados Intensivos. Por ahora, el mejor tratamiento para la LAD sigue siendo la prevención y la promoción de medidas de seguridad, para así disminuir los índices de morbilidad. Además es deseable iniciar en forma temprana la neurorrehabilitación de los lesionados, para mejorar la calidad de vida de quienes sobreviven.

Referencias

1. Gennarelli TA, Thibault LE, Graham DI. Diffuse axonal injury: An important form of traumatic brain damage. *Neuroscientist* 1998; 4: 202-15.
2. Sahuquillo J, Poca MA, Amorós S. Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury. *Curr Pharm Des* 2001; 7(15): 1475-503.
3. Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956; 19: 163-85.
4. Adams JH, Graham DI, Scott G, Parker LS, Doyle D. Brain damage in fatal non-missile head injury. *J Clin Pathol* 1980; 33: 1132-45.
5. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 481-83.
6. Smith DH, Meaney DF. Axonal damage in traumatic brain injury. *Neuroscientist* 2000; 6: 483-95.
7. Hammoud DA, Wasserman BA. Diffuse axonal injuries: pathophysiology and imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12: 205-16.
8. Gallucci M, Cerone G, Caulo M, Splendiani A, De Amicis R, Masciocchi C. MRI in head injuries. In: Scarabino T, Salvolini U, Jenkins JR, editors. *Emergency Neuroradiology*. Berlin Heidelberg: Springer; 2006: 163-178.
9. Park E, Bell JD, Baker AL. Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped? *CMAJ* 2008; 178: 1163-70.
10. Büki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wein)* 2006; 148: 181-94.
11. Blumbergs PC, Jones NR, North JB. Diffuse axonal injury in head trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 838-41.
12. Graham DI, Ford I, Adams HJ, Doyle D, Lawrence A, McLellan DR et al. Fatal head injury in children. *J Clin Pathol* 1989; 42: 18-22.
13. Geddes JF, Hackshaw AK, Vowles GH, Nickols CD, Whitwell HL. Neuropathology of inflicted head injury in children. I patterns of brain damage. *Brain* 2001; 124: 1290-8.
14. Toth C. The epidemiology of injuries to the nervous system resulting from sport and recreation. *Neurol Clin* 2008; 26: 1-31.
15. Gennarelli TA. Cerebral concussion and diffuse brain injuries. In: Cooper PR, ed. *Head Injury*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 137-58.
16. Smith M. Diffuse axonal injury in adults. *Trauma* 2003; 5: 227-34.
17. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123: 1327-38.
18. Ashwal S. Pediatric vegetative state: epidemiological and clinical issues. *Neuro Rehabilitation* 2004; 19: 349-360.
19. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3: 537-46.
20. Giannatempo GM, Scarabino T, Simeone A, Casillo A, Maggialotti A, Armillotta M. CT in head injuries. In: Scarabino T, Salvolini U, Jenkins JR, editors. *Emergency Neuroradiology*. Berlin Heidelberg: Springer, 2006: 137-162.
21. Karantanas AH, Komnos A, Paterakis K, Hadjigeorgiou G. Differences between CT and MR imaging in acute closed head injuries. *CMIG Extra: Cases* 2005; 29: 1-8.

Correspondencia:

Dr. Florentino Garduño Hernández
Av. 27 Poniente Núm. 35 12-3,
Col. Santa Cruz Los Ángeles
Puebla, México. 72400.
Tel. (222) 2483369