

18
2ej.
11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

[Handwritten signature]
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
SECRETARIA DE ENSEÑANZA Y CULTURA
MEXICO, D.F.

HIPERINTENSIDAD DE LOS GLOBOS PALIDOS EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
HEPATICA CRONICA,
DEGENERACION HEPATOCEREBRAL ADQUIRIDA
NO WILSONIANA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. GEORGINA CORTE FRANCO

[Handwritten signature]
ASESOR DE TESIS: DR BRUNO ESTAÑOL VIDAL.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.
DR. LUIS USCANGA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION INNSZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2682854





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.

AGRADECIMIENTOS

**Esperando brinde un poco de información a quien lea este trabajo,
sobre esta interesante entidad.**

**Con mucho afecto y admiración para el Dr. Bruno Estañol por
enseñarme a disfrutar más de la medicina y reconocer lo interesante
que puede ser.**

A Luis Ostrosky por apurarme a resolver el dilema.

**Con mucho afecto y dedicación al Dr. David Kershenobich, el mejor
ejemplo como maestro y persona que tuve en mi formación.**

**A los míos que aunque el trabajo no lo entiendan,
a mí me comprenden.**

**Con respeto al INNSZ , lugar donde he aprendido medicina, a ser
médico, a convivir y más de misma.**

INDICE

- 1. Introducción**
- 2. Planteamiento del problema**
- 3. Justificación**
- 4. Hipótesis**
- 5. Objetivos**
- 6. Pacientes, Material y Métodos**
- 7. Variables**
- 8. Resultados**
- 9. Discusión**
- 10. Conclusiones**
- 11. Referencias**

INTRODUCCION

Las descripciones iniciales de los cambios neurológicos inducidos en pacientes hepatópatas mediante la administración de substancias nitrogenadas fueron publicadas por Van Caulaert 1932, Kirk 1936, Phillips 1952, pero quien documentó la encefalopatía porto sistémica fue Sheila Sherlock en 1954¹. Por primera vez se evidenció la asociación entre disfunción hepática y trastornos neurológicos en humanos a través de estudios que implicaban a substancias nitrogenadas en pacientes con trastornos hepáticos con alteraciones neurológicas. Las evidencias expuestas por Sherlock en 17 pacientes, mostraron que todos ellos, independientemente de la etiología de la cirrosis, presentaron niveles elevados de amonio sérico, concluyéndose por ende que era probablemente el amonio la substancia que al acumularse en el organismo ocasionaba los estragos sobre el sistema nervioso central. Las manifestaciones principales fueron: trastornos del estado de alerta y del ciclo sueño vigilia hasta su forma más grave, el coma hepático^{1,2,3,4}.

Desde esa publicación en 1954 se han derivado gran variedad de investigaciones sobre la relación existente entre la disfunción hepática y su efecto sobre el sistema nervioso central^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

Con el avance de la tecnología en los últimos años se ha demostrado que en los casos de encefalopatía hepática, dependiendo de su origen, puede haber cierto grado de afección estructural del cerebro. Sin embargo no fue sino hasta el advenimiento de la IRM (Imagen por Resonancia Magnética) que se pudieron demostrar en forma concluyente las alteraciones en el sistema nervioso central^{7,12}. Algunos estudios incluso demuestran que puede servir como un marcador pronóstico, otros

en cambio muestran que las alteraciones desaparecen posterior a la mejoría de la causa que llevó a la insuficiencia hepática o bien con la realización de un trasplante hepático^{8,9,10,17,30,31,32}.

Esta degeneración hepatocerebral llamada no wilsoniana (para distinguirla de la enfermedad de Wilson) fue descrita en 1965 por Adams². Inicialmente se pensó que existían variantes según la etiología de la insuficiencia hepática. Por ejemplo en los pacientes cirróticos alcohólicos los estudios estructurales funcionales han mostrado resultados llamativos con aumento de la actividad regional cerebral en áreas subcorticales.

Por otro lado en pacientes sometidos a cortocircuitos portosistémicos, se han hecho estudios para detectar encefalopatía encontrándose presente en aproximadamente 10 por ciento de estos casos.⁸ Inclusive 12 de los 27 pacientes descritos por Victor y Adams con degeneración hepatocerebral no wilsoniana habían sido sometidos a una derivación portosistémica y cinco tenían derivaciones esplenorreales, esto fue realizado en la época previa a la derivación tipo Warren. Ahora bien las alteraciones estructurales de pacientes con insuficiencia hepática también se habían valorado anteriormente mediante tomografía y posteriormente con IRM, habiéndose encontrado específicamente en ambos estudios, aumento de captación o hiperintensidad en los globos pálidos, incluso en algunos casos se ha pensado que se debía a depósito de manganeso. Esto último ha sido también documentado en pacientes que han sido sometidos a alimentación parenteral, ya que aquellos pacientes con cortocircuitos portosistémicos y que reciben alimentación parenteral conteniendo manganeso, no lo metabolizan adecuadamente, depositándose

éste en los ganglios basales, demostrándose ésto mediante hiperintensidad de grados variables en los globos pálidos²¹.

Trece años después Read y Sherlock reportaron los síndromes neuropsiquiátricos asociados a la misma patología en 21 pacientes con cirrosis hepática documentada por biopsia y en quienes realizaron cuantificación de amonio sérico así como su correlación a través de un EEG. De tal manera que encontraron diversas expresiones clínicas como trastornos psiquiátricos, paraplejía, alteración cerebelosa, mioclonias, enfermedad cortical difusa².

Victor y Adams en su reporte inicial describieron diferentes expresiones clínicas de la degeneración hepatocerebral no Wilsoniana como: deterioro cognoscitivo, disartria, ataxia cerebelosa, movimientos involuntarios, temblor, mioclonus y signos piramidales. Dos de las pacientes descritas tenían cirrosis biliar primaria, 12 habían ya sido sometidos a una derivación portosistémica³. Sarin también relacionó las cirugías derivativas porto sistémicas con mayor incidencia de encefalopatía¹⁰.

En cuanto a las lesiones histopatológicas en su distribución el primer reporte detallado lo hizo Finlayson en 1981, quien comenta que las lesiones descritas en 1912 por Wilson como quistes en los ganglios basales corresponden a las reportadas en el mismo año por Hösslin y Alzheimer consistentes en proliferación de astrocitos anormales a los que denominó "pseudoesclerosis". Estas alteraciones astrogliares son ahora conocidas como astrocitos tipo Alzheimer 1 y 2. Los tipo 1 tienen un contenido anormal de cromatina debido a una división celular aberrante, contienen aproximadamente el doble de DNA que los tipo 2, sus núcleos son

hipercromáticos y de menor tamaño. En tres casos reportó los hallazgos histopatológicos encontrando comunmente microcavitación en los globos pálidos, cabezas del núcleo caudado, putamen, subtálamo, lenticular y estructuras adyacentes a la cápsula interna. Estas microcavitaciones tendían a extenderse hacia las fibras mielinizadas de los globos pálidos y el cuerpo estriado, sin llegar esta degeneración esponjosa a la sustancia blanca. La mayor parte de los núcleos de los astrocitos estaban crecidos con cambios del tipo Alzheimer 2. Estos últimos se encuentran principalmente en la sustancia gris adyacente a la degeneración esponjiforme, en los núcleos grises y en las porciones profundas de la corteza de los lóbulos frontales y parietales, además encontró que la lesiones esponjiformes en los globos pálidos tendían a ser simétricas, postulando así que probablemente el efecto tóxico de la sangre portal es mayor en la sustancia gris debido a que en ella existe una actividad metabólica más intensa^{3,25}.

En 1986 Tarter y colaboradores estudiaron las anomalías morfológicas cerebrales en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica. Estudiaron 42 pacientes con una edad promedio de 42.9 años, les realizaron tomografía computarizada de cráneo en la que midieron los diferentes índices ventriculares y los correlacionaron con variables metabólicas encontrando que la encefalopatía se asociaba a cambios estructurales del cerebro. Ésto además explicaba por qué pacientes sin encefalopatía aparente presentaban daño neuropsicológico importante. Sobretodo postuló que el amonio no jugaba un papel crucial como se pensaba en estos casos⁵.

Se han realizado varios intentos por clasificar o detectar lesiones características cerebrales a través de estudios de imagen en pacientes

hepatópatas. Patricia Bernthal en Pittsburg estudió a 49 sujetos con hepatopatía no alcohólica entre 18 y 60 años, con los siguientes propósitos: 1) detectar trastornos morfológicos cerebrales por tomografía computarizada 2) verificar si alguna de estas anomalías podía diferenciar entre las lesiones hepatocelulares y las colestáticas y 3) relacionar los hallazgos morfológicos a la magnitud de la encefalopatía a través de pruebas neuropsicológicas. Demostró estudiando cirróticos no alcohólicos con tomografía de cráneo cambios estructurales que eran independientes de la etiología. Estos cambios además se correlacionaron con alteraciones en las pruebas neuropsicométricas⁶.

El primer estudio controlado de pacientes cirróticos con IRM y su déficit neuropsicológico fue publicado en 1989 y mostró lo siguiente: los alcohólicos presentaron mayor atrofia, pero en este estudio no se documentó la hiperintensidad de los globos pálidos, probablemente porque la resonancia magnética no era de tan buena resolución⁷.

Bleasel en 1989 reportó el caso de una mujer con cirrosis biliar primaria quien por hipertensión portal fue sometida a tratamiento quirúrgico con una derivación esplenoportal distal (Warren)⁸. Ocho años posterior a la cirugía desarrolló movimientos involuntarios de la cara, chupeteo y al poco tiempo desarrolló encefalopatía e hipotiroidismo. En este caso ni la tomografía ni la resonancia magnética de cráneo mostraron lesión alguna.

Ya estudiando los casos con IRM de nuevas generaciones, es decir 1.5 Tesla, el concepto de degeneración hepatocerebral no wilsoniana se comprendió mejor. Se han realizado diversos estudios, la mayor parte de ellos en pacientes con hepatopatía no alcohólica en los que han tratado de

relacionar estas interesantes imágenes típicas de hiperintensidad de los ganglios basales con diferentes variables. Los resultados han sido diversos, así por ejemplo el grupo de Kulisevsky y Pujol, primero documentó la presencia de la hiperintensidad de los globos pálidos y después relacionó el aumento de la señal con atrofia. Estudiaron treinta pacientes cirróticos de cualquier etiología con y sin antecedente de cirugía derivativa, con diversos grados de afección hepática según la clasificación de Child. Encontraron una baja relación entre atrofia y la intensidad de la señal, pero al introducir la variable amonio se eliminó esta relación^{12,14}.

Por otro lado en sus casos, Pujol encontró una relación entre los niveles de amonio y atrofia, pero no así entre la atrofia con factores como edad, clasificación de CHILD y manifestaciones clínicas. Las pruebas neuropsicológicas específicamente memoria se vieron más afectadas en aquellos con mayor atrofia, lo cual era esperable^{12,14}.

En el reporte de otros veinticinco casos de el mismo grupo que juntaban todas las variables, que deseaban correlacionar (intensidad de la señal, clasificación de Child, episodios previos de encefalopatía, sangrado por várices, presencia de temblor, niveles de bilirrubinas, de aminotransferasas y tiempos de protrombina y depuración hepática) mostró lo siguiente. Sólo después del análisis, la depuración hepática y los episodios de sangrado se asociaron a la hiperintensidad de la señal de los ganglios basales¹⁷. No hubo relación entre las IRM y el grado de atrofia.

Un hallazgo importante es que no hay relación con el grado de hiperbilirrubinemia, pues en casos de pacientes postransplantados que presentaron rechazo con elevación de bilirrubinas, la señal en la IRM también disminuyó¹⁹.

En otra publicación Inoue y su equipo encontraron en 7 de 9 pacientes cirróticos hiperintensidad en los ganglios basales y que además tenían por angiografía colaterales sistémicas (>10mm) que se originaban de la vena mesentérica, los otros dos casos con IRM normal tenían colaterales menores a 5mm. Estos hallazgos sugieren una relación entre el grado de el cortocircuito portosistémico y la hiperintensidad en globos pálidos²⁰. Uchino publicó un caso de encefalopatía crónica persistente que en la IRM mostró además de las lesiones características en globos pálidos, hiperintensidad de los pedúnculos cerebrales, el putamen y centros semiovais.²²

Interesados los neuroimagenólogos por los hallazgos de los clínicos, Brunberg, Kanal, Hirsh y Van Thiel en varios hospitales juntaron y reportaron sus hallazgos con IRM de 1.5 T en 42 pacientes con falla hepática crónica adquirida. Encontraron hiperintensidad de los globos pálidos en 30 pacientes y en el putamen en 21. La baja intensidad en los centros de los globos pálidos en el spin eco, correlacionó con regiones calcificadas vistas por TAC. Además la ausencia de hiperintensidad en el T2 sugiere se pueda descartar un proceso hemorrágico con depósito de hemosiderina. Ellos tampoco encontraron una correlación con la etiología de la hepatopatía²³.

Zenerolli en 1991 publicó sus resultados después de investigar la asociación de las imágenes cerebrales con resonancia magnética en pacientes cirróticos con encefalopatía, demostrando los mismos hallazgos estructurales en el T1. Ella dividió a los pacientes en tres grupos de acuerdo a los episodios de encefalopatía y encontró este hallazgo en 6 de 10 pacientes con encefalopatía crónica recurrente persistente y en todos los casos de encefalopatía crónica, con lo que sugería que el posible daño

cerebral en pacientes sin encefalopatía no es detectado por la IRM. O bien que pueden ser estos cambios estructurales un marcador para encefalopatía²⁴.

Cuatro años después Thuluvath publica su experiencia con 46 casos, sugiriendo lo contrario²⁶. El estudió la relación de las imágenes con el grado de hepatopatía según la clasificación de Child y la presencia de encefalopatía en forma independiente, además de la relación con el grado de atrofia cortical. Así encontró que 11 pacientes no presentaban alteraciones en la IRM, 18 pacientes una hiperintensidad mínima y 17 pacientes marcada.

El grado de hiperintensidad o su presencia no tuvo relación con la etiología de la hepatopatía, pero si los cirróticos alcohólicos presentaron mayor grado de atrofia. No hubo una correlación con encefalopatía pero si se demostró como en reportes previos la alta incidencia de estas lesiones por IRM (76 por ciento). Estos autores además encontraron una correlación con el grado de hiperbilirrubinemia que no se demuestra en algún otro estudio²⁷.

UTILIDAD CLINICA DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNETICA (IRM) EN LA EVALUACION DE LOS GANGLIOS BASALES .

Los primeros reportes de neuroimágenes en pacientes con hepatopatía crónica fueron descritos en tomografías computarizadas por la Dra. Bernthal en 1987. Describió a 49 pacientes alcohólicos que mostraban atrofia cortical. La resonancia magnética resultó de más de seis décadas de investigación tanto de físicos como químicos. A principios de los ochentas varias compañías comenzaron a producir sus aparatos experimentalmente y en 1984 se inició la venta comercial de ellos en los Estados Unidos de Norteamérica.

FUNDAMENTOS FISICOS DE LA RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Si una muestra que contiene núcleos no apareados es sometida a un campo magnético los núcleos tienden a alinearse ya sea en forma paralela al campo o antiparalela. Los núcleos alineados en forma paralela al campo ocupan un estado de menor cantidad de energía. Si se dejan sin alterar poco a poco más nucleos se alinearán en esta forma de baja energía. Si se aplica una pequeña cantidad de energía en la forma de un campo electromagnético los átomos oscilan (resuenan) a una frecuencia apropiada (pulsos, T1) , si se aplica una onda de radio de alta frecuencia la oscilación cambia (T2). Así en una muestra de tejido dentro de un campo magnético estático, ocurren dos eventos:

1. algunos núcleos cambian del estado de baja energía (paralelos) a el de alta energía (antiparalelos), dependiendo el cambio de la duración del estímulo y la radiofrecuencia.
2. Los dipolos nucleares precesantes son llevados a la otra fase mientras se origina un campo magnético neto para la muestra. Este magnetismo es sacado de la dirección del campo magnético aplicado.

Cuando los pulsos cesan el tejido emite la misma cantidad de energía magnética y la de radiofrecuencia que puede ser captada con detectores especiales.

Asi la IMR es una representación pictórica de las intensidades de señales de radiofrecuencia emitidas por los tejidos. Las areas brillantes tienen una señal intensa, mientras que las areas oscuras representan una evasión de la señal.

La imagen en el T1 proporciona un detalle anatómico de la sustancia gris, blanca y el líquido cefalorraquídeo tomándose esta imagen como basal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe controversia en relación a las causas de la hiperintensidad de los globos pálidos en pacientes con hepatopatías crónicas y en algunos casos de hepatopatías agudas, por lo que es importante tratar de evidenciar si existe alguna implicación clínica..

JUSTIFICACION

Debido a que el Instituto Nacional de la Nutrición S.Z. es un centro de referencia de pacientes con diversas hepatopatías, aunado a que a partir de Julio de 1995 contamos con un equipo de resonancia magnética nuclear de 1.5 T, hasta finales de Julio de 1998 se han detectado 17 casos reportados con hiperintensidad de los globos pálidos en pacientes hepatópatas. Pensamos que se puede correlacionar la variable hiperintensidad de los globos pálidos observada en la IRM con algunas variables.

HIPOTESIS

La hiperintensidad de los globos pálidos observada en los cortes potenciados en T1 correlacionan con las diferentes manifestaciones clínicas neurológicas.

HIPOTESIS DE NULIDAD

La hiperintensidad de los globos pálidos observada en los cortes potenciados en T1 no tiene correlación con las manifestaciones clínicas neurológicas .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe controversia en relación a las causas de la hiperintensidad de los globos pálidos en pacientes con hepatopatías crónicas y en algunos casos de hepatopatías agudas, por lo que es importante tratar de evidenciar si existe alguna implicación clínica..

JUSTIFICACION

Debido a que el Instituto Nacional de la Nutrición S.Z. es un centro de referencia de pacientes con diversas hepatopatías, aunado a que a partir de Julio de 1995 contamos con un equipo de resonancia magnética nuclear de 1.5 T, hasta finales de Julio de 1998 se han detectado 17 casos reportados con hiperintensidad de los globos pálidos en pacientes hepatópatas. Pensamos que se puede correlacionar la variable hiperintensidad de los globos pálidos observada en la IRM con algunas variables.

HIPOTESIS

La hiperintensidad de los globos pálidos observada en los cortes potenciados en T1 correlacionan con las diferentes manifestaciones clínicas neurológicas.

HIPOTESIS DE NULIDAD

La hiperintensidad de los globos pálidos observada en los cortes potenciados en T1 no tiene correlación con las manifestaciones clínicas neurológicas .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe controversia en relación a las causas de la hiperintensidad de los globos pálidos en pacientes con hepatopatías crónicas y en algunos casos de hepatopatías agudas, por lo que es importante tratar de evidenciar si existe alguna implicación clínica..

JUSTIFICACION

Debido a que el Instituto Nacional de la Nutrición S.Z. es un centro de referencia de pacientes con diversas hepatopatías, aunado a que a partir de Julio de 1995 contamos con un equipo de resonancia magnética nuclear de 1.5 T, hasta finales de Julio de 1998 se han detectado 17 casos reportados con hiperintensidad de los globos pálidos en pacientes hepatopatas. Pensamos que se puede correlacionar la variable hiperintensidad de los globos pálidos observada en la IRM con algunas variables.

HIPOTESIS

La hiperintensidad de los globos pálidos observada en los cortes potenciados en T1 correlacionan con las diferentes manifestaciones clínicas neurológicas.

HIPOTESIS DE NULIDAD

La hiperintensidad de los globos pálidos observada en los cortes potenciados en T1 no tiene correlación con las manifestaciones clínicas neurológicas .

OBJETIVO PRINCIPAL:

Revisar a los pacientes con hepatopatías de diversos tipos y con lesiones en ganglios basales identificadas por IRM y correlacionar estos hallazgos con las manifestaciones neurológicas, así como compararlos con los descritos en la literatura.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Clasificar las lesiones en ganglios basales.
2. Determinar si la hiperintensidad de los globos pálidos observada en los cortes potenciados en T1 tiene correlación con la gravedad de la hepatopatía, la presencia de la hipertensión portal, el grado de encefalopatía, la hiperbilirrubinemia y el tiempo de evolución.
3. Investigar si existe una variable común en los pacientes con lesiones en ganglios basales.
4. Documentar nuevas expresiones clínicas a las ya descritas y reportadas en la literatura de pacientes con hiperintensidad en los ganglios basales en el T1 de la IRM.

TIPO DE ESTUDIO

El estudio corresponde a una serie de casos, se puede considerar observacional, transversal y retrospectivo.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

Se buscaron pacientes registrados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán INNSZ con hiperintensidad en los globos pálidos detectada por IRM, en el registro del servicio de neuroimagen. Posteriormente se realizó la valoración del expediente clínico y la elaboración de una base de datos que incluyó: edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática, duración de la enfermedad, pruebas de funcionamiento hepático, exámen neurológico completo y electroencefalograma. La finalidad de utilizar estos datos fue para completar las variables que se plantean en los objetivos, como la clasificación de child que requiere de las pruebas de funcionamiento hepático así como de algunos datos clínicos como la presencia de ascitis y de encefalopatía. Además el electroencefalograma si es que había algún estudio se utilizó para corroborar la presencia de encefalopatía o bien descartar alguna otra patología.

La IRM se realizó en cortes potenciados en T1, T2 y densidad de protones con cortes coronales, axiales y sagitales. La hiperintensidad de los globos pálidos se valoró sobre todo en los cortes potenciados en T1 en secciones axiales y coronales. El estudio se realizó en el aparato de Resonancia magnética de 1.5 Tesla del INNSZ.

MÉTODO:

El análisis estadístico utilizó promedios, desviaciones estándar y porcentajes, ya que el tamaño de la muestra no requiere de otro tipo de análisis.

El aparato utilizado en el INNSZ es un PICKER modelo EDGE de 1.5 Tesla, el cual cuenta con la capacidad de realizar espectrometrías de

varios elementos como: fosfocreatina, acetilaspártato, colina y ácido láctico. Desafortunadamente no puede identificar la presencia de manganeso. En la mayor parte de los casos no se realizó una fase contrastada con Gadolinio. En algunos pacientes se utilizaron técnicas de presaturación para suprimir la imagen de la grasa en el T1 (Fat sat). El protocolo que se utilizó fue el siguiente:

Spin Eco	Sagital	T1	500/16/2
Spin Eco	Axial	T1	500/16/2
Fast Spin Eco	Axial	DP Y T2	3555/16,80/2
Fast Spin Eco	Coronal	T2	3000/80/2

Todos con matriz 142 x 256

VARIABLES:

Variable dependiente: La presencia de hiperintensidad en forma simétrica en los globos pálidos en la secuencia T1 de las imágenes por resonancia magnética.

Variables independientes:

1. El tiempo de evolución de la hepatopatía.
2. La presencia de encefalopatía de diversos grados.
3. La presencia de hipertensión portal.
4. Los niveles de bilirrubinas.
5. Las manifestaciones clínicas neurológicas

varios elementos como: fosfocreatina, acetilaspato, colina y ácido láctico. Desafortunadamente no puede identificar la presencia de manganeso. En la mayor parte de los casos no se realizó una fase contrastada con Gadolinio. En algunos pacientes se utilizaron técnicas de presaturación para suprimir la imagen de la grasa en el T1 (Fat sat). El protocolo que se utilizó fue el siguiente:

Spin Eco	Sagital	T1	500/16/2
Spin Eco	Axial	T1	500/16/2
Fast Spin Eco	Axial	DP Y T2	3555/16,80/2
Fast Spin Eco	Coronal	T2	3000/80/2

Todos con matriz 142 x 256

VARIABLES:

Variable dependiente: La presencia de hiperintensidad en forma simétrica en los globos pálidos en la secuencia T1 de las imágenes por resonancia magnética.

Variables independientes:

1. El tiempo de evolución de la hepatopatía.
2. La presencia de encefalopatía de diversos grados.
3. La presencia de hipertensión portal.
4. Los niveles de bilirrubinas.
5. Las manifestaciones clínicas neurológicas

RESULTADOS

Casos clínicos:

Se presentan los resúmenes de los trece primeros pacientes detectados en quienes en la IRM de cráneo se ha detectado hiperintensidad simétrica en globos pálidos y que tuvieron hepatopatía crónica, los cuatro casos restantes presentaron hepatopatía aguda, pero es importante remarcar que todos tuvieron afección hepática de grado variable..

CASO 1.

Mujer de 28 años de edad con historia de epilepsia y problemas articulares, ingresó al Instituto y se le diagnosticó enfermedad mixta del tejido conectivo, posteriormente presentó un cuadro de ictericia importante documentándose por biopsia cirrosis biliar primaria. Presentó crisis convulsivas de difícil control y se le realizó una IRM en la que se documentaron las lesiones hiperintensas en ambos globos pálidos muy marcadas.

CASO 2.

Mujer de 40 años, soltera de medio socioeconómico bajo, epilepsia desde los siete años en regular control. Ingresó al Instituto por un cuadro de ictericia importante (FA 668, BT 8.6 BD 5.2, BI 3.4) diagnosticándose cirrosis biliar primaria.

CASO 3.

Mujer de 65 años con anemia megaloblástica, síndrome de absorción intestinal deficiente, diabetes mellitus y cirrosis hepática criptogénica, quien presentó un cuadro de debilidad motora progresiva detectándose por estudios electrofisiológicos neuropatía periférica.

CASO 4.

Mujer de 48 años, casada con diagnóstico de cirrosis hepática asociada a virus C desde 1990. Además se documentó hipertensión portal hemorrágica. Se manejó con interferón alfa . Vista en neurología por temblor distal y polineuropatía. Posteriormente presentó trastornos de la marcha, fatiga vespertina y ptosis palpebral, (Jolly negativo).Se realiza por ataque de isquemia transitoria SPECT cerebral reportándose disminución de flujo en el polígono. En Enero de 1998 presenta cuadro de encefalopatía.

CASO 5.

Hombre de 33 años de edad con historia de hipertensión portal hemorrágica que debutó a los 15 años, se le detectó trombosis de la vena porta asociada a deficiencia de proteína C. Presentó alteraciones de la marcha, del lenguaje y temblor de acción.

CASO 6.

Hombre de 54 años con historia de alcoholismo y sangrado de tubo digestivo, se le catalogó como cirrosis hepática alcoholo nutricional, quien presentó un cuadro de debilidad de brazo izquierdo, posteriormente se afectaron las extremidades inferiores. Se documentó neuropatía motora multifocal.

CASO 7

Hombre de 63años, con un índice tabáquico de 45. Hipertensión arterial, insuficiencia venosa. Presentó mareos, trastorno de la memoria, bradilalia, bradipsiquia, disartria, pérdida ponderal de 12 Kg en 10 meses. Al ingresar se estableció el diagnóstico de cirrosis hepática.

CASO 8.

Campeño, de 93 años, casado, índice tabáquico de 32.5. Alcoholismo positivo, diabético. Historia de traumatismo craneoencefálico con hematoma

temporoparietal izq resuelto. Presentó hemicorea. Se realizó IRM de cráneo que mostró un infarto en el núcleo caudado. Tratado con sulpiride con adecuada respuesta. Un SPECT evidenció disminución de flujo a nivel de ganglios basales bilateralmente.

CASO 9.

Hombre de 20 años. En 1995 ingresa por un cuadro de pérdida ponderal e ictericia con hipertransaminasemia, se documenta por laboratorio serología positiva para virus A de la hepatitis y anticuerpos anti músculo liso. También se diagnostica hipertensión portal.

CASO 10.

Mujer de 71 años, con antecedente para neoplasias de tubo digestivo, cirugías abdominales (CCL) y transfusiones positivas. Inició cinco años previos con debilidad generalizada, temblor y nerviosismo, diagnosticándosele hipertiroidismo. Se documentó VHC positiva y además con cirrosis. Posteriormente desarrolla hemiparkinson derecho, disartria, temblor y ataxia, controlada por neurología.

CASO 11.

Mujer de 65 años viuda. Con diagnóstico de CHAN con hipertensión portal. Además de encefalopatía y síndrome de caídas inclusive con traumatismo craneoencefálico. Posteriormente presentó neuropatía de nervios ciático y peroneo documentándose mononeuropatía múltiple. Episodio de isquemia cerebral transitoria en 1991.

CASO 12.

Hombre de 50 años. Con cuadro de hepatitis alcohólica, se diagnosticó CHAN. Presentó cuadros de encefalopatía y sangrado de tubo digestivo,

Child B. Posteriormente debilidad, desorientación, después desarrolla paresia del radial derecho y disestesias de miembros inferiores.

CASO 13

Hombre de 32 años, alcohólico en quien ingresa por ictericia y se documenta CHAN con hipertensión portal, en Child B, con encefalopatía grado 1. Después se agrega VHC positivo y tiene un cuadro de peritonitis bacteriana espontánea.

RESULTADOS:

Las características demográficas de los 13 casos detectados son las siguientes: 6 casos corresponden a mujeres y 7 a hombres, las edades oscilaron entre 20 y 93 años, con una media de 51.3 años. (ver tabla 1)

La etiología de la enfermedad hepática fue la siguiente: seis casos con cirrosis hepática alcoholonutricional (46.15 por ciento), tres casos con cirrosis hepática postnecrótica (23.07 por ciento), dos casos con cirrosis biliar primaria (15.38 por ciento), un caso con Budd Chiari (7.69 por ciento) y un caso con hepatitis autoinmune (7.69 por ciento). (ver tabla 2)

Para valorar la gravedad de la hepatopatía crónica se utilizó la clasificación de Child. Diez casos fueron calificados como Child C (77 por ciento), tres casos fueron clasificados como Child B (23 por ciento). La diferencia entre el número de pacientes con Child C versus Child B fue significativa con una $p < 0.05$ y un valor Z de 1.9493.

La duración de la enfermedad fue clasificada en dos categorías, una menor de cinco años, 5 casos (38.4 por ciento) y 8 casos de más de cinco años (61.6 por ciento). Esta diferencia fue significativa con una $p < 0.05$ y un valor Z de 2,1813.

La encefalopatía crónica o recurrente estuvo presente en todos los casos.

Los valores de bilirrubinas totales, variaron de 0.6 a 8.6 mgs/dl. El promedio de bilirrubinas totales fue de 4.7 mgs/dl con un error estándar de 2.05 y una desviación estándar de 8.4. Cuando se compararon los niveles de bilirrubinas con los grados de hiperintensidad no se encontró diferencia significativa.

Después de detectar los casos y reanalizar las imágenes, se clasificaron éstas en grados de la siguiente manera:

Grado 1: hiperintensidad leve a moderada limitada a ambos globos pálidos.

Grado 11: marcada hiperintensidad en ambos globos pálidos con leve aumento de la intensidad de la señal en las estructuras adjuntas como el putamen, cápsula interna y los pedúnculos cerebrales. Encontramos tres casos con hiperintensidad grado uno (23 por ciento) y diez casos con hiperintensidad grado dos (77 por ciento). (Ver tabla 3)



FIGURA .1
HIPERINTENSIDAD DE LOS GLOBOS
PÁLIDOS EN UN CORTE CORONAL T1

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Pte	Edad	Sexo	ENC ¹	Clínica	Debase	HTS ²	EEG	HTP ³	Evolución
1	26	F	si	epilepsia	CBP	2	paroxístico	si	<5 a
2	40	F	si	epilepsia	CBP	2	paroxístico	si	>5 a
3	65	F	si	neuropatía periférica	CHPN	2	no	si	>5 a
4	49	F	si	ataxia	CHPN	2	no	si	>5 a
5	33	M	si	disartria, ataxia, distonia	Sx Budd Chian	2	no	si	>15a
6	54	M	si	neuropatía multifocal	CHAN	1	no		>10a
7	45	M	si	disartria y ails. memoria	CHAN	2	no	no	>5a
8	93	M	si	hemicoorea	CHAN	2	no	no	>10a
9	20	M	si	confusión	Hepatitis Autoimmun e	2	no	si	<5 a
10	71	F	si	Parkinson	CHPN	2	anormal difuso	no	<5 a
11	65	F	si	disartria	CHAN	2	no	si	>10 a
12	50	M	si	confusión, SDC, MNM ²	CHAN	1	no	SI	>10 a
13	32	M	si	encefalopatía	CHAN-PN	2	encefalopatía	SI	<4

¹ ENC = Encefalopatía

² HTS = Hiperintensidad

³ HTP = Hipertensión Portal

Tabla 2.

Tipo de enfermedad hepática asociada a hiperintensidad de ganglios basales.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	2
CHEN	6
BUDH CHIANI	1
HEPATITIS CRONICA AUTOINMUNE	1
CHEN	3

Tabla 3. Grado de intensidad de los globos pálidos

CAS	TIEMPO	B.T.	ENCEFALOPA	HIPERINTENSI	IITP
0	EVOLUCION		TIA	DAD	
1	< 5 a	4.8	si	grado 2	si
2	< 5 a	8.6	si	grado 2	si
3	> 5 a	2.2	si	grado 2	si
4	> 5 a	2.3	si	grado 2	si
5	> 5 a	1.2	si	grado 2	si
6	> 5 a	2.3	si	grado 1	si
7	> 5 a	3.9	si	grado 1	no
8	> 5 a	1.2	si	grado 2	no
9	< 5 a	0.6	si	grado 1	si
10	< 5 a	1.3	si	grado 2	no
11	> 5 a	3	si	grado 2	si
12	> 5 a	4	si	grado 2	si
13	< 5 a	4.6	si	grado 2	si

DISCUSIÓN.

El análisis de nuestros casos mostró lo siguiente:

1.- Existe una asociación entre la gravedad y la duración de la hepatopatía y la presencia de los cambios morfológicos en la resonancia magnética. La mayoría de estos pacientes tenían una clasificación de Child avanzada y habían tenido la enfermedad hepática de cinco a quince años. Hubo una correlación significativa entre la gravedad y la duración de la enfermedad y la hiperintensidad de los globos pálidos.

2.- Existe una asociación entre los síntomas neurológicos del sistema nervioso central y la presencia de los cambios en los globos pálidos. La mayoría de estos pacientes estaban sintomáticos. Sin embargo la epilepsia parece no tener relación a la enfermedad hepática ya que dos pacientes sufrían de epilepsia antes de desarrollar la hepatopatía. La encefalopatía está caracterizada por trastornos cognoscitivos, disartria, trastorno de la marcha y movimientos involuntarios. Estos síntomas reflejan disfunción de los ganglios basales pero probablemente también reflejan un trastorno cortical difuso. Atrofia cortical fue observada en la mitad de nuestros pacientes. Todos nuestros pacientes tenían encefalopatía de grados variables, lo cual correlacionó en forma significativa desde el punto de vista estadístico.

3.- El tipo de hepatopatía no influye en el desarrollo de los cambios morfológicos de la resonancia magnética. Diversos tipos de encefalopatía pueden producir el mismo trastorno, tampoco se pudo evidenciar diferencias con aquellos pacientes alcohólicos. Algunos autores se han interesado más por el daño cerebral relacionado con la ingesta de alcohol, como Pratt y

Zeneroli quienes reportaron sobre la génesis del daño y la prevalencia de atrofia cortical en cirróticos alcohólicos con encefalopatía persistente. Demostraron que no hay relación entre la atrofia con sintomatología neurológica y demencia.^{11,13}

4.- La hiperbilirrubinemia parece no tener relación con los cambios morfológicos. Los niveles de bilirrubinemia fueron poco variables en nuestros pacientes.

5.- El cortocircuito porto-sistémico parece ser de importancia en el desarrollo de los cambios ya que la mayoría de nuestros pacientes tenían evidencia de cortocircuito portosistémico. El paciente con síndrome de Budd Chiari tenía los cambios morfológicos más prominentes y los síntomas neurológicos más conspicuos.

6.- Algunos de nuestros pacientes tenían datos de neuropatía periférica. Estos cambios no han sido reportados, tal vez porque no han sido estudiados, pero no son completamente inesperados porque reflejan la intensidad de la hepatopatía.

7. Utilizando la técnica de espectroscopia en pacientes con falla hepática aguda se han detectado marcadores funcionales que correlacionan con el daño neurológico; así Gupta describe tres casos de mujeres jóvenes que desarrollaron hepatitis aguda grave. Les realizaron IRM con espectroscopia encontrándose elevación de glutamina y menos significativo el mioinositol; se compararon estos casos con treinta controles sanos de la misma edad. En el caso que sobrevivió la espectroscopia se normalizó y la hiperintensidad de los globos pálidos disminuyó al recuperarse la paciente. Estos tres casos reportados son muy similares a dos de nuestras pacientes con hepatopatía aguda. Son interesantes las observaciones de Gupta, pues encontró también

que los niveles de colina pudieran servir como un marcador bioquímico, pues es sabido que los pacientes con cirrosis tienen deficiencia de ésta independientemente del aporte exógeno. La fuente de colina es la dieta y la síntesis *de novo* es en el hígado¹⁸. El equipo del INNSZ cuenta ya con el programa para realizar espectroscopias por lo que pudiera sugerirse para un estudio prospectivo en el futuro.

8.- Los cambios morfológicos observados en la IRM no son específicos ya que han sido observados en pacientes con nutrición parenteral. Uno de estos pacientes no tenía hepatopatía y los cambios observados en la IRM son similares. Esto refuerza la hipótesis de que el manganeso está implicado en los cambios morfológicos.

8.- La naturaleza de las lesiones aún es desconocida, la presencia de cortocircuitos portosistémicos puede permitir el paso de sustancias tóxicas con propiedades especialmente paramagnéticas, que pueden llegar a depositarse en los globos pálidos. Los dos casos de pacientes sin antecedentes de hepatopatía y que recibieron alimentación parenteral total son similares a los que reportó Scott en nueve pacientes de los cuales ninguno se conocía con hepatopatía previa²¹. Se argumenta que el manganeso es un metal paramagnético que acorta el tiempo de relajación T1³¹. Normalmente no hay depósito de manganeso en el cerebro ya que menos del 3 por ciento del manganeso ingerido se absorbe con una retención menor al 1 por ciento después de la excreción biliar. Cuando se administra parenteralmente este mecanismo es eliminado³². El sitio de mayor depósito es el segmento medial de los globos pálidos. Con una exposición mayor también puede depositarse en el núcleo caudado, putamen, núcleo subtalámico. Esto se demostró experimentalmente en monos. Una vez

depositado en los ganglios basales se depura muy lentamente a pesar de que se suspenda la administración del mismo , así mismo los quelantes son poco eficientes ^{33,34}.

Estudios con animales han demostrado que el manganeso se une a receptores dopaminérgicos ocasionando auto-oxidación de la dopamina formando radicales libres. También el depósito de manganeso ocasiona daño directo al tejido con pérdida neuronal y marcada gliosis ³⁵. Clínicamente la intoxicación por manganeso resulta en trastornos psiquiátricos como desorientación, trastornos de memoria, alucinaciones; síntomas que persisten aproximadamente por un mes. En caso de intoxicación crónica los síntomas son principalmente extrapiramidales, como trastornos de la marcha, bradicinesia, temblor, debilidad, varias formas de distonia como rigidez y movimientos coreoatéticos³⁵. También puede presentarse cefalea y trastornos del lenguaje ³⁶.

Debido a que las mezclas de alimentación parenteral frecuentemente contienen hierro y zinc, elementos que se sabe tiene afinidad para depositarse en los ganglios basales, éstos pueden estar contribuyendo aumentando la señal en la IRM. Aunque generalmente el hierro y el zinc tienen predilección por otros ganglios basales como en la enfermedad de Wilson y la de Hallervorden Spatz.

Por último vale la pena mencionar que aunque ninguno de nuestros casos fue sometido a un trasplante hepático, está reportado por varios autores que la hiperintensidad de los globos pálidos disminuye o desaparece después de la cirugía. Así mismo las manifestaciones neurológicas mejoran¹⁷.

Sin embargo, varias preguntas necesitan ser contestadas en estudios futuros.

1. Se requieren estudios longitudinales en las enfermedades hepáticas agudas reversibles; es posible que existan cambios en los glóbulos pálidos durante la disfunción hepática aguda y éstos cambios gradualmente desaparezcan. Estudios seriados de IRM en pacientes con hepatitis agudas graves parecen ser de gran importancia.
2. Además, debe ser útil bajo esta premisa realizar estudios funcionales como el flujo sanguíneo con SPECT O PET o estudios metabólicos como el consumo de glucosa con el PET; es posible que las áreas hiperintensas tengan una alteración metabólica o de flujo sanguíneo.
3. El hecho de que las señales desaparezcan con la mejoría de la disfunción hepática, específicamente posterior al trasplante, sugiere se pueda utilizar como marcador de encefalopatía hepática.
4. Los casos de administración de NPT sin historia previa de hepatopatía crónica descarta que el aumento de intensidad se presente unicamente en casos de insuficiencia hepática crónica. Sin embargo, la correlación entre la hiperintensidad de los globos pálidos y los síntomas neurológicos en estos casos permanece incierta.
5. Un estudio importante en el futuro es la determinación de los niveles séricos de manganeso y quizás de otros elementos esenciales.

REFERENCIAS

1. Sherlock S. Summerskill W.H.J. **Portal-Systemic Encephalopathy, neurological complications of liver disease.** The Lancet . 1954; 2: 453-457.
2. Read A.E., Sherlock S. **The Neuro-Psychiatric Syndromes associated with chronic liver disease and an extensive Portal-Systemic collateral circulation.** Quarterly Journal of Medicine, New Series XXXVI, 1967;141:135-150.
3. Victor M. Adams R. **Non wilsonian hepatocerebral degeneration.** Medicine, 1965, 44: 345- 396.
4. Finlayson M.H. Superville B. **Distribution of Cerebral lesions in Acquired Hepatocerebral Degeneration.** Brain 1981, 104: 79-95.
5. Tarter R. Hays A. **Cerebral Morphological abnormalities associated with non- alcoholic cirrhosis.** The Lancet, 1986. Oct 18.: 893-895.
6. Bernthal P. Hays A. Tarter R. **Cerebral CT Scan Abnormalities in Cholestatic and Hepatocellular Disease and their Relationship to Neuropsychologic Test Performance.** Hepatology 1987, 7 : 107
7. Moore J.W., Dunk A.A., Crawford J.R. **Neuropsychological deficits and morphological MRI brain scan abnormalities in apparently healthy non-encephalopathic patients with cirrhosis. A controlled study.** Hepatology,1989,9: 319-325.
8. Bleasel R.C., Waugh. **Development of chronic hepatocerebral degeneration eight years after distal splenorenal (Warren) shunt.** Gut,1989, 30: 1419-1423

9. Geis Raymond J., Hendrick E. **White matter Lesions: Role of Spin Density in MR Imaging.** Radiology, 1989, 170,3 : 863-868.
10. Sarin S.K. and Nundy S. **Subclinical encephalopathy after portosystemic shunts in patients with non-cirrhotic portal fibrosis.** Liver,1985, 5: 142-146
11. Pratt O. Rooprai H.K. **The Genesis of Alcoholic Brain Tissue Injury.** Alcohol and alcoholism ,1990,35 : 217- 230.
12. Kulisevsky J, Pujol J, Junqué C, Deus J, Balanzó J, and Capdevila A. . **MRI Pallidal Hyperintensity and Brain Atrophy in Cirrhotic Patients: two different MRI patterns of clinical deterioration?** Neurology 1993;43: 2570- 2573
- 13.Zeneroli M.L. Cioni G. Vezzelli C. Grandi S. Crisi G. Luzietti R. Ventura E. **Prevalence of brain atrophy in liver cirrhosis patients with chronic persistent encephalopathy. Evaluation by computed tomography.** J. Hepatol. 1987; 4: 283-292.
14. Kulisevsk y J, Pujol J. Balanzó Joaquín, Junqué C, Deus J, Capdevilla A y Villanueva C. **Pallidal Hyperintensity on Magnetic Resonance Imaging in Cirrohtic Patients: Clinical Correlations .** Hepatology 1992;16: 1382- 1388.
- 15.-Muñoz S, Robinson M, Northrup B, Bell R, Moritz M, Jarrel B, Martin P, Maddrey W. **Elevated Intracranial Pressure and Computed Tomography of the Brain in Fulminant Hepatocellular Failure.** Hepatology 1991;13:209-212
16. Kulsevsky et al.,**MR Imaging of Acquired Hepatocerebral Degeneration.** AJNR 1991,12 :527-528.

17. Pujol A, Pujol J, Graus F, Rimola A, Peri J, Mercader J.M., Garcia-Pagan J.C. Bosch J., Bosch J, Rodes J. y Tolosa E. **Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure**, Neurology 1993;43: 65-69
18. Gupta R.K. Saraswat V. A, Poptani H, Dhiman R.K. Kohli A. Gujral R.B. and Naik S.R. **Magnetic Resonance Imaging and Localized In Vivo Proton Spectroscopy in Patients with Fulminant Hepatic Failure**. The American Journal of Gastroenterology, 1993, 88:670-674.
19. Gitlin N, **Subclinical Portal-Systemic Encephalopathy, Subclinical Portal-Systemic Encephalopathy**. The American Journal of Gastroenterology 1988; 83: 8-11.
20. Inoue E. Shinichi H, Narumi Yoshifumi, Fujita M, Kuriyama K, Kadota T. Kuroda Ch. **Portal-Systemic Encephalopathy: Presence of Basal Ganglia Lesions with High Signal Intensity on MR Images**, Radiology 1991; 179: 551-555.
21. Pujol A, Graus F., Peri J, Mercader J.M., Rimola A. **Hyperintensity in the Globus Pallidus on T1-Weighted and Inversion-Recovery MRI: A Possible Marker of Advanced Liver Disease**. Neurology 1991;41: 1526-1527
22. Uchino A, Tasuko M and Ohno M. **Case Report- MR Imaging of Chronic Persistent Hepatic Encephalopathy**. Radiation Medicine 1989;7,6: 257-260
23. Brunberg J, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel D. **Chronic Acquired Hepatic Failure: MR Imaging of the Brain at 1.5 T**. AJNR 1991; 12:909-914.

24. Zeneroli Maria L, Cioni G, Crisi G, Vezzelli C, Ventura E. **Globus pallidus Alterations and Brain Atrophy in Liver Cirrhosis Patients with Encephalopathy: an MR Imaging Study.** Magnetic Resonance Imaging 1991;9: 295- 302.
- 25- Graham D.I.³, Adams J., Caird F.I., Lawson J. **Acquired Hepatocerebral Degeneration: Report of an atypical Case** J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1970, 23:656-662.
26. Thuluvath P, Edwin D, Chang N, Villiers C, Hochman S, Klein A. **Increased Signals Seen in Globus Pallidus in T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Cirrhotics are not Suggestive of Chronic Hepatic Encephalopathy.** Hepatology 1995;21:440-442.
- 27- Uchino A, Hasuo K, Matsumoto Sh, Masuda K. **Cerebral Magnetic Resonance Imaging of the Liver Cirrhosis Patients.** Clinical Imaging 1994;18: 123-130.
- 28- Pujol J, Kulisevsky J, Moreno a, Deus J., Alonso J., Balanzo J., Martí-Vilalta J.L, Capdevila A. **Neurospectroscopic Alterations and Globus Pallidus Hyperintensity as Related Magnetic Resonance Markers of Reversible Hepatic Encephalopathy.** Neurology 1996;47:1526-1530.
29. Mirowitz S., Sartor K., Gado M. **High-Intensity Basal Ganglia Lesions on T1-Weighted MR Images in Neurofibromatosis.** AJNR 1990;154:1159-1163.
30. Mirowitz S, Westrich T, Hirsh J. **Hyperintense Basal Ganglia on T1-weighted MR Images in Patients Receiving Parenteral Nutrition.** Radiology 1991; 181: 117-120.

31. Newland MC, Ceckler TL, Kordower JH, Weis B. **Visualizing Manganese in the primate Basal Ganglia with Magnetic Resonance Imaging.** Exp. Neurol 1989; 106: 251- 258.
32. Scheuhammer AM, Cherin MG. **The Influence of manganese on the Distribution of Essential Trace Elements.** J Toxicolog Environ Health 1983; 12: 361- 370
33. Bird DE, Anton AH, Bullok B. **The Effect of Manganese on Basal Ganglia Dopamine Concentrations in Rhesus Monkey .** Neurotoxicology 1984, 5: 59- 66.
34. Pentchew A, Ebner FF, Kovatch RM. **Experimental Manganese Encephalopathy in Monkeys: a Preliminary Report.** J Neuropathol Exp neurol 1963; 22: 488-499
35. Donaldson J, **The Physiopathologic Significance of Manganese in Brain: its relations to schizophrenia and Neurodegenerative Disorders.** Neurotoxicology 1987; 8 : 451-462.
36. Barbeau A. **Manganese and Extrapyrmidal Disorders.** Neurotoxicology. 1984; 5: 13-36.

Fé de erratas:
Pág. 23; se trata de un corte axial.