



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

*REDUCCIÓN DE LA FRACCIÓN DE ANISOTROPÍA EN PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PARAPARESIA ESPÁSTICA.*

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGÍA.

P R E S E N T A:

CAROLINA MEJIAS SOTO.

TUTOR:

DR. ROGER CARRILLO MEZO.

ASESORES PRINCIPALES:

DR. OSCAR MARRUFO MELÉNDEZ.

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS.

MÉXICO, D.F.

ENERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
México, D.F., Tel. 56-06-14-07
www.innn.salud.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

No: 50/13

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: Neuroimagen.

TÍTULO DEL PROTOCOLO:

Reducción de la fracción de anisotropía en pacientes con diagnóstico clínico de paraparesia espástica.

**INVESTIGADOR
PRINCIPAL**

Carolina Mejias Soto

SERVICIO

Neuroimagen

CARGO

Médico Residente

COAUTORES	SERVICIO	CARGO
Dr. Oscar Marrufo Meléndez	Neuroimagen	Doctor ingeniería biomédica
Dr. Steven Vargas Cañas	Neurología	Médico adscrito
Dr. Jesús Taboada Barajas	Neuroimagen	Jefe de servicio

TUTOR: Dr. Roger Carrillo Mezo.

DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS.

PROFESOR TITULAR CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DR. ROGER CARRILLO MEZO.

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DRA. CAROLINA MEJIAS SOTO.

AUTORA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a la virgen de Guadalupe y a la vida por darme la oportunidad de cumplir mis sueños.

A mi familia en especial a mi madre y a mi novio por su amor y apoyo incondicional.

A mis maestros y compañeros residentes así como a los técnicos radiólogos y personal en general del Instituto Nacional de Neurología “Manuel Velasco Suárez”.

DEDICATORIA

Dedico este esfuerzo a la amada memoria de mi abuelo Carlos Luis Soto Soto.

ÍNDICE

	Página
Resumen -----	6
Antecedentes -----	7
Planteamiento del problema -----	13
Hipótesis -----	13
Objetivos -----	13
Justificación -----	14
Metodología -----	15
Resultados -----	20
Discusión -----	23
Conclusión -----	23
Referencias -----	24
Anexos -----	26

RESUMEN

Introducción: La progresiva espasticidad y debilidad de las extremidades inferiores visto en la paraparesia espástica son causadas por la degeneración de los axones terminales en los tractos cortico-espinal y columnas dorsales de la médula espinal. El tensor de difusión (DTI) es un método de resonancia magnética que puede demostrar la orientación y la integridad de las fibras de la sustancia blanca en vivo. De esta forma los estudios que incluyen DTI en pacientes portadores de enfermedades neurodegenerativas han mostrado aumento significativo de la difusibilidad y reducción de la anisotropía fraccional en la sustancia blanca, lo cual es compatible con axones mielinizados dañados. **Objetivo:** Determinar si los pacientes con diagnóstico clínico de paraparesia espástica tienen una fracción de anisotropía menor que los sujetos sanos. **Material y métodos:** Se reunieron 10 pacientes con diagnóstico clínico de paraparesia espástica, y 20 sujetos sanos, pareados por género y edad con los pacientes portadores de la enfermedad. A todos los pacientes se les realizó el estudio de tensor de difusión; las imágenes obtenidas fueron procesadas utilizando la estación avanzada de trabajo Volume Share 2 con el software Functool. **Resultados:** El esplenio del cuerpo calloso y el centro semioval izquierdo presentaron las diferencias estadísticamente más significativas en la fracción de anisotropía, obteniéndose valores de p de 0.005 en el esplenio del cuerpo calloso y de 0.004 en el centro semioval izquierdo. **Discusión:** Se evidenció una disminución estadísticamente significativa en la fracción de anisotropía en los pacientes con diagnóstico de paraparesia espástica en relación con los sujetos sanos. **Conclusión:** Las mediciones de la fracción de anisotropía se puede utilizar como una herramienta adicional para apoyar el diagnóstico clínico de paraparesia espástica.

ANTECEDENTES

La paraparesia espástica es un trastorno neurodegenerativo clínica y genéticamente heterogéneo que fue descrito por primera vez por Seeligmüller y Strümpell. (1, 8)

En 1880 Strümpell publicó lo que se considera la primera descripción clara de paraparesia espástica. Tanto Strümpell como Lorrain añaden casos similares a la literatura en años posteriores; poco después de estas descripciones históricas, numerosos casos de paraparesia espástica fueron reportados. Sin embargo, fue Pratt, quien consideró la presencia de características neurológicas adicionales incompatibles con las descripciones originales de los pacientes con paraparesia espástica. (14)

Son pocos los estudios epidemiológicos de paraparesia espástica que se han hecho, además, la prevalencia suele variar debido a los criterios de diagnóstico, métodos epidemiológicos utilizados e incluso factores geográficos, sin embargo se estima en 3 a 10 casos por 100 000 habitantes en Europa. (14, 15, 18, 19, 20)

Cabe señalar, que la paraparesia espástica es una enfermedad que es compatible con una esperanza de vida normal, de hecho la mayoría de estos pacientes mueren en la vejez de enfermedades coincidentes. (14)

La genética de la paraparesia espástica es compleja ya que muestra una amplia heterogeneidad e involucra todos los modos de herencia: autosómico dominante, autosómico recesivo y recesivo ligado al cromosoma X. (6, 8, 18) Aproximadamente el 70% de los casos sigue un patrón de herencia dominante, y el 20% presenta un patrón recesivo; además hasta 10 a 15% de casos de paraparesia espástica aparentemente esporádicos se relacionan con mutaciones comunes como SPG4. (13) Hasta ahora, se han identificado aproximadamente 55 diferentes locus genéticos y 22 genes responsables de esta enfermedad. (8, 9, 21)

Anatomopatológicamente, la paraparesia espástica se caracteriza por la degeneración de los tractos corticoespinales y la columna posterior de la médula espinal (2, 5, 14, 15), es decir, corresponde a una enfermedad que afecta principalmente a la neurona motora superior, manifestándose con espasticidad y pérdida de control del movimiento, lo que conduce a la parálisis. (9, 14)

El inicio de los síntomas de esta entidad va desde la primera infancia hasta los 70 años de edad y por lo tanto, la paraparesia espástica es una fuente significativa de discapacidad neurológica crónica. (18)

Los hallazgos clínicos suelen ser insidiosamente progresivos, bilaterales y simétricos (10), siendo esenciales para el diagnóstico la espasticidad, debilidad piramidal en las

extremidades inferiores, hiperreflexia y respuesta plantar extensora, con poca o ninguna participación de los miembros superiores. (20).

La espasticidad de las extremidades inferiores es un hallazgo destacado en la exploración, particularmente en los isquiotibiales, cuádriceps y los tobillos. Este patrón de hipertonía es responsable de la marcha clásica del paciente afectado que presenta circunducción y caminar de puntillas. (14) La debilidad muscular cuando está presente se ve en psoas ilíaco y tibial anterior.

Un rasgo característico de paraparesia espástica, que ha sido destacado por varios autores, es la discrepancia marcada entre la espasticidad a menudo grave y la debilidad muscular leve o ausente. Esto se evidencia en pacientes portadores de la enfermedad que están en una silla de ruedas debido a la espasticidad, pero en la prueba muscular manual tiene una fuerza normal. (14) Es importante destacar que no suele haber compromiso de nervios craneales ni afectación de la vía corticobulbar. (20)

Se han propuesto varias clasificaciones, basado en el modo de herencia, la edad de aparición de los síntomas, y la presencia o no de las características clínicas adicionales. (14) Harding en 1981 después de la evaluación clínica detallada de 22 familias, sugirió criterios para la clasificación de la paraparesia espástica en las formas pura y complicada.

Clínicamente, la forma pura se hereda de forma autosómica dominante y representa el 70-80% de los casos de paraparesia espástica hereditaria con una mutación conocida en el hemisferio occidental [3]; se caracteriza por una evolución lentamente progresiva algunas veces acompañada de urgencia miccional.

Las formas complicadas se diagnostican cuando el paciente manifiesta una constelación de síntomas neurológicos en los que la paraparesia espástica es el síntoma principal; estos casos suelen presentar una herencia autosómica recesiva. (15) Dentro de los síntomas adicionales, se describen demencia, alteración de la visión, mareos, disartria, pérdida sensorial, atrofia muscular, disfagia, signos extrapiramidales, oftalmoplejía, neuropatía óptica, trastornos de la piel, retraso mental, la neuropatía periférica y ataques epilépticos. (2, 8)

Harding sugirió también que la paraparesia espástica pura puede clasificarse en dos grupos basándose en la edad de aparición de la enfermedad; en el primer grupo el inicio de los síntomas se da antes de los 35 años (tipo I) mientras que en el otro grupo el inicio de los síntomas se da después de 35 años (tipo II). Se sugiere que en el tipo I los pacientes tienen un curso lento y variable, en comparación con el tipo II que muestra más rápida evolución con debilidad muscular, síntomas urinarios y pérdida sensorial más marcada. (13, 14)

Ninguna de estas clasificaciones son ideales, ya que muchos pacientes y/o familias no encajan fácilmente en los criterios. Sin embargo, como es el caso de otros trastornos neurodegenerativos hereditarios, los mecanismos genéticos moleculares que subyacen a la paraparesia espástica, proporcionan una clasificación más útil y relevante. (14)

El diagnóstico de paraparesia espástica se basa en la edad y la naturaleza de inicio, la progresión de los síntomas, una historia familiar de tres generaciones, características clínicas, y, en algunos casos, genéticamente por el modo de herencia, locus cromosómico, o el gen causal. (5, 6)

Los criterios diagnósticos propuestos en la paraparesia espástica pura y las características clínicas que deben alertar al médico a posibles diagnósticos alternativos los podemos resumir en la siguiente tabla: (13)

	Hallazgos clínicos
Obligatorios	Antecedentes familiares Trastorno de la marcha progresiva Espasticidad de las extremidades inferiores Hiperreflexia de las extremidades inferiores Respuestas plantares extensoras
Frecuentes	Alteraciones de esfínteres Pie cavo Hiperreflexia de las extremidades superiores Leve disimetría
Infrecuentes	Paresia de miembros superiores Amiotrofia distal
Alertas de diagnóstico	Paresia mayor que la espasticidad Ataxia prominente Participación prominente miembro superior Amiotrofia prominente Neuropatía periférica asimetría Signos extrapiramidales

Por imagen se han descrito anomalías cerebrales no específicos tales como la atrofia cerebral y lesiones de sustancia blanca, así como atrofia de la médula espinal. (2) En algunos casos, principalmente en formas complicadas de paraparesia espástica se ha reportado adelgazamiento del cuerpo calloso. (10, 17, 22)

El diagnóstico diferencial de paraparesia espástica incluye anomalías estructurales de la médula espinal, enfermedades degenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica, leucodistrofias y enfermedades metabólicas e infecciosas. (2, 14) Errores innatos del metabolismo son un grupo poco reconocido pero importante de los trastornos que entran en el diagnóstico diferencial de la paraparesia espástica debido a que muchos de ellos son potencialmente tratables. (15,19)

Como se menciona previamente, los estudios patológicos han demostrado que los tractos corticoespinales son de las principales vías implicadas en la paraparesia espástica; (2,18) de esta forma, la identificación y caracterización de las alteraciones en dicha vía podrían proporcionar pistas sobre el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad y llegar a representar un indicador muy útil para el diagnóstico y definición de la progresión de la enfermedad o bien, la respuesta a un potencial tratamiento; es así como las nuevas técnicas de RM tal como las imágenes con tensor de difusión (DTI), pueden abrir una nueva ventana en la evaluación por neuroimagen de estos pacientes. (9)

La difusión por RM (DWI-RM) es una técnica sensible al movimiento microscópico aleatorio o browniano de las moléculas de agua en el tejido cerebral, a través de la aplicación de un gradiente de campo magnético que causa un desfase intravóxel y por lo tanto, una disminución en la intensidad de señal. Esta intensidad va a depender, entre otros factores, del coeficiente de difusión, que es menor en aquellas zonas donde el movimiento está restringido y que se muestran hiperintensas en relación con el tejido normal. A partir de esta variación en la señal de resonancia se puede calcular el coeficiente de difusión aparente (ADC) o porcentaje neto de traslación de las moléculas de agua por segundo, también llamado difusibilidad media, que es una variable que define las características físicas de los tejidos y mide la eficacia del movimiento browniano. La mayoría de los procesos patológicos que afectan el tejido cerebral modifican sus valores de ADC, bien disminuyéndolos o incrementándolos como consecuencia de un aumento del agua libre (volumen del espacio extracelular) debido a la pérdida de las fibras. (4, 7)

Por su parte, el DTI permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca. Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía, es así como la sustancia gris tiene menor grado de anisotropía respecto de la sustancia blanca. De esta forma, el DTI realiza una medida indirecta de diversos aspectos de la integridad del tejido. El DTI tiene la habilidad de evaluar en vivo el daño tisular

microscópico que puede ser interpretado como desmielinización, daño axonal y/o pérdida neuronal. (4)

La fracción de anisotropía (FA) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular) e indica la integridad estructural y el grado de alineación estructural en el interior de los tractos de sustancia blanca. Disminución de la FA puede ser debido a varios procesos, incluyendo la disminución en el número o la densidad de los axones, la desmielinización o disminución de la coherencia de orientación de los tractos de fibras. (7) De esta forma, la FA puede utilizarse como una medida de la integridad de las fibras y por ende, está reducida en las enfermedades neurodegenerativas. (4)

La tractografía es la representación 3D del DTI y se puede graficar por medio de un mapa de color obtenido a partir de la direccionalidad del desplazamiento de las moléculas del agua a lo largo de los tractos de sustancia blanca, y en los tres ejes del espacio: “x” derecha-izquierda, “y” antero-posterior y “z” rostro-caudal. (4)

En general, se habla de un “continuum” entre DWI (3 direcciones), DTI (6 direcciones o más) y tractografía, que, como se dijo, es la representación del DTI en 3D. Por convención, los tractos del eje “x” o comisurales aparecen en color rojo, como por ejemplo, las fibras callosas. Los tractos del eje “y” que representan fibras de conexión interlobares tienen tonalidad verde; y finalmente, los tractos del eje “z” son azules como el haz piramidal. En caso de involución walleriana unilateral, el haz piramidal afectado aparece en la tractografía con menor calibre respecto de su homónimo contralateral normal y menor intensidad de señal. Adicionalmente, su FA aparece disminuida, respecto del lado indemne (4).

De esta forma, concluimos que el DTI corresponde a una nueva técnica de formación de imágenes por resonancia magnética que puede detectar cambios sutiles en la sustancia blanca que no se detectan mediante el uso de resonancia magnética estructural y que permite evidenciar la degeneración del tracto corticoespinal en pacientes con paraparesia espástica. (7, 8)

Unrath en el 2011 presentó un estudio diseñado para investigar tres tipos trastornos de motoneuronas: la esclerosis lateral primaria (N = 25), paraparesia espástica (N = 24), y atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X (N = 20), mediante el uso del análisis de DTI de todo el cerebro basado en la comparación con sujetos sanos. Este análisis reveló patrones generalizados y característicos de alteraciones en el sistema de

motor con un deterioro predominante del tracto corticoespinal en la paraparesia espástica y esclerosis lateral primaria y en menor medida en los pacientes con atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X.

Dentro de los estudios con DTI específicos en paraparesia espástica se denota el de Oğuz et col, cuyo objetivo fue investigar las anomalías en difusibilidad de la sustancia blanca en cuatro pacientes con esta patología realizando una comparación con quince sujetos sanos. Ellos detectaron una disminución significativa en la anisotropía fraccional con lo cual concluyeron que el DTI revela una participación más amplia de la sustancia blanca en estos pacientes que la previamente detectada por resonancia magnética estructural. (3)

Huang y et col realizaron un estudio con 13 pacientes con paraparesia espástica, los cuales fueron comparados con 11 sujetos sanos, de edad similar, demostrando que el DTI es sensible a los cambios estructurales sutiles de la sustancia blanca, los cuales desempeñan papeles esenciales en la disfunción motora de estos pacientes. Ellos encontraron que los valores de la fracción de anisotropía del cuerpo calloso se correlacionan significativamente con las puntuaciones de déficit motor de los pacientes y por ende pueden servir como posibles marcadores biológicos en la sustancia blanca. (5) Cabe señalar, que este es el estudio exclusivo de esta patología que involucra mayor número de pacientes, y fue efectuado en población pediátrica.

Chen et col realizaron una investigación con el fin de localizar anomalías en el cerebro de dos pacientes chinos portadores de paraparesia espástica utilizando el DTI para determinar la difusión media y la anisotropía fraccional de estos pacientes en comparación con 20 sujetos sanos. Cambios significativos como aumento difusión media y reducción de la anisotropía fraccional fueron encontradas en el cuerpo calloso. (7)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Tienen los pacientes con paraparesia espástica una fracción de anisotropía menor que los sujetos controles?

HIPÓTESIS

Los pacientes con paraparesia espástica tienen una fracción de anisotropía menor que los sujetos sanos.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si los pacientes con diagnóstico clínico de paraparesia espástica tienen una fracción de anisotropía menor que los sujetos sanos.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar los valores de la fracción de anisotropía en cuerpo calloso (rodilla, cuerpo, esplenio) y vía piramidal (corteza prerolándica, centro semioval, brazo posterior de la cápsula interna, pedúnculo cerebral, pie del puente, pirámide bulbar), en pacientes con diagnóstico clínico de paraparesia espástica.

- Determinar los valores de la fracción de anisotropía en cuerpo calloso (rodilla, cuerpo, esplenio) y vía piramidal (corteza prerolándica (área 4 de Brodman), centro semioval, brazo posterior de la cápsula interna, pedúnculo cerebral, pie del puente, pirámide bulbar), en sujetos sanos sin historia de patología neurológica motora.

JUSTIFICACIÓN

El uso de nuevas técnicas de resonancia magnética, ha permitido detectar anomalías que previamente no era posible identificar con estudios estructurales, sin embargo, en la actualidad, sólo unas pocas investigaciones han utilizado técnicas avanzadas de neuroimagen en la evaluación de pacientes con paraparesia espástica. (21)

El DTI es una de las nuevas técnicas de resonancia magnética sensible a los cambios estructurales sutiles de la sustancia blanca que desempeñan papeles esenciales en la disfunción motora de los pacientes con paraparesia espástica. (3, 5) Es así como las nuevas técnicas de RM, y en específico el DTI pueden abrir una nueva ventana en la evaluación por neuroimagen de estos pacientes, que puede permitir la identificación de hallazgos sensibles, reproducibles y que incluso pueden llegar a ser cuantificables. (9, 10)

Como ya se mencionó, los estudios que involucran paraparesia espástica y DTI son muy limitados, contando en su mayoría con muestras pequeñas así como una pobre definición de donde fueron colocados las regiones de interés o ROI.

Nuestro estudio, a diferencia de los previamente realizados y ya descritos, utilizará un mayor número de población adulta realizando una comparación con sujetos sanos de edad y sexo semejante a la de pacientes portadores de la enfermedad así como delimitará claramente la localización de cada uno de los ROI, con el fin de identificar las regiones anatómicas más sensibles de alteración. (5, 21)

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio transversal, observacional y comparativo.

Población y muestra:

Se han seleccionado los pacientes de la consulta externa de nervio y músculo que han acudido desde Abril del 2013 hasta noviembre del mismo año, al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", en la ciudad de México, con el diagnóstico clínico de paraparesia espástica.

Criterios de selección del estudio

Criterios de pacientes

Pacientes con diagnóstico clínico de paraparesia espástica.

Firma de consentimiento informado.

No padecer otra condición neurológica concomitante que modifique la paraparesia espástica.

Criterios de los sujetos sanos

Pacientes sin historia de alteraciones neurológicas o familiares conocidas.

Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de paraparesia espástica, que no pudieran realizarse estudio de resonancia magnética por cualquier motivo: implante metálico o marcapaso.

Antecedente de otra patología traumática o neurológica que modifique la paraparesia espástica.

Criterios de eliminación

Pacientes que muestren claustrofobia al momento del estudio.

Variables

Variable	Concepto	Unidad	Valor	Tipo
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años.		Númerica, continua (independiente, indirecta).
Género	Condición genotípica de un sujeto.	Genotipo.	Masculino. Femenino.	Nominal, dicotómica (indirecta).
Anisotropía Fraccional	Variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular).	Fracción de la unidad.	0 al 1.	Numérica, continua.
Paraparesia espástica	Grupo de trastornos neurodegenerativos con heterogeneidad fenotípica y genética, caracterizados clínicamente por espasticidad y debilidad progresiva de los miembros inferiores.	Presente o ausente.		Nominal, dicotómica.

Procedimientos.

Pacientes seleccionados

Como se mencionó, se reclutaron los pacientes de la consulta externa de nervio y músculo que acudieron desde Abril del 2013 hasta noviembre del mismo año, al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", en la ciudad de México, con el diagnóstico clínico de paraparesia espástica.

Dichos pacientes fueron contactados, con el propósito de explicarles los objetivos de la presente investigación e invitarlos a formar parte de ella; al aceptar fueron citados para la realización del correspondiente protocolo de resonancia magnética; previa firma de consentimiento informado.

Técnica imagenológica

El protocolo de resonancia magnética se llevó a cabo en un equipo de 3T, General Electric.

A cada paciente se le realizó un total de 64 imágenes de tensor de difusión (EPI, TE: 79.4 ms, TR: 10275 ms, FOV: 26, matriz: 64 x 64, grosor de corte: 3.2 mm sin espacio); se utilizaron gradientes de difusión en 35 direcciones no paralelas ($b = 700$ s/mm²). Se efectúa también secuencia 3D T1 SPGR de 120 imágenes (ECO, TE: 5.7 ms, IR: 450, FOV: 24, matriz 288 x 224, ángulo viraje 20, grosor 2.1 mm sin espacio).

La duración total del protocolo fue de aproximadamente 15 minutos.

Procesamiento de imágenes

Las imágenes obtenidas del DTI (Diffusion Tensor Imaging) en el resonador 3T GE (General Electric), fueron procesadas utilizando la estación avanzada de trabajo Volume Share 2 con el software Functool.

Se colocarán tres ROI 56 mm² en el cuerpo calloso, distribuidos en la rodilla, cuerpo y esplenio del mismo. En cada una de las vías corticoespinales se colocaron ROI 56 mm² a nivel de la corteza prerolándica (área 4 de Brodman), el centro semioval, brazo posterior de la cápsula interna, pedúnculo cerebral, pie del puente y pirámide bulbar.

Las mediciones se realizaron por un residente de segundo año de la subespecialidad en neuroimagen, bajo la tutela de médicos adscritos al servicio de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Análisis Estadístico

Se realizó una comparación de medias por método t de student de los valores de fracción de anisotropía en pacientes con diagnóstico clínico de paraparesia espástica así como en sujetos sanos.

Se colocarán tres ROI en el cuerpo calloso, distribuidos en la rodilla, cuerpo y esplenio del mismo.

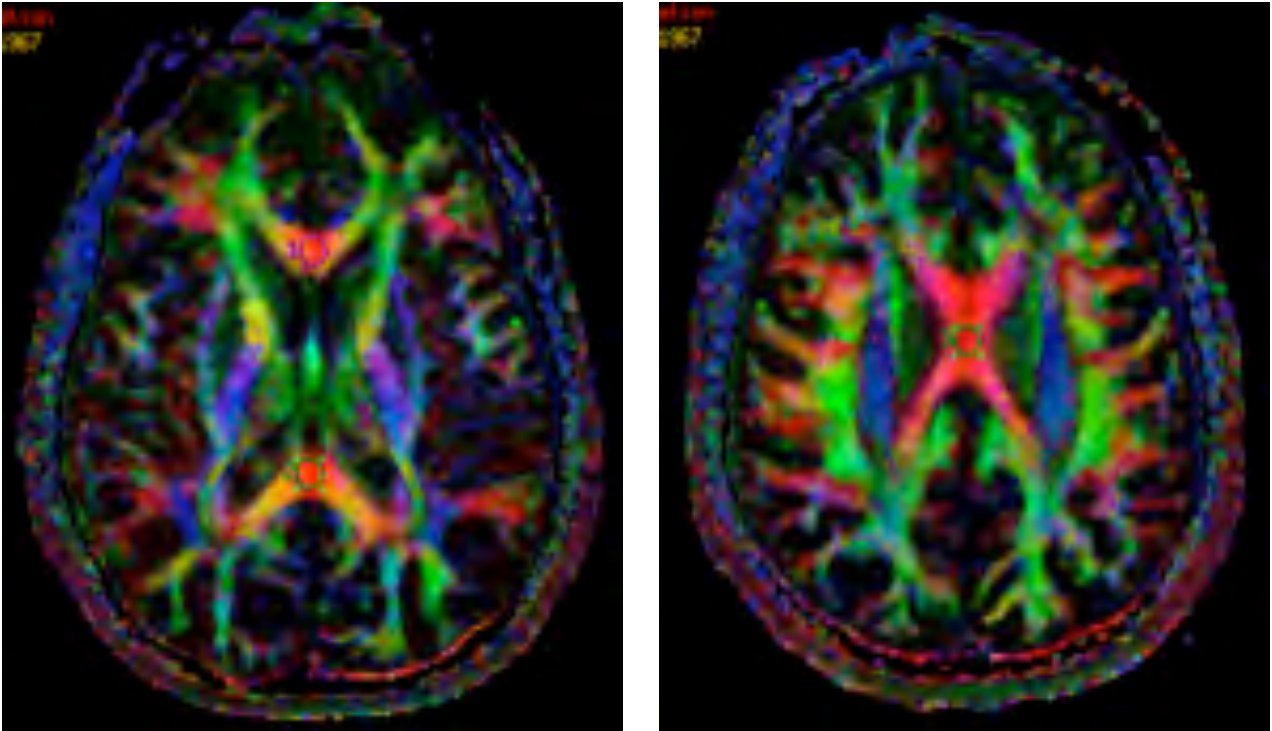


Imagen N° 1 Mapa de color obtenido a partir del DTI donde se observa la región de interés (ROI) a nivel del cuerpo calloso: rodilla, esplenio y cuerpo.

En cada una de las vías corticoespinales se colocaron ROI en la corteza prerolándica, centro semioval, brazo posterior de la cápsula interna, pedúnculo cerebral, pie del puente y pirámide bulbar.

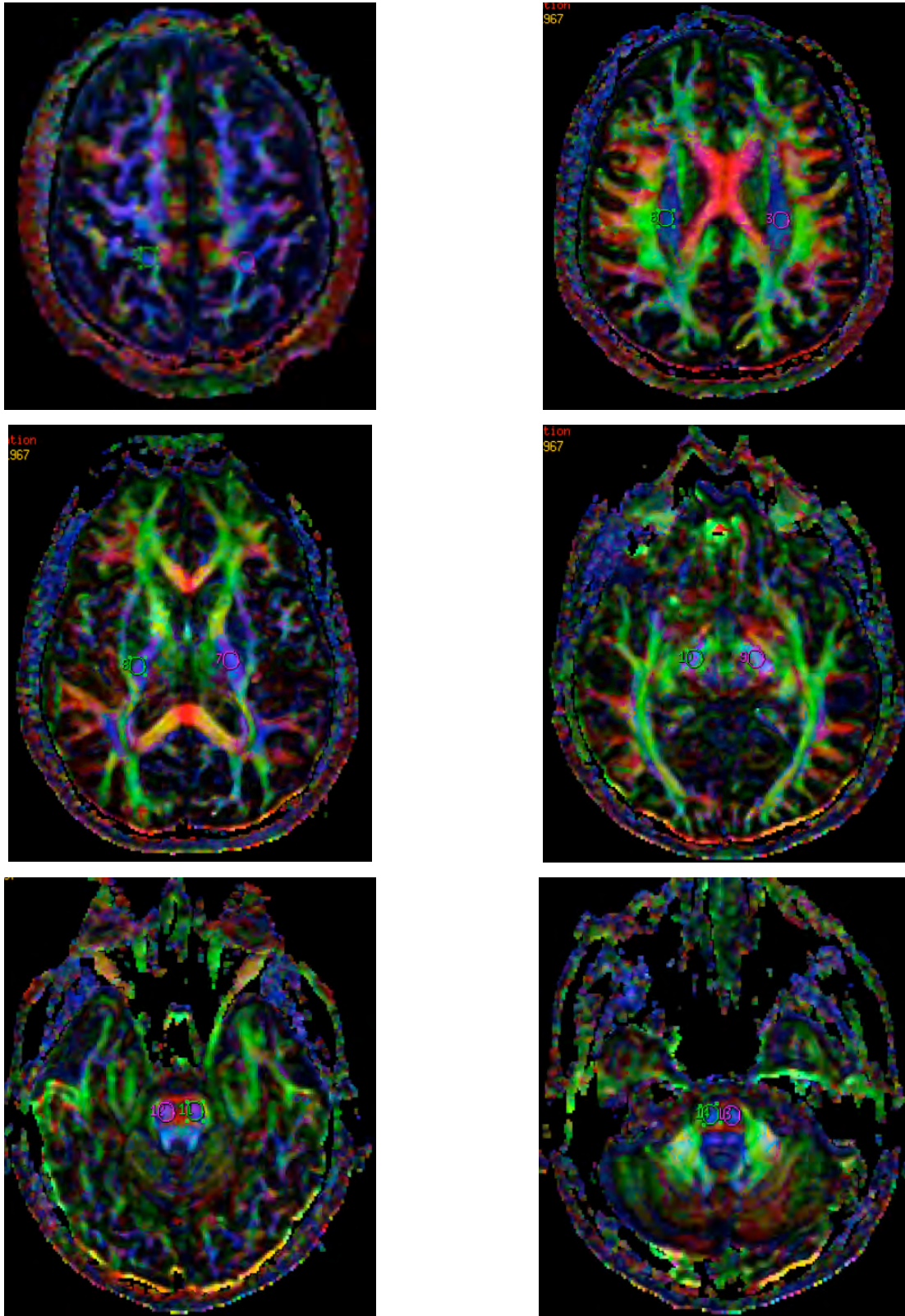


Imagen N° 2 Mapa de color obtenido a partir del DTI donde se observa la región de interés (ROI) a nivel de la vía corticoespinal derecha e izquierda.

RESULTADOS

Se reunieron 11 pacientes con diagnóstico clínico de paraparesia espástica, uno de los cuales fue excluido debido a que presentó claustrofobia y no toleró la realización del estudio. Por su parte, se incluyeron 20 sujetos sanos, pareados por género y edad con los pacientes portadores de la enfermedad.

Se incluyeron 5 mujeres y 5 hombres portadores de paraparesia espástica y 10 mujeres y 10 hombres sanos.

La edad mínima de los sujetos incluidos fue de 18 años y la máxima de 62 años, con una edad media del 40 años.

De los sujetos incluidos, 27 mostraron lateralidad diestra y 3 siniestra.

El esplenio del cuerpo caloso y el centro semioval izquierdo presentaron las mayores diferencias estadísticamente significativas de los valores de la fracción de anisotropía, obteniéndose valores de p de 0.005 en el esplenio del cuerpo caloso y de 0.004 en el centro semioval izquierdo.

	GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	p
Esplenio	PPE	10	0.662	0.125	0.039	0.005
	Sano	20	0.766	0.063	0.014	

Tabla N°1 Diferencia estadísticamente significativa en los valores de la fracción de anisotropía en el esplenio del cuerpo caloso.

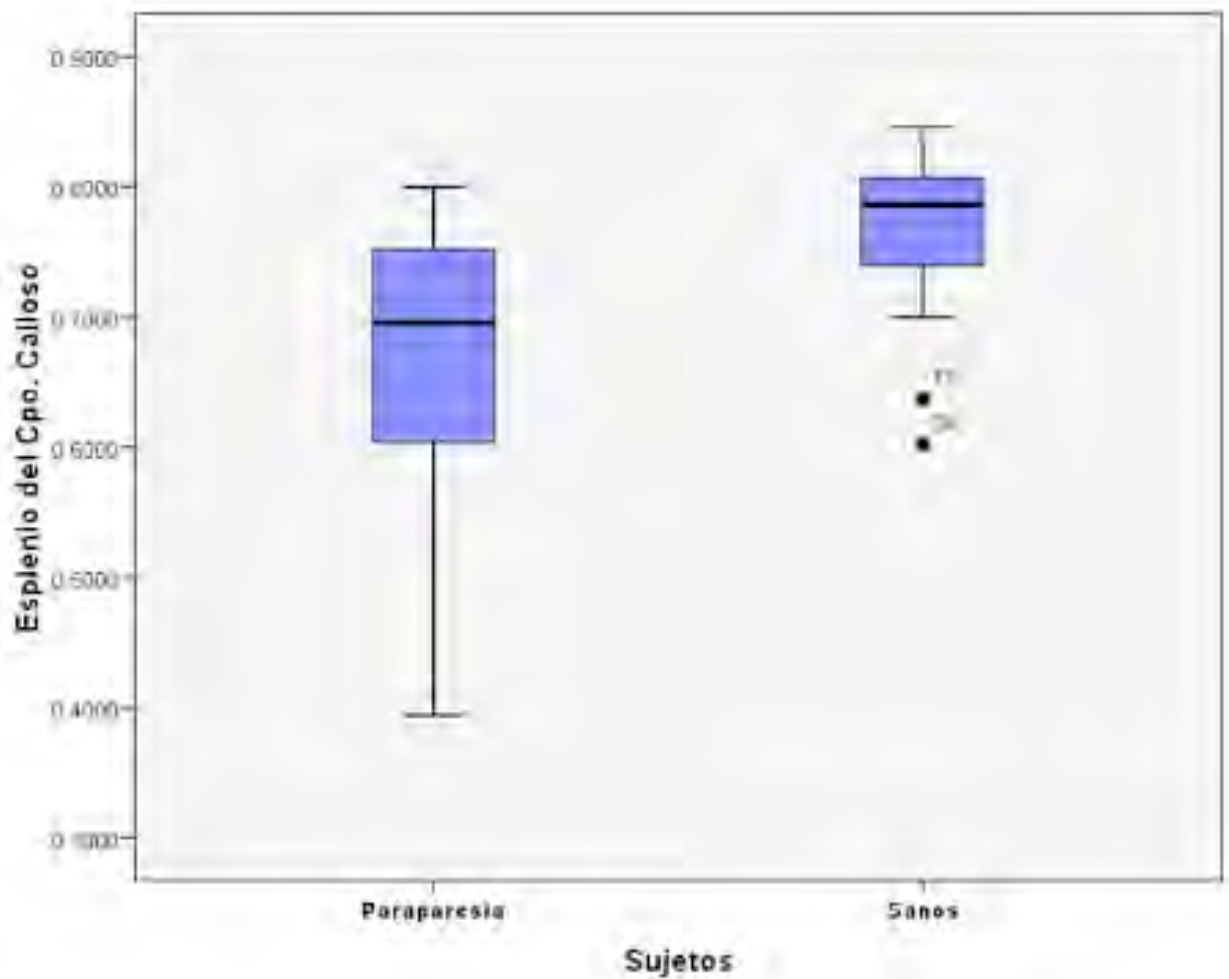


Gráfico N° 1 Representación gráfica de la diferencia en los valores de la fracción de anisotropía en el esplenio del cuerpo calloso.

	GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	<i>p</i>
Centro semioval izquierdo	PPE	10	0.380	0.779	0.246	0.004
	Sano	20	0.484	0.879	0.196	

Tabla N° 2 Diferencia estadísticamente significativa en los valores de la fracción de anisotropía en el centro semioval izquierdo.

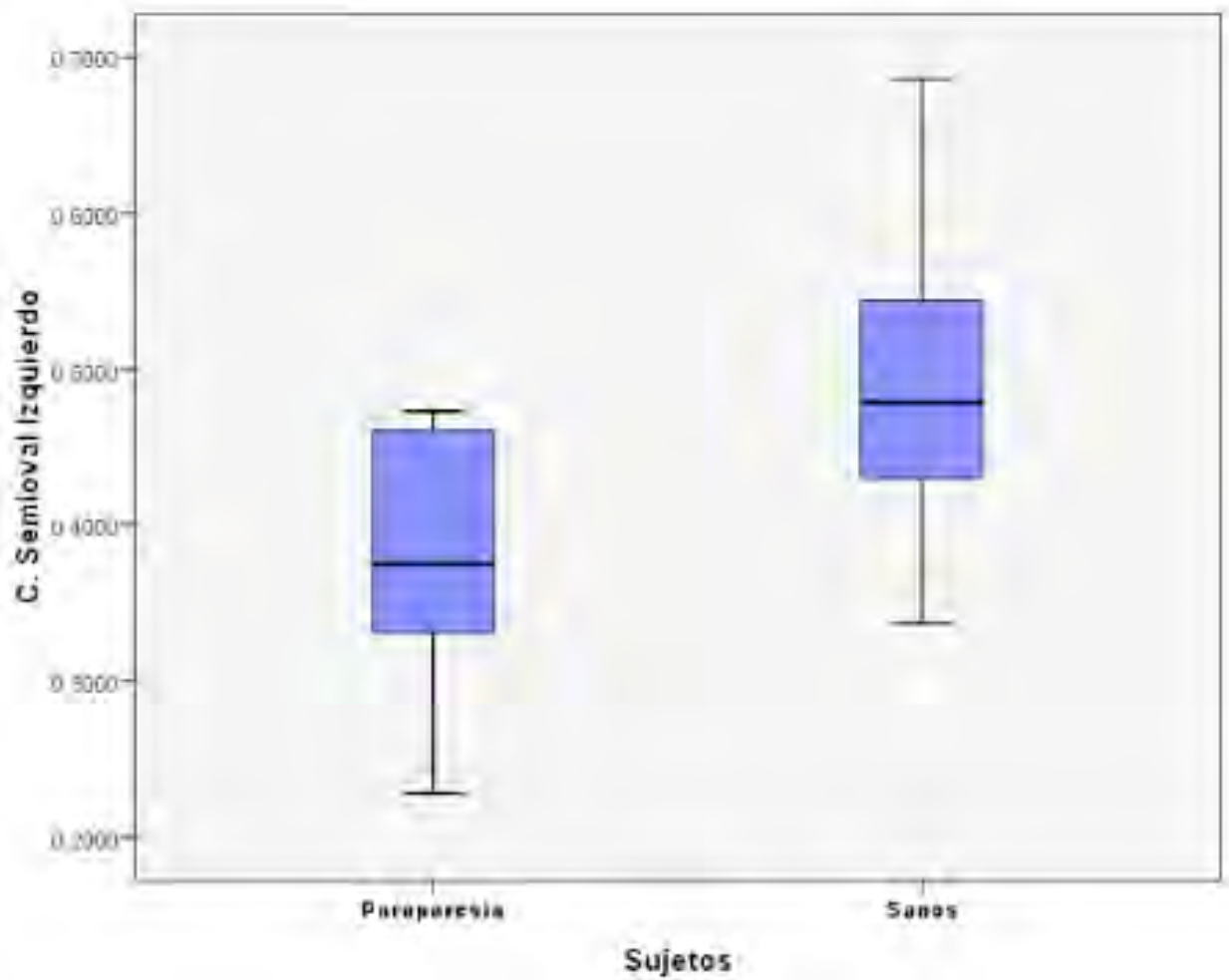


Gráfico Nº 2 Representación gráfica de la diferencia en los valores de la fracción de anisotropía en el centro semioval izquierdo.

DISCUSIÓN

En nuestra investigación, cada paciente portador de la enfermedad fue pareado con dos sujetos sanos de edad y género semejante; realizamos mediciones en las diferentes regiones del cuerpo calloso así como en cada una de las vías corticoespinales en sitios claramente definidos, metodología no empleada en estudios previos.

Los resultados obtenidos en nuestro proyecto son similares a la literatura, evidenciándose una disminución estadísticamente significativa de la fracción de anisotropía en los pacientes con diagnóstico de paraparesia espástica, identificándose al esplenio del cuerpo calloso y centro semioval izquierdo como los sitios que muestran mayor alteración.

CONCLUSIÓN

Las mediciones de la fracción de anisotropía se puede utilizar como una herramienta adicional capaz de apoyar el diagnóstico clínico de paraparesia espástica.

REFERENCIAS

- (1) Seung-Koo Lee; Dong Ik Kim; Jinna Kim. Diffusion-TensorMR Imaging and Fiber Tractography: A New Method of Describing Aberrant Fiber Connections in Developmental CNS Anomalies. *RadioGraphics* 2005; 25:53–68.
- (2) R Hourani; T El-Hajj; W.H. Barada. MR Imaging Findings in Autosomal Recessive Hereditary Spastic Paraplegia. *AJNR* 2009; 30:936–40.
- (3) K Karlı Oğuz; E Şanverdi; A Has. Tract-based spatial statistics of diffusion tensor imaging in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum reveals widespread white matter changes. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19:181–186.
- (4) A Unrath; A.C. Ludolph; J. Kassubek. Alterations of the Corpus Callosum as an MR Imaging–Based Hallmark of Motor Neuron Diseases. *AJNR* 2011; 32.
- (5) H Huang; T. Nguyen; L. Smith. White matter biomarker from DTI for children with Hereditary Spastic Paraplegia. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson* 2011; 19: 2484.
- (6) G Stevanin; H Azzedine; P Denora. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain* 2008; 131: 772-784.
- (7) Q Chen; S Lui; J Wang. Diffusion tensor imaging of two unrelated Chinese men with hereditary spastic paraplegia associated with thin corpus callosum. *Neuroscience* 2008; 441: 21–24.
- (8) T Warnecke; T Duning; A Schwan. A novel form of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia caused by a new SPG7 mutation. *Neurology* 2007; 69: 368 – 375.
- (9) P Hedera; S DiMauro; E Bonilla. Mitochondrial analysis in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2000; 55: 1591-1592.
- (10) F Brugman; J Veldink; H Franssen. Differentiation of Hereditary Spastic Paraparesis From Primary Lateral Sclerosis in Sporadic Adult-Onset Upper Motor Neuron Syndromes. *Arch Neurol.* 2009; 66: 509-514.
- (11) R Schüle; T Holland-Letz; S Klimpe. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) A reliable and valid measure of disease severity. *Neurology* 2006; 67: 430-434.
- (12) KK Lau; CK Ching; Chloe M Mak. Hereditary spastic paraplegias: case report. *Hong Kong Med J* 2009;15: 217-220.
- (13) CJ McDermott; K White; K Bushby. Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:150–160.
- (14) P Monrad; D Renaud. Severe Spinal Cord Atrophy Associated With Spastic Paraparesis. *Pediatric Neurology* 2011; 44: 75-77.
- (15) J Nielsen; K Krabbe; P Jennum. Autosomal dominant pure spastic paraplegia: a clinical, paraclinical, and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 61–66.

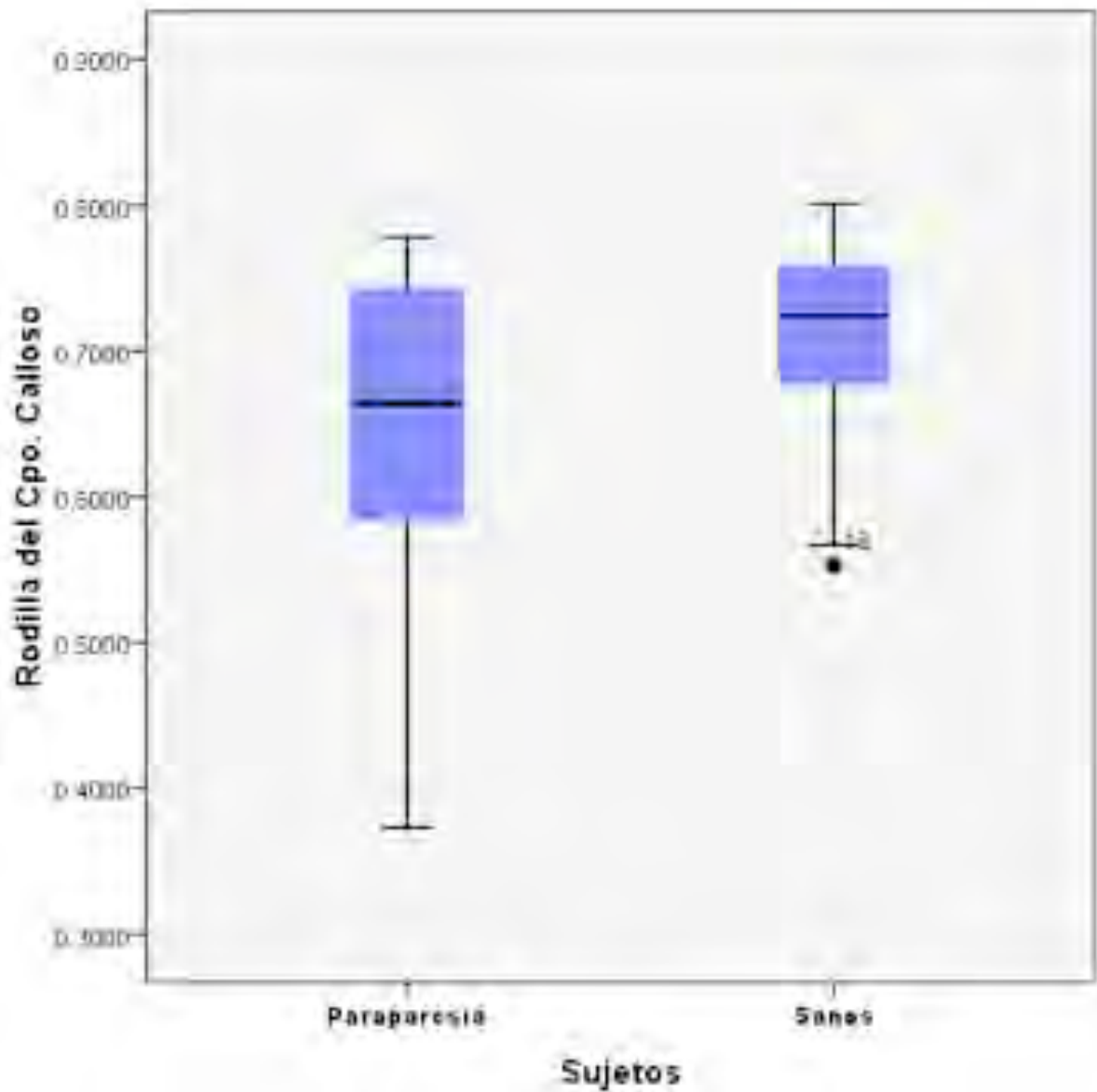
- (16) S Dreha-Kulaczewski; P Dechent; G Helms. Cerebral metabolic and structural alterations in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum assessed by MRS and DTI. *Neuroradiology* 2006; 48:893–898.
- (17) S Salinas; C Proukakis; A Crosby. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1127–38.
- (18) T Warner. Hereditary Spastic Paraplegia. *ACNR* 2007; 6: 16-17.
- (19) E Roşulescu; C Stănoiu; E Buteică. Hereditary spastic paraplegia. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2009; 50: 299–303.
- (20) T Duning; T Warnecke; A Schirmacher. Specific pattern of early white-matter changes in pure hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord* 2010; 25: 1986-1992.
- (21) M Pan; S Huang; Y Lo. Microstructural Integrity of Cerebral Fiber Tracts in Hereditary Spastic Paraparesis with SPG11 Mutation. *AJNR* 2013; 34: 990–996.
- (22) F Brugman; H Scheffer; J Wokke. Paraplegin mutations in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Neurology* 2008; 71:1500–1505.

ANEXOS

Otros resultados del procesamiento con ROI manuales

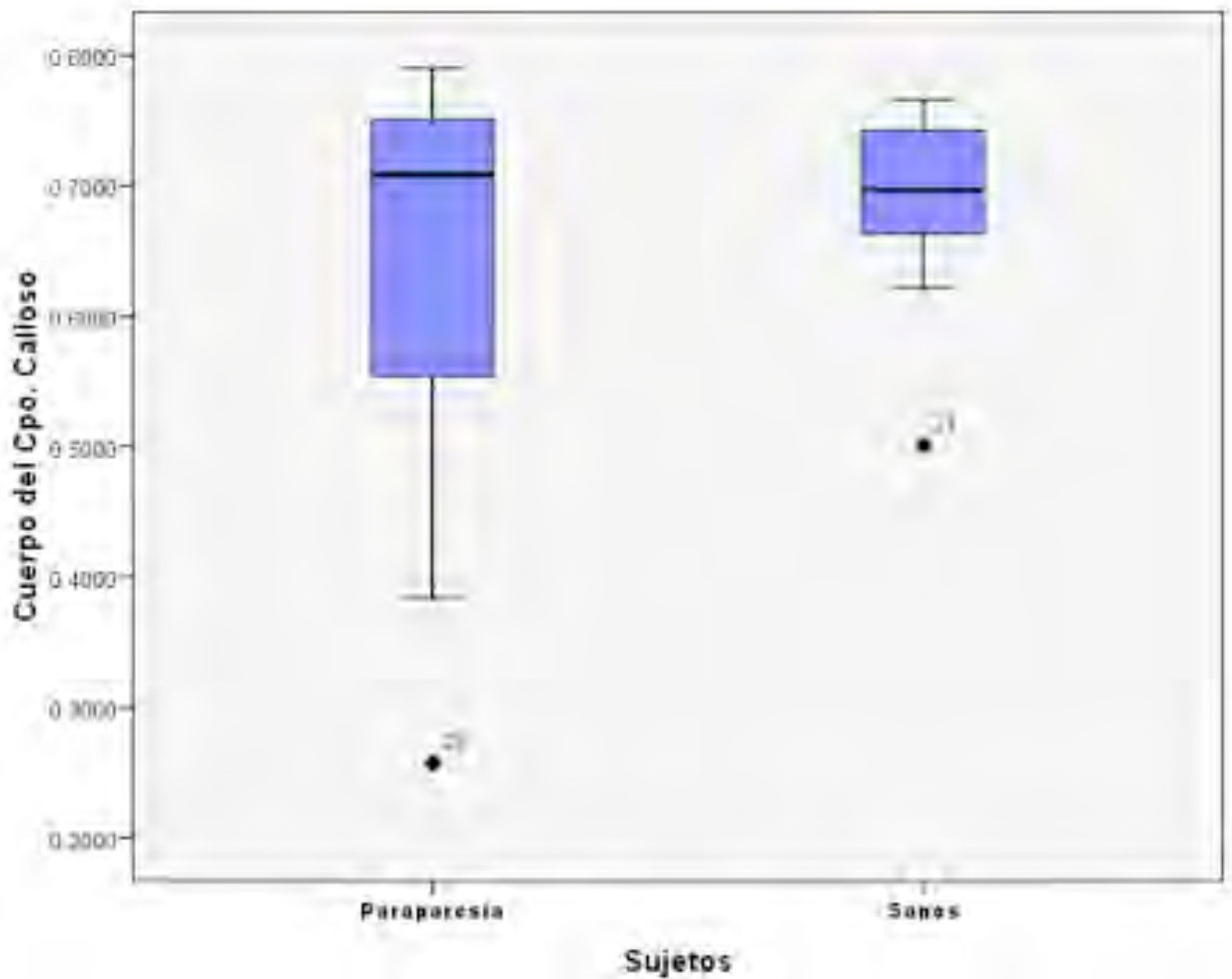
a. ROI localizado en la rodilla del cuerpo calloso

GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	p
PPE	10	0.645	0.123	0.389	0.75
Sano	20	0.710	0.689	0.15	



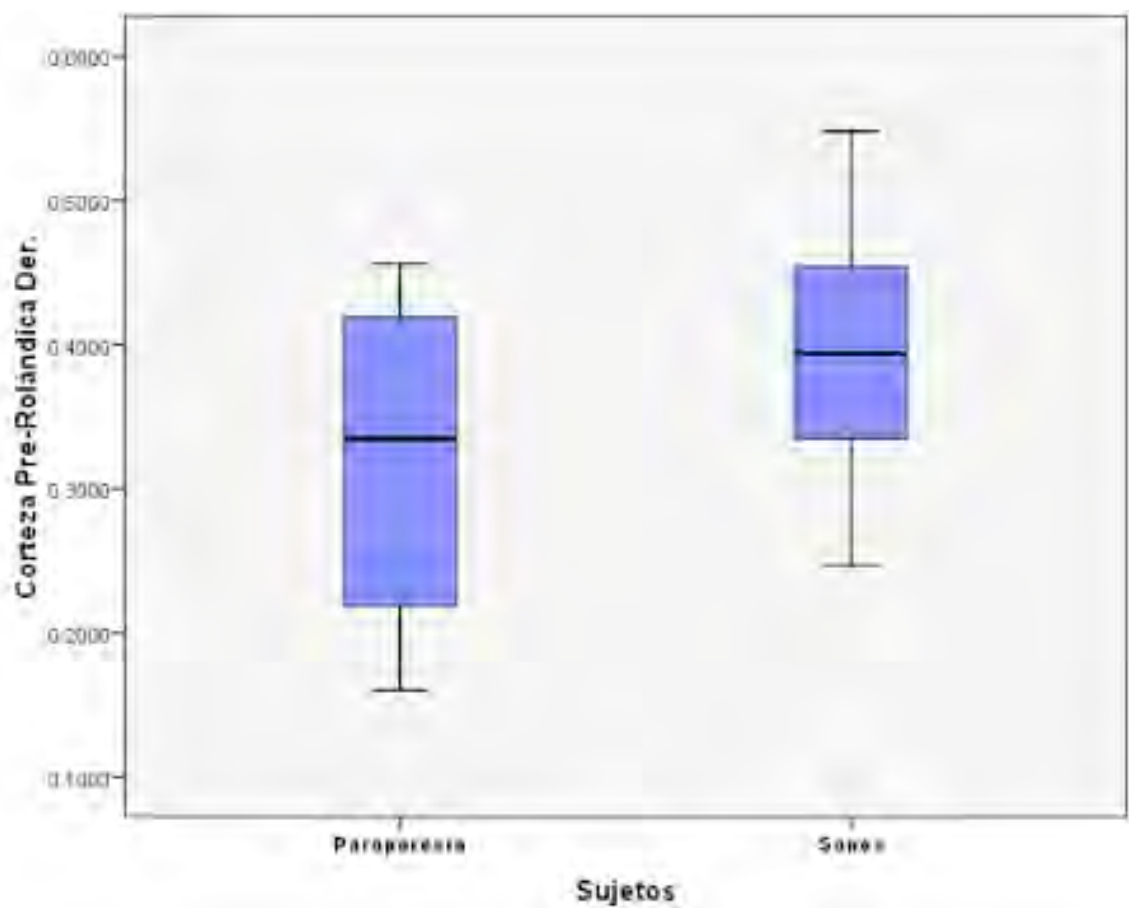
b. ROI localizado en el cuerpo del cuerpo calloso

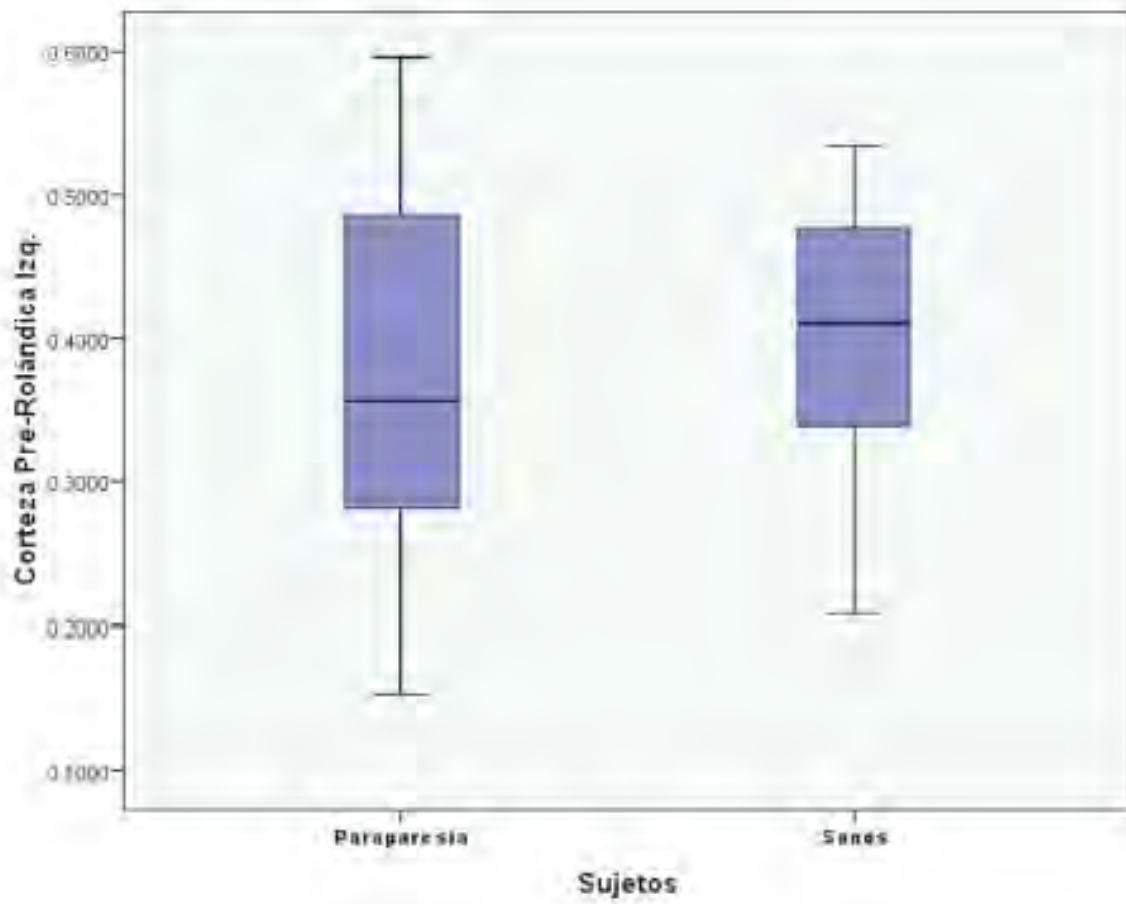
GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	p
PPE	10	0.625	0.180	0.57	0.129
Sano	20	0.695	0.638	0.14	



c. ROI localizado en la corteza prerolándica

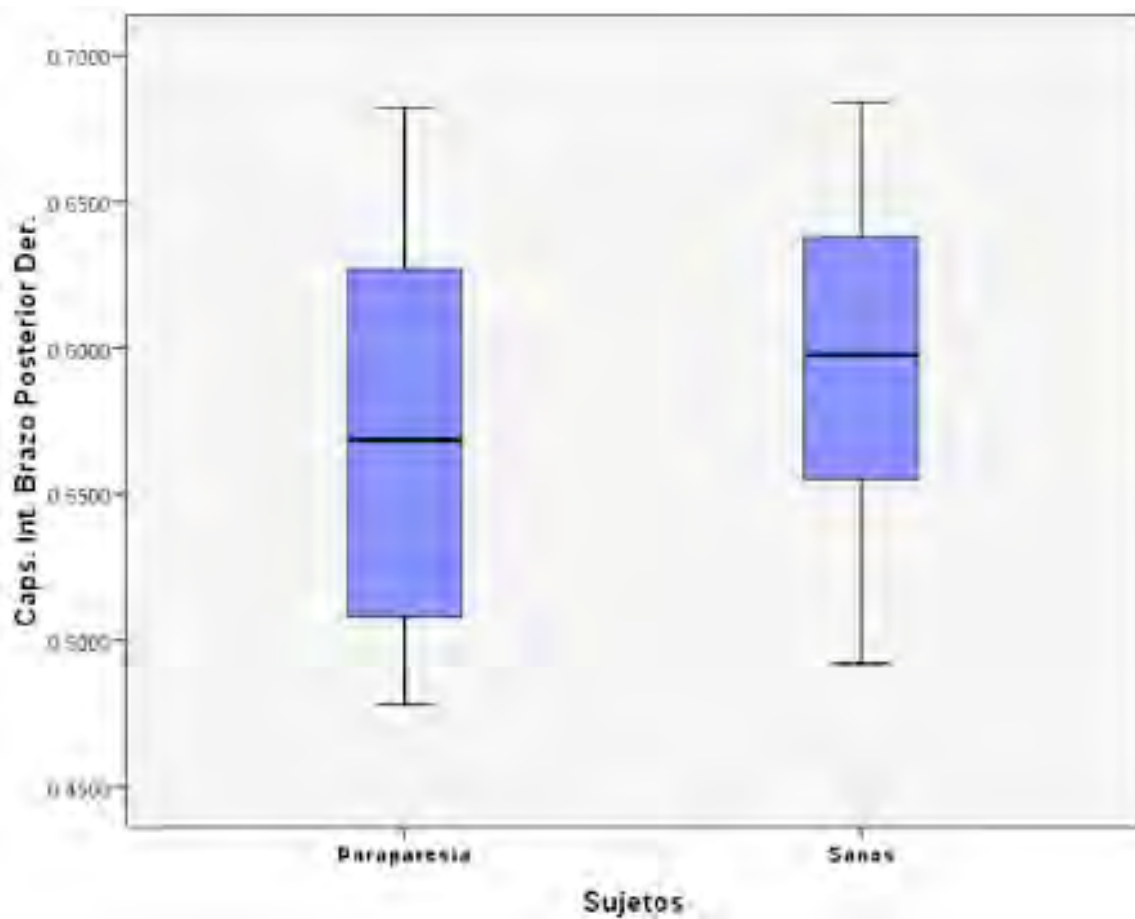
	GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	p
Derecha	PPE	10	0.319	0.109	0.346	0.050
	Sano	20	0.393	0.085	0.191	
Izquierda	PPE	10	0.371	0.133	0.422	0.497
	Sano	20	0.399	0.918	0.205	

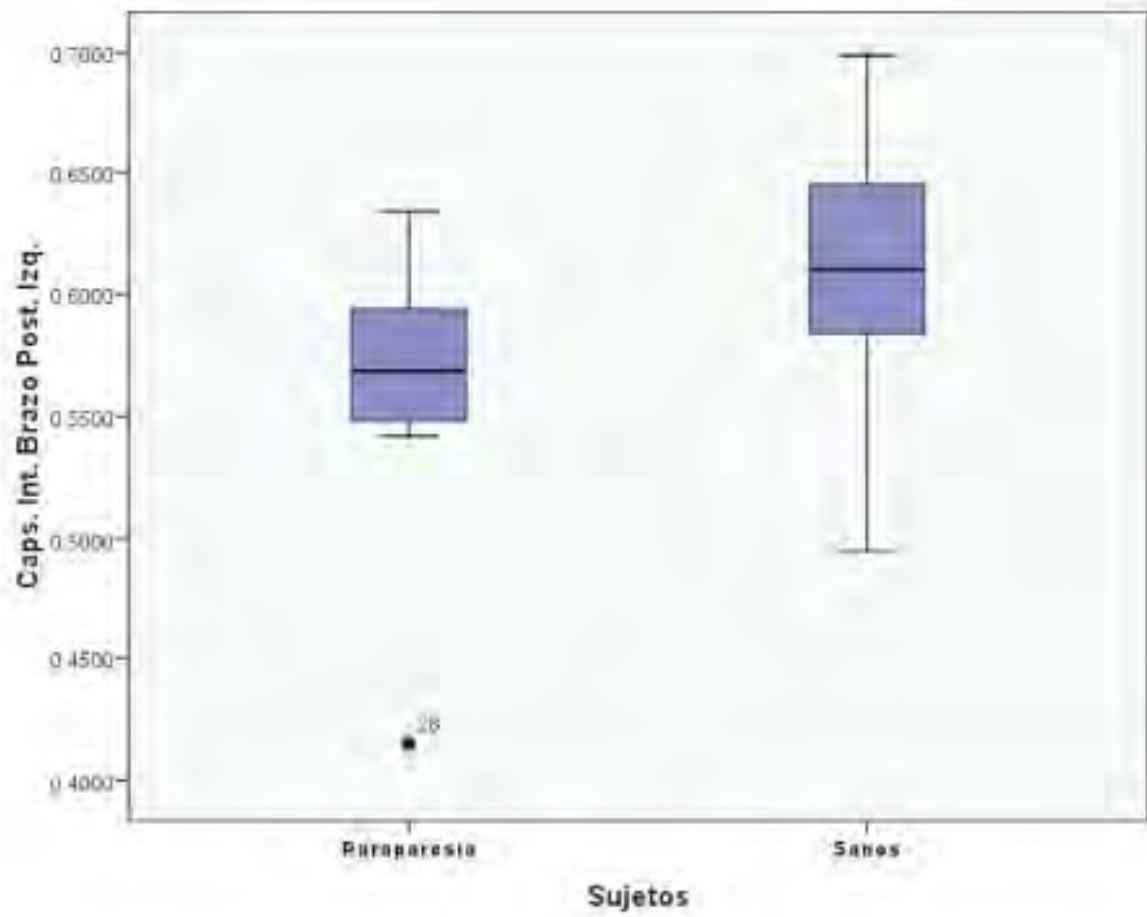




d. ROI localizado en el brazo posterior de la cápsula interna

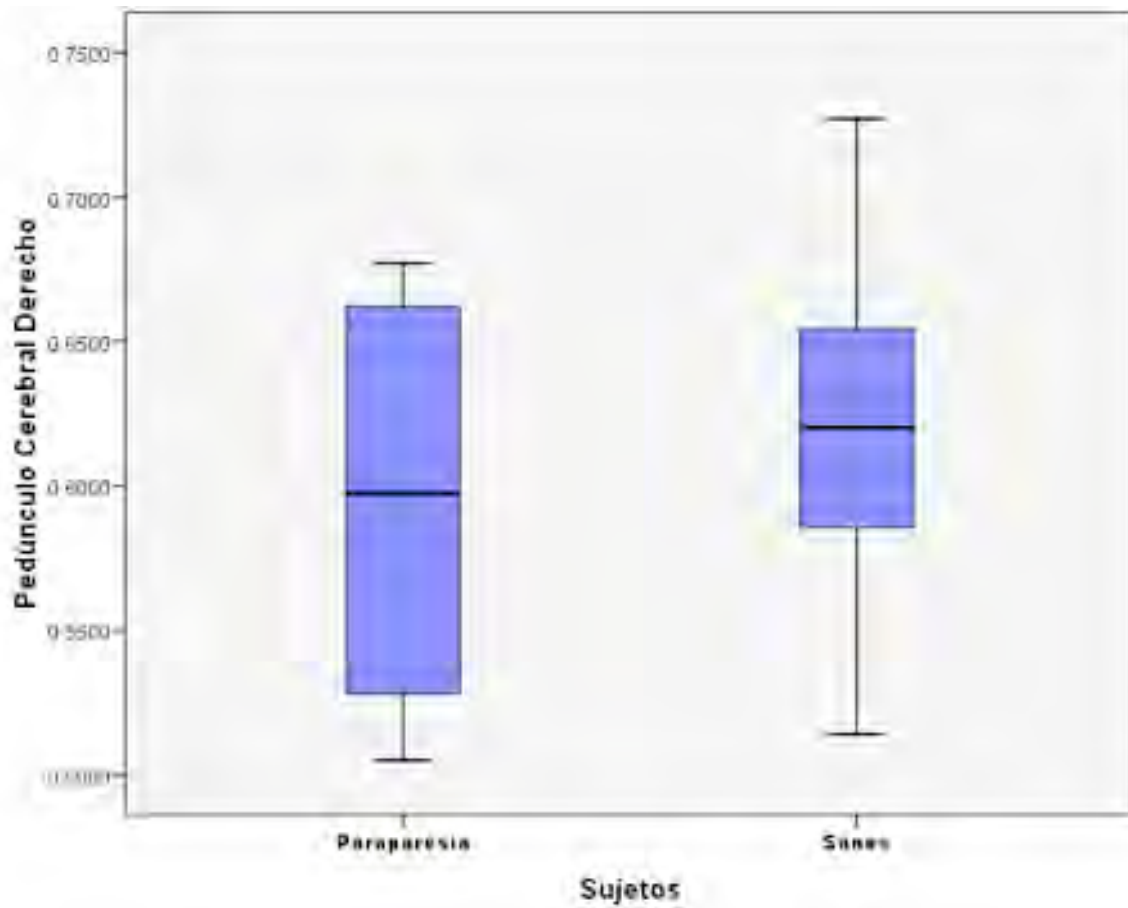
	GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	p
Derecha	PPE	10	0.569	0.066	0.021	0.194
	Sano	20	0.598	0.051	0.011	
Izquierda	PPE	10	0.059	0.018	0.059	0.054
	Sano	20	0.055	0.012	0.055	

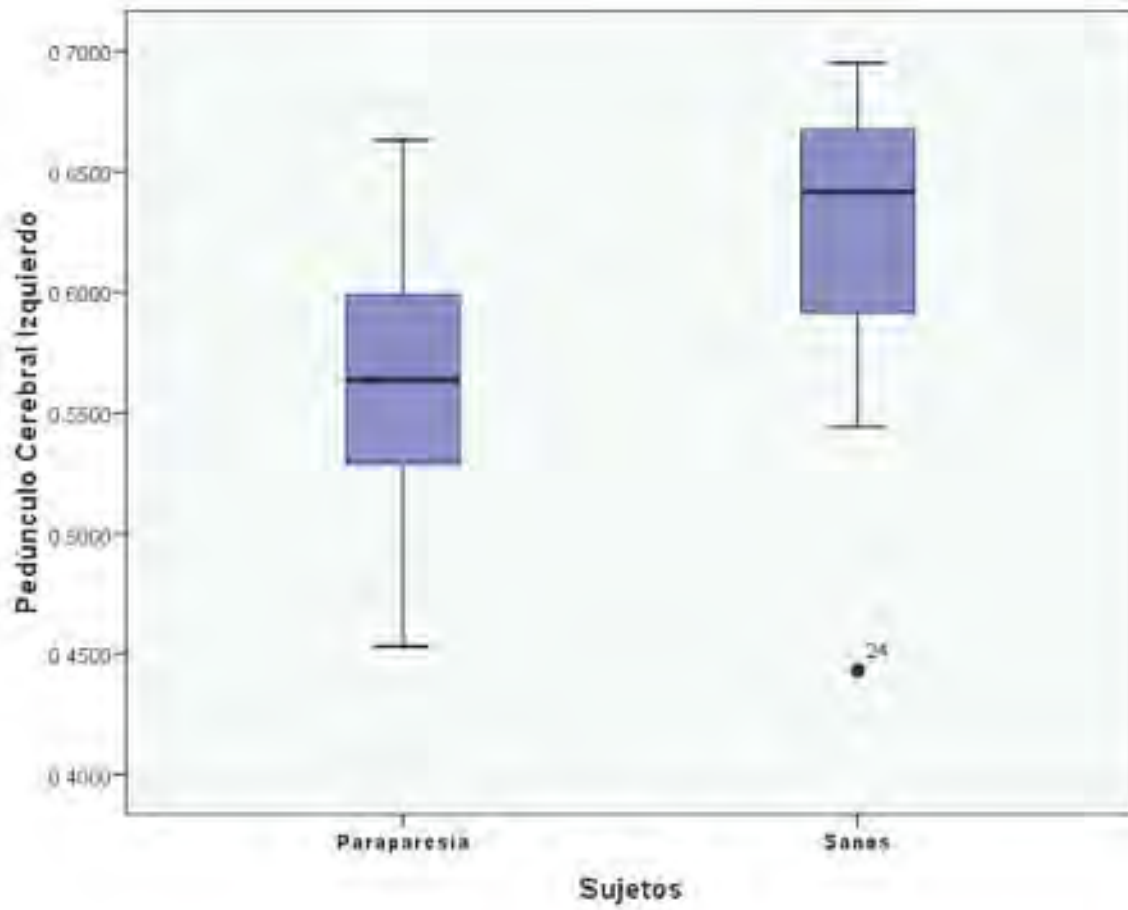




e. ROI localizado en el pedúnculo cerebral

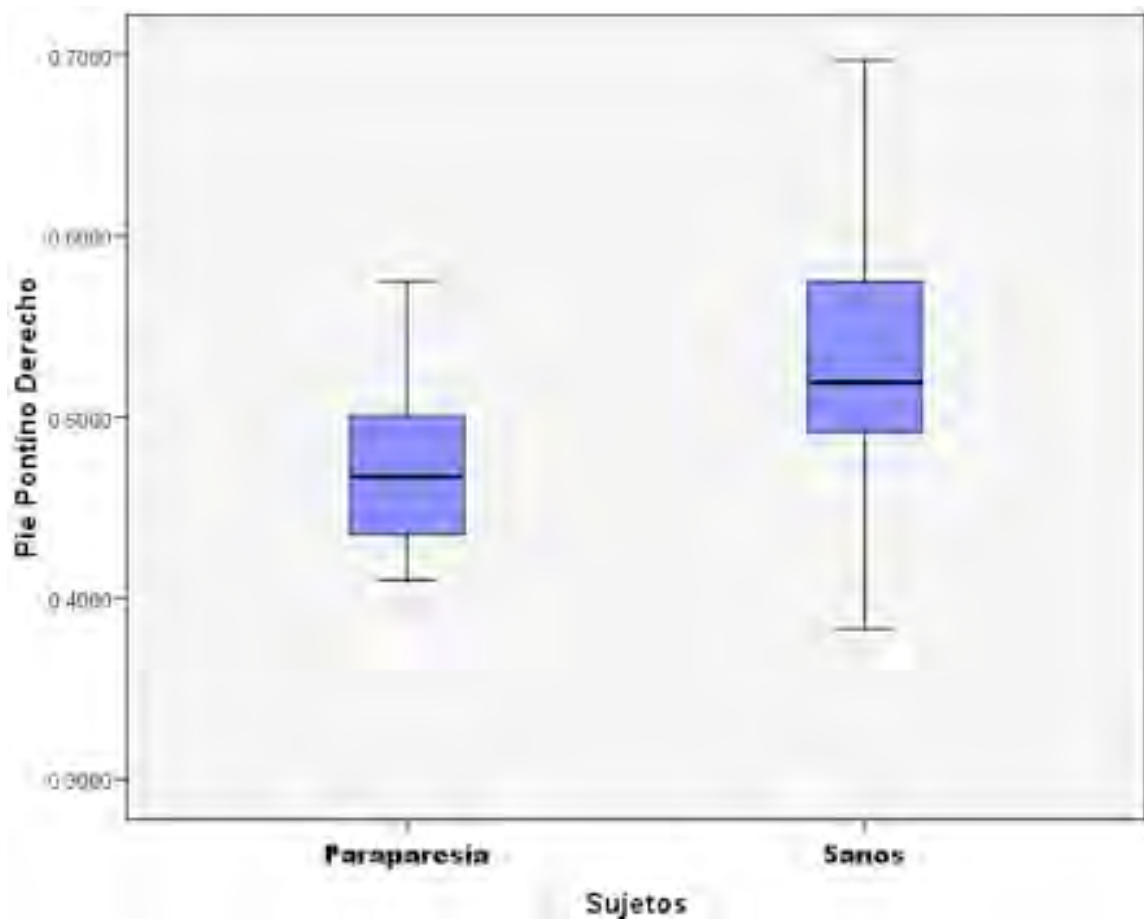
	GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	p
Derecho	PPE	10	0.592	0.064	0.020	0.239
	Sano	20	0.620	0.058	0.012	
Izquierdo	PPE	10	0.563	0.0588	0.018	0.020
	Sano	20	0.622	0.063	0.014	

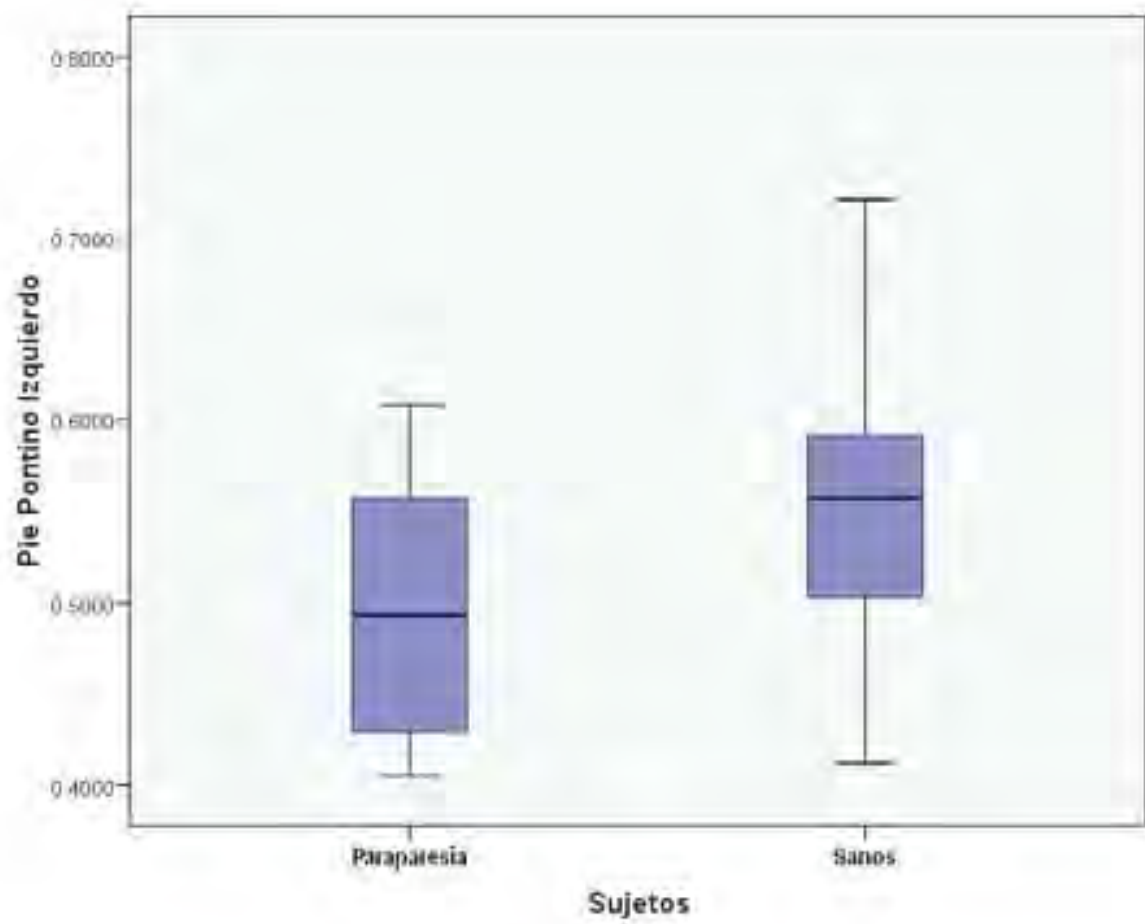




f. ROI localizado en el pie del puente

	GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	p
Derecho	PPE	10	0.477	0.056	0.0180	0.060
	Sano	20	0.529	0.073	0.0163	
Izquierdo	PPE	10	0.498	0.073	0.023	0.063
	Sano	20	0.551	0.069	0.015	





g. ROI localizado en la vía piramidal

	GRUPO	N	MEDIA	DS	ERROR	p
Derecha	PPE	10	0.284	0.119	0.037	0.013
	Sano	20	0.406	0.118	0.026	
Izquierda	PPE	10	0.308	0.142	0.308	0.022
	Sano	20	0.417	0.100	0.417	

