



112426

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEURORRADIOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA "MANUEL
VELAZCO SUARES"
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN

**ESPECTROSCOPIA UNIVOXEL CON RESONANCIA MAGNETICA DE
3 TESLAS, EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PREDICTIVO
POSITIVO (ASINTOMÁTICOS Y SINTOMÁTICOS) Y NEGATIVO,
PARA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE:
NEURORRADIOLOGIA
PRESENTA:
DR. RAFAEL OCTAVIO FERMIN DELGADO

MEXICO, D.F.
2005



0349560



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo receptional.

NOMBRE: Rafael C. Fermín

Dr. Julio Sotelo Morales
Director General

FECHA: 18/5/2005

FIRMA: Dr. Rafael C. Fermín

Dr. Manuel Velasco Suárez †
Director Emérito

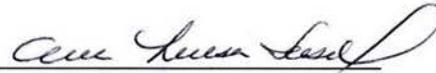
Dr. Alfredo Gómez Aviña
Director Médico


Dra. Teresa Corona Vázquez
Directora de Enseñanza



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

Dr. Jesús Rodríguez Carbajal
Profesor Titular de la Especialidad de Neurorradiología



Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz.
Departamento de Neuropsiquiatría del INNN MVS
Tutora



F A B A

Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez
Investigador titular Instituto Neurológico U.N.A.M.
Tutor

DIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TESIS DE NEURORADIOLOGIA

TITULO

Espectroscopia univoxel, con Resonancia Magnética de 3 teslas, en pacientes con diagnóstico predictivo positivo (asintomáticos y sintomáticos) y negativo, para la enfermedad de Huntington.

AUTOR

Dr. Rafael Octavio Fermín Delgado

INSTITUCION

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

TUTORES:

Dra. Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz.
Departamento de Neuropsiquiatría del INNN MVS

Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez
Investigador titular Instituto Neurológico UNAM

COAUTORES

Dr. Jesús Rodríguez Carbajal
Departamento de Neuroimagen del INNN MVS

Dra. Perla Salgado Lujambio.
Departamento de Neuroimagen del INNN MVS

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez
Departamento de Investigación Clínica del INNN MVS

Dra. Elisa Alonso Vilatela
Departamento de Neurogenética del INNN MVS

Dr. Ricardo F. Díaz Romero Paz
R5 de Neurocirugía del INNN MVS

Dra. Patricia Alvarado
Física Médica.

Erick H. Pasaye A.
Física Médica.

A **DIOS**, por darme todo, solo dejándome, lo que se gana con esfuerzo y trabajo.

A **Armanda Delgado Negrette** y **Gisela Negrette Ortega †**, mis madres, por ser casi todo en mi vida, darme su amor maternal (representación humana del amor de DIOS en la tierra) y amistad.

A **Celinés Díaz Rodríguez**, mi novia, futura esposa, por su amor, apoyo, ser más que una compañera, aun en la distancia, ser la ilusión de mi vida, la razón de seguir y la fuente del amor en mi vida, te amo.

Al **Dr. Rafael Agustín Dayeh Roque**, “mi padre”, por tu ejemplo y tu cariño.

Al **Dr. Juan Manuel Taveras Rodríguez †** y al **Dr. Jesús Rodríguez Carbajal**, mis maestros, dos ejemplo de vida profesional y personal.

A **Doña Margot Vda. Taveras**, **Doña Milagros Ureña** y **Doña Lesvia Miranda**, por confiar en mí y siempre estar dispuestas a ayudarme, no las defraudare nunca, gracias.

Al **Dr. Guillermo Valdivieso**, por enseñarme que es posible, la calidad académica unida con el respeto a los demás, esos dos meses fueron únicos.

A **CEDIMAT** y al **INN “MVS”**, mis fuentes de conocimiento, siempre les agradeceré y seré un digno representante, donde quiera que este.

A **México** y mis **compañeros** del **INN MVS**, nunca los olvidaré.

INDICE

- I. Resumen
- II. Introducción
- III. Antecedentes
- IV. Preguntas
- V. Hipótesis
- VI. Justificación
- VII. Objetivos
- VIII. Pacientes y métodos
 - a. Diseño
 - b. Población y muestra
 - c. Criterios de inclusión
 - d. Criterios de exclusión
 - e. Variables
 - f. Análisis estadístico
 - g. Tamaño de muestra
 - h. Material y método
- IX. Resultados
- X. Discusión
- XI. Conclusión
- XII. Casos ilustrativos

XIII. Agradecimientos

XIV. Bibliografía

I. RESUMEN:

Objetivo:

Describir los cambios cerebrales observados en la espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con enfermedad de Huntington (EH) en diferentes estadios (pre-sintomáticos y sintomáticos) y compararlos con sujetos controles.

Pacientes y métodos:

Se realizó un estudio transversal, observacional y comparativo, de 3 diferentes grupos, reuniendo un total de 18 personas, a los cuales se les practicó la prueba genética para identificar el gen portador de la enfermedad de Huntington. Integrándose así los tres diferentes grupos: negativo (n=6), positivos asintomáticos (n=6) y sintomáticos (n=6). Se les realizó a todos espectroscopia univoxel a nivel de la cabeza del núcleo caudado, putamen y corteza occipital en el hemisferio izquierdo, con resonador de 3 teslas, tratando de encontrar cambios metabólicos y diferencias entre estos grupos. Con el propósito de identificar y describir las características que por espectroscopia de protones se puedan presentar estos tres grupos y con ello poder proponer hipótesis sobre la evolución y mecanismos fisiopatológicos que involucren a las estructuras arriba señaladas y saber si en estados pre-sintomáticos ya se presentan o no estos cambios.

Resultados:

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación Co/Cr de cabeza del núcleo caudado, putamen y corteza occipital las cuales fueron mayores en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos y estos a su vez que los controles sanos. La concentración de creatina en el putamen y corteza occipital, y el N-asetil-aspartato en la corteza occipital fue menor en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos y controles sanos.

Conclusión:

A diferencia de otros reportes no se observó la disminución de Naa en la cabeza del núcleo caudado y del putamen en pacientes con la EH, solo se encontró el aumento de la relación Co/Cr, en los pacientes sintomáticos. Tampoco se identificó la presencia de lactato ni de mio-inositol.

Este estudio pre-eliminar se suma a una pequeña lista de estudios con los mismos fines, siendo esta una de sus contribuciones.

Consideramos necesario aumentar el número de sujetos estudiados, así como la posibilidad de formar sub-grupos por: tiempo de evolución, y tipo de sintomatología predominante (motora, cognoscitiva y conductual).

Por todo lo anterior y dadas las características del INNN proponemos se de continuidad a esta línea de investigación.

II. INTRODUCCION:

La enfermedad de Huntington es una enfermedad autosómica dominante, con coreatetosis, demencia, síntomas psiquiátricos mayores y atrofia de núcleo caudado. Afecta de 3 a 10 por 100,000 personas, con igual frecuencia en ambos sexos y tiene un curso de 13 a 16 años. Usualmente la enfermedad comienza entre la cuarta y quinta década; alrededor del 5 al 10 % de la EH, padecen la forma juvenil, la cual comienza antes de los 20 años.

El gen de la EH esta en el brazo corto de cromosoma 4 y resulta del incremento del número de repeticiones CAG en el gen de la huntingtina. Un gen mutado de origen paterno augura un comienzo más temprano, así como una evolución más rápidamente progresiva¹.

George Huntington, describió en el siglo 19 (1872), las principales características: progresiva, corea con trastornos del comportamiento con demencia y una transmisión autosómica dominante².

Características clínicas:

Se ha descrito una triada clínica para esta enfermedad: motora, cognitiva y afectivos conductuales³.

Manifestaciones Motoras:

Movimientos involuntarios y movimientos anormales voluntarios

Corea (este termino significa “baile” en griego²) o movimientos bruscos, repetitivo combinado con atetosis o lentos, movimientos retorcidos y que a menudo terminan en postura distonicas. La primera manifestación es una mueca facial transitoria, abriendo y cerrando la boca, elevación de la ceja, movimientos de la cabeza y de extensión y flexión de los dedos. Temprano en el curso de la enfermedad estos movimientos sugieren un tic nervioso que puede ser ocultado por amanerismo y al incorporarse actos casi intencionales. La EH progresa a disartria, disfagia, desviación cubital de la mano y movimientos alternados de extensión-pronación y flexión-supinación de los dedos (pianista). Más tarde en el curso de la enfermedad, la coreoatetosis, es el movimiento más constante, importantes muecas, meciendo, asintiendo y balanceando la cabeza. La marcha adquiere la apariencia de “danza” con irregulares sacudidas, inmovilidad de las piernas y el tronco. A pesar de lo pronunciado de la coreatetosis, tiende a decrecer durante el día y a desaparecer durante el sueño. En estadios avanzados, los movimientos se vuelven lentos y adquieren características atetósicas o una franca distonía (rotación interna de los hombros, puños apretados, flexión de las rodillas e inversión del pie). Algunos pacientes manifiestan movimientos anormales de los ojos como son alteraciones supranucleares de la mirada voluntaria, nistagmo optoquinectico y un tercio de los pacientes presenta aumento del reflejo tendinoso profundo¹.

La corea puede estar ausente en la EH y los movimientos anormales consisten en temblores o mioclonus (forma rígido-akinética)², alrededor de un octavo de los pacientes presentan Parkinsonismo (variedad de Westphal), esta variante prevalece en pacientes con EH juvenil. Otra característica de esta variante es una herencia paterna, demencia temprana, mioclonus, temblor durante el curso de la enfermedad, y corta duración de la enfermedad.

A diferencia de los casos en adultos por arriba de un 50 % de la juvenil, presenta manifestaciones de convulsiones generalizadas¹.

Los trastornos de la deglución pueden ocasionar la muerte por broncoaspiración.

El deterioro cognitivo inicia por lo general al mismo tiempo que los desórdenes del movimiento, pero no es obligatorio².

Manifestaciones Cognitivas:

- Disminución en la velocidad de sistema psicomotor.
- Disminución de la selección y para sostener la atención.
- Disminución de la conducta de iniciativa, espontaneidad y compromiso.
- Disminución del IQ con discrepancia del rendimiento verbal.
- Disminución de la fluencia verbal y la producción verbal.
- Falla de la memoria retroactiva, mejor reconocimiento.

Manifestaciones de disturbios emocionales:

Las manifestaciones psiquiátricas más comunes son de orden afectivo. La depresión mayor relacionada con EH, se caracteriza por un sentimiento de minusvalía o de culpa, cambios en el patrón del sueño, apetito, ansiedad, pérdida de energía y de la libido, aun que en algunos casos se incrementa esta última². Otro trastorno psiquiátrico es la irritabilidad severa³.

Un tercer síntoma en la apatía, que puede estar presente en cualquier periodo de la enfermedad².

Pierden la habilidad para trabajar, conducir y su interrelación con los demás y el control de sus funciones corporales.

Diagnóstico:

La historia familiar es importante en el diagnóstico de esta enfermedad. En 1993 se encontró un gen anómalo (IT 15) en la banda terminal del brazo corto del cromosoma 4, la mutación consiste en una expansión de trinucleótido.

Las técnicas de genética molecular (PCR) confirman la enfermedad y sirven para el diagnóstico presintomático.

El gen responsable se localiza en el brazo corto del cromosoma 4, uno de los 22 cromosomas no ligados al sexo. El gen normal tiene 3 bases de DNA compuesta por la secuencia CAG. La mutación genética consiste en un segmento de DNA inestable, donde varios pares de bases se repiten docenas de veces. La expansión del trinucleótido repetido (CAG)_n origina la Enfermedad de Huntington por su efecto sobre la expresión o estructura de la proteína codificada por el gen IT15.

El número de repeticiones CAG predice el riesgo de desarrollar la Enfermedad de Huntington (ver cuadro 1):

Nº DE REPETICIONES CAG	RESULTADO
2 – 27 (rango normal)	No desarrollo de EH.
28 – 35	El individuo no desarrollará la EH, pero la generación siguiente tiene riesgo. Cuando el portador es varón.
36 – 39	Algunos, pero no todos, desarrollarán la EH. La siguiente generación también tiene riesgo.

Cuadro 1: número de repeticiones de CAG por el diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington.

La IRM en la enfermedad de Huntington:

La ERM (Espectroscopia por Resonancia Magnética), fue aprobada por la FDA en el 1995, siendo una técnica capaz de ofrecer información metabólica y bioquímica sobre el parénquima encefálico normal y sobre varios procesos patológicos¹.

El espectro protónico localizado en la IRM, con supresión de agua del cerebro humano con tiempos de eco largos (TE 136 o TE 272 ms).

Se utilizan dos métodos STEAM (stimulated echo acquisition mode), usa tres ecos de 90 grados para obtener un eco, puede hecho con TE alto o bajo, no hay recuperación completa de la señal y es muy contaminado por la grasa; el segundo método es el PRESS (point resolved spectroscopy), usa un pulso de 90 grados y dos de 180 grados para producir "spin-echo", puede ser hecho con TE alto o bajo, hay recuperación completa de la señal y es la más usada.

Colina (Cho) proviene fundamentalmente de las tetrametilaminas, especialmente de los fosfolípidos que contienen colina, localizada a 3.2 ppm, su concentración es un poco mayor en la sustancia blanca que en la gris y su aumento indica proliferación celular, aumenta en tumores, traumas encefálicos, desmielinización, hematomas en reabsorción, pseudotumor, infartos, diabetes, ancianos, en la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, Creutzfeldt-Jakob, neonatos y posterior a trasplantes hepáticos y disminuye en toxoplasmosis, abscesos, necrosis, encefalopatía hepática e hiponatremia.

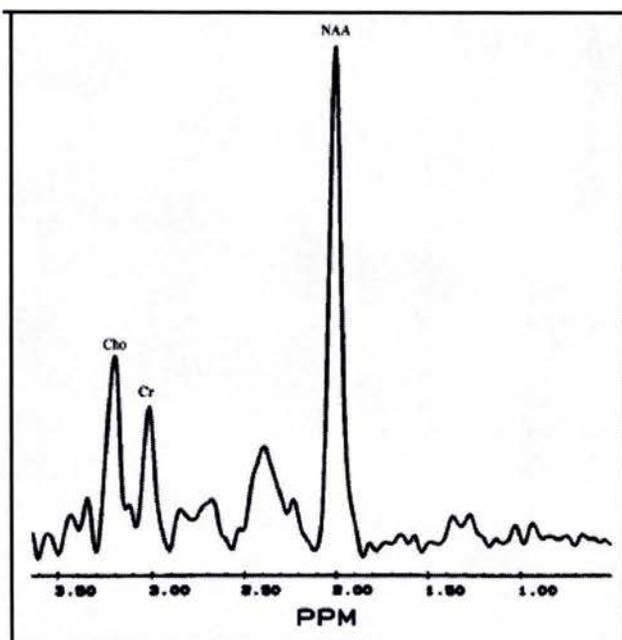
Creatina (Cr) es el más estable de los metabolitos y es usado como referencia interna, localizado en 3.0 y 3.9 ppm, esta en mayor concentración en la sustancia gris que en la blanca, aumenta posterior a trasplantes hepáticos, traumas (por la hiperosmolaridad) y en ancianos y disminuye en tumores, infecciones, necrosis, esclerosis múltiple aguda, enfermedad hepática crónica, hipoxia, isquemias, neonatos.

N-acetil aspartato (Naa), es el mayor pico del espectro, es un marcador de densidad y viabilidad neuronal y axonal y su concentración es semejante en la sustancia gris y blanca y se localiza en 2.0, 2.5 y 2.6 ppm, disminuye en cualquier insulto encefálico y aumenta en la enfermedad de Canavan, desarrollo cerebral en niños, hiperosmolaridad y en recuperación axonal.

Lactato es siempre patológico, proviene de la resonancia del metilo del lactato, localizado en 1.32 ppm, es de aspecto doble, se invierte con TE de 144 y su presencia indica glicólisis anaeróbica.

El mio-inositol (Mi), marcador glial localizado en los astrocitos, producto de la degradación de la mielina, es el más importante osmolítico regulador del volumen celular, se localiza en 1.32 y 1.33 ppm.

En la enfermedad de Huntington se ha encontrado disminución de Naa y de la relación Naa/Cr, aumento de Colina y de la relación Co/Cr, así como presencia de Mio-inositol⁴.



Espectroscopia normal.

La tomografía axial computada sólo puede mostrar la atrofia del estriado (putamen y núcleo caudado, más evidente en su cabeza), causando esto dilatación de los ventrículos laterales y las astas frontales, atrofia cerebral, hallazgos propios de pacientes crónicos.

Las imágenes de resonancia magnética, supera la información que proporciona la TAC, agregándosele alteraciones de señal en el estriado, ya sea hiperintensidad o hipointensidad en las imágenes con TR/TE largos, los cambios de señal revelan diferentes procesos histológicos de la enfermedad. La pérdida de neuronas en el estriado, sobre todo las neuronas pequeñas, se acompaña de pérdida de las fibras de mielina y de gliosis, manifestándose con hiperintensidad de señal. La acumulación de hierro en el estriado es probablemente la causa de la hipointensidad de señal.

Los estudios volumétricos en pacientes con la enfermedad de Huntington han mostrado una reducción volumétrica importante de las estructuras del estriado, tálamo y región mesial del lóbulo temporal. En los pacientes asintomáticos con diagnóstico positivo las imágenes convencionales son normales⁵.

III. ANTECEDENTES:

Es poco lo que se ha escrito sobre la realización de espectroscopia en pacientes con diagnóstico predictivo positivo en pacientes asintomáticos. Entre los estudios mas parecidos a lo que buscamos se encuentran los siguientes.

En un estudio en el 1999, se estudiaron a diez pacientes (cuatro asintomáticos y seis con alteraciones del movimiento), encontrándose una reducción marcada de NAA y Creatina en ambos grupos en un 60 % de los sintomáticos y en un 30 % en los asintomáticos y se encontró una relación en los que tenían deterioro cognitivo y mayor cantidad de repeticiones CAG con la reducción de la creatina, concluyendo la que esta podría ser un marcador para el progresión de la enfermedad ⁷.

En el 1998 se estudiaron 31 sujetos con enfermedad de Huntington comparado con 17 pacientes normales, de los que tenían la patología 8 estaban asintomáticos con diagnóstico predictivo positivo, de estos, tres presentaron lactato en el estriado, así como los pacientes sintomáticos, donde fue más evidente la presencia de lactato en el estriado dominante (izquierdo). Los hallazgos en las regiones corticales occipitales fueron idénticos al de los controles normales ⁸.

Por IRM, en pacientes asintomáticos, no sólo se han estudiado los hallazgos espectroscópicos, se estudiaron 19 pacientes y se le hicieron medidas volumétricas del estriado encontrándose que la atrofia comienza muchos años antes de la presentación de la sintomatología ^{9,10}.

IV. PREGUNTA:

1. ¿Los pacientes que padezcan de la enfermedad de Huntington presentarían niveles disminuidos de Naa en relación con los controles sanos?
2. ¿Se relaciona el número de repeticiones con las alteraciones en la espectroscopía por resonancia magnética?

V. HIPOTESIS:

H1. Los pacientes asintomáticos con diagnóstico predictivo positivo para la enfermedad de Huntington y los pacientes con enfermedad de Huntington sintomática, tendrán presentes niveles de lactato y disminución de NAA y Cr en el estriado (núcleo caudado y putamen) en comparación con pacientes sanos.

H2. A mayor número de repeticiones de CAG mayor disminución de NAA y mayor concentración de lactato en el estriado (núcleo caudado y putamen).

H3. Los pacientes sintomáticos presentaran mayores cambios espectroscópicos, que los pacientes asintomáticos.

VI. JUSTIFICACION:

Mediante este estudio pretendemos evaluar pacientes con enfermedad de Huntington, en diferentes estadios de la enfermedad y así conocer más de esta enfermedad, son pocos los estudios hechos, en estos tres grupos de sujetos, tenemos una oportunidad única en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suarez” donde contamos con una gran población de pacientes así como los recursos tecnológicos (prueba genética y resonancia magnética), contamos con una RM de tres teslas en la literatura no se han evaluados con este teslaje. Como último fin conocer más de la fisiopatología de esta interesante enfermedad.

VII. OBJETIVOS:

Demostrar que la espectroscopia por resonancia magnética podría ser útil en la evaluación longitudinal de pacientes con enfermedad de Huntington, para contribuir al entendimiento y monitoreo de los cambios cerebrales que ocasiona las manifestaciones clínicas propias de esta enfermedad.

General.

Comparar la espectroscopia de la cabeza del núcleo caudado y el putamen en pacientes con diagnósticos molecular positivos para EH, sintomáticos y asintomáticos con pacientes sanos.

Específico.

Correlacionar repeticiones de CAG, disminución de NAA, la presencia de lactato y sintomatología.

VIII. PACIENTES Y METODOS:

a) **Diseño:**

Transversal, comparativo, analítico, observacional.

b) **Población y muestra:**

Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con diagnósticos predictivo positivo (asintomáticos y sintomáticos) y negativo de la enfermedad de Huntington, por marcadores genéticos.

c) **Criterios de inclusión:**

1. Positivo o negativo a la prueba genética de la enfermedad de Huntington (sintomáticos y asintomáticos).
2. Consentimiento de realización de estudio.

d) **Criterios de exclusión:**

1. Presencia de marcapasos.
2. Padecer de claustrofobia.
3. Padecer de otra enfermedad neurológica (infarto, tumor, etc.).
4. No autorización de la realización del estudio.
5. No estar en condiciones de ser evaluado.

e) **Variables:**

Dependientes.

Los resultados de la espectroscopia

Independientes:

El diagnóstico genético predictivo.

f) **Análisis estadístico:**

Se realizara una estadística descriptiva y pruebas de normalidad; ANOVA (con análisis post hoc mediante la prueba de Tukey).

g) **Tamaño de muestra:**

6 asintomáticos, 6 sintomáticos y 6 negativos de la prueba genética, sanos. Total 18 pacientes.

h) Materia y Método:

Estudiaremos 9 pacientes, sin límite de edad, a los cuales se le realizarán imágenes de resonancia magnética con aparato GE 3 T. con el último fin de realizarles espectroscopia a nivel de la cabeza del núcleo caudado. En grupo de tres: Prueba molecular negativa y positiva, sintomáticos y asintomáticos.

Entre las secuencias que se le realizarán esta:

1. Localizador.
2. T2 axial.
3. FLAIR axial.
4. 3 D SPGR.
5. Espectroscopia con técnica univoxel,
 - a) Tamaño del voxel: $2 \times 2 \times 2$
 - b) PRESS con TE de 144 ms
 - c) TR: 30 ms
 - d) Se harán observaciones cualitativas para comparar con los resultados de los exámenes genéticos.
 - e) Se colocarán tres ROI en las siguientes regiones, cabeza del núcleo caudado, putamen y corteza occipital (como región de control), en el hemisferio izquierdo.

Estos pacientes contarán con evaluaciones genéticas, neurológicas, neuropsiquiátricas y neuropsicologías, los cuales serán referidos al departamento de neuroimagen por el departamento de genética.

IX. RESULTADOS:

Se realizó espectroscopia por resonancia magnética con técnica univoxel, TR de 30 y TE 144, localizado en la Cabeza del Núcleo Caudado, Putamen y corteza occipital en el hemisferio izquierdo, tratando de dividir en putamen en tres áreas y centrando en voxel en su tercio medio, en la cabeza del núcleo caudado se trató de tomar la mayor cantidad de volumen evitando la contaminación de la señal por el líquido cefalorraquídeo.

Se estudio un total de 18 personas todos ellos con antecedente familiar positivo para la EH: 10 mujeres y 8 hombres, con edad promedio 45.1 años (ds de 7.7); a los cuales se le realizo prueba genética para identificar el gen portador de la enfermedad de Huntington, formándose así los siguientes grupos: negativo (n=6), positivos asintomáticos (n=6) y sintomáticos (n=6).

No se encontró alteraciones significativas el valor de Naa, creatina y colina en ninguno de los grupos, estudiados, ni en relación con tener o no el gen de la Huntingtina o padecer de los síntomas de la EH.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación Co/Cr en la **cabeza del núcleo caudado**, **putamen** y en la **corteza occipital** las cuales fueron mayores en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos y estos a su vez que los controles sanos (figuras I, III y VI).

La concentración de **creatina en el putamen y corteza occipital** y el N-asetil-aspartato en la corteza occipital fue menor en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos y controles sanos (figuras II, IV y V).

**Tabla I. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO:
COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS EN VALORES DE ESPECTROSCOPIA
SIN SIGNIFICADO ESTADISTICO**

VARIABLE	CONTOLES SANOS (CS) n= 6	PORTADORES ASINTOMÁTICOS (PA) n= 6	PORTADORES SINTOMÁTICOS (PS) n= 6	P *
Edad	52.5 (6.5)	41.4 (8)	41.4 (8.7)	NS
Número de triplete en alelo repetido	20.1 (2.7)	41.6 (3.2)	48.8 (1.9)	S
N-Acetil-Aspartato en N. Caudado	37.5 (15.7)	41.6 (3.2)	48.8 (1.9)	NS
Creatina en N. Caudado	37.5 (15.7)	38.8 (17.9)	34.4 (12.7)	NS
Colina en N. Caudado	22.6 (13.7)	23 (6.5)	26 (13.6)	NS
Razón NAA/Cr en N. Caudado	2.5 (2.4)	1.5 (0.2)	2 (1.1)	NS
N-Acetil-Aspartato en Putamen	37.1 (12.3)	47.6 (16.2)	33.2 (25.2)	NS
Colina en Putamen	20.3 (7.5)	21.4 (9.8)	20.6 (14.9)	NS
Razón de NAA/Cr en Putamen	1.7 (0.3)	1.6 (0.2)	2.2 (0.5)	NS
Colina en C. Occipital	22.1 (11.1)	32 (6.2)	24.8 (9.2)	NS
Razón de NAA/Cr en C. Occipital	1.8 (0.3)	1.8 (0.3)	1.7 (0.3)	NS

* En todos los casos, se realizó la prueba de ANOVA de una vía; así como un análisis post-hoc mediante la prueba de Tukey.

**Tabla II. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO:
COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS EN VALORES DE ESPECTROSCOPÍA
CON SIGNIFICADO ESTADÍSTICO**

VARIABLE	CONTOLES SANOS (CS) n= 6	PORTADORES ASINTOMÁTICOS (PA) n= 6	PORTADORES SINTOMÁTICOS (PS) n= 6	P *
Razón de Colina/Cr en NC	0.8 (.14)	1 (0.15)	1.3 (0.25)	↑ PS>PA (p=0.03) PS>CS (p=0.01)
Creatina en Putamen	22.1(8.7)	27.6 (7.3)	15.6 (13.0)	↓ CS > PS (p=0.05) PA > PS (p= 0.05)
Razón de Colina/Cr en Putamen	0.9 (0.1)	0.7 (0.1)	1.6 (1.1)	↑ PS>PA (p=0.066)
NAA en C.Occipital	61.6 (23)	88.4 (15.9)	44.6 (19)	↓ PA > PS (p= 0.018)
Creatina en C. Occipital	34.5 (14.5)	46.8 (4.5)	25.4 (10.6)	↓ PA > PS (p= 0.057)
Razón de Colina/Cr en C.Occipital	0.6 (0.19)	0.6 (0.11)	1 (0.32)	↑ PS>PA (p=0.028) PS >CS (p=0.01)

* En todos los casos, se realizó la prueba de ANOVA de una vía; así como un análisis post-hoc mediante la prueba de Tukey.

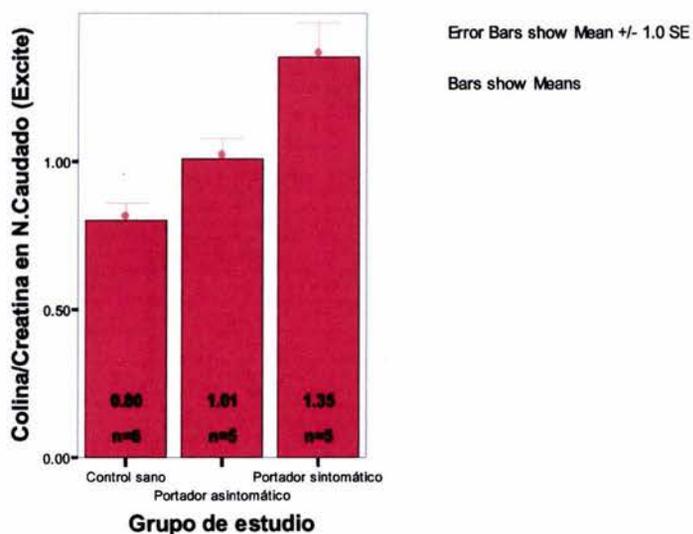


Figura I. Como puede observarse, la relación de Colina/Creatina en el núcleo caudado es un marcador aceptable para discriminar entre grupos; específicamente, el grupo de portadores sintomáticos tiene valores significativamente más altos que los grupos de portadores asintomáticos y que el grupo de controles sanos.

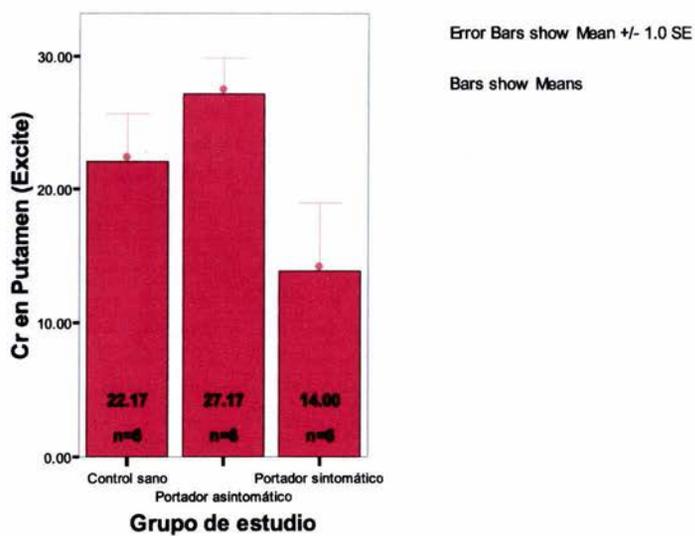


Figura II. Como puede observarse, la concentración de Creatina en el putamen esta disminuida en comparación con los grupos de portadores asintomáticos y que el grupo de controles sanos.

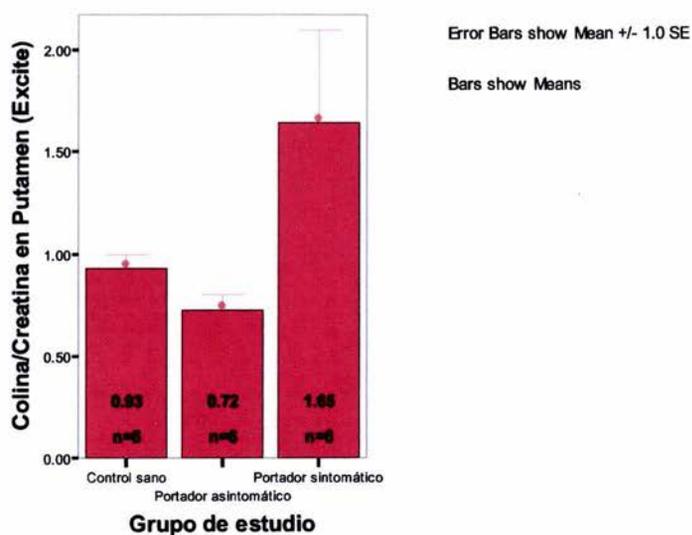


Figura III. Como puede observarse, la razón de Colina/Creatina en el putamen es un marcador aceptable para discriminar entre grupos; específicamente, el grupo de portadores sintomáticos tiene valores significativamente más altos que los grupos de portadores asintomáticos y que el grupo de controles sanos.

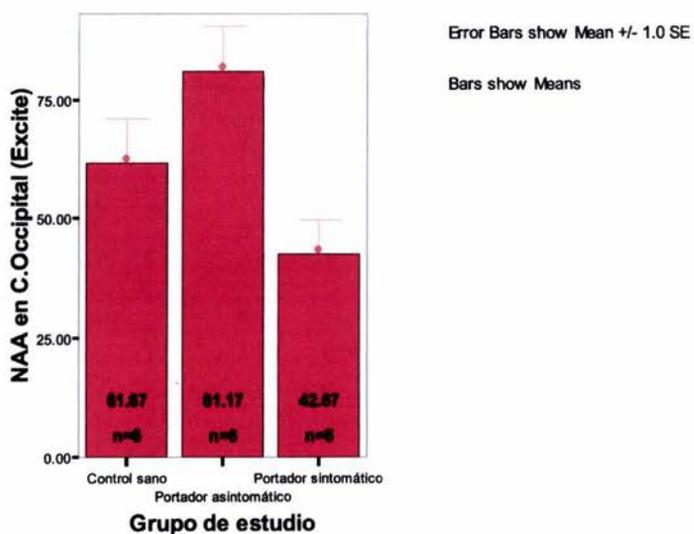


Figura IV. Se observa disminución del Naa en la corteza occipital específicamente, el grupo de portadores sintomáticos probablemente a daño neuronal, debido a extensión de los daños de la enfermedad de Huntington a esta zona.

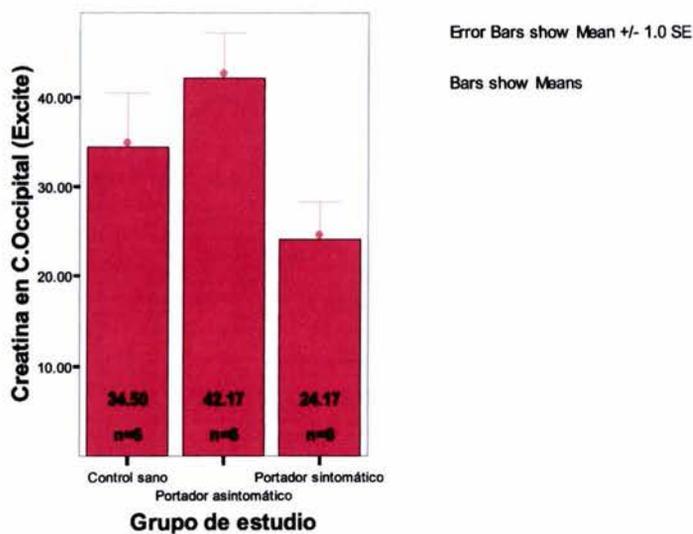


Figura V. Puede observarse una disminución de la concentración de creatina en la corteza occipital en el grupo de portadores sintomáticos tiene valores significativamente más bajos que los grupos de portadores asintomáticos y que el grupo de controles sanos.

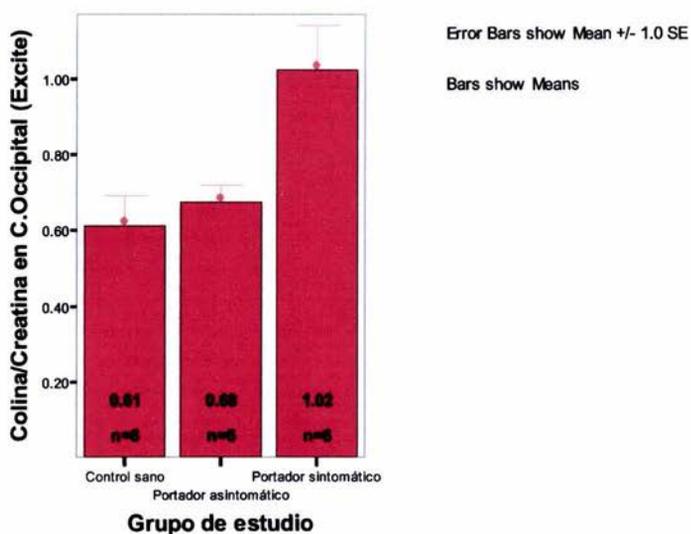


Figura VI. Como puede observarse, la relación de Colina/Creatina en la corteza occipital es un marcador aceptable para discriminar entre grupos; específicamente, el grupo de portadores sintomáticos tiene valores significativamente más altos que los grupos de portadores asintomáticos y que el grupo de controles sanos.

X. DISCUSIÓN:

A diferencia de otros reportes no se observó la disminución de Naa en la cabeza del núcleo caudado y del putamen en pacientes con la EH, solo se encontró el aumento de la relación Co/Cr, en los pacientes sintomáticos. Tampoco se identificó la presencia de lactato ni de mio-inositol.

Este estudio pre-eliminar se suma a una pequeña lista de estudios con los mismos fines, siendo esta una de sus contribuciones.

Consideramos necesario aumentar el número de sujetos estudiados, así como la posibilidad de formar sub-grupos por: tiempo de evolución, y tipo de sintomatología predominante (motora, cognoscitiva y conductual).

También someter la espectroscopia programas que optimicen la identificación de los picos. Por todo lo anterior y dadas las características del INNN proponemos se de continuidad a esta línea de investigación.

XI. CONCLUSIONES:

Con significado estadístico se encontró que las relaciones Co/Cr en la cabeza del núcleo caudado, putamen y en la corteza occipital fueron mayores en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos y estos a su vez que los controles sanos.

La concentración de creatina en el putamen y corteza occipital y Naa en la corteza occipital y en fue menor en los pacientes sintomáticos que en los asintomáticos y que los controles sanos.

Los hallazgos no fueron, lo suficientemente concluyentes, por lo cual se deben seguir haciendo estudios en esta población de pacientes, la cual es muy abundante en el Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Ayudarse con programas que optimicen los espectros, localizando mejor los metabolitos en especial los de menor concentración.

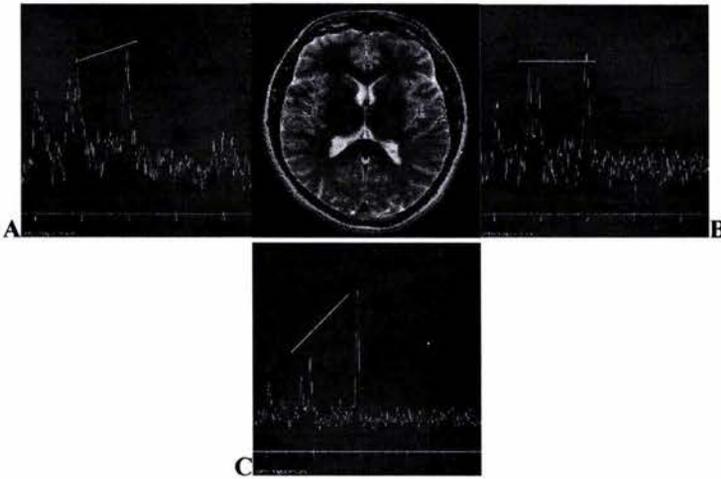
A diferencia de otros reportes no se observó la disminución de Naa en la cabeza del núcleo caudado y del putamen en pacientes con la EH, solo se encontró el aumento de la relación Co/Cr, en los pacientes sintomáticos. Tampoco se identificó la presencia de lactato ni de mio-inositol.

Este estudio pre-eliminar se suma a una pequeña lista de estudios con los mismos fines, siendo esta una de sus contribuciones.

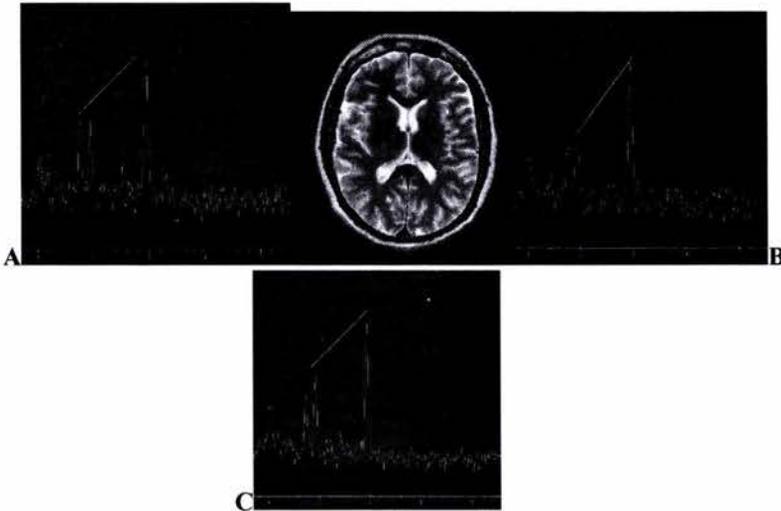
Consideramos necesario aumentar el número de sujetos estudiados, así como la posibilidad de formar sub-grupos por: tiempo de evolución, y tipo de sintomatología predominante (motora, cognoscitiva y conductual).

Por todo lo anterior y dadas las características del INNN proponemos se de continuidad a esta línea de investigación.

XII. CASOS:



Pacientes masculino de 32 años, madre con la enfermedad de Huntington, + al gen de la Huntingtina.



Femenina de 56 años, nueve hermanos, seis con la enfermedad de Huntington, negativa para la enfermedad.

- A. Cabeza del Núcleo Caudado izquierdo.**
- B. Putamen izquierdo.**
- C. Corteza Occipital.**

XIII. AGRADECIMIENTOS:

A mis amigos, compañeros, médicos adscritos y maestros:

Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz.

Dr. Alfonso Cerrato.

Dr. Alejandro Domínguez Brito.

Dr. Guillermo Valdivieso.

Dr. José Gavito Higuera.

Dr. Jorge Paz.

Dr. Iván Avila Murillo.

Dr. Ignacio Lugo.

Dr. Manuel S. Hernández G.

Dr. Jesús Rodríguez Carvajal.

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

Dra. Perla Salgado L.

Dr. Ramón Gutiérrez Alvarado.

Dr. Sergio Gómez-Llata Andrade.

Dra. Rossanne Pichardo E.

Dra. Tinajeros.

XIV. BIBLIOGRAFIA:

- * 1. Mario Méndez y Jeffrey L. Cummings. **A clinical Approach Demencia**. Third Edition 2003. 291-301 pag.
- * 2. Maria Elisa Alonso Vilatela. **Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez**. Enfermedad de Huntington. 2000
- * <http://www.red-farmamedica.com/spo/EnfermedaddeHuntington.htm>
- *3. Ross CA, Margolis RL, Rosenblatt A, Ranen NG, Becher MW, Aylward E. *Huntington disease and the related disorder, dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)*. *Medicine*. 1997; (76)5: 305-337
- * Christopher A. Rose, Russell L. Margolis, Adam Rosenblatt, "et al". Huntington Disease - and the Related Disorder, Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy (DRPLA). **Reviews in Molecular Medicine**. 1997, 5, 76: 305-338.
- * 4. Lara Alexandre Brandão y Romeu Cortes Dominguez. **Espectroscopia de Prótons do Encéfalo Principios e Aplicações**. 2002
- * 5. Scott W. Atlas. **RM de Cabeza y Columna**. 2004
- * 6. Castillo M. Lester Kwock and Surest K. Mukherji. Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy. **AJNR** 1996 17: 1-15
- * 8. Jaap Valk, Frederik Barkhof, Philip Scheltens. **Magnetic Resonance in Dementia**. 2002
- * 9. Sanchez-Pernaute R, Garcia-Segura JM, del Barrio Alba A, Viano J, de Yébenes JG. Clinical correlation of striatal 1H MRS changes in Huntington's disease. **Neurology**. 1999 Sep 11; 53(4):806-12
- * 10. Jenkins BG, Rosas HD, Chen YC, Makabe T, Myers R, MacDonald M, Rosen BR, Beal MF, Koroshetz WJ. 1H NMR spectroscopy studies of Huntington's disease: correlations with CAG repeat numbers. **Neurology**. 1998 May; 50(5):1357-65.
- * 11. Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A, Brandt J, Gourley LM, Liang K, Zhou H, Margolis RL, Ross CA. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. **Neurology**. 2004 Jul 13; 63(1):66-72.
- *12. Aylward EH, Codori AM, Barta PE, Pearlson GD, Harris GJ, Brandt J. Basal ganglia volume and proximity to onset in presymptomatic Huntington disease. **Arch Neurol**. 1996 Dec; 53(12):1293-6.