

Anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA)

- claves esenciales para el diagnóstico y manejo -

Carlos Delgado Solano¹, José Marlon Rodríguez Ortega¹, Marta Calvo Imirizaldu¹,
Reyes García de Eulate Ruiz de Galarreta¹, Pablo Domínguez Echávarri¹, Carmen
Mbongo Habimana¹

¹Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Objetivos docentes

1

Explicar la **fisiopatología de las ARIA** en el contexto de la enfermedad de Alzheimer y ofrecer una visión general de los anticuerpos monoclonales utilizados en su tratamiento

2

Comprender las principales **manifestaciones radiológicas de las ARIA** en resonancia magnética (RM) asociadas a las nuevas terapias antiamiloides

3

Identificar **los patrones de imagen indicativos de ARIA** para facilitar el diagnóstico precoz y orientar a un manejo clínico eficaz

Introducción

Las **anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA)** constituyen un espectro de hallazgos en resonancia magnética descritos en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el **beta-amiloide (β A)** para la **enfermedad de Alzheimer (EA)**. La EA se caracteriza por la acumulación cerebral de placas de β A y ovillos neurofibrilares formados por proteína tau hiperfosforilada, provocando disfunción sináptica, neurodegeneración y un deterioro cognitivo progresivo.

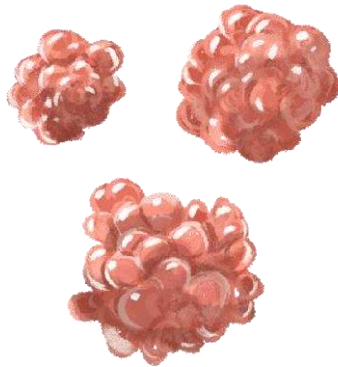
Estrechamente asociada a la EA, la **angiopatía amiloide cerebral (AAC)** resulta del depósito de $A\beta$ en la pared de los vasos sanguíneos cerebrales, lo que incrementa la fragilidad vascular y desempeña un papel clave en la fisiopatología y desarrollo de las ARIA [1].

En la **EA** se produce un aumento del **depósito parenquimatoso** de beta-amiloide (β A) junto con **disminución de su aclaramiento** perivascular, lo que conduce a la acumulación de β A en la pared de los vasos cerebrales y la consiguiente pérdida progresiva de la integridad de la musculatura lisa vascular.

NEUROTÓXICOS



Monómeros de β A



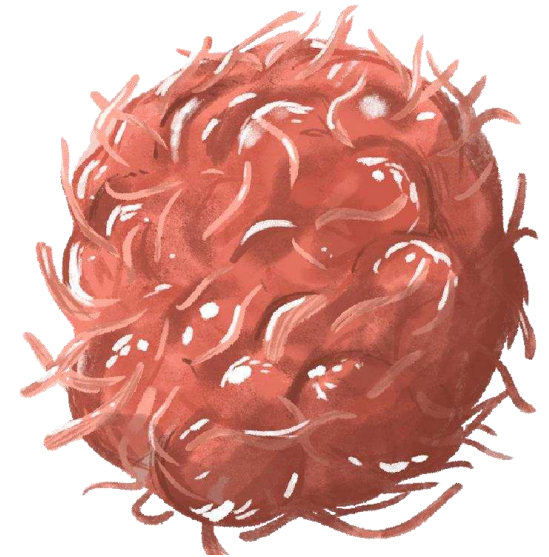
Oligómeros de β A



Protofibrillas



Fibrillas



Placas de amiloide

SOLUBLES

INSOLUBLES

Figura 1. Principales especies de beta-amiloide ($A\beta$) como potenciales dianas inmunoterapéuticas. Adaptado de Agarwal et al., Radiographics (2023)

El riesgo de **ARIA** es mayor en pacientes con EA en tratamiento con **anticuerpos monoclonales** específicamente dirigidos a la eliminación de placas de amiloide, especialmente en **portadores del alelo APOE4**. Este riesgo es mayor durante los **primeros meses** de tratamiento y se relaciona de forma independiente con la **dosis** administrada [1,2].

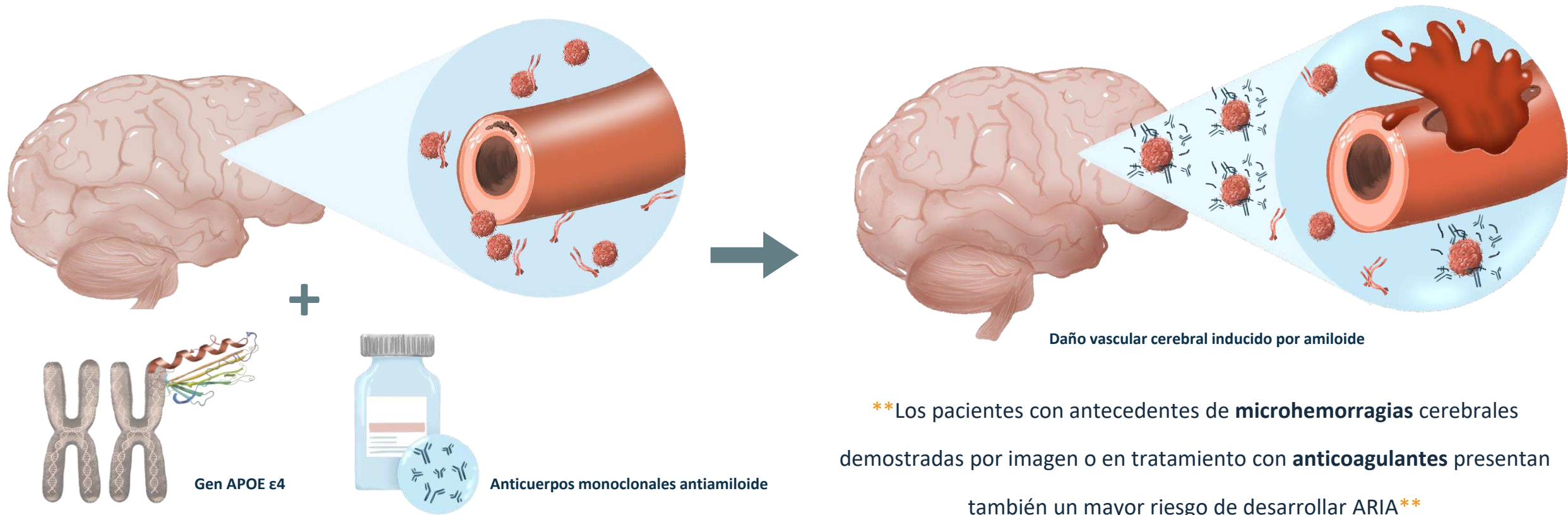


Figura 2. Representación ilustrativa de la fragilidad vascular cerebral asociada al depósito de βA como sustrato para el desarrollo de ARIA en pacientes con EA que presentan factores de riesgo adicionales

Los **anticuerpos monoclonales antiamiloides** promueven el aclaramiento del β A mediante **fagocitosis microglial** y han comenzado a obtener autorización regulatoria en Europa, dejando de estar restringidos exclusivamente al ámbito de ensayos clínicos.

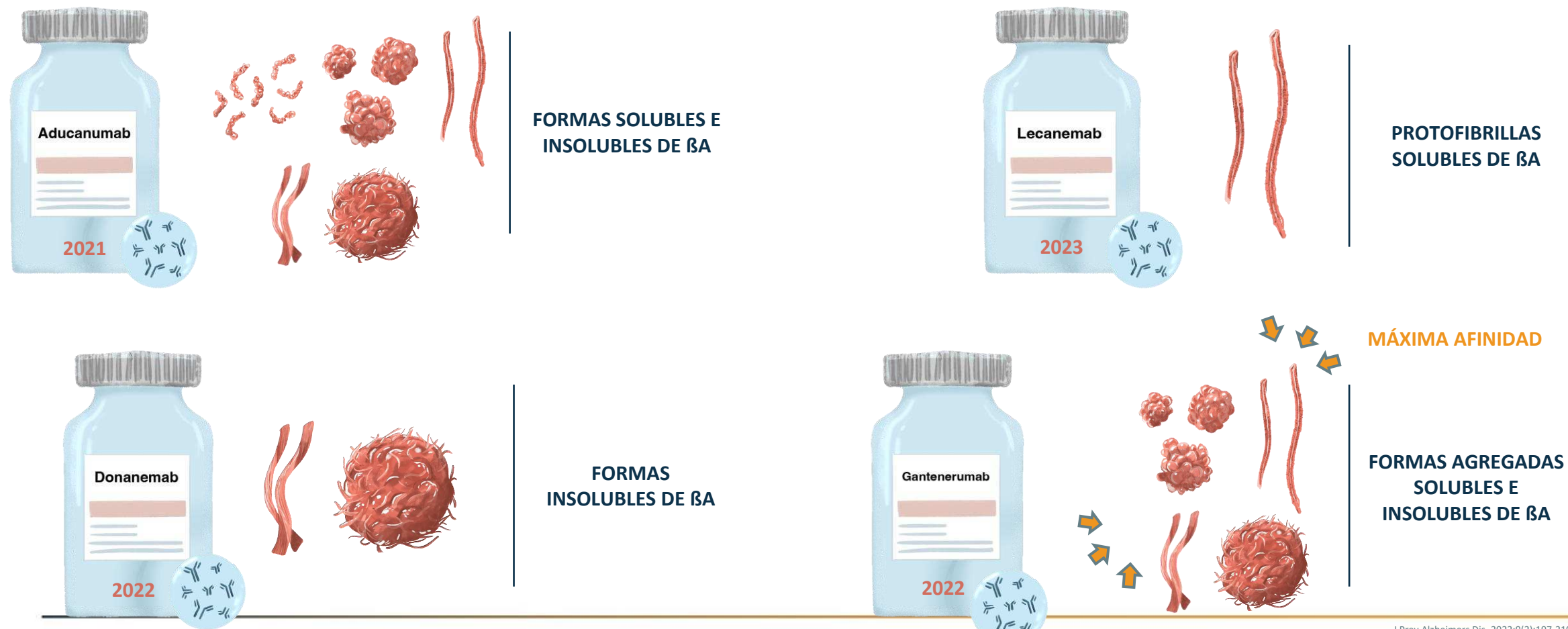
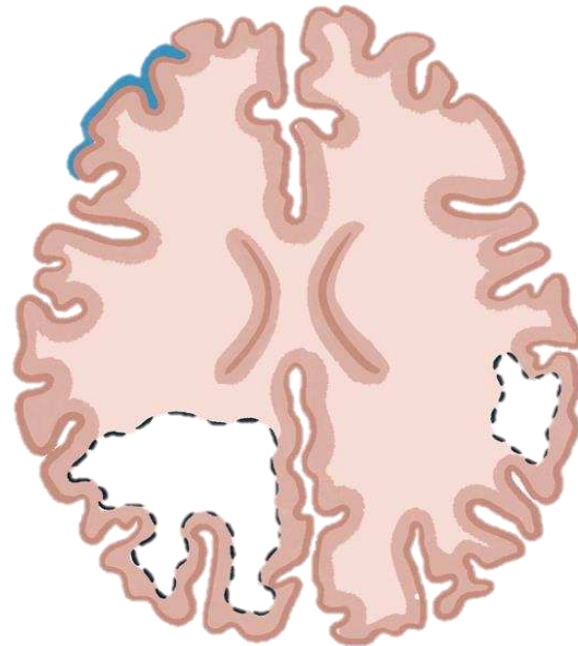


Figura 3. Representación esquemática de las dianas de β A de los anticuerpos monoclonales antiamiloides según su afinidad por las distintas formas solubles y agregadas

Aunque las **terapias antiamiloides** reducen eficazmente la carga de placas de A β , pueden alterar el drenaje perivascular y comprometer la integridad de la pared vascular en vasos con patología amiloide preexistente, favoreciendo **fenómenos de extravasación**.

Dado que estas alteraciones son con frecuencia subclínicas, la **RM** desempeña un papel central en su detección y gradación precoces, especialmente en portadores de APOE ϵ 4, permitiendo optimizar el manejo de estos pacientes [1-3].

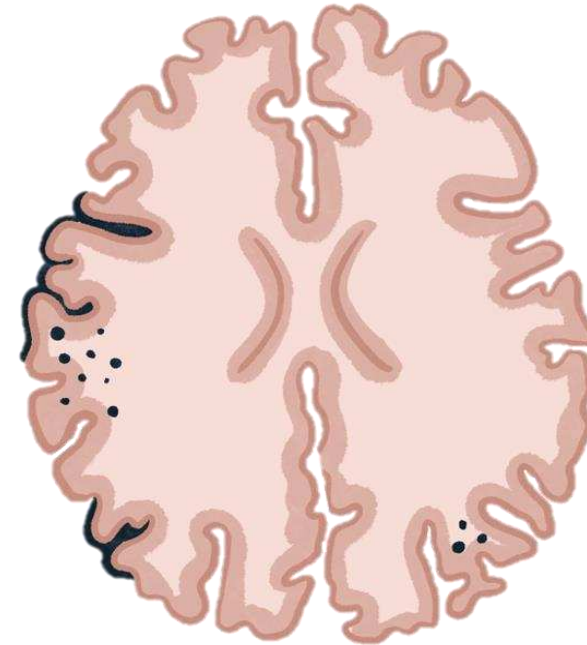
ARIA E



¡Hay DOS patrones
característicos de ARIA!

--- EDEMA
— DERRAME SULCAL

ARIA H



— SIDEROSIS SUPERFICIAL
• MICROHEMORRAGIAS

Figura 4. Esquema ilustrativo de los patrones radiológicos característicos de ARIA-E y ARIA-H en resonancia magnética

Protocolo de imagen

Siendo los **ARIA** el principal riesgo de estos tratamientos y pudiendo condicionar la interrupción del mismo, la valoración radiológica cobra un papel esencial en este contexto. Por este motivo, la **RM cerebral** constituye una herramienta imprescindible tanto para la **inclusión** como para el **seguimiento** de estos pacientes.

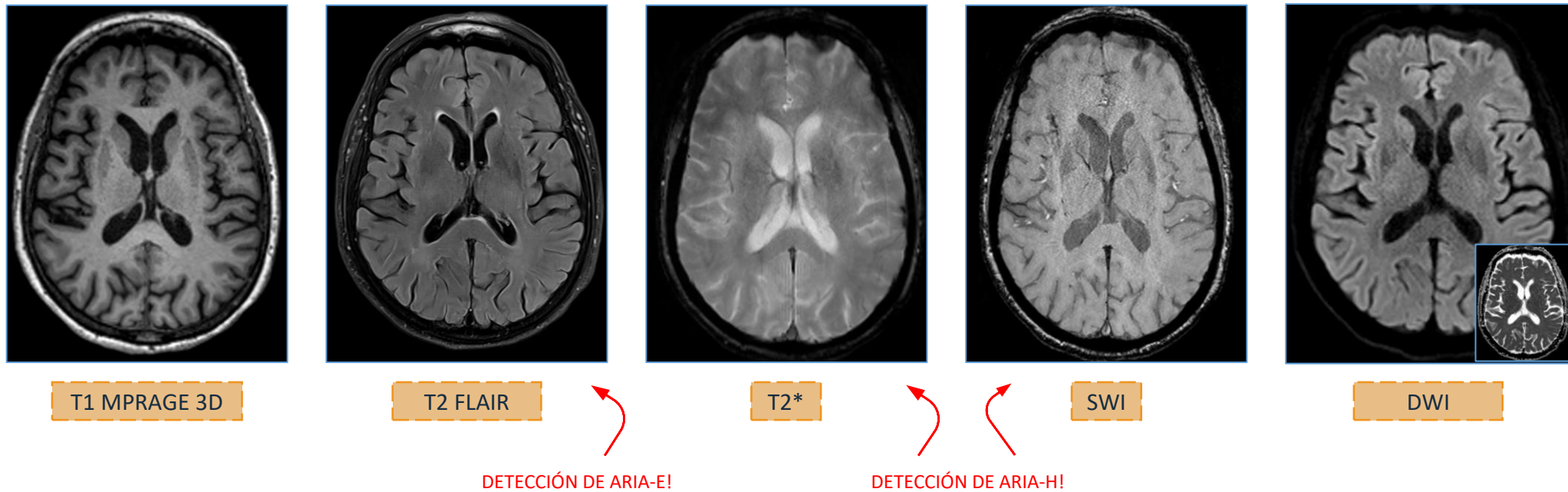


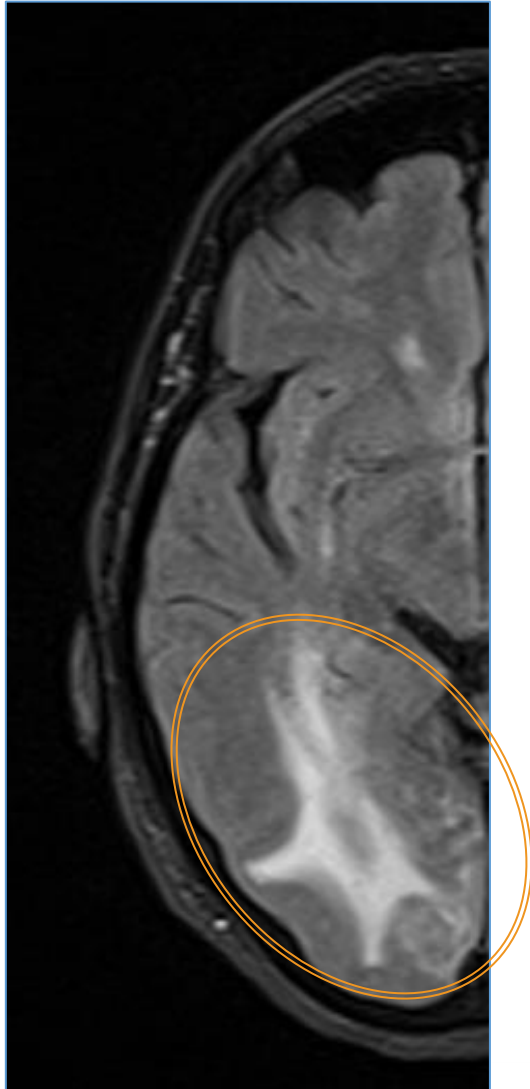
Figura 5. Secuencias básicas del protocolo de imagen básico para el diagnóstico de pacientes en tratamiento con terapias anti-amiloide (TAA). En el seguimiento no se realiza secuencia T1 pero se recomienda adquirir T2 FLAIR 2D & 3D.

Protocolo de imagen

El seguimiento mediante **RM** depende del fármaco, aunque generalmente sigue un patrón común con mayor monitorización en fases iniciales.



HALLAZGOS DE IMAGEN



EDEMA

Áreas de edema vasogénico,
hiperintensas en T2-T2 FLAIR

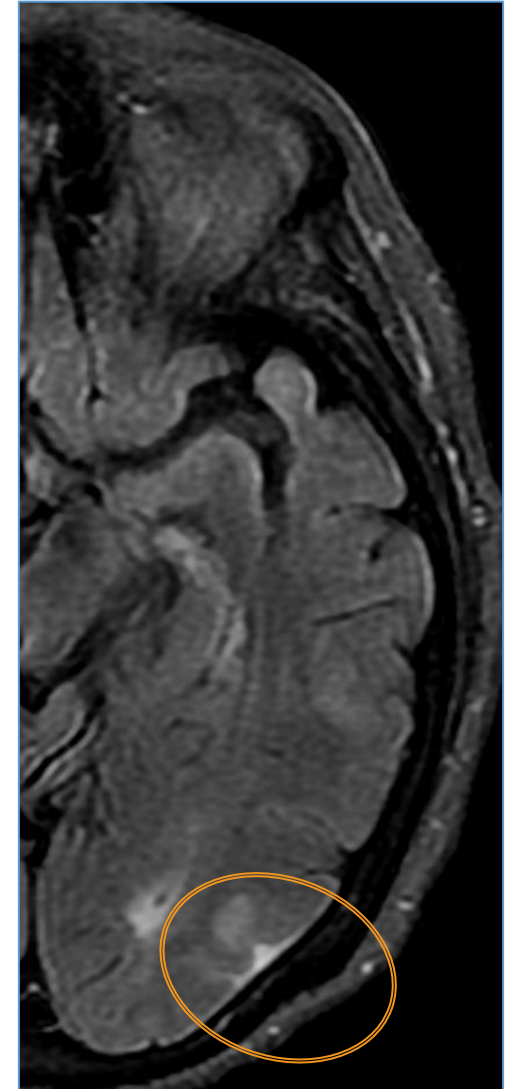
ARIA - E

Efecto secundario más frecuente de las TAA
Frecuente en primeros meses del tratamiento
Habitualmente asintomático y autolimitado
Puede acompañarse de cefalea

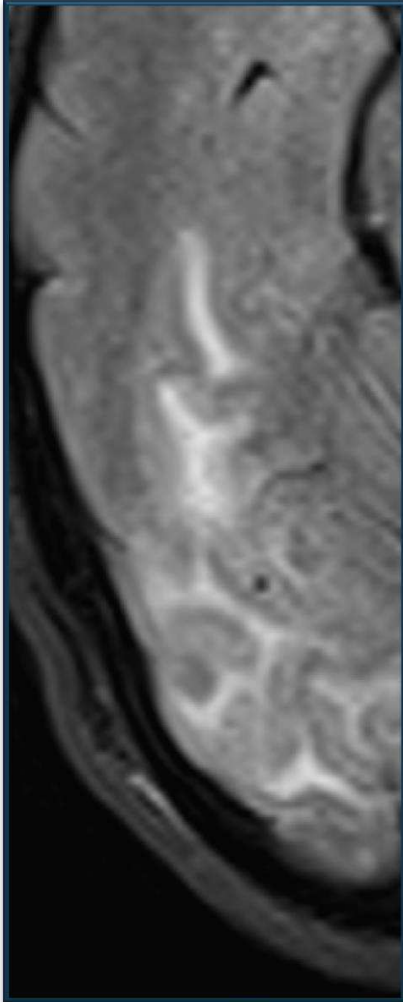
DERRAME

(del inglés, *Effusion*)

Focos de hiperintensidad de señal
leptomeningea (sulcal) en T2 FLAIR



EDEMA

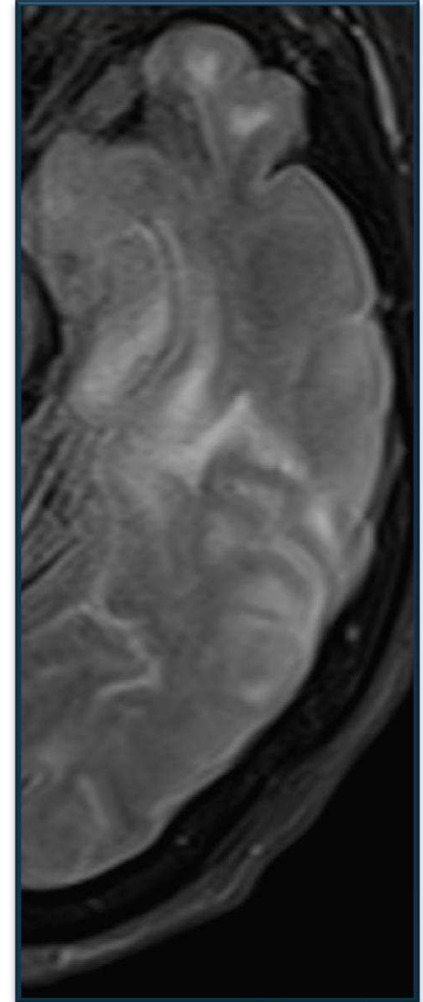
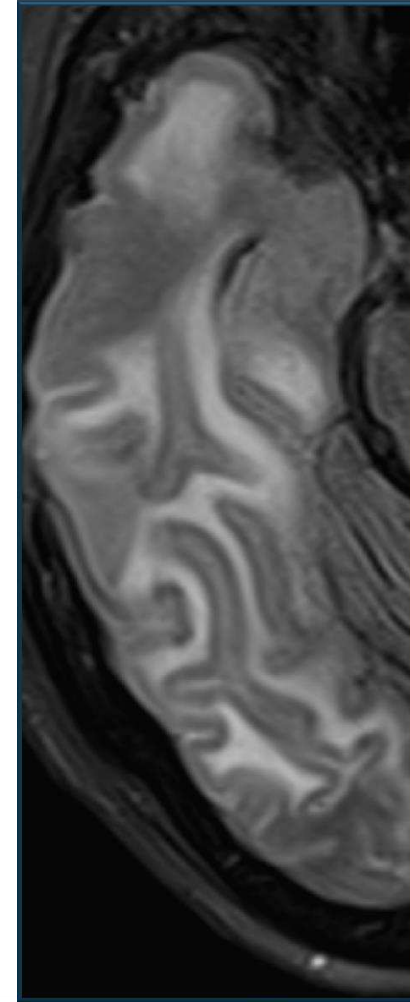


ARIA - E

Afecta principalmente
a lóbulos occipitales

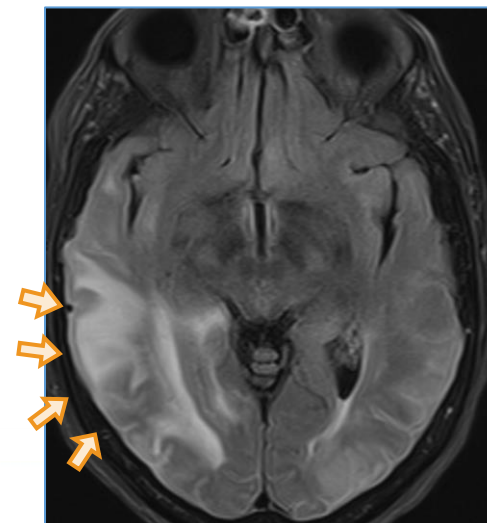
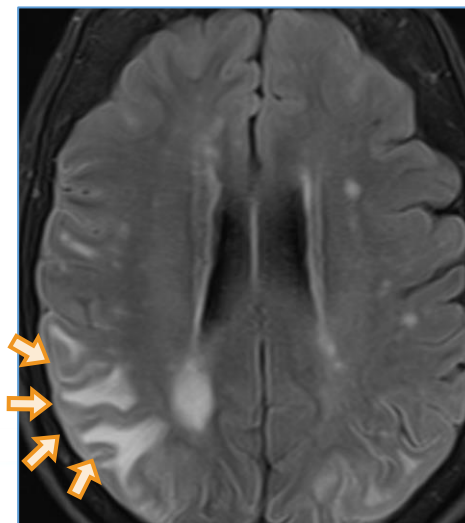
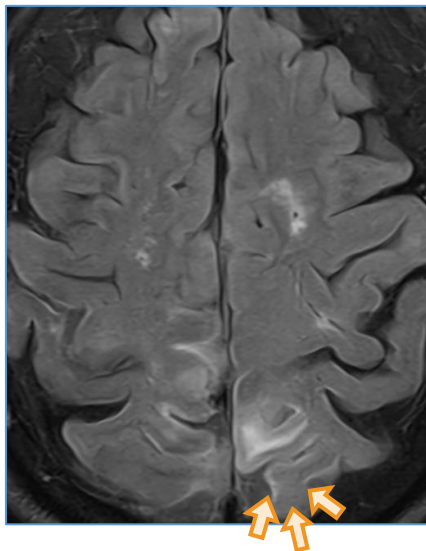
No presenta restricción en
difusión, a diferencia de otras
entidades radiológicamente
similares como PRES o AAC

EDEMA + DERRAME



ARIA - E

Las alteraciones **ARIA-E** pueden asociar **edema cortical y efectos de masa**, especialmente en sus formas más graves. Cuando coexisten edema y derrame sulcal, suelen localizarse en la misma región anatómica. La severidad del cuadro - condicionada por la localización y extensión de las alteraciones- marca la actitud terapéutica: ya sea **ajuste de dosis o suspensión del tratamiento**. El uso de **corticoides** puede ser beneficioso en algunos **casos graves**, favoreciendo una mejor respuesta clínica y radiológica [1-3].



MICROHEMORRAGIAS

SIDEROSIS SUPERFICIAL

ARIA - H

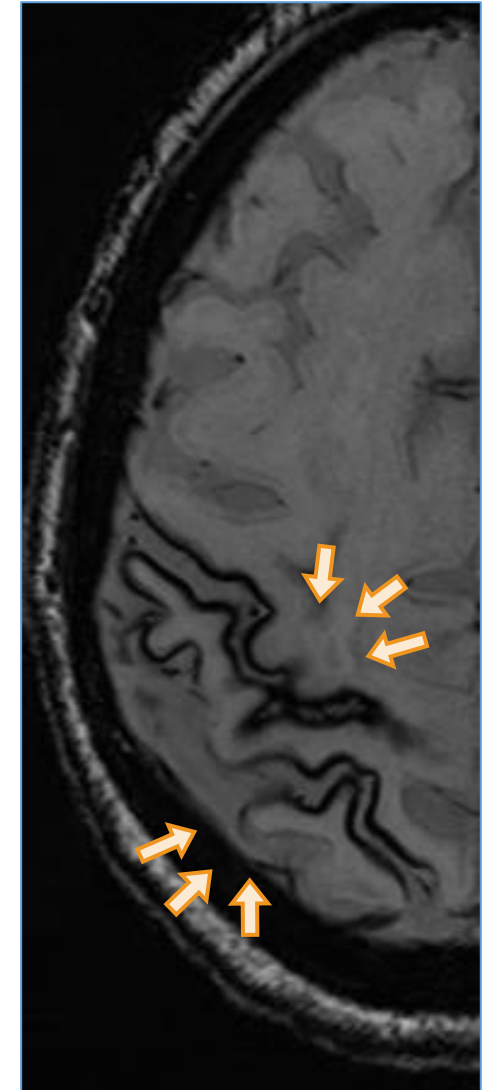
Menos frecuente que ARIA-E

Coexiste con ARIA-E ≈50% de los casos

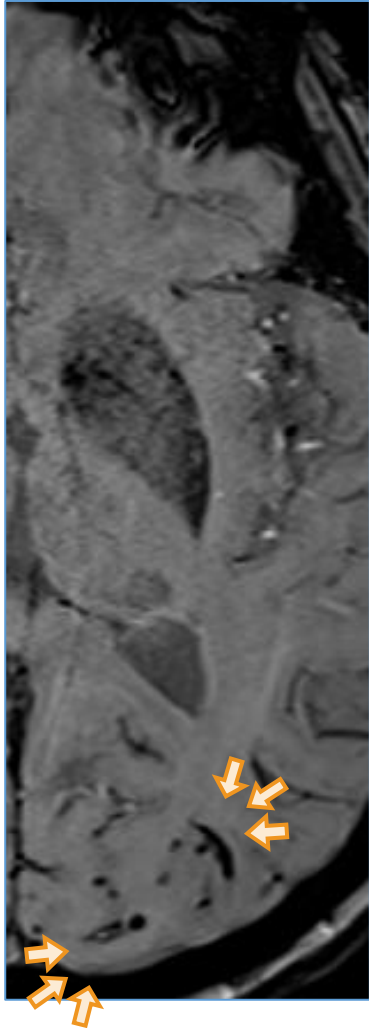
La siderosis superficial puede ser sintomática y, por lo general, implica cese temporal o definitivo del tratamiento

Focos puntiformes de hipointensidad en T2*/SWI

Áreas curvilíneas de hipointensidad de señal en T2*/SWI en la superficie cortical



MICROHEMORRAGIAS

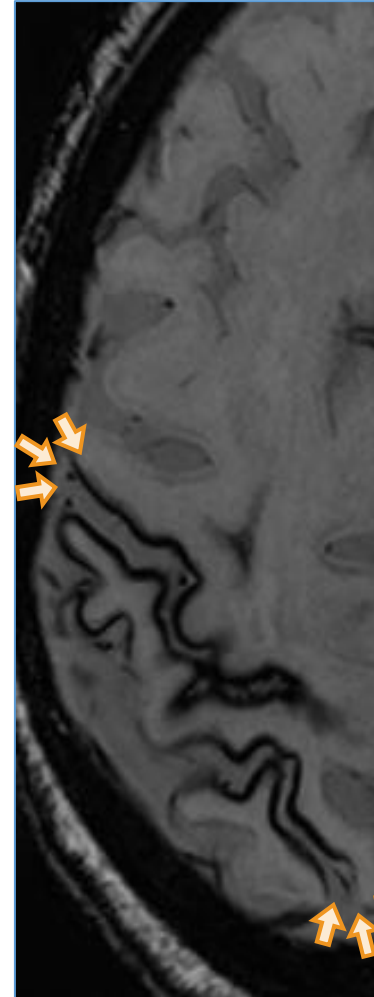
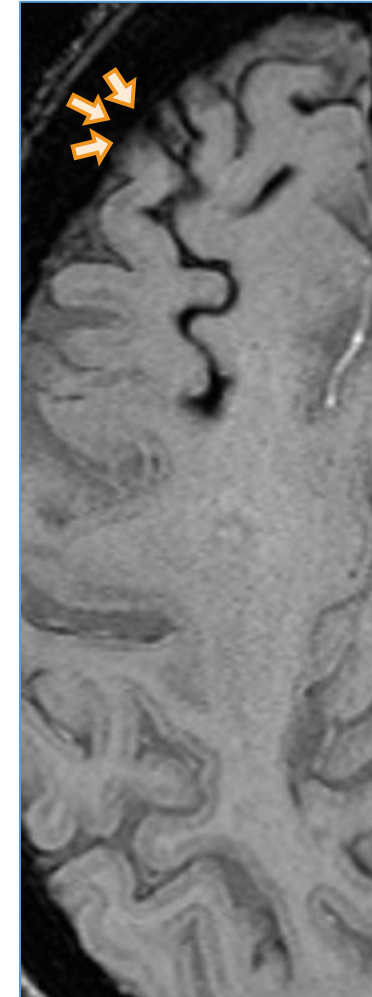


ARIA - H

Casi siempre coexiste con ARIA-E
pero es raro de forma aislada

El edema (ARIA-E) se resuelve
con el tiempo, pero los depósitos
hemosiderínicos suelen persistir

SIDEROSIS SUPERFICIAL



ARIA - H

MACROHEMORRAGIAS

Aunque **infrecuentes**, existen algunos casos de macrohemorragias que a menudo obligan a la suspensión del tratamiento. El **mecanismo fisiopatológico es similar** al de las otras dos entidades de **ARIA-H**: **disrupción del músculo liso vascular con extravasación de productos hemáticos**. Las macrohemorragias suelen aparecer en **fases más tardías** del tratamiento, por lo general en **tratamiento anticoagulante o antiagregante** [1,2,7]



CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD

La gradación de la **severidad** de **ARIA** clasifica según el **número, tamaño y distribución** de las lesiones en RM, orientando la toma de decisiones y el manejo clínico del paciente.

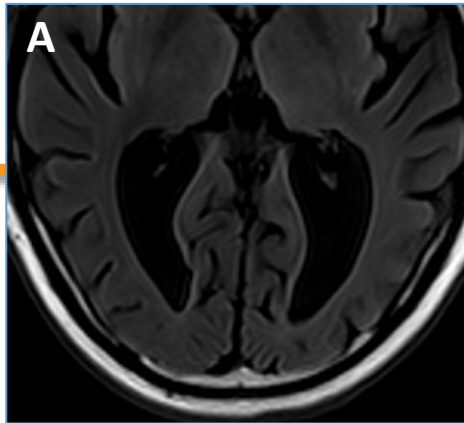
TIPO DE ARIA	LEVE	MODERADO	SEVERO
ARIA-E	Hiperintensidad en FLAIR confinada a surco y corteza/sustancia blanca subcortical en una localización <5 cm	Hiperintensidad en FLAIR de 5-10 cm o afectación de más de una localización, cada una <10 cm	Hiperintensidad en FLAIR >10 cm, a menudo con afectación sulcal, de una o más localizaciones
ARIA-H MICROHEMORRAGIAS	Cuatro o más microhemorragias nuevas	Cinco a nueve microhemorragias nuevas	Diez o más microhemorragias nuevas
ARIA H SIDEROSIS SUPERFICIAL	Un foco de siderosis superficial	Dos focos de siderosis superficial	Más de dos focos de siderosis superficial
¡Aunque SWI es más sensible, T2* es la secuencia recomendada para cuantificar ARIA-H!			

Tabla 1. Gradación de ARIA según extensión (ARIA-E) y carga hemorrágica (ARIA-H). Adaptado de Agarwal et al., Radiographics (2023)

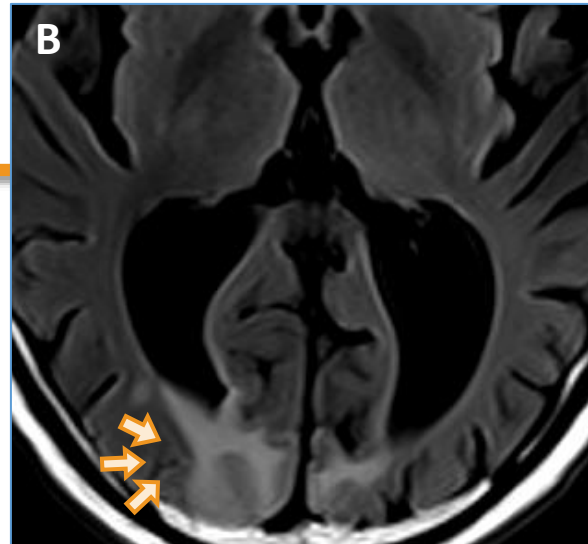
CASOS ILUSTRATIVOS

ARIA - E

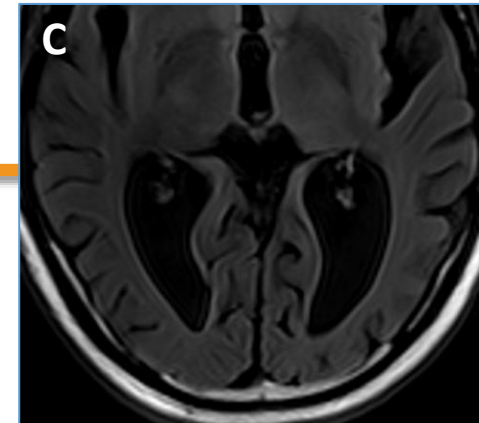
Varón de 65 años en tratamiento con **Aducanumab** dentro de ensayo clínico (fase III).



RM BASAL (semana 0)



RM CONTROL (semana 42)

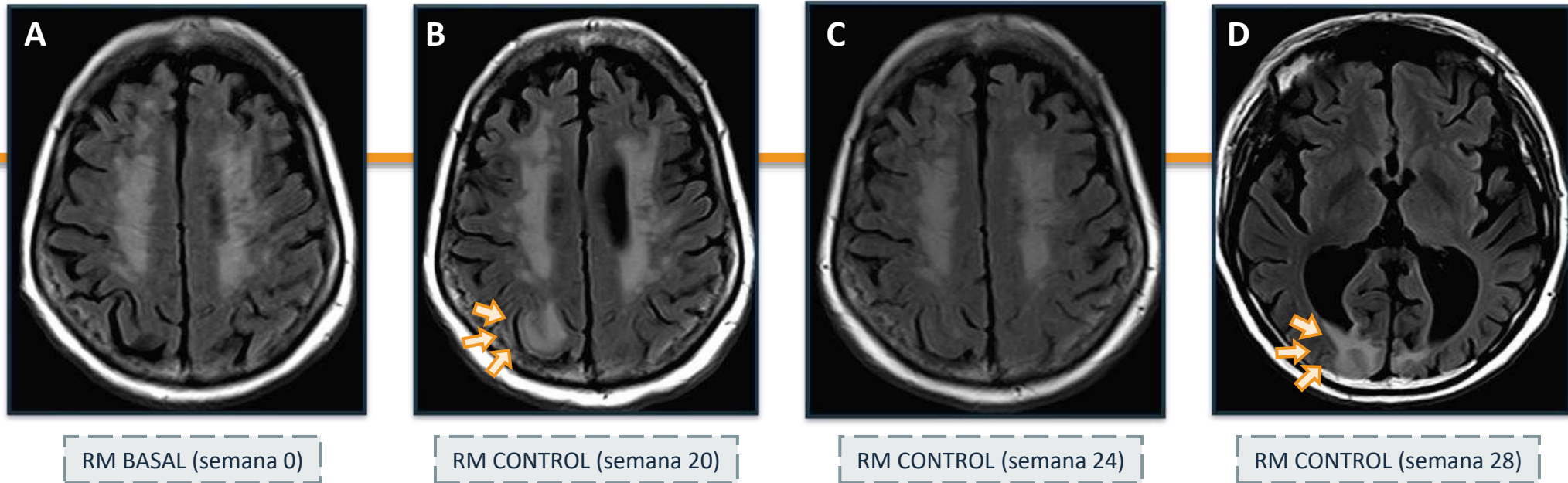


RM CONTROL (semana 54)

Focos de hiperintensidad de señal en T2 FLAIR en región parasagital de
ambos lóbulos occipitales, compatibles con edema vasogénico

ARIA - E

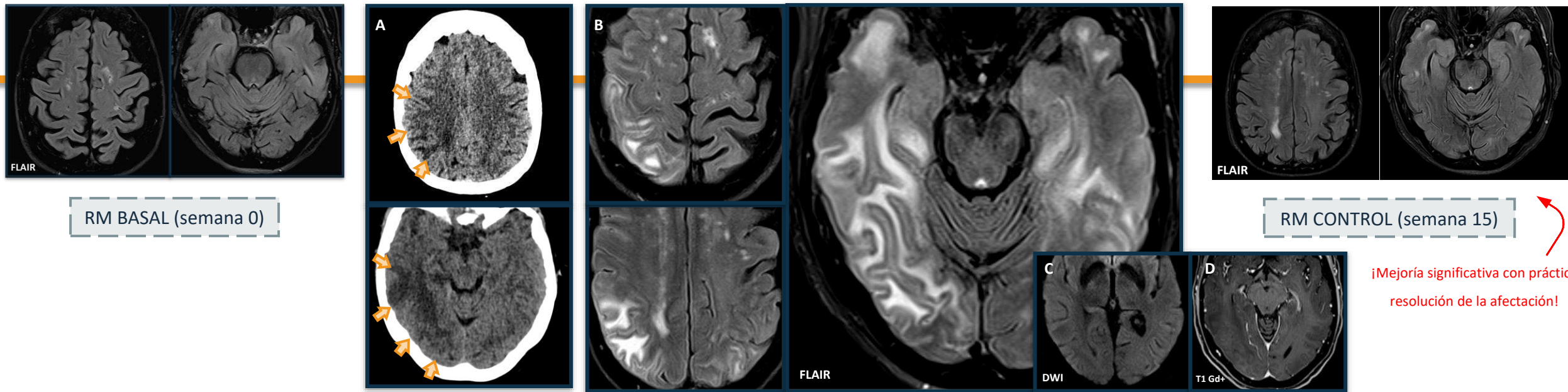
Mujer de 72 años en tratamiento con **Aducanumab** dentro de ensayo clínico (fase III).



La RM basal (A) muestra signos de leucoencefalopatía microangiopática confluyente en región periventricular [Fazekas 3]. La RM de control a la semana 20 (B) muestra un foco de hiperseñal en FLAIR en región parietal derecha, con resolución a las cuatro semanas (C). La RM realizada al mes siguiente (D) muestra **reaparición de la afectación ARIA-E**, de localización ligeramente más caudal (occipital bilateral).

ARIA - E

Mujer de 80 años con enfermedad de Alzheimer leve en tratamiento con **Donanemab** que acude a **urgencias** por **crisis tónico-clónica generalizada** al mes de recibir su cuarta dosis de tratamiento (semana 11).

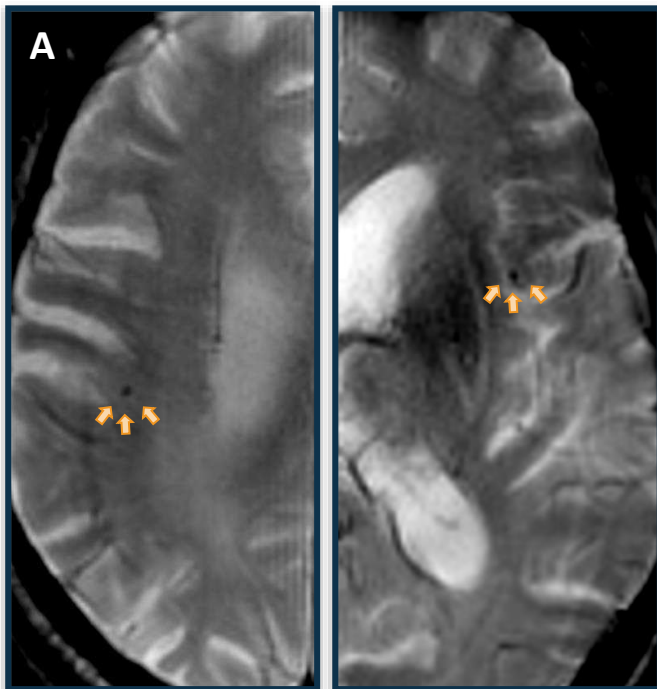


¡Mejoría significativa con práctica
resolución de la afectación!

La **TC basal** (A) muestra áreas de hipodensidad subcortical en región parieto-occipital bilateral, con leves efectos de masa asociados, en relación con **edema vasogénico**. Se completa con **RM cerebral** (B) que confirma esta afectación, manifestada como áreas de hiperintensidad de señal en T2 FLAIR de distribución bilateral y predominio temporooccipital. No asocian restricción en difusión ni realce tras administración de contraste (C-D).

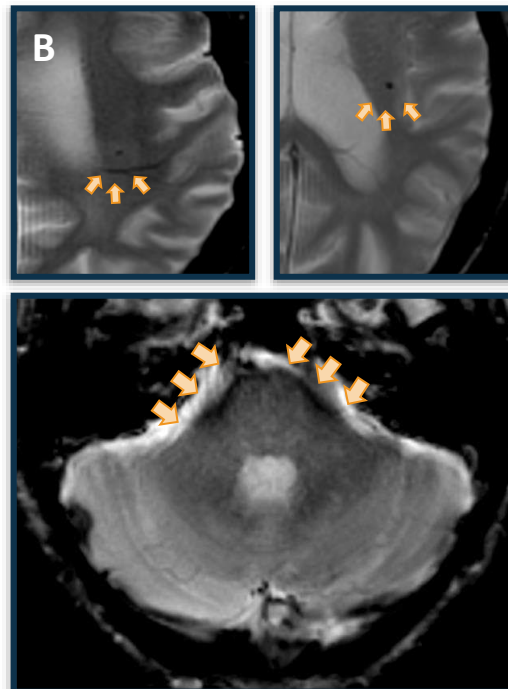
¡T2* es **menos** sensible que SWI pero **más**
reproducible por menor variabilidad entre equipos!

ARIA - H

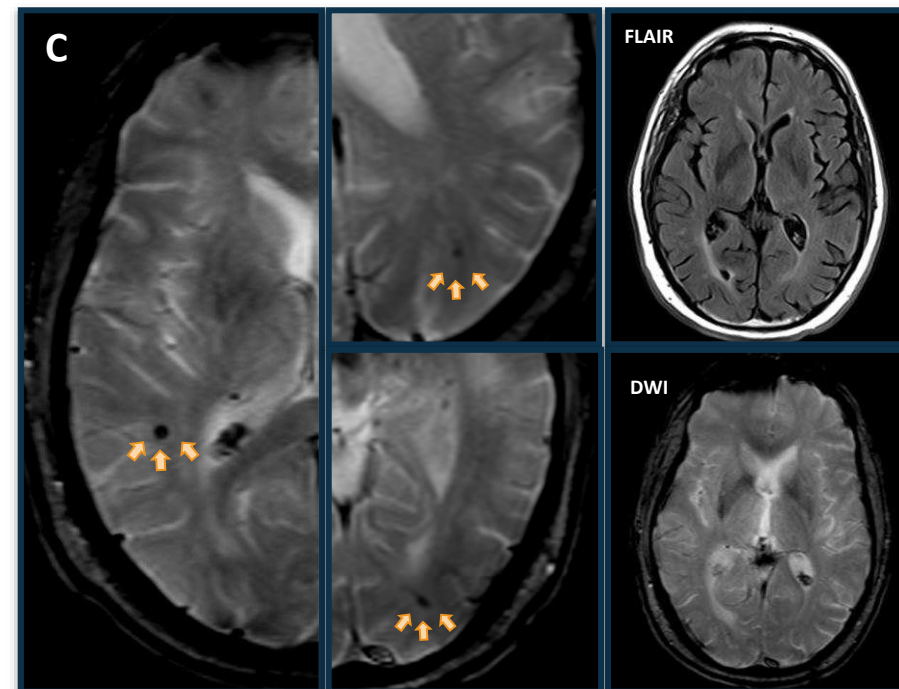


Focos puntiformes hipointensos en secuencia **T2*** en regiones frontotemporal derecha e insular izquierda, compatibles con **ARIA-H**, en varón de 65 años en su primer control tras el inicio de tratamiento dentro de **ensayo clínico** con TAA para pacientes con **EA prodrómica**.

Casos ilustrativos

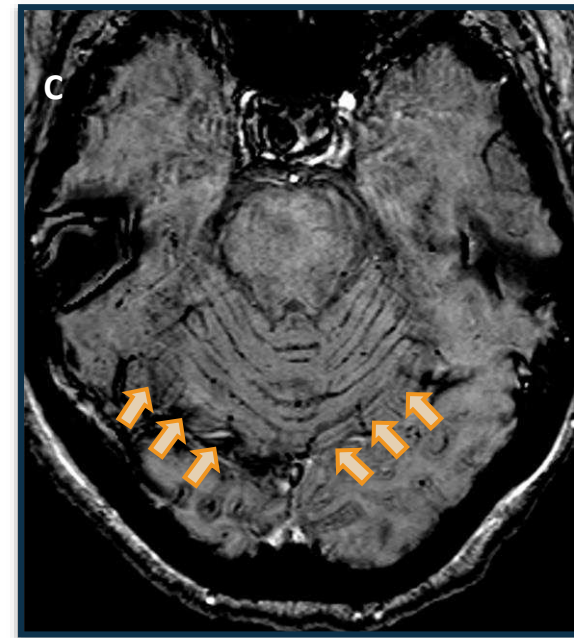
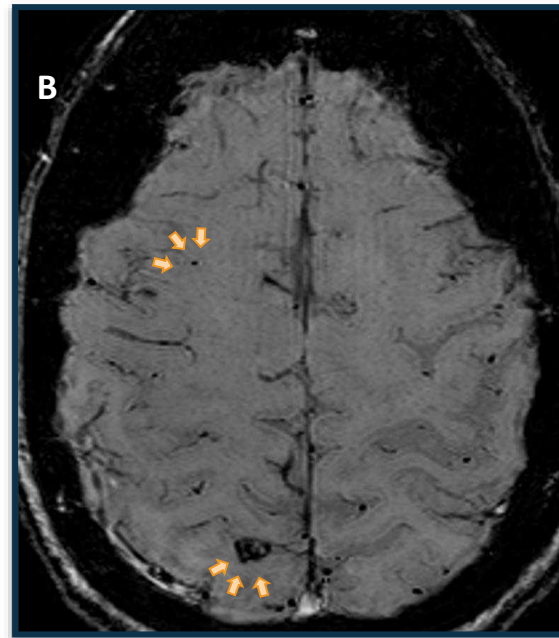


Focos puntiformes hipointensos en secuencia **T2*** en corona radiada izquierda, compatibles con **ARIA-H**, en mujer de 72 años en el mismo **ensayo clínico** que el paciente A. Se identifica adicionalmente una tenue imagen lineal hipointensa en el margen anterior de la protuberancia que sugiere **siderosis superficial**.



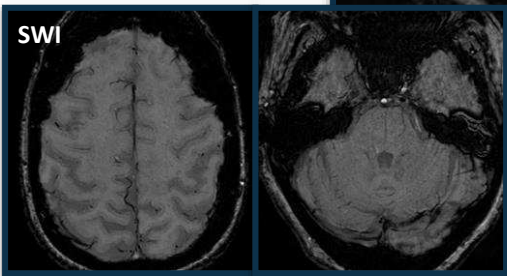
Focos puntiformes hipointensos en secuencia **T2*** en lóbulo temporal derecho y en región temporooccipital izquierda, compatibles con **ARIA-H**, en varón de 72 años en seguimiento dentro de **ensayo clínico** con ABvac40 para pacientes con sospecha o **EA muy leve**. No se observan alteraciones asociadas en difusión ni en FLAIR.

ARIA - H



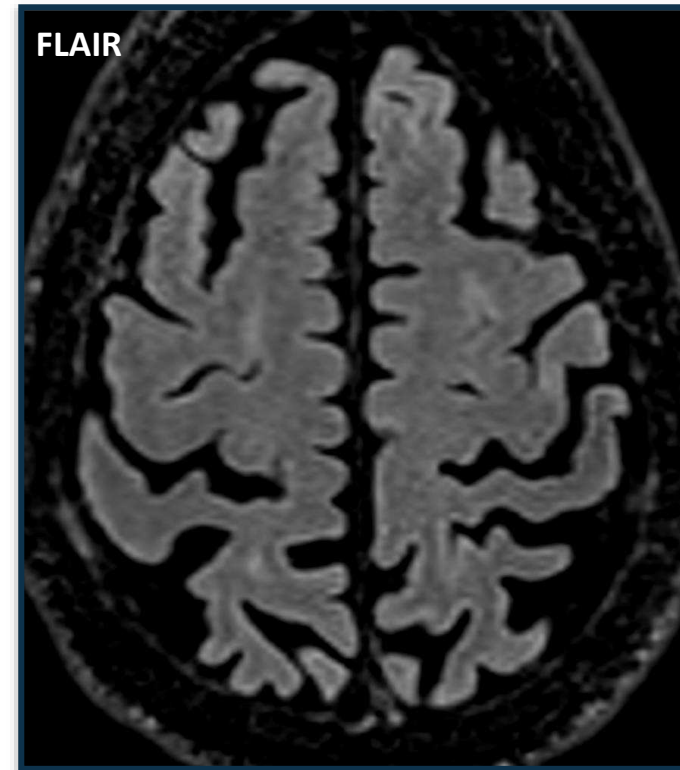
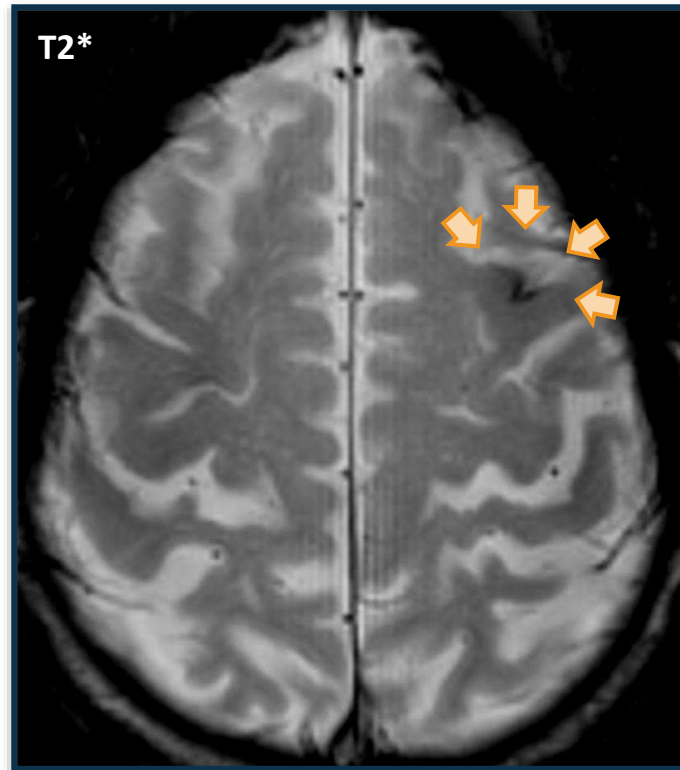
RM CONTROL (semana 24)

La secuencia **SWI** muestra áreas de **siderosis superficial** en la convexidad frontal derecha (A) y en las folias cerebelosas de distribución bilateral (C), asociados a focos de **microhemorragia** (B), en paciente asintomático en tratamiento con **Aducanumab** por EA leve.



RM BASAL (semana 0)

ARIA - H

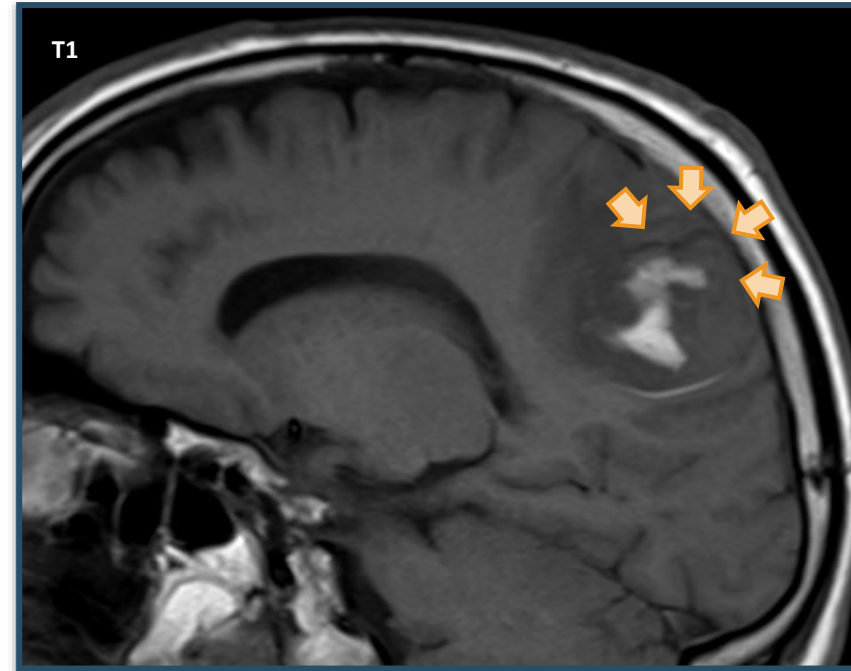
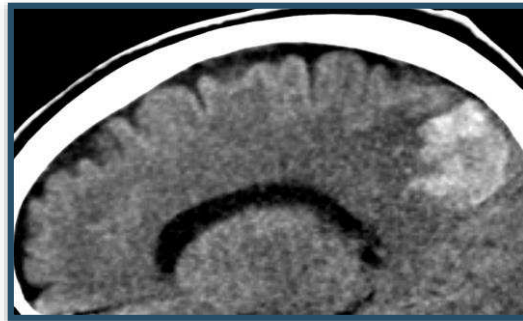
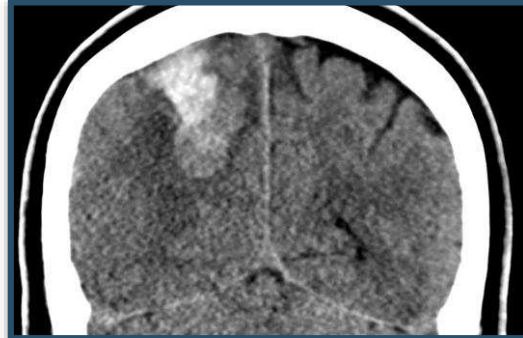


La secuencia **T2*** muestra una área de **siderosis superficial** en el giro frontal medio izquierdo, en paciente varón de 78 años en seguimiento tras inicio reciente de tratamiento en **ensayo clínico doble ciego** para pacientes en **riesgo o en fase prodrómica de EA**. No se observan alteraciones asociadas en T2-FLAIR.

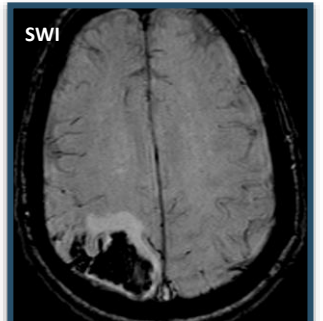
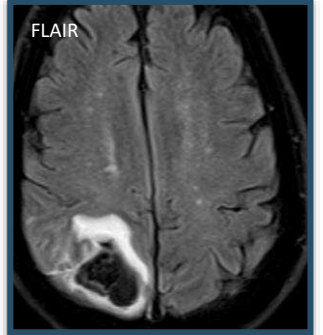
ARIA - H



TC CEREBRAL URGENTE



RM CEREBRAL CONTROL (día +2)



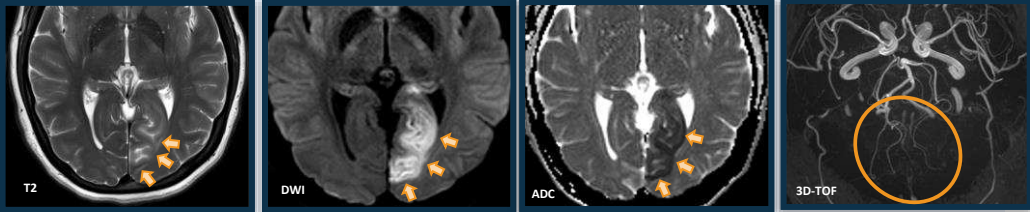
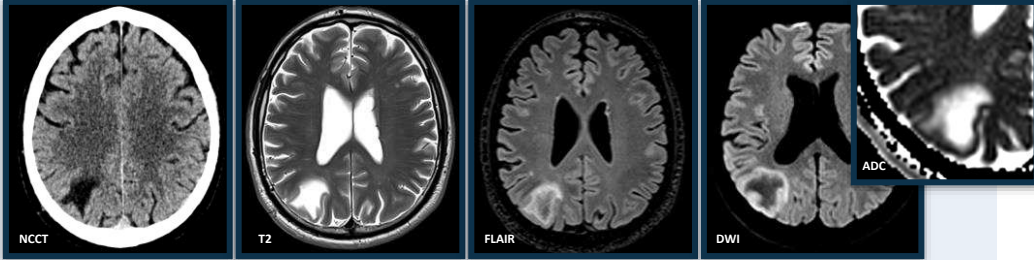
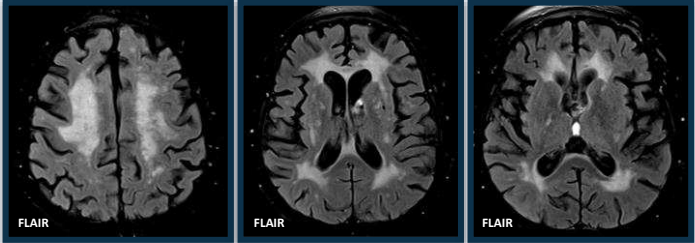
Hematoma lobar parietal derecho en fase aguda-subaguda, con extensión subaracnoidea asociada, en varón de 76 años que acude a **urgencias** con apraxia motora de nueva aparición en el miembro superior izquierdo. El paciente se encontraba en tratamiento con **TAA** en el contexto de un **ensayo clínico** doble ciego (semana 14).

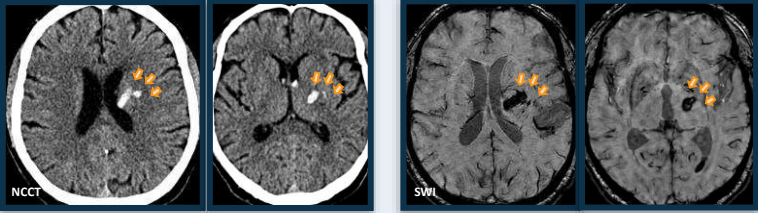
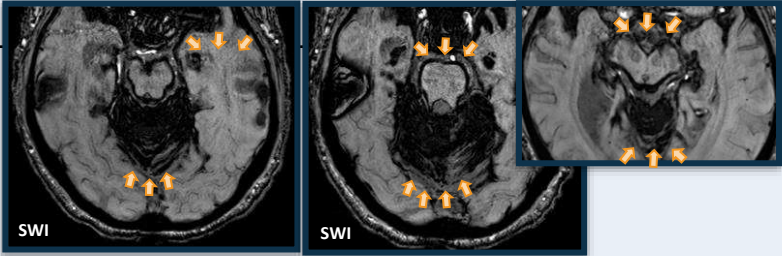
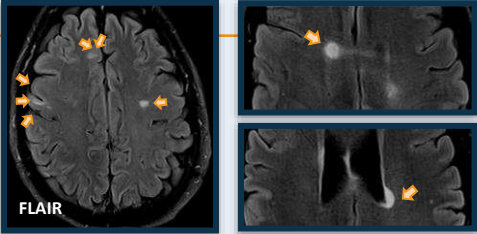
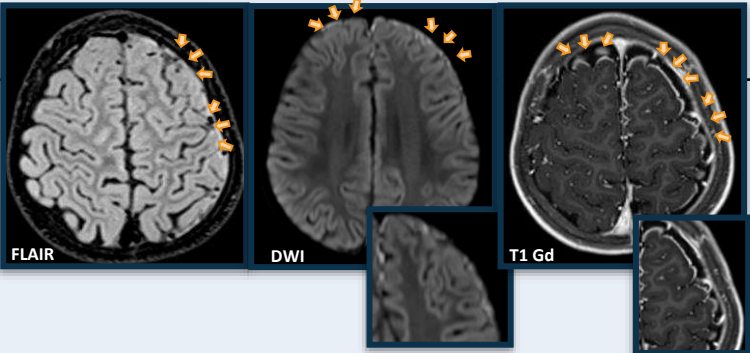
POSIBLES ERRORES EN LA EVALUACIÓN DE ARIA

SOBREESTIMACIÓN DEBIDO AL "EFECTO BLOOMING" EN SWI/T2*	Las microhemorragias en secuencias SWI o T2* pueden parecer más grandes debido a artefactos de susceptibilidad magnética (efecto <i>blooming</i>). Esto puede llevar a una sobreestimación de la carga hemorrágica, especialmente en pacientes con ARIA-H extensa.
INCONSISTENCIA EN LOS PROTOCOLOS DE ADQUISICIÓN	La variabilidad en los parámetros de RM (grosor de corte, potencia de campo y secuencias) puede ocultar lesiones sutiles y limitar la comparabilidad. El uso sistemático de 3D FLAIR de alta resolución (vóxel ≤ 1 mm) y SWI/T2* facilita una detección y seguimiento precisos de las ARIA.
SOLAPAMIENTO CON PATOLOGÍA PREEXISTENTE	Entidades como la angiopatía amiloide cerebral (AAC), la enfermedad crónica de pequeño vaso o lesiones cerebrales traumáticas previas pueden simular hallazgos de ARIA. En estos casos, la imagen basal y la correlación clínica son cruciales.
RECONOCIMIENTO TARDÍO EN CASOS ASINTOMÁTICOS	Las lesiones ARIA subclínicas pueden ser sutiles y pasar desapercibidas, especialmente en etapas tempranas o con técnicas de imagen subóptimas. El seguimiento periódico con secuencias de alta sensibilidad permite una monitorización más precisa.
EVOLUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA LESIÓN	Las lesiones de ARIA pueden cambiar con el tiempo, como la progresión de los derrames sulcales en ARIA-E o la aparición de nuevas microhemorragias en ARIA-H. Esto subraya la necesidad de estudios de imagen seriados para monitorizar cambios y guiar el manejo.

Tabla 2. Posibles errores a tener en cuenta en la evaluación radiológica de pacientes con sospecha de ARIA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ARIA

ENTIDAD CLÍNICA	HALLAZGOS CLAVE EN IMAGEN	FACTORES DIFERENCIALES	EJEMPLO
ICTUS ISQUÉMICO	Restricción en difusión (DWI/ADC) con distribución territorial vascular asociada a hiperintensidad en T2/FLAIR según tiempo	ARIA-E no restringe en difusión ni respeta territorios vasculares definidos	
SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE (PRES)	Áreas de hiperintensidad en FLAIR, en relación con edema vasogénico, de predominio parietoccipital, con distribución bilateral y relativamente simétrica	Solapamiento significativo con ARIA-E: el contexto clínico y la exposición a TAA son determinantes	
LEUCOENCEFALOPATÍA A MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)	Afectación asimétrica de sustancia blanca subcortical y periventricular, con compromiso de fibras en U y escaso efecto de masa	A diferencia de la LMP, ARIA-E no muestra restricción en difusión periférica ni patrón “en borde activo” típico de LMP	
ENFERMEDAD CRÓNICA DE PEQUEÑO VASO	Hiperintensidades en sustancia blanca en FLAIR de distribución periventricular y en centros semiovais, crónicas, habitualmente simétricas y sin efecto de masa	Las ARIA-E siguen un patrón de predominio cortico-subcortical, asimétricas, agudas o subagudas, y con posible efecto de masa	

ENTIDAD CLÍNICA	HALLAZGO CLAVE POR IMAGEN	FACTORES DIFERENCIALES	EJEMPLO
HEMORRAGIA HIPERTENSIVA	Micro o macrohemorragias con predominio en localizaciones profundas , especialmente en ganglios basales y tálamo	Las macrohemorragias en ARIA-H muestran una distribución predominantemente lobar (cortical-subcortical) y en la unión s. gris/blanca)	
SIDEROSIS POST-TRAUMÁTICA	Áreas de hipointensidad lineal en SWI/T2* en la superficie pial, en particular en las cisternas basales y fosa posterior	Las áreas de siderosis superficial en ARIA-H se localizan típicamente en convexidades corticales	
LESIONES DESMIELINIZANTES	Lesiones hiperintensas en FLAIR, de aspecto expansivo con realce incompleto en anillo y posible restricción periférica en difusión, con efecto de masa variable	Las ARIA-E no muestran realce anular ni la morfología pseudonodular característica de las lesiones desmielinizantes tumefactivas	
MENINGITIS INFECCIOSA	Realce leptomeníngeo en secuencias post-contraste, asociado a hiperintensidad sulcal en FLAIR y restricción en difusión .	Las áreas de derrame sulcal (effusions) en ARIA-E no muestran realce ni presentan restricción en difusión	

Conclusiones

1

Las terapias inmunológicas con **anticuerpos monoclonales antiamiloides** representan una nueva estrategia terapéutica en la demencia por **enfermedad de Alzheimer**. Sus principales efectos adversos son **ARIA-E** y **ARIA-H**, relacionados con alteración de la integridad de la pared vascular.

2

La correcta identificación de ARIA mediante **resonancia magnética (RM)** es fundamental para la el seguimiento de estos pacientes, especialmente en las fases iniciales del tratamiento, para lo cual se requieren protocolos de imagen estructurados y reproducibles.

3

Aunque el uso de estos fármacos es aún limitado en Europa, su **progresiva implementación** hace imprescindible la **familiarización del radiólogo** con los hallazgos de ARIA, la gradación de su severidad y sus principales diagnósticos diferenciales.

Referencias

1. Agarwal A, Gupta V, Brahmabhatt P, Desai A, Vibhute P, Joseph-Mathurin N, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in Alzheimer disease treated with anti-amyloid- β RadioGraphics. 2023;43(9):e230205. doi:10.1148/rg.230205
2. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack CR Jr, Poussaint TY, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: Detection and reporting recommendations for clinical practice. AJNR Am J Neuroradiol. 2022;43(9):E19–E35. doi:10.3174/ajnr.A7586.
3. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities: Radiological, biological and clinical characteristics. 2023;146(11):4414–24. doi:10.1093/brain/awad188.
4. Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. 2024;38(1):5–22. doi:10.1007/s40259-023-00633-2.
5. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2021;8(4):398-410. doi:10.14283/jpad.2021.41.
6. Withington CG, Turner RS. Amyloid-related imaging abnormalities with anti-amyloid antibodies for the treatment of dementia due to Alzheimer's disease. Front Neurol. 2022;13:862369. doi:10.3389/fneur.2022.862369.
7. Roytman M, Mashriqi F, Al-Tawil K, Schulz PE, Zaharchuk G, Benzinger TLS, et al. Amyloid-related imaging abnormalities: An update. AJR Am J Roentgenol. 2023;220(4):562–575. doi:10.2214/AJR.22.28461.



Clínica
Universidad
de Navarra

cdelgados@unav.es