



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
"Dr. Bernardo Sepúlveda G."

IRM EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
MEDICION DE LA DISTANCIA RUBRO NIGRA
COMO METODO DIAGNOSTICO

T E S I S
Que para obtener el Diploma de
ESPECIALIZACION EN RADIODIAGNOSTICO
p r e s e n t a
DRA. CRISTINA SUBIETA VASQUEZ



Asesor: Dra. Elia García Torres

México, D. F.

Febrero 1995

FALLA DE ORIGEN

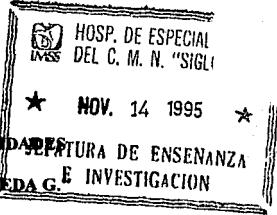


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SECRETARIA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

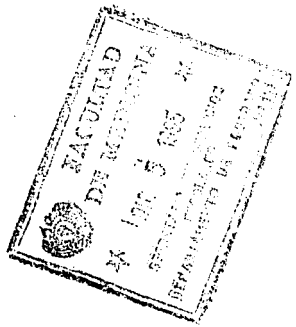
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dr. Niels H. Wachter Rodante
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Francisco Avelar Garnica
Jefe del Servicio de Radiodiagnóstico

Dra. Elia García Torres
Médico adscrito al Servicio de Radiodiagnóstico

Dr. Carlos Cuevas García
Jefe del Servicio de Neurología



A mis padres (Irma y Humberto)

Quienes me enseñaron con amor y experiencia, las cosas que me han convertido en quien soy, y que me alientan a creer en mis propias fuerzas.

A mi hermano (Armando)

Gracias de todo corazón.

A Luis Eduardo

Con todo cariño, por ser alguien especial en mi vida.

A Patricia y David

Por su apoyo,compañía y cariño.

Mi especial y enorme agradecimiento por siempre a Benjamin y Juan.

Mi agradecimiento a los médicos del servicio de Radiodiagnóstico por todas sus enseñanzas. En especial a la Dra Julieta Rodriguez.

CONTENIDO

	PAGS.
RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	8
DISCUSION	10
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson fué descrita por James Parkinson en 1817. En la actualidad sigue siendo un problema para su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Con la aparición de nuevos procedimientos diagnósticos como la RM se pretende lograr mejoras en este terreno.

Durante un período de cuatro meses estudiamos 21 pacientes con enfermedad de Parkinson con una duración de la enfermedad de 3.7 años (1.5 a 8 años), y 20 pacientes normales (controles). A todos se les realizó IRM de cráneo midiendo la corredera rubro nigra para diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, conjuntamente con la valoración clínica (escala de Hoehn y Yahr).

Concluimos que la distancia rubro nigra esta disminuida en todos los enfermos con Parkinson. Que esta disminución no tiene relación con el tiempo de evolución de la enfermedad. Hubo mayor afección en el lado derecho con una correlación clínica adecuada por la escala de Hoehn y Yahr.

SUMMARY

Parkinson's disease was described by James Parkinson's in 1817. Nowadays its early diagnosis and opportune treatment continues being a problem

With the advent of new diagnostic procedures such as MR achievement of improvements must come true.

We studied 21 patients with Parkinson's disease with an illness lenght of 3.7 years (1.5 to 8 years) and 20 normal patients (controls) during a period of four months. All went through craneal MRI measuring rubro nigra distance for diagnosis and prognosis of the illness, along with clinical assessment (Hoehn and Yahr Scale).

We conclude that rubro nigra distance is diminished in all patients with Parkinson's disease. That this diminution does not have relation with evolution time of the illness. There was more affectation on the right side, with an adequate clinical correlation for the Hoehn and Yahr Scale.

INTRODUCCION

Desde la primera descripción de la enfermedad realizada por James Parkinson en 1817, nuestro concepto de la llamada "Parálisis agitante" se ha modificado grandemente.

La descripción original de la enfermedad de Parkinson permanece vigente en nuestros días: "...Tremor involuntario, con disminución de la fuerza muscular, con una propensión a inclinar el tronco hacia adelante; así como progresión del andar a correr, con las manos imposibilitadas para responder con exactitud a los dictados de la voluntad..."(1). Aportaciones como las de Charcot completaron el marco clínico de la enfermedad, sin embargo, el entendimiento del fundamento anatómico, así como los procesos fisiológicos de la enfermedad, no se iniciaron sino hasta hace apenas tres décadas (1). Algo similar ha sucedido con los métodos utilizados en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson; sobre todo en aquellos que permiten el estudio del sistema nervioso central mediante imágenes, las cuales, en ocasiones no solo nos brindan información de las estructuras anatómicas involucradas (p. ej. núcleos de la base), sino de los procesos metabólicos que en ellas se llevan a cabo (tomografía por emisión de positrones).

Diferentes autores (2,3,4,5,9,11), han desarrollado ingeniosos protocolos de investigación en pacientes con movimientos anormales, dirigidos específicamente al estudio del sistema extrapiramidal.

La imagen por resonancia magnética (IRM), ha revolucionado el estudio del cuerpo humano mediante imágenes tridimensionales del mismo, especialmente del sistema nervioso central.

Los estudios con resonancia magnética en pacientes con enfermedad de Parkinson han demostrado, entre otras alteraciones: disminución de la intensidad de la señal en el putamen, reducción en la sustancia rubra nigra y restauración de la señal en la región dorso lateral de la sustancia nigra (2,3).

Estos cambios, parecen estar relacionados con el depósito de hierro en los núcleos de la base, posiblemente en su estado unido a proteínas, conocido como ferritina (4).

En la enfermedad de Parkinson se producen cambios consistentes en un estrechamiento de la región de elevada intensidad que separa el núcleo rojo y la sustancia nigra, debido a una acumulación de hierro en la pars compacta de la sustancia nigra en los pacientes parkinsonianos, causando una atenuación de la señal. (Distancia rubro nigra)

Sin que queden bien entendidos los mecanismos fisiopatológicos que participan en dicha alteración, así como su relación con el desarrollo de los movimientos anormales (1). En términos fisiológicos, el hierro es necesario en cada paso del metabolismo oxidativo, sobre todo en aquellos relacionados con el transporte de electrones, así mismo, participa en la síntesis de aminas (Dopamina, serotonina y norepinefrina)(3). Podríamos considerar que el incremento regional del metabolismo férrico, resultaría en mayor depósito del mismo en los núcleos de la base, manifestándose en la IRM como un decremento en la señal, sobre todo en la densidad de protones.

Varios autores han propuesto la medición de la corredera rubro nigra como método, no solo diagnóstico, sino incluso pronóstico, de la enfermedad de Parkinson (2,3). Algunos estudios sugieren que la mayor utilidad de dicha medición se encuentra en pacientes con enfermedad incipiente o en aquellos con manifestaciones clínicas unilaterales predominantes (2).

Sabemos que la enfermedad de Parkinson se relaciona con la disminución en el número de células dopaminérgicas, en por lo menos un 80% (19), con degeneración neuronal en la pars compacta de la sustancia nigra, y que dicha degeneración es mayor en el lado contrario al hemisferio afectado por la sintomatología (3). Parece entonces lógico intentar una correlación, entre las alteraciones anatómicas demostradas por IRM, con el cuadro clínico de un grupo de enfermos con diagnóstico de esta enfermedad. Utilizando la medición de la distancia rubro-nigra en el diagnóstico radiológico.

El tiempo de evolución de la enfermedad es variable, pero en todos los casos se caracteriza por la naturaleza insidiosa y progresiva , la sintomatología después de aparecer tiende a progresar en años, siendo esto variable en cada paciente, algunos pueden quedar completamente minusválidos en 4 a 5 años,mientras otros continúan en sus labores durante 10 años.

La gravedad y el pronóstico de la enfermedad de Parkinson es variable, y se valora según la escala de Hoehn y Yahr (19).

El diagnóstico temprano de la misma,utilizando la RM parece tener valor en cuanto al uso de drogas neuroprotectoras (3).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en total 41 sujetos, 21 con diagnóstico clínico de enfermedad de parkinson idiopática, que constituyeron el grupo problema, 18 del sexo masculino y 3 del sexo femenino, con edades que fluctuaron entre 50 y 70 años y con una duración promedio de la enfermedad de 3.7 años (entre 1.5 a 8 años) El grupo control se constituyo por 20 sujetos sanos, 9 del sexo masculino, 11 del sexo femenino, con edades entre 50 y 70 años, que por lo general eran esposos o hermanos de los casos problema . A todos se les realizó estudio de IRM de cráneo, con un equipo de 0,5 tesla MR MAX (G.E. Milwaukee Wisconsin), las imágenes axiales T2 fueron obtenidas utilizando un tiempo de repetición TR:2200 ms y tiempo de eco TE de 25/90, un intervalo de 6 mm, los cortes fueron de 3mm de espesor una matrix de imagen de 224x256. Se midió la distancia rubro nigra tanto en el primer como en el segundo eco. A los enfermos dentro del grupo I se les evaluó con la escala de Hoehn y Yahr, para determinar el grado de afección clínicamente (tabla I). Las imágenes estudiadas fueron analizadas por un médico imagenólogo experto, quien no conocía los datos clínicos de los enfermos, ni el resultado de las pruebas de Hoehn y Yahr.

Los hallazgos encontrados en RM se correlacionaron con el cuadro clínico y el análisis estadístico se realizó a través de la prueba de Pearson y Spearman, Para establecer correlación entre la distancia rubro nigra con el grado de afección de Parkinson y el tiempo de evolución. La distancia entre los sujetos normales y los enfermos con Parkinson se estableció a través de la prueba T de Student. En todos los casos se considero significativo un valor de $p < 0.05$.

TABLA I
ESCALA DE HOEHN Y YAHR

Estadio 0	Sin signos de enfermedad
Estadio 1	Enfermedad unilateral
Estadio 1.5	Enfermedad unilateral con afección axial
Estadio 2	Enfermedad bilateral sin pérdida del balance postural
Estadio 2.5	Enfermedad bilateral de poca intensidad con recuperación de la postural después de la prueba.
Estadio 3	Enfermedad bilateral, con alguna inestabilidad postural, físicamente independiente
Estadio 4	Gran incapacidad, permanecer con la habilidad de caminar o permanecer en pie sin ayuda.
Estadio 5	Permanecer en silla de ruedas o en cama

RESULTADOS

No encontramos en la revisión de la literatura, una cifra exacta de la distancia rubro nigra normal. En nuestros enfermos la distancia rubro-nigra varió de 0.22 a 0.24 cm para el lado derecho e izquierdo respectivamente. En tanto que en nuestro grupo de sujetos normales (control) la distancia rubro nigra fué de 0.45 a 0.44 cm promedio para los mismos lados. Por lo tanto podemos decir que en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson la distancia rubro nigra estuvo disminuida y la P fue de .001 (tabla II). La correlación de la distancia rubro.nigra con el grado de afección clínica mediante prueba de Hoehn y Yahr fué de 0.713 para el lado derecho y 0.290 para el izquierdo, con correlación para el lado derecho igual a $p < 0.05$.

No se encontro ninguna correlación entre la disminución de la corredera rubro-nigra con el tiempo de evolución de la enfermedad de Parkinson.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA II

DISTANCIA RUBRO NIGRA CORRELACION CON LA PRUEBA DE ESTUDENT

	LADO DERECHO	LADO IZQUIERDO
GRUPO I	0.226 0.25	0.240 0.234
GRUPO II	0.45 0.08	0.44 0.079
VALOR "p"	p =.001	p =.001

DISCUSION

Con la IRM fué posible medir la distancia rubro nigra en todos los sujetos normales, la cual fue de 0.45 a 0.44 cm promedio para el lado derecho e izquierdo. (Fig. 1)

En los enfermos con Parkinson la medición precisa no fué posible en 7 casos en ambos lados, 4 del lado derecho y 2 del izquierdo esto fué debido a falta de diferenciación, en estos enfermos se calificó la distancia como de 0, de acuerdo con lo referido por Steven J.H. y Braffman (2,23). (Fig 2) .La medición de la distancia fué mas fácil en el primer eco o densidad de protones , que en el segundo eco, debido a su mejor definición.(Fig 3)

Nuestros resultados permitieron confirmar que existe una correlación positiva entre la distancia rubro-nigra con el grado de afección de la enfermedad de Parkinson. Cuando se mide dicha distancia en el primer eco de T2.

En nuestros enfermos el lado derecho fué mas afectado que el izquierdo y las manifestaciones clínicas de acuerdo con la escala de Hoehn y Yahr, demostraron correlación con estos hallazgos (16 de 21 pacientes).

La reducción en la distancia rubro nigra en los enfermos con Parkinson puede reflejar la presencia de una atrofia en dicha región, explicable por la pérdida neuronal y degeneración axonal propios de la enfermedad o bien por el depósito de hierro como ha sido sugerido por los hallazgos neuropatológicos (2,3,15,21,23).

Los hallazgos de nuestros casos estan en concordancia con lo publicado en la literatura. En esta se dice que existen por medio de IRM dos tipos de parkinson, Los que presentan manifestaciones putaminales en la IRM, que generalmente se asocian con pobre respuesta a la L-dopa y con hallazgos clínicos que sugieren la presencia de parkinson plus, y los que clínicamente cursan con signos y síntomas

de enfermedad de parkinson idiopática y alteraciones predominantemente en la sustancia nigra que en IRM se traducen en reducción de la corredera nigro-rubral o en hipointensidades secundarias a depósitos de hierro. Nuestros casos tenían diagnóstico clínico de EPI que concordaron con los hallazgos de la IRM.

En la actualidad el diagnóstico de la EPI es clínico, con una sensibilidad y especificidad del 85% cuando el diagnóstico es hecho por neurologos expertos en el campo. Nuestros resultados son alentadores, ya que además en la actualidad no existe un estudio de laboratorio y gabinete que en forma certera nos haga el diagnóstico de la enfermedad. Estos hallazgos pueden ser implementados como parte de la rutina clínica de investigación de pacientes que cursen con parkinsonismo y su utilidad diagnóstica redundara en el beneficio terapeutico de los pacientes.

Nuestros resultados necesitan ser reevaluados, con un número mayor de población, para poder establecer una medida normal de la distancia rubro-nigra (que no se ha descrito en la actualidad) y predecir la evolución de los enfermos.

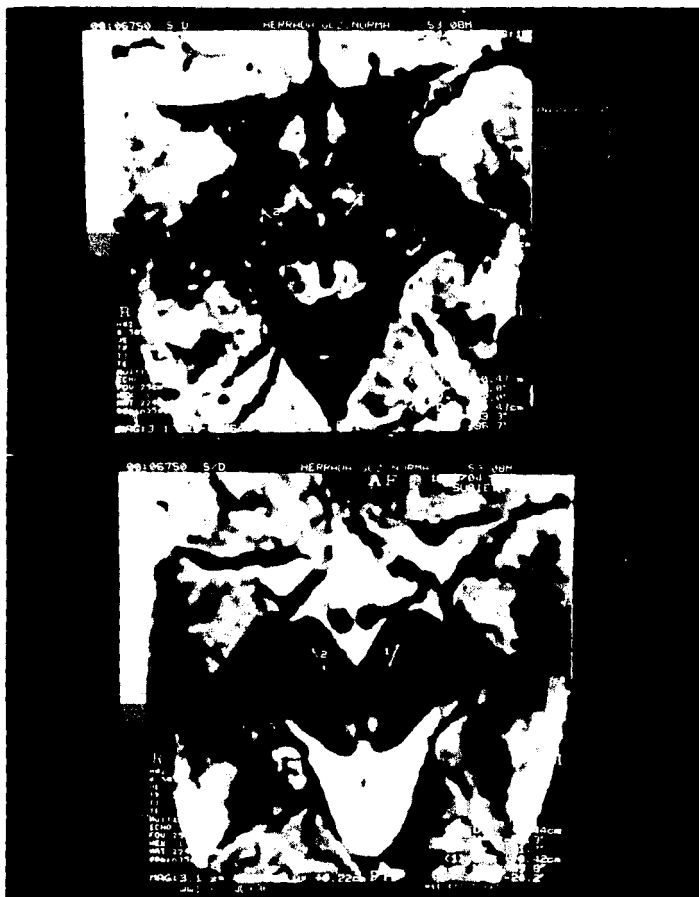


FIG 1. Sujeto normal 53 años.

Corte axial TR/TE 2300/100 0.5 T

Corredera rubro nigra delimitada en forma clara.

Espesor de 0.47 cm a la derecha y 0.47 en el lado izquierdo.



FIG 2. Enfermo de 59 años de edad, con Parkinson de 4 años de evolución.
Corte axial TR/TE 2200/25 0.5 T
Impresión de la corredera rubro nigra
(Valor de "0" de acuerdo a Steven y Braffman).



**FIG 3. Paciente de 51 años de edad con Parkinson de 3 años de evolución.
Corredora rubro nigra mejor demostrada en la imagen con TR largo y TE corto.**

CONCLUSION

1. La IRM es útil para medir la distancia rubro nigra principalmente en el primer eco o densidad de protones.
2. Correlacionando la medición de la distancia rubro nigra con la evaluación clínica con la escala de Hoehn y Yahr se pueden señalar los sujetos afectados por enfermedad de Parkinson, sin que sea posible, hasta el momento actual determinar por este método una relación entre los cambios en la distancia rubro nigra y el tiempo de evolución de la enfermedad.
3. Se propone una medida estandar para sujetos normales de 0.44-0.45 cm, ya que todos nuestros sujetos controles, sin enfermedad tuvieron medidas dentro de este rango.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Weiner WJ, Lang AE. Parkinson's Disease. Movement Disorders: a comprehensive Survey. 1989;2:23-50.
2. Steven J.H. Donald W, Chakeres, George WP, Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease arch Neurol 1990;47:735-737
3. Olanow W.C. Magnetic resonance imaging in Parkinsonism. Neurologic Clinics 1992;10:405-419
4. Rutledge NJ, Magnetic resonance of movement disorders. Parkinson's Disease and movement disorders 1988;31:441-459
5. Stern MB, Braffman BM, Skolnick BE, Hurtig HI, Grossman RI. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes. Neurology 1989 39:1524-1526.
6. Burton PD, Olanow W, Burger P, Johnson AG, Herfkens R. Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. Radiology 1986;159:493-498
7. Brooks DJ, Pluthert, Gadian D, Marsden. Does signal-attenuation on high-field T2 - weighted MRI of the brain reflect regional cerebral iron deposition? observations on the

- relationship between regional cerebral water proton T2 values and iron levels. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1989;52:108-111.
8. Kochler RP, Haughton MV, Daniels LD, Williams LA. MR Measurement of normal and pathologic Brainstem diameters. *AJNR* 1985;6:425-427.
 9. Burton P. Drayer Magnetic resonance imaging and extrapyramidal movement disorders. *Eur Neurol* 1989;29(suppl. 1):9-12.
 10. Norfray F.J, chiaradonna L.N, Heiser WJ, Song SH. Brain iron in patients with Parkinson disease: MR visualization using gradient modification. *AJNR* 1988;9:237-240.
 11. Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, Defendini R. Study of movement disorders and brain iron by MR *AJNR* 1987;8:397-411.
 12. Antonini A, Leenders KL, Meier D, Oertel W.H. T2 relaxation time in patients with parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:697-700.
 13. Mercuri, BN Calabresi, P, Bernardi G. Physiology and pharmacology of dopamine D2 receptors. *Neurology* 1989;39:1106-1108.
 14. Feldman GR, Saint Hilari MH. Update on Parkinson's disease. *Hospital Medicine* 1993:57-76.

15. Agid Y. Parkinson's disease: Pathophysiology. *The Lancet* 1991;337:1321-1324
16. Bain P. A combined clinical and neurophysiological approach to the study of patients with tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*
17. Schneider E Parkinson's disease: diagnosis and therapy. *Neurology* 1993;43 (Suppl 6):55
18. Quinn, Brooks, Baas et. al. Discussion: Imaging in early and differential diagnosis of PD: *Neurology* 1993:43(Suppl 6):51-522
19. Harrison Enfermedad de Parkinson. *Principios de medicina Interna* 1989;350:2457-2460
20. Latchaw E.R. Transtornos Parkinsonianos. Diagnóstico por imagen en resonancia magnética y tomografía computada de cabeza, cuello y columna 1992;1: 400-402
21. Jellinger K. new developments in the pathology of Parkinson's disease. In: Streifler MB, Korezyn AD, Melamed E, Youdim MBH, eds. *Adv. neurol* 1990;53:1-16
22. Rutledge J.N. *Magnetic resonance of movement disorders* 1988;441-459.
23. Braffman BIH, Grossman RI, Goldberg HI MR imaging of Parkinson disease with spin echo and gradient- echo sequences. *AJNR.* 1988;9: 1093-1099